

審査報告書の修正表

[販売名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一般名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月25日、令和2年3月26日

令和2年10月20日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
13	20	PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月静脈内投与	PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月 <u>6</u> 静脈内投与
13	32	PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月静脈内投与	PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月 <u>6</u> 静脈内投与
16	3	KEYNOTE-021 試験 <u>13</u> の結果を踏まえ、	KEYNOTE-021 試験 <u>14</u> の結果を踏まえ、
16	6	██████████ <u>7</u> ██████████ ██████████	██████████ <u>8</u> ██████████ ██████████
16	10	IMpower150 試験 <u>6</u> 等の結果等を踏まえ、	IMpower150 試験 <u>7</u> 等の結果等を踏まえ、

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年10月20日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和元年12月25日、令和2年3月26日¹⁾
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与、ニボルマブ（遺伝子組換え）、イピリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和2年9月25日付け承認時に追加）

[用法及び用量]

¹⁾ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する①ニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与及び②ニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用化学療法との併用投与を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①令和元年12月25日及び②令和2年3月26日に行われた。

~~4~~ ＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

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

~~2~~ ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和2年9月25日付け承認時の変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年9月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg
- [一般名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和元年12月25日、令和2年2月27日、令和2年3月26日¹⁾
- [剤形・含量] 1バイアル（2 mL、10 mL、12 mL 又は 24 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg、100 mg、120 mg 又は 240 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 悪性黒色腫
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
(令和2年2月21日付け承認時から変更なし)
- [申請時の用法・用量] <悪性黒色腫>
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12カ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80 mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。
- <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

¹⁾ 切除不能な進行・再発のNSCLCに対する①NIVOとIPIとの併用投与、②NIVOとChemoとの併用投与及び③NIVOとIPIとChemoとの併用投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年12月25日、②令和2年2月27日及び③令和2年3月26日に行われた。

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

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

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

~~<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>~~

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

（令和 2 年 2 月 21 日付け承認時から下線部追加、取消線部削除）

- ② [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和元年 12 月 25 日、令和 2 年 3 月 26 日²⁾
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

[申請時の用法・用量] ~~4-~~ <根治切除不能な悪性黒色腫>

²⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する①NIVO と IPI との併用投与及び②NIVO と IPI と Chemo との併用投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年 12 月 25 日及び②令和 2 年 3 月 26 日に行われた。

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

2. <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	59
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	59

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

NIVO は、小野薬品工業株式会社及び米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化等を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

本邦では、NIVO は①2014年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、③2016年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、④2016年12月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、⑤2017年3月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」、⑥2017年9月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、⑦2018年8月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、⑧2020年2月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」及び「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」を効能・効果として承認されている。また、2018年8月に、上記①の効能・効果が「悪性黒色腫」に変更されている。

また、IPI は①2015年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、②2018年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。

なお、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する（i）NIVO/IPI 投与、（ii）NIVO/Chemo 投与及び（iii）NIVO/IPI/Chemo 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、申請日（それぞれ（i）令和元年12月25日、（ii）令和2年2月27日及び（iii）令和2年3月26日）は異なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 NIVO/IPI 投与について（上記 1.1 の（i））

Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与の国際共同第Ⅲ相試験（227 試験）のパート 1 が 2015 年 8 月から実施された。

本邦においては、227 試験のパート 1 への患者登録が 2015 年 11 月から開始された。

今般、227 試験のパート 1 を主要な試験成績として、NIVO については切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請、また、IPI については切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

米国では、227 試験を主要な試験成績として、2019 年 11 月に切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が行われ、2020 年 5 月にそれぞれ以下の効能・効果として承認された。

- NIVO

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express PD-L1 ($\geq 1\%$) as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

- IPI

YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express PD-L1 ($\geq 1\%$) as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

EU では、227 試験を主要な試験成績として、2018 年 4 月に切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が行われたが、GCP 調査において、227 試験の奏効率に係る中間解析後の複数回の試験計画変更に関する過程において、データの取扱いに不備があることが指摘されたこと等から、2020 年 1 月に取り下げられた。

なお、2020 年 7 月時点において、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与は、3 の国又は地域で承認されている。

1.2.2 NIVO/Chemo 投与について（上記 1.1 の (ii)）

Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした NIVO/Chemo 投与の国際共同第 III 相試験（227 試験）のパート 1 及びパート 2 がそれぞれ 2015 年 8 月及び 2015 年 11 月から実施された。

本邦においては、227 試験のパート 1 及びパート 2 への患者登録がそれぞれ 2015 年 11 月及び 2016 年 1 月から開始された。

今般、227 試験を主要な試験成績として、NIVO について切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/Chemo 投与の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、2020 年 7 月時点において、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/Chemo 投与が承認されている国又は地域はない。

1.2.3 NIVO/IPI/Chemo 投与について（上記 1.1 の (iii)）

Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした NIVO/IPI/Chemo 投与の国際共同第 III 相試験（9LA 試験）が 2015 年 11 月から実施された。

本邦においては、9LA 試験への患者登録が 2018 年 4 月から開始された。

今般、9LA 試験を主要な試験成績として、NIVO については切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI/Chemo 投与の用法・用量を追加する一変申請、また、IPI については切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI/Chemo 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

米国では、9LA 試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI/Chemo 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が 2020 年 2 月に行われ、2020 年 5 月にそれぞれ以下の効能・効果として承認された。

- NIVO :

OPDIVO, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

- IPI :

YERVOY, in combination with nivolumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

EUでは、9LA試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発のNSCLCに対するNIVO/IPI/Chemo投与に係るNIVO及びIPIの承認申請がそれぞれ2020年11月に行われ、現在審査中である。

なお、2020年7月時点において、切除不能な進行・再発のNSCLCに対するNIVO/IPI/Chemo投与は、5の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 PPK解析

国内臨床試験（01試験）、国際共同試験（026試験及び227試験）及び海外臨床試験（001試験、003試験、012試験、017試験、057試験、063試験、077試験、078試験及び568試験）で得られたNIVOのPKデータ（2,899例、12,457測定時点）に基づき、PPK解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）が実施された。当該解析の結果、227試験に組み入れられた日本人患者（62例）³⁾に、IPIとの併用で、NIVO 3 mg/kgをQ2W、NIVO 240 mgをQ2W又はNIVO 360 mgをQ3Wで投与した際のPKパラメータは表1のとおり予測された。日本人患者にNIVO 240 mgをQ2W及びNIVO 360 mgをQ3Wで投与した際の曝露量は、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで投与した際の曝露量と比較して高値を示すことが予測された。

³⁾ NIVO 3 mg/kgをQ2W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで投与された集団を抽出した。

表1 日本人患者におけるNIVOのPKパラメータ（予測値）

用法・用量	初回投与後			定常状態		
	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	56.2 (11.4)	24.6 (16.5)	14.8 (25.3)	116 (22.9)	76.3 (32.0)	57.8 (39.3)
240 mg Q2W	74.0 (19.3)	32.4 (19.5)	19.5 (27.0)	153 (27.9)	101 (36.5)	76.1 (44.1)
360 mg Q3W	111 (19.3)	40.9 (21.2)	21.4 (32.2)	183 (25.4)	101 (36.5)	67.6 (47.5)

幾何平均値（変動係数%）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、NIVOの臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す国内第I相試験1試験、国際共同第III相試験2試験及び海外第I相試験1試験の計4試験が提出された。また、参考資料として、表2に示す海外第II相試験1試験及び海外第IIIb/IV相試験1試験の計2試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	04試験	I	切除不能な進行・再発のNSCLC患者	①6 ②6 ③6 ④6	①CDDP/GEMとの併用でNIVOを4サイクル投与後、NIVOを投与 ②CDDP/PEMとの併用でNIVOを4サイクル投与後、PEMとの併用でNIVOを投与 ③CBDCA/PTX/BVとの併用でNIVOを6サイクル投与後、BVとの併用でNIVOを投与 ④DTXとの併用でNIVOを投与	PK 安全性 忍容性
	国際共同	9LA試験	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	①361 ②358	① (i) CBDCA/PTXとの併用でNIVO/IPIを2サイクル投与後にNIVO/IPIを投与、又は(ii)白金製剤/PEMとの併用でNIVO/IPIを2サイクル投与後、NIVO/IPIを投与 ② (i) CBDCA/PTXを4サイクル投与、又は(ii)白金製剤/PEMを4サイクル投与後、PEMを投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		227 試験	III	<p><パート 1a> PD-L1 陽性 (PD-L1 ≥ 1%) の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p><パート 1b> PD-L1 陰性 (PD-L1 < 1%) の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p> <p><パート 2> 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</p>	<p><パート 1a> ①396 ②396 ③397</p> <p><パート 1b> ①187 ②177 ③186</p> <p><パート 2> ①377 ②378</p>	<p><パート 1a> ①NIVO/IPI 投与 ②NIVO 投与 ③ (i) 白金製剤/GEM を 4 サイクル投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を 4 サイクル投与した後、PEM を投与</p> <p><パート 1b> ①NIVO/IPI 投与 ② (i) 白金製剤/GEM との併用で NIVO を 4 サイクル投与後、NIVO を投与、又は (ii) 白金製剤/PEM との併用で NIVO を 4 サイクル投与後、PEM との併用で NIVO を投与 ③ (i) 白金製剤/GEM を 4 サイクル投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を 4 サイクル投与後、PEM を投与</p> <p><パート 2> ① (i) CBDCA/PTX との併用で NIVO を 4 サイクル投与後、NIVO を投与、又は (ii) 白金製剤/PEM との併用で NIVO を 4 サイクル投与後、PEM との併用で NIVO を投与 ② (i) CBDCA/PTX を 4 サイクル投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を 4 サイクル投与後、PEM を投与</p>	有効性 安全性
	海外	012 試験	I	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<p>①24 ②25 ③31 ④40 ⑤38 ⑥39 ⑦12 ⑧15 ⑨15 ⑩14</p>	<p>①～⑩については 3 週間を 1 サイクルとして</p> <p>①NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 サイクル静脈内投与後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与</p> <p>②NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 サイクル静脈内投与後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与</p> <p>③NIVO 1 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 サイクル静脈内投与後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与</p> <p>④NIVO 1 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与</p> <p>⑤NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q12W で静脈内投与</p> <p>⑥NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与</p> <p>⑦CDDP/GEM との併用で NIVO 10 mg/kg を 4 サイクル投与後、NIVO 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> <p>⑧CDDP/PEM との併用で NIVO 10 mg/kg を 4 サイクル投与後、NIVO 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> <p>⑨CBDCA/PTX との併用で NIVO 10 mg/kg を 4 サイクル投与後、NIVO 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p> <p>⑩CBDCA/PTX との併用で NIVO 5 mg/kg を 4 サイクル投与後、NIVO 5 mg/kg を Q3W で静脈内投与</p>	安全性 忍容性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	568試験	II	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	<パート1> 288 <パート2> 36	<パート1> NIVO/IPIを投与 <パート2> (i) CBDCA/PTXとの併用でNIVO/IPIを2サイクル投与後、NIVO/IPIを投与、又は(ii)白金製剤/PEMとの併用でNIVO/IPIを2サイクル投与後、NIVO/IPIを投与	有効性 安全性 忍容性
		817試験	IIIb/ IV	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	<コホート1> 391	NIVO/IPIを投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表3のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表3 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
BV ^{*2}	BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与
CBDCA/PTX ^{*1}	3週間を1サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² を静脈内投与
CBDCA/PTX/BV ^{*2}	3週間を1サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量、PTX 200 mg/m ² 及び BV 15 mg/kg を静脈内投与
CDDP/GEM	04試験：3週間を1サイクルとして、CDDP 80 mg/m ² を第1日目並びに GEM 1,250 mg/m ² を第1及び8日目に静脈内投与 012試験：3週間を1サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第1日目並びに GEM 1,250 mg/m ² を第1及び8日目に静脈内投与
CDDP/PEM ^{*2}	3週間を1サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を静脈内投与
DTX	DTX 75 mg/m ² を Q3W で静脈内投与
NIVO	04試験：NIVO 10 mg/kg を Q3W で静脈内投与 227試験パート1a：NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与 227試験パート1b及びパート2：NIVO 360 mg を Q3W で静脈内投与
NIVO/IPI	9LA試験：NIVO 360 mg を Q3W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 227試験パート1a及びパート1b：NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 568試験パート1：NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 568試験パート2：NIVO 360 mg を Q3W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 817試験：NIVO 240 mg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与
PEM ^{*2}	PEM 500 mg/m ² を Q3W で静脈内投与
白金製剤/GEM ^{*1}	3週間を1サイクルとして、(i) CDDP 75 mg/m ² を第1日目並びに GEM 1,000 若しくは 1,250 mg/m ² を第1及び8日目に、又は(ii) CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第1日目並びに GEM 1,000 mg/m ² を第1及び8日目に静脈内投与。
白金製剤/PEM ^{*2}	3週間を1サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 若しくは AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PEM 500 mg/m ² を静脈内投与

*1：SQ-NSCLC患者に投与された、*2：NSQ-NSCLC患者に投与された

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第I相試験 (CTD 5.3.3.2-1：04試験<2013年4月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■■月■■日]>)

切除不能な進行・再発のNSCLC患者⁴⁾ (目標症例数：24例)を対象に、NIVO/Chemo投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された。

⁴⁾ アームA～Cは化学療法歴のない患者、アームDは化学療法歴のある患者が対象とされた。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① アーム A: CDDP/GEMとの併用でNIVO 10 mg/kgを最大4サイクル静脈内投与した後、NIVO 10 mg/kgを静脈内投与
- ② アーム B: CDDP/PEMとの併用でNIVO 10 mg/kgを最大4サイクル静脈内投与した後、PEMとの併用でNIVO 10 mg/kgを静脈内投与
- ③ アーム C: CBDCA/PTX/BVとの併用でNIVO 10 mg/kgを最大6サイクル静脈内投与した後、BVとの併用でNIVO 10 mg/kgを静脈内投与
- ④ アーム D: DTXとの併用でNIVO 10 mg/kgを静脈内投与

本試験に登録された24例（アーム A: 6例、アーム B: 6例、アーム C: 6例、アーム D: 6例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第1サイクル～第2サイクル第1日目までの22日間はDLT評価期間とされた。その結果、アーム Aの1/6例（Grade 3のALT増加）にDLTが認められ、アーム B～DにはDLTは認められず、化学療法との併用におけるNIVO 10 mg/kgの忍容性が確認された。

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

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 9LA 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ日: 2019年10月3日]>）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者⁵⁾（目標症例数：700例）を対象に、NIVO/IPI/Chemo投与とChemoの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む19カ国、103施設で実施された。

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

- ① NIVO/IPI/Chemo群：3週間を1サイクルとして、（i）CBDCA/PTXとの併用でNIVO 360 mgをQ3W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで最大2サイクル静脈内投与した後、NIVO 360 mgをQ3W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで最長24カ月間静脈内投与、又は（ii）白金製剤/PEMとの併用でNIVO 360 mgをQ3W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで最大2サイクル静脈内投与した後に、NIVO 360 mgをQ3W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで最長24カ月静脈内投与
- ② Chemo群：3週間を1サイクルとして、（i）CBDCA/PTXを最大4サイクル静脈内投与、又は（ii）白金製剤/PEMを最大4サイクル静脈内投与した後に、PEMを静脈内投与

本試験に登録され、無作為化された719例（NIVO/IPI/Chemo群361例、Chemo群358例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はNIVO/IPI/Chemo群22例、Chemo群28例）。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった12例（NIVO/IPI/Chemo群3例、Chemo群9例）を除く707例（NIVO/IPI/Chemo群358例、Chemo群349例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はNIVO/IPI/Chemo群22例、Chemo群28例）。

⁵⁾ EGFR 遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者は除外された。また、NSQ-NSCLC患者のうちEGFR遺伝子変異の有無が不明の患者も除外された。

本試験の主要評価項目として OS が設定された。試験開始当初は目標症例数を 420 例と設定し、有効性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画され、OS の 1 回目及び 2 回の中間解析並びに最終解析は、それぞれ 163、198 及び 233 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。その後、IMpower150 試験⁶⁾の結果を踏まえ、本試験における OS の推定ハザード比を 0.65 から 0.70 に変更したため、目標症例数が 700 例に変更された（治験実施計画書改訂第 ■ 版（20■年 ■ 月 ■ 日付け））。さらに、

⁷⁾ ことから、OS の中間解析は 1 回のみ実施することとされ、OS の中間解析及び最終解析は、それぞれ約 322 及び約 402 件のイベントが確認された時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 ■ 版（20■年 ■ 月 ■ 日付け））。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 4 及び図 1 のとおりであり、Chemo 群に対する NIVO/IPI/Chemo 群の優越性が示された。

表4 OSの中間解析結果（ITT集団、2019年10月3日データカットオフ）

	NIVO/IPI/Chemo 群	Chemo 群
例数	361	358
イベント数 (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.1 [13.2, 16.2]	10.7 [9.5, 12.5]
ハザード比 [96.71%CI] ^{*1}		0.69 [0.56, 0.87]
p 値 (両側) ^{*2}		0.0006

*1：組織型（SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC）、性別（男性、女性）及び PD-L1 発現状況（1%以上、1%未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：組織型（SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC）、性別（男性、女性）及び PD-L1 発現状況（1%以上、1%未満）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0329

⁶⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、アテゾリズマブ/CBDCA/PTX 投与又はアテゾリズマブ/CBDCA/PTX/BV 投与と CBDCA/PTX/BV 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験。

⁷⁾

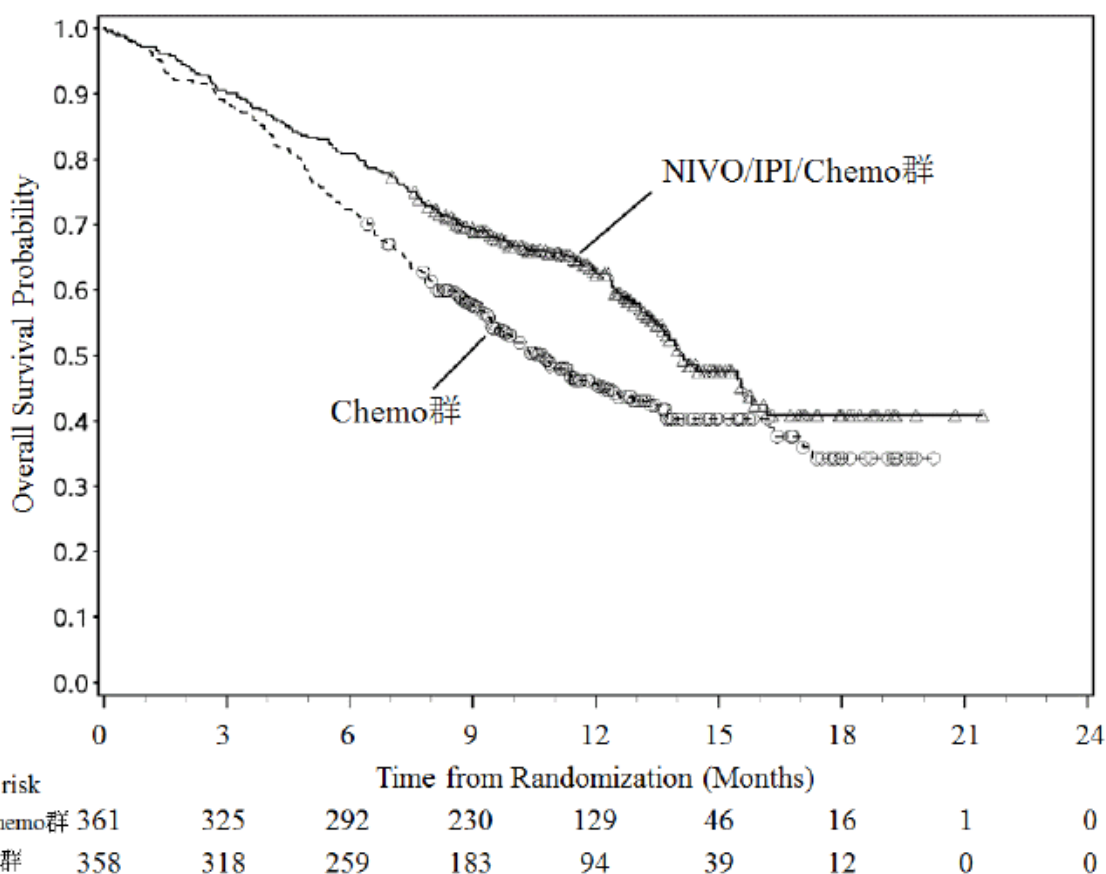


図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2019年10月3日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、NIVO/IPI/Chemo群で40/358例(11.2%)、Chemo群で42/349例(12.0%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はChemo群2例であった)。疾患進行による死亡(NIVO/IPI/Chemo群30例、Chemo群28例)を除く患者の死因は、NIVO/IPI/Chemo群で敗血症2例、急性腎障害、血小板減少症、下痢、血栓症、心肺停止、呼吸不全、全身健康状態悪化/悪性新生物進行及び死亡各1例、Chemo群で呼吸不全2例、敗血症、貧血、汎血球減少症、肺敗血症、発熱性好中球減少症、肺結核、尿路感染、血栓症、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、心血管不全及び突然死各1例であった。このうち、NIVO/IPI/Chemo群の敗血症、急性腎障害、血小板減少症、下痢及び全身健康状態悪化各1例、Chemo群の呼吸不全、敗血症、貧血、汎血球減少症、肺敗血症、発熱性好中球減少症及び突然死各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における有害事象による死亡はChemo群の突然死1例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 227 試験 : パート1<2015年8月~実施中 [データカットオフ日 : 2019年7月2日]>、パート2<2019年7月~実施中 [データカットオフ日 : 2019年7月2日]>)

国際共同第Ⅲ相試験として、パート1a、パート1b及びパート2がそれぞれ以下のとおり実施された。
<パート1a>

化学療法歴のない PD-L1 陽性 (PD-L1 \geq 1%)⁸⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁵⁾ (目標症例数: 1,200 例) を対象に、NIVO/IPI 投与又は NIVO 単独投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 32 の国又は地域、239 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ下記のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① NIVO/IPI 群: NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で最長 24 カ月間静脈内投与
- ② NIVO 群: NIVO 240 mg を Q2W で最長 24 カ月間静脈内投与
- ③ Chemo 群: 3 週間を 1 サイクルとして、(i) 白金製剤/GEM を最大 4 サイクル静脈内投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、PEM を静脈内投与

<パート 1b>

化学療法歴のない PD-L1 陰性 (PD-L1<1%)⁹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁵⁾ (目標症例数: 540 例) を対象に、NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 32 の国又は地域、239 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ下記のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① NIVO/IPI 群: NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で最長 24 カ月間静脈内投与
- ② NIVO/Chemo 群: 3 週間を 1 サイクルとして、(i) 白金製剤/GEM との併用で NIVO 360 mg を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、NIVO 360 mg を最長 24 カ月間静脈内投与、又は (ii) 白金製剤/PEM との併用で NIVO 360 mg を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月⁶⁾ 静脈内投与
- ③ Chemo 群: 3 週間を 1 サイクルとして、(i) 白金製剤/GEM を最大 4 サイクル静脈内投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、PEM を静脈内投与

<パート 2>

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁵⁾ (目標症例数: 750 例) を対象に、NIVO/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 31 の国又は地域、192 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ下記のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① NIVO/Chemo 群: 3 週間を 1 サイクルとして、(i) CBDCA/PTX との併用で NIVO 360 mg を最大 4 サイクル静脈内投与した後、NIVO 360 mg を最長 24 カ月間静脈内投与、又は (ii) 白金製剤/PEM との併用で NIVO 360 mg を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、PEM との併用で NIVO 360 mg を最長 24 カ月⁶⁾ 静脈内投与
- ② Chemo 群: 3 週間を 1 サイクルとして、(i) CBDCA/PTX を最大 4 サイクル静脈内投与、又は (ii) 白金製剤/PEM を最大 4 サイクル静脈内投与した後に、PEM を静脈内投与

⁸⁾ 腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められた腫瘍細胞の割合が 1%以上と定義された。

⁹⁾ 腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められた腫瘍細胞の割合が 1%未満と定義された。

パート 1a に登録され、無作為化された 1,189 例 (NIVO/IPI 群 396 例、NIVO 群 396 例、Chemo 群 397 例) 全例がパート 1a における ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 41 例、NIVO 群 38 例、Chemo 群 48 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 20 例 (NIVO/IPI 群 5 例、NIVO 群 5 例、Chemo 群 10 例) を除く 1,169 例 (NIVO/IPI 群 391 例、NIVO 群 391 例、Chemo 群 387 例) がパート 1a における安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 41 例、NIVO 群 37 例、Chemo 群 47 例)。

パート 1b に登録され、無作為化された 550 例 (NIVO/IPI 群 187 例、NIVO/Chemo 群 177 例、Chemo 群 186 例) 全例がパート 1b における ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 25 例、NIVO/Chemo 群 25 例、Chemo 群 29 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 10 例 (NIVO/IPI 群 2 例、NIVO/Chemo 群 5 例、Chemo 群 3 例) を除く 540 例 (NIVO/IPI 群 185 例、NIVO/Chemo 群 172 例、Chemo 群 183 例) がパート 1b における安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 25 例、NIVO/Chemo 群 25 例、Chemo 群 29 例)。

パート 2 に登録され、無作為化された 755 例 (NIVO/Chemo 群 377 例、Chemo 群 378 例) 全例がパート 2 における ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 26 例、Chemo 群 37 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 9 例 (NIVO/Chemo 群 2 例、Chemo 群 7 例) を除く 746 例 (NIVO/Chemo 群 375 例、Chemo 群 371 例) がパート 2 における安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/Chemo 群 26 例、Chemo 群 37 例)。

本試験の有効性評価においては、パート 1 及びパート 2 において有意水準両側 0.05 で独立した仮説検定を実施することとされた。

本試験のパート 1 の主要評価項目として、試験開始当初は RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS が設定された。また、パート 1a における NIVO/IPI 群及び NIVO 群と Chemo 群、並びにパート 1b における NIVO/IPI 群 (NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与) 並びに NIVO 1 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与群¹⁰⁾ と Chemo 群について PFS 及び OS を比較する計画とされ、目標症例数はパート 1a 及びパート 1b いずれも 990 例とされた。しかしながら、012 試験の結果から、①NIVO 1 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与と比較して NIVO/IPI 投与 (NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与) の高い有効性が示唆されたこと、並びに②227 試験のパート 1b の対象患者における NIVO/Chemo 投与の有効性が示唆されたことから、以下の変更がなされた (治験実施計画書改訂第 1 版 (2015 年 10 月 21 日付け))。

- パート 1b において、NIVO 1 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg の併用投与群の登録は中止された。
- パート 1b に NIVO/Chemo 群が追加された。
- パート 1b の主要評価の対象は NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群と Chemo 群との比較に変更された。

なお、227 試験のパート 1b において、NIVO/Chemo 群は試験開始後に追加されたものの、NIVO/Chemo 群に最初の患者が組み入れられるまでに NIVO/IPI 群及び Chemo 群に組み入れられた患者はいずれも 10 例のみであったこと等を考慮し、227 試験の NIVO/Chemo 群及び Chemo 群に組み入れられた患者全体が解析対象とされた。その後、①KEYNOTE-024 試験¹¹⁾ の結果より、PD-L1 $\geq 50\%$ の患者に対して NIVO を

¹⁰⁾ 用法・用量は NIVO 1 mg/kg Q3W 及び IPI 1 mg/kg Q3W を 4 回静脈内投与後に、NIVO 240 mg Q2W を静脈内投与することとされた。

¹¹⁾ 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS $\geq 50\%$) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としてペムブロリズマブと標準的な化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験。

含む治療による OS の延長効果が期待されたこと、②026 試験¹²⁾ の結果より、PD-L1 \geq 1%の患者に対して NIVO 単独投与による OS の延長効果が期待できないと考えられたこと、及び③KEYNOTE-021¹³⁾ の結果より、PD-L1 阻害剤と化学療法との併用投与による有効性は PFS によって十分に評価することが可能と考えられたことから、以下の変更がなされた（治験実施計画書改訂第 2 版（2016 年 11 月 17 日付け））。

<パート 1a>

- 主要評価項目は OS のみに変更された。
- 主要評価の対象が、PD-L1 \geq 1%の患者から PD-L1 \geq 50%の患者に変更された。
- 主要評価として、NIVO 群と Chemo 群の比較は実施しないこととされ、NIVO/IPI 群と Chemo 群の比較のみを実施することとされた。
- 目標症例数が 990 例から 1,200 例に変更された。

<パート 1b>

- 主要評価項目は PFS のみに変更された。
- 主要評価として、NIVO/IPI 群と Chemo 群の比較は実施しないこととされ、NIVO/Chemo 群と Chemo 群の比較のみを実施することとされた。
- 目標症例数は 990 例から 540 例に変更された。

さらに、①568 試験の結果より、PD-L1 \geq 1%の患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性が期待されたこと及び②568 試験の部分集団解析の結果より、TMB-High を有する患者において NIVO/IPI 投与の有効性が期待されたことから以下の変更がなされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2017 年 10 月 5 日付け））。

- パート 1a の主要評価の対象は、PD-L1 \geq 50%の患者から PD-L1 \geq 1%の患者に変更された。
- パート 1b の主要評価項目とされた NIVO/Chemo 群と Chemo 群における PFS の比較は副次評価項目に変更された。
- パート 1 全体の主要評価項目として (i) パート 1a 及びパート 1b の NIVO/IPI 群を統合した集団のうち TMB-High を有する患者集団と、(ii) パート 1a 及びパート 1b の Chemo 群を統合した集団のうち TMB-High を有する患者集団における PFS の比較を設定した。

本試験のパート 1 全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるように調整することとし、①PD-L1 に係る解析、②TMB に係る解析及び③パート 1a の奏効率¹⁴⁾ に係る解析における有意水準をそれぞれ 0.0249（両側）、0.025（両側）及び 0.0001（両側）と設定した上で、①及び②についてはそれぞれ図 2 に示す階層的手順に従って検定を行うこととされた（図 2）。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた（以降、本審査報告書では本試験のパート 1 のうち PD-L1 に係る有効性の結果についてのみ記載する）。

¹²⁾ 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (PD-L1 \geq 1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として NIVO と標準的な化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験。

¹³⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、ペムプロリズマブ、CBDCA 及び PEM の併用投与と CBDCA と PEM との併用投与の有効性及び安全性を比較すること等を目的とした海外第 I / II 相試験。

¹⁴⁾ 奏効率について、正式な検定としてではなく記述的な位置付けの解析として実施された。

PD-L1の階層 $\alpha=0.0249$ (両側)	TMBの階層 $\alpha=0.025$ (両側)
1. 主要評価項目： PD-L1 $\geq 1\%$ におけるNIVO/IPIとChemoのOSの比較 (パート1a)	1. 主要評価項目： TMB $\geq 10/Mb$ におけるNIVO/IPIとChemoのPFSの比較 (パート1a及びパート1bの併合)
2. 副次評価項目： PD-L1 $< 1\%$ におけるNIVO/ChemoとChemoのPFSの比較 (パート1b)	2. 副次評価項目： TMB $\geq 13/Mb$ かつPD-L1 $\geq 1\%$ におけるNIVOとChemoのPFSの比較 (パート1a)
3. 副次評価項目： PD-L1 $< 1\%$ におけるNIVO/ChemoとChemoのOSの比較 (パート1b)	3. 副次評価項目： TMB $\geq 10/Mb$ におけるNIVO/IPIとChemoのOSの比較 (パート1a及びパート1bの併合)
4. 副次評価項目： PD-L1 $\geq 50\%$ におけるNIVOとChemoのOSの比較 (パート1a)	4. 副次評価項目： TMB $\geq 13/Mb$ かつPD-L1 $\geq 1\%$ におけるNIVOとChemoのOSの比較 (パート1a)

図2 パート1のOS及びPFSに関する検定手順及び有意水準(両側)の割当て

本試験のパート2の主要評価項目としてOSが設定された。本試験のパート2の開始当初は、主要解析対象をITT集団、目標症例数を480例と設定し、有効性評価を目的とした2回の中間解析を実施する計画とされた。しかしながら、KEYNOTE-021試験¹⁴⁾の結果を踏まえ、本試験のパート2の対象患者においてPD-L1阻害剤と化学療法の併用によるOSの延長効果は当初の想定よりも小さいと考えたことから、目標症例数は750例に変更された(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。その後、

ことから、有効性評価を目的とした中間解析は2回ではなく1回のみ実施することとされ、OSの中間解析及び最終解析は、それぞれ約338件及び約398件のイベントが観察された時点で実施することとされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。さらに、IMpower150試験⁷⁾等の結果等を踏まえ、

ことから、主要評価の対象をNSQ-NSCLC患者集団、副次評価の対象をITT集団とすることとされ、OSの中間解析及び最終解析は、NSQ-NSCLC集団において、それぞれ約230件及び約311件のイベントが観察された時点で実施することとされた(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。

本試験のパート2全体の第一種の過誤確率が両側0.05に制御されるように調節し、階層的な検定手順により主要評価項目であるNSQ-NSCLC集団におけるOSについて統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目であるITT集団におけるOSについても解析を実施する計画とされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされたパート1aにおけるOSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は表5及び図3のとおりであり、Chemo群に対するNIVO/IPI群の優越性が示された。

表5 OSの最終解析結果 (パート1a、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	396	397
イベント数 (%)	258 (65.2)	298 (75.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.1 [15.0, 20.1]	14.9 [12.7, 16.7]
ハザード比 [97.72%CI] *1		0.79 [0.65, 0.96]
p 値 (両側) *2		0.0066

*1: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0228

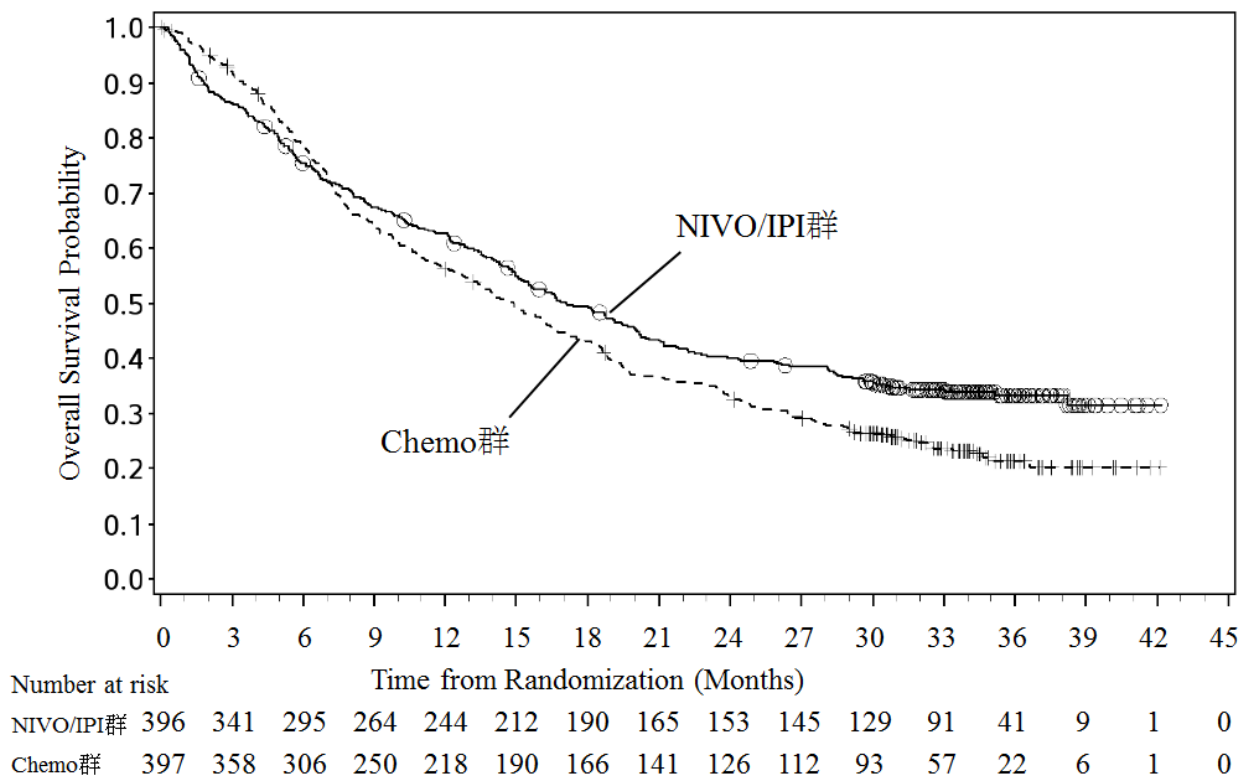


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (パート1a、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ)

また、副次評価項目の一つであり、階層的な検定手順に従って評価された、パート1bにおけるRECIST v.1.1に基づくBICR判定によるPFSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は表6及び図4のとおりであり、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が示された。

表6 PFSの最終解析結果 (パート1b、ITT集団、BICR判定、2019年7月2日データカットオフ)

	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	177	186
イベント数 (%)	146 (82.5)	151 (81.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.6 [4.6, 6.9]	4.7 [4.2, 5.6]
ハザード比 [97.72%CI] *1		0.73 [0.56, 0.95]
p 値 (両側) *2		0.0070

*1: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0228

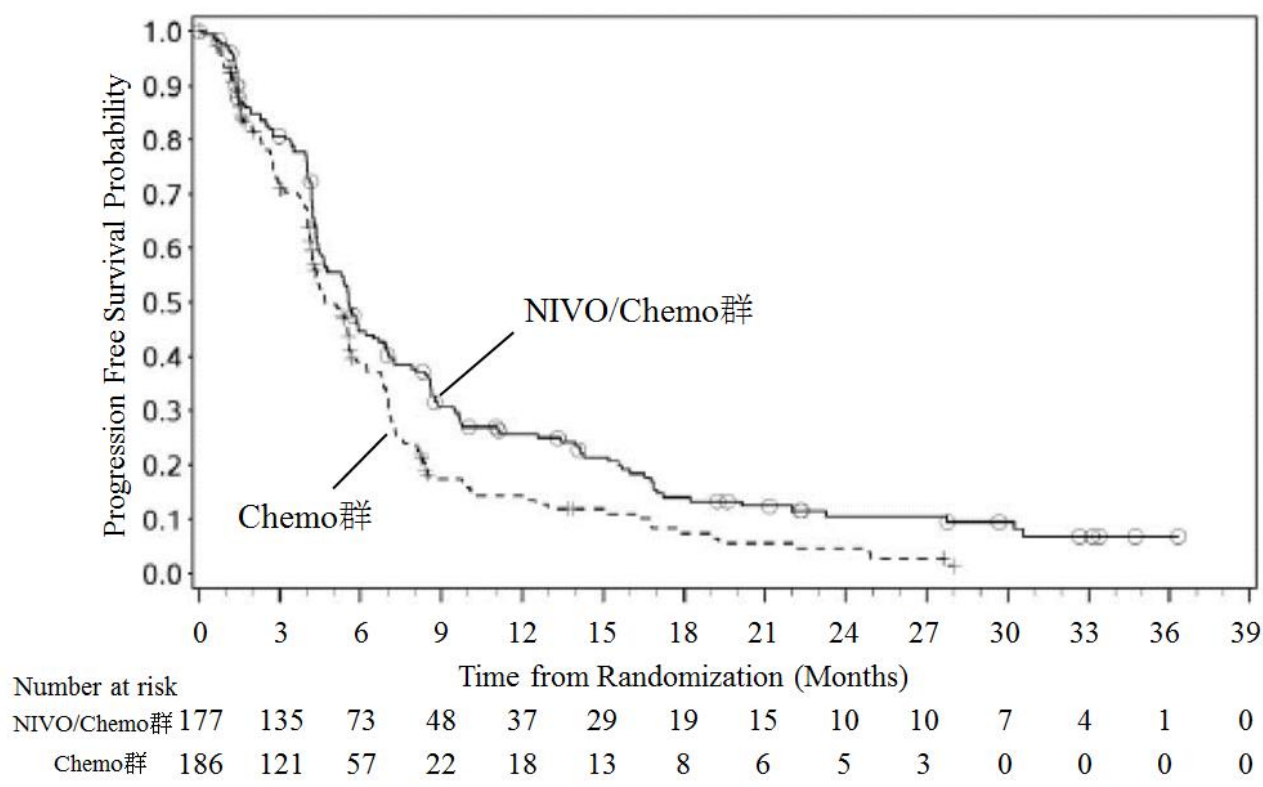


図4 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（パート1b、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ）

パート2における主要評価項目とされた、NSQ-NSCLC集団におけるOSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は表7及び図5のとおりであり、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性は検証されなかった。

表7 OSの最終解析結果（パート2、NSQ-NSCLC集団、2019年7月2日データカットオフ）

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	270	273
イベント数 (%)	156 (57.8)	164 (60.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.8 [15.7, 23.2]	15.6 [13.0, 18.4]
ハザード比 [95.62%CI] *1	0.86 [0.69, 1.08]	
p値 (両側) *2	0.1859	

*1 : PD-L1発現状況（1%以上、1%未満）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2 : PD-L1発現状況（1%以上、1%未満）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0438

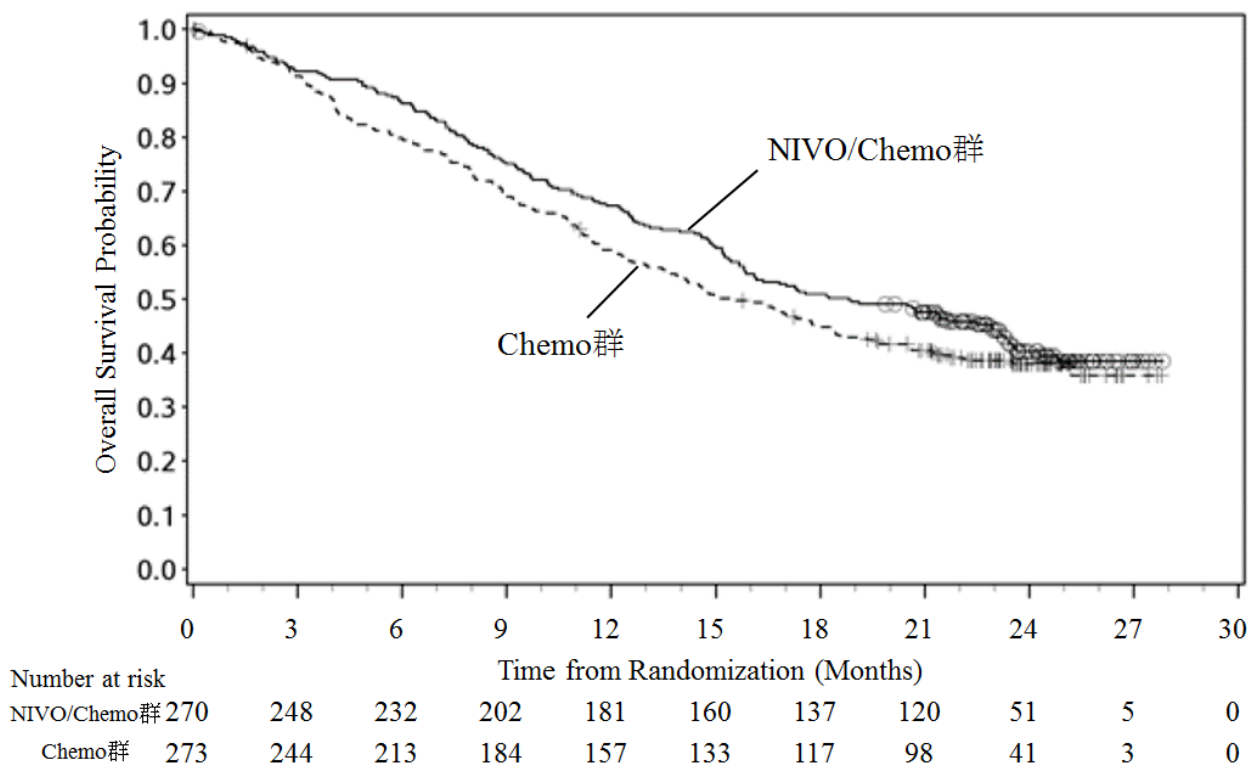


図5 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（パート2、NSQ-NSCLC集団、2019年7月2日データカットオフ）

安全性について、パート1aにおける治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、NIVO/IPI群で55/391例（14.1%）、NIVO群で51/391例（13.0%）、Chemo群で21/387例（5.4%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はいずれの群においても認められなかった）。疾患進行による死亡（NIVO/IPI群36例、NIVO群31例、Chemo群11例）を除く患者の死因は、NIVO/IPI群で肺炎3例、肺臓炎及び突然死各2例、心筋炎、憩室穿孔、呼吸不全、敗血症性ショック、塞栓症、心タンポナーデ、肺塞栓症、腎不全、ウイルス性肺炎、急性心不全、脳血管発作及び心筋梗塞各1例、NIVO群で突然死5例、肺炎3例、肺敗血症2例、肺臓炎、心肺不全、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、敗血症、呼吸不全、敗血症性ショック、心停止、出血性卒中及び死亡各1例、Chemo群で敗血症及び肺炎各2例、脳梗塞、血小板減少症、咯血、急性呼吸不全、気胸及び心筋梗塞各1例であった。このうち、NIVO/IPI群の肺臓炎2例、心筋炎1例、NIVO群の肺臓炎1例、Chemo群の敗血症2例、脳梗塞及び血小板減少症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート1bにおける治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、NIVO/IPI群で20/185例（10.8%）、NIVO/Chemo群で17/172例（9.9%）、Chemo群で16/183例（8.7%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はNIVO/IPI群1例であった）。疾患進行による死亡（NIVO/IPI群12例、NIVO/Chemo群9例、Chemo群5例）を除く患者の死因は、NIVO/IPI群で心筋梗塞2例、ショック、心タンポナーデ、急性心筋梗塞、高血糖、肺感染及び心不全各1例、NIVO/Chemo群で悪性新生物進行/肺感染、血液量減少性ショック、汎血球減少症、尿路感染、心肺停止、心不全、脳血管発作及び突然死各1例、Chemo群で不明3例、肺炎/呼吸不全/敗血症性ショック、好中球減少性敗血症、呼吸不全、敗血症性ショック、肺浸潤、慢性閉塞性肺疾患、死亡及び突然死各1例であった。このうち、NIVO/IPI群のショック及び心タンポナーデ各1例、NIVO/Chemo群の血液量減少性ショック及び汎血球減少症各1例、Chemo群の好中球減少性敗血

症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡はNIVO/IPI群のショック1例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

パート2における治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、NIVO/Chemo群で35/375例（9.3%）、Chemo群で24/371例（6.5%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はNIVO/Chemo群1例及びChemo群1例であった）。疾患進行による死亡（NIVO/Chemo群16例、Chemo群15例）を除く患者の死因は、NIVO/Chemo群で呼吸不全及び突然死各3例、汎血球減少症及び心筋炎各2例、憩室穿孔、肺臓炎、肺出血、肺塞栓症、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心不全及び肺炎各1例、Chemo群で肺感染、大腸穿孔、心原性ショック、腸管虚血、頭蓋内出血、アシドーシス、上部消化管出血、心停止及び突然死各1例であった。このうち、NIVO/Chemo群の汎血球減少症及び心筋炎各2例、憩室穿孔及び肺臓炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡はNIVO/Chemo群1例の心不全1例であり、治験薬との因果関係が否定された）。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：012 試験<2011年12月～実施中 [データカットオフ日：2016年9月19日]>）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標患者数：350 例）を対象に、NIVO/IPI 投与、NIVO/Chemo 投与等¹⁵⁾の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 11 施設で実施された（以下、本審査報告書では NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与についてのみ記載する）。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され¹⁶⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ① コホートGH：NIVO 1 mg/kg及びIPI 3 mg/kgをQ3Wで4回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで静脈内投与
- ② コホートIJ：NIVO 3 mg/kg及びIPI 1 mg/kgをQ3Wで4回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで静脈内投与
- ③ コホートN：NIVO 1 mg/kg及びIPI 1 mg/kgをQ3Wで4回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kgをQ2Wで静脈内投与
- ④ コホートO：NIVO 1 mg/kgをQ2W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで静脈内投与
- ⑤ コホートP：NIVO 3 mg/kgをQ2W及びIPI 1 mg/kgをQ12Wで静脈内投与
- ⑥ コホートQ：NIVO 3 mg/kgをQ2W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで静脈内投与
- ⑦ コホート A10：CDDP/GEM との併用で NIVO 10 mg/kg を最大 4 サイクル静脈内投与した後、NIVO 10 mg/kg を静脈内投与
- ⑧ コホート B10：CDDP/PEM との併用で NIVO 10 mg/kg を最大 4 サイクル静脈内投与した後、PEM との併用で NIVO 10 mg/kg を静脈内投与
- ⑨ コホート C10：CBDCA/PTX との併用で NIVO 10 mg/kg を最大 4 サイクル静脈内投与した後、NIVO 10 mg/kg を静脈内投与

¹⁵⁾ ①～⑩の他、NIVO と BV 又はエルロチニブとの併用投与、化学療法後の維持療法としての NIVO 単独投与、脳転移を有する患者に対する NIVO 単独投与のコホートが設定された。

¹⁶⁾ ①及び②はそれぞれ SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者を対象とする別コホートが設定され、⑦及び⑧はそれぞれ SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者が対象とされ、他のコホートは NSCLC 患者が対象とされた。

- ⑩ コホート C5 : CBDCA/PTX との併用で NIVO 5 mg/kg を最大 4 サイクル静脈内投与した後、NIVO 5 mg/kg を静脈内投与

本試験に登録された 253 例 (①24 例、②25 例、③31 例、④40 例、⑤38 例、⑥39 例、⑦12 例、⑧15 例、⑨15 例、⑩14 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

NIVO/IPI 投与については DLT に基づく忍容性評価は実施されなかった。

NIVO/Chemo 投与については第 1~2 サイクルまでの 6 週間が DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず NIVO/Chemo 投与の忍容性が確認された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、13/253 例 (5.1%) (①2/24 例 (8.3%)、②3/25 例 (12.0%)、③1/31 例 (3.2%)、④1/40 例 (2.5%)、⑤4/38 例 (10.5%)、⑥2/39 例 (5.1%)) に認められた。疾患進行による死亡 (①1 例、②2 例、③1 例、⑤3 例、⑥2 例) を除く患者の死因は、①呼吸不全 1 例、②肺出血 1 例、④肺出血 1 例、⑤急性呼吸不全 1 例であり、うち、①呼吸不全 1 例及び②肺出血 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 568 試験 : パート 1 <2016 年 2 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >、パート 2 <2016 年 2 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

海外第Ⅱ相試験として、パート 1 及びパート 2 がそれぞれ以下のとおり実施された。

<パート 1>

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 30 施設で実施された。

<パート 2>

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、NIVO/IPI/Chemo 投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験のパート 1 及びパート 2 に登録され、治験薬が投与されたそれぞれ 288 例及び 36 例が安全性の解析対象とされた。

パート 1 における、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、34/288 例 (11.8%) に認められた。疾患進行による死亡 15 例を除く患者の死因は、肺炎 3 例、敗血症、急性呼吸不全、呼吸不全及び突然死各 2 例、肺臓炎、不整脈、急性冠動脈症候群、血液量減少性ショック、呼吸困難、好中球減少性敗血症、成長障害及びびくも膜下出血各 1 例であり、うち、肺臓炎及び不整脈各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

パート 2 における、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、4/36 例 (11.1%) に認められた。疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、突然死、心停止及び頭蓋内出血各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 817 試験 <20 年 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としてNIVO/IPI投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験のコホートAが、海外68施設で実施された。（以下、本審査報告書では、817試験についてはコホートAについてのみ記載する）。

本試験に登録され治験薬の投与を受けた391例が安全性の解析対象とされた。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、49/391 例（12.5%）に認められた。疾患進行による死亡 34 例を除く患者の死因は、突然死 4 例、心不全、ギラン・バレー症候群、脳血管発作、心筋梗塞、気道感染、塞栓症、尿路性敗血症、敗血症性ショック、冠動脈硬化症、不整脈及び死亡各 1 例であり、うち、心不全及びギラン・バレー症候群各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の 2 つの国際共同第Ⅲ相試験（①及び②）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、各試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

- ① 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、NIVO/IPI/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした 9LA 試験
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、NIVO/IPI 投与又は NIVO/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした 227 試験

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、①NIVO/IPI/Chemo 投与、②NIVO/IPI 投与及び③NIVO/Chemo 投与について、それぞれ①9LA 試験、②227 試験のパート 1a（PD-L1 陽性集団（PD-L1 発現 1%以上））及び③227 試験のパート 1b（PD-L1 陰性集団（PD-L1 発現 1%未満））において対象とされた化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、①9LA 試験及び 227 試験のパート 2 並びに②227 試験のパート 1 における対照群の設定について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 9LA 試験及び 227 試験のパート 2 の計画時点における NCCN ガイドライン（v.4.2016）等において、9LA 試験及び 227 試験のパート 2 の対象患者に対して、SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC 患者でそれぞれ CBDCA/PTX 投与及び白金製剤/PEM 投与の高い有効性が認められた旨の報告（Ann Oncol 2007; 18: 317-23、J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51）等に基づき、CBDCA/PTX 投与及び白金製剤/PEM 投与が推奨されていたこと等から、CBDCA/PTX 投与及び白金製剤/PEM 投与を設定した。
- ② 227 試験のパート 1 の計画時点における NCCN ガイドライン（v.3.2014）等において、227 試験のパート 1 の対象患者に対して、SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC 患者でそれぞれ白金製剤/GEM 投与及び

白金製剤/PEM 投与の高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol 2013; 31: 2895-902) 等に基づき、白金製剤/GEM 投与及び白金製剤/PEM 投与が推奨されていたことから、白金製剤/GEM 投与及び白金製剤/PEM 投与を設定した。

なお、SQ-NSCLC において、CBDCA/PTX 投与と白金製剤/GEM 投与の有効性に明確な差異がないと考えられていることから (N Engl J Med 2002; 346: 92-8)、

、9LA 試験及び 227 試験のパート 2 では CBDCA/PTX 投与、227 試験のパート 1 では白金製剤/GEM 投与を、それぞれ対照群として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、9LA 試験及び 227 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

切除不能な進行・再発の NSCLC において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、9LA 試験及び 227 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定したことは適切であったと考える。

また、申請者は、①9LA 試験及び②227 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

① 9LA 試験：

<NIVO/IPI/Chemo 投与>

主要評価項目とされた OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI/Chemo 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

また、9LA 試験の日本人患者における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 6 のとおりであった。

表8 日本人集団におけるOSの中間解析結果 (ITT集団、2019年10月3日データカットオフ)

	NIVO/IPI/Chemo 群	Chemo 群
例数	22	28
イベント数 (%)	3 (13.6)	12 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.4 [11.9, 15.4]	12.2 [7.3, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.16 [0.04, 0.73]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

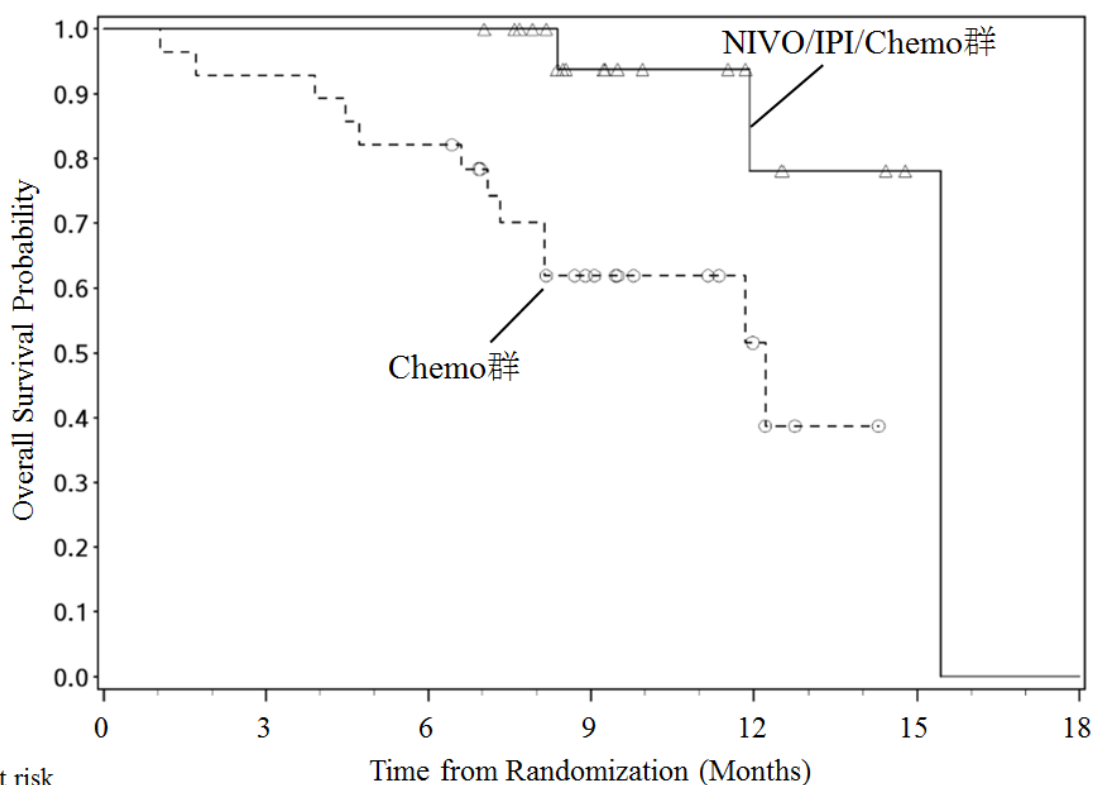


図6 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 10 月 3 日データカットオフ)

② 227 試験：

<NIVO/IPI 投与>

主要評価項目の一つとされたパート 1a における OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が示された (7.1.2.2 参照)。

227 試験のパート 1a の日本人患者における OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 7 のとおりであった。

表9 日本人集団における OS の最終解析結果 (パート 1a、ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	41	48
イベント数 (%)	18 (43.9)	26 (54.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [15.2, -]	28.9 [23.8, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.83 [0.46, 1.52]	

- : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

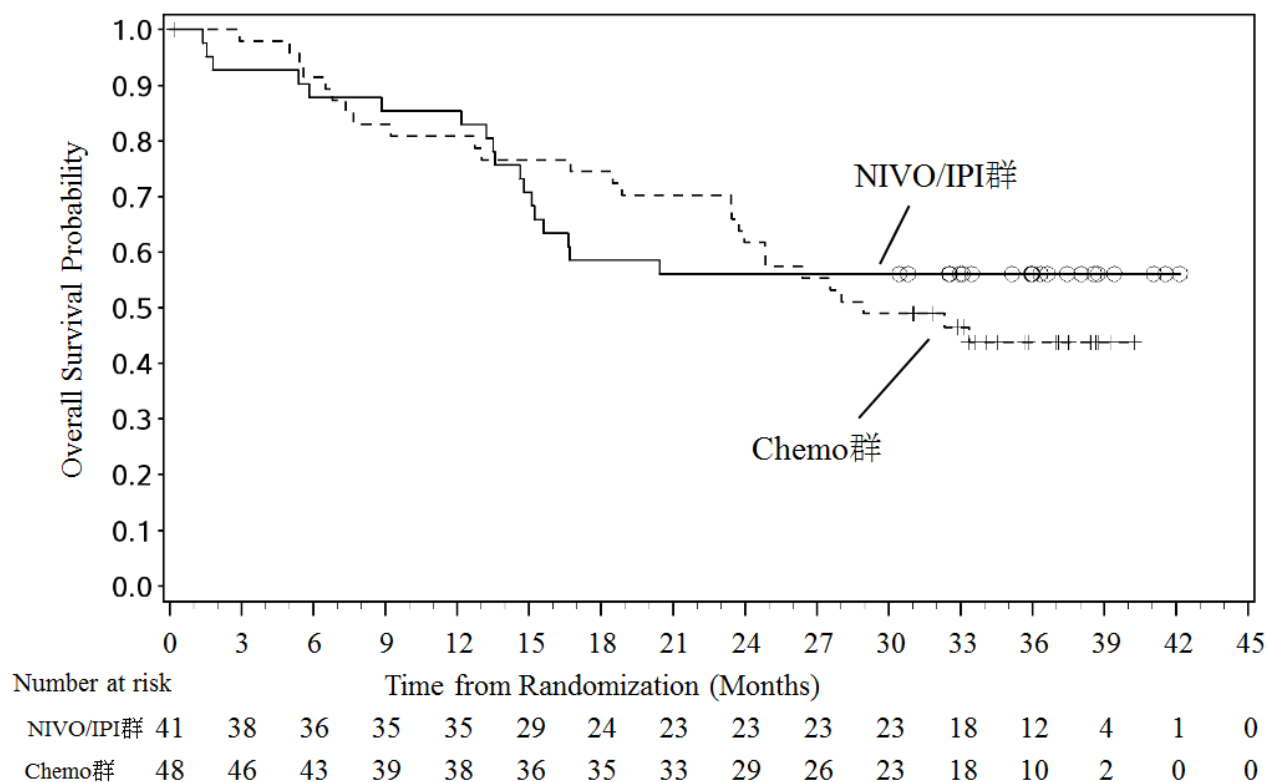


図7 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(パート 1a、ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)

また、パート 1b の日本人集団及び全体集団における Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.61 [0.31, 1.21] 及び 0.75 [0.59, 0.96] であり、日本人集団と全体集団で異なる傾向は認められなかった。

なお、検定対象とはされなかったものの、パート 1b における OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 10 及び図 8 のとおりであり、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群で OS が延長する傾向が認められた。

表10 OSの最終解析結果 (227試験、パート1b、2019年7月2日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	187	186
イベント数 (%)	119 (63.6)	156 (83.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.2 [12.9, 22.1]	12.2 [9.2, 14.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.62 [0.48, 0.78]	

* : 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

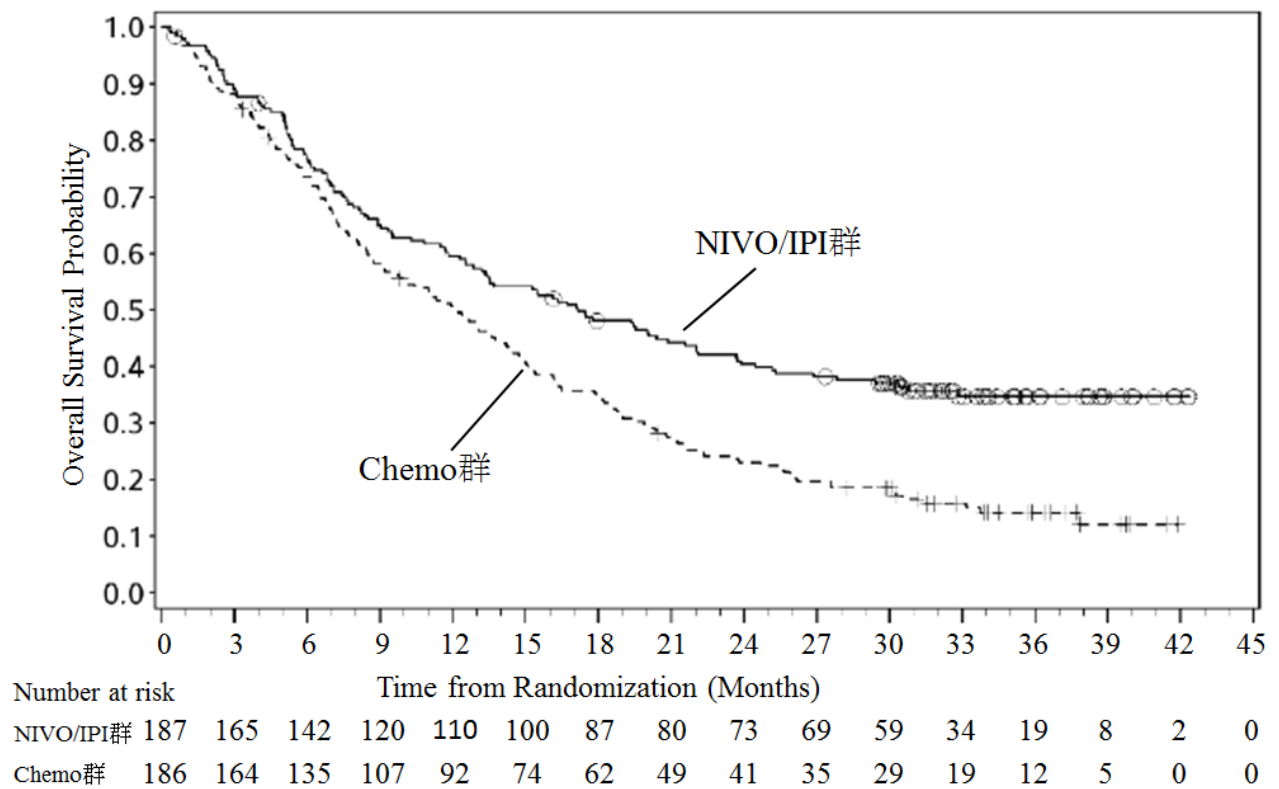


図8 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（パート1b、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ）

<NIVO/Chemo 投与>

副次評価項目の一つとされ、階層的な検定手順に従って評価されたパート1bにおけるRECIST v.1.1に基づくBICR判定によるPFSについて、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が示された(7.1.2.2参照)。

また、227試験のパート1bの日本人患者におけるPFSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表11及び図9のとおりであった。

表11 日本人集団におけるPFSの最終解析結果（パート1b、ITT集団、BICR判定、2019年7月2日データカットオフ）

	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	25	29
イベント数 (%)	19 (76.0)	19 (65.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.4 [4.0, 9.6]	4.5 [4.0, 7.0]
ハザード比 [95%CI] *	0.81 [0.42, 1.57]	

*：非層別Cox比例ハザードモデル

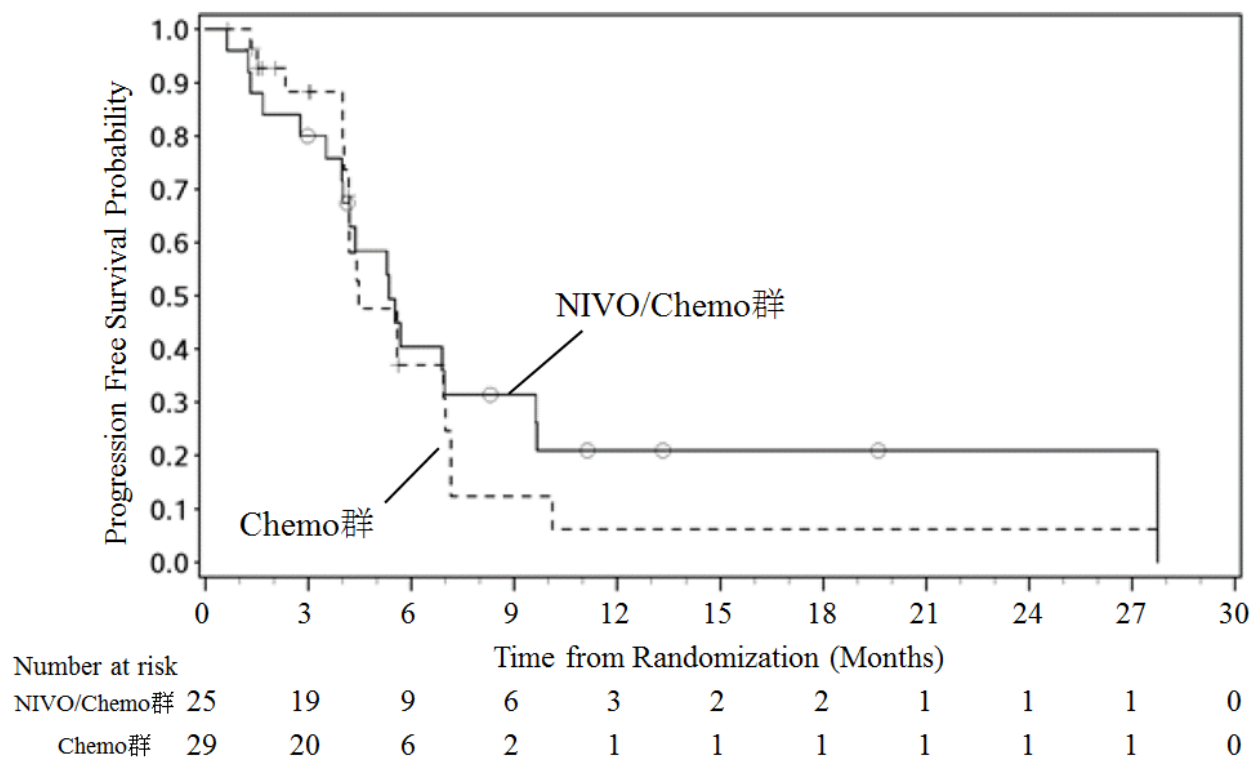


図9 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(パート 1b、ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)

また、パート 1b の副次評価項目とされ、階層的な検定手順に従って評価された OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 12 及び図 10 のとおりであり、統計学的な有意差は認められなかったものの、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で延長する傾向が認められた。

表12 OSの最終解析結果 (パート1b、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ)

	NIVO/Chemo 群	Chemo 群
例数	177	186
イベント数 (%)	137 (77.4)	156 (83.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.2 [12.3, 19.8]	12.2 [9.2, 14.3]
ハザード比 [97.72%CI] *1		0.78 [0.60, 1.02]
p 値 (両側) *2		0.0352

*1: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0228

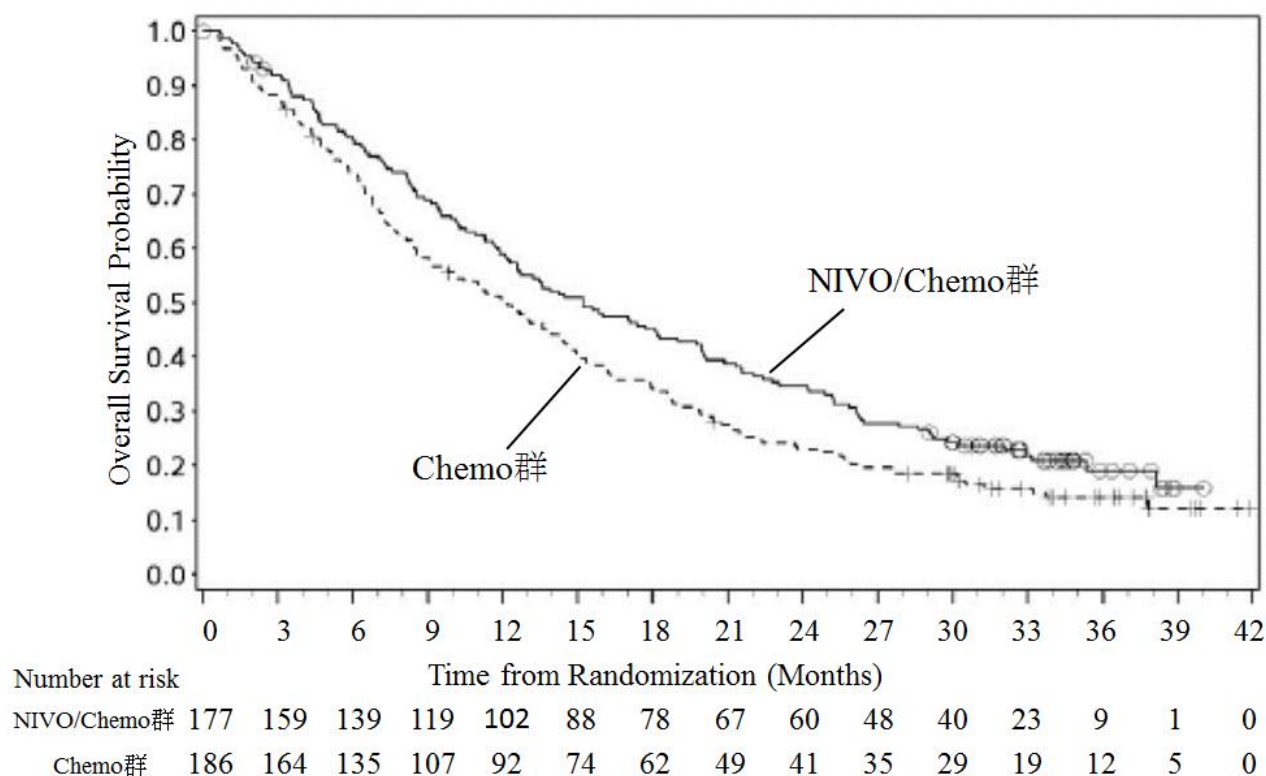


図10 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（パート1b、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ）

さらに、パート2の主要評価項目とされたNSQ-NSCLC集団におけるOSについて、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の統計学的な有意差が認められなかったことから検定対象とはならなかったものの、パート2のITT集団におけるOSの結果及びKaplan-Meier曲線は表13及び図11のとおりであり、Chemo群と比較してNIVO/Chemo群でOSが延長する傾向が認められた。

表13 OSの最終解析結果（パート2、ITT集団、2019年7月2日データカットオフ）

	NIVO/Chemo群	Chemo群
例数	377	378
イベント数 (%)	224 (59.4)	239 (63.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.3 [15.8, 21.5]	14.7 [12.4, 16.8]
ハザード比 [95.62%CI] *	0.81 [0.67, 0.97]	

*：組織型（SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC）、PD-L1発現状況（1%以上、1%未満）及び性別（男性、女性）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

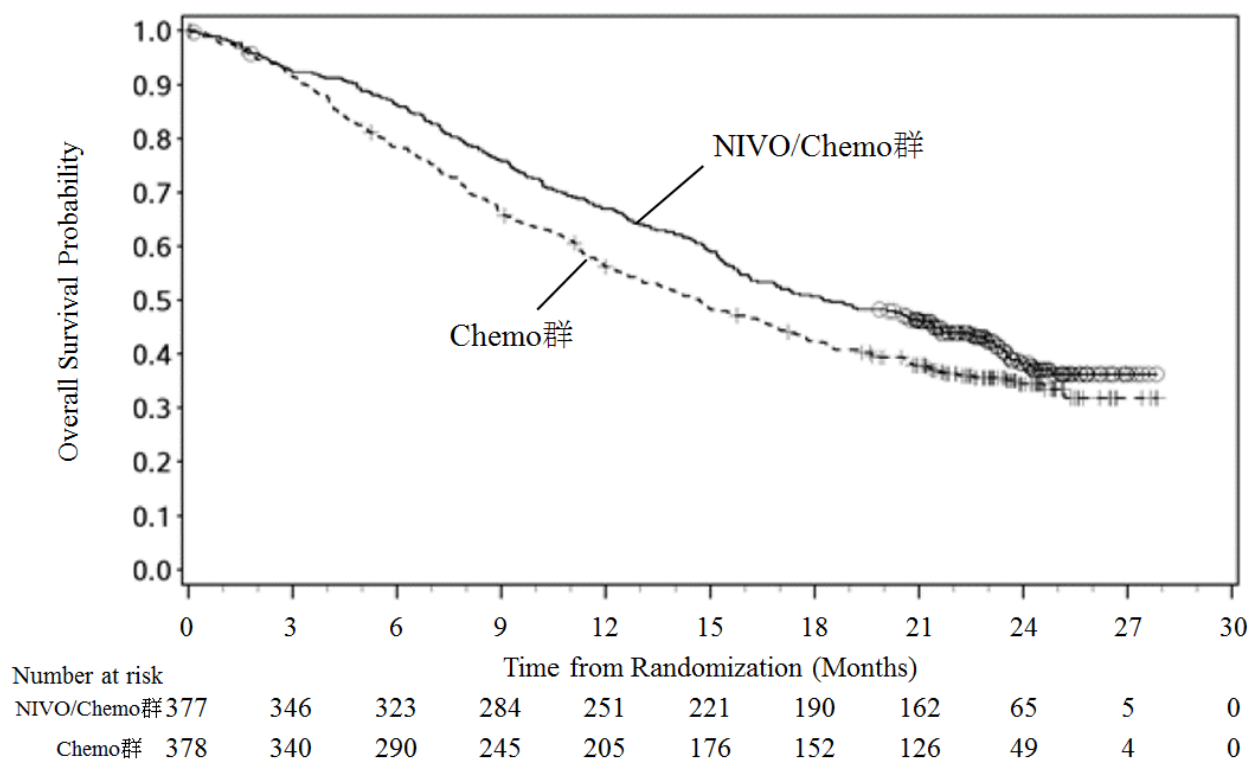


図 11 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (パート 2、ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①NIVO/IPI/Chemo投与、②NIVO/IPI投与及び③NIVO/Chemo投与について、以下の結果等が得られたことから、それぞれ①9LA試験、②227試験のパート1a及び③227試験のパート1bにおいて対象とされた、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者（9LA試験：PD-L1の発現状況にかかわらず患者集団、227試験のパート1a：PD-L1陽性集団（PD-L1発現1%以上）、227試験のパート1b：PD-L1陰性集団（PD-L1発現1%未満））に対する有効性は示されたと判断した。

- 9LA試験の主要評価項目とされたOSについて、Chemo群に対するNIVO/IPI/Chemo群の優越性が示された。
- 227試験の主要評価項目の一つとされたパート1aにおけるOSについて、Chemo群に対するNIVO/IPI群の優越性が示された。なお、パート1bにおいて、Chemo群と比較してNIVO/IPI群でOSが短縮する傾向は認められなかった。
- 227試験の副次評価項目の一つであり、階層的な検定手順に従って評価されたパート1bのPFSについて、Chemo群に対するNIVO/Chemo群の優越性が示された。なお、パート1b及びパート2において、Chemo群と比較してNIVO/Chemo群でOSが短縮する傾向は認められなかった。
- 日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人におけるNIVO及びIPIの有効性を評価することには限界があるものの、9LA試験及び227試験の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎（「令和 2 年 1 月 9 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎、心筋炎及び infusion reaction（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO、IPI 及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性のプロファイルについて

申請者は、9LA 試験及び 227 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

9LA 試験及び 227 試験における安全性の概要は、表 14、15 及び 16 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (9LA 試験)

	例数 (%)	
	NIVO/IPI/Chemo 群 358 例	Chemo 群 349 例
全有害事象	355 (99.2)	341 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	249 (69.6)	205 (58.7)
死亡に至った有害事象	51 (14.2)	51 (14.6)
重篤な有害事象	203 (56.7)	144 (41.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	100 (27.9)	59 (16.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	194 (54.2)	141 (40.4)
治験薬の減量に至った有害事象	23 (6.4)	54 (15.5)

表 15 安全性の概要 (227 試験)

	例数 (%)			
	パート 1a		パート 1b	
	NIVO/IPI 群 391 例	Chemo 群 387 例	NIVO/IPI 群 185 例	Chemo 群 183 例
全有害事象	387 (99.0)	380 (98.2)	181 (97.8)	174 (95.1)
Grade 3 以上の有害事象	280 (71.6)	221 (57.1)	116 (62.7)	105 (57.4)
死亡に至った有害事象	70 (17.9)	37 (9.6)	27 (14.6)	21 (11.5)
重篤な有害事象	247 (63.2)	158 (40.8)	108 (58.4)	70 (38.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	126 (32.2)	68 (17.6)	64 (34.6)	54 (29.5)
治験薬の休薬に至った有害事象	212 (54.2)	173 (44.7)	93 (50.3)	88 (48.1)
治験薬の減量に至った有害事象	—	52 (13.4)	—	23 (12.6)

— : 該当なし

表 16 安全性の概要 (227 試験)

	例数 (%)			
	パート 1b		パート 2	
	NIVO/Chemo 群 172 例	Chemo 群 183 例	NIVO/Chemo 群 375 例	Chemo 群 371 例
全有害事象	172 (100)	174 (95.1)	371 (98.9)	358 (96.5)
Grade 3 以上の有害事象	130 (75.6)	105 (57.4)	241 (64.3)	207 (55.8)
死亡に至った有害事象	25 (14.5)	21 (11.5)	50 (13.3)	33 (8.9)
重篤な有害事象	91 (52.9)	70 (38.3)	195 (52.0)	131 (35.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	42 (24.4)	54 (29.5)	102 (27.2)	59 (15.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	106 (61.6)	88 (48.1)	224 (59.7)	132 (35.6)
治験薬の減量に至った有害事象	20 (11.6)	23 (12.6)	59 (15.7)	52 (14.0)

9LA 試験において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (NIVO/IPI/Chemo 群 : 105 例 (29.3%)、Chemo 群 : 64 例 (18.3%)、以下、同順)、食欲減退 (101 例 (28.2%)、76 例 (21.8%))、疲労 (77 例 (21.5%)、55 例 (15.8%))、そう痒症 (72 例 (20.1%)、8 例 (2.3%))、発疹 (66 例 (18.4%)、14 例 (4.0%))、甲状腺機能低下症 (55 例 (15.4%)、11 例 (3.2%))、関節痛 (47 例 (13.1%)、25 例 (7.2%))、甲状腺機能亢進症 (29 例 (8.1%)、2 例 (0.6%)) 及びリパーゼ増加 (27 例 (7.5%)、5 例 (1.4%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症 (20 例 (5.6%)、10 例 (2.9%))、リパーゼ増加 (18 例 (5.0%)、3 例 (0.9%))、下痢 (16 例 (4.5%)、6 例 (1.7%)) 及びアミラーゼ増加 (10 例 (2.8%)、1 例 (0.3%)) であった。同様に発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、下痢 (13 例 (3.6%)、2 例 (0.6%)) であった。同様に発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 (9 例 (2.5%)、0 例) であった。同様に発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (15 例 (4.2%)、4 例 (1.1%))、肺臓炎 (11 例 (3.1%)、1 例 (0.3%)) 及び発疹 (9 例 (2.5%)、1 例 (0.3%)) であった。同様に発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

227 試験のパート 1a において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、呼吸困難 (NIVO/IPI 群 : 97 例 (24.8%)、Chemo 群 : 55 例 (14.2%)、以下、同順)、下痢 (93 例 (23.8%)、61 例 (15.8%))、そう痒症 (89 例 (22.8%)、13 例 (3.4%))、発疹 (89 例 (22.8%)、27 例 (7.0%))、咳嗽 (73 例 (18.7%)、39 例 (10.1%))、発熱 (72 例 (18.4%)、35 例 (9.0%))、悪性新生物進行 (72 例 (18.4%)、45 例 (11.6%))、関節痛 (58 例 (14.8%)、9 例 (2.3%))、

甲状腺機能低下症（57例（14.6%）、2例（0.5%））、頭痛（53例（13.6%）、30例（7.8%））、AST増加（45例（11.5%）、21例（5.4%））、皮膚乾燥（36例（9.2%）、8例（2.1%））、甲状腺機能亢進症（33例（8.4%）、3例（0.8%））、肺臓炎（31例（7.9%）、4例（1.0%））及び斑状丘疹状皮疹（28例（7.2%）、7例（1.8%））であった。同様に発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、悪性新生物進行（63例（16.1%）、35例（9.0%））、低ナトリウム血症（22例（5.6%）、6例（1.6%））、肺炎（22例（5.6%）、10例（2.6%））、ALT増加（18例（4.6%）、1例（0.3%））、リパーゼ増加（17例（4.3%）、4例（1.0%））、呼吸困難（17例（4.3%）、7例（1.8%））、肺臓炎（13例（3.3%）、2例（0.5%））、アミラーゼ増加（13例（3.3%）、2例（0.5%））、AST増加（13例（3.3%）、1例（0.3%））、発疹（12例（3.1%）、0例）及び副腎機能不全（9例（2.3%）、0例）であった。同様に発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（67例（17.1%）、32例（8.3%））、肺炎（26例（6.6%）、13例（3.4%））、肺臓炎（18例（4.6%）、2例（0.5%））、肺塞栓症（11例（2.8%）、3例（0.8%））、大腸炎（9例（2.3%）、0例）、副腎機能不全（9例（2.3%）、0例）及び悪性胸水（8例（2.0%）、0例）であった。同様に発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行（36例（9.2%）、24例（6.2%））及び肺臓炎（16例（4.1%）、1例（0.3%））であった。同様に発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（20例（5.1%）、3例（0.8%））、ALT増加（19例（4.9%）、5例（1.3%））、AST増加（18例（4.6%）、2例（0.5%））、肺炎（16例（4.1%）、6例（1.6%））、肺臓炎（14例（3.6%）、0例）、副腎機能不全（8例（2.0%）、0例）及び甲状腺機能低下症（8例（2.0%）、0例）であった。同様に発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

227試験のパート1bにおいて、Chemo群と比較してNIVO/IPI群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、食欲減退（NIVO/IPI群：57例（30.8%）、Chemo群：46例（25.1%）、以下、同順）、呼吸困難（46例（24.9%）、32例（17.5%））、下痢（46例（24.9%）、32例（17.5%））、悪性新生物進行（32例（17.3%）、18例（9.8%））、発疹（30例（16.2%）、10例（5.5%））、背部痛（29例（15.7%）、9例（4.9%））、ALT増加（29例（15.7%）、12例（6.6%））、リパーゼ増加（26例（14.1%）、1例（0.5%））、そう痒症（26例（14.1%）、5例（2.7%））、AST増加（25例（13.5%）、11例（6.0%））、甲状腺機能低下症（23例（12.4%）、1例（0.5%））、関節痛（19例（10.3%）、5例（2.7%））、不眠症（19例（10.3%）、9例（4.9%））、甲状腺機能亢進症（18例（9.7%）、0例）、アミラーゼ増加（18例（9.7%）、3例（1.6%））、斑状丘疹状皮疹（15例（8.1%）、3例（1.6%））、低ナトリウム血症（15例（8.1%）、5例（2.7%））及び肺臓炎（11例（5.9%）、1例（0.5%））であった。同様に発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、悪性新生物進行（28例（15.1%）、11例（6.0%））、リパーゼ増加（14例（7.6%）、0例）、アミラーゼ増加（10例（5.4%）、0例）、低ナトリウム血症（10例（5.4%）、1例（0.5%））、AST増加（7例（3.8%）、2例（1.1%））、心房細動（6例（3.2%）、0例）、無力症（6例（3.2%）、2例（1.1%））、肝炎（5例（2.7%）、0例）、ALT増加（5例（2.7%）、1例（0.5%））、斑状丘疹状皮疹（4例（2.2%）、0例）及び血中アルカリホスファターゼ増加（4例（2.2%）、0例）であった。同様に発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（28例（15.1%）、11例（6.0%））、肺炎（12例（6.5%）、6例（3.3%））、下痢（9例（4.9%）、3例（1.6%））、肝炎（6例（3.2%）、0例）、肺臓炎（6例（3.2%）、1例（0.5%））、心房細動（4例（2.2%）、0例）及び副腎機能不全（4例（2.2%）、0例）であった。同様に発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行（17例（9.2%）、13例（7.1%））、下痢（5例（2.7%）、0例）及び肺臓炎（5例（2.7%）、1例（0.5%））であった。同様に発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った

有害事象は、ALT 増加（11 例（5.9%）、2 例（1.1%））、AST 増加（8 例（4.3%）、0 例）、肺臓炎（7 例（3.8%）、0 例）、肺炎（7 例（3.8%）、3 例（1.6%））、アミラーゼ増加（6 例（3.2%）、0 例）、リパーゼ増加（5 例（2.7%）、0 例）、呼吸困難（4 例（2.2%）、0 例）、肝炎（4 例（2.2%）、0 例）、甲状腺機能亢進症（4 例（2.2%）、0 例）、斑状丘疹状皮疹（4 例（2.2%）、0 例）及び肺感染（4 例（2.2%）、0 例）であった。同様に発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

227 試験のパート 1b において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（NIVO/Chemo 群：83 例（48.3%）、Chemo 群：75 例（41.0%）、以下、同順）、悪心（79 例（45.9%）、69 例（37.7%））、便秘（61 例（35.5%）、52 例（28.4%））、食欲減退（60 例（34.9%）、46 例（25.1%））、疲労（54 例（31.4%）、44 例（24.0%））、好中球減少症（45 例（26.2%）、33 例（18.0%））、咳嗽（44 例（25.6%）、22 例（12.0%））、発疹（28 例（16.3%）、10 例（5.5%））、好中球数減少（27 例（15.7%）、16 例（8.7%））、悪性新生物進行（27 例（15.7%）、18 例（9.8%））、不眠症（25 例（14.5%）、9 例（4.9%））、ALT 増加（22 例（12.8%）、12 例（6.6%））、そう痒症（21 例（12.2%）、5 例（2.7%））、背部痛（21 例（12.2%）、9 例（4.9%））、血中クレアチニン増加（17 例（9.9%）、8 例（4.4%））、頭痛（16 例（9.3%）、6 例（3.3%））、アミラーゼ増加（15 例（8.7%）、3 例（1.6%））、筋骨格痛（15 例（8.7%）、4 例（2.2%））、白血球数減少（15 例（8.7%）、6 例（3.3%））、上咽頭炎（14 例（8.1%）、3 例（1.6%））、皮膚乾燥（12 例（7.0%）、3 例（1.6%））、リパーゼ増加（11 例（6.4%）、1 例（0.5%））及び高カリウム血症（11 例（6.4%）、2 例（1.1%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（36 例（20.9%）、28 例（15.3%））、好中球減少症（26 例（15.1%）、23 例（12.6%））、好中球数減少（17 例（9.9%）、9 例（4.9%））、悪性新生物進行（21 例（12.2%）、11 例（6.0%））、白血球数減少（9 例（5.2%）、4 例（2.2%））、リパーゼ増加（6 例（3.5%）、0 例）、アミラーゼ増加（6 例（3.5%）、0 例）、低ナトリウム（5 例（2.9%）、1 例（0.5%））、ALT 増加（5 例（2.9%）、1 例（0.5%））、低リン酸血症（4 例（2.3%）、0 例）及び蜂巣炎（4 例（2.3%）、0 例）であった。同様に発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（24 例（14.0%）、11 例（6.0%））及び蜂巣炎（4 例（2.3%）、0 例）であった。同様に発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（29 例（16.9%）、21 例（11.5%））、食欲減退（8 例（4.7%）、1 例（0.5%））、血中クレアチニン増加（5 例（2.9%）、1 例（0.5%））、蜂巣炎（4 例（2.3%）、0 例）、肺臓炎（4 例（2.3%）、0 例）及び肺感染（4 例（2.3%）、0 例）であった。同様に発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

227 試験のパート 2 において、Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（NIVO/Chemo 群：169 例（45.1%）、Chemo 群：148 例（39.9%）、以下、同順）、呼吸困難（74 例（19.7%）、47 例（12.7%））、下痢（72 例（19.2%）、42 例（11.3%））、咳嗽（64 例（17.1%）、36 例（9.7%））、発疹（59 例（15.7%）、27 例（7.3%））、発熱（58 例（15.5%）、36 例（9.7%））、血小板減少症（47 例（12.5%）、28 例（7.5%））、AST 増加（43 例（11.5%）、23 例（6.2%））、そう痒症（34 例（9.1%）、8 例（2.2%））、甲状腺機能低下症（32 例（8.5%）、4 例（1.1%））、腹痛（32 例（8.5%）、13 例（3.5%））及び肺臓炎（23 例（6.1%）、1 例（0.3%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（35 例（9.3%）、21 例（5.7%））、悪性新生物進行（34 例（9.1%）、26 例（7.0%））、発熱性好中球減少症（19 例（5.1%）、7 例（1.9%））及び低カリウム血症（11 例（2.9%）、1 例（0.3%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった重篤な

有害事象は、発熱性好中球減少症（15 例（4.0%）、6 例（1.6%））及び肺臓炎（13 例（3.5%）、1 例（0.3%））であった。同様に発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、貧血（47 例（12.5%）、37 例（10.0%））、肺炎（14 例（3.7%）、6 例（1.6%））、肺臓炎（11 例（2.9%）、0 例）及び気管支炎（8 例（2.1%）、0 例）であった。同様に発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、227 試験と根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（067 試験）及び根治切除不能な RCC 患者を対象に NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（214 試験）との間での NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

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

表 17 NSCLC、悪性黒色腫及び RCC 患者の安全性の概要*1（227 試験、067 試験及び 214 試験の NIVO/IPI 群）

	例数（%）		
	NSCLC 患者*2 576 例	悪性黒色腫患者*3 313 例	RCC 患者*4 547 例
全有害事象	568 (98.6)	312 (99.7)	544 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	396 (68.8)	241 (77.0)	374 (68.4)
死亡に至った有害事象	97 (16.8)	26 (8.3)	28 (5.1)
重篤な有害事象	355 (61.6)	223 (71.2)	305 (55.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	190 (33.0)	147 (47.0)	168 (30.7)
治験薬の休薬に至った有害事象	305 (53.0)	182 (58.1)	293 (53.6)

*1：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：パート 1a とパート 1b の合計、NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与、*3：NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*4：NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与

067 試験及び 214 試験のいずれと比較しても 227 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪性新生物進行¹⁷⁾を除いて認められず、3%以上高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行（95 例（16.5%）、16 例（5.1%）、22 例（4.0%））及び肺炎（38 例（6.6%）、6 例（1.9%）、17 例（3.1%））であった。同様に発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は認められなかった。なお、いずれの試験においても治験薬との因果関係のある悪性新生物進行は認められなかった。

また、067 試験及び 214 試験の NIVO/IPI 群では認められず、227 試験の NIVO/IPI 群で新たに認められ、かつ発現率が 1%以上であった有害事象は認められなかった。

以上より、既承認の効能・効果と比較して、NSCLC で発現率の高かった有害事象はいずれも原疾患に関連した事象であることを考慮すると、NSCLC と既承認の効能・効果との間で NIVO/IPI 投与の安全性に差異はないと考える。

また、申請者は、NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与における安全性の差異について、以下のように説明している。

¹⁷⁾ 悪性新生物進行は全 Grade の有害事象として、227 試験、067 試験及び 214 試験でそれぞれ 104 例（18.1%）、18 例（5.8%）及び 26 例（4.8%）に認められた。

9LA 試験の NIVO/IPI/Chemo 群並びに 227 試験の NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 安全性の概要^{*1} (9LA 試験の NIVO/IPI/Chemo 群並びに 227 試験の NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群)

	例数 (%)		
	NIVO/IPI/Chemo 358 例	NIVO/IPI ^{*2} 576 例	NIVO/Chemo ^{*3} 547 例
全有害事象	355 (99.2)	568 (98.6)	543 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	249 (69.6)	396 (68.8)	371 (67.8)
死亡に至った有害事象	51 (14.2)	97 (16.8)	75 (13.7)
重篤な有害事象	203 (56.7)	355 (61.6)	286 (52.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	100 (27.9)	190 (33.0)	144 (26.3)
治験薬の休薬に至った有害事象	194 (54.2)	305 (53.0)	330 (60.3)

*1：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：パート 1a とパート 1b の合計、*3：パート 1b とパート 2 の合計

9LA 試験及び 227 試験において、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与のいずれと比較しても NIVO/IPI/Chemo 投与で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

9LA 試験及び 227 試験において、NIVO/IPI/Chemo 投与及び NIVO/Chemo 投与のいずれと比較しても NIVO/IPI 投与で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は悪性新生物進行 (NIVO/IPI 投与：91 例 (15.8%)、NIVO/IPI/Chemo 投与：27 例 (7.5%)、NIVO/Chemo 投与：55 例 (10.1%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は悪性新生物進行 (65 例 (11.3%)、24 例 (6.7%)、41 例 (7.5%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行 (95 例 (16.5%)、28 例 (7.8%)、59 例 (10.8%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は悪性新生物進行 (53 例 (9.2%)、13 例 (3.6%)、23 例 (4.2%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

9LA 試験及び 227 試験において、NIVO/IPI/Chemo 投与及び NIVO/IPI 投与のいずれと比較しても NIVO/Chemo 投与で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は貧血 (NIVO/Chemo 投与：252 例 (46.1%)、NIVO/IPI/Chemo 投与：115 例 (32.1%)、NIVO/IPI 投与：67 例 (11.6%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は貧血 (88 例 (16.1%)、28 例 (7.8%)、18 例 (3.1%))、好中球減少症 (61 例 (11.2%)、23 例 (6.4%)、0 例)、好中球数減少 (44 例 (8.0%)、10 例 (2.8%)、2 例 (0.3%))、白血球数減少 (24 例 (4.4%)、5 例 (1.4%)、1 例 (0.2%)) 及び血小板数減少 (21 例 (3.8%)、2 例 (0.6%)、2 例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は貧血 (72 例 (13.2%)、25 例 (7.0%)、9 例 (1.6%))、好中球減少症 (62 例 (11.3%)、15 例 (4.2%)、0 例) 及び好中球数減少 (28 例 (5.1%)、3 例 (0.8%)、2 例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、NIVO/IPI 投与と比較して NIVO/Chemo 投与において発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれも NIVO 又は併用する抗悪性腫瘍剤において既知の事象であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認めていないこと、及び NIVO/IPI 投与と比較して

NIVO/IPI/Chemo 投与において有害事象の発現率に明確な差異は認めていないことを考慮すると、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI/Chemo 投与と NIVO/IPI 投与との間で安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9LA 試験及び 227 試験において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI/Chemo 群、NIVO/IPI 群又は NIVO/Chemo 群で発現率が高かった有害事象の多くは NIVO 又は IPI の既知の有害事象であった。また、9LA 試験及び 227 試験において、既承認の効能・効果と比較して、NSCLC 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも原疾患に関連する有害事象であったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI 並びに併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC 患者においても NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性の国内外差について、9LA 試験及び 227 試験の成績を基に、以下のように説明している。

9LA 試験及び 227 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 19 及び 20 のとおりであった。

表 19 安全性の概要* (9LA 試験の NIVO/IPI/Chemo 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 22 例	外国人患者 336 例
全有害事象	22 (100)	333 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	14 (63.6)	235 (69.9)
死亡に至った有害事象	0	51 (15.2)
重篤な有害事象	10 (45.5)	193 (57.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (27.3)	94 (28.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	11 (50.0)	183 (54.5)
治験薬の減量に至った有害事象	4 (18.2)	19 (5.7)

*：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象

表 20 安全性の概要*1 (227 試験の NIVO/IPI 群及び NIVO/Chemo 群)

	例数 (%)			
	NIVO/IPI 投与*2		NIVO/Chemo 投与*3	
	日本人患者 66 例	外国人患者 510 例	日本人患者 51 例	外国人患者 496 例
全有害事象	66 (100)	502 (98.4)	51 (100)	492 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	45 (68.2)	351 (68.8)	36 (70.6)	335 (67.5)
死亡に至った有害事象	2 (3.0)	95 (18.6)	6 (11.8)	69 (13.9)
重篤な有害事象	47 (71.2)	308 (60.4)	21 (41.2)	265 (53.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	23 (34.8)	167 (32.7)	13 (25.5)	131 (26.4)
治験薬の休薬に至った有害事象	47 (71.2)	258 (50.6)	33 (64.7)	297 (59.9)
治験薬の減量に至った有害事象	—	—	13 (25.5)	66 (13.3)

—：該当なし、*1：治験薬投与期間中及び投与終了から 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：パート 1a とパート 1b の合計、*3：パート 1b とパート 2 の合計

9LA 試験の NIVO/IPI/Chemo 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（日本人患者：15 例（68.2%）、外国人患者：61 例（18.2%）、以下、同順）、倦怠感（9 例（40.9%）、4 例（1.2%））、斑状丘疹状皮疹（8 例（36.4%）、11 例（3.3%））、好中球数減少（7 例（31.8%）、9 例（2.7%））及び肝機能異常（5 例（22.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（4 例（18.2%）、6 例（1.8%））、斑状丘疹状皮疹（3 例（13.6%）、3 例（0.9%））、アミラーゼ増加（3 例（13.6%）、7 例（2.1%））、ステイーヴンス・ジョンソン症候群（2 例（9.1%）、0 例）、白血球数減少（2 例（9.1%）、3 例（0.9%））及び発熱性好中球減少症（2 例（9.1%）、12 例（3.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、ステイーヴンス・ジョンソン症候群（2 例（9.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（2 例（9.1%）、1 例（0.3%））、血小板数減少（2 例（9.1%）、2 例（0.6%））、斑状丘疹状皮疹（2 例（9.1%）、3 例（0.9%））及び肺臓炎（2 例（9.1%）、9 例（2.7%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症（2 例（9.1%）、4 例（1.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、日本人患者において高頻度に認められた Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、いずれも NIVO、IPI 及び併用する化学療法の休薬等により回復又は軽快していること等を考慮すると、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

227 試験の NIVO/IPI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（日本人患者：27 例（40.9%）、外国人患者：77 例（15.1%）、以下、同順）、便秘（24 例（36.4%）、81 例（15.9%））及び斑状丘疹状皮疹（18 例（27.3%）、25 例（4.9%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症（8 例（12.1%）、24 例（4.7%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、下垂体機能低下症（5 例（7.6%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下垂体機能低下症（5 例（7.6%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、日本人患者において高頻度に認められた Grade 3 以上の低ナトリウム血症については、いずれも NIVO 及び IPI の休薬等により回復又は軽快していること等を考慮すると、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

227 試験の NIVO/Chemo 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（日本人患者：32 例（62.7%）、外国人患者：110 例（22.2%）、以下、同順）、悪心（29 例（56.9%）、173 例（34.9%））、好中球数減少（21 例（41.2%）、58 例（11.7%））、倦怠感（18 例（35.3%）、12 例（2.4%））、血小板数減少（15 例（29.4%）、44 例（8.9%））及びしゃっくり（14 例（27.5%）、7 例（1.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（14 例（27.5%）、30 例（6.0%））、白血球数減少（7 例（13.7%）、17 例（3.4%））、血小板数減少（6 例（11.8%）、15 例（3.0%））及びアミラーゼ増加（5 例（9.8%）、10 例（2.0%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（9 例（17.6%）、19 例（3.8%））及び上咽頭炎（3 例（5.9%）、3 例（0.6%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少（4 例（7.8%）、5 例（1.0%））及び好中球数減少（4 例（7.8%）、6 例（1.2%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に

至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、日本人患者において高頻度に認められた Grade 3 以上の有害事象については、いずれも NIVO 及び併用する化学療法剤の休薬等により回復又は軽快していること等を考慮すると、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9LA 試験及び 227 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、Grade 3 以上の好中球数減少、斑状丘疹状皮疹等は外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、NIVO 及び IPI 並びに併用される抗悪性腫瘍剤の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも NIVO、IPI 及び併用される抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について

NSCLC に係る NIVO 及び IPI の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より、下表のように変更する旨が説明された。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 • NIVO を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。
IPI	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 • 副作用発現時の休薬・中止の目安について • IPI は、30 分かけて点滴静注すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NIVO 及び IPI の用法・用量に関連する注意の項においては、それぞれ以下の旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI の用法・用量については、上記の内容のとおり設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。
- NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること（既承認の内容と同一）。

<IPI>

- NIVOを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。
- 副作用発現時の休薬・中止の目安について
- IPIは、30分かけて点滴静注すること。

7.R.4.1 NIVO及びIPIの用法・用量等について

申請者は、NIVO及びIPIの申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

9LA試験及び227試験の用法・用量は、下記の経緯・理由に基づき設定された。

- 568試験においてNIVO 360 mg Q3W及びIPI 1 mg/kg Q6Wを標準的な化学療法¹⁸⁾ 2サイクルとの併用で静脈内投与することの忍容性等が検討され、1/36例にDLT¹⁹⁾ (Grade 3のAST増加及びALT増加)が認められたものの、忍容性及び安全性が確認されたことから、9LA試験におけるNIVO/IPI/Chemo投与の用法・用量としてNIVO 360 mg Q3W及びIPI 1 mg/kg Q6Wを選択した。
- 012試験において用法・用量の異なる6種類のNIVO/IPI投与の有効性及び安全性が検討され、得られた成績²⁰⁾に基づいて227試験におけるNIVO/IPI投与の用法・用量としてNIVO 3 mg/kg Q2W及びIPI 1 mg/kg Q6Wを選択した(7.1.3.1参照)。
- 04試験及び012試験において化学療法と併用するNIVOの用量は10 mg/kg Q3Wまで忍容可能であることが確認されたこと(7.1.1.1及び7.1.3.1参照)に加えて、NIVO 360 mg Q3W投与した際の曝露量は、PPK解析により日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量(NIVO 10 mg/kg Q2W投与「平成26年6月18日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照)で投与した際の曝露量と比較して低値となることが予測されたことから、227試験におけるNIVO/Chemo投与の用法・用量としてNIVO 360 mg Q3Wを選択した。

上記の用法・用量で実施された9LA試験及び227試験において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対するNIVO/IPI/Chemo投与、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与の臨床的有用性が示されたことに加え、下記の点を考慮すると、NIVO/IPI投与におけるNIVOの用法・用量を3 mg/kg Q2Wから固定用量の240 mg Q2Wに変更するとともに、360 mg Q3Wを追加することは可能と考える。

- PPK解析の結果(6.1.1参照)を考慮すると、NIVOについて3 mg/kg Q2Wから240 mg Q2W又は360 mg Q3Wに変更することにより、有効性が減弱する可能性は低いと考えること。
- 9LA試験において、NIVO/IPI/Chemo投与におけるNIVO 360 mg Q3W投与の安全性が確認されていること。
- 下記の検討結果から、NIVO/IPI投与においてNIVOの用法・用量を240 mg Q2Wとした場合にも安全性に特段の懸念はないと考えること。

¹⁸⁾ CBDCA/PTX投与又は白金製剤/PEM投与。

¹⁹⁾ 治験薬投与開始後9週間がDLT評価期間とされた。

²⁰⁾ IPIの投与間隔について、Q3W投与としたコホートと比較してQ6W投与又はQ12W投与としたコホートにおいて副作用によって治験薬を投与中止する割合が低い傾向が認められた(Q3W:12.9~40.0%、Q6W又はQ12W:7.5~18.4%)。また、IPIをQ6W又はQ12Wで投与したコホートのうち、NIVOを1 mg/kgで投与としたコホートと比較して3 mg/kgで投与したコホートにおいて奏効率が高い傾向が認められた(1 mg/kg:32.5%、3 mg/kg:38.5~47.4%)。

- 227 試験及び 9LA 試験のデータ²¹⁾に基づき、NIVO の曝露量（初回投与後の C_{avg} 及び C_{max} ）と Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率との関連を検討した結果、IPI 1 mg/kg Q6W との併用で、NIVO 3 mg/kg 又は 240 mg Q2W 投与した際の上記の有害事象の発現率に明確な差異はないと予測されたこと²²⁾。
- 817 試験における予備的な結果ではあるものの、NIVO 240 mg Q2W 及び IPI 1 mg/kg Q6W 投与した際の有害事象²³⁾は、227 試験において NIVO 3 mg/kg Q2W 及び IPI 1 mg/kg Q6W 投与した際の有害事象と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

なお、NIVO/IPI 投与における NIVO 240 mg Q2W と NIVO 360 mg Q3W との使い分けについては、全身状態、有害事象のリスク等を踏まえた上で、患者ごとに適切なモニタリング間隔を考慮して選択される。また、NIVO 及び IPI は医療機関において複数の医療従事者による相互確認の下で投与される点滴静注製剤であることから、誤投与のリスクは極めて低いと考える。

以上を踏まえ、NSCLC に係る NIVO 及び IPI の用法・用量について、下記のとおり変更することとした。

<NIVO>

通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する（既承認の内容と同一）。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

<IPI>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

なお、9LA 試験及び 227 試験における有害事象発現時の IPI の用量調節基準については、既承認と同様の内容が設定され、9LA 試験及び 227 試験の対象患者に対する NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI 投与の臨床的有用性がそれぞれ示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の IPI 投与時における休薬・中止の目安については変更しない。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の対象患者について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、本一変申請に関する NIVO 及び IPI の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

²¹⁾ 227 試験の 1,525 例及び 9LA 試験の 697 例のデータを用いて、曝露反応モデルが構築された。

²²⁾ 227 試験に組み入れられた日本人患者 62 例に各用法・用量で投与した際の Grade 2 以上の免疫関連有害事象の発現率が検討された。

²³⁾ 全 Grade の有害事象の発現率は 98.5%、Grade 3 以上の有害事象は 60.4%、死亡に至った有害事象は 8.4% 及び重篤な有害事象は 60.1% であった。

- NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.6.2020) :
 - 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一次治療として、NIVO/IPI/Chemo 投与及び NIVO/IPI 投与は推奨される。

機構は、以下の項において①PD-L1 の発現状況別の NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性、並びに②それぞれの投与の使い分けに着目して検討を行った。

① PD-L1 の発現状況別の NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性について

機構は、NIVO がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の (i) NIVO/IPI/Chemo 投与、(ii) NIVO/IPI 投与及び (iii) NIVO/Chemo 投与の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

(i) NIVO/IPI/Chemo 投与について

9LA 試験では、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況について解析を行った。当該試験における PD-L1 発現状況別の OS の主要解析 (2019 年 10 月 3 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 21 及び図 12 のとおりであった。

いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団及び陰性集団について、ともに Chemo 群と比較して NIVO/IPI/Chemo 群における OS の延長効果が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI/Chemo 投与の有効性が期待できると考える。

表 21 PD-L1 発現状況別の OS の結果 (9LA 試験、2019 年 10 月 3 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
1%未満	NIVO/IPI/Chemo 群	135	14.0 [13.2, -]	0.65 [0.46, 0.92]	0.8090	
	Chemo 群	129	10.0 [7.7, 13.7]			
1%以上	NIVO/IPI/Chemo 群	203	14.2 [13.1, -]	0.67 [0.51, 0.89]		
	Chemo 群	203	10.6 [9.4, 12.6]			
20%未満	NIVO/IPI/Chemo 群	227	14.2 [13.6, -]	0.68 [0.52, 0.89]		0.7833
	Chemo 群	200	10.3 [8.2, 12.5]			
20%以上	NIVO/IPI/Chemo 群	111	14.1 [12.5, -]	0.63 [0.43, 0.91]		
	Chemo 群	132	10.6 [9.3, 13.7]			
50%未満	NIVO/IPI/Chemo 群	262	14.2 [13.3, -]	0.67 [0.52, 0.86]	0.8814	
	Chemo 群	235	10.3 [8.7, 11.5]			
50%以上	NIVO/IPI/Chemo 群	76	14.1 [12.4, -]	0.64 [0.41, 1.02]		
	Chemo 群	97	11.9 [9.3, -]			

— : 推定不能、* : 投与群を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデル

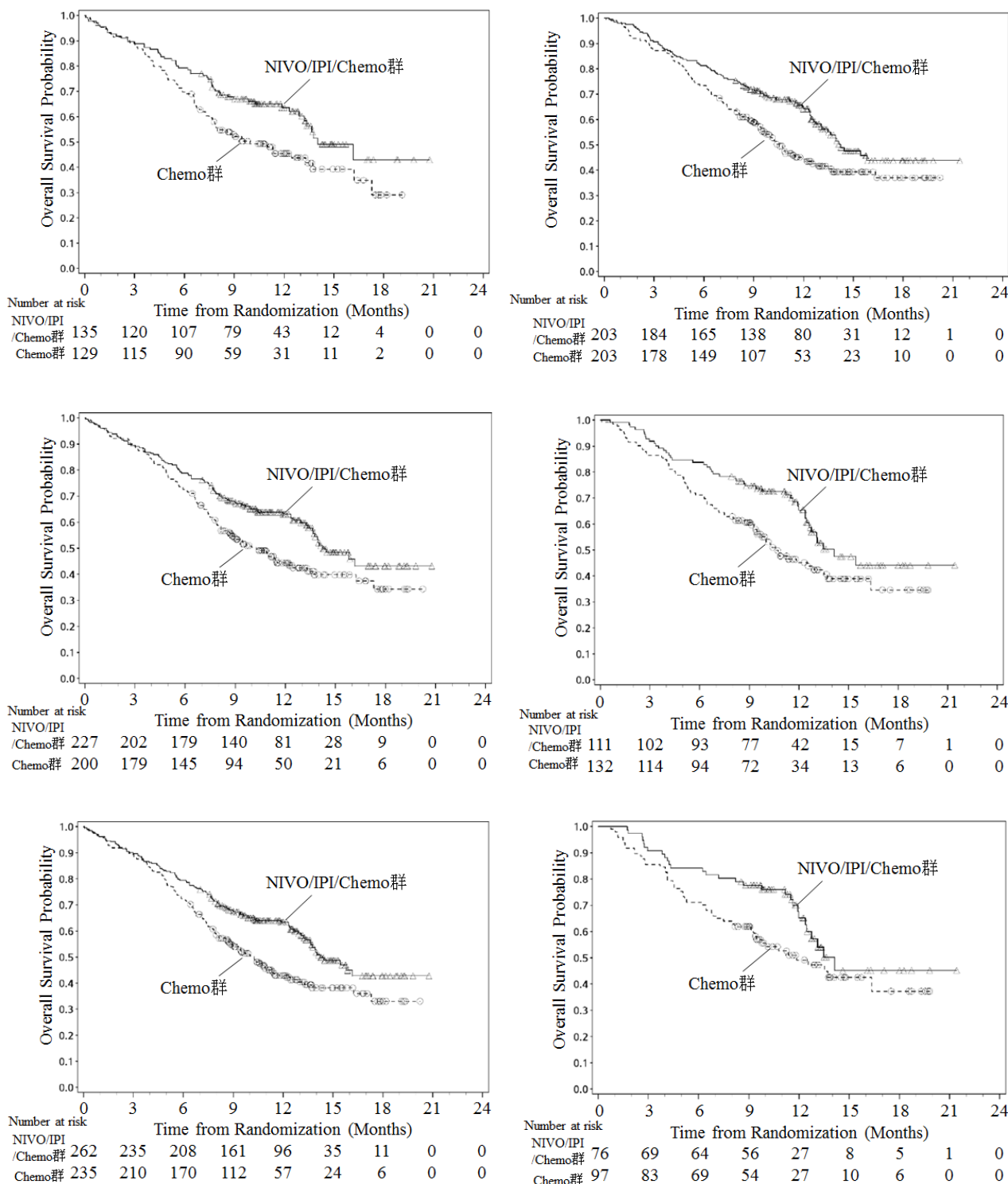


図 12 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 10 月 3 日データカットオフ)
 (左上図 1%未満、右上図 1%以上、左中央図 20%未満、右中央図 20%以上、左下図 50%未満、右下図 50%以上)

また、NIVO/IPI/Chemo 群において、PD-L1 発現割合が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 100 及び 98.5%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 67.9 及び 69.7%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 14.2 及び 12.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 59.0 及び 53.2%であった。PD-L1 発現割合が 20%未満及び 20%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.6 及び

98.2%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ69.8及び67.3%、死亡に至った有害事象はそれぞれ14.2及び11.8%、重篤な有害事象はそれぞれ58.7及び49.1%であった。PD-L1発現割合が50%未満及び50%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ99.6及び97.3%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ70.8及び62.7%、死亡に至った有害事象はそれぞれ14.2及び10.7%、重篤な有害事象はそれぞれ58.8及び44.0%であった。

PD-L1発現状況別のNIVO及びIPIの安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1陽性集団と陰性集団との間でNIVO及びIPIの安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1の発現状況にかかわらずNIVO/IPI/Chemo投与は忍容可能であると考えます。

以上より、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対して、PD-L1発現状況にかかわらず、NIVO/IPI/Chemo投与が推奨されると考えます。

(ii) NIVO/IPI投与について

227試験では、Dako社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」」を用いて腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況について解析を行った。当該試験におけるPD-L1発現状況別のOSの主要解析（2019年7月2日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は表22及び図13のとおりであった。

いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1陽性集団及び陰性集団について、ともにChemo群と比較してNIVO/IPI群におけるOSの延長効果が認められたこと等から、PD-L1の発現状況にかかわらずNIVO/IPI投与の有効性が期待できると考えます。

表22 PD-L1発現状況別のOSの結果（227試験のパート1a及び1b、2019年7月2日データカットオフ）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用のp値	
1%未満*2	NIVO/IPI群	187	17.2 [12.9, 22.1]	0.62 [0.48, 0.78]	0.0737	
	Chemo群	186	12.2 [9.2, 14.3]			
1%以上*3	NIVO/IPI群	396	17.1 [15.0, 20.1]	0.79 [0.67, 0.94]		
	Chemo群	397	14.9 [12.7, 16.7]			
1%以上 20%未満*3	NIVO/IPI群	123	15.0 [11.3, 19.1]	0.97 [0.74, 1.29]		0.0979
	Chemo群	136	16.2 [13.3, 18.6]			
20%以上*3	NIVO/IPI群	273	18.7 [15.5, 23.0]	0.74 [0.60, 0.91]		
	Chemo群	261	13.9 [11.0, 16.7]			
1%以上 50%未満*3	NIVO/IPI群	191	15.1 [12.2, 18.7]	0.94 [0.75, 1.18]	0.0556	
	Chemo群	205	15.1 [13.3, 17.5]			
50%以上*3	NIVO/IPI群	205	21.2 [15.5, 38.2]	0.70 [0.55, 0.90]		
	Chemo群	192	14.0 [10.1, 18.6]			

*1：投与群を共変量としたCox比例ハザード回帰モデル、*2：パート1b、*3：パート1a

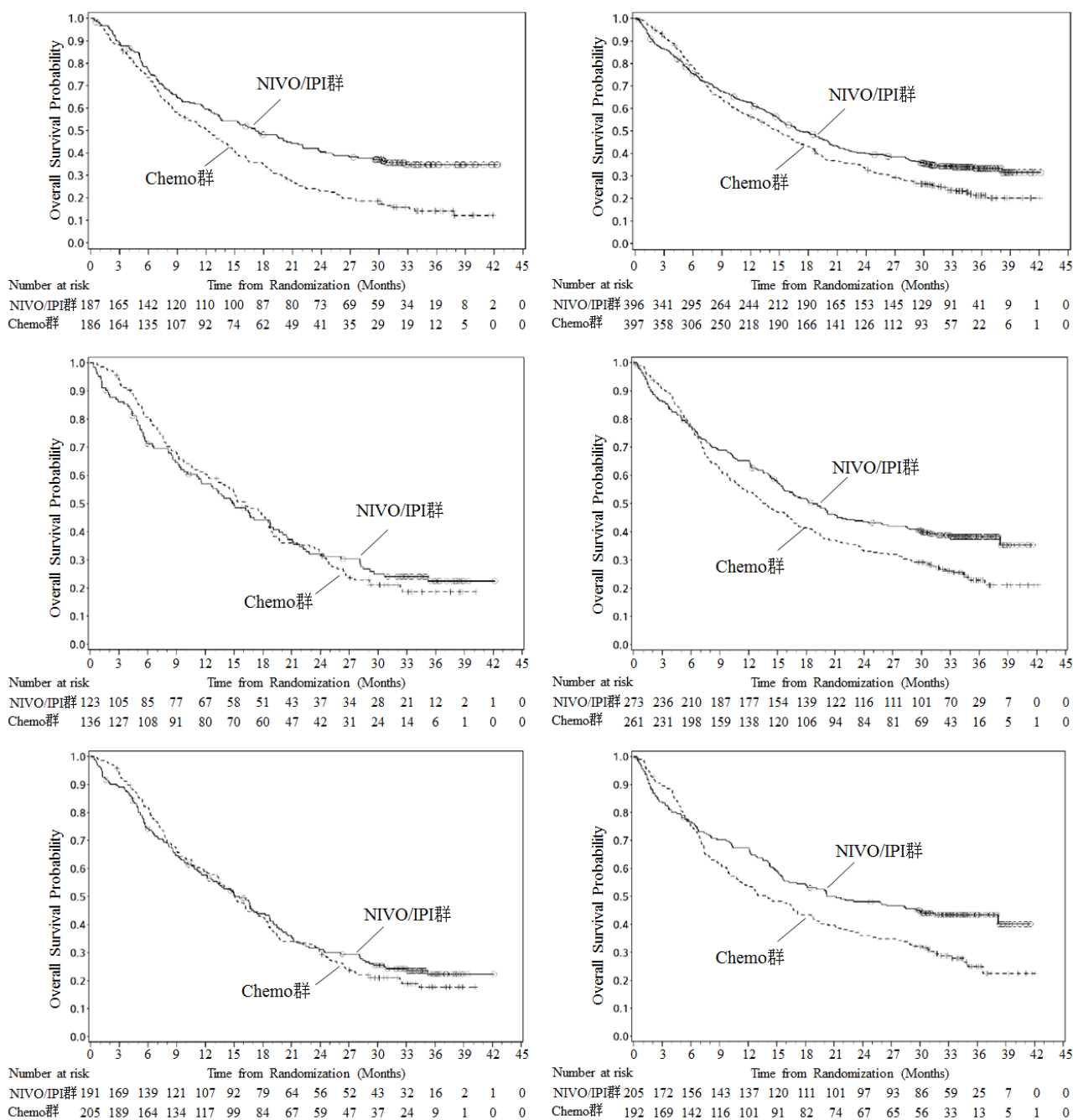


図 13 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)
 (左上図 1%未満、右上図 1%以上、左中央図 1%以上 20%未満、右中央図 20%以上、
 左下図 1%以上 50%未満、右下図 50%以上)

また、NIVO/IPI 群において、PD-L1 発現割合が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 97.8 及び 99.0%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 62.7 及び 71.6%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 14.6 及び 17.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 58.4 及び 63.2%であった。PD-L1 発現割合が 1%以上 20%未満及び 20%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.3 及び 99.3%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 68.6 及び 73.0%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 22.3 及び 15.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 68.6 及び 60.7%であった。PD-L1 発現割合が 1%以上 50%未満及び 50%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.4 及び 99.5%、Grade 3 以上の

有害事象はそれぞれ 71.5 及び 71.7%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 18.3 及び 17.6%、重篤な有害事象はそれぞれ 64.5 及び 62.0%であった。

PD-L1 発現状況別の NIVO 及び IPI の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で NIVO 及び IPI の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与は忍容可能であると考ええる。

以上に加えて、9LA 試験において PD-L1 の発現状況にかかわらず、Chemo に対する NIVO/IPI 投与の上乗せ効果が認められていること（表 21）も考慮すると、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、PD-L1 発現状況にかかわらず、NIVO/IPI 投与が推奨されると考える。

(iii) NIVO/Chemo投与について

227 試験のパート 2 における PD-L1 発現状況別の OS の主要解析（2019 年 7 月 2 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 23 及び図 14 のとおりであった。

いずれのカットオフ値を用いた場合でも、PD-L1 陽性集団及び陰性集団について、ともに Chemo 群と比較して NIVO/Chemo 群における OS の延長効果が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/Chemo 投与の有効性が期待できると考える。

表 23 PD-L1 発現状況別の OS の結果（227 試験のパート 2、2019 年 7 月 2 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
1%未満	NIVO/Chemo 群	150	17.2 [15.0, 20.7]	0.76 [0.58, 1.00]	0.7989	
	Chemo 群	154	14.2 [11.7, 16.1]			
1%以上	NIVO/Chemo 群	202	21.4 [16.2, 23.5]	0.82 [0.63, 1.05]		
	Chemo 群	203	15.0 [11.5, 19.3]			
20%未満	NIVO/Chemo 群	211	16.2 [15.0, 19.1]	0.89 [0.71, 1.11]		0.1381
	Chemo 群	241	14.7 [12.4, 16.9]			
20%以上	NIVO/Chemo 群	141	23.5 [18.8, -]	0.67 [0.48, 0.94]		
	Chemo 群	116	12.7 [9.9, 19.7]			
50%未満	NIVO/Chemo 群	261	17.0 [15.4, 20.6]	0.85 [0.68, 1.04]	0.2247	
	Chemo 群	277	14.7 [12.5, 16.9]			
50%以上	NIVO/Chemo 群	91	24.2 [19.2, -]	0.67 [0.44, 1.01]		
	Chemo 群	80	11.3 [8.9, -]			

—：推定不能、*：投与群を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデル

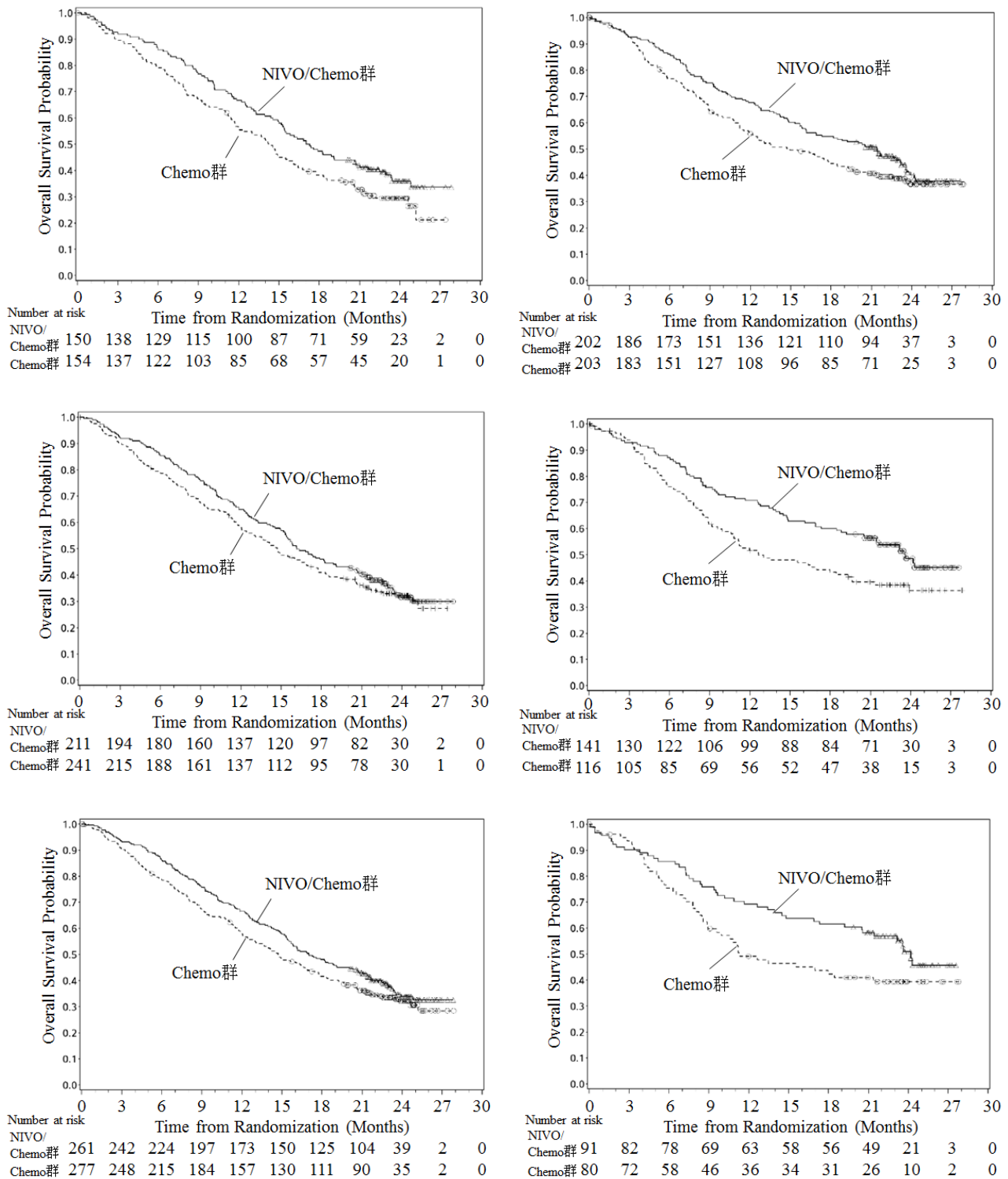


図 14 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 7 月 2 日データカットオフ)
 (左上図 1%未満、右上図 1%以上、左中央図 20%未満、右中央図 20%以上、左下図 50%未満、右下図 50%以上)

また、NIVO/Chemo 群において、PD-L1 発現割合が 1%未満及び 1%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.3 及び 98.5%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 66.0 及び 62.5%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 12.7 及び 13.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 53.3 及び 50.5%であった。PD-L1 発現割合が 20%未満及び 20%以上の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.6 及び

99.3%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ64.5及び63.3%、死亡に至った有害事象はそれぞれ14.2及び11.5%、重篤な有害事象はそれぞれ51.2及び52.5%であった。PD-L1発現割合が50%未満及び50%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ98.8及び98.9%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ65.0及び61.1%、死亡に至った有害事象はそれぞれ13.5及び12.2%、重篤な有害事象はそれぞれ51.2及び53.3%であった。

PD-L1発現状況別のNIVO及びIPIの安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1陽性集団と陰性集団との間でNIVO及びIPIの安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1の発現状況にかかわらずNIVO/Chemo投与は忍容可能であると考ええる。

以上より、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対して、PD-L1発現状況にかかわらず、NIVO/Chemo投与が推奨されると考える。

② NIVO/IPI/Chemo投与、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与のそれぞれの使い分け、並びに他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて

機構は、NIVO/IPI/Chemo投与、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与のそれぞれの使い分け、並びに他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NIVO/IPI/Chemo投与については、9LA試験において全体集団でChemo群に対する優越性が示されたこと、及び上記①におけるPD-L1の発現状況別の解析結果に基づき、PD-L1の発現状況にかかわらず、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対して推奨されると考える。

また、上記に加え、下記のとおり（i）NIVO単独投与に対するIPIの併用意義、（ii）NIVO/IPI投与に対するChemoの併用意義及び（iii）NIVO/Chemo投与に対するIPIの併用意義がそれぞれ認められていることも考慮すると、当該患者においてはNIVO/IPI/Chemo投与が優先的に選択されると考える。なお、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与については、Chemo又はIPI投与に伴う有害事象に対する忍容性が個々の患者に応じて検討された上で、忍容性に懸念がある場合等に選択されると考える。

（i）NIVO単独投与に対するIPIの併用意義：

- 227試験のパート1aにおいて、NIVO単独群に対するNIVO/IPI群のOS及びPFSのハザード比 [95%CI] は0.90 [0.74, 1.10] 及び0.83 [0.69, 1.00] であったこと。
- 227試験のパート1aにおいて、奏効率 [95%CI] (%) はNIVO/IPI群及びNIVO単独群でそれぞれ35.9 [31.1, 40.8] 及び27.5 [23.2, 32.2] であったこと。

（ii）NIVO/IPI投与に対するChemoの併用意義：

- 227試験のパート1a及び1bの併合においてChemo群に対するNIVO/IPI群のOSのハザード比 [95%CI] は0.73 [0.64, 0.84] であった一方、9LA試験においてChemo群に対するNIVO/IPI/Chemo群のOSのハザード比 [95%CI] は0.69 [0.56, 0.86] であったこと。
- 227試験のパート1aにおいてChemo群に対するNIVO/IPI群のOSのハザード比 [95%CI] は0.79 [0.67, 0.94] であった一方、9LA試験のPD-L1発現1%以上の集団においてChemo群に対するNIVO/IPI/Chemo群のOSのハザード比 [95%CI] は0.67 [0.51, 0.89] であったこと。

（iii）NIVO/Chemo投与に対するIPIの併用意義：

- 227試験のパート2においてChemo群に対するNIVO/Chemo群のOSのハザード比 [95%CI] は0.81 [0.68, 0.98] であった一方、9LA試験においてChemo群に対するNIVO/IPI/Chemo群のOSのハザード比 [95%CI] は0.69 [0.56, 0.86] であったこと。

また、他の抗悪性腫瘍剤との使い分けに関して、9LA試験及び227試験と同様の対象で実施された臨床試験においてOSの延長効果に基づき有効性が検証されたペムブロリズマブと化学療法との併用投与及びペムブロリズマブ単独投与（「平成30年11月19日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照）、アテゾリズマブと化学療法との併用投与（「平成30年11月12日付け審査報告書 テセントリク点滴静注1,200 mg」参照）及びネシツムマブと化学療法との併用投与（「平成31年4月10日付け審査報告書 ポートラーザ点滴静注液800 mg」参照）とNIVO/IPI/Chemo投与、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

さらに、機構は、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する IPI の臨床的有用性が示された臨床試験においては NIVO を含む併用投与が行われていたことから、当該患者に対して NIVO を含まない他の抗悪性腫瘍剤との併用で IPI を投与することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象に、CBDCA 及び PTX に IPI 又はプラセボを上乗せして投与することの有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験において、プラセボ群に対して IPI 群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.91 [0.77, 1.07] であったことから、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する NIVO を含まない抗悪性腫瘍剤との併用で IPI を投与することは推奨されず、適切ではないと考える。したがって、IPI と併用する抗悪性腫瘍剤については臨床成績の項において情報提供し、用法・用量に関連する注意の項において、併用する他の抗悪性腫瘍剤は臨床成績の内容を熟知し選択する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIVO/IPI/Chemo 投与については、9LA 試験の成績に基づき、PD-L1 の発現状況にかかわらず、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して臨床的有用性が示されたと判断した。一方、①NIVO/IPI 投与及び②NIVO/Chemo 投与については、PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性に関して、それぞれ①227 試験のパート 1a と 1b のパート間の比較及び②主解析で統計学的な有意差が示されなかった 227 試験のパート 2 の部分集団解析に基づき、PD-L1 の発現状況にかかわらず臨床的有用性が示されたと結論付けることは困難であると考えられる。

また、NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与のそれぞれの使い分けについても、これらの併用投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、明確に結論付けることは困難である。

しかしながら、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与について、227 試験のパート 1a 及び 1b で、それぞれ PD-L1 陽性集団（PD-L1 発現 1%以上）及び陰性集団（PD-L1 発現 1%未満）における臨床的有用性が示されていることに加え、NIVO/IPI/Chemo 投与により実施された 9LA 試験において、IPI 又は Chemo が休薬又は投与中止された患者も含めた全体集団で臨床的有用性が示されていること等も考慮すると、Chemo 又は IPI による有害事象に対する忍容性を考慮した際に、NIVO/IPI/Chemo 投与が困難と考えられる患者に対して、治療選択肢として提供することに一定の臨床的意義は認められると判断した。

ただし、NIVO/IPI/Chemo 投与、NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与の選択にあたって、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率に関する情報は重要であること、並びに IPI については NIVO を含まない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないことから、添付文書の臨床成績の項において当該情報を提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

<IPI>

- NIVO を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

7.R.5 効能・効果について

本一変申請において、NSCLC に係る NIVO の申請効能・効果は、既承認の効能・効果から変更はなかった。IPI の申請効能・効果については、NIVO の既承認の効能・効果と同一の「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、本一変申請後に申請者より、以下のように変更する旨が説明された。

<NIVO>

- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない（既承認の内容と同一）。

<IPI>

- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- IPI の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4.2 NIVO/IPI/Chemo投与、NIVO/IPI投与及びNIVO/Chemo投与の対象患者について」の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を上記のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、NSCLC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI/Chemo 投与に係る安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明して

いる。

- ①227試験におけるNIVO/IPI投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果におけるNIVO/IPI投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと、②227試験及び9LA試験において、NIVO/IPI投与と比較してNIVO/Chemo投与及びNIVO/IPI/Chemo投与で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象は併用する化学療法の既知の有害事象であったこと、③227試験及び9LA試験のNIVO/IPI投与及びNIVO/IPI/Chemo投与において、IPIの投与継続に伴い発現率が増加する傾向のある事象は認められなかったこと等を考慮すると、本一変申請において新たな安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3.1参照）。
- 悪性黒色腫及びRCC患者を対象としたNIVO/IPI投与の製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対するNIVO/IPI投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、現時点までに当該調査において収集された日本人患者の安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、及び既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者におけるNIVO及びIPI投与時の安全性情報は一定程度集積されていることも考慮し、現時点では、製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第I相試験（04試験）

有害事象はアームAで6/6例（100%）、アームBで6/6例（100%）、アームCで6/6例（100%）、アームDで6/6例（100%）に認められ、いずれもNIVO又はChemoとの因果関係が否定されなかった。発現率が50%以上の有害事象は、アームAで貧血、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少各6例（100%）、悪心、GGT増加及び食欲減退各5例（83.3%）、便秘、ALT増加、AST増加、リンパ球数減少、低ナトリウム血症及びしゃっくり各4例（66.7%）、高カリウム血症及び脱毛症各3例（50.0%）、アームBで好中球数減少、白血球数減少及び食欲減退各5例（83.3%）、貧血、便秘、悪心、GGT増加及び低ナトリウム血症各4例（66.7%）、倦怠感、AST増加、血小板数減少、皮膚乾燥及び発疹各3例（50.0%）、アームCで好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び脱毛症各6例（100%）、食欲減退、筋肉痛及び発疹各5例（83.3%）、貧血、便秘、悪心、鼻咽頭炎、リンパ球数減少、関節痛、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血及び高血圧各4例（66.7%）、倦怠感、ALT増加、高尿酸血症及びそう痒症各3例（50.0%）、アームDで好中球数減少及び白血球数減少各6例（100%）、リンパ球数減少及び脱毛症各5例（83.3%）、貧血4例（66.7%）、便秘、悪心、ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び食欲減退各3例（50.0%）であった。

重篤な有害事象はアームAで2/6例（33.3%）、アームBで3/6例（50.0%）、アームCで1/6例（16.7%）アームDで3/6例（50.0%）に認められた。各アームで2例以上に認められた重篤な有害事象は、アームBでILD2例（33.3%）であり、いずれもNIVO又はChemoとの因果関係が否定されなかった。

NIVO 又は Chemo の投与中止に至った有害事象はアーム A で 2/6 例 (33.3%)、アーム B で 3/6 例 (50.0%)、アーム C で 3/6 例 (50.0%)、アーム D で 3/6 例 (50.0%) に認められた。各アームで 2 例以上に認められた NIVO 又は Chemo の投与中止に至った有害事象は、アーム B で ILD 2 例 (33.3%)、アーム D で注入に伴う反応 2 例 (33.3%) あり、いずれも NIVO 又は Chemo との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (9LA 試験)

有害事象は NIVO/IPI/Chemo 群で 355/358 例 (99.2%)、Chemo 群で 341/349 例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/IPI/Chemo 群で 322/358 例 (89.9%)、Chemo 群で 304/349 例 (87.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0J)	例数 (%)			
	NIVO/IPI/Chemo 群 358 例		Chemo 群 349 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	355 (99.2)	249 (69.6)	341 (97.7)	205 (58.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	102 (28.5)	10 (2.8)	88 (25.2)	14 (4.0)
疲労	77 (21.5)	9 (2.5)	55 (15.8)	3 (0.9)
発熱	49 (13.7)	2 (0.6)	35 (10.0)	2 (0.6)
胃腸障害				
悪心	114 (31.8)	6 (1.7)	144 (41.3)	3 (0.9)
下痢	105 (29.3)	16 (4.5)	64 (18.3)	6 (1.7)
便秘	76 (21.2)	2 (0.6)	79 (22.6)	2 (0.6)
嘔吐	64 (17.9)	7 (2.0)	60 (17.2)	5 (1.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	101 (28.2)	7 (2.0)	76 (21.8)	6 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	72 (20.1)	3 (0.8)	8 (2.3)	0
発疹	66 (18.4)	5 (1.4)	14 (4.0)	0
脱毛症	41 (11.5)	3 (0.8)	34 (9.7)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	59 (16.5)	17 (4.7)	46 (13.2)	11 (3.2)
咳嗽	55 (15.4)	1 (0.3)	39 (11.2)	3 (0.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	115 (32.1)	28 (7.8)	157 (45.0)	59 (16.9)
好中球減少症	38 (10.6)	23 (6.4)	61 (17.5)	33 (9.5)
血小板減少症	20 (5.6)	11 (3.1)	38 (10.9)	11 (3.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	47 (13.1)	1 (0.3)	25 (7.2)	1 (0.3)
背部痛	43 (12.0)	5 (1.4)	30 (8.6)	1 (0.3)
神経系障害				
頭痛	39 (10.9)	2 (0.6)	25 (7.2)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	55 (15.4)	1 (0.3)	11 (3.2)	0

重篤な有害事象は NIVO/IPI/Chemo 群で 203/358 例 (56.7%)、Chemo 群で 144/349 例 (41.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI/Chemo 群で悪性新生物進行 28 例 (7.8%)、肺炎 16 例 (4.5%)、下痢 13 例 (3.6%)、貧血及び発熱性好中球減少症各 11 例 (3.1%)、呼吸困難及び急性腎障害各 8 例 (2.2%)、肺臓炎及び呼吸不全各 7 例 (2.0%)、副腎機能不全、気管支

炎及び嘔吐各 6 例 (1.7%)、大腸炎、脱水、悪心及び全身健康状態悪化各 5 例 (1.4%)、Chemo 群で悪性新生物進行 29 例 (8.3%)、肺炎 16 例 (4.6%)、貧血 14 例 (4.0%)、発熱性好中球減少症 9 例 (2.6%)、呼吸困難及び血小板減少症各 7 例 (2.0%)、汎血球減少症及び急性腎障害各 5 例 (1.4%) であった。このうち、NIVO/IPI/Chemo 群の下痢及び発熱性好中球減少症各 11 例、貧血 8 例、肺臓炎 7 例、急性腎障害 6 例、副腎機能不全及び大腸炎各 5 例、肺炎、嘔吐、脱水及び悪心各 4 例、気管支炎 3 例、全身健康状態悪化 2 例、Chemo 群の貧血 12 例、発熱性好中球減少症 9 例、血小板減少症 6 例、汎血球減少症 5 例、急性腎障害 4 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/IPI/Chemo 群で 100/358 例 (27.9%)、Chemo 群で 59/349 例 (16.9%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI/Chemo 群で悪性新生物進行 13 例 (3.6%)、下痢 9 例 (2.5%)、肺臓炎 7 例 (2.0%)、大腸炎 5 例 (1.4%)、Chemo 群で悪性新生物進行 12 例 (3.4%)、全身健康状態悪化 5 例 (1.4%) であった。このうち、NIVO/IPI/Chemo 群の下痢 9 例、肺臓炎 7 例、大腸炎 5 例、Chemo 群の全身健康状態悪化 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (227 試験)

7.3.3.1 パート 1a

有害事象は NIVO/IPI 群で 387/391 例 (99.0%)、NIVO 群で 385/391 例 (98.5%)、Chemo 群で 380/387 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/IPI 群で 302/391 例 (77.2%)、NIVO 群で 256/391 例 (65.5%)、Chemo 群で 324/387 例 (83.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0J)	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群 391 例		NIVO 群 391 例		Chemo 群 387 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	387 (99.0)	280 (71.6)	385 (98.5)	240 (61.4)	380 (98.2)	221 (57.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	107 (27.4)	12 (3.1)	87 (22.3)	6 (1.5)	98 (25.3)	5 (1.3)
無力症	85 (21.7)	12 (3.1)	77 (19.7)	9 (2.3)	68 (17.6)	9 (2.3)
発熱	72 (18.4)	2 (0.5)	53 (13.6)	1 (0.3)	35 (9.0)	1 (0.3)
末梢性浮腫	48 (12.3)	1 (0.3)	20 (5.1)	0	35 (9.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	97 (24.8)	17 (4.3)	90 (23.0)	13 (3.3)	55 (14.2)	7 (1.8)
咳嗽	73 (18.7)	0	79 (20.2)	0	39 (10.1)	0
胃腸障害						
下痢	93 (23.8)	9 (2.3)	86 (22.0)	2 (0.5)	61 (15.8)	3 (0.8)
悪心	85 (21.7)	3 (0.8)	70 (17.9)	2 (0.5)	171 (44.2)	9 (2.3)
便秘	72 (18.4)	1 (0.3)	60 (15.3)	2 (0.5)	101 (26.1)	1 (0.3)
嘔吐	48 (12.3)	3 (0.8)	39 (10.0)	4 (1.0)	74 (19.1)	10 (2.6)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	89 (22.8)	2 (0.5)	42 (10.7)	0	13 (3.4)	0
発疹	89 (22.8)	12 (3.1)	56 (14.3)	3 (0.8)	27 (7.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	121 (30.9)	9 (2.3)	88 (22.5)	5 (1.3)	102 (26.4)	5 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	58 (14.8)	5 (1.3)	39 (10.0)	3 (0.8)	9 (2.3)	0
背部痛	41 (10.5)	2 (0.5)	36 (9.2)	3 (0.8)	27 (7.0)	3 (0.8)
臨床検査						
AST 増加	45 (11.5)	13 (3.3)	36 (9.2)	8 (2.0)	21 (5.4)	1 (0.3)

SOC PT (MedDRA ver.22.0J)	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群 391 例		NIVO 群 391 例		Chemo 群 387 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	42 (10.7)	18 (4.6)	40 (10.2)	9 (2.3)	26 (6.7)	1 (0.3)
好中球数減少	7 (1.8)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	50 (12.9)	29 (7.5)
神経系障害						
頭痛	53 (13.6)	2 (0.5)	34 (8.7)	0	30 (7.8)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
悪性新生物進行	72 (18.4)	63 (16.1)	72 (18.4)	62 (15.9)	45 (11.6)	35 (9.0)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	57 (14.6)	2 (0.5)	29 (7.4)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	45 (11.5)	12 (3.1)	43 (11.0)	9 (2.3)	153 (39.5)	48 (12.4)
血小板減少症	6 (1.5)	2 (0.5)	4 (1.0)	0	43 (11.1)	20 (5.2)
好中球減少症	2 (0.5)	0	3 (0.8)	2 (0.5)	71 (18.3)	34 (8.8)

重篤な有害事象は NIVO/IPI 群で 247/391 例 (63.2%)、NIVO 群で 207/391 例 (52.9%)、Chemo 群で 158/387 例 (40.8%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で悪性新生物進行 67 例 (17.1%)、肺炎 26 例 (6.6%)、肺臓炎 18 例 (4.6%)、肺塞栓症 11 例 (2.8%)、副腎機能不全及び大腸炎各 9 例 (2.3%)、悪性胸水 8 例 (2.0%)、呼吸困難、肺感染及び下垂体炎各 6 例 (1.5%)、下痢、下垂体機能低下症及び発熱各 5 例 (1.3%)、NIVO 群で悪性新生物進行 64 例 (16.4%)、肺炎 24 例 (6.1%)、肺臓炎 10 例 (2.6%)、呼吸困難 6 例 (1.5%)、心嚢液貯留、肺塞栓症、突然死、嘔吐及び気道感染各 5 例 (1.3%)、Chemo 群で悪性新生物進行 32 例 (8.3%)、肺炎 13 例 (3.4%)、貧血 8 例 (2.1%)、発熱性好中球減少症、悪心及び嘔吐各 7 例 (1.8%)、肺感染 6 例 (1.6%)、無力症、呼吸困難、発熱、血小板減少症及び上気道感染各 5 例 (1.3%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の肺臓炎 18 例、副腎機能不全及び大腸炎各 8 例、下垂体炎 6 例、下痢及び下垂体機能低下症各 5 例、発熱 2 例、肺炎 1 例、NIVO 群の肺臓炎 10 例、心嚢液貯留 2 例、肺炎及び嘔吐各 1 例、Chemo 群の貧血 7 例、発熱性好中球減少症及び嘔吐各 6 例、血小板減少症 5 例、悪心 4 例、肺感染及び発熱各 2 例、無力症及び上気道感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/IPI 群で 126/391 例 (32.2%)、NIVO 群で 94/391 例 (24.0%)、Chemo 群で 68/387 例 (17.6%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI 群で悪性新生物進行 36 例 (9.2%)、肺臓炎 16 例 (4.1%)、下痢 7 例 (1.8%)、ILD 5 例 (1.3%)、NIVO 群で悪性新生物進行 30 例 (7.7%)、肺臓炎 10 例 (2.6%)、Chemo 群で悪性新生物進行 24 例 (6.2%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の肺臓炎 16 例、下痢 7 例、ILD 5 例、悪性新生物進行 1 例、NIVO 群の肺臓炎 9 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 パート 1b

有害事象は NIVO/IPI 群で 181/185 例 (97.8%)、NIVO/Chemo 群で 172/172 例 (100%)、Chemo 群で 174/183 例 (95.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/IPI 群で 140/185 例 (75.7%)、NIVO/Chemo 群で 159/172 例 (92.4%)、Chemo 群で 143/183 例 (78.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10% 以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0J)	例数 (%)					
	NIVO/IPI 群 185 例		NIVO/Chemo 群 172 例		Chemo 群 183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	181 (97.8)	116 (62.7)	172 (100)	130 (75.6)	174 (95.1)	105 (57.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	39 (21.1)	6 (3.2)	35 (20.3)	4 (2.3)	38 (20.8)	2 (1.1)
疲労	37 (20.0)	3 (1.6)	54 (31.4)	8 (4.7)	44 (24.0)	10 (5.5)
発熱	32 (17.3)	1 (0.5)	32 (18.6)	2 (1.2)	29 (15.8)	1 (0.5)
末梢性浮腫	17 (9.2)	0	25 (14.5)	0	18 (9.8)	3 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	46 (24.9)	6 (3.2)	37 (21.5)	7 (4.1)	32 (17.5)	5 (2.7)
咳嗽	31 (16.8)	1 (0.5)	44 (25.6)	0	22 (12.0)	0
胃腸障害						
下痢	46 (24.9)	4 (2.2)	38 (22.1)	3 (1.7)	32 (17.5)	2 (1.1)
悪心	34 (18.4)	3 (1.6)	79 (45.9)	4 (2.3)	69 (37.7)	5 (2.7)
便秘	33 (17.8)	1 (0.5)	61 (35.5)	1 (0.6)	52 (28.4)	2 (1.1)
嘔吐	25 (13.5)	3 (1.6)	33 (19.2)	4 (2.3)	30 (16.4)	3 (1.6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	57 (30.8)	4 (2.2)	60 (34.9)	6 (3.5)	46 (25.1)	3 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	30 (16.2)	0	28 (16.3)	1 (0.6)	10 (5.5)	0
そう痒症	26 (14.1)	1 (0.5)	21 (12.2)	0	5 (2.7)	0
臨床検査						
ALT 増加	29 (15.7)	5 (2.7)	22 (12.8)	5 (2.9)	12 (6.6)	1 (0.5)
リパーゼ増加	26 (14.1)	14 (7.6)	11 (6.4)	6 (3.5)	1 (0.5)	0
AST 増加	25 (13.5)	7 (3.8)	15 (8.7)	1 (0.6)	11 (6.0)	2 (1.1)
血小板数減少	2 (1.1)	1 (0.5)	22 (12.8)	11 (6.4)	25 (13.7)	9 (4.9)
好中球数減少	0	0	27 (15.7)	17 (9.9)	16 (8.7)	9 (4.9)
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	29 (15.7)	3 (1.6)	21 (12.2)	2 (1.2)	9 (4.9)	0
関節痛	19 (10.3)	0	13 (7.6)	2 (1.2)	5 (2.7)	1 (0.5)
神経系障害						
浮動性めまい	12 (6.5)	0	17 (9.9)	0	19 (10.4)	1 (0.5)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
悪性新生物進行	32 (17.3)	28 (15.1)	27 (15.7)	21 (12.2)	18 (9.8)	11 (6.0)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	23 (12.4)	0	8 (4.7)	0	1 (0.5)	0
精神障害						
不眠症	19 (10.3)	0	25 (14.5)	0	9 (4.9)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	22 (11.9)	6 (3.2)	83 (48.3)	36 (20.9)	75 (41.0)	28 (15.3)
好中球減少症	1 (0.5)	0	45 (26.2)	26 (15.1)	33 (18.0)	23 (12.6)
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	18 (10.5)	7 (4.1)	15 (8.2)	6 (3.3)

重篤な有害事象は NIVO/IPI 群で 108/185 例 (58.4%)、NIVO/Chemo 群で 91/172 例 (52.9%)、Chemo 群で 70/183 例 (38.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で悪性新生物進行 28 例 (15.1%)、肺炎 12 例 (6.5%)、下痢 9 例 (4.9%)、肝炎及び肺臓炎各 6 例 (3.2%)、副腎機能不全及び心房細動各 4 例 (2.2%)、背部痛、悪性胸水、心筋梗塞、発熱、呼吸不全、癌疼痛、肺感染及び急性腎障害各 3 例 (1.6%)、NIVO/Chemo 群で悪性新生物進行 24 例 (14.0%)、貧血及び肺炎各 8 例 (4.7%)、蜂巣炎、疲労、汎血球減少症、血小板減少症及び肺感染各 4 例 (2.3%)、慢性閉塞性肺疾患、発熱性好中球減少症、肺臓炎、肺塞栓症、発熱及び呼吸不全各 3 例 (1.7%)、Chemo 群で悪性新生物進行 11 例 (6.0%)、貧血 8 例 (4.4%)、発熱性好中球減少症及び肺炎各 6 例 (3.3%)、悪性胸

水及び呼吸不全各 4 例 (2.2%)、下痢、悪心及び発熱各 3 例 (1.6%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の下痢 7 例、肝炎及び肺臓炎各 6 例、副腎機能不全 4 例、心房細動及び急性腎障害各 1 例、NIVO/Chemo 群の貧血 7 例、血小板減少症 4 例、汎血球減少症及び肺臓炎各 3 例、肺炎及び疲労各 2 例、蜂巣炎、肺感染、発熱性好中球減少症及び呼吸不全各 1 例、Chemo 群の貧血 7 例、発熱性好中球減少症 5 例、下痢及び悪心各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/IPI 群で 64/185 例 (34.6%)、NIVO/Chemo 群で 42/172 例 (24.4%)、Chemo 群で 54/183 例 (29.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/IPI 群で悪性新生物進行 17 例 (9.2%)、下痢及び肺臓炎各 5 例 (2.7%)、肝炎 3 例 (1.6%)、NIVO/Chemo 群で悪性新生物進行 11 例 (6.4%)、Chemo 群で悪性新生物進行 13 例 (7.1%)、貧血 5 例 (2.7%)、腎クレアチニン・クリアランス減少、疲労及び呼吸不全各 3 例 (1.6%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の下痢及び肺臓炎各 5 例、肝炎 3 例、Chemo 群の貧血 4 例、腎クレアチニン・クリアランス減少及び疲労各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.3 パート 2

有害事象は NIVO/Chemo 群で 371/375 例 (98.9%)、Chemo 群で 358/371 例 (96.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/Chemo 群で 318/375 例 (84.8%)、Chemo 群で 291/371 例 (78.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0J)	例数 (%)			
	NIVO/Chemo 群 375 例		Chemo 群 371 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	371 (98.9)	241 (64.3)	358 (96.5)	207 (55.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	84 (22.4)	11 (2.9)	78 (21.0)	9 (2.4)
無力症	68 (18.1)	10 (2.7)	52 (14.0)	7 (1.9)
発熱	58 (15.5)	0	36 (9.7)	0
胃腸障害				
悪心	123 (32.8)	5 (1.3)	129 (34.8)	5 (1.3)
便秘	81 (21.6)	1 (0.3)	75 (20.2)	3 (0.8)
下痢	72 (19.2)	7 (1.9)	42 (11.3)	1 (0.3)
嘔吐	54 (14.4)	4 (1.1)	53 (14.3)	4 (1.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	169 (45.1)	52 (13.9)	148 (39.9)	53 (14.3)
好中球減少症	62 (16.5)	35 (9.3)	56 (15.1)	21 (5.7)
血小板減少症	47 (12.5)	19 (5.1)	28 (7.5)	13 (3.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	74 (19.7)	11 (2.9)	47 (12.7)	8 (2.2)
咳嗽	64 (17.1)	1 (0.3)	36 (9.7)	0
臨床検査				
好中球数減少	52 (13.9)	27 (7.2)	54 (14.6)	25 (6.7)
ALT 増加	44 (11.7)	4 (1.1)	27 (7.3)	2 (0.5)
AST 増加	43 (11.5)	3 (0.8)	23 (6.2)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	41 (10.9)	3 (0.8)	27 (7.3)	0
白血球数減少	41 (10.9)	15 (4.0)	36 (9.7)	10 (2.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	101 (26.9)	11 (2.9)	82 (22.1)	5 (1.3)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	59 (15.7)	4 (1.1)	27 (7.3)	2 (0.5)
脱毛症	42 (11.2)	1 (0.3)	41 (11.1)	2 (0.5)

重篤な有害事象は NIVO/Chemo 群で 195/375 例 (52.0%)、Chemo 群で 131/371 例 (35.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、NIVO/Chemo 群で悪性新生物進行 35 例 (9.3%)、肺炎 21 例 (5.6%)、発熱性好中球減少症 15 例 (4.0%)、貧血及び肺臓炎各 13 例 (3.5%)、肺感染 7 例 (1.9%)、血小板数減少 6 例 (1.6%)、下痢、低ナトリウム血症、汎血球減少症、胸水、肺塞栓症、発熱及び敗血症各 5 例 (1.3%)、Chemo 群で悪性新生物進行 28 例 (7.5%)、肺炎 19 例 (5.1%)、貧血 9 例 (2.4%)、発熱性好中球減少症 6 例 (1.6%)、肺塞栓症及び肺感染各 5 例 (1.3%) であった。このうち、NIVO/Chemo 群の発熱性好中球減少症 15 例、貧血及び肺臓炎各 11 例、肺炎及び血小板数減少各 6 例、下痢及び汎血球減少症各 5 例、敗血症 3 例、肺感染 2 例、低ナトリウム血症、肺塞栓症及び発熱各 1 例、Chemo 群の発熱性好中球減少症 6 例、貧血 5 例、肺炎 3 例、肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は NIVO/Chemo 群で 102/375 例 (27.2%)、Chemo 群で 59/371 例 (15.9%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、NIVO/Chemo 群で悪性新生物進行 12 例 (3.2%)、貧血及び肺臓炎各 7 例 (1.9%)、Chemo 群で悪性新生物進行 11 例 (3.0%)、疲労及び腎不全各 6 例 (1.6%) であった。このうち、NIVO/Chemo 群の貧血及び肺臓炎各 7 例、Chemo 群の疲労 5 例、腎不全 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (012 試験)

7.3.4.1 コホート GH、IJ、N、O、P 及び Q

有害事象はコホート GH で 24/24 例 (100%)、コホート IJ で 25/25 例 (100%)、コホート N で 31/31 例 (100%)、コホート O で 35/40 例 (87.5%)、コホート P で 37/38 例 (97.4%)、コホート Q で 37/39 例 (94.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート GH で 22/24 例 (91.7%)、コホート IJ で 22/25 例 (88.0%)、コホート N で 26/31 例 (83.9%)、コホート O で 28/40 例 (70.0%)、コホート P で 32/38 例 (84.2%)、コホート Q で 29/39 例 (74.4%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、コホート GH で下痢及び疲労各 15 例 (62.5%)、食欲減退 12 例 (50.0%)、咳嗽 9 例 (37.5%)、悪心、発熱及び発疹各 8 例 (33.3%)、呼吸困難 7 例 (29.2%)、そう痒症 6 例 (25.0%)、便秘、嘔吐、悪寒及び関節痛各 5 例 (20.8%)、コホート IJ で疲労 17 例 (68.0%)、悪心及び食欲減退各 11 例 (44.0%)、咳嗽 9 例 (36.0%)、下痢、嘔吐及び発疹各 8 例 (32.0%)、便秘 7 例 (28.0%)、背部痛 6 例 (24.0%)、関節痛、筋肉痛及び呼吸困難各 5 例 (20.0%)、コホート N で疲労 16 例 (51.6%)、呼吸困難 13 例 (41.9%)、下痢及び発疹各 12 例 (38.7%)、咳嗽 11 例 (35.5%)、悪心及び関節痛各 9 例 (29.0%)、そう痒症 8 例 (25.8%)、コホート O で発疹 15 例 (37.5%)、下痢、悪心及び疲労各 13 例 (32.5%)、咳嗽 12 例 (30.0%)、便秘、関節痛及び呼吸困難各 11 例 (27.5%)、嘔吐、ALT 増加、AST 増加及び食欲減退各 8 例 (20.0%)、コホート P でそう痒症 16 例 (42.1%)、疲労 14 例 (36.8%)、咳嗽及び呼吸困難各 13 例 (34.2%)、下痢、悪心及び食欲減退各 11 例 (28.9%)、発熱 9 例 (23.7%)、貧血、便秘、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、関節痛及び発疹各 8 例 (21.1%)、コホート Q で疲労 19 例 (48.7%)、呼吸困難 15 例 (38.5%)、食欲減退及び咳嗽各 14 例 (35.9%)、下痢 12 例 (30.8%)、悪心及び背部痛各 11 例 (28.2%)、便秘 10 例 (25.6%)、発熱及び脱水各 9 例 (23.1%) であった。

重篤な有害事象はコホート GH で 18/24 例 (75.0%)、コホート IJ で 17/25 例 (68.0%)、コホート N で 12/31 例 (38.7%)、コホート O で 21/40 例 (52.5%)、コホート P で 25/38 例 (65.8%)、コホート Q で 25/39 例 (64.1%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート GH

で肺炎 4 例 (16.7%)、肺臓炎及び悪性新生物進行各 3 例 (12.5%)、ALT 増加、AST 増加、下痢、呼吸不全及び塞栓症各 2 例 (8.3%)、コホート IJ で大腸炎 3 例 (12.0%)、疲労、胸水、肺臓炎、肺塞栓症及び肺感染各 2 例 (8.0%)、コホート N で肺炎 3 例 (9.7%)、副腎機能不全、呼吸困難、胸水、肺臓炎及び下垂体炎各 2 例 (6.5%)、コホート O で副腎機能不全及び自己免疫性肝炎各 3 例 (7.5%)、背部痛、下痢、呼吸困難、胸水、肺臓炎及び肺感染各 2 例 (5.0%)、コホート P で下痢及び呼吸困難各 3 例 (7.9%)、貧血、大腸炎、低血圧、悪心、疼痛、胸水、肺炎、肺臓炎及び急性腎障害各 2 例 (5.3%)、コホート Q で脱水及び呼吸困難各 4 例 (10.3%)、大腸炎 3 例 (7.7%)、副腎機能不全、嚥下障害、発熱及び悪性新生物進行各 2 例 (5.1%) であった。このうち、コホート GH の肺臓炎 3 例、ALT 増加、AST 増加及び下痢各 2 例、呼吸不全 1 例、コホート IJ の大腸炎 3 例、肺臓炎 2 例、コホート N の副腎機能不全、肺臓炎及び下垂体炎各 2 例、コホート O の副腎機能不全及び自己免疫性肝炎各 3 例、下痢及び肺臓炎各 2 例、コホート P の下痢 3 例、肺臓炎及び急性腎障害各 2 例、貧血、大腸炎及び悪心各 1 例、コホート Q の大腸炎 3 例、副腎機能不全 2 例、脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート GH で 11/24 例 (45.8%)、コホート IJ で 13/25 例 (52.0%)、コホート N で 3/31 例 (9.7%)、コホート O で 4/40 例 (10.0%)、コホート P で 10/38 例 (26.3%)、コホート Q で 8/39 例 (20.5%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート GH で ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (12.5%)、下痢及び肺臓炎各 2 例 (8.3%)、コホート IJ で大腸炎 3 例 (12.0%)、肺臓炎 2 例 (8.0%)、コホート O で自己免疫性肝炎 2 例 (5.0%)、コホート P で肺臓炎 2 例 (5.3%)、コホート Q で肺臓炎 2 例 (5.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2 コホート A10、B10、C10 及び C5

有害事象はコホート A10 で 12/12 例 (100%)、コホート B10 で 15/15 例 (100%)、コホート C10 で 15/15 例 (100%)、コホート C5 で 14/14 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート A10 で 10/12 例 (83.3%)、コホート B10 で 14/15 例 (93.3%)、コホート C10 で 15/15 例 (100%)、コホート C5 で 14/14 例 (100%) に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、コホート A10 で便秘及び疲労各 10 例 (83.3%)、貧血、悪心及び食欲減退各 8 例 (66.7%)、咳嗽 6 例 (50.0%)、コホート B10 で疲労 14 例 (93.3%)、悪心 12 例 (80.0%)、食欲減退 9 例 (60.0%)、呼吸困難 8 例 (53.3%)、コホート C10 で疲労 12 例 (80.0%)、脱毛症 11 例 (73.3%)、関節痛 10 例 (66.7%)、便秘 9 例 (60.0%)、下痢及び呼吸困難各 8 例 (53.3%)、コホート C5 で末梢性ニューロパチー 12 例 (85.7%)、疲労 11 例 (78.6%)、咳嗽 9 例 (64.3%)、悪心 8 例 (57.1%)、呼吸困難 7 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はコホート A10 で 4/12 例 (33.3%)、コホート B10 で 10/15 例 (66.7%)、コホート C10 で 8/15 例 (53.3%)、コホート C5 で 9/14 例 (64.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート A10 で肺臓炎 2 例 (16.7%)、コホート B10 で低血圧、発熱及び失神各 2 例 (13.3%)、コホート C10 で腹痛、貧血及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (13.3%)、コホート C5 で貧血、背部痛及び発熱性好中球減少症各 2 例 (14.3%) であった。このうち、コホート A10 の肺臓炎 2 例、コホート B10 の低血圧、発熱及び失神各 1 例、コホート C10 の斑状丘疹状皮疹 2 例、腹痛及び貧血各 1 例、コホート C5 の貧血及び発熱性好中球減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート A10 で 2/12 例 (16.7%)、コホート B10 で 5/15 例 (33.3%)、コホート C10 で 1/15 例 (6.7%)、コホート C5 で 2/14 例 (14.3%) に認められた。各コホー

トで2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート B10 の肺臓炎 2 例 (13.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (568 試験)

7.3.5.1 パート 1

有害事象は 288/288 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 234/288 例 (81.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 157 例 (54.5%)、下痢 115 例 (39.9%)、悪心 112 例 (38.9%)、呼吸困難 95 例 (33.0%)、食欲減退 93 例 (32.3%)、咳嗽 88 例 (30.6%)、そう痒症 83 例 (28.8%)、便秘 70 例 (24.3%)、関節痛 69 例 (24.0%)、貧血 68 例 (23.6%)、体重減少 65 例 (22.6%)、嘔吐 60 例 (20.8%) 及び低ナトリウム血症 59 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は 168/288 例 (58.3%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 23 例 (8.0%)、呼吸困難 20 例 (6.9%)、悪性新生物進行 19 例 (6.6%)、肺臓炎 11 例 (3.8%)、下痢 10 例 (3.5%)、肺塞栓症 9 例 (3.1%)、大腸炎 8 例 (2.8%)、脱水、悪心、胸水、発熱及び敗血症各 6 例 (2.1%)、呼吸不全 5 例 (1.7%) であった。このうち、肺臓炎及び下痢各 10 例、大腸炎 8 例、呼吸困難、悪心及び発熱各 2 例、脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 88/288 例 (30.6%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 12 例 (4.2%)、肺臓炎 11 例 (3.8%)、大腸炎 8 例 (2.8%)、悪性新生物進行 7 例 (2.4%) であった。このうち、下痢 12 例、肺臓炎 11 例、大腸炎 8 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5.2 パート 2

有害事象は 36/36 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/36 例 (91.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 20 例 (55.6%)、悪心 16 例 (44.4%)、そう痒症 15 例 (41.7%)、便秘及び下痢各 14 例 (38.9%)、貧血及び関節痛各 12 例 (33.3%)、発疹 10 例 (27.8%)、低マグネシウム血症、食欲減退及び咳嗽各 9 例 (25.0%)、好中球数減少、低カリウム血症、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹及び低血圧各 8 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は 26/36 例 (72.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 4 例 (11.1%)、副腎機能不全、無力症、慢性閉塞性肺疾患、大腸炎、脱水、脳症、低ナトリウム血症、心筋梗塞及び肺臓炎各 2 例 (5.6%) であった。このうち、発熱、副腎機能不全、大腸炎、脳症及び肺臓炎各 2 例、無力症、脱水及び低ナトリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11/36 例 (30.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、関節痛、大腸炎、脳症及び肺臓炎各 2 例 (5.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (817 試験)

7.3.6.1 コホート A

有害事象は 385/391 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 301/391 例 (77.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 132 例 (33.8%)、下痢 122 例 (31.2%)、咳嗽 94 例 (24.0%)、悪心及び食欲減退各 91 例 (23.3%)、呼吸困難 82 例 (21.0%)、無力症 81 例 (20.7%)、そう痒症 80 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は 235/391 例（60.1%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 32 例（8.2%）、肺臓炎 20 例（5.1%）、肺炎 17 例（4.3%）、呼吸困難 12 例（3.1%）、気道感染 8 例（2.0%）、胸水 7 例（1.8%）、副腎機能不全、心房細動、慢性閉塞性肺疾患、下痢及び呼吸不全各 6 例（1.5%）、大腸炎、肝毒性、心嚢液貯留及び敗血症各 5 例（1.3%）であった。このうち、肺臓炎 19 例、副腎機能不全、下痢、大腸炎及び肝毒性各 5 例、呼吸不全 2 例、肺炎、呼吸困難、気道感染及び心房細動各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 127/391 例（32.5%）に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 17 例（4.3%）、下痢 10 例（2.6%）、大腸炎、肝毒性及び悪性新生物進行各 7 例（1.8%）であり、肺臓炎 17 例、下痢 9 例、大腸炎及び肝毒性各 7 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1.1、CTD 5.3.5.1-1.2、CTD 5.3.5.1-1.3、CTD 5.3.5.1-1.4、CTD 5.3.5.1-1.5（NIVO/IPI 投与）、CTD 5.3.5.1-1.1、CTD 5.3.5.1-1.2、CTD 5.3.5.1-1.3、CTD 5.3.5.1-1.4、CTD 5.3.5.1-1.5、CTD 5.3.5.1-2（NIVO/Chemo 投与）、CTD 5.3.5.1-1（NIVO/IPI/Chemo 投与））に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する NIVO/IPI 投与、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI/Chemo 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NIVO/IPI 投与、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI/Chemo 投与は、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、NIVO 及び IPI の有効性、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年10月20日

申請品目

- ① [販売名] (1) オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg
(2) オプジーボ点滴静注 120 mg
[一般名] ニボルマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] (1) 令和元年12月25日、令和2年2月27日、令和2年3月26日²⁴⁾
(2) 令和2年9月17日
- ② [販売名] ヤーボイ点滴静注液 50 mg
[一般名] イピリムマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月25日、令和2年3月26日²⁵⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、①NIVO/IPI/Chemo 投与、②NIVO/IPI 投与及び③NIVO/Chemo 投与について、以下の結果等が得られたことから、それぞれ①9LA 試験、②227 試験のパート 1a 及び③227 試験のパート 1b において対象とされた、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者(9LA 試験: PD-L1 の発現状況にかかわらず患者集団、227 試験のパート 1a: PD-L1 陽性集団 (PD-L1 発現 1%以上)、227 試験のパート 1b: PD-L1 陰性集団 (PD-L1 発現 1%未満))に対する有効性が示されたと判断した。

- 9LA 試験の主要評価項目とされた OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI/Chemo 群の優越性が示された。
- 227 試験の主要評価項目の一つとされたパート 1a における OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が示された。

²⁴⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する①NIVO と IPI との併用投与、②NIVO と Chemo 及び③NIVO と IPI と Chemo との併用投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年12月25日、②令和2年2月27日及び③令和2年3月26日に行われた。

²⁵⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する①NIVO と IPI との併用投与及び②NIVO と IPI と Chemo との併用投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和元年12月25日及び②令和2年3月26日に行われた。

- 227 試験の副次評価項目の一つであり、階層的な検定手順に従って評価されたパート 1b の PFS について、Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群の優越性が示された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に特に注意を要する有害事象は、①NIVO 及び②IPI の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であると判断した。

- ① ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、下垂体機能障害、infusion reaction、皮膚障害、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、重症筋無力症・心筋炎・横紋筋融解症・筋炎、神経障害、腎障害、静脈血栓症・塞栓症、副腎障害、脳炎、1 型糖尿病、重篤な血液障害、心臓障害、結核及び肺炎（「令和 2 年 1 月 9 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）。
- ② 下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、ILD、筋炎、心筋炎及び infusion reaction（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）。

また、機構は、NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO、IPI 及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても NIVO 又は IPI と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 用法・用量
通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には NIVO として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。
- 用法・用量に関連する注意
 - 化学療法未治療患者に対する NIVO 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

- NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。

<IPI>

- 用法・用量
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。
- 用法・用量に関連する注意
 - NIVO を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。
 - 副作用発現時の休薬・中止の目安について
 - IPI は、30 分かけて点滴静注すること。

なお、用法・用量に関連する注意の項の IPI 投与時における休薬・中止の目安については変更しない。

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

- NIVO/IPI/Chemo 投与及び NIVO/IPI 投与については、9LA 試験及び 227 試験の成績から海外の診療ガイドラインにおいて既に PD-L1 発現状況にかかわらず推奨されており、本邦においても同様に投与が可能になることには臨床的意義があると考ええる。
- NIVO/IPI 投与及び NIVO/Chemo 投与についても、PD-L1 の発現状況にかかわらず治療選択肢として提供されることに関して、下記の点も考慮した上で、特段の問題はないということを確認すべきであると考ええる。
 - NIVO/IPI 投与において、PD-L1 発現割合が 1%未満の患者で Chemo 投与に対する OS の延長傾向が認められる一方、1%以上 20%未満及び 1%以上 50%未満の患者では当該傾向が認められなかった理由について（審査報告（1）の表 22 及び図 13）。
 - NIVO/Chemo 投与において、227 試験のパート 2 における PD-L1 の発現状況にかかわらず ITT 集団で Chemo 投与に対する OS の延長傾向が認められていることに関して（審査報告（1）の表 13 及び図 11）、OS 以外の結果からも当該投与の治療効果に対して一貫した傾向が認められているかについて。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、NIVO/IPI 投与について PD-L1 発現割合が 1%未満の患者で Chemo 投与に対する OS の延長傾向が認められる一方、1%以上 20%未満及び 1%以上 50%未満の患者では当該傾向が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

227 試験のパート 1a 及び 1b において NIVO/IPI 投与が行われた患者について、PD-L1 発現割合が 1%未満、1%以上 20%未満及び 1%以上 50%未満の部分集団間における患者背景因子、後治療等の分布の差異が影響した可能性に関して検討を行った。

その結果、後治療が行われた患者の割合は下記のとおりであった。なお、治療開始時点の患者背景因子については、上記のいずれの部分集団間及び当該部分集団内における投与群間のいずれにおいても明確な差異は認められなかった。

- 1%未満の集団：後治療を受けた患者の割合は NIVO/IPI 群及び Chemo 群でそれぞれ 51.9% (97/187 例) 及び 57.0% (106/186 例)。また、後治療として、抗 PD-1 抗体医薬品の投与を受けた患者の割合はそれぞれ 3.2% (6/187 例) 及び 33.3% (62/186 例)。
- 1%以上 20%未満の集団：後治療を受けた患者の割合は NIVO/IPI 群及び Chemo 群でそれぞれ 44.7% (55/123 例) 及び 66.9% (91/136 例)。また、後治療として、抗 PD-1 抗体医薬品の投与を受けた患者の割合はそれぞれ 4.9% (6/123 例) 及び 39.7% (54/136 例)。
- 1%以上 50%未満の集団：後治療を受けた患者の割合は NIVO/IPI 群及び Chemo 群でそれぞれ 47.6% (91/191 例) 及び 66.8% (137/205 例)。また、後治療として、抗 PD-1 抗体医薬品の投与を受けた患者の割合はそれぞれ 5.2% (10/191 例) 及び 40.0% (82/205 例)。

上記の結果を踏まえると、いずれの部分集団でも NIVO/IPI 群と比較して Chemo 群で後治療を受けた患者が多かったものの、投与群間における後治療を受けた患者の割合の差異、並びに後治療として抗 PD-1 抗体医薬品の投与を受けた患者の割合の差異は、1%未満の集団と比較して 1%以上 20%未満及び 1%以上 50%未満の集団でより大きい傾向が認められた。

以上を踏まえ、上記のような OS の結果が得られた理由について、明確に結論付けることは困難であるものの、当該理由の一つとして後治療の不均衡が影響を及ぼした可能性があると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIVO/IPI 投与について、後治療の不均衡が影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明に関して一定の理解は可能であるものの、当該不均衡が OS に及ぼした影響の程度等は不明であることから、NIVO/IPI 投与における OS の延長効果と PD-L1 発現状況との関連について考察することには限界があると考えられる。しかしながら、NIVO/IPI 投与について少なくとも PD-L1 陽性集団 (PD-L1 発現 1%以上) で臨床的有用性が示されており、加えて NIVO/IPI/Chemo 投与について PD-L1 の発現状況にかかわらない患者集団で臨床的有用性が示されていること等も考慮すると、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項における検討のとおり、Chemo による有害事象に対する忍容性を考慮した際に NIVO/IPI/Chemo 投与が困難と考えられる患者に対して、PD-L1 発現状況にかかわらず、当該投与を治療選択肢として提供することに一定の臨床的意義は認められると判断した。

また、NIVO/Chemo 投与について、227 試験のパート 2 における ITT 集団での PFS について Chemo 群に対する NIVO/Chemo 群のハザード比 [95%CI] は 0.62 [0.52, 0.73] であった。なお、奏効率は 227 試験のパート 1b における ITT 集団について、NIVO/Chemo 群及び Chemo 群でそれぞれ 37.9% (67/177 例) 及び 23.1% (43/186)、パート 2 における ITT 集団について、NIVO/Chemo 群及び Chemo 群でそれぞれ 51.5% (194/377 例) 及び 30.2% (114/378 例) であった。以上の検討において、227 試験のパート 2 の ITT 集団における OS の延長傾向と異なる結果は認められなかったこと等を考慮すると、IPI による有害事象に対する忍容性を考慮した際に NIVO/IPI/Chemo 投与が困難と考えられる患者に対し、PD-L1 発現状況にかかわらず NIVO/Chemo 投与を治療選択肢として提供することに一定の臨床的意義は認められると判断した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項、並びに臨床成績の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、NIVOの効能・効果は既承認の内容から変更せず、IPIの効能・効果はNIVOの既承認の効能・効果と同一の「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<IPI>

- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、IPI の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- IPIの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、NSCLC 患者に対する NIVO/IPI 投与、NIVO/Chemo 投与及び NIVO/IPI/Chemo 投与に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における NIVO 及び IPI の医薬品リスク管理計画(案)について、それぞれ表 28 及び表 29 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 30 及び表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 NIVO の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 • 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 • 1 型糖尿病 • 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害） • 神経障害 • 腎障害 • 脳炎 • 重度の皮膚障害 • 静脈血栓塞栓症 • infusion reaction • 重篤な血液障害 • 血球貪食症候群 • 結核 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • 膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> • 過度の免疫反応 • 胎児毒性 • 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） • 赤芽球癆 • NIVO 投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍] • 腫瘍出血 • 瘻孔 	<p>該当なし</p>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に、重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに追加

表 29 NIVO の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査 製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験、06 試験、08 試験、03 試験、12 試験、41 試験、<u>24 試験、24E 試験及び 07 試験の継続試験</u>） 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（ONO-4538-05 試験、06 試験、08 試験、03 試験及び 12 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動、波線：今般の一変申請後に追加した活動

表 30 IPI の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 下痢・大腸炎・消化管穿孔 肝障害 皮膚障害 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全 末梢性ニューロパチー 腎障害 ILD infusion reaction 筋炎 心筋炎 <u>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 生殖発生毒性 敗血症 <u>移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）</u> 	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

波線：今般の一変申請後に、重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに追加

表 31 IPI の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 製造販売後臨床試験（9LA 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、NIVO 及び IPI の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、NIVO の再審査期間は残余期間（令和 3 年 10 月 16 日まで）、IPI の再審査期間は残余期間（令和 6 年 6 月 20 日まで）と設定する。

（オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg）

[効能・効果]（令和 2 年 2 月 21 日付け承認時から変更なし）

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

[用法・用量]（令和 2 年 2 月 21 日付け承認時から下線部追加、取消線部削除、二重線部は令和 2 年 9 月 25 日付け承認時の変更²⁶⁾）

＜悪性黒色腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔 で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

²⁶⁾ 二重線部の変更は令和 2 年 10 月 20 日時点において、20、100 及び 240 mg 製剤のみで承認されている。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、~~がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、~~がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (令和2年2月21日付け承認時から下線部追加、取消線部削除、二重線部は令和2年9月25日付け承認時の変更²⁶⁾)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

~~1. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

1. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

2. 化学療法未治療の場合、IMDC^{註)}リスク分類が *intermediate* 又は *poor* リスクの患者を対象とすること。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌>

3. プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

4. 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

5. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌>

6. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

7. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器薬を用いること。

8. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌>

9. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

10. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<悪性黒色腫、~~切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌~~、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

11. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意] (令和2年2月21日付け承認時から下線部追加、取消線部削除、二重線部は令和2年9月25日付け承認時の変更²⁶⁾)

<効能共通>

1. 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

2. 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、~~再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫~~、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、~~がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌~~、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌>

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<悪性黒色腫>

4. 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ (遺伝子組換え) の上乗せによる延命効果は、PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (PD-L1 発現率) により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ (遺伝子組換え) との併用投与に際して PD-L1 発現率の測定結果が得られ、PD-L1 発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

5. 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
6. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者の PD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。

(ヤーボイ点滴静注液 50 mg)

[効能・効果] (下線部追加、二重下線部は本一変申請後の令和2年9月25日付け承認時に追加)

○根治切除不能な悪性黒色腫

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和2年9月25日付け承認時の変更)

~~4~~ <根治切除不能な悪性黒色腫>

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

~~2~~ <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌>

ニボルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を3週間間隔で4回点滴静注する。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ(遺伝子組換え)として1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和2年9月25日付け承認時の変更)

<効能共通>

- ~~1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。~~

- ~~2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

<根治切除不能な悪性黒色腫>

2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者への本剤単独投与に際しては、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

3. IMDC^{注)} リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

4. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

＜がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌＞

5. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、ニボルマブ（遺伝子組換え）のMSI-High を有する結腸・直腸癌患者への適応判定の補助を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

8. 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重下線部は本一変申請後の令和2年9月25日付け承認時に追加）

＜効能共通＞

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

投与延期及び中止の基準

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

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

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

2. ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、本剤のニボルマブ（遺伝子組換え）への上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、ニボルマブ（遺伝子組換え）単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

3. 本剤は、90分かけて点滴静注すること。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞

4. 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

5. ニボルマブ（遺伝子組換え）を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。
6. 本剤は、30分かけて点滴静注すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
C _{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CBDCA/PTX/BV		CBDCA、PTX 及び BV の併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
Chemo		NSCLC に対する白金製剤を含む標準的な化学療法 (白金製剤/GEM、白金製剤/PEM 又は CBDCA/PTX)
CI	confidence interval	信頼区間
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ (遺伝子組換え)
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/Chemo		NIVO と Chemo との併用
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NIVO/IPI/Chemo		NIVO、IPI 及び Chemo の併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態

PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q12W	quaque 12 weeks	12 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TMB	tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
001 試験		CA209001 試験
003 試験		CA209003 試験
01 試験		ONO-4538-01 試験
012 試験		CA209012 試験
017 試験		CA209017 試験
026 試験		ONO-4538-10/CA209026 試験
04 試験		ONO-4538-04 試験
057 試験		CA209057 試験
063 試験		CA209063 試験
067 試験		CA209067 試験
077 試験		CA209077 試験
078 試験		CA209078 試験
214 試験		CA209214 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
568 試験		CA209568 試験
817 試験		CA209817 試験
9LA 試験		ONO-4538-77/CA2099LA 試験
ネシツムマブ		ネシツムマブ (遺伝子組換え)
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA 又は CDDP)
白金製剤/GEM		白金製剤と GEM との併用
白金製剤/PEM		白金製剤と PEM との併用
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)