

審議結果報告書

令和3年4月21日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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)
[申請者名] 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2年10月27日

[審議結果]

令和3年4月21日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年4月6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2年10月27日
[剤形・含量] 1バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第485号、令和2年9月18日付け薬生薬審発0918第6号）
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- 根治切除不能な悪性黒色腫
- 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
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

（下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和2年11月27日付けで追加）

[用法及び用量]

<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。

＜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。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

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6週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加、二重下線部は本承認申請後の令和2年11月27日付けで追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年3月1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2年10月27日
- [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
(取消線部削除)

- [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。
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。
- <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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 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 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 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。

（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 2 年 10 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] ○根治切除不能な悪性黒色腫
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○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・再発の悪性胸膜中皮腫

（下線部追加）

[申請時の用法・用量] <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。
 <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・再発の悪性胸膜中皮腫>
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6週間間隔で点滴静注する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	6
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	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[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。

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」、③2020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」を効能・効果として承認され、本一変申請後の2020年11月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認された。

なお、NIVO 及び IPI は「悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果としてそれぞれ2017年12月及び2020年9月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(29薬)第406号及び(R2薬)第485号)。

1.2 開発の経緯等

Bristol-Myers Squibb 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした NIVO/IPI 投与の国際共同第Ⅲ相試験（743 試験）が2016年11月から実施された。

米国及び EU では、743 試験を主要な試験成績として、2020年11月に化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の承認申請が行われ、米国では2020年10月にそれぞれ「OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.」及び「YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2021年1月時点において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する NIVO/IPI 投与は、2カ国で承認されている。

本邦においては、743 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、743 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する 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。

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（025 試験、026 試験、227 試験、743 試験及び 9LA 試験）及び海外臨床試験（003 試験、012 試験、017 試験、057 試験、063 試験、568 試験及び 817 試験）で得られた NIVO の PK データ（4,943 例、19,096 測定時点）に基づき、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）が実施された。当該解析の結果、743 試験に組み入れられた日本人患者（23 例）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。

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	48.2 (19.0)	21.1 (20.5)	12.2 (31.4)	102 (27.9)	67.2 (37.4)	50.6 (44.8)
240 mg Q2W	68.4 (20.0)	29.9 (16.2)	17.4 (24.1)	144 (17.9)	95.4 (25.7)	71.8 (32.7)
360 mg Q3W	103 (20.0)	37.4 (17.6)	18.1 (29.6)	171 (16.4)	95.4 (25.7)	63.2 (35.8)

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 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 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	国際共同	743 試験	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者	605 ①303 ②302	①NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 ②白金製剤/PEM を 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 743 試験 <2016 年 11 月～継続中 [データカットオフ日 : 2020 年 3 月 25 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者(目標症例数 : 600 例)を対象に、NIVO/IPI 投与と 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 21 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とされた。

- ① NIVO/IPI 群 : NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で最大 24 カ月間静脈内投与
- ② Chemo 群 : 3 週間を 1 サイクルとして、白金製剤 (CDDP 75 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量) 及び PEM 500 mg/m² を Q3W で最大 6 サイクル静脈内投与

本試験に登録され無作為化された 605 例 (NIVO/IPI 群 303 例、Chemo 群 302 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 群 23 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 21 例 (NIVO/IPI 群 3 例、Chemo 群 18 例) を除く 584 例 (NIVO/IPI 群 300 例、Chemo 群 284 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 23 例、Chemo 群 36 例)。

本試験の主要評価項目として、試験開始当初は OS 及び modified RECIST¹⁾ に基づく盲検下での独立中央判定による PFS が設定された。有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、OS の中間解析及び最終解析は、それぞれ 390 及び 459 件の OS に関するイベントが観察された時点で実施することとされ、PFS の主要解析は 490 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、悪性胸膜中皮腫において

¹⁾ 胸膜病変については、胸壁又は縦隔面と直交する最も長い腫瘍径 (厚み) を最長径として測定することとされた。

が示唆されたこと（ ）等から、主要評価項目は OS のみに変更することとされた。また、 等を踏まえ、本試験におけるサンプルサイズ設計における Chemo 群の OS 中央値の想定値が 15 カ月から 16 カ月に変更され、OS の中間解析及び最終解析は、それぞれ 403 及び 473 件の OS に関する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 2 版（2019 年 4 月 25 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。

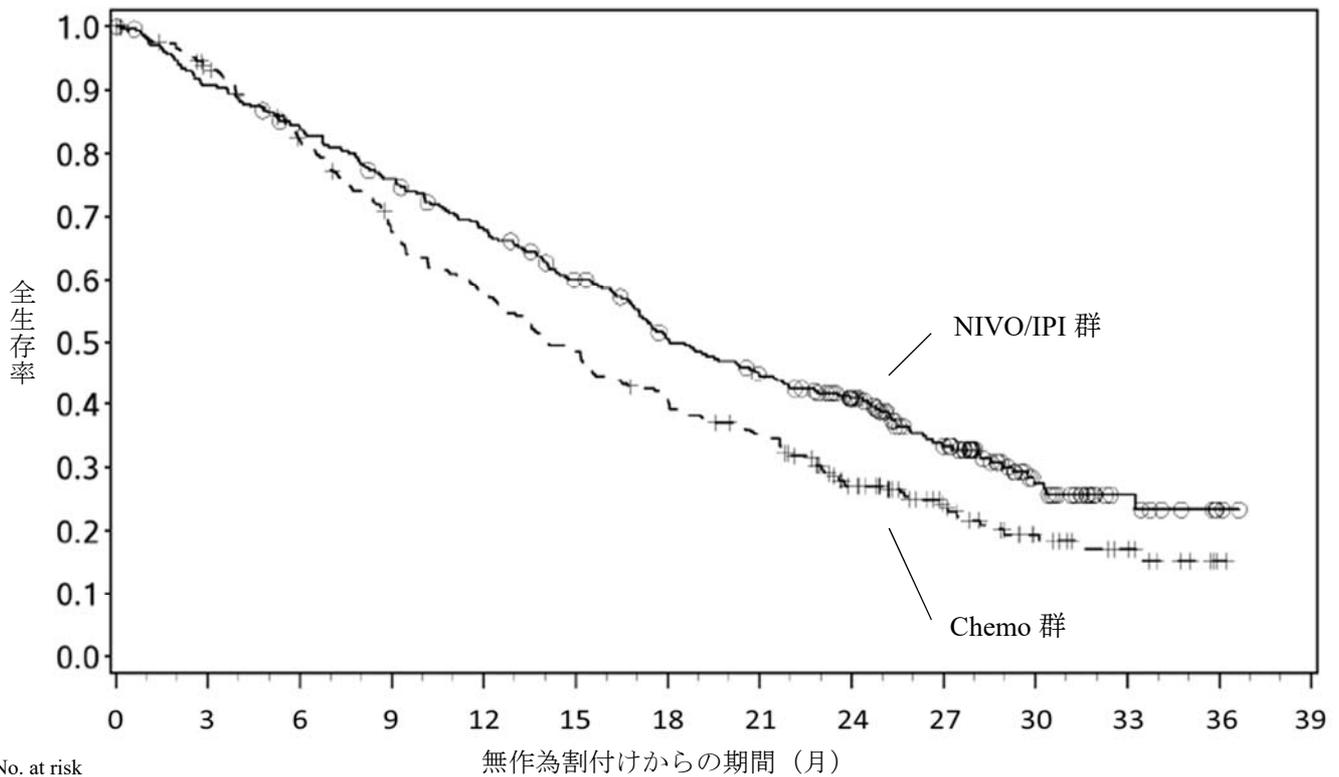
有効性について、主要評価項目とされた OS の中間解析（2020 年 3 月 25 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された。

表 3 OS の中間解析結果（ITT 集団、2020 年 3 月 25 日データカットオフ）

	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	303	302
イベント数 (%)	200 (66.0)	219 (72.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.07 [16.82, 21.45]	14.09 [12.45, 16.23]
ハザード比 [96.6%CI] *1		0.74 [0.60, 0.91]
p 値 (両側) *2		0.0020

*1: 組織型 (上皮型、非上皮型) 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により算出 (95%CI は [0.61, 0.89] であった)、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0345

- 2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、 有効性及び安全性を比較することを目的とした 。
- 3) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、 有効性及び安全性を比較することを目的とした 。



No. at risk	無作為割付けからの期間 (月)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO/IPI 群	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemo 群	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年3月25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群で28/300例 (9.3%)、Chemo群で14/284例 (4.9%) に認められた (うち、日本人患者における死亡はNIVO/IPI群で3例及びChemo群2例)。疾患進行による死亡 (NIVO/IPI群23例、Chemo群10例) を除く患者の死因は、NIVO/IPI群で肺塞栓症、心筋梗塞、気管支炎、敗血症及び上大静脈症候群各1例、Chemo群で骨髄機能不全、自殺既遂、急性呼吸不全及びNSCLC各1例であった。日本人患者における死亡はいずれも疾患進行であった。このうち、Chemo群の骨髄機能不全1例は治験薬の毒性による死亡とされた。上記期間外では、NIVO/IPI群で肺臓炎、脳炎及び急性心不全各1例が治験薬の毒性による死亡とされた。

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、NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性については、743 試験の結果を中心に評価する方針とし、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) 等を踏まえ、743 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

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

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、743 試験の対照群として白金製剤/PEM を設定した理由について、以下のように説明している。

743 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2015) 等において、743 試験の対象患者に対して、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 2003; 21: 2636-44) 等に基づき、白金製剤/PEM が推奨されていたことから、対照群として白金製剤/PEM 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

743 試験において、主要評価項目とされた OS について、Chemo 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、743 試験の日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 日本人集団における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 25 日データカットオフ)

	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	23	37
イベント数 (%)	19 (82.6)	30 (81.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.25 [10.74, 17.94]	11.96 [8.38, 17.18]
ハザード比 [95%CI] *	0.92 [0.52, 1.63]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

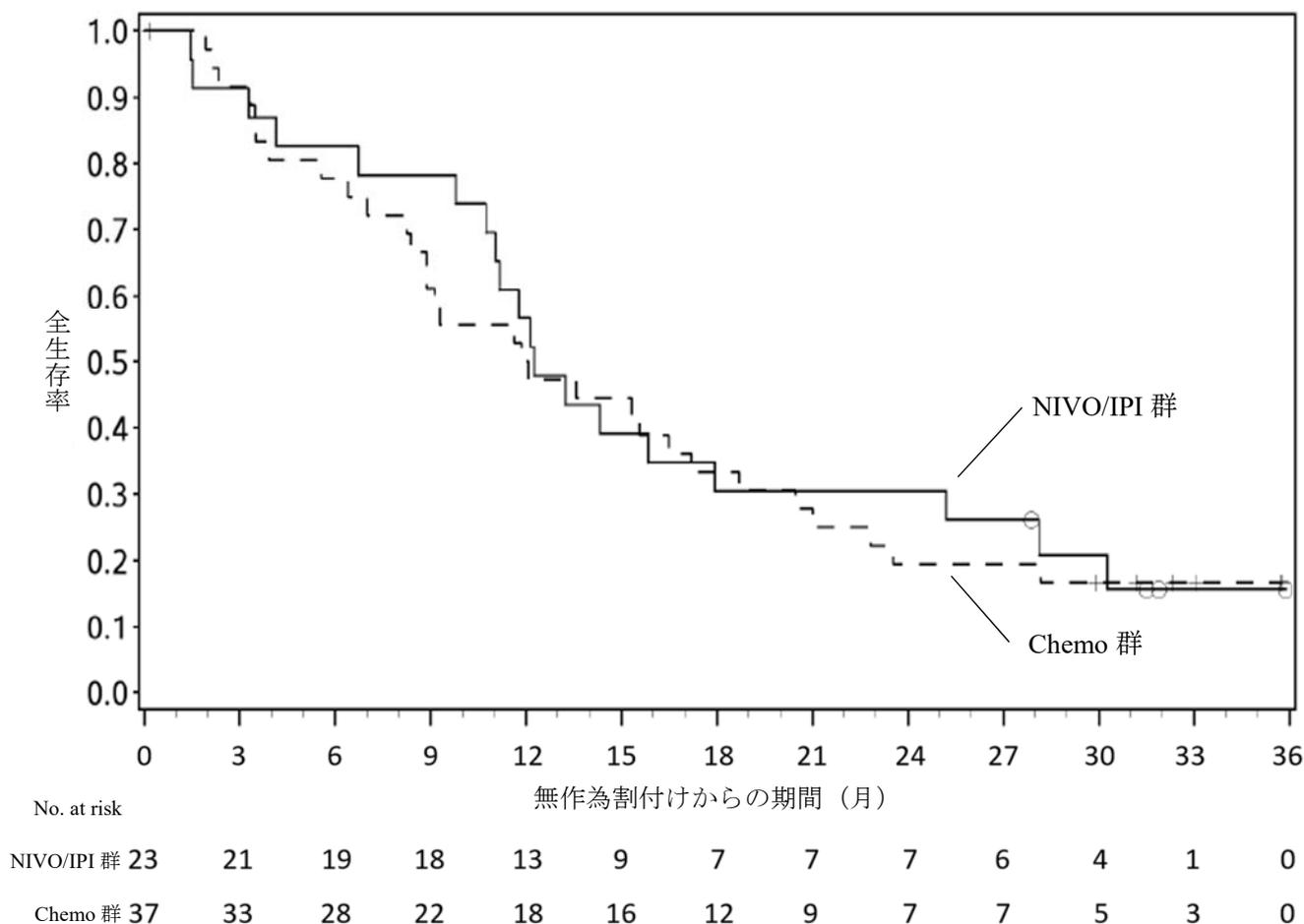


図2 日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2020年3月25日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等を考慮すると、日本人患者を含め、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対するNIVO/IPI投与の有効性は示されたと判断した。

- 743試験において、主要評価項目とされたOSについて、Chemo群に対するNIVO/IPI群の優越性が示されたこと。
- 743試験における日本人の患者数は限られており、当該試験における日本人集団の結果のみに基づき日本人患者におけるNIVO/IPI投与の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

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

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

- 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、結核及び膵炎（「令和2年10月20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 120 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（「令和2年10月20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/IPI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者においても NIVO/IPI 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、743 試験において認められた安全性情報を基に、NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

743 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要* (743 試験)

	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 300 例	Chemo 群 284 例
全有害事象	299 (99.7)	277 (97.5)
Grade 3 以上の有害事象	184 (61.3)	131 (46.1)
死亡に至った有害事象	34 (11.3)	16 (5.6)
重篤な有害事象	164 (54.7)	72 (25.4)
投与中止に至った有害事象	88 (29.3)	58 (20.4)
休薬に至った有害事象	156 (52.0)	90 (31.7)
減量に至った有害事象	—	50 (17.6)

—：減量規定なし、*：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

743 試験において、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (NIVO/IPI 群 94 例 (31.3%)、Chemo 群 32 例 (11.3%)、以下、同順)、呼吸困難 (78 例 (26.0%)、41 例 (14.4%))、咳嗽 (65 例 (21.7%)、22 例 (7.7%))、そう痒症 (62 例 (20.7%)、4 例 (1.4%))、発疹 (60 例 (20.0%)、21 例 (7.4%))、発熱 (55 例 (18.3%)、13 例 (4.6%))、関節痛 (40 例 (13.3%)、3 例 (1.1%)) 及び甲状腺機能低下症 (38 例 (12.7%)、3 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、悪性新生物進行 (28 例 (9.3%)、13 例 (4.6%))、リパーゼ増加 (16 例 (5.3%)、1 例 (0.4%))、下痢 (12 例 (4.0%)、2 例 (0.7%))、アミラーゼ増加 (9 例 (3.0%)、1 例 (0.4%)) 及び ALT 増加 (6 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は、悪性新生物進行 (25 例 (8.3%)、12 例 (4.2%)) 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 (32 例 (10.7%)、13 例 (4.6%))、発熱 (13 例 (4.3%)、2 例 (0.7%))、大腸炎 (9 例 (3.0%)、0 例)、胸水 (9 例 (3.0%)、2 例 (0.7%))、肺臓炎 (7 例 (2.3%)、0 例) 及び注入に伴う反応 (7 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投与中止に至った有害事象は、下痢 (7 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、下痢（21例（7.0%）、2例（0.7%））、発熱（14例（4.7%）、0例）、疲労（12例（4.0%）、4例（1.4%））、肺臓炎（12例（4.0%）、0例）、血中クレアチニン増加（10例（3.3%）、0例）、呼吸困難（9例（3.0%）、2例（0.7%））、関節痛（8例（2.7%）、0例）、アミラーゼ増加（7例（2.3%）、0例）、ALT増加（6例（2.0%）、0例）、甲状腺機能低下症（6例（2.0%）、0例）及び発疹（6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、743試験と根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（067試験）、根治切除不能なRCC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（214試験）及び切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（227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。

743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、214試験及び227試験のNIVO/IPI群における発現状況と比較した結果は、表6のとおりであった。

表6 悪性胸膜中皮腫、悪性黒色腫、RCC及びNSCLC患者の安全性の概要*1
(743試験、067試験、214試験及び227試験のNIVO/IPI群)

	例数 (%)			
	悪性胸膜中皮腫患者 (743試験) 300例	悪性黒色腫患者*2 (067試験) 313例	RCC患者*3 (214試験) 547例	NSCLC患者*4 (227試験) 576例
全有害事象	299 (99.7)	312 (99.7)	544 (99.5)	568 (98.6)
Grade 3以上の有害事象	184 (61.3)	241 (77.0)	374 (68.4)	396 (68.8)
死亡に至った有害事象	34 (11.3)	25 (8.0)	25 (4.6)	91 (15.8)
重篤な有害事象	164 (54.7)	223 (71.2)	305 (55.8)	355 (61.6)
投与中止に至った有害事象	88 (29.3)	147 (47.0)	168 (30.7)	190 (33.0)
休薬に至った有害事象	156 (52.0)	182 (58.1)	293 (53.6)	305 (53.0)

*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：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、*3：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、*4：NIVO 3 mg/kgをQ2W及びIPI 1 mg/kgをQ6Wで静脈内投与（当該用法・用量で投与されたパート1a及び1bの合計）

067試験、214試験及び227試験のいずれと比較しても743試験で発現率が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Grade3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。

また、067試験、214試験及び227試験のNIVO/IPI群では認められず、743試験のNIVO/IPI群で新たに認められ、かつ発現率が2%以上であった有害事象は認められなかった。

以上より、悪性胸膜中皮腫と既承認の効能・効果との間でNIVO/IPI投与の安全性に差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、悪性胸膜中皮腫患者に対してNIVO/IPI投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められておらず、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、NIVO及びIPIの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、悪性胸膜中皮腫患者においてもNIVO/IPI投与は忍容可能と判断した。

- 743 試験において、過度の免疫反応による副作用と考えられる死亡例が認められているものの、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 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こと。
- 既承認の効能・効果と比較して、悪性胸膜中皮腫患者で発現率が明らかに高い有害事象は認められず、NIVO 及び IPI の休薬等により対処可能であったこと。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、NIVO/IPI 投与の安全性の国内外差について、743 試験の NIVO/IPI 群の成績を基に、以下のように説明している。

743 試験の NIVO/IPI 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要* (743 試験の NIVO/IPI 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 23 例	外国人患者 277 例
全有害事象	23 (100)	276 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	15 (65.2)	169 (61.0)
死亡に至った有害事象	3 (13.0)	31 (11.2)
重篤な有害事象	17 (73.9)	147 (53.1)
投与中止に至った有害事象	10 (43.5)	78 (28.2)
休薬に至った有害事象	13 (56.5)	143 (51.6)

*：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

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退（日本人患者：11 例（47.8%）、外国人患者：60 例（21.7%）、以下、同順）、発疹（10 例（43.5%）、50 例（18.1%））、発熱（10 例（43.5%）、45 例（16.2%））、肝機能異常（9 例（39.1%）、2 例（0.7%））、悪心（8 例（34.8%）、65 例（23.5%））、悪性新生物進行（5 例（21.7%）、27 例（9.7%））、下垂体機能低下症（5 例（21.7%）、1 例（0.4%））、上咽頭炎（4 例（17.4%）、15 例（5.4%））、高血圧（4 例（17.4%）、10 例（3.6%））、味覚不全（4 例（17.4%）、9 例（3.2%））、低カリウム血症（3 例（13.0%）、7 例（2.5%））、血小板数減少（3 例（13.0%）、1 例（0.4%））及び譫妄（3 例（13.0%）、1 例（0.4%））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、肝機能異常（5 例（21.7%）、0 例）、貧血（3 例（13.0%）、5 例（1.8%））、下垂体機能低下症（3 例（13.0%）、0 例）、アミラーゼ増加（2 例（8.7%）、7 例（2.5%））及び高血圧（2 例（8.7%）、4 例（1.4%））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（3 例（13.0%）、22 例（7.9%））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、悪性新生物進行（5 例（21.7%）、27 例（9.7%））、肝機能異常（5 例（21.7%）、0 例）、下垂体機能低下症（4 例（17.4%）、0 例）、大腸炎（2 例（8.7%）、7 例（2.5%））及び腸炎（2 例（8.7%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常（4 例（17.4%）、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、肝機能異常（4 例（17.4%）、1 例（0.4%））、下垂体機能低下症（4 例（17.4%）、0 例）、発熱（3 例（13.0%）、11 例（4.0%））、肺臓炎（2 例（8.7%）、10 例（3.6%））及びアミラーゼ増加（2 例（8.7%）、5 例（1.8%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

743 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、下記の点等を考慮すると、NIVO 及び IPI の休薬等の適切な対応により、日本人患者において NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象等が認められたものの、NIVO 又は IPI 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効能・効果について

本一変申請に係る NIVO の申請効能・効果については、既承認の効能・効果である「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に変更することとされていた。IPI の申請効能・効果については、「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定されていた。また、本一変申請に係る NIVO 及び IPI の効能・効果に関連する注意の項については、本一変申請後に以下のように設定された。

<効能・効果に関連する注意>

NIVO :

- NIVO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。

IPI :

- IPI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。

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、効能・効果に関連する注意の項を上記のとおり記載した上で、NIVO及びIPIの効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 NIVO/IPI 投与の臨床的位置付け及び対象患者について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫に対する NIVO/IPI 投与に係る内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（悪性胸膜中皮腫）（v.1.2021）：
化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者に対する治療選択肢の一つとして、NIVO/IPI 投与は推奨される。

機構は、NIVO 単独投与に対する IPI の併用意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、NIVO 単独投与に対する IPI の併用意義は認められていると考える。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、NIVO 単独投与及び 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 II 相試験（MAPS2 試験）にお

いて、NIVO単独群及びNIVO/IPI群のOS (中央値) は、それぞれ11.9及び15.9カ月であったこと (Lancet Oncol 2019; 20: 239-53)。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (MERIT試験) において、NIVO単独投与のmodified RECIST¹⁾に基づく中央判定による奏効率は29%であり (Clin Cancer Res 2019; 25: 5485-92)、同様の患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (INITIATE試験) において、NIVO/IPI投与のmodified RECIST¹⁾に基づく中央判定による奏効率は38%であったこと (Lancet Respir Med 2019; 7: 260-70)。

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

743試験の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対するNIVO/IPI投与の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2及び7.R.3参照)、NIVO/IPI投与は当該患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

また、743試験のITT集団における組織型 (上皮型、非上皮型) 別のOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図3のとおりであり (2020年3月25日データカットオフ)、いずれの組織型でもChemo群と比較してNIVO/IPI群において明らかに短縮する傾向は認められなかったこと等から、組織型にかかわらずNIVO/IPI投与の有効性は期待できると考える。

表 8 組織型別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 25 日データカットオフ)

	上皮型		非上皮型	
	NIVO/IPI 群	Chemo 群	NIVO/IPI 群	Chemo 群
例数	236	235	67	67
イベント数 (%)	157 (66.5)	164 (69.8)	43 (64.2)	55 (82.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.73 [17.05, 21.72]	16.23 [14.09, 19.15]	16.89 [11.83, 25.20]	8.80 [7.62, 11.76]
ハザード比 [95%CI] *	0.85 [0.68, 1.06]		0.46 [0.31, 0.70]	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

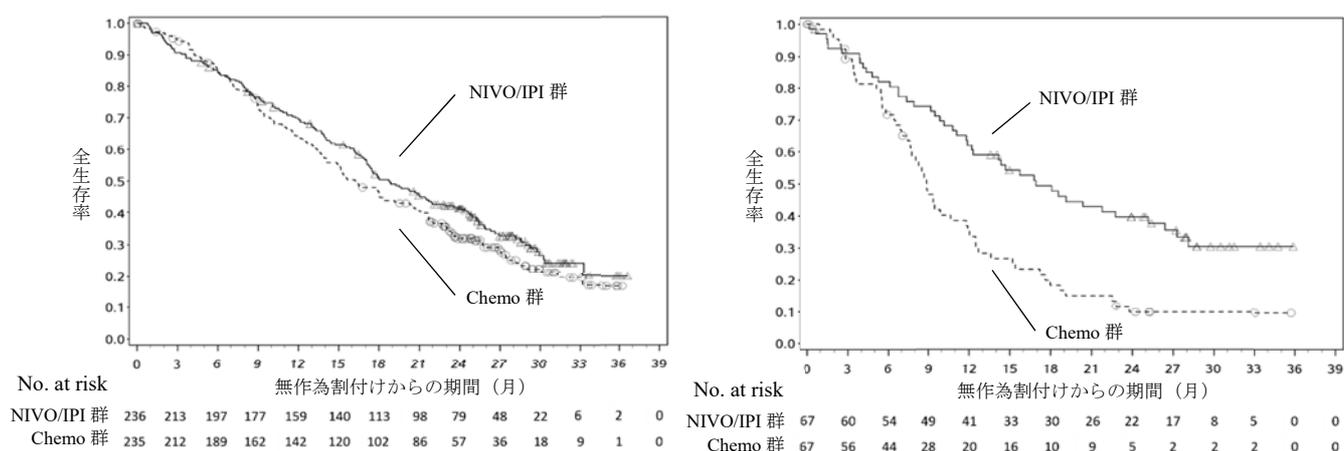


図 3 組織型別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 3 月 25 日データカットオフ)
(左図: 上皮型、右図: 非上皮型)

なお、NIVO/IPI 投与の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前及び術後補助化学療法としての NIVO/IPI 投与は推奨されない旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で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旨を注意喚起した上で、NIVO 及び IPI の効能・効果を「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定することが適切であると判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

機構は、NIVOがヒトPD-1に対する抗体医薬品であることから、PD-1のリガンドであるPD-L1の発現状況⁴⁾別のNIVO/IPI投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
743 試験では、DAKO 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 の発現状況（カットオフ値：1 又は 50%）別の NIVO/IPI 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった⁵⁾。

① 有効性：

743 試験の ITT 集団における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1 又は 50%）別の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 4 のとおりであった（2020 年 3 月 25 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、Chemo 群と比較して NIVO/IPI 群において明らかに短縮する傾向は認められなかったこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与の有効性は期待できると考える。

⁴⁾ 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。

⁵⁾ NIVO/IPI 群 303 例、Chemo 群 302 例について検討が行われ、うち、NIVO/IPI 群 289 例、Chemo 群 297 例で定量的な測定が可能であった。

表9 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2020 年 3 月 25 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*2
< 1%	NIVO/IPI	57	17.3 [10.1, 24.3]	0.94 [0.62, 1.40]	0.1950
	Chemo	78	16.5 [13.4, 20.5]		
≥ 1%	NIVO/IPI	232	18.0 [16.8, 21.5]	0.69 [0.55, 0.87]	
	Chemo	219	13.3 [11.6, 15.4]		
< 50%	NIVO/IPI	229	17.9 [16.3, 20.8]	0.82 [0.66, 1.02]	0.0240
	Chemo	252	15.1 [13.4, 17.9]		
≥ 50%	NIVO/IPI	60	20.7 [13.0, 29.7]	0.49 [0.30, 0.78]	
	Chemo	45	9.4 [6.2, 13.0]		

*1 : 投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

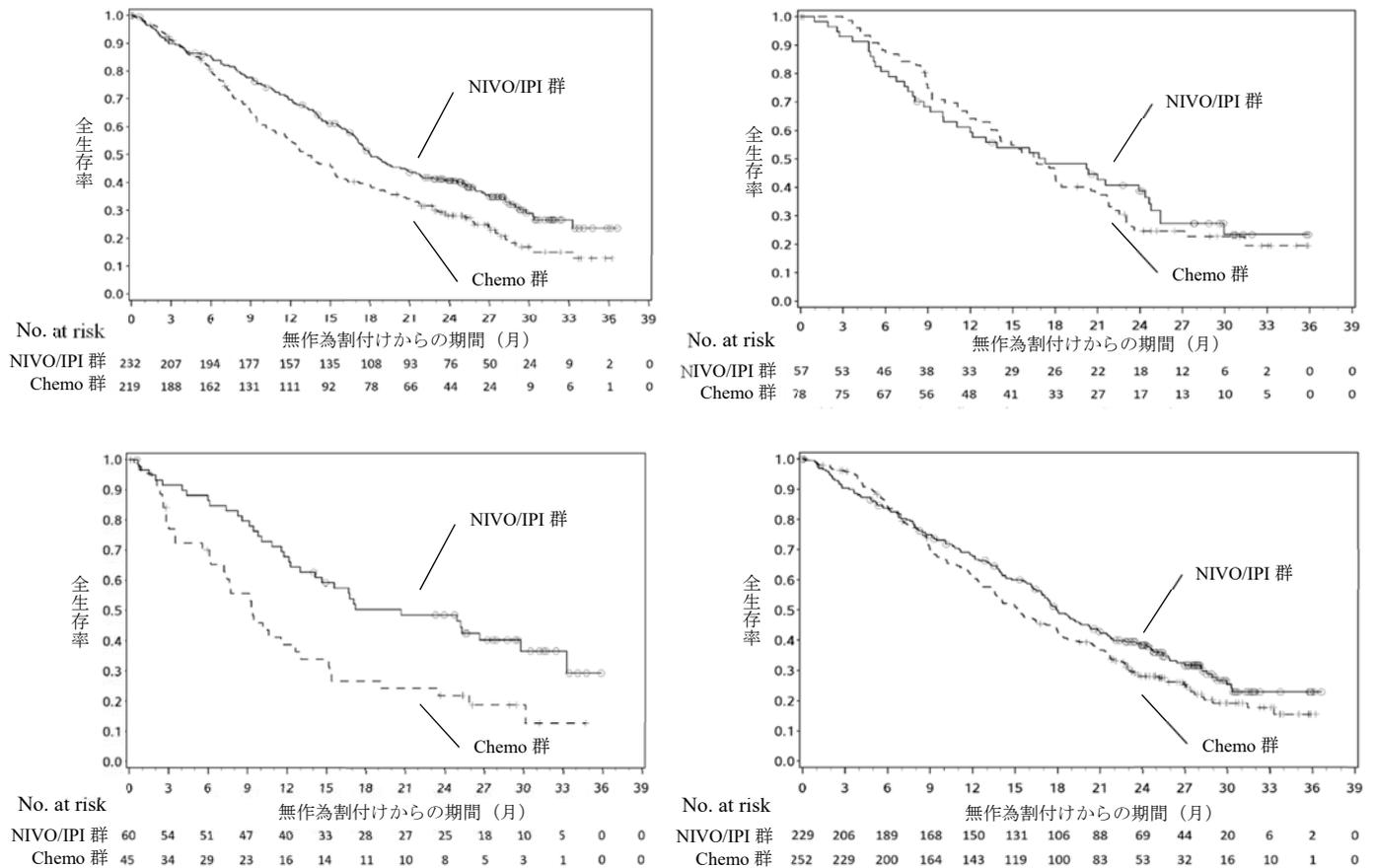


図4 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2020 年 3 月 25 日データカットオフ)
(左上図 : 1%以上、右上図 : 1%未満、左下図 : 50%以上、右下図 : 50%未満)

② 安全性 :

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

PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 投与の安全性について、患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、各カットオフ値における PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で NIVO/IPI 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与は忍容可能であると考えられる。

表 10 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (743 試験)

例数 (%)		
PD-L1 発現	<1%	≥1%
全有害事象	57/57 (100)	228/229 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	37/57 (64.9)	137/229 (59.8)
重篤な有害事象	29/57 (50.9)	127/229 (55.5)
PD-L1 発現	<50%	≥50%
全有害事象	226/227 (99.6)	59/59 (100)
Grade 3 以上の有害事象	134/227 (59.0)	40/59 (67.8)
重篤な有害事象	118/227 (52.0)	38/59 (64.4)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず NIVO/IPI 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	通常、成人には NIVO 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。 IPI 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"> • NIVO 単独投与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。 • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。
IPI	NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の休薬・中止の目安について • 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、それぞれ以下のとおり注意喚起した上で、NIVO 及び IPI の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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。
- 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 :

- 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.5.1 NIVO 及び IPI の用法・用量等について

申請者は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

743 試験では、海外第 I 相試験 (012 試験) の結果 (「令和 2 年 10 月 20 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 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照) 等に基づき、NIVO/IPI 投与の用法・用量について、NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与することと設定した。743 試験の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことに加えて、NIVO の用法・用量については、下記の点等も考慮し、743 試験で設定された 3 mg/kg Q2W から固定用量の 240 mg Q2W 又は 360 mg Q3W に変更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、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。
- 743 試験並びに NSCLC 患者を対象とした 227 試験及び 9LA 試験のデータ⁶⁾に基づき、NIVO の曝露量と 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、悪性胸膜中皮腫患者に対する NIVO 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 又は 360 mg Q3W と IPI 1 mg/kg Q6W との併用投与時における上記の有害事象の発現率は同様と予測されたこと。

なお、743 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、743 試験の対象患者に対する NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示されたことから、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.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、悪性胸膜中皮腫に係る NIVO 及び IPI の製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の点等から、NIVO/IPI 投与について、現時点では本一変申請に伴う新たな安全性上の懸念はないと考える。

- 743 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 (7.R.3.1 参照)。
- 743 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと (7.R.3.2 参照)。

特に NIVO については、上記に加えて下記の点等も考慮すると、本一変申請の承認取得後直ちに製造販売後調査を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。

- 悪性胸膜中皮腫、NSCLC 患者等を対象とした NIVO 単独投与、並びに悪性黒色腫及び RCC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与の製造販売後調査⁷⁾ が実施されており、日本人患者に対する NIVO 投与時

⁶⁾ 743 試験 579 例、227 試験 1,526 例及び 9LA 試験 697 例のデータを用いて、曝露反応モデルが構築された。

⁷⁾ NIVO 単独投与の製造販売後調査は①悪性黒色腫、②NSCLC、③RCC、④ホジキンリンパ腫、⑤頭頸部癌、⑥胃癌及び⑦悪性胸膜中皮腫患者、NIVO/IPI 投与の製造販売後調査は⑧悪性黒色腫及び⑨RCC 患者を対象として実施されている。2020 年 7 月時点における登録例数は、それぞれ①3,585 例、②22,081 例、③3,462 例、④328 例、⑤5,944 例、⑥654 例、⑦98 例、⑧180 例及び⑨162 例である。

の安全性情報は一定程度収集されていること。

- 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。

一方、IPI については、日本人の悪性胸膜中皮腫患者に対して投与した際の安全性情報は限られていること等を考慮すると、製造販売後の使用実態下におけ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行うこととし、下記の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間で実施する。

- 本調査の安全性検討事項については、既承認の悪性黒色腫患者及び RCC 患者と悪性胸膜中皮腫患者との間で、NIVO/IPI 投与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（7.R.3.1 参照）等を考慮し、現在実施中の製造販売後調査における安全性検討事項である大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝障害を設定した。
- 調査予定症例数について、743 試験の NIVO/IPI 群における大腸炎・下痢・消化管穿孔及び肝障害の発現状況を考慮し、60 例と設定した。
- 観察期間について、743 試験において認められた本調査の安全性検討事項として設定する事象は NIVO/IPI 投与の開始から概ね 6 カ月以内に認められていることを考慮し、NIVO/IPI 投与開始後 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①NIVO 及び②IPI に係る製造販売後調査の計画について、それぞれ下記のように判断した。

- ① 「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 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、通常の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。
- ② 日本人の悪性胸膜中皮腫患者に IPI を投与した際の安全性情報は限られていることを考慮すると、当該情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に情報提供することが適切である。調査計画については、申請者が提示する内容で差し支えない。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（743 試験）

有害事象は NIVO/IPI 群で 299/300 例（99.7%）、Chemo 群で 277/284 例（97.5%）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/IPI 群で 240/300 例（80.0%）、Chemo 群で 233/284 例（82.0%）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 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	NIVO/IPI 群 300 例		Chemo 群 284 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	299 (99.7)	184 (61.3)	277 (97.5)	131 (46.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	86 (28.7)	9 (3.0)	77 (27.1)	5 (1.8)
発熱	55 (18.3)	4 (1.3)	13 (4.6)	2 (0.7)
無力症	49 (16.3)	4 (1.3)	57 (20.1)	12 (4.2)
末梢性浮腫	45 (15.0)	0	18 (6.3)	0
非心臓性胸痛	40 (13.3)	5 (1.7)	14 (4.9)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	94 (31.3)	12 (4.0)	32 (11.3)	2 (0.7)
悪心	73 (24.3)	2 (0.7)	123 (43.3)	7 (2.5)
便秘	56 (18.7)	1 (0.3)	84 (29.6)	2 (0.7)
嘔吐	43 (14.3)	0	52 (18.3)	6 (2.1)
腹痛	31 (10.3)	2 (0.7)	12 (4.2)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	78 (26.0)	7 (2.3)	41 (14.4)	9 (3.2)
咳嗽	65 (21.7)	2 (0.7)	22 (7.7)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	62 (20.7)	3 (1.0)	4 (1.4)	0
発疹	60 (20.0)	3 (1.0)	21 (7.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	71 (23.7)	3 (1.0)	72 (25.4)	4 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	40 (13.3)	3 (1.0)	3 (1.1)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	43 (14.3)	8 (2.7)	119 (41.9)	39 (13.7)
好中球減少症	5 (1.7)	3 (1.0)	79 (27.8)	45 (15.8)
血小板減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	31 (10.9)	11 (3.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	38 (12.7)	0	3 (1.1)	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	32 (10.7)	28 (9.3)	14 (4.9)	13 (4.6)

重篤な有害事象は、NIVO/IPI 群で 164/300 例 (54.7%)、Chemo 群で 72/284 例 (25.4%) 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 32 例 (10.7%)、発熱 13 例 (4.3%)、肺炎 11 例 (3.7%)、胸水及び大腸炎各 9 例 (3.0%)、肺臓炎、急性腎障害及び注入に伴う反応各 7 例 (2.3%)、下痢 6 例 (2.0%)、呼吸困難、肝機能異常及び貧血各 5 例 (1.7%)、腹痛、胸痛、非心臓性胸痛及び下垂体機能低下症各 4 例 (1.3%)、高カルシウム血症、急性呼吸不全、胸膜炎、肺塞栓症、膵炎、失神、心房細動、胆嚢炎及び免疫性肝炎各 3 例 (1.0%)、Chemo 群で悪性新生物進行 13 例 (4.6%)、貧血 8 例 (2.8%)、呼吸困難 6 例 (2.1%)、肺炎 5 例 (1.8%)、肺塞栓症、発熱性好中球減少症及び汎血球減少症各 3 例 (1.1%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の大腸炎 9 例、注入に伴う反応 6 例、肝機能異常、急性腎障害及び肺臓炎各 5 例、下痢及び下垂体機能低下症各 4 例、免疫性肝炎及び発熱各 3 例、膵炎 2 例、Chemo 群の貧血 6 例、発熱性好中球減少症及び汎血球減少症各 3 例、肺炎 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 88/300 例 (29.3%)、Chemo 群で 58/284 例 (20.4%) 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、大腸炎及び下痢各 7 例 (2.3%)、肺臓炎及び注入に伴う反応各 5 例 (1.7%)、肝機能異常及び悪性新生物進行各 4 例 (1.3%)、

急性腎障害及び ALT 増加各 3 例 (1.0%)、Chemo 群で貧血 11 例 (3.9%)、無力症 6 例 (2.1%)、疲労、好中球減少症、悪心及び血小板減少症各 5 例 (1.8%)、悪性新生物進行、嘔吐及び聴力低下各 3 例 (1.1%) であった。このうち、NIVO/IPI 群の大腸炎及び下痢各 7 例、肺臓炎及び注入に伴う反応各 5 例、肝機能異常 4 例、急性腎障害及び ALT 増加各 3 例、Chemo 群の貧血 11 例、無力症 6 例、好中球減少症、悪心及び血小板減少症各 5 例、疲労、嘔吐及び聴力低下各 3 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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NIVO/IPI 投与は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、臨床的位置付け及び効能・効果については、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3年4月6日

申請品目

- ① [販売名] オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、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2年10月27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2年10月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(743試験)において、主要評価項目とされたOSについて、Chemo群に対するNIVO/IPI群の優越性が示されたこと等から、当該試験の対象患者に対するNIVO/IPI投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

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

- ① ILD、肝機能障害、甲状腺機能異常、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

- 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

また、機構は、NIVO/IPI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えたものの、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 及び IPI 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・再発の悪性胸膜中皮腫患者において NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、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及びIPIの効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」と設定することが適切であると判断した。

<NIVO>

- NIVO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。

<IPI>

- IPI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。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.5.1 NIVO 及び IPI の用法・用量等について」の項における検討の結果、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	通常、成人には NIVO 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。 IPI 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 は、30 分以上かけて点滴静注すること。
IPI	NIVO との併用において、通常、成人には IPI として 1 回 1 mg/kg (体重) を 6 週間間隔で点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の休薬・中止の目安について • IPI は、30 分かけて点滴静注すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量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

申請者は、悪性胸膜中皮腫に係る NIVO 及び IPI の製造販売後調査の計画について、それぞれ以下のように説明している。

- NIVO について、現時点では、本一変申請の承認取得後直ちに製造販売後調査を実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する。
- IPI について、日本人の悪性胸膜中皮腫患者に対して投与した際の安全性情報は限られていること等を考慮し、製造販売後の使用実態下における NIVO/IPI 投与時の安全性等を検討することを目的として、安全性検討事項を下痢・大腸炎・消化管穿孔及び肝障害、調査予定症例数を 60 例、観察期間を 6 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、NIVO 及び IPI の製造販売後調査の計画について、申請者の提示する内容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 12 及び表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 13 及び表 15 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 12 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 • 劇症肝炎、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 • 血液貧食症候群 • 結核 • 膵炎 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 過度の免疫反応 • 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 • 腫瘍出血 • 瘻孔 • 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 [造血管腫瘍] 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での根治切除不能な悪性黒色腫患者における有効性 • 使用実態下での再発又は難治性の cHL 患者における有効性 • 使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 		

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

表 13 NIVO の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、NIVO 単独投与） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 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使用成績調査（NIVO 単独投与） 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験^{*1} 	<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、NIVO 単独投与） 再発又は難治性の cHL 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 既承認効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後臨床試験^{*2} 	<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・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動、*1：9 試験が実施中、*2：5 試験が実施中

表 14 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 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 	<ul style="list-style-type: none"> 過度の免疫反応 生殖発生毒性 敗血症 移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 15 IPI の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（NIVO/IPI 投与） 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査（NIVO/IPI 投与） NIVO/IPI 及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験 	<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、IPI 単独投与） 	<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、波線：今般の一変申請後に追加した活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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。

3. 総合評価

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

<NIVO>

- 残余期間（令和 10 年 8 月 20 日まで）。

<IPI>

- 「悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して 10 年間。

（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]（取消線部削除）

- 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]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 11 月 27 日付けで変更）

<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。

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。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を2週間間隔又は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2週間間隔又は1回 360 mg を3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]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和2年11月27日付けで変更）

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

~~4. 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^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。

<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。

<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>

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] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和2年11月27日付けで変更)

<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・再発の悪性胸膜中皮腫>

3. 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。

<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療切除不能な進行・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根治切除不能な進行・再発の食道癌~~>

43. 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>

54. 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>

65. 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。

76. 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11月27日付けで追加)

○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

○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

[用法・用量]（下線部追加、二重下線部は本一変申請後の令和2年11月27日付けで追加）

＜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。

＜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。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

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、取消線部削除、二重下線部は本一変申請後の令和2年11月27日付けで追加）

＜効能共通＞

- ~~1. 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>

1. 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。
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. 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。
43. 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。
54. 「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>

6. 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。
75. 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。
86. 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。
97. 「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>

10. 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。
118. 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。

<切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

12. 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。

[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11月27日付けで追加）

<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 	<p>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。</p>
<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 	<p>投与を中止する。</p>

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>

- 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。
- 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、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫>

- 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>

- 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。
- 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
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
Chemo		悪性胸膜中皮腫に対する白金製剤を含む標準的な化学療法（白金製剤/PEM）
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
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
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Malignant Pleural Mesothelioma	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NIVO	nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ（遺伝子組換え）
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
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
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
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
003 試験		CA209003 試験
01 試験		ONO-4538-01 試験

