

審査報告書

令和7年5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] 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6年8月9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 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、切除不能な肝細胞癌に対するニボルマブ（遺伝子組換え）とイピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は示され、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、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]

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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

- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
- 切除不能な肝細胞癌

(下線部追加、二重線部は本申請後の令和6年12月27日付けで変更)

[用法及び用量]

<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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mg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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360 mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

<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。

カボザンチニブと併用する場合は、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。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、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こともできる。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞

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。

＜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。

＜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。

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、1回 360 mg を3週間間隔又は1回 480 mg を4週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は12カ月間までとする。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を3週間間隔で6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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

（下線部追加、二重線部は本申請後の令和6年12月27日付けで変更）

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 7 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]	オブジーボ点滴静注 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 6 年 8 月 9 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 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○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 ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○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 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○食道癌における術後補助療法 ○原発不明癌 ○尿路上皮癌における術後補助療法 <u>○根治切除不能な尿路上皮癌</u> ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍 <u>○切除不能な肝細胞癌</u> （下線部追加、二重線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更）
[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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg 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。

<非小細胞肺癌における術前補助療法>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

<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。

カボザンチニブと併用する場合は、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 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。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

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。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、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こともできる。

<再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍>

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。

<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。

＜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。

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、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で 6 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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更）

② [販 売 名]
[一 般 名]
[申 請 者]
[申請年月日]

ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg
イピリムマブ（遺伝子組換え）
ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社
令和 6 年 8 月 9 日

- [剤形・含量] 1 バイアル（4 mL 又は 10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）20 mg 又は 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・再発の非小細胞肺癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○根治切除不能な進行・再発の食道癌
○切除不能な肝細胞癌

（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、根治切除不能な進行・再発の食道癌>
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6週間間隔で点滴静注する。
<切除不能な肝細胞癌>
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 3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略7
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7
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7

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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.....	7
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	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[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。

本邦において、NIVO 及び IPI は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	NIVO の効能・効果
2014 年 7 月	根治切除不能な悪性黒色腫
2015 年 12 月	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2016 年 8 月	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2016 年 12 月	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
2017 年 3 月	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
2017 年 9 月	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
2018 年 8 月	悪性黒色腫*1 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
2020 年 2 月	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
2021 年 5 月	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫*2
2021 年 11 月	食道癌における術後補助療法 治癒切除不能な進行・再発の胃癌*3
2021 年 12 月	原発不明癌
2022 年 3 月	尿路上皮癌における術後補助療法
2022 年 5 月	根治切除不能な進行・再発の食道癌*4
2023 年 3 月	非小細胞肺癌における術前補助療法
2023 年 11 月	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
2024 年 2 月	根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
2024 年 12 月	根治切除不能な尿路上皮癌

*1：「根治切除不能な悪性黒色腫」から変更された、*2：「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」から変更された、*3：「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」から変更された、*4：「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」から変更された

承認年月	IPI の効能・効果
2015 年 7 月	根治切除不能な悪性黒色腫
2018 年 8 月	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2020 年 9 月	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
2020 年 11 月	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2021 年 5 月	切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
2022 年 5 月	根治切除不能な進行・再発の食道癌

1.2 開発の経緯等

Bristol-Myers Squibb 社により、SORA による治療歴のある切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（040 試験）のコホート 4 及び全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（9DW 試験）が、それぞれ 20 年 月 及び 2019 年 9 月から実施された。

米国及び EU ではそれぞれ 2024 年 6 月及び 2024 年 7 月に、9DW 試験を主要な試験成績として、切除不能な肝細胞癌に対する NIVO/IPI 投与に係る承認申請が行われ、EU では 2025 年 2 月に下表の効能・効果で承認され、米国では審査中である。なお、2025 年 2 月時点において、切除不能な肝細胞癌に対する NIVO/IPI 投与は EU で承認されている。

NIVO	OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or advanced hepatocellular carcinoma.
IPI	YERVOY in combination with nivolumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or advanced hepatocellular carcinoma.

本邦においては、040 試験のコホート 4 及び 9DW 試験への患者登録が、それぞれ 20 年 月 及び 20 年 月から開始された。

今般、9DW 試験を主要な試験成績として、切除不能な肝細胞癌に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の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。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 9DW 試験成績等が提出され、機構は、NIVO 及び IPI の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないことを確認した。

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及び参考資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表1 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	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
評価	国際共同	040 試験の コホート 4	I / II	SORA による治療歴のある切除不能な肝細胞癌患者	①50 ②49 ③49	①NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与 ②NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与 ③NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与	有効性 安全性
		9DW 試験	III	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	①335 ②333	①NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与 ②以下のいずれかを治験担当医師が選択 ・ SORA 400 mg を BID 経口投与 ・ LENVA 8 mg (体重 60 kg 未満) 又は 12 mg (体重 60 kg 以上) を QD 経口投与	有効性 安全性
参考		459 試験	III	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	①371 ②372	①NIVO 240 mg を Q2W 静脈内投与 ②SORA 400 mg を BID 経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された臨床試験において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。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 040 試験のコホート 4 < 20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 1 月 日] >)

SORA による治療歴のある切除不能な肝細胞癌患者 (目標症例数 : 120 例) を対象に、異なる用法・用量の NIVO/IPI の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 の国又は地域、29 施設で実施された。

用法・用量は下表のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

A 群	NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与
B 群	NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 240 mg を Q2W で静脈内投与
C 群	NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与

040 試験のコホート 4 に登録され、無作為化された 148 例 (A 群 50 例、B 群 49 例、C 群 49 例) の全例が有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は A 群 4 例、B 群 3 例、C 群 2 例)。また、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 146 例 (A 群 49 例、B 群 49 例、C 群 48 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は A 群 4 例、B 群 3 例、C 群 2 例)。

本試験の主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、A 群で 32.0 [19.5, 46.7]、B 群で 26.5 [14.9, 41.1]、C 群で 28.6 [16.6, 43.3] であった (2019 年 1 月 日データカットオフ)。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、A 群で 4/49 例 (8.2%)、B 群で 4/49 例 (8.2%)、C 群で 4/48 例 (8.3%) に認められた (日本人患者における死亡例は認められなかつ

た)。疾患進行による死亡例（A 群 3 例、B 群 3 例、C 群 3 例）を除く患者の死因は、A 群で心停止 1 例、B 群で腹痛/敗血症 1 例、C 群で呼吸不全 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.1-1:9DW 試験<2019 年 9 月～実施中[データカットオフ日:2024 年 1 月 31 日]>)

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者¹⁾（目標症例数：650 例²⁾）を対象に、NIVO/IPI と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、163 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ下表のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

NIVO/IPI 群	NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で最大 4 サイクル投与した後、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与
IC 群	以下のいずれかを治験担当医師が選択 • SORA 400 mg を BID 経口投与 • LENVA 8 mg（体重 60 kg 未満）又は 12 mg（体重 60 kg 以上）を QD 経口投与

本試験に登録され、無作為化された 668 例（NIVO/IPI 群 335 例、IC 群 333 例）の全例が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、IC 群 31 例）。また、治験薬が投与されなかった 11 例を除く 657 例（NIVO/IPI 群 332 例、IC 群 325 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 24 例、IC 群 31 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされ、416 件及び 520 件の OS イベントが観察された時点でそれぞれ中間解析及び最終解析を実施することとされた。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。本試験における統計解析計画の主な変更内容は表 2 のとおりであった。

表 2 統計解析計画の主な変更（9DW 試験）

治験実施計画書	初版 (2019 年 4 月 1 日付け)	改訂第 1 版 (2021 年 8 月 2 日付け)	改訂第 2 版 (2023 年 2 月 1 日付け)
変更理由	該当なし	459 試験において、SORA 群と NIVO 群の OS の Kaplan-Meier 曲線の分離が認められる時点が、本試験計画時点における想定より遅かったため	LEAP-002 試験*において、LENVA 群における OS の中央値が、本試験の LENVA 群における仮定より大きかったため
主要評価項目	OS		
OS の中央値に関する仮定	NIVO/IPI 群：約 20 カ月 IC 群：約 14 カ月	NIVO/IPI 群：約 17 カ月 IC 群：約 14 カ月	NIVO/IPI 群：約 23 カ月 IC 群：約 19 カ月
OS のハザード比に関する仮定	平均 0.72 (6 カ月までは 1、6～24 カ月までは 0.6、それ以降は 0.8)	平均 0.74 (9 カ月までは 1、それ以降は 0.6)	平均 0.74 (15 カ月までは 1、それ以降は 0.6)
有意水準（両側）	0.05		
検出力	約 90%	約 87%	
中間解析の実施時期	298 件の OS イベントが発生した時点	392 件の OS イベントが発生した時点	416 件の OS イベントが発生した時点

¹⁾ 局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア 5 又は 6 点）の患者が組み入れられた。

²⁾ 主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する NIVO/IPI 群の平均ハザード比を 0.74（NIVO/IPI 群及び IC 群の中央値はそれぞれ 23 カ月及び 19 カ月）と仮定し、各群への割付比を 1：1、有意水準（両側）を 0.05、イベント数を 520 件とした場合の検出力は約 87%であったことから、脱落率等を考慮して設定された。

治験実施計画書	初版 (2019年4月1日付け)	改訂第1版 (2021年8月2日付け)	改訂第2版 (2023年2月1日付け)
最終解析の実施時期	397件のOSイベントが発生した時点	490件のOSイベントが発生した時点	520件のOSイベントが発生した時点
目標症例数	650例		

*：全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、LENVA とペムプロリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与と LENVA 単独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

有効性について、主要評価項目とされた OS の中間解析（2024 年 1 月 31 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、IC 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（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

	NIVO/IPI 群	IC 群
例数	335	333
イベント数 (%)	194 (57.9)	228 (68.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.66 [18.83, 29.44]	20.63 [17.48, 22.54]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.65, 0.96] *2	
p 値 (両側) *3	0.0180	

*1：肝細胞癌の病因（HCV 又は HBV 感染、HCV 及び HBV 感染以外）、血管浸潤又は肝外転移（あり、なし）及び AFP 値（400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 97.43%CI は [0.64, 0.99]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0257

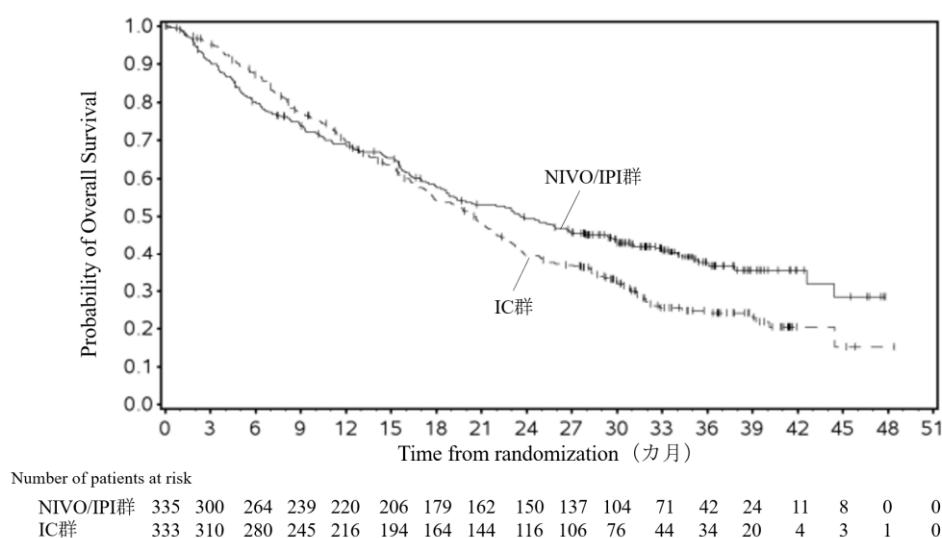


図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、NIVO/IPI 群で 24/332 例 (7.2%)、IC 群で 31/325 例 (9.5%) に認められた（日本人患者における死亡例は認められなかった）。疾患進行による死亡例（NIVO/IPI 群 8 例、IC 群 20 例）を除く患者の死因は、NIVO/IPI 群で COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 2 例、急性肝不全、自己免疫性肝炎、大腸炎/血液量減少性ショック、死亡³⁾、呼吸困難、大腿骨骨折、肝硬変、肝不全、免疫性肝炎、多臓器機能不全症候群、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例、IC 群で肝腎症候群 2 例、急性腎障害、胆管炎/敗血症性ショック、全身健康状態異常/肝性脳症、出血性卒

³⁾ 治験薬の最終投与から 15 日後に死亡し、剖検は実施されず、治験担当医師により死因は不明と報告された。

中、虚血性脳卒中、肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック及び突然死⁴⁾各 1 例であった。このうち、NIVO/IPI 群の急性肝不全、自己免疫性肝炎、大腸炎/血液量減少性ショック、肝硬変、肝不全及び免疫性肝炎各 1 例、IC 群の急性腎障害、肝腎症候群及び虚血性脳卒中各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験(CTD5.3.5.1-3:459 試験<2015 年 12 月～実施中[データカットオフ日:2019 年 4 月 17 日]>)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、NIVO 群で 27/367 例 (7.4%)、SORA 群で 42/363 例 (11.6%) に認められた (日本人患者における死亡例は認められなかった)。疾患進行による死亡例 (NIVO 群 18 例、SORA 群 33 例) を除く患者の死因は、NIVO 群で心停止⁵⁾、急性心不全、脳血管発作、消化管穿孔、多臓器機能不全症候群、食道静脈瘤出血、交通事故、くも膜下出血及び突然死⁶⁾ 各 1 例、SORA 群で死亡 2 例⁷⁾、介助自殺、脳膿瘍、胃腸出血、頭蓋内出血、肝不全、肝破裂及び呼吸窮迫各 1 例であった。このうち、NIVO 群の脳血管発作及びくも膜下出血各 1 例、SORA 群の肝不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性については 9DW 試験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)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「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、9DW 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、切除不能な肝細胞癌患者に対して、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、9DW 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

9DW 試験の計画時点で、国内外の診療ガイドライン (国内診療ガイドライン (2017 年版)、NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.2.2019) 等) において、9DW 試験の対象患者に対して SORA 及び LENVA が推奨されていたことから、9DW 試験の対照群として SORA 及び LENVA を設定した。

⁴⁾ 治験薬の最終投与から 1 日後に死亡し、剖検に関する情報はなく、治験担当医師により死因は不明と報告された。

⁵⁾ 治験薬の最終投与から 4 日後に死亡し、剖検に関する情報はなく、治験担当医師により死因は不明と報告された。

⁶⁾ 治験薬の最終投与から 29 日後に死亡し、剖検に関する情報はなく、治験担当医師により死因は不明と報告された。

⁷⁾ 1 例は、治験担当医師により死因は疾患進行と報告された。もう 1 例は、治験薬の投与開始から 38 日後に死亡し、剖検は実施されず、治験担当医師により死因は不明と報告された。

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

9DW 試験において、主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された（7.1.1.2 参照）。なお、対照群として設定された薬剤別（①SORA 及び②LENVA）の部分集団⁸⁾における OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.70 [0.49, 0.98] 及び②0.80 [0.66, 0.98] であった。

9DW 試験の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線において、無作為化後の一定期間は IC 群と比較して NIVO/IPI 群が下回る傾向が認められた（図 1 参照）。早期死亡⁹⁾ は NIVO/IPI 群及び IC 群でそれぞれ 66/335 例（19.7%）及び 39/333 例（11.7%）に認められ、NIVO/IPI 群及び IC 群における死因分類¹⁰⁾ の内訳は、「疾患進行」が 36/335 例（10.7%）及び 31/333 例（9.3%）、「治験薬の毒性」が 11/335 例（3.3%）及び 1/333 例（0.3%）、「その他」が 18/335 例（5.4%）及び 6/333 例（1.8%）、「不明」が 1/335 例（0.3%）及び 1/333 例（0.3%）であった。IC 群と比較して NIVO/IPI 群で発現割合が高かった死因分類は、主に「治験薬の毒性」及び「その他」であり、PT 別の内訳は表 4 のとおりであった。

表 4 死因分類「治験薬の毒性」及び「その他」の内訳

死因分類	NIVO/IPI 群		IC 群	
	PT (MedDRA ver.26.1)	例数	PT (MedDRA ver.26.1)	例数
治験薬の毒性	肝不全	3	肝腎症候群	1
	免疫性肝炎	2	—	—
	自己免疫性肝炎	2	—	—
	肝硬変	1	—	—
	大腸炎/血流量減少性ショック	1	—	—
	肝不全/自己免疫性溶血性貧血	1	—	—
	自律神経失調	1	—	—
その他	COVID-19	3	肺炎	1
	肺炎球菌性肺炎	1	肝腎症候群	1
	敗血症性脳症	1	胆管炎/敗血症性ショック	1
	肺炎	1	誤嚥性肺炎	1
	咯血	1	肺炎	1
	呼吸困難	1	敗血症性ショック	1
	全身健康状態悪化	1	—	—
	敗血症性ショック	1	—	—
	肺塞栓症	1	—	—
	誤嚥性肺炎	1	—	—
	肝不全	1	—	—
	敗血症	1	—	—
	心血管不全	1	—	—
	COVID-19 肺炎	1	—	—
	大腿骨骨折	1	—	—
	低ナトリウム血症	1	—	—

—：該当なし

⁸⁾ IC 群に割り付けられ治験薬が投与された 325 例のうち、治験担当医師により①SORA 及び②LENVA が選択された患者は、それぞれ①50 例（15.4%）及び②275 例（84.6%）であった。

⁹⁾ 9DW 試験における NIVO/IPI 群及び IC 群の OS のハザードについて、無作為化から 1 カ月後以降に初めて両群のハザードが等しくなったのは無作為化から 5.84 カ月時点であったことから、無作為化以降 5.84 カ月以前の死亡が早期死亡と定義された。

¹⁰⁾ 治験担当医師により、「疾患進行」、「治験薬の毒性」、「その他」又は「不明」のいずれかに分類された。

9DW 試験の日本人集団における OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 5 日本人集団における OS の中間解析結果（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

	NIVO/IPI 群	IC 群
例数	25	31
イベント数 (%)	8 (32.0)	15 (48.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [16.89, —]	32.00 [20.90, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.64 [0.27, 1.50]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

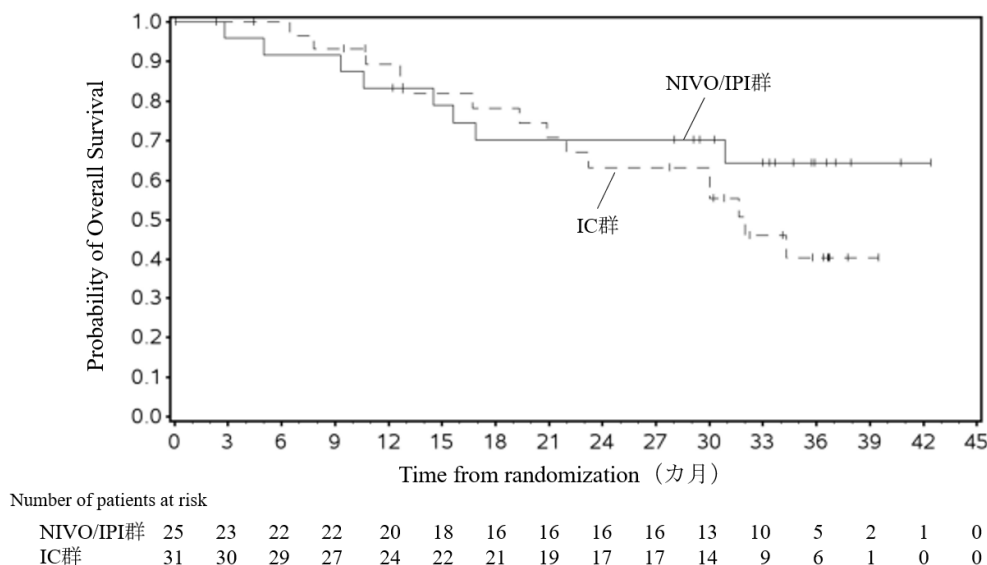


図 2 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

機構は、9DW 試験の開始後における治験実施計画書の改訂（表 2 参照）が 9DW 試験における OS の結果に及ぼした影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験実施計画改訂第 1 版及び改訂第 2 版への改訂は OS の中間解析のデータカットオフ日より前に実施されたこと、治験実施計画改訂第 1 版への改訂では 9DW 試験の対象患者及び OS に関する解析対象集団は変更されていないこと、及び治験実施計画改訂第 2 版の発行日時時点で 9DW 試験のすべての患者は無作為化されていたことを考慮すると、9DW 試験の開始後における治験実施計画書の改訂は、9DW 試験の OS の結果に影響を及ぼしていないと考える。なお、治験実施計画書改訂第 1 版の発行日以前及び発行日の翌日以降に無作為化された患者別の OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 3 のとおりであり、当該患者間で OS の結果が異なったものの、下記の点を踏まえると、投与群間における患者背景因子の分布の不均衡により異なる結果となった可能性が考えられる。

- ①血管浸潤（あり、なし）がある患者、②AFP 値（400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上）が 400 ng/mL 以上の患者、③年齢（65 歳未満、65 歳以上）が 65 歳以上の患者、④肝細胞癌の病因（HBV 感染、HCV 感染、非感染性）が HCV である患者及び⑤腫瘍量（40 mm 未満及び不明、40 mm 以上 125 mm 未満、125 mm 以上）が 40 mm 以上 125 mm 未満の患者の割合について、治験実施計画書改訂第 1 版の発行日以前に無作為化された患者集団では投与群間における不均衡は認められなかった一方、当該発行日の翌日以降に無作為化された患者集団では投与群間における不均衡（NIVO/IPI 群及び IC 群

でそれぞれ①17.2 及び 26.7%、②31.3 及び 41.7%、③51.6 及び 61.7%、④26.6 及び 38.3%、⑤59.4 及び 48.3%) が認められたこと

表 6 患者の登録時点別の OS の中間解析結果（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

	治験実施計画書改訂第 1 版の発行日 以前に無作為化された患者		治験実施計画書改訂第 1 版の発行日 の翌日以降に無作為化された患者	
	NIVO/IPI 群	IC 群	NIVO/IPI 群	IC 群
例数	271	273	64	60
イベント数 (%)	159 (58.7)	187 (68.5)	35 (54.7)	41 (68.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.13 [18.30, 30.03]	20.76 [17.35, 23.23]	24.77 [16.00, —]	18.43 [15.34, 22.74]
ハザード比 [95%CI] *	0.81 [0.65, 1.00]		0.75 [0.47, 1.20]	

—：推定不能、*：肝細胞癌の病因（HCV 又は HBV 感染、HCV 及び HBV 感染以外）、血管浸潤又は肝外転移（あり、なし）及び AFP 値（400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

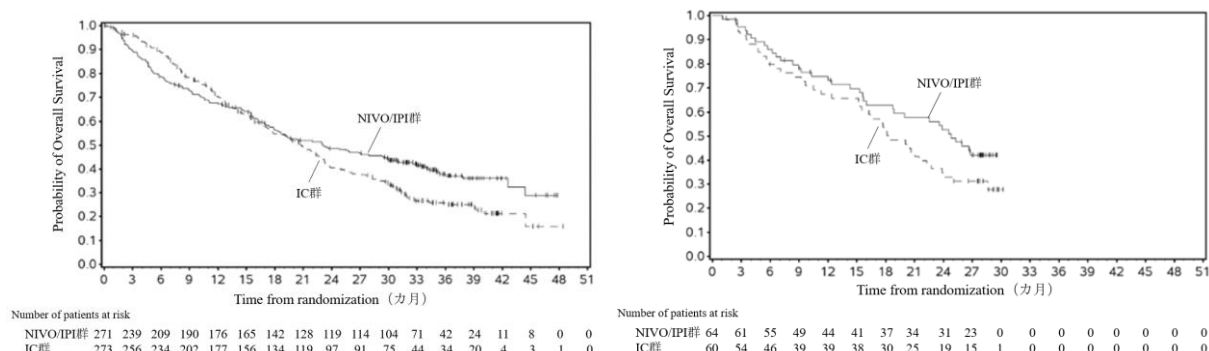


図 3 患者の登録時点別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）（左図：治験実施計画書改訂第 1 版の発行日以前に無作為化された患者、右図：治験実施計画書改訂第 1 版の発行日の翌日以降に無作為化された患者）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

- 9DW 試験における主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が示されたこと
- 9DW 試験において NIVO/IPI 投与された日本人患者数は限られており、9DW 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性を評価することには限界があるものの、9DW 試験における主要評価項目とされた OS について、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても NIVO/IPI 投与の有効性は期待できると考えること

また、9DW 試験において、IC 群と比較して NIVO/IPI 群で多く認められた早期死亡に関する情報は、添付文書等を用いて医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

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、切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与時に特に注意を要する有害事象は、NIVO 及び IPI 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下表の事象であると判断した。

また、機構は、NIVO 及び IPI の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意す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と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、NIVO 又は IPI の休薬等の適切な対応がなされる場合には、切除不能な肝細胞癌患者においても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

NIVO	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・髄膜炎・脊髄炎、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、脾炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和 6 年 11 月 18 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）
IPI	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 4 年 4 月 11 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、9DW 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。

9DW 試験における安全性の概要は表 7 のとおりであった。また、NIVO/IPI 群で一定以上¹¹⁾ の発現割合で認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（9DW 試験、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 332 例	IC 群 325 例
全有害事象	331 (99.7)	320 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	237 (71.4)	218 (67.1)
死亡に至った有害事象	42 (12.7)	42 (12.9)
重篤な有害事象	176 (53.0)	143 (44.0)
投与中止に至った有害事象*	88 (26.5)	75 (23.1)
休薬に至った有害事象*	206 (62.0)	180 (55.4)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

表 8 NIVO/IPI 群で一定以上の発現割合¹⁾で認められた有害事象
（9DW 試験、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 332 例	IC 群 325 例
全有害事象		
そう痒症	114 (34.3)	21 (6.5)
AST 増加	98 (29.5)	44 (13.5)
発疹	81 (24.4)	32 (9.8)
ALT 増加	79 (23.8)	35 (10.8)

¹¹⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 1%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、休薬に至った有害事象は 5%以上

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 332 例	IC 群 325 例
下痢	73 (22.0)	127 (39.1)
無力症	63 (19.0)	67 (20.6)
リパーゼ増加	59 (17.8)	24 (7.4)
アミラーゼ増加	50 (15.1)	13 (4.0)
疲労	48 (14.5)	64 (19.7)
発熱	48 (14.5)	30 (9.2)
血中ビリルビン増加	39 (11.7)	34 (10.5)
食欲減退	53 (16.0)	91 (28.0)
甲状腺機能低下症	45 (13.6)	88 (27.1)
貧血	42 (12.7)	26 (8.0)
関節痛	41 (12.3)	43 (13.2)
咳嗽	40 (12.0)	23 (7.1)
末梢性浮腫	37 (11.1)	39 (12.0)
甲状腺機能亢進症	37 (11.1)	5 (1.5)
Grade 3 以上の有害事象		
AST 増加	25 (7.5)	4 (1.2)
リパーゼ増加	24 (7.2)	5 (1.5)
悪性新生物進行	24 (7.2)	36 (11.1)
ALT 増加	19 (5.7)	6 (1.8)
死亡に至った有害事象		
悪性新生物進行	18 (5.4)	31 (9.5)
肝不全	4 (1.2)	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	0
COVID-19	2 (0.6)	0
COVID-19 肺炎	2 (0.6)	0
重篤な有害事象		
悪性新生物進行	24 (7.2)	32 (9.8)
大腸炎	9 (2.7)	0
腹水	8 (2.4)	6 (1.8)
急性腎障害	6 (1.8)	4 (1.2)
肝不全	6 (1.8)	2 (0.6)
免疫性肝炎	6 (1.8)	0
発熱	5 (1.5)	12 (3.7)
貧血	5 (1.5)	3 (0.9)
胃腸出血	5 (1.5)	2 (0.6)
COVID-19	5 (1.5)	0
末梢性浮腫	4 (1.2)	5 (1.5)
AST 増加	4 (1.2)	1 (0.3)
自己免疫性肝炎	4 (1.2)	0
副腎機能不全	4 (1.2)	0
投与中止に至った有害事象*2		
悪性新生物進行	9 (2.7)	20 (6.2)
AST 増加	5 (1.5)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象*2		
AST 増加	44 (13.3)	10 (3.1)
ALT 増加	37 (11.1)	7 (2.2)
下痢	17 (5.1)	23 (7.1)
血中ビリルビン増加	17 (5.1)	11 (3.4)

*1 : 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 1%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、休薬に至った有害事象は 5%以上、*2 : いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

また、申請者は、9DW 試験の NIVO/IPI 群と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験（下表）の NIVO/IPI 群との間における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。

648 試験	化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
743 試験	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
227 試験	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
214 試験	化学療法歴のない根治切除不能な腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
067 試験	化学療法歴のない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

9DW 試験及び上記の臨床試験の NIVO/IPI 群における安全性の概要は表 9 のとおりであった。また、上記のいずれの臨床試験の NIVO/IPI 群と比較しても 9DW 試験の NIVO/IPI 群で発現割合が一定以上¹²⁾ 高かった有害事象は表 10 のとおりであった。

表 9 肝細胞癌、食道癌、悪性胸膜中皮腫、NSCLC、腎細胞癌及び悪性黒色腫患者における安全性の概要*1
(9DW 試験、648 試験、067 試験、214 試験、227 試験及び 743 試験の NIVO/IPI 群)

	例数 (%)					
	肝細胞癌 (9DW 試験)	食道癌 (648 試験*2)	悪性胸膜中皮 腫 (743 試験*2)	NSCLC (227 試験のバ ート 1a 及び 1b*2) 576 例	腎細胞癌 (214 試験*3)	悪性黒色腫 (067 試験*4)
	332 例	322 例	300 例		547 例	313 例
全有害事象	331 (99.7)	316 (98.1)	299 (99.7)	568 (98.6)	544 (99.5)	312 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	237 (71.4)	223 (69.3)	184 (61.3)	396 (68.8)	374 (68.4)	241 (77.0)
死亡に至った有害事象	42 (12.7)	50 (15.5)	34 (11.3)	91 (15.8)	25 (4.6)	25 (8.0)
重篤な有害事象	176 (53.0)	214 (66.5)	164 (54.7)	355 (61.6)	305 (55.8)	223 (71.2)
投与中止に至った有害事象*5	88 (26.5)	81 (25.2)	88 (29.3)	190 (33.0)	168 (30.7)	147 (47.0)
休薬に至った有害事象*5	206 (62.0)	149 (46.3)	165 (55.0)	313 (54.3)	303 (55.2)	183 (58.5)

*1：治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象、*2：NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W 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 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、*5：いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

¹²⁾ 全有害事象は 5%以上、Grade 3 以上の有害事象は 2%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 1%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上、休薬に至った有害事象は 2%以上

表 10 食道癌、悪性胸膜中皮腫、NSCLC、腎細胞癌及び悪性黒色腫患者のいずれと比較しても
肝細胞癌患者で発現割合が一定以上*1 高かった有害事象*2
(9DW 試験、648 試験、067 試験、214 試験、227 試験及び 743 試験の NIVO/IPI 群)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)					
	肝細胞癌 (9DW 試験)	食道癌 (648 試験*3)	悪性胸膜中皮腫 (743 試験*3)	NSCLC (227 試験のパート 1a 及び 1b*3) 576 例	腎細胞癌 (214 試験*4)	悪性黒色腫 (067 試験*5)
全有害事象	332 例	322 例	300 例		547 例	313 例
AST 増加	98 (29.5)	40 (12.4)	15 (5.0)	70 (12.2)	70 (12.8)	57 (18.2)
血中ビリルビン増加	39 (11.7)	5 (1.6)	7 (2.3)	7 (1.2)	15 (2.7)	5 (1.6)
腹水	28 (8.4)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.7)	4 (1.3)
COVID-19	28 (8.4)	0	0	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象						
腹水	9 (2.7)	0	0	0	0	1 (0.3)
死亡に至った有害事象						
肝不全	4 (1.2)	0	0	0	0	0
COVID-19	2 (0.6)	0	0	0	0	0
COVID-19 肺炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象						
腹水	8 (2.4)	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
肝不全	6 (1.8)	0	0	0	0	0
COVID-19	5 (1.5)	0	0	0	0	0
休薬に至った有害事象*6						
AST 増加	44 (13.3)	10 (3.1)	4 (1.3)	26 (4.5)	14 (2.6)	16 (5.1)
ALT 増加	37 (11.1)	10 (3.1)	6 (2.0)	30 (5.2)	19 (3.5)	21 (6.7)
血中ビリルビン増加	17 (5.1)	2 (0.6)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.4)	2 (0.6)
COVID-19	13 (3.9)	0	0	0	0	0

*1 : 全有害事象は 5%以上、Grade 3 以上の有害事象は 2%以上、死亡に至った有害事象は 0.5%以上、重篤な有害事象は 1%以上、投与中止に至った有害事象は 1%以上（該当する事象なし）、休薬に至った有害事象は 2%以上、*2 : 治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象、*3 : NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W 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、*5 : 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、*6 : いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9DW 試験の NIVO/IPI 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与時に注意する必要がある。しかしながら、既承認の効能・効果に係る患者と比較して肝細胞癌患者で発現割合が高かった有害事象は、原疾患又は試験の実施時期による影響も考えられる有害事象であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、NIVO 又は IPI の休薬等の適切な対応がなされる場合には、肝細胞癌患者においても NIVO/IPI 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、9DW 試験における安全性情報を基に、NIVO/IPI 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

9DW 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 11 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上¹³⁾ 高かった有害事象は表 12 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (9DW 試験の NIVO/IPI 群、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 24 例	外国人患者 308 例
全有害事象	24 (100)	307 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	16 (66.7)	221 (71.8)
死亡に至った有害事象	1 (4.2)	41 (13.3)
重篤な有害事象	12 (50.0)	164 (53.2)
投与中止に至った有害事象*	8 (33.3)	80 (26.0)
休薬に至った有害事象*	16 (66.7)	190 (61.7)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

表 12 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上^{*1} 高かった有害事象
(9DW 試験の NIVO/IPI 群、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 24 例	外国人患者 308 例
全有害事象		
発熱	9 (37.5)	39 (12.7)
ALT 増加	8 (33.3)	71 (23.1)
食欲減退	7 (29.2)	46 (14.9)
倦怠感	7 (29.2)	2 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	4 (16.7)	15 (4.9)
湿疹	3 (12.5)	2 (0.6)
上咽頭炎	3 (12.5)	1 (0.3)
Grade 3 以上の有害事象		
AST 増加	3 (12.5)	22 (7.1)
高血糖	2 (8.3)	7 (2.3)
免疫性肝炎	2 (8.3)	5 (1.6)
食欲減退	2 (8.3)	2 (0.6)
重篤な有害事象		
免疫性肝炎	2 (8.3)	4 (1.3)
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
AST 増加	5 (20.8)	39 (12.7)
ALT 増加	5 (20.8)	32 (10.4)
免疫性肝炎	2 (8.3)	3 (1.0)

*1：全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上（該当する事象なし）、重篤な有害事象は 5%以上、投与中止に至った有害事象は 5%以上（該当する事象なし）、休薬に至った有害事象は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

9DW 試験において NIVO/IPI 投与がされた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、9DW 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については、日本人の切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与時に注意する必要がある。しかしながら、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、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、がん化

¹³⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、重篤な有害事象は 5%以上、投与中止に至った有害事象は 5%以上、休薬に至った有害事象は 5%以上

学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、NIVO 又は IPI の休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においても NIVO/IPI 投与は忍容可能と判断した。

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 及び IPI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、申請者により、下表のように設定されていた。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する NIVO の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
IPI	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

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、並びに以下に示す検討の結果、NIVO 及び IPI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 NIVO/IPI 投与の臨床的位置付け及び投与対象について

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¹⁴⁾において、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与に関する記載はなかった。

申請者は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する NIVO/IPI 投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした 9DW 試験の結果、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）ことから、NIVO/IPI 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。ただし、9DW 試験の対象としなかった①局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者及び②肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類 A 以外の患者については、それぞれ下記のように考える。

- ① 国内外の診療ガイドラインにおいて、局所療法の適応となる患者に対しては局所療法を行うことが推奨されていることから、当該患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意として設定することが適切である。
- ② 国内外の診療ガイドラインにおいて、薬物療法が推奨されているのは、Child-Pugh 分類 A の患者であること、及び NIVO/IPI 投与はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度について添付文書の臨床成績

¹⁴⁾ 国内診療ガイドライン（2021 年版（2023 年 5 月改訂含む））、NCCN ガイドライン（肝細胞癌）（v.3.2024）、ESMO ガイドライン（2021 年版）、NCI-PDQ（2024 年 11 月 29 日版）及び新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、南江堂）

の項に記載した上で、当該内容を熟知し NIVO/IPI 投与の適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意として設定することが適切である。

以上より、NIVO 及び IPI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する NIVO の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
IPI	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

また、申請者は、切除不能な肝細胞癌患者に対して NIVO と IPI を併用投与する意義について、以下のよう説明している。

切除不能な肝細胞癌患者を対象に NIVO 又は IPI の単独投与と NIVO/IPI 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、NIVO と IPI を併用投与する意義の考察には限界がある。しかしながら、下記の点を考慮すると、NIVO/IPI 投与は NIVO 又は IPI の単独投与と比較して高い有効性が期待できると考える。

- NIVO 及び IPI はそれぞれ異なる機序により、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こと（1.1 参照）
- 459 試験において SORA に対する NIVO 単独投与 OS の優越性は示されなかった一方、9DW 試験において SORA を含む IC に対する NIVO/IPI 投与の OS の優越性が示されたこと
- 9DW 試験の NIVO/IPI 群における奏効率（36.1%）は、459 試験の NIVO 群における奏効率（15.4%）と比較して高かったこと
- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に NIVO/IPI 投与等と IPI 単独投与の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（CA209067 試験）において、IPI 単独投与に対する NIVO/IPI 投与の OS の優越性が示されたこと

なお、申請者は、NIVO/IPI 投与と本邦において切除不能な肝細胞癌に係る効能・効果で承認されているアテゾリズマブ（遺伝子組換え）とベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）とトレメリマブ（遺伝子組換え）と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、これらの使い分けは現時点では不明であり、個々の患者の状態に応じて選択され则认为する旨を説明している。

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。

9DW 試験において、Agilent 社/Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて腫瘍組織検体の PD-L1 発現状況（CPS）が解析可能であった患者における当該発現状況別の NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性は下記のとおりであった。なお、当該解析の実施機関について、9DW 試験開始時点で選択された機関では適切に解析できないことが 9DW 試験の開始後に確認されたことから、実施機関の変更が行われた。しかしながら、当該変更が完了した時点で 9DW 試験における患者の組入れは終了しており、組入れ時に採取され作成されたすべての腫瘍組織検体切片スライド（■■■ 例分）は、安定性が確認された保存期間を超えていた¹⁵⁾。そのため、9DW 試験に組み入れられた 668 例のうち、腫瘍組織検体切片スライドを新たに作成できた 320 例（47.9%）を対象に PD-L1 発現状況（CPS）の解析が行われた。

① 有効性：

9DW 試験における PD-L1 発現状況別の OS の中間解析（2024 年 1 月 31 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 13 及び図 4 のとおりであった。

表 13 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果（9DW 試験、2024 年 1 月 31 日データカットオフ）

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値 [95%CI] （カ月）	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値*2
CPS<1	NIVO/IPI 群	117	16.33 [8.97, 24.54]	0.92 [0.68, 1.25]	0.5440
	IC 群	119	18.43 [15.80, 21.06]		
1≤CPS<10	NIVO/IPI 群	19	25.92 [15.28, −]	0.67 [0.29, 1.56]	
	IC 群	17	20.50 [7.59, −]		
CPS≥10	NIVO/IPI 群	12	16.20 [3.58, −]	0.54 [0.18, 1.61]	
	IC 群	7	11.40 [6.44, 23.29]		

—：推定不能、*1：PD-L1 発現が判定不能であった患者は除外した、*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

¹⁵⁾ 肝細胞癌の腫瘍組織検体を用いた切片スライドの CPS 測定に係る安定性が確認された期間は ■■■ 日間である一方、9DW 試験における患者の組入れ時に採取され作成されたすべての腫瘍組織検体の切片スライドの保存期間は ■■■ 日を超えていた。

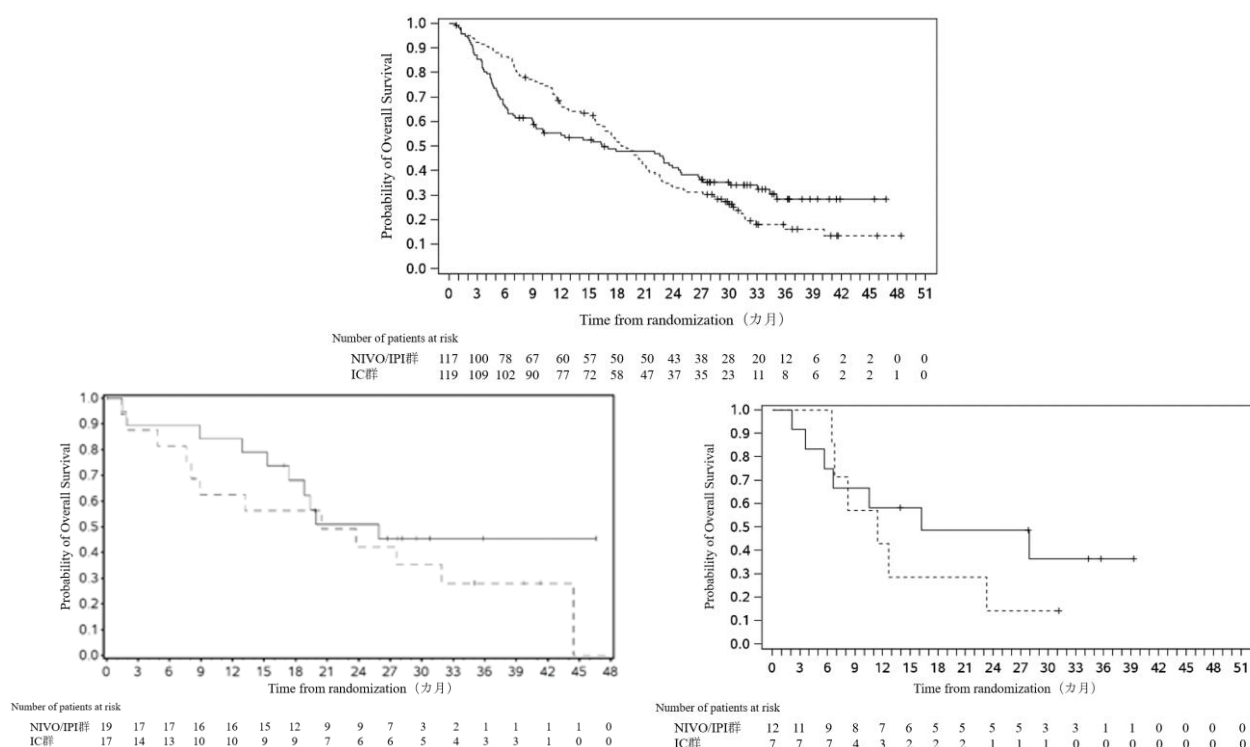


図4 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（2024年1月31日データカットオフ）
（上図：CPS<1、左下図：1≤CPS<10、右下図：CPS≥10）

OSのハザード比について、1≤CPS<10集団及びCPS≥10集団と比較してCPS<1集団で大きい傾向、並びにKaplan-Meier曲線について、無作為化後の一定期間においてIC群と比較してNIVO/IPI群が下回る程度が全体集団と比較してCPS<1集団で大きい傾向が認められた。しかしながら、下記の点を考慮すると、上記の傾向が認められた理由として、投与群間における患者背景因子の分布の不均衡による影響が考えられ、NIVO/IPI投与の対象患者をPD-L1発現状況に基づき選択する必要はないと考える。

- 主な患者背景因子¹⁶⁾の投与群間における分布の不均衡を考慮した解析¹⁷⁾の結果、CPS別（CPS<1集団、1≤CPS<10集団及びCPS≥10集団）の部分集団におけるOSのハザード比[95%CI]はそれぞれ0.82[0.60, 1.13]、0.59[0.25, 1.39]及び0.70[0.23, 2.19]であったこと
- CPS<1集団について、患者背景因子¹⁸⁾の投与群間における分布の不均衡を考慮した解析¹⁹⁾の結果、OSのハザード比[95%CI]は0.88[0.64, 1.20]であったこと

¹⁶⁾ 公表論文等において、9DW試験の対象患者におけるOSに影響を及ぼす可能性が示唆されていること等を考慮し、以下の患者背景因子を選択した。

年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、人種（アジア人、非アジア人）、地域（アジア、その他）、肝細胞癌の病因（HBV感染、HCV感染、非感染性）、血管浸潤（あり、なし）、肝外転移（あり、なし）、ECOG PS（0及び報告なし、1以上）、BCLC分類（C、C以外及び不明）、Child-Pughスコア（5及び報告なし、5超）、AFP値（400 ng/mL未満、400 ng/mL以上）、ALBIグレード（1、1超）、肝結節数（3以下、3超）並びに腫瘍量（40 mm未満及び不明、40 mm以上125 mm未満、125 mm以上）

¹⁷⁾ 投与群、PD-L1発現状況、投与群とPD-L1発現状況との交互作用に加え、脚注16の患者背景因子を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

¹⁸⁾ 脚注16の患者背景因子のうち、CPS<1集団の投与群間における分布の不均衡が認められた年齢、人種、地域、ALBIグレード、腫瘍量

¹⁹⁾ 投与群に加え、脚注18の患者背景因子を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

② 安全性：

9DW 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 14 のとおりであった。PD-L1 発現状況別の部分集団間で安全性に明確な差異は認められなかった。

表 14 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (9DW 試験、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	CPS < 1 116 例	1 ≤ CPS < 10 19 例	CPS ≥ 10 12 例
全有害事象	116 (100)	19 (100)	12 (100)
Grade 3 以上の有害事象	89 (76.7)	10 (52.6)	9 (75.0)
死亡に至った有害事象	20 (17.2)	3 (15.8)	3 (25.0)
重篤な有害事象	59 (50.9)	8 (42.1)	6 (50.0)

上記①及び②の検討結果から、切除不能な肝細胞癌患者に対して、NIVO/IPI 投与は PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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は、申請者により、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	IPI との併用において、通常、成人には NIVO 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、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。	<効能共通> 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 3 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。	<効能共通> • IPI は、30 分かけて点滴静注すること。 • 副作用発現時の休薬・中止の目安について (7.R.5.1 参照)

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、並びに以下に示す検討の結果、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 NIVO 及び IPI の用法・用量について

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

下記の点を考慮し、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を設定した。

- 040 試験のコホート 4 において、①B 群及び C 群と比較して A 群で奏効率が高い傾向 (7.1.1.1 参照) 及び OS の中央値が長い傾向²⁰⁾ が認められたこと、並びに②各群における安全性に明確な差異は認められなかったことから、A 群と同等の用法・用量で 9DW 試験が実施され、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

²⁰⁾ OS の中央値は、A 群で 22.80 カ月、B 群で 12.48 カ月、C 群で 12.75 カ月であった。

- IPI と併用投与する期間における NIVO の用法・用量について、海外では既承認の効能・効果に係る IPI 1 mg/kg の Q3W 投与との併用時における NIVO の用法・用量は体重換算用量である 1 mg/kg の Q3W 投与と設定されていることも踏まえ、9DW 試験では当該用法・用量が設定されたものの、下記の点を考慮すると、固定用量である 80 mg を Q3W で投与する用法・用量を設定することは可能と考えること
 - 悪性黒色腫に対する NIVO/IPI 投与に係る NIVO の用量について、1 mg/kg を Q3W で投与された臨床試験成績に基づき当該用量で承認された（「平成 30 年 4 月 13 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」参照）ものの、PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、1 mg/kg の Q3W 投与と 80 mg の Q3W 投与との間で有効性が減弱する可能性は低く、安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、80 mg を Q3W で投与する用法・用量への変更が承認された（平成 30 年 7 月 26 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」参照）こと
 - 9DW 試験で得られた NIVO の血清中濃度と PPK 解析により推定した悪性黒色腫患者における NIVO の血清中濃度に明確な差異は認められなかったことから、肝細胞癌患者と悪性黒色腫患者との間で、NIVO の薬物動態に明確な差異はないと考えられること
- NIVO を単独投与する期間における NIVO の用法・用量について、9DW 試験では 480 mg を Q4W で投与することとされたものの、下記の点を考慮すると、480 mg を Q4W で投与する用法・用量に加えて 240 mg を Q2W で投与する用法・用量を設定することは可能と考えること
 - PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等から、240 mg の Q2W 投与と 480 mg の Q4W 投与との間で有効性及び安全性に明確な差異はないと考えられたこと等に基づき、240 mg を Q2W で投与する用法・用量が承認されていたすべての効能・効果に対して 480 mg の Q4W 投与が承認された（「令和 2 年 8 月 26 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」参照）こと

また、IPI の用法・用量に関連する注意の項で設定した休薬・中止の目安について、9DW 試験では、IPI の既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の休薬・中止の基準に加えて、肝細胞癌患者の特性を考慮した肝機能障害発現時の休薬・中止の基準が設定されたことから、肝細胞癌患者における肝機能障害発現時の休薬・中止の目安を追加することとした。肝細胞癌患者における肝機能障害発現時の休薬・中止の目安は、9DW 試験における設定から下表の内容を変更した上で、NCI-CTCAE に基づく Grade で表記できる箇所は当該表記（例：AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下は Grade 2）で記載することとした。

ベースラインの肝機能	9DW 試験における設定からの変更内容及び変更理由
AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値内の患者	• 9DW 試験では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合には、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下に回復するまで投与を延期する設定であった。しかしながら、保守的に、ベースラインに回復するまで投与を延期する設定とした。 • 9DW 試験では、AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合には、AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下に回復した後に投与を再開できる設定であった。しかしながら、保守的に、投与を中止する設定とした。

AST 又は ALT が基準値上限の 1 倍超かつ 3 倍以下の患者	9DW 試験では、AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した場合には、基準値上限の 3 倍以下に回復するまで投与を延期する設定であった。しかしながら、保守的に、ベースラインに回復するまで投与を延期する設定とした。
AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下の患者	9DW 試験では、AST 又は ALT が 2 倍又は基準値上限の 8 倍を目安として増加した場合には、基準値上限の 5 倍以下に回復するまで投与を延期する設定であった。しかしながら、保守的に、ベースラインに回復するまで投与を延期する設定とした。

以上より、NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	IPI との併用において、通常、成人には NIVO 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、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。	< 効能共通 > 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 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。	< 効能共通 > - IPI は、30 分かけて点滴静注すること。 - 副作用発現時の休薬・中止の目安について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIVO 及び IPI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、申請者の設定どおり設定することは可能と判断した。ただし、肝細胞癌患者における肝機能障害発現時の IPI の休薬・中止の目安について、下表のように NCI-CTCAE に基づく Grade で表記できない箇所に合わせて記載を統一することが適切と判断した。

肝機能障害 (切除不能 な肝細胞癌 の場合)	ベースラインの AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値内の 肝細胞癌患者	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
		AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
	ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えている肝細胞癌患者	- ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限超かつ 3 倍以下で、投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下で、投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
		ベースライン値にかかわらず、投与期間中に AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。

7.R.6 RMP（案）について

IPI は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている²¹⁾。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る IPI の RMP（案）について、現在公表されている RMP²²⁾に新たな安全性検討事項及び追加のリスク最小化活動を追加する必要はないと判断した。

²¹⁾ NIVO の既承認の効能・効果（希少疾病用医薬品に係る効能・効果以外）に対する RMP の策定に係る承認条件は満たされたと判断されている（「令和 5 年 3 月 23 日付け再審査報告書 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）。

²²⁾ 「令和 7 年 1 月 17 日付け RMP ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg」

7.R.7 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、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、切除不能な肝細胞癌患者における NIVO/IPI 投与の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本一変申請に係る承認取得後直ちに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旨を説明している。

- 9DW 試験における NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果の患者における NIVO/IPI 投与時の安全性プロファイルは同様の傾向であり、新たな安全性の懸念は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 9DW 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²³⁾ 及び製造販売後の使用経験において、NIVO/IPI 投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

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 国際共同第 I/II 相試験（040 試験）のコホート 4

有害事象は A 群で 48/49 例（98.0%）、B 群で 47/49 例（95.9%）、C 群で 48/48 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 A 群で 46/49 例（93.9%）、B 群で 35/49 例（71.4%）、C 群で 38/48 例（79.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

²³⁾ ①悪性黒色腫、②腎細胞癌及び③悪性胸膜中皮腫患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①181 例（調査終了時点）、②162 例（調査終了時点）及び③75 例（2024 年 3 月時点）の調査票が回収されている。

表 15 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	A 群 49 例		B 群 49 例		C 群 48 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	48 (98.0)	38 (77.6)	47 (95.9)	33 (67.3)	48 (100)	34 (70.8)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	26 (53.1)	2 (4.1)	23 (46.9)	1 (2.0)	15 (31.3)	0
発疹	15 (30.6)	2 (4.1)	13 (26.5)	2 (4.1)	10 (20.8)	0
臨床検査						
AST 増加	16 (32.7)	13 (26.5)	15 (30.6)	9 (18.4)	10 (20.8)	5 (10.4)
ALT 増加	14 (28.6)	7 (14.3)	11 (22.4)	6 (12.2)	8 (16.7)	3 (6.3)
体重減少	10 (20.4)	0	5 (10.2)	2 (4.1)	3 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	13 (26.5)	0	13 (26.5)	0	16 (33.3)	0
疲労	10 (20.4)	1 (2.0)	9 (18.4)	1 (2.0)	12 (25.0)	1 (2.1)
末梢性浮腫	6 (12.2)	1 (2.0)	9 (18.4)	0	12 (25.0)	0
胃腸障害						
下痢	19 (38.8)	2 (4.1)	10 (20.4)	1 (2.0)	14 (29.2)	1 (2.1)
悪心	10 (20.4)	0	13 (26.5)	0	7 (14.6)	1 (2.1)
腹痛	7 (14.3)	2 (4.1)	14 (28.6)	2 (4.1)	8 (16.7)	2 (4.2)
便秘	7 (14.3)	0	11 (22.4)	0	10 (20.8)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	17 (34.7)	1 (2.0)	12 (24.5)	1 (2.0)	14 (29.2)	1 (2.1)
低ナトリウム血症	10 (20.4)	8 (16.3)	4 (8.2)	3 (6.1)	3 (6.3)	3 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	17 (34.7)	0	12 (24.5)	0	5 (10.4)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	10 (20.4)	0	5 (10.2)	0	6 (12.5)	0
神経系障害						
頭痛	11 (22.4)	0	1 (2.0)	0	5 (10.4)	0

重篤な有害事象は、A 群で 29/49 例 (59.2%)、B 群で 27/49 例 (55.1%)、C 群で 29/48 例 (60.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	A 群 49 例		B 群 49 例		C 群 48 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
重篤な有害事象	29 (59.2)	11 (22.4)	27 (55.1)	9 (18.4)	29 (60.4)	7 (14.6)
悪性新生物進行	3 (6.1)	0	7 (14.3)	0	8 (16.7)	0
発熱	3 (6.1)	0	1 (2.0)	0	3 (6.3)	0
下痢	3 (6.1)	3 (6.1)	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)
血中ビリルビン増加	2 (4.1)	0	5 (10.2)	0	0	0
AST 増加	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	0	0
胃腸出血	0	0	3 (6.1)	0	1 (2.1)	0
肝機能検査異常	0	0	3 (6.1)	0	0	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群で 14/49 例 (28.6%)、B 群で 5/49 例 (10.2%)、C 群で 7/48 (14.6%) に認められた。いずれかの群で 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表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 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

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	A 群 49 例		B 群 49 例		C 群 48 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (28.6)	9 (18.4)	5 (10.2)	3 (6.1)	7 (14.6)	1 (2.1)
AST 増加	2 (4.1)	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	0
下痢	2 (4.1)	2 (4.1)	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (9DW 試験)

有害事象は NIVO/IPI 群で 331/332 例 (99.7%)、IC 群で 320/325 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/IPI 群で 278/332 例 (83.7%)、IC 群で 297/325 例 (91.4%) に認められた (NIVO/IPI 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象、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「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (459 試験)

有害事象は NIVO 群で 355/367 例 (96.7%)、SORA 群で 362/363 例 (99.7%) 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 群で 257/367 例 (70.0%)、SORA 群で 338/363 例 (93.1%) に認められた。NIVO 群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 NIVO 群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NIVO 群 367 例		SORA 群 363 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	355 (96.7)	228 (62.1)	362 (99.7)	262 (72.2)
胃腸障害				
下痢	86 (23.4)	6 (1.6)	187 (51.5)	19 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	97 (26.4)	5 (1.4)	113 (31.1)	12 (3.3)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	78 (21.3)	4 (1.1)	41 (11.3)	2 (0.6)
臨床検査				
AST 増加	77 (21.0)	46 (12.5)	56 (15.4)	21 (5.8)

重篤な有害事象は NIVO 群で 163/367 例 (44.4%)、SORA 群で 166/363 例 (45.7%) に認められた。NIVO 群で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、NIVO 群で悪性新生物進行 25 例 (6.8%)、SORA 群で悪性新生物進行 24 例 (6.6%) であり、うち、NIVO 群の 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 群で 73/367 例 (19.9%)、SORA 群で 91/363 例 (25.1%) に認められた。NIVO 群で 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表 19 のとおりであった。

表 19 NIVO 群で 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

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	NIVO 群 367 例		SORA 群 363 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定できない 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定できない 有害事象
投与中止に至った有害事象	73 (19.9)	27 (7.4)	91 (25.1)	42 (11.6)
悪性新生物進行	11 (3.0)	0	8 (2.2)	0
AST 増加	7 (1.9)	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	6 (1.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)
ALT 増加	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
ILD	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0
腹水	3 (0.8)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
全身健康状態悪化	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
疲労	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
上腹部痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
肝臓破裂	2 (0.5)	0	0	0
骨転移	2 (0.5)	0	0	0

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。

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）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、切除不能な肝細胞癌に対する 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 投与は切除不能な肝細胞癌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/IPI の投与対象等については、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7年5月20日

申請品目

- | | |
|-----------|--|
| ① [販 売 名] | オブジーボ点滴静注 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6年8月9日 |
| | |
| ② [販 売 名] | ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 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6年8月9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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（9DW 試験）において、主要評価項目とされたOSについて、IC群に対するNIVO/IPI群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するNIVO/IPI投与の有効性は示されたと判断した。

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、切除不能な肝細胞癌患者に対するNIVO/IPI投与時に特に注意を要する有害事象は、NIVO及びIPI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下表の事象であると判断した。

また、機構は、NIVO及びIPIの使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意す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と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、NIVO又はIPIの休薬等の適切な対応がなされる場合には、切除不能な肝細胞癌患者においてもNIVO/IPI投与は忍容可能と判断した。

NIVO	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・髄膜炎・脊髄炎、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、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔（「令和6年11月18日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」等参照）
IPI	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4年4月11日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」等参照）

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、NIVO 及び IPI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請者の設定どおりそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する NIVO の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、NIVO の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
IPI	切除不能な肝細胞癌	- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

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。

1.4 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」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を申請者の設定どおりそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。ただし、IPI の用法・用量に関連する注意として設定した肝細胞癌患者における肝機能障害発現時の休薬・中止の目安については、NCI-CTCAE に基づく Grade で表記できない箇所に合わせて記載を統一することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	IPI との併用において、通常、成人には NIVO 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、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。	<効能共通> 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 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。	<効能共通> - IPI は、30 分かけて点滴静注すること。 - 副作用発現時の休薬・中止の目安について（審査報告（1）の 7.R.5.1 参照）

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 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、公表されている IPI の RMP に新たな安全性検討事項及び追加のリスク最小化活動を追加する必要はないと判断した。

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、切除不能な肝細胞癌患者における NIVO/IPI 投与の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本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、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。

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、がん化学療法に対して十分な知識と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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

（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〕（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更）

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前補助療法
- 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
- 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
- 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
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 食道癌における術後補助療法
- 原発不明癌
- 尿路上皮癌における術後補助療法
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍

○切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本申請後の令和6年12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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg 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。

＜非小細胞肺癌における術前補助療法＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

＜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。

カボザンチニブと併用する場合は、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 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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40 kg 以上の小児には、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こともできる。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞

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。

＜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。

＜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。

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、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

＜食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法＞

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、投与期間は 12 カ月間までとする。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で 6 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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

[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）

＜悪性黒色腫＞

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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

2. 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。

＜非小細胞肺癌における術前補助療法＞

3. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。
4. 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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

5. 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、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。
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。
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、適応患者の選択を行うこと。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

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、適応患者の選択を行うこと。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

9. 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。
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。
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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

12. 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＞

13. 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。

＜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＞

14. 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。
15. 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。
16. 「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。
17. 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。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

18. 「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。

＜食道癌における術後補助療法＞

19. 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。
20. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
21. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCR の定義等について、「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。

＜原発不明癌＞

22. 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検査及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。
23. 「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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

24. シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
25. 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、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。
26. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。
27. 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞

28. メルケル細胞癌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。
29. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

＜切除不能な肝細胞癌＞

30. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌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。
31. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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]（本申請において変更なし、二重下線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで追加）

＜効能共通＞

1. 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。

＜悪性黒色腫＞

2. 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＞

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。
4. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、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。

＜非小細胞肺癌における術前補助療法＞

5. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

6. 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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

7. 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。

＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞

8. 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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

9. 本剤単独投与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。
10. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。
11. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS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、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。
12. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

＜切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫＞

13. 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。

＜悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）＞

14. 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。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

15. 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。
16. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS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、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

17. 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

＜食道癌における術後補助療法＞

18. 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。

＜原発不明癌＞

19. 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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

20. 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。

＜根治切除不能な尿路上皮癌＞

21. 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。

22. ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

＜根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍＞

23. 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。

(ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

○根治切除不能な悪性黒色腫

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

○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

○根治切除不能な進行・再発の食道癌

○切除不能な肝細胞癌

[用法・用量] (下線部追加)

＜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、根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

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6週間間隔で点滴静注する。

＜切除不能な肝細胞癌＞

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3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

〔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）

＜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。
4. 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。
5. 「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。
7. 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。
8. 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。
9. 「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。

11. 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。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

13. 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。

14. 「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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

15. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌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。

16. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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）

＜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
- 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。
- 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。
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌の場合)	ベースラインの AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値内の肝細胞癌患者	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
		AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
	ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限を超えている肝細胞癌患者	- ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限超かつ 3 倍以下で、投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下で、投与期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	ベースラインに回復するまで投与を延期する。
		ベースライン値にかかわらず、投与期間中に AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。

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

2. 本剤は、30 分かけて点滴静注すること。

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

3. 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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

4. 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。

＜根治切除不能な進行・再発の食道癌＞

5. ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPS 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。

分に理解した上で、ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用療法の必要性について慎重に判断すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AFP	alpha fetoprotein	α -フェトプロテイン
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
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	ipilimumab	イピリムマブ（遺伝子組換え）
LENVA	lenvatinib mesylate	レンバチニブメシル酸塩
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatocellular Carcinoma	
NIVO	nivolumab	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-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
SORA	sorafenib tosylate	ソラフェニブトシル酸塩
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
040 試験		ONO-4538-20/CA209040 試験

067 試験		CA209067 試験
214 試験		ONO-4538-16/CA209214 試験
227 試験		ONO-4538-27/CA209227 試験
459 試験		ONO-4538-35/CA209459 試験
648 試験		ONO-4538-50/CA209648 試験
743 試験		ONO-4538-48/CA209743 試験
9DW 試験		ONO-4538-92/CA2099DW 試験