

審議結果報告書

令和 7 年 7 月 31 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] オブジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg、同点滴静注
120mg、同点滴静注240mg
[一 般 名] ニボルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月12日

[審 議 結 果]

令和 7 年 7 月 24 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、薬事審議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。

審査報告書の修正表

[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9月12日

令和7年7月4日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3	22	<u>がん化学療法後に増悪した</u> <u>治癒切除不能な進行・再発</u> <u>の高頻度マイクロサテライ</u> <u>ト不安定性（MSI-High）</u>	<u>がん化学療法後に増悪した</u> <u>治癒切除不能な進行・再発</u> <u>の高頻度マイクロサテライ</u> <u>ト不安定性（MSI-High）</u>

（二重下線部に下線追加）

以上

審査報告書

令和7年7月4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9月12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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 631 号、令和 6 年 9 月 20 日付け医薬薬審発 0920 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、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。

[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

(取消線部削除、二重下線部は本申請後の令和6年12月27日付けで変更、波下線部は本申請後の令和7年6月24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 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）との併用においては、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。

＜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。

(取消線部削除、下線部追加、二重下線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更、波下線部は本申請後の令和 7 年 6 月 24 日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 19 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 9 月 12 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
○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
(取消線部削除、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。

（取消線部削除、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]	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 9 月 12 日
[剤形・含量]	1 パリアル（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

(取消線部削除)

[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。

(取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	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	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[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 のリガンド結合領域に結合し、PD-1 と PD-1 の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 はそれぞれ下表の効能・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

小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社により、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（8HW 試験）が 2019 年 8 月から実施された。

米国及び EU ではそれぞれ 2024 年 12 月及び 2024 年 4 月に、8HW 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する NIVO/IPI 投与に係る承認申請が行われ、米国及び EU ではそれぞれ 2025 年 4 月及び 2024 年 12 月に下表の効能・効果で承認された。なお、2025 年 4 月時点において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する NIVO/IPI 投与は、6 の国又は地域で承認されている。

米国における効能・効果	
NIVO	• OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC). • OPDIVO, as a single agent, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.
IPI	YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC).
欧州における効能・効果	
NIVO	OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer in the following settings: - first-line treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer; - treatment of metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy.
IPI	YERVOY in combination with nivolumab is indicated for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer in the following settings: - first-line treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer; - treatment of metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy.

本邦においては、8HW 試験への患者登録が、20 年 月 から開始された。

今般、8HW 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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。

なお、NIVO 及び IPI は、2024 年 9 月にそれぞれ「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」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 631 号及び 630 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 8HW 試験成績が提出され、機構は、NIVO 及び IPI の薬物動態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。なお、参考資料として提出された海外第Ⅱ相試験（142 試験（併用投与ステージ））については、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に係る NIVO/IPI 投与の承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載を省略する（「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」及び「令和 2 年 8 月 26 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照）。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	8HW 試験*	Ⅲ	治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	化学療法歴のない患者集団 303 ①202 ②101	① NIVO 240 mg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回静脈内投与した後、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無作為化前に選択 ・ FOLFOX ・ FOLFOX/BEV ・ FOLFOX/CET ・ FOLFIRI ・ FOLFIRI/BEV ・ FOLFIRI/CET	有効性 安全性
参考	海外	142 試験 コホート 3	Ⅱ	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	59	NIVO 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
		142 試験 併用投与ステージ	Ⅱ	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	119	NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回静脈内投与した後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

*：本一変申請では、化学療法歴のない患者集団（NIVO/IPI 群と ICC 群の比較）の結果が提出された（7.1.1.1 参照）。また、例数及び用法・用量の概略は化学療法歴のない患者集団について記載した。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、8HW 試験の ICC 群において選択可能とされた化学療法及び用法・用量は表 2 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 8HW 試験の ICC 群において選択可能とされた化学療法及び用法・用量

	用法・用量
FOLFOX	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、L-OHP 85 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ L-OHP、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。
FOLFOX/BEV	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、BEV 5 mg/kg、L-OHP 85 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ BEV、L-OHP、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。
FOLFOX/CET	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、CET 500 mg/m ² 、L-OHP 85 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ CET、L-OHP、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。
FOLFIRI	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、CPT-11 180 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ CPT-11、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。
FOLFIRI/BEV	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、BEV 5 mg/kg、CPT-11 180 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ BEV、CPT-11、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。
FOLFIRI/CET	6 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目及び第 29 日目にそれぞれ、CET 500 mg/m ² 、CPT-11 180 mg/m ² 、LV 400 mg/m ² を静脈内投与するとともに、5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46 時間かけて持続静脈内投与する。3 サイクル以降は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目、第 15 日目にそれぞれ、CET、CPT-11、LV 及び 5-FU を上記と同様に投与する。

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 5.3.5.1-1:8HW 試験<2019年8月～実施中[データカットオフ日:2023年10月12日]>)

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High¹⁾を有する CRC 患者(目標症例数:831 例²⁾)を対象に、NIVO/IPI と NIVO 又は ICC 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 22 の国の 88 施設で実施された。なお、本試験は前治療歴を問わない³⁾ 患者を対象とするパート 1 及び化学療法歴のない患者を対象とするパート 2 から構成され、パート 1 では前治療数 (0、1、2 以上) 及び腫瘍の位置⁴⁾ (左側、右側)、パート 2 では腫瘍の位置 (左側、右側) を層別因子として、NIVO 群、NIVO/IPI 群及び ICC 群に 2 : 2 : 1 の割付比で無作為化された⁵⁾。

用法・用量は、以下のとおりとされ、いずれの群においても疾患進行等の試験治療の中止基準に該当するまで継続することとされたが、NIVO 群及び NIVO/IPI 群の最長投与期間は 2 年とされた。また、ICC 群では ICC 投与後に疾患進行が認められた場合、NIVO/IPI 投与⁶⁾ にクロスオーバーすることが許容された。

- NIVO 群 : NIVO 240 mg を Q2W で最大 6 回静脈内投与した後、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与
- NIVO/IPI 群 : NIVO 240 mg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回静脈内投与した後、NIVO 480 mg を Q4W で静脈内投与
- ICC 群 : 治験担当医師が無作為化前に表 2 のいずれかの化学療法を選択

¹⁾ 治験実施施設で実施される検査により、dMMR、MSI-High (PCR 法) 又は MSI-High (NGS 法) (8HW 試験のみ) と判定された患者が組み入れられた。また、dMMR、MSI-High (PCR 法) 及び MSI-High (NGS 法) の判定基準は、それぞれ以下のとおりとされた。なお、本審査報告書では、IHC 法、PCR 法又は NGS 法のいずれかの方法により DNA ミスマッチ修復機構が破綻していることが確認された患者を意図する場合には「MSI-High」と記載する。

- IHC 法により、腫瘍組織において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。
- 腫瘍組織より抽出された DNA において、5 種類のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には 2 種類以上のマーカーについて、6 種類以上のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には 30%以上のマーカーについて、PCR 法により増幅したときの長さに異常が検出された場合に MSI-High (PCR 法) と判定された。
- 腫瘍組織又は血液検体より抽出された DNA を用いた NGS 法により MSI-High と判定された場合に、MSI-High (NGS 法) と判定された。なお、NGS 法による判定には、判定基準が異なる各国又は地域で使用可能な製品が用いられた。

²⁾ 主要評価項目とされた①前治療歴を問わない患者集団における BICR 判定による PFS (NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較) 及び②化学療法歴のない患者集団における BICR 判定による PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) について、以下の点に加え、パート 1 に登録される患者のうち化学療法歴のない患者集団、二次治療の患者集団及び三次治療以降の患者集団の占める割合がそれぞれ約 35、35 及び 30%と予想されること、中央検査と施設検査における MSI-High 判定の不一致割合 (15%) 等を考慮して、目標症例数は 831 例 (パート 1 及び 2 でそれぞれ 560 例及び 271 例) と設定された。

①NIVO 群に対する NIVO/IPI 群のハザード比を 0.635 (NIVO 及び NIVO/IPI 群における中央値は区分指数分布の下でそれぞれ 6 及び 27 カ月) と仮定し、NIVO 群及び NIVO/IPI 群への割付比を 1 : 1、有意水準 (両側) を 0.006、イベント数を 319 件とした場合の検出力は約 90%であったこと

②ICC 群に対する NIVO/IPI 群の平均ハザード比を 0.55 (ICC 群における中央値は区分指数分布の下で 9 カ月) と仮定し、NIVO/IPI 群及び ICC 群への割付比を 2 : 1、有意水準 (両側) を 0.044、イベント数を 125 件とした場合の検出力は約 99%であったこと

³⁾ 前治療歴にかかわらず組み入れられたが、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体等の免疫チェックポイント経路を標的とする薬剤による治療歴がある患者は除外された。

⁴⁾ 腫瘍 (原発腫瘍) が左結腸曲、下行結腸、S 状結腸、直腸又は直腸 S 状結腸接合部に位置する場合は左側、腫瘍が盲腸、上行結腸、右結腸曲若しくは横行結腸に位置する場合又は腫瘍の位置が不明若しくは両側に跨る場合は右側とされた。

⁵⁾ パート 1 において、前治療数が 2 回以上の患者は、ICC 群に無作為化せず、NIVO 群及び NIVO/IPI 群に 1 : 1 の割付比で無作為化された。

⁶⁾ NIVO の用法・用量は、240 mg を Q2W で最大 6 回静脈内投与した後、480 mg を Q4W で静脈内投与すること、IPI の用法・用量は 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与することとされ、疾患進行等の試験治療の中止基準に該当するまで継続することとされたが、最長投与期間は 2 年とされた。

本試験の主要評価項目として、①前治療歴を問わない患者集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS⁷⁾ (NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較) 及び②化学療法歴のない患者集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) が設定された。

本試験の統計解析計画について、主に以下の変更が行われた。

- 本試験の開始時点では、①前治療歴を問わない患者集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS (NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較) のみが主要評価項目として設定されていた。しかしながら、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象とした 142 試験のコホート 3 において、NIVO/IPI の良好な奏効率が認められたこと (7.2.2.1 参照) 等から、化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI と化学療法の比較に係る更なる評価を行うため、化学療法歴のない患者のみを組み入れるパート 2 が追加されるとともに、②化学療法歴のない患者集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) が主要評価項目として追加され、当該主要評価項目の解析はパート 1 又は 2 に組み入れられた化学療法歴のない患者を対象とすると規定された上で、上記①又は②のいずれか一方の比較で統計学的に有意な延長が認められた場合に、NIVO/IPI 投与の有効性が示されたと判断することとされた (治験実施計画書改訂第 4 版 (2020 年 7 月 17 日付け))。上記の変更に伴い、複数の評価項目及び複数の群間比較を検定することに伴う多重性の調整方法を 2 回変更し (治験実施計画書改訂第 4 版 (2020 年 7 月 17 日付け) 及び改訂第 6 版 (2021 年 10 月 1 日付け))、2 回目の変更において、主要評価項目である①前治療歴を問わない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と NIVO 群の比較) 及び②化学療法歴のない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) にそれぞれ有意水準 (両側) 0.006 及び 0.044 を割り当てた上で、グラフィカルアプローチ (Statist Med 2009; 28: 586-604) によって試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるように調整された (図 1)。

⁷⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ベースライン時点の評価可能な画像がない患者は、無作為化された日
- 治験薬投与後の評価可能な画像がない患者のうち、死亡が認められなかった患者及び後治療 (ICC 群における NIVO/IPI 投与を含む、以下同様) の前に死亡が認められた患者は、無作為化された日
- 疾患進行及び死亡が認められなかった患者のうち、後治療を受けた患者は、後治療の開始前の最終画像評価日
- 疾患進行及び死亡が認められなかった患者のうち、後治療を受けなかった患者は、最終画像評価日
- 疾患進行又は死亡が認められた患者のうち、後治療を受けた後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、後治療の開始前の最終画像評価日

本一変申請においては、上記の二つの主要評価項目のうち、②化学療法歴のない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の中間解析結果が提出された⁸⁾。

パート 1 及び 2 において、無作為化された化学療法歴のない患者 303 例 (NIVO/IPI 群 202 例、ICC 群 101 例) のうち、治験薬が投与されなかった 15 例⁹⁾ (NIVO/IPI 群 2 例、ICC 群 13 例) を除く 288 例 (NIVO/IPI 群 200 例、ICC 群 88 例) が化学療法歴のない患者集団における安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 13 例、ICC 群 6 例)。また、上記 303 例のうち、中央検査にて MSI-High と判定¹⁰⁾ された 255 例 (NIVO/IPI 群 171 例、ICC 群 84 例) が化学療法歴のない患者集団における有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は NIVO/IPI 群 13 例、ICC 群 7 例)。

有効性について、主要評価項目の一つとされた、化学療法歴のない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の中間解析 (2023 年 10 月 12 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 2 のとおりであった。

表 3 化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析結果 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

	全体集団	
	NIVO/IPI 群	ICC 群
例数	171	84
イベント数 (%)	48 (28.1)	52 (61.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [38.44, —]	5.85 [4.37, 7.79]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.21 [0.14, 0.32] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	<0.0001	

—: 推定不能、*1: 腫瘍の位置 (左側、右側) 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 97.91%CI は [0.13, 0.35]、*3: 腫瘍の位置 (左側、右側) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0209

⁸⁾ 本一変申請後に、もう一つの主要評価項目である①前治療歴を問わない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と NIVO 群の比較) の中間解析結果 (2024 年 8 月 28 日データカットオフ) が提出された。当該中間解析結果における PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、NIVO/IPI 群で推定不能 [53.82, 推定不能]、NIVO 群で 39.26 [22.11, 推定不能] であり、NIVO/IPI 群の NIVO 群に対するハザード比 [95%CI] は 0.62 [0.48, 0.81]、有意水準に対応したハザード比 [99.05%CI] は 0.62 [0.44, 0.88] であった。

⁹⁾ 治験薬が投与されなかった理由は、同意撤回 6 例 (NIVO/IPI 群 0 例、ICC 群 6 例)、選択除外基準への抵触 3 例 (NIVO/IPI 群 1 例、ICC 群 2 例)、その他 6 例 (NIVO/IPI 群 1 例、ICC 群 5 例) であった。

¹⁰⁾ 中央検査施設で実施される検査により、dMMR 又は MSI-High (PCR 法) と判定された患者。なお、dMMR 及び MSI-High (PCR 法) の判定基準は、それぞれ以下のとおりとされた。

- IHC 法により、腫瘍組織において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。
- 腫瘍組織より抽出された DNA において、5 種類のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には 2 種類以上のマーカーについて、6 種類以上のマイクロサテライトマーカーを解析対象とする場合には 30%以上のマーカーについて、PCR 法により増幅したときの長さに異常が検出された場合に MSI-High (PCR 法) と判定された。

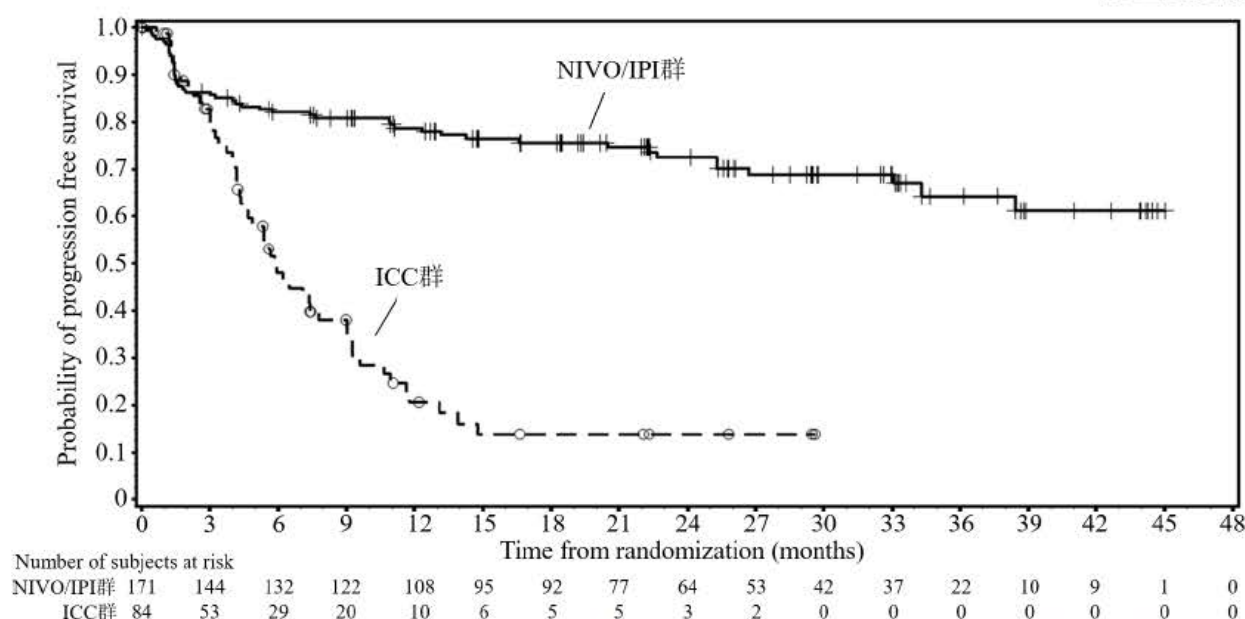


図2 化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

安全性について、化学療法歴のない患者集団において、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 9/200 例 (4.5%)、ICC 群で 6/88 例 (6.8%) に認められた。疾患進行による死亡例 (NIVO/IPI 群 4 例、ICC 群 2 例) を除く患者の死因は、NIVO/IPI 群で頸静脈塞栓症、出血性壊死性膵炎、COVID-19、突然死¹¹⁾ 及び死亡¹²⁾ 各 1 例、ICC 群で心筋炎、大腸穿孔、急性冠動脈症候群及び突然死各 1 例であった。ICC 群の心筋炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹³⁾。

上記のうち、日本人患者における死亡は NIVO/IPI 群 1 例及び ICC 群 1 例に認められ、死因はいずれも突然死であった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2-1: 142 試験のコホート 3<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 日] >)

治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、NIVO 単独投与、NIVO/IPI 投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした 7 つのコホート又はステージ¹⁴⁾ からなる非盲検非対照試験において、化

¹¹⁾ 治験薬の最終投与から 20 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。

¹²⁾ 治験薬の最終投与から 20 日目に死亡し、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。

¹³⁾ ICC 投与後に疾患進行が認められたため、NIVO/IPI 投与が開始され、NIVO の最終投与から 16 日後に死亡 (死因: 心筋炎) し、治験担当医師により死亡と NIVO/IPI 投与に因果関係ありと判定された。

¹⁴⁾ コホート及びステージごとに、それぞれ以下の患者を対象に実施された。

- 化学療法歴のある MSI-High を有する CRC 患者を対象とした NIVO 単独投与のコホート (単独投与ステージ)
- 化学療法歴のある MSI-High を有する CRC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート (併用投与ステージ)
- 化学療法歴のある MSI-High を有しない CRC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート
- 化学療法歴のない MSI-High を有する CRC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート
- MSI-High を有しない CRC 患者を対象とした NIVO/IPI と cobimetinib との併用投与のコホート
- 化学療法歴のある MSI-High を有する CRC 患者を対象とした NIVO と BMS-986016 との併用投与のコホート
- MSI-High を有しない CRC 患者を対象とした NIVO とダラツムマブ (遺伝子組換え) との併用投与のコホート

学療法歴のない MSI-High¹⁵⁾ を有する CRC 患者を対象とした NIVO/IPI 投与のコホート (コホート 3) (目標症例数: 30 例¹⁵⁾) は、海外 18 施設で実施された。

用法・用量は、NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で静脈内投与し、疾患進行等の試験治療中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験のコホート 3 に登録された 59 例のうち、治験薬が投与されなかった 14 例¹⁶⁾ を除く 45 例¹⁷⁾ が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく医師判定による奏効率の結果は表 4 のとおりであった (20 年 月 日データカットオフ¹⁸⁾)。

表 4 最良総合効果及び奏効率
(医師判定、有効性の解析対象、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	45 例
CR	8 (17.8)
PR	24 (53.3)
SD	6 (13.3)
PD	6 (13.3)
NE	1 (2.2)
奏効 (CR+PR)	32
(奏効率 [95%CI*] (%))	(71.1 [55.7, 83.6])

* : Clopper-Pearson 法

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、3/45 例 (6.7%) に認められた。患者の死因は、敗血症性ショック/呼吸不全、悪性新生物進行及び足関節部骨折各 1 例であった。このうち、呼吸不全 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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性及び安全性については、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団の成績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、8HW 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

¹⁵⁾ 主要評価項目である医師判定による奏効率について、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、BEV と L-OHP を含む化学療法を実施したときの医師判定による奏効率は 49%であったこと (J Clin Oncol 2008; 26: 2013-9) を踏まえ、NIVO/IPI 投与により奏効率が 45~65%となる結果が得られれば臨床的意義があるとし、30 例中 13~20 例の奏効が得られた場合の奏効率の 95%CI を検討した上で設定された。

¹⁶⁾ 治験薬が投与されなかった理由は、選択除外基準への抵触 9 例、有害事象 2 例、同意撤回 1 例、その他 2 例であった。

¹⁷⁾ 本コホートの開始時点では、中央検査で MSI-High が確認された患者を 30 例以上確保する必要があると考えられたため、登録患者数を 45 例まで増やすこととされた。一方、実施期間中に、海外規制当局から、患者の MSI-High の状態は施設検査における結果を用いることで差し支えないとのコメントを踏まえ、登録され治験薬を投与されたすべての患者が解析対象とされた。

¹⁸⁾ 最終解析は最後の患者の投与開始日から少なくとも 6 カ月が経過した時点で実施することとされた。本試験の登録は 2017 年 10 月に終了し、20 年 月 日データカットオフ時点での観察期間中央値 [最小値、最大値] (カ月) は 39.3 [34.5, 44.0] であった。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する 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、8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者における NIVO/IPI 投与の有効性を検討するための対照群として、①FOLFOX、②FOLFOX/BEV、③FOLFOX/CET、④FOLFIRI、⑤FOLFIRI/BEV 及び⑥FOLFIRI/CET を設定した理由について、以下のように説明している。

8HW 試験の計画時点における、NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.1.2019）、NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.1.2019）及び国内の診療ガイドライン（2019 年版）等において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、FOLFOX 又は FOLFIRI のいずれか、又はそのいずれかに BEV 若しくは抗 EGFR 抗体医薬品（CET 又はパニツムマブ（遺伝子組換え））を加えたレジメン、並びに CAPOX 又は FOLFOXIRI のいずれか、又はそのいずれかに BEV を加えたレジメンが推奨されていた。このうち CAPOX は、FOLFOX と同様に L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンであること、及び 8HW 試験の評価スケジュールと一致しない Q3W で投与するレジメンであり、患者の来院負担が増加すると考えられたことを踏まえ、8HW 試験の対照群として設定しなかった。また、当時の国内外の診療ガイドラインにおいて FOLFOXIRI に BEV を加えたレジメンの根拠データとして引用されていた臨床試験（Lancet Oncol 2015; 16: 1306-15、Clin Colorectal Cancer 2018; 17: 147-55）では 75 歳超の高齢患者は除外されていたが、8HW 試験では対象患者の年齢の上限は設定していなかったため、FOLFOXIRI 及び FOLFOXIRI に BEV を加えたレジメンは 8HW 試験の対照群として設定しなかった。

以上より、8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者における NIVO/IPI 投与の有効性を検討するための対照群として、上記①～⑥のいずれかを選択することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者における NIVO/IPI 投与の有効性を検討するための主要評価項目として PFS を設定したことについて、以下のように説明している。

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えたことから、8HW 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

8HW 試験の対象患者のうち、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であるが、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであること等を考慮し、OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、8HW 試験の結果に基づき、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者における NIVO/IPI 投与の有効性について、以下のように説明している。

8HW 試験は、開始時点では化学療法歴のない患者における ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性を検証することを主目的とした試験ではなかったものの、治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）において、化学療法歴のない患者における ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性を検証することも主目的の一つとするとともに、主要評価項目として化学療法歴のない患者集団における PFS（NIVO/IPI 群と ICC 群の比較）を追加した（7.1.1.1 参照）。その結果、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における PFS について、ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証された。試験開始時点から治験実施計画書改訂第 4 版の発行日までに登録された患者（NIVO/IPI 群 41 例、ICC 群 22 例）及び当該発行日の翌日以降に登録された患者（NIVO/IPI 群 130 例、ICC 群 62 例）別の BICR による PFS の中間解析（2023 年 10 月 12 日データカットオフ）の結果は表 5 及び図 3 のとおりであり、当該患者間における結果は一貫していることから、上記の試験計画の変更が有効性の結果に及ぼした影響はないと考える。

表 5 患者の登録時点別の化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析結果（NIVO/IPI 群と ICC 群の比較）
（BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ）

	治験実施計画書改訂第 4 版の発行日 までに登録された患者		治験実施計画書改訂第 4 版の発行日 の翌日以降に登録された患者	
	NIVO/IPI 群	ICC 群	NIVO/IPI 群	ICC 群
例数	41	22	130	62
イベント数 (%)	16 (39.0)	15 (68.2)	32 (24.6)	37 (59.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [33.08, —]	4.86 [3.02, 9.59]	— [—, —]	6.21 [4.40, 9.00]
ハザード比 [95%CI] *	0.20 [0.09, 0.45]		0.22 [0.13, 0.36]	

—：推定不能、*：腫瘍の位置（左側、右側）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

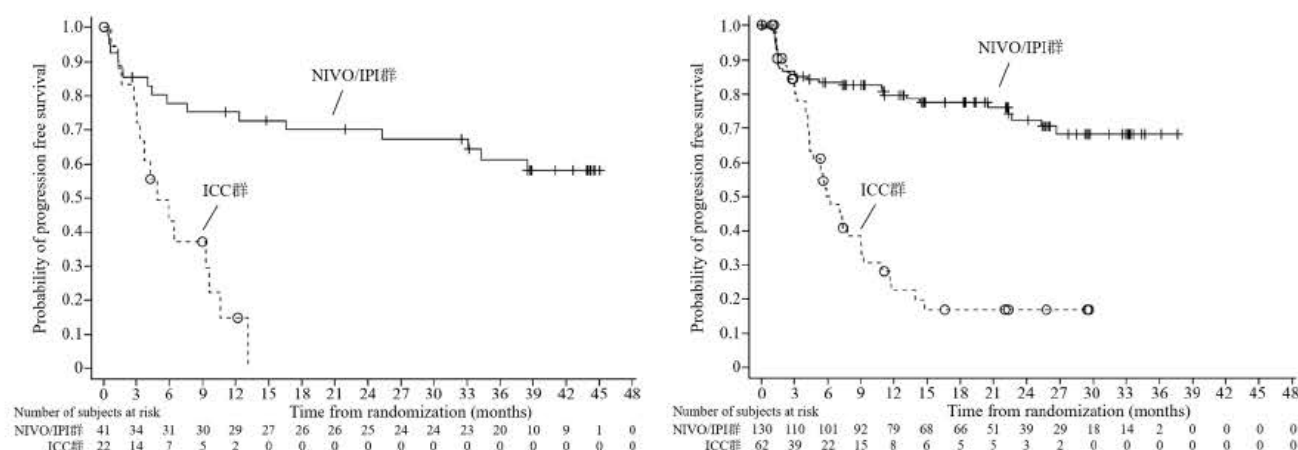


図 3 患者の登録時点別の化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（NIVO/IPI 群と ICC 群の比較）（BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ）
（左図：治験実施計画書改訂第 4 版の発行日までに登録された患者、右図：治験実施計画書改訂第 4 版の発行日の翌日以降に登録された患者）

また、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における有効性の解析対象は、パート 1 及び 2 において、無作為化された化学療法歴のない患者 303 例（NIVO/IPI 群 202 例、ICC 群 101 例）のうち、中央検

査にて MSI-High と判定された 255 例 (NIVO/IPI 群 171 例、ICC 群 84 例) であったが¹⁹⁾、当該集団における患者背景因子の分布に投与群間で不均衡は認められなかった。なお、中央検査における MSI-High 判定の有無にかかわらず無作為化された化学療法歴のないすべての患者 303 例 (NIVO/IPI 群 202 例、ICC 群 101 例) を対象とした PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の解析結果 (2023 年 10 月 12 日データカットオフ) におけるハザード比 [95%CI] は 0.32 [0.23, 0.46] であり、中央検査にて MSI-High と判定された患者集団を対象とした解析結果と一貫していた。

以上より、8HW 試験において、主要評価項目の一つとした化学療法歴のない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) について、ICC 群と比較して NIVO/IPI 群で統計学的に有意な延長が示され、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

また、ICC 群²⁰⁾ の投与された化学療法別の患者集団における NIVO/IPI 群と比較した PFS の解析結果は表 6 のとおりであり、一部の化学療法が投与された患者集団は患者数が限られていることに留意する必要があるものの、いずれの集団の結果においても ICC 群全体と NIVO/IPI 群との比較結果と概ね一貫していた。

表 6 化学療法歴のない患者集団の化学療法別の ICC 群と NIVO/IPI 群との比較における PFS の解析結果
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

投与群	患者集団	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
NIVO/IPI 群	全体集団	171	48 (28.1)	— [38.44, —]	—
	FOLFOX 投与集団	7	5 (71.4)	2.56 [1.28, —]	0.16 [0.06, 0.42]
	FOLFOX/BEV 投与集団	30	19 (63.3)	5.68 [4.21, 9.03]	0.27 [0.15, 0.47]
ICC 群*2	FOLFOX/CET 投与集団	3	3 (100)	4.40 [4.30, —]	0.18 [0.05, 0.59]
	FOLFIRI 投与集団	13	8 (61.5)	5.67 [1.68, —]	0.29 [0.13, 0.61]
	FOLFIRI/BEV 投与集団	16	10 (62.5)	9.23 [4.01, 11.63]	0.26 [0.13, 0.52]
	FOLFIRI/CET 投与集団	5	5 (100)	2.79 [0.66, —]	0.12 [0.05, 0.32]

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：化学療法歴のない患者集団における有効性の解析対象に含まれる ICC 群 84 例のうち、化学療法が投与されなかった 9 例及び LV が投与されなかった 1 例は本解析から除外された

さらに、副次評価項目の一つとされた化学療法歴のない患者集団における OS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の検定については、先行する検定がすべて完了した時点で実施できると規定されており (図 1)、化学療法歴のない患者集団における OS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の検定に先行する検定の一部が完了していないため、事前に規定された解析計画に基づく OS の解析は実施されていないものの、NIVO/IPI 投与の OS への影響を確認するために実施した化学療法歴のない患者集団における OS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の中間解析 (2024 年 8 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 4 のとおりであった。

¹⁹⁾ 中央検査の結果を得るためには一定の期間が必要であること、8HW 試験に参加する多くの国で MSI 検査が医療現場にて実施されていること等を考慮し、各施設における MSI 検査結果に基づき 8HW 試験への登録を可能として、患者の治療開始の遅延を防ぐこととされた一方、各国の施設の検査精度にばらつきがあることが懸念されたため、中央検査にて MSI-High と判定された患者集団を有効性の解析対象とされた。

²⁰⁾ 治験実施計画書において、ICC 群に割り付けられた場合に投与する化学療法は無作為化前に選択すると規定していたが、症例報告書において無作為化前に選択された化学療法の情報を収集することとされていなかった。

表 7 化学療法歴のない患者集団における OS の中間解析結果 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(有効性の解析対象、2024 年 8 月 28 日データカットオフ)

日本人集団		
	NIVO/IPI 群	ICC 群
例数	13	7
イベント数 (%)	2 (15.4)	4 (57.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [13.17, —]	5.59 [1.45, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.05 [<0.01, 0.46]	

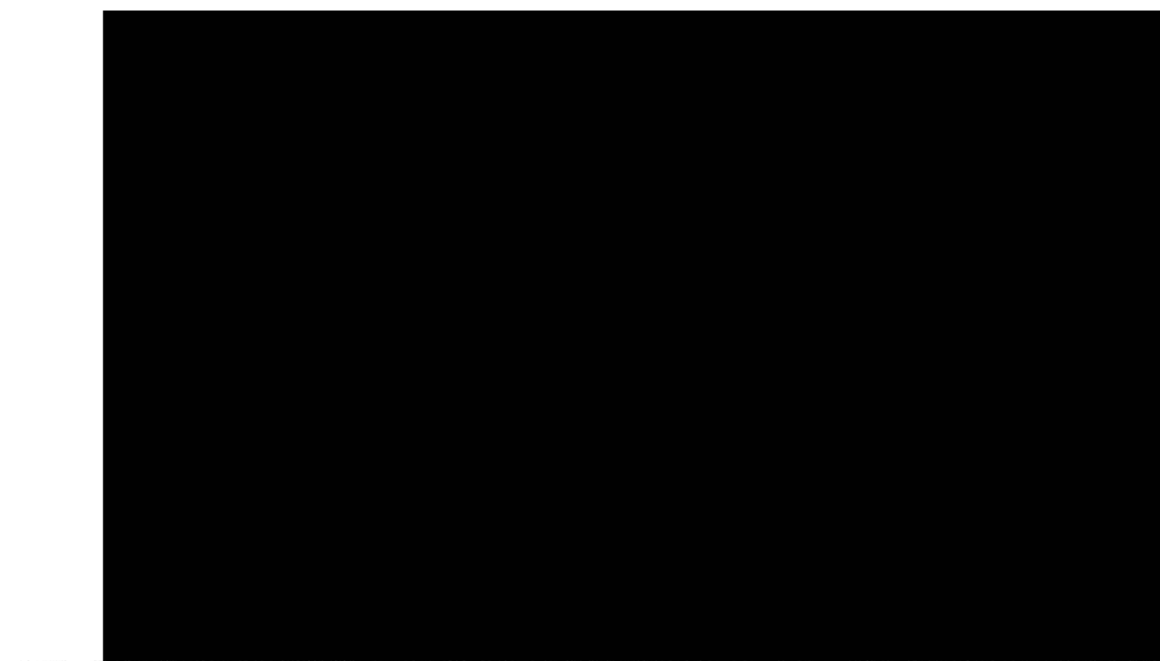


図 4 化学療法歴のない患者集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(有効性の解析対象、2024 年 8 月 28 日データカットオフ)

加えて、8HW 試験の化学療法歴のない日本人患者集団の結果について、PFS の中間解析結果 (2023 年 10 月 12 日データカットオフ) 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 5 のとおりであった。

表 8 化学療法歴のない日本人集団における PFS の中間解析結果 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

日本人集団		
	NIVO/IPI 群	ICC 群
例数	13	7
イベント数 (%)	2 (15.4)	4 (57.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [13.17, —]	5.59 [1.45, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.05 [<0.01, 0.46]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

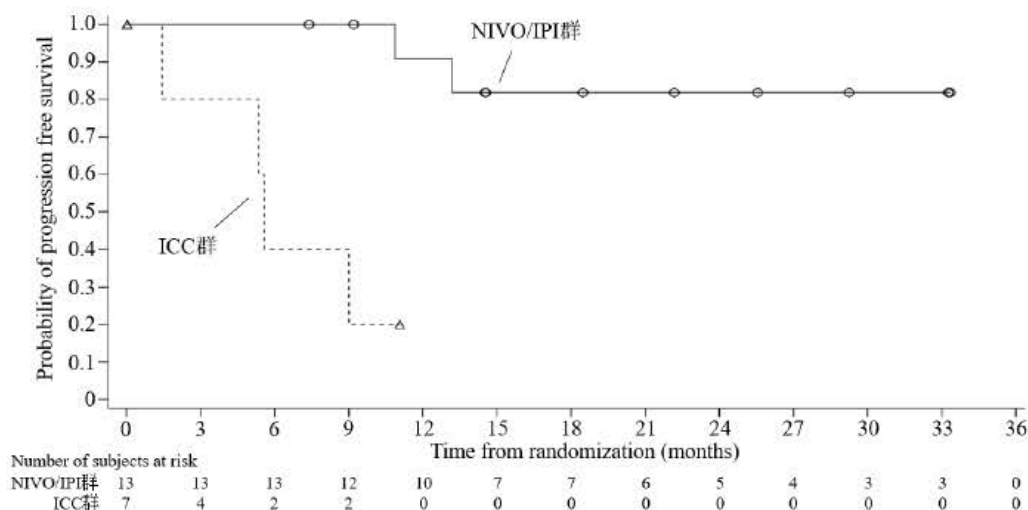


図5 化学療法歴のない日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

8HW 試験は、開始時点では化学療法歴のない患者における ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性を検証することを主目的とした試験ではなかったことに加えて、下記の点等も考慮すると、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における PFS について、ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性が検証されたと判断することは困難である。

- 化学療法歴のない患者における ICC 群に対する NIVO/IPI 群の優越性を検証することを主目的の一つとして追加する試験計画の変更は、一定の患者数が登録された後に行われたこと
- 有効性の解析対象は無作為化された化学療法歴のない患者のうち中央検査にて MSI-High と判定された集団とされ、当該集団においては比較可能性が担保されているとは言い難いこと

しかしながら、下記の理由から、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する NIVO/IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

- 8HW 試験において、主要評価項目の一つとされた、化学療法歴のない患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) について ICC 群に対する NIVO/IPI 群の臨床的に意義のある効果の大きさが認められたことに加え、上記の主目的を追加する試験計画の変更前に登録された患者集団と変更後に登録された患者集団との間、及び有効性の解析対象と中央検査における MSI-High 判定の有無にかかわらず無作為化された化学療法歴のないすべての患者集団との間でそれぞれ明確な差異は認められなかったこと
- ICC 群において選択された化学療法別の NIVO/IPI の有効性について、無作為化前に選択された化学療法の情報が収集されておらず、無作為化前に選択された化学療法別の ICC 群と NIVO/IPI 群の比較検討ができないこと、及び ICC 群において一部の化学療法が投与された患者集団は患者数が限られていることに留意する必要があるものの、ICC 群において投与された化学療法別のいずれの患者集団においても NIVO/IPI 群と比較した PFS の解析結果は ICC 群全体と NIVO/IPI 群との比較結果と明確な差異は認められなかったこと

- 8HW 試験の化学療法歴のない患者集団において NIVO/IPI 投与を受けた日本人患者数は限られており、8HW 試験の化学療法歴のない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、8HW 試験における主要評価項目の一つとされた化学療法歴のない患者集団における PFS について、日本人集団の結果は全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、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

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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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それぞれ下表の事象であると判断した。

また、機構は、NIVO/IPI 投与にあたっては下表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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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、血球食症候群、結核、肺炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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、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」等参照）
IPI	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、ぶどう膜炎、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、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、過度の免疫反応、敗血症及び移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)（「令和 4 年 4 月 11 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 20mg、同点滴静注 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、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における安全性情報を基に、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。

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI 群及び ICC 群の安全性の概要は、表 9 のとおりであり、また、NIVO/IPI 群で一定以上²¹⁾ の発現割合で認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

²¹⁾ 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 3%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、重篤な有害事象は 2%以上、投与中止に至った有害事象は 2%以上、休薬に至った有害事象は 2%以上

表 9 化学療法歴のない患者集団における安全性の概要 (8HW 試験、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 200 例	ICC 群 88 例
全有害事象	197 (98.5)	86 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	104 (52.0)	60 (68.2)
死亡に至った有害事象	12 (6.0)	2 (2.3)
重篤な有害事象	91 (45.5)	45 (51.1)
投与中止に至った有害事象*	40 (20.0)	35 (39.8)
休薬に至った有害事象*	98 (49.0)	49 (55.7)

* : いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

表 10 化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI 群で一定以上の発現割合^{*1}で認められた有害事象
(8HW 試験、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	NIVO/IPI 群 200 例	ICC 群 88 例
全有害事象		
下痢	67 (33.5)	50 (56.8)
そう痒症	54 (27.0)	6 (6.8)
無力症	44 (22.0)	35 (39.8)
悪心	40 (20.0)	43 (48.9)
疲労	38 (19.0)	16 (18.2)
関節痛	36 (18.0)	4 (4.5)
腹痛	34 (17.0)	21 (23.9)
甲状腺機能低下症	32 (16.0)	1 (1.1)
食欲減退	31 (15.5)	27 (30.7)
貧血	29 (14.5)	18 (20.5)
便秘	28 (14.0)	19 (21.6)
ALT 増加	28 (14.0)	6 (6.8)
発疹	27 (13.5)	8 (9.1)
COVID-19	25 (12.5)	7 (8.0)
AST 増加	25 (12.5)	5 (5.7)
頭痛	24 (12.0)	8 (9.1)
リパーゼ増加	23 (11.5)	4 (4.5)
発熱	21 (10.5)	10 (11.4)
嘔吐	20 (10.0)	22 (25.0)
副腎機能不全	20 (10.0)	0
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	7 (3.5)	4 (4.5)
腹痛	7 (3.5)	2 (2.3)
副腎機能不全	6 (3.0)	0
リパーゼ増加	6 (3.0)	0
死亡に至った有害事象		
悪性新生物進行	5 (2.5)	1 (1.1)
重篤な有害事象		
副腎機能不全	8 (4.0)	0
腹痛	5 (2.5)	3 (3.4)
悪性新生物進行	5 (2.5)	2 (2.3)
免疫性腸炎	5 (2.5)	0
下痢	4 (2.0)	2 (2.3)
急性腎障害	4 (2.0)	1 (1.1)
小腸閉塞	4 (2.0)	0
投与中止に至った有害事象 ^{*2}		
副腎機能不全	5 (2.5)	0
免疫性腸炎	4 (2.0)	0
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
COVID-19	16 (8.0)	3 (3.4)
下痢	12 (6.0)	10 (11.4)
ALT 増加	8 (4.0)	1 (1.1)
AST 増加	8 (4.0)	1 (1.1)
副腎機能不全	6 (3.0)	0
甲状腺機能低下症	5 (2.5)	0
リパーゼ増加	5 (2.5)	0
血中クレアチニン増加	4 (2.0)	2 (2.3)
大腸炎	4 (2.0)	0
急性腎不全	4 (2.0)	0

*1: 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 3%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、重篤な有害事象、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 2%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、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における 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、以下のよう説明している。

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
214 試験	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
142 試験	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象とした海外第Ⅱ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
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
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

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団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 11 のとおりであった。

表 11 CRC（化学療法歴なし）、悪性黒色腫、腎細胞癌、CRC（化学療法歴あり）、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫及び食道癌患者における安全性の概要
（8HW 試験の化学療法歴のない患者集団、067 試験、214 試験、142 試験、227 試験、743 試験及び 648 試験の NIVO/IPI 群）

	例数 (%)						
	8HW 試験 200 例	067 試験*1 313 例	214 試験*2 547 例	142 試験*2 119 例	227 試験*3 576 例	743 試験*3 300 例	648 試験*3 322 例
全有害事象	197 (98.5)	312 (99.7)	544 (99.5)	118 (99.2)	568 (98.6)	299 (99.7)	316 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	104 (52.0)	241 (77.0)	374 (68.4)	67 (56.3)	396 (68.8)	184 (61.3)	223 (69.3)
死亡に至った有害事象	12 (6.0)	25 (8.0)	25 (4.6)	4 (3.4)	91 (15.8)	34 (11.3)	50 (15.5)
重篤な有害事象	91 (45.5)	223 (71.2)	305 (55.8)	58 (48.7)	355 (61.6)	164 (54.7)	214 (66.5)
投与中止に至った有害事象*4	40 (20.0)	147 (47.0)	168 (30.7)	17 (14.3)	190 (33.0)	88 (29.3)	81 (25.2)
休薬に至った有害事象*4	98 (49.0)	182 (58.1)	293 (53.6)	53 (44.5)	305 (53.0)	156 (52.0)	148 (46.0)

*1 : NIVO 1 mg/kg 及び IPI 3 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*2 : NIVO 3 mg/kg 及び IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、NIVO 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、*3 : NIVO 3 mg/kg を Q2W 及び IPI 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与であった、*4 : 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、上記のいずれの臨床試験の NIVO/IPI 群と比較しても 8HW 試験の化学療法歴のない患者集団の NIVO/IPI 群で、発現割合が 10%以上高かった全有害事象は COVID-19（8HW 試験：12.5%、他試験：0%）、発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は免疫性腸炎（8HW 試験：2.5%、他試験：0%）、発現割合が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象²²⁾は免疫性腸炎（8HW 試験：2.0%、他試験：0%）及び発現割合が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は COVID-19（8HW 試験：8.0%、他試験：0%）であった。なお、発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における 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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者において発現割合が高か

²²⁾ いずれかの治験薬の投与中止、休薬に至った有害事象

った有害事象のうち免疫性腸炎は、NIVO/IPI 投与時の既知の事象であること、COVID-19 は試験の実施時期による影響も考えられることを考慮すると、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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団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。

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI 群の日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。

表 12 化学療法歴のない患者集団における国内外の安全性の概要
(8HW 試験の NIVO/IPI 群、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 13 例	外国人患者 187 例
全有害事象	12 (92.3)	185 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	5 (38.5)	99 (52.9)
死亡に至った有害事象	1 (7.7)	11 (5.9)
重篤な有害事象	4 (30.8)	87 (46.5)
投与中止に至った有害事象*	2 (15.4)	38 (20.3)
休薬に至った有害事象*	7 (53.8)	91 (48.7)

*：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 15%以上高かった有害事象は、副腎機能不全（日本人患者：38.5%、外国人患者：8.0%）、頭痛（日本人患者：30.8%、外国人患者：10.7%）及びアミラーゼ増加（日本人患者：23.1%、外国人患者：7.0%）であった。なお、これらの事象のうち、日本人患者の 2 例以上で Grade 3 以上の有害事象が認められた事象はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団において NIVO/IPI が投与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、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い有害事象については NIVO/IPI 投与時に注意する必要がある。しかしながら、当該事象は NIVO/IPI 投与時の既知の事象であることに加え、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、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

本一変申請の対象患者を含む治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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の項について、本一変申請後に申請者より、それぞれ下表のように設定する旨が説明された（現行の内容から下線部追記、取消線削除）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 - 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。 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対して、NIVO を単独投与する場合は、「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、NIVO 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。 - NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
IPI	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 - IPI の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 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、NIVO の MSI-High を有する CRC 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。 「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、IPI 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。

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 の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追記、取消線削除）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の有効性及び安全性は確立していない。 - 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。 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対して、NIVO を単独投与する場合は、「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、NIVO 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。 - NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
IPI	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 - IPI の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 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、NIVO の MSI-High を有する CRC 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。 「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、IPI 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。

7.R.4.1 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²³⁾における、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する NIVO/IPI 投与に係る記載内容は以下のとおりであった。なお、国内診療ガイドライン（2024 年版）及び ESMO ガイドライン（2023 年度版）については関連する記載はなかった。

²³⁾ 国内診療ガイドライン（2024 年版）、NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.5.2024）、NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.4.2024）、NCI-PDQ（結腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）、NCI-PDQ（直腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）、ESMO ガイドライン（2023 年版）

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.5.2024）
 - 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する結腸癌患者に対する選択肢の一つとして、NIVO/IPI 投与は推奨される（Category 2A²⁴⁾）
- NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.4.2024）
 - 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する直腸癌患者に対する選択肢の一つとして、NIVO/IPI 投与は推奨される（Category 2A²⁴⁾）。
- NCI-PDQ（結腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）
 - NIVO/IPI 投与は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する結腸癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。
- NCI-PDQ（直腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）
 - NIVO/IPI 投与は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する直腸癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。

申請者は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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。

8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）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。一方、8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象に NIVO 群と ICC 群の有効性を比較するための解析は計画していなかった。したがって、NIVO の単独投与については、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者に対する有効性及び安全性は確立していないと考えることから、当該内容を引き続き注意喚起する。

また、申請者は、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対して NIVO に IPI を併用することの臨床的意義について、以下のように説明している。

8HW 試験の化学療法歴のない患者集団²⁵⁾における PFS（NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較）の中間解析（2024 年 8 月 28 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 及び図 6 のとおりであり、

NIVO/IPI 投与は NIVO 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。

²⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

²⁵⁾ パート 1 及び 2 において、無作為化された化学療法歴のない患者 403 例（NIVO 群 201 例、NIVO/IPI 群 202 例）のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（NIVO 群 2 例、NIVO/IPI 群 2 例）を除く 399 例（NIVO 群 199 例、NIVO/IPI 群 200 例）が化学療法歴のない患者集団における安全性の解析対象とされた。また、上記 403 例のうち、中央検査にて MSI-High と判定された 341 例（NIVO 群 170 例、NIVO/IPI 群 171 例）が化学療法歴のない患者集団における有効性の解析対象とされた。

表 13 化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析結果 (NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2024 年 8 月 28 日データカットオフ)

	NIVO 群	NIVO/IPI 群
中央値 [95%CI] (カ月)	38.44 [推定不能]	16.5 [5.4, 32.4]
95%CI 下限 (カ月)		5.4
95%CI 上限 (カ月)		32.4

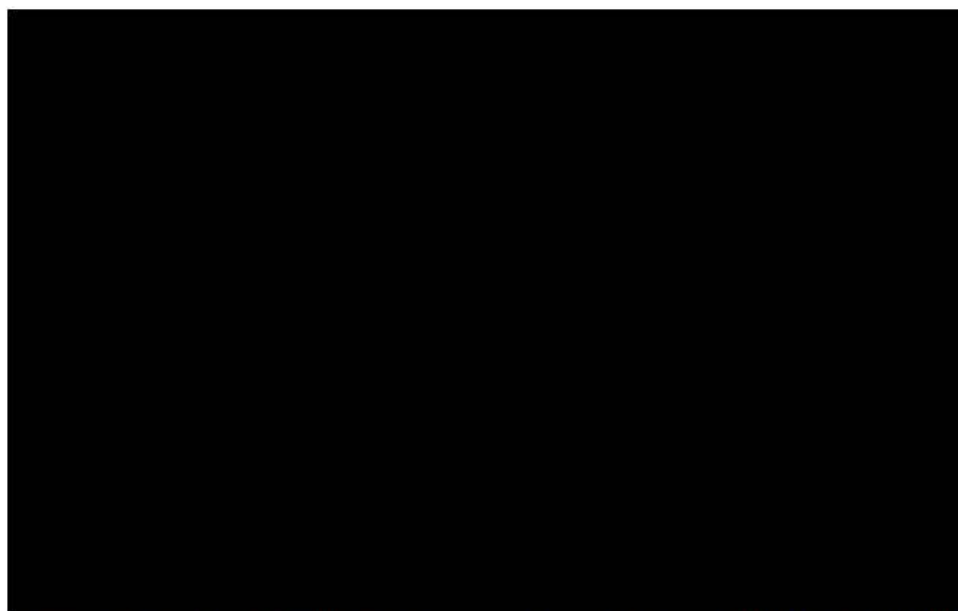


図 6 化学療法歴のない患者集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (NIVO 群と NIVO/IPI 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2024 年 8 月 28 日データカットオフ)

なお、申請者は、NIVO/IPI 投与と、本邦において化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対して承認されているペムブロリズマブとの使い分けについて、以下の点を踏まえると、ペムブロリズマブより NIVO/IPI 投与が優先されると考える旨を説明している。

- 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する臨床試験における PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI 群で推定不能 [38.44, 推定不能]、KEYNOTE-177 試験 (N Engl J Med 2020; 383: 2207-18) におけるペムブロリズマブ群で 16.5 [5.4, 32.4] であった。また、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、8HW 試験における NIVO/IPI 群で 52.0% (104/200 例)、KEYNOTE-177 試験におけるペムブロリズマブ群で 56.2% (86/153 例) であった。試験間比較であるため、結果解釈には限界があるものの、NIVO/IPI 投与はペムブロリズマブよりも高い有効性が期待でき、また、NIVO/IPI 投与時のリスクはペムブロリズマブのリスクを大きく上回るものではないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIVO/IPI の臨床的位置付け及び NIVO に IPI を併用することの臨床的意義に関する上記の申請者の説明を了承し、本一変申請対象を含む NIVO 及び IPI の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切と判断した。なお、NIVO の効能・効果に関連する注意の項における NIVO 単独投与に係る下記の注意

喚起については、NIVO の用法の選択に係る注意喚起であることから、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

なお、NIVO/IPI とペムブロリズマブの使い分けに関する上記の申請者の説明について、一定の理解は可能であるものの、MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、NIVO/IPI とペムブロリズマブ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、現時点では当該患者におけるこれらの薬剤の使い分けについては明確ではなく、それぞれの有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

7.R.4.2 MSI 検査について

申請者は、本一変申請の対象患者における NIVO の適応患者の選択にあたって使用する MSI 検査について、以下のように説明している。

既承認である NIVO 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 MSI-High を有する CRC のコンパニオン診断薬等として、「MSI 検査キット (FALCO)」、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」、「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」及び「Idylla MSI Test「ニチレイバイオ」」が承認されている。

8HW 試験では、治験実施施設で実施される検査により MSI-High と判定された患者が組み入れられた結果、化学療法歴のない患者集団における NIVO/IPI 投与の忍容性が確認されるとともに (7.R.3 参照)、このうち中央検査施設で実査される検査により MSI-High と判定された患者を対象とした有効性の解析に基づき、NIVO/IPI 投与の有効性が確認された (7.R.2 参照)。8HW 試験の中央検査では、Agilent 社の dMMR を診断する体外診断薬である「MMR IHC pharmDx」及び Biocartis 社の MSI-High (PCR 法) を診断する「Idylla MSI TEST」が用いられ、「Idylla MSI TEST」は、本邦において既承認である「Idylla MSI Test「ニチレイバイオ」」の同等品である。また、8HW 試験の患者検体を用いた同等性試験の結果、「MMR IHC pharmDx」と「Idylla MSI TEST」の判定一致率は 94.5%であった。加えて、8HW 試験の化学療法歴のない患者集団のうち「MMR IHC pharmDx」により dMMR と判定された患者集団における PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) に関するハザード比 [95%CI] は 0.22 [0.14, 0.34] であり、「MMR IHC pharmDx」又は「Idylla MSI TEST」により MSI-High が判定された全体集団の結果 (表 3) と一貫していた。なお、「MMR IHC pharmDx」については、本一変申請と同時期に承認が得られるよう申請されている。

以上より、本一変申請の対象患者における NIVO の適応患者の選択にあたっては、NIVO 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 MSI-High を有する CRC のコンパニオン診断薬等として承認されている製品に加えて、「MMR IHC pharmDx」を使用することが適切であることから、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.3 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 NIVO/IPI の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。

8HW 試験において、Dako 社の「PD-L1 IHC 28-8 pharmDx」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況 (TPS²⁶⁾) が解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI の有効性及び安全性についてそれぞれ検討を行った。

① 有効性：

化学療法歴のない患者集団における PD-L1 発現状況別 (カットオフ値：1%) の PFS (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) の中間解析 (2023 年 10 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 7 のとおりであり、PD-L1 の発現状況別のいずれの部分集団においても、ICC 群と比較して NIVO/IPI 群において PFS の延長傾向が認められていること等から、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。

表 14 化学療法歴のない患者集団における PD-L1 の発現状況別の PFS の中間解析結果 (NIVO/IPI 群と ICC 群の比較)
(BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 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 ^{*3}
TPS < 1%	NIVO/IPI 群	122	－ [38.44, －]	0.22 [0.14, 0.36]	0.1257
	ICC 群	69	6.47 [4.70, 9.26]		
TPS ≥ 1%	NIVO/IPI 群	43	－ [34.30, －]	0.11 [0.04, 0.30]	
	ICC 群	12	3.35 [1.28, 7.10]		

—：推定不能、*1：PD-L1 発現が判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①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

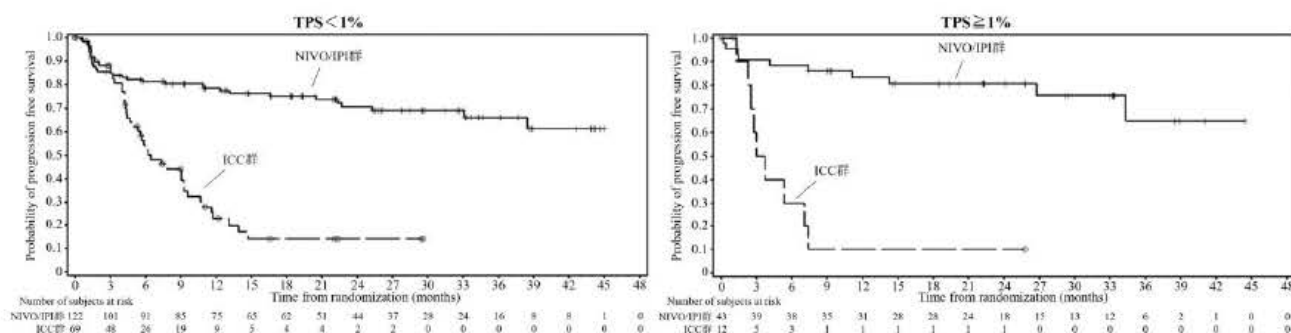


図 7 化学療法歴のない患者集団における PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(NIVO/IPI 群と ICC 群の比較) (BICR 判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 12 日データカットオフ)
(左図：TPS < 1%、右図：TPS ≥ 1%)

② 安全性：

化学療法歴のない患者集団における PD-L1 発現状況別の NIVO/IPI 群の安全性について、TPS < 1% 集団及び TPS ≥ 1% 集団において、全有害事象はそれぞれ 97.9% (140/143 例) 及び 100% (43/43 例)、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 50.3% (72/143 例) 及び 55.8% (24/43 例)、死亡に至った有害事象はそれぞれ 6.3% (9/143 例) 及び 4.7% (2/43 例)、重篤な有害事象はそれぞれ 42.7% (61/143 例) 及び 48.8% (21/43 例) に認められ、PD-L1 発現状況により NIVO/IPI の安全性に大きな差異はなかった。

²⁶⁾ 腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められた腫瘍細胞の割合

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者において NIVO/IPI 投与の対象を PD-L1 の発現状況に基づいて判断する必要性はないと考える。

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

本一変申請の対象を含む治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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、それぞれ下表のように設定されていた（現行の内容から変更なし）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	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。	〈効能共通〉 NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。
IPI	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。	〈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、本一変申請の対象を含む治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追記）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	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 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。 <u>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・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。</u>	〈効能共通〉 ・ NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 〈 <u>治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC</u> 〉 ・ <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u>
IPI	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。	〈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）

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。

- 既承認の効能・効果である、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する NIVO 及び IPI の承認用法・用量と同一の用法・用量を設定して実施した 8HW 試験において、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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
- IPI との併用投与後の NIVO の用法・用量について、8HW 試験では 480 mg を Q4W で静脈内投与と設定していたが、CRC に対する NIVO/IPI 投与時の NIVO 及び IPI の薬物動態は、化学療法歴の有無にかかわらず同様と考えられることから、既承認の効能・効果である、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC と同様に、240 mg を Q2W で静脈内投与する用法・用量も設定可能と考えたこと

また、有害事象発現時の IPI の休薬・中止の目安について、8HW 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同一の内容が設定され、化学療法歴のない患者集団に対する NIVO/IPI 投与の臨床的有用性が示されたことから、NIVO/IPI 投与時における IPI の休薬・中止の目安については既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IPI については、上記の申請者の説明を了承し、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する用法・用量を申請どおり、既承認の効能・効果である、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC と同一の設定とすることが適切と判断した。一方、NIVO については、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する用法・用量を既承認の効能・効果である「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC」における IPI との併用時の用法・用量と同様に設定することは適切であるものの、効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC」に変更することに伴い（7.R.4.1 参照）、NIVO の単独投与の対象となる患者については、用法・用量において明示することが適切であると判断した。また、7.R.4.1 項における検討を踏まえ、NIVO 単独投与に係る下記の注意喚起を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のとおり設定することが適切であると判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追記）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	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）との併用においては、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。 <u>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・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。</u>	〈効能共通〉 ・ NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 〈 <u>治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC</u> 〉 ・ <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u>
IPI	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。	〈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）

7.R.6 RMP（案）について

NIVO 及び IPI は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP²⁷⁾ がそれぞれ公表されている。

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 NIVO 及び IPI の RMP（案）において、現在公表されている RMP²⁷⁾（表 15 及び表 16）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 15 NIVO の RMP（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
- 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 - 血球食食症候群 - 結核 - 脾炎 - 重度の胃炎 - ぶどう膜炎 - 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	- 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〔造血器腫瘍〕	該当なし
有効性に関する検討事項			
根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用実態下における NIVO の有効性			

*：今般の一変申請において変更なし

²⁷⁾ 「令和 7 年 3 月 13 日付け RMP 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」及び「令和 7 年 4 月 3 日付け RMP ヤーボ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg」

表 16 IPI の RMP (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
- 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 - ぶどう膜炎 - 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 - 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	- 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

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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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承認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旨を説明している。

- SHW 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 参照）
- SHW 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²⁸⁾ 及び製造販売後の使用経験により、NIVO/IPI 投与の安全性情報は一定程度蓄積していること

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Ⅲ相試験（8HW 試験）（化学療法歴のない患者集団）

有害事象は NIVO/IPI 群で 197/200 例（98.5%）、ICC 群で 86/88 例（97.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は NIVO/IPI 群で 160/200 例（80.0%）、ICC 群で 83/88 例（94.3%）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）。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験（142 試験）のコホート 3

有害事象は 45/45 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 36/45 例（80.0%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

²⁸⁾ 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 17 発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	45例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	45 (100)	24 (53.3)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	20 (44.4)	0
発疹	12 (26.7)	0
胃腸障害		
下痢	18 (40.0)	1 (2.2)
悪心	17 (37.8)	0
腹痛	14 (31.1)	1 (2.2)
嘔吐	14 (31.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	15 (33.3)	2 (4.4)
発熱	15 (33.3)	0
疲労	14 (31.1)	2 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	14 (31.1)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	11 (24.4)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	10 (22.2)	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	9 (20.0)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血	9 (20.0)	4 (8.9)
精神障害		
不眠症	9 (20.0)	0

重篤な有害事象は、19/45 例 (42.2%) に認められた。2 例以上で認められた重篤な有害事象は発熱 4 例 (8.9%)、大腸炎 3 例 (6.7%)、敗血症 2 例 (4.4%) であり、うち、発熱 1 例 (2.2%)、大腸炎 3 例 (6.7%) 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 14/45 例 (31.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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える。また機構は、NIVO/IPI 投与の臨床的位置付け及び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7月2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6年9月12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9月12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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有するCRC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(8HW試験)の開始時点では、化学療法歴のない患者におけるICC群に対するNIVO/IPI群の優越性を検証することを主目的とした試験ではなかったこと等から、化学療法歴のない患者集団におけるPFSについて、ICC群に対するNIVO/IPI群の優越性が検証されたと判断することは困難であるものの、以下の理由等から、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。

- 8HW試験において、主要評価項目の一つとされた、化学療法歴のない患者集団におけるPFS(NIVO/IPI群とICC群の比較)について、ICC群に対するNIVO/IPI群の臨床的に意義のある効果の大きさが認められたことに加え、上記の主目的を追加する試験計画の変更に登録された患者集団と変更後に登録された患者集団との間で明確な差異は認められなかったこと

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。

1.2 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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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、化学療法歴のない CRC 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、血球食食症候群、結核、肺炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、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、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
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、infusion reaction、ぶどう膜炎、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、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、過度の免疫反応、敗血症及び移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）

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、本一変申請の対象患者を含む治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追記、取消線部削除）。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
NIVO	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の有効性及び安全性は確立していない。 - 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。 - がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対して、NIVO を単独投与する場合は、「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、NIVO 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。 - NIVO の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
IPI	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治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC〉 - IPI の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における IPI の有効性及び安全性は確立していない。 - 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、NIVO の MSI-High を有する CRC 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。 「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、IPI 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。

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」の項における検討の結果、本一変申請の対象を含む治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追記）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
NIVO	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 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。 <u>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・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。</u>	〈効能共通〉 • NIVO は、30 分以上かけて点滴静注すること。 〈<u>治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC</u>〉 • <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における NIVO の単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u>
IPI	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。	〈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）

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、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP²⁹⁾（表 18 及び表 19）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

²⁹⁾ 「令和 7 年 6 月 24 日付け RMP 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」及び「令和 7 年 6 月 24 日付け RMP ヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg」。なお、審査報告(1)作成時点以降に、NIVO 及び IPI の RMP が改訂されたものの、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項は変更されていない。

表 18 NIVO の RMP (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
- 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 - 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	- 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 [造血器腫瘍]	該当なし
有効性に関する検討事項			
根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用実態下における NIVO の有効性			

*：今般の一変申請において変更なし

表 19 IPI の RMP (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
- 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 - ぶどう膜炎 - 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 - 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	- 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

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、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における NIVO 及び IPI の RMP (案) について、それぞれ表 20 及び表 21 に示す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 20 NIVO の RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	・ 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用成績調査	・ <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> ・ <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般の一変申請に伴う活動

表 21 IPI の RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 悪性胸膜中皮腫患者を対象とした使用成績調査	該当なし	・ <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> ・ <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般の一変申請に伴う活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、NIVO 及び IPI の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に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、下記の承認条件を付した上で、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。なお、NIVO 及び IPI は、それぞれ「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・効果における再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

(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〕（取消線部削除、二重下線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更、波下線部は本申請後の令和 7 年 6 月 24 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] (取消線部削除、下線部追加、二重下線部は本申請後の令和 6 年 12 月 27 日付けで変更、
波下線部は本申請後の令和 7 年 6 月 24 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 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）との併用においてする場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、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。

＜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。

[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]（取消線部削除、下線部追加、波下線部は本申請後の令和 7 年 6 月 24 日付けで変更）

＜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[※] 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. 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・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「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。

＜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。

注) International Metastatic RCC Database Consortium

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、二重下線部は本申請後の令和6年12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。

<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。

＜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＞

15. 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単独投与の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＞

16. 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。

17. 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。

18. 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＞

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。

＜原発不明癌＞

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。

＜尿路上皮癌における術後補助療法＞

21. 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＞

22. 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。

23. 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＞

24. 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]（取消線部削除、波下線部は本申請後の令和 7 年 6 月 24 日付けで変更）

○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] (取消線部削除、波下線部は本申請後の令和7年6月24日付けで変更)

＜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療切除不能な進行・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。

[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] (取消線部削除、波下線部は本申請後の令和7年6月24日付けで変更)

＜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]（本申請において変更なし、波下線部は本申請後の令和7年6月24日付
けで変更）

＜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、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
ALT	alanineaminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartateaminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEV	bevacizumab	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
BICR	blind independent central review	盲検下独立中央審査
CAPOX		カペシタビンと L-OHP との併用
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
CET	cetuximab	セツキシマブ（遺伝子組換え）
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
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
FOLFIRI		5-FU、LV 及び CPT-11 の併用
FOLFIRI/BEV		FOLFIRI と BEV との併用
FOLFIRI/CET		FOLFIRI と CET との併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
ICC	investigator choice chemotherapies	治験担当医師により選択された化学療法
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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）
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
FOLFOX		5-FU、LV 及び L-OHP の併用
FOLFOX/BEV		FOLFOX と BEV との併用
FOLFOX/CET		FOLFOX と CET との併用
FOLFOXIRI		FOLFOX と CPT-11 との併用
MLH	mutL homolog	
MSH	mutS homolog	
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
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	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NIVO	nivolumab	ニボルマブ（遺伝子組換え）
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PMS	postmeiotic segregation increased	
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
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
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TPS	tumor proportion score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
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
国内診療ガイドライン		大腸癌治療ガイドライン 大腸癌研究会編
067 試験		CA209067 試験
142 試験		CA209142 試験
214 試験		CA209214 試験
227 試験		CA209227 試験
648 試験		CA209648 試験
743 試験		CA209743 試験
8HW 試験		ONO-4538-87/CA2098HW 試験
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）