1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合　：Figure 1-1 参照 糖鎖構造　：Figure 1-2 参照
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
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。 3. 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。 4. 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 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。

<table>
<tr><td></td><td>5. 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 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の
指定</td><td>原体：劇薬
製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>ヤーボイ点滴静注液 50 mg
有効成分：イピリムマブ（遺伝子組換え）、含有量：50.0 mg
ヤーボイ点滴静注液 20 mg
有効成分：イピリムマブ（遺伝子組換え）、含有量：20.0 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性[a]
<table>
<tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>サル　♂♀</td><td>> 30 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間、投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/day)</td><td>無毒性量
(mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>2 週間
（q3d × 3）、静脈内</td><td>3、10、30</td><td>30</td><td>30 mg/kg：白血球数・総蛋白質増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>1 ヵ月間
（qw × 4）、静脈内</td><td>10</td><td>10</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3 ヵ月間
（79 日間）
（qw × 10）、静脈内</td><td>0.1、1、10</td><td>10</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>6 ヵ月間
（q4w × 5）、静脈内</td><td>10</td><td>10</td><td>10 mg/kg：甲状腺・精巣重量の減少</td></tr>
</table>
[a] 2 週間反復投与毒性試験の初回投与で急性毒性を評価した。
q3d：3 日に 1 回投与、qw：週 1 回投与、q4w：4 週に 1 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>＜単独投与での成績＞
根治切除不能な黒性黒色腫
国内第 2 相試験（CA184396 試験）において、本剤が単独投与された 20 例中 12 例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 7 例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇 各 3 例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢 各 2 例（10%）であった。
海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）において、本剤が単独投与された 131 例中 105 例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 36 例（27%）、そう痒症、疲労各 32 例（24%）、悪心 31 例（24%）、発疹 25 例（19%）、嘔吐 16 例（12%）、食欲減退 15 例（11%）であった。</td></tr>
</table>

＜ニボルマブ（遺伝子組換え）併用投与での成績＞

根治切除不能な黒性黒色腫

国内第 2 相試験（ONO-4538-17 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 30 例中 30 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 18 例（60.0%）、下痢 16 例（53.3%）、発熱、高リパーゼ血症 各 12 例（40.0%）、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇 各 11 例（36.7%）、そう痒症 10 例（33.3%）、食欲減退 8 例（26.7%）、甲状腺機能低下症、倦怠感、肝機能異常 各 7 例（23.3%）、嘔吐 6 例（20.0%）、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、γ-GTP 上昇、便秘、疲労、関節痛、頭痛 各 5 例（16.7%）、ALP 上昇、斑状丘疹状皮疹、悪心 各 4 例（13.3%）、口内炎 3 例（10.0%）であった。

海外第 3 相試験（CA209067 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 313 例中 300 例（95.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 142 例（45.4%）、疲労 118 例（37.7%）、そう痒症 112 例（35.8%）、発疹 91 例（29.1%）、悪心 88 例（28.1%）、発熱、食欲減退 各 60 例（19.2%）、ALT（GPT）上昇 59 例（18.8%）、AST（GOT）上昇、甲状腺機能低下症 各 51 例（16.3%）、嘔吐 50 例（16.0%）、高リパーゼ血症 45 例（14.4%）、関節痛 42 例（13.4%）、大腸炎 41 例（13.1%）、斑状丘疹状皮疹 38 例（12.1%）、呼吸困難 36 例（11.5%）、頭痛、甲状腺機能亢進症 各 34 例（10.9%）であった。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国際共同第 3 相試験（CA209214 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 547 例（日本人 38 例を含む）中 509 例（93.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 202 例（36.9%）、そう痒症 154 例（28.2%）、下痢 145 例（26.5%）、発疹 118 例（21.6%）、悪心 109 例（19.9%）、リパーゼ増加 90 例（16.5%）、甲状腺機能低下症 85 例（15.5%）、発熱 79 例（14.4%）、関節痛 76 例（13.9%）、食欲減退 75 例（13.7%）、無力症 72 例（13.2%）、アミラーゼ増加 71 例（13.0%）、ALT（GPT）増加 60 例（11.0%）、嘔吐及び甲状腺機能亢進症 59 例（10.8%）及び AST（GOT）増加 58 例（10.6%）であった。

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

海外第 2 相試験（CA209142 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 73.1%（87/119 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 21.8%（26/119 例）、疲労 17.6%（21/119 例）、そう痒症 16.8%（20/119 例）、発熱 15.1%（18/119 例）、AST 増加 14.3%（17/119 例）、甲状腺機能低下症 13.4%（16/119 例）、悪心 12.6%（15/119 例）、ALT 増加 11.8%

	（14/119 例）、甲状腺機能亢進症 10.9%（13/119 例）及び発疹 10.9%（13/119 例）であった。 **切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌** 国際共同第 3 相試験（CA209227 試験）の PD-L1 発現率が 1%以上の患者において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 77.2%（302/391 例）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 18.7%（73/391 例）、下痢 17.9%（70/391 例）、そう痒症 15.9%（62/391 例）、疲労 14.3%（56/391 例）、甲状腺機能低下症 13.6%（53/391 例）、食欲減退 13.6%（53/391 例）、悪心 10.7%（42/391 例）であった。PD-L1 発現率が 1%未満の患者において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 75.7%（140/185 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 15.1%（28/185 例）、疲労 14.6%（27/185 例）、発疹 13.5%（25/185 例）、食欲減退 12.4%（23/185 例）、無力症 11.4%（21/185 例）、ALT 増加 11.4%（21/185 例）、リパーゼ増加 11.4%（21/185 例）、そう痒症 10.8%（20/185 例）、AST 増加 10.8%（20/185 例）、甲状腺機能低下症 10.3%（19/185 例）であった。 国際共同第 3 相試験（CA2099LA 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）とプラチナ製剤を含む化学療法と併用投与された 89.9%（322/358 例）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 26.3%（94/358 例）、貧血 22.3%（80/358 例）、下痢 20.4%（73/358 例）、無力症 20.4%（73/358 例）、そう痒症 18.4%（66/358 例）、発疹 17.9%（64/358 例）、疲労 16.5%（59/358 例）、食欲減退 15.6%（56/358 例）、甲状腺機能低下症 14.5%（52/358 例）、嘔吐 13.1%（47/358 例）であった。 **切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫** 国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 80.0%（240/300 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 20.7%（62/300 例）、そう痒症 16.3%（49/300 例）、発疹 14.3%（43/300 例），疲労 13.7%（41/300 例）、甲状腺機能低下症 10.7%（32/300 例）及び悪心 10.0%（30/300 例）であった。 **根治切除不能な進行・再発の食道癌** 国際共同第 3 相試験（CA209648 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 79.5%（256/322 例）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 17.1%（55/322 例）、そう痒症 13.4%（43/322 例）及び甲状腺機能低下症 13.4%（43/322 例）であった。

	切除不能な肝細胞癌 国際共同第 3 相試験（CA2099DW 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 83.7%（278/332 例）に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症 28.0%（93/332 例）、AST 増加 19.6%（65/332 例）、発疹 19.3%（64/332 例）、ALT 増加 19.0%（63/332 例）、下痢 14.2%（47/332 例）、甲状腺機能低下症 12.0%（40/332 例）、リパーゼ増加 11.1%（37/332 例）、甲状腺機能亢進症 10.2%（34/332 例）及び無力症 10.2%（34/332 例）であった。	
会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	製剤：輸入

（変更）

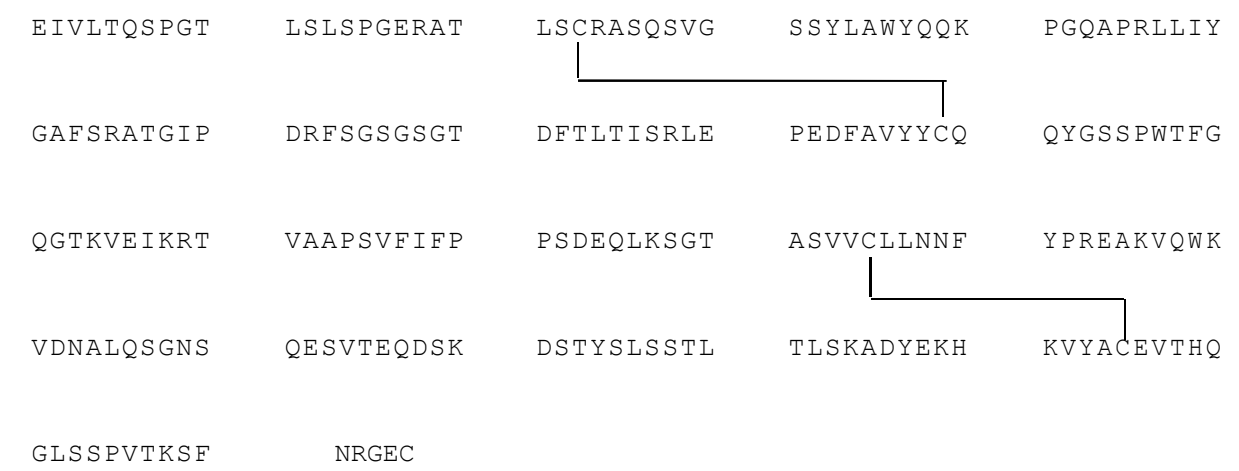
化学名・別名	
構造式	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 根治切除不能な進行・再発の食道癌 切除不能な肝細胞癌
用法・用量	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、~~がん化学療法後に増悪した~~治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。 3. 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。 4. 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 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。 5. 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 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。
劇薬等の指定	

市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	（略） ~~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** 海外第 2 相試験（CA209142 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 73.1%（87/119 例）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 21.8%（26/119 例）、疲労 17.6%（21/119 例）、そう痒症 16.8%（20/119 例）、発熱 15.1%（18/119 例）、AST 増加 14.3%（17/119 例）、甲状腺機能低下症 13.4%（16/119 例）、悪心 12.6%（15/119 例）、ALT 増加 11.8%（14/119 例）、甲状腺機能亢進症 10.9%（13/119 例）及び発疹 10.9%（13/119 例）であった。 海外第 3 相試験（CA2098HW 試験）において、本剤がニボルマブ（遺伝子組換え）と併用投与された 80.0%（160/200 例）に副作用が認められた。主な副作用はそう痒症 22.5%（45/200 例）、下痢 21.0%（42/200 例）、甲状腺機能低下症 16.0%（32/200 例）、無力症 14.0%（28/200 例）、疲労 13.0%（26/200 例）、発疹 10.5%（21/200 例）、副腎機能不全 10.0%（20/200 例）、ALT 増加 10.0%（20/200 例）であった。 （略）
会社	

（取消線：削除、下線：追加）

Figure 1-1:　アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



H 鎖

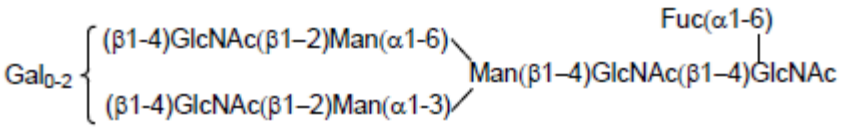


H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング
L 鎖 C215－H 鎖 C221、H 鎖 C227－H 鎖 C227、H 鎖 C230－H 鎖 C230：ジスルフィド結合

Figure 1-2: **糖鎖構造**

主な糖鎖の推定構造

N298



1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考
M3	本申請に際し、新たに提出する品質に関する文書はない。						

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考
M4	本申請に際し、新たに提出する非臨床試験報告書はない。						

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by Electrochemiluminescent (ECL) Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of an Analytical Method for Quantitative Determination of BMS-936558 in Human Serum by an Electrochemiluminescent (ECL)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Quantitation of BMS-734016 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of an Analytical Method for the Quantitation of BMS-734016 in Human Serum by Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Disease State Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-936558 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	Validation of a Drug Tolerant Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Validation of Bridging Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Detection of Anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.1.4-9	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-936558 in human serum	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	Validation of a Cell-Based Functional Assay for the characterization of Neutralizing Antibodies against BMS-936558 in human serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-734016 in human serum	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-12	Validation of a cell-based functional assay for the Characterization of Neutralizing Antibodies against BMS-734016 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	ONO-4538-87/CA2098HW試験における血清中ニボルマブ濃度及び血清中イピリムマブ濃度の要約	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	Interim Clinical Study Report for Study CA2098HW A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer	Bristol-Myers Squibb Company	2019年8月～2023年11月（継続中）	国内／海外	海外	社内資料	評価	有

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	Interim Clinical Study Report for Cohort 3 of Study CA209142 A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2020年10月 （継続中）	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-2.1	Interim Clinical Study Report for Study CA209142 A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) Colon Cancer (cStage)	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2017年8月 （継続中）	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-2.2	STUDY CA209142 AD HOC EFFICACY REPORT (cStage)	Bristol-Myers Squibb Company	2014年3月～ 2019年2月	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の試験報告書								
該当資料なし								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第20回）（ニボルマブ）	小野薬品工業株式会社	2024年7月～ 2025年1月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-2	NIVOLUMAB Injection for Intravenous Infusion 6-MONTH ADDENDUM REPORT	Bristol-Myers Squibb Company	2024年7月～ 2025年1月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-3	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第16回）（イピリムマブ）	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	2024年3月～ 2025年3月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.6-4	IPILIMUMAB Injection for Intravenous Infusion PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (PBRER) #15	Bristol-Myers Squibb Company	2024年3月～ 2025年3月	－	－	社内資料	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-2	有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献								
5.4-1	Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer	André T, Shiu KK, Kim TW, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2020;383:2207-18	－	－

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-2	Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study	Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2022;23:659-70	—	—
5.4-3	Global Cancer Observatory	International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.	—	—	—	Available from: https://gco.iarc.who.int/today (Accessed 12th March 2024)	—	—
5.4-4	大腸癌治療ガイドライン医師用2022年版	大腸癌研究会	—	—	—	—	—	—
5.4-5	Mismatch repair status and *BRAF* mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies	Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30	—	—
5.4-6	Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors	Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al.	—	—	—	Cancer Sci. 2021;112:1105-13	—	—
5.4-7	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application	Okazaki T, Honjo T	—	—	—	Int Immunol. 2007;19:813-24	—	—
5.4-8	Ipilimumab: A novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer	Graziani G, Tentori L, Navarra P	—	—	—	Pharmacol Res. 2012;65:9-22	—	—
5.4-9	PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors	Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:4275-80	—	—
5.4-10	大腸癌取扱い規約第9版	大腸癌研究会	—	—	—	—	—	—
5.4-11	Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics	Imai K, Yamamoto H	—	—	—	Carcinogenesis. 2008;29:673-80	—	—
5.4-12	Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types	Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ	—	—	—	Nat Med. 2016;22:1342-50	—	—
5.4-13	Deficient mismatch repair: Read all about it (Review)	Richman S	—	—	—	Int J Oncol. 2015;47:1189-202	—	—
5.4-14	Immunohistochemistry Versus Microsatellite Instability Testing in Phenotyping Colorectal Tumors	Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2002;20:1043-8	—	—
5.4-15	Immunohistochemistry versus Microsatellite Instability Testing For Screening Colorectal Cancer Patients at Risk For Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. Part I. The Utility of Immunohistochemistry	Shia J	—	—	—	J Mol Diagn. 2008;10:293-300	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-16	A Novel and Reliable Method to Detect Microsatellite Instability in Colorectal Cancer by Next-Generation Sequencing	Zhu L, Huang Y, Fang X, et al.	—	—	—	J Mol Diagn. 2018;20:225-31	—	—
5.4-17	Microsatellite Instability Detection by Next Generation Sequencing	Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC	—	—	—	Clin Chem. 2014;60:1192-9	—	—
5.4-18	Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients	Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J	—	—	—	Cancer Med. 2018;7:746-56	—	—
5.4-19	FDA Summary of Safety and Effectiveness Data: PMA P170019	FDA	—	—	—	—	—	—
5.4-20	Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival	Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 2015;148:77-87.e2	—	—
5.4-21	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer	Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al.	—	—	—	Br J Cancer. 2009;100:266-73	—	—
5.4-22	Microsatellite Instability Status in Gastric Cancer: A Reappraisal of Its Clinical Significance and Relationship with Mucin Phenotypes	Kim JY, Shin NR, Kim A, et al.	—	—	—	Korean J Pathol. 2013;47:28-35	—	—
5.4-23	Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study	Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2017;18:1182-91	—	—
5.4-24	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2024	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-25	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2024	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-26	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2019	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-27	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2019	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-28	DNA Mismatch Repair	Kunkel TA, Erie DA	—	—	—	Annu Rev Biochem. 2005;74:681-710	—	—
5.4-29	PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency	Le DT, Uram JN, Wang H, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015;372:2509-20	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-30	Cytolytic Activity Score to Assess Anticancer Immunity in Colorectal Cancer	Narayanan S, Kawaguchi T, Yan L, Peng X, Qi Q, Takabe K	—	—	—	Ann Surg Oncol. 2018;25:2323-31	—	—
5.4-31	Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer	Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al.	—	—	—	Oncotarget. 2018;9:5652-64	—	—
5.4-32	The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints	Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2015;5:43-51	—	—
5.4-33	Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer	Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:773-9	—	—
5.4-34	First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study	Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2022;40:161-70	—	—
5.4-35	Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	—	—	—	Science. 2017;357:409-13	—	—
5.4-36	Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry. December 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	—	—	—	—	—	—
5.4-37	Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer	Petrelli F, Barni S	—	—	—	Ann Oncol. 2013;24:186-92	—	—
5.4-38	ベバシズマブ（遺伝子組換え）（アバスチン点滴静注用100mg/4mL アバスチン点滴静注用400mg/16mL）医薬品添付文書　2024年3月改訂（第5版）	中外製薬株式会社	—	—	—	—	—	—
5.4-39	パニツムマブ（遺伝子組換え）（ベクティビックス点滴静注100mg ベクティビックス点滴静注400mg）医薬品添付文書 2023年4月改訂（第1版）	武田薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	—
5.4-40	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ点滴静注100mg）医薬品添付文書　2024年5月改訂（第18版）	MSD株式会社	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-41	Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab as First-Line Therapy in Microsatellite Instability-High/DNA Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Clinical Update	Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al.	—	—	—	ASCO, 2019 (suppl; poster 3521)	—	—
5.4-42	Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study	Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26:2013-9	—	—
5.4-43	Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial	Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al.	—	—	—	Lancet. 2007;370:143-52	—	—
5.4-44	Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial	Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al.	—	—	—	Lancet. 2011;377:2103-14	—	—
5.4-45	Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial	Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al.	—	—	—	Lancet. 2007;370:135-42	—	—
5.4-46	Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer	Tol J, Koopman M, Cats A, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2009;360:563-72	—	—
5.4-47	Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164	Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2023;186:185-95	—	—
5.4-48	Nivolumab in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Survival According to Prior Line of Treatment from CheckMate-142	Overman MJ, Bergamo F, McDermott R, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 554	—	—
5.4-49	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 4.2018	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-50	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 3.2018	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	—	—
5.4-51	Nivolumab + Ipilimumab Combination in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer: First Report of the Full Cohort from CheckMate-142	André T, Lonardi S, Wong KYM, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 553	—	—

1.12 添付資料一覧
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価／参考	申請電子データ提出有無
5.4-52	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.	—	—	—	Lancet. 2013;381:303-12	—	—
5.4-53	TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, radnomised, placebo-controlled phase 2 trial	Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2012;13:993-1001	—	—
5.4-54	A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures	Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M	—	—	—	Stat Med. 2009;28:586-604	—	—
5.4-55	Association Between Survival and Metastatic Site in Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-line Pembrolizumab	Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, Hubbard JM, et al.	—	—	—	JAMA Netw Open. 2023;6:e230400	—	—
5.4-56	Metastatic site and clinical outcome of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer treated with an immune checkpoint inhibitor in the first-line setting	Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, McWilliams RR, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2024;196:113433	—	—
5.4-57	Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)	—	—	—	—	—	—
5.4-58	CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications	Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM	—	—	—	Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310	—	—
5.4-59	Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial	André T, Elez E, Lenz HJ, et al.	—	—	—	Lancet. 2025;405:383-95	—	—