2.5 臨床に関する概括評価

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

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 MSI-High を有する CRC の臨床的／病態生理学的側面 8
2.5.1.3 MSI-High を有する CRC に対して Nivo + Ipi 療法の試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.4 臨床開発の経緯 11
2.5.1.4.1 MSI-High を有する CRC を対象とした Nivo + Ipi 療法の臨床開発計画 11
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 12
2.5.1.4.3 規制当局からの助言の経緯 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態 17
2.5.3.2 免疫原性 17
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 試験の概略 17
2.5.4.1.1 MSI-High を有する CRC に対する Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相試験（87/8HW 試験） 17
2.5.4.1.2 MSI-High を有する CRC に対する Nivo と Ipi の併用療法の有効性及び安全性を評価する海外第 II 相試験（142 試験コホート 3） 20
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 21
2.5.4.2.1 87/8HW 試験 21
2.5.4.2.2 142 試験コホート 3 22
2.5.4.3 有効性の成績 23
2.5.4.3.1 有効性の要約 23
2.5.4.3.2 87/8HW 試験の有効性 25
2.5.4.3.3 87/8HW 試験の有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 29
2.5.4.3.4 142 試験コホート 3 の有効性 30
2.5.4.3.5 142 試験コホート 3 の有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 31

2.5.4.4 有効性のまとめ 32
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性評価の概観 33
2.5.5.2 全般的な曝露状況 34
2.5.5.3 安全性の成績 35
2.5.5.3.1 MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の安全性の概要 35
2.5.5.3.2 MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の安全性 38
2.5.5.4 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象の可能性のリスク 61
2.5.5.5 市販後データ 61
2.5.5.5.1 Nivo 61
2.5.5.5.2 Ipi 61
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 62
2.5.6.1 治療の背景 62
2.5.6.1.1 疾患又は症状 62
2.5.6.1.2 現行の治療 63
2.5.6.2 ベネフィット 64
2.5.6.3 リスク 70
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 72
2.5.7 参考文献 72

表

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ 13
表 2.5.4.3-1 主要評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）－1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較（BICR 判定）－ 23
表 2.5.4.3-2 Nivo + Ipi 群における有効性評価パラメーターの試験間比較（87/8HW 試験 vs. 142 試験コホート 3） 24
表 2.5.4.3-3 Nivo + Ipi 群における有効性評価パラメーターの試験間比較（87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 vs. KEYNOTE-177 試験） 28
表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約 35
表 2.5.5.3-2 87/8HW 試験の日本人集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約 36
表 2.5.5.3-3 留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約 38

表 2.5.5.3-4　日本人集団で認められた留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験）.....38
表 2.5.6.3-1　87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び KEYNOTE-177 試験における安全性の結果.....71

図

図 2.5.6.2-1　治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）への変更前（改訂日含む）に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線.....66
図 2.5.6.2-2　治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）への変更後に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線.....67

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
142 試験	－	CA209142 試験
1L	First-line	一次治療
2L	Second-line	二次治療
87/8HW 試験	－	ONO-4538-87/CA2098HW 試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央審査
BMS 社	Bristol-Myers Squibb Company	ブリストル・マイヤーズスクイブカンパニー
BOR	Best overall response	最良総合効果
Chemo	Investigator’s choice chemotherapy	医師選択化学療法
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸がん
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DCR	Disease control rate	病勢制御率
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機構欠損
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HR	Hazard ratio	ハザード比
IA	Interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
Ipi	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ（遺伝子組換え）
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MMR	Mismatch repair	ミスマッチ修復機構
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
N.A.	Not applicable	該当なし
NGS	Next generation sequencer	次世代シーケンサー

2.5 臨床に関する概括評価
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
Nivo	Nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivo + Ipi	－	ニボルマブとイピリムマブの併用
N.R.	Not reached	未達
ORR	Objective response rate	奏効率
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	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
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 v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂 1.1 版
Treg	Regularoty T cell	制御性 T 細胞
SOC	Standard of care	標準治療
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TTR	Time to response	奏効に至るまでの期間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
小野薬品	Ono pharmaceutical co., ltd.	小野薬品工業株式会社
本一変申請	－	本製造販売承認事項一部変更承認申請

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、Nivo）は、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）及び米国 Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb Company［以下、BMS 社］）が作製した、ヒト Programmed cell death-1（以下、PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である。Nivo は、活性化した T 細胞や B 細胞などの細胞膜表面に発現している PD-1 及びそのリガンドである programmed cell death-ligand 1（以下、PD-L1）又は programmed cell death-ligand 2（PD-L2）との結合を阻害することにより [1)]、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強し、抗腫瘍効果を示すと考えられている。Nivo 単剤療法は、2024 年 7 月時点で悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、高頻度マイクロサテライト不安定性（以下、MSI-High）を有する結腸・直腸がん（以下、CRC）、食道がん、原発不明がん、尿路上皮がん及び上皮系皮膚悪性腫瘍の治療薬として承認されている。既承認の適応症は国又は地域で異なるが、Nivo は 2024 年 7 月時点で、日本、米国及び EU を含む 65 以上の国及び地域で承認されている。

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、Ipi）は、米国 Medarex 社（現、BMS 社）が作製した、ヒト Cytotoxic T-lymphocyte‐associated antigen 4（以下、CTLA-4）に対するヒト型モノクローナル抗体である。Ipi は、活性化した T 細胞の細胞膜表面に発現している CTLA-4 とそのリガンドである CD80（B7.1）あるいは CD86（B7.2）との結合を阻害することにより [2)]、T 細胞の活性化と増殖を促進し、抗腫瘍効果を示すと考えられている。また、Ipi は CTLA-4 とそのリガンドの結合を阻害することにより、制御性 T 細胞（以下、Treg）の機能を低下させると共に、腫瘍組織における Treg 数を減少させ、抗腫瘍反応を含む T 細胞の反応性を増強させると考えられている。Ipi 単剤療法は、2024 年 7 月時点で悪性黒色腫の治療薬として承認されている。既承認の適応症は国又は地域で異なるが、Ipi は 2024 年 7 月時点で、日本、米国及び EU を含む 65 以上の国及び地域で承認されている。

このように、Nivo 及び Ipi は異なる作用機序によりがん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を促進して抗腫瘍効果を発揮することから、Nivo と Ipi の併用（以下、Nivo + Ipi）療法により各薬剤単独投与時よりも抗腫瘍効果が高まることが考えられる。実際に、非臨床データにおいて PD-1 又は CTLA-4 を単独で阻害するよりも抗腫瘍活性が増強することが示されている [3)]。Nivo + Ipi 療法は、国内外において悪性黒色腫、腎細胞がん、MSI-High を有する CRC、非小細胞肺がん、悪性胸膜中皮腫及び食道がんに対して承認されている。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、Nivo + Ipi 療法による「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」の効能又は効果を追加取得することを目的としている。海外においては、欧州で 2024 年 4 月に「the first-line treatment of adults with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) unresectable or metastatic colorectal cancer (CRC).」の適応にて、当該疾患に対する Nivo + Ipi 療法の承認申請を行った。

2.5.1.2 MSI-High を有する CRC の臨床的／病態生理学的側面

CRC とは、結腸又は直腸に原発性に発生したがんである。結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸及び S 状結腸からなり、直腸は直腸 S 状部、上部直腸及び下部直腸からなる[4]。

世界における CRC の年間死亡者数は 904,019 人（2022 年）、年間罹患者数は 1,926,425 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 1,069,446 人、女性で 856,979 人と報告されており、がんの中で男性及び女性のいずれにおいても 3 番目に多い[5]。また、日本における CRC の年間死亡者数は 60,473 人（2022 年）、年間罹患者数は 145,756 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 80,435 人、女性で 65,321 人と報告されており、がんの中で男性では 4 番目に、女性では 2 番目に多く、国内で最も罹患者数の多いがんと報告されている[5]。

CRC においては、ミスマッチ修復酵素の生殖細胞系列遺伝子変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患であるリンチ症候群に伴う CRC や、*MLH1* 遺伝子の後天的な異常メチル化を原因とする CRC においてミスマッチ修復機構（以下、MMR）の機能的欠損（以下、dMMR）が認められる[6]。MSI-High とは、ヒトの細胞において細胞分裂に伴ったデオキシリボ核酸（以下、DNA）の複製過程で生じる複製ミスを修復する MMR が機能的に欠損することにより、ゲノム上の単純な反復配列であるマイクロサテライト領域に反復回数の異常が好発した状態である。このマイクロサテライト領域は、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復及びアポトーシスなどに関与する遺伝子産物をコードする領域に含まれていることが知られており[7]、dMMR によってこれら生理機構に関与する様々な遺伝子に異常が積み重なり、細胞ががん化すると考えられている[8)~9)]。MSI-High の検出には腫瘍組織及び正常組織のマイクロサテライトの長さをポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により比較する方法（PCR 法）、免疫組織化学染色（IHC 法）によりミスマッチ修復酵素である *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 又は *PMS2* 遺伝子由来のタンパク質の欠失を確認する方法、又は次世代シーケンサー（NGS）を用いたゲノム検査法として Whole Exome Sequence 又は FoundationOne CDx™ 等の診断薬を用いた方法が利用されている。上記手法での検査結果は検査方法に違いはあっても MMR の欠損例の同定率はおおむね一致していた[10)~15)]。これらの MMR の欠損例は、CRC に限らず、胃がんなど多くのがん腫で報告されている[16)~20)]。治癒切除不能な CRC における MSI-High 又は dMMR

（以下、便宜上 MSI-High と略す）の割合は、約 5%（日本人では 3.78%[20]）との報告があり[6]、その患者数は非常に少ない。CRC の主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線療法があるが、原則として治癒を目指す治療が行われ、完全切除が可能であれば積極的に切除が考慮される。一方で、治癒切除不能な進行・再発の CRC については、腫瘍増大の遅延による延命と症状緩和を目的として、薬物療法が適用される[21]。

MSI-High を有する CRC においては、フッ化ピリミジンを含む抗悪性腫瘍剤の治療効果が乏しいことが報告されており[21]、免疫チェックポイント阻害薬の開発が進められてきた。

2024 年 7 月時点において、MSI-High を有する CRC に対する治療薬としては日本においてはペムブロリズマブの単剤療法が「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」、Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法が「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」を効能又は効果として承認されている。米国においてはペムブロリズマブの単剤療法が「for the treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC) as determined by an FDA-approved test」、Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法が「adult and pediatric (12 years and older) patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, as a single agent or in combination with ipilimumab」、抗 PD-1 抗体である dostarlimab-gxly の単剤療法が「as a single agent for the treatment of adult patients with dMMR recurrent or advanced solid tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options」の適応にて承認されている。

CRC の治療について、国内外の治療ガイドライン[21)~23)]に大きな差はなく、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して、一次治療（以下、1L）の開始前に MSI-High を判定する検査が推奨されており、検査の結果 MSI-High に該当した場合は、1L として免疫チェックポイント阻害薬の使用が推奨されている。なお、国内の治療ガイドラインではペムブロリズマブ（推奨度 1[21)]）が、国外の治療ガイドラインではペムブロリズマブに加えて 1L の MSI-High を有する CRC に対しては未承認であるものの Nivo 単剤療法、Nivo + Ipi 療法及び dostarlimab-gxly（いずれもカテゴリー2A、ただし Nivo + Ipi 療法については毒性の観点から Intensive therapy が推奨されない場合に限りカテゴリー2B[22) 23)]）が 1L の選択肢として推奨されている。1L で免疫チェックポイント阻害薬が使用された場合は、二次治療（以下、2L）として MSI-High を有さない CRC と同様の治療が推奨され、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチンの併用療法（FOLFOX 又は CAPOX 等）、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカンの併用療法（FOLFIRI 等）又は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の併用療法（FOLFOXIRI）に、血管内皮細胞増殖因子（以下、VEGF）に対する分子標的治療薬であるベバシズマブを加えた併用療法、並びにFOLFOX 又は FOLFIRI 等に上皮成長因子受容体（以下、EGFR）に対する分子標的治療薬であるセツキシマブ又はパニツムマブを加えた併用療法が推奨されている（カテゴリー2A[22) 23)]）。一方で、1L で免疫チェックポイント阻害薬が使用されていない場合は、2L 以降において、国内の治療ガイドラインではペムブロリズマブ、Nivo 単剤療法又は Nivo + Ipi 療法（推奨度 1[21)]）が、国外の治療ガイドラインではペムブロリズマブ、Nivo 単剤療法、Nivo＋Ipi 療法及び dostarlimab-gxly（いずれもカテゴリー2A、ただし Nivo＋Ipi 療法については毒性の観点から Intensive therapy が推奨されない場合に限りカテゴリー2B[22) 23)]）が推奨されている。免疫チェックポイント阻害薬を使用して増悪した後は、国内外において MSI-High を有さない CRC の治療に準じた化学療法が推奨されている。

現在では 1L として免疫チェックポイント阻害薬の使用が推奨されているものの、MSI-High を有する CRC を対象とした国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験、［以下、87/8HW 試験］）の開始時は、FOLFOX 又は FOLFIRI を用いる治療が CRC の標準治療として確立していた[24) 25)]。しかし、その中でも MSI-High を有する CRC では化学療法による治療効果が乏しく[6) 17)]、より高い有効性をもたらす治療薬の開発が求められていた。87/8HW 試験の試験実施中に、MSI-High を有する CRC 患者を対象とした KEYNOTE-177 試験の結果に基づきペムブロリズマブが 1L として承認されたが、主要評価項目の一つとして設定された PFS について、統計学的な有意差が認められたものの、PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）であり[26)]、半数近くが治療開始後 1 年で増悪することから、その効果は十分とは言えない。したがって、当該疾患に対してさらに高い有効性をもたらす新たな治療薬の臨床ニーズは依然として高いと考える。

2.5.1.3 MSI-High を有する CRC に対して Nivo + Ipi 療法の試験を行ったことを支持する科学的背景

ヒトの細胞では、細胞分裂時の DNA 複製の際、DNA ポリメラーゼが誤った塩基を取り込むことがある。このような誤りが DNA ポリメラーゼ自身の持つ校正機構をすり抜けて残ると、ミスマッチ塩基と呼ばれる異常が生じるが、MLH1、MSH2 などのミスマッチ修復酵素により MMR が働いて複製ミスを修復している[27)]。これらの MMR の減弱や欠損により体細胞に様々な遺伝子の異常が積み重なり、細胞ががん化すると考えられており[8) 9)]、CRC をはじめ、胃がんなど多くのがん腫で MMR の欠損が報告されている[16)～20)]。

実際に MMR を欠損したがんの体細胞変異数は、MMR が正常な場合に比べて多いことが確認されている[28)]。これら体細胞変異の多くはアミノ酸置換を伴うと考えられ、体細胞変

異数に応じて免疫原性の高いネオアンチゲンが多くなることも確認されている[28)]。さらに、ネオアンチゲンの増加によりがん細胞に対する生体内の免疫応答が促されることが推察され、実際に MMR を欠損したがん患者におけるがん微小環境では、MMR が正常ながん患者におけるがん微小環境と比べて CD4 又は CD8 陽性 T 細胞及び活性型マクロファージといった免疫細胞の集積が多いことが報告されている[28)~30)]。また、MMR を欠損したがん患者におけるがん微小環境では、がんが免疫系による排除から逃れるメカニズムとして考えられている種々の免疫チェックポイント分子（PD-1 及び CTLA-4 など）が腫瘍内浸潤リンパ球に発現していることも報告されている[30) 31)]。以上のとおり、MMR を欠損すると、体細胞変異数が増加することによってネオアンチゲンが増加し、がん細胞に対する生体内の免疫応答が促進され、これに伴って免疫細胞の浸潤が認められること、及びがん細胞が免疫応答から回避するためにがん微小環境では PD-1 及び CTLA-4 などの免疫チェックポイント分子を発現していることから、MMR を欠損している MSI-High を有するがん患者においては、がん腫を問わず抗 PD-1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体をはじめとした免疫チェックポイント阻害薬が抗腫瘍効果を示す可能性がある。この仮説は、Nivo が単剤[19)]又は Ipi との併用[32) 33)]で MSI-High を有する CRC において、また Nivo の類薬であるペムブロリズマブが MSI-High を有する複数のがん腫に対して有効性を示したことで臨床的に証明されている[34)]。

以上、2.5.1.2 に示したとおり MSI-High を有する CRC に対する医療ニーズが高いこと、当該疾患に対して Nivo + Ipi 療法の有効性が期待できることを踏まえ、当該疾患に対して Nivo + Ipi 療法を開発することは妥当と考えた。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

2.5.1.4.1 MSI-High を有する CRC を対象とした Nivo + Ipi 療法の臨床開発計画

小野薬品及び BMS 社は、複数のがん腫を対象に Nivo 及び Ipi の臨床開発を進めている。MSI-High を有する CRC に対しては既に、Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法が「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」を効能又は効果として承認されているが、対象患者はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬、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ある患者に限定されている。そこで、1L の MSI-High を有する CRC における Nivo + Ipi 療法の臨床的有用性等を評価するため、国際共同第III相試験として 87/8HW 試験を実施している。87/8HW 試験は、①全治療ラインにおける Nivo 単剤療法と Nivo + Ipi 療法の PFS の比較、及び②1L における Nivo + Ipi 療法と医師選択化学療法（以下、Chemo）の PFS の比較からなる 2 つの主要な目的を有する試験である。87/8HW 試験に先立って、1L の MSI-High を有する

CRC における Nivo＋Ipi 療法の有効性及び安全性を評価する海外第II相試験として CA209142 試験（以下、142 試験）コホート 3 が実施されたが、日本は参加していない。

上記 2 試験の結果に基づき、海外では BMS 社が、欧州で 2024 年 4 月に、MSI-High を有する CRC に対する Nivo＋Ipi 療法の承認申請を行い、現在審査中である。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本一変申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」を予定される効能又は効果とする本一変申請の主たる評価資料は、MSI-High を有する CRC 患者を対象に Nivo＋Ipi 療法の有効性及び安全性を評価した 87/8HW 試験とした。また、バイオマーカーとしての MSI-High で特定された被験者集団に Nivo と Ipi を併用投与した際の有効性及び安全性を比較・考察するために 87/8HW 試験に先立って実施した 142 試験コホート 3、並びに安全性を比較・考察するためにがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に Nivo ＋ Ipi 療法が施行された 142 試験 c ステージを参考資料とした。なお、前述のごとく、87/8HW 試験には、①全治療ラインにおける Nivo 単剤療法と Nivo ＋ Ipi 療法の PFS の比較、及び②1L における Nivo ＋ Ipi 療法と Chemo の PFS の比較からなる 2 つの主要目的があるが、本一変申請は、②の主要目的のための中間解析（以下、IA）結果のみに基づくため、本モジュール並びに添付する総括報告書に Nivo 単剤の結果及び全治療ラインを対象とした結果の記述はない。

国内及び海外で実施した臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下、GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH）が定めた GCP を遵守して実施した。

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考の別）	試験デザイン及び対照の種類	試験目的	対象	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与された被験者数／登録又は無作為化された被験者数
国際共同試験					
第III相試験 ONO-4538-87/ CA2098HW （評価資料）	無作為化 非盲検 実薬対照	有効性 安全性	全治療ラインの治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	Nivo 群：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、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 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与 Chemo 群：mFOLFOX6 / mFOLFOX6 + ベバシズマブ / mFOLFOX6 + セツキシマブ / FOLFIRI / FOLFIRI + ベバシズマブ / FOLFIRI + セツキシマブのいずれかを Q2W で投与 クロスオーバーコホート：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回（7 回目以降は Nivo 480mg を Q4W）及び Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与	全体集団（1L）： Nivo + Ipi 群：200/202 例 Chemo 群：88/101 例 日本人集団（1L）： Nivo + Ipi 群：13/13 例 Chemo 群：6/7 例
海外試験					
第II相試験 CA209142 コホート 3 （参考資料）	非対照 非盲検	有効性 安全性	前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	Nivo + Ipi 群： Nivo 3 mg/kg を Q2W と Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与	45/59 例
第II相試験 CA209142 c ステージ （参考資料）	2 段階 非対照 非盲検	有効性 安全性	がん化学療法後に増悪した再発又は転移性の MSI-High を有する CRC	Nivo + Ipi 群： Nivo 3 mg/kg と 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	119/119 例

略号；Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、Q6W：6 週間間隔

各試験の成績の要約を以下に示す。

2.5.1.4.2.1 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象とした Nivo + Ipi 療法の国際共同第III相試験（87/8HW 試験）

87/8HW 試験は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC を対象に 1L の CRC における Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の PFS（BICR 判定）の比較並びに全治療ラインの CRC における Nivo 群に対する Nivo +Ipi 群の PFS（BICR 判定）の比較を主要評価項目とした第III相、無作為化、非盲検試験であり、2019 年 8 月より開始された。87/8HW 試験における Nivo + Ipi 療法では、Nivo 240 mg 及び Ipi 1 mg/kg を 3 週間間隔（以下、Q3W）で 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を 4 週間間隔（以下、Q4W）で静脈内投与した。以下、IA 結果（データカットオフ：2023 年 10 月 12 日）に基づき記載する。

87/8HW 試験では 1L の CRC の被験者が Nivo + Ipi 群に 202 例、Chemo 群に 101 例無作為割付された。そのうち、中央検査機関にて MSI-High と判定された Nivo + Ipi 群 171 例及び Chemo 群 84 例を有効性評価の解析対象集団とした。有効性の主要評価項目である 1L の MSI-High を有する CRC における PFS（BICR 判定）の中央値は Nivo + Ipi 群で未達（95%信頼区間（以下、CI）［38.44, N.A.］）、Chemo 群で 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）、Chemo 群に対する Nivo+ Ipi 群の PFS のハザード比（以下、HR）は 0.21（97.91% CI［0.13, 0.35］）であり、Nivo+ Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて有意に長かった（p<0.0001、層別 log-rank 検定）。Nivo+ Ipi 群の安全性について、重篤な有害事象が 45.5%（91/200 例）に認められ、重篤な副作用が 19.0%（38/200 例）に認められた。2%以上に認められた重篤な副作用は副腎機能不全が 4.0%（8/200 例）及び免疫性腸炎が 2.5%（5/200 例）であった。また、Grade 3 以上の有害事象が 52.0%（104/200 例）に認められ、Grade 3 以上の副作用が 23.0%（46/200 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

2.5.1.4.2.2 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象とした Nivo + Ipi 療法の海外第II相試験（142 試験コホート 3）

142 試験コホート 3 は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC の 1L の患者を対象に、奏効率（以下、ORR）（医師判定）を主要評価項目として Nivo + Ipi 療法の有効性を評価した第II相、非対照、非盲検試験であり、2014 年 3 月より開始された。142 試験コホート 3 における Nivo + Ipi 療法では、Nivo 3 mg/kg 及び Ipi 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で静脈内投与した。

142 試験コホート 3 では 1L の CRC の被験者が 59 例登録され、うち 45 例に Nivo + Ipi 療法が実施された。有効性の主要評価項目である ORR（医師判定）は 71.1%（32/45 例、95%

CI［55.7, 83.6］）であり、最良総合効果（以下、BOR）における完全奏効（以下、CR）率は 17.8%（8/45 例、95% CI［8.0, 32.1］）であった。また奏効期間（以下、DOR）の中央値は未達（95% CI［N.A., N.A.］、最小値、最大値：1.4+、40.2+カ月）であり、奏効した患者の 89.2%（95% CI［70.1, 96.4］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。副次評価項目である ORR（BICR 判定）は 62.2%（28/45 例、95% CI［46.5, 76.2］）であり、BOR における CR 率は 24.4%（11/45 例、95% CI［12.9, 39.5］）であった。また DOR の中央値は未達（95% CI［N.A., N.A.］、最小値、最大値：3.3+カ月、40.0+カ月）であり、奏効した患者の 84.0%（95% CI［62.7, 93.7］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。

安全性について、重篤な有害事象が 42.2%（19/45 例）に認められ、重篤な副作用が 15.6%（7/45 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な副作用は大腸炎が 6.7%（3/45 例）であった。また、Grade 3 以上の有害事象が 53.3%（24/45 例）に認められ、Grade 3 以上の副作用が 20.0%（9/45 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

2.5.1.4.2.3 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する既治療の CRC を対象とした海外第II相試験（142 試験 c ステージ）

142 試験の c ステージは、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象に、ORR（医師判定）を主要評価項目として Nivo + Ipi 療法の有効性を評価した第II相、Simon の 2 段階デザイン、非対照、非盲検試験であり、2014 年 3 月より開始された。142 試験 c ステージにおける Nivo＋Ipi 療法では、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 で静脈内投与した。

142 試験 c ステージには 167 例が登録され、うち 119 例に Nivo＋Ipi 療法が実施された。安全性について、重篤な有害事象が 47.9%（57/119 例）に認められ、重篤な副作用が 22.7%（27/119 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な副作用は、大腸炎及び発熱が各 2.5%（3/119 例）並びに腹痛、トランスアミナーゼ上昇、貧血及び急性腎障害が各 1.7%（2/119 例）であった。また、Grade 3 以上の副作用が 31.9%（38/119 例）に認められ、発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加であった。

2.5.1.4.3 規制当局からの助言の経緯

[redacted]、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号[redacted]）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した。本相談では、[redacted]

[redacted]について相談し、[redacted]の医薬品医療機器総合機構の見解を得た。

なお、87/8HW 試験では 2 つの主要評価項目（Chemo 群及び Nivo + Ipi 群の PFS の比較［1L］、並びに Nivo 群及び Nivo + Ipi 群の PFS の比較［全治療ライン］）を設定して同時期の解析を見込んでいたが、治験実施計画書改訂第 9 版にて、両 PFS の中間解析に必要なイベント数への到達が近接した時期とならなかった場合に各主要評価項目について独立して中間解析を実施する選択が可能となるよう治験実施計画書を改訂した。この治験実施計画書改訂第 9 版に従い、Nivo 群と Nivo＋Ipi 群の PFS の比較（全治療ライン）はイベント発生の遅れに伴い、遅れて解析することにしたため、まずは Chemo 群と Nivo＋Ipi 群の PFS の比較（1L）のみを中間解析にて検定し評価した（データベースロック：2023 年 11 月 15 日）。87/8HW 試験では主要及び副次評価項目の検定計画に Graphical approach の手法を用いており、中間解析において 2 つの主要評価項目が事前に規定した統計学的基準を満たすか、最終解析まで副次評価項目の検定は実施されない。[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請において、製剤開発過程の概観に関する新たな情報はない。

87/8HW 試験におけるヒト血清中 Ipi 濃度測定には、バリデートされた ECLIA 法を新たに使用した。［2.7.1.1.3 参照］

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

87/8HW 試験の血清中薬物濃度及び抗薬物抗体のデータを利用して、MSI-High を有する CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態及び免疫原性を評価した。

2.5.3.1 薬物動態

87/8HW 試験の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の血清中濃度の実測値を集計した。

採血時点ごとの Nivo 及び Ipi の血清中濃度の集計結果は、既提出の曝露量データと大きな違いは認められなかった。そのため、87/8HW 試験の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態は、これまでに報告済みのがん患者と同様であると考えられた。

また、87/8HW 試験における日本人の Nivo 及び Ipi の血清中濃度を非日本人と比較した。その結果、両者の血清中濃度に大きな違いは認められず、Nivo 及び Ipi の薬物動態は日本人と非日本人で大きな違いはないと考えられた。

2.5.3.2 免疫原性

87/8HW 試験の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の抗薬物抗体（以下、ADA）の発現状況を評価した。

Nivo については persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者は認められず、Ipi については persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者はわずかであった。安全性に対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められず、有効性に対する抗薬物抗体及び中和抗体の明らかな影響も認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本一変申請の予定される効能又は効果である「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」における Nivo + Ipi 療法の有効性は、87/8HW 試験の IA（データカットオフ：2023 年 10 月 12 日）の結果に基づき評価した。また、87/8HW 試験に先行して実施した治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR を有する（以下、本項では、便宜上「MSI-High を有する」と略す）CRC に対する 1L としての Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を評価した 142 試験コホート 3（海外第II相試験）の結果も参照して考察した。

2.5.4.1 試験の概略

2.5.4.1.1 MSI-High を有する CRC に対する Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相試験（87/8HW 試験）

87/8HW 試験は、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 単剤療法（Nivo 群）、Nivo + Ipi 療法（Nivo + Ipi 群）又は Chemo 群の有効性及び安全性を比較検討する無作為化、非盲検の国際共同第III相試験である。87/8HW 試験は、全治療

ラインの被験者を対象とするパート 1 及び 1L の被験者を対象とするパート 2 から構成される試験である。

治験実施計画書は、試験デザインの変更、統計解析に関する文言の更新や IA の実施タイミングの変更、無作為割付する被験者の予測数の変更などに伴い IA（データカットオフ：2023 年 10 月 12 日）までに 9 回改訂した。改訂の経緯は［2.7.3.1.2.2］を参照のこと。

87/8HW 試験のパート 1 では腫瘍の sidedness 及び前治療数を層別因子として、またパート 2 では腫瘍の sidedness を層別因子として被験者を無作為割付し、Nivo 群の被験者には Nivo 240 mg を Q2W で最大 6 回投与後、Nivo 480 mg を Q4W で、Nivo + Ipi 群の被験者には Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回投与後、Nivo 480 mg を Q4W で、また Chemo 群の被験者には mFOLFOX6、mFOLFOX6 +ベバシズマブ、mFOLFOX6 +セツキシマブ、FOLFIRI、FOLFIRI +ベバシズマブ又は FOLFIRI +セツキシマブのいずれかを Q2W で、病勢進行（PD）、毒性の発現、同意撤回、その他の理由により治療を中止するまで、又は最長治療期間（2 年間）に到達するまで投与を継続した。なお、Chemo 群への割付は、全身療法の治療歴が 0 又は 1 回の被験者に制限した。Chemo 群に割付され、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂 1.1 版（RECIST v1.1）に従い盲検下独立中央審査（以下、BICR）による評価において PD が確認された被験者は、Chemo 投与から Nivo + Ipi 投与にクロスオーバーすることを可能とした（クロスオーバーコホート）。クロスオーバーコホートの被験者には、Ipi 1 mg/kg Q6W との併用で、Nivo 240 mg を Q2W で 6 回（計 12 週間）投与後、Nivo 480 mg を Q4W で、PD、許容できない毒性の出現、同意撤回又は最長治療期間（クロスオーバーコホートでの初回投与から 2 年間）までのいずれかに該当する時点まで投与を継続できることとした。抗腫瘍効果の評価は、無作為割付日を起点として最初の 24 週間は 6 週間間隔（±7 日）、それ以降は BICR による PD の確認又は治療の中止のいずれか遅い時点まで 8 週間間隔（±7 日）で継続し、97～144 週間目（3 年目）及び 144 週間目（4 年目）以降については各 16 週間間隔（±7 日）及び 24 週間間隔（±14 日）で実施した。

主要評価項目として、1）全治療ラインの被験者を対象とした Nivo 群（A 群）と Nivo + Ipi 群（B 群）の PFS の比較、及び 2）1L の被験者を対象とした B 群と Chemo 群（C 群）の PFS の比較（いずれも BICR 判定）を、また副次評価項目として、1L の被験者を対象とした、1）A 群と B 群の PFS の比較、2）B 群と C 群の ORR の比較、3）A 群と B 群の ORR の比較（いずれも BICR 判定）、4）B 群と C 群の全生存期間（以下、OS）の比較、及び 5）A 群と B 群の OS の比較、並びに全治療ラインの被験者を対象とした、6）A 群と B 群の ORR の比較（BICR 判定）、及び 7）A 群と B 群の OS の比較、さらに 8）治験実施医療機関の検査（施設検査）で MSI-High が確認された被験者を対象とした A 群と B 群の PFS の比較などを設定した。主要解析対象集団は、中央検査機関による検査（中央検査）で MSI-High を有すると

判定された被験者集団とした。なお、本項において後述（詳細は統計学的手法の叙述参照）するが、本一変申請の時点で Nivo 群については集計を行わずに試験を継続しており、また各評価項目に対する統計解析は階層検定の手順に従い、IA において 2 つの主要評価項目が事前に規定した統計学的基準を満たすか、最終解析まで副次評価項目の検定は実施しない計画であるため、本一変申請資料では上記の主要評価項目 2）1L の被験者を対象とした Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（BICR 判定）の結果を評価した。がんに対する有効性の評価項目として OS は最も信頼性が高いと考えられているが、87/8HW 試験では主要評価項目として PFS（BICR 判定）を設定した。PFS は、FDA のガイダンス[35)]において、特定の疾患において PFS の大幅な改善は承認を裏付けるための評価項目として使用されている旨の記載があり、また CRC においては PFS と OS の相関が報告されている[36)]ことから、臨床的ベネフィットの比較に用いた。実際に、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ[37)]、抗 EGFR 抗体であるパニツムマブ[38)]及び Nivo と同一作用機序であるペムブロリズマブ[39)]は、主要評価項目の一つとして PFS を設定し、その試験結果をもとに国内外で治癒切除不能な進行・再発の CRC を適応がん腫として承認されている。なお、142 試験の MSI-High を有する CRC 患者において、Nivo + Ipi 療法の 15 カ月時における PFS 率及び OS 率はそれぞれ 74%及び 84%であり、PFS、OS ともに長期的なベネフィットが得られており[40) 41)]、これまでの PFS と OS の相関に関する報告と矛盾していない。OS の延長を立証するためには、大規模な試験及び／又はより長期的転帰調査が必要と予想され、CRC における MSI-High の割合は約 5%であること[6)]を考慮すると、MSI-High を有する CRC 患者を対象として OS を検証する臨床試験を実現することは困難であると考えた。また、使用される後治療が均一でない場合、生存解析が交絡する可能性がある。そのため、Nivo 単剤療法又は Nivo + Ipi 療法で認められた PFS を考慮すると、PFS 自体が有益であると考えた。以上を踏まえ、PFS は、87/8HW 試験では CRC における臨床的ベネフィットを示す重要な指標としてより適合した主要評価項目であると考えた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目における統計学的手法として、試験全体における第一種の過誤確率を 5%に制御するため、有意水準を二つの主要評価項目で分割し、1L における Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の比較及び全治療ラインにおける Nivo 群と Nivo＋Ipi 群の PFS の比較に各 4.4%及び 0.6%を割り当てた。主要評価項目及び副次評価項目の検定は、第一種の過誤を制御するために graphical approach を用いた。

87/8HW 試験では、最初の被験者をパート 1 で無作為割付してから OS の最終解析までに、主要評価項目及び副次評価項目の IA を 2 回実施する計画とした。治験実施計画書では、当初二つの主要評価項目の IA を同時に実施する予定であったが、治験実施計画書を改訂し（改訂治験実施計画書 第 9 版）、両主要評価項目の IA の実施時期に 3 カ月以上の開きが生

じると予想される場合には、別々に解析できることとした。実際に、主要評価項目の IA の実施時期に 3 カ月以上の開きが生じたため、主要評価項目の一つである 1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較のみ解析を実施した。そのため、本一変申請では初回の IA の結果に基づき、1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS を比較した解析結果のみを評価した。なお、上述の検定手順に従い、PFS の両主要評価項目が事前に規定された統計基準を満たした場合には、副次評価項目及び探索的評価項目についても解析する予定であったが、もう一つの主要評価項目である全治療ラインにおける Nivo 群と Nivo＋Ipi 群の PFS はまだ解析されておらず、以降の統計解析については実施しなかった。

2.5.4.1.2 MSI-High を有する CRC に対する Nivo と Ipi の併用療法の有効性及び安全性を評価する海外第 II 相試験（142 試験コホート 3）

142 試験コホート 3 は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象に、Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を検討する非盲検海外第II相試験である。142 試験コホート 3 は 87/8HW 試験に先行して実施した試験であり、142 試験コホート 3 の主要目的は、MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC に対する Nivo＋Ipi 療法の医師判定による ORR を評価することであった。

142 試験コホート 3 は、中央検査で MSI-High を有することが確認された治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC を対象に、ORR を評価する多施設共同非盲検コホートとして開始した。しかし、試験開始後、被験者登録時の MSI-High の判定は、治験実施医療機関の検査（施設検査）結果で十分であるとの規制当局のフィードバックに従い、対象被験者を施設検査で MSI-High を有することが確認された被験者に変更した。142 試験コホート 3 では、登録された被験者に Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で、PD、毒性の発現、同意撤回、最大の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任（分担）医師が判断するまで、又はその他の理由により治療を中止するまで投与を継続した。抗腫瘍効果の評価については、被験薬の初回投与日を起点として最初の 24 週間は 6 週間間隔（±1 週間）で、それ以降は PD の確認又は治療の中止（進行後の治療を含む）のいずれか遅い時点まで 12 週間間隔（±1 週間）で継続した。

主要評価項目として ORR（医師判定）を設定し、ORR を特徴付けるため BOR、DOR、時点ごとの PFS 率を含む PFS なども評価項目とした。また、BICR 判定による ORR も副次評価項目として設定した。主要解析対象集団は、施設検査で MSI-High を有すると判定された被験者集団とした。被験者数は ORR の推定精度に基づき設定した。治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC に対する化学療法による成績（ORR）から、Nivo＋Ipi 療法により ORR が 45%～65%の範囲となる結果が得られれば臨床的意義があると考え、30 例の被験者を評価し

た場合の ORR の 95% CI を推定した（Clopper-Pearson 法）。その結果、ORR の 95% CI の下限は 28.3%～43.9%と推定されたことから、30 例に設定した。ただし、実際には MSI-High の判定は施設検査結果で十分であるとの FDA からのフィードバックを得た時点までに既に 45 例の被験者に被験薬が投与されていたことから、この全被験者を解析対象とした。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 87/8HW 試験

87/8HW 試験における患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性については［2.7.3.3.1.2 1）］に示した。

施設検査で MSI-High が確認され、Nivo + Ipi 群又は Chemo 群に無作為割付された 1L の CRC 被験者（Nivo + Ipi 群 202 例及び Chemo 群 101 例）における人口統計学的変数及び患者背景について、全体集団では、年齢が< 65 歳及び PD-L1 ≥ 1%の被験者の割合が、Nivo + Ipi 群で数値上高かった点（年齢 < 65 歳 57.9% vs. 45.5%、PD-L1 ≥ 1% 21.3% vs. 11.9%）及びリンチ症候群の被験者の割合が Nivo＋Ipi 群で低かった点（10.9% vs. 16.8%）を除いて、Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群間で特筆すべき差異は認められなかった。

日本人集団については、Chemo 群に比べ、Nivo + Ipi 群で被験者の年齢の中央値が高い（73.0 歳 vs. 49.0 歳）、疾患ステージが進んだ被験者の割合が Nivo + Ipi 群で高い（ステージIVC：30.8% vs. 0%）、最初の診断から無作為化までの期間が長い被験者の割合が Nivo + Ipi 群で高い（≥1 年：38.5% vs. 14.3%）、がんが腹腔転移した被験者の割合が Nivo＋Ipi 群で高い（BICR 判定による腹腔転移：30.8% vs. 0%）、がんが肝転移した被験者の割合が Nivo＋Ipi 群で低い（BICR 判定による肝転移：15.4% vs. 71.4%）及び PD-L1 ≥ 1%の被験者の割合が Nivo＋Ipi 群で高い（38.5% vs. 14.3%）という 2 群間の数値上の差異が認められた。ただし、日本人集団においては、被験者数が限定的（Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群で各 13 例及び 7 例）であったことから、結果の解釈には限界があり注意を要すると考えられる。

有効性の主要評価項目等の解析対象集団である、中央検査で MSI-High が確認された 1L の CRC 被験者集団（全体集団；Nivo + Ipi 群及び Chemo 群で各 171 及び 84 例）における人口統計学的変数及び患者背景についても評価した。その結果、人口統計学的変数及び患者背景のいずれにおいても全体集団と同様であった。日本人集団については、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者は、全て中央検査で MSI-High を有することが確認されたため、有効性の主要評価項目の解析対象集団となった被験者の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を示していない。

各群に無作為割付された 1L の被験者（303 例）は施設検査では全例が MSI-High 及び／又は dMMR を有すると判定されたが、中央検査では Nivo + Ipi 群 202 例及び Chemo 群 101 例

のうち、各 171 及び 84 例が MSI-High 及び／又は dMMR を有すると判定され、施設検査と中央検査との一致率は 83.2%～84.7%であった。

ベースラインにおける腫瘍組織の PD-L1 発現量を定量可能であった全体集団のうち、発現率が ≥1%（陽性例）及び <1%（陰性例）であった被験者は、Nivo + Ipi 群で 22.9%（43/188 例）及び 77.1%（145/188 例）、Chemo 群で 13.0%（12/92 例）及び 87.0%（80/92 例）であった。以上のように、PD-L1 の発現状況に関して、群間で顕著な偏りは認められなかった。PD-L1 発現のカットオフ値を 1%とした時の日本人集団における PD-L1 の陽性例及び陰性例の割合は、例数が限定的ではあったものの、全体集団と類似していた。

2.5.4.2.2 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性については［2.7.3.3.1.2 2）］に示した。

Nivo + Ipi 療法を受けた被験者（45 例）の人口統計学的変数及び患者背景については、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群又は Chemo 群と顕著な差異は認められなかった。

Nivo + Ipi 療法を受けた全例が施設検査では MSI-High を有すると判定されたが、中央検査では 33/45 例（73.3%）が報告なしであった。報告なしであった被験者を除外した 10/12 例が中央検査で MSI-High と判定され、施設判定と中央検査機関による判定との一致率は 83.3%であった。

ベースラインにおける腫瘍組織の PD-L1 発現量を定量可能であった 38 例のうち、発現率が≥ 1%及び< 1%であった被験者は各 31.6%（12 例）及び 68.4%（26 例）であり、87/8HW 試験との間に顕著な差異は認められなかった。また、PD-L1 発現が≥ 5%及び< 5%であった被験者は各 26.3%（10 例）及び 73.7%（28 例）であった。

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において、対象となった患者集団の特性（年齢、性別、人種、ベースラインの WHO Performance Status［以下、PS］又は米国東海岸がん臨床研究グループ［以下、ECOG］PS など）は、いずれも全身化学療法の治療歴がない（1L の）CRC 患者を対象とした他の臨床試験 [41) ～46)] と概ね同様であり、1L の CRC 患者を代表するものであると考えられた。市販後では Nivo の標的分子である PD-L1 の腫瘍局所での発現状況の違いにより有効性に差異が生じる可能性が懸念されたが、［2.7.3.3.3］に示したように Nivo + Ipi 療法の有効性は PD-L1 の発現状況の影響を受けないことが示された。

2.5.4.3 有効性の成績

2.5.4.3.1 有効性の要約

87/8HW 試験の IA（データカットオフ：2023 年 10 月 12 日）時点での、全体集団及び日本人集団における有効性の主要評価項目の結果の要約を表 2.5.4.3-1 に示した。また、評価対象集団として 87/8HW 試験の全体集団と類似した患者集団（治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者。ただし、MSI-High の判定については施設検査）を対象とした 142 試験コホート 3 の成績と 87/8HW 試験の成績を比較評価するため、87/8HW 試験における有効性評価項目（PFS）の成績を 142 試験コホート 3 と比較した結果を表 2.5.4.3-2 に示した。

表 2.5.4.3-1 主要評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）－1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較（BICR 判定）－

	全体集団		日本人集団	
	Nivo + Ipi 群	Chemo 群	Nivo + Ipi 群	Chemo 群
対象被験者数	171	84	13	7
PFS				
イベント数／被験者数	48/171	52/84	2/13	4/7
中央値（カ月） [95% CI]	未達 [38.44, N.A.]	5.85 [4.37, 7.79]	未達 [13.17, N.A.]	5.59 [1.45, N.A.]
HR [95% CI] [97.91% CI] p 値 [c]	0.21 [0.14, 0.32] [a] [0.13, 0.35] [a] p < 0.0001		0.05 [<0.01, 0.46] [b]	

略号；HR：ハザード比
[a] 層別 Cox 比例ハザードモデル
[b] 非層別 Cox 比例ハザードモデル
[c] 層別ログランク検定

表 2.5.4.3-2　Nivo + Ipi 群における有効性評価パラメーターの試験間比較（87/8HW 試験 vs. 142 試験コホート 3）

有効性評価項目	87/8HW 試験		142 試験コホート 3	
	BICR 判定（N = 171）	医師判定（N = 171）	BICR 判定（N = 45）	医師判定（N = 45）
PFS				
イベント数, n (%)	48 (28.1)	48 (28.1)	16 (35.6)	14 (31.1)
中央値[a], カ月 [95% CI]	未達 [38.44, N.A.]	未達 [38.44, N.A.]	未達 [17.5, N.A.]	未達 [33.9, N.A.]
6 カ月無増悪生存率, % [95% CI]	82.08 [75.37, 87.11]	83.51 [77.01, 88.30]	79.0 [63.5, 88.5]	81.7 [66.7, 90.4]
12 カ月無増悪生存率, % [95% CI]	78.69 [71.57, 84.22]	80.31 [73.43, 85.59]	74.2 [58.3, 84.8]	76.7 [61.0, 86.8]

87/8HW 試験の結果については、Nivo + Ipi 群の 1L の被験者のみを集計した結果を示す。
[a]：Kaplan-Meier（KM）法を用いて算出した中央値

2.5.4.3.2 87/8HW 試験の有効性

87/8HW 試験は、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、Nivo + Ipi 群又は Chemo 群の有効性を比較する試験であり、1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較を主要目的の一つとした。

1） 主要評価項目（Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較）の結果

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における、Nivo + Ipi 群（171 例）と Chemo 群（84 例）の全体集団の PFS（BICR 判定）を比較した。その結果、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の PFS の中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）、PFS の HR は 0.21（95% CI［0.14, 0.32］）であり、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて有意に長かった（$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。

主要評価項目である PFS については、時点ごとの無増悪生存率も同時に解析した。時点ごとの無増悪生存率については、最小追跡期間（最後の被験者の無作為化からデータカットオフ日まで）が 6.1 カ月（追跡期間の中央値：31.57 カ月、最大値：48.4 カ月）であったことから、12 カ月時点までの解析結果を示した。全体集団において Nivo + Ipi 群の 6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、各 82.08%（95% CI［75.37, 87.11］）及び 78.69%（95% CI［71.57, 84.22］）であり、いずれの時点においても Chemo 群のそれ（各 48.18%及び 20.62%）より数値上高く、Nivo + Ipi 群の中央値の 95% CI の下限値は Chemo 群の中央値の 95% CI の上限値より高かった。［2.7.3.3.2.1 1）］

日本人集団においても、Nivo + Ipi 群（13 例）及び Chemo 群（7 例）の PFS の中央値は各未達（95% CI［13.17, N.A.］及び 5.59 カ月（95% CI［1.45, N.A.］）、PFS の HR は 0.05（95% CI［< 0.01, 0.46］）であり、全体集団と同様、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長いことが示唆された。また、日本人集団における時点ごとの無増悪生存率も Chemo 群のそれを数値上上回っており、全体集団と類似した成績であった。［2.7.3.3.2.1 1）］

以上のとおり、Nivo + Ipi 療法は、MSI-High を有する 1L の CRC に対して試験開始当時の標準治療（以下、SOC）であった化学療法を有意に上回る有効性を示し、臨床的に意義がある結果を示したと判断した。間接比較ではあるものの、この結果は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC を対象とした 142 試験コホート 3 において、Nivo + Ipi 療法の ORR（BICR 判定、62.2%、95% CI［46.5, 76.2］）が、同様の患者を対象としたペムブロリズマブの第III相試験において比較対照として設定された SOC である化学療法の ORR（BICR 判定、33.1% [26)] ）を上回ったいう結果を支持するものであった。

2） 副次評価項目の結果

IA では、中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 被験者における、Nivo + Ipi 群（171 例）と Chemo 群（84 例）の医師判定による PFS を評価した。また、無作為割付された 1L の CRC 被験者における、Nivo + Ipi 群（202 例）と Chemo 群（101 例）の BICR 判定による PFS についても評価した。

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 被験者における、医師判定による PFS の評価において、Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の PFS の中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 7.66 カ月（95% CI［4.21, 9.00］）、PFS の HR は 0.20（95% CI［0.14, 0.31］）であり、BICR 判定による結果と同様、Nivo＋Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長いことが示唆された。医師判定による PFS の時点ごとの無増悪生存率も解析した。Nivo + Ipi 群の 6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、BICR 判定による結果と同様、いずれの時点においても Chemo 群の無増悪生存率より数値上高く、Nivo＋Ipi 群の中央値の 95% CI の下限値は Chemo 群の中央値の 95% CI の上限値より高かった。［2.7.3.3.2.1 2）］

日本人集団においても、Nivo＋Ipi 群（13 例）及び Chemo 群（7 例）の医師判定による PFS の中央値は各未達（95% CI［23.98, N.A.］）及び 7.29 カ月（95% CI［1.45, N.A.］）、PFS の HR は 0.12（95% CI［0.02, 0.68］）であり、全体集団と同様、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長いことが示唆された。また、日本人集団における時点ごとの無増悪生存率も Chemo 群のそれを数値上上回っており、全体集団と類似した成績であった。［2.7.3.3.2.1 2）］

無作為割付された 1L の CRC 被験者における Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の PFS の中央値（BICR 判定）は各未達（95% CI［34.30, N.A.］）及び 6.21 カ月（95% CI［4.70, 9.00］）、PFS の HR は 0.32（95% CI［0.23, 0.46］）であり、主要評価項目における結果と同様、Nivo + Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長いことが示唆された。

日本人集団については、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者は、全て中央検査で MSI-High を有することが確認されたため、主要評価項目と同一の結果であった。

3） 他試験との比較

（1） 87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 との比較

試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、表 2.5.4.3-2 に示したように、87/8HW 試験において主要な有効性評価指標として設定した Nivo＋Ipi 群の PFS（BICR 判定）の中央値は、87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3（追跡期間の中央値［最小, 最大］：39.33 カ月［34.5, 44.0］）のいずれの試験においても未達であり、また時点別無増悪生存率においても 87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 の間で顕著な差異は認められなかった。すなわち、142 試験コホート 3 における有効性の試験成績が 87/8HW 試験で再現されたと考えられた。

（2） 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 と既承認薬との比較

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者に対する Nivo＋Ipi 療法の有効性を既承認薬かつ類薬であるペムブロリズマブの単剤療法及びペムブロリズマブが比較対照とした SOC の有効性と比較した結果を表 2.5.4.3-3 に示した。

Chemo 群の PFS の中央値を 2 試験間（87/8HW 試験 vs. KEYNOTE-177 試験）で比較すると、87/8HW 試験の方が KEYNOTE-177 試験よりも 2 カ月程度短かった。87/8HW 試験の主要評価の対象集団は中央検査で MSI-High 又は dMMR と判定された被験者であり、KEYNOTE-177 試験の主要評価の対象集団は施設検査で MSI-High 又は dMMR と判定された被験者であったことから、両試験の主要評価の対象集団は異なっており、KEYNOTE-177 試験では主要評価の解析対象に一部 MSS の被験者が含まれている可能性がある。MSI-High 又は dMMR を有する CRC 患者は予後不良な傾向があり、フッ化ピリミジンを含む治療に対して抵抗性を示すことから、両試験の対象における Chemo の有効性が異なることが考えられるため、両試験の比較には注意が必要である。ただし、それ以外の背景情報は大きく異ならないため、両試験の試験間比較を行った結果、87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群の PFS の中央値は KEYNOTE-177 試験におけるペムブロリズマブ群のそれに比べ数値上長く、87/8HW 試験における PFS の中央値の 95% CI の下限値はペムブロリズマブ群の中央値の 95% CI の上限値を数値上上回っていた。また、87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 の PFS の中央値及び 12 カ月無増悪生存期間は数値上互いに類似していると判断した。

一方、PFS 以外の有効性評価項目を 142 試験コホート 3 及び KEYNOTE-177 試験間で比較すると、OS の中央値は Nivo + Ipi 群、ペムブロリズマブ群ともに未達であったが、36 カ月全生存率は Nivo＋Ipi 群の方がペムブロリズマブ群に比べ数値上高く、さらに Nivo＋Ipi 群の ORR 及び CR 率は、ペムブロリズマブ群のそれに比べいずれも数値上高かった。

表 2.5.4.3-3　Nivo + Ipi 群における有効性評価パラメーターの試験間比較（87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 vs. KEYNOTE-177 試験）

有効性評価項目	87/8HW 試験［Nivo + Ipi 群 vs. SOC］		142 試験コホート 3［Nivo + Ipi 単群］	KEYNOTE-177 試験［Pembrolizumab vs. SOC］	
	Nivo + Ipi 群（N = 171）	Chemo 群 [a]（N = 84）	Nivo + Ipi 群（N = 45）	Pembrolizumab 群（N = 153）	Chemo 群 [a]（N = 154）
PFS					
中央値 [b], カ月 [95% CI]	未達 [38.44, N.A.]	5.85 [4.37, 7.79]	未達 [17.5, N.A.]	16.5 [5.4, 32.4]	8.2 [6.1, 10.2]
HR [95% CI]	0.21 [0.14, 0.32]		-	0.60 [0.45, 0.80]	
p 値	p < 0.0001		-	P = 0.0002	
12 カ月無増悪生存率, % [95% CI]	78.69 [71.57, 84.22]	20.62 [11.18, 32.05]	74.2 [58.3, 84.8]	55.3 [47.0, 62.9]	37.3 [29.0, 45.5]
36 カ月無増悪生存率, % [95% CI]	-	-	59.7 [42.4, 73.3]	42.3 [34.0, 50.4] [f]	11.1 [6.1, 17.9] [f]
OS					
中央値 [b], カ月 [95% CI]	-	-	未達 [N.A., N.A.]	未達 [49.2, N.R.] [f]	36.7 [27.6, N.R.] [f]
36 カ月全生存率, % [95% CI]	-	-	72.3 [56.4, 83.2]	61.4 [53.2, 68.6] [f]	50.3 [42.0, 58.0] [f]
ORR [c], % [95% CI]	-	-	62.2 [46.5, 76.2]	43.8 [35.8, 52.0]	33.1 [25.8, 41.1]
BOR					
CR, %	-	-	24.4	11.1	3.9
DOR					
中央値 [b], カ月	-	-	未達	未達	10.6
範囲 [d]	-	-	(3.3+ – 40.0+)	(2.3+ – 41.4+)	(2.8 – 37.5+)
奏効継続数 [e], % [95% CI]	-	-	53.6	76 [62, 85] [f]	24 [12, 38] [f]

87/8HW 試験 142 試験コホート 3 及び KEYNOTE-177 試験ともに、BICR による判定結果を示した。

[a]：mFOLFOX6 or FOLFIRI with or without intravenous bevacizumab or intravenous cetuximab、[b]：KM 法を用いて算出した中央値、[c]：CR + 部分奏効（PR）、[d]：「+」は打ち切りデータを表す、[e]：継続中の奏効には、解析時点で PD が認められておらず、後治療を開始していない奏効例が含まれ、データカットオフ日の 8 週間より前に打ち切りとなった奏効例は、患者が最初の 24 週間の追跡調査期間中である場合は除外した。それ以外の場合、許容期間は 14 週間とした。[f]：KEYNOTE-177 試験の結果のうち、最終解析結果 [40] を示す。注釈のない結果については中間解析結果 [26] を示す。

2.5.4.3.3　87/8HW 試験の有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

人口統計学的変数及び患者背景、割付時の層別因子である腫瘍の sidedness、ベースラインの PD-L1 発現状況（≥ 1%、< 1%）が、主要評価項目である PFS（BICR 判定）に及ぼす影響を評価した。なお、87/8HW 試験において無作為化された日本人被験者は全体集団に対する割合が 6.6%（20/303 例）と低かったことから、部分集団解析では全体集団のみを解析対象とした。

1）　人口統計学的変数及び患者背景

IA のカットオフデータを用いて PFS（BICR 判定）に対して、人口統計学的変数（年齢、地域、性別、人種など）及び患者背景（腫瘍発現部位、肝、肺及び腹腔への転移の有無、リンチ症候群の有無、*KRAS/BRAF* 変異状態、ベースライン ECOG PS、初期診断から併用投与開始までの時間、外科手術及び放射線療法の前治療の有無など）を層別因子とした部分集団解析を実施した。一部の部分集団の被験者数に偏りがあるが、解析可能であったほぼ全ての部分集団において Nivo + Ipi 群の PFS の中央値は Chemo 群のそれに比べて数値的に長く、HR もいずれの部分集団においても 1 より小さかった。すなわち、人口統計学的変数及び患者背景の層別因子は PFS に影響を及ぼさなかった。［2.7.3.3.3.1 1）及び 2.7.3.3.3.1 2）］

なお、患者背景における部分集団解析結果において、治癒切除不能な進行・再発の CRC において予後不良因子である *BRAF/RAS* 遺伝子の変異状態に関わりなく、Nivo＋Ipi 療法における PFS のベネフィットが認められた。*RAS* 遺伝子（*KRAS* 又は *NRAS*）に変異がある MSI-High を有する 1L の CRC ではペムブロリズマブ単剤療法による PFS のベネフィットが認められなかった（HR > 1）という結果 [26] を踏まえると、*RAS* 遺伝子（*KRAS* 又は *NRAS*）に変異がある MSI-High を有する 1L の CRC においても高い有効性を示す Nivo＋Ipi は、治療選択肢の一つとなると考えられた。

2）　割付因子

被験者の割付因子である腫瘍の sidedness（左又は右）で層別した際の部分集団解析を実施した結果、Nivo + Ipi 群の PFS の中央値は Chemo 群のそれに比べていずれも数値的に長く（未達 vs. 4.40 カ月［左］及び未達 vs. 7.10 カ月［右］）、HR もいずれの部分集団においても 1 より小さかった（0.22［左］及び 0.21［右］）。この結果から、被験者割付時の層別因子である腫瘍の sidedness は PFS に影響を及ぼさず、Nivo＋Ipi 療法は Chemo に比べ、腫瘍の sidedness に依存せず有効であることが示された。［2.7.3.3.3.1 3）］

3） PD-L1 の発現状況

腫瘍組織中の PD-L1 の発現状況（≥ 1%、< 1%）で層別した際の部分集団解析を実施した結果、いずれの部分集団においても、Nivo + Ipi 群の PFS の中央値は Chemo 群のそれに比べて数値的に長く（未達 vs. 3.35 カ月［≥ 1%］及び未達 vs. 6.47 カ月［< 1%］）、HR もいずれの部分集団においても 1 より小さかった（0.11［≥ 1%］及び 0.22［< 1%］）。この結果から、被験者の PD-L1 の発現状況は PFS に影響を及ぼさず、市販後の実臨床において Nivo + Ipi 療法の対象患者を PD-L1 発現量に応じて決定する必要はないと考えられた。［2.7.3.3.3.14）］

2.5.4.3.4 142 試験コホート 3 の有効性

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象に、Nivo + Ipi 療法の有効性を ORR（医師判定）を指標に評価することを主要目的とした。

1） 主要評価項目（医師判定による ORR）

主要評価項目とした ORR（医師判定）は、71.1%（32/45 例、95% CI［55.7，83.6］）であった。BOR については、CR が 8 例（17.8%、95% CI［8.0，32.1］）、PR が 24 例（53.3%、95% CI［37.9, 68.3］）、また DOR の中央値は未達（95% CI［N.A.，N.A.］、最小～最大：1.4+カ月～40.2+カ月）であり、奏効例の 89.2%（95% CI［70.1, 96.4］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。なお、病態制御率（以下、DCR）（医師判定）は 84.4%（38/45 例、95% CI［70.5，93.5］）であった。また、ベースラインで標的病変が認められ、投与期間中に腫瘍評価を 1 回以上受けた被験者のうち、86.0%（37/43 例）で腫瘍量がベースラインから減少した。［2.7.3.3.2.2 1）］

2） 副次評価項目（BICR 判定による ORR）

副次評価項目とした ORR（BICR 判定）は、62.2%（28/45 例、95% CI［46.5，76.2］）であった。BOR については、CR が 11 例（24.4%、95% CI［12.9，39.5］）、PR が 17 例（37.8%、95% CI［23.8, 53.5］）、また DOR の中央値は未達（95% CI［N.A.，N.A.］、最小～最大：3.3+カ月～40.0+カ月）であり、奏効例の 84.0%（95% CI［62.7, 93.7］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。なお、DCR（BICR 判定）は 77.8%（35/45 例、95% CI［62.9，88.8］）であった。また、ベースラインで標的病変が認められた被験者のうち、73.8%（31/42 例）で腫瘍量がベースラインから減少した。［2.7.3.3.2.2 2）］

医師判定及び BICR 判定による BOR の判定の一致率は 86.7%であり、高い一致が認められた。［2.7.3.3.2.2 3）］

3） その他の有効性評価項目

奏効に至るまでの期間（TTR）（医師判定）の中央値は、2.74 カ月（最小～最大, : 1.2 カ月～27.7 カ月）であった。奏効例の多くで投与開始後 12 週間以内に腫瘍の縮小が認められ、78.1%（25 例）の被験者は 12 カ月間以上の奏効の持続が認められた。PFS（医師判定）の中央値は、34.5 カ月追跡調査を実施した時点で未達（95% CI［33.9, N.A.］であり、12、24 及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 76.7%（95% CI［61.0, 86.8］）、71.2%（95% CI［54.8, 82.6］）及び 64.7%（95% CI［47.2, 77.6］）であった。［2.7.3.3.2.2 4）］

TTR（BICR 判定）の中央値は、1.97 カ月（最小～最大：1.2 カ月～16.6 カ月）であった。28 例の奏効のうち 78.6%（22 例）は投与開始 4 カ月以内に奏効が認められ、82.1%（23 例）の被験者は 12 カ月間以上の奏効の持続が認められた。PFS（BICR 判定）の中央値は、34.5 カ月以上追跡調査を実施した時点で未達（95% CI［17.5, N.A.］）であり、12、24 及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 74.2%（95% CI［58.3, 84.8］）、63.0%（95% CI［46.0, 75.9］）及び 59.7%（95% CI［42.4, 73.3］）であった。［2.7.3.3.2.2 4）］

OS の中央値は、34.5 カ月以上追跡調査を実施した時点で未達（95% CI［N.A., N.A.］）であり、12、24 及び 36 カ月時点における全生存率は、各 84.1%（95% CI［69.5, 92.1］）、79.4%（95% CI［64.1, 88.7］）及び 72.3%（95% CI［56.4, 83.2］）であった。［2.7.3.3.2.2 4）］

2.5.4.3.5 142 試験コホート 3 の有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

人口統計学的変数及び患者背景並びにベースラインの PD-L1 発現状況が、主要評価項目（医師判定による ORR）及び副次評価項目（BICR 判定による ORR）に及ぼす影響を検討した。また、他の副次評価項目である DCR や PFS 及び OS についても、一部の患者背景因子や PD-L1 の発現状況が及ぼす影響を検討した。

1） 人口統計学的変数及び患者背景

年齢、地域、性別、人種、リンチ症候群の有無、*KRAS/BRAF* 遺伝子の変異状態、ベースラインの ECOG PS、最初の診断から初回投与までの期間、主要な腫瘍発現部位、全身抗がん剤による前治療レジメン数、最新の前治療終了から本治験での治療までの期間、最新の前治療時に PD と判定されてから本治験での治療までの期間、アジュバント／ネオアジュバント療法の前治療履歴及び腫瘍 sidedness を層別因子として部分集団解析を実施した。

ORR（医師判定及び BICR 判定）のいずれも、層別化したいずれの部分集団においても大きな偏りはなかった。症例数は限定的ではあるものの、治癒切除不能な進行・再発の CRC

において予後不良因子である *BRAF* 遺伝子の変異が認められた 17 例中 14 例に奏効（医師判定）が認められ（ORR：82.4%、95% CI［56.6, 96.2］）、また *KRAS* 遺伝子の変異が認められた被験者でも 10 例中 8 例に奏効（医師判定）が認められた［ORR：80.0%（95% CI［44.4, 97.5］）。*BRAF*/*KRAS* 変異を有する被験者における ORR は BICR 判定による評価でも極めて類似した結果（*BRAF*；ORR：82.4%、95% CI［56.6, 96.2］/*KRAS*；ORR：70.0%、95% CI［34.8, 93.3］）であった。*BRAF/KRAS* 遺伝子の変異状態に依存せず Nivo + Ipi 療法が有効であったという成績は、87/8HW 試験と同様であった。

上記結果から、層別した各部分集団の例数は限定的ではあるものの、ORR（医師判定、BICR 判定）は人口統計学的変数及び患者背景の影響を受けないことが示唆された。［2.7.3.3.3.2 1）］

2） PD-L1 の発現状況

ベースラインの腫瘍組織における PD-L1 の発現を定量可能であった 38/45 例中、PD-L1 発現率が≥1%であった被験者は 31.6%（12 例）、＜1%であった被験者は 68.4%（26 例）であった。同様に、PD-L1 の発現率が≥5%であった被験者は 26.3%（10 例）、＜5%であった被験者は 73.7%（28 例）であった。

PD-L1 の発現量が≥ 1%及び< 1%の被験者集団の ORR（医師判定）は各 75.0%（9/12 例、95% CI［42.8, 94.5］）及び 69.2%（18/26 例、95% CI［48.2, 85.7］）と近似しており、PD-L1 の腫瘍組織中での発現量と ORR との間に関連性は認められなかった。BICR 判定による ORR は、PD-L1 発現量≥ 1%及び< 1%の集団で各 83.3%（10/12 例、95% CI［51.6, 97.9］）及び 50.0%（13/26 例、95% CI［29.9, 70.1］）であり、ORR とベースライン PD-L1 の発現量との明確な関連性は認められなかった。PD-L1 発現量のカットオフ値を 5%で評価しても同様の結果であった。［2.7.3.3.3.2 2）］

2.5.4.4 有効性のまとめ

87/8HW 試験における以下の結果から、MSI-High を有する 1L の CRC に対する Nivo + Ipi 療法は、臨床的に意義のある高い有効性を示すと判断した。

- 主要評価項目の一つである 1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の直接比較（BICR 判定）において、Nivo + Ipi 群は Chemo 群に比べ有意に長い PFS を示した（HR：0.21［97.91% CI [0.13, 0.35] ］、p < 0.0001、層別ログランク検定）。
- 1L における Nivo + Ipi 群の PFS は、同一作用機序であるペムブロリズマブの単剤療法（KEYNOTE-177 試験）で公表されている PFS [26] と比較して数値上長く（未達 vs. 16.5 カ月）、かつ 87/8HW 試験における PFS の中央値の 95% CI の下限値は KEYNOTE-

177 試験における PFS の中央値の 95% CI の上限値を数値上上回っていたことを考慮すると、試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、MSI-High を有する 1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 療法は、既承認かつ治療ガイドラインで推奨されているがん免疫療法剤（ペムブロリズマブ）に比べ優れた有効性を示すことが示唆された。

- PFS の部分集団解析において、MSI-High を有する腫瘍で比較的発現頻度が高い *RAS*（*KRAS* 又は *NRAS*）遺伝子の変異を有する患者においても Nivo + Ipi 群の HR（0.24［95% CI：0.09, 0.63］）は 1 より小さかった。試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、Chemo 群を対照としたペムブロリズマブ単剤療法の同患者集団における HR は 1 を上回っていたことから、*RAS*（*KRAS* 又は *NRAS*）遺伝子に変異がある MSI-High を有する 1L の CRC 患者においても、Nivo＋Ipi 療法はペムブロリズマブ単剤療法に比べ優れた有効性を示すことが示唆された。
- 1L における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較において、日本人集団を部分集団として解析した結果は、全体集団を解析した結果と数値上大きな差異はなく、全体集団での結果、その解釈及び結論は日本人集団でも同様であると考えられた。
- 87/8HW 試験に先行して実施した MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象とした 142 試験コホート 3 において、Nivo 及び Ipi の用法及び用量が 87/8HW 試験のそれとは異なるものの、MSI-High を有する 1L の CRC に対する高い有効性が示唆されていた。87/8HW 試験において 142 試験コホート 3 における高い有効性が再現性をもって検証された。また、試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、142 試験コホート 3 における ORR（BICR 判定）及び 36 カ月全生存率は、KEYNOTE-177 試験で報告されているそれらを数値上上回った（142 試験コホート 3 vs. KEYNOTE-177 試験［以下、同順］；ORR：62.2% vs. 43.8%、36 カ月全生存率：72.3% vs. 61.4%）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

本一変申請の予定される効能又は効果である「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」における Nivo + Ipi 療法の安全性は 87/8HW 試験の結果に基づき評価した。また、87/8HW 試験で用いた Nivo 及び Ipi の用法及び用量とは異なるものの、87/8HW 試験に先行して実施した 142 試験コホート 3 の結果も Nivo ＋ Ipi 療法の安全性の評価に利用した。さらに、評価・検討に際しては、対象が MSI-High というバイオマーカーで特定された被験者に限定されており、かつそれら被験者に Nivo＋Ipi 療法が施行されたことから、日本において既治療の MSI-High を有する被験者を

対象として Nivo + Ipi 療法が承認されている効能又は効果である「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」の一変申請時に利用した臨床試験（142 試験 c ステージ）における安全性の成績も利用した。

安全性の評価方法については、［2.7.4.1.1.2］に記載した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 療法を受けた全体集団の被験者（200 例）において、Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は各 82.5%及び 85.0%を占めた。また、日本人集団（13 例）においては、Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は各 76.9%及び 84.6%を占めており、いずれの集団においても Nivo 及び Ipi への十分な曝露が得られていた。

Chemo を受けた全体集団の被験者（88 例）において、投与された対照薬（オキサリプラチン、ホリナートカルシウム水和物［レボホリナートカルシウム水和物］、フルオロウラシル、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、セツキシマブ（遺伝子組換え）及びイリノテカン塩酸塩水和物）の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は 34.1%～58.9%と被験薬に比べて低かったが、相対用量強度が 70%以上の被験者の割合は 75.9%～94.6%であったことから十分な曝露が得られていたと判断した。Chemo を受けた日本人集団の被験者（6 例）においても、対照薬の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は 0%～50.0%と全体集団同様、被験薬に比べて低かった。相対用量強度が 70%以上の被験者の割合は 0%～83.3%であった。［2.7.4.1.2 1）］

2） 142 試験コホート 3

Nivo + Ipi 療法を受けた被験者（45 例）において、Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者は各 71.1%及び 84.4%を占め、Nivo 及び Ipi への十分な曝露が得られていた。［2.7.4.1.2 2）］

3） 142 試験 c ステージ

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 患者を対象とした 142 試験 c ステージで Nivo + Ipi 療法を受けた被験者（119 例）において、Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者は、各 75.6%及び 84.9%を占めており、Nivo

及び Ipi への十分な曝露が得られていた。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.2 4）］

2.5.5.3 安全性の成績

2.5.5.3.1 MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の安全性の概要

1） 比較的よく見られる有害事象、死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

87/8HW 試験（MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法と Chemo の比較）の全体集団、142 試験コホート 3（MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法）及び 142 試験 c ステージ（化学療法施行後の MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法）の有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-1 にまとめた。また、87/8HW 試験の日本人集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-2 にまとめた。

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約

	87/8HW 試験（全体集団）		142 試験	
			コホート 3	c ステージ
	Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%)	Chemo 群 N = 88, n (%)	Nivo ＋ Ipi 群 N = 45, n (%)	Nivo ＋ Ipi 群 N = 119, n (%)
有害事象	197 (98.5)	86 (97.7)	45 (100.0)	118 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	104 (52.0)	60 (68.2)	24 (53.3)	67 (56.3)
重篤な有害事象	91 (45.5)	45 (51.1)	19 (42.2)	58 (48.7)
投与中止に至った有害事象	40 (20.0)	35 (39.8)	14 (31.1)	17 (14.3)
休薬／減量に至った有害事象	98 (49.0)	60 (68.2)	26 (57.8)	53 (44.5)
死亡に至った有害事象	12 (6.0)	2 (2.3)	4 (8.9)	4 (3.4)
副作用	160 (80.0)	83 (94.3)	36 (80.0)	87 (73.1)
Grade 3 以上の副作用	46 (23.0)	42 (47.7)	9 (20.0)	38 (31.9)
重篤な副作用	38 (19.0)	17 (19.3)	7 (15.6)	27 (22.7)
投与中止に至った副作用	33 (16.5)	28 (31.8)	7 (15.6)	15 (12.6)
休薬／減量に至った副作用	56 (28.0)	49 (55.7)	15 (33.3)	37 (31.1)
死亡に至った副作用	1 (0.5)	0	1 (2.2)	1 (0.8)
死亡	9 (4.5)	6 (6.8)	3 (6.7)	2 (1.7)

因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。
有害事象及び副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象として集計した。死亡についても、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡の結果を集計した。なお、死亡に至った有害事象及び死亡に至った副作用は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し、最終投与後 30 日以降に転帰が死亡となった事象を含めて集計した。また、87/8HW 試験についてはクロスオーバーの最初の投与日以降に集積されたデータは除いた。
同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

表 2.5.5.3-2　87/8HW 試験の日本人集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約

	87/8HW 試験（日本人集団）	
	Nivo + Ipi 群 N = 13, n (%)	Chemo 群 N = 6, n (%)
有害事象	12 (92.3)	6 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	5 (38.5)	4 (66.7)
重篤な有害事象	4 (30.8)	2 (33.3)
投与中止に至った有害事象	2 (15.4)	1 (16.7)
休薬／減量に至った有害事象	7 (53.8)	5 (83.3)
死亡に至った有害事象	1 (7.7)	1 (16.7)
副作用	11 (84.6)	6 (100.0)
Grade 3 以上の副作用	2 (15.4)	4 (66.7)
重篤な副作用	2 (15.4)	1 (16.7)
投与中止に至った副作用	2 (15.4)	1 (16.7)
休薬／減量に至った副作用	5 (38.5)	5 (83.3)
死亡に至った副作用	0	0
死亡	1 (7.7)	1 (16.7)

因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で判定され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計した。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計した。
有害事象及び副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象として集計した。死亡についても、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡の結果を集計した。なお、死亡に至った有害事象及び死亡に至った副作用は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し、最終投与後 30 日以降に転帰が死亡となった事象を含めて集計した。また、クロスオーバーの最初の投与日以降に集積されたデータは除いた。
同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

87/8HW 試験の全体集団における Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較において、重篤な副作用及び死亡に至った副作用の発現頻度は両群間で顕著な差異は認められなかったが、全副作用、Grade 3 以上の副作用、投与中止に至った副作用及び休薬又は減量に至った副作用の発現頻度はいずれも Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べて数値上低かった。日本人集団における Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較については、例数が限定的ではあるものの、重篤な副作用及び死亡に至った副作用に加えて投与中止に至った副作用の発現頻度も両群間で明確な差異が認められなかった点を除けば、全体集団と同様であった。

Nivo + Ipi 療法群の試験間比較（87/8HW 試験 vs. 142 試験コホート 3 vs. 142 試験 c ステージ）では、死亡例の割合を含む上述した評価項目のいずれにおいても試験間で顕著な差異は認められなかった。

2）　器官別又は症候群別有害事象

87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおける留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約を表 2.5.5.3-3 に、また 87/8HW 試験の日本人集団における同要約を表 2.5.5.3-4 にまとめた。なお、留意すべき有害事象の発現は、CRC あるいは共存する疾患が原因となって発現する場合が比較的多いことから、本項では留意すべき副作用のみについて記載した。留意すべき有害事象の発現頻度については［2.7.4.2.1.7］を参照のこと。留意

すべき有害事象は、1）非免疫療法により誘発される有害事象とは、種類、頻度又は Grade が異なり、2）管理の一環として、免疫抑制剤による治療が必要と考えられ、かつ3）早期に発見し管理することで、毒性が軽減されると思われる有害事象と定義している。したがって、非免疫療法である Chemo 群の解析結果を本解析に含める必要はないとも考えられるが、上記仮定を確認するため Chemo 群の結果も解析に含めた。

Nivo + Ipi 群の試験間比較（87/8HW 試験 vs. 142 試験コホート 3 vs. 142 試験 c ステージ）において、カテゴリー別の留意すべき副作用の発現頻度に 3 試験間で顕著な差異は認められなかった。すなわち、留意すべき副作用の発現頻度は、内分泌障害、胃腸障害、肝障害及び皮膚障害において相対的に高く、内分泌障害のサブカテゴリー別副作用の発現頻度は甲状腺障害及び副腎障害で高いという特徴は 3 試験間で共通していた。

留意すべき有害事象の多くは、治験責任医師又は分担医師によって副作用と判定されたものの、全ての有害事象もその多くが副作用と判定されており、留意すべき有害事象と全有害事象間に明確な数値的乖離は認められなかった。しかしながら、内分泌障害の留意すべき有害事象については、いずれの試験においても 90%以上が副作用と判定され、Nivo 投与時に発現する有害事象の特徴の一つであると考えられた。

1L において治験薬が投与された被験者に発現した留意すべき有害事象のほとんどは Grade 1–2 であり、大部分の留意すべき副作用は全身性又は局所への副腎皮質ステロイドの処置によって回復した。しかしながら、内分泌障害の留意すべき有害事象は、薬剤を用いた治療が行われない場合が比較的多いこと及びホルモン補充療法を継続する必要性から回復しないと考えられた事象も複数認められた。

日本人集団において、カテゴリー別の留意すべき副作用は、例数が限定的ではあったものの、全体集団に類似しており、内分泌障害、皮膚障害及び胃腸障害の発現が認められ、内分泌障害のサブカテゴリー別副作用は副腎障害及び甲状腺障害の発現が認められた。また、内分泌障害の留意すべき有害事象は全て副作用と判定された。

表 2.5.5.3-3　留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約

カテゴリー サブカテゴリー	87/8HW 試験（全体集団）				142 試験 コホート 3		142 試験 c ステージ	
	Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%)		Chemo 群 N = 88, n (%)		Nivo ＋ Ipi 群 N = 45, n (%)		Nivo ＋ Ipi 群 N = 119, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	67 (33.5)	11 (5.5)	0	0	13 (28.9)	2 (4.4)	30 (25.2)	6 (5.0)
副腎障害	21 (10.5)	6 (3.0)	0	0	3 (6.7)	1 (2.2)	6 (5.0)	1 (0.8)
糖尿病	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
下垂体障害	10 (5.0)	5 (2.5)	0	0	1 (2.2)	0	3 (2.5)	2 (1.7)
甲状腺障害	48 (24.0)	3 (1.5)	0	0	11 (24.4)	1 (2.2)	24 (20.2)	3 (2.5)
胃腸障害	46 (23.0)	9 (4.5)	46 (52.3)	5 (5.7)	9 (20.0)	2 (4.4)	27 (22.7)	4 (3.4)
肝障害	39 (19.5)	9 (4.5)	5 (5.7)	0	5 (11.1)	2 (4.4)	23 (19.3)	13 (10.9)
肺障害	5 (2.5)	2 (1.0)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)	6 (5.0)	1 (0.8)
腎障害	7 (3.5)	1 (0..5)	2 (2.3)	0	1 (2.2)	0	6 (5.0)	2 (1.7)
皮膚障害	69 (34.5)	5 (2.5)	18 (20.5)	2 (2.3)	22 (48.9)	0	34 (28.6)	5 (4.2)
過敏症／注入反応	8 (4.0)	0	8 (9.1)	2 (2.3)	2 (4.4)	0	4 (3.4)	0

副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した事象を対象として集計した。

表 2.5.5.3-4　日本人集団で認められた留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験）

カテゴリー サブカテゴリー	Nivo + Ipi 群 N = 13, n (%)		Chemo 群 N = 6, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	7 (53.8)	1 (7.7)	0	0
副腎障害	6 (46.2)	1 (7.7)	0	0
糖尿病	0	0	0	0
下垂体障害	0	0	0	0
甲状腺障害	3 (23.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (7.7)	0	2 (33.3)	0
肝障害	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0
腎障害	0	0	0	0
皮膚障害	5 (38.5)	0	1 (16.7)	0
過敏症／注入反応	0	0	0	0

副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した事象を対象として集計した。

2.5.5.3.2　MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の安全性

2.5.5.3.2.1　比較的よく見られる有害事象

1）　全体集団

（1）　全有害事象

87/8HW 試験で Nivo + Ipi 療法を受けた MSI-High を有する CRC 患者（200 例）において、有害事象は 98.5%（197 例）に、副作用は 80.0%（160 例）に発現した。Nivo + Ipi 群におい

て発現頻度が 15%以上の有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（1）］

有害事象：下痢 33.5%（67 例）、そう痒症 27.0%（54 例）、無力症 22.0%（44 例）、悪心 20.0%（40 例）、疲労 19.0%（38 例）、関節痛 18.0%（36 例）、腹痛 17.0%（34 例）、甲状腺機能低下症 16.0%（32 例）及び食欲減退 15.5%（31 例）

副作用：　そう痒症 22.5%（45 例）、下痢 21.0%（42 例）及び甲状腺機能低下症 16.0%（32 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた CRC 患者（88 例）において、有害事象は 97.7%（86 例）に、副作用は 94.3%（83 例）に発現した。Chemo 群において発現頻度が 15%以上の有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（1）］

有害事象：下痢 56.8%（50 例）、悪心 48.9%（43 例）、無力症 39.8%（35 例）、食欲減退 30.7%（27 例）、好中球減少症 26.1%（23 例）、嘔吐 25.0%（22 例）、腹痛 23.9%（21 例）、便秘 21.6%（19 例）、貧血 20.5%（18 例）、疲労 18.2%（16 例）並びに低カリウム血症及び好中球数減少各 15.9%（14 例）

副作用：　下痢 51.1%（45 例）、悪心 46.6%（41 例）、無力症 35.2%（31 例）、食欲減退 22.7%（20 例）、好中球減少症 21.6%（19 例）、嘔吐 20.5%（18 例）並びに貧血及び好中球数減少各 15.9%（14 例）

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 10%以上発現頻度が高かった副作用は、そう痒症（22.5% vs. 4.5%、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）、甲状腺機能低下症（16.0% vs. 0%）及び副腎機能不全（10.0% vs. 0%）であり、逆に Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 10%以上発現頻度の低かった副作用は、悪心（5.0% vs. 46.6%）、下痢（21.0% vs. 51.1%）、無力症（14.0% vs. 35.2%）、好中球減少症（1.5% vs. 21.6%）、嘔吐（2.0% vs. 20.5%）、食欲減退（5.0% vs. 22.7%）、、好中球数減少（0.5% vs. 15.9%）、末梢性ニューロパチー（0% vs. 13.6%）、貧血（2.5% vs. 15.9%）及び口内炎（0.5% vs. 12.5%）であった。Nivo + Ipi 群で発現頻度が高かった副作用は、いずれもこれまでの各種がん腫を対象とした Nivo + Ipi 療法の一変申請に利用した臨床試験においても発現頻度が相対的に高かった副作用であった。また、Chemo 群で発現頻度が高かった副作用は、下痢、嘔吐、好中球減少症、末梢性ニューロパチーなど Chemo に含まれる医薬品成分（オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物又はフルオロウラシル）に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

142 試験コホート 3（45 例）において、有害事象及び副作用は各 100%（45 例）及び 80.0%（36 例）に発現した。発現頻度が 15%以上の有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 2）-（1）］

有害事象：そう痒症 44.4%（20 例）、下痢 40.0%（18 例）、悪心 37.8%（17 例）、無力症及び発熱各 33.3%（15 例）、疲労、腹痛、嘔吐及び関節痛各 31.1%（14 例）、発疹 26.7%（12 例）、食欲減退 24.4%（11 例）、咳嗽 22.2%（10 例）、不眠症、貧血及び甲状腺機能低下症各 20.0%（9 例）、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、背部痛、四肢痛及び高カリウム血症各 17.8%（8 例）、並びにアミラーゼ増加、上咽頭炎、筋骨格痛、呼吸困難及び高血圧各 15.6%（7 例）

副作用： そう痒症 37.8%（17 例）、関節痛 20.0%（9 例）、甲状腺機能低下症 17.8%（8 例）、並びに無力症、疲労、下痢及び発疹各 15.6%（7 例）

142 試験 c ステージ（119 例）において、有害事象及び副作用は各 99.2%（118 例）及び 73.1%（87 例）に発現した。発現頻度が 15%以上の有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.2］

有害事象：下痢 44.5%（53 例）、発熱 35.3%（42 例）、疲労 32.8%（39 例）、そう痒症 27.7%（33 例）、悪心 26.1%（31 例）、貧血 23.5%（28 例）、腹痛 21.8%（26 例）、嘔吐、AST 増加、背部痛及び食欲減退各 20.2%（24 例）、無力症及び咳嗽各 18.5%（22 例）、ALT 増加 17.6%（21 例）、頭痛 16.8%（20 例）及び便秘 15.1%（18 例）

副作用： 下痢 21.8%（26 例）、疲労 17.6%（21 例）、そう痒症 16.8%（20 例）及び発熱 15.1%（18 例）

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した副作用の基本語（以下、PT）別発現頻度は互いに概ね類似しており、またこれまでの Nivo＋Ipi 療法の一変申請に利用した臨床試験 7 試験（CA209067 試験及び ONO-4538-17 試験［悪性黒色腫］、ONO-4538-16/CA209214 試験［腎細胞がん］、ONO-4538-27/CA209227 試験［非小細胞肺がん］、CA209142 試験 c ステージ［MSI-High を有する CRC］、ONO-4538-48/CA209743 試験［悪性胸膜中皮腫］並びに ONO-4538-50/CA209648 試験［食道がん］）（以下、既承認情報）の併合集計結果と比較した場合においても、副作用の PT 別発現頻度に顕著な差異はなく、87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 の結果を踏まえて、特に注意を要する新たな副作用は発現しなかったと判断した。

（2） Grade 3 以上の有害事象

87/8HW 試験で Nivo + Ipi 療法を受けた 200 例において、Grade 3 以上の有害事象は 52.0%（104 例）に、Grade 3 以上の副作用は 23.0%（46 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において発

現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は、いずれも認められなかった。［2.7.4.2.1.2 1）-（3）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた 88 例において、Grade 3 以上の有害事象は 68.2%（60 例）に、Grade 3 以上の副作用は 47.7%（42 例）に発現した。Chemo 群において発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（3）］

有害事象：好中球減少症 10.2%（9 例）、好中球数減少及び高血圧各 6.8%（6 例）並びに無力症 5.7%（5 例）

副作用： 好中球減少症 10.2%（9 例）、好中球数減少 6.8%（6 例）及び無力症 5.7%（5 例）

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度が高かった Grade 3 以上の副作用は、副腎機能不全（3.0% vs. 0%、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）、免疫性腸炎及びリパーゼ増加（いずれも 2.5% vs. 0%）並びに下垂体炎（2.0% vs. 0%）であり、逆に Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度の低かった Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症（0% vs. 10.2%）、好中球数減少（0.5% vs. 6.8%）、無力症（1.0% vs. 5.7%）、下痢（1.0% vs. 4.5%）、高血圧（0% vs. 4.5%）、貧血（0% vs. 3.4%）並びに悪心、嗜眠及び発熱性好中球減少症（いずれも 0% vs. 2.3%）であった。Nivo + Ipi 群で相対的に発現頻度が高かった（発現頻度 2%以上）Grade 3 以上の副作用は、既承認情報の併合集計結果に一致しなかったが、87/8HW 試験で発現した Grade 3 以上の副作用は、免疫性腸炎を除いて、既承認情報においても相対的に高い頻度で発現した Grade 3 以上の副作用であった。また、Chemo 群で高かった Grade 3 以上の副作用は、全有害事象と同様に、Chemo に含まれる医薬品成分に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

142 試験コホート 3（45 例）において、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は各 53.3%（24 例）及び 20.0%（9 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、以下のとおりであった。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.2 2）-（2）］

有害事象：貧血 8.9%（4 例）並びにリパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 6.7%（3 例）

142 試験 c ステージ（119 例）において、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は各 56.3%（67 例）及び 31.9%（38 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.2］

有害事象：AST 増加 10.1%（12 例）、ALT 増加及び貧血各 7.6%（9 例）並びにリパーゼ増加 6.7%（8 例）

副作用： AST 増加 7.6%（9 例）及び ALT 増加 6.7%（8 例）

Grade 3 以上の副作用の PT 別発現頻度の試験間比較において、87/8HW 試験で発現頻度が最も高かった副腎機能不全（3.0%）は 142 試験コホート 3 においても発現が認められた（2.2%）。142 試験コホート 3 で発現頻度が最も高かった大腸炎（4.4%）は、87/8HW 試験及び 142 試験 c ステージにおいても発現が認められた（各 0.5%及び 2.5%）。また、142 試験 c ステージにおいて 5%以上の発現頻度で認められた AST 増加（7.6%）及び ALT 増加（6.7%）は、87/8HW 試験（各 0.5%及び 1.5%）及び 142 試験コホート 3（各 2.2%及び 2.2%）のいずれにおいても発現が認められたことから、Grade 3 以上の副作用の発現についても試験間で概ね類似していると判断した。さらに、既承認情報の併合集計結果と比較しても、Grade 3 以上の副作用の PT 別発現頻度に顕著な差異はなく、87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 の結果を踏まえて、特に注意を要する重症度の高い新たな副作用は発現しなかったと判断した。

2） 日本人集団

（1） 全有害事象

87/8HW 試験で Nivo + Ipi 療法を受けた MSI-High を有する CRC の日本人集団（13 例）において、有害事象は 92.3%（12 例）に、副作用は 84.6%（11 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2 例以上の被験者で発現した有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（2）］

有害事象：副腎機能不全 38.5%（5 例）、頭痛 30.8%（4 例）、甲状腺機能低下症、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、便秘、発熱及び食欲減退各 23.1%（3 例）並びにそう痒症、甲状腺機能亢進症、血中クレアチニン増加、倦怠感、末梢性浮腫、COVID-19、不眠症及び咳嗽各 15.4%（2 例）

副作用： 副腎機能不全 38.5%（5 例）、甲状腺機能低下症及び食欲減退各 23.1%（3 例）並びに甲状腺機能亢進症、そう痒症及び倦怠感各 15.4%（2 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた MSI-High を有する CRC の日本人集団（6 例）において、有害事象及び副作用はともに 100.0%（6 例）に発現した。Chemo 群において 2 例以上の被験者で発現した有害事象及び副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（2）］

有害事象：末梢性感覚ニューロパチー、下痢及び悪心各 50.0%（3 例）並びに倦怠感、好中球数減少、食欲減退及び関節痛各 33.3%（2 例）

副作用： 悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各 50.0%（3 例）並びに下痢、好中球数減少、倦怠感及び食欲減退各 33.3%（2 例）

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現が多かった副作用は、副腎機能不全（5 例 vs. 0 例、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）、甲状腺機能低下症（3 例 vs. 0 例）及び甲状腺機能亢進症（2 例 vs. 0 例）であり、逆に Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現が少なかった副作用は、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー（各 0 例 vs. 3 例）並びに下痢及び好中球数減少（各 0 例 vs. 2 例）であった。Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較において発現に 2 例以上の差異が認められた副作用は、全体集団の解析においても認められた事象が多くを占めた。Nivo + Ipi 群で発現頻度が高かった副作用の多くは、既承認情報の併合集計結果においても発現頻度が相対的に高かった副作用であった。また、Chemo 群で高かった副作用は、全体集団と同様、Chemo に含まれる医薬品成分に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法において、日本人集団で発現頻度が高かった副作用は、87/8HW 試験の全体集団においても相対的に発現頻度が高かった事象であった。日本人集団において特異的に高頻度で発現した副作用は認められなかったことから、日本人集団において特に注意を要する新たな事象はないと判断した。

（2） Grade 3 以上の有害事象

87/8HW 試験で Nivo＋Ipi 療法を受けた日本人集団 13 例において、Grade 3 以上の有害事象は 38.5%（5 例）に、Grade 3 以上の副作用は 15.4%（2 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.2 1）-（4）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた日本人集団 6 例において、Grade 3 以上の有害事象は 66.7%（4 例）に、Grade 3 以上の副作用は 66.7%（4 例）に発現した。Chemo 群において 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 1）-（4）］

有害事象：好中球数減少 33.3%（2 例）

副作用： 好中球数減少 33.3%（2 例）

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現が多かった Grade 3 以上の副作用は認められず、Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現が低かった Grade 3 以上の副作用は好中球数減少（0 例 vs. 2 例）であった。Nivo＋Ipi 群と Chemo 群との比較において 2 例以上の差異が認められた Grade 3 以上の副作用は、全体集団の解析においても認め

られた。また、Chemo 群で発現頻度が高かった Grade 3 以上の副作用は、全体集団と同様、Chemo に含まれる医薬品成分に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法において、日本人集団で 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用は認められず、この結果は全体集団において 5%以上の頻度で発現した Grade 3 以上の副作用は認められなかったという結果と同様であった。日本人集団において特に発現頻度が高かった Grade 3 以上の副作用は認められなかったことから、日本人集団において特に注意を要する事象はないと判断した。

2.5.5.3.2.2 死亡

1） 全体集団

87/8HW 試験で Nivo + Ipi 療法を受けた 200 例において、IA のデータカットオフ時点までに 22.0%（44 例）が死亡し、うち 2 例は治験責任医師又は分担医師により被験薬との因果関係が否定できないと判定され、死亡の原因は心筋炎及び肺臓炎であった。死亡した 44 例のうち、最終投与後 30 日以内の死亡は 4.5%（9 例）、最終投与後 100 日以内の死亡は 10.5%（21 例）であった。死亡した 44 例の死亡理由は、原疾患が 14.0%（28 例）、その他が 4.5%（9 例、内訳［報告者の用語］：出血性壊死性膵炎、敗血症、COVID-19 感染症、腸間膜動脈虚血、頸静脈の深部静脈血栓に伴う肺塞栓症、腹部病巣を起源とする敗血症、両側肺塞栓症、心停止及び脳幹梗塞が各 1 例）、不明が 2.5%（5 例）及び被験薬の毒性が 1.0%（2 例）であった。［2.7.4.2.1.3 1）-（1）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた 88 例において、IA のデータカットオフ時点までに 42.0%（37 例）が死亡し、うち 1 例は被験薬（Nivo + Ipi）との因果関係が否定できない心筋炎が死因と判定された。本被験者は、Chemo による治験治療中に PD と判定されクロスオーバーコホートに組み入れられ、Nivo（240 mg）を 2 回及び Ipi（74 mg）を 1 回投与後（2 回目の Nivo 投与後 16 日）に死亡した。死亡した 37 例のうち、最終投与後 30 日以内の死亡は 6.8%（6 例）、最終投与後 100 日以内の死亡は 20.5%（18 例）であった。死亡した 37 例の死亡理由は、原疾患が 27.3%（24 例）、その他が 9.1%（8 例、内訳［報告者の用語］：イレウス、敗血症、結腸穿孔、急性冠動脈症候群、脳血管発作合併症、術後合併症、肺の病巣を起源とする敗血症及び心停止が各 1 例）、不明が 4.5%（4 例）及び被験薬の毒性 1.1%（1 例）であった。［2.7.4.2.1.3 1）-（1）］

Nivo + Ipi 群と Chemo 群との死亡例における死亡理由の比較において、被験薬の毒性に起因する死亡率及び原疾患による死亡率は Chemo 群と比較して Nivo + Ipi 群で数値上低かった。

この結果は、有効性の結果も加味して考察すると、Nivo + Ipi 療法が Chemo と比較して CRC そのものの進行に伴う死亡を減少させた可能性を示唆するものと推察された。

142 試験コホート 3（45 例）において、データカットオフ時点までに 26.7%（12 例）が死亡し、うち 1 例は被験薬の副作用（敗血症性ショック［被験薬との因果関係なし］及び呼吸不全［被験薬との因果関係あり］下における原因不明の呼吸不全）による死亡と判定された。死亡例のうち、最終投与後 30 日以内の死亡は 6.7%（3 例）、最終投与後 100 日以内の死亡は 13.3%（6 例）であった。死亡した 12 例の死亡理由は、原疾患が 17.8%（8 例）、被験薬の毒性 2.2%（1 例）及びその他が 6.7%（3 例、内訳：末梢性虚血、悪性新生物進行及び足関節部骨折が各 1 例）であった。［2.7.4.2.1.3 2）］

142 試験 c ステージ（119 例）において、データカットオフ時点までに 19.3%（23 例）が死亡したが、被験薬の毒性による死亡は認められなかった。死亡例のうち、最終投与後 30 日以内の死亡は 1.7%（2 例）、最終投与後 100 日以内の死亡は 9.2%（11 例）であった。死亡した 23 例の死亡理由は、原疾患が 16.0%（19 例）、その他が 1.7%（2 例、呼吸不全及び急性腎障害が各 1 例）及び不明が 1.7%（2 例）であった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）、［2.7.6.3.4.1］及び［2.7.6.3.4.3 1）］

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 併用療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて、データカットオフ時点までに被験薬の最終投与後 30 日以内及び 100 日以内の死亡の発現頻度に顕著な差異は認められなかった。また、死亡理由の多くは原疾患によるものであり、被験薬との因果関係が否定できない死亡は 87/8HW 試験で 2 例、142 試験コホート 3 で 1 例及び 142 試験 c ステージで 0 例と試験ごとの全死亡率に占める割合は低かった。

2） 日本人集団

87/8HW 試験で Nivo + Ipi 療法を受けた日本人集団 13 例において、IA のデータカットオフ時点までに 7.7%（1 例）が死亡したが、被験薬の毒性による死亡は認められなかった。死亡した 1 例は最終投与後 30 日以内の死亡であり、死亡理由は不明（突然死）であった。［2.7.4.2.1.3 1）-（2）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた日本人集団 6 例において、IA のデータカットオフ時点までに 16.7%（1 例）が死亡したが、治験薬の毒性による死亡は認められなかった。死亡した 1 例は最終投与後 30 日以内の死亡であり、死亡理由は不明（突然死）であった。［2.7.4.2.1.3 1）-（2）］

Nivo + Ipi 群と Chemo 群との死亡例における死亡理由の比較において、日本人集団においては治験薬の毒性に起因する死亡率はいずれの群でも認められず、両群間に差異は認められなかった。

87/8HW 試験の日本人集団での Nivo＋Ipi 療法時の死亡の解析結果は、全体集団での解析結果とは異なり、主たる死因は原疾患に起因するものではなかったが、例数が限定的であったことがその原因と考えられた。

2.5.5.3.2.3 重篤な有害事象

1） 全体集団

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 療法を受けた 200 例において、重篤な有害事象は 45.5%（91 例）に、重篤な副作用は 19.0%（38 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.4 1）-（1）］

有害事象：副腎機能不全 4.0%（8 例）、腹痛、免疫性腸炎及び悪性新生物進行各 2.5%（5 例）並びに下痢、小腸閉塞及び急性腎障害各 2.0%（4 例）

副作用： 副腎機能不全 4.0%（8 例）及び免疫性腸炎 2.5%（5 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた 88 例において、重篤な有害事象は 51.1%（45 例）に、重篤な副作用は 19.3%（17 例）に発現した。Chemo 群において 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.4 1）-（1）］

有害事象：腹痛、腸閉塞及び肺炎各 3.4%（3 例）並びに下痢、イレウス、悪性新生物進行、結腸新生物、胸水、血管デバイス感染、低ナトリウム血症及び注入に伴う反応各 2.3%（2 例）

副作用： 下痢及び注入に伴う反応各 2.3%（2 例）

Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度が高かった重篤な副作用は、副腎機能不全（4.0% vs. 0%、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）及び免疫性腸炎（2.5% vs. 0%）であり、逆に Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度の低かった重篤な副作用は、注入に伴う反応（0% vs. 2.3%）であった。Nivo + Ipi 群で発現した重篤な副作用は、器官別大分類により内分泌障害や胃腸障害などに分類され、これまでの各種がん腫を対象とした Nivo + Ipi 療法の一変申請に利用した臨床試験においても発現頻度が相対的に高かった重篤な副作用であった。また、Chemo 群で発現した重篤な副作用は、下痢など化学療法に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

142 試験コホート 3（45 例）において、重篤な有害事象は 42.2%（19 例）に、重篤な副作用は 15.6%（7 例）に発現した。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.4 2）］

有害事象：発熱 8.9%（4 例）、大腸炎 6.7%（3 例）及び敗血症 4.4%（2 例）

副作用：　大腸炎 6.7%（3 例）

142 試験 c ステージ（119 例）において、重篤な有害事象は 47.9%（57 例）に、重篤な副作用は 22.7%（27 例）に発現した。2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は、以下のとおりであった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.3 2)］

有害事象：発熱 3.4%（4 例）並びに大腸炎、小腸閉塞、悪性新生物進行及び急性腎障害各 2.5%（3 例）

副作用：　大腸炎及び発熱各 2.5%（3 例）

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法において 2%以上で発現した重篤な副作用は、免疫性腸炎を除いて少数例ながら 142 試験コホート 3 及び／又は 142 試験 c ステージにおいても発現が認められ、また逆に、142 試験コホート 3 及び／又は 142 試験 c ステージにおいて、それぞれ 2 例以上又は 2%以上で発現した重篤な副作用の半数は、87/8HW 試験においても認められた。87/8HW 試験では発現頻度が高い重篤な副作用として免疫性腸炎が発現したものの、全体としては、各試験間において互いに比較的類似した事象が発現していたと判断した。

2）　日本人集団

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 療法を受けた日本人集団 13 例において、重篤な有害事象は 30.8%（4 例）に、重篤な副作用は 15.4%（2 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.4 1) -（2）］

有害事象：副腎機能不全 15.4%（2 例）

副作用：　副腎機能不全 15.4%（2 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた日本人集団（6 例）において、重篤な有害事象は 33.3%（2 例）に、重篤な副作用は 16.7%（1 例）に発現した。Chemo 群において 2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.4 1）-（2）］

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上多かった重篤な副作用は、副腎機能不全（2 例 vs. 0 例、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順）であり、Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上少なかった重篤な副作用は認められなかった。Nivo + Ipi 群と Chemo 群と

の比較において 2 例以上の差異が認められた副腎機能不全は、全体集団の解析においても認められ、またこれまでの各種がん腫を対象とした Nivo + Ipi 療法の一変申請に利用した臨床試験においても発現頻度が相対的に高かった重篤な副作用であった。

日本人集団において発現頻度が高かった重篤な副作用は全体集団でも発現頻度が高く、日本人集団においてのみ特に発現頻度が高い重篤な副作用は認められなかった。したがって、日本人集団においてのみ特別な注意を要する重篤な副作用は発現しなかったと判断した。

2.5.5.3.2.4 その他の重要な有害事象

1） 全体集団

（1） 投与中止に至った有害事象

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法を受けた 200 例において、投与中止に至った有害事象は 20.0%（40 例）に、投与中止に至った副作用は 16.5%（33 例）に発現した。Nivo＋Ipi 群において発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5 1）-（1）］

有害事象：副腎機能不全 2.5%（5 例）及び免疫性腸炎 2.0%（4 例）

副作用： 副腎機能不全 2.5%（5 例）及び免疫性腸炎 2.0%（4 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた 88 例において、投与中止に至った有害事象は 39.8%（35 例）に、投与中止に至った副作用は 31.8%（28 例）に発現した。Chemo 群において 2%以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5 1）-（1）］

有害事象：末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4.5%（4 例）、末梢性感覚ニューロパチー3.4%（3 例）並びに下痢、腹痛、好中球数減少、白血球数減少、肺塞栓症、好中球減少症、結腸新生物、無力症、非心臓性胸痛及び食欲減退各 2.3%（2 例）

副作用： 末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4.5%（4 例）、末梢性感覚ニューロパチー3.4%（3 例）並びに下痢、好中球数減少、白血球数減少、肺塞栓症、好中球減少症、無力症、非心臓性胸痛及び食欲減退各 2.3%（2 例）

Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度が高かった投与中止に至った副作用は、副腎機能不全（2.5 vs. 0%、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）及び免疫性腸炎（2.0 vs. 0%）であり、逆に Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2%以上発現頻度の低かった投与中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー及び神経毒性（いずれも 0 vs. 4.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（0 vs. 3.4%）並びに好中球数減少、白血球数減少、肺塞栓症、好中球減少症、無力症、非心臓性胸痛及び食欲減退（いずれも 0 vs. 2.3%）であっ

た。Chemo 群で高かった投与中止に至った副作用は、ニューロパチー、下痢、好中球数減少、好中球減少症など化学療法に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

142 試験コホート 3（45 例）において、投与中止に至った有害事象は 31.1%（14 例）に、投与中止に至った副作用は 15.6%（7 例）に発現した。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.5 1）-（2）］

142 試験 c ステージ（119 例）において、投与中止に至った有害事象は 14.3%（17 例）に、投与中止に至った副作用は 12.6%（15 例）に発現した。発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.3 3）］

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 療法において発現した投与中止に至った副作用と 142 試験コホート 3 又は 142 試験 c ステージで発現した副作用との関連性については、いずれの試験においても発現頻度が低かったため、試験間比較は困難であった。87/8HW 試験及び／又は 142 試験コホート 3 において 2 例以上で発現した投与中止に至った副作用は、免疫性腸炎を除いて、既承認情報の併合集計結果においても相対的に発現頻度が高い投与中止に至った副作用であった。免疫性腸炎については、発現頻度が特に高くはないが（2.5%、5 例）、全例が Grade 3 以上、かつ重篤な副作用と判定され、うち 4 例が被験薬の投与中止に至った副作用と判定されたことから、Nivo＋Ipi 投与時にはその発現に注意を要すると考えられた。

（2） 休薬又は減量に至った有害事象

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法を受けた 200 例において、休薬に至った有害事象は 49.0%（98 例）に、休薬に至った副作用は 28.0%（56 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において発現頻度が 5%以上の休薬に至った有害事象は以下のとおりであったが、発現頻度が 5%以上の休薬に至った副作用は認められなかった。なお、Nivo＋Ipi 群では減量の規定はなかった。［2.7.4.2.1.5 2）-（1）］

有害事象：COVID-19 8.0%（16 例）及び下痢 6.0%（12 例）

87/8HW 試験で Chemo を受けた 88 例において、休薬又は減量に至った有害事象は 68.2%（60 例）に、休薬又は減量に至った副作用は 55.7%（49 例）に発現した。Chemo 群において 5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象及び休薬又は減量に至った副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5 2）-（1）］

有害事象：好中球減少症 15.9%（14 例）、無力症 12.5%（11 例）、下痢 11.4%（10 例）、好中球数減少 10.2%（9 例）並びに悪心、嘔吐、血小板数減少、疲労及び高血圧各 5.7%（5 例）

副作用：　好中球減少症 14.8%（13 例）、無力症 11.4%（10 例）、好中球数減少及び下痢各 10.2%（9 例）並びに悪心、嘔吐及び高血圧各 5.7%（5 例）

Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 5%以上発現頻度が高かった休薬に至った副作用は認められず、Nivo＋Ipi 群において Chemo 群と比較して 5%以上発現頻度の低かった休薬に至った副作用は、好中球減少症（0 vs. 14.8%）、無力症（0.5 vs. 11.4%）、好中球数減少（0 vs. 10.2%）、下痢（4.0 vs. 10.2%）、悪心（0 vs. 5.7%）、嘔吐（0.5 vs. 5.7%）及び高血圧（0 vs. 5.7%）であった。Nivo + Ipi 群で発現頻度が高かった休薬に至った副作用は、いずれもこれまでの各種がん腫を対象とした既承認情報においても発現頻度が相対的に高かった臨床検査、内分泌障害や胃腸障害に関連した副作用であった。また、Chemo 群で発現頻度が高かった休薬又は減量に至った副作用は、胃腸障害や骨髄抑制に起因する副作用など化学療法に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

142 試験コホート 3（45 例）において、休薬に至った有害事象は 57.8%（26 例）に、休薬に至った副作用は 33.3%（15 例）に発現した。2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5 2）-（2）］

有害事象：発熱 13.3%（6 例）、大腸炎 8.9%（4 例）、疲労、下痢及び肺臓炎各 6.7%（3 例）並びに無力症、インフルエンザ、関節痛及びそう痒症各 4.4%（2 例）

副作用：　大腸炎 8.9%（4 例）並びに無力症及びそう痒症各 4.4%（2 例）

142 試験 c ステージ（119 例）において、休薬に至った有害事象は 44.5%（53 例）に、休薬に至った副作用は 31.1%（37 例）に発現した。5%以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は、発現頻度が高い順に以下のとおりであった。（既提出資料、eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.3 4）］

有害事象：AST 増加 6.7%（8 例）及び ALT 増加 5.0%（6 例）

副作用：　AST 増加 6.7%（8 例）及び ALT 増加 5.0%（6 例）

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 併用療法において 2 例以上で発現した休薬に至った副作用は、ほぼ全ての事象が 142 試験コホート 3 及び／又は 142 試験 c ステージにおいても発現が認められ、また逆に、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて、それぞれ 2 例以上又は 5%以上の頻度で発現した休薬に至った副作用のほとんどは、87/8HW 試験においても発現が認められ、87/8HW 試験において特に発現頻度が高かった休薬に至った副作用は認められなかった。したがって、例数が限定的な試験があるものの、各試験間において互いに類似した事象が発現していたと判断した。

2） 日本人集団

（1） 投与中止に至った有害事象

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法を受けた日本人集団 13 例において、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は、いずれも 15.4%（2 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は、いずれも副腎機能不全 15.4%（2 例）であった。［2.7.4.2.1.5 1）-（1）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた日本人集団 6 例において、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現頻度は、いずれも 16.7%（1 例）であり、好中球数減少、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチー各 16.7%（1 例）であった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.5 1）-（1）］

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現頻度が高かった投与中止に至った副作用は副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）であった。Nivo + Ipi 群において、Chemo 群と比較して 2 例以上発現頻度の低かった投与中止に至った副作用は認められなかった。日本人集団で発現した投与中止に至った副作用は、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群ともに、全体集団において発現頻度が相対的に高い投与中止に至った副作用であった。

日本人集団において発現頻度が高かった投与中止に至った副作用は全体集団でも発現頻度が高く、日本人集団においてのみ特に発現頻度が高い投与中止に至った副作用は認められなかった。したがって、日本人集団において特に注意を要する投与中止に至った副作用は発現しなかったと判断した。

（2） 休薬又は減量に至った有害事象

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法を受けた日本人集団 13 例において、休薬に至った有害事象は 53.8%（7 例）に、休薬に至った副作用は 38.5%（5 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において 2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は、いずれも副腎機能不全 15.4%（2 例）であった。なお、Nivo＋Ipi 群では減量の規定はなかった。［2.7.4.2.1.5 2）-（1）］

87/8HW 試験で Chemo を受けた日本人集団 6 例において、休薬又は減量に至った有害事象及び休薬又は減量に至った副作用は、いずれも 83.3%（5 例）に発現した。Chemo 群において 2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象及び休薬又は減量に至った副作用は、いずれも好中球数減少 33.3%（2 例）であった。［2.7.4.2.1.5 2）-（1）］

Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現頻度が高かった休薬に至った副作用は、副腎機能不全（2 例 vs. 0 例、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順、以下同順）であり、Nivo + Ipi 群において Chemo 群と比較して 2 例以上発現頻度の低かった休薬に至った副作用は、好中球数減少（0 例 vs. 2 例）であった。Nivo + Ipi 群で発現した休薬に至った副作用は、これまでの各種がん腫を対象とした既承認情報においても発現頻度が相対的に高かった休薬に至った副作用であった。また、Chemo 群で 2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った副作用（好中球数減少）は、化学療法に起因する特徴的な副作用であると考えられた。

日本人集団において発現頻度が高かった休薬に至った副作用は全体集団でも発現頻度が相対的に高く、日本人集団においてのみ特に発現頻度が高い休薬に至った副作用は認められなかった。したがって、日本人集団において特に注意を要する休薬に至った副作用は発現しなかったと判断した。

2.5.5.3.2.5 器官別又は症候群別有害事象

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 で Nivo＋Ipi 療法を受けた被験者における留意すべき副作用のカテゴリー別及びサブカテゴリー別発現頻度を要約するとともに、それら結果を 142 試験 c ステージでの結果と比較し、表 2.5.5.3-3 に示した。なお、留意すべき副作用の日本人集団での解析結果については、日本人集団における留意すべき副作用の要約を表 2.5.5.3-4 に記載していること、日本人集団における留意すべき副作用の詳細については全体集団に含まれること、日本人集団における留意すべき副作用は日本人集団で発現した副作用として 2.5.5.3.2.1 2）に記載していること並びに全体集団における解析結果と比較して、特筆すべき又は特徴的な差異が認められなかったことから本項では全体集団での解析結果のみを示した。また、留意すべき副作用の解析結果は、その情報を添付文書に反映させるという観点から、87/8HW 試験の Chemo 群で発現した留意すべき有害事象に分類される事象については解析対象に含めなかった。

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、内分泌障害の留意すべき副作用は、Nivo + Ipi 療法を受けた 200 例中 33.5%（67 例）に発現した。発現頻度が最も高かった内分泌障害の留意すべき副作用のサブカテゴリーは、甲状腺障害 24.0%（48 例）であった。発現頻度が 5%以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、甲状腺機能低下症 16.0%（32 例）、副腎機能不全 10.0%（20 例）及び甲状腺機能亢進症 9.0%（18 例）あった。Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用は 5.5%（11 例）に認められ、内訳は発現頻度が高い順に、副腎機能不全 3.0%（6 例）、下垂体炎 2.0%（4 例）、甲状腺機能低下症 1.0%（2 例）並びに甲状腺炎及び下垂体機能低下症各

0.5%（1 例）であった。投与中止に至った内分泌障害の留意すべき副作用は 6 例に認められ、内訳は副腎機能不全 5 例及び下垂体炎 1 例であった。

142 試験コホート 3 では、内分泌障害の留意すべき副作用は、45 例中 28.9%（13 例）に発現した。最も発現頻度が高かった内分泌障害の留意すべき副作用のサブカテゴリーは、甲状腺障害 24.4%（11 例）であった。発現頻度が 5%以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、甲状腺機能低下症 17.8%（8 例）並びに甲状腺機能亢進症及び副腎機能不全各 6.7%（3 例）であった。Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用は 4.4%（2 例）に認められ、内訳は甲状腺機能低下症及び副腎機能不全各 1 例であった。内分泌障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

142 試験 c ステージでは、内分泌障害の留意すべき副作用は 25.2%（30 例）に発現した。発現頻度が最も高かった内分泌障害の留意すべき副作用のサブカテゴリーは、甲状腺障害 20.2%（24 例）であった。発現頻度が 5%以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、甲状腺機能低下症 13.4%（16 例）及び甲状腺機能亢進症 10.9%（13 例）であった。Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用は 5.0%（6 例）に認められ、内訳は下垂体炎 2 例、並びに甲状腺機能低下症、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎及び続発性副腎皮質機能不全各 1 例であった。内分泌障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した内分泌障害の留意すべき副作用の発現頻度及び発現頻度の高いサブカテゴリーは互いに類似しており、また 87/8HW 試験で発現した頻度 5%以上の PT 別内分泌障害の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも 5%以上の頻度で発現が認められた。

2） 胃腸障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、胃腸障害の留意すべき副作用は、23.0%（46 例）に発現した。発現頻度が最も高かった胃腸障害の留意すべき副作用は、下痢 21.0%（42 例）であった。胃腸障害の留意すべき Grade 3 以上の副作用は、4.5%（9 例）に認められ、内訳は免疫性腸炎 5 例、下痢 2 例並びに大腸炎及び腸炎各 1 例であった。投与中止に至った胃腸障害の留意すべき副作用は 6 例に認められ、内訳は免疫性腸炎 4 例並びに下痢及び腸炎各 1 例であった。

142 試験コホート 3 において、胃腸障害の留意すべき副作用は 20.0%（9 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の胃腸障害の留意すべき副作用は、下痢 15.6%（7 例）及び大腸炎 8.9%（4 例）であった。Grade 3 以上の胃腸障害の留意すべき副作用として大腸炎が 4.4%（2 例）

に発現した。胃腸障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

142 試験 c ステージでは、胃腸障害の留意すべき副作用は 22.7%（27 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の胃腸障害の留意すべき副作用は、下痢 21.8%（26 例）であった。Grade 3 以上の胃腸障害の留意すべき副作用として大腸炎 2.5%（3 例）及び下痢 1.7%（2 例）が発現し、下痢及び大腸炎が発現した各 1 例は被験薬の投与が中止された。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した胃腸障害の留意すべき副作用の種類及び発現頻度は互いに類似しており、また 87/8HW 試験で発現した頻度 5%以上の胃腸障害の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも発現が認められた。

3） 肝障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、肝障害の留意すべき副作用は、19.5%（39 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肝障害の留意すべき副作用は、ALT 増加 10.0%（20 例）及び AST 増加 8.0%（16 例）であった。Grade 3 以上の肝障害の留意すべき副作用は、4.5%（9 例）に認められ、内訳は ALT 増加 3 例、肝細胞融解 2 例並びに AST 増加、血中アルカリホスファターゼ（以下、ALP）増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、肝炎及び免疫性肝炎各 1 例であった。投与中止に至った肝障害の留意すべき副作用は 5 例に認められ、内訳は ALT 増加、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、肝炎及び免疫性肝炎各 1 例であった。

142 試験コホート 3 において、肝障害の留意すべき副作用は 11.1%（5 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肝障害の留意すべき副作用は ALT 増加 6.7%（3 例）であった。肝障害の留意すべき副作用の約半数が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の副作用として ALT 増加、AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 例に発現した。肝障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

142 試験 c ステージにおいて、肝障害の留意すべき副作用は 19.3%（23 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肝障害の留意すべき副作用は AST 増加 14.3%（17 例）及び ALT 増加 11.8%（14 例）であった。肝障害の留意すべき副作用の多く（10.9%、13 例）は Grade 3 以上であり、内訳は AST 増加 9 例、ALT 増加 8 例、トランスアミナーゼ上昇 4 例、自己免疫性肝炎 2 例、血中ビリルビン増加及び肝炎各 1 例であった。肝障害の留意すべき副作用が発現した 5 例の被験者では被験薬の投与が中止された。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した肝障害の留意すべき副作用の種類及び発現頻度は互いに類似していた。87/8HW 試験で

発現した頻度 5%以上の PT 別肝障害の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも 5%以上の頻度で発現が認められた。

4） 肺障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、肺障害の留意すべき副作用は、2.5%（5 例）に発現し、発現した肺障害の留意すべき副作用は全て肺臓炎であった。そのうち 2 例が Grade 3 以上と判定され、2 例が本肺障害の留意すべき副作用のため被験薬の投与が中止された。

142 試験コホート 3 において、肺障害の留意すべき副作用は 4.4%（2 例）に発現した。発現した肺障害の留意すべき副作用はいずれも肺臓炎であり、そのうち 1 例が Grade 3 以上であった。肺障害の留意すべき副作用により治験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

142 試験 c ステージにおいて、肺障害の留意すべき副作用は 5.0%（6 例）に発現し、PT は全て肺臓炎であった。発現した肺臓炎の大部分は Grade 1-2 であったが、1 例は Grade 3 以上であった。また、1 例の被験者（Grade 2 の肺臓炎）では、被験薬の投与が中止された。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した肺障害の留意すべき副作用は全て肺臓炎であり、その発現頻度に 3 試験間で顕著な差異は認められなかった。

5） 腎障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、腎障害の留意すべき副作用は、3.5%（7 例）に発現した。発現頻度が最も高かった腎障害の留意すべき副作用は、血中クレアチニン増加 2.0%（4 例）であった。Grade 3 以上の腎障害の留意すべき副作用として腎不全が 1 例に発現した。投与中止に至った腎障害の留意すべき副作用は 2 例に認められ、内訳は自己免疫性腎炎及び腎不全各 1 例であった。

142 試験コホート 3 において、腎障害の留意すべき副作用は 2.2%（1 例）に発現した。Grade 3 以上の腎障害の留意すべき副作用は認められなかったが、本事象（血中クレアチニン増加）により被験薬の投与が中止された。

142 試験 c ステージにおいて、腎障害の留意すべき副作用は 5.0%（6 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の腎障害の留意すべき副作用は認められなかった。腎障害の留意すべき副作用の大部分は Grade 1-2 であったが、1.7%（2 例）の被験者に Grade 4 の急性腎障害が発現し、これら 2 例については、いずれも被験薬の投与が中止された。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した腎障害の留意すべき副作用の種類及び発現頻度は互いに類似しており、87/8HW 試験で

発現した腎障害の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも発現が認められた。

6） 皮膚障害の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、皮膚障害の留意すべき副作用は、34.5%（69 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用は、そう痒症 22.5%（45 例）及び発疹 10.5%（21 例）であった。Grade 3 以上の皮膚障害の留意すべき副作用は、2.5%（5 例）に認められ、内訳は発疹 2 例並びにざ瘡様皮膚炎、皮膚炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例であった。投与中止に至った皮膚障害の留意すべき副作用は 2 例に認められ、PT はいずれも発疹であった。

142 試験コホート 3 において、皮膚障害の留意すべき副作用は 48.9%（22 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用はそう痒症 37.8%（17 例）、発疹 15.6%（7 例）及び斑状丘疹状皮疹 6.7%（3 例）であった。発現した皮膚障害の留意すべき副作用は全て Grade 1-2 であり、皮膚障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された例は認められなかった。

142 試験 c ステージにおいて、皮膚障害の留意すべき副作用は 28.6%（34 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用はそう痒症 16.8%（20 例）及び発疹 10.9%（13 例）であった。発現した皮膚障害の留意すべき副作用の大部分は Grade 1-2 であったが、4.2%（5 例）の被験者に Grade 3 以上の皮膚障害の留意すべき副作用として、そう痒症及び発疹各 1.7%（2 例）並びに全身性皮疹及び乾癬各 0.8%（1 例）が発現した。皮膚障害の留意すべき副作用により被験薬の投与中止に至った例は認められなかった。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した皮膚障害の留意すべき副作用の種類及び発現頻度は互いに概ね類似しており、また 87/8HW 試験で発現した頻度 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも発現が認められた。

7） 過敏症／注入反応の留意すべき有害事象

87/8HW 試験において、過敏症／注入反応の留意すべき副作用は、4.0%（8 例）に発現した。発現頻度が最も高かった過敏症／注入反応の留意すべき副作用は、注入に伴う反応 3.5%（7 例）であった。Grade 3 以上の過敏症／注入反応の留意すべき副作用は認められず、また投与中止に至った過敏症／注入反応の留意すべき副作用も認められなかった。

142 試験コホート 3 において、過敏症／注入反応の留意すべき副作用は 4.4%（2 例）に発現した。過敏症／注入反応の留意すべき副作用は全て Grade 1-2 であり、過敏症／注入反応の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された例は認められなかった。

142 試験 c ステージにおいて、過敏症／注入反応の留意すべき副作用は、3.4%（4 例）に発現した。発現した過敏症／注入反応の留意すべき副作用は全て Grade 1-2 であったが、0.8%（1 例）（Grade 2 の過敏症）については、被験薬の投与が中止された。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージにおいて発現した過敏症／注入反応の留意すべき副作用の種類及び発現頻度は類似しており、また 87/8HW 試験で発現した PT 別過敏症／注入反応の留意すべき副作用は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも発現が認められた。

2.5.5.3.2.6 臨床検査値

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 で Nivo＋Ipi 療法を受けた被験者における臨床検査値の変動をベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）としてシフトテーブル化し、87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージと比較した。なお、臨床検査値の変動の日本人集団での解析については、2.5.5.3.2.5 の冒頭に記載した理由と類似の理由から、本項では全体集団での解析結果のみを示した。また、臨床検査値の変動の解析結果は、添付文書に反映させる必要のある情報を記載するという観点から、87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群のみを解析対象とし結果を叙述した。

1） 臨床検査値全般

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群では、投与期間を通じて、ヘモグロビン（以下、Hb）、AST、ALT、アミラーゼ、リパーゼ及び低ナトリウム血症の検査において 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた。発現した異常値の多くは Grade 1-2 であったが、リパーゼについては、5%以上の被験者（9.7%［10/103 例］）で Grade 3 以上の異常値が認められた。また、ベースラインから 2-Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査値は、リパーゼ 10 例、ALT 8 例、AST 及び低ナトリウム血症各 7 例、クレアチニン 6 例、リンパ球数、総ビリルビン及びアミラーゼ各 4 例、ALP 及び Hb 各 3 例、好中球数、高カリウム血症及び低カリウム血症各 2 例並びに血小板数及び低カルシウム血症各 1 例であった。

142 試験コホート 3 では、投与期間を通じて Hb、リンパ球数、ALP、AST、ALT、クレアチニン、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低カルシウム血症の検査において 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた。発現した異常値の多くは Grade 1-2 であったが、Hb 11.4%（5/44 例）並びに AST 及び高カリウム血症各 6.8%（3/44 例）については、5%以上の

被験者で Grade 3 以上の異常値が認められた。また、ベースラインから 2-Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査値は、Hb 4 例、AST 及び高カリウム血症各 3 例、ALT 及び高マグネシウム血症 2 例並びに血小板数、白血球数、リンパ球数、ALP、総ビリルビン、クレアチニン、低ナトリウム血症及び低カリウム血症各 1 例であった。

142 試験 c ステージでは、投与期間を通じて Hb、AST、ALT 及びリパーゼの検査において 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた。発現した異常値の多くは Grade 1-2 であったが、AST12.3%（14/114 例）、ALT11.4%（13/114 例）及びリパーゼ 11.6%（13/112 例）については、5%以上の被験者で Grade 3 以上の異常値が認められた。また、ベースラインから 2-Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査値は AST 14 例、ALT 及びリパーゼ 13 例、低ナトリウム及び総ビリルビン 6 例、Hb 及びクレアチニン 4 例、血小板数 1 例、リンパ球数、ALP 及びアミラーゼ 3 例、低カリウム 2 例及び高カリウム 1 例であった。

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群でシフトテーブルによる評価において検査値異常が認められた検査項目及びその発現頻度を 142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージと比較した。その結果、87/8HW 試験において 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた 6 項目のうち、Hb、AST 及び ALT については 142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた。また、87/8HW 試験において、ベースラインから 2-Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった臨床検査値異常が認められた検査項目のほとんどが、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでも同様に認められた。［2.7.4.3.1］

臨床検査値異常については、肝機能及び甲状腺機能に関連する検査値の異常の有無を検討し、薬剤性肝障害や自己免疫性甲状腺機能障害の可能性について評価した。

2） 肝機能検査

87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージの Nivo + Ipi 群において、Hy's law 基準に従って薬剤性肝障害と判定される検査値異常が各 6 例（3.1%, N = 195）、2 例（4.5%, N = 44）及び 2 例（1.8%, N = 114）に認められたが、関連する有害事象の発現状況から、いずれの被験者についても薬剤性肝機能障害に該当する可能性は極めて低いと考えられた。［2.7.4.3.1.1］

3） 甲状腺機能検査

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群において、甲状腺刺激ホルモン（以下、TSH）> 基準値上限（ULN）かつ 1 時点以上において遊離トリヨードサイロニン（free T3）又は遊離サイロキシン（free T4）< 基準値下限（LLN）を示した被験者は 13.7%（25 例）、また TSH＜LLN かつ

1 時点以上において free T3 又は free T4 > ULN を示した被験者は 17.0%（31 例）に認められた。しかし、留意すべき副作用として報告された甲状腺障害の大部分は Grade 1 又は 2（45/48 例）であり、適切に対処することで管理可能であった。［2.7.4.3.1.2］

142 試験コホート 3 においても上記と同一の検査値異常を示した被験者は、各 27.3%（12 例）及び 20.5%（9 例）、142 試験 c ステージでは、各 20.5%（23 例）及び 23.2%（26 例）に認められたが、留意すべき副作用として報告された甲状腺機能異常の大部分は Grade 1 又は 2 であり、適切に対処することで管理可能であった。［2.7.4.3.1.2］

以上より、87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージで Nivo + Ipi 療法を受けた被験者において、いずれの試験でも甲状腺機能検査値の異常から、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の発現が懸念された。しかしながら、これらの検査値異常については、その発現を早期に確認し、必要に応じて適切に介入治療を施すことにより管理可能であった。

2.5.5.3.2.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 では、バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）及び安全性に関連する他の観察項目として ECOG PS 及び妊娠検査などについてモニタリングし、これらの観察項目について臨床的に問題となる変動あるいは変化が認められた場合は有害事象として報告された。これら観察項目において、いずれの試験においても Nivo + Ipi 療法による安全性上の問題を示唆する結果は得られていない。142 試験 c ステージにおいても、これらの観察項目において臨床上問題となる所見は報告されなかった。

2.5.5.3.2.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において、性別、人種、年齢、地域及び PD-L1 発現状況による部分集団解析を行い、その結果を 142 試験 c ステージの結果と併せて、層別因子の安全性に及ぼす影響を考察した。

87/8HW 試験では、全体的には各層別因子による部分集団において有害事象及び副作用の発現頻度に顕著な差異は認められなかった。年齢、人種及び地域における部分集団解析において、それぞれ年齢が ≥ 75 歳（≥ 75 歳かつ < 85 歳及び ≥ 85 歳）、人種が白人及びその他（白人・黒人・アジア人以外）並びに地域が米国、カナダ又は欧州であった被験者で Grade 3 以上の有害事象の発現頻度が、最も低かった部分集団に比べ 10%超高かったが（［5.3.5.1-1 Table 8.2.1.1-1］）、副作用の解析では、年齢が ≥ 85 歳の部分集団のみが他の部分集団に比べて 10%超高かった（［5.3.5.1-1 Table 8.2.1.1-2］）。ただし、年齢が≥ 85 歳であった被験者は 2 例のみであったことから、結果の解釈には注意を要する。日本人集団では、全体集団での解析結果とは異なり、性別及び年齢別部分集団において、全有害事象及び副作用のいず

れにおいても、発現頻度に 10%超の差異が認められた。［2.7.4.5.1.1］その原因として、各部分集団の例数が限定的であったことが考えられ、全有害事象及び副作用の発現頻度から、全体集団と同様に、層別因子は安全性プロファイルに顕著な影響を及ぼさないと判断した。

142 試験コホート 3 では、性別による部分集団解析において、副作用全体（男性>女性）及び Grade 3 以上の副作用の発現率（男性<女性）に数値上 20%超の差異が認められたが、性別による副作用の発現に一定の方向性は認められなかった。年齢、地域及び PD-L1 発現状況（カットオフ値：1%及び 5%）による部分集団解析では顕著な差異は認められなかった。したがって、いずれの層別因子も安全性プロファイルに影響を与えるものではないと判断した。

142 試験 c ステージでは、人種及び地域による部分集団解析において、副作用の発現頻度に数値上 20%以上の差異が認められたが、各部分集団に含まれる被験者数は少なく、結果の解釈には限界があり、層別因子は安全性プロファイルに影響を与えるものではないと判断した。

2.5.5.3.2.9 MSI-High を有する 1L の CRC における Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルのまとめ

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群と Chemo 群との安全性プロファイルの比較において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用の発現頻度に両群間で顕著な差異は認められなかったが、Nivo + Ipi 群における Grade 3 以上の副作用を含むその他の副作用の発現頻度は Chemo 群と比較して数値上低く、Nivo + Ipi 療法において良好な安全性が認められた。

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において、Nivo + Ipi 療法に伴う被験薬の毒性に起因する死亡例は認められたものの、その発現頻度は既承認情報と同程度であり、Grade 3 以上の副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現頻度についても、既承認情報と同程度又は数値上低い結果であった。［2.7.4.2.1.1］また、Nivo + Ipi 療法において発現した留意すべき副作用についても、その多くは Grade 1-2 であり、早期に診断及び適切な治療を行うことで軽快又は回復し、全体的に管理可能な安全性プロファイルであった。また、これまでに承認された各種がん腫における Nivo + Ipi 療法と比較して、MSI-High を有する 1L の CRC において特に注意を要することが懸念される新たな安全性上のリスクは認められなかった。

以上の結果から、MSI-High を有する 1L の CRC の治療として、Nivo + Ipi 療法は忍容で管理可能であると判断した。

2.5.5.4 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象の可能性のリスク

Nivo の重大な過量投与の報告はない。なお、Nivo は国内第I相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。（既提出資料、eCTD 受付番号：251209002）及び［2.7.4.5.4］

Nivo 及び Ipi の薬物乱用の報告はない。また、両剤はがん化学療法に十分な知識及び経験を有する医師が患者に静脈内投与する薬剤であることから、薬物乱用の可能性は極めて低い。

Ipi の最大耐量は確認されていない。臨床試験では最大 20 mg/kg が投与されたが、明らかな毒性所見は認められなかった。

Nivo 及び Ipi のいずれについても離脱症状又は反跳現象の報告はない。

2.5.5.5 市販後データ

2.5.5.5.1 Nivo

日本における Nivo の使用患者数は、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認日）から 2023 年 9 月 30 日までで [redacted] 例と推計された（臨床試験等に登録された患者を除外）。日本以外の全世界における Nivo の使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認日）から 2023 年 9 月 30 日までで [redacted] 例と推定された（臨床試験等に登録された患者を除外）。以上より、日本を含む全世界における Nivo の使用患者数は [redacted] 例と推定された。

市販後の統合情報源を統合したところ、2023 年 7 月 4 日から 2024 年 1 月 3 日までの 6 カ月間の調査期間中に、重篤な副作用として 14,946 件及び非重篤な副作用として 10,113 件、合計 25,059 件の報告を入手した。重篤な副作用のうち、10,592 件は規制当局、自発報告及び文献情報から入手し、4,354 件を非介入市販後試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）から入手した。非重篤な副作用（10,113 件）については、規制当局、自発報告及び文献情報から入手した。

市販後の情報源を通じて、市販後に報告された副作用の累積（2024 年 1 月 3 日まで）は 209,522 件（重篤な副作用 137,888 件及び非重篤な副作用 71,634 件）であった。重篤な副作用のうち、90,818 件は規制当局、自発報告及び文献情報から、残り 47,070 件については非介入市販後試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）から入手した。非重篤な副作用（71,634 件）については、規制当局、自発報告及び文献情報源から入手した。

2.5.5.5.2 Ipi

日本における Ipi の使用患者数について、2015 年 7 月 3 日（日本での製造販売承認日）から 2017 年 2 月 28 日までの特定使用成績調査の登録患者数は [redacted] 例であった。日本を含む全

世界における Ipi の使用患者数は、2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）から 2023 年 12 月 31 日までで [redacted] 例と推定される。

2023 年 3 月 25 日から 2024 年 3 月 24 日までの調査期間データで、副作用は 19,701 件（重篤な副作用：12,784 件、非重篤な副作用：6,917 件）が報告された。重篤な副作用のうち 9,820 件は自発報告、文献情報及び規制当局からの情報、2,964 件は市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）からの情報であった。非重篤な副作用は全て自発報告、文献情報及び規制当局からの情報であった。

2024 年 3 月 24 日までの累積データで、副作用は 93,470 件（重篤な副作用：63,149 件、非重篤な副作用：30,321 件）報告され、重篤な副作用のうち 44,363 件が自発報告、文献情報及び規制当局からの情報、18,786 件が市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源からの情報であった。非重篤な副作用は全て自発報告、文献情報及び規制当局からの情報であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

CRC とは、結腸又は直腸に原発性に発生したがんである。結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸及び S 状結腸からなり、直腸は直腸 S 状部、上部直腸及び下部直腸からなる [4]。

日本における CRC の年間死亡者数は 60,473 人（2022 年）、年間罹患者数は 145,756 人（2022 年）、性別ごとの罹患者数は男性で 80,435 人、女性で 65,321 人と報告されており、がんの中で男性では 4 番目に、女性では 2 番目に多く、国内で最も罹患者数の多いがんである [5]。

CRC において MSI-High は、ミスマッチ修復酵素の遺伝子変異を原因とする遺伝性疾患であるリンチ症候群に伴う CRC や、*MLH1* 遺伝子の後天的な異常メチル化を原因とする CRC において認められる [6]。日本人の治癒切除不能な CRC 患者に占める MSI-High の割合は 3.78%との報告があり [20]、その患者数は非常に少ない。

MSI-High を有するがん患者では、体細胞変異数の増加に伴い、免疫原性の高いネオアンチゲンが多くなることが確認されている [28]。ネオアンチゲンの増加により、がん微小環境において CD8 陽性 T 細胞などの免疫細胞が集積するが [28]~[30]、MSI-High を有するがん患者におけるがん微小環境ではがん免疫による排除から逃れるメカニズムとして種々の免疫チェックポイント分子（PD-1 及び CTLA-4 など）が腫瘍内浸潤リンパ球に発現していることが確認されている [30] [31]。このように、MSI-High を有するがんには免疫チェックポイント

阻害薬の標的疾患となり得ることを支持する科学的背景があり、MSI-High を有する CRC に対して免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できると考えた。

2.5.6.1.2 現行の治療

CRC の主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線治療がある。原則として治癒を目指す治療が行われ、完全切除が可能であれば積極的に切除が考慮される。一方で、治癒切除不能な進行・再発の CRC については、腫瘍増大を遅らせることによる延命と症状コントロールを目的として、薬物療法が適用される[21)]。

2.5.1.2 に記載のとおり、国内外の治療ガイドライン[21) ~23)]に記載されている CRC の治療は概ね同様である。1L の開始前に MSI-High を判定する検査が推奨されており、検査の結果 MSI-High に該当した場合は、1L として免疫チェックポイント阻害薬の使用が推奨されている。なお、国内のガイドラインで 1L の MSI-High を有する CRC に対して推奨されているのはペムブロリズマブのみである。1L で免疫チェックポイント阻害薬が使用された場合は、2L として MSI-High を有さない CRC と同様の治療である FOLFOX、CAPOX 又は FOLFIRI 療法などのフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤に VEGF 又は EGFR に対する分子標的治療薬を加えた併用療法が推奨されている。ただし、1L として免疫チェックポイント阻害薬が使用されていない、かつ MSI-High を有する CRC 患者に対しては、2L 以降でペムブロリズマブ、Nivo 単剤療法又は Nivo + Ipi 療法が推奨されている。

2.5.1.2 に記載のとおり、87/8HW 試験の開始時は CRC において FOLFOX 又は FOLFIRI に抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ又は抗 EGFR 抗体であるセツキシマブを加えた併用療法が標準治療とされていた[24) 25)]。一方で、MSI-High を有する CRC に対するこれらの化学療法の治療効果は乏しく[6) 17)]、より高い有効性が期待できる治療薬の開発が求められていた。その後、87/8HW 試験の試験期間中に、KEYNOTE-177 試験の結果に基づきペムブロリズマブが承認され、現在、国内では 1L の治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対してペムブロリズマブが推奨されている。しかし、KEYNOTE-177 試験において、主要評価項目の一つである OS については、化学療法と比較してペムブロリズマブで延長する傾向が示されたものの、統計学的な有意差は認められなかった[26) 41)]。また、PFS の中央値は 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）であり[26)]、半数近くが治療開始後 1 年程度で増悪することから治療効果として十分とは言えず、腫瘍増大を遅らせることによる延命と症状コントロールを目的とした当該疾患の治療として、より高い有効性が期待できる新たな治療薬が必要であると考える。

2.5.6.2 ベネフィット

MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi の有効性

1L の MSI-High を有する CRC を対象とした 87/8HW 試験の IA において、主要評価項目である PFS（BICR 判定）の中央値は Nivo + Ipi 群で未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び Chemo 群で 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の PFS の HR は 0.21（97.91% CI［0.13, 0.35］）であり、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の優越性が検証された。

1L の MSI-High を有する CRC を対象とした 142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群において、主要評価項目である ORR（医師判定）は 71.1%（32/45 例、95%CI［55.7, 83.6］）であり、BOR は、CR が 8/45 例（17.8%）、PR が 24/45 例（53.3%）であった。また、奏効が確定した 32 例において、DOR（医師判定）の中央値は未達であり、奏効した患者の 89.2%（95% CI［70.1, 96.4］）で奏効が 24 カ月以上持続していた。PFS（医師判定）の中央値は未達であり、12、24 及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 76.7%（95% CI［61.0, 86.8］）、71.2%（95% CI［54.8, 82.6］）及び 64.7%（95% CI［47.2, 77.6］）であった。副次評価項目である ORR（BICR 判定）は 62.2%（28/45 例、95% CI［46.5, 76.2］）であり、BOR は、CR が 11/45 例（24.4%）、PR が 17/45 例（37.8%）であった。奏効が確認された 28 例において DOR（BICR 判定）の中央値は未達であり、奏効した患者の 84.0%（95% CI［62.7, 93.7］）で奏効が 24 カ月以上持続していた。PFS（BICR 判定）の中央値は未達であり、12、24 及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 74.2%（95% CI［58.3, 84.8］）、63.0%（95% CI［46.0, 75.9］）及び 59.7%（95% CI［42.4, 73.3］）であった。OS の中央値は未達であり、12、24 及び 36 カ月時点における全生存率は、各 84.1%（95% CI［69.5, 92.1］）、79.4%（95% CI［64.1, 88.7］）及び 72.3%（95% CI［56.4, 83.2］）であった。

MSI-High を有する日本人 CRC に対する Nivo + Ipi の有効性

［2.7.3.3.2］に記載のとおり、87/8HW 試験における Nivo + Ipi 療法の有効性に関して、MSI-High を有する CRC の全体集団と日本人集団との間で明確な差異が認められなかったことから、Nivo + Ipi 療法は MSI-High を有する CRC の日本人患者においても有効であると判断した。

87/8HW 試験の治験実施計画書改訂の影響

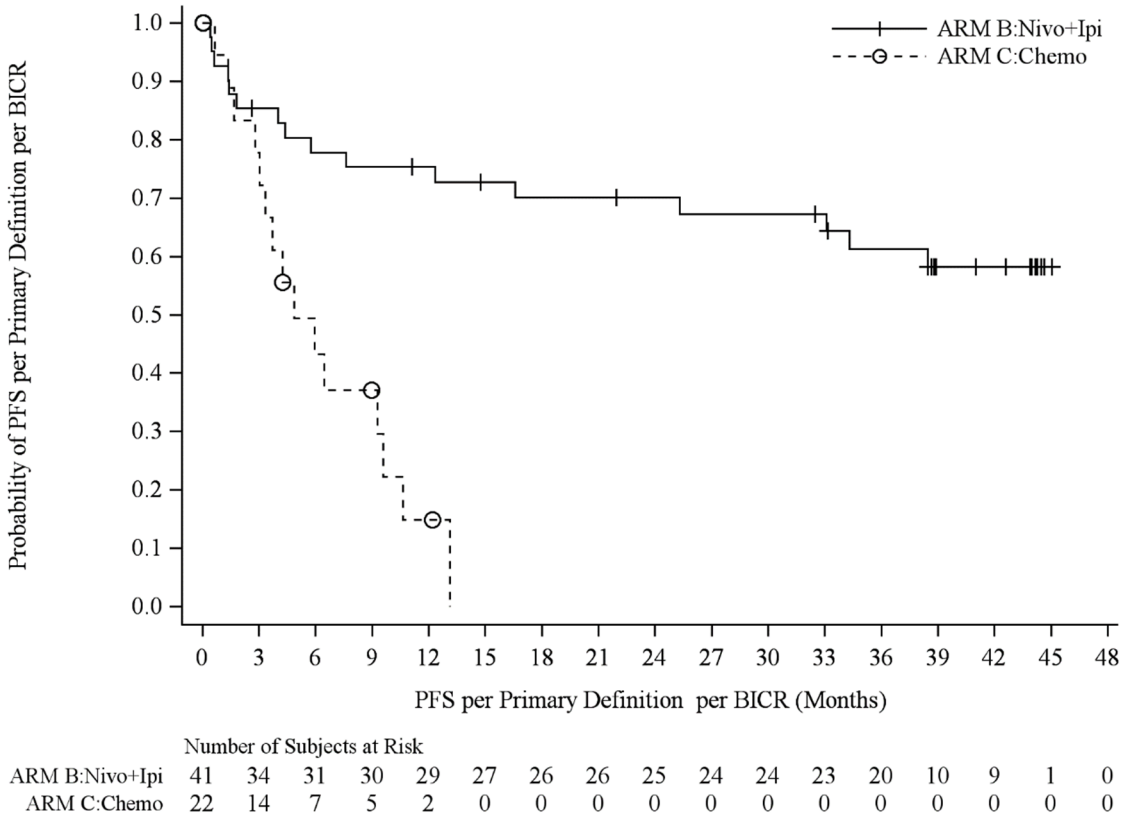
［2.7.3.1.2.2］に記載のとおり、治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）において、主要評価項目として、1L の被験者における Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の PFS の比較を追加した。1L の Nivo+Ipi 群及び Chemo 群の被験者登録完了前であったが、試験開始後に行われた解析計画の変更であり、Nivo + Ipi 群の有効性評価に及ぼす影響について評価

するため、治験実施計画書改訂第 4 版への変更前及び変更後に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の結果をそれぞれ図 2.5.6.2-1 及び図 2.5.6.2-2 に示した。

治験実施計画書改訂第 4 版への変更前及び変更後に登録された 1L の患者集団のうち、有効性評価の対象集団である中央検査で MSI-High と判定された被験者数は Nivo + Ipi 群で各 41 例及び 130 例、Chemo 群で各 22 例及び 62 例であり、Nivo + Ipi 群での観察期間（無作為割付日からカットオフ日までの期間）の中央値は各 43.79 カ月（最短, 最長：38.9, 48.4）及び 25.74 カ月（最短, 最長：6.1, 38.3）、Chemo 群での観察期間の中央値は各 43.32 カ月（最短, 最長：38.9, 47.7）及び 26.32 カ月（最短, 最長：7.0, 38.2）であった。Nivo + Ipi 群での PFS（BICR 判定）の中央値は各未達（95% CI［33.08, N.A.］）及び未達（95% CI［N.A., N.A.］）、Chemo 群での PFS（BICR 判定）の中央値は各 4.86 カ月（95% CI［3.02, 9.59］）及び 6.21 カ月（95% CI［4.40, 9.00］）であり、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の PFS（BICR 判定）の HR は各 0.20（95% CI［0.09, 0.45］）及び 0.22（95% CI［0.13, 0.36］）であった。

以上より、治験実施計画書改訂第 4 版への変更前及び変更後に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の中央値は、Nivo + Ipi 群及び化学療法群のいずれにおいても同様の結果であった。また、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の PFS（BICR 判定）の HR についても同様の結果であり、かついずれにおいても 1 を大きく下回っていた。治験実施計画書改訂前後の解析であり、観察期間が異なるため考察に注意が必要であるが、治験実施計画書改訂第 4 版への変更が、Nivo + Ipi 投与の有効性評価に及ぼす影響はないと考える。

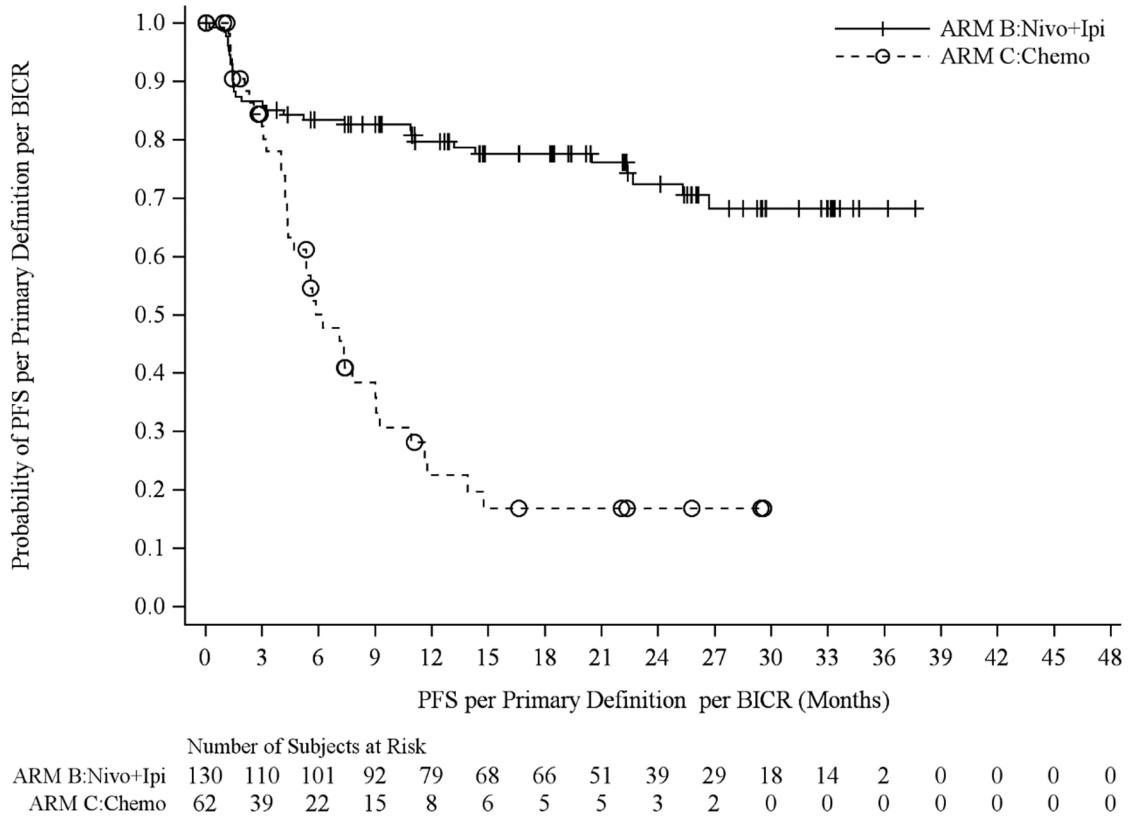
図 2.5.6.2-1　治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）への変更前（改訂日含む）に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線



ARM B:Nivo+Ipi (events(%):16/41(39.0)), median and 95% CI:N.A. (33.08, N.A.)
ARM C:Chemo (events(%):15/22(68.2)), median and 95% CI:4.86 (3.02, 9.59)
ARM B:Nivo+Ipi vs ARM C:Chemo hazard ratio (95% CI): 0.20 (0.09, 0.45)

Stratified Cox proportional hazard model by tumor sidedness (left vs. right) as entered into IRT.
Symbols represent censored observations.

図 2.5.6.2-2　治験実施計画書改訂第 4 版（2020 年 7 月 17 日付け）への変更後に登録された 1L の患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線



ARM B:Nivo+Ipi (events(%):32/130(24.6)), median and 95% CI:N.A. (N.A., N.A.)
ARM C:Chemo (events(%):37/62(59.7)), median and 95% CI:6.21 (4.40, 9.00)
ARM B:Nivo+Ipi vs ARM C:Chemo hazard ratio (95% CI): 0.22 (0.13, 0.36)

Stratified Cox proportional hazard model by tumor sidedness (left vs. right) as entered into IRT.
Symbols represent censored observations.

Ipi 併用の意義

2.5.1.1 及び 2.5.1.3 に記載のとおり、MSI-High を有するがんにおいては、PD-1 や CTLA-4 などの免疫チェックポイント分子を発現していることから、Nivo は PD-1 と PD-L1 との相互作用を阻害することによって免疫の活性化による抗腫瘍効果を発揮することが期待され、Ipi は抗 PD-1 抗体と異なる作用機序によってがん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を促進して抗腫瘍効果を発揮することが期待される。［既提出資料、eCTD 受付番号：311016001］に記載のとおり、実際に、2L 以降の MSI-High を有する CRC を対象として Nivo + Ipi を投与した 142 試験 c ステージ、並びに Nivo 単剤を投与した m ステージの比較において、Nivo + Ipi 群の ORR（BICR 判定）（48.7%、95% CI［39.5, 58.1］）は Nivo 群の ORR（BICR 判定）（27.0%、95% CI［17.4, 38.6］）を数値上上回っていた。142 試験 c ステージの Nivo + Ipi 群の PFS（BICR 判定）の中央値は IA 時において未達（95% CI［N.A., N.A.］）であるものの、IA において 36.0 カ月（95% CI［27.9, N.A.］）であり、142 試験 m ステージの Nivo 群の PFS（BICR 判定）の中央値 7.59 カ月（95% CI［3.02, N.A.］）を数値上上回っていた。以上を踏まえ、Nivo + Ipi 療法は Nivo 単剤療法よりも高い有効性が期待できると考える。

他方、142 試験 m ステージの Nivo 単剤療法群の有効性を、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びイリノテカンの何れかの治療歴のある MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対するペムブロリズマブの結果（KEYNOTE-164 試験のコホート B）[47] と比較すると、Nivo 単剤療法とペムブロリズマブの ORR（BICR 判定）はそれぞれ 27.0%及び 32%とほぼ同様である。また、PFS（BICR 判定）の中央値は Nivo 単剤療法が 7.6 カ月、ペムブロリズマブが 4.1 カ月であり、OS の中央値はいずれも未達であるが 12 カ月時点の全生存率は、Nivo 単剤療法が 73.8%、ペムブロリズマブが 76%と大きく異ならない結果であった。試験間比較でありその解釈に限界はあるものの、治療歴のある MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対する Nivo 単剤療法、及び同じ作用機序を有する抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブの有効性が同程度であることを踏まえると、1L の MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対する Nivo 単剤療法の有効性はペムブロリズマブと大きく異ならないことが推察される。以上より、2.5.1.1 に記載したとおり、1L の MSI-High 又は dMMR を有する CRC に対して抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブよりも Nivo + Ipi 療法が高い有効性を示したことは、Nivo + Ipi 療法は抗 PD-1 抗体である Nivo と抗 CTLA-4 抗体である Ipi を併用投与することによる抗腫瘍効果の発揮及び増強という点で合理的であるという考えを間接的に支持するものと考える。

MSI-High を有する CRC に対して使用可能な治療法との有効性の比較

2.5.4.3.2 に記載のとおり、87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群と同じ 1L の MSI-High を有する CRC を対象とした KEYNOTE-177 試験のペムブロリズマブ群との比較において、Nivo + Ipi 群における PFS の中央値は未達（95% CI［38.44, N.A.］）であるものの、Nivo + Ipi 群の 95% CI の下限値はペムブロリズマブ群の PFS の中央値 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）[26] の 95% CI の上限値を数値上上回っていた。また、87/8HW 試験において Chemo 群に対する Nivo + Ipi 療法群の PFS（BICR 判定）の HR は 0.21（95%CI［0.14, 0.32］）であり、KEYNOTE-177 試験における Chemo 群に対するペムブロリズマブ群の HR 0.60（95%CI［0.45, 0.80］）と比較して、数値上極めて良好であった。87/8HW 試験の Nivo + Ipi 療法群の無増悪生存率（BICR 判定）は 12 カ月及び 24 カ月時点でそれぞれ 78.69%（95%CI［71.57, 84.22］）及び 72.43%（95%CI［64.28, 79.02］）であり、KEYNOTE-177 試験におけるペムブロリズマブ群の 12 カ月及び 24 カ月時点の無増悪生存率（BICR 判定）55.3%（95%CI［47.0, 62.9］）及び 48.3%（95%CI［39.9, 56.2］）を数値上、大きく上回っていた。

また、1L の MSI-High を有する CRC を対象とした 142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群と KEYNOTE-177 試験のペムブロリズマブ群の比較において、Nivo＋Ipi 群の ORR（BICR 判定）（62.2%、95% CI［46.5, 76.2］）は、ペムブロリズマブ群の ORR（BICR 判定）（43.8%、95%CI［35.8, 52.0］）を数値上上回っていた。36 カ月時点の全生存率は Nivo + Ipi 群において 72.3%（95%CI［56.4, 83.2］）であり、ペムブロリズマブ群の 61.4%（95%CI［53.2, 68.6］）を 10%以上上回っていた。

したがって、MSI-High を有する CRC に対して、Nivo＋Ipi 療法は既承認の標準治療である抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブ単剤療法よりも高い有効性が期待できると考える。

MSI-High を有する CRC を対象とした 87/8HW 試験において、Nivo＋Ipi 療法と試験開始当時の標準治療である化学療法との比較において PFS を有意に延長することが検証された。また、既報告の試験成績との比較検討には限界があるものの、上述したとおり、MSI-High を有する CRC を対象とした 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において、Nivo + Ipi 療法による抗腫瘍効果は標準治療であるペムブロリズマブ単剤療法を数値上上回り、Nivo + Ipi 療法は既存治療であるペムブロリズマブと比較して著しく高い有効性が期待できると考える。MSI-High を有するがんにおいては、PD-1 や CTLA-4 などの免疫チェックポイント分子を発現していることから、MSI-High を有する CRC に対して作用機序の異なる 2 つの免疫チェックポイント阻害薬を併用する Nivo＋Ipi 療法が抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブ単剤療法と比較して著しく高い有効性を示すことは合理的であると考える。

2.5.6.3 リスク

2.5.5.3 に記載のとおり、87/8HW 試験において、Nivo＋Ipi 群（200 例）及び Chemo 群（88 例）の有害事象は各 98.5%（197 例）及び 97.7%（86 例）に、副作用は各 80.0%（160 例）及び 94.3%（83 例）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は各 52.0%（104 例）及び 68.2%（60 例）に、Grade 3 以上の副作用は各 23.0%（46 例）及び 47.7%（42 例）に発現した。投与中止に至った有害事象は各 20.0%（40 例）及び 39.8%（35 例）に、投与中止に至った副作用は各 16.5%（33 例）及び 31.8%（28 例）に発現した。死亡に至った有害事象は各 6.0%（12 例）及び 2.3%（2 例）に、死亡に至った副作用は各 0.5%（1 例）及び 0%（0 例）に認められた。IA のデータベースロック時点までに Nivo + Ipi 群及び Chemo 群において各 22.0%（44 例）及び 42.0%（37 例）が死亡し、うち各 2 例及び 1 例は被験薬との因果関係が否定できないと判定された。Nivo + Ipi 群において死亡の原因となった副作用は心筋炎及び肺臓炎であった。Chemo 群において死亡の原因となった副作用は急性心筋炎であった。

以上、Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較において、死亡に至った有害事象及び副作用の発現率は両群間で顕著な差異は認められなかったが、その他の各有害事象及び副作用の発現率は Nivo＋Ipi 群において数値上低く、Nivo＋Ipi 群の良好な安全性が確認された。

MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法と既承認のペムブロリズマブとの安全性の結果について表 2.5.6.3-1 に示した。試験間比較のため結果の解釈には限界があるものの、有害事象発現率は 87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群で 98.5%、142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群で 100.0%及びペムブロリズマブ群で 97.4%、副作用発現率は 87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群で 80.0%、142 試験コホート 3 の Nivo＋Ipi 群で 80.0%及びペムブロリズマブ群で 79.7%であり、Nivo + Ipi 群とペムブロリズマブ群との間に大きな差異は認められなかった。同様に、Grade 3 以上の有害事象発現率は 87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群で 52.0%、142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群で 53.3%及びペムブロリズマブ群で 56.2%、Grade 3 以上の副作用発現率は 87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群で 23.0%、142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群で 20.0%及びペムブロリズマブ群で 21.6%であり、Nivo + Ipi 群とペムブロリズマブ群との間に大きな差異は認められなかった。投与中止に至った有害事象発現率は 87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群で 20.0%、142 試験コホート 3 の Nivo＋Ipi 群で 31.1%及びペムブロリズマブ群で 13.7%であり、投与中止に至った有害事象発現率はペムブロリズマブ群と比較して Nivo＋Ipi 群で数値上高かった。

表 2.5.6.3-1　87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び KEYNOTE-177 試験における安全性の結果

	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 療法 （n=200） n (%)	142 試験コホート 3 Nivo + Ipi 療法 （n=45） n (%)	KEYNOTE-177 試験 ペムブロリズマブ 単剤療法 [26)] （n=153） n (%)
有害事象	197（98.5）	45（100.0）	149（97.4）
Grade 3 以上の有害事象	104（52.0）	24（53.3）	86（56.2）
重篤な有害事象	91（45.5）	19（42.2）	—
投与中止に至った有害事象	40（20.0）	14（31.1）	21（13.7）
休薬／減量に至った有害事象	98（49.9）	26（57.8）	—
死亡に至った有害事象	12（6.0）	4（8.9）	—
副作用	160（80.0）	36（80.0）	122（79.7）
Grade 3 以上の副作用	46（23.0）	9（20.0）	33（21.6）
重篤な副作用	38（19.0）	7（15.6）	—
投与中止に至った副作用	33（16.5）	7（15.6）	—
休薬／減量に至った副作用	56（28.0）	15（33.3）	—
死亡に至った副作用	1（0.5）	1（2.2）	—

有害事象及び副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象として集計した。死亡については、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の死亡を集計した。なお、死亡に至った有害事象及び死亡に至った副作用は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し、最終投与後 30 日以降に転帰が死亡となった事象を含めて集計した。なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に集積されたデータは除いた。

一方、87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 とこれまでの Nivo +Ipi 療法を受けた MSI-High を有する CRC の一変申請に利用した臨床試験の併合集計結果と比較しても、87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において新たに懸念される副作用は認められず、既承認の適応がん腫と MSI-High を有する CRC における Nivo + Ipi 療法の安全性に臨床上問題となる差異はなかった［2.7.4.2］。すなわち、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC における Nivo + Ipi 療法のリスクは、既承認の適応がん腫で認められた Nivo + Ipi 療法のリスクの範囲内と考えられた。したがって、MSI-High を有する CRC における Nivo + Ipi 療法の安全性は、Nivo + Ipi 療法が承認されている他の適応がん腫と同様、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより、管理可能であると判断した。

また、2.5.5.3.2 に示したとおり、Nivo + Ipi 療法の安全性に関して、87/8HW 試験において全体集団と日本人患者との間で明らかな差異が認められなかったことから、MSI-High を有する CRC の日本人患者においても Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルは忍容であると判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

87/8HW 試験における主要評価項目である 1L の MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較において、Chemo 群に対する Nivo + Ipi 群の優越性が検証された。試験間比較のため結果の解釈には限界があるものの、87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群は KEYNOTE-177 試験における抗 PD-1 抗体単剤療法（ペムブロリズマブ）群と比較して、PFS の中央値、12 カ月及び 24 カ月時点の PFS 率並びに HR において数値上上回っており、著しく高い有効性を示した。また、142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群と KEYNOTE-177 試験のペムブロリズマブ群の比較において、Nivo + Ipi 群はペムブロリマブ群の ORR 及び 36 カ月時点の全生存率を数値上上回ったことから、1L の MSI-High を有する CRC に対して Nivo + Ipi 療法は既存治療であるペムブロリズマブよりも高い有効性が期待できると考える。

Nivo + Ipi 療法の安全性について、87/8HW 試験において Chemo 群と比較して良好な安全性が認められた。KEYNOTE-177 試験のペムブロリズマブ単剤療法との比較では 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における Nivo +Ipi 群で投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、有害事象及び副作用並びに Grade 3 以上の有害事象及び副作用に大きな差異は認められなかった。また既承認適応に対する Nivo + Ipi 療法との比較においても 87/8HW 試験における副作用の発現率に高い傾向は認められず、安全性が懸念される新たな副作用も認められなかった。

以上より、1L の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 療法のベネフィットはリスクを上回り、臨床的意義があると考える。当該疾患に対する Nivo + Ipi 療法は、有効性では MSI-High の有無を問わない CRC に対する標準治療である化学療法を上回り、さらに MSI-High を有する CRC に対する標準治療であるペムブロリズマブ単剤療法を上回ると考えられた。安全性では、化学療法と比較して良好な安全性が確認され、Nivo + Ipi 療法の既承認適応におけるリスクや MSI-High を有する CRC に対する既存の標準治療であるペムブロリズマブのリスクを大きく上回るものではなく、安全性プロファイルは忍容であると考えられる。したがって、Nivo + Ipi 療法は、1L の治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する有効かつ安全な新たな治療選択肢になると考えており、実臨床においては、ペムブロリズマブよりも優先して使用されるべきであると考える。

2.5.7 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

2） Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res. 2012;65:9-22.

3） Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA.2010;107:4275-80.

4） 大腸癌研究会．大腸癌取扱い規約第 9 版．2018.

5） Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: https://gco.iarc.fr/en (Accessed on March 12th, 2024).

6） Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS Studies. Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.

7） Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. Carcinogenesis. 2008;29:673-80.

8） Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. Nat Med. 2016;22:1342-50.

9） Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). Int J Oncol. 2015;47:1189-202.

10） Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol. 2002;20:1043-8.

11） Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The Utility of Immunohistochemistry. J Mol Diagn. 2008;10:293-300.

12） Zhu L, Huang Y, Fang X, et al. A Novel and reliable method to detect microsatellite instability in colorectal cancer by next-generation sequencing. J Mol Diagn. 2018;20:225-31.

13） Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. Clin Chem. 2014;60:1192-9.

14） Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 Patients. Cancer Med. 2018;7:746-56.

15） FDA. FDA Summary of safety and effectiveness data: PMA P170019/S029. 2022.

16） Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. Gastroenterology. 2015;148:77-87.

17） Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2009;100:266-73.

18） Kim JY, Shin NR, Kim A, et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. Korean J Pathol. 2013;47:28-35.

19） Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1182-91.

20） Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. Cancer Sci. 2021;112:1105-13.

21） 大腸癌研究会．大腸癌治療ガイドライン医師用 2022 年版．

22） National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2024.

23） National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2024.

24） National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. version 1.2019.

25） National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. version 1.2019.

26） André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2020;383:2207-18.

27） Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. Annu Rev Biochem. 2005;74:681-710.

28） Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med. 2015;372:2509-20.

29） Narayanan S, Kawaguchi T, Yan L, Peng X, Qi Q, Takabe K. Cytolytic activity score to assess anticancer immunity in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25:2323-31.

30） Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget. 2017;9:5652-64.

31） Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. Cancer Discov. 2015;5:43-51.

32） Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36:773-9.

33） Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022;40:161-70.

34） Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357: 409-13.

35） 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). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry. December 2018.

36） Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. Ann Oncol. 2013;24:186-92.

37） 中外製薬株式会社. 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）.

38） 武田薬品工業株式会社. 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）.

39） MSD 株式会社. 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）.

40） Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab + low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update. ASCO, 2019 (suppl; poster 3521).

41） Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. 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. Lancet Oncol. 2022;23:659-70.

42） Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26:2013-9.

43） Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, el al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:143-52.

44） Maughan TS, Adams RA, Smith CG, el al. 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. Lancet. 2011;377:2103-14

45） Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:135-42.

46） Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2009;360:563-72.

47） Le DT, Diaz LA, Kim TW, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. Eur J Cancer. 2023;186:185-95