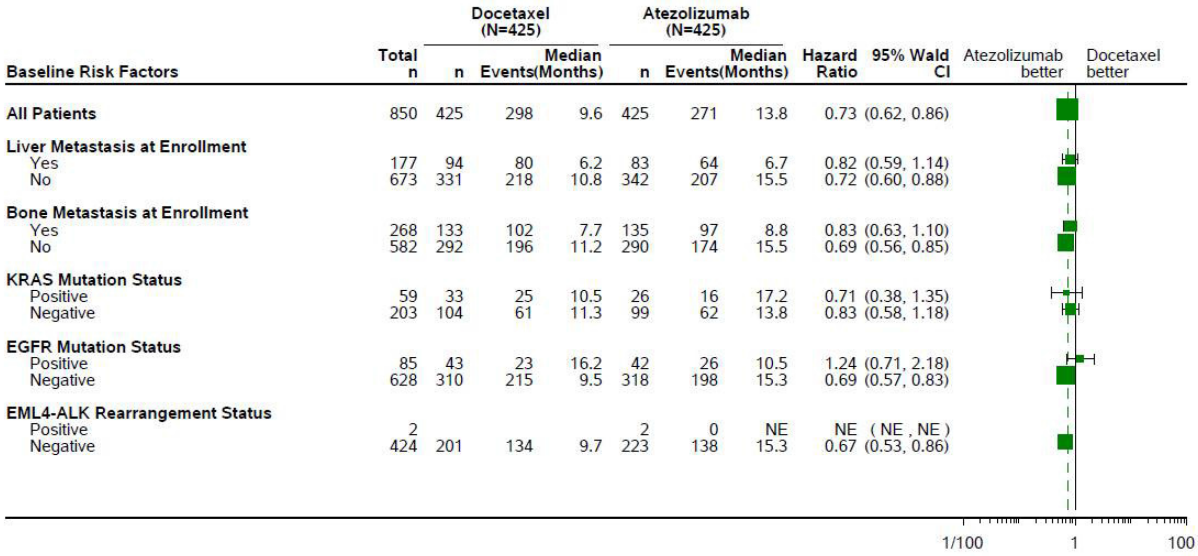
**Forest plot - Subgroup Analysis of Duration, Overall Survival**
**First 850 Randomized Intent-to-Treat Patients**
**Protocol: GO28915 (Data Cut: 7JUL2016)**




NE= Not estimable; Median survival was estimated from Kaplan-Meier method. Unstratified hazard ratio relative to Docetaxel and 95% CI for the hazard ratio were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients. The diameter of a square is proportional to the square root of the total number of events. Randomized treatments are displayed.
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/g_fstg02.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/reports/g_fstg02_IT850_pg3_os.pdf 24SEP2016 17:56

［5.3.5.1-1 Figure 20を再掲］

(2) POPLAR 試験

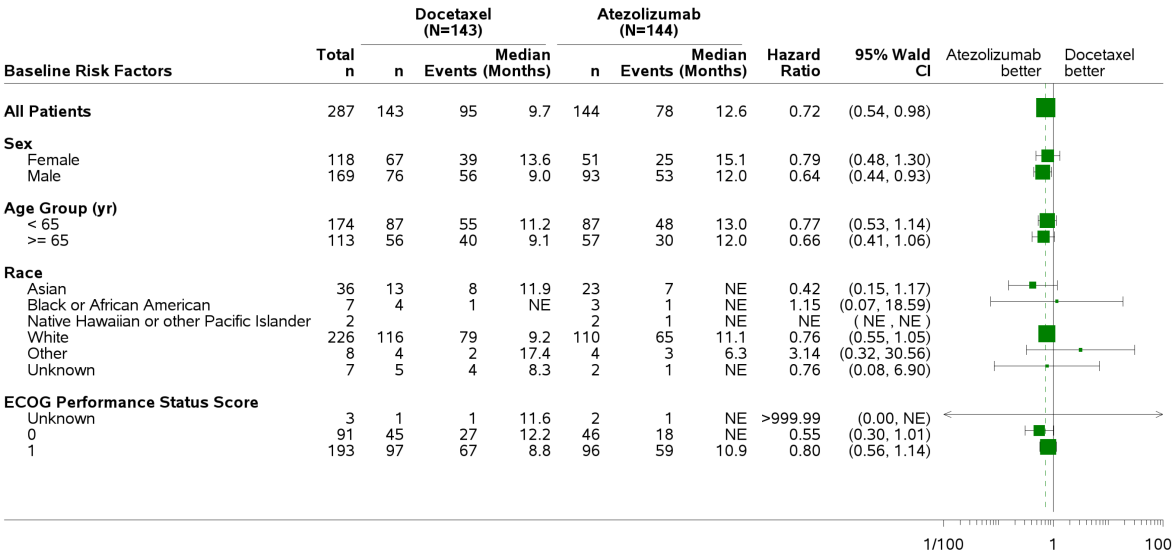
POPLAR 試験の OS の部分集団解析を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3.3.4-2に示す。

一部の部分集団では被験者数が限られていたが，大部分の部分集団で本剤の一貫した治療効果が示された。

## 図 2.7.3.3.3.4-2 OS の部分集団解析（POPLAR 試験）

**Forest plot - Subgroup Analysis of Duration, Overall Survival, Page 1 of 7**
**Intent-to-Treat Patients**
**Protocol: GO28753 (Data Cut: 8May2015)**

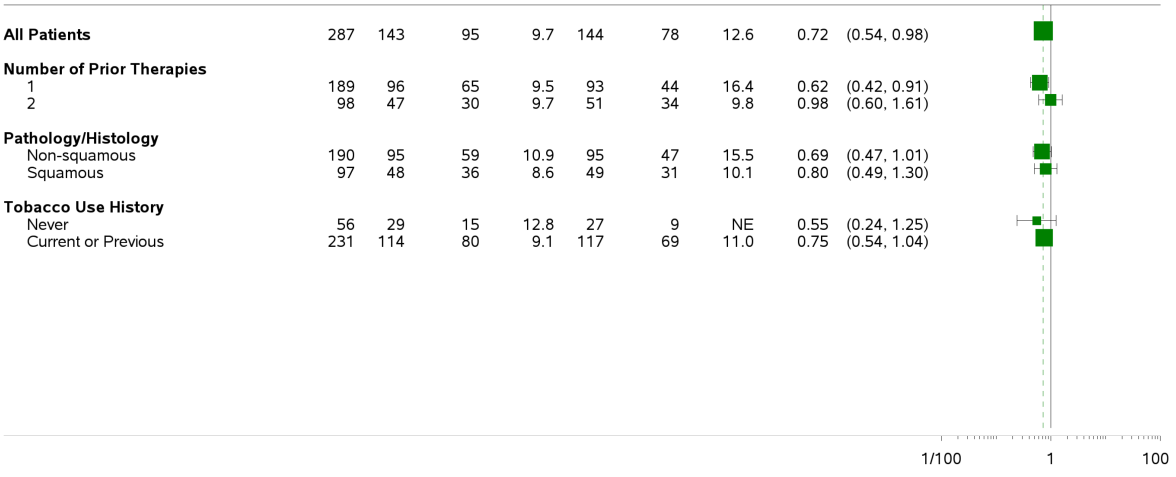
| Baseline Risk Factors | Total n | Docetaxel (N=143) n | Docetaxel (N=143) Events | Docetaxel (N=143) Median (Months) | Atezolizumab (N=144) n | Atezolizumab (N=144) Events | Atezolizumab (N=144) Median (Months) | Hazard Ratio | 95% Wald CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **All Patients** | 287 | 143 | 95 | 9.7 | 144 | 78 | 12.6 | 0.72 | (0.54, 0.98) |
| **Sex** | | | | | | | | | |
| Female | 118 | 67 | 39 | 13.6 | 51 | 25 | 15.1 | 0.79 | (0.48, 1.30) |
| Male | 169 | 76 | 56 | 9.0 | 93 | 53 | 12.0 | 0.64 | (0.44, 0.93) |
| **Age Group (yr)** | | | | | | | | | |
| < 65 | 174 | 87 | 55 | 11.2 | 87 | 48 | 13.0 | 0.77 | (0.53, 1.14) |
| >= 65 | 113 | 56 | 40 | 9.1 | 57 | 30 | 12.0 | 0.66 | (0.41, 1.06) |
| **Race** | | | | | | | | | |
| Asian | 36 | 13 | 8 | 11.9 | 23 | 7 | NE | 0.42 | (0.15, 1.17) |
| Black or African American | 7 | 4 | 1 | NE | 3 | 1 | NE | 1.15 | (0.07, 18.59) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 2 | | | | 2 | 1 | NE | NE | ( NE , NE ) |
| White | 226 | 116 | 79 | 9.2 | 110 | 65 | 11.1 | 0.76 | (0.55, 1.05) |
| Other | 8 | 4 | 2 | 17.4 | 4 | 3 | 6.3 | 3.14 | (0.32, 30.56) |
| Unknown | 7 | 5 | 4 | 8.3 | 2 | 1 | NE | 0.76 | (0.08, 6.90) |
| **ECOG Performance Status Score** | | | | | | | | | |
| Unknown | 3 | 1 | 1 | 11.6 | 2 | 1 | NE | >999.99 | (0.00, NE) |
| 0 | 91 | 45 | 27 | 12.2 | 46 | 18 | NE | 0.55 | (0.30, 1.01) |
| 1 | 193 | 97 | 67 | 8.8 | 96 | 59 | 10.9 | 0.80 | (0.56, 1.14) |




NE = Non-Estimable; Median survival was estimated from Kaplan-Meier method. Unstratified Hazard ratio relative to Docetaxel and 95% CI for the hazard ratio were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients. The diameter of a square is proportional to the square root of the total number of events. Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/g_fstg02.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/reports/g_fstg02_IT_pg1_os_dc8May2015.png 24JUL2015 0:20

**Forest plot - Subgroup Analysis of Duration, Overall Survival, Page 2 of 7**
**Intent-to-Treat Patients**
**Protocol: GO28753 (Data Cut: 8May2015)**

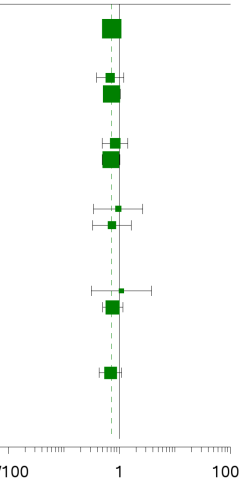
| Baseline Risk Factors | Total n | Docetaxel (N=143) n | Docetaxel (N=143) Events | Docetaxel (N=143) Median (Months) | Atezolizumab (N=144) n | Atezolizumab (N=144) Events | Atezolizumab (N=144) Median (Months) | Hazard Ratio | 95% Wald CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **All Patients** | 287 | 143 | 95 | 9.7 | 144 | 78 | 12.6 | 0.72 | (0.54, 0.98) |
| **Number of Prior Therapies** | | | | | | | | | |
| 1 | 189 | 96 | 65 | 9.5 | 93 | 44 | 16.4 | 0.62 | (0.42, 0.91) |
| 2 | 98 | 47 | 30 | 9.7 | 51 | 34 | 9.8 | 0.98 | (0.60, 1.61) |
| **Pathology/Histology** | | | | | | | | | |
| Non-squamous | 190 | 95 | 59 | 10.9 | 95 | 47 | 15.5 | 0.69 | (0.47, 1.01) |
| Squamous | 97 | 48 | 36 | 8.6 | 49 | 31 | 10.1 | 0.80 | (0.49, 1.30) |
| **Tobacco Use History** | | | | | | | | | |
| Never | 56 | 29 | 15 | 12.8 | 27 | 9 | NE | 0.55 | (0.24, 1.25) |
| Current or Previous | 231 | 114 | 80 | 9.1 | 117 | 69 | 11.0 | 0.75 | (0.54, 1.04) |




NE = Non-Estimable; Median survival was estimated from Kaplan-Meier method. Unstratified Hazard ratio relative to Docetaxel and 95% CI for the hazard ratio were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients. The diameter of a square is proportional to the square root of the total number of events. Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/g_fstg02.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/reports/g_fstg02_IT_pg2_os_dc8May2015.png 24JUL2015 0:13

**Forest plot - Subgroup Analysis of Duration, Overall Survival, Page 3 of 7**
**Intent-to-Treat Patients**
**Protocol: GO28753 (Data Cut: 8May2015)**

| Baseline Risk Factors | Total n | Docetaxel (N=143) n | Events | Median (Months) | Atezolizumab (N=144) n | Events | Median (Months) | Hazard Ratio | 95% Wald CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **All Patients** | 287 | 143 | 95 | 9.7 | 144 | 78 | 12.6 | 0.72 | (0.54, 0.98) |
| **Prior Liver Metastssis** | | | | | | | | | |
| Yes | 66 | 33 | 26 | 8.3 | 33 | 23 | 10.1 | 0.68 | (0.39, 1.21) |
| No | 221 | 110 | 69 | 11.6 | 111 | 55 | 15.5 | 0.72 | (0.51, 1.03) |
| **Prior Bone Metastasis** | | | | | | | | | |
| Yes | 81 | 46 | 33 | 8.8 | 35 | 24 | 9.5 | 0.83 | (0.49, 1.41) |
| No | 206 | 97 | 62 | 10.9 | 109 | 54 | 14.5 | 0.70 | (0.49, 1.01) |
| **KRAS Mutation** | | | | | | | | | |
| Positive | 27 | 13 | 7 | 13.6 | 14 | 8 | 11.7 | 0.95 | (0.34, 2.64) |
| Negative | 45 | 17 | 11 | 13.0 | 28 | 13 | NE | 0.73 | (0.33, 1.63) |
| **EGFR Mutation** | | | | | | | | | |
| T790M | 1 | | | | 1 | 0 | NE | NE | ( NE , NE ) |
| Positive | 18 | 8 | 5 | 12.8 | 10 | 5 | 16.4 | 1.08 | (0.31, 3.77) |
| Negative | 147 | 75 | 49 | 10.1 | 72 | 40 | 11.1 | 0.75 | (0.50, 1.15) |
| **EML4-ALK Mutation** | | | | | | | | | |
| Positive | 3 | 3 | 1 | NE | | | | NE | ( NE , NE ) |
| Negative | 116 | 55 | 38 | 9.1 | 61 | 34 | 12.6 | 0.69 | (0.43, 1.09) |




NE = Non-Estimable; Median survival was estimated from Kaplan-Meier method. Unstratified Hazard ratio relative to Docetaxel and 95% CI for the hazard ratio were estimated using Cox regression. The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients. The diameter of a square is proportional to the square root of the total number of events.
Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/g_fstg02.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/reports/g_fstg02_IT_pg3_os_dc8May2015.png 01OCT2015 0:12

［5.3.5.1-2 Figure 14を再掲］

## 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 I 相臨床試験の PCD4989g 試験で，本剤の抗腫瘍活性は1 mg/kg から20 mg/kg までのすべての用量で認められ，すべての用量で DLT は確認されず，本剤の MTD は未到達であった（2.7.6.1.1参照）。また，PCD4989g 試験の PK パラメータの検討結果から，本剤を10 mg/kg から20 mg/kg で投与すると十分な曝露が得られることが示唆された。用量調整時のミスの減少，バイアル中の秤量後の残存薬剤廃棄を回避，処方の簡便性などの利点があることから，本剤の固定用量への移行を検討した。シミュレーションの結果，15 mg/kg（3週1回投与）と1200 mg/body（3週1回投与）で同程度の曝露量となることが示唆され，1200 mg/body（3週1回投与）への移行は妥当であると考えられた（2.7.2.3.2参照）。

これらの結果に基づき，第 II 相臨床試験の POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験では固定用量1200 mg/body を選択した。また，JO28944試験で，日本人進行固形癌患者を対象に本剤の安全性，PK を検討した結果，日本人被験者への1200 mg/body 投与は安全性上の問題はないと考えられた（2.7.2.3.2，2.7.6.1.2参照）。POPLAR 試験の結果，ITT 集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.73（95%CI：0.53～0.99）であり，本剤の有効性に関する良好な結果が認められた。また，BIRCH 試験の結果，表 2.7.3.2.1.3-1に示す7つすべての被験者集団で，事前に治験実施計画書で定めた歴史対照の奏効率を有意水準5%で統計学的に有意に上回り（P＜0.0001），FIR 試験では，BIRCH 試験と同様に奏効率の改善が認められた。

その後，第 III 相臨床試験の OAK 試験を固定用量1200 mg/body で実施した。その結果，ITT 集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で有意水準3%で有意に延長し（Stratified HR = 0.73，95%CI：0.62～0.87；層別 log-rank 検定：P＝0.0003），本剤の有効性が検証された。

また，OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験において，本剤固定用量1200 mg/body の3週間間隔投与は，忍容であることが確認された。OAK 試験の日本人集団では，PK，有効性，安全性ともに，OAK 試験全体と一貫した結果が得られた（2.7.2.2.3.4，2.7.4.2.1.7.2参照）。同様に，BIRCH 試験の日本人集団では，PK，有効性，安全性ともに，BIRCH 試験全体

と一貫した結果が得られた（2.7.2.2.3.3，2.7.4.2.1.7.2参照）。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，「1200 mg/body を3週間間隔で点滴静脈内注射」とすることは妥当と考えた。

## 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施していない。

OAK 試験では約30%の被験者で抗薬物抗体（ATA）が検出され，ATA 発現がみられた（ATA 陽性）被験者集団とみられなかった（ATA 陰性）被験者集団の OS を比較した（表 2.7.3.5-1）。その結果，ATA 発現による OS への明らかな影響はみられなかった。POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験においても，有効性評価項目への ATA 発現による明らかな影響はみられず，ATA 発現は本剤の有効性に影響しないと考えられた。

OAK 試験の ITT 集団の本剤の奏効期間の中央値は16.3カ月（95%CI：10.0カ月～推定不能）であり，58例中30例の奏効が継続していた。一方，ドセタキセル群の奏効期間の中央値は6.2カ月（95%CI：4.9～7.6カ月）であり，57例中10例の奏効が継続していた。

POPLAR 試験の ITT 集団の本剤の奏効期間の中央値は14.3カ月（95%CI：11.6カ月～推定不能）であり，21例中12例の奏効が継続していた。一方，ドセタキセル群の奏効期間の中央値は7.2カ月（95%CI：5.6～12.5カ月）であり，21例中5例の奏効が継続していた。更に，POPALR 試験のフォローアップデータとしてカットオフした更新データの ITT 集団の本剤の奏効期間の中央値は18.6カ月（95%CI：11.6カ月～推定不能）であり，22例中11例の奏効が継続しており，ドセタキセル群の奏効期間の中央値は7.2カ月（95%CI：5.6～12.5カ月）であり，21例中3例の奏効が継続している。

PCD4989g 試験の本剤の奏効期間の中央値は17.314カ月（95%CI：14.193～24.739カ月）であり，20例中8例の奏効が継続している。

表 2.7.3.5-1 ATA の OS への影響（OAK 試験）

| | ATA 陰性（本剤群） | ATA 陽性（本剤群） | 試験全体（本剤群） |
|---|---|---|---|
| 被験者数 | 277 | 117 | 425 |
| イベント数 | 167 (60.3%) | 77 (65.8%) | 271 (63.8%) |
| OS 中央値（95%CI） | 15.7カ月<br>(13.5～18.4カ月) | 13.8カ月<br>(8.9～16.6カ月) | 13.8カ月<br>(11.8～15.7カ月) |

［5.3.5.1-1 t_ttet01_single_ATA850_os，t_ttet01_IT850_os を改変］

## 2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 主な選択基準（OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験）

表 2.7.3.6-2 主な除外基準（OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験）

表 2.7.3.6-1　主な選択基準（OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験）

| | OAK 試験 | POPLAR 試験 | BIRCH 試験 | FIR 試験 | PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート） |
|---|---|---|---|---|---|
| 臨床病期 | 根治的化学放射線療法に適さない IIIB 期<br>IV 期<br>再発 | 根治的化学放射線療法に適さない IIIB 期<br>IV 期<br>再発 | 根治的化学放射線療法に適さない IIIB 期<br>IV 期<br>再発 | 根治的化学放射線療法に適さない IIIB 期<br>IV 期<br>再発 | 標準治療法がなく，切除不能又は再発及び進行している |
| PD-L1 検査（IHC） | 登録前に実施 | 登録前に実施 | 登録前に実施<br>陽性の被験者のみ登録可 | 登録前に実施<br>陽性の被験者のみ登録可 | 登録前に実施（試験開始当初は登録後に実施） |
| 非小細胞肺癌に対する治療歴 | プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に病勢が進行しており，化学療法レジメンは最大2つである（二次又は三次治療） | プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に病勢が進行しており，化学療法レジメンは最大2つである（二次又は三次治療） | コホート1: 化学療法による前治療歴がない（一次治療）<br>コホート2: プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に病勢が進行していること（二次治療）<br>コホート3: プラチナ製剤併用の化学療法レジメンの施行中又は施行後に病勢が進行し，更に1つ以上の追加レジメンの施行後に病勢が進行していること（三次治療以降） | コホート1: 化学療法による前治療歴がない（一次治療）<br>コホート2: プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に病勢が進行していること（二次治療以降）<br>コホート3: プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に病勢が進行し（二次治療以降），更に既治療の脳転移巣を有すること | – |
| | 感受性の EGFR 遺伝子変異を有する被験者の場合は，EGFR TKI による治療で病勢進行（治療中又は治療後）が確認されていること | 感受性の EGFR 遺伝子変異を有する被験者の場合は，EGFR TKI による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | 感受性の EGFR 遺伝子変異を有する被験者の場合は，EGFR TKI による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | コホート2及び3のみ:<br>感受性の EGFR 遺伝子変異を有する被験者の場合は，EGFR TKI による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | |
| | ALK 融合癌遺伝子が確認されている被験者の場合は，ALK 阻害薬による治療で病勢進行（治療中又は治療後）が確認されていること | ALK 融合癌遺伝子が確認されている被験者の場合は，ALK 阻害薬による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | ALK 融合癌遺伝子が確認されている被験者の場合は，ALK 阻害薬による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | ALK 融合癌遺伝子が確認されている被験者の場合は，ALK 阻害薬による治療で病勢進行（治療中又は治療後）又は忍容ではないと確認されていること | |

| | OAK 試験 | POPLAR 試験 | BIRCH 試験 | FIR 試験 | PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート） |
|---|---|---|---|---|---|
| RECIST による測定可能病変 | 1つ以上有する | 1つ以上有する | 1つ以上有する<br>放射線を照射した病変は標的病変とみなさない | 1つ以上有する<br>放射線を照射した病変は標的病変とみなさない | 1つ以上有する |
| 年齢 | 18歳以上 | 18歳以上 | 18歳以上 | 18歳以上 | 18歳以上 |
| ECOG PS | 0又は1 | 0又は1 | 0又は1 | 0又は1 | 0又は1 |

Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor（EGFR TKI）

表 2.7.3.6-2　主な除外基準（OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験）

| | OAK 試験 | POPLAR 試験 | BIRCH 試験 | FIR 試験 | PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート） |
|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系への転移 | 活動性又は未治療の脳転移巣<br><br>既治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，基準に合致した場合登録可 | 活動性又は未治療の脳転移巣<br><br>既治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，基準に合致した場合登録可 | 脳転移巣（既治療のものも含む）<br><br>– | コホート1又は2のみ：脳転移巣（既治療のものも含む）<br><br>– | 原発性脳腫瘍又は症候性脳転移巣<br><br>既治療又は未治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，それぞれの基準に合致した場合登録可 |
| 既往症，合併症 | 自己免疫疾患の既往歴（重症筋無力症等）<br>自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している被験者，コントロールされた1型糖尿病で安定したレジメンのインスリンを使用している被験者は登録可能<br><br>特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の胸部 CT による活動性肺臓炎の所見 | 自己免疫疾患の既往歴（重症筋無力症等）<br>自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している被験者は登録可能<br><br>特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の胸部 CT による活動性肺臓炎の所見 | 自己免疫疾患の既往歴（重症筋無力症等）<br>自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している被験者，コントロールされた1型糖尿病で安定したレジメンのインスリンを使用している被験者は登録可能<br><br>特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の胸部 CT による活動性肺臓炎の所見 | 自己免疫疾患の既往歴（重症筋無力症等）<br>自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している被験者は登録可能<br><br>特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の胸部 CT による活動性肺臓炎の所見 | 自己免疫疾患の既往歴（全身性エリテマトーデス等）<br>自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している被験者，コントロールされた1型糖尿病で安定したレジメンのインスリンを使用している被験者は登録可能<br><br>特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の胸部 CT による活動性肺臓炎の所見 |
| 薬剤投与歴 | ランダム化の前4週間以内に弱毒生ワクチンを投与されたか，治験期間中に弱毒生ワクチンが必要になると予想される被験者 | ランダム化の前4週間以内に弱毒生ワクチンを投与されたか，治験期間中に弱毒生ワクチンが必要になると予想される被験者 | Cycle 1 Day 1の前4週間以内に弱毒生ワクチンを投与されたか，治験期間中に弱毒生ワクチンが必要になると予想される被験者 | Cycle 1 Day 1の前4週間以内に弱毒生ワクチンを投与されたか，治験期間中に弱毒生ワクチンが必要になると予想される被験者 | Day 1の前4週間以内に弱毒生ワクチンを投与されたか，治験期間中に弱毒生ワクチンが必要になると予想される被験者 |

| | OAK 試験 | POPLAR 試験 | BIRCH 試験 | FIR 試験 | PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート） |
|---|---|---|---|---|---|
| | 以下薬剤の投与歴<br>CD137作動薬<br>抗 CTLA-4薬*<br>抗 PD-1薬*<br>抗 PD-L1薬*<br>*: 抗体又は経路遮断剤 | 以下薬剤の投与歴<br>CD137作動薬<br>抗 CTLA-4薬*<br>抗 PD-1薬*<br>抗 PD-L1薬*<br>*: 抗体又は経路遮断剤 | CD137作動薬投与歴，又は免疫チェックポイント遮断療法施行歴（例：抗 PD-1，抗 PD-L1抗体薬） | 以下薬剤の投与歴<br>CD137作動薬<br>抗 CTLA-4薬*<br>抗 PD-1薬*<br>抗 PD-L1薬*<br>*: 抗体又は経路遮断剤 | 以下薬剤の投与歴<br>抗 PD-1薬*<br>抗 PD-L1薬*<br>*: 抗体又は経路遮断剤 |
| | – | – | 抗 CTLA-4抗体薬の最終投与から6週間以上経過しており，抗 CTLA-4抗体薬の施行中に重症な免疫関連有害事象（CTCAE Grade 3/4）を発現していない場合は登録可能 | – | 抗 CTLA-4抗体薬の投与期間が12週間以内で最終投与から6週間以上経過しており，抗 CTLA-4抗体薬の施行中に重症な免疫関連有害事象（CTCAE Grade 3/4）を発現していない場合は登録可能 |
| | ランダム化の前4週間（又は薬剤の半減期の5倍のいずれか短い方の期間）以内に免疫賦活剤（例：IFN，IL-2）の全身投与を受けた被験者 | ランダム化の前4週間（又は薬剤の半減期の5倍のいずれか短い方の期間）以内に免疫賦活剤（例：IFN，IL-2）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前6週間（又は薬剤の半減期の5倍のいずれか短い方の期間）以内に免疫賦活剤（例：IFN，IL-2）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前4週間（又は薬剤の半減期の5倍のいずれか短い方の期間）以内に免疫賦活剤（例：IFN，IL-2）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前6週間（又は薬剤の半減期の5倍のいずれか短い方の期間）以内に免疫賦活剤（例：IFN，IL-2）の全身投与を受けた被験者 |
| | ランダム化の前2週間以内に副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤（プレドニゾン等）の全身投与を受けた被験者<br>治験期間中に免疫抑制剤の全身投与が必要になると予想される被験者 | ランダム化の前2週間以内に免疫抑制剤（プレドニゾン等）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前2週間以内に免疫抑制剤（プレドニゾン等）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前2週間以内に免疫抑制剤（プレドニゾン等）の全身投与を受けた被験者 | Cycle 1 Day 1の前2週間以内に免疫抑制剤（プレドニゾン等）の全身投与を受けた被験者 |

有害事象共通用語規準（CTCAE）
Cytotoxic T lymphocyte−associated antigen 4（CTLA-4）
Programmed death-1（PD-1）