2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-1-19

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence（CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 238）（評価資料） 7
2.7.6.2　付録 23

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 6
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要 7
表 2.7.6.1-2　被験者の内訳 12
表 2.7.6.1-3　解析対象集団 13
表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性 14
表 2.7.6.1-5　治験薬の投与状況 16
表 2.7.6.1-6　有効性の結果の要約 17
表 2.7.6.1-7　安全性の結果の要約 20
表 2.7.6.2-1　ニボルマブ群で治験薬の最終投与後 100 日以内に重篤な副作用を発現した被験者 24

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン 11
図 2.7.6.1-2　RFS の Kaplan-Meier 曲線 18

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
238 試験	－	ONO-4538-21/CA209238 試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CRF	Case report form	症例報告書
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DC	Discontinuation	投与中止
DMFS	Distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions	－
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IMAE	Immune-mediated Adverse Events	免疫介在性有害事象
IV	Intravenous	静脈内
IVRS	Interactive Voice Response System	音声自動応答システム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAX	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET NODES	Metastasis lymph node	転移リンパ節
MIN	Minimum	最小値
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NA/N.A.	Not applicable/not available	該当せず
NED	No evidence of disease	無病生存状態
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PS	Performance status	一般全身状態
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数

用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	英語	日本語
q2 wks	Every 2 weeks	2 週間間隔
q3 wks	Every 3 weeks	3 週間間隔
q12 wks	Every 12 weeks	12 週間間隔
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire - 30-item core	―
QOL	Quality of life	生活の質
RFS	Recurrence-free survival	無再発生存期間
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SNP	Single nucleotide polymorphism	一塩基多型
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮成長因子
Wk24	Week 24	24 週
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施 計画書番号 （実施国）	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量	無作為化された被験者数 ／治験薬を投与された被験者数	試験の 進行状況 報告書の 種類
国際共同 第Ⅲ相試験 （評価資料）	ONO-4538-21/ CA209238 （25 カ国 a)）	5.3.5.1-1.1	有効性 及び 安全性の 検討	二重盲検 無作為化 実薬対照	完全切除後の 再発リスクが高い ステージⅢb/c 又はステージⅣの 悪性黒色腫患者	ニボルマブ： 3 mg/kg，2 週間間隔， 静脈内投与 イピリムマブ： 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間 隔，静脈内投与 疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで投与を継続し，治験薬の投与期間は最長 1 年間とした.	合計 906 名／905 名 ニボルマブ群：453 名／452 名 イピリムマブ群：453 名／453 名	継続中 中間報告書

a）アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，フランス，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，日本，韓国，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ルーマニア，南アフリカ共和国，スペイン，スウェーデン，スイス，台湾，英国及び米国

2.7.6.1 A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence（CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 238）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験実施計画書番号	ONO-4538-21/CA209238
治験実施医療機関	25 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，フランス，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，日本，韓国，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ルーマニア，南アフリカ共和国，スペイン，スウェーデン，スイス，台湾，英国及び米国）／計 130 施設
公表文献	Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017;377:1824-35.
治験期間	治験開始日：2015 年 3 月 16 日 治験総括報告書作成（中間解析時）のための最終被験者の最終来院日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ［臨床データベースロック日：2017 年 6 月 12 日 （疾患診断データのみ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）の有効性を無再発生存期間（RFS）に基づき比較する． 副次目的： ・ 完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，ニボルマブとイピリムマブの全生存期間（OS）を比較する．ただし，OS のデータは，RFS の中間解析時点ではイベント数が不十分であったため，中間解析時の治験総括報告書には含まれていない． ・ 完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，ニボルマブとイピリムマブの安全性及び忍容性を評価する． ・ Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）の発現が RFS の予測バイオマーカーであるかを検討する． ・ 欧州がん研究・治療機構（EORTC）の Quality of Life Questionnaire - 30-item core（QLQ-C30）で評価した健康関連の生活の質（QOL）を検討する． 探索的目的： ・ 登録時にステージⅢb/c の患者を対象に，無遠隔転移生存期間（DMFS）を評価する． ・ BRAF 変異の有無と臨床的有効性（RFS，DMFS 及び OS）との関連を評価する． ・ 腫瘍微小環境及び末梢［血液，血清，血漿，腫瘍組織及び末梢血単核細胞（PBMC）など］のバイオマーカーを解析し，臨床アウトカムと比較することにより，ニボルマブの臨床的有効性（RFS，DMFS 及び OS）若しくは有害事象の発現頻度又はその両方と関連する潜在的バイオマーカーを探索する． ・ Programmed cell death-1（PD-1），PD-L1，Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）及び Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4（CTLA-4）などの特定の遺伝子の自然変異［一塩基多型（SNP）］が臨床評価項目若しくは有害事象の発現頻度又はその両方に及ぼす影響を評価する．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 1）

項目	内容
目的（続き）	・　薬物動態を評価し，適切な場合には曝露量と安全性及び有効性との関連性を探索する． ・　ニボルマブとイピリムマブの免疫原性を評価する． ・　European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D）及び Work Productivity and Activity Impairment: General Health（WPAI:GH）Questionnaire を用いて，各投与群における健康状態や仕事の生産性及び活動時の障害の変化を評価する．
治験方法	ONO-4538-21/CA209238 試験（以下，238 試験）は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣ［American Joint Committee on Cancer（AJCC）の病期分類第 7 版に基づく］の悪性黒色腫を有する 15 歳以上の患者を対象に，ニボルマブとイピリムマブを比較する第Ⅲ相，無作為化，二重盲検試験である（図 2.7.6.1-1）． 238 試験は，スクリーニング期間，治験薬の投与期間及び追跡調査期間の 3 期で構成した． 238 試験では，被験者を PD-L1 の発現状況［陽性，陰性又は不明（陽性，陰性のカットオフ値は 5%）］及び AJCC の病期分類（ステージⅢb/c，ステージⅣ M1a-M1b 又はステージⅣ M1c）に基づいて層別化し，ニボルマブ群又はイピリムマブ群に 1：1 の比で無作為に割り付けた． 治験薬の用法・用量は，イピリムマブ群ではイピリムマブ 10 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与後，投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で静脈内投与した．さらに，ダブルダミー法としてニボルマブのプラセボを 2 週間間隔で併用投与した．ニボルマブ群ではニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．さらに，イピリムマブのプラセボを 3 週間間隔で 4 回併用投与後，投与開始 24 週以降は 12 週間間隔で併用投与した．治験薬の投与は，疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで継続することとし，投与期間は最長 1 年間とした． 腫瘍の評価は，ベースライン時と，1 年目は 12 週ごと（±7 日），2 年目は 12 週ごと（±14 日），その後は，ステージⅣの患者では 5 年経過時点又は局所再発，所属リンパ節転移，遠隔転移のいずれか早い時点まで 6 カ月ごとに，ステージⅢの患者では 5 年経過時点又は遠隔転移のいずれか早い時点まで 6 カ月ごとに実施した．OS の追跡調査は，治験実施計画書に従って治験薬の初回投与後最長 5 年間若しくは死亡，追跡調査不能又は被験者による同意撤回まで 3 カ月ごとに実施することとした． 2017 年 6 月 12 日に，治験実施計画書で事前に計画した RFS の正式な中間解析のため，臨床データベースロックを実施した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，独立データモニタリング委員会は RFS の中間解析データを評価した．事前に規定した RFS の層別 log-rank 検定の判定限界（p＜0.0244）を下回り，新たな安全性上の懸念は認められないことが確認された． 中間解析時の治験総括報告書のデータベースロック日は 2017 年 6 月 12 日（疾患診断データのみ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）とした．中間解析時の治験総括報告書には，有効性に関する主要目的及び副次目的の結果［OS 評価を除く（OS 評価は治験実施計画書に規定した RFS 最終解析時に実施する）］並びに安全性及び忍容性の結果，更に探索的目的の結果の一部を含めた．
被験者数	計画時： 無作為化された被験者：約 800 名（ニボルマブ群：400 名，イピリムマブ群：400 名） 解析時： 無作為化された被験者：906 名（ニボルマブ群：453 名，イピリムマブ群：453 名） 治験薬を投与された被験者：905 名（ニボルマブ群：452 名，イピリムマブ群：453 名）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 2）

項目	内容
対象	完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者
主な選択基準	・ 15 歳以上の男女．ただし，現地の規制又は実施医療機関の指針に基づき 18 歳未満（小児集団）の組入れが認められない場合は，そのような実施医療機関では，本治験に適格な患者集団は 18 歳以上とした． ・ AJCC 病期分類（第 7 版）に基づきステージⅢb/c 又はステージⅣと判定され，かつ組織学的に悪性黒色腫であることが確認され，外科的完全切除を受けた患者．治験対象患者は術後無病状態を維持し，切除された標本で切除縁陰性でなければならない． ステージⅢの悪性黒色腫（ステージⅢb 又はⅢc のいずれか）の場合は，臨床的に検出可能なリンパ節が病理検査報告書で悪性と確認されるか，原発病変の潰瘍化が確認される，又はその両方が確認される患者とする．2～3 個のリンパ節転移及びリンパ節転移を伴わない satellite 又は in-transit 転移を有する N2c 分類の患者，あるいは原発腫瘍にかかわらず 4 個以上のリンパ節転移，互いに癒着したリンパ節転移，リンパ節転移を伴う satellite 又は in-transit 転移を有する N3 分類の患者は適格とする．治験責任（分担）医師は，ステージⅢb/c の病理検査報告書を確認し，署名及び日付を記入しなければならない．これは無作為化のために音声自動応答システム（IVRS）登録する際に確認される．臨床的に検出可能なリンパ節の定義を以下に示す． （1）リンパ節が触知可能（病理検査により悪性と確認） （2）触知できないが，コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでリンパ節の肥大（最小径 15 mm 以上）が認められ，病理検査で悪性と確認 （3）大きさにかかわらず陽電子放出断層撮影（PET）スキャンで陽性のリンパ節で，病理検査で悪性と確認 （4）直径 1 cm 以上の 1 つ又は複数の悪性黒色腫病巣と定義される病理学的な大転移結節を 1 つ又は複数のリンパ節で確認 ステージⅣの悪性黒色腫の場合は，治験責任（分担）医師は切除縁陰性であることが記載された病理検査報告書を無作為化前に確認し，日付と署名を記入しなければならない． ・ ステージⅢの病変の完全切除を受けた患者で，手術記録及び病理検査報告書にその旨が記載されている患者，又はステージⅣの病変の完全切除を受けた患者で，病理検査報告書に切除縁陰性である旨が記載されている患者 ・ 無作為化前 12 週間以内に完全切除術を施行された患者 ・ すべての患者は，無作為化前 4 週間以内に詳細な身体検査及び画像検査によって無病状態であることが確認されていなければならない．画像検査には，頸部，胸部，腹部，骨盤及びステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫におけるすべての病変切除部位の CT スキャン，脳の核磁気共鳴画像法（MRI）又は CT（MRI 禁忌の場合，又は脳病変切除歴がない場合は脳 CT でもよい）が含まれていなければならない． ・ 病変切除部位から得られた腫瘍組織をバイオマーカー解析用に提出しなければならない．無作為化を行うために，中央検査機関によって PD-L1 の発現状況（陽性，陰性又は不明）が判定されていなければならない．
主な除外基準	・ 眼球悪性黒色腫／ぶどう膜悪性黒色腫の患者 ・ 活動性の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の既往，又はその疑いのある患者．ただし，I 型糖尿病，ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎による甲状腺機能低下症，全身療法を必要としない皮膚障害（尋常性白斑，乾癬又は脱毛症など）を有する患者は登録可能とした． ・ 他の悪性腫瘍の既往を有する患者．ただし，本治験登録の 3 年以上前に完全寛解を達成し，治験期間中に追加治療が不要又は不要と予測される場合は登録可能とした（本例外は，悪性黒色腫以外の皮膚がん，膀胱上皮内がん，胃上皮内がん，結腸上皮内がん，子宮頸部上皮内がん／子宮頸部上皮異形成，乳腺上皮内がんを含むが，これらに限定されない）． ・ 治験薬投与前 14 日以内に副腎皮質ホルモン（プレドニゾン 10 mg/日以上又は相当量）又はその他の免疫抑制剤の全身療法を必要とする患者．活動性の自己免疫疾患がなければ，ステロイドの吸入又は外用は可とする．

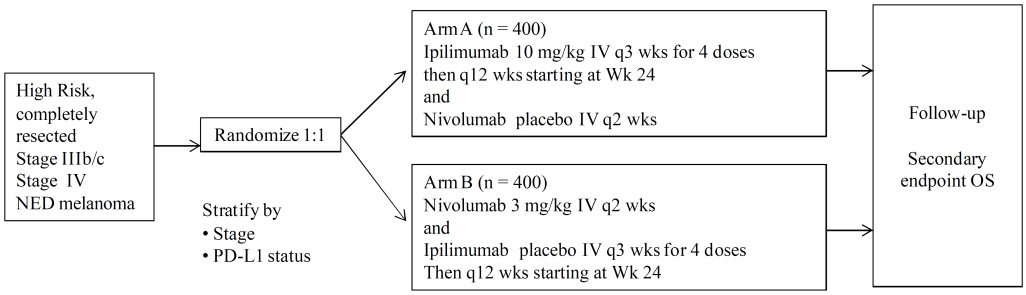
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	・　悪性黒色腫病変の手術，中枢神経系（CNS）病変の神経学的手術後の補助放射線療法，インターフェロンの術後補助療法（以下の基準 a）を参照）を除く悪性黒色腫の治療歴を有する患者．特に，インターフェロン，抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブ又はその他の T 細胞共刺激若しくはチェックポイント経路を標的とした抗体又は薬剤を含む）の投与を過去に受けた患者は不適格とみなした． a）無作為化の少なくとも 6 カ月前までにインターフェロンの術後補助療法が終了している場合
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ニボルマブ 1 バイアル中（10 mL）にニボルマブとして 100 mg を含む注射剤（10 mg/mL） 3 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分間かけて静脈内投与した． ロット番号：[redacted]
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	イピリムマブ 1 バイアル中（40 mL）にイピリムマブとして 200 mg を含む注射剤（5 mg/mL） 10 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回 90 分間かけて静脈内投与後，投与開始 24 週以降は 10 mg/kg を 12 週間間隔で静脈内投与した． ロット番号：[redacted]
併用療法	禁止療法： 治験薬の投与期間中及び追跡調査期間中（再発前）は以下の薬剤の使用を禁止した（治験薬に関連する有害事象の治療に用いる場合を除く）． ・　免疫抑制剤（治験薬の投与中止まで） ・　免疫抑制用量の全身性副腎皮質ホルモン（以下の「許容療法」を除く）（治験薬の投与中止まで） ・　悪性黒色腫又は新たな悪性腫瘍に対する全身性抗腫瘍療法．ただし，治験期間中に悪性黒色腫以外の完全切除可能な新たな悪性腫瘍（膀胱上皮内がん，胃上皮内がん，結腸上皮内がん，子宮頸部上皮内がん／子宮頸部上皮異形成，乳腺上皮内がん，前立腺がんを含むが，これらに限定されない）を発現した被験者は，ホルモン療法，手術又は放射線療法のみを必要とする場合（及び手術又は放射線療法の部位が原発悪性黒色腫部位又は悪性黒色腫の転移部位と異なる場合），治験薬の投与継続を可能とした．新たな悪性腫瘍が認められた場合は，メディカルモニターに相談することとした． 許容療法： 副腎皮質ホルモンの局所，眼部，関節内，鼻腔内及び吸入投与は使用可能とした（体内への吸収は最小限に抑える）．1 日量がプレドニゾン 10 mg（又は相当量）を超える場合でも，生理学的補充用量の副腎皮質ホルモンの全身投与は可能とした．予防（造影剤アレルギーなど）や非自己免疫疾患（接触アレルゲンによる遅発性過敏症反応など）の治療を目的とする副腎皮質ホルモンの短期的な使用は可能とした．血管内皮成長因子（VEGF）阻害剤の硝子体内注射は，黄斑変性などの承認された眼への適応に対してのみ使用可能とした．
評価基準	有効性： 主要評価項目：RFS 副次評価項目：PD-L1 発現状況別の RFS，OS（本承認申請には含まれない） 探索的評価項目：DMFS ・　RFS は，無作為化日から初回再発日（局所再発，所属リンパ節転移又は遠隔転移），新たな原発性悪性黒色腫の出現日，又は死亡日（理由は問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した． ・　DMFS は，無作為化日から初回遠隔転移日，又は死亡日（理由は問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 4）

項目	内容
評価基準（続き）	安全性： 安全性は，有害事象，重篤な有害事象及び死亡の発現頻度，並びに臨床検査値異常により評価した．最終投与後 30 日以内又は 100 日以内の安全性データを用いて解析を行った．有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.20.0 を用いて読み替えた．有害事象及び臨床検査値の Grade は，米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver.4.0 を用いて評価した． 免疫原性： 抗ニボルマブ抗体及び抗イピリムマブ抗体，並びにそれぞれの中和抗体 Patient Reported Outcome： 全般的な健康関連 QOL は QLQ-C30，全般的な健康状態は EQ-5D 及び仕事の生産性は WPAI:GH を用いて評価した．
統計的手法	238 試験全体の第 I 種の過誤確率（両側）を 0.05，ハザード比を 0.75 とした場合，85%以上の検出力を確保するには，RFS 最終解析時に約 450 件の RFS イベントが必要と計算された．RFS の中間解析をすべての被験者が 18 カ月以上の追跡調査を受けた時点（約 350 件の RFS イベントを予定）で実施することとした．中間解析時の有効中止基準は，実際の RFS イベント数に基づき，Lan-DeMets の α 消費関数（O'Brien-Fleming 型）を用いて算出することとした．中間解析時に 360 件の RFS イベントが発生した．360 件の RFS イベント（RFS の最終解析で予定された RFS イベント 450 件のうち，約 80%に該当）に基づく中間解析時の有効中止基準は，ハザード比は 0.78，第 I 種の過誤確率（両側）は 0.0244 であった．RFS 最終解析時に用いる第 I 種の過誤確率（両側）は 0.043 であった． 特に断りがない限り，離散変数は，各カテゴリーに該当する被験者数及びその割合を投与群別に表に示した．連続変数は，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を用いて投与群別に要約した． RFS 及び DMFS のイベント発生までの期間の分布は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した．RFS 及び DMFS の中央値とその 95%信頼区間は生存関数の二重対数変換した信頼区間に基づき算出した．一定の時点における生存率は Kaplan-Meier 推定値から算出し，対応する信頼区間は分散算出のための Greenwood の式及び生存関数の二重対数変換を用いて算出した． 主要評価項目である RFS の解析は，無作為化された被験者を対象に，スクリーニング時の PD-L1 発現状況及び病期による層別 log-rank 検定（両側）を用いて行った．ニボルマブのイピリムマブに対するハザード比及び対応する両側 97.56%信頼区間は，投与群を単一の因子，IVRS で記録した層別割付の情報を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した． RFS 曲線，RFS 中央値とその 95%信頼区間，並びに 6，12 及び 18 カ月時点の RFS 率及びその 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した． PD-L1 発現状況別の RFS を評価するために，RFS に関して，Cox 比例ハザードモデルを用いて PD-L1 発現状況（陽性及び陰性）と投与群との交互作用の検定を行った．さらに，PD-L1 発現状況（陽性及び陰性）で層別化した各部分集団に対して RFS の解析を行い，ハザード比と対応する信頼区間を算出した．RFS 曲線及び RFS 中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定した．これらの解析は記述的であり，多重性の調整は行わなかった．

図 2.7.6.1-1　試験デザイン



出典［5.3.5.1-1.1 Figure 3.1-1］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

238 試験の被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した.

238 試験で無作為化された被験者は 906 名（ニボルマブ群：453 名，イピリムマブ群：453 名）であり，このうち 905 名（ニボルマブ群：452 名，イピリムマブ群：453 名）に治験薬が投与された.

2017 年 6 月 12 日の臨床データベースロック時点ではすべての被験者が治験薬の投与期間を終了又は中止していた．治験薬の投与を終了又は中止した主な理由は，ニボルマブ群では「投与完了」（治験実施計画書で最長 1 年間と規定した），イピリムマブ群では「治験薬の毒性」であった．「疾患の再発」で治験薬の投与を終了又は中止した被験者は，ニボルマブ群で 26.8%，イピリムマブ群で 22.3%であった.

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳

Status (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
ENROLLED			1264
SUBJECTS RANDOMIZED	453	453	906
SUBJECTS NOT TREATED (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%)			
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.2)	0	1 (0.1)
SUBJECTS TREATED	452	453	905
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	0	0	0
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	452 (100.0)	453 (100.0)	905 (100.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE RECURRENCE	121 (26.8)	101 (22.3)	222 (24.5)
STUDY DRUG TOXICITY	41 (9.1)	208 (45.9)	249 (27.5)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (1.1)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.1)	9 (2.0)	14 (1.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (0.2)	1 (0.1)
OTHER	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
COMPLETED	275 (60.8)	122 (26.9)	397 (43.9)
CONTINUING IN THE STUDY	393 (86.9)	379 (83.7)	772 (85.3)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	59 (13.1)	74 (16.3)	133 (14.7)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	44 (9.7)	45 (9.9)	89 (9.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	13 (2.9)	23 (5.1)	36 (4.0)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
OTHER	0	3 (0.7)	3 (0.3)

Percentages based on subjects entering treatment period

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.1-1］

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.1-3 に示した.

表 2.7.6.1-3 解析対象集団

Population	Nivolumab 3 mg/kg N	Ipilimumab 10 mg/kg N	Total N
Enrolled subjects: All subjects who signed an ICF and were registered into the IVRS. This is the population for pre-treatment disposition.	NA	NA	1264
Randomized subjects: All enrolled subjects who were randomized. This is the population for baseline demographics and efficacy analyses.	453	453	906
Treated subjects: All randomized subjects who received at least one dose of study drug. This is the population for the safety and dosing evaluation.	452	453	905
PD-L1 subjects			
PD-L1 tested subjects: All randomized subjects who had a tumor biopsy specimen assessed for PD-L1 expression	452[a]	453	905
PD-L1 evaluable subjects: All PD-L1 tested subjects with quantifiable PD-L1 expression. See definitions of baseline and quantifiable PD-L1 expression in Table 3.5-1.	427	440	867
Immunogenicity (ADA evaluable) subjects: All nivolumab- and ipilimumab-treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline assessment for ADA	426	405	831

[a] The PD-L1 data for subject [redacted]re in the database but under the incorrect subject id ([redacted])

Abbreviations: NA - not applicable

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.2-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4 に示した.

ニボルマブ群とイピリムマブ群の人口統計学的特性，疾患特性及び前治療歴は概ね同様であった．無作為化された全被験者の年齢の中央値は 55.0 歳であり，大半が白人（94.8%）で，男性（58.2%）がやや多かった．ベースライン時の Performance status（PS）［米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）］は 0 又は 1 であった．悪性黒色腫のサブタイプは，皮膚型が 84.5%であった．病期分類はステージⅢb が 34.3%，ステージⅢc が 46.6%及びステージⅣが 18.7%であった．PD-L1 発現状況は 5%未満が 61.9%，5%以上が 33.8%，不明が 4.2%であった．BRAF 遺伝子変異状況は変異陽性が 42.1%，野生型が 45.4%及び報告なしが 12.6%であった.

治験実施計画書の選択基準どおり，すべての被験者が悪性黒色腫に対する外科的完全切除を受けていた．前治療として放射線療法を受けた被験者は 2.4%，全身療法を受けた被験者は 3.3%であった.

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
AGE (YEARS)			
N	453	453	906
MEAN	54.4	53.6	54.0
MEDIAN	56.0	54.0	55.0
MIN , MAX	19 , 83	18 , 86	18 , 86
Q1 , Q3	45.0 , 65.0	43.0 , 65.0	44.0 , 65.0
STANDARD DEVIATION	13.34	13.50	13.42
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	333 (73.5)	339 (74.8)	672 (74.2)
>= 65 AND < 75	103 (22.7)	101 (22.3)	204 (22.5)
>= 75	17 (3.8)	13 (2.9)	30 (3.3)
>= 65	120 (26.5)	114 (25.2)	234 (25.8)
GENDER (%)			
MALE	258 (57.0)	269 (59.4)	527 (58.2)
FEMALE	195 (43.0)	184 (40.6)	379 (41.8)
RACE (%)			
WHITE	425 (93.8)	434 (95.8)	859 (94.8)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	25 (5.5)	18 (4.0)	43 (4.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.2)	0	1 (0.1)
OTHER	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	6 (1.3)	8 (1.8)	14 (1.5)
NOT HISPANIC OR LATINO	215 (47.5)	208 (45.9)	423 (46.7)
NOT REPORTED	232 (51.2)	237 (52.3)	469 (51.8)
GEOGRAPHIC REGION (%)			
US AND CANADA	126 (27.8)	131 (28.9)	257 (28.4)
WESTERN EUROPE	227 (50.1)	226 (49.9)	453 (50.0)
EASTERN EUROPE	40 (8.8)	30 (6.6)	70 (7.7)
ASIA	24 (5.3)	17 (3.8)	41 (4.5)
AUSTRALIA	34 (7.5)	44 (9.7)	78 (8.6)
ROW	2 (0.4)	5 (1.1)	7 (0.8)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.1-1］

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き 1）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	413 (91.2)	405 (89.4)	818 (90.3)
1	40 (8.8)	48 (10.6)	88 (9.7)
TIME FROM SURGICAL RESECTION TO RANDOMIZATION (WEEKS)			
N	453	453	906
MEAN	8.8	9.1	9.0
MEDIAN	9.0	9.7	9.3
MIN , MAX	0 , 15	0 , 35	0 , 35
Q1 , Q3	6.9 , 11.3	7.0 , 11.6	7.0 , 11.3
STANDARD DEVIATION	2.63	3.20	2.93
< 3	5 (1.1)	17 (3.8)	22 (2.4)
3- < 6	60 (13.2)	49 (10.8)	109 (12.0)
6- < 9	156 (34.4)	126 (27.8)	282 (31.1)
9- < 12	180 (39.7)	180 (39.7)	360 (39.7)
12- < 15	50 (11.0)	76 (16.8)	126 (13.9)
15- < 18	2 (0.4)	3 (0.7)	5 (0.6)
18- < 21	0	1 (0.2)	1 (0.1)
>= 21	0	1 (0.2)	1 (0.1)
CRF DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IIIB	163 (36.0)	148 (32.7)	311 (34.3)
STAGE IIIC	204 (45.0)	218 (48.1)	422 (46.6)
STAGE IV	82 (18.1)	87 (19.2)	169 (18.7)
OTHER[a]	2 (0.4)	0	2 (0.2)
NOT REPORTED	2 (0.4)	0	2 (0.2)
TUMOR ULCERATION STATUS IN STAGE III SUBJECTS			
ABSENT	201 (44.4)	216 (47.7)	417 (46.0)
PRESENT	153 (33.8)	135 (29.8)	288 (31.8)
NOT REPORTED	15 (3.3)	15 (3.3)	30 (3.3)
LYMPH NODE INVOLVEMENT IN STAGE III SUBJECTS			
MICROSCOPIC	125 (27.6)	134 (29.6)	259 (28.6)
MACROSCOPIC	219 (48.3)	214 (47.2)	433 (47.8)
NOT REPORTED	25 (5.5)	18 (4.0)	43 (4.7)
CLASSIFICATION OF NODES IN STAGE III SUBJECTS			
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/O MET NODES	85 (18.8)	75 (16.6)	160 (17.7)
MATTED NODES	63 (13.9)	67 (14.8)	130 (14.3)
IN TRANSIT MET/SATELLITES W/ MET NODES	82 (18.1)	86 (19.0)	168 (18.5)
NOT REPORTED	139 (30.7)	138 (30.5)	277 (30.6)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き 2）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
M-STATUS IN STAGE IV SUBJECTS			
M1A	50 (11.0)	51 (11.3)	101 (11.1)
M1B	12 (2.6)	15 (3.3)	27 (3.0)
M1C WITH BRAIN METASTASES	6 (1.3)	6 (1.3)	12 (1.3)
M1C WITHOUT BRAIN METASTASES	14 (3.1)	15 (3.3)	29 (3.2)
MELANOMA SUBTYPE			
MUCOSAL	16 (3.5)	13 (2.9)	29 (3.2)
CUTANEOUS	388 (85.7)	378 (83.4)	766 (84.5)
ACRAL	16 (3.5)	17 (3.8)	33 (3.6)
OCULAR/UVEAL	0	0	0
OTHER	33 (7.3)	45 (9.9)	78 (8.6)
TUMOR ORIGIN			
PRIMARY	241 (53.2)	215 (47.5)	456 (50.3)
RECURRENT	208 (45.9)	235 (51.9)	443 (48.9)
NOT REPORTED	4 (0.9)	3 (0.7)	7 (0.8)
BASELINE LDH 1			
<= ULN	413 (91.2)	411 (90.7)	824 (90.9)
> ULN	32 (7.1)	37 (8.2)	69 (7.6)
NOT REPORTED	8 (1.8)	5 (1.1)	13 (1.4)
BASELINE LDH 2			
<= 2*ULN	445 (98.2)	446 (98.5)	891 (98.3)
> 2*ULN	0	2 (0.4)	2 (0.2)
NOT REPORTED	8 (1.8)	5 (1.1)	13 (1.4)
CRF PD-L1 STATUS 1			
< 1%	140 (30.9)	133 (29.4)	273 (30.1)
>= 1%	287 (63.4)	307 (67.8)	594 (65.6)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
CRF PD-L1 STATUS 2			
< 5%	275 (60.7)	286 (63.1)	561 (61.9)
>= 5%	152 (33.6)	154 (34.0)	306 (33.8)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
CRF PD-L1 STATUS 3			
< 10%	321 (70.9)	335 (74.0)	656 (72.4)
>= 10%	106 (23.4)	105 (23.2)	211 (23.3)
INDETERMINATE	25 (5.5)	13 (2.9)	38 (4.2)
UNEVALUABLE/NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
B-RAF MUTATION STATUS			
MUTANT	187 (41.3)	194 (42.8)	381 (42.1)
WILDTYPE	197 (43.5)	214 (47.2)	411 (45.4)
NOT REPORTED	69 (15.2)	45 (9.9)	114 (12.6)

a　Subjects with Disease Stage IIIa

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き 3）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Total N = 906
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	453 (100.0)	453 (100.0)	906 (100.0)
NO	0	0	0
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	11 (2.4)	11 (2.4)	22 (2.4)
NO	442 (97.6)	442 (97.6)	884 (97.6)
PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY RELATED TO CANCER			
YES	13 (2.9)	17 (3.8)	30 (3.3)
NO	440 (97.1)	436 (96.2)	876 (96.7)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 5.3.2.2-1］

2.7.6.1.3 全般的な曝露状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.1-5 に示した．なお，前述のとおり，ニボルマブの用法・用量は 3 mg/kg，2 週間間隔投与で最長 1 年間の投与であり，イピリムマブの用法・用量は 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間隔で最長 1 年間の投与であるため，両剤の最大投与回数は異なる．

投与期間の中央値は，ニボルマブ群が 11.50 カ月［95%信頼区間（CI）：11.47，11.53］，イピリムマブ群が 2.73 カ月（95%CI：2.33，3.25）であった（5.3.5.1-1.1 の［Figure 6.1-1］参照）．

相対用量強度（予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合）が 90%以上であった被験者の割合は，ニボルマブ群が 86.3%，イピリムマブ群が 80.1%であった．

表 2.7.6.1-5 治験薬の投与状況
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452		Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	
	Nivolumab	Ipilimumab Placebo	Nivolumab Placebo	Ipilimumab
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	19.6 (7.94)	5.8 (1.50)	11.2 (9.05)	4.1 (1.84)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (1 - 26)	7.0 (1 - 7)	6.0 (1 - 26)	4.0 (1 - 7)
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
1	4 (0.9)	6 (1.3)	6 (1.3)	19 (4.2)
2	4 (0.9)	8 (1.8)	45 (9.9)	89 (19.6)
3	6 (1.3)	19 (4.2)	57 (12.6)	79 (17.4)
4	6 (1.3)	81 (17.9)	49 (10.8)	104 (23.0)
5	10 (2.2)	37 (8.2)	38 (8.4)	35 (7.7)
6	17 (3.8)	73 (16.2)	41 (9.1)	51 (11.3)
7	17 (3.8)	228 (50.4)	16 (3.5)	76 (16.8)
> 7	388 (85.8)	0	201 (44.4)	0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	58.90 (23.827)	N.A.	N.A.	41.07 (18.340)
MEDIAN (MIN - MAX)	72.00 (3.0 - 80.1)	N.A.	N.A.	40.00 (9.8 - 70.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	0	N.A.	N.A.	0
90% TO < 110%	390 (86.3)	N.A.	N.A.	363 (80.1)
70% TO < 90%	59 (13.1)	N.A.	N.A.	72 (15.9)
50% TO < 70%	3 (0.7)	N.A.	N.A.	17 (3.8)
< 50%	0	N.A.	N.A.	1 (0.2)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 6.1-1］

2.7.6.1.4 有効性の結果

有効性の結果の要約を表 2.7.6.1-6 に，RFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-2 に示した．

完全切除後のステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg 又はイピリムマブ 10 mg/kg を投与したとき，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある RFS の延長が認められた．

無作為化後 6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点の RFS 率は，いずれの時点においてもニボルマブ群が数値的に高かった．

イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群ではベースライン時の腫瘍の PD-L1 発現状況と再発リスクの低下に関連性が認められたが，PD-L1 発現状況（5%未満，5%以上，不明）にかかわらず，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で良好な有効性の結果が認められた．

完全切除後のステージⅢb/c の悪性黒色腫患者を対象とした DMFS の評価では，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群で統計学的に有意な DMFS の延長が認められた．

表 2.7.6.1-6　有効性の結果の要約
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 453)	Ipilimumab 10 mg/kg (N = 453)
PRIMARY ENDPOINT		
Recurrence-free Survival (RFS)		
Events, n (%)	154 (34.0)	206 (45.5)
Median RFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A. (16.56, N.A.)
hazard ratio (HR) (97.56% CI)[b]	0.65 (0.51, 0.83)	
Stratified log rank p-value[c]	<0.0001	
Rate at 12 months, % (95% CI)[a]	70.5 (66.1, 74.5)	60.8 (56.0, 65.2)
Rate at 18 months, % (95% CI)[a]	66.4 (61.8, 70.6)	52.7 (47.9, 57.4)
SECONDARY ENDPOINTS		
RFS by Baseline PD-L1 Expression (5% tumor cell membrane expression)		
Subjects with ≥ 5% PD-L1 Expression, n (%)	152 (33.6)	154 (34.0)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.50 (0.32, 0.78)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
Subjects with < 5% PD-L1 Expression, n (%)	275 (60.7)	286 (63.1)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.71 (0.56, 0.91)	
Median (95% CI)[a], months	N.A.	15.90 (10.38, N.A.)
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n (%)	26 (5.7)	13 (2.9)
Unstratified HR (95% CI)[d]	0.78 (0.28, 2.19)	
Median (95% CI)[a], months	N.A. (6.70, N.A.)	N.A. (4.76, N.A.)
EXPLORATORY ENDPOINT		
Distant Metastasis-free Survival (DMFS) in subjects with Stage III disease at study entry		
Events/number of subjects, n/N (%)	93/369 (25.2%)	115/366 (31.4%)
Median DMFS (95% CI)[a], months	N.A.	N.A.
HR (95% CI)[b]	0.73 (0.55, 0.95)	
Stratified log rank p-value[e]	0.0204	
Rate at 12 months, % (95% CI)[a]	80.2 (75.6, 83.9)	73.4 (68.4, 77.7)
Rate at 18 months, % (95% CI)[a]	75.1 (70.3, 79.3)	66.6 (61.2, 71.3)

[a] Based on Kaplan-Meier estimates.

[b] Stratified Cox proportional hazards model. HR is nivolumab over ipilimumab.

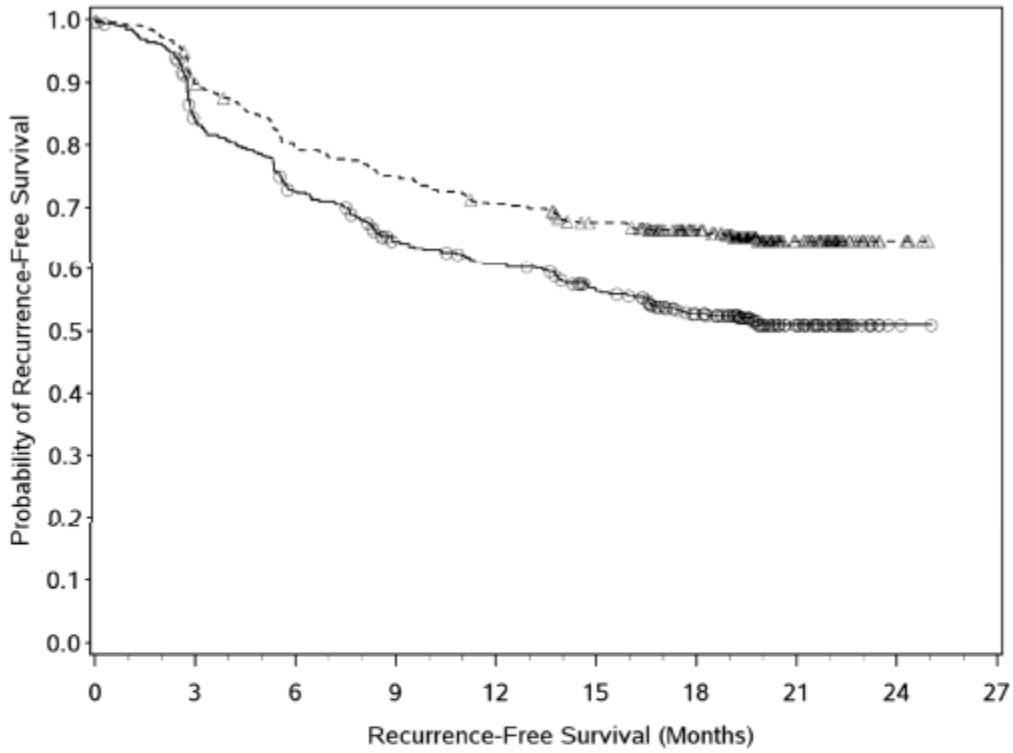
[c] Log-rank test stratified by PD-L1 status and disease stage at study entry as entered into the IVRS.

[d] Nivolumab over ipilimumab

[e] Log-rank test stratified by PD-L1 status as entered into the IVRS

出典［5.3.5.1-1.1 Table 7.1-1］

図 2.7.6.1-2　RFS の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab 10 mg/kg	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

Nivolumab 3 mg/kg (events: 154/453), median and 95% CI: N.A.
Ipilimumab 10 mg/kg (events: 206/453), median and 95% CI: N.A. (16.56, N.A.)
Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 97.56% CI (1): 0.65 (0.51, 0.83)
Stratified log-rank p-value: <0.0001

Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazards model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations

出典［5.3.5.1-1.1 Figure 7.2-1］

2.7.6.1.5　　安全性の結果

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-7 に，有害事象及び副作用の発現頻度を［表 2.7.4.7-1］に示した．

完全切除後のステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg 又はイピリムマブ 10 mg/kg を投与したとき，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群は全般的な安全性プロファイルが良好であった．術後補助療法としてのニボルマブ単剤療法又はイピリムマブ単剤療法では，他のがん腫を対象とした試験と比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった．

2017 年 6 月 12 日の臨床データベースロック時点で，ニボルマブ群において，治験薬の毒性に起因する死亡は認められなかった．副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，全 Grade 及び Grade 3-4 の事象のいずれについても，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で低かった．また，ニボルマブ群において，Grade 3-4 の有害事象の発現頻度も低かった．

臨床上特に注目すべき有害事象について詳細に解析するため，免疫介在性有害事象（IMAE）の解析を行った．本解析は，内分泌障害を除き，発現事象に対して免疫抑制剤の投与を受けた被験者のみを対象とした．全体として，IMAE のほとんどは Grade 1-2 であり，IMAE の大半は回復し，推奨治療ガイドラインに基づく早期の検査及び治療により管理可能であった．

ニボルマブ群において，血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査及び電解質の異常は主に Grade 1-2 であった．

2.7.6.1.5.1 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

1） 死亡の叙述

ニボルマブ群では，疾患進行（再発）以外の理由（治験薬の毒性，不明及びその他）で治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は認められなかった．

2） その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブ群では，治験薬の最終投与後 100 日以内に重篤な有害事象は 105 名に発現した．そのうち治験薬の最終投与後 100 日以内に重篤な副作用を発現した被験者 36 名について表 2.7.6.2-1 に示した．詳細は総括報告書 5.3.5.1-1.1 に記載した．

表 2.7.6.1-7　安全性の結果の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Number (%) Subjects	
	Nivolumab 3 mg/kg (N=452)	Ipilimumab 10 mg/kg (N=453)
DEATHS	44 (9.7)	45 (9.9)
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	0	0
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	3 (0.7)	2 (0.4)
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.4)

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab 3 mg/kg (N=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (N=453)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL CAUSALITY SAEs	79 (17.5)	48 (10.6)	183 (40.4)	144 (31.8)
DRUG-RELATED SAEs	24 (5.3)	15 (3.3)	141 (31.1)	111 (24.5)
ALL CAUSALITY AEs LEADING TO DC	44 (9.7)	21 (4.6)	193 (42.6)	140 (30.9)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC	35 (7.7)	16 (3.5)	189 (41.7)	136 (30.0)
ALL-CAUSALITY AEs	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
Most Frequent AEs (≥ 20% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	193 (42.7)	3 (0.7)	185 (40.8)	4 (0.9)
DIARRHOEA	167 (36.9)	11 (2.4)	247 (54.5)	48 (10.6)
PRURITUS	127 (28.1)	0	167 (36.9)	5 (1.1)
RASH	115 (25.4)	5 (1.1)	150 (33.1)	16 (3.5)
HEADACHE	106 (23.5)	2 (0.4)	142 (31.3)	9 (2.0)
NAUSEA	104 (23.0)	1 (0.2)	127 (28.0)	0
PYREXIA	32 (7.1)	0	96 (21.2)	5 (1.1)
DRUG-RELATED AEs	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
Most Frequent Drug-related AEs (≥15% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
DIARRHOEA	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
PRURITUS	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
RASH	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
NAUSEA	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
HEADACHE	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
ALL-CAUSALITY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE, BY CATEGORY				
Immune-mediated AEs Treated with Immune-modulating medication				
RASH	73 (16.2)	3 (0.7)	105 (23.2)	22 (4.9)
DIARRHEA/COLITIS	29 (6.4)	9 (2.0)	144 (31.8)	78 (17.2)
HEPATITIS	15 (3.3)	9 (2.0)	43 (9.5)	34 (7.5)
PNEUMONITIS	8 (1.8)	0	12 (2.6)	4 (0.9)
NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
Immune-Mediated Endocrine AEs Treated with or without Immune-Modulating Medications				
HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS	63 (13.9)	1 (0.2)	41 (9.1)	3 (0.7)
HYPERTHYROIDISM	39 (8.6)	1 (0.2)	22 (4.9)	2 (0.4)
HYPOPHYSITIS	9 (2.0)	2 (0.4)	64 (14.1)	19 (4.2)
ADRENAL INSUFFICIENCY	7 (1.5)	2 (0.4)	19 (4.2)	6 (1.3)
DIABETES MELLITUS	4 (0.9)	2 (0.4)	8 (1.8)	1 (0.2)

MedDRA version 20.0; CTC version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

出典［5.3.5.1-1.1 Table 8.1-1］

2.7.6.1.6　　免疫原性の結果

ニボルマブ単剤療法後の免疫原性の発現頻度は低値［抗薬物抗体（ADA）陽性被験者：2.3%（10/426 名）］であり，中和抗体陽性被験者は認められなかった．また，イピリムマブ単剤療法後の免疫原性の発現頻度も低値［ADA 陽性被験者：0.7%（3/405 名）］であり，中和抗体陽性被験者は認められなかった．

ADA 評価が可能であった被験者において，ADA 発現と安全性又は有効性との関連性を示唆する傾向はみられなかった．

2.7.6.1.7 健康関連 QOL

QOL を評価するために実施した EORTC QLQ-C30，EQ-5D 及び WPAI:GH について，総じて，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.1.8 結論

<u>有効性</u>

238 試験の中間解析結果から，完全切除後のステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg 又はイピリムマブ 10 mg/kg を投与したとき，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある RFS の延長が認められた.

ニボルマブ群とイピリムマブ群の比較結果を以下に示す.

- イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群で RFS が有意に延長した［ハザード比 0.65（97.56%CI：0.51，0.83）；層別 log-rank 検定，p＜0.0001］.
- イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群ではベースライン時の PD-L1 発現状況と再発リスクの低下に関連性が認められたが，PD-L1 発現状況にかかわらず，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で良好な有効性の結果が認められた.
- ステージⅢb/c の患者では，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群で DMFS が有意に延長した［ハザード比 0.73（95％CI：0.55，0.95）；層別 log-rank 検定，p=0.0204］.

<u>安全性</u>

- 完全切除後のステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に，術後補助療法としてニボルマブ 3 mg/kg 又はイピリムマブ 10 mg/kg を投与したとき，イピリムマブ群と比較して，ニボルマブ群は全般的な安全性プロファイルが良好であった.
- ニボルマブ群及びイピリムマブ群において報告された有害事象の種類及び発現頻度は，両剤の作用機序を反映する事象が観察され，両群ともこれまでに報告されたデータと一貫していた.
- 新たに留意すべき未知の所見は認められなかった.

<u>免疫原性</u>

- ニボルマブ又はイピリムマブによる ADA 発現が安全性又は有効性に及ぼす明らかな影響は認められなかった.

健康関連 QOL

- QOL を評価するために実施した EORTC QLQ-C30，EQ-5D 及び WPAI:GH について，総じて，ニボルマブ群及びイピリムマブ群ともに臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.2 付録

表 2.7.6.2-1　ニボルマブ群で治験薬の最終投与後 100 日以内に重篤な副作用を発現した被験者

被験者識別コード	重篤な副作用
[redacted]	下痢（Grade 3）
[redacted]	低血圧（Grade 3），胃腸炎（Grade 3），低血圧（Grade 3）
[redacted]	下痢（Grade 3）
[redacted]	大腸炎（Grade 2），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），薬物性肝障害（Grade 4）
[redacted]	高血糖（Grade 4）
[redacted]	肺臓炎（Grade 2）
[redacted]	大腸炎（Grade 3）
[redacted]	肺臓炎（Grade 2）
[redacted]	頭蓋内出血（Grade 4）
[redacted]	１型糖尿病（Grade 4）
[redacted]	グルココルチコイド欠乏症（Grade 3）
[redacted]	下垂体炎（Grade 3），急性副腎皮質機能不全（Grade 3）
[redacted]	急性腎障害（Grade 2）
[redacted]	甲状腺機能亢進症（Grade 3）
[redacted]	甲状腺機能亢進症（Grade 2）
[redacted]	サルコイドーシス（Grade 3）
[redacted]	発熱（Grade 1）
[redacted]	急性肝炎（Grade 3）
[redacted]	呼吸困難（Grade 3）
[redacted]	肺臓炎（Grade 2）
[redacted]	高トランスアミナーゼ血症（Grade 3），高トランスアミナーゼ血症（Grade 3），高トランスアミナーゼ血症（Grade 3）
[redacted]	尿細管間質性腎炎（Grade 3）
[redacted]	筋肉痛（Grade 3）
[redacted]	劇症１型糖尿病（Grade 3）
[redacted]	関節炎（Grade 2）
[redacted]	縦隔リンパ節腫脹（Grade 2）
[redacted]	間質性肺疾患（Grade 2）
[redacted]	間質性肺疾患（Grade 2）
[redacted]	関節リウマチ（Grade 2）
[redacted]	頚部痛（Grade 3），顎関節症候群（Grade 3），下痢（Grade 3），下痢（Grade 3）
[redacted]	粘膜の炎症（Grade 3），甲状腺機能低下症（Grade 1），粘膜の炎症（Grade 3），膿疱性皮疹（Grade 3）
[redacted]	下垂体炎（Grade 3）
[redacted]	サルコイドーシス（Grade 1）

表 2.7.6.2-1　ニボルマブ群で治験薬の最終投与後 100 日以内に重篤な副作用を発現した被験者（続き）

被験者識別コード	重篤な副作用
[redacted]	下垂体炎（Grade 2），肝機能異常（Grade 3），肝機能異常（Grade 2），大腸炎（Grade 2），播種性血管内凝固（Grade 4），大腸炎（Grade 3），肝機能異常（Grade 3），大腸炎（Grade 2）
[redacted]	下痢（Grade 2）

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0J を用いて読み替え，有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した.