**Table of Contents**

用語及び略号一覧 ..... 4
1 製品開発の根拠 ..... 7
1.1 薬理学的分類 ..... 7
1.2 悪性胸膜中皮腫の臨床的／病態生理学的側面 ..... 8
1.3 悪性胸膜中皮腫治療における課題とアンメットメディカルニーズ ..... 9
1.4 科学的背景 ..... 9
1.4.1 悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブ及びイピリムマブの併用投与の試験を行った科学的背景 ..... 9
1.5 臨床開発計画 ..... 10
1.5.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 12
1.6 規制当局からの助言の経緯 ..... 12
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 12
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 12
3.1 母集団薬物動態解析 ..... 12
3.1.1 ニボルマブ ..... 12
3.1.2 イピリムマブ ..... 13
3.2 曝露反応解析 ..... 13
3.2.1 曝露量と有効性の関係性 ..... 13
3.2.2 曝露量と安全性の関係性 ..... 13
3.3 ニボルマブ固定用量シミュレーション ..... 14
3.4 免疫原性 ..... 14
4 有効性の概括評価 ..... 14
4.1 有効性を裏付ける試験の概略 ..... 14
4.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 14
4.2 対象となった患者集団の特性 ..... 15
4.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性 ..... 15
4.2.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 15
4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 ..... 16
4.3.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 16
4.3.1.1 有効性成績の要約 ..... 18
4.3.1.2 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 ..... 19
5 安全性の概括評価 ..... 20
5.1 全般的な曝露状況 ..... 20
5.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 20
5.2 有害事象 ..... 20
5.2.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） ..... 20
5.2.1.1 有害事象の要約 ..... 20

5.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 21
5.2.1.3 死亡 23
5.2.1.4 重篤な有害事象 23
5.2.1.5 投与中止に至った有害事象 23
5.2.1.6 休薬又は減量に至った有害事象 24
5.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象 24
5.2.1.8 免疫介在性有害事象 25
5.2.1.9 その他の留意すべき有害事象 26
5.3 臨床検査値 26
5.3.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） 26
5.3.1.1 血液学的検査 26
5.3.1.2 血液生化学的検査 27
5.4 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 27
5.4.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） 27
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 28
5.5.1 743 試験（国際共同第 3 相試験） 28
5.5.1.1 内因性要因及び外因性要因の影響の検討 28
5.5.1.2 日本人被験者集団での安全性 28
5.6 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 29
5.7 市販後データ 29
6 ベネフィットとリスクに関する結論 30
6.1 治療の背景 30
6.1.1 疾患又は症状 30
6.1.2 現行の治療 30
6.2 ベネフィット 30
6.3 リスク 32
6.4 ベネフィット・リスク評価 34
7 参考文献 35

**List of Tables**

Table 1.5-1: 臨床データパッケージに含めた試験一覧 11
Table 4.3.1-1: 主な有効性の結果の要約（743 試験：ランダム化された被験者集団） 17
Table 5.2.1.1-1: 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（743 試験：All treated subjects） 21
Table 5.2.1.7-1: 発現割合が 5%以上の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（743 試験：カテゴリー及び PT 別、All treated subjects） 25

**List of Figures**

Figure 1.4.1-1: 腫瘍免疫に対して異なる相補的な作用機序を有するニボルマブ及びイピリムマブ.....9

## 用語及び略号一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| 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 |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| BMS | Bristol-Myers Squibb | ブリストル・マイヤーズ スクイブ |
| BRAF | B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase | － |
| Cavg | － | 平均血清中濃度 |
| Cavg1 | － | 初回投与後の平均血清中濃度 |
| Cavgss | － | 定常状態における平均血清中濃度 |
| CD | Cluster of differentiation | 分化抗原群 |
| Chemo | － | ペメトレキセドとプラチナ製剤の 2 剤化学療法 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| Cmax | Maximum observed concentration | 最高血中濃度 |
| CR | Complete response | 完全奏効 |
| CSR | Clinical Study Report | 治験総括報告書 |
| CT | Computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTC | Common Terminology Criteria | 共通用語規準 |
| 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 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DCR | Disease control rate | 病勢制御率 |
| DMC | Data monitoring committee | データモニタリング委員会 |
| ECLIA | Electro-chemiluminescence immunoassay | 電気化学発光免疫測定 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | － |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過量 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定 |

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| EMAX | Maximum effect | 最大効果 |
| EQ-5D-3L | EuroQOL 5 dimensions 3-level | － |
| E-R | Exposure-Response | 曝露反応 |
| free T3 | Free triiodothyronine | 遊離トリヨードサイロニン |
| free T4 | Free thyroxine | 遊離サイロキシン |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GM | Geometric mean | 幾何平均値 |
| Gr2+ | － | Grade 2 以上 |
| HR | Hazard ratio | ハザード比 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IHC | Immunohistochemical | 免疫組織化学 |
| IMAE | Immune-mediated adverse event | 免疫介在性有害事象 |
| Ipi | Ipilimumab | イピリムマブ |
| IRT | Interactive response technology | 自動応答技術 |
| ITT | Intention-to-treat | － |
| LCSS-Meso | Lung Cancer Symptom Scale-Mesothelioma | － |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LLN | Lower limit of normal | 施設基準値下限 |
| LPLV | Last patient last visit | 最後の被験者の最終来院 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory | ICH 国際医薬用語集 |
| m-RECIST | Modified RECIST | 胸膜中皮腫向け修正版固形がんの治療効果判定基準 |
| MSI-High | Microsatellite instability-high | 高頻度マイクロサテライト不安定性 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | － |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| Nivo | Nivolumab | ニボルマブ |
| NSCLC | Non-small-cell lung cancer | 非小細胞肺がん |
| ORR | Overall response rate | 奏効率 |
| OS | Overall survival | 全生存期間 |
| PC | Pemetrexed plus cisplatin | ペメトレキセドとシスプラチンの併用 |

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| PD | Progressive Disease | 進行 |
| PD-1 | Programmed cell death-1 | ― |
| PD-L1 | Programmed cell death-ligand 1 | ― |
| PD-L2 | Programmed cell death-ligand 2 | ― |
| PFS | Progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PR | Partial Response | 部分奏効 |
| PS | Performance Status | ― |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| Q | Inter-compartmental clearance | コンパートメント間の移行クリアランス |
| Q2W | Every 2 weeks | 2 週間間隔 |
| Q3W | Every 3 weeks | 3 週間間隔 |
| Q6W | Every 6 weeks | 6 週間間隔 |
| Q12W | Every 12 weeks | 12 週間間隔 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの効果判定基準 |
| SD | Stable Disease | 安定 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| TNM | Tumor node metastasis | ― |
| Treg | Regulatory T cell | 制御性 T 細胞 |
| TSH | Thyroid stimulating hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| UI | Utility index | ― |
| ULN | Upper limit of normal | 基準値上限 |
| VAS | Visual analog scale | ― |
| VC | Volume of distribution of central compartment | 中心コンパートメントの分布容積 |
| VP | Volume of distribution of peripheral compartment | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

# 1 製品開発の根拠

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）は、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され、その後、非小細胞肺がん（NSCLC）、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、食道がん及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がんに関する効能・効果が承認された。また、2018 年 8 月にはニボルマブの体重換算用量（3 mg/kg）から固定用量（240 mg）への変更、2020 年 9 月には固定用量（480 mg、4 週間間隔投与）の追加が承認され、2018 年 9 月には「オプジーボ点滴静注 240mg」、2020 年 8 月には「オプジーボ点滴静注 120mg」が承認された。

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、イピリムマブ）は、日本では 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された。なお、イピリムマブは悪性胸膜中皮腫に対して承認されていない。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法については、2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、同年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2020 年 9 月に「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・効果に対して承認された。

今般、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした国際共同第 3 相試験（CA209743 試験/ONO-4538-48 試験、以下、743 試験）において、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床的有用性が示された。そこで、743 試験の成績に基づき、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本承認申請）を行うこととした。

## 1.1 薬理学的分類

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国 Medarex 社［現 Bristol-Myers Squibb 社（以下、BMS 社）］が作製した、ヒト PD-1［Programmed cell death-1（別名：CD279）］に対するヒト型モノクローナル抗体である。ニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている[1]。

イピリムマブは、米国 Medarex 社（現 BMS 社）が作製した、CTLA-4［Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（別名：CD152）］に選択的な IgG サブクラス 1（κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体である。イピリムマブは、活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上に発現する B7（CD80/CD86）分子との相互作用を阻害することにより[2]、活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、がん抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。また、イピリムマブは、Treg の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられている。

## 1.2 悪性胸膜中皮腫の臨床的／病態生理学的側面

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜及び精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、発生部位によって悪性胸膜中皮腫、悪性腹膜中皮腫、悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫に分類され、中皮腫の 80%以上は悪性胸膜中皮腫である[3,4,5]。男女比はおよそ 4:1 と男性に多く、年齢は 60～70 代に好発する[4,5,6]。悪性胸膜中皮腫の主な症状として、胸の痛みや咳のほか、胸水が大量に溜まることで起こる呼吸困難や胸部圧迫感などが挙げられる。悪性胸膜中皮腫の発症原因は職業環境及び生活環境から吸入した石綿（アスベスト）との関連が高いことが知られており、石綿曝露から約 30～50 年という非常に長い期間を経て発症するとされる。悪性胸膜中皮腫の組織分類は WHO の分類に従い、上皮型、肉腫型及び二相型に分類することが推奨されている[3]。組織分類は予後を反映し、肉腫型の予後が最も悪く、上皮型は肉腫型や二相型と比較するとやや良好である[5]。

悪性胸膜中皮腫は診断、治療ともに困難な疾患であり、病期別 5 年生存率は、I 期 14.6%、II 期 4.5%、III 期 8.0%、IV 期 0.0%と予後不良であることが報告されている[3]。国内における中皮腫の死亡者数は年間 1512 人（2018 年）と報告されている[7]。正確な悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが、各種疫学情報などから悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1500 人程度と推定されており[8]、今後も増加することが予想されている[3,9]。人口動態統計・患者調査（2017 年）では、悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2000 人と推計されている[10]。

日本における悪性胸膜中皮腫の治療は、NCCN ガイドライン[11]や悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2018 年版[3]を参考に行われている。NCCN ガイドラインで推奨されている悪性胸膜中皮腫に対する治療法は、TNM 病期分類、組織型あるいは手術可能性により異なる。肉腫型を除く手術可能な臨床病期 I～III A 期の悪性胸膜中皮腫には集学的治療（化学療法＋手術±放射線療法）が推奨され、手術不能、臨床病期 III B 又は IV 期及び肉腫型には化学療法単独治療が推奨されている。

早期に診断された場合には外科的切除を中心に放射線療法、術後化学療法も治療選択肢として考えられるが、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は、ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（以下、PC 療法）である[3,11]。海外では、化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象にシスプラチン単剤療法と PC 療法を比較するランダム化第 3 相試験が実施され、PC 療法により有意な生存期間の延長がみられた（生存期間中央値：PC 療法群 12.1 ヵ月、シスプラチン単剤群 9.3 ヵ月；HR 0.77；p＝0.02）[12]。NCCN ガイドラインにおいて、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対して PC 療法がカテゴリー1 として推奨されている。また、シスプラチンと安全性プロファイルの異なるカルボプラチンをペメトレキセドと併用する試みも行われ、生存期間、無増悪期間ともに PC 療法と同等の効果であったとの報告もある[13,14,15]。PC 療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫に対して、NCCN ガイドラインにおいて、ビノレルビン単剤、ゲムシタビン単剤、ニボルマブ単剤、ニボルマブとイピリムマブの併用及びペムブロリズマブ単剤がカテゴリー2A として推奨されている[11]。このうち、国内ではニボルマ

ブの単剤療法が、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として承認されている[16]。

### 1.3 悪性胸膜中皮腫治療における課題とアンメットメディカルニーズ

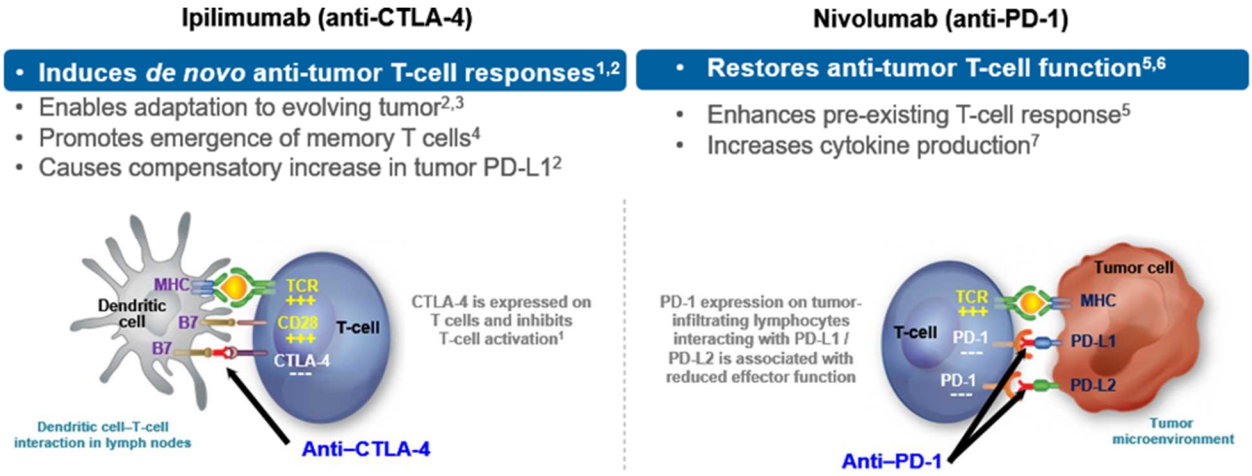
1.2 項で述べたとおり、手術不能例の悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療として PC 療法が存在するが、生存期間の中央値は 12.1 ヵ月と短く[12]、一次治療後の 2 年以内の再増悪率は 80%以上であるとされることから[17,18]、十分な治療成績が得られているとはいえない。また、国内において承認されている一次治療は PC 療法しか存在しないことから、新たな治療法の開発が切望されている。

### 1.4 科学的背景

#### 1.4.1 悪性胸膜中皮腫に対してニボルマブ及びイピリムマブの併用投与の試験を行った科学的背景

ニボルマブとイピリムマブは、T 細胞の活性に類似した結果をもたらすが、それぞれ異なる経路を介している。ニボルマブとイピリムマブは、それぞれ腫瘍免疫に対して異なる相補的な作用機序を有し、併用によりベースラインの腫瘍 PD-L1 発現レベルに関係なく、反応性を高める可能性がある（Figure 1.4.1-1）。

**Figure 1.4.1-1:** 腫瘍免疫に対して異なる相補的な作用機序を有するニボルマブ及びイピリムマブ




Source: 1. Pardoll DM. Nat Rev Cancer 2012[19]; 2. Wei SC, et al. Cancer Discov 2018[20]; 3. Wei SC, et al. Immunity 2019[21]; 4. Das R, et al. J Immunol 2015[22]; 5. Wang C, et al. Cancer Immunol Res 2014[23]; 6. Brahmer JR, et al. J Clin Oncol 2010[24]; 7. Hamanishi J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007[25].

臨床試験においても、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有用性が確認されている。未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 2 相試験（CA209069 試験）では、ニボルマブとイピリムマブの併用療法（ニボルマブ 1 mg/kg + イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与）をイピリムマブ単独療法（イピリムマブ 3 mg/kg

を 3 週間間隔で 4 回投与）と比較した。BRAF 変異陰性の被験者において、ORR はイピリムマブ単独療法と比較して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法で良好であり、安全性プロファイルは管理可能なものであった（eCTD 290901001）。

化学療法未治療のステージ III/IV の NSCLC 患者を対象とした海外第 1 相試験（CA209012 試験）では、ニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg 12 週間間隔で投与したコホート及びニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔で投与したコホートでの ORR の結果が良好であり、安全性プロファイルはニボルマブ単独療法のコホートで認められたものと類似していた[26]。NSCLC 患者へのニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与及びイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与の併用で得られた安全性及び有効性データを基に、この投与方法を悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床試験に用いることとした。

以上、薬理学的にニボルマブ及びイピリムマブの併用により効果の増強が期待でき、他癌腫を対象とした臨床試験において、併用により有用な結果が得られたことから、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象にニボルマブ及びイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討する国際共同第 3 相試験を実施することとした。

## 1.5 臨床開発計画

本承認申請の臨床データパッケージを Table 1.5-1 に示す。ニボルマブとイピリムマブの併用療法は 743 試験を評価資料とした。743 試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）又は ICH-GCP に基づき実施した。

**Table 1.5-1:　　臨床データパッケージに含めた試験一覧**

| 試験の種類<br>試験番号<br>（評価／参考） | 試験デザイン | 対象患者 | 目的 | 用法・用量 | 有効性解析<br>対象者数 | 主な有効性<br>評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国際共同<br>第 3 相試験<br>CA209743/<br>ONO-4538-48<br>（評価資料） | オープンラベル<br>ランダム化<br>実薬対照 | 化学療法未治療の<br>切除不能な<br>悪性胸膜中皮腫患者 | 有効性<br>安全性 | Nivo＋Ipi 群：<br>Nivo 3 mg/kg Q2W＋Ipi 1 mg/kg Q6W、静脈内投与<br>Chemo 群：<br>Pem 500 mg/m$^2$＋Cis 75 mg/m$^2$ 又は Carbo AUC 5、Q3W、静脈内投与（最大 6 コース） | Nivo＋Ipi 群：<br>303 名<br>Chemo 群：<br>302 名 | OS<br>BICR に基づく<br>PFS、ORR、<br>DCR |

AUC = 濃度時間曲線下面積、BICR = 盲検下独立中央判定、Carbo = カルボプラチン、Chemo = ペメトレキセドとプラチナ製剤の 2 剤化学療法、Cis = シスプラチン、DCR = 病勢制御率、Ipi = イピリムマブ、Nivo = ニボルマブ、ORR = 奏効率、OS = 全生存期間、Pem = ペメトレキセド、PFS = 無増悪生存期間、Q2W = 2 週間間隔、Q3W = 3 週間間隔、Q6W = 6 週間間隔

### 1.5.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を対照とした多施設共同、ランダム化、オープンラベル、第3相試験（743試験）を2016年 11 月から開始した。本試験は日本を含む 21 ヵ国で国際共同試験として実施された。主要目的は OS、副次目的は PFS（盲検下独立中央判定）、ORR（盲検下独立中央判定）、DCR（盲検下独立中央判定）、及び PD-L1 発現レベル別の ORR、PFS 及び OS、探索的目的は安全性などを検討することである。なお、PFS、ORR、及び DCR は、m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく。

## 1.6 規制当局からの助言の経緯

[redacted]を踏まえ、令和[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談[redacted]を実施した。本相談では、[redacted]について相談した。

# 2 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請において、評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

# 3 臨床薬理に関する概括評価

743 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブ及びイピリムマブの母集団薬物動態（PPK）解析をそれぞれ実施し、ニボルマブ及びイピリムマブの薬物動態を評価した。743 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用して曝露反応（E-R）解析を実施し、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量と有効性及び安全性の関連について評価した。また、ニボルマブ固定用量での薬物動態、有効性及び安全性を予測した。ニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性については、743 試験のデータを利用して評価した。

## 3.1 母集団薬物動態解析

### 3.1.1 ニボルマブ

743 試験を含む、ニボルマブを投与した 13 の臨床試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し、ニボルマブの薬物動態を評価した【M2.7.2、3.1 項】。

構築したフルモデルにおいて、ニボルマブの薬物動態は、全身クリアランス（CL）が時間依存的に変動する 2-コンパートメントモデルで記述された。各共変量が及ぼす影響の傾向は、今回のモデルのベースとなった既存の PPK モデルと概ね同様であった。悪性胸膜中皮腫を含むがん腫の違いはニボルマブの CL に大きな影響を及ぼさなかった。ニボルマブとイピリムマブ（1 mg/kg 6 週間間隔投与）を併用した場合のニボルマブの CL は、ニボルマブ単剤投与時の CL と大きな違いは認められなかった。組織型ごとの CL を比較した結果、組織型（上皮型、非上皮型）の違いは、ニボルマブの CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた。また、民族ごとの CL を比較した結果、民族（日本人、

日本人以外のアジア人、非アジア人）の違いは、ニボルマブのCLに大きな影響を及ぼさないと考えられた。

### 3.1.2 イピリムマブ

743 試験を含む、イピリムマブを投与した 12 の臨床試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し、イピリムマブの薬物動態を評価した【M2.7.2、3.2 項】。

構築したフルモデルにおいて、イピリムマブの薬物動態は、CL が時間依存的に変動する静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルで記述された。各共変量が及ぼす影響の傾向は、今回のモデルのベースとなった既存の PPK モデルと概ね同様であった。悪性胸膜中皮腫を含むがん腫の違いはイピリムマブの CL に大きな影響を及ぼさなかった。イピリムマブとニボルマブ（3 mg/kg 2 週間間隔投与）を併用した場合のイピリムマブの CL は、イピリムマブ単剤投与時の CL と大きな違いは認められなかった。組織型ごとのCLを比較した結果、組織型（上皮型、非上皮型）の違いは、イピリムマブの CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた。また、民族ごとの CL を比較した結果、民族（日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人）の違いは、イピリムマブのCLに大きな影響を及ぼさないと考えられた。

## 3.2 曝露反応解析

### 3.2.1 曝露量と有効性の関係性

743 試験の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量と有効性の関連性を評価した【M2.7.2、3.3 項】。

ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量（Cavg1：初回投与後の平均血清中濃度）と OS との関連について、Cox比例ハザードモデルを利用して評価した。E-Rフルモデルの解析結果から、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量とOSの関連は有意ではなかった。

### 3.2.2 曝露量と安全性の関係性

743 試験の悪性胸膜中皮腫患者並びに ONO-4538-27/CA209227 試験及び ONO-4538-77/CA2099LA 試験の NSCLC 患者を対象に、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量と安全性の関連性を評価した【M2.7.2、3.3 項】。

ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量（daily Cavg：一日当たりの平均血清中濃度）と Grade 2 以上の IMAE（Gr2+ IMAE）の発現との関連について、Cox 比例ハザードモデルを利用して評価した。E-R フルモデルの解析結果から、化学療法と比較し、ニボルマブ及びイピリムマブの投与により Gr2+ IMAE 発現のリスクが高くなると推定されたものの、ニボルマブを投与された被験者の曝露量範囲では E-R 関係は平坦であることが示された。

### 3.3 ニボルマブ固定用量シミュレーション

ニボルマブの PPK モデル及び E-R モデルを利用して、悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与、240 mg 2 週間間隔投与若しくは 360 mg 3 週間間隔投与をイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与と併用したときのニボルマブの薬物動態、有効性及び安全性を予測した【M2.7.2、3.4 項】。

各用法用量におけるニボルマブの予測曝露量を比較すると、3 mg/kg 2 週間間隔投与と比べて 240 mg 2 週間間隔投与及び 360 mg 3 週間間隔投与ではいずれも Cmax 及び Cavg は高くなると予測された。しかしながら、ニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与、240 mg 2 週間間隔投与若しくは 360 mg 3 週間間隔投与のいずれの用法用量でも、OS 及び Gr2+ IMAE 発現割合は同様であると予測された。

### 3.4 免疫原性

743 試験におけるニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性を評価した【M2.7.2、4.1 項】。

ニボルマブについて抗薬物抗体の発現状況を評価したところ、イピリムマブと併用したときの persistent positive 及び neutralizing ADA (anti-drug antibody) positive の被験者の割合は低かった。安全性に関して、過敏症／Infusion reaction に関する有害事象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の明らかな影響も認められなかった。

イピリムマブについて抗薬物抗体の発現状況を評価したところ、ニボルマブと併用したときの persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者の割合は低かった。安全性に関して、過敏症／Infusion reaction に関する有害事象に対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められなかった。

## 4 有効性の概括評価

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮種に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性は、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした日本も含む国際共同第 3 相試験（743 試験）を評価した。本項では 743 試験の成績を示す。

### 4.1 有効性を裏付ける試験の概略

#### 4.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

743 試験は、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を有する成人（18 歳以上）患者を対象とした、一次治療としてのニボルマブとイピリムマブの併用療法と、化学療法（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法）とを比較するランダム化オープンラベル第 3 相試験である。

被験者は組織型（上皮型、非上皮型）及び性別（男性、女性）を層別因子として Nivo＋Ipi 群又は Chemo 群に 1:1 の比でランダム化され、治験薬の投与を開始した。Nivo＋Ipi 群ではニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で、イピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与し、最長 2 年間継続することとした。また、Chemo 群では 21 日間を 1 サイクルとして、ペメトレキセド 500 mg/m$^2$＋シスプラチン 75 mg/m$^2$ 又はカルボプラチン（AUC = 5 mg/mL·min）をサイクルの Day 1 に静脈内投与する

併用化学療法を最大 6 サイクル実施することとした。いずれの群でも疾患進行、許容できない毒性の発現、又は治験実施計画書に規定するその他の事由が発生した場合は投与を中止することとした。

主要評価項目は OS とした。OS はランダム化された日から死亡日までの期間と定義した。総イベント数（473 件）の約 85%（403 件）が観察された時点で中間解析を実施する計画とし、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて試験全体の両側有意水準が 0.05 となるように調整した。主な副次評価項目として、PFS、ORR、及び DCR を設定した。

なお、m-RECIST 及び RECIST v1.1 に基づく腫瘍測定を明瞭に記載し、Nivo＋Ipi 群について最長 2 年の投与期間を追記するため、治験実施計画書の改訂（01 版）を行った。また、当初 OS と PFS の 2 つを主要評価項目としていたが、[redacted]、治験実施計画書の改訂（02 版）では OS のみを主要評価項目に、PFS を副次評価項目に変更した。さらに、腫瘍免疫療法の生存曲線で観察された特徴を鑑み、Nivo＋Ipi 群の生存期間には区分指数モデルで仮定していたが、最新の知見から化学療法の OS が想定より良好であることが示唆されたため、ニボルマブとイピリムマブの併用療法を化学療法と比較したときの効果発現の遅れの仮定を 4 ヵ月から 6 ヵ月に、化学療法の OS の中央値の仮定を 15 ヵ月から 16 ヵ月に変更した。また、治験実施計画書の改訂（02 版）では OS の検証に必要なイベント数を 473 件に修正した【M5.3.5.1-1（743 試験）、Appendix 1.1】。

743 試験のデータカットオフ日（LPLV）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、OS のデータカットオフ日は 2020 年 3 月 25 日、データベースロック日は 2020 年 4 月 3 日であった。

743 試験のデザイン及び有効性評価項目の詳細は【M2.7.3、1.1 項】及び【M2.7.3、1.3 項】に示す。

## 4.2 対象となった患者集団の特性

### 4.2.1 被験者の内訳及び試験対象集団の特性

#### 4.2.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

743 試験に組み入れられた 713 名のうち 303 名が Nivo＋Ipi 群に、302 名が Chemo 群にランダム化された。ランダム化された被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者は、Nivo＋Ipi 群で 300 名、Chemo 群で 284 名であった。

いずれかの投与群にランダム化された被験者 605 名を有効性の解析対象とした。

治験薬を投与された被験者（Nivo＋Ipi 群 300 名、Chemo 群 284 名）のうち、データベースロック時点で治験薬投与を終了していた被験者は、Nivo＋Ipi 群で 295 名（98.3%）、Chemo 群で 284 名（100%）であった。

ランダム化された被験者集団の人口統計学的特性について、両群間で概ね不均衡は見られなかった。性別は男性467名（77.2%）、女性138名（22.8%）であり、年齢の中央値（最小値～最大値）は69.0（25～89）歳であり、65歳以上の被験者は72.4%（438名）を占めた。

ランダム化された被験者集団の疾患特性について、両群間で不均衡は見られなかった。組織型分類は、上皮型が大半を占め［456名（75.4%）］、肉腫型［71名（11.7%）］と二相型［54名（8.9%）］がそれに続いた。ベースライン時のECOG PSは0が242名（40.0%）、1が362名（59.8%）であった。試験開始時のステージ分類は、ステージIが32名（5.3%）、ステージIIが45名（7.4%）、ステージIIIが209名（34.5%）、ステージIVが309名（51.1%）であった。喫煙歴のない被験者の割合は41.2%（249名）であった。悪性胸膜中皮腫の診断日からランダム化までの期間の中央値（最小値～最大値）は、0.15（0.0～7.5）年であった。

ほぼすべての被験者［586名（96.9%）］でベ―スライン時にPD-L1発現レベルが定量可能であった。PD-L1発現レベルが定量可能であった被験者のうち、PD-L1発現レベルが陽性であった被験者は451名（77.0%）であった。

743試験の被験者の内訳及び試験対象集団の特性の詳細は【M2.7.3、3.1項】に示す。

## 4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

### 4.3.1 743試験（国際共同第3相試験）

743試験の主な有効性の結果の要約をTable 4.3.1-1に示す。743試験の主要評価項目（OS）の詳細を【M2.7.3、3.2.1項】に、主な副次評価項目（PFS、ORR、及びDCR）の詳細を【M2.7.3、3.2.2項】に示す。

**Table 4.3.1-1:　主な有効性の結果の要約（743 試験：ランダム化された被験者集団）**

| 有効性評価項目 | Nivo＋Ipi N = 303 | Chemo N = 302 |
|---|---|---|
| 主要評価項目： | | |
| OS | | |
| イベント数（%） | 200 件（66.0%） | 219 件（72.5%） |
| 中央値（95% CI）[a] | 18.07（16.82、21.45）ヵ月 | 14.09（12.45、16.23）ヵ月 |
| HR[b] | 0.74 | |
| （96.6% CI） | （0.60、0.91） | |
| （95% CI） | （0.61、0.89） | |
| p 値[c] | 0.0020 | |
| 副次評価項目： | | |
| PFS | | |
| イベント数（%） | 218 件（71.9%） | 209 件（69.2%） |
| 中央値（95% CI）[a] | 6.77（5.59、7.36）ヵ月 | 7.20（6.93、8.05）ヵ月 |
| HR（95% CI）[b] | 1.00（0.82、1.21） | |
| ORR | | |
| %（奏効を示した被験者数）（95% CI）[d] | 39.6%（120 名）（34.1%、45.4%） | 42.7%（129 名）（37.1%、48.5%） |
| 奏効までの期間の中央値 | 2.69 ヵ月 | 2.53 ヵ月 |
| 奏効期間の中央値（95% CI）[a] | 11.01（8.11、16.49）ヵ月 | 6.67（5.32、7.10）ヵ月 |
| BOR、%（被験者数） | | |
| CR | 1.7%（5 名） | 0 |
| PR | 38.0%（115 名） | 42.7%（129 名） |
| SD | 37.0%（112 名） | 41.4%（125 名） |
| PD | 18.2%（55 名） | 4.6%（14 名） |
| DCR[e] | | |
| %（病勢制御を示した被験者数）（95% CI）[d] | 76.6%（232 名）（71.4%、81.2%） | 85.1%（257 名）（80.6%、88.9%） |

BOR = 最良総合効果、Chemo = ペメトレキセドとプラチナ製剤の 2 剤化学療法（3 週間間隔）、CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、DCR = 病勢制御率、HR = ハザード比、Ipi = イピリムマブ 1 mg/kg（6 週間間隔）、Nivo = ニボルマブ 3 mg/kg（2 週間間隔）、ORR = 奏効率、OS = 全生存期間、PD = 進行、PFS = 無増悪生存期間、PR = 部分奏効、SD = 安定

[a] Kaplan-Meier 法を用いた推定値。
[b] 層別 Cox 比例ハザードモデル。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する HR。
[c] 層別両側 log-rank 検定。有意水準 α は 0.0345 であった。
[d] Clopper-Pearson 法により 95% CI を算出。
[e] Non-CR/Non-PD を含む。

Note: PFS、ORR、及び DCR は、m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央判定。
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.5.2、S.5.9.1.A、S.5.11.1、S.5.11.2

#### 4.3.1.1 有効性成績の要約

743 試験でランダム化された被験者集団（Nivo＋Ipi 群 303 名、Chemo 群 302 名）での有効性の結果を以下に示す。

##### 4.3.1.1.1 主要評価項目（OS）の成績

OS のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 200 件（66.0%）、Chemo 群で 219 件（72.5%）であった。中間解析時点での OS の追跡期間の最小値は 22.1 ヵ月、中央値は 29.7 ヵ月であった。

Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.74（96.6% CI：0.60、0.91）（層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定）であり、統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定、p = 0.0020）。OS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 18.07（95% CI：16.82、21.45）ヵ月、Chemo 群で 14.09（95% CI：12.45、16.23）ヵ月であった。Nivo＋Ipi 群での OS の Kaplan-Meier 曲線は、5 ヵ月付近以降、Chemo 群と比較して良好な結果であった。中間解析時点での調整後の有意水準 α は 0.0345 であり、本試験では中間解析時に主要評価項目を達成し、中間解析結果を本試験の主要評価の最終解析結果とみなした。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存率は、6 ヵ月時点では Nivo＋Ipi 群で 84.0%（95% CI：79.4%、87.7%）、Chemo 群で 82.2%（95% CI：77.3%、86.2%）、12 ヵ月時点では 67.9%（95% CI：62.3%、72.8%）、57.7%（95% CI：51.7%、63.2%）、18 ヵ月時点では 50.5%（95% CI：44.7%、56.1%）、40.6%（95% CI：34.8%、46.3%）、24 ヵ月時点では 40.8%（95% CI：35.1%、46.5%）、27.0%（95% CI：21.9%、32.4%）であった。

##### 4.3.1.1.2 副次評価項目の成績

PFS（盲検下独立中央判定）のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 218 件（71.9%）、Chemo 群で 209 件（69.2%）であった。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する PFS の HR は 1.00（95% CI：0.82、1.21）であった。PFS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 6.77（95% CI：5.59、7.36）ヵ月、Chemo 群で 7.20（95% CI：6.93、8.05）ヵ月であった。

ORR（盲検下独立中央判定）は、Nivo＋Ipi 群で 39.6%（95% CI：34.1%、45.4%）（120 名）、Chemo 群で 42.7%（95% CI：37.1%、48.5%）（129 名）であった。CR が認められた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 1.7%（5 名）、Chemo 群で 0%（0 名）であった。奏効が認められた被験者での奏効までの期間の中央値（最小値～最大値）は、Nivo＋Ipi 群で 2.69（0.8～13.4）ヵ月、Chemo 群で 2.53（0.3～19.4）ヵ月であった。奏効が認められた被験者での奏効期間の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 11.01（95% CI：8.11、16.49）ヵ月、Chemo 群で 6.67（95% CI：5.32、7.10）ヵ月であった。

DCR（盲検下独立中央判定）は、Nivo＋Ipi 群で 76.6%（95% CI：71.4%、81.2%）（232 名）、Chemo 群で 85.1%（95% CI：80.6%、88.9%）（257 名）であった。

#### 4.3.1.2 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

##### 4.3.1.2.1 OS の部分集団解析

PD-L1 発現レベルが 1%以上を陽性、1%未満を陰性とし、PD-L1 発現レベル別に OS を評価した。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は、PD-L1 発現レベルが陽性の被験者で 0.69（95% CI：0.55、0.87）、陰性の被験者で 0.94（95% CI：0.62、1.40）であり、いずれの PD-L1 発現レベルでも 1 を下回っていた。

IRT に基づく組織型別に OS を評価した。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は、組織型が上皮型の被験者で 0.85（95% CI：0.68、1.06）、非上皮型の被験者で 0.46（95% CI：0.31、0.70）であり、いずれの組織型でも 1 を下回っていた。その他の部分集団についても、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は、ほぼすべての部分集団で 1 を下回っていた。

OS、PFS、及び ORR の部分集団解析の結果の詳細は【M2.7.3、3.3.1 項】に示す。

##### 4.3.1.2.2 日本人被験者での有効性

743 試験に組み入れられた被験者 713 名のうち日本人被験者は 68 名であり、そのうち 23 名が Nivo＋Ipi 群に、37 名が Chemo 群にランダム化された。ランダム化された被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者は、Nivo＋Ipi 群で 23 名、Chemo 群で 36 名であった。各投与群の日本人被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、組織型を除いて、各投与群の全被験者と比較して特に大きな差異は認められなかった。非上皮型の被験者の割合が、日本人集団では 55.0%であり、全体集団での 24.6%と比較して高かった。

Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.92（95% CI：0.52、1.63）であった。OS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 12.25（95% CI：10.74、17.94）ヵ月、Chemo 群で 11.96（95% CI：8.38、17.18）ヵ月であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 6 ヵ月時点、12 ヵ月時点、18 ヵ月時点、及び 24 ヵ月時点での全生存率は、18 ヵ月時点を除いて Nivo＋Ipi 群が Chemo 群を上回っていた。

Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する PFS（盲検下独立中央判定）の HR は 0.74（95% CI：0.40、1.36）であった。PFS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 4.14（95% CI：1.48、11.10）ヵ月、Chemo 群で 5.65（95% CI：4.44、6.97）ヵ月であった。ORR（盲検下独立中央判定）は、Nivo＋Ipi 群で 47.8%（95% CI：26.8%、69.4%）（11 名）、Chemo 群で 51.4%（95% CI：34.4%、68.1%）（19 名）であり、DCR（盲検下独立中央判定）は、Nivo＋Ipi 群で 65.2%（95% CI：42.7%、83.6%）（15 名）、Chemo 群で 91.9%（95% CI：78.1%、98.3%）（34 名）であった。

以上から、日本人被験者での有効性の結果は全被験者と概ね一貫していた。

日本人被験者での結果の詳細は【M2.7.3、3.3.2 項】に示す。

# 5 安全性の概括評価

化学療法未治療の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性は 743 試験の結果に基づいて評価した。本項では 743 試験の成績を示す。

安全性の評価方法については、743 試験は【M2.7.4、1.1.2 項】に記載した。

## 5.1 全般的な曝露状況

### 5.1.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

Nivo＋Ipi 群において、治験薬を 1 回以上投与された被験者は 300 名であった。相対用量強度が 90%以上の被験者は、ニボルマブで 69.0%（207/300 名）、イピリムマブで 83.7%（251/300 名）であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 5.55 ヵ月（0.0～26.2 ヵ月）であった。投与期間が 3 ヵ月超の被験者は 67.3%であり、6 ヵ月超の被験者は 48.0%であった。23.7%の被験者は 12 ヵ月を超えて治験薬を投与された。

Chemo 群において、治験薬を 1 回以上投与された被験者は 284 名であった。相対用量強度が 90%以上の被験者は、ペメトレキセドで 65.5%（186/284 名）、シスプラチンで 77.9%（81/104 名）、カルボプラチンで 64.6%（135/209 名）であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 3.48 ヵ月（0.0～4.7 ヵ月）であった。投与期間が 3 ヵ月超の被験者は 68.7%であった。

## 5.2 有害事象

### 5.2.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

#### 5.2.1.1 有害事象の要約

743 試験での有害事象及び副作用の発現頻度の要約を Table 5.2.1.1-1 に示す。

**Table 5.2.1.1-1: 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（743 試験：All treated subjects）**

| 項目 | Nivolumab + Ipilimumab N = 300 | Chemotherapy N = 284 |
|---|---|---|
| 有害事象* | 299 ( 99.7) | 277 ( 97.5) |
| Grade 3-4 の有害事象 | 159 ( 53.0) | 121 ( 42.6) |
| Grade 5 の有害事象 | 25 ( 8.3) | 10 ( 3.5) |
| 重篤な有害事象 | 164 ( 54.7) | 72 ( 25.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 88 ( 29.3) | 58 ( 20.4) |
| 休薬又は減量に至った有害事象 | 157 ( 52.3) | 118 ( 41.5) |
| 副作用* | 240 ( 80.0) | 233 ( 82.0) |
| Grade 3-4 の副作用 | 91 ( 30.3) | 91 ( 32.0) |
| Grade 5 の副作用 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.4) |
| 重篤な副作用 | 64 ( 21.3) | 22 ( 7.7) |
| 投与中止に至った副作用 | 69 ( 23.0) | 45 ( 15.8) |
| 休薬又は減量に至った副作用 | 98 ( 32.7) | 101 ( 35.6) |
| 死亡 | 198 ( 66.0) | 212 ( 74.6) |
| 最終投与後 30 日以内の死亡 | 28 ( 9.3) | 14 ( 4.9) |
| 治験薬の毒性による死亡 | 0 | 1 ( 0.4) |

n (%), CTC Version 4.0
*: Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.3.1, Table S.6.4.1, Table S.6.7, Table S.6.7.1, Table S.6.7.2, Table S.6.8.1, Table S.6.8.2, Table S.6.8.3, Table S.6.8.4

### 5.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

1) 全 Grade の有害事象

Nivo＋Ipi 群の 300 名及び Chemo 群の 284 名において、有害事象はそれぞれ 99.7%（299 名）及び 97.5%（277 名）に、副作用はそれぞれ 80.0%（240 名）及び 82.0%（233 名）に認められた。また、曝露期間で調整した発現率（件/100 人・年）は、有害事象はそれぞれ 1485.0 及び 2306.4、副作用はそれぞれ 502.1 及び 1355.3 であった。

各投与群で発現割合が高かった有害事象（20%以上）及び副作用（10%以上）は以下のとおりであった。

Nivo＋Ipi 群

- 有害事象：下痢 31.3%、疲労 28.7%、呼吸困難 26.0%、悪心 24.3%、食欲減退 23.7%、咳嗽 21.7%、そう痒症 20.7%、発疹 20.0%

- 副作用：下痢 20.7%、そう痒症 16.3%、発疹 14.3%、疲労 13.7%、甲状腺機能低下症 10.7%、悪心 10.0%

Chemo 群

- 有害事象：悪心 43.3%、貧血 41.9%、便秘 29.6%、好中球減少症 27.8%、疲労 27.1%、食欲減退 25.4%、無力症 20.1%
- 副作用：悪心 36.6%、貧血 35.9%、好中球減少症 25.0%、疲労 19.4%、食欲減退 17.6%、無力症 15.5%、便秘 14.8%、嘔吐 14.4%

Chemo 群に比べて Nivo＋Ipi 群の発現割合が 10%以上高かった有害事象は、下痢（Nivo＋Ipi 群 31.3%、Chemo 群 11.3%）、呼吸困難（26.0%、14.4%）、咳嗽（21.7%、7.7%）、そう痒症（20.7%、1.4%）、発疹（20.0%、7.4%）、発熱（18.3%、4.6%）、関節痛（13.3%、1.1%）、甲状腺機能低下症（12.7%、1.1%）であった。また、Nivo＋Ipi 群の発現割合が 10%以上低かった有害事象は、貧血（14.3%、41.9%）、好中球減少症（1.7%、27.8%）、悪心（24.3%、43.3%）、便秘（18.7%、29.6%）であった。

2) Grade 3 以上の有害事象

Nivo＋Ipi 群の 300 名及び Chemo 群の 284 名において、Grade 5 の有害事象はそれぞれ 8.3%（25 名）及び 3.5%（10 名）に認められた。発現割合が最も高かった Grade 5 の有害事象は、いずれの投与群も悪性新生物進行（6.3%及び 2.8%）であった。Grade 5 の副作用は各投与群で 1 名ずつに認められ、Nivo＋Ipi 群で脳炎及び Chemo 群で骨髄機能不全であった。

Grade 3-4 の有害事象は Nivo＋Ipi 群で 53.0%（159 名）及び Chemo 群で 42.6%（121 名）に、Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 30.3%（91 名）及び 32.0%（91 名）に認められた。各投与群で発現割合が高かった Grade 3-4 の有害事象（3%以上）及び副作用（2%以上）は以下のとおりであった。

Nivo＋Ipi 群

- 有害事象：リパーゼ増加 5.3%、下痢 4.0%、疲労 3.0%、アミラーゼ増加 3.0%、悪性新生物進行 3.0%
- 副作用：リパーゼ増加 4.3%、下痢 3.3%、大腸炎 2.3%、アミラーゼ増加 2.3%

Chemo 群

- 有害事象：好中球減少症 15.8%、貧血 13.7%、無力症 4.2%、血小板減少症 3.9%、呼吸困難 3.2%
- 副作用：好中球減少症 15.1%、貧血 11.3%、無力症 4.2%、血小板減少症 3.5%、白血球減少症 2.8%、悪心 2.5%、嘔吐 2.1%

Chemo 群に比べて Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上高かった Grade 3-4 の有害事象は、リパーゼ増加（Nivo＋Ipi 群 5.3%、Chemo 群 0.4%）、下痢（4.0%、0.7%）、アミラーゼ増加（3.0%、0.4%）、ALT 増加（2.0%、0%）であった。また、Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上低かった Grade 3-4 の有害事象は、好中球減少症（1.0%、15.8%）、貧血（2.7%、13.7%）、血小板減少症（0.7%、3.9%）、無力症（1.3%、4.2%）、白血球減少症（0%、2.8%）、嘔吐（0%、2.1%）であった。

#### 5.2.1.3 死亡

治験期間全体で死亡した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 66.0%（198/300 名）及び Chemo 群で 74.6%（212/284 名）であり、主な死亡理由は疾患進行（それぞれ 61.0%及び 70.1%）であった。治験薬の毒性で死亡した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 1.0%（3 名）及び Chemo 群で 0.4%（1 名）、その他の理由で死亡した被験者はそれぞれ 3.0%（9 名）及び 3.5%（10 名）、死亡理由が不明の被験者はそれぞれ 1.0%（3 名）及び 0.7%（2 名）であった。治験薬の毒性で死亡した被験者 4 名において、死亡に至った有害事象として報告された事象は、Nivo＋Ipi 群では肺臓炎、脳炎、急性心不全（各 1 名）、Chemo 群では骨髄機能不全（1 名）であった。

治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 9.3%（28 名）及び Chemo 群で 4.9%（14 名）であった。死亡理由は、疾患進行がそれぞれ 23 名及び 10 名、治験薬の毒性がそれぞれ 0 名及び 1 名、その他の理由がそれぞれ 5 名及び 3 名であった。その他の理由で死亡に至った有害事象として報告された事象は、Nivo＋Ipi 群では肺塞栓症、心筋梗塞、気管支炎、敗血症、上大静脈症候群（各 1 名）、Chemo 群では自殺既遂、急性呼吸不全（各 1 名）であった。Chemo 群の 1 名は死亡理由として「NSCLC」が報告されたが、本事象は有害事象として報告されていない。

#### 5.2.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 54.7%（164/300 名）及び Chemo 群では 25.4%（72/284 名）に認められた。また、曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率（件/100 人・年）は、それぞれ 139.4 及び 123.8 であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%以上であった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（Nivo＋Ipi 群 10.7%、Chemo 群 4.6%）、発熱（4.3%、0.7%）、肺炎（3.7%、1.8%）、胸水（3.0%、0.7%）、大腸炎（3.0%、0%）であった。

Chemo 群に比べて Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は、悪性新生物進行（10.7%、4.6%）、発熱（4.3%、0.7%）、大腸炎（3.0%、0%）、胸水（3.0%、0.7%）、肺臓炎（2.3%、0%）、注入に伴う反応（2.3%、0%）であった。また、Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上低かった重篤な有害事象は認められなかった。

#### 5.2.1.5 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 29.3%（88/300 名）及び Chemo 群では 20.4%（58/284 名）に認められた。また、曝露期間で調整した投与中止に至った有害事象の発現率（件/100 人・年）は、それぞれ 47.7 及び 76.2 であった。各投与群で発現割合が 3%以上であった投与中止に至った有害事象は、Chemo 群で貧血（3.9%）のみ認められた。

Chemo 群に比べて Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、下痢（Nivo＋Ipi 群 2.3%、Chemo 群 0%）であった。また、Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上低かった投与中止に至った有害事象は、貧血（0.3%、3.9%）及び無力症（0%、2.1%）であった。

#### 5.2.1.6 休薬又は減量に至った有害事象

743 試験では、化学療法の減量は許容されていたが、ニボルマブ又はイピリムマブの減量は許容されていなかった。

休薬又は減量に至った有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 52.3%（157/300 名）及び Chemo 群では 41.5%（118/284 名）に認められた。各投与群で発現割合が 3%以上であった休薬又は減量に至った有害事象は、Nivo＋Ipi 群では下痢（7.0%）、発熱（4.7%）、疲労及び肺臓炎（各 4.0%）、無力症（3.7%）、血中クレアチニン増加（3.3%）、呼吸困難（3.0%）であり、Chemo 群では貧血（18.0%）、好中球減少症（15.5%）、血小板減少症（3.9%）、無力症及び悪心（各 3.5%）であった。

Chemo 群に比べて Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は、下痢（Nivo＋Ipi 群 7.0%、Chemo 群 0.7%）、発熱（4.7%、0%）、肺臓炎（4.0%、0%）、血中クレアチニン増加（3.3%、0.4%）、関節痛（2.7%、0%）、呼吸困難（3.0%、0.7%）、アミラーゼ増加（2.3%、0%）、疲労（4.0%、1.8%）、ALT 増加（2.0%、0%）、甲状腺機能低下症（2.0%、0%）、発疹（2.0%、0%）であった。また、Nivo＋Ipi 群の発現割合が 2%以上低かった休薬又は減量に至った有害事象は、貧血（1.0%、18.0%）、好中球減少症（0.3%、15.5%）、血小板減少症（0.3%、3.9%）であった。

#### 5.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象

ニボルマブ及びイピリムマブの留意すべき有害事象のカテゴリーとして、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性、腎毒性、皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction を設定した（定義は【M2.7.4、2.1.5 項】参照）。743 試験で発現割合が 5%以上の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度を Table 5.2.1.7-1 に示す。

Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった（20%以上）留意すべき有害事象のカテゴリーは、皮膚毒性（Nivo＋Ipi 群 45.3%、Chemo 群 14.8%）、胃腸毒性（32.3%、12.0%）及び内分泌障害（20.7%、2.5%）であった。これらのカテゴリーのうち Nivo＋Ipi 群で発現割合が 10%以上であった留意すべき有害事象は、皮膚毒性としてそう痒症（20.7%、1.4%）及び発疹（20.0%、7.4%）、胃腸毒性として下痢（31.3%、11.3%）、内分泌障害として甲状腺機能低下症（12.7%、1.1%）であった。

**Table 5.2.1.7-1: 発現割合が 5%以上の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（743 試験：カテゴリー及び PT 別、All treated subjects）**

| Category (%) Preferred Term (%) | Nivolumab + Ipilimumab N = 300 | | | Chemotherapy N = 284 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | Any Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 内分泌障害 | 62(20.7) | 6( 2.0) | 0 | 7( 2.5) | 1( 0.4) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 38(12.7) | 0 | 0 | 3( 1.1) | 0 | 0 |
| 胃腸毒性 | 97(32.3) | 18( 6.0) | 0 | 34(12.0) | 3( 1.1) | 0 |
| 下痢 | 94(31.3) | 12( 4.0) | 0 | 32(11.3) | 2( 0.7) | 0 |
| 肝毒性 | 54(18.0) | 19( 6.3) | 0 | 9( 3.2) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 22( 7.3) | 6( 2.0) | 0 | 3( 1.1) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 17( 5.7) | 2( 0.7) | 0 | 3( 1.1) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 15( 5.0) | 5( 1.7) | 0 | 1( 0.4) | 0 | 0 |
| 肺毒性 | 26( 8.7) | 6( 2.0) | 1( 0.3) | 2( 0.7) | 1( 0.4) | 0 |
| 肺臓炎 | 17( 5.7) | 3( 1.0) | 0 | 1( 0.4) | 0 | 0 |
| 腎毒性 | 33(11.0) | 6( 2.0) | 0 | 25( 8.8) | 3( 1.1) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 27( 9.0) | 1( 0.3) | 0 | 16( 5.6) | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 136(45.3) | 11( 3.7) | 0 | 42(14.8) | 1( 0.4) | 0 |
| そう痒症 | 62(20.7) | 3( 1.0) | 0 | 4( 1.4) | 0 | 0 |
| 発疹 | 60(20.0) | 3( 1.0) | 0 | 21( 7.4) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 19( 6.3) | 2( 0.7) | 0 | 5( 1.8) | 0 | 0 |
| 過敏症／Infusion reaction | 37(12.3) | 4( 1.3) | 0 | 7( 2.5) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 25( 8.3) | 4( 1.3) | 0 | 2( 0.7) | 0 | 0 |

MedDRA Version: 22.1, CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.9.5, Table S.6.9.1

### 5.2.1.8 免疫介在性有害事象

ニボルマブ及びイピリムマブの IMAE のカテゴリーとして、内分泌障害（副腎機能不全、下垂体炎、甲状腺機能低下症／甲状腺炎、甲状腺機能亢進症及び糖尿病）、下痢／大腸炎、肝炎、肺臓炎、腎炎／腎機能障害、発疹及び過敏症を設定した（定義は【M2.7.4、2.1.6 項】参照）。

Nivo＋Ipi 群で多く認められた（発現割合が 5%以上）IMAE は、発疹 13.0%（39 名）、甲状腺機能低下症／甲状腺炎 11.7%（35 名）、下痢／大腸炎 8.7%（26 名）、肺臓炎 6.7%（20 名）及び肝炎 6.0%（18 名）であった。Grade 5 の IMAE は認められなかった。Nivo＋Ipi 群で 3 名以上に認められた Grade 3-4 の事象は、肺臓炎（13 名）、大腸炎（7 名）、間質性肺疾患及び下痢（各 6 名）、ALT 増加及び急性腎障害（各 5 名）、発疹（4 名）、下垂体機能低下症、AST 増加、免疫性肝炎及び肝炎（各 3 名）であった。

IMAE の発現までの期間及び回復までの期間については【M2.7.4、2.1.6 項】に示した。

留意すべき有害事象及び IMAE の大部分は Grade 1-2 であった。また、内分泌障害の留意すべき有害事象又は IMAE が認められた一部の被験者では、持続的なホルモン補充療法が必要なため、転帰が未回復と判断された事象もあるが、治験薬との因果関係が否定できない留意すべき有害事象及び IMAE の大部分は、免疫調整薬による治療により回復しており、ニボルマブ、イピリムマブ及びこれらの併用に対して確立された有害事象管理アルゴリズムを用いて管理可能であった。

#### 5.2.1.9 その他の留意すべき有害事象

その他の留意すべき有害事象のカテゴリーとして、脱髄、脳炎、移植片対宿主病、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、膵炎、ぶどう膜炎、筋炎、心筋炎及び横紋筋融解症を設定した（定義は【M2.7.4、2.1.7 項】参照）。

その他の留意すべき有害事象（カテゴリー）は、Nivo＋Ipi 群では筋無力症候群 2 名、膵炎 4 名、ぶどう膜炎 2 名、脳炎 3 名、心筋炎 1 名及び筋炎 2 名が認められた。Chemo 群では脳炎 1 名のみが認められ、他のカテゴリーに含まれるその他の留意すべき有害事象は認められなかった。

データベースロック時点で、Nivo＋Ipi 群で認められたその他の留意すべき有害事象は、Grade 3 の膵炎 1 名、Grade 2 の自己免疫性膵炎 1 名及び Grade 5 の脳炎 1 名を除き、いずれも回復した。

### 5.3 臨床検査値

### 5.3.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

#### 5.3.1.1 血液学的検査

Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群で、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に実施された血液学的検査で認められた異常値は、主に Grade 1-2 であった。5%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常値は、Nivo＋Ipi 群ではリンパ球数（絶対数）減少［Grade 3：8.1%（24/297 名）］のみであり、Chemo 群ではヘモグロビン減少［Grade 3：14.5%（40/276 名）］、リンパ球数（絶対数）減少［Grade 3：13.4%（37/276 名）］及び好中球数（絶対数）減少［Grade 3：8.0%（22/276 名）］であった。

#### 5.3.1.2 血液生化学的検査

1) 肝機能検査

Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群において、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に実施された肝機能検査で認められた肝機能検査の異常値（いずれも増加）は、主に Grade 1-2 であった。5%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の肝機能検査の異常値は、Nivo＋Ipi 群でのみ AST 増加［Grade 3：6.1%（18/295 名）］及び ALT 増加［Grade 3：5.1%（15/295 名）］が認められた。Nivo＋Ipi 群において、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 11.5%（34/295 名）であり、このうち 5 倍を超えた被験者は 8.1%（24 名）、10 倍を超えた被験者は 5.1%（15 名）、20 倍を超えた被験者は 2.4%（7 名）であった。また、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は Nivo＋Ipi 群で 2.4%（7 名）であった。

2) 腎機能検査

Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群において、大部分の被験者で治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内にクレアチニンは基準範囲内で推移し、クレアチニンの異常値（増加）は主に Grade 1-2 であった。Grade 3 のクレアチニン増加は Chemo 群で 1 名に、Grade 4 のクレアチニン増加は Nivo＋Ipi 群で 1 名に認められた。

3) 甲状腺機能検査

TSH がベースライン時に ULN 以下で投与開始後に増加（> ULN）した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 26.4%（73/276 名）及び Chemo 群で 7.5%（19/255 名）であった。少なくとも 1 時点に、free T3 減少又は free T4 減少（< LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者は、Nivo＋Ipi 群で 17.0%（47 名）及び Chemo 群で 1.6%（4 名）であった。TSH がベースライン時に LLN 以上で投与開始後に減少（< LLN）した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 20.3%（56 名）及び Chemo 群で 2.0%（5 名）であった。少なくとも 1 時点に、free T3 増加又は free T4 増加（> ULN）を伴う TSH 減少が認められた被験者は、Nivo＋Ipi 群で 11.6%（32 名）及び Chemo 群で 0.8%（2 名）であった。

### 5.4 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

#### 5.4.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

743 試験では、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として、血圧、心拍数、体温、体重、経皮的酸素飽和度、ECOG PS などについてモニタリングを行い、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。その結果は【M2.7.4、2 項】に記述した。これらの観察項目において、有害事象として報告された変動又は変化以外にニボルマブとイピリムマブの併用投与における安全性上の問題を示唆する結果は得られていない。

## 5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 5.5.1 743 試験（国際共同第 3 相試験）

#### 5.5.1.1 内因性要因及び外因性要因の影響の検討

743 試験における有害事象の発現頻度について、年齢、性別、地域及び人種による部分集団解析を行った。Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群において、年齢、性別、地域及び人種を層別因子とした有害事象の発現頻度は、被験者数が非常に少なかったカテゴリーを除いて、全体での結果と同様であった。したがって、これらの内因性要因及び外因性要因は、ニボルマブとイピリムマブの併用療法又は化学療法の全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼすものではないと考えた。

#### 5.5.1.2 日本人被験者集団での安全性

743 試験では日本人被験者集団として、Nivo＋Ipi 群では 23 名及び Chemo 群では 36 名が治験薬を投与された。投与期間の中央値（最小値～最大値）は Nivo＋Ipi 群で 5.09 ヵ月（0.0～24.0 ヵ月）、Chemo 群で 3.47 ヵ月（0.0～4.2 ヵ月）であった。投与期間が 3 ヵ月超の被験者は Nivo＋Ipi 群では 56.5%、Chemo 群では 58.3%であった。投与期間が 6 ヵ月超の被験者は Nivo＋Ipi 群では 47.8%であった。

有害事象の発現割合はいずれの投与群も 100.0%であった。多く認められた有害事象（30%以上）は、Nivo＋Ipi 群では食欲減退（47.8%）、発疹（43.5%）、発熱（43.5%）、下痢（39.1%）、肝機能異常（39.1%）及び悪心（34.8%）であり、Chemo 群では便秘（58.3%）、貧血（55.6%）、食欲減退（52.8%）、悪心（38.9%）、好中球減少症（36.1%）、倦怠感（30.6%）及びしゃっくり（30.6%）であった。

日本人被験者集団では Grade 5 の有害事象は、Nivo＋Ipi 群で 8.7%（2 名）及び Chemo 群で 2.8%（1 名）に認められた。報告された事象はすべて悪性新生物進行で、いずれも治験薬との因果関係が否定された。Grade 3-4 の有害事象は、Nivo＋Ipi 群で 56.5%（13 名）及び Chemo 群で 55.6%（20 名）に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、Nivo＋Ipi 群では肝機能異常（5 名）、下垂体機能低下症（3 名）及び貧血（3 名）であり、Chemo 群では貧血（9 名）、好中球減少症（7 名）及び食欲減退（3 名）であった。

治験期間全体で日本人被験者集団で死亡した被験者は、Nivo＋Ipi 群で 82.6%（19 名）及び Chemo 群で 83.3%（30 名）であり、いずれも死亡理由は疾患進行であった。

日本人被験者集団で重篤な有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 73.9%（17 名）及び Chemo 群では 22.2%（8 名）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、Nivo＋Ipi 群では肝機能異常、悪性新生物進行（各 5 名）、下垂体機能低下症（4 名）、発熱、大腸炎及び腸炎（各 2 名）であり、Chemo 群では悪性新生物進行、低酸素症及び肺炎（各 2 名）であった。Nivo＋Ipi 群で認められた肝機能異常及び下垂体機能低下症はいずれも副作用と判断された。

日本人被験者集団で投与中止に至った有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 43.5%（10 名）及び Chemo 群では 27.8%（10 名）に認められた。Nivo＋Ipi 群で認められた肝機能異常（4 名）及び Chemo 群で認められた貧血（7 名）を除き、投与中止に至った有害事象はすべて 1 名のみの発現であった。

### 5.6 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

1) ニボルマブ

ニボルマブの重大な過量投与の報告はない。なお、ニボルマブは国内第 1 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。

2) イピリムマブ

イピリムマブ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、明らかな毒性は認められなかった。

ニボルマブ及びイピリムマブについて、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・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

### 5.7 市販後データ

1) ニボルマブ

ニボルマブは、日本では 2014 年 7 月に製造販売承認された。また、海外では 2014 年 12 月に米国で最初に承認された。以下に日本及び海外での市販後安全性情報について示した。

2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった。また、IQVIA 社から提供された日本でのすべての承認適応症に対する薬剤使用データから、承認から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの使用患者数は、[redacted] 名と推定される。日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの IQVIA 社の売上高のデータから、[redacted] 名と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は[redacted] 名と推定される（臨床試験及びコンパショネートユースによる投与患者は除く）。

ニボルマブについて、2019 年 7 月 4 日から 2020 年 1 月 3 日までの調査期間データで、副作用は 15,822 件（重篤な副作用：11,073 件、非重篤な副作用：4,749 件）が報告された。重篤な副作用のうち 6,418 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、4,655 件が市販後の非介入試験又はその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2020 年 1 月 3 日までの累積データで、副作用は 112,518 件（重篤な副作用：76,460 件、非重篤な副作用：36,058 件）報告され、重篤な副作用のうち 48,791 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、

27,669 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（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2) イピリムマブ

日本におけるイピリムマブ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）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] 名であった。日本を含む全世界におけるイピリムマブの使用患者数は、2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの IQVIA 及び IMS Health の売上高のデータから、[redacted] 名と推定される。

イピリムマブについて、2019 年 3 月 25 日から 2020 年 3 月 24 日までの調査期間データで、副作用は 13,339 件（重篤な副作用：9,695 件、非重篤な副作用：3,644 件）が報告された。重篤な副作用のうち 4,892 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、4,803 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（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2020 年 3 月 24 日までの累積データで、副作用は 67,970 件（重篤な副作用：53,112 件、非重篤な副作用：14,858 件）報告され、重篤な副作用のうち 23,098 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、30,014 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（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

## 6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 治療の背景

#### 6.1.1 疾患又は症状

悪性胸膜中皮腫の疾患又は症状について、1.2 項に示した。

#### 6.1.2 現行の治療

悪性胸膜中皮腫の現行の治療について、1.2 項に示した。

### 6.2 ベネフィット

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象としたランダム化オープンラベル第 3 相試験（743 試験）の中間解析において、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.74（96.6% CI：0.60、0.91）であり、Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank 検定、p＝0.0020）。部分集団解析の結果、PD-L1 発現レベル別及び組織型別を含め、ほぼすべての部分集団で、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 1 を下回っていた。PD-L1 発現レベル別では、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は、PD-L1 発現レベルが陽性の被験者（N＝451）で 0.69（95% CI：0.55、0.87）、陰性の被験者（N＝135）で 0.94（95% CI：0.62、1.40）であった。PD-L1 発現レベルをランダム化の割り付け因子としていなかったこと、PD-L1 陰性の被験者数が少なかったこと及び Chemo 群における治療反応性の違い（PD-L1 発現レベルが陽性の被験

者における OS の中央値 13.3 ヵ月、PD-L1 発現レベルが陰性の被験者における OS の中央値 16.5 ヵ月）から、743 試験で得られた結果のみで PD-L1 の発現状況が有効性に及ぼす影響を結論付けることは困難であった。しかしながら、NSCLC（CA209227 試験[28]）、悪性黒色腫［CA209067 試験（eCTD290901001）］及び腎細胞がん［CA209214 試験（eCTD291219001）］など他のがん腫を対象とした第 3 相試験では、ニボルマブ及びイピリムマブを併用投与し、PD-L1 発現レベルが陰性の被験者においても長期的なベネフィットを示していることから、悪性胸膜中皮腫においても PD-L1 の発現レベルにかかわらずニボルマブ及びイピリムマブ併用投与の有効性は期待できると考えた。

また、奏効が認められた被験者での奏効期間の中央値は、Nivo＋Ipi 群では Chemo 群と比較して長かったことより、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者をニボルマブとイピリムマブの併用療法で治療したときの効果の持続性が示された。

日本人集団における Nivo＋Ipi 群（N＝23）の Chemo 群（N＝37）に対する OS の HR は 0.92（95% CI：0.52、1.63）であった。HR が全体集団と比べて日本人集団で大きい傾向がみられた要因として、非上皮型の被験者の割合、後治療を受けた被験者の割合、免疫療法による治療を受けた被験者の割合及び分子標的薬による治療を受けた被験者の割合の違いである可能性も否定できないが、743 試験における日本人の被験者数が限られていることが要因の一つであることが考えられる。しかしながら、全体集団と日本人集団における OS、PFS、ORR などの有効性の結果は概ね一貫していることから、日本人の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者においてもニボルマブ及びイピリムマブ併用投与の有効性が期待できると考えた。

1.4.1 項に記載のとおり、ニボルマブとイピリムマブは、T 細胞の活性に類似した結果をもたらすが、それぞれ異なる経路を介している。ニボルマブとイピリムマブは、それぞれ腫瘍免疫に対して異なる相補的な作用機序を有し、併用によりベースラインの腫瘍 PD-L1 発現レベルに関係なく、反応性を高める可能性がある。免疫チェックポイント阻害剤未治療の PC 療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に、ニボルマブとイピリムマブの併用療法及びニボルマブ単剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした医師主導の海外第 2 相多施設共同非盲検ランダム化試験として、MAPS2 試験が実施された[29]。ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔及びイピリムマブ 1 mg/kg を 6 週間間隔で静脈内投与又はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与することとした。本試験では 125 名がランダム化された［ニボルマブとイピリムマブ併用群（Nivo＋Ipi 群）62 名、ニボルマブ単剤群（Nivo 単剤群）63 名］。主要評価項目は実施医療機関の医師判定に基づく 12 週時点の DCR、副次評価項目として OS 及び PFS 等を評価した。12 週時点の DCR は、108 名を対象に評価が行われ、OS 及び PFS は ITT 集団を対象に評価が行われた。12 週時点の DCR は、Nivo＋Ipi 群で 57.4%（95% CI：44.2%、70.6%）、Nivo 単剤群で 50.0%（95% CI：36.7%、63.3%）であった。追跡期間中央値 37.48 ヵ月における OS の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 15.93（95% CI：10.68、22.21）ヵ月、Nivo 単剤群で 11.86（95% CI：6.73、17.44）ヵ月であった。追跡期間中央値 18.40 ヵ月における PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 5.44（95% CI：3.06、8.21）

ヵ月、Nivo 単剤群で 3.97（95% CI：2.79、5.68）ヵ月であった。いずれの有効性評価項目においても、Nivo単剤群と比較してNivo＋Ipi群で良好な結果が示されている。また、これまでに悪性黒色腫[30]、NSCLC[31]及び腎細胞がん[32,33]を対象として、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床試験が実施され、ニボルマブ単剤療法と比べて、イピリムマブを併用した際には治療効果の上乗せが確認されている。両剤の作用メカニズム、MAPS2 試験及び他がん腫を対象とした臨床試験の結果から、ニボルマブ単剤を投与する場合と比較して、ニボルマブとイピリムマブを併用することにより臨床的有用性が高くなると考えられ、743 試験において Chemo 群に対する臨床的有用性が確認されたことから、ニボルマブとイピリムマブを併用する臨床的意義があると考える。

1.2 項に記載のとおり、多くの悪性胸膜中皮腫患者では、診断時には既に進行期に達していることから、化学療法が治療の第一選択となる。現在の標準的な一次治療はPC療法であるが、生存期間の中央値は 12.1 ヵ月と短く、一次治療後の再増悪率が高いことが報告されている。ペメトレキセド及びシスプラチンが承認されて以降、10 年以上に渡り悪性胸膜中皮腫の一次治療として承認された薬剤はなく、新たな治療法の開発が切望されている。743 試験において、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者における標準的な一次治療であるペメトレキセドと白金製剤の併用療法と比較して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法では死亡リスクが 26%減少及び効果の持続性が示された。また、743 試験で得られた結果及びこれまでに他のがん腫を対象とした臨床試験成績から、組織型又は PD-L1 発現レベルにかかわらず長期生存が期待できる有効な治療法であると考える。

以上のことから、ニボルマブ及びイピリムマブの併用療法は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者の一次治療として、化学療法に比べて持続的な奏効及び長期生存が期待できる有効な治療法であると考えられ、当該患者集団での治療に大きな進展をもたらすと考えられる。

### 6.3 リスク

743 試験の全体集団の Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の安全性（Table 5.2.1.1-1）について、治験薬最終投与後 30 日以内に発現した Grade 3-4 の有害事象、重篤な有害事象及び副作用、並びに休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度は、Chemo 群に比べ Nivo＋Ipi 群で約 10%以上高かったが、全 Grade の有害事象及び副作用の発現頻度は同程度であった。曝露期間で調整した発現率（件/100 人・年）は、全 Grade の有害事象及び副作用、重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象のいずれにおいても、Chemo 群に比べ Nivo＋Ipi 群で同程度又は低かった。Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群で認められた有害事象は、各レジメンの作用機序に一致する安全性プロファイルであった。

治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は Nivo＋Ipi 群で 9.3%（28/300 名）、Chemo 群で 4.9%（14/284 名）であった。留意すべき有害事象、IMAE 及びその他の留意すべき有害事象の発現頻度は、Chemo群に比べNivo＋Ipi群で高かったが、留意すべき有害事象及びIMAEの大部分はGrade 1-2であった。

Grade 3-4 を含む留意すべき有害事象及び IMAE は既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて管理可能であった。Nivo＋Ipi 群で認められた内分泌障害を除く大部分の治験薬との因果関係が否定できない留意すべき有害事象及び IMAE はデータベースロック時点で回復していた。

743 試験の日本人被験者集団における Nivo＋Ipi 群では、治験薬最終投与後 30 日までに発現した重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3-4 の副作用、重篤な副作用、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、全体集団と比較して日本人被験者集団で数値的に高かったものの、治験薬の投与期間や総投与量は、全体集団と日本人被験者集団で概ね同程度であり、日本人被験者集団においても、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であったことから、全体集団と同様にニボルマブとイピリムマブの併用療法は管理可能と考えた。

以上のことから、743 試験で認められたニボルマブとイピリムマブの併用療法の全体集団及び日本人集団集団における安全性プロファイルは、これまでに報告されている各薬剤又は併用療法の安全性プロファイルと一貫しており、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能と考えた。

イピリムマブとの併用投与時のニボルマブの用量について、743 試験では、ニボルマブを体重換算用量（3 mg/kg、2 週間間隔）で投与した。しかし、体重換算用量による薬剤調製は固定用量の薬剤調製と比較すると煩雑であり、医療現場での人為的な誤調製又は投与過誤による医療事故の潜在的なリスクとなり得る。そのため、イピリムマブ（1 mg/kg、6 週間間隔）併用時のニボルマブの用法及び用量を、体重換算用量から固定用量に変更するための検討を行った。なお、ニボルマブの既承認の適応症の多くも、治験実施時は体重換算用量であったが、現在の承認用法及び用量は固定用量である。

一般的に、有効性及び安全性に大きな違いがなければ、投与間隔が長い方が、患者は治療を受けるための時間的又は経済的な負担並びに投薬に伴う侵襲及び拘束などの負担が軽減され、医療スタッフや患者の治療に付き添う家族の負担も軽減される。加えて、治療をしながら仕事を続けるがん患者も増えてきており、用法及び用量（投与間隔）に複数の選択肢があれば、病状や臨床経過及び投与時の副作用の発現状況を考慮した上で、患者のライフスタイルに合わせた柔軟な治療計画を設計することが可能となる。ニボルマブの PPK モデル及び E-R モデルを利用して、悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与、ニボルマブ 240 mg の 2 週間間隔投与若しくは 360 mg の 3 週間間隔投与をイピリムマブ 1 mg/kg の 6 週間間隔投与と併用投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した。ニボルマブ 240 mg の 2 週間間隔投与若しくは 360 mg の 3 週間間隔投与における有効性及び安全性は、いずれも 3 mg/kg の 2 週間間隔投与の場合と同様であると予測された。

以上のことから、ニボルマブの用法用量を 3 mg/kg の 2 週間間隔投与から 240 mg の 2 週間間隔投与又は 360 mg の 3 週間間隔投与へ変更したとしても、患者のベネフィットの減少と安全性リスクの上昇には繋がらないと考えた。

## 6.4 ベネフィット・リスク評価

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした 743 試験において、ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、PD-L1 発現レベル及び組織型等にかかわらず、化学療法と比べて持続的な奏効及び長期生存が期待できる有効性を示した。ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている各薬剤又は併用療法の臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫しており、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能と考えた。

以上より、治療選択肢が限られていることからアンメットメディカルニーズが高い悪性胸膜中皮腫患者に対して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法のベネフィットはリスクを上回ると考えた。ニボルマブとイピリムマブの併用療法は切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する治療において、新たな治療選択肢の一つになると考える。

# 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] 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン　2018 年版　日本肺癌学会編　Available from: URL: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2018/2/0/180200000100.html (Accessed 11-Sep-2020).

[4] Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

[5] Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

[6] 平成 30 年度石綿健康被害救済制度運用に係る統計資料　独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部編　Available from: https://www.erca.go.jp/asbestos/relief/uketsuke/pdf/toukei_30.pdf (Accessed 28-Sep-2020).

[7] 厚生労働省「都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成 7 年～30 年）人口動態統計（確定数）」　Available from: URL: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu18/dl/chuuhisyu.pdf (Accessed 11-Sep-2020).

[8] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）　「全国がん罹患データ（2016 年～2017 年）」　Available from: URL: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidenceNCR(2016-2017).xls (Accessed 11-Sep-2020).

[9] Myojin T, Azuma K, Okumura J, et al. Future trend of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. Ind Health. 2012;50:197-204.

[10] 平成 29 年患者調査　厚生労働省大臣官房統計情報部編　Available from: URL: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842 (Accessed 11-Sep-2020).

[11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Malignant Pleural Mesothelioma Version 1. 2020. National Comprehensive Cancer Network. 2019.

[12] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:2636-44.

[13] Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Oncol. 2008;19:370-3.

[14] Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006;24:1443-8.

[15] Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008;3:756-63.

[16] オプジーボ®点滴静注 20mg　オプジーボ®点滴静注 100mg　オプジーボ®点滴静注 240mg　医薬品添付文書　2020 年 9 月改訂（第 2 版、用法変更、用量変更）

[17] Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, et al. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. Lung Cancer. 2015;89:223-31.

[18] Mott FE. Mesothelioma: a review. Ochsner J. 2012;12:70-9.

[19] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-64.

[20] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. Cancer Discov. 2018;8:1069-86.

[21] Wei SC, Sharma R, Anang NAS, et al. Negative co-stimulation constrains T cell differentiation by imposing boundaries on possible cell states. Immunity. 2019;50:1084-98.

[22] Das R, Verma R, Sznol M, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. J Immunol. 2015; 194:950-9.

[23] Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. Cancer Immunol Res. 2014;2:846-56.

[24] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010;28:3167-75.

[25] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:3360-5.

[26] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. Lancet Oncol. 2017;18:31-41

[27] Guidance for Industry, Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Durg Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2018.

[28] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2019;381:2020-31.

[29] Final Clinical Study Report for Study IFCT-1501 MAPS2. A randomized Phase II study evaluating efficacy and safety of 2nd or 3rd line treatment by nivolumab monotherapy or nivolumab plus ipilimumab, for unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) patients. Intergroupe francophone de Cancerologie Thoracique; 2020. Document Control No. 930156501.

[30] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019;381:1535-46.

[31] Final Clinical Study Report for Part1 of Study CA209227. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus Platinum Doublet Chemotherapy versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Bristol-Myers Squibb Company; 2019. Document Control No. 930142967.

[32] Final Clinical Study Report for Study CA209025. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy (CheckMate 025, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation). Bristol-Myers Squibb Company; 2015. Document Control No. 930091882.

[33] Final Clinical Study Report for Study CA209214. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 214). Bristol-Myers Squibb Company; 2017. Document Control No. 930118548.