2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4
2.7.1.5 参考文献 4

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請において、製剤開発過程の概観に関する新たな情報はない。

2.7.1.1.2 ヒト血清中ニボルマブ測定法

ONO-4538-48/CA209743 試験におけるヒト血清中ニボルマブ濃度はバリデートされたECLIA 法で測定した。[redacted] 社における測定では測定法番号[redacted] を、[redacted] 社における測定では測定法番号 [redacted] を用いた（eCTD251209002、eCTD270715002、eCTD281208001、eCTD291201002、M5.3.1.4-1 及び M5.3.1.4-2）。複数の分析施設を用いたため、クロスバリデーションを行い、それぞれの施設間で得られる血清中濃度データが同等であることを確認した。

2.7.1.1.3 ヒト血清中イピリムマブ測定法

ONO-4538-48/CA209743 試験におけるヒト血清中イピリムマブ濃度はバリデートされたELISA 法で測定した。[redacted] 社における測定では測定法番号[redacted] を、[redacted] 社における測定では測定法番号[redacted] を用いた（eCTD260820001、M5.3.1.4-3 及び M5.3.1.4-4）。複数の分析施設を用いたため、クロスバリデーションを行い、それぞれの施設間で得られる血清中濃度データが同等であることを確認した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。

2.7.1.5 参考文献

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.4 特別な試験 48
2.7.2.5 付録 53
2.7.2.6 参考文献 53

表

表 2.7.2.1-1 悪性胸膜中皮腫患者を対象としたニボルマブとイピリムマブの臨床試験の概要 7
表 2.7.2.3-1 ニボルマブ PPK 解析対象データ 8
表 2.7.2.3-2 フルモデルにおけるパラメータ推定値（ニボルマブ） 11
表 2.7.2.3-3 イピリムマブ PPK 解析対象データ 23
表 2.7.2.3-4 フルモデルにおけるパラメータ推定値（イピリムマブ） 27
表 2.7.2.3-5 E-R（OS）フルモデルのパラメータ推定値 38
表 2.7.2.3-6 E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルのパラメータ推定値 41
表 2.7.2.3-7 悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときのニボルマブの予測曝露量 43
表 2.7.2.4-1 ONO-4538-48/CA209743 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ） 50
表 2.7.2.4-2 ONO-4538-48/CA209743 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ） 51

図

図 2.7.2.3-1 フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（ニボルマブ） 13
図 2.7.2.3-2 がん腫ごとの CL（ニボルマブ） 16
図 2.7.2.3-3 投与レジメンごとの CL（ニボルマブ） 18
図 2.7.2.3-4 組織型ごとの CL（ニボルマブ） 20
図 2.7.2.3-5 民族ごとの CL（ニボルマブ） 22
図 2.7.2.3-6 フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（イピリムマブ） 29

図 2.7.2.3-7　がん腫ごとの CL（イピリムマブ）.....31
図 2.7.2.3-8　投与レジメンごとの CL の時間依存的変動（イピリムマブ）.....32
図 2.7.2.3-9　組織型ごとの CL（イピリムマブ）.....34
図 2.7.2.3-10　民族ごとの CL（イピリムマブ）.....36
図 2.7.2.3-11　E-R（OS）フルモデルにおける共変量の影響.....39
図 2.7.2.3-12　E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルにおける共変量の影響.....42
図 2.7.2.3-13　悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときの OS 予測結果.....44
図 2.7.2.3-14　悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときの Gr2+ IMAE 予測結果.....45

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
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

略号	英語	日本語
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
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	－

略号	英語	日本語
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

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）及びイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、イピリムマブ）の臨床薬理評価について要約する。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床薬理評価に用いた国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743 試験）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。ONO-4538-48/CA209743 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。ONO-4538-48/CA209743 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性について評価した。さらに、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 240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用した場合のニボルマブの薬物動態、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、ONO-4538-48/CA209743 試験のデータを利用して評価した。

ニボルマブ及びイピリムマブの製造販売承認並びに既承認の製造販売承認事項一部変更承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり、再掲しなかった。

表 2.7.2.1-1 悪性胸膜中皮腫患者を対象としたニボルマブとイピリムマブの臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	ニボルマブ及びイピリムマブの用法・用量
日本を含む国際共同試験		
第Ⅲ相 ONO-4538-48/ CA209743	化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者	ニボルマブ 3 mg/kg Q2W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W

Q2W：2 週間間隔投与、Q6W：6 週間間隔投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ONO-4538-48/CA209743 試験

ONO-4538-48/CA209743 試験は、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て、ニボルマブ 3 mg/kg Q2W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W 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）を比較する国際共同第Ⅲ相試験である。

本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度及び血清中イピリムマブ濃度を PPK 解析で利用し、抗薬物抗体データを免疫原性の評価で利用した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析（ニボルマブ）

ONO-4538-48/CA209743 試験を含む、ニボルマブを投与した複数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（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）、ニボルマブの薬物動態を評価した。（M5.3.3.5-1）

2.7.2.3.1.1 PPK 解析対象

ニボルマブの PPK 解析では、表 2.7.2.3-1 に示した 13 の臨床試験で得られたデータを解析対象とした。解析対象には 4943 名の被験者から得られた 19096 時点の血清中ニボルマブ濃度データが含まれた。

表 2.7.2.3-1 ニボルマブ PPK 解析対象データ

Study	Tumor type	Subjects	Samples
CA209003	Solid tumor	304	3210
ONO-4538-01	Solid tumor	17	268
CA209012 [a)]	NSCLC	279	1566
CA209017	NSCLC	125	453
ONO-4538-03/CA209025	RCC	403	2372
ONO-4538-10/CA209026	NSCLC	341	777
CA209057	NSCLC	280	1057
CA209063	NSCLC	115	429
ONO-4538-27/CA209227 [a)]	NSCLC	1306	3540
CA209568 [a), b)]	NSCLC	303	1082
ONO-4538-48/CA209743 [a)]	MPM	297	1176
CA209817 [a)]	NSCLC	820	2055
ONO-4538-77/CA2099LA [b)]	NSCLC	353	1111
Total		4943	19096

MPM：悪性胸膜中皮腫、NSCLC：非小細胞肺がん、RCC：腎細胞がん
a) ニボルマブとイピリムマブの併用投与のデータを含む
b) ニボルマブ、イピリムマブと化学療法の併用投与のデータを含む

2.7.2.3.1.2 PPK モデルの構築

これまでに構築されたニボルマブの PPK モデルを利用して、基本モデルを構築した。その後、検討すべき共変量を組み込んだフルモデルを構築した。PPK モデル（基本モデル及びフルモデル）の構築手順を以下に示す。

1） 基本モデル

既提出のニボルマブ PPK 解析（eCTD320220004 5.3.3.5-1）で構築したフルモデルをベースとして、基本モデルを構築した。ベースとした既存のニボルマブ PPK モデルは、12 の臨床試験から得られたデータ（4280 名、16348 時点）を解析対象として構築された。

構築した基本モデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり、全身クリアランス（CL）が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に変動するモデルであった。個体間変動は、CL、中心コンパートメントの分布容積（VC）、コンパートメント間の移行クリアランス（Q）、末梢コンパートメントの分布容積（VP）及び CL の変動の最大効果（EMAX）に組み込まれた。残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった。CL に対する共変量として、体重、eGFR、PS、性別、人種、イピリムマブの併用（イピリムマブ併用なし、イピリムマブ 3 mg/kg Q3W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q3W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 併用、イピリムマブ 1 mg/kg Q12W 併用）、化学療法の併用（併用なし、併用あり）及びイピリムマブと化学療法の併用（併用なし、併用あり）が組み込まれた。VC に対する共変量として、体重及び性別が組み込まれた。Q 及び VP に対する共変量として、体重が組み込まれた。EMAX に対する共変量として、PS、イピリムマブの併用（併用なし、併用あり）及びイピリムマブと化学療法の併用（併用なし、併用あり）が組み込まれた。

2） フルモデル

CL 及び EMAX に対する共変量としてがん腫を基本モデルに組み込み、フルモデルとした。がん腫は、未治療の悪性胸膜中皮腫（MESO 1L）、未治療の非小細胞肺がん（NSCLC 1L）、既治療の非小細胞肺がん（NSCLC 2L+）及びその他（Other）の 4 カテゴリに分類した。

フルモデルのモデル式は以下の式で表される。

$$CL0_i = CL0_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}} \cdot \left(\frac{eGFR_i}{eGFR_{REF}}\right)^{CL_{eGFR}} \cdot e^{CL_{IPI1Q3W} \cdot I_{IPI1Q3W}} \cdot e^{CL_{IPI1Q6W} \cdot I_{IPI1Q6W}} \cdot e^{CL_{IPI1Q12W} \cdot I_{IPI1Q12W}} \cdot e^{CL_{IPI3Q3W} \cdot I_{IPI3Q3W}} \cdot e^{CL_{CHEMO} \cdot I_{CHEMO}} \cdot e^{CL_{IPICHEMO} \cdot I_{IPICHEMO}} \cdot e^{CL_{NSCLC\ 1L} \cdot I_{NSCLC\ 1L}} \cdot e^{CL_{MESO\ 1L} \cdot I_{MESO\ 1L}} \cdot e^{CL_{OTHER} \cdot I_{OTHER}} \cdot e^{CL_{FEMALE} \cdot I_{FEMALE}} \cdot e^{CL_{PS} \cdot I_{PS}} \cdot e^{CL_{RAAA} \cdot I_{RAAA}} \cdot e^{CL_{RAAS} \cdot I_{RAAS}} \cdot e^{\eta CL_i}$$

$$EMAX_i = EMAX_{REF} + EMAX_{PS} \cdot I_{PS} + EMAX_{NSCLC\ 1L} \cdot I_{INSCLC\ 1L} + EMAX_{MESO\ 1L} \cdot I_{MESO\ 1L} + EMAX_{OTHER} \cdot I_{OTHER} + EMAX_{IPICO} \cdot I_{IPICO} + EMAX_{IPICHEMO} \cdot I_{IPICHEMO} + \eta_{EMAX_i}$$

$$CL_{i,t} = CL0_i \cdot exp\left(\frac{(EMAX_i) \cdot t^{CL_{HILL}}}{T50_i^{CL_{HILL}} + t^{CL_{HILL}}}\right), CL_{SS,i} = CL0_i \cdot exp(EMAX_i)$$

$$VC_i = VC_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} \cdot e^{VC_{FEMALE} \cdot I_{FEMALE}} \cdot e^{\eta VC_i}$$

$$Q_i = Q_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}} \cdot e^{\eta Q_i}$$

$$VP_i = VP_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} \cdot e^{\eta VP_i}$$

式中の $CL0_{REF}$、VC_{REF}、Q_{REF}、VP_{REF} 及び $EMAX_{REF}$ は、それぞれ CL0（時間 0 における CL）、VC、Q、VP 及び EMAX の標準値（各共変量が標準値である被験者の値）を示す。CL_{BBWT}、CL_{eGFR}、$CL_{IPI1Q3W}$、$CL_{IPI1Q6W}$、$CL_{IPI1Q12W}$、$CL_{IPI3Q3W}$、CL_{CHEMO}、$CL_{IPICHEMO}$、$CL_{NSCLC\ 1L}$、$CL_{MESO\ 1L}$、CL_{OTHER}、CL_{FEMALE}、CL_{PS}、CL_{RAAA}、CL_{RAAS}、$EMAX_{PS}$、$EMAX_{NSCLC\ 1L}$、$EMAX_{MESO\ 1L}$、$EMAX_{OTHER}$、$EMAX_{IPICO}$、$EMAX_{IPICHEMO}$、VC_{BBWT} 及び VC_{FEMALE} は各共変量効果に関するモデルパラメータである。BBWT は体重を、IPI1Q3W はイピリムマブ 1 mg/kg Q3W 併用を、IPI1Q6W はイピリムマブ 1 mg/kg Q6W 併用を、IPI1Q12W はイピリムマブ 1 mg/kg Q12W 併用を、IPI3Q3W はイピリムマブ 3 mg/kg Q3W 併用を、CHEMO は化学療法併用を、IPICHEMO はイピリムマブと化学療法の併用を、RAAA は人種の African American を、RAAS は人種の Asian を、IPICO はイピリムマブ併用を表す。T50 は $CL_{i,t}$ の変化が EMAX の 50%となる時間を、HILL は Hill 係数を表す。$CL0_i$ は被験者 i のベースラインの CL を、$CL_{SS,i}$ は被験者 i の定常状態の CL を、$CL_{i,t}$ は被験者 i の時間 t における CL を表す。VC_i、Q_i、VP_i 及び $EMAX_i$ は被験者 i の VC、Q、VP 及び EMAX をそれぞれ表し、ηCL_i、ηVC_i、ηQ_i、ηVP_i 及び $\eta EMAX_i$ は個体間変動を表す。$I_{IPI1Q3W}$、$I_{IPI1Q6W}$、$I_{IPI1Q12W}$、$I_{IPI3Q3W}$、I_{CHEMO}、$I_{IPICHEMO}$、$I_{NSCLC\ 1L}$、$I_{MESO\ 1L}$、I_{OTHER}、I_{FEMALE}、I_{PS}、I_{RAAA}、I_{RAAS} 及び I_{IPICO} は各カテゴリカル共変量のパラメータ（0 又は 1）である。

構築したフルモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に、フルモデルにおいて各共変量がパラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-1 に示した。CL 及び VC の推定値や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。がん腫が CL に及ぼす影響については、既治療の非小細胞肺がん患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者で CL が 16%高値となった。イピリムマブ併用レジメンが CL に及ぼす影響については、

ニボルマブ単剤投与と比較して、イピリムマブ 1 mg/kg Q6W の併用で CL が 12%高値となった。化学療法の併用が CL に及ぼす影響については、ニボルマブ単剤投与と比較して、化学療法の併用で CL が 13.7%低値となった。がん腫が EMAX に及ぼす影響については、既治療の非小細胞肺がん患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者で EMAX が 8.2%低値となった。イピリムマブ併用レジメンが EMAX に及ぼす影響については、ニボルマブ単剤投与と比較して、イピリムマブ併用で EMAX が 9.1%低値となった。

表 2.7.2.3-2　フルモデルにおけるパラメータ推定値（ニボルマブ）

Name[a,b] [Units]	Symbol	Estimate[c]	Standard Error (RSE%)[d]	95% Confidence Interval[e,BS]
Fixed Effects				
CL_{REF} [mL/h]	θ_1	11.9	3.06E-04 (2.58)	11.2 - 12.5
VC_{REF} [L]	θ_2	4.24	0.0278 (0.656)	4.19 - 4.29
Q_{REF} [mL/h]	θ_3	33.9	0.00323 (9.53)	27.4 - 40.9
VP_{REF} [L]	θ_4	2.61	0.0809 (3.10)	2.45 - 2.78
CL_{BBWT}	θ_7	0.411	0.0292 (7.09)	0.353 - 0.470
CL_{GFR}	θ_8	0.172	0.0223 (12.9)	0.127 - 0.218
CL_{FEMALE}	θ_9	-0.224	0.0132 (5.91)	-0.251 - -0.197
CL_{PS}	θ_{10}	0.126	0.0145 (11.6)	0.0970 - 0.155
CL_{RAAA}	θ_{11}	0.0433	0.0353 (81.7)	-0.0258 - 0.121
CL_{RAAS}	θ_{12}	-0.102	0.0172 (16.8)	-0.135 - -0.0670
$V1_{BBWT}$	θ_{13}	0.573	0.0244 (4.27)	0.520 - 0.622
$V1_{FEMALE}$	θ_{14}	-0.150	0.0125 (8.31)	-0.175 - -0.125
CL_{EMAX}	θ_{15}	-0.327	0.0344 (10.5)	-0.411 - -0.250
CL_{T50}	θ_{16}	1.61E+03	66.2 (4.12)	1.48E+03 - 1.77E+03
CL_{HILL}	θ_{17}	2.08	0.172 (8.26)	1.76 - 2.47
$CL_{NSCLC\ 1L}$	θ_{18}	0.0515	0.0177 (34.3)	0.00745 - 0.0923
$CL_{MESO\ 1L}$	θ_{19}	0.148	0.0318 (21.6)	0.0764 - 0.214
CL_{OTHER}	θ_{20}	0.0456	0.0187 (41.0)	-0.00519 - 0.0929
$CL_{IPI\ 1Q3W}$	θ_{21}	0.228	0.0481 (21.1)	0.128 - 0.328

表 2.7.2.3-2 フルモデルにおけるパラメータ推定値（ニボルマブ）（続き）

Name[a,b] [Units]	Symbol	Estimate[c]	Standard Error (RSE%)[d]	95% Confidence Interval[e,BS]
$CL_{IPI\ 1Q6W}$	θ_{22}	0.116	0.0184 (15.9)	0.0784 - 0.159
$CL_{IPI\ 1Q12W}$	θ_{23}	0.0540	0.0612 (113)	-0.0687 - 0.176
$CL_{IPI\ 3Q3W}$	θ_{24}	0.249	0.0636 (25.5)	0.127 - 0.395
CL_{CHEMO}	θ_{25}	-0.147	0.0183 (12.4)	-0.185 - -0.107
$EMAX_{IPICO}$	θ_{26}	-0.0954	0.0232 (24.3)	-0.147 - -0.0471
$EMAX_{PS}$	θ_{27}	-0.0944	0.0201 (21.3)	-0.133 - -0.0558
$CL_{IPICHEMO}$	θ_{28}	-0.0192	0.0355 (185)	-0.0849 - 0.0463
$EMAX_{IPICHEMO}$	θ_{29}	-0.0550	0.0435 (79.1)	-0.132 - 0.0290
$EMAX_{NSCLC\ 1L}$	θ_{30}	-0.0456	0.0202 (44.3)	-0.107 - 0.0236
$EMAX_{MESO\ 1L}$	θ_{31}	-0.0850	0.0441 (51.9)	-0.187 - 0.0219
$EMAX_{OTHER}$	θ_{32}	-0.0161	0.00950 (58.9)	-0.0894 - 0.0604
Random Effects				
ZCL [-]	$\omega_{1,1}$	0.102 (0.320)	0.00468 (4.58)	0.0933 - 0.113
ZV1 [-]	$\omega_{2,2}$	0.0642 (0.253)	0.00534 (8.32)	0.0538 - 0.0744
ZEMAX [h]	$\omega_{4,4}$	0.0484 (0.220)	0.00803 (16.6)	0.0332 - 0.0639
ZCL:ZV1	$\omega_{1,2}$	0.0396 (0.489)	0.00309 (7.79)	0.0338 - 0.0461
Residual Error				
PERR [-]	θ_6	0.228	0.00336 (1.47)	0.220 - 0.235

Note 1: $CL0_{REF}$ is the typical value in a reference subject with NSCLC, receiving nivolumab monotherapy as a 2L+ therapy, and weighing 80 kg. $EMAX_{REF}$ is a typical value of change in magnitude of CL in a reference subject receiving nivolumab monotherapy with a normal PS status (PS=0). VC_{REF}, Q_{REF}, and VP_{REF} are typical values in a reference subject weighing 80 kg. These reference values represent the approximate median values in the PPK analysis dataset.

Note 2: Eta shrinkage (%): ETA_CL: 14.1; ETA_VC: 35.8; ETA_EMAX: 53.4 ; EPS shrinkage (%): 17.1.

[a] Parameters with fixed values (not estimated) are denoted with a superscript '*f*' after the names, with the fixed value given in the Estimate column

[b] Random Effects and Residual Error parameter names containing a colon (:) denote correlated parameters

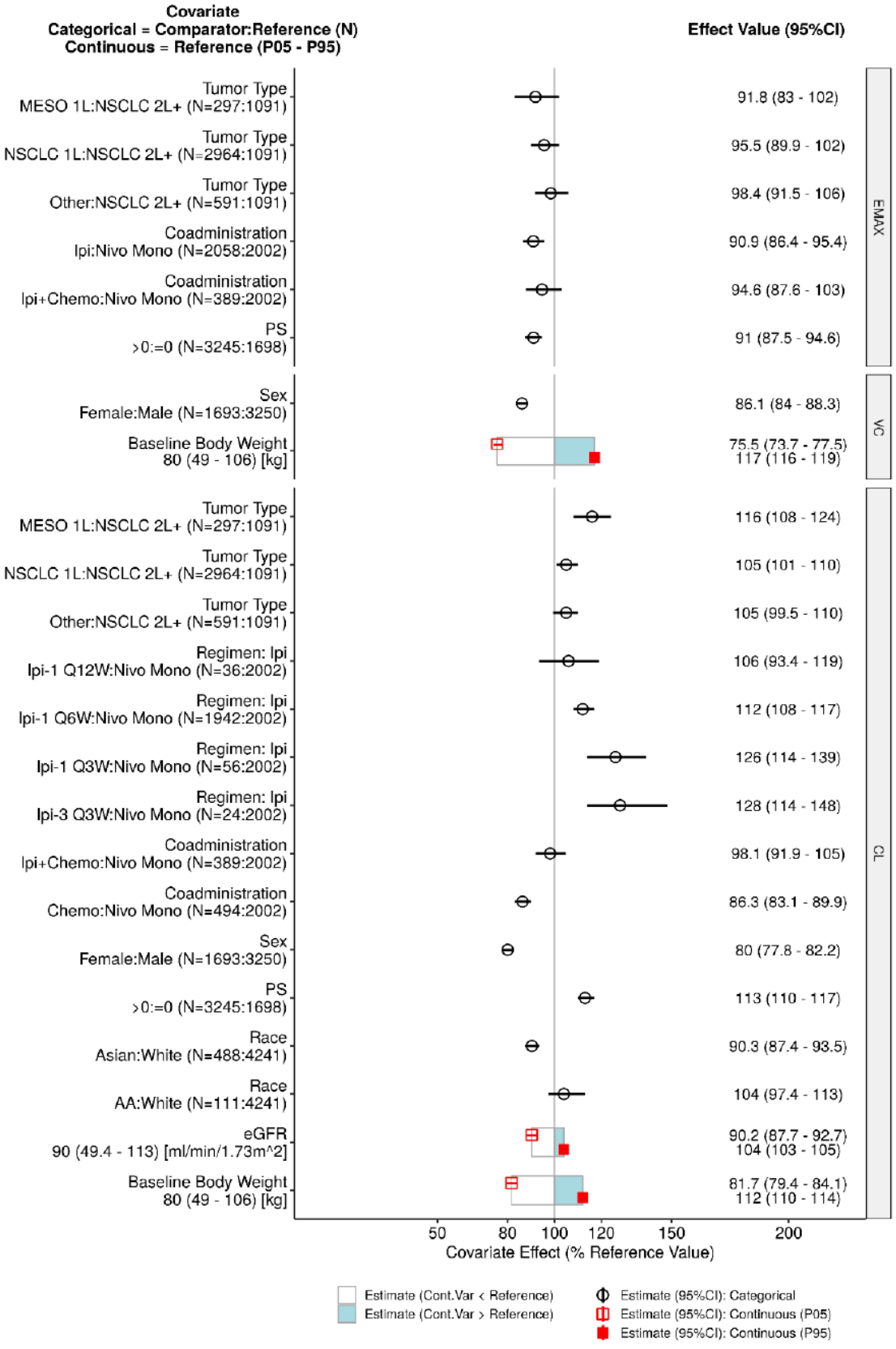
[c] Random Effects and Residual Error parameter estimates are shown as *Variance (Standard Deviation)* for diagonal elements ($\omega_{i,i}$ or $\sigma_{i,i}$) and *Covariance (Correlation)* for off-diagonal elements ($\omega_{i,j}$ or $\sigma_{i,j}$)

[d] RSE% is the relative standard error (Standard Error as a percentage of Estimate)

[e] Confidence intervals of Random Effects and Residual Error parameters are for *Variance* or *Covariance*

[BS] Confidence Interval values are taken from bootstrap calculations (571 successful out of a total of 1000).

図 2.7.2.3-1　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（ニボルマブ）



Note 1: CL = clearance, VC = volume of distribution of central compartment, Ipi-1 = ipilimumab 1 mg/kg, Ipi-3 = ipilimumab 3 mg/kg, 1L = first line therapy, 2L+ = second line or above therapy, MESO = mesothelioma or MPM, NSCLC = non-small cell lung cancer, PS = performance status,

Note 2: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by open symbols (horizontal lines).

Note 3: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal lines). Open/shaded area of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.

Note 4: Reference subject is male, white/other race, body weight = 80 kg, PS = 0, eGFR = 90 mL/min/1.73 m^2,with NSCLC as tumor type and received nivolumab monotherapy as 2L+. Parameter estimate in a reference subject is considered as 100% (vertical solid line). Covariate is considered as clinically irrelevant if the covariate effect on PK parameters is within +/- 20%.

Note 5: The effect of BBWT was also added on inter-compartment clearance (Q) and volume of distribution of peripheral compartment (VP) and their estimates were fixed to be similar to that CL and VC, respectively.

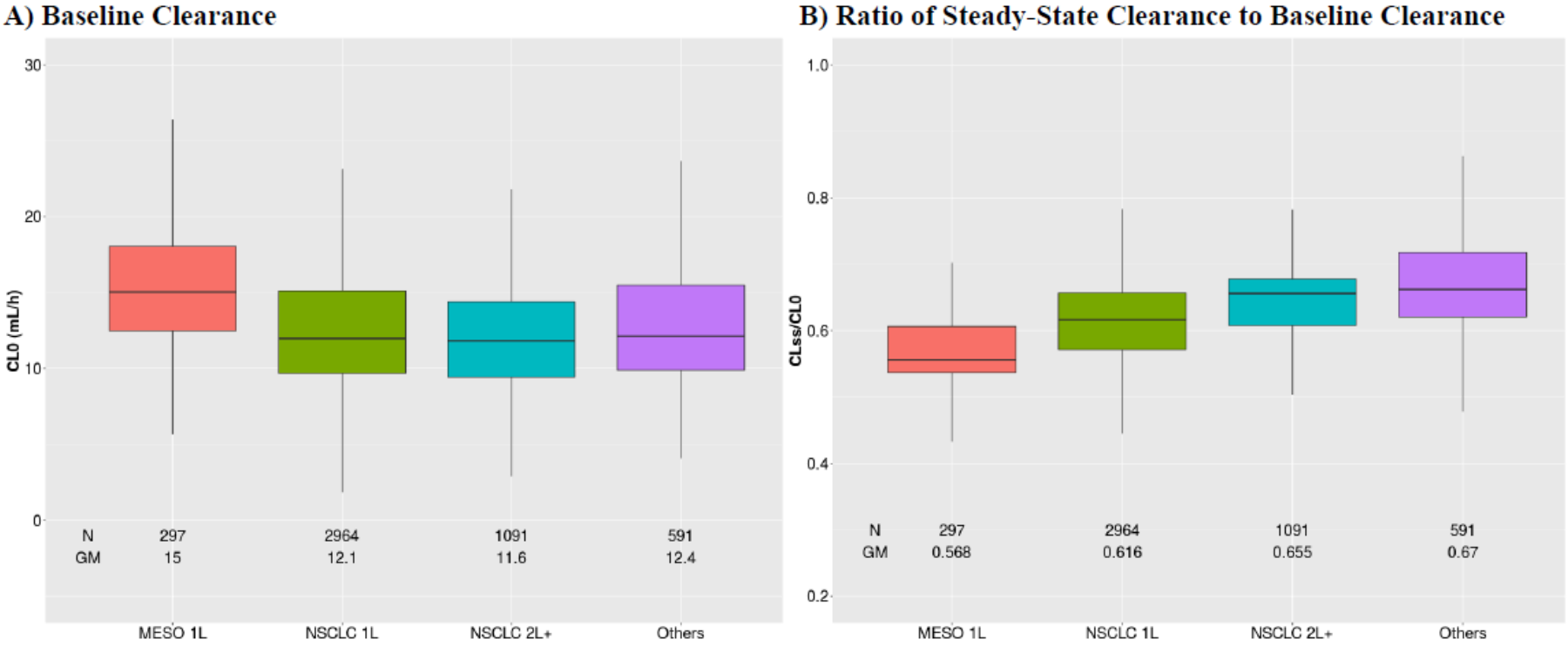
2.7.2.3.1.3 がん腫の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

ニボルマブのフルモデルでは、CL 及び EMAX に対する共変量としてがん腫が組み込まれている。既治療の非小細胞肺がん患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者の CL は 16%高値に、EMAX は 8.2%低値になることが示され、CL 及び EMAX に及ぼす影響の程度はいずれも 20%未満であった（図 2.7.2.3-1）。

また、がん腫ごと（悪性胸膜中皮腫、未治療の非小細胞肺がん、既治療の非小細胞肺がん、その他）にニボルマブの CL0 及び定常状態の CL／ベースラインの CL（CLss/CL0）を比較した。各がん腫の CL0 及び CLss/CL0 の分布は概ね重なっていた（図 2.7.2.3-2）。

したがって、悪性胸膜中皮腫を含むがん腫の違いはニボルマブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.3-2　がん腫ごとの CL（ニボルマブ）



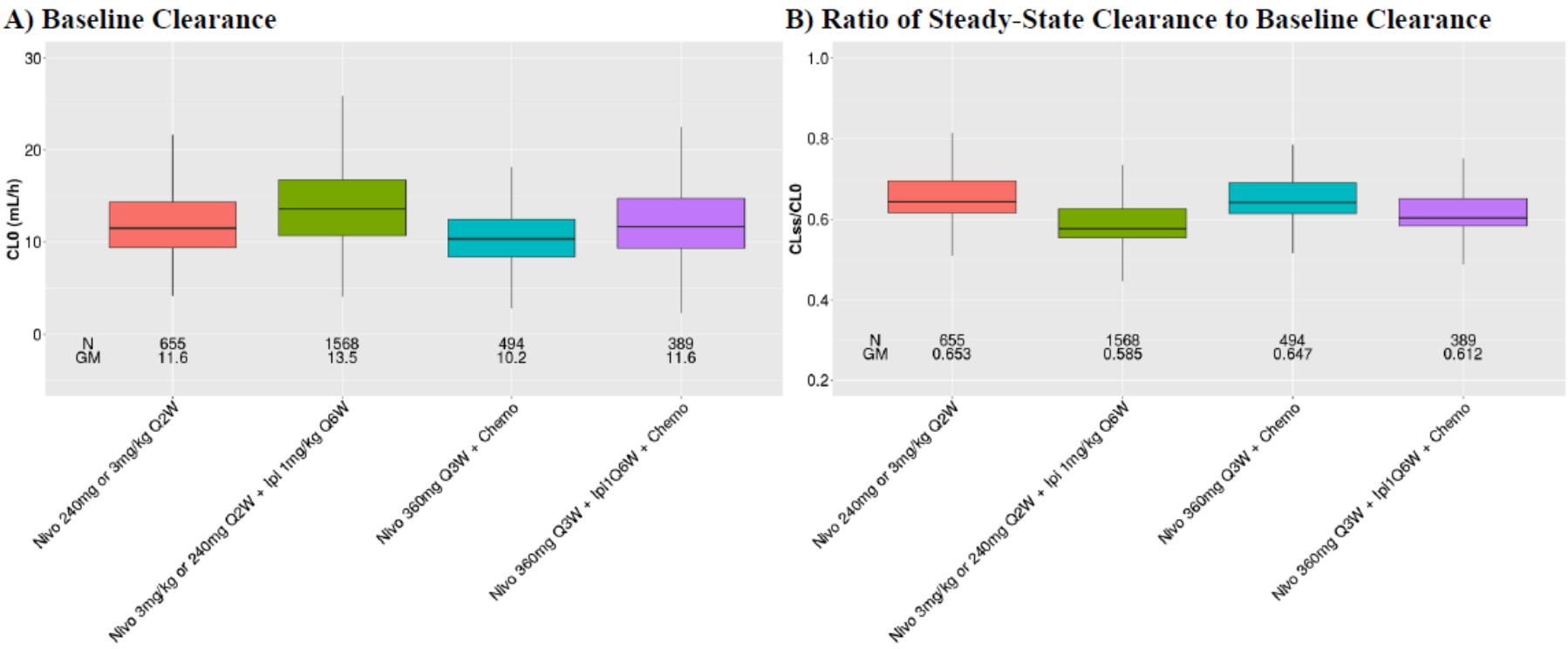
2.7.2.3.1.4 投与レジメンの違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

ニボルマブのフルモデルでは、CL 及び EMAX に対する共変量としてイピリムマブの併用が、CL に対する共変量として化学療法の併用が組み込まれている。ニボルマブ単剤投与と比較してイピリムマブ 1 mg/kg Q6W の併用で CL は 12%高値に、イピリムマブ併用で EMAX は 9.1%低値に、化学療法の併用で CL は 13.7%低値となることが示され、CL 及び EMAX に及ぼす影響の程度はいずれも 20%未満であった（図 2.7.2.3-1）。

また、投与レジメンごと（ニボルマブ 240 mg or 3 mg/kg Q2W 単剤投与、ニボルマブ 240 mg or 3 mg/kg Q2W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W の併用投与、ニボルマブ 360 mg Q3W と化学療法の併用投与、ニボルマブ 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W と化学療法の併用投与）にニボルマブの CL0 及び CLss/CL0 を比較した。各レジメンの CL0 及び CLss/CL0 の分布は概ね重なっていた（図 2.7.2.3-3）。

したがって、イピリムマブ 1 mg/kg Q6W の併用及び化学療法の併用は、いずれもニボルマブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.3-3　投与レジメンごとの CL（ニボルマブ）

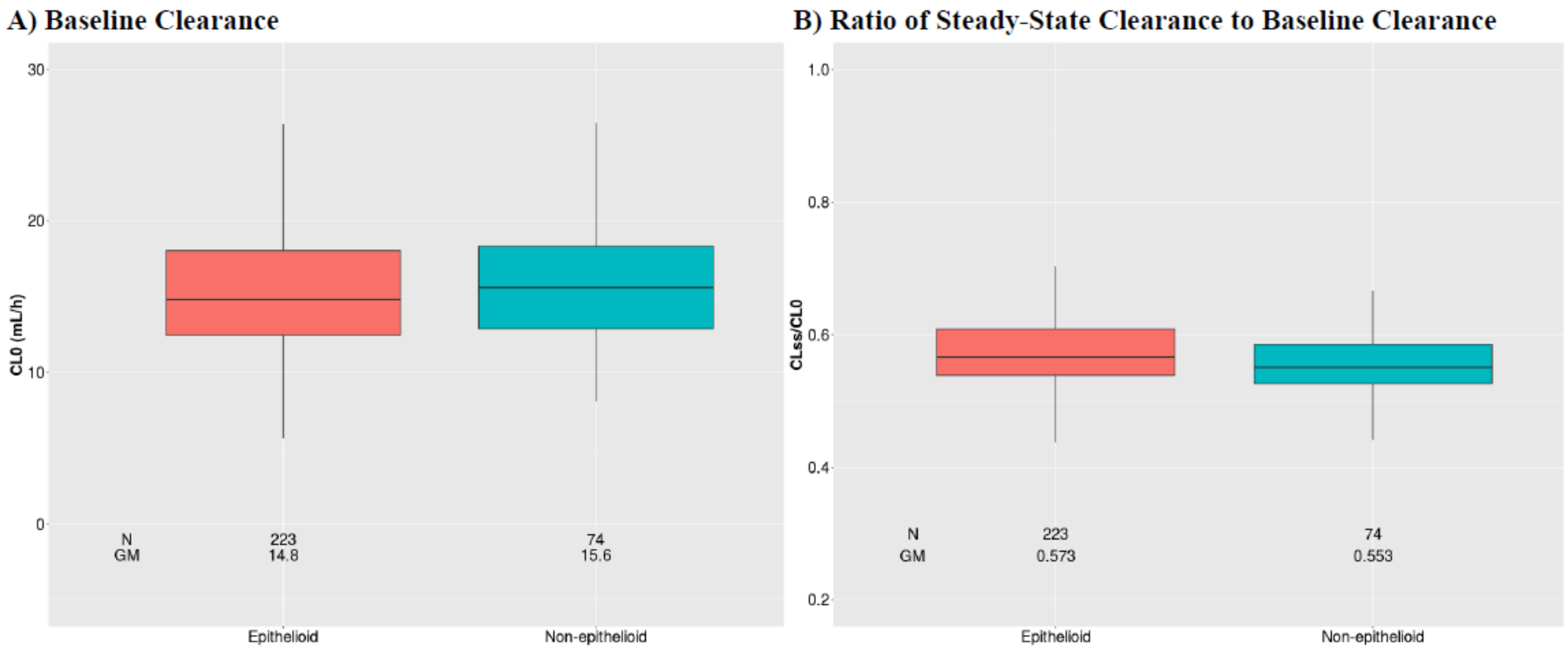


Note: Nivo 240 mg or 3 mg/kg Q2W includes data from NSCLC 1L subjects from Studies CA209012, CA209026, and CA209227. Nivo 240 mg or 3 mg/kg Q2W + Ipi 1 mg/kg Q6W includes data from NSCLC 1L subjects from Studies CA209012, CA209227, CA209568 Part 1, and CA209817 and MESO 1L subjects from Study CA209743. Nivo 360 mg Q3W + Ipi 1 mg/kg Q6W + chemo includes data from NSCLC 1L subjects from Studies CA209568 Part 2 and CA2099LA.

2.7.2.3.1.5 組織型の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

ONO-4538-48/CA209743 試験を対象として、各組織型（上皮型、非上皮型）の悪性胸膜中皮腫患者におけるニボルマブの CL0 及び CLss/CL0 を図 2.7.2.3-4 に示した。各組織型のニボルマブの CL 及び CLss/CL0 の違いはわずか（6%未満）であり、上皮型と非上皮型でニボルマブの CL に大きな違いは認められなかった。

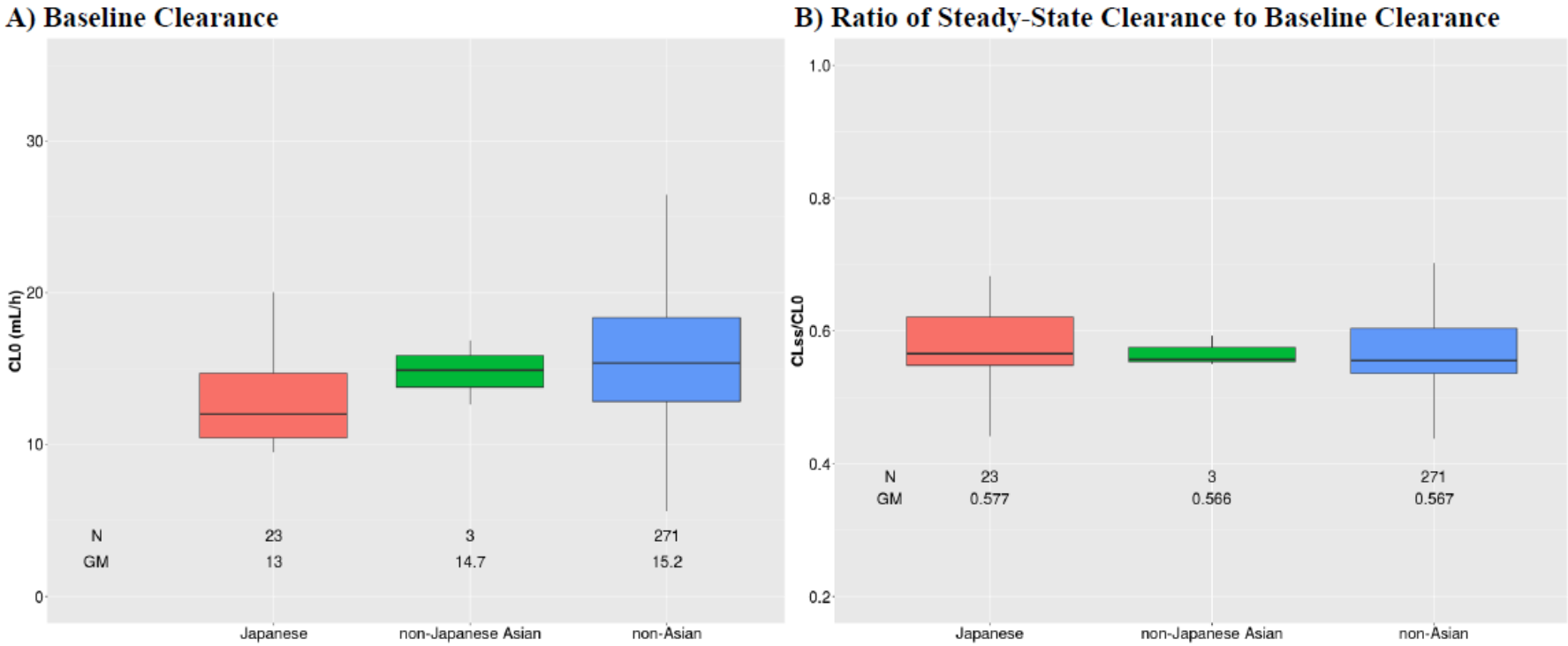
図 2.7.2.3-4　組織型ごとの CL（ニボルマブ）



2.7.2.3.1.6 民族の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

ONO-4538-48/CA209743 試験を対象として、各民族（日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人）の悪性胸膜中皮腫患者におけるニボルマブの CL0 及び CLss/CL0 を図 2.7.2.3-5 に示した。非アジア人と比較して日本人のニボルマブの CL0 は低値を示したが、その違いは 20%未満であり、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人でニボルマブの CL に大きな違いは認められなかった。

図 2.7.2.3-5　民族ごとの CL（ニボルマブ）



2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析（イピリムマブ）

ONO-4538-48/CA209743 試験を含む、イピリムマブを投与した複数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（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）、イピリムマブの薬物動態を評価した。（M5.3.3.5-1）

2.7.2.3.2.1 PPK 解析対象

イピリムマブの PPK 解析では、表 2.7.2.3-3 に示した 12 の臨床試験で得られたデータを解析対象とした。解析対象には、3689 名の被験者から得られた 11602 時点の血清中イピリムマブ濃度データが含まれた。

表 2.7.2.3-3 イピリムマブ PPK 解析対象データ

Study	Tumor type	Subjects	Samples
CA184004	MEL	80	337
CA184007	MEL	114	579
CA184008	MEL	148	640
CA184022	MEL	179	710
CA184169	MEL	694	2731
CA184396	MEL	20	125
CA209012 [a)]	NSCLC	186	502
ONO-4538-27/CA209227 [a)]	NSCLC	517	1249
CA209568 [a), b)]	NSCLC	302	835
ONO-4538-48/CA209743 [a)]	MPM	295	956
CA209817 [a)]	NSCLC	805	1940
ONO-4538-77/CA2099LA [b)]	NSCLC	349	998
Total		3689	11602

MEL：悪性黒色腫、MPM：悪性胸膜中皮腫、NSCLC：非小細胞肺がん
a) ニボルマブとイピリムマブの併用投与のデータを含む
b) ニボルマブ、イピリムマブと化学療法の併用投与のデータを含む

2.7.2.3.2.2 PPK モデルの構築

これまでに構築されたイピリムマブの PPK モデルを利用して、基本モデルを構築した。その後、検討すべき共変量を組み込んだフルモデルを構築した。PPK モデル（基本モデル及びフルモデル）の構築手順は以下に示す。

1） 基本モデル

既提出のイピリムマブ PPK 解析（eCTD320220004 5.3.3.5-1）で構築したフルモデルをベースとして、基本モデルを構築した。ベースとした既存のイピリムマブ PPK モデルは、14 の臨床試験から得られたデータ（3878 名、13418 時点）を解析対象として構築された。

構築した基本モデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり、CL が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に変動するモデルであった。個体間変動は、CL、VC 及び EMAX に組み込まれた。残差の誤差モデルは混合誤差モデルであった。CL に対する共変量として、体重及び LDH が組み込まれた。VC、Q 及び VP に対する共変量として、体重が組み込まれた。

2） フルモデル

CL 及び EMAX に対する共変量としてがん腫及び投与レジメンを基本モデルに組み込み、フルモデルとした。がん腫は、未治療の悪性胸膜中皮腫（MESO 1L）、未治療の非小細胞肺がん（NSCLC 1L）、既治療の悪性黒色腫（MEL 2L+）及びその他（Other）の 4 カテゴリに分類した。CL に組み込んだ投与レジメンは、ニボルマブ併用なし、ニボルマブ 1 mg/kg Q2W 併用、ニボルマブ 1 mg/kg Q3W 併用、ニボルマブ 3 mg/kg Q2W 併用、ニボルマブ 3 mg/kg Q3W 併用、ニボルマブ 240 mg Q2W 併用及びニボルマブ 360 mg Q3W と化学療法の併用の 7 カテゴリに分類した。EMAX に組み込んだ投与レジメンは、ニボルマブ併用なし、ニボルマブの併用及びニボルマブと化学療法の併用の 3 カテゴリに分類した。

フルモデルのモデル式は以下の式で表される。

$$CL0_i = CL0_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}} \cdot \left(\frac{\log(BLDH_i)}{\log(BLDH_{REF})}\right)^{CL_{BLDH}} \cdot e^{CL_{BLDHNA} \cdot I_{BLDHNA}} \cdot e^{CL_{1L\ NSCLC} \cdot I_{1L\ NSCLC}} \cdot e^{CL_{1L\ MESO} \cdot I_{1L\ MESO}} \cdot e^{CL_{Others} \cdot I_{Others}} \cdot e^{CL_{Nivo1mg/kgQ2W} \cdot I_{Nivo\ 1mg/kgQ2W}} \cdot e^{CL_{Nivo1mg/kgQ3W} \cdot I_{Nivo\ 1mg/kgQ3W}} \cdot e^{CL_{Nivo3mg/kgQ2W} \cdot I_{Nivo3mg/kgQ2W}} \cdot e^{CL_{Nivo\ 3mg/kg\ Q3W} \cdot I_{Nivo\ 3mg/kg\ Q3W}} \cdot e^{CL_{Nivo\ 360mg\ Q3W+Chemo} \cdot I_{Nivo\ 360mg\ Q3W+Chemo}} \cdot e^{CL_{Nivo\ 240mg\ Q2W} \cdot I_{Nivo\ 240mg\ Q2W}} \cdot e^{\eta_{CL_i}}$$

$$EMAX_i = EMAX_{REF} + EMAX_{COMBO} \cdot I_{COMBO} + EMAX_{Triple} \cdot I_{Triple} + EMAX_{1L\ NSCLC} \cdot I_{1L\ NSCLC} + EMAX_{1L\ MESO} \cdot I_{1L\ MESO} + EMAX_{Others} \cdot I_{Others} + \eta_{EMAX_i}$$

$$CL_{t,i} = CL0_i \cdot \left(\frac{EMAX_i \cdot t^{HILL}}{T50_i^{HILL} + t^{HILL}}\right)$$

$$CL_{SS,i} = CL0_i \cdot exp(EMAX_i)$$

$$VC_i = VC_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} \cdot e^{\eta_{VC_i}}$$

$$Q_i = Q_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}}$$

$$VP_i = VP_{REF} \cdot \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}}$$

式中の $CL0_{REF}$、VC_{REF}、Q_{REF}、VP_{REF} 及び $EMAX_{REF}$ は、それぞれ CL0、VC、Q、VP 及び EMAX の標準値（各共変量が標準値である被験者の値）を示す。CL_{BBWT}、CL_{BLDH}、CL_{BLDHNA}、$CL_{1L\ NSCLC}$、$CL_{1L\ MESO}$、CL_{Others}、$CL_{Nivo1mg/kgQ2W}$、$CL_{Nivo1mg/kgQ3W}$、$CL_{Nivo3mg/kgQ2W}$、$CL_{Nivo3mg/kgQ3W}$、$CL_{Nivo360mgQ3W+Chemo}$、$CL_{Nivo240mgQ2W}$、$EMAX_{COMBO}$、$EMAX_{Triple}$、$EMAX_{1L\ NSCLC}$、$EMAX_{1L\ MESO}$、$EMAX_{Others}$ 及び VC_{BBWT} は各共変量効果に関するモデルパラメータである。BLDH は LDH を、BLDHNA は LDH の欠損を、Nivo1mg/kgQ2W はニボルマブ 1 mg/kg Q2W 併用を、Nivo1mg/kgQ3W はニボルマブ 1 mg/kg Q3W 併用を、Nivo3mg/kgQ2W はニボルマブ 3 mg/kg Q2W 併用を、Nivo3mg/kgQ3W はニボルマブ 3 mg/kg Q3W 併用を、Nivo360mgQ3W+Chemo はニボルマブ 360 mg Q3W と化学療法の併用を、Nivo240mgQ2W はニボルマブ 240 mg Q2W 併用を、COMBO はニボルマブ併用を、Triple はニボルマブと化学療法併用を表す。$CL_{t,i}$ は被験者 i の時間 t における CL を、$CL_{SS,i}$ は被験者 i の定常状態の CL を表す。VC_i、Q_i、VP_i 及び $EMAX_i$ は被験者 i の VC、Q、VP 及び EMAX をそれぞれ表し、η CL_i、η VC_i 及び η $EMAX_i$ は個体間変動を表す。I_{BLDHNA}、$I_{1L\ NSCLC}$、$I_{1L\ MESO}$、I_{Others}、$I_{Nivo1mg/kgQ2W}$、$I_{Nivo1mg/kgQ3W}$、$I_{Nivo3mg/kgQ2W}$、$I_{Nivo3mg/kgQ3W}$、$I_{Nivo360mgQ3W+Chemo}$、$I_{Nivo240mgQ2W}$、I_{COMBO}、I_{Triple} は各カテゴリカル共変量のパラメータ（0 又は 1）である。

構築したフルモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に、フルモデルにおいて各共変量がパラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-6 に示した。CL 及び VC の推定値や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。がん腫が CL に及ぼす影響については、悪性黒色腫患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者で CL が 18%高値となった。ニボルマブ併用レジメンが CL に及ぼす影響については、イピリムマブ単剤投与と比較して、ニボルマブ 3 mg/kg Q2W の併用で CL が 11%高値となった。がん腫が EMAX に及ぼす影響については、悪性黒色腫患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者で EMAX が 2%高値となった。ニボルマブ併用レジメンが EMAX に及ぼす影響については、イピリムマブ単剤投与と比較して、ニボルマブ併用で EMAX は 37.8%低値となった。

表 2.7.2.3-4　フルモデルにおけるパラメータ推定値（イピリムマブ）

Name[a,b] [Units]	Symbol	Estimate[c]	Standard Error (RSE%)[d]	95% Confidence Interval[e, f]
Fixed Effects				
CL_{REF} [mL/h]	θ_1	13.8	0.333 (2.41)	13.1 - 14.5
VC_{REF} [L]	θ_2	4.30	0.0382 (0.889)	4.22 - 4.37
Q_{REF} [mL/h]	θ_3	26.3	1.98 (7.55)	22.4 - 30.6
VP_{REF} [L]	θ_4	3.58	0.0840 (2.35)	3.41 - 3.74
CL_{BW} [power]	θ_7	0.622	0.0342 (5.49)	0.540 - 0.681
V_{BW} [power]	θ_8	0.578	0.0347 (6.00)	0.506 - 0.648
CL_{LDH} [power log]	θ_9	0.748	0.0768 (10.3)	0.444 - 0.742
$EMAX_{REF}$	θ_{10}	0.184	0.0535 (29.1)	0.0793 - 0.290
T50	θ_{11}	2.20E+03	283 (12.8)	1.65E+03 - 2.86E+03
HILL	θ_{12}	1.82	0.182 (10.0)	1.50 - 2.32
$CL_{1L\ NSCLC}$	θ_{13}	2.26E-04	0.0444 (1.97E+04)	-0.0996 - 0.0649
$CL_{1L\ MESO}$	θ_{14}	0.170	0.0518 (30.5)	0.0511 - 0.246
CL_{Others}	θ_{15}	-0.0468	0.0265 (56.7)	-0.100 - 0.00480
CL Nivo1mg/kg Q2W	θ_{19}	0.153	0.0590 (38.5)	0.0630 - 0.294
CL Nivo1mg/kg Q3W	θ_{20}	-0.0417	0.0655 (157)	-0.140 - 0.103
CL Nivo3 mg/kg Q2W	θ_{21}	0.154	0.0444 (28.7)	0.0861 - 0.255
CL Nivo3mg/kg Q3W	θ_{22}	-0.0164	0.0751 (458)	-0.150 - 0.143
CL Nivo360 mg Q3W+Chemo	θ_{23}	0.101	0.0486 (48.3)	0.0310 - 0.212
CL Nivo240 mg Q2W	θ_{24}	0.323	0.0814 (25.3)	0.0946 - 0.438
$EMAX_{COMBO}$	θ_{26}	-0.475	0.0902 (19.0)	-0.697 - -0.313
$EMAX_{Triple}$	θ_{27}	-0.506	0.103 (20.3)	-0.743 - -0.312
$EMAX_{1L\ NSCLC}$	θ_{28}	0.0144	0.0975 (678)	-0.161 - 0.211
$EMAX_{1L\ Meso}$	θ_{29}	0.0204	0.105 (516)	-0.183 - 0.225
$EMAX_{Others}$	θ_{30}	-0.120	0.0613 (51.3)	-0.247 - -0.00143
CL_BLDH_{NA}	θ_{31}	-0.0510	0.0769 (151)	-0.209 - 0.104
Random Effects		2.26E-04	0.0444 (1.97E+04)	-0.0996 - 0.0649
ZCL[-]	$\omega_{1,1}$	0.118 (0.344)	0.00494 (4.18)	0.109 - 0.129

表 2.7.2.3-4 フルモデルにおけるパラメータ推定値（イピリムマブ）（続き）

Name[a,b] [Units]	Symbol	Estimate[c]	Standard Error (RSE%)[d]	95% Confidence Interval[e, f]
ZVC [-]	$\omega_{2,2}$	0.143 (0.378)	0.0161 (11.3)	0.111 - 0.176
ZEMAX	$\omega_{3,3}$	0.104 (0.323)	0.0170 (16.3)	0.0717 - 0.143
ZCL[-]:ZVC	$\omega_{1,2}$	0.0552 (0.424)	0.00484 (8.78)	0.0445 - 0.0638
Residual Error				
Proportional [-]	θ_5	0.204	0.00542 (2.66)	0.190 - 0.214
Additive [ug/mL]	θ_6	0.372	0.0301 (8.09)	0.308 - 0.455

Note 1: CL_{REF} is the typical value in a reference subject weighing 80 kg and BLDH of 217 U/L. VC_{REF}, Q_{REF}, and VP_{REF} are typical values in a reference subject weighing 80 kg. These reference values represent the approximate median values in the PPK analysis dataset.

Note 2: *CL_BLDHNA* is the categorical effect of the subjects with missing BLDH value.

Note 3: The unit of CL_{REF} and Q_{REF} was converted to mL/h from L/h in the source.

Note 4: Eta shrinkage (%): ETA_CL:14.3; ETA_VC:30.6; ETA_EMAX: 54.3; EPS shrinkage (%):22.4

[a] Parameters with fixed values (not estimated) are denoted with a superscript '*f*' after the names, with the fixed value given in the Estimate column

[b] Random Effects and Residual Error parameter names containing a colon (:) denote correlated parameters

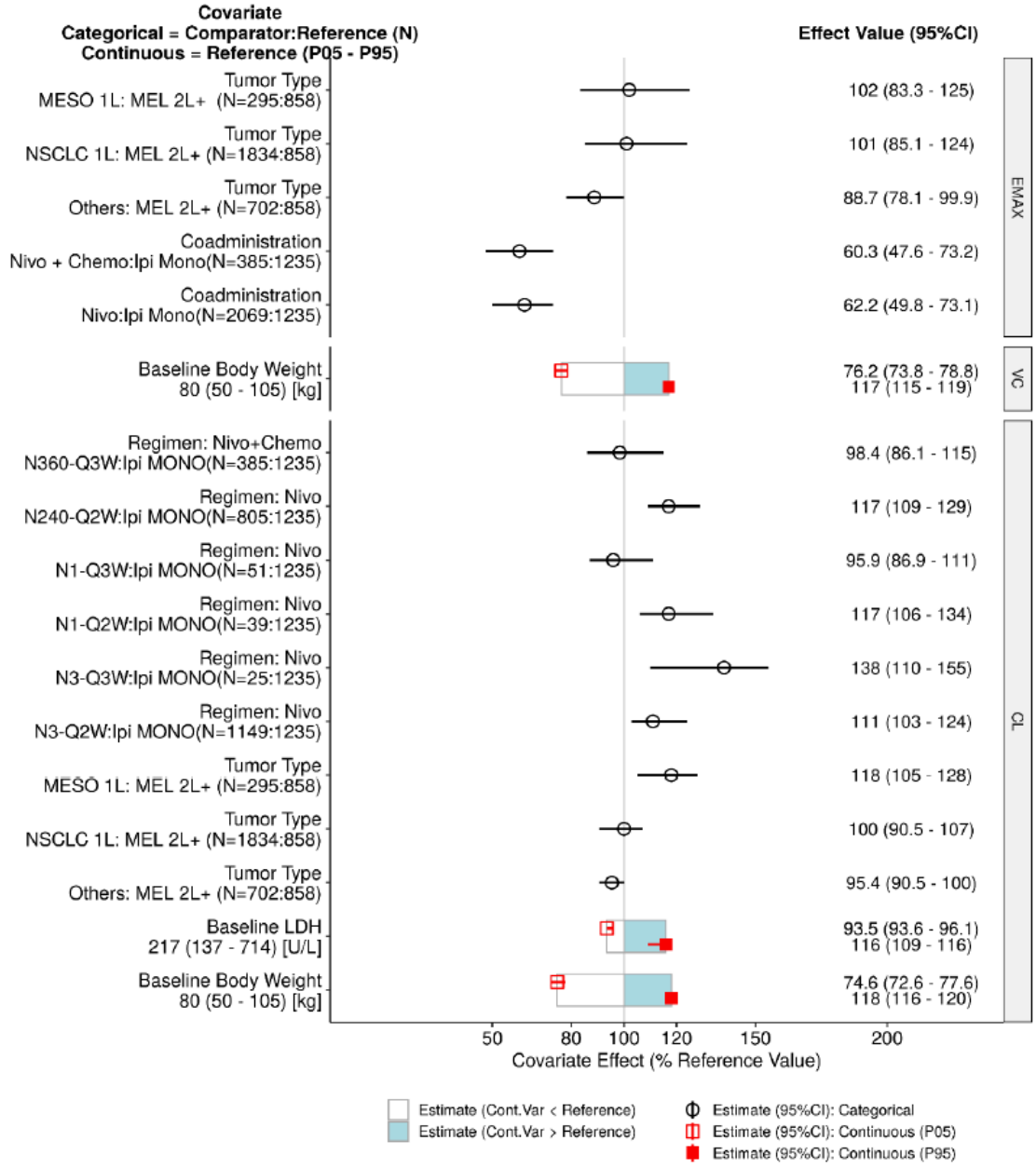
[c] Random Effects and Residual Error parameter estimates are shown as *Variance (Standard Deviation)* for diagonal elements ($\omega_{i,i}$ or $\sigma_{i,i}$) and *Covariance (Correlation)* for off-diagonal elements ($\omega_{i,j}$ or $\sigma_{i,j}$)

[d] RSE% is the relative standard error (Standard Error as a percentage of Estimate)

[e] Confidence intervals of Random Effects and Residual Error parameters are for *Variance* or *Covariance*

[f] Confidence Interval values are taken from bootstrap calculations (545 successful out of a total of 1000).

図 2.7.2.3-6　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（イピリムマブ）



Note 1: CL0 = baseline clearance, CLss = clearance at steady-state, Q = inter-compartment clearance, VC = volume of distribution of central compartment, VP = volume of distribution of peripheral compartment

Note 2: Categorical covariate effects (95% CI) are represented by open symbols (horizontal lines).

Note 3: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by the end of horizontal boxes (horizontal lines). Open/shaded area of boxes represents the range of covariate effects from the median to the 5th/95th percentile of the covariate.

Note 4: Reference subject with 2L melanoma as tumor type, receiving ipilimumab monotherapy as a 2nd line (and plus) therapy, weighing 80 kg and BLDH of 217 U/L. Parameter estimate in a reference subject is considered as 100% (vertical solid line). Covariate is considered as clinically irrelevant if the covariate effect on PK parameters is within +/- 20%.

Note 5: Covariate effects on CL apply to both CL0 and CLss.

Note 6: Effects of baseline body weight on Q and VP are same as that of baseline body weight on CL and VC.

Note 7: N360 = Nivo 360 mg, N240 = Nivo 240 mg, N1 = Nivo 1 mg/kg, N3 = Nivo 3 mg/kg

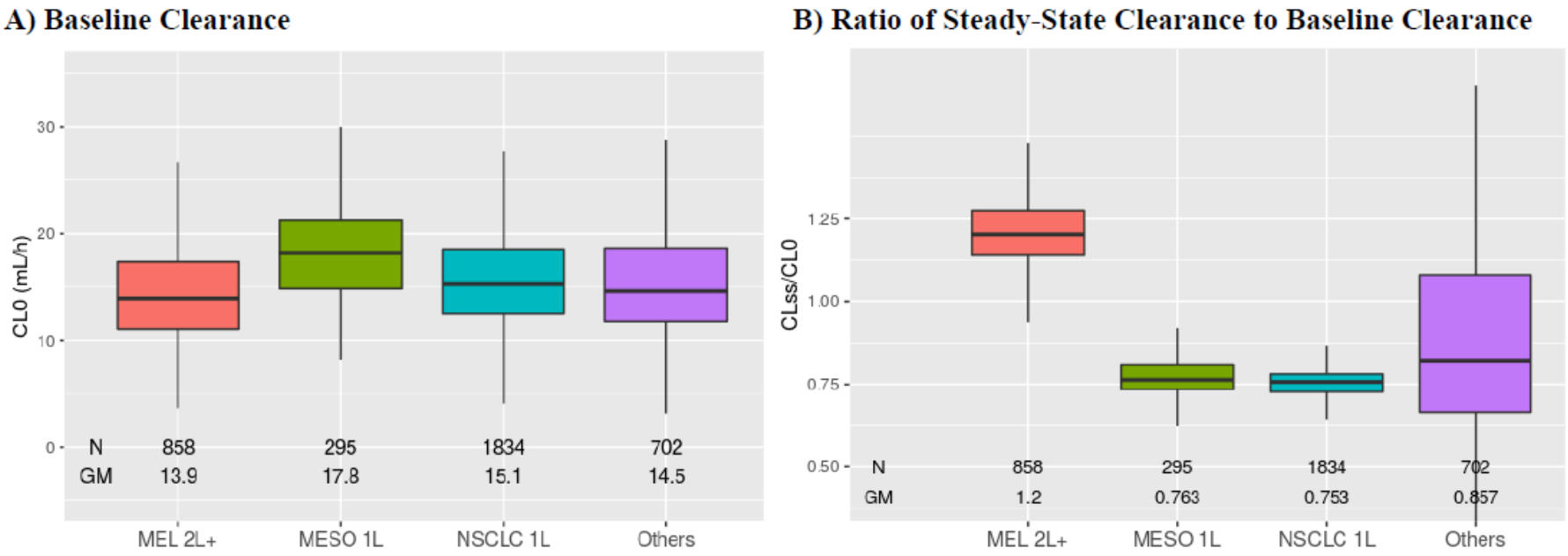
2.7.2.3.2.3 がん腫の違いがイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

イピリムマブのフルモデルでは、CL 及び EMAX に対する共変量としてがん腫が組み込まれている。悪性黒色腫患者と比較して悪性胸膜中皮腫患者の CL は 18%高値に、EMAX は 2%高値になることが示された。がん腫が CL 及び EMAX に及ぼす影響の程度はいずれも 20%未満であった（図 2.7.2.3-6）。

また、がん腫ごと（悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺がん、悪性黒色腫、その他）にイピリムマブの CL0 及び CLss/CL0 を比較した。悪性胸膜中皮腫患者と非小細胞肺がん患者の CL0 及び CLss/CL0 の分布は概ね重なっていた（図 2.7.2.3-7）。悪性黒色腫患者の CLss/CL0 は他がん腫に比較して高値を示したが、これは悪性黒色腫患者でのみニボルマブ併用レジメンが含まれていないことが影響していると考えられる。

したがって、悪性胸膜中皮腫を含むがん腫の違いはイピリムマブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.3-7　がん腫ごとの CL（イピリムマブ）



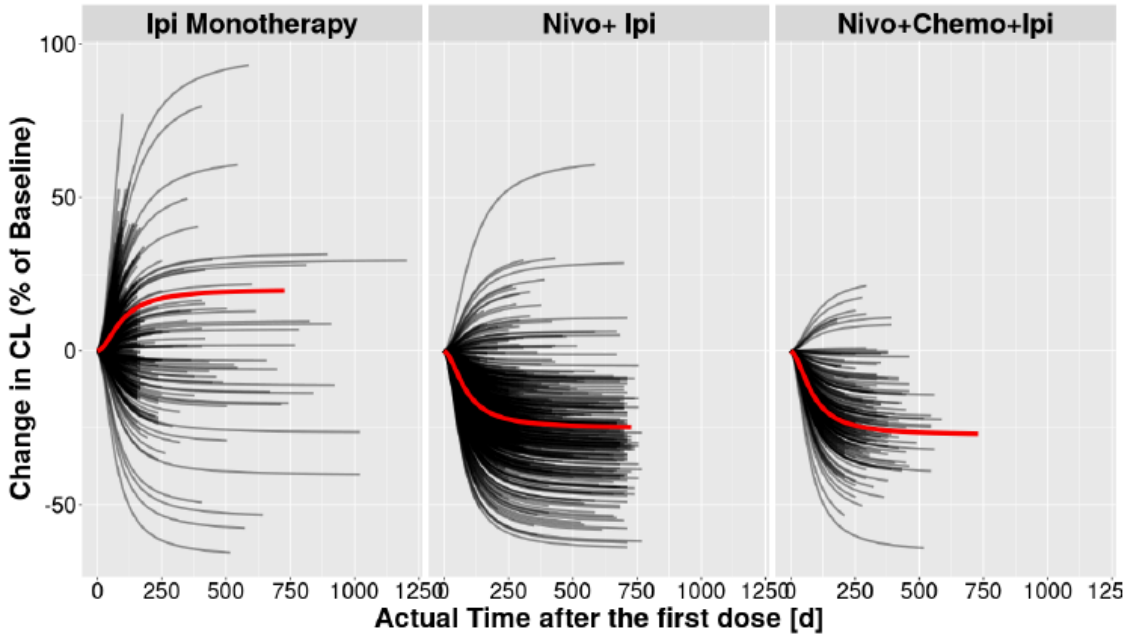
2.7.2.3.2.4 投与レジメンの違いがイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

イピリムマブのフルモデルでは、CL 及び EMAX に対する共変量としてニボルマブの併用が組み込まれている。イピリムマブ単剤投与と比較してニボルマブ 3 mg/kg Q2W の併用で CL は 11%高値に、ニボルマブ併用で EMAX は 37.8%低値となることが示された（図 2.7.2.3-6）。

また、投与レジメンごと（イピリムマブ単剤投与、ニボルマブとイピリムマブの併用投与、ニボルマブとイピリムマブと化学療法の併用投与）にイピリムマブの CL の時間依存的な変動を比較した。ニボルマブ併用時にイピリムマブの CL は時間依存的に低下する傾向が認められた（図 2.7.2.3-8）。CL の時間依存的な低下は病態の改善と関係している可能性がある。そのため、このようなレジメン間の CL の変動の違いは、イピリムマブ単剤投与と比べてニボルマブとの併用投与で病態が改善することを示している可能性が考えられる。

以上のように、ニボルマブの併用はイピリムマブの EMAX に影響を及ぼすものの、ニボルマブ 3 mg/kg Q2W の併用はイピリムマブの CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2.3-8 投与レジメンごとの CL の時間依存的変動（イピリムマブ）

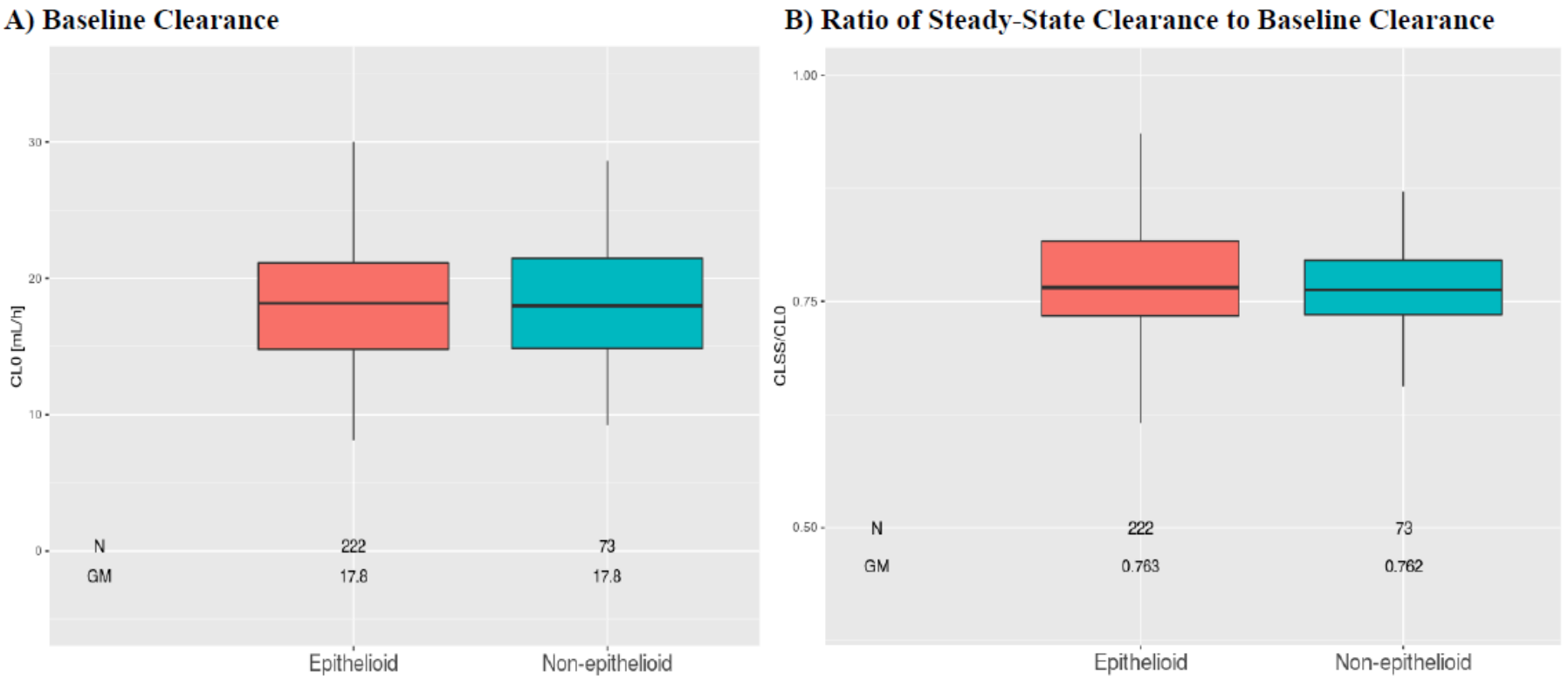


Note: Red line represents typical change in CL over time.

2.7.2.3.2.5 組織型の違いがイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

ONO-4538-48/CA209743 試験を対象として、各組織型（上皮型、非上皮型）の悪性胸膜中皮腫患者におけるイピリムマブの CL0 及び CLss/CL0 を図 2.7.2.3-9 に示した。各組織型のイピリムマブの CL 及び CLss/CL0 の違いはわずか（4%未満）であり、上皮型と非上皮型でイピリムマブの CL に大きな違いは認められなかった。

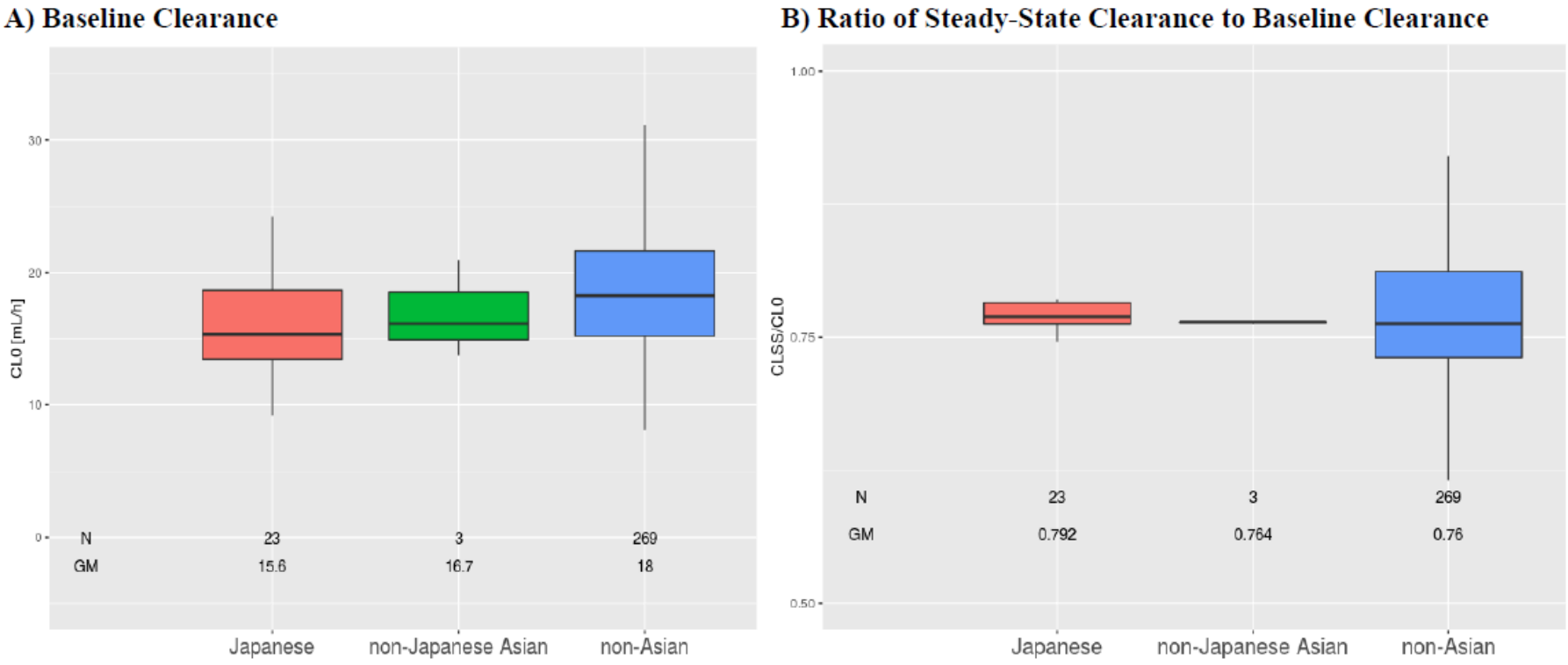
図 2.7.2.3-9　組織型ごとの CL（イピリムマブ）



2.7.2.3.2.6 民族の違いがイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

ONO-4538-48/CA209743 試験を対象として、各民族（日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人）の悪性胸膜中皮腫患者におけるイピリムマブの CL0 及び CLss/CL0 を図 2.7.2.3-10 に示した。非アジア人と比較して日本人のイピリムマブの CL0 は低値を示したが、その違いは 20%未満であり、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人でイピリムマブの CL に大きな違いは認められなかった。

図 2.7.2.3-10　民族ごとの CL（イピリムマブ）



2.7.2.3.3 曝露反応解析

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした ONO-4538-48/CA209743 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曝露量と有効性の関連性を評価した。この E-R 解析では、OS を有効性の指標とした。また、悪性胸膜中皮腫患者を対象とした ONO-4538-48/CA209743 試験並びに非小細胞肺がん患者を対象とした ONO-4538-27/CA209227 試験及び ONO-4538-77/CA2099LA 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曝露量と安全性の関連性を評価した。この E-R 解析では、Grade 2 以上の IMAE（Gr2+ IMAE）を安全性の指標とした。（M5.3.3.5-2）

2.7.2.3.3.1 曝露量と有効性の関係性

ONO-4538-48/CA209743 試験（ニボルマブ 3 mg/kg Q2W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 群、化学療法群）の悪性胸膜中皮腫患者 579 名を解析対象とした。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 との関連性について、E-R 関係に影響を及ぼす可能性がある共変量項を含めた Cox 比例ハザードモデルを利用して評価した。有効性の指標とした OS は、ONO-4538-48/CA209743 試験の主要評価項目である。曝露量の指標として治療初期の総曝露量を反映する Cavg1 を選択したのは、治療の影響との交絡を避けて評価を行うためである。

構築した E-R フルモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-5 に、各共変量の影響を図 2.7.2.3-11 に示した。フルモデルにおいて、ニボルマブの Log (Cavg1)のハザード比は 1.026（95%信頼区間：0.9473-1.111）、イピリムマブの Cavg1 のハザード比は 0.8668（95%信頼区間：0.6987-1.075）と推定され、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。また、ニボルマブを投与された被験者では、曝露量の高い場合（95%点）と低い場合（5%点）でハザード比の 95%信頼区間は重なっており（図 2.7.2.3-11）、E-R 関係は平坦であった。

なお、構築した E-R モデルに基づく予測値は、実測値を反映していることが確認された。

表 2.7.2.3-5　E-R（OS）フルモデルのパラメータ推定値

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Cavg1_ipi [μg/mL]	-0.1429	0.11	76.97	0.8668 (0.6987, 1.075)
Log_Cavg1_nivo [μg/mL]	0.02555	0.04068	159.2	1.026 (0.9473, 1.111)
Log_Cavg1_nivo*Histology [Non-Epithelioid:Epithelioid] (interaction)	-0.09985	0.02439	24.43	0.905 (0.8627, 0.9493)
Histology [Non-Epithelioid:Epithelioid]	0.05374	0.1376	256	1.055 (0.8058, 1.382)
Age [yr]	0.01327	0.005797	43.69	1.013 (1.002, 1.025)
Body Weight [kg]	-0.00514	0.00381	74.14	0.9949 (0.9875, 1.002)
Log(LDH) [xULN]	0.05195	0.1652	318.1	1.053 (0.7619, 1.456)
Albumin [g/L]	-0.467	0.08934	19.13	0.6269 (0.5262, 0.7469)
Baseline Tumor Size [cm]	0.05896	0.009829	16.67	1.061 (1.04, 1.081)
Disease Status [Stage III:I/II]	0.1648	0.1756	106.6	1.179 (0.8358, 1.664)
Disease Status [Stage IV:I/II]	0.4289	0.1707	39.8	1.536 (1.099, 2.146)
Performance Score [≥ 1:0]	0.2713	0.108	39.8	1.312 (1.062, 1.621)
Smoking Status [Smoker:Non-smoker]	-0.05784	0.105	181.5	0.9438 (0.7683, 1.159)
Sex [Male:Female]	0.1383	0.1359	98.28	1.148 (0.8797, 1.499)
PD-L1 [≥ 1%:< 1%]	-0.08055	0.1199	148.9	0.9226 (0.7294, 1.167)

Abbreviations: Cavg = simulated average concentration; Cavg1 = average concentration after the first dose; CI = confidence interval; ipi = ipilimumab; LDH = lactate dehydrogenase; nivo = nivolumab; OS = overall survival; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PS = performance status; RSE = relative standard error; SE = standard error; ULN = upper limit of normal.

Note: Baseline tumor size: Sum of longest diameters of all target and pleural lesions.

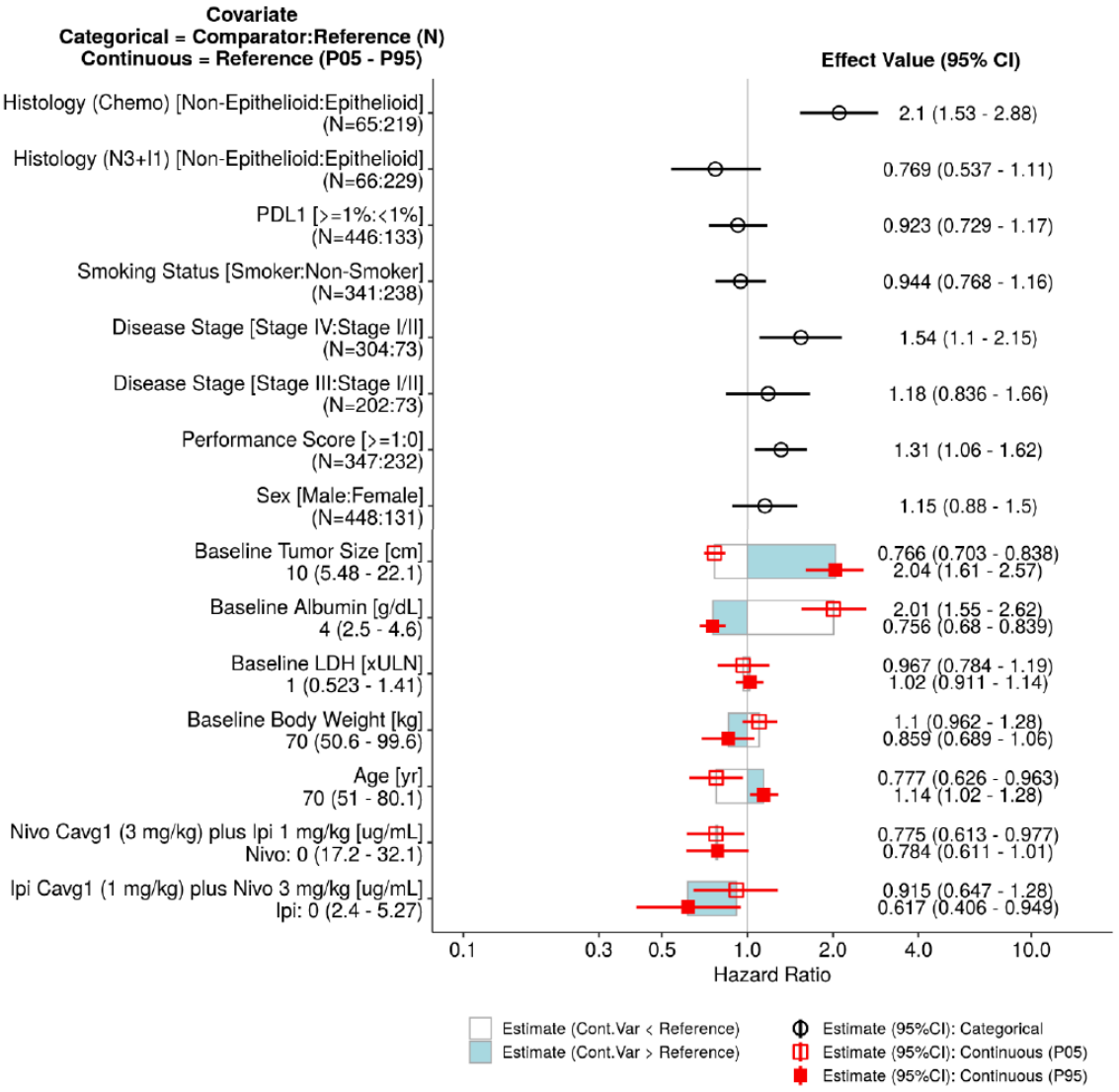
Note: Smoking status: Non-smoker = never smoked, and all others were defined as smoker (ie, current / former).

a Continuous predictors have indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].

b RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).

c Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group: Disease Stage I/II, PD-L1 <1%, PS= 0, epithelioid, non-smoker, and female subject.

図 2.7.2.3-11　E-R（OS）フルモデルにおける共変量の影響



Abbreviations: Cavg1 = average concentration after the first dose; chemo = platinum-doublet chemotherapy; CI = confidence interval; Ipi = ipilimumab; LDH = lactate dehydrogenase; Nivo = nivolumab; OS = overall survival; PD-L1 = programmed death-ligand 1; ULN = upper limit of normal.

Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate.

Note: Baseline tumor size: Sum of longest diameters of all target and pleural lesions.

Note: Reference subject: subject who received chemotherapy in Study CA209743 and had median value of LDH, albumin, body weight, baseline tumor size, Disease Stage I/II, PD-L1 <1%, PS= 0, epithelioid, non-smoker, and female.

2.7.2.3.3.2 曝露量と安全性の関係性

ONO-4538-48/CA209743 試験（ニボルマブ 3 mg/kg Q2W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 群、化学療法群）の悪性胸膜中皮腫患者 579 名、ONO-4538-27/CA209227 試験（ニボルマブ 3 mg/kg Q2W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 群、ニボルマブ 240 mg Q2W 群、ニボルマブ 360 mg Q3W＋化学療法群、化学療法群）の非小細胞肺がん患者 1526 名及び ONO-4538-77/CA2099LA 試験（ニボルマブ 360 mg Q3W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W＋化学療法群、化学療法群）の非小細胞肺がん患者 697 名の合計 2802 名を解析対象とした。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 Gr2+ IMAE の発現との関連性について、E-R 関係に影響を及ぼす可能性がある共変量項を含めた Cox 比例ハザードモデルを利用して評価した。安全性の指標とした Gr2+ IMAE は、免疫療法の作用に基づく有害事象である。曝露量の指標として血清中濃度推移を反映する daily Cavg を選択したのは、投薬直後の血清中濃度上昇に伴って Gr2+ IMAE 発現リスクが高くなる可能性を評価できるようにするためである。

構築した E-R フルモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-6 に、各共変量の影響を図 2.7.2.3-12 に示した。フルモデルにおいて、ニボルマブの Log (daily Cavg)のハザード比は 1.068（95%信頼区間：1.048-1.088）、イピリムマブの Log (daily Cavg)のハザード比は 1.066（95%信頼区間：1.045-1.088）と推定され、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。ただし、ニボルマブを投与された被験者では、曝露量の高い場合（95%点）と低い場合（5%点）でハザード比の 95%信頼区間は重なっており（図 2.7.2.3-12）、E-R 関係は平坦であった。

なお、構築した E-R モデルに基づく予測値は、実測値を反映していることが確認された。

表 2.7.2.3-6　E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルのパラメータ推定値

Predictor[a]	Estimate	Standard Error	RSE%[b]	Hazard Ratio Coefficient[c] (95% CI)
Log nivo daily Cavg [μg/mL]	0.06561	0.009675	14.75	1.068 (1.048, 1.088)
Log ipi daily Cavg [μg/mL]	0.0642	0.01038	16.17	1.066 (1.045, 1.088)
Age [yr]	0.001996	0.003697	185.2	1.002 (0.9948, 1.009)
Body Weight [kg]	0.002087	0.002325	111.4	1.002 (0.9975, 1.007)
Albumin [g/L]	-0.1307	0.06708	51.34	0.8775 (0.7694, 1.001)
Tumor Size [cm]	-0.00376	0.007319	194.8	0.9962 (0.9821, 1.011)
Sex [Female:Male]	0.3023	0.0779	25.77	1.353 (1.161, 1.576)
Smoking Status [Non-smoker:Smoker]	-0.3111	0.09739	31.3	0.7326 (0.6053, 0.8867)
Disease Status [Stage III:I/II]	-0.1443	0.248	171.9	0.8656 (0.5324, 1.408)
Disease Status [Stage IV/Recurrent:I/II]	-0.2168	0.2382	109.8	0.8051 (0.5047, 1.284)
Performance Score [≥ 1:0]	-0.1485	0.06866	46.25	0.862 (0.7535, 0.9862)
Histology [Epithelioid:SQ/NSQ]	-0.2833	0.1358	47.95	0.7533 (0.5773, 0.9831)
Histology [Non-Epithelioid:SQ/NSQ]	0.08396	0.1881	224.1	1.088 (0.7522, 1.573)
PD-L1 Status [≥ 1%:< 1%]	0.04121	0.07277	176.6	1.042 (0.9036, 1.202)
Log(LDH) [×ULN]	-0.02743	0.08724	318.1	0.9729 (0.82, 1.154)

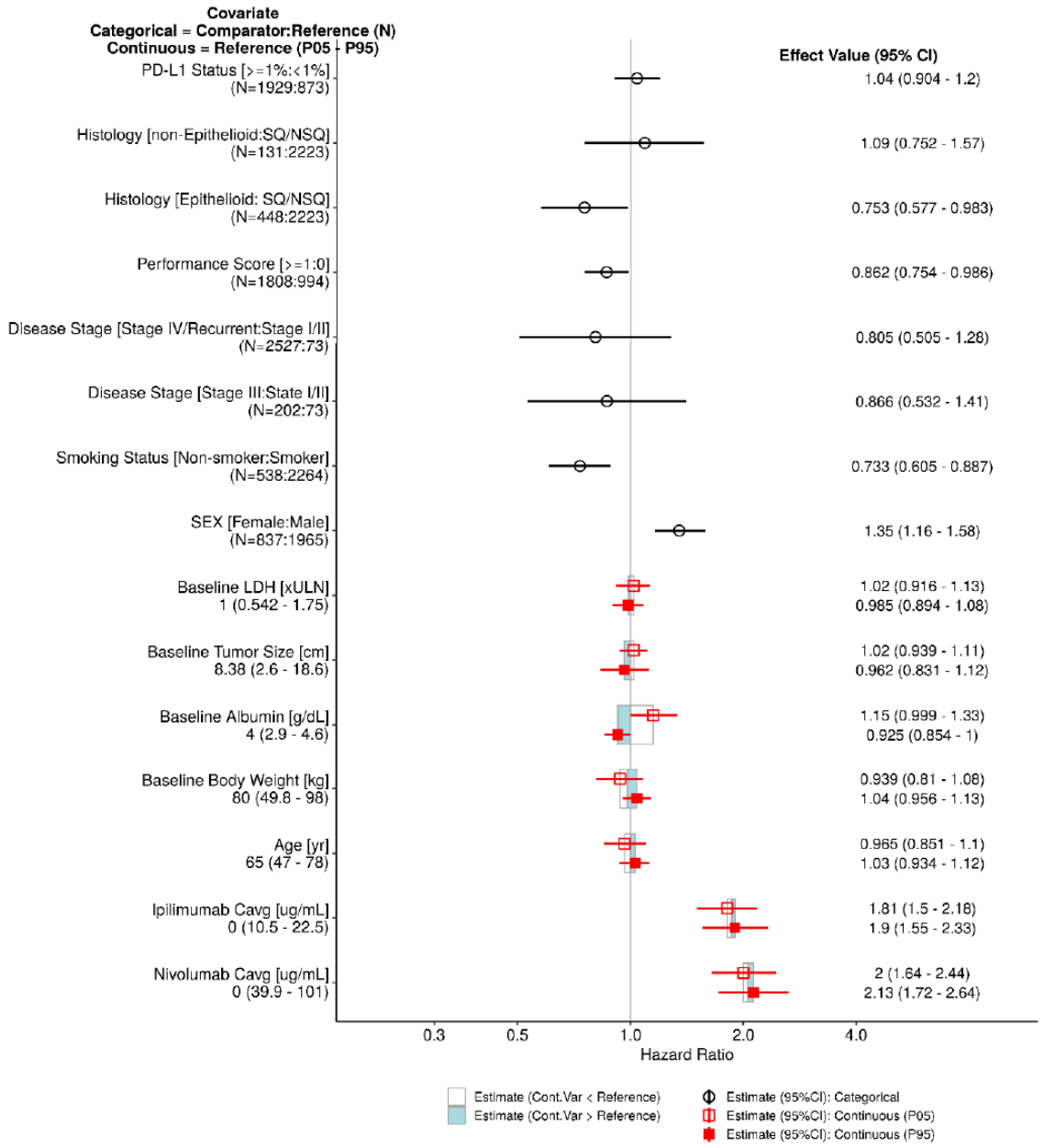
Abbreviations: Cavg = simulated average concentration; CI = confidence interval; Gr2+ IMAE = Grade ≥ 2 immune-mediated adverse event; ipi = ipilimumab; LDH = lactate dehydrogenase; nivo = nivolumab; PD-L1 = programmed death-ligand 1; RSE = relative standard error; SE = standard error; SQ/NSQ = squamous/non-squamous; ULN = upper limit of normal.

a Continuous predictors have indicated by [unit], and categorical predictors by [comparator:reference].

b RSE: Relative Standard Error = (100* SE/|Estimate|).

c Increase in hazard for every unit increase in continuous predictor variables; for categorical variables, it represents the hazard ratio of the comparator group to reference group.

図 2.7.2.3-12　E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルにおける共変量の影響



Abbreviations: Cavg = simulated average concentration; CI = confidence interval; Gr2+ IMAE = Grade ≥ 2 immune-mediated adverse event; LDH = lactate dehydrogenase; PD-L1 = programmed death-ligand 1; SQ/NSQ = squamous/non-squamous; ULN = upper limit of normal.

Note: Continuous covariate effects (95% CI) at the 5th/95th percentiles of the covariate are represented by horizontal width of boxes (horizontal lines). Open/shaded width of boxes represents the range of covariate effects from the reference to the 5th/95th percentile of the covariate. Cavg indicates averaged concentration from Day 1 to the event/censor.

Note: Reference subject: subject who received chemotherapy in Study CA209743 and had median value of LDH, albumin, body weight, baseline tumor size, NSCLC, male, smoker, PS = 0, PD-L1 < 1% and disease stage I/II subjects.

2.7.2.3.4 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 Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W）をイピリムマブ 1 mg/kg Q6W と併用投与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。（M5.3.3.5-1、M5.3.3.5-2）

2.7.2.3.4.1 薬物動態

ニボルマブの PPK モデル（2.7.2.3.1）を利用して、日本人を含む ONO-4538-48/CA209743 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q6W と併用投与したときの血清中ニボルマブ濃度を予測した。各用法用量のニボルマブを投与したときのニボルマブの予測曝露量を表 2.7.2.3-7 に示した。初回投与後（平均血清中濃度：Cavg1、血清中トラフ濃度：Cmin1、最高血清中濃度：Cmax1）及び定常状態（平均血清中濃度：Cavgss、血清中トラフ濃度：Cminss、最高血清中濃度：Cmaxss）の曝露量を算出した。各用法用量の曝露量を比較すると、ONO-4538-48/CA209743 試験で検証された 3 mg/kg Q2W と比べて、240 mg Q2W ではいずれの曝露量も約 12%高くなると予測された。360 mg Q3W ではトラフ濃度は 3 mg/kg Q2W と大きな違いはない一方で、Cmax 及び Cavg は 3 mg/kg Q2W より高値を示した（Cmax1：67.4%、Cmaxss：32.5%、Cavg1：39.1%、Cavgss：11.7%）。

表 2.7.2.3-7 悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときのニボルマブの予測曝露量

Summary Exposure	N	3 mg/kg Q2W GM (μg/mL) (%CV)	240 mg Q2W GM (μg/mL) (%CV)	360 mg Q3W GM (μg/mL) (%CV)	% Diff GM (G2-G1)[a]	% Diff GM (G3-G1)[b]
Cmax1	297	55.6 (18.3)	62.1 (21.6)	93.1 (21.6)	11.7	67.4
Cmin1	297	13.7 (27)	15.3 (27.9)	16.0 (33.2)	11.7	16.8
Cavg1	297	23.8 (19.4)	26.6 (20.9)	33.1 (22.4)	11.8	39.1
Cmaxss	297	114 (26.2)	127 (25.5)	151 (24.1)	11.4	32.5
Cminss	297	56.6 (39.1)	63.2 (37.3)	55.8 (40.2)	11.7	-1.41
Cavgss	297	74.9 (32.8)	83.7 (31.1)	83.7 (31.1)	11.7	11.7

Abbreviations: Cavg1: nivolumab concentration over the first dosing interval (Cavg1 is equivalent to Cavgd14 for Q2W and Cavgd21 for Q3W), Cmax1: maximum nivolumab serum concentration after the first dose; Cmin1: trough concentration after the first nivolumab dose (Cmin1 is equivalent to Cmind14 for Q2W and Cmind21 for Q3W); Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; SS = steady state.

[a] Percent difference in geometric mean of 240 mg Q2W (G2) relative to 3 mg/kg Q2W (G1).

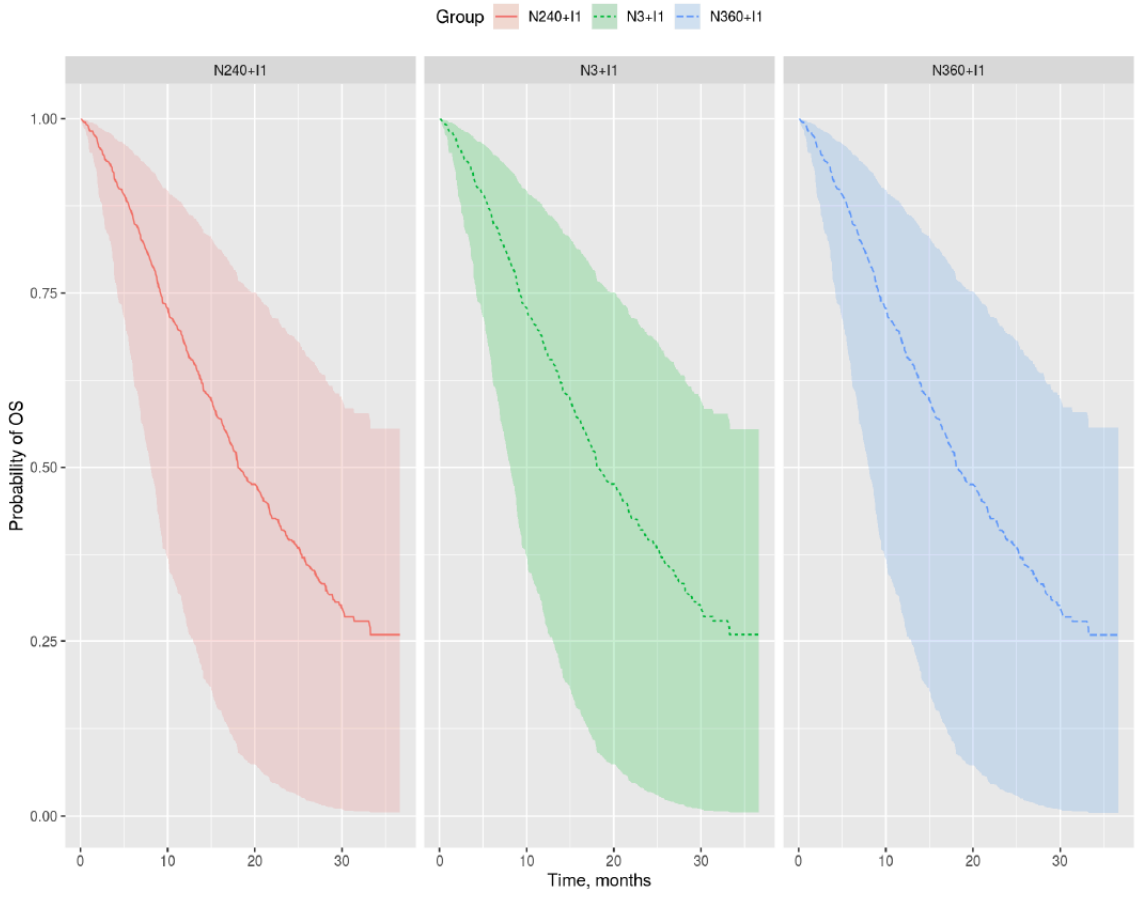
[b] Percent difference in geometric mean of 360 mg Q3W (G3) relative to 3 mg/kg Q2W (G1).

2.7.2.3.4.2 有効性

OS に関する E-R フルモデル（2.7.2.3.3.1）を利用して、日本人を含む ONO-4538-48/CA209743 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q6W と併用投与したときの OS を予測した。

悪性胸膜中皮腫患者に各用法用量のニボルマブを投与したときの OS の予測結果を図 2.7.2.3-13 に示した。各用法用量の予測結果を比較すると、いずれの用法用量でも OS は同様であった。

図 2.7.2.3-13 悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときの OS 予測結果



Abbreviations: Cavg1 = average concentration after the first dose; N240 + I1= nivolumab 240 mg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; N3+I1 = nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; N360 + I1= nivolumab 360 mg Q3W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; OS = overall survival.

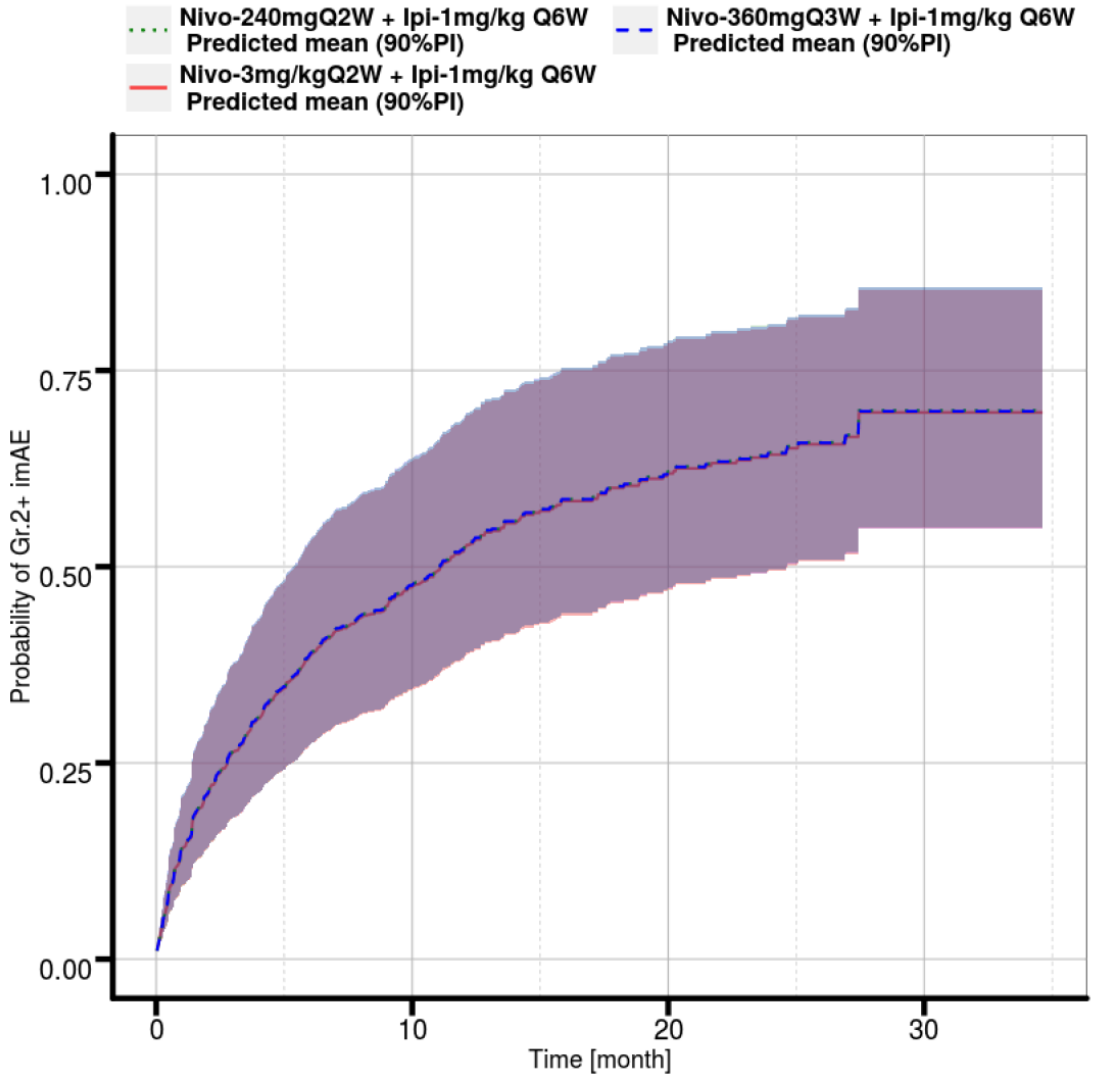
Note: Line and shaded area: model predicted mean and 90% Prediction interval.

2.7.2.3.4.3 安全性

Gr2+ IMAE に関する E-R フルモデル（2.7.2.3.3.2）を利用して、日本人を含む ONO-4538-48/CA209743 試験の悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q6W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 発現割合を予測した。

悪性胸膜中皮腫患者に各用法用量のニボルマブを投与したときの Gr2+ IMAE 発現割合の予測結果を図 2.7.2.3-14 に示した。各用法用量の予測結果を比較すると、いずれの用法用量でも Gr2+ IMAE 発現割合は同様であった。

図 2.7.2.3-14 悪性胸膜中皮腫患者を対象にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与したときの Gr2+ IMAE 予測結果



Abbreviations: Gr2+ IMAE = Grade ≥ 2 immune-mediated adverse events; Ipi = ipilimumab; N240 + I1= nivolumab 240 mg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; N3+I1 = nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; N360 + I1= nivolumab 360 mg Q3W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W; Nivo = nivolumab; PI = prediction interval; Q2W = every 2 weeks; Q6W = every 6 weeks.

2.7.2.3.5 臨床薬理解析の結論

ニボルマブ PPK 解析

ONO-4538-48/CA209743 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の PPK 解析を実施した。ニボルマブの薬物動態は、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。悪性胸膜中皮腫とその他のがん腫で、ニボルマブの CL に大きな違いは認められなかった。イピリムマブ 1 mg/kg Q6W 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（上皮型、非上皮型）及び民族（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。

イピリムマブ PPK 解析

ONO-4538-48/CA209743 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してイピリムマブの PPK 解析を実施した。イピリムマブの薬物動態は、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。悪性胸膜中皮腫とその他のがん腫で、イピリムマブの CL に大きな違いは認められなかった。ニボルマブ 3 mg/kg Q2W 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（上皮型、非上皮型）及び民族（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。

E-R 解析

ONO-4538-48/CA209743 試験の悪性胸膜中皮腫患者を解析対象として、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量（Cavg1）と OS との関連性について、Cox 比例ハザードモデルを利用して評価した。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。

ONO-4538-48/CA209743 試験の悪性胸膜中皮腫患者及び ONO-4538-27/CA209227 試験と ONO-4538-77/CA2099LA 試験の非小細胞肺がん患者を対象として、ニボルマブ及びイピリムマブの曝露量（daily Cavg）と Gr2+ IMAE の発現との関連性について、Cox 比例ハザードモデルを利用して評価した。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。

ニボルマブ固定用量シミュレーション

悪性胸膜中皮腫患者にニボルマブ 3 mg/kg Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q6W 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。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 Q2W と比べて 240 mg Q2W 及び 360 mg Q3W 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 Q2W、240 mg Q2W 若しくは 360 mg Q3W 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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

ONO-4538-48/CA209743 試験で得られたデータを利用して、ニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性を評価した。

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

1） ニボルマブ

ONO-4538-48/CA209743 試験におけるヒト血清中抗ニボルマブ抗体は、バリデートされた ECLIA 法で測定した。測定には測定法番号 [redacted] 及び [redacted] を用いた（eCTD251209002、eCTD271130001、eCTD280316001、eCTD281208001、eCTD290901001、M5.3.1.4-5 及び M5.3.1.4-6）。

2） イピリムマブ

ONO-4538-48/CA209743 試験におけるヒト血清中抗イピリムマブ抗体は、バリデートされた ECLIA 法で測定した。測定には測定法番号 [redacted] 及び [redacted] を用いた（eCTD260820001、eCTD290901001、M5.3.1.4-7 及び M5.3.1.4-8）。

2.7.2.4.1.2 中和抗体測定法

1） ニボルマブ

ONO-4538-48/CA209743 試験において、抗ニボルマブ抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した。ニボルマブに対する中和抗体測定には、バリデートされたセルベースアッセイ法を用いた。測定には測定法番号 [redacted] 及び [redacted] を用いた（eCTD271130001、eCTD290901001 及び M5.3.1.4-9）。

2） イピリムマブ

ONO-4538-48/CA209743 試験において、抗イピリムマブ抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した。イピリムマブに対する中和抗体測定には、バリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：[redacted]）を用いた（eCTD260820001 及び eCTD290901001）。

2.7.2.4.1.3 抗薬物抗体の発現状況

1） ONO-4538-48/CA209743 試験

ONO-4538-48/CA209743 試験における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-1 に、ONO-4538-48/CA209743 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-2 に示した。

ニボルマブについては評価対象とした 269 名の被験者のうち、抗薬物抗体陽性被験者は 25.7%（69 名）であり、persistent positive の被験者は 1.9%（5 名）、neutralizing ADA positive の被験者は 0.7%（2 名）であった。また、評価対象に含まれた 20 名の日本人被験者のうち、抗薬物抗体陽性被験者は 30.0%（6 名）であり、persistent positive の被験者は 5.0%（1 名）、neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった。

イピリムマブについては評価対象とした 271 名の被験者のうち、抗薬物抗体陽性被験者は 13.7%（37 名）であり、persistent positive の被験者は 1.1%（3 名）、neutralizing ADA positive の被験者は 0.4%（1 名）であった。また、評価対象に含まれた 17 名の日本人被験者のうち、抗薬物抗体陽性被験者は 5.9%（1 名）であり、persistent positive の被験者は認められず、neutralizing ADA positive の被験者は 5.9%（1 名）であった。

表 2.7.2.4-1　ONO-4538-48/CA209743 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ）

	Nivolumab + Ipilimumab	
Subject ADA Status (%)	Nivolumab ADA N = 269	Ipilimumab ADA N = 271
BASELINE ADA POSITIVE	17 (6.3)	12 (4.4)
ADA POSITIVE	69 (25.7)	37 (13.7)
PERSISTENT POSITIVE (PP)	5 (1.9)	3 (1.1)
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	24 (8.9)	13 (4.8)
OTHER POSITIVE	40 (14.9)	21 (7.7)
NEUTRALIZING POSITIVE	2 (0.7)	1 (0.4)
ADA NEGATIVE	200 (74.3)	234 (86.3)

Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample;
ADA Positive: A subject with at least one ADA-positive sample relative to baseline (ADA negative at baseline or ADA titer to be at least 4-fold or greater (>=) than baseline positive titer) at any time after initiation of treatment;
Persistent Positive (PP): ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints, where the first and last ADA-positive samples are at least 16 weeks apart; Not PP-Last Sample Positive: Not persistent but with ADA-positive sample at the last sampling timepoint; Other Positive: Not persistent but some ADA-positive samples with the last sample being negative;
Neutralizing Positive: At least one ADA-positive sample with neutralizing antibodies detected post-baseline;
ADA Negative: A subject with no ADA-positive sample after initiation of treatment.
Post-baseline assessments are assessments reported after initiation of treatment.

表 2.7.2.4-2　ONO-4538-48/CA209743 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ）

Subject ADA Status (%)	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab ADA N = 20	Nivolumab + Ipilimumab Ipilimumab ADA N = 17
BASELINE ADA POSITIVE	1 (5.0)	0
ADA POSITIVE	6 (30.0)	1 (5.9)
PERSISTENT POSITIVE (PP)	1 (5.0)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	2 (10.0)	0
OTHER POSITIVE	3 (15.0)	1 (5.9)
NEUTRALIZING POSITIVE	0	1 (5.9)
ADA NEGATIVE	14 (70.0)	16 (94.1)

Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample;
ADA Positive: A subject with at least one ADA-positive sample relative to baseline (ADA negative at baseline or ADA titer to be at least 4-fold or greater (>=) than baseline positive titer) at any time after initiation of treatment;
Persistent Positive (PP): ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints, where the first and last ADA-positive samples are at least 16 weeks apart; Not PP-Last Sample Positive: Not persistent but with ADA-positive sample at the last sampling timepoint; Other Positive: Not persistent but some ADA-positive samples with the last sample being negative;
Neutralizing Positive: At least one ADA-positive sample with neutralizing antibodies detected post-baseline;
ADA Negative: A subject with no ADA-positive sample after initiation of treatment.
Post-baseline assessments are assessments reported after initiation of treatment.

2.7.2.4.1.4 安全性及び有効性への影響

ONO-4538-48/CA209743 試験において、抗薬物抗体の安全性及び有効性への影響を検討した結果を示す。

1） 安全性

ニボルマブ 3 mg/kg Q2W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与されたすべての被験者のうち、過敏症／Infusion reaction に関する有害事象が認められたのは、ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者で 10.1%（7/69 名）及び抗薬物抗体陰性被験者で 12.0%（24/200 名）であり、同程度であった。以上より、過敏症／Infusion reaction に関する有害事象に対するニボルマブの抗薬物抗体の明らかな影響は認められなかった。

また、イピリムマブの抗薬物抗体陽性被験者及び抗薬物抗体陰性被験者における過敏症／Infusion reaction に関する有害事象の発現頻度は、それぞれ 10.8%（4/37 名）及び 12.0%（28/234 名）であり、同程度であった。以上より、過敏症／Infusion reaction に関する有害事象に対するイピリムマブの抗薬物抗体の明らかな影響は認められなかった。

2） 有効性

ニボルマブ 3 mg/kg Q2W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W を併用投与されたすべての被験者のうち、ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者における完全奏効は 1.4%（1/69 名）、部分奏効は 34.8%（24/69 名）、安定は 34.8%（24/69 名）であった。ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者での奏効率（36.2%）は、被験者全体での奏効率（39.6%）と同程度であった。

2.7.2.4.1.5 免疫原性の結論

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 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。

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

なし

Table of Contents

1 背景及び概観 9
1.1 試験デザイン 11
1.2 選択・除外基準 12
1.3 有効性評価項目 13
1.3.1 主要評価項目：OS 13
1.3.2 副次評価項目 13
1.3.2.1 PFS 13
1.3.2.2 ORR、奏効までの期間、及び奏効期間 14
1.3.2.3 DCR 14
1.3.2.4 PD-L1 発現レベル別 OS、PFS、及び ORR 15
1.3.3 探索的評価項目：EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-MESO 15
1.4 被験者数の設定 15
2 個々の試験結果の要約 16
3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
3.1 試験対象集団 16
3.1.1 被験者の内訳及び試験中止理由 16
3.1.2 人口統計学的特性 20
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
3.2.1 主要評価項目：OS 26
3.2.2 副次評価項目 31
3.2.2.1 PFS 31
3.2.2.2 ORR、奏効までの期間、及び奏効期間 37
3.2.2.3 DCR 41
3.2.3 探索的評価項目：EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-MESO 41
3.3 部分集団における結果の比較 41
3.3.1 OS、PFS、及び ORR の部分集団解析 41
3.3.1.1 OS 41

3.3.1.2 PFS 42
3.3.1.3 ORR 42
3.3.2 日本人被験者集団 42
3.3.2.1 日本人被験者の内訳、人口統計学的特性 42
3.3.2.2 日本人被験者での有効性 43
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
5 効果の持続、耐薬性 45
6 付録 46

List of Tables

Table 1-1: 有効性評価に用いた臨床試験の概要 10

Table 3.1.1-1: 被験者の内訳（743 試験：ランダム化された被験者集団） 18

Table 3.1.1-2: 治験薬投与を終了又は中止した理由の内訳（743 試験：治験薬を投与された被験者集団） 19

Table 3.1.2-1: ベースライン時の人口統計学的特性（743 試験：ランダム化された被験者集団） 21

Table 3.1.2-2: ベースライン時の疾患特性（743 試験：ランダム化された被験者集団） 23

Table 3.1.2-3: PD-L1 発現レベル（743 試験：ランダム化された被験者集団） 25

Table 3.2.1-1: 全生存期間、全生存率、及び打ち切りの理由（743 試験：ランダム化された被験者集団） 27

Table 3.2.2.1-1: 無増悪生存期間、無増悪生存率、及び打ち切りの理由（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団） 32

Table 3.2.2.2-1: 最良総合効果、奏効率及び病勢制御率（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団） 38

Table 3.2.2.2-2: 奏効までの期間及び奏効期間（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団） 39

List of Figures

Figure 1.1-1: 国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）の試験デザイン 12

Figure 3.2.1-1: 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団） 30

Figure 3.2.2.1-1: 無増悪生存期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団） 36

Figure 3.2.2.2-1: 奏効期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団） 40

List of Appendices

APPENDIX 1 部分集団別の全生存期間（743 試験：ランダム化された被験者集団） 47

APPENDIX 2 PD-L1 発現レベル別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団） 54

APPENDIX 3 組織型別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団） 56

APPENDIX 4 全生存期間の部分集団解析の Forest Plot（743 試験：ランダム化された被験者集団） 58

APPENDIX 5 PD-L1 発現レベルのカットオフ値を 50%としたときの部分集団解析（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団） 61

APPENDIX 6 組織型別 PD-L1 発現レベル別の部分集団解析（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団） 62

APPENDIX 7 Chemo 群のプラチナ製剤別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団） 63

APPENDIX 8 全生存率（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 64

APPENDIX 9 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 65

APPENDIX 10 無増悪生存率（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 66

APPENDIX 11 無増悪生存期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 67

APPENDIX 12 最良総合効果、奏効率及び病勢制御率（盲検下独立中央判定）（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 68

APPENDIX 13 奏効までの期間及び奏効期間（盲検下独立中央判定）（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 69

APPENDIX 14 奏効期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団） 70

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 背景及び概観

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（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患者を対象に、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の有効性及び安全性を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比較するランダム化オープンラベル国際共同第 3 相試験（CA209743/ONO-4538-48 試験、以下、743 試験）の結果に基づき評価した。743 試験の概要を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （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 対象者数	有効性の 主な評価項目
国際共同 第 3 相試験 CA209743/ ONO-4538-48 （評価資料） M5.3.5.1-1	オープンラベル ランダム化 実薬対照	化学療法未治療の 切除不能な 悪性胸膜中皮腫患者	有効性 安全性	Nivo＋Ipi 群： Nivo 3 mg/kg Q2W＋Ipi 1 mg/kg Q6W、 静脈内投与 Chemo 群： 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：303 名 Chemo 群：302 名	OS BICR に基づく PFS、ORR、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

1.1 試験デザイン

743 試験の試験デザインの概略を Figure 1.1-1 に示す。

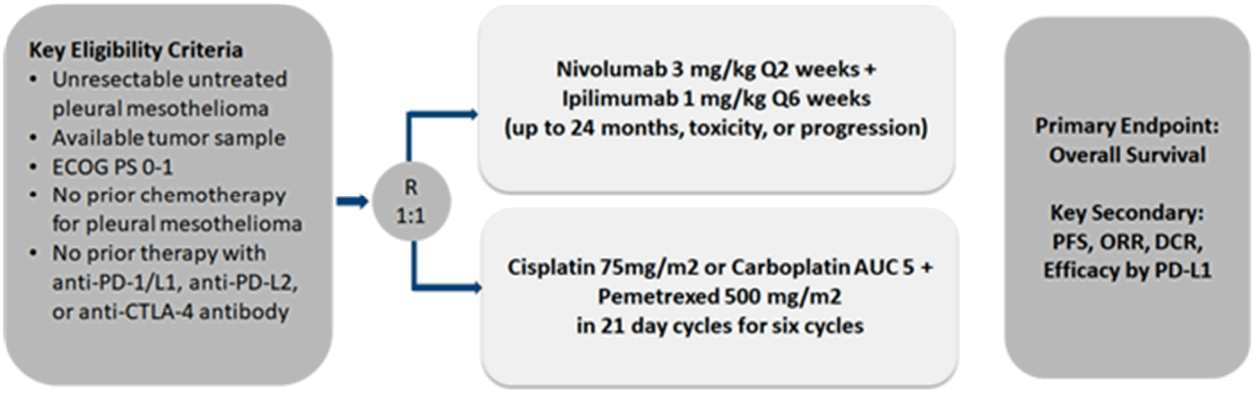
743 試験は、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を有する成人（18 歳以上）患者を対象とした、一次治療としてのニボルマブとイピリムマブの併用療法と、化学療法（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法）を比較するランダム化オープンラベル第 3 相試験である。

適格と判断された被験者は IRT に基づく組織型（上皮型、非上皮型）及び性別（男性、女性）を層別因子としてニボルマブとイピリムマブの併用療法群（Nivo＋Ipi 群）又は化学療法群（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 24 ヵ月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。いずれの群でも盲検下独立中央判定で確認された疾患進行、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。ただし Nivo＋Ipi 群では疾患進行が確認された後でも臨床的有用性及び治験薬に忍容性を示す被験者では治療の継続を許容した。

治験治療としてニボルマブとイピリムマブの併用療法を選択した根拠は【M2.5、1.4.1 項】に記載した。対照群の設定について、試験計画時にペメトレキセド＋シスプラチンは切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する一次治療の標準治療であったことから対照群として設定した。また、ペメトレキセドとカルボプラチンを併用した時の有効性は、シスプラチンを併用した時の有効性と同程度であることが報告されていたことから、シスプラチンの代わりにカルボプラチンを選択可能とした。詳細は M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Appendix 1.1 に示す。

本試験は群逐次デザインを適用し、OS の最終解析に必要なイベント数（473 件）の約 85%（403 件）が観察された時点で中間解析を実施し、Nivo＋Ipi 群の優越性が確認された場合には DMC の勧告に基づき試験を中止できる計画とした。実際の中間解析は 419 件（89%）の OS イベントに基づいて実施され、そこで OS の優越性が示されたため、この結果を本試験の主要評価の最終解析結果とみなした。本概要では中間解析で得られた結果を示す。

Figure 1.1-1: **国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）の試験デザイン**



Stratification factors: Histology, Gender
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure 3.1-1

1.2 選択・除外基準

743 試験の選択基準及び除外基準の詳細は M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Appendix 1.1 に示す。

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 組織学的に悪性胸膜中皮腫の診断が確定した患者。
- 根治的治療（化学療法を併用した、又は単独での外科手術）の対象とならない切除不能な進行疾患を有する患者。
- スクリーニング期間中に中央検査機関での PD-L1 IHC 検査に用いる病理学的検査用検体（保存又は新規採取）が得られている患者。PD-L1 検査の結果が得られる前に治験薬の投与を開始してもよい。
- 事前の緩和的放射線療法を受けた患者の登録は可とする。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。
- 測定可能病変のある患者。測定可能病変は、CT スキャンの 3 つの異なる横断面上最大 2 ヵ所で測定できる 1 つ以上の病変であり、m-RECIST を用いた反復評価に適するものと定義する。

主な除外基準は以下のとおりであった。

- 未分化型腹膜、心内膜及び精巣鞘膜中皮腫。
- 脳転移のある患者。
- 悪性胸膜中皮腫に対する治療歴（術後又は術前補助化学療法、強度変調放射線療法を併用する又は併用しない根治的胸膜肺全摘除、及び非緩和的放射線療法による治療歴を含む）のある患者。
- 悪性胸膜中皮腫に対する術中又は体腔内化学療法歴のある患者。
- 抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2 若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴、又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴がある患者。

- 臨床検査値によって規定される血液所見、又は腎若しくは肝機能が不良の患者。
- 慢性炎症性疾患又は自己免疫疾患を有する患者。
- 同時に介入が必要又は必要になると考えられる悪性腫瘍（又はその既往歴）を有する患者。
- 症候性間質性肺疾患を有する患者、又は薬剤性肺毒性疑いの検出若しくはマネジメントを妨げる可能性がある間質性肺疾患を有する患者。

1.3 有効性評価項目

743 試験では有効性の解析対象をランダム化された被験者集団とし、以下の評価項目を検討した。

- 主要評価項目：OS
- 副次評価項目：PFS、ORR（奏効までの期間及び奏効期間を含む）、DCR、並びに PD-L1 発現レベル別の OS、PFS、及び ORR
- 探索的評価項目：EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び Lung Cancer Symptom Scale-Mesothelioma（LCSS-Meso）

副次評価項目の 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とした。なお、m-RECIST は胸膜中皮腫向けの修正版 RECIST 基準である。悪性胸膜中皮腫は、他の固形がんと異なり、びまん性に腫瘍が進展することから、本併用療法の客観的な腫瘍縮小効果を判定するために m-RECIST を用いて評価することとした。m-RECIST での測定可能病変（胸膜病変）の最長径とは、胸壁又は縦隔面と直行する最も長い腫瘍径（厚み）を指す。

743 試験の被験者数設定、主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を以下に示す。

1.3.1 主要評価項目：OS

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。打ち切りは以下のように定義した。

- 生存中の被験者では、最終生存確認日
- ランダム化されたが追跡を受けていない被験者では、ランダム化された日

OS の評価は Kaplan-Meier 法を用いて OS 曲線を群別に示し、OS の中央値とその両側 95% CI（Brookmeyer and Crowley の方法）、並びに全生存率の 6、12、18、24、36、48 ヵ月及び 5 年時点の推定値とその両側 95% CI（Greenwood の式）を算出することとした。OS の群間比較には、IRT に基づく組織型及び性別を層別因子とする層別両側 log-rank 検定を用いた。また、ランダム化した群を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより HR とその両側 100 × (1 − 調整後の α)% CI を推定した。

1.3.2 副次評価項目

1.3.2.1 PFS

盲検下独立中央判定による PFS は、ランダム化された日から盲検下独立中央判定による腫瘍の増悪（m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく）が最初に記録された日、又はあらゆる理由による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。打ち切りは以下のように定義した。

- 生存中で増悪していない被験者では、最後に評価可能な腫瘍の評価が行われた日。
- 生存中でベースライン後に腫瘍の評価を実施していない被験者では、ランダム化された日。
- 増悪前に後治療を開始した被験者では、後治療開始前で最後に評価可能な腫瘍の評価が行われた日。

PFS の評価は Kaplan-Meier 法を用いて PFS 曲線を群別に示し、PFS の中央値とその両側 95% CI（Brookmeyer and Crowley の方法）、並びに無増悪生存率の 6、12、18、24、36、48 ヵ月及び 5 年時点の推定値とその両側 95% CI（Greenwood の式）を算出することとした。

1.3.2.2 ORR、奏効までの期間、及び奏効期間

m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央判定で最良総合効果が CR 又は PR と判定された場合を奏効と定義し、ORR は奏効が認められた被験者のランダム化された被験者に対する割合と定義した。

最良総合効果は、ランダム化された日から増悪日、又は後治療開始日（腫瘍に対する放射線療法、腫瘍に対する外科手術を含む）のいずれか早い時点までに記録された最良効果と定義した。増悪又は後治療のいずれも記録されていない被験者での最良総合効果は、すべての奏効判定に基づいて決定した。増悪後も治験薬投与を継続した被験者での最良総合効果は、盲検下独立中央判定により増悪が初めて確定された時点までに記録された奏効判定に基づいて決定した。

各群の ORR 及びその正確な 95% CI は、Clopper-Pearson 法により算出した。

ORR に加え、奏効までの期間及び奏効期間も評価した。奏効までの期間及び奏効期間は奏効が認められた被験者についてのみ評価した。

奏効までの期間は、ランダム化された日から最初に奏効が認められた日までの期間と定義した。

奏効期間は、最初に奏効が認められた日から腫瘍の増悪（m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく）が最初に記録された日、又はあらゆる理由による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。打ち切りは以下のように定義した。

- 増悪前に後治療を開始した被験者では、後治療開始前で最後に評価可能な腫瘍の評価が行われた日。
- 生存中で増悪していない被験者では、最後に評価可能な腫瘍の評価が行われた日。

1.3.2.3 DCR

m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央判定で最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された場合を病勢制御と定義し、DCR は病勢制御が認められた被験者のランダム化された被験者に対する割合と定義した。

各群の DCR 及びその正確な 95% CI は、Clopper-Pearson 法により算出した。

1.3.2.4 PD-L1 発現レベル別 OS、PFS、及び ORR

PD-L1 発現レベル別に OS、PFS、及び ORR を評価し、PD-L1 発現レベルがこれらの評価項目を予測するバイオマーカーであるかを評価した。PD-L1 発現は、バリデートされた PD-L1 IHC 分析法を用いて分析した。PD-L1 発現レベルは、細胞膜 PD-L1 染色が認められた腫瘍細胞（染色強度は問わない）の割合と定義した。

1.3.3 探索的評価項目：EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-Meso

EQ-5D-3L UI 及び EQ-5D-3L VAS を用いて被験者の全般的な健康状態の改善を評価し、LCSS-Meso により疾患関連症状及び生活の質の改善を評価した。

1.4 被験者数の設定

被験者数は主要目的である Nivo＋Ipi 群と Chemo 群間での OS の比較に基づき設定した。試験全体の第一種の過誤確率を 0.05（両側）とし、HR 0.72 を 90%の確率で検出するために最終解析に必要なイベント数は 473 件となり、約 600 名の被験者を 2 群に 1:1 にランダム化する計画とした。また、本試験では群逐次デザインを適用し、総イベント数の約 85%（403 件）が観察された時点で正式な中間解析を 1 回実施する計画とした。中間解析時及び最終解析時の棄却限界値は Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数にて調整することとした。

2 個々の試験結果の要約

743 試験の結果の詳細を 3 項に、要約を【M2.7.6、5.1 項】に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

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。以下に 743 試験の結果を示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び試験中止理由

743 試験に組み入れられた被験者の内訳を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.2.4 に、ランダム化された被験者の内訳を Table 3.1.1-1 に、治験薬を投与された被験者の治験薬投与を終了又は中止した理由の内訳を Table 3.1.1-2 に示す。

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。治験薬投与を受けなかった理由として最も多かったのは同意撤回であった（605 名中 12 名）。

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。治験薬投与を終了した理由は、Nivo＋Ipi 群では「PD」が 60.7%（182 名）と最も割合が高く、次いで「治験薬の毒性」が 19.7%（59 名）であり、Chemo 群では「報告なし」が 66.5%（189 名）と最も割合が高く、次いで「PD」が 15.5%（44 名）、「治験薬の毒性」が 8.5%（24 名）であった。「治験薬の毒性」の割合が Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して高いが、これは治験薬投与期間が Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して長いためと考えられた。また、Chemo 群では「報告なし」の割合が高いが、これは治験実施計画書で定めた治療期間を完遂した被験者（176/189 名）が含まれるためであった。詳細は M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Section 5.1 に示す。

ランダム化された被験者（Nivo＋Ipi 群 303 名、Chemo 群 302 名）のうち、後治療を受けた被験者を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.5.3-1 に示す。後治療を受けた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 47.9%（145 名）、Chemo 群で 45.0%（136 名）であった。後治療として全身薬物療法を受けた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 44.2%（134 名）、Chemo 群で 40.7%（123 名）であった。全身薬物療法の内訳は、被験者の割合が高かった順に、Nivo＋Ipi 群でペメトレキセド 39.9%（121 名）、カルボプラチン 29.4%（89 名）、シスプラチン 13.2%（40 名）、Chemo 群でペメトレキセド 15.9%（48 名）、ゲムシタビン 14.9%（45 名）、ニボルマブ 13.6%（41 名）であった。分子標的薬による後治療を受けた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 6.6%（20 名）、Chemo 群で 3.3%（10 名）であった。

Chemo 群において、免疫チェックポイント阻害剤などの免疫療法による後治療を受けた被験者の割合は 20.2%（61 名）であった。

Table 3.1.1-1:　　被験者の内訳（743 試験：ランダム化された被験者集団）

Status (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
TREATED	300 (99.0)	284 (94.0)	584 (96.5)
NOT TREATED	3 (1.0)	18 (6.0)	21 (3.5)
REASON FOR NOT TREATED			
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	3 (1.0)	3 (0.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.3)	11 (3.6)	12 (2.0)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.2.5

Table 3.1.1-2:　　治験薬投与を終了又は中止した理由の内訳（743 試験：治験薬を投与された被験者集団）

Status (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	5 (1.7)	0	5 (0.9)
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	295 (98.3)	284 (100.0)	579 (99.1)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE PROGRESSION	182 (60.7)	44 (15.5)	226 (38.7)
STUDY DRUG TOXICITY	59 (19.7)	24 (8.5)	83 (14.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	12 (4.0)	9 (3.2)	21 (3.6)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	4 (1.3)	10 (3.5)	14 (2.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	6 (2.0)	3 (1.1)	9 (1.5)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.4)	1 (0.2)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	10 (3.3)	2 (0.7)	12 (2.1)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	4 (1.3)	0	4 (0.7)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	2 (0.7)	0	2 (0.3)
OTHER	11 (3.7)	2 (0.7)	13 (2.2)
NOT REPORTED [A]	4 (1.3)	189 (66.5)	193 (33.0)
CONTINUING IN THE STUDY	261 (87.0)	265 (93.3)	526 (90.1)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	39 (13.0)	19 (6.7)	58 (9.9)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	24 (8.0)	10 (3.5)	34 (5.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	11 (3.7)	6 (2.1)	17 (2.9)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
OTHER	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (0.7)

Percentages based on subjects entering period.
[A] Includes subjects who achieved max duration of therapy per protocol, i.e: Chemo: 6 cycles, Nivo+Ipi: 2 years
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 5.1-1、Table S.2.6

3.1.2 人口統計学的特性

有効性の解析対象であるランダム化された被験者集団（605 名）のベースライン時の人口統計学的特性を Table 3.1.2-1 に、疾患特性を Table 3.1.2-2 に示す。また、ベースライン時の PD-L1 発現レベル（1%以上が陽性、1%未満が陰性）を Table 3.1.2-3 に示す。

人口統計学的特性について、65 歳以上の被験者の割合が Nivo＋Ipi 群でわずかに高かった点を除き、両群間で不均衡は見られなかった。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［Nivo＋Ipi 群で 232 名（76.6%）、Chemo 群で 206 名（68.2%）］。また性別は、男性が多く 77.2%であり、女性が 22.8%であった。人種は白人が 85.3%と大多数であり、アジア人が 10.7%であった。

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。

Table 3.1.2-1: ベースライン時の人口統計学的特性（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
AGE (YEARS)			
N	303	302	605
MEAN	68.7	67.8	68.2
MEDIAN	69.0	69.0	69.0
MIN , MAX	32 , 85	25 , 89	25 , 89
Q1 , Q3	65.0 , 75.0	62.0 , 75.0	64.0 , 75.0
SD	8.5	9.7	9.1
AGE CATEGORIZATION 1 (%)			
< 65	71 (23.4)	96 (31.8)	167 (27.6)
>= 65	232 (76.6)	206 (68.2)	438 (72.4)
AGE CATEGORIZATION 2 (%)			
< 65	71 (23.4)	96 (31.8)	167 (27.6)
>= 65 AND < 75	154 (50.8)	127 (42.1)	281 (46.4)
>= 75	78 (25.7)	79 (26.2)	157 (26.0)
AGE CATEGORIZATION 3 (%)			
< 65	71 (23.4)	96 (31.8)	167 (27.6)
>= 65 AND < 75	154 (50.8)	127 (42.1)	281 (46.4)
>= 75 AND < 85	75 (24.8)	76 (25.2)	151 (25.0)
>= 85	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
SEX (%)			
MALE	234 (77.2)	233 (77.2)	467 (77.2)
FEMALE	69 (22.8)	69 (22.8)	138 (22.8)
RACE (%)			
WHITE	266 (87.8)	250 (82.8)	516 (85.3)
ASIAN	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
OTHER	9 (3.0)	9 (3.0)	18 (3.0)

Sex per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	19 (6.3)	19 (6.3)	38 (6.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	122 (40.3)	136 (45.0)	258 (42.6)
NOT REPORTED	162 (53.5)	147 (48.7)	309 (51.1)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
NORTH AMERICA	32 (10.6)	27 (8.9)	59 (9.8)
UNITED STATES OF AMERICA	32 (10.6)	27 (8.9)	59 (9.8)
EUROPE	177 (58.4)	175 (57.9)	352 (58.2)
BELGIUM	6 (2.0)	13 (4.3)	19 (3.1)
FRANCE	43 (14.2)	59 (19.5)	102 (16.9)
GERMANY	23 (7.6)	18 (6.0)	41 (6.8)
GREECE	5 (1.7)	6 (2.0)	11 (1.8)
ITALY	36 (11.9)	25 (8.3)	61 (10.1)
NETHERLANDS	16 (5.3)	15 (5.0)	31 (5.1)
POLAND	10 (3.3)	12 (4.0)	22 (3.6)
ROMANIA	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
RUSSIAN FEDERATION	9 (3.0)	3 (1.0)	12 (2.0)
SWITZERLAND	6 (2.0)	3 (1.0)	9 (1.5)
UNITED KINGDOM	20 (6.6)	18 (6.0)	38 (6.3)
ASIA	26 (8.6)	39 (12.9)	65 (10.7)
CHINA	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
JAPAN	23 (7.6)	37 (12.3)	60 (9.9)
ROW	68 (22.4)	61 (20.2)	129 (21.3)
AUSTRALIA	24 (7.9)	9 (3.0)	33 (5.5)
BRAZIL	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
CHILE	6 (2.0)	3 (1.0)	9 (1.5)
COLOMBIA	4 (1.3)	12 (4.0)	16 (2.6)
MEXICO	18 (5.9)	21 (7.0)	39 (6.4)
SOUTH AFRICA	7 (2.3)	6 (2.0)	13 (2.1)
TURKEY	6 (2.0)	8 (2.6)	14 (2.3)

Sex per CRF source.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.3.1、Table 5.3.1-1

Table 3.1.2-2: ベースライン時の疾患特性（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
CELL TYPE			
EPITHELIOID	229 (75.6)	227 (75.2)	456 (75.4)
MIXED	26 (8.6)	28 (9.3)	54 (8.9)
SARCOMATOID	35 (11.6)	36 (11.9)	71 (11.7)
OTHER	13 (4.3)	11 (3.6)	24 (4.0)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE I	12 (4.0)	20 (6.6)	32 (5.3)
STAGE II	23 (7.6)	22 (7.3)	45 (7.4)
STAGE III	103 (34.0)	106 (35.1)	209 (34.5)
STAGE IV	160 (52.8)	149 (49.3)	309 (51.1)
NOT REPORTED	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	114 (37.6)	128 (42.4)	242 (40.0)
1	189 (62.4)	173 (57.3)	362 (59.8)
2	0	1 (0.3)	1 (0.2)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
TUMOR HISTOLOGY			
EPITHELIOID	229 (75.6)	227 (75.2)	456 (75.4)
NON-EPITHELIOID	74 (24.4)	75 (24.8)	149 (24.6)
SMOKING STATUS			
NEVER	127 (41.9)	122 (40.4)	249 (41.2)
FORMER	155 (51.2)	163 (54.0)	318 (52.6)
CURRENT	18 (5.9)	8 (2.6)	26 (4.3)
UNKNOWN	3 (1.0)	9 (3.0)	12 (2.0)

Histology per CRF source.

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (YEARS)			
N	303	302	605
MEDIAN	0.15	0.15	0.15
MIN - MAX	0.0 - 4.8	0.0 - 7.5	0.0 - 7.5
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (%)			
< 1 YEAR	296 (97.7)	291 (96.4)	587 (97.0)
>= 1 YEAR	7 (2.3)	11 (3.6)	18 (3.0)

Histology per CRF source.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.3.2.A

Table 3.1.2-3: PD-L1 発現レベル（743 試験：ランダム化された被験者集団）

Population PD-L1 Expression Category	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302	Total N = 605
OVERALL	303	302	605
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION MISSING AT BASELINE (N(%))	3 (1.0)	0	3 (0.5)
SUBJECTS WITH PD-L1 QUANTIFIABLE AT BASELINE (N(%))	289 (95.4)	297 (98.3)	586 (96.9)
SUBJECTS WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION >= 1%	232/289 (80.3)	219/297 (73.7)	451/586 (77.0)
SUBJECTS WITH BASELINE PD-L1 EXPRESSION < 1%	57/289 (19.7)	78/297 (26.3)	135/586 (23.0)
SUBJECTS WITH INDETERMINATE PD-L1 EXPRESSION AT BASELINE (N(%))	0	0	0
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION AT BASELINE NOT EVALUABLE (N(%))	11 (3.6)	5 (1.7)	16 (2.6)

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 5.3.1.1-1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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。

3.2.1 主要評価項目：OS

OS、全生存率、及び打ち切りの理由を Table 3.2.1-1 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.1-1 に示す。

OS のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 200 名（66.0%）、Chemo 群で 219 名（72.5%）であった。OS の追跡期間（被験者がランダム化された日から OS カットオフ日までの期間）の最小値は 22.1 ヵ月、中央値は 29.7 ヵ月であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.3］。追跡期間（ランダム化された日から最終生存確認日又は死亡日までの期間）の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 17.35 ヵ月、Chemo 群で 13.27 ヵ月であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.1］。

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。

Table 3.2.1-1: 全生存期間、全生存率、及び打ち切りの理由（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	200/303 (66.0)	219/302 (72.5)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.07 (16.82, 21.45)	14.09 (12.45, 16.23)
HR	0.74 (A)	
(95% CI)	(0.61, 0.89)	
P-VALUE (2)	0.0020 (C)	

(1) Based on Kaplan-Meier Estimates
(A) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Chemotherapy. 96.6% CI HR: (0.60, 0.91)
(2) Log-rank test stratified by histology and sex as entered in the IRT
2 sided p values from (C) stratified regular log-rank test.
Boundary for statistical significance p-value < 0.0345.

Overall Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
6-MONTH	84.0 (79.4, 87.7)	82.2 (77.3, 86.2)
12-MONTH	67.9 (62.3, 72.8)	57.7 (51.7, 63.2)
18-MONTH	50.5 (44.7, 56.1)	40.6 (34.8, 46.3)
24-MONTH	40.8 (35.1, 46.5)	27.0 (21.9, 32.4)

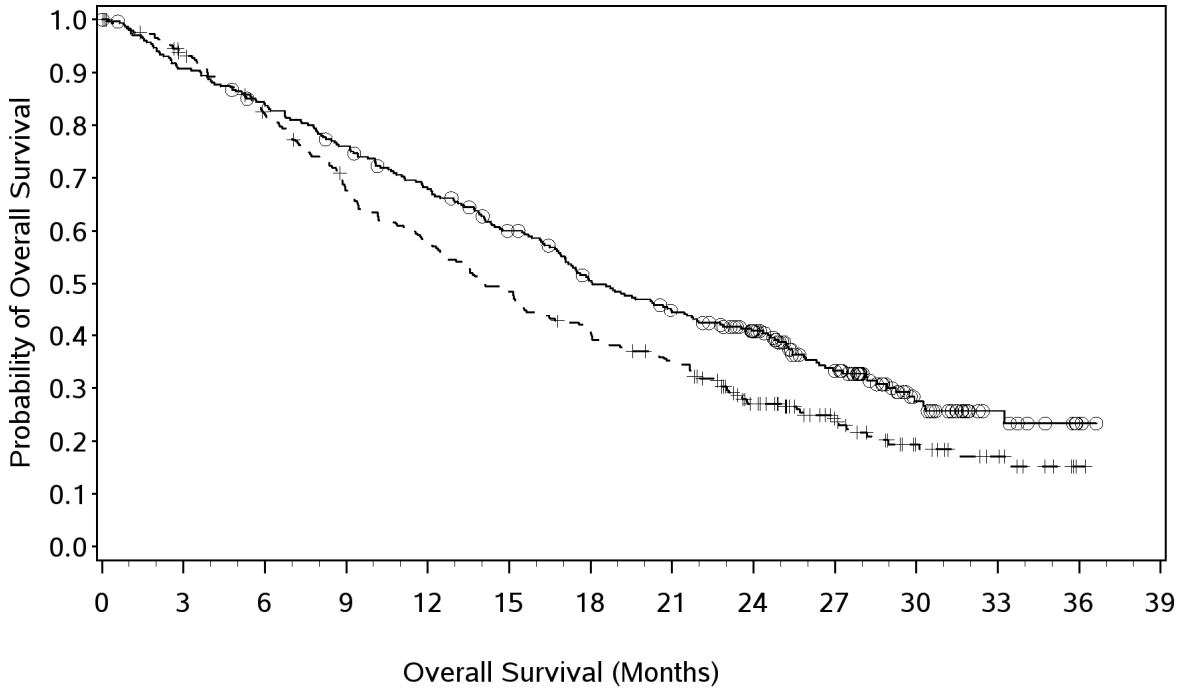
Based on Kaplan-Meier Estimates

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
NUMBER OF DEATHS (%)	200 (66.0)	219 (72.5)
NUMBER OF SUBJECTS CENSORED (%)	103 (34.0)	83 (27.5)
STATUS OF CENSORED SUBJECTS (%)		
STILL ON TREATMENT	5 (1.7)	0
NOT PROGRESSED	2 (0.7)	0
PROGRESSED (1)	3 (1.0)	0
IN FOLLOW-UP	80 (26.4)	61 (20.2)
OFF STUDY	18 (5.9)	22 (7.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	15 (5.0)	17 (5.6)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.7)	2 (0.7)
OTHER	1 (0.3)	3 (1.0)

(1) Radiographic or Clinical Progression

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.11.1、S.5.12.1.A、S.5.13

Figure 3.2.1-1: **全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団）**



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemo	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivo + Ipi (events: 200/303), median and 95% CI: 18.07 (16.82, 21.45)
– + – Chemo (events: 219/302), median and 95% CI: 14.09 (12.45, 16.23)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.74 (0.61, 0.89),
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (96.6% CI): 0.74 (0.60, 0.91),
Stratified log-rank test p-value: 0.0020

Statistical model for hazard ratio and p-value:
Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.7.1

3.2.2 副次評価項目

3.2.2.1 PFS

PFS、無増悪生存率、及び打ち切りの理由を Table 3.2.2.1-1 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2.1-1 に示す。

PFS（盲検下独立中央判定）のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 218 名（71.9%）、Chemo 群で 209 名（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。PFS の Kaplan-Meier 曲線は非比例ハザード性を示し、Nivo＋Ipi 群の曲線は 8 ヵ月付近で Chemo 群と交差し、それ以降、Chemo 群と比較して良好な結果であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は、6 ヵ月時点で Nivo＋Ipi 群で 52.1%（95% CI：46.0%、57.8%）、Chemo 群で 61.9%（95% CI：55.6%、67.7%）、12 ヵ月時点で 30.2%（95% CI：24.6%、35.9%）、23.8%（95% CI：18.4%、29.7%）、18 ヵ月時点で 22.3%（95% CI：17.2%、27.8%）、15.0%（95% CI：10.5%、20.3%）、24 ヵ月時点で 16.3%（95% CI：11.7%、21.5%）、7.2%（95% CI：4.0%、11.7%）であった。

Table 3.2.2.1-1: 無増悪生存期間、無増悪生存率、及び打ち切りの理由（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	218/303 (71.9)	209/302 (69.2)
MEDIAN PFS (MONTHS) (1) (95% CI)	6.77 (5.59, 7.36)	7.20 (6.93, 8.05)
HR	1.00 (A)	
(95% CI)	(0.82, 1.21)	

(1) Based on Kaplan-Meier Estimates
(A) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Chemotherapy.

Progression Free Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
6-MONTH	52.1 (46.0, 57.8)	61.9 (55.6, 67.7)
12-MONTH	30.2 (24.6, 35.9)	23.8 (18.4, 29.7)
18-MONTH	22.3 (17.2, 27.8)	15.0 (10.5, 20.3)
24-MONTH	16.3 (11.7, 21.5)	7.2 (4.0, 11.7)

Based on Kaplan-Meier Estimates

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
NUMBER OF EVENTS (%)	218 (71.9)	209 (69.2)
TYPE OF EVENTS (%)		
PROGRESSION (1)	192 (63.4)	179 (59.3)
DEATH	26 (8.6)	30 (9.9)
NUMBER OF SUBJECTS CENSORED (%)	85 (28.1)	93 (30.8)
CENSORED ON DATE OF RANDOMIZATION	12 (4.0)	30 (9.9)
NO BASELINE TUMOR ASSESSMENT (2)	12 (4.0)	27 (8.9)
NEVER TREATED	3 (1.0)	18 (6.0)
OTHER	9 (3.0)	9 (3.0)
NO ON-STUDY TUMOR ASSESSMENT AND NO DEATH (2)	0	3 (1.0)
NEVER TREATED	0	0
OTHER	0	3 (1.0)

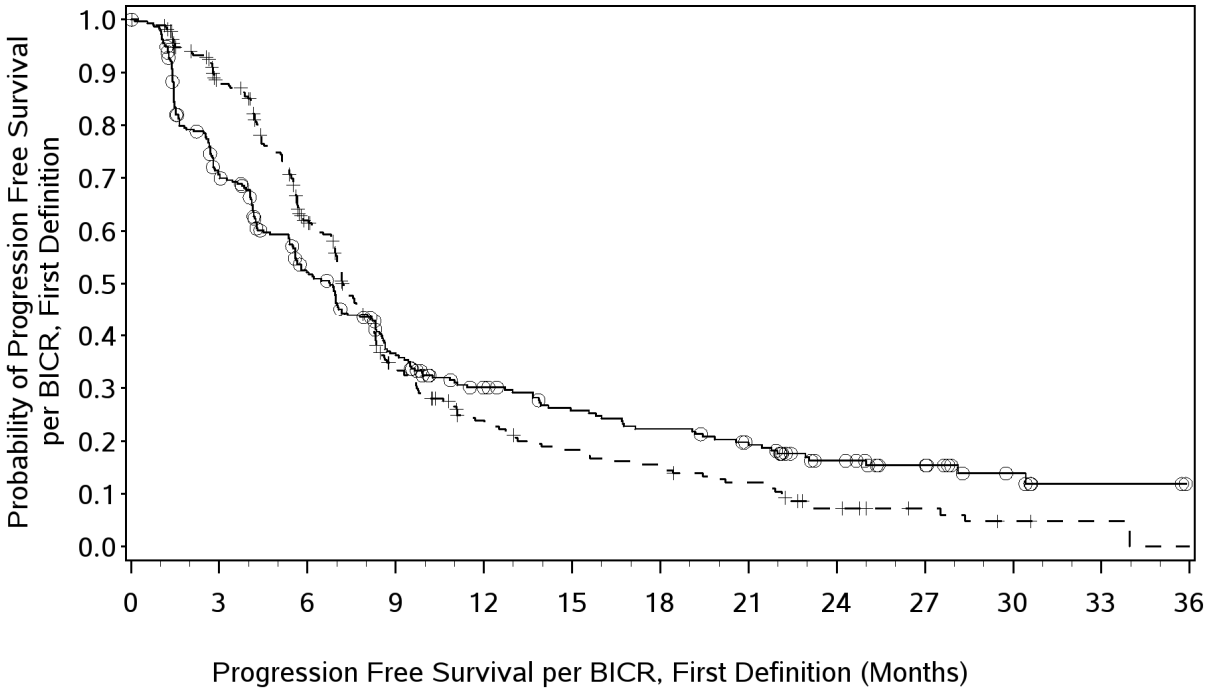
(1) Adapted m-RECIST for pleural mesothelioma and RECIST 1.1 criteria
(2) Tumor assessments and death if any, occurring after start of subsequent anti-cancer therapy are not considered .
(3) Includes subjects, regardless of treatment status, who received subsequent anti-cancer therapy without a prior reported PFS event. Those subjects were censored at the last evaluable tumor assessment prior to/on start date of subsequent anti-cancer therapy

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
CENSORED ON DATE OF LAST TUMOR ASSESSMENT ON-STUDY	73 (24.1)	63 (20.9)
RECEIVED SUBSEQUENT ANTI CANCER THERAPY (3)	39 (12.9)	47 (15.6)
RECEIVED SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY	35 (11.6)	40 (13.2)
RECEIVED SUBSEQUENT RADIOTHERAPY	4 (1.3)	6 (2.0)
RECEIVED SUBSEQUENT SURGERY	0	1 (0.3)
STILL ON TREATMENT	2 (0.7)	0
IN FOLLOW-UP	28 (9.2)	10 (3.3)
OFF STUDY	4 (1.3)	6 (2.0)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (1.0)	5 (1.7)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.3)
OTHER	1 (0.3)	0

(1) Adapted m-RECIST for pleural mesothelioma and RECIST 1.1 criteria
(2) Tumor assessments and death if any, occurring after start of subsequent anti-cancer therapy are not considered .
(3) Includes subjects, regardless of treatment status, who received subsequent anti-cancer therapy without a prior reported PFS event. Those subjects were censored at the last evaluable tumor assessment prior to/on start date of subsequent anti-cancer therapy

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.11.2、S.5.12.2.A、S.5.14.2

Figure 3.2.2.1-1: **無増悪生存期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団）**



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	303	198	135	89	64	52	45	36	22	15	7	2	0
Chemo	302	222	144	71	44	33	27	21	10	6	3	1	0

—○— Nivo + Ipi (events: 218/303), median and 95% CI: 6.77 (5.59, 7.36)
– + – Chemo (events: 209/302), median and 95% CI: 7.20 (6.93, 8.05)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 1.00 (0.82, 1.21),

Statistical model for hazard ratio:
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.7.2

3.2.2.2 ORR、奏効までの期間、及び奏効期間

最良総合効果と ORR を Table 3.2.2.2-1 に、奏効までの期間及び奏効期間を Table 3.2.2.2-2 に示す。また、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2.2-1 に示す。

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。Kaplan-Meier 曲線は、2 ヵ月以降、Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して良好な結果であった。

また、奏効が認められた被験者のうち、奏効期間が 3 ヵ月以上持続した被験者の割合は Nivo＋Ipi 群で 85%（95% CI：78%、91%）、Chemo 群で 82%（95% CI：74%、88%）であり、6 ヵ月以上は 69%（95% CI：59%、76%）、53%（95% CI：43%、61%）、12 ヵ月以上は 47%（95% CI：37%、56%）、26%（95% CI：18%、34%）、18 ヵ月以上は 38%（95% CI：29%、47%）、19%（95% CI：12%、27%）、24 ヵ月以上は 32%（95% CI：23%、41%）、8%（95% CI：3%、15%）であった。

Table 3.2.2.2-1:　最良総合効果、奏効率及び病勢制御率（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
CONFIRMED BEST OVERALL RESPONSE		
COMPLETE RESPONSE (CR)	5 (1.7)	0
PARTIAL RESPONSE (PR)	115 (38.0)	129 (42.7)
STABLE DISEASE (SD)	112 (37.0)	125 (41.4)
NON-CR/NON-PD	0	3 (1.0)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	55 (18.2)	14 (4.6)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	4 (1.3)	5 (1.7)
NOT REPORTED	12 (4.0)	26 (8.6)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	120/303 (39.6%)	129/302 (42.7%)
(95% CI)	(34.1, 45.4)	(37.1, 48.5)
DISEASE CONTROL RATE (2)	232/303 (76.6%)	257/302 (85.1%)
(95% CI)	(71.4, 81.2)	(80.6, 88.9)

Per adapted m-RECIST for pleural mesothelioma and RECIST 1.1, confirmation of response required.
(1) Number of (CR+PR)/number of subjects, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Number of (CR + PR + SD+ Non-CR/Non-PD)/number of subjects; confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.5.2

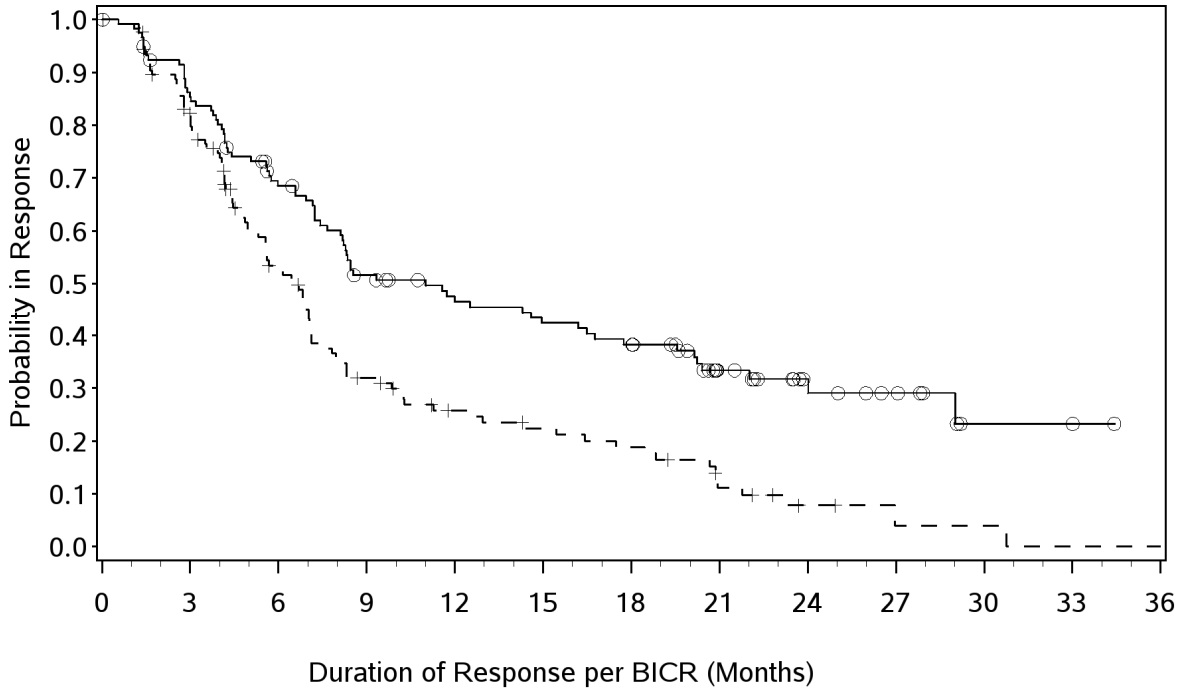
Table 3.2.2.2-2:　奏効までの期間及び奏効期間（盲検下独立中央判定）（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 120	Chemotherapy N = 129
TIME TO OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
MEAN	2.76	2.95
MEDIAN	2.69	2.53
MIN, MAX	0.8, 13.4	0.3, 19.4
Q1, Q3	1.45, 3.27	1.41, 3.02
STANDARD DEVIATION	1.81	2.69
DURATION OF RESPONSE (MONTHS)		
MIN, MAX (A)	0.0+, 34.4+	0.0+, 30.8
MEDIAN (95% CI) (B)	11.01 (8.11, 16.49)	6.67 (5.32, 7.10)
N EVENT/N RESP (%)	74/120 (61.7)	100/129 (77.5)
PROPORTION OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (95% CI) (C)		
3 MONTHS	0.85 (0.78, 0.91)	0.82 (0.74, 0.88)
6 MONTHS	0.69 (0.59, 0.76)	0.53 (0.43, 0.61)
12 MONTHS	0.47 (0.37, 0.56)	0.26 (0.18, 0.34)
18 MONTHS	0.38 (0.29, 0.47)	0.19 (0.12, 0.27)
24 MONTHS	0.32 (0.23, 0.41)	0.08 (0.03, 0.15)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.
(C) Based on Kaplan-Meier estimates of duration of response.

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.9.1.A

Figure 3.2.2.2-1: 奏効期間（盲検下独立中央判定）の **Kaplan-Meier** 曲線（**743** 試験：ランダム化された被験者集団）



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	120	98	74	54	45	41	37	21	12	8	2	2	0
Chemo	129	99	57	33	23	19	16	8	3	1	1	0	0

Nivo + Ipi (events: 74/120), median and 95% CI: 11.01 (8.11, 16.49)
Chemo (events: 100/129), median and 95% CI: 6.67 (5.32, 7.10)

Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.2.1

3.2.2.3 DCR

DCR を Table 3.2.2.2-1 に示す。

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。

3.2.3 探索的評価項目：EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-Meso

EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-Meso の結果は、M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Section 11.2 に示す。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 OS、PFS、及び ORR の部分集団解析

3.3.1.1 OS

部分集団別の OS を APPENDIX 1 に示す。PD-L1 発現レベル別、IRT に基づく組織型別、及び IRT に基づく男女別の OS とその Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ APPENDIX 2、APPENDIX 3、及び M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.12 に示す。

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。詳細は M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Section 7.5 に示す。

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。

各部分集団別の Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の OS、並びに Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR の Forest Plot を APPENDIX 4 に示す。

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。年齢が 75 歳以上の被験者、組み入れ時のステージ分類がステージ I 又はステージ II の被験者、及び過去の放射線療法がありの被験者では、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR が 1 以上であったが、これらの部分集団の区分に含まれた被験者数が少ないことに起因していると考えられた。

PD-L1 発現レベルのカットオフ値を 50%としたときの OS の結果を、他の評価項目とともに APPENDIX 5 に示す。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は、PD-L1 発現レベルが 1～49%、50%未満、又は 50%以上のいずれの部分集団でも 1 を下回っていた。

組織型別 PD-L1 発現レベル別の OS の結果を、他の評価項目とともに APPENDIX 6 に示す。また、Chemo 群のプラチナ製剤別の OS とその Kaplan-Meier 曲線を APPENDIX 7 に示す。

3.3.1.2 PFS

部分集団別の PFS を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.16.2 に示す。PD-L1 発現レベル別の PFS とその Kaplan-Meier 曲線を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.10.6 に示す。

PD-L1 発現レベル別では、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する PFS（盲検下独立中央判定）の HR は PD-L1 発現レベルにより結果が異なり、PD-L1 発現レベルが陽性の被験者では 0.81（95% CI：0.64、1.01）、陰性の被験者では 1.79（95% CI：1.21、2.64）であった。

3.3.1.3 ORR

PD-L1 発現レベル別の最良総合効果と ORR を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.10.3 に示す。各部分集団別の ORR を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.8.1 に示す。

PD-L1 発現レベル別では、ORR（盲検下独立中央判定）は、PD-L1 発現レベルが陽性の被験者では Nivo＋Ipi 群で 43.5%（95% CI：37.1%、50.2%）、Chemo 群で 44.3%（95% CI：37.6%、51.1%）であり、陰性の被験者では 21.1%（95% CI：11.4%、33.9%）、38.5%（95% CI：27.7%、50.2%）であった。

3.3.2 日本人被験者集団

3.3.2.1 日本人被験者の内訳、人口統計学的特性

743 試験に組み入れられた日本人被験者の内訳を M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 2.5.1 に、ランダム化された被験者の内訳を同 Table 2.6A.1 に、治験薬を投与された日本人被験者の治験薬投与を終了又は中止した理由の内訳を同 Table 2.7A.1 に示す。ランダム化された日本人被験者のベースライン時の人口統計学的特性を同 Table 3.2.1.1 に、疾患特性を同 Table 3.2.7.1 に示す。なお、人種が日本人で、日本国内施設で組み入れられた被験者を日本人被験者集団と定義した。

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。

いずれかの投与群にランダム化された日本人被験者 60 名を日本人での有効性の解析対象とした。

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、日本人被験者集団では 55.0%であり、全体集団での 24.6%と比較して高かった。

ランダム化された日本人被験者（Nivo＋Ipi 群 23 名、Chemo 群 37 名）のうち、後治療を受けた被験者を M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 4.23.1 に示す。後治療を受けた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 39.1%（9 名）、Chemo 群で 62.2%（23 名）であった。後治療として全身薬物療法を受けた被験者の割合は、Nivo＋Ipi 群で 26.1%（6 名）、Chemo 群で 56.8%（21 名）であった。全身薬物療法の内訳は、被験者の割合が高かった順に、Nivo＋Ipi 群でペメトレキセド 26.1%（6 名）、

シスプラチン 17.4%（4 名）、カルボプラチン 8.7%（2 名）、Chemo 群でニボルマブ 27.0%（10 名）、ゲムシタビン 24.3%（9 名）、ペメトレキセド 18.9%（7 名）であった。分子標的薬による後治療を受けた被験者の割合は、いずれの群でも 0%であった。Chemo 群において、免疫チェックポイント阻害剤などの免疫療法による後治療を受けた被験者の割合は 27.0%（10 名）であった。

3.3.2.2 日本人被験者での有効性

全生存率を APPENDIX 8 に、OS とその Kaplan-Meier 曲線を APPENDIX 9 に示す。無増悪生存率を APPENDIX 10 に、PFS とその Kaplan-Meier 曲線を APPENDIX 11 に示す。最良総合効果、ORR 及び DCR を APPENDIX 12 に、奏効までの期間及び奏効期間を APPENDIX 13 に示す。また、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を APPENDIX 14 に示す。

ランダム化された日本人被験者集団（Nivo＋Ipi 群 23 名、Chemo 群 37 名）での有効性の結果を以下に示す。

OS のイベント発生数は、Nivo＋Ipi 群で 19 名（82.6%）、Chemo 群で 30 名（81.1%）であった。

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全生存率は、6 ヵ月時点では Nivo＋Ipi 群で 82.6%（95% CI：60.1%、93.1%）、Chemo 群で 77.8%（95% CI：60.4%、88.2%）、12 ヵ月時点では 56.5%（95% CI：34.3%、73.8%）、50.0%（95% CI：32.9%、64.9%）、18 ヵ月時点では 30.4%（95% CI：13.5%、49.3%）、33.3%（95% CI：18.8%、48.6%）、24 ヵ月時点では 30.4%（95% CI：13.5%、49.3%）、19.4%（95% CI：8.6%、33.6%）であった。

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、日本人被験者集団での有効性の結果は全体集団と概ね一貫していた。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ニボルマブとイピリムマブの併用投与の有効性及び安全性を、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 743 試験で検討した。

3 項に示したとおり、Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR により統計学的に有意な OS 延長が認められた。また、日本人被験者集団での有効性の結果は全体集団と概ね一貫していた。またニボ

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、これまでに得られた既存のものと大きく異ならず、ニボルマブ及びイピリムマブの作用機序から免疫に関連した事象に留意する必要はあるものの、IMAE の大部分は免疫抑制薬による治療で回復しているため、臨床試験で用いた既存の有害事象の対処法アルゴリズムに従って早期に診断し、適切に治療することで管理可能であると考えられる。また日本人での安全性も全体集団と同様に管理可能であると考えられた（【M2.7.4、5.2 項】）。

固定用量の設定根拠を以下に示す。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。

また、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。また、イピリムマブとの併用投与時、ニボルマブの投与間隔を 3 週間とすることで、イピリムマブ投与間の来院を 1 回とすることもできる。以上を踏まえて、ニボルマブについて、2 週間間隔投与に加えて、3 週間間隔投与が可能であるかについて検討を行った。ニボルマブ 240 mg 2 週間間隔投与及び 360 mg 3 週間間隔投与と 3 mg/kg 2 週間間隔投与の比較を以下に考察する。

ニボルマブの PPK モデル及び曝露反応（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 2 週間間隔投与又は 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 2 週間間隔投与又は 360 mg 3 週間間隔投与における Cmax 及び Cavg は、3 mg/kg 2 週間間隔投与と比較して高値を示すと予測された。しかしながら、ニボルマブ 240 mg 2 週間間隔投与又は 360 mg 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 2 週間間隔投与の場合と同様であると予測された（【M2.7.2、3.4 項】）。そのため、ニボルマブ 240 mg 2 週間間隔投与に加え、ニボルマブ 360 mg 3 週間間隔投与を用法及び用量として追加することは妥当であることが示された。

以上より、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブとの併用投与時におけるニボルマブの用法及び用量（案）は「イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成

人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。また、イピリムマブの用法及び用量（案）は「ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において，通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 1mg/kg（体重）を 6 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

5 効果の持続、耐薬性

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性の評価項目には、OS、PFS、奏効期間など、イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しており、これらの結果は 3 項に示した。本項では 743 試験の OS 及び奏効期間の結果を基に考察する。

743 試験では、OS の追跡期間の最小値は 22.1 ヵ月であり、データが成熟した（mature）時点での解析であった。Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS の HR は 0.74（96.6% CI：0.60、0.91）であり、Nivo＋Ipi 群では 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）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存率は、いずれの評価時点でも Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して高かった。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 11.01（95% CI：8.11、16.49）ヵ月であり、Chemo 群の 6.67（95% CI：5.32、7.10）ヵ月と比較して長かった。以上から、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。

6 付録

APPENDIX 1　　部分集団別の全生存期間（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
AGE CATEGORIZATION		
< 65		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	45/71 (63.4%)	66/96 (68.8%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.18 (13.11, 29.24)	13.27 (10.61, 18.30)
>= 65 AND < 75		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	99/154 (64.3%)	98/127 (77.2%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	20.27 (17.28, 24.64)	14.88 (11.63, 17.91)
>= 75		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	56/78 (71.8%)	55/79 (69.6%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	16.92 (11.04, 20.83)	15.38 (11.73, 18.43)
>= 65		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	155/232 (66.8%)	153/206 (74.3%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.56 (16.92, 21.78)	14.98 (12.32, 16.69)
SEX		
MALE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	157/234 (67.1%)	173/233 (74.2%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.51 (16.23, 20.67)	13.73 (11.73, 15.54)
FEMALE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	43/69 (62.3%)	46/69 (66.7%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	21.45 (15.70, 25.92)	18.04 (12.65, 23.79)

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
RACE		
WHITE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	173/266 (65.0%)	178/250 (71.2%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.83 (17.08, 21.91)	14.98 (12.45, 16.69)
BLACK		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	0/0	0/0
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	N.R.	N.R.
ASIAN		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	21/26 (80.8%)	31/39 (79.5%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	12.19 (9.79, 17.94)	12.67 (8.87, 17.18)
OTHER		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	6/11 (54.5%)	10/13 (76.9%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	20.83 (3.65, N.A.)	13.04 (7.26, 21.72)

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
REGION		
NORTH AMERICA		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	18/32 (56.3%)	21/27 (77.8%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	20.96 (16.16, 28.19)	12.65 (7.13, 17.58)
EUROPE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	116/177 (65.5%)	120/175 (68.6%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	19.12 (17.05, 24.34)	15.15 (12.45, 19.09)
ASIA		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	21/26 (80.8%)	31/39 (79.5%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	12.19 (9.79, 17.94)	12.67 (8.87, 17.18)
ROW		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	45/68 (66.2%)	47/61 (77.0%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.51 (11.79, 25.43)	13.57 (9.30, 18.07)
ECOG PERFORMANCE STATUS		
0		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	76/114 (66.7%)	81/128 (63.3%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	20.67 (17.48, 24.90)	19.52 (15.21, 22.77)
>= 1		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	124/189 (65.6%)	138/174 (79.3%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.05 (14.09, 20.83)	11.63 (8.97, 13.90)

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
BASELINE HISTOLOGY		
EPITHELIOID		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	150/229 (65.5%)	156/227 (68.7%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.73 (16.92, 21.98)	16.49 (14.88, 20.47)
MIXED		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	20/26 (76.9%)	24/28 (85.7%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	15.51 (7.36, 24.77)	8.87 (7.00, 13.57)
SARCOMATOID		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	23/35 (65.7%)	30/36 (83.3%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.56 (11.83, 27.30)	7.72 (3.65, 10.61)
OTHER		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	7/13 (53.8%)	9/11 (81.8%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	22.77 (9.13, N.A.)	10.28 (1.71, 19.09)

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY		
STAGE I		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	10/12 (83.3%)	12/20 (60.0%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	16.77 (2.46, 24.34)	20.53 (9.30, 31.41)
STAGE II		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	16/23 (69.6%)	8/22 (36.4%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	24.77 (15.70, 28.55)	N.A. (16.46, N.A.)
STAGE III		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	60/103 (58.3%)	81/106 (76.4%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	23.92 (18.04, 27.30)	16.33 (12.68, 20.30)
STAGE IV		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	110/160 (68.8%)	115/149 (77.2%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	16.69 (13.34, 18.56)	10.81 (9.13, 13.67)
NOT REPORTED		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	4/5 (80.0%)	3/5 (60.0%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	N.R.	N.R.

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
TOBACCO USE		
NEVER		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	80/127 (63.0%)	91/122 (74.6%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.91 (14.06, 25.20)	14.13 (11.76, 17.58)
FORMER		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	111/155 (71.6%)	119/163 (73.0%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.51 (15.47, 20.34)	13.67 (10.81, 17.91)
CURRENT		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	8/18 (44.4%)	5/8 (62.5%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	N.A. (18.07, N.A.)	N.R.
UNKNOWN		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	1/3 (33.3%)	4/9 (44.4%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	N.R.	N.R.
PRIOR RADIOTHERAPY		
YES		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	20/29 (69.0%)	18/28 (64.3%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.05 (7.95, 24.90)	19.55 (8.80, 27.43)
NO		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	180/274 (65.7%)	201/274 (73.4%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.73 (16.89, 21.55)	14.09 (12.45, 15.57)

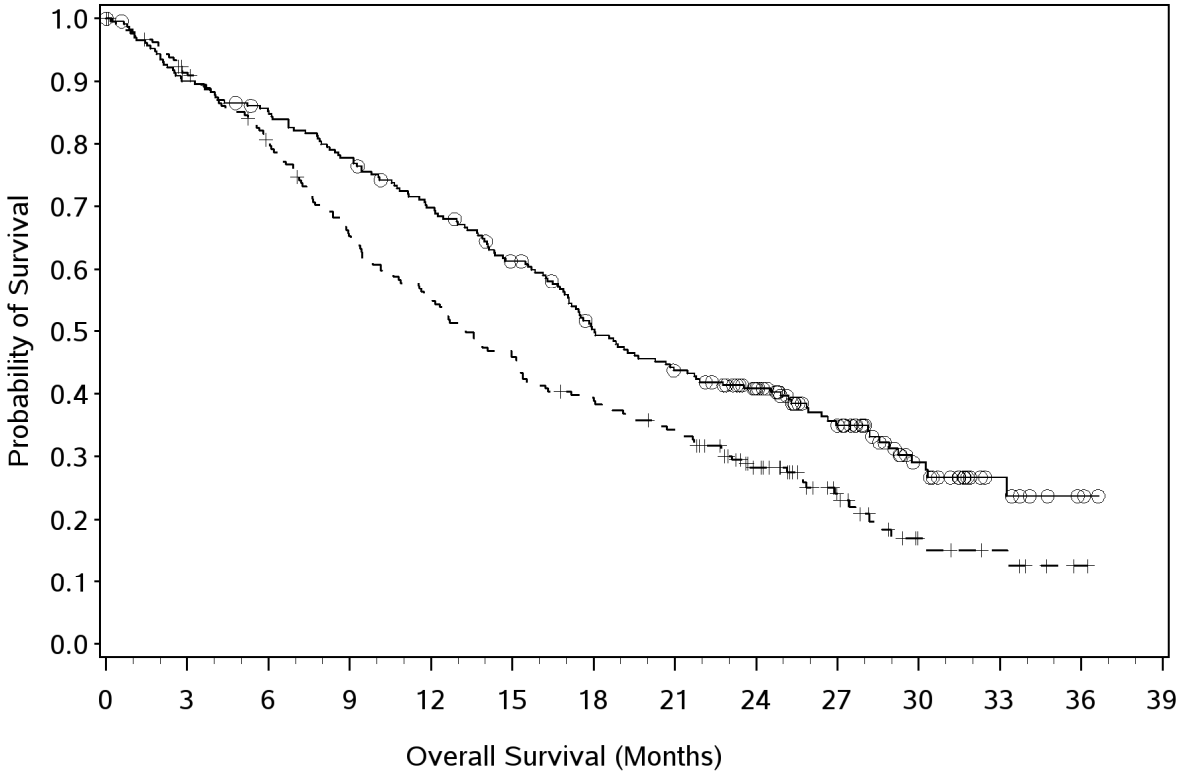
(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	Nivolumab + Ipilimumab N = 303	Chemotherapy N = 302
PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY		
YES		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	0/1	0/0
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	N.R.	N.R.
NO		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	200/302 (66.2%)	219/302 (72.5%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.07 (16.82, 20.99)	14.09 (12.45, 16.23)
PD-L1		
POSITIVE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	150/232 (64.7%)	157/219 (71.7%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	18.04 (16.76, 21.45)	13.27 (11.56, 15.38)
NEGATIVE		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	40/57 (70.2%)	58/78 (74.4%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	17.28 (10.09, 24.34)	16.49 (13.37, 20.53)
NOT REPORTED		
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	10/14 (71.4%)	4/5 (80.0%)
MEDIAN OS (MONTHS) (1) (95% CI)	24.05 (5.32, 27.30)	N.R.

(1) Based on Kaplan-Meier estimate
N.A.: Not available N.R.: Not reported when sample size is less than 10 subjects for the subgroup category.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.5.16.1

APPENDIX 2 PD-L1 発現レベル別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団）

ベースライン時の PD-L1 発現レベル ≥ 1%（陽性）



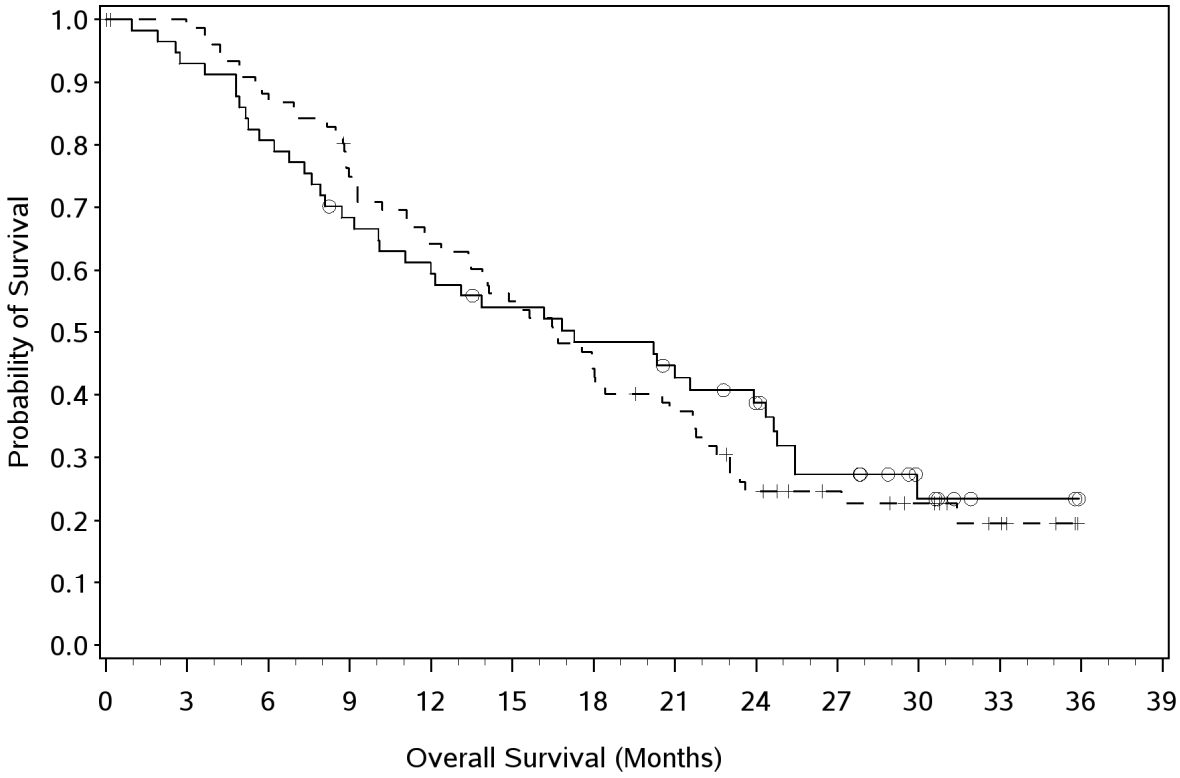
Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	232	207	194	177	157	135	108	93	76	50	24	9	2	0
Chemo	219	188	162	131	111	92	78	66	44	24	9	6	1	0

—○— Nivo + Ipi (events: 150/232), median and 95% CI: 18.0 (16.8, 21.5)
– + – Chemo (events: 157/219), median and 95% CI: 13.3 (11.6, 15.4)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.69 (0.55, 0.87)

Subgroups defined based on baseline PD-L1 expression level recorded in the CRF.

ベースライン時の PD-L1 発現レベル＜1%（陰性）



Number of Subjects at Risk

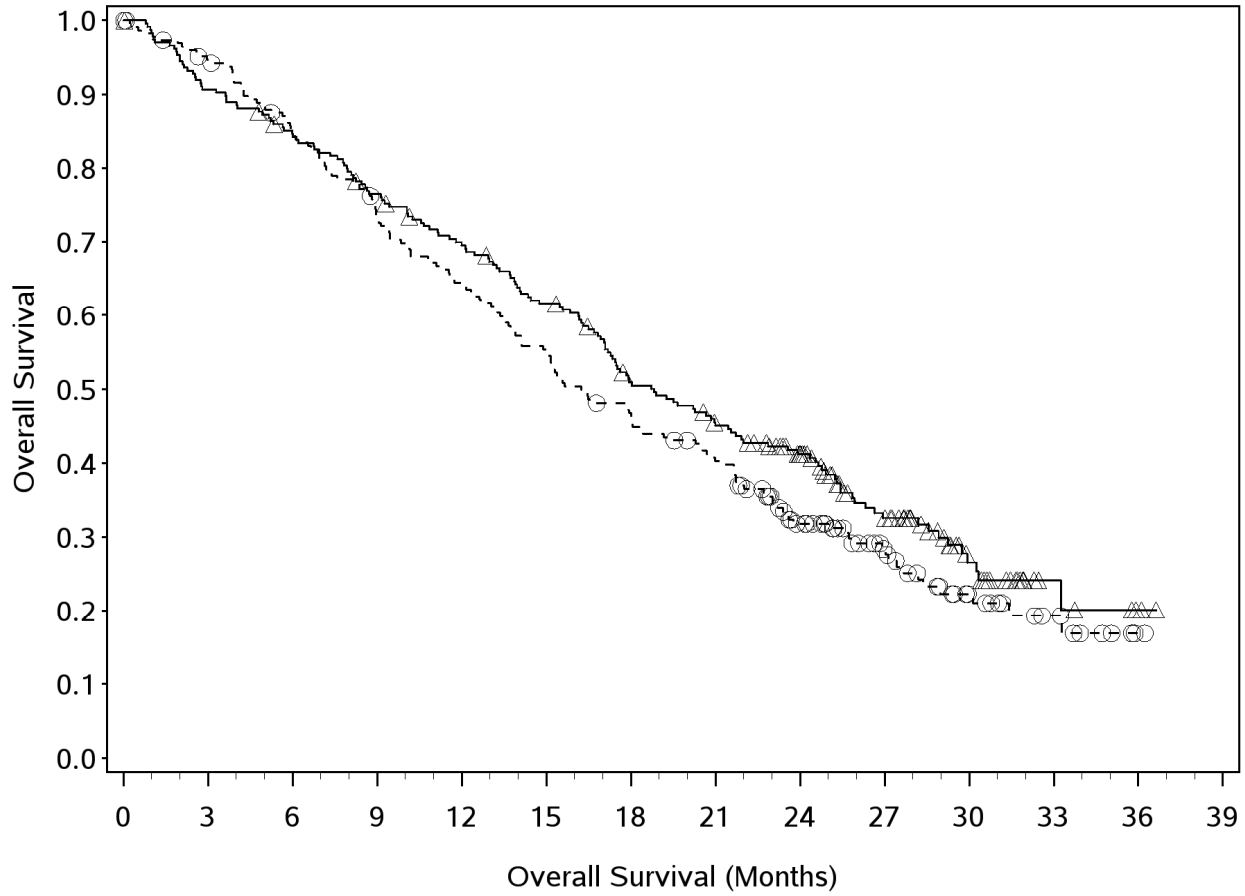
Nivo + Ipi	57	53	46	38	33	29	26	22	18	12	6	2	0	0
Chemo	78	75	67	56	48	41	33	27	17	13	10	5	0	0

Nivo + Ipi (events: 40/57), median and 95% CI: 17.3 (10.1, 24.3)
Chemo (events: 58/78), median and 95% CI: 16.5 (13.4, 20.5)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.94 (0.62, 1.40)

Subgroups defined based on baseline PD-L1 expression level recorded in the CRF.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.10.7

APPENDIX 3 **組織型別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団）**

上皮型



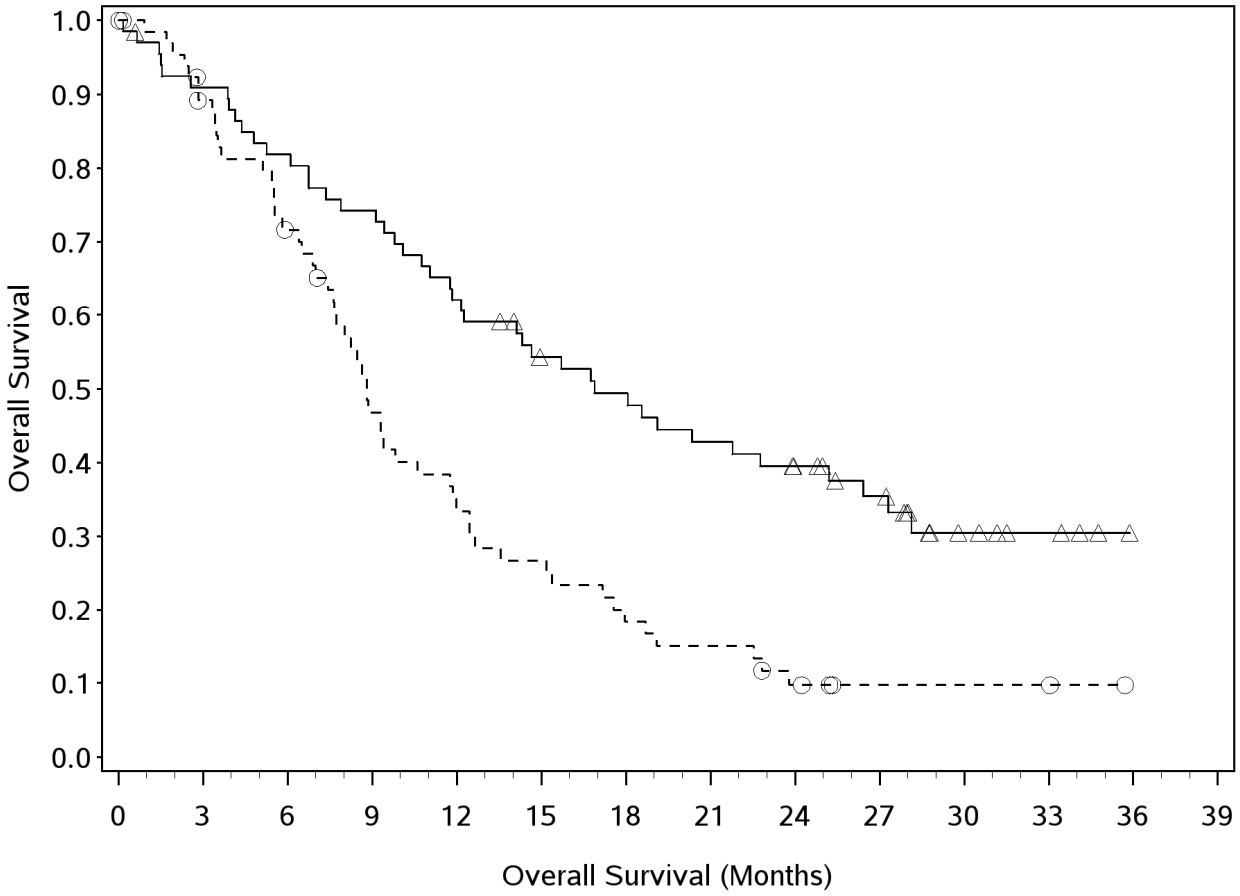
Number of Subjects at Risk

Nivo+Ipi	236	213	197	177	159	140	113	98	79	48	22	6	2	0
Chemo	235	212	189	162	142	120	102	86	57	36	18	9	1	0

Nivo+Ipi (events : 157/236), median and 95% CI : 18.73 (17.05, 21.72)
Chemo (events : 164/235), median and 95% CI : 16.23 (14.09, 19.15)
Nivo+Ipi vs Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.85 (0.68, 1.06)

Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazards model
Symbols represent censored observations.
Histology per IRT source

非上皮型



Number of Subjects at Risk

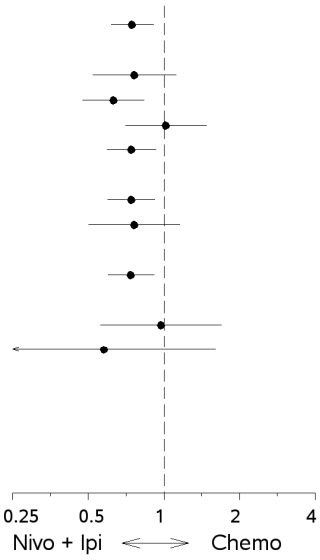
Nivo+Ipi	67	60	54	49	41	33	30	26	22	17	8	5	0	0
Chemo	67	56	44	28	20	16	11	9	5	2	2	2	0	0

Nivo+Ipi (events : 43/67), median and 95% CI : 16.89 (11.83, 25.20)
Chemo (events : 55/67), median and 95% CI : 8.80 (7.62, 11.76)
Nivo+Ipi vs Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.46 (0.31, 0.70)

Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazards model
Symbols represent censored observations.
Histology per IRT source
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.10

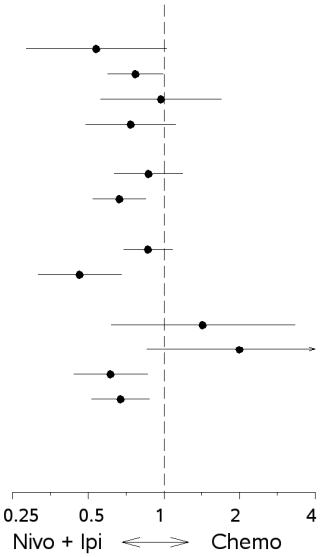
APPENDIX 4　　全生存期間の部分集団解析の Forest Plot（743 試験：ランダム化された被験者集団）

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of Events (N of Subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Chemotherapy N of Events (N of Subjects)	Chemotherapy mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Chemo
Overall	605	200 (303)	18.07 (16.82, 21.45)	219 (302)	14.09 (12.45, 16.23)	0.75 (0.62, 0.91)
Age Categorization						
< 65	167	45 (71)	17.18 (13.11, 29.24)	66 (96)	13.27 (10.61, 18.30)	0.76 (0.52, 1.11)
>= 65 and < 75	281	99 (154)	20.27 (17.28, 24.64)	98 (127)	14.88 (11.63, 17.91)	0.63 (0.48, 0.83)
>= 75	157	56 (78)	16.92 (11.04, 20.83)	55 (79)	15.38 (11.73, 18.43)	1.02 (0.70, 1.48)
>= 65	438	155 (232)	18.56 (16.92, 21.78)	153 (206)	14.98 (12.32, 16.69)	0.74 (0.59, 0.93)
Sex						
Male	467	157 (234)	17.51 (16.23, 20.67)	173 (233)	13.73 (11.73, 15.54)	0.74 (0.60, 0.92)
Female	138	43 (69)	21.45 (15.70, 25.92)	46 (69)	18.04 (12.65, 23.79)	0.76 (0.50, 1.16)
Race						
White	516	173 (266)	18.83 (17.08, 21.91)	178 (250)	14.98 (12.45, 16.69)	0.74 (0.60, 0.91)
Black	0	0 (0)		0 (0)		N.A.
Asian	65	21 (26)	12.19 (9.79, 17.94)	31 (39)	12.67 (8.87, 17.18)	0.97 (0.56, 1.69)
Other	24	6 (11)	20.83 (3.65, N.A.)	10 (13)	13.04 (7.26, 21.72)	0.58 (0.21, 1.60)



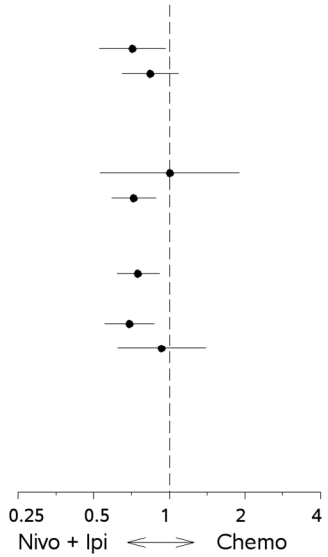
HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of Events (N of Subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Chemotherapy N of Events (N of Subjects)	Chemotherapy mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Chemo
Region						
North America	59	18 (32)	20.96 (16.16, 28.19)	21 (27)	12.65 (7.13, 17.58)	0.54 (0.28, 1.03)
Europe	352	116 (177)	19.12 (17.05, 24.34)	120 (175)	15.15 (12.45, 19.09)	0.77 (0.60, 0.99)
Asia	65	21 (26)	12.19 (9.79, 17.94)	31 (39)	12.67 (8.87, 17.18)	0.97 (0.56, 1.69)
ROW	129	45 (68)	17.51 (11.79, 25.43)	47 (61)	13.57 (9.30, 18.07)	0.74 (0.49, 1.11)
ECOG Performance Status						
0	242	76 (114)	20.67 (17.48, 24.90)	81 (128)	19.52 (15.21, 22.77)	0.87 (0.64, 1.19)
>= 1	363	124 (189)	17.05 (14.09, 20.83)	138 (174)	11.63 (8.97, 13.90)	0.66 (0.52, 0.85)
Baseline Histology						
Epithelioid	456	150 (229)	18.73 (16.92, 21.98)	156 (227)	16.49 (14.88, 20.47)	0.86 (0.69, 1.08)
Non-Epithelioid	149	50 (74)	18.07 (12.16, 22.77)	63 (75)	8.80 (7.43, 10.15)	0.46 (0.31, 0.68)
Disease Stage at Study Entry						
Stage I	32	10 (12)	16.77 (2.46, 24.34)	12 (20)	20.53 (9.30, 31.41)	1.43 (0.62, 3.32)
Stage II	45	16 (23)	24.77 (15.70, 28.55)	8 (22)	N.A. (16.46, N.A.)	2.00 (0.86, 4.69)
Stage III	209	60 (103)	23.92 (18.04, 27.30)	81 (106)	16.33 (12.68, 20.30)	0.61 (0.44, 0.86)
Stage IV	309	110 (160)	16.69 (13.34, 18.56)	115 (149)	10.81 (9.13, 13.67)	0.67 (0.52, 0.87)
Not Reported	10	4 (5)	16.30 (6.21, N.A.)	3 (5)	16.03 (9.03, N.A.)	N.A.



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of Events (N of Subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Chemotherapy N of Events (N of Subjects)	Chemotherapy mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Chemo
Tobacco Use						
Never	249	80 (127)	17.91 (14.06, 25.20)	91 (122)	14.13 (11.76, 17.58)	0.71 (0.53, 0.96)
Former	318	111 (155)	17.51 (15.47, 20.34)	119 (163)	13.67 (10.81, 17.91)	0.84 (0.65, 1.09)
Current	26	8 (18)	N.A. (18.07, N.A.)	5 (8)	21.29 (8.84, N.A.)	N.A.
Unknown	12	1 (3)	N.A. (16.16, N.A.)	4 (9)	12.83 (3.71, N.A.)	N.A.
Prior Radiotherapy						
Yes	57	20 (29)	17.05 (7.95, 24.90)	18 (28)	19.55 (8.80, 27.43)	1.00 (0.53, 1.90)
No	548	180 (274)	18.73 (16.89, 21.55)	201 (274)	14.09 (12.45, 15.57)	0.72 (0.59, 0.88)
Prior Systemic Cancer Therapy						
Yes	1	0 (1)	N.A.	0 (0)		N.A.
No	604	200 (302)	18.07 (16.82, 20.99)	219 (302)	14.09 (12.45, 16.23)	0.75 (0.62, 0.91)
PD-L1						
Positive	451	150 (232)	18.04 (16.76, 21.45)	157 (219)	13.27 (11.56, 15.38)	0.69 (0.55, 0.87)
Negative	135	40 (57)	17.28 (10.09, 24.34)	58 (78)	16.49 (13.37, 20.53)	0.94 (0.62, 1.40)
Not Reported	19	10 (14)	24.05 (5.32, 27.30)	4 (5)	17.91 (3.32, N.A.)	N.A.



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.
PD-L1 category is based on PD-L1 expression at cutoff level of 1%.
Sex and histology per CRF source.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Figure S.5.8.A.1

APPENDIX 5 **PD-L1 発現レベルのカットオフ値を 50%としたときの部分集団解析（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団）**

	PD-L1 Category		
	1-49%	**<50%**	**≥50%**
Subgroup Size (nivo+ipi vs chemo)	172 vs 174	229 vs 252	60 v 45
Median OS, mo (nivo+ipi vs chemo)	18.04 vs 14.98	17.9 vs 15.1	20.7 vs 9.4
OS HR (95% CI)	0.77 (0.60, 1.00)	0.82 (0.66, 1.02)	0.49 (0.30, 0.78)
Median PFS, mo (nivo+ipi vs chemo)	6.47 vs 7.16	5.6 vs 7.4	9.0 vs 5.5
PFS HR (95% CI)	0.92 (0.71, 1.19)	1.11 (0.90, 1.37)	0.56 (0.35, 0.90)
ORR, % (nivo+ipi vs chemo)	38.4 vs 44.8	34.1 vs 42.9	58.3 vs 42.2
Median DOR[a], mo (nivo+ipi vs chemo)	14.95 vs 6.44	14.59 vs 6.83	8.34 vs 4.44

Program Source: [redacted]

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.10.3、Figure S.10.6、Figure S.10.7

[a] Analyzed in all confirmed responders with evaluable PD-L1 (113 vs 127 subjects). Subgroup size was as follows: 66 vs 78 subjects for 1-49%; 78 vs 108 subjects for <50%; and 35 vs 19 subjects for ≥50%.

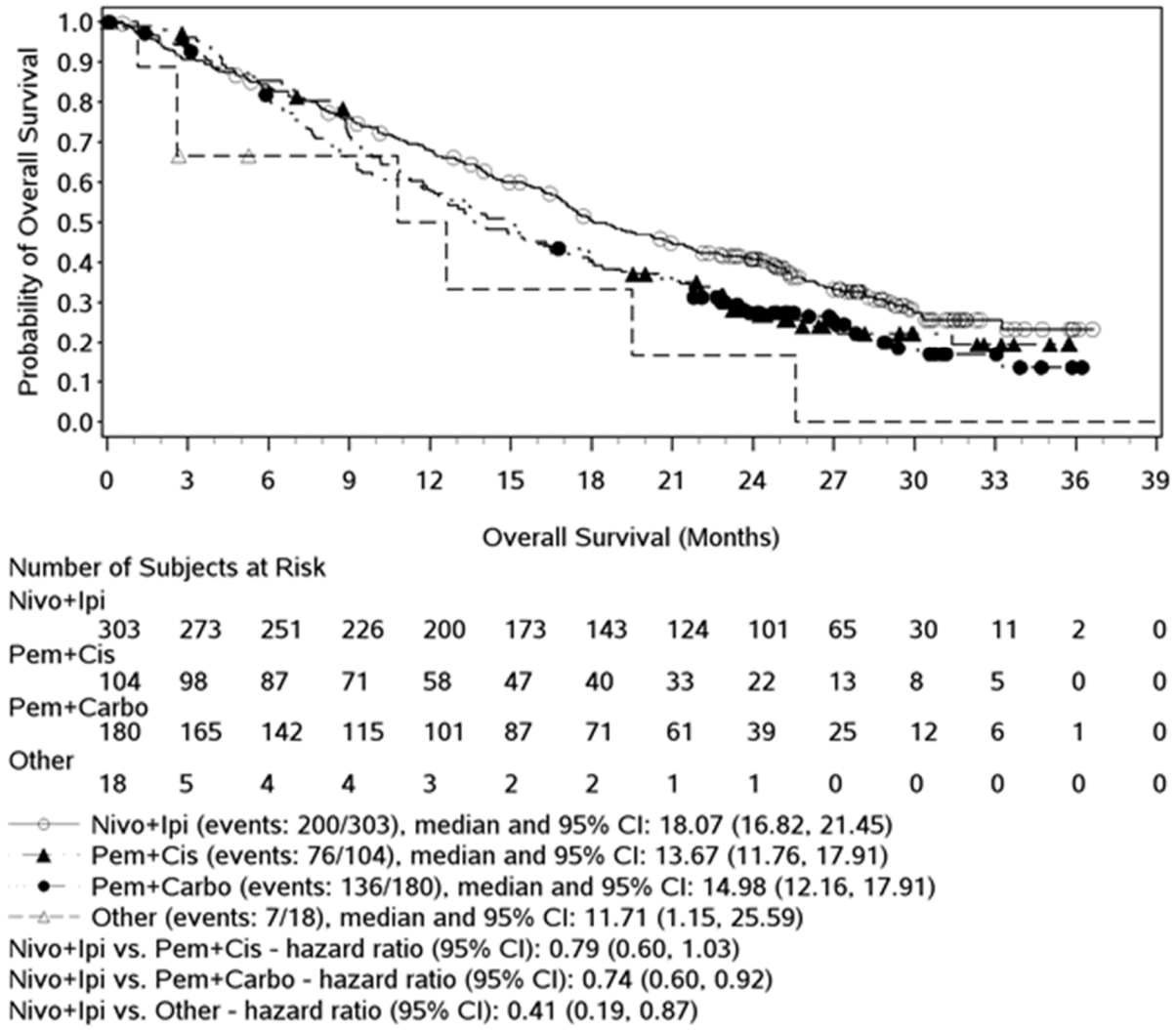
APPENDIX 6 **組織型別 PD-L1 発現レベル別の部分集団解析（743 試験：PD-L1 評価可能被験者集団）**

	Epithelioid		Non-epithelioid	
	PD-L1 <1% Cut	**PD-L1 ≥1% Cut**	**PD-L1 <1% Cut**	**PD-L1 ≥1% Cut**
Subgroup Size (nivo+ipi vs chemo)	47 vs 62	173 vs 162	10 vs 16	59 vs 57
Median OS, mo (nivo+ipi vs chemo)	17.3 vs 18.1	18.0 vs 15.5	15.7 vs 11.8	16.9 vs 7.7
OS Rate at 12 and 24 Mo (nivo+ipi vs chemo)	61.4 vs 70.3 41.3 vs 29.2	71.2 vs 64.2 41.6 vs 34.7	50.0 vs 40.0 25.0 vs 6.7	65.5 vs 29.6 38.5 vs 9.9
OS HR (95% CI)	0.99 (0.63, 1.56)	0.81 (0.63, 1.06)	0.69 (0.28, 1.67)	0.43 (0.28, 0.66)
Median PFS, mo (nivo+ipi vs chemo)	4.2 vs 8.2	6.9 vs 7.7	3.5 vs 8.5	8.6 vs 5.3
PFS HR (95%CI)	1.91 (1.24, 2.94)	0.99 (0.76, 1.28)	1.12 (0.42, 2.95)	0.46 (0.28, 0.74)
ORR, % (nivo+ipi vs chemo)	21.3 vs 41.9	42.2 vs 50.0	20.0 vs 25.0	47.5 vs 28.1
Median DOR[a], mo (nivo+ipi vs chemo)	8.3 vs 7.1	9.3 vs 6.7	10.5 vs 8.3	20.4 vs 4.0

Histology per CRF source.
Program Source:
[redacted]

[a] Analyzed in all confirmed responders with evaluable PD-L1 (83 vs 107 subjects for epithelioid, and 30 vs 20 for non-epithelioid). Subgroup size was as follows: 10 vs 26 subjects for epithelioid and PD-L1 <1% cut; 73 vs 81 subjects for epithelioid and PD-L1 ≥1% cut; 2 vs 4 subjects for non-epithelioid and PD-L1 <1% cut; and 28 vs 16 subjects for non-epithelioid and PD-L1 ≥1% cut.

APPENDIX 7 **Chemo 群のプラチナ製剤別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：ランダム化された被験者集団）**



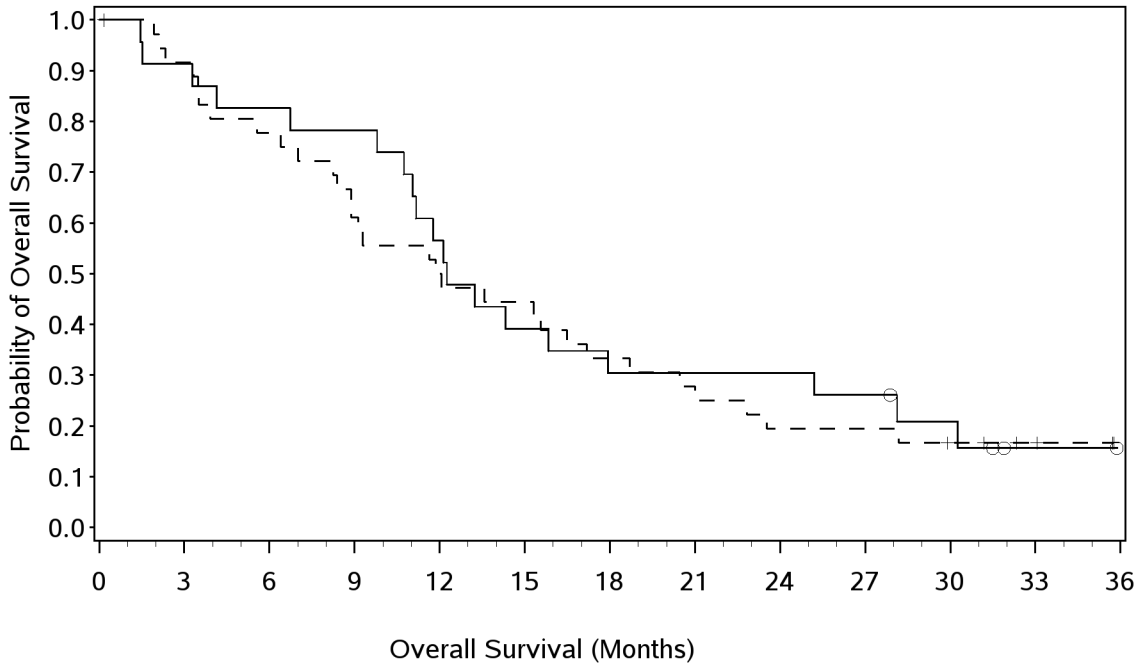
Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazards model
Symbols represent censored observations. Arms as randomized.
Nivo+Ipi: planned Arm A
Pem+Cis: planned Arm B + Cisplatin received at Cycle 1
Pem+Carbo: planned Arm B + Carboplatin received at Cycle 1
Other: planned Arm B randomized but never treated
Abbreviations: carbo - carboplatin; CI - confidence interval; cis - cisplatin; ipi - ipilimumab; nivo - nivolumab; pem - pemetrexed
Program Source:

APPENDIX 8　　全生存率（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）

Overall Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23	Chemotherapy N = 37
6-MONTH	82.6 (60.1, 93.1)	77.8 (60.4, 88.2)
9-MONTH	78.3 (55.4, 90.3)	61.1 (43.3, 74.8)
12-MONTH	56.5 (34.3, 73.8)	50.0 (32.9, 64.9)
18-MONTH	30.4 (13.5, 49.3)	33.3 (18.8, 48.6)
24-MONTH	30.4 (13.5, 49.3)	19.4 (8.6, 33.6)
30-MONTH	N.A.	N.A.
36-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates
N.A: Not Available: minimum follow up not reached.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 5.23.1

APPENDIX 9 **全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）**



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	23	21	19	18	13	9	7	7	7	6	4	1	0
Chemo	37	33	28	22	18	16	12	9	7	7	5	3	0

Nivo + Ipi (events: 19/23), median and 95% CI: 12.25 (10.74, 17.94)
Chemo (events: 30/37), median and 95% CI: 11.96 (8.38, 17.18)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.92 (0.52, 1.63)

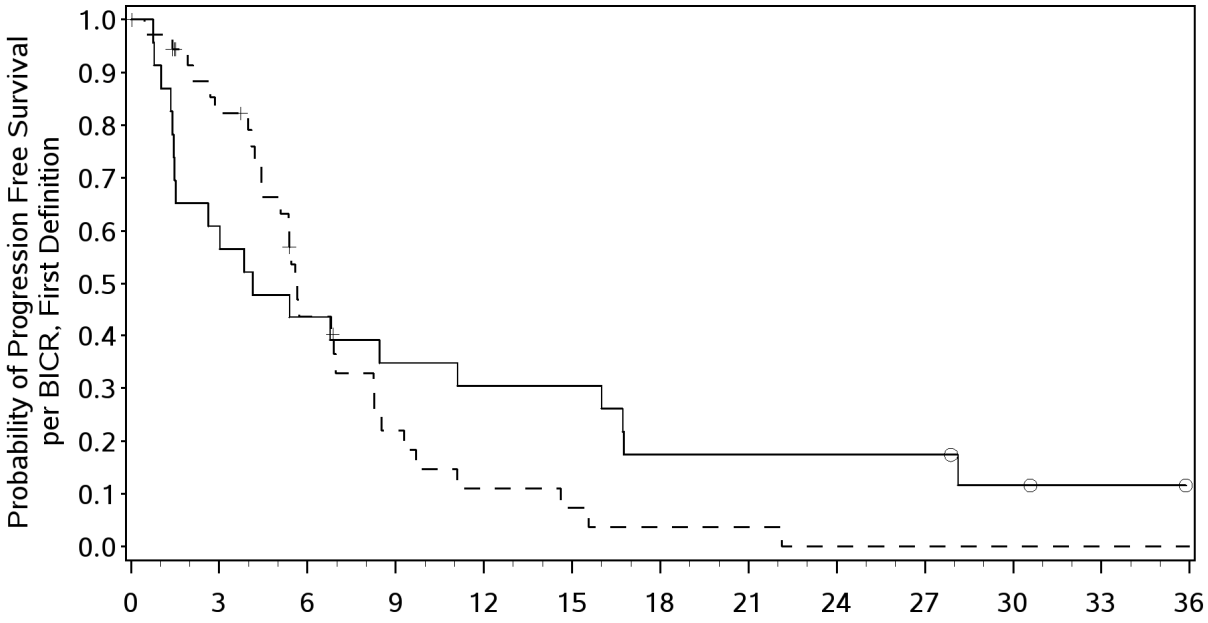
Statistical model for hazard ratio:
Unstratified Cox proportional hazards model.
Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Figure 5.30.1

APPENDIX 10　　無増悪生存率（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）

Progression Free Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23	Chemotherapy N = 37
6-MONTH	43.5 (23.3, 62.1)	43.5 (26.1, 59.8)
9-MONTH	34.8 (16.6, 53.7)	21.9 (9.2, 38.2)
12-MONTH	30.4 (13.5, 49.3)	11.0 (2.8, 25.4)
18-MONTH	17.4 (5.4, 35.0)	3.7 (0.3, 15.7)
24-MONTH	17.4 (5.4, 35.0)	0
30-MONTH	N.A.	N.A.
36-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates
N.A: Not Available: minimum follow up not reached.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 5.23.2

APPENDIX 11 無増悪生存期間（盲検下独立中央判定）の **Kaplan-Meier** 曲線（**743** 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）



Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi	23	14	10	8	7	7	4	4	4	4	2	1	0
Chemo	37	27	13	6	3	2	1	1	0	0	0	0	0

—○— Nivo + Ipi (events: 20/23), median and 95% CI: 4.14 (1.48, 11.10)
– + – Chemo (events: 30/37), median and 95% CI: 5.65 (4.44, 6.97)
Nivo + Ipi vs. Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.74 (0.40, 1.36)

Statistical model for hazard ratio:
Unstratified Cox proportional hazards model.
Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Figure 5.30.2

APPENDIX 12 最良総合効果、奏効率及び病勢制御率（盲検下独立中央判定）（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 23	Chemotherapy N = 37
CONFIRMED BEST OVERALL RESPONSE		
COMPLETE RESPONSE (CR)	0	0
PARTIAL RESPONSE (PR)	11 (47.8)	19 (51.4)
STABLE DISEASE (SD)	4 (17.4)	15 (40.5)
NON-CR/NON-PD	0	0
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	7 (30.4)	2 (5.4)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	1 (4.3)	0
NOT REPORTED	0	1 (2.7)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	11/23 (47.8%)	19/37 (51.4%)
(95% CI)	(26.8, 69.4)	(34.4, 68.1)
DISEASE CONTROL RATE (2)	15/23 (65.2%)	34/37 (91.9%)
(95% CI)	(42.7, 83.6)	(78.1, 98.3)

Per adapted m-RECIST for pleural mesothelioma and RECIST 1.1, confirmation of response required.
(1) Number of (CR+PR)/number of subjects, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Number of (CR + PR + SD+ Non-CR/Non-PD)/number of subjects; confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 5.5.1

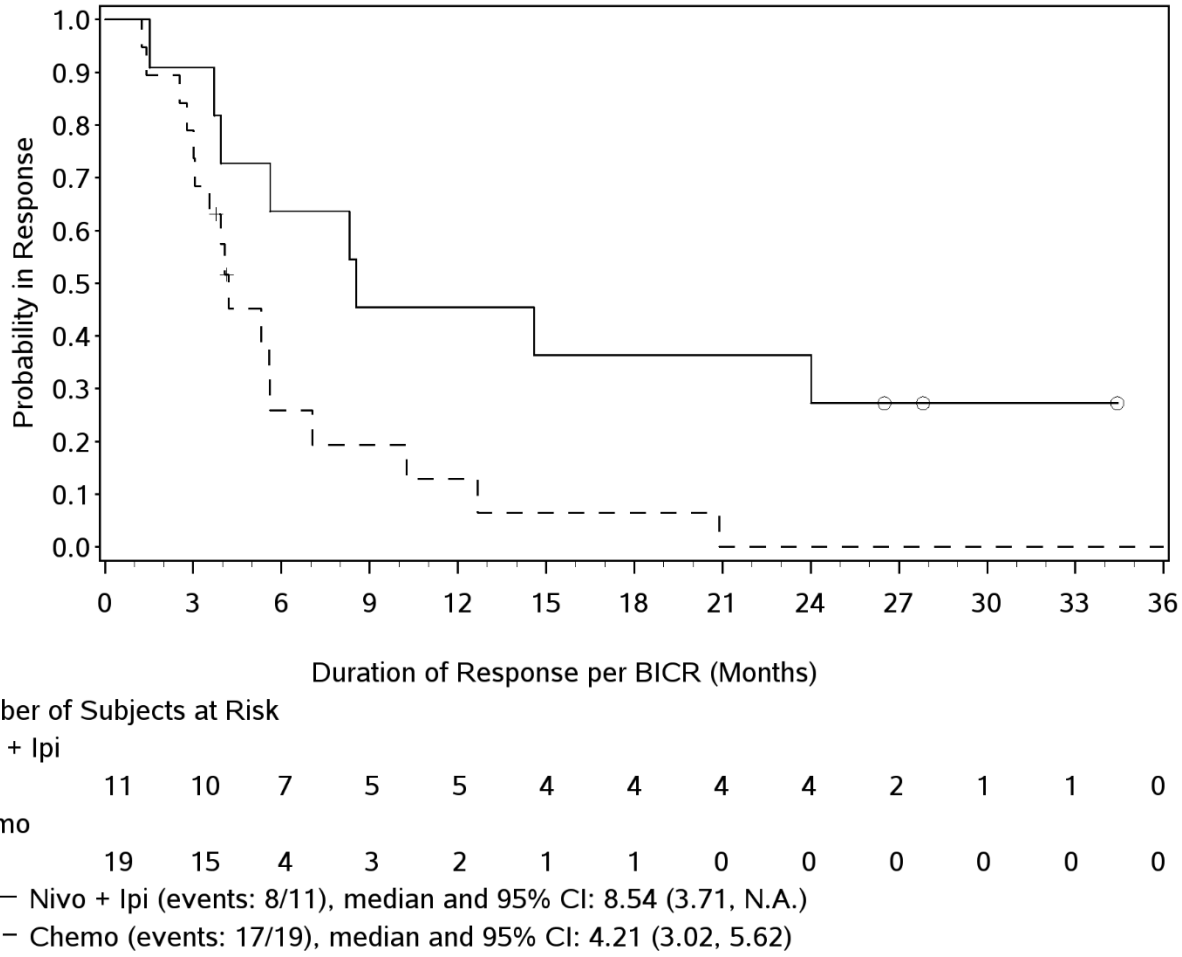
APPENDIX 13　奏効までの期間及び奏効期間（盲検下独立中央判定）（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 11	Chemotherapy N = 19
TIME TO OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
MEAN	2.94	2.62
MEDIAN	2.66	1.61
MIN, MAX	1.4, 8.4	1.2, 9.7
Q1, Q3	1.48, 3.09	1.45, 2.92
STANDARD DEVIATION	2.02	2.02
DURATION OF RESPONSE (MONTHS)		
MIN, MAX (A)	1.5, 34.4+	1.2, 20.9
MEDIAN (95% CI) (B)	8.54 (3.71, N.A.)	4.21 (3.02, 5.62)
N EVENT/N RESP (%)	8/11 (72.7)	17/19 (89.5)
PROPORTION OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (95% CI) (C)		
3 MONTHS	0.91 (0.51, 0.99)	0.79 (0.53, 0.92)
6 MONTHS	0.64 (0.30, 0.85)	0.26 (0.08, 0.48)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.
(C) Based on Kaplan-Meier estimates of duration of response.

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Table 5.10.1

APPENDIX 14 **奏効期間（盲検下独立中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（743 試験：日本人、ランダム化された被験者集団）**



Symbols represent censored observations.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析 Figure 5.13.1

Table of Contents

Table of Contents 1

List Of Tables 4

List Of Appendices 6

用語及び略号一覧 7

1 医薬品への曝露 10

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10

1.1.1 安全性評価データの構成 10

1.1.2 安全性の評価方法 10

1.2 全般的な曝露状況 11

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13

2 有害事象 13

2.1 有害事象の解析 13

2.1.1 比較的よく見られる有害事象 13

2.1.2 死亡 20

2.1.3 その他の重篤な有害事象 22

2.1.4 その他の重要な有害事象 29

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 29

2.1.4.2 休薬又は減量に至った有害事象 34

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41

2.1.5.1 内分泌障害の留意すべき有害事象 47

2.1.5.2 胃腸毒性の留意すべき有害事象 47

2.1.5.3 肝毒性の留意すべき有害事象 47

2.1.5.4 肺毒性の留意すべき有害事象 48

2.1.5.5 腎毒性の留意すべき有害事象 48

2.1.5.6 皮膚毒性の留意すべき有害事象 48

2.1.5.7 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象 49
2.1.6 免疫介在性有害事象 49
2.1.6.1 内分泌障害の IMAE 49
2.1.6.2 下痢／大腸炎の IMAE 50
2.1.6.3 肝炎の IMAE 50
2.1.6.4 肺臓炎の IMAE 50
2.1.6.5 腎炎／腎機能障害の IMAE 51
2.1.6.6 発疹の IMAE 51
2.1.6.7 過敏症の IMAE 51
2.1.7 その他の留意すべき有害事象 51
2.2 個別有害事象の文章による説明 52
3 臨床検査値の評価 52
3.1 血液学的検査 58
3.2 血液生化学的検査 58
3.2.1 肝機能検査 58
3.2.2 腎機能検査 59
3.2.3 甲状腺機能検査 59
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 60
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
5.1 内因性要因・外因性要因 61
5.2 日本人被験者集団 62
5.3 薬物相互作用 70
5.4 妊娠及び授乳時の使用 70
5.5 過量投与 71
5.6 薬物乱用 71
5.7 離脱症状及び反跳現象 71
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 71

6 市販後データ 71
6.1 使用患者数の推計 71
6.2 市販後に報告された有害事象 72
7 付録 73

List Of Tables

Table 1.1.1-1: 国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）の概要 10
Table 1.2-1: 治験薬の曝露及び投与状況（All treated subjects） 12
Table 2.1-1: 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（All treated subjects） 13
Table 2.1.1-1: 発現割合が 5%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects） 16
Table 2.1.1-2: 発現割合が 5%以上の副作用の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 19
Table 2.1.2-1: 死亡理由の内訳（All treated subjects） 21
Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects） 23
Table 2.1.4.1-1: 投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects） 30
Table 2.1.4.2-1: 休薬又は減量に至った有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects） 35
Table 2.1.5-1: 内分泌障害の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（サブカテゴリー及び PT 別、All treated subjects） 42
Table 2.1.5-2: 胃腸毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 43
Table 2.1.5-3: 肝毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 43
Table 2.1.5-4: 肺毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 44
Table 2.1.5-5: 腎毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 44
Table 2.1.5-6: 皮膚毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 45
Table 2.1.5-7: 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects） 46
Table 2.1.7-1: その他の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（All treated subjects） 52

Table 3-1: 臨床検査値の投与開始後の Grade（最悪値）の要約（All treated subjects） 53

Table 3.2.1-1: 肝機能異常の発現頻度（All treated subjects） 59

Table 3.2.3-1: 甲状腺機能異常の発現頻度（All treated subjects） 60

Table 5.1-1: 層別因子別の有害事象の Grade 別発現頻度の要約（All treated subjects） 61

Table 5.2-1: 日本人被験者集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約（All treated subjects） 62

Table 5.2-2: 日本人被験者集団における有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects） 64

List Of Appendices

APPENDIX 1 留意すべき有害事象のカテゴリー及び定義 73

APPENDIX 2 免疫介在性有害事象のカテゴリー及び定義 74

APPENDIX 3 その他の留意すべき有害事象のカテゴリー及び定義 75

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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価データの構成

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（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）の併用療法の安全性は、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に、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の有効性及び安全性を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比較するランダム化オープンラベル国際共同第 3 相試験（CA209743 試験／ONO-4538-48 試験、以下 743 試験）の結果に基づき評価した。本試験の結果は、2020 年 4 月 3 日のデータベースロックによる中間解析データであり、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）であった。743 試験の概要を Table 1.1.1-1 に示す。

Table 1.1.1-1: 国際共同第 3 相試験（CA209743 試験）の概要

試験の種類 試験番号	対象	試験デザイン	用法・用量	安全性解析 対象者数
国際共同 第 3 相試験 CA209743/ ONO-4538-48 （評価資料） M5.3.5.1-1	化学療法未治療の 切除不能な悪性胸膜 中皮腫患者	オープンラベル ランダム化 実薬対照	Nivo＋Ipi 群： Nivo 3 mg/kg Q2W＋Ipi 1 mg/kg、 Q6W、静脈内投与 Chemo 群： Pem 500 mg/m^2＋Cis 75 mg/m^2 又は Carbo AUC 5、Q3W、静脈内投与	Nivo＋Ipi 群： 300 名 Chemo 群： 284 名

AUC = 濃度時間曲線下面積、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、Ipi = イピリムマブ、Nivo = ニボルマブ、Pem = ペメトレキセド、Q2W = 2 週間間隔、Q3W = 3 週間間隔、Q6W = 6 週間間隔

1.1.2 安全性の評価方法

安全性の評価対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された被験者（All treated subjects）とした。安全性の記述統計量は以下の投与群別に示した。

- ニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与とイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与の併用療法群（Nivo＋Ipi 群）
- ペメトレキセド 500 mg/m^2 とシスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン（AUC = 5 mg/mL·min）の併用化学療法群（Chemo 群）

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査及びバイタルサインなどとした。

有害事象は、MedDRA ver 22.1 を用いて PT に読み替え、SOC による分類を行った。有害事象の重症度は、NCI-CTCAE ver 4.0 の Grade 分類に基づき評価した。治験薬との因果関係は、2 段階（1．関連

あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある、2．関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない）で判定した。なお、「合理的な因果関係がある」とは、因果関係を示唆する根拠が存在することを意味する。因果関係が「関連あり」又は不明の場合に副作用とした。

有害事象の集計は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内又は 100 日以内に発現した有害事象を対象に実施した。また、免疫介在性有害事象（IMAE）及びその他の留意すべき有害事象を除き、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現又は増悪した事象を主な解析結果として報告した。IMAE 及びその他の留意すべき有害事象については、治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した事象を解析対象とした。

1.2 全般的な曝露状況

743 試験における治験薬の曝露及び投与状況を Table 1.2-1 に示す。なお、Nivo＋Ipi 群ではニボルマブとイピリムマブ併用療法を最長 2 年間継続することとし、Chemo 群では 21 日間を 1 サイクルとした化学療法を最大 6 サイクル実施することとした。

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。

Table 1.2-1: 治験薬の曝露及び投与状況（All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	
	Nivolumab N = 300	Ipilimumab N = 300
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	16.5 (14.5)	5.4 (4.6)
MEDIAN (MIN - MAX)	12.0 (1 - 55)	4.0 (1 - 19)
Q1, Q3	5.0, 23.5	2.0, 7.0
CUMULATIVE DOSE (UNIT) (A)		
MEAN (SD)	49.12 (43.07)	5.43 (4.67)
MEDIAN (MIN - MAX)	35.93 (2.9 - 165.4)	4.00 (1.0 - 21.0)
Q1, Q3	14.7, 69.7	2.0, 7.3
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	1 (0.3)	4 (1.3)
90% TO < 110%	206 (68.7)	247 (82.3)
70% TO < 90%	77 (25.7)	43 (14.3)
50% TO < 70%	13 (4.3)	6 (2.0)
< 50%	3 (1.0)	0
NOT REPORTED	0	0

	Chemotherapy N = 284		
	Pemetrexed N = 284	Cisplatin N = 104	Carboplatin N = 209
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	5.1 (1.4)	4.3 (1.9)	4.8 (1.6)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 6)	5.0 (1 - 6)	6.0 (1 - 6)
Q1, Q3	4.0, 6.0	3.0, 6.0	4.0, 6.0
CUMULATIVE DOSE (UNIT) (A)			
MEAN (SD)	2403.89 (756.05)	377.07 (319.88)	23.20 (7.95)
MEDIAN (MIN - MAX)	2743.80 (83.8 - 3294.0)	375.56 (71.1 - 2442.4)	25.01 (4.9 - 35.9)
Q1, Q3	1997.3, 2997.6	221.9, 446.6	19.3, 29.7
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	0	8 (7.7)	10 (4.8)
90% TO < 110%	186 (65.5)	73 (70.2)	125 (59.8)
70% TO < 90%	73 (25.7)	20 (19.2)	65 (31.1)
50% TO < 70%	20 (7.0)	3 (2.9)	9 (4.3)
< 50%	4 (1.4)	0	0
NOT REPORTED	1 (0.4)	0	0

(A) Dose units: Nivolumab in mg/kg; Ipilimumab in mg/kg; Paclitaxel, Cisplatin and Pemetrexed in mg/m^2 and Carboplatin in AUC

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284
DURATION OF THERAPY (MONTHS)		
MEAN (MIN, MAX)	7.88 (0.0, 26.2)	3.04 (0.0, 4.7)
MEDIAN	5.55	3.48
Q1, Q3	2.04, 11.35	2.66, 3.70
> 3 MONTHS (%)	202 (67.3)	195 (68.7)
> 6 MONTHS (%)	144 (48.0)	0
> 9 MONTHS (%)	99 (33.0)	0
> 12 MONTHS (%)	71 (23.7)	0

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.4.1, Table S.4.2

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

743 試験でランダム化された被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は【M2.7.3、3.1.2 項】に示す。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

743 試験での有害事象及び副作用の発現頻度の要約を Table 2.1-1 に示す。

Table 2.1-1: 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（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

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

743 試験で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度をそれぞれ Table 2.1.1-1 及び Table 2.1.1-2 に示す。

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［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.18.1 及び M5.3.5.4 US-SCS Appendicies、Table 6.142.1］。

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%

投与群間で発現割合に 10%以上の差が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現割合は Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の順に記載）。

- Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった有害事象：下痢（31.3%、11.3%）、そう痒症（20.7%、1.4%）、咳嗽（21.7%、7.7%）、発熱（18.3%、4.6%）、発疹（20.0%、7.4%）、関節痛（13.3%、1.1%）、呼吸困難（26.0%、14.4%）、甲状腺機能低下症（12.7%、1.1%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった副作用：そう痒症（16.3%、0.4%）、下痢（20.7%、7.4%）、甲状腺機能低下症（10.7%、0%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった有害事象：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%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった副作用：貧血（2.0%、35.9%）、悪心（10.0%、36.6%）、好中球減少症（0.7%、25.0%）、嘔吐（2.7%、14.4%）、便秘（4.0%、14.8%）

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%

投与群間で発現割合に2%以上の差が認められたGrade 3-4の有害事象は以下のとおりであった（発現割合は、Nivo＋Ipi群及びChemo群の順に記載）。

- Nivo＋Ipi群で発現割合が高かったGrade 3-4の有害事象：リパーゼ増加（5.3%、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%）
- Nivo＋Ipi群で発現割合が低かったGrade 3-4の有害事象：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%）

投与群間で発現割合に2%以上の差が認められたGrade 3-4の副作用は、有害事象とほぼ同じであった。

Table 2.1.1-1: 発現割合が 5%以上の有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	299 (99.7)	159 (53.0)	25 (8.3)	277 (97.5)	121 (42.6)	10 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	209 (69.7)	29 (9.7)	0	183 (64.4)	30 (10.6)	0
疲労	86 (28.7)	9 (3.0)	0	77 (27.1)	5 (1.8)	0
発熱	55 (18.3)	4 (1.3)	0	13 (4.6)	2 (0.7)	0
無力症	49 (16.3)	4 (1.3)	0	57 (20.1)	12 (4.2)	0
末梢性浮腫	45 (15.0)	0	0	18 (6.3)	0	0
非心臓性胸痛	40 (13.3)	5 (1.7)	0	14 (4.9)	1 (0.4)	0
胸痛	23 (7.7)	4 (1.3)	0	19 (6.7)	3 (1.1)	0
疼痛	18 (6.0)	0	0	10 (3.5)	2 (0.7)	0
倦怠感	8 (2.7)	2 (0.7)	0	19 (6.7)	0	0
粘膜の炎症	8 (2.7)	0	0	15 (5.3)	2 (0.7)	0
胃腸障害	185 (61.7)	28 (9.3)	0	190 (66.9)	21 (7.4)	0
下痢	94 (31.3)	12 (4.0)	0	32 (11.3)	2 (0.7)	0
悪心	73 (24.3)	2 (0.7)	0	123 (43.3)	7 (2.5)	0
便秘	56 (18.7)	1 (0.3)	0	84 (29.6)	2 (0.7)	0
嘔吐	43 (14.3)	0	0	52 (18.3)	6 (2.1)	0
腹痛	31 (10.3)	2 (0.7)	0	12 (4.2)	2 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	170 (56.7)	27 (9.0)	2 (0.7)	107 (37.7)	17 (6.0)	0
呼吸困難	78 (26.0)	7 (2.3)	0	41 (14.4)	9 (3.2)	0
咳嗽	65 (21.7)	2 (0.7)	0	22 (7.7)	0	0
胸水	19 (6.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.8)	2 (0.7)	0
肺臓炎	17 (5.7)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0
しゃっくり	2 (0.7)	0	0	17 (6.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	154 (51.3)	12 (4.0)	0	64 (22.5)	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
皮膚乾燥	16 (5.3)	0	0	6 (2.1)	0	0
感染症および寄生虫症	129 (43.0)	25 (8.3)	2 (0.7)	71 (25.0)	12 (4.2)	0
上咽頭炎	19 (6.3)	1 (0.3)	0	8 (2.8)	0	0
肺炎	19 (6.3)	8 (2.7)	0	8 (2.8)	5 (1.8)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
代謝および栄養障害	122 (40.7)	22 (7.3)	1 (0.3)	112 (39.4)	21 (7.4)	0
食欲減退	71 (23.7)	3 (1.0)	0	72 (25.4)	4 (1.4)	0
低アルブミン血症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	10 (3.5)	2 (0.7)	0
低ナトリウム血症	17 (5.7)	5 (1.7)	0	12 (4.2)	4 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	117 (39.0)	13 (4.3)	0	39 (13.7)	2 (0.7)	0
関節痛	40 (13.3)	3 (1.0)	0	3 (1.1)	0	0
筋肉痛	24 (8.0)	0	0	6 (2.1)	0	0
背部痛	21 (7.0)	2 (0.7)	0	11 (3.9)	1 (0.4)	0
四肢痛	18 (6.0)	0	0	8 (2.8)	0	0
筋骨格痛	16 (5.3)	2 (0.7)	0	5 (1.8)	0	0
臨床検査	105 (35.0)	32 (10.7)	0	67 (23.6)	9 (3.2)	0
血中クレアチニン増加	27 (9.0)	1 (0.3)	0	16 (5.6)	0	0
リパーゼ増加	27 (9.0)	16 (5.3)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0
アミラーゼ増加	23 (7.7)	9 (3.0)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	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
体重減少	16 (5.3)	0	0	23 (8.1)	1 (0.4)	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
神経系障害	87 (29.0)	15 (5.0)	0	68 (23.9)	2 (0.7)	0
頭痛	23 (7.7)	0	0	11 (3.9)	0	0
浮動性めまい	16 (5.3)	0	0	9 (3.2)	0	0
味覚不全	13 (4.3)	0	0	22 (7.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	62 (20.7)	18 (6.0)	0	167 (58.8)	84 (29.6)	1 (0.4)
貧血	43 (14.3)	8 (2.7)	0	119 (41.9)	39 (13.7)	0
好中球減少症	5 (1.7)	3 (1.0)	0	79 (27.8)	45 (15.8)	0
血小板減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	0	31 (10.9)	11 (3.9)	0
白血球減少症	0	0	0	24 (8.5)	8 (2.8)	0
内分泌障害	57 (19.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	6 (2.1)	0	0
甲状腺機能低下症	38 (12.7)	0	0	3 (1.1)	0	0
精神障害	55 (18.3)	2 (0.7)	0	37 (13.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
不眠症	28 (9.3)	0	0	15 (5.3)	0	0
不安	15 (5.0)	0	0	8 (2.8)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症	49 (16.3)	7 (2.3)	0	11 (3.9)	2 (0.7)	0
注入に伴う反応	25 (8.3)	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	42 (14.0)	12 (4.0)	19 (6.3)	18 (6.3)	5 (1.8)	8 (2.8)
悪性新生物進行	32 (10.7)	9 (3.0)	19 (6.3)	14 (4.9)	5 (1.8)	8 (2.8)
眼障害	30 (10.0)	3 (1.0)	0	45 (15.8)	0	0
流涙増加	0	0	0	19 (6.7)	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.6.3.1

Table 2.1.1-2: 発現割合が 5%以上の副作用の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	240 (80.0)	91 (30.3)	1 (0.3)	233 (82.0)	91 (32.0)	1 (0.4)
下痢	62 (20.7)	10 (3.3)	0	21 (7.4)	2 (0.7)	0
そう痒症	49 (16.3)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0
発疹	43 (14.3)	3 (1.0)	0	15 (5.3)	0	0
疲労	41 (13.7)	3 (1.0)	0	55 (19.4)	5 (1.8)	0
甲状腺機能低下症	32 (10.7)	0	0	0	0	0
悪心	30 (10.0)	1 (0.3)	0	104 (36.6)	7 (2.5)	0
食欲減退	29 (9.7)	2 (0.7)	0	50 (17.6)	2 (0.7)	0
無力症	25 (8.3)	0	0	44 (15.5)	12 (4.2)	0
注入に伴う反応	24 (8.0)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0
関節痛	22 (7.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
リパーゼ増加	20 (6.7)	13 (4.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アミラーゼ増加	17 (5.7)	7 (2.3)	0	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	16 (5.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0
発熱	16 (5.3)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.3)	5 (1.7)	0	2 (0.7)	0	0
筋肉痛	15 (5.0)	0	0	3 (1.1)	0	0
便秘	12 (4.0)	0	0	42 (14.8)	1 (0.4)	0
嘔吐	8 (2.7)	0	0	41 (14.4)	6 (2.1)	0
貧血	6 (2.0)	1 (0.3)	0	102 (35.9)	32 (11.3)	0
味覚不全	3 (1.0)	0	0	19 (6.7)	0	0
好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	71 (25.0)	43 (15.1)	0
血小板減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	26 (9.2)	10 (3.5)	0
白血球減少症	0	0	0	22 (7.7)	8 (2.8)	0

MedDRA Version: 22.1, CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の事象を Nivo＋Ipi 群での発現割合の降順で示した。
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.4.1

2.1.2 死亡

743 試験における死亡理由の内訳を Table 2.1.2-1 に示した。また、治験期間全体で認められた死亡例の一覧を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Appendix 6.3 に示す。発現から 24 時間以内に死亡に至った有害事象のみを Grade 5 として取り扱った。発現から 24 時間経過した後に死亡に至った有害事象は、死亡前の Grade の最悪値を報告した。

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。

Table 2.1.2-1:　　死亡理由の内訳（All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	198 (66.0)	212 (74.6)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	183 (61.0)	199 (70.1)
STUDY DRUG TOXICITY	3 (1.0)	1 (0.4)
UNKNOWN	3 (1.0)	2 (0.7)
OTHER	9 (3.0)	10 (3.5)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	28 (9.3)	14 (4.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	23 (7.7)	10 (3.5)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (0.4)
UNKNOWN	0	0
OTHER	5 (1.7)	3 (1.1)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	55 (18.3)	50 (17.6)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	48 (16.0)	43 (15.1)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (0.7)	1 (0.4)
UNKNOWN	0	0
OTHER	5 (1.7)	6 (2.1)

Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.7

2.1.3 その他の重篤な有害事象

743 試験における重篤な有害事象の発現頻度（SOC 及び PT 別）を Table 2.1.3-1 に示した。また、治験期間全体で認められた重篤な有害事象の一覧を M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Appendix 6.4.1 に示す。

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（M5.3.5.4 US-SCS Appendicies、Table 6.142.2）。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。

投与群間で発現割合に 2%以上の差が認められた重篤な有害事象は以下のとおりであった（発現割合は、Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の順に記載）。

- Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった重篤な有害事象：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%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった重篤な有害事象：なし

Table 2.1.3-1: 重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	164 (54.7)	103 (34.3)	25 (8.3)	72 (25.4)	54 (19.0)	10 (3.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	38 (12.7)	11 (3.7)	19 (6.3)	13 (4.6)	5 (1.8)	8 (2.8)
悪性新生物進行	32 (10.7)	9 (3.0)	19 (6.3)	13 (4.6)	5 (1.8)	8 (2.8)
基底細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0
乳房新生物	1 (0.3)	0	0	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
悪性中皮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
悪性新生物	1 (0.3)	0	0	0	0	0
移行上皮癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (11.7)	17 (5.7)	2 (0.7)	14 (4.9)	12 (4.2)	0
胸水	9 (3.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
肺臓炎	7 (2.3)	2 (0.7)	0	0	0	0
呼吸困難	5 (1.7)	3 (1.0)	0	6 (2.1)	5 (1.8)	0
急性呼吸不全	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胸膜炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺塞栓症	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺水腫	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
誤嚥	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
胸膜痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
気胸	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	30 (10.0)	21 (7.0)	2 (0.7)	12 (4.2)	11 (3.9)	0
肺炎	11 (3.7)	8 (2.7)	0	5 (1.8)	5 (1.8)	0
下気道感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胸膜感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚感染	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
腸管膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
脳炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
感染性胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
上気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.4)	0	0
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胃腸障害	28 (9.3)	18 (6.0)	0	9 (3.2)	6 (2.1)	0
大腸炎	9 (3.0)	7 (2.3)	0	0	0	0
下痢	6 (2.0)	4 (1.3)	0	1 (0.4)	0	0
腹痛	4 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
膵炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
裂肛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.3)	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
食道炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
単径ヘルニア	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
後腹膜血腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
亜イレウス	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
嘔吐	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (8.3)	13 (4.3)	0	13 (4.6)	11 (3.9)	0
発熱	13 (4.3)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
胸痛	4 (1.3)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
非心臓性胸痛	4 (1.3)	4 (1.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
異常高熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
疼痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
活動状態低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経系障害	17 (5.7)	12 (4.0)	0	0	0	0
失神	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
脳血管発作	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
痙攣発作	2 (0.7)	0	0	0	0	0
馬尾症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
認知障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
辺縁系脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
横断性脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心臓障害	14 (4.7)	11 (3.7)	1 (0.3)	5 (1.8)	4 (1.4)	0
心房細動	3 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心不全	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心房血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胸膜心膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大動脈弁疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
肝胆道系障害	14 (4.7)	13 (4.3)	0	0	0	0
肝機能異常	5 (1.7)	5 (1.7)	0	0	0	0
胆嚢炎	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	13 (4.3)	7 (2.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
急性腎障害	7 (2.3)	5 (1.7)	0	1 (0.4)	0	0
腎不全	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
尿閉	2 (0.7)	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (3.3)	6 (2.0)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
注入に伴う反応	7 (2.3)	4 (1.3)	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血管確保合併症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	9 (3.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0
下垂体機能低下症	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0	0
副腎機能不全	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (3.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	7 (2.5)	5 (1.8)	0
高カルシウム血症	3 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
悪液質	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低血糖	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1 (0.4)	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
２型糖尿病	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (2.3)	5 (1.7)	0	15 (5.3)	11 (3.9)	1 (0.4)
貧血	5 (1.7)	3 (1.0)	0	8 (2.8)	5 (1.8)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0
血液毒性	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
汎血球減少症	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.3)	6 (2.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
関節痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
臨床検査	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
過敏性血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮下気腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血管障害	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0	0	0
動脈解離	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
上大静脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
側頭動脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
眼障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
眼球クローヌスミオクローヌス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
網膜剥離	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
精神障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
不眠症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.4)	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.6.7.1

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

743 試験における投与中止に至った有害事象の発現頻度（SOC 及び PT 別）を Table 2.1.4.1-1 に示す。

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［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.142.4］。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。

投与群間で発現割合に 2%以上の差が認められた投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった（発現割合は、Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の順に記載）。

- Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった投与中止に至った有害事象：下痢（2.3%、0%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった投与中止に至った有害事象：貧血（0.3%、3.9%）、無力症（0%、2.1%）

Table 2.1.4.1-1:　投与中止に至った有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	88 (29.3)	59 (19.7)	3 (1.0)	58 (20.4)	28 (9.9)	2 (0.7)
胃腸障害	18 (6.0)	14 (4.7)	0	9 (3.2)	4 (1.4)	0
大腸炎	7 (2.3)	7 (2.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
下痢	7 (2.3)	4 (1.3)	0	0	0	0
膵炎	2 (0.7)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (0.4)	0	0
悪心	0	0	0	5 (1.8)	0	0
亜イレウス	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
嘔吐	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
肝胆道系障害	14 (4.7)	11 (3.7)	0	0	0	0
肝機能異常	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0	0	0
薬物性肝障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
肝炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
免疫性肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (3.3)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺臓炎	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸困難	2 (0.7)	0	0	0	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
腎および尿路障害	7 (2.3)	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0	0
急性腎障害	3 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.7)	3 (1.0)	0	13 (4.6)	7 (2.5)	0
疲労	2 (0.7)	1 (0.3)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
活動状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
無力症	0	0	0	6 (2.1)	5 (1.8)	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.7)	3 (1.0)	0	0	0	0
注入に伴う反応	5 (1.7)	3 (1.0)	0	0	0	0
臨床検査	5 (1.7)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
筋炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
関節痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ミオパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.7)	5 (1.7)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
悪性新生物進行	4 (1.3)	4 (1.3)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
悪性中皮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心臓障害	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
胸膜心膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心停止	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
脳炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)	2 (0.7)	0	22 (7.7)	13 (4.6)	1 (0.4)
貧血	1 (0.3)	0	0	11 (3.9)	5 (1.8)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	0
血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血小板減少症	0	0	0	5 (1.8)	5 (1.8)	0
神経系障害	3 (1.0)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	0	0
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
横断性脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	2 (0.7)	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
視床下部－下垂体障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
側頭動脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (0.4)	0	0
眼障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
白内障	1 (0.3)	0	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
耳および迷路障害	0	0	0	4 (1.4)	0	0
聴力低下	0	0	0	3 (1.1)	0	0
聴器毒性	0	0	0	1 (0.4)	0	0
耳鳴	0	0	0	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
過敏症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	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.6.8.1

2.1.4.2 休薬又は減量に至った有害事象

743 試験における休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度（SOC 及び PT 別）を Table 2.1.4.2-1 に示す。なお、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。

投与群間で発現割合に 2%以上の差が認められた休薬又は減量に至った有害事象は以下のとおりであった（発現割合は、Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の順に記載）。

- Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった休薬又は減量に至った有害事象：下痢（7.0%、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%）
- Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった休薬又は減量に至った有害事象：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%）

Table 2.1.4.2-1: 休薬又は減量に至った有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	157 (52.3)	67 (22.3)	0	118 (41.5)	61 (21.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (14.3)	7 (2.3)	0	19 (6.7)	4 (1.4)	0
発熱	14 (4.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
疲労	12 (4.0)	2 (0.7)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
無力症	11 (3.7)	2 (0.7)	0	10 (3.5)	3 (1.1)	0
末梢性浮腫	4 (1.3)	0	0	0	0	0
倦怠感	3 (1.0)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0
カテーテル留置部位炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.4)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	35 (11.7)	6 (2.0)	0	18 (6.3)	6 (2.1)	0
下痢	21 (7.0)	4 (1.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
悪心	8 (2.7)	1 (0.3)	0	10 (3.5)	3 (1.1)	0
腹痛	4 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
大腸炎	4 (1.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (1.0)	0	0	4 (1.4)	1 (0.4)	0
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
齲歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.3)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
便秘	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血性下痢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
痔出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (9.7)	5 (1.7)	0	4 (1.4)	3 (1.1)	0
肺臓炎	12 (4.0)	0	0	0	0	0
呼吸困難	9 (3.0)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
間質性肺疾患	4 (1.3)	0	0	0	0	0
咳嗽	3 (1.0)	0	0	0	0	0
胸水	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
胸膜炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
胸水症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気胸	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
臨床検査	28 (9.3)	9 (3.0)	0	6 (2.1)	3 (1.1)	0
血中クレアチニン増加	10 (3.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
アミラーゼ増加	7 (2.3)	3 (1.0)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
リパーゼ増加	5 (1.7)	5 (1.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血小板数減少	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	25 (8.3)	5 (1.7)	0	12 (4.2)	5 (1.8)	0
インフルエンザ	5 (1.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
上咽頭炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
胃腸炎	2 (0.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	0
上気道感染	2 (0.7)	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (0.7)	0	0	0	0	0
腸管膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心内膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
気管炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
蓄膿	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
丹毒	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0
胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
細菌性胸膜感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
内分泌障害	19 (6.3)	5 (1.7)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	6 (2.0)	0	0	0	0	0
下垂体機能低下症	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0	0
副腎機能不全	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
下垂体炎	3 (1.0)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (0.7)	0	0	0	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
視床下部－下垂体障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (5.7)	5 (1.7)	0	1 (0.4)	0	0
関節痛	8 (2.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
関節炎	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0	0	0
背部痛	2 (0.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	2 (0.7)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
脊椎痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	16 (5.3)	6 (2.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発疹	6 (2.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
そう痒症	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
過敏性血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮下気腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	15 (5.0)	8 (2.7)	0	6 (2.1)	5 (1.8)	0
食欲減退	7 (2.3)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
低リン酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経系障害	13 (4.3)	4 (1.3)	0	3 (1.1)	0	0
頭痛	2 (0.7)	0	0	0	0	0
痙攣発作	2 (0.7)	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ホルネル症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
辺縁系脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
失神	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
味覚不全	0	0	0	1 (0.4)	0	0
傾眠	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝胆道系障害	10 (3.3)	5 (1.7)	0	0	0	0
肝機能異常	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
免疫性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
腎および尿路障害	8 (2.7)	3 (1.0)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
急性腎障害	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
腎不全	2 (0.7)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
血尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.3)	0	0	0	0	0
尿路痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (2.0)	5 (1.7)	0	93 (32.7)	50 (17.6)	0
貧血	3 (1.0)	2 (0.7)	0	51 (18.0)	25 (8.8)	0
ヘモグロビン血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	44 (15.5)	22 (7.7)	0
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	11 (3.9)	5 (1.8)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
白血球減少症	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
汎血球減少症	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
血管障害	6 (2.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
低血圧	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
動脈解離	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (1.7)	3 (1.0)	0	0	0	0
頻脈	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心房細動	1 (0.3)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.7)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
硬膜下血腫	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
転倒	1 (0.3)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
悪性新生物進行	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
複視	1 (0.3)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
精神障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.3)	0	0	0	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.6.8.3

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

ニボルマブ及びイピリムマブ投与に関連する臨床的に特に注目すべき有害事象を検討するため、留意すべき有害事象を特定し、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性、腎毒性、皮膚毒性、過敏症／Infusion reaction の各カテゴリーにまとめた。各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定義）は APPENDIX 1 に示す。

743 試験で認められた留意すべき有害事象をカテゴリー別に、Table 2.1.5-1（内分泌障害）、Table 2.1.5-2（胃腸毒性）、Table 2.1.5-3（肝毒性）、Table 2.1.5-4（肺毒性）、Table 2.1.5-5（腎毒性）、Table 2.1.5-6（皮膚毒性）及び Table 2.1.5-7（過敏症／Infusion reaction）に示す。

Table 2.1.5-1:　内分泌障害の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（サブカテゴリー及び PT 別、All treated subjects）

Sub Category (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	62 (20.7)	6 (2.0)	0	7 (2.5)	1 (0.4)	0
甲状腺障害	51 (17.0)	0	0	6 (2.1)	0	0
甲状腺機能低下症	38 (12.7)	0	0	3 (1.1)	0	0
甲状腺機能亢進症	12 (4.0)	0	0	2 (0.7)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.7)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
下垂体障害	12 (4.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
下垂体炎	6 (2.0)	0	0	0	0	0
下垂体機能低下症	6 (2.0)	3 (1.0)	0	0	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
副腎障害	6 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
副腎機能不全	6 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
糖尿病	4 (1.3)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
糖尿病	3 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	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: M5.3.5.3-1（743 試験）CSR、Table S.6.9.5

Table 2.1.5-2: 胃腸毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
大腸炎	10 (3.3)	7 (2.3)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.3)	0	0	0	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: M5.3.5.3-1（743 試験）CSR、Table S.6.9.1

Table 2.1.5-3: 肝毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
血中ビリルビン増加	7 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (2.0)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	0	0
薬物性肝障害	3 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	3 (1.0)	0	0	0	0	0
肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	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: M5.3.5.3-1（743 試験）CSR、Table S.6.9.1

Table 2.1.5-4: 肺毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
間質性肺疾患	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
急性呼吸不全	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	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.6.9.1

Table 2.1.5-5: 腎毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
急性腎障害	8 (2.7)	5 (1.7)	0	4 (1.4)	0	0
腎不全	3 (1.0)	0	0	4 (1.4)	2 (0.7)	0
血中尿素増加	2 (0.7)	0	0	0	0	0
尿量減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	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.6.9.1

Table 2.1.5-6: 皮膚毒性の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
紅斑	12 (4.0)	0	0	8 (2.8)	0	0
そう痒性皮疹	9 (3.0)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚炎	5 (1.7)	0	0	4 (1.4)	0	0
蕁麻疹	5 (1.7)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚剥脱	3 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.7)	0	0	0	0	0
湿疹	2 (0.7)	0	0	0	0	0
乾癬	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	2 (0.7)	0	0	0	0	0
水疱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	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.6.9.1

Table 2.1.5-7: 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（PT 別、All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	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
過敏症	11 (3.7)	1 (0.3)	0	5 (1.8)	0	0
輸注関連過敏反応	2 (0.7)	0	0	0	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.6.9.1

2.1.5.1 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには、副腎障害、糖尿病、下垂体障害及び甲状腺障害のサブカテゴリーを設定し、それぞれに関連する事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた内分泌障害の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-1 に示す。

内分泌障害の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 20.7%（62/300 名）及び Chemo 群では 2.5%（7/284 名）に認められた。内分泌障害の留意すべき有害事象のうち最も多く報告されたサブカテゴリーは、甲状腺障害（Nivo＋Ipi 群 17.0%、Chemo 群 2.1%）であった。Nivo＋Ipi 群で多く認められた内分泌障害の留意すべき有害事象は、甲状腺機能低下症（12.7%、1.1%）であった。Grade 3-4 の内分泌障害の留意すべき有害事象は Nivo＋Ipi 群で 2.0%（6 名）及び Chemo 群で 0.4%（1 名）に認められ、Nivo＋Ipi 群での下垂体機能低下症（3 名）を除き、すべての事象は各投与群で 1 名のみの発現であった。Grade 5 の内分泌障害の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.5.2 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、下痢又は大腸炎に関連する、又はこれらを発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-2 に示す。

胃腸毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 32.3%（97/300 名）及び Chemo 群では 12.0%（34/284 名）に認められ、下痢（Nivo＋Ipi 群 31.3%、Chemo 群 11.3%）が多く報告された。Grade 3-4 の胃腸毒性の留意すべき有害事象は、それぞれ 6.0%（18 名）及び 1.1%（3 名）に認められ、下痢（12 名、2 名）が最も多く、次いで大腸炎（7 名、1 名）であった。Grade 5 の胃腸毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.5.3 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、肝炎に関連する、又は肝炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた肝毒性の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-3 に示す。

肝毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 18.0%（54/300 名）及び Chemo 群では 3.2%（9/284 名）に認められた。多く報告された肝毒性の留意すべき有害事象は、ALT 増加（Nivo＋Ipi 群 7.3%、Chemo 群 1.1%）、血中 ALP 増加（5.7%、1.1%）、AST 増加（5.0%、0.4%）であった。Grade 3-4 の肝毒性の留意すべき有害事象は Nivo＋Ipi 群のみで 6.3%（19 名）に認められ、多く報告された事象は ALT 増加（6 名）、AST 増加（5 名）及び免疫性肝炎（3 名）であった。Grade 5 の肝毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.5.4 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、肺臓炎に関連する、又は肺臓炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた肺毒性の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-4 に示す。

肺毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 8.7%（26/300 名）及び Chemo 群では 0.7%（2/284 名）に認められた。Nivo＋Ipi 群で最も多く報告された肺毒性の留意すべき有害事象は、肺臓炎（Nivo＋Ipi 群 5.7%、Chemo 群 0.4%）であった。Grade 3-4 の肺毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群で 2.0%（6 名）及び Chemo 群で 0.4%（1 名）に認められ、肺臓炎（3 名、0 名）、急性呼吸不全（2 名、1 名）、間質性肺疾患（1 名、0 名）が報告された。Grade 5 の肺毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群で 1 名に急性呼吸不全が認められた。

2.1.5.5 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、腎炎に関連する、又は腎毒性を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた腎毒性の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-5 に示す。

腎毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 11.0%（33/300 名）及び Chemo 群では 8.8%（25/284 名）に認められた。Nivo＋Ipi 群で最も多く報告された腎毒性の留意すべき有害事象は、血中クレアチニン増加（Nivo＋Ipi 群 9.0%、Chemo 群 5.6%）であった。Grade 3-4 の腎毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 2.0%（6 名）及び 1.1%（3 名）に認められ、Nivo＋Ipi 群では急性腎障害（5 名）及び血中クレアチニン増加（1 名）が報告された。Grade 5 の腎毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.5.6 皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、発疹に関連する、又は発疹を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象（PT）を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-6 に示す。

皮膚毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 45.3%（136/300 名）及び Chemo 群では 14.8%（42/284 名）に認められた。Nivo＋Ipi 群で多く報告された皮膚毒性の留意すべき有害事象は、そう痒症（Nivo＋Ipi 群 20.7%、Chemo 群 1.4%）及び発疹（20.0%、7.4%）であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 3.7%（11 名）及び 0.4%（1 名）に認められ、Nivo＋Ipi 群ではそう痒症及び発疹（各 3 名）が最も多く報告され、次いで斑状丘疹状皮疹（2 名）であった。Grade 5 の皮膚毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.5.7 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象

過敏症／Infusion reaction に関連する事象（PT）として、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、気管支痙攣、過敏症及び注入に伴う反応を含めた（APPENDIX 1）。743 試験で認められた過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象を Table 2.1.5-7 に示す。

過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群では 12.3%（37/300 名）及び Chemo 群では 2.5%（7/284 名）に認められた。Nivo＋Ipi 群で多く報告された過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は、注入に伴う反応（Nivo＋Ipi 群 8.3%、Chemo 群 0.7%）及び過敏症（3.7%、1.8%）であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の留意すべき有害事象は、Nivo＋Ipi 群のみで 4 名（1.3%）に注入に伴う反応（4 名）及び過敏症（1 名）が認められた。Grade 5 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.1.6 免疫介在性有害事象

留意すべき有害事象を更に特徴付けるため、IMAE の解析を行った。IMAE 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、発疹及び過敏症の各カテゴリーにまとめた。各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（IMAE の定義）は APPENDIX 2 に示す。IMAE は、治療のため免疫調整薬が投与された事象を対象としたが、内分泌障害は通常免疫調整薬の投与なく管理されることが多いため、治療内容にかかわらず解析に含めた。

2.1.6.1 内分泌障害の IMAE

1) 副腎機能不全

副腎機能不全の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 2.3%（7 名）に認められた。いずれの事象も副腎機能不全であった。Grade 3-4 の副腎機能不全の IMAE は 2 名に認められ、Grade 5 の副腎機能不全の IMAE は認められなかった。副腎機能不全の IMAE の発現までの期間の中央値は 26.00 週間であった。副腎機能不全の IMAE の回復が確認された被験者は 3 名であり、回復までの期間は中央値に到達しなかった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.1、Table 6.14.1、Table S.6.15.1］。

2) 下垂体炎

下垂体炎の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 4.0%（12 名）に認められた。Grade 3-4 の下垂体炎の IMAE は 3 名に認められ、報告された事象はすべて下垂体機能低下症であった。Grade 5 の下垂体炎の IMAE は認められなかった。下垂体炎の IMAE の発現までの期間の中央値は 22.79 週間であった。下垂体炎の IMAE の回復が確認された被験者は 3 名であり、回復までの期間は中央値に到達しなかった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.1、Table 6.14.1、Table S.6.15.1］。

3) 甲状腺機能低下症／甲状腺炎

甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE は、Nivo＋Ipi 群では 11.7%（35 名）、Chemo 群では 0.4%（1 名）に認められた。これらの事象はすべて Grade 1-2 であった。Nivo＋Ipi 群の甲状腺機能低下症／甲

状腺炎の IMAE の発現までの期間の中央値は 14.00 週間であった。甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE の回復が確認された被験者は 9 名であり、回復までの期間は中央値に到達しなかった［M5.3.5.3-1（743 試験）CSR、Table 6.13.1、Table 6.14.1、Table S.6.15.1］。

4) 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症の IMAE は、Nivo＋Ipi 群では 3.7%（11 名）、Chemo 群では 0.4%（1 名）に認められた。これらの事象はすべて Grade 1-2 であった。Nivo＋Ipi 群の甲状腺機能亢進症の IMAE の発現までの期間の中央値は 6.14 週間であった。甲状腺機能亢進症の IMAE の回復が確認された被験者は 10 名であり、回復までの期間の中央値は 5.43 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.1、Table 6.14.1、Table S.6.15.1］。

5) 糖尿病

糖尿病の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 0.3%（1 名）に認められた。報告された事象は Grade 3-4 の糖尿病性ケトアシドーシスであった。糖尿病の IMAE の発現までの期間は 56.86 週間で、回復までの期間は 0.71 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.1、Table 6.14.1、Table S.6.15.1］。

2.1.6.2 下痢／大腸炎の IMAE

下痢／大腸炎の IMAE は、Nivo＋Ipi 群では 8.7%（26 名）、Chemo 群では 0.4%（1 名）に認められた。Grade 3-4 の下痢／大腸炎の IMAE は Nivo＋Ipi 群では 12 名に認められ、報告された事象は下痢（6 名）及び大腸炎（7 名）であった。Grade 5 の下痢／大腸炎の IMAE は認められなかった。Nivo＋Ipi 群の下痢／大腸炎の IMAE の発現までの期間の中央値は 26.71 週間であった。下痢／大腸炎の IMAE の回復が確認された被験者は 24 名であり、回復までの期間の中央値は 3.71 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.6.3 肝炎の IMAE

肝炎の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 6.0%（18 名）に認められた。Grade 3-4 の肝炎の IMAE は 14 名に認められ、報告された事象は、ALT 増加（5 名）、AST 増加（3 名）、免疫性肝炎（3 名）、肝炎（3 名）、薬物性肝障害（2 名）、自己免疫性肝炎（1 名）、血中ビリルビン増加（1 名）及び肝毒性（1 名）であった。Grade 5 の肝炎の IMAE は認められなかった。肝炎の IMAE の発現までの期間の中央値は 8.79 週間であった。肝炎の IMAE の回復が確認された被験者は 16 名であり、回復までの期間の中央値は 4.71 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.6.4 肺臓炎の IMAE

肺臓炎の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 6.7%（20 名）に認められた。Grade 3-4 の肺臓炎の IMAE は 6 名に認められ、報告された事象は肺臓炎（13 名）、間質性肺疾患（6 名）及び免疫性肺臓炎（1 名）であった。Grade 5 の肺臓炎の IMAE は認められなかった。肺臓炎の IMAE の発現までの期間の中央値は 10.14 週間であった。肺臓炎の IMAE の回復が確認された被験者は 13 名であり、回復までの期

間の中央値は 17.14 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.6.5 腎炎／腎機能障害の IMAE

腎炎／腎機能障害の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 2.7%（8 名）に認められた。Grade 3-4 の腎炎／腎機能障害の IMAE は 5 名に認められ、報告された事象はすべて急性腎障害（5 名）であった。Grade 5 の腎炎／腎機能障害の IMAE は認められなかった。腎炎／腎機能障害の IMAE の発現までの期間の中央値は 18.50 週間であった。腎炎／腎機能障害の IMAE の回復が確認された被験者は 4 名であり、回復までの期間は中央値に到達しなかった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.6.6 発疹の IMAE

発疹の IMAE は、Nivo＋Ipi 群では 13.0%（39 名）、Chemo 群では 1.1%（3 名）に認められた。Grade 3-4 の発疹の IMAE は Nivo＋Ipi 群の 8 名に認められ、報告された事象は発疹（4 名）、斑状丘疹状皮疹（1 名）、紅斑性皮疹（1 名）、ざ瘡様皮膚炎（1 名）及び中毒性皮疹（1 名）であった。Grade 5 の発疹の IMAE は認められなかった。Nivo＋Ipi 群の発疹の IMAE の発現までの期間の中央値は 11.00 週間であった。発疹の IMAE の回復が確認された Nivo＋Ipi 群の被験者は 24 名であり、回復までの期間は 17.00 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.6.7 過敏症の IMAE

過敏症の IMAE は、Nivo＋Ipi 群のみで 1.7%（5 名）に認められた。Grade 3-4 の過敏症の IMAE は 1 名に注入に伴う反応が認められた。Grade 5 の過敏症の IMAE は認められなかった。過敏症の IMAE の発現までの期間の中央値は 2.14 週間であった。過敏症の IMAE の回復が確認された被験者は 5 名であり、回復までの期間は 0.14 週間であった［M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table 6.13.4、Table S.6.15.2、Table 6.14.2］。

2.1.7 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［その他の留意すべき有害事象のカテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧は APPENDIX 3 参照］。

その他の留意すべき有害事象（治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した、免疫調節薬にかかわらない事象）のカテゴリー及び PT 別の発現頻度を Table 2.1.7-1 に示した。

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。

Table 2.1.7-1: その他の留意すべき有害事象の Grade 別発現頻度（All treated subjects）

Category	Nivolumab + Ipilimumab N = 300			Chemotherapy N = 284		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
筋無力症候群	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
膵炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
膵炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脳炎	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
辺縁系脳炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
脳炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
筋炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
筋炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0

MedDRA Version: 22.1, CTC Version 4.0
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.17.1

2.2 個別有害事象の文章による説明

743 試験で原疾患以外の理由により死亡した被験者、及び重篤な副作用を発現した被験者の詳細は、M5.3.5.1-1（743 試験）CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

743 試験における血液学的検査及び血液生化学的検査（肝及び腎機能、その他）の投与開始後の Grade（最悪値）の要約を Table 3-1 に示す。

Table 3-1: **臨床検査値の投与開始後の Grade（最悪値）の要約（All treated subjects）**

Lab Test Group Lab Test Description Toxicity Grade (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
HEMATOLOGY I			
HEMOGLOBIN (A)	N = 297	N = 276	N = 573
GRADE 0	75 (25.3)	18 (6.5)	93 (16.2)
GRADE 1	167 (56.2)	113 (40.9)	280 (48.9)
GRADE 2	48 (16.2)	105 (38.0)	153 (26.7)
GRADE 3	7 (2.4)	40 (14.5)	47 (8.2)
NOT REPORTED	3	8	11
PLATELET COUNT	N = 297	N = 277	N = 574
GRADE 0	271 (91.2)	221 (79.8)	492 (85.7)
GRADE 1	21 (7.1)	34 (12.3)	55 (9.6)
GRADE 2	2 (0.7)	9 (3.2)	11 (1.9)
GRADE 3	1 (0.3)	5 (1.8)	6 (1.0)
GRADE 4	2 (0.7)	8 (2.9)	10 (1.7)
NOT REPORTED	3	7	10
HEMATOLOGY II			
LEUKOCYTES	N = 297	N = 278	N = 575
GRADE 0	271 (91.2)	136 (48.9)	407 (70.8)
GRADE 1	19 (6.4)	66 (23.7)	85 (14.8)
GRADE 2	4 (1.3)	56 (20.1)	60 (10.4)
GRADE 3	2 (0.7)	13 (4.7)	15 (2.6)
GRADE 4	1 (0.3)	7 (2.5)	8 (1.4)
NOT REPORTED	3	6	9
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	N = 297	N = 276	N = 573
GRADE 0	116 (39.1)	70 (25.4)	186 (32.5)
GRADE 1	94 (31.6)	89 (32.2)	183 (31.9)
GRADE 2	60 (20.2)	77 (27.9)	137 (23.9)
GRADE 3	24 (8.1)	37 (13.4)	61 (10.6)
GRADE 4	3 (1.0)	3 (1.1)	6 (1.0)
NOT REPORTED	3	8	11
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	N = 298	N = 276	N = 574
GRADE 0	281 (94.3)	145 (52.5)	426 (74.2)
GRADE 1	10 (3.4)	59 (21.4)	69 (12.0)
GRADE 2	3 (1.0)	38 (13.8)	41 (7.1)
GRADE 3	2 (0.7)	22 (8.0)	24 (4.2)
GRADE 4	2 (0.7)	12 (4.3)	14 (2.4)
NOT REPORTED	2	8	10

Lab Test Group Lab Test Description Toxicity Grade (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
LIVER AND KIDNEY FUNCTION			
ALKALINE PHOSPHATASE	N = 295	N = 275	N = 570
GRADE 0	160 (54.2)	192 (69.8)	352 (61.8)
GRADE 1	109 (36.9)	80 (29.1)	189 (33.2)
GRADE 2	16 (5.4)	3 (1.1)	19 (3.3)
GRADE 3	10 (3.4)	0	10 (1.8)
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	5	9	14
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	N = 295	N = 275	N = 570
GRADE 0	174 (59.0)	221 (80.4)	395 (69.3)
GRADE 1	95 (32.2)	52 (18.9)	147 (25.8)
GRADE 2	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
GRADE 3	18 (6.1)	0	18 (3.2)
GRADE 4	3 (1.0)	0	3 (0.5)
NOT REPORTED	5	9	14
ALANINE AMINOTRANSFERASE	N = 295	N = 275	N = 570
GRADE 0	176 (59.7)	226 (82.2)	402 (70.5)
GRADE 1	87 (29.5)	42 (15.3)	129 (22.6)
GRADE 2	11 (3.7)	6 (2.2)	17 (3.0)
GRADE 3	15 (5.1)	1 (0.4)	16 (2.8)
GRADE 4	6 (2.0)	0	6 (1.1)
NOT REPORTED	5	9	14
BILIRUBIN, TOTAL	N = 295	N = 275	N = 570
GRADE 0	264 (89.5)	272 (98.9)	536 (94.0)
GRADE 1	17 (5.8)	3 (1.1)	20 (3.5)
GRADE 2	9 (3.1)	0	9 (1.6)
GRADE 3	5 (1.7)	0	5 (0.9)
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	5	9	14
CREATININE	N = 295	N = 277	N = 572
GRADE 0	227 (76.9)	216 (78.0)	443 (77.4)
GRADE 1	50 (16.9)	55 (19.9)	105 (18.4)
GRADE 2	17 (5.8)	5 (1.8)	22 (3.8)
GRADE 3	0	1 (0.4)	1 (0.2)
GRADE 4	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT REPORTED	5	7	12

Lab Test Group Lab Test Description Toxicity Grade (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
OTHER CHEMISTRY TESTING			
AMYLASE, TOTAL	N = 267	N = 246	N = 513
GRADE 0	189 (70.8)	207 (84.1)	396 (77.2)
GRADE 1	47 (17.6)	25 (10.2)	72 (14.0)
GRADE 2	17 (6.4)	11 (4.5)	28 (5.5)
GRADE 3	12 (4.5)	3 (1.2)	15 (2.9)
GRADE 4	2 (0.7)	0	2 (0.4)
NOT REPORTED	33	38	71
LIPASE, TOTAL	N = 287	N = 264	N = 551
GRADE 0	185 (64.5)	238 (90.2)	423 (76.8)
GRADE 1	41 (14.3)	16 (6.1)	57 (10.3)
GRADE 2	24 (8.4)	8 (3.0)	32 (5.8)
GRADE 3	24 (8.4)	2 (0.8)	26 (4.7)
GRADE 4	13 (4.5)	0	13 (2.4)
NOT REPORTED	13	20	33
HYPERNATREMIA	N = 296	N = 276	N = 572
GRADE 0	271 (91.6)	266 (96.4)	537 (93.9)
GRADE 1	23 (7.8)	9 (3.3)	32 (5.6)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
GRADE 4	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT REPORTED	4	8	12
HYPONATREMIA	N = 296	N = 276	N = 572
GRADE 0	179 (60.5)	189 (68.5)	368 (64.3)
GRADE 1	89 (30.1)	78 (28.3)	167 (29.2)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	26 (8.8)	9 (3.3)	35 (6.1)
GRADE 4	2 (0.7)	0	2 (0.3)
NOT REPORTED	4	8	12
HYPERKALEMIA	N = 296	N = 275	N = 571
GRADE 0	195 (65.9)	218 (79.3)	413 (72.3)
GRADE 1	68 (23.0)	51 (18.5)	119 (20.8)
GRADE 2	21 (7.1)	4 (1.5)	25 (4.4)
GRADE 3	7 (2.4)	2 (0.7)	9 (1.6)
GRADE 4	5 (1.7)	0	5 (0.9)
NOT REPORTED	4	9	13

Lab Test Group Lab Test Description Toxicity Grade (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
HYPOKALEMIA	N = 296	N = 275	N = 571
GRADE 0	266 (89.9)	259 (94.2)	525 (91.9)
GRADE 1	24 (8.1)	12 (4.4)	36 (6.3)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (1.2)
GRADE 4	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
NOT REPORTED	4	9	13
HYPERCALCEMIA	N = 290	N = 272	N = 562
GRADE 0	254 (87.6)	256 (94.1)	510 (90.7)
GRADE 1	32 (11.0)	15 (5.5)	47 (8.4)
GRADE 2	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (0.7)
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT REPORTED	10	12	22
HYPOCALCEMIA	N = 290	N = 272	N = 562
GRADE 0	198 (68.3)	219 (80.5)	417 (74.2)
GRADE 1	77 (26.6)	43 (15.8)	120 (21.4)
GRADE 2	14 (4.8)	10 (3.7)	24 (4.3)
GRADE 3	1 (0.3)	0	1 (0.2)
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	10	12	22
HYPERMAGNESEMIA	N = 290	N = 273	N = 563
GRADE 0	275 (94.8)	267 (97.8)	542 (96.3)
GRADE 1	15 (5.2)	6 (2.2)	21 (3.7)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	10	11	21
HYPOMAGNESEMIA	N = 290	N = 273	N = 563
GRADE 0	224 (77.2)	177 (64.8)	401 (71.2)
GRADE 1	60 (20.7)	84 (30.8)	144 (25.6)
GRADE 2	6 (2.1)	9 (3.3)	15 (2.7)
GRADE 3	0	3 (1.1)	3 (0.5)
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	10	11	21

Lab Test Group Lab Test Description Toxicity Grade (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
HYPERGLYCEMIA	N = 160	N = 112	N = 272
GRADE 0	48 (30.0)	45 (40.2)	93 (34.2)
GRADE 1	86 (53.8)	51 (45.5)	137 (50.4)
GRADE 2	23 (14.4)	13 (11.6)	36 (13.2)
GRADE 3	2 (1.3)	3 (2.7)	5 (1.8)
GRADE 4	1 (0.6)	0	1 (0.4)
NOT REPORTED	140	172	312
HYPOGLYCEMIA	N = 162	N = 112	N = 274
GRADE 0	144 (88.9)	109 (97.3)	253 (92.3)
GRADE 1	13 (8.0)	3 (2.7)	16 (5.8)
GRADE 2	5 (3.1)	0	5 (1.8)
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	138	172	310

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Percentages are based on subjects with on-treatment laboratory results and CTC grade criteria available.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.7.1.2

3.1 血液学的検査

743 試験における血液学的検査の投与開始後の Grade（最悪値）の要約を Table 3-1 に示す。

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。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 肝機能検査

743 試験における肝機能検査の投与開始後の Grade（最悪値）の要約を Table 3-1 に示す。また、肝機能異常の発現頻度を Table 3.2.1-1 に示す。

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。

Table 3.2.1-1: 肝機能異常の発現頻度（All treated subjects）

Abnormality (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 300	Chemotherapy N = 284	Total N = 584
	N = 295	N = 275	N = 570
ALT OR AST > 3XULN	34 (11.5)	8 (2.9)	42 (7.4)
ALT OR AST > 5XULN	24 (8.1)	1 (0.4)	25 (4.4)
ALT OR AST > 10XULN	15 (5.1)	0	15 (2.6)
ALT OR AST > 20XULN	7 (2.4)	0	7 (1.2)
	N = 295	N = 275	N = 570
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	7 (2.4)	0	7 (1.2)
	N = 295	N = 275	N = 570
ALP > 1.5XULN	65 (22.0)	25 (9.1)	90 (15.8)
	N = 295	N = 275	N = 570
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 1.5XULN WITHIN ONE DAY	6 (2.0)	0	6 (1.1)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 1.5XULN WITHIN 30 DAYS	7 (2.4)	0	7 (1.2)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	3 (1.0)	0	3 (0.5)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	4 (1.4)	0	4 (0.7)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Denominator corresponds to subjects with at least one on-treatment measurement of the corresponding laboratory parameter
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.7.3.4

3.2.2 腎機能検査

743 試験におけるクレアチニンの投与開始後の Grade（最悪値）の要約を Table 3-1 に示す。

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。

3.2.3 甲状腺機能検査

743 試験における甲状腺機能異常の発現頻度を Table 3.2.3-1 に示す。

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。

Table 3.2.3-1:　　甲状腺機能異常の発現頻度（All treated subjects）

Abnormality (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 276	Chemotherapy N = 255	Total N = 531
TSH > ULN	95 (34.4)	33 (12.9)	128 (24.1)
TSH > ULN			
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	73 (26.4)	19 (7.5)	92 (17.3)
TSH > ULN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	47 (17.0)	4 (1.6)	51 (9.6)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	39 (14.1)	22 (8.6)	61 (11.5)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	9 (3.3)	7 (2.7)	16 (3.0)
TSH < LLN	61 (22.1)	12 (4.7)	73 (13.7)
TSH < LLN			
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	56 (20.3)	5 (2.0)	61 (11.5)
TSH < LLN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	32 (11.6)	2 (0.8)	34 (6.4)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	24 (8.7)	8 (3.1)	32 (6.0)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	5 (1.8)	2 (0.8)	7 (1.3)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.
Source: M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.7.3.3

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

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した。これらの観察項目の結果について、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 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 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因・外因性要因

743 試験での年齢、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の要約を、それぞれ Table 5.1-1 に示す。年齢、性別、地域及び人種を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度を SOC 及び PT 別に M5.3.5.1-1（743 試験）CSR、Table S.6.6.1～Table S.6.6.8 に示す。

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。

Table 5.1-1: 層別因子別の有害事象の Grade 別発現頻度の要約（All treated subjects）

	Nivolumab + Ipilimumab				Chemotherapy			
Category	**N**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**	**N**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**
年齢								
65 歳未満	71	71(100.0)	31(43.7)	7(9.9)	87	85(97.7)	28(32.2)	5(5.7)
65 歳以上 75 歳未満	151	150(99.3)	78(51.7)	13(8.6)	123	120(97.6)	54(43.9)	2(1.6)
75 歳以上 85 歳未満	75	75(100.0)	47(62.7)	5(6.7)	71	69(97.2)	36(50.7)	3(4.2)
85 歳以上	3	3(100.0)	3(100.0)	0	3	3(100.0)	3(100.0)	0
75 歳以上	78	78(100.0)	50(64.1)	5(6.4)	74	72(97.3)	39(52.7)	3(4.1)
65 歳以上	229	228(99.6)	128(55.9)	18(7.9)	197	192(97.5)	93(47.2)	5(2.5)
性別								
男性	232	232(100.0)	124(53.4)	22(9.5)	221	216(97.7)	94(42.5)	7(3.2)
女性	68	67(98.5)	35(51.5)	3(4.4)	63	61(96.8)	27(42.9)	3(4.8)
地域								
北米	32	32(100.0)	19(59.4)	0	25	25(100.0)	9(36.0)	2(8.0)
アジア	26	26(100.0)	15(57.7)	2(7.7)	38	38(100.0)	20(52.6)	1(2.6)
欧州	175	174(99.4)	92(52.6)	14(8.0)	164	160(97.6)	69(42.1)	5(3.0)
その他	67	67(100.0)	33(49.3)	9(13.4)	57	54(94.7)	23(40.4)	2(3.5)
人種								
白人	263	262(99.6)	140(53.2)	22(8.4)	233	226(97.0)	94(40.3)	8(3.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2	2(100.0)	1(50.0)	1(50.0)	4	4(100.0)	2(50.0)	0
アジア人	26	26(100.0)	15(57.7)	2(7.7)	38	38(100.0)	20(52.6)	1(2.6)
その他	9	9(100.0)	3(33.3)	0	9	9(100.0)	5(55.6)	1(11.1)

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.6.6.1、Table S.6.6.2、Table S.6.6.3、Table S.6.6.4

5.2 日本人被験者集団

743 試験において、人種が日本人で、国内で組み入れられた被験者を日本人被験者集団と定義した。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［M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析、Table 4.61.1］。

743 試験の日本人被験者集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約を Table 5.2-1 に示す。

Table 5.2-1: 日本人被験者集団における有害事象及び副作用の発現頻度の要約（All treated subjects）

項目	Nivolumab + Ipilimumab N = 23	Chemotherapy N = 36
有害事象*	23 (100.0)	36 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	13 (56.5)	20 (55.6)
Grade 5 の有害事象	2 (8.7)	1 (2.8)
重篤な有害事象	17 (73.9)	8 (22.2)
投与中止に至った有害事象	10 (43.5)	10 (27.8)
休薬又は減量に至った有害事象	13 (56.5)	14 (38.9)
副作用*	22 (95.7)	36 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	12 (52.2)	15 (41.7)
Grade 5 の副作用	0	0
重篤な副作用	12 (52.2)	1 (2.8)
投与中止に至った副作用	9 (39.1)	8 (22.2)
休薬又は減量に至った副作用	12 (52.2)	11 (30.6)
死亡	19 (82.6)	30 (83.3)
最終投与後 30 日以内の死亡	3 (13.0)	2 (5.6)
治験薬の毒性による死亡	0	0

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）日本人被験者集団解析、Table 6.1.30.1, Table 6.1.30.2, Table 6.15.1, Table 6.3.1.2.1, Table 6.3.1.2.2, Table 6.4.2.1, Table 6.4.2.2, Table 6.4.2.3, Table 6.4.2.4

743 試験の日本人被験者集団における有害事象の Grade 別発現頻度を SOC 及び PT 別に Table 5.2-2 に示す。また、日本人被験者集団での副作用の Grade 別発現頻度を SOC 及び PT 別に、M5.3.5.1-1（743

試験）日本人被験者集団解析、Table 6.1.30.2 に示す。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の発現頻度を SOC 及び PT 別に、M5.3.5.1-1（743 試験）日本人被験者集団解析、Table 6.3.1.2.1、Table 6.3.1.2.2、Table 6.4.2.1、Table 6.4.2.2、Table 6.4.2.3、Table 6.4.2.4 に示す。

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。

全被験者に比べて日本人被験者集団での発現割合に 20%以上の差が認められた有害事象及び副作用は、以下のとおりであった（発現割合は全被験者及び日本人被験者集団の順に記載）。

- 日本人被験者集団の Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった有害事象：肝機能異常（3.7%、39.1%）、発熱（18.3%、43.5%）、食欲減退（23.7%、47.8%）、発疹（20.0%、43.5%）
- 日本人被験者集団の Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった有害事象：疲労（28.7%、8.7%）
- 日本人被験者集団の Nivo＋Ipi 群で発現割合が高かった副作用：肝機能異常（3.0%、34.8%）、発熱（5.3%、26.1%）
- 日本人被験者集団の Nivo＋Ipi 群で発現割合が低かった副作用：なし

Table 5.2-2: 日本人被験者集団における有害事象の Grade 別発現頻度（SOC 及び PT 別、All treated subjects）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	23 (100.0)	13 (56.5)	2 (8.7)	36 (100.0)	20 (55.6)	1 (2.8)
胃腸障害	16 (69.6)	3 (13.0)	0	30 (83.3)	1 (2.8)	0
下痢	9 (39.1)	0	0	0	0	0
悪心	8 (34.8)	0	0	14 (38.9)	0	0
便秘	5 (21.7)	0	0	21 (58.3)	1 (2.8)	0
嘔吐	4 (17.4)	0	0	5 (13.9)	0	0
上腹部痛	2 (8.7)	0	0	2 (5.6)	0	0
大腸炎	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	0
腸炎	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	0
口内炎	2 (8.7)	0	0	6 (16.7)	0	0
腹部不快感	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
腹部膨満	1 (4.3)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
びらん性胃炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
イレウス	1 (4.3)	0	0	0	0	0
膵炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (2.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	16 (69.6)	1 (4.3)	0	4 (11.1)	0	0
発疹	10 (43.5)	0	0	2 (5.6)	0	0
そう痒症	4 (17.4)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (13.0)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (8.7)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (8.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (8.7)	0	0	1 (2.8)	0	0
脱毛症	1 (4.3)	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (4.3)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (4.3)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (4.3)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (4.3)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (4.3)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (2.8)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
代謝および栄養障害	15 (65.2)	4 (17.4)	0	23 (63.9)	4 (11.1)	0
食欲減退	11 (47.8)	1 (4.3)	0	19 (52.8)	3 (8.3)	0
低アルブミン血症	3 (13.0)	0	0	2 (5.6)	0	0
低カリウム血症	3 (13.0)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	0	0
脱水	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	0	0
高カリウム血症	2 (8.7)	1 (4.3)	0	3 (8.3)	0	0
糖尿病	1 (4.3)	0	0	0	0	0
耐糖能障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0
低血糖	1 (4.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	5 (13.9)	1 (2.8)	0
低リン酸血症	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (2.8)	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (2.8)	0	0
低クロール血症	0	0	0	1 (2.8)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (2.8)	0	0
２型糖尿病	0	0	0	1 (2.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (56.5)	0	0	21 (58.3)	1 (2.8)	0
発熱	10 (43.5)	0	0	5 (13.9)	0	0
疲労	2 (8.7)	0	0	4 (11.1)	0	0
末梢性浮腫	2 (8.7)	0	0	2 (5.6)	0	0
全身性浮腫	1 (4.3)	0	0	2 (5.6)	0	0
倦怠感	1 (4.3)	0	0	11 (30.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0
疼痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (2.8)	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (2.8)	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (2.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (52.2)	2 (8.7)	0	20 (55.6)	3 (8.3)	0
咳嗽	3 (13.0)	0	0	2 (5.6)	0	0
呼吸困難	2 (8.7)	0	0	2 (5.6)	0	0
肺臓炎	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	0
誤嚥	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
慢性気管支炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
しゃっくり	1 (4.3)	0	0	11 (30.6)	0	0
低酸素症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	3 (8.3)	2 (5.6)	0
間質性肺疾患	1 (4.3)	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (4.3)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
鼻出血	0	0	0	4 (11.1)	0	0
喀血	0	0	0	1 (2.8)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (2.8)	0	0
胸水	0	0	0	1 (2.8)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
感染症および寄生虫症	10 (43.5)	0	0	12 (33.3)	2 (5.6)	0
上咽頭炎	4 (17.4)	0	0	6 (16.7)	0	0
結膜炎	2 (8.7)	0	0	0	0	0
肺炎	2 (8.7)	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0
皮膚真菌感染	1 (4.3)	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (4.3)	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.3)	0	0	2 (5.6)	0	0
上気道感染	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (2.8)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (2.8)	0	0
肝胆道系障害	9 (39.1)	5 (21.7)	0	4 (11.1)	0	0
肝機能異常	9 (39.1)	5 (21.7)	0	2 (5.6)	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	1 (2.8)	0	0
肝不全	0	0	0	1 (2.8)	0	0
臨床検査	9 (39.1)	3 (13.0)	0	13 (36.1)	4 (11.1)	0
アミラーゼ増加	3 (13.0)	2 (8.7)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	0
血中クレアチニン増加	3 (13.0)	0	0	2 (5.6)	0	0
リパーゼ増加	3 (13.0)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
血小板数減少	3 (13.0)	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)	0
血中尿素増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
リンパ球数減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.8)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	2 (5.6)	0	0
好中球数減少	0	0	0	3 (8.3)	0	0
尿量減少	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
体重減少	0	0	0	4 (11.1)	0	0
体重増加	0	0	0	2 (5.6)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
白血球数減少	0	0	0	3 (8.3)	0	0
内分泌障害	7 (30.4)	3 (13.0)	0	0	0	0
下垂体機能低下症	5 (21.7)	3 (13.0)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (8.7)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (8.7)	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (4.3)	0	0	0	0	0
クッシング様症状	1 (4.3)	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	7 (30.4)	1 (4.3)	0	8 (22.2)	0	0
味覚不全	4 (17.4)	0	0	3 (8.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (8.7)	0	0	1 (2.8)	0	0
健忘	1 (4.3)	0	0	0	0	0
てんかん重積状態	1 (4.3)	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
振戦	1 (4.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.8)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (2.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (2.8)	0	0
傾眠	0	0	0	1 (2.8)	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (26.1)	5 (21.7)	0	25 (69.4)	15 (41.7)	0
貧血	3 (13.0)	3 (13.0)	0	20 (55.6)	9 (25.0)	0
リンパ節症	1 (4.3)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	13 (36.1)	7 (19.4)	0
血小板減少性紫斑病	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	7 (19.4)	2 (5.6)	0
リンパ球減少症	0	0	0	2 (5.6)	0	0
血小板減少症	0	0	0	5 (13.9)	1 (2.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (26.1)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	0	0
注入に伴う反応	3 (13.0)	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (4.3)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (4.3)	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (4.3)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (2.8)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
精神障害	6 (26.1)	0	0	6 (16.7)	1 (2.8)	0
譫妄	3 (13.0)	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
不眠症	3 (13.0)	0	0	4 (11.1)	0	0
不安	0	0	0	1 (2.8)	0	0
無感情	0	0	0	1 (2.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.8)
悪性新生物進行	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.8)
癌疼痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0
腫瘍性塞栓症	1 (4.3)	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	1 (2.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (17.4)	1 (4.3)	0	3 (8.3)	1 (2.8)	0
関節痛	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
骨粗鬆症	1 (4.3)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
弾発指	1 (4.3)	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0
四肢痛	0	0	0	1 (2.8)	0	0
腎および尿路障害	4 (17.4)	1 (4.3)	0	4 (11.1)	0	0
血尿	2 (8.7)	0	0	0	0	0
腎機能障害	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (2.8)	0	0
排尿異常	0	0	0	1 (2.8)	0	0
尿閉	0	0	0	1 (2.8)	0	0
尿路障害	0	0	0	1 (2.8)	0	0
血管障害	4 (17.4)	2 (8.7)	0	0	0	0
高血圧	4 (17.4)	2 (8.7)	0	0	0	0
静脈炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (8.7)	0	0	2 (5.6)	0	0
眼瞼炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0
眼脂	1 (4.3)	0	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	1 (2.8)	0	0
ドライアイ	0	0	0	1 (2.8)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 23			Chemotherapy N = 36		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
免疫系障害	2 (8.7)	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (8.7)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (4.3)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (4.3)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	0	0
良性前立腺肥大症	1 (4.3)	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	1 (2.8)	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）日本人被験者集団解析、Table 6.1.30.1

5.3 薬物相互作用

1) ニボルマブ

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品であるニボルマブは、CYP や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため、併用薬と相互作用しないと考えられた。しかし、モノクローナル抗体のうち、サイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある。ニボルマブ 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内に反復持続投与したとき、投与量によらず、いずれのサイトカインにおいてもニボルマブ投与後の明確な変動は認められなかった。このことから、臨床用量でのニボルマブが CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く、CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた。

2) イピリムマブ

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品であるイピリムマブは、CYP や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察され、CYP 又は他の薬物代謝酵素により代謝される分子と重要な相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。そのため、イピリムマブについて薬物間相互作用試験は実施していない。

3) ニボルマブとイピリムマブの併用療法

ニボルマブとイピリムマブを併用投与したときの薬物相互作用について母集団薬物動態解析を利用して評価したところ、ニボルマブの併用投与はイピリムマブの CL に対して臨床的に大きな影響を及ぼさず、またイピリムマブの併用投与もニボルマブの CL に大きな影響を及ぼさないことが示された【M2.7.2、3.1 項】及び【3.2 項】。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

1) ニボルマブ

国内及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦、妊娠する可能性のある女性、授乳婦を治験の対象患者から除外しており、妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている。また、ニボルマブのヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するため、ニボルマブも移行する可能性がある。

以上を踏まえ、ニボルマブの添付文書では「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項において注意喚起している。

2) イピリムマブ

イピリムマブの非臨床生殖試験は実施されていない。しかし、胎盤線維芽細胞には CTLA-4（CD152）が発現しており、このため母体及び胎児の境界において妊娠の維持に関与している可能性がある。ヒト胎盤組織へのイピリムマブの in vitro 結合が免疫組織化学検査により明らかになっているものの、この知見の重要性は不明である。また、ヒト免疫グロブリン G は胎盤通過することから、イピリムマブが母体から発生中の胎児に移行する可能性はある。

国内及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦、妊娠する可能性のある女性、授乳婦を治験の対象患者から除外しており、妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている。

以上を踏まえ、イピリムマブの添付文書では「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起している。

5.5 過量投与

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 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。

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。

5.6 薬物乱用

ニボルマブ及びイピリムマブに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 離脱症状及び反跳現象

ニボルマブ及びイピリムマブの離脱症状及び反跳現象の報告はない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニボルマブ及びイピリムマブの自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え、これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない。比較的よく見られる副作用として疲労が報告されている（2.1.1 項）。疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため、疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある。

6 市販後データ

日本及び海外で得られたニボルマブ及びイピリムマブの市販後安全性情報を、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及び Bristol-Myers Squibb 社による定期的ベネフィット・リスク評価報告 M5.3.6-1、M5.3.6-2、M5.3.6-3 及び M5.3.6-4 に基づいて以下に示した。

6.1 使用患者数の推計

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）。

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。

6.2 市販後に報告された有害事象

1) ニボルマブ

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

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。

7 付録

APPENDIX 1 留意すべき有害事象のカテゴリー及び定義

Category	Subcategory	基本語
内分泌障害	副腎障害	副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチコトロピン減少、血中コルチコトロピン増加、視床下部－下垂体－副腎系抑制、原発性副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全
	糖尿病	糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、劇症１型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、１型糖尿病
	下垂体障害	性腺機能低下、下垂体炎、下垂体機能低下症、リンパ球性下垂体炎
	甲状腺障害	萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺障害、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺炎、原発性甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、甲状腺機能検査異常、甲状腺ホルモン減少、甲状腺ホルモン増加、甲状腺炎、急性甲状腺炎、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加、トリヨードチロニン摂取増加
胃腸毒性		自己免疫性大腸炎、自己免疫性腸症、大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、十二指腸穿孔、小腸炎、腸炎、出血性腸炎、排便回数増加、消化管穿孔、免疫性腸炎、下部消化管穿孔、潰瘍性十二指腸炎、上部消化管穿孔
肝毒性		急性肝不全、慢性肝不全の急性増悪、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、胆汁性肝硬変、抱合ビリルビン減少、抱合ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、胆管炎、薬物性肝障害、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫性肝炎、肝障害、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、肝損傷、トランスアミナーゼ上昇
過敏症／Infusion reaction		アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、気管支痙攣、過敏症、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応
肺毒性		急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、自己免疫性肺疾患、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、免疫性肺臓炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺臓炎
腎毒性		急性腎障害、自己免疫性腎炎、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、末期腎疾患、急速進行性糸球体腎炎、高クレアチニン血症、免疫性腎炎、腎炎、アレルギー性腎炎、腫瘍随伴性糸球体腎炎、腎不全、腎尿細管壊死、亜急性腎障害、尿細管間質性腎炎、尿量減少
皮膚毒性		肛門湿疹、自己免疫性皮膚炎、水疱、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、薬疹、湿疹、粘膜疹、紅斑、多形紅斑、紅皮症型アトピー性皮膚炎、剥脱性発疹、固定疹、滴状乾癬、免疫性皮膚炎、皮膚粘膜障害、粘膜小水疱、結節性発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、類天疱瘡、天疱瘡、光線過敏性反応、そう痒症、アレルギー性そう痒症、乾癬、膿疱性乾癬、膿疱、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ、陰嚢湿疹、陰嚢発疹、皮膚剥脱、皮膚色素減少、皮膚刺激、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、蕁麻疹、蕁麻疹性皮膚炎、尋常性白斑、外陰部湿疹

MedDRA Version: 22.1
Source: M5.3.5.1-1（743 試験） CSR, Appendix 6.7.1

APPENDIX 2 免疫介在性有害事象のカテゴリー及び定義

Category	基本語
副腎機能不全	副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、視床下部－下垂体－副腎系抑制、原発性副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全
糖尿病	糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、劇症１型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、１型糖尿病
下痢／大腸炎	自己免疫性大腸炎、自己免疫性腸症、大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、出血性腸炎
肝炎	急性肝不全、慢性肝不全の急性増悪、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、胆汁性肝硬変、血中ビリルビン増加、胆管炎、薬物性肝障害、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫性肝炎、トランスアミナーゼ上昇
過敏症	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応
甲状腺機能亢進症	バセドウ病、甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能亢進症
下垂体炎	下垂体炎、下垂体機能低下症、リンパ球性下垂体炎
甲状腺機能低下症	自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺炎、原発性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎
腎炎／腎機能障害	急性腎障害、自己免疫性腎炎、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、末期腎疾患、急速進行性糸球体腎炎、高クレアチニン血症、免疫性腎炎、腎炎、アレルギー性腎炎、腫瘍随伴性糸球体腎炎、腎不全、腎尿細管壊死、亜急性腎障害、尿細管間質性腎炎
肺臓炎	過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、免疫性肺臓炎、間質性肺疾患、肺臓炎
発疹	自己免疫性皮膚炎、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、薬疹、多形紅斑、紅皮症型アトピー性皮膚炎、剥脱性発疹、固定疹、免疫性皮膚炎、皮膚粘膜障害、粘膜小水疱、結節性発疹、類天疱瘡、天疱瘡、膿疱、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、陰嚢発疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、蕁麻疹性皮膚炎
甲状腺炎	萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎

MedDRA Version: 22.1
Source: M5.3.5.3-1（743 試験）CSR, Appendix 6.8.1

APPENDIX 3 その他の留意すべき有害事象のカテゴリー及び定義

Category	基本語
脱髄	抗ＭＡＧ抗体関連多発ニューロパチー、自己免疫性脱髄性疾患、脱髄性多発ニューロパチー、脱髄
脳炎	急性散在性脳脊髄炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、ビッカースタッフ型脳炎、脳炎、アレルギー性脳炎、自己免疫性脳炎、脳幹脳炎、出血性脳炎、嗜眠性脳炎、中毒性脳炎、免疫性脳炎、辺縁系脳炎、ループス脳炎、非感染性脳炎、汎脳炎、ラスムッセン脳炎、亜急性硬化性全脳炎
移植片対宿主病	急性移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性肝移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、移植片対宿主病、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、肺移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病
ギラン・バレー症候群	ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群
筋無力症候群	重症筋無力症、重症筋無力症クリーゼ、筋無力症候群、眼筋無力症
心筋炎	自己免疫性心筋炎、好酸球性心筋炎、過敏性心筋症、免疫性心筋炎、心筋炎
筋炎	自己免疫性筋炎、皮膚筋炎、免疫性筋炎、封入体筋炎、筋炎、壊死性筋炎、腫瘍随伴性皮膚筋炎、多発性筋炎
膵炎	自己免疫性膵炎、出血性壊死性膵炎、免疫性膵炎、膵炎、急性膵炎、壊死性膵炎
横紋筋融解症	横紋筋融解症
ぶどう膜炎	自己免疫性ぶどう膜炎、脈絡網膜炎、毛様体炎、免疫回復ぶどう膜炎、免疫性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜ぶどう膜炎、ぶどう膜炎、フォークト・小柳・原田病

MedDRA Version: 22.1
Source: M5.3.5.3-1（743 試験）CSR, Appendix 6.12.1

1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

該当資料なし。

2 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

該当資料なし。

3 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

該当資料なし。

4 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

該当資料なし。

1 生物薬剤学試験

該当なし。

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし。

3 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし。

4 臨床薬力学（PD）試験

該当なし。

5 有効性及び安全性試験

5.1 CA209743/ONO-4538-48 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.1-1）

5.1.1 試験の標題

A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma

CheckMate 743: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 743

【M5.3.5.1-1 CSR Synopsis】

5.1.2 治験実施施設及び地域

21 ヵ国 103 施設

5.1.3 試験期間

試験開始日：2016 年 11 月 29 日

試験終了日：継続中（最後の被験者の最終来院日：2020 年 1 月 15 日）

5.1.4 試験の相

第 3 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- 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に、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、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での全生存期間（OS）を比較する。

5.1.5.2 副次目的

- 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、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での盲検下独立中央判定（BICR）による奏効率（ORR）を評価する。
- 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、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での BICR による病勢制御率（DCR）を評価する。
- 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、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での BICR による無増悪生存期間（PFS）を評価する。
- Programmed death-ligand 1（PD-L1）発現レベルが ORR、PFS、及び OS を予測するバイオマーカーであるかを評価する。

5.1.5.3 探索的目的

主な探索的目的は以下のとおりであった。

- ニボルマブとイピリムマブの併用療法と、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での安全性及び忍容性を評価する。
- ニボルマブとイピリムマブの併用療法の免疫原性の特徴を明らかにする。
- EuroQOL 5 dimensions 3-level（EQ-5D-3L）の visual analogue scale（VAS）と utility index（UI）を用いて被験者の全般的な健康状態と健康効用を評価する。
- Lung Cancer Symptom Scale-Mesothelioma（LCSS-Meso）を用いて被験者のがん関連症状及び生活の質を評価する。

5.1.6 試験デザイン

CA209743 試験は、化学療法未治療の 18 歳以上の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象に一次治療としてのニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与とイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与の併用療法と、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化学療法（6 サイクル）を比較するランダム化、オープンラベル、第 3 相臨床試験である。

ランダム化は腫瘍の組織型［上皮型、非上皮型（肉腫型又は二相型）］及び性別（男性、女性）により層別化した。

被験者をニボルマブとイピリムマブの併用療法群（Nivo＋Ipi 群）又は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群（Chemo 群）に 1:1 の割合でランダム化した。

- Nivo＋Ipi 群：被験者にニボルマブ 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 24 ヵ月間又は進行（PD）若しくは許容できない毒性が発現するまで継続することとした。治験責任（分担）医師により臨床的有用性が確認され、かつ治験薬投与に忍容性を示す被験者に対しては、胸膜中皮腫向け修正版固形がんの治療効果判定基準（m-RECIST）及び固形がんの治療効果判定基準改訂版 version 1.1（RECIST v1.1）の定義に基づき初めて PD と治験責任（分担）医師により評価され BICR により確認された後も、治験薬投与を継続できることとした。
- Chemo 群：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濃度時間曲線下面積（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 6 サイクル又は PD 若しくは許容できない毒性が発現するまで実施することとした。

Nivo+Ipi 群では治験薬投与の中止を決定した時点、Chemo 群では 6 サイクルの化学療法が完了した時点で、追跡調査を開始することとした。PD 以外の理由で投与を中止した被験者は、BICR により PD が確認されるまで腫瘍評価を継続することとした（臨床的に可能な場合）。

m-RECIST 又は RECIST v1.1 に基づき治験責任（分担）医師により画像上で PD と評価されたすべての被験者について、BICR により PD が確定されてから投与を中止することとした。治験薬に関連し

た毒性の追跡調査は、当該の毒性が消失する、ベースラインの状態まで回復する、又は不可逆的であると判断されるまで継続した。治験薬の最終投与後少なくとも 100 日間、すべての有害事象を記録した。

最初の 2 回の追跡調査来院完了後、被験者の生存を 3 ヵ月ごとに追跡調査した。生存に関する追跡調査は電話又は来院により実施できるものとした。治験依頼者は、治験実施計画書に規定された時期以外でも、治験薬投与を受けた全被験者に対して生存データの収集を要請できるものとした。

5.1.7 被験者数（解析時）

703 名が登録され、605 名がランダム化され、584 名が治験薬投与を受けた。

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1 で、根治的治療（化学療法を併用した、又は単独での外科手術）の対象とならない切除不能な進行性の悪性胸膜中皮腫であると組織学的に診断されており、組織型（上皮型、非上皮型）が判定されている患者を対象とした。悪性胸膜中皮腫に対する治療歴がある患者、抗 programmed cell death-1（PD-1）抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 programmed death-ligand 2（PD-L2）抗体若しくは抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）抗体による治療歴がある患者、及び T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体又は薬剤による治療歴がある患者は除外した。

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.1.6 項を参照。

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

5.1.6 項を参照。

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 有効性

主要評価項目は OS とした。副次評価項目は、BICR による PFS、BICR による ORR（奏効期間、奏効までの期間、DCR の評価を含む）、及び PD-L1 発現と臨床的有効性評価指標（OS、PFS、ORR）の関連とした。なお、最良総合効果で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された場合を奏効と定義し、CR、PR、安定（SD）、又は非 CR/非 PD と判定された場合を病勢制御と定義した。

5.1.10.2 安全性

安全性と免疫原性を探索的評価項目とした。安全性は、死亡の頻度、重篤な有害事象、有害事象、投与中止に至った有害事象、留意すべき有害事象、免疫介在性有害事象（IMAE）、その他の留意すべき有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、腎機能検査、及び甲状

腺機能検査）、バイタルサインに基づき評価した。免疫原性は、血清中抗薬物抗体（ADA）並びにADA のニボルマブ及びイピリムマブに対する中和活性に基づき評価した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 22.1 を用いて集計した。

5.1.10.3 その他

被験者報告によるアウトカム（PRO）は、EQ-5D-3L の UI スコア及び VAS スコア、並びに LCSS-Meso を用いて評価した。

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 主要目的

主要目的は、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に、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、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での OS を比較することとした。

OS 評価のための試験全体の両側 α（第 1 種の過誤確率）は 0.05 に設定した。約 600 名の被験者を 2 群に 1:1 の割合でランダム化する計画とし、実際に 605 名がランダム化された。最終解析には 473 件の OS のイベントが必要とされた。対照の Chemo 群の生存時間には、OS の中央値が 16 ヵ月でハザードが 0.043 の指数分布を仮定した。Nivo＋Ipi 群の生存時間には、免疫療法の生存曲線で観察された特徴を鑑み、区分指数モデルを仮定した。

全イベントの約 85%、すなわち 403 件のイベントが発生した時点で 1 回の中間解析を計画した。OS の中間及び最終解析での棄却限界値は、解析時の実際の OS イベント数に基づき、O'Brien-Fleming 型の境界を用いた Lan-DeMets の α 消費関数により算出した。

2020 年 4 月 3 日のデータベースロック（DBL）時点で、実際のイベント数は 419 件であった。OS の中間解析を実施し、Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して統計学的な有意差が認められた（p = 0.0020）。

各群の OS 曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS の中央値の両側 95%信頼区間（CI）は Brookmeyer and Crowley 法により算出した（二重対数変換を用いた）。

5.1.11.2 副次目的

副次目的は、m-RECIST に基づく BICR による ORR、DCR、PFS を評価すること、及び PD-L1 発現が有効性を予測するバイオマーカーであるかを評価することとした。

副次目的では正式な検定を行わず、結果を記述統計で示した。ORR、DCR、及びそれらの正確な 95% CI は、各投与群について Clopper-Pearson 法を用いて計算した。各群の PFS 曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS の中央値の両側 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法により算出した（二重対数変換を用いた）。6、12、18、24、36、48 ヵ月及び 5 年時点の無増悪生存率は、追跡期間の最小値が無増悪生存率を推定する時点より長いことを前提に、各群の PFS 曲線上の

Kaplan-Meier 推定量を用いて推定した。PFS の両側 95% CI は Greenwood の式を用いて算出した（二重対数変換を用いた）。

5.1.11.3 探索的目的

安全性：

米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いて記述統計量を投与群別に示した。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、IMAE、留意すべき有害事象、及びその他の留意すべき有害事象は、NCI CTCAE version 4.0 に基づく最悪 Grade を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、及び腎機能検査を含む臨床検査パラメーターは、NCI CTCAE version 4.0 に基づく最悪 Grade を用いて集計した。IMAE 及び留意すべき有害事象について、発現頻度及び事象の管理と回復に関する解析を行った。

免疫原性：

ニボルマブとイピリムマブの併用投与を受けた被験者のうち、ベースライン時と治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で ADA 評価を実施した被験者を解析対象とした。

PRO：

ランダム化された被験者のうち、ベースライン時と治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で PRO 評価を実施した被験者を解析対象とした。

5.1.12 結果

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

ランダム化された被験者は、Nivo＋Ipi 群で 303 名、Chemo 群で 302 名であった。少なくとも 1 回の治験薬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。

ランダム化された全被験者のベースライン時の人口統計学的及び被験者特性は、Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の間で不均衡はなく、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者集団を代表するものであった。

5.1.12.2 有効性

CA209743 試験では、主要評価項目である OS を達成した。OS の追跡期間の最小値（最後の被験者がランダム化された日から OS カットオフ日までの期間）は、22.1 ヵ月であった。追跡期間の中央値（ランダム化された日から最終生存確認日又は死亡日までの期間）は、Nivo＋Ipi 群で 17.35 ヵ月、Chemo 群で 13.27 ヵ月であった。PFS 及び ORR では全体として Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の間に差は認められなかった。Nivo＋Ipi 群では CR を達成した被験者が多く、また奏効期間が長かった。主な結果を以下に要約する。

主要評価項目：

- Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する OS のハザード比（HR）は 0.74（96.6% CI：0.60、0.91）であり、Nivo＋Ipi 群では Chemo 群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある OS の改善が認められた（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。
- 24 ヵ月時点の全生存率は、Nivo＋Ipi 群で 40.8%（95% CI：35.1%、46.5%）、Chemo 群で 27.0%（95% CI：21.9%、32.4%）であった。

副次評価項目：

- Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する PFS（BICR に基づく）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。
- ランダム化された全被験者での ORR（BICR に基づく）は、Nivo＋Ipi 群で 39.6%（95% CI：34.1%、45.4%）、Chemo 群で 42.7%（95% CI：37.1%、48.5%）であった。
  - 最良総合効果で CR が認められた被験者は、Nivo＋Ipi 群では 5 名（1.7%）であったが、Chemo 群では 0 名（0%）であった。
  - DCR（BICR に基づく）は、Nivo＋Ipi 群で 76.6%（95% CI：71.4%、81.2%）、Chemo 群で 85.1%（95% CI：80.6%、88.9%）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）ヵ月であり、Chemo 群の 6.67（95% CI：5.32、7.10）ヵ月と比較して長かった。

5.1.12.3 安全性

ニボルマブ 3 mg/kg の 2 週間間隔での静脈内投与とイピリムマブ 1 mg/kg の 6 週間間隔での静脈内投与の併用療法、及びペメトレキセドとスプラチン又はカルボプラチンの併用化学療法（最大 6 サイクル）の安全性データを示す。両群とも大多数の被験者で相対用量強度が 90%以上であった。投与期間の中央値は Nivo+Ipi 群で 5.55 ヵ月、Chemo 群で 3.48 ヵ月であった。Nivo+Ipi 群では 12 ヵ月を超えて治験薬を投与された被験者は 23.7%であった。CA209743 試験での化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者に対する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の安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと同様であり、管理可能であった。

- ニボルマブ／イピリムマブの単剤又は併用療法と比較して、Nivo＋Ipi 群に新たな安全性シグナル又は毒性は特定されなかった。
- 治験薬の毒性による死亡の発現割合は低く、Nivo＋Ipi 群と Chemo 群で同程度であった。
- 有害事象及び副作用について、全体的な発現割合は Nivo＋Ipi 群と Chemo 群で同程度であったが、種類は異なっていた。これは、各レジメンの作用機序を反映するものであった。
- Grade 3-4 の有害事象の発現割合は Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して高かったが、Grade 3-4 の副作用の発現割合は両群で同程度であった。
- 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割合は、Nivo＋Ipi 群で Chemo 群と比較して高かった。Nivo＋Ipi 群の留意すべき有害事象及び IMAE のほとんどは

Grade 1-2 であったが、2 つの IMAE カテゴリー（肝炎の IMAE、及び腎炎／腎機能障害の IMAE）では、Grade 3-4 の IMAE が多く認められた。

- 留意すべき有害事象及び IMAE は、重症度が高度（Grade 3-4）のものを含め、確立されたアルゴリズムを用いて管理可能であった。内分泌障害の事象を除き、Nivo＋Ipi 群で発現した留意すべき副作用と大半の IMAE は DBL 時点で回復していた。回復までの期間の中央値は、留意すべき有害事象では 0.14～12.14 週間、IMAE では 0.14～17.14 週間であった。内分泌障害の留意すべき有害事象と内分泌障害の IMAE には、ホルモン補充療法の継続を要したことから回復とみなされない事象もあった。
- 臨床検査値異常（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、及び電解質検査）のほとんどは、両群とも Grade 1-2 であった。Nivo＋Ipi 群では AST／ALT の増加及び TSH の異常な増加又は減少の発現割合が高く、Chemo 群では血液学的検査値異常の発現割合が高かった。

5.1.12.4 その他

免疫原性：

ニボルマブとイピリムマブの併用投与開始後にニボルマブ ADA 陽性となった被験者は 69/269 名（25.7%）、イピリムマブ ADA 陽性となった被験者は 37/271 名（13.7%）であった。ニボルマブ ADA 陽性又はイピリムマブ ADA 陽性となった被験者のうち、persistent positive と判断された被験者は各群で 2%未満、neutralizing ADA positive と判断された被験者は各群で 1%未満であった。全体として、ニボルマブとイピリムマブの併用投与による免疫原性の発現割合は、これまでのニボルマブとイピリムマブの併用投与時に報告された発現割合と一致していた。

ニボルマブとイピリムマブの併用投与後にニボルマブ ADA 陽性となった 69 名のうち、CR は 1 名（1.4%）、PR は 24 名（34.8%）、SD は 24 名（34.8%）であった。そのためニボルマブ ADA 陽性被験者での ORR（36.2%）は、被験者全体での ORR（39.6%）と同程度であった。過敏症／Infusion reaction の発現割合は、ニボルマブ ADA 陽性被験者及び陰性被験者でそれぞれ 10.1%及び 12.0%、イピリムマブ ADA 陽性被験者及び陰性被験者でそれぞれ 10.8%及び 12.0%であり、同程度であったことから、ADA 発現は被験者の安全性に影響しないと考えられた。

全体として、ニボルマブ又はイピリムマブの免疫原性は、悪性胸膜中皮腫患者を当該試験で検討した用法・用量で治療したときの有効性又は安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

PRO：

悪性胸膜中皮腫患者に一次治療としてニボルマブとイピリムマブを併用投与したところ、化学療法と比較して、EQ-5D-3L UI、EQ-5D-3L VAS、及び LCSS-Meso により評価した健康関連の生活の質が改善した。

5.1.13 結論

CA209743 試験で事前に計画した中間解析で（OS の追跡期間の最小値は 22.1 ヵ月）、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、一次療法としてのニボルマブ 3 mg/kg 2 週間間隔投与とイピリムマブ 1 mg/kg 6 週間間隔投与の併用療法では、6 サイクルの化学療法と比較して、統計学的に有意で臨床的に意義のある OS の改善が認められた（中央値：Nivo＋Ipi 群で 18.07 ヵ月、Chemo 群で 14.09 ヵ月；Nivo＋Ipi 群の Chemo 群に対する HR：0.74；p = 0.0020）。ニボルマブとイピリムマブの併用療法は化学療法と比較して奏効期間が長く（中央値：Nivo＋Ipi 群で 11.01 ヵ月、Chemo 群で 6.67 ヵ月）、CR を達成した被験者は Nivo＋Ipi 群で 5 名、Chemo 群で 0 名であった。化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する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の安全性プロファイルは、同併用療法で既承認の他の適応症と同様に管理可能であった。