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

2.7.1.1 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

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-4538-87/CA2098HW 試験（以下、87/8HW 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（［5.3.1.4-1］及び［5.3.1.4-2］）。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

87/8HW 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 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（［5.3.1.4-3］及び［5.3.1.4-4］）。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 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4　特別な試験 10
2.7.2.5　付録 12
2.7.2.6　参考文献 12

表

表 2.7.2.1-1　未治療の CRC 患者を対象とした臨床試験の概要 4
表 2.7.2.3-1　87/8HW 試験（Arm B）における CRC 患者の血清中濃度（Nivo） 6
表 2.7.2.3-2　87/8HW 試験（Arm B）における CRC 患者の血清中濃度（Ipi） 7
表 2.7.2.4-1　87/8HW 試験における Nivo 及び Ipi に対する抗薬物抗体の発現状況 11

図

図 2.7.2.3-1　87/8HW 試験（Arm B）における日本人と非日本人 CRC 患者の血清中濃度（Nivo） 8
図 2.7.2.3-2　87/8HW 試験（Arm B）における日本人と非日本人 CRC 患者の血清中濃度（Ipi） 9

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）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸がん
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
Ipi	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ（遺伝子組換え）
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
Nivo	Nivolmab (genetical recombination)	ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivo + Ipi	－	ニボルマブとイピリムマブの併用
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、未治療の高頻度マイクロサテライト不安定性（以下、MSI-High）又はミスマッチ修復機構欠損（以下、dMMR）を有する結腸・直腸がん（以下、CRC）患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、Nivo）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、Ipi）の臨床薬理評価について要約する。

Nivo 及び Ipi の臨床薬理評価に用いた国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験［以下、87/8HW 試験］）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。未治療の MSI-High 又は dMMR を有する CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態を評価するために、87/8HW 試験における Nivo 及び Ipi の血清中濃度を集計した。Nivo 及び Ipi の免疫原性については、87/8HW 試験のデータに基づき評価した。

Nivo 及び Ipi 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 未治療の CRC 患者を対象とした臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量
国際共同第III相試験 87/8HW 試験	MSI-High 又は dMMR を有する 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	（Arm B） Nivo 240 mg Q3W + Ipi 1 mg/kg Q3W、4 回投与 その後、Nivo 480 mg Q4W

Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 87/8HW 試験

87/8HW 試験は、MSI-High 又は dMMR を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした、Nivo 単独療法、Nivo と Ipi の併用（以下、Nivo＋Ipi）療法又は医師選択化学療法を評価する無作為化第III相試験である。

本試験の Arm B（Nivo + Ipi 療法）で得られた血清中濃度データを薬物動態評価（2.7.2.3.1、2.7.2.3.2）に、抗薬物抗体データを免疫原性の評価（2.7.2.4.1）に利用した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

Nivo と Ipi を併用したときの薬物動態及び曝露反応関係を明らかにするために、これまでに様々ながん腫（腎細胞がん、非小細胞肺がん、食道がんなど）を対象として、母集団薬物動態解析及び曝露反応解析を実施した。これら既提出の解析結果から、Nivo と Ipi の薬物動態及び曝露反応関係はがん腫に関わらず同様であり、日本人と非日本人の違いも大きな影響を及ぼさないことが確認された。すなわち、対象集団に関係なく、Nivo 及び Ipi の臨床薬理学的特性は既に明らかになっていると考えられる。

以上の状況を踏まえ、本申請ではモデル解析を実施する代わりに、87/8HW 試験の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の血清中濃度の集計結果を示すことにした。血清中濃度の集計結果を利用して、既提出の曝露量データと比較するとともに、民族（日本人、非日本人）の違いが薬物動態に及ぼす影響を評価した。［5.3.3.3-1］

2.7.2.3.1 これまでに実施した臨床試験成績との比較

Nivo

87/8HW 試験（Arm B）の未治療の CRC 患者における Nivo の血清中濃度を表 2.7.2.3-1 に示した。Ipi との併用で Nivo 240 mg を 3 週間間隔（以下、Q3W）で投与したときの Nivo の血清中濃度は、Cycle 1 Day 22 Predose（初回投与後の血清中トラフ濃度に相当する時点）で 14.4 μg/mL、Cycle 3 Day 1 Predose（4 回投与後の血清中トラフ濃度に相当する時点）で 32.5 μg/mL であった。これらの血清中濃度は、Ipi との併用で Nivo 240 mg を Q3W で投与した既治療の CRC 患者における血清中濃度の予測値（初回投与後の血清中トラフ濃度：14.6 μg/mL、4 回投与後の血清中トラフ濃度：29.0 μg/mL）（eCTD311016001 5.3.3.5-1）と比較して大きな違いはなかった。

Ipi

87/8HW 試験（Arm B）の未治療の CRC 患者における Ipi の血清中濃度を表 2.7.2.3-2 に示した。Nivo との併用で Ipi 1 mg/kg を Q3W で投与したときの Ipi の血清中濃度は、Cycle 1 Day 22 Predose（初回投与後の血清中トラフ濃度に相当する時点）で 2.40 μg/mL、Cycle 3 Day 1 Predose（4 回投与後の血清中トラフ濃度に相当する時点）で 4.09 μg/mL であった。これらの血清中濃度は、Nivo との併用で Ipi 1 mg/kg を Q3W で投与した既治療の CRC 患者における血清中濃度の推定値（初回投与後の血清中トラフ濃度：3.38 μg/mL、4 回投与後の血清中トラフ濃度：6.5 μg/mL）（eCTD291219001 5.3.3.5-1.1）と比較して大きな違いはなかった。

以上のように、87/8HW 試験の未治療の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態は、既治療の CRC 患者と大きな違いがないことが確認された。また、これまでに実施した Nivo 及び Ipi の母集団薬物動態解析の結果から、既治療の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態は、他のがん腫と大きな違いがないことが確認されている（eCTD291219001 5.3.3.5-1.1）。したがって、未治療の CRC 患者における Nivo 及び Ipi の薬物動態は、これまでに報告済みのがん腫と同様であると考えられた。

なお、87/8HW 試験における Ipi 併用後の Nivo 単剤の用法及び用量は 480 mg 4 週間間隔（以下、Q4W）のみである。一方で、既承認の適応では Nivo 単剤の用法及び用量として 240 mg 2 週間間隔（以下、Q2W）と 480 mg Q4W の両方が認められている。87/8HW 試験の結果及び既提出の解析結果から、対象集団の違いが Nivo の臨床薬理学的特性に大きく影響することはないといえる。したがって、未治療の CRC 患者における Ipi 併用後の Nivo 単剤の用法及び用量として、既承認の適応と同様に「240 mg Q2W 又は 480 mg Q4W」と設定することは可能と考えられた。

表 2.7.2.3-1　87/8HW 試験（Arm B）における CRC 患者の血清中濃度（Nivo）

Sampling point	N	Geometric Mean (%CV) [ug/mL]	Median (Min - Max) [ug/mL]
Cycle 1 Day 22 Predose	170	14.4 (41.6)	16.0 (0.655 - 36.7)
Cycle 2 Day 22 Predose	160	29.2 (43.0)	31.4 (4.86 - 116)
Cycle 3 Day 1 Predose	142	32.5 (54.7)	35.0 (1.23 - 169)
Cycle 3 Day 1 End of Infusion	116	151 (31.1)	164 (17.8 - 288)
Cycle 6 Day 1 Predose	111	66.4 (40.7)	68.9 (14.6 - 196)
Cycle 12 Day 1 Predose	90	74.8 (45.7)	75.9 (10.4 - 263)

表 2.7.2.3-2　87/8HW 試験（Arm B）における CRC 患者の血清中濃度（Ipi）

Sampling point	N	Geometric Mean (%CV) [ug/mL]	Median (Min - Max) [ug/mL]
Cycle 1 Day 22 Predose	173	2.40 (44.1)	2.53 (0.00 - 6.09)
Cycle 2 Day 22 Predose	161	4.03 (53.8)	4.21 (0.00 - 22.9)
Cycle 3 Day 1 Predose	134	4.09 (44.9)	4.78 (0.00 - 10.2)
Cycle 6 Day 1 Predose	106	0.371 (38.0)	0.00 (0.00 - 0.722)

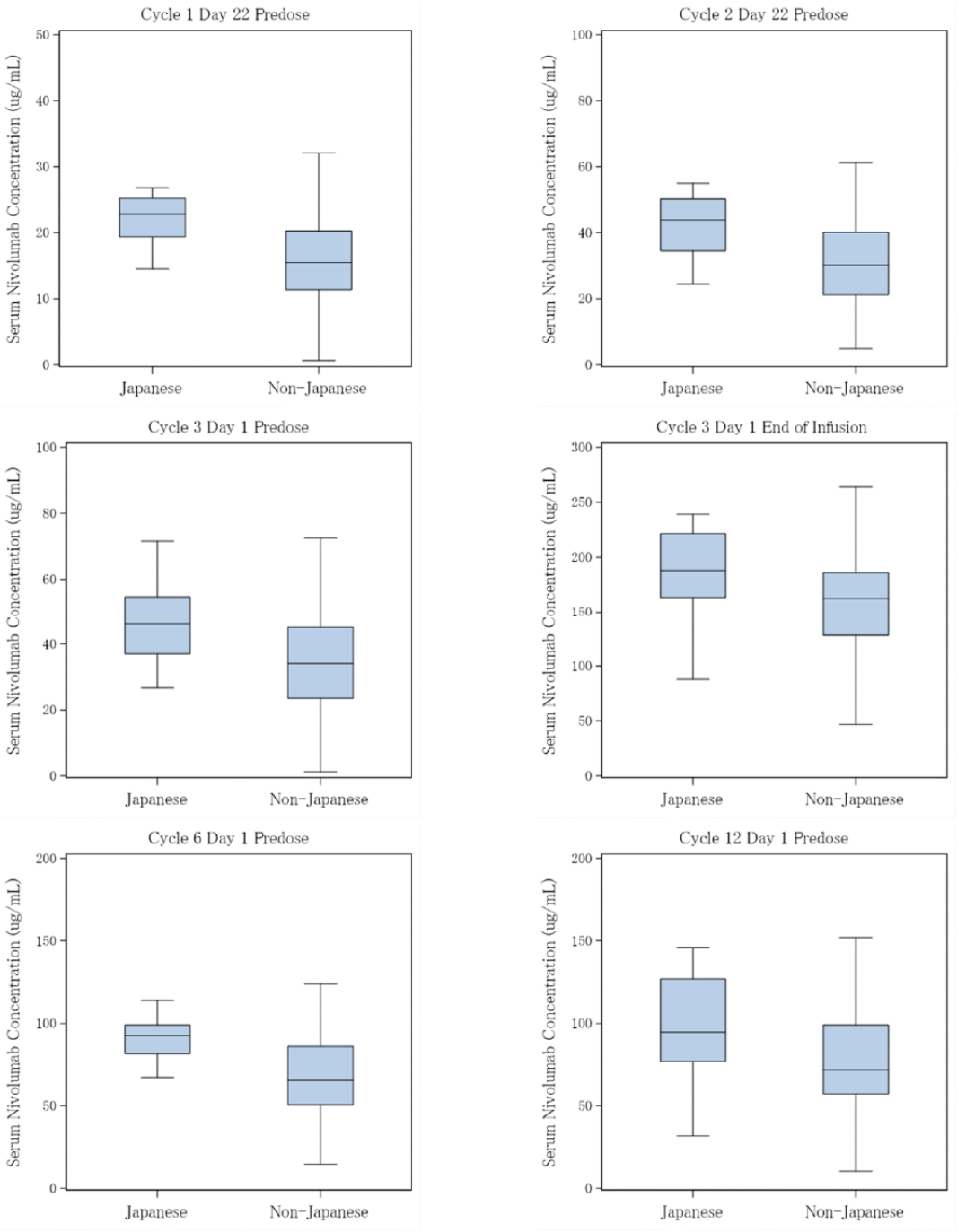
2.7.2.3.2　民族の違いが薬物動態に及ぼす影響

87/8HW 試験で得られた Nivo 及び Ipi の血清中濃度を利用して、日本人と非日本人の CRC 患者の薬物動態を比較した。

Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回併用投与後に Nivo 480 mg Q4W で投与したときの、日本人と非日本人の Nivo の血清中濃度の実測値を比較した結果を図 2.7.2.3-1 に、Ipi の血清中濃度の実測値を比較した結果を図 2.7.2.3-2 に示した。非日本人と比較して日本人の方が Nivo の血清中濃度は高値を示すものの、両者の血清中濃度の分布の範囲は重なっており、大きな違いではないと考えられた。Ipi の血清中濃度については日本人と非日本人で大きな違いは認められなかった。

したがって、Nivo 及び Ipi の薬物動態は、87/8HW 試験の日本人と非日本人で大きな違いはないと考えられた。

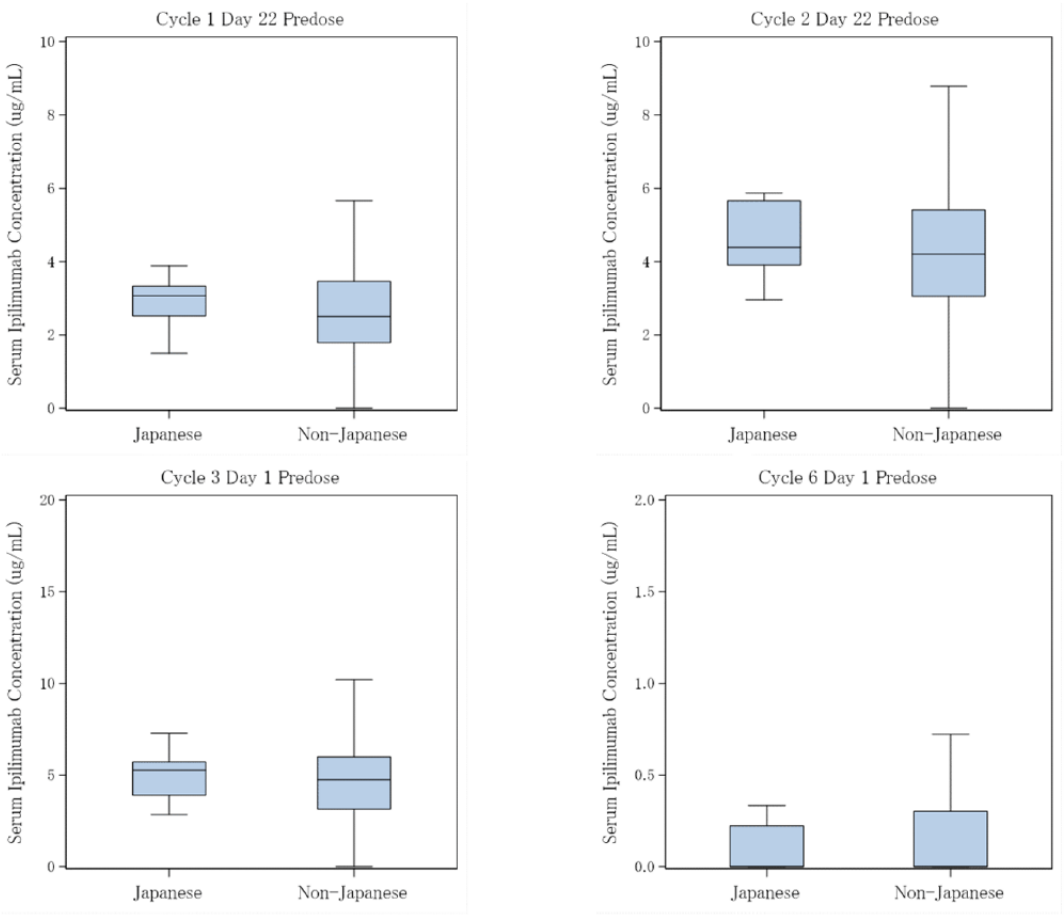
図 2.7.2.3-1　87/8HW 試験（Arm B）における日本人と非日本人 CRC 患者の血清中濃度（Nivo）



Cycle 1 Day 22 Predose: Japanese: N=13, Non-Japanese: N=157
Cycle 2 Day 22 Predose: Japanese: N=13, Non-Japanese: N=147
Cycle 3 Day 1 Predose: Japanese: N=10, Non-Japanese: N=132
Cycle 3 Day 1 End of Infusion: Japanese: N=8, Non-Japanese: N=108
Cycle 6 Day 1 Predose: Japanese: N=11, Non-Japanese: N=100
Cycle 12 Day 1 Predose: Japanese: N=8, Non-Japanese: N=82

The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range or the most extreme value (whichever is closer to the median value), and the values outside this range are not shown.

図 2.7.2.3-2　87/8HW 試験（Arm B）における日本人と非日本人 CRC 患者の血清中濃度（Ipi）



Cycle 1 Day 22 Predose: Japanese: N=13, Non-Japanese: N=160
Cycle 2 Day 22 Predose: Japanese: N=13, Non-Japanese: N=148
Cycle 3 Day 1 Predose: Japanese: N=11, Non-Japanese: N=123
Cycle 6 Day 1 Predose: Japanese: N=10, Non-Japanese: N=96

The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range or the most extreme value (whichever is closer to the median value), and the values outside this range are not shown.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

87/8HW 試験で得られた抗薬物抗体データを利用して、Nivo 及び Ipi 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） Nivo

87/8HW 試験におけるヒト血清中抗 Nivo 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（［5.3.1.4-5］及び［5.3.1.4-6］）。

2） Ipi

87/8HW 試験におけるヒト血清中抗 Ipi 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（［5.3.1.4-7］及び［5.3.1.4-8］）。

2.7.2.4.1.2 中和抗体測定法

1） Nivo

87/8HW 試験において、抗 Nivo 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。Nivo に対する中和抗体は、バリデートされたセルベースアッセイ法で測定した。測定には測定法番号 15400 及び [redacted] を用いた（［5.3.1.4-9］及び［5.3.1.4-10］）。

2） Ipi

87/8HW 試験において、抗 Ipi 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。Ipi に対する中和抗体は、バリデートされたセルベースアッセイ法で測定した。測定には測定法番号 15818 及び [redacted] を用いた（［5.3.1.4-11］及び［5.3.1.4-12］）。

2.7.2.4.1.3 抗薬物抗体の発現状況

87/8HW 試験（Arm B）における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-1 に示した。

Nivo

87/8HW 試験で評価対象とした 177 例の被験者のうち、投与後に少なくとも 1 つの陽性サンプルを有する抗薬物抗体陽性被験者は 14.1%（25 例）であり、2 つ以上の連続した測定時点において陽性サンプルを有する persistent positive の被験者及び中和抗体が検出された neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった。

Ipi

87/8HW 試験で評価対象とした 173 例の被験者のうち、抗薬物抗体陽性被験者は 8.1%（14 例）、persistent positive の被験者及び neutralizing ADA positive の被験者はいずれも 0.6%（1 例）であった。

表 2.7.2.4-1　87/8HW 試験における Nivo 及び Ipi に対する抗薬物抗体の発現状況

	Arm B: Nivo + Ipi	
Subject ADA Status (%)	Nivolumab ADA N = 177	Ipilimumab ADA N = 173
BASELINE ADA POSITIVE	12 (6.8)	4 (2.3)
ADA POSITIVE	25 (14.1)	14 (8.1)
PERSISTENT POSITIVE (PP)	0	1 (0.6)
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	6 (3.4)	5 (2.9)
OTHER POSITIVE	19 (10.7)	8 (4.6)
NEUTRALIZING POSITIVE	0	1 (0.6)
ADA NEGATIVE	152 (85.9)	159 (91.9)

Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample

ADA Positive: A subject with at least 1 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 1 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

本項では、87/8HW 試験（Arm B）において、抗薬物抗体／中和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

Nivo に対する抗薬物抗体の評価対象集団（177 例）における過敏症／注入反応に関する留意すべき有害事象の発現率は、抗薬物抗体陽性被験者で 4.0%（1/25 例）、抗薬物抗体陰性被験者で 5.9%（9/152 例）であった。また、Ipi に対する抗薬物抗体の評価対象集団（173 例）における過敏症／注入反応に関する留意すべき有害事象の発現率は、抗薬物抗体陽性被験者で 7.1%（1/14 例）、抗薬物抗体陰性被験者で 5.7%（9/159 例）であった。以上の結果から、Nivo 及び Ipi に対する抗薬物抗体の発現は、Nivo + Ipi 療法の安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

2） 有効性

Nivo 又は Ipi に対する抗薬物抗体、あるいは Ipi に対する中和抗体が確認された複数の被験者において、臨床的ベネフィットが認められた。したがって、Nivo 又は Ipi に対する抗薬物抗体又は Ipi に対する中和抗体の発現は、Nivo + Ipi 療法の有効性に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.4.1.5 免疫原性の結論

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

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

なし

2.7.3 臨床的有効性

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

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 試験デザイン 9
2.7.3.1.2 有効性評価項目及びその解析方法 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 87/8HW 試験 23
2.7.3.2.2 142 試験コホート 3 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 50
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 56
2.7.3.6 付録 57
2.7.3.6.1 患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性 57
2.7.3.6.2 有効性の副次評価項目（87/8HW 試験） 60
2.7.3.6.3 部分集団における有効性の結果の比較（142 試験コホート 3） 61
2.7.3.7 参考文献 64

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1.1-1 Chemo 群の化学療法 11
表 2.7.3.1-2 主な副次評価項目及び解析対象集団 17
表 2.7.3.2-1 主要な有効性の結果の要約（87/8HW 試験） -中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（BICR 判定）- 23
表 2.7.3.2-2 有効性の結果の要約（142 試験コホート 3） 24
表 2.7.3.3-1 全体集団における被験者の内訳（87/8HW 試験） 26
表 2.7.3.3-2 日本人集団における被験者の内訳（87/8HW 試験） 27
表 2.7.3.3-3 被験者全体の内訳（142 試験コホート 3） 28
表 2.7.3.3-4 患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団） 31

表 2.7.3.3-5　人口統計学的変数（87/8HW 試験、日本人集団）.....33
表 2.7.3.3-6　患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、日本人集団）.....33
表 2.7.3.3-7　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（142 試験コホート 3）.....36
表 2.7.3.3-8　有効性の副次評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）　-中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（医師判定）-.....42
表 2.7.3.3-9　有効性の副次評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）　-無作為割付された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（BICR 判定）-.....42
表 2.7.3.3-10　医師及び BICR 判定による BOR の一致率（142 試験コホート 3）.....45
表 2.7.3.3-11　87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における有効性評価項目の比較.....50
表 2.7.3.6.1-1　中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の被験者集団の人口統計学的変数（87/8HW 試験、全体集団）.....57
表 2.7.3.6.1-2　中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の被験者集団の患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団）.....58
表 2.7.3.6.3-1　人口統計学的変数及び患者背景因子が ORR に及ぼす影響（142 試験コホート 3）.....61
表 2.7.3.6.3-2　PD-L1 の発現状況が BOR、ORR 及び DCR（いずれも医師判定）に及ぼす影響.....63
表 2.7.3.6.3-3　PD-L1 の発現状況が BOR、ORR 及び DCR（いずれも BICR 判定）に及ぼす影響.....63

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（87/8HW 試験）.....14
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（142 試験コホート 3）.....15
図 2.7.3.1-3　仮定した無増悪生存率の分布に基づく PFS 曲線.....19
図 2.7.3.1-4　主要評価項目及び副次評価項目の検定手順.....20
図 2.7.3.3-1　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線　-Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）.....40
図 2.7.3.3-2　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線　-Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、日本人集団）.....40

図 2.7.3.3-3　医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot（142 試験コホート 3）　- All Treated Subjects -..... 44
図 2.7.3.3-4　BICR 判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot（142 試験コホート 3）　- All Treated Subjects -..... 45
図 2.7.3.3-5　医師判定による腫瘍の経時的変化（Spider plot、142 試験コホート 3）..... 47
図 2.7.3.3-6　BICR 判定による腫瘍の経時的変化（Spider plot、142 試験コホート 3）..... 48
図 2.7.3.3-7　部分集団における PFS（BICR 判定）の Forest Plot（87/8HW 試験）　-中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者-..... 52
図 2.7.3.6.2-1　中央検査で MSI-High が確認された 1L の CRC 患者における医師判定による PFS の KM 曲線　- Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）..... 60
図 2.7.3.6.2-2　無作為割付された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線　- Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）..... 60

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
142	CA209142	－
1L	First-line	一次治療
2L	Second-line	二次治療
87/8HW	ONO-4538-87/CA2098HW	－
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央審査
BMS	Bristol-Myers Squibb Company	ブリストル・マイヤーズスクイブカンパニー
BOR	Best overall response	最良総合効果
Chemo	Investigator's choice chemotherapy	医師選択化学療法
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸がん
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE v5	Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0	有害事象共通用語規準 v5.0
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DBL	Database lock	データベースロック
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
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
HR	Hazard ratio	ハザード比
IA	Interim analysis	中間解析
Ipi	Ipilimumab（genetical recombination）	イピリムマブ（遺伝子組換え）
KM	Kaplan-Meier	－
MID	Minimally important difference	最小重要差
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSI-Low	Microsatellite instability-low	低頻度マイクロサテライト不安定性
MSS	Microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
N.A.	Not applicable	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NE	Not evaluable	評価不能
Nivo	Nivolumab（genetical recombination）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivo + Ipi	－	ニボルマブとイピリムマブの併用
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
pMMR	Proficient mismatch repair	ミスマッチ修復機構保持
PR	Partial response	部分奏効

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	－
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	Quaque 6 weeks	6 週間間隔
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST v1.1	Response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1)	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1
SD	Stable disease	安定
TTR	Time to response	奏効に至るまでの期間
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスコア

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、Nivo）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、Ipi）の併用（Nivo + Ipi）療法の有効性は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）（以下、便宜上 MSI-High と略す）を有する結腸・直腸がん（CRC）を対象とした国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験、以下 87/8HW 試験）及び海外第II相試験（CA209142 試験、以下、142 試験）のコホート 3（以下、142 試験コホート 3）の結果に基づき評価した。

87/8HW 試験は、MSI-High を有する CRC に罹患した全治療ラインの被験者を対象とするパート 1 及び一次治療（1L）の被験者を対象とするパート 2 から構成される。87/8HW 試験では、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象に、①全治療ラインにおける Nivo 単剤療法と Nivo + Ipi 療法の無増悪生存期間（PFS）の比較、及び②1L の被験者における Nivo + Ipi 療法と 6 種類から選択可能な医師選択化学療法（Chemo）の PFS の比較の二つの主要目的があるが、本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）では、1 回目の中間解析（IA）による②の主要目的の結果を評価した。ただし、試験デザイン並びに有効性評価項目及びその解析方法の項では Nivo 単剤療法の評価に関連する説明を含め、試験全体について概説した。なお、本試験は継続中である。

142 試験は、複数のコホートから構成され、うちコホート 3 は、87/8HW 試験に先立って実施された、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC に対する Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を評価した海外第II相試験である。

表 2.7.3.1-1　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	対象	試験目的	試験デザイン	用法及び用量	被験者数	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類	CSR の種類／データカットオフ日
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-87/ CA2098HW 評価資料	全治療ラインの治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	有効性 安全性	無作為化 非盲検 実薬対照	Nivo 群：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与 Nivo + Ipi 群：Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与 Chemo 群：mFOLFOX6 / mFOLFOX6 + ベバシズマブ/ mFOLFOX6 + セツキシマブ/ FOLFIRI / FOLFIRI + ベバシズマブ / FOLFIRI + セツキシマブのいずれかを Q2W で投与	全体（1L）：303 例 Nivo + Ipi 群：202 例 Chemo 群：101 例 日本人（1L）：20 例 Nivo + Ipi 群：13 例 Chemo 群：7 例	PFS	継続 完全な報告書	Interim CSR／ 2023 年 10 月 12 日
海外第Ⅱ相試験 CA209142 コホート 3 参考資料	前治療歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	有効性 安全性	非盲検 非対照	Nivo + Ipi 群： Nivo 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与と Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与	45 例	ORR	継続 完全な報告書	Interim CSR／ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

CSR：治験総括報告書、Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、Q6W：6 週間間隔、ORR：奏効率
87/8HW 試験における被験者数は Nivo 群を除外した被験者数を示す。

2.7.3.1.1 試験デザイン

1） 国際共同第 III 相試験（87/8HW 試験）

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

87/8HW 試験は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象に、全治療ライン、すなわち全身抗がん剤による前治療歴を問わない被験者における Nivo 単剤療法と Nivo＋Ipi 療法の PFS を比較すること、及び 1L、すなわち全身抗がん剤による前治療歴のない被験者における Nivo＋Ipi 療法と Chemo の PFS を比較することを主要目的とした無作為化非盲検第III相試験である。87/8HW 試験では外部の独立した統計解析グループによる IA を複数回予定しているが、1 回目の IA の結果、主要評価項目の一つである 1L の MSI-High を有する CRC 患者において Nivo + Ipi 群の Chemo 群に対する統計学的に有意な PFS の延長が認められたことから本一変申請に至った。

日本において Nivo は、「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」を効能又は効果として、Nivo 単剤及び Ipi との併用で承認されているが、その効能又は効果の追加のために利用した臨床試験における対象患者の大部分は、①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者であった。また、前治療歴のある被験者を対象とした申請時の評価対象試験は全て非対照試験であり、間接的な比較によって Nivo 単剤療法と比較して Nivo + Ipi 療法で臨床的ベネフィットが大きいことが示唆されていた。87/8HW 試験では、対象となる被験者を 1L の MSI-High を有する CRC 患者まで拡大し、PFS を主要評価項目として、Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法によって達成される臨床的ベネフィットを直接比較できるようにデザインした。

1L の MSI-High を有する CRC 患者を対象に抗 programmed cell death-1（PD-1）抗体（ペムブロリズマブ）単剤を標準的な化学療法と比較する試験 [1)]（KEYNOTE-177 試験）が実施されていたが、MSI-High を有する CRC 患者の 1L として免疫療法剤同士の併用を化学療法と比較する無作為化試験は実施されていなかった。なお、KEYNOTE-177 試験については、87/8HW 試験実施中に臨床成績が公表され、ペムブロリズマブは化学療法と比べ、PFS 及び ORR に反映される優れた抗腫瘍効果を示すことが確認された。142 試験コホート 3 において、MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象に、異なる免疫療法剤を併用する Nivo＋Ipi 療法を実施したところ、高い ORR 及び持続的な奏効が認められ、安全性についても新たに懸念される事象は認められなかった。Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を比較検討するため、87/8HW 試験では、MSI-High を有する 1L の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を標準化学療法と直接比較できるようデザインした。

87/8HW 試験では、主要目的として、Nivo 群又は Nivo + Ipi 群に無作為割付され、中央検査機関による判定（中央検査）で MSI-High を有する CRC であることが確認された全治療ラインの被験者の盲検下独立中央審査（BICR）判定に基づく PFS の比較を設定した。また、二つ目の主要目的として、Nivo + Ipi 群又は Chemo 群に無作為割付され、中央検査で MSI-High を有する CRC であることが確認された 1L の被験者の BICR 判定に基づく PFS の比較を設定した。

対象被験者は、化学療法及び／又はがん分子標的薬による前治療歴を問わず、治癒切除不能な進行・再発の CRC であることが組織学的に確認されており、施設検査による判定（施設検査）で MSI-High であることが確認された患者とした。また、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1（RECIST v1.1）に基づいて測定できる病変を有し、かつ米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）による Performance status（PS）が 1 以下で、検査のための十分な腫瘍組織が提供可能な被験者を対象とした。

87/8HW 試験は、以下の 3 群（A～C 群）及びクロスオーバーコホートで構成された。

- ✓ Nivo 群（A 群）：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回（計 12 週間）静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与した。被験薬の投与は、病勢進行（PD）、許容できない毒性の発現、同意撤回又は最長治療期間（初回投与から 2 年間）までのいずれかに該当するまで継続した。
- ✓ Nivo + Ipi 群（B 群）：Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回（計 12 週間）静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与した。被験薬の投与期間は Nivo 群と同一とした。
- ✓ Chemo 群（C 群）：治験責任（分担）医師が 1）mFOLFOX6、2）mFOLFOX6 とベバシズマブの併用、3）mFOLFOX6 とセツキシマブの併用、4）FOLFIRI、5）FOLFIRI とベバシズマブの併用又は 6）FOLFIRI とセツキシマブの併用の 6 種類の化学療法（表 2.7.3.1.1-1）から一つを選択し、Q2W で、PD、許容できない毒性の発現、同意撤回、その他の理由により治療を中止するまで、又は最長治療期間（初回投与から 2 年間）までのいずれかに該当するまで継続した。Chemo 群に割付され、RECIST v1.1 に従い BICR 判定で PD が認められた被験者は、Nivo + Ipi 群にクロスオーバーすることも可能とした（クロスオーバーコホート）。以下にクロスオーバーコホートにおける Nivo 及び Ipi の用法及び用量を示した。
- ✓ クロスオーバーコホート：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与と Ipi 1 mg/kg を Q6W で 2 回静脈内投与を併用投与後（計 12 週間）、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与と Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与が併用投与され、併用投与は PD、許容できない毒性

の発現、同意撤回又は最長治療期間（クロスオーバーコホートでの初回投与から 2 年間）までのいずれかに該当するまで継続できることとした。

表 2.7.3.1.1-1　Chemo 群の化学療法

Chemo 群	Oxa[#1]	Leuco[#2]	FU[#3]	Iri[#4]	Beva[#5]	Cetu[#6]
mFOLFOX6	85 mg/m^2 を Q2W	400 mg/m^2 を Q2W	400 mg/m^2 を bolus 後 2400 mg/m^2 を Q2W で静脈内投与	－	－	－
mFOLFOX6+ Beva[#5]					5 mg/kg を Q2W	
mFOLFOX6 + Cetu[#6]					－	500 mg/m^2 を Q2W
FOLFIRI	－			180 mg/m^2 を Q2W	－	－
FOLFIRI + Beva[#5]					5 mg/kg を Q2W	
FOLFIRI + Cetu[#6]					－	500 mg/m^2 を Q2W

[#1]Oxa：オキサリプラチン、[#2]Leuco：ロイコボリンカルシウム、[#3]FU：フルオロウラシル、[#4]Iri：イリノテカン塩酸塩水和物、[#5]Beva：ベバシズマブ（遺伝子組換え）、[#6]Cetu：セツキシマブ（遺伝子組換え）

87/8HW 試験は、全治療ラインの被験者を対象とするパート 1 及び 1L の被験者のみを対象とするパート 2 から構成され、パート 2 はパート 1 の登録完了後直ちに開始した。パート 1 では、適格性基準の確認後、腫瘍の sidedness 及び CRC に対する前治療歴数（なし、1 及び 2 以上）を層別因子として被験者を A 群、B 群又は C 群に 2：2：1 の比率で無作為割付した。ただし、C 群への割付は前治療歴が 1 回まで（0 又は 1 回）の被験者に制限した。パート 1 での無作為割付は、施設検査で MSI-High を有する CRC 患者であることが確認された被験者が約 560 例（中央検査で MSI-High であることが確認される被験者約 442 例相当と予測）に到達するまで継続した。パート 2 では、治癒切除不能な進行・再発のがんに対する全身抗がん剤による前治療歴がなく、施設検査で MSI-High を有する CRC 患者であることが確認された被験者約 271 例（中央検査で MSI-High であることが確認される被験者約 230 例相当）を、腫瘍の sidedness を層別因子として A 群、B 群又は C 群に 2：2：1 の比率で無作為割付した。

抗腫瘍効果の判定は、最初の 24 週間は無作為割付から 6 週間間隔（±7 日）、それ以降 96 週間までは 8 週間間隔（±7 日）、97 週間目以降 144 週間目（3 年目）までは 16 週間間隔（±7 日）、144 週間目（4 年目）以降は 24 週間間隔（±14 日）で実施することとし、BICR による PD の確認又は治療の中止（進行後の治療を含む）のいずれか遅い時点まで継続した。

Nivo 群の設定根拠

Nivo は、MSI-High を有する患者集団において、全身抗がん療法を 1 回受けた後の治療（二次治療［2L］）、又は 2L 以降の治療として臨床的に意味のある持続的な奏効を示し、間接的な比較では、Nivo による ORR は標準治療によるそれを上回ると予想された。142 試験（m ステージ）では、Nivo 単剤療法を受けた患者（n＝74）の追跡調査期間の中央値である 21 カ

月後の BICR 判定に基づく奏効期間（DOR）の中央値は未達であり、PFS 中央値は 6.6 カ月（95%信頼区間［CI］：［3.0, NE［評価不能］］）であった。重要指標である無増悪生存率は 12 カ月及び 18 カ月時点のいずれも 44%（95% CI：［32.6, 55.3］）であった。全生存期間（OS）中央値も未達であり（95% CI：［19.6, NE］）、12 カ月後及び 18 カ月後の全生存率は各 72%（95% CI：［60.0, 80.9］）及び 67%（95% CI：［54.9, 76.9］）であった[2)]。上記の前治療歴を有する集団で観察された所見から、一部の患者における臨床的ベネフィットの持続性が示され、1L の患者を含めた MSI-High を有する CRC 集団を対象として、Nivo 単剤療法の有効性を評価することは妥当であると考えた。

評価対象集団に関しては、1）MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象として Nivo と同一作用機序であるペムブロリズマブの臨床試験が実施されていたこと[1)]、2）Nivo 単剤療法は、強力な化学療法に適さない MSI-High を有する CRC 患者の 1L、並びに 1L 後の全ての MSI-High を有する CRC 患者に対する治療選択肢として、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインに示されていた[3) 4)]こと、3）Nivo 単剤療法コホートの長期追跡調査によって、MSI-High を有する CRC では Nivo による治療前に計 3 種の化学療法を受けた患者に比べて 2 種以下の標準化学療法を受けた患者で免疫反応が強いことが示された[5)]こと、及び 4）MSI-High を有する CRC 集団では細胞傷害性化学療法のベネフィットが減弱すること[6)]を鑑みると、MSI-High を有する CRC 患者における疾患の初期段階、すなわち 1L の CRC 患者に免疫療法を適用することは合理的であると考えられることから、1L を含む全治療ラインの患者を 87/8HW 試験の対象集団とした。

<u>Nivo + Ipi 群の設定根拠</u>

Nivo + Ipi 群は、主として臨床試験からの予備的証拠に基づいて選択した。142 試験（c ステージ［以下、142 試験 c ステージ］、n = 119）において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びオキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物による前治療歴のある MSI-High を有する CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の BICR 判定に基づく ORR は 48.7%（完全奏効［CR］率：4.2%）であり、間接比較ではあるものの、Nivo 単剤療法コホート（m ステージ、n＝74）の医師判定に基づく ORR（31.1%［CR 率：0%］）と比較してより高い有効性を示した（既提出資料［eCTD 受付番号：311016001］）。このように、Nivo + Ipi 療法による CR 率、ORR 及び病勢制御率（DCR）は、Nivo 単剤療法に比べて高かった。また、BICR 判定による Nivo 単剤療法コホート及び Nivo + Ipi 療法コホートの 12 カ月時点の無増悪生存率並びに全生存率は、各 48.4%及び 71.1%並びに 73.8%及び 84.8%であり、Nivo + Ipi 療法での高い ORR は、無増悪生存率及び全生存率に反映されていた。Nivo + Ipi 療法コホートでは、被験

者の 32%に被験薬との因果関係が否定できない Grade 3～4 の有害事象が発現したが、これらは管理可能であった。（既提出資料［eCTD 受付番号：311016001］）

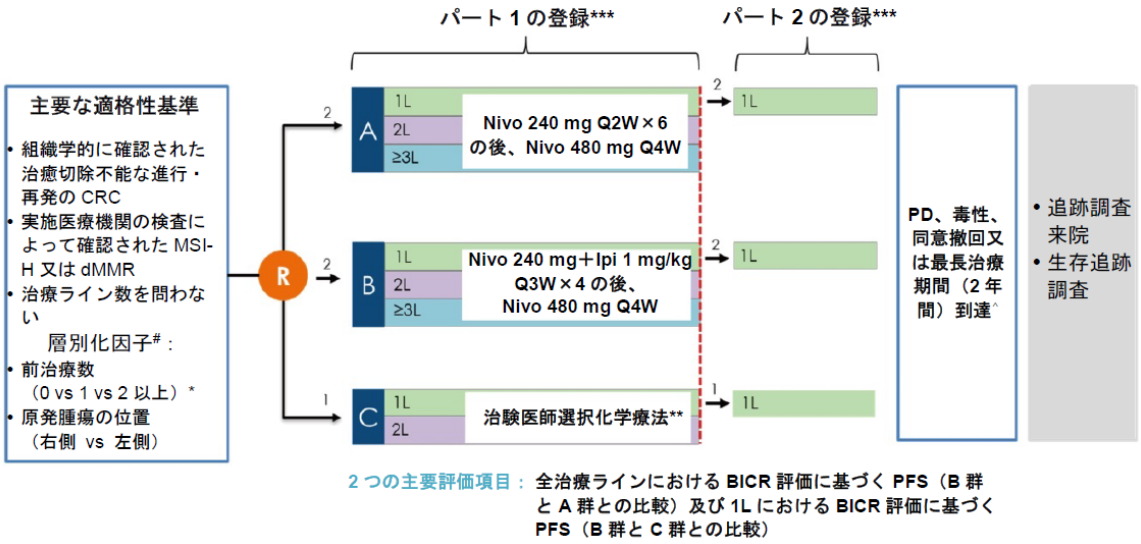
上記のように、これまでに実施した臨床試験成績から、MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法は、Nivo 単剤療法に比べて臨床的ベネフィットが高いことが予想されるが、そのことを確認するためには両治療法を直接比較することが必要である。そこで、87/8HW 試験では、無作為化デザインを選択し、Nivo＋Ipi 療法は Nivo 単剤療法よりも ORR が高く、PFS 及び OS を延長することを示した非無作為化試験（142 試験）における間接比較での所見を検証することとした。なお、評価対象集団の設定根拠に関しては、Nivo 群の設定根拠に記載した。

Chemo 群の設定根拠

試験開始当時、MSI-High の検査を実施していない 1L 又は 2L の CRC 患者においては、化学療法が唯一承認された治療選択肢であった。化学療法剤の組み合わせ及び順序付けのための最良の方法が依然として確立されていないため、1L 及びその後治療でどのレジメンを選択するか及びどの分子標的薬を治療に含めるかは医師によって異なると考えられた [3) 4) 7)]。87/8HW 試験が国際共同試験であることを考慮し、対照群として治験責任（分担）医師が選択する標準的な化学療法として、CRC のガイドラインで推奨されている 1L 及び後治療に関する 6 種類の標準的レジメン（ベバシズマブ又はセツキシマブの併用下又は非併用下の FOLFOX 又は FOLFIRI）を設定し、この中から一つを選択することとした。

1L 及び 2L の化学療法に抵抗性がある場合は、レゴラフェニブ又は TAS-102 で治療することが可能である。しかし、両薬剤とも、最善の支持療法と比べて OS 中央値をわずかに改善したに過ぎない一方で、重大な有害事象の発現リスクを伴うものであった [8)]。一方、Nivo + Ipi 療法はこの治療ラインでは既に承認されており、MSI-High を有する CRC 患者における PFS 及び OS の臨床的に意義のある改善が示すとおり、強力かつ持続的な臨床的ベネフィットが期待できる。そのため、パート 1 では、1L 又は 2L の患者のみを Chemo 群に無作為割付することとした。

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（87/8HW 試験）



1L、2L、≥3L は各試験群内の被験者サブグループであり、それぞれ、治験薬が一次治療（全身療法による前治療歴が 0 回）、二次治療（全身療法による前治療歴が 1 回）又は三次治療以降（全身療法による前治療歴が 2 回以上）に該当する。
#：パート 2 では、治療ラインは層別化因子としない。
*：パート 1 では、前治療数が 2 以上の被験者を A 群又は B 群に無作為割付する。パート 2 では、前治療数が 0 の被験者のみを無作為割付する。
**：C 群は、任意でクロスオーバーコホートに移行できる。
***：パート 1 の登録は、治療ラインを問わず、施設検査で MSI-High を有する CRC であることが確認された被験者約 560 例を無作為割付できるまで継続する。パート 2 の登録は、施設検査で MSI-High が確認された、治癒切除不能な進行・再発のがんの 1L の被験者約 271 例を追加的に無作為割付できるまで継続する。
^：C 群の被験者には最長治療期間は適用されない。
出典：［5.3.5.1-1 Figure 3.1-1］を日本語訳に改変

2）　海外第 II 相試験（142 試験コホート 3）

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した。

142 試験コホート 3 は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者を対象に、医師判定による Nivo＋Ipi 療法の ORR を評価することを主要目的とした非盲検第 II相試験である。

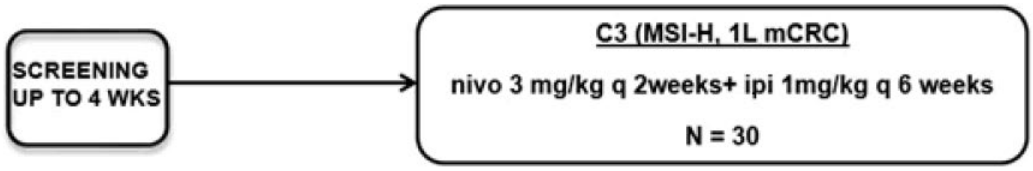
142 試験コホート 3 では、副次目的として、BICR 判定による ORR 及び DCR を、また探索目的として OS 並びに医師及び BICR 判定による PFS を設定するとともに、安全性評価項目として有害事象や免疫原性などを設定した。

対象は治癒切除不能な進行・再発の CRC が組織学的に確認されているが、前治療歴がなく、施設検査で MSI-High であることが確認された 18 歳以上の被験者とした。また、RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し、ECOG PS が 1 以下で、検査のための十分な腫瘍組織を提供可能な被験者とした。

投与群は単群（Nivo + Ipi 群）のみから構成され、適格性基準を満たした被験者に Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を、それぞれ Q2W 及び Q6W で静脈内投与し、PD が認められるまで、許容できない毒性が発現するまで、同意撤回の申し出があるまで、又は医師が最大の臨床的ベネフィットが得られたと判断した時点まで継続した。なお、最大の臨床的ベネフィットが得られて投与を中止した場合、最終投与から 52 週又はそれ以前に PD と判定された場合は、投与再開を許容した。

抗腫瘍効果は、治験薬の初回投与から 24 週間後までは 6 週間間隔（±1 週間）で、その後は PD 若しくは投与中止のいずれか遅い時点まで 12 週間間隔（±1 週間）で RECIST v1.1 に基づいて判定した。

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（142 試験コホート 3）



略号：C3；コホート 3、ipi；イピリムマブ、mCRC；治癒切除不能な進行・再発の CRC、nivo；ニボルマブ
出典：［5.3.5.2-1 Figure 3.1-1］

2.7.3.1.2　有効性評価項目及びその解析方法

2.7.3.1.2.1　87/8HW 試験

1）　有効性評価項目

87/8HW 試験における主要評価項目は、①Nivo 群（A 群）及び Nivo + Ipi 群（B 群）に無作為割付された MSI-High（中央検査）を有する全治療ラインの CRC 患者の BICR 判定による PFS、及び②B 群及び Chemo 群（C 群）に無作為割付された MSI-High（中央検査）を有する 1L の CRC 患者の BICR 判定による PFS とした。

有効性の副次評価項目として、1L の被験者を対象とした評価では、MSI-High（中央検査）を有することが確認された被験者の①BICR 判定による PFS（B 群 vs. A 群）、②BICR 判定による ORR（B 群 vs. C 群及び B 群 vs. A 群）、③OS（B 群 vs. C 群及び B 群 vs. A 群）の比較を、また全治療ラインの被験者を対象とした評価では、MSI-High（中央検査）を有することが確認された被験者の④BICR 判定による ORR（B 群 vs. A 群）、⑤OS（B 群 vs. A 群）、⑥医師判定による PFS（B 群 vs. A 群）及び⑦MSI-High（施設検査）を有することが確認された被験者の PFS（B 群 vs. A 群）の比較などを設定した（表 2.7.3.1-2 参照）。

その他の有効性評価項目として、患者報告アウトカム（PRO）などを含めた。以下に、主たる評価項目の定義及び各評価項目の具体的解析方法を記載した。

（1） PFS

PFS は、無作為割付された日（クロスオーバーコホートでは、本コホートで最初に被験薬が投与された日）から RECIST v1.1 に基づく PD が最初に認められた日又はあらゆる原因による死亡日のいずれかが最初に発生するまでの期間と定義した。

PFS の分布は、IA に割り当てた有意水準に基づき、無作為化層別化因子（前治療数［1L の PFS は非該当］及び腫瘍の sidedness）によって層別化した両側 log-rank test により比較した。ハザード比（HR）及び対応する 100 × (1−調整済み有意水準) % CI は、前治療数及び腫瘍の sidedness によって層別化し、無作為割付された群を唯一の共変量として用いた層別化 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。PFS 曲線は、二重対数変換を行った上で Kaplan-Meier（KM）積・極限法を用いて推定した。PFS 中央値は KM 積・極限法により推定し、二重対数変換を適用した Brookmeyer and Crowley 法により両側 95% CI を算出した。さらに、二重対数変換を行ったうえで、特定時点における無増悪生存率及びその両側 95% CI を算出した。

（2） OS

OS は、無作為割付日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。死亡に至らなかった被験者は、最後に生存が確認された日で打切りとした。OS の解析方法は PFS のそれと同様とした。

（3） 最良総合効果（BOR）、ORR、DCR、奏効に至るまでの期間（TTR）及び DOR

BOR は、無作為割付日から RECIST v1.1 による PD が最初に認められた日、後治療開始日又はクロスオーバーコホートでの治療開始日のいずれか早い時点までの期間に記録された最良の効果と定義した。PD が認められず、後治療を開始しなかった被験者に関しては、認められた効果全てが BOR の判定対象となる。ORR は、BOR が CR 又は部分奏効（PR）と確定された被験者の、全ての無作為割付された被験者に対する割合と定義した。DCR は、BOR が CR 又は PR 若しくは 12 週間以上安定（SD）である被験者の割合と定義した。TTR は、無作為割付日から CR 又は PR が最初に確定した日までの期間と定義した。TTR は奏効者のみを対象として評価した。DOR は、BOR が CR 又は PR の被験者において、奏効が最初に確定した日から RECIST v1.1 による PD が最初に確定した日又はあらゆる原因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。

ORR については、層別化因子に基づき、両側層別化 Cochran-Mantel-Haenszel test を用いて比較することとした。オッズ比並びに差の推定値及び 95% CI を算出することとした。割合及び Clopper-Pearson 法を用いた割合の両側 95% CI により、ORR 及び DCR を要約することとした。TTR は平均値、中央値、最小値、最大値及び標準偏差を用いて要約することとした。DOR の解析方法は PFS 又は OS と同様とした。

表 2.7.3.1-2　主な副次評価項目及び解析対象集団

評価項目	有効性解析対象集団
ORR（BICR 判定）	A 群及び B 群に割り付けられた全治療ラインの MSI-High を有する*被験者
OS	同上
PFS（医師判定）	同上
PFS（BICR 判定）	同上。ただし、MSI-High の判定は施設検査とする。
PFS（BICR 判定）	A 群及び B 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
PFS（BICR 判定）	同上。ただし、MSI-High の判定は施設検査とする。
PFS（BICR 判定）	A 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
PFS（BICR 判定）	B 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者。ただし、MSI-High の判定は施設検査とする。
PFS（医師判定）	A 群、B 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
OS	A 群及び B 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
OS	B 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
OS	A 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
ORR（BICR 判定）	A 群及び B 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
ORR（BICR 判定）	B 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者
ORR（BICR 判定）	A 群及び C 群に割り付けられた 1L の MSI-High を有する*被験者

MSI-High を有する*：中央検査で MSI-High を有することが確認された被験者

2）　被験者数の設定及び有効性に関する検定手順

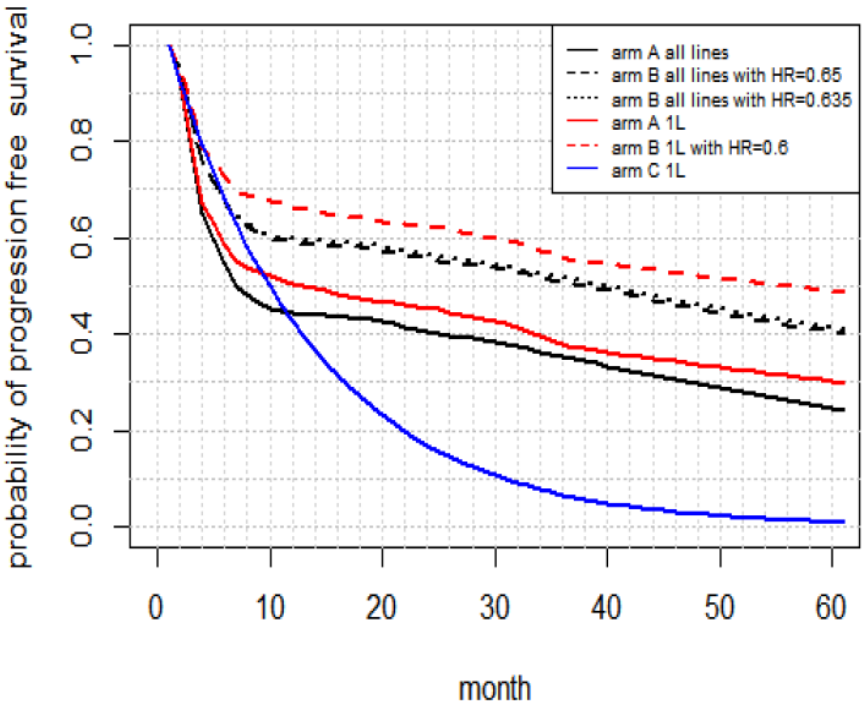
87/8HW 試験の主要な有効性解析対象集団は、中央検査で MSI-High を有することが確認された被験者集団とした。IA では、データモニタリング委員会（DMC）が中間データを独立して評価した。また、比較する項目別のイベント件数の追跡については、各比較の対応する 2 群を併合したイベントを独立した統計解析グループが非盲検下でモニタリングした。

実際の登録率が登録の仮定から乖離する可能性、並びに A 群、B 群及び C 群の PFS 曲線の形状が異なる可能性を考慮し、二つの主要評価項目に関して同時に PFS の IA を実施することとした。ただし、二つの主要評価項目の IA のための DBL の間隔が 3 カ月以上乖離する

と予想される場合には、DBL を別々に実施できることとした。IA は、PFS の各主要評価項目に関して総イベント件数の約 85%（A 群 vs. B 群：約 271 件、B 群 vs. C 群：約 106 件）が観察され、かつ最終の被験者がパート 2 の登録で無作為割付された後に実施することとした。PFS の各主要評価項目の IA における中止境界は、O'Brien-Fleming 境界を持つ Lan-DeMets 法の α 消費関数を使用して、実際のイベント件数に基づいて算出した。

被験者数の算出を目的として、全体の第一種の過誤を 0.05 に制御するため、有意水準を二つの主要評価項目間で分割し、全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）に 0.006（両側）、及び 1L における PFS（B 群 vs. C 群）に 0.044（両側）を割り当てた。全治療ラインにおける B 群と A 群の比較では、142 試験における Nivo 単剤療法時の PFS の KM 曲線から、最終解析を 319 件以上の PFS イベントが認められた時点で実施することとした。両側有意水準 0.006 で全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）の HR が 0.65 であると仮定すると、319 件の PFS イベントにより、約 86%の検出力が得られると推定された。また、142 試験の Nivo + Ipi コホートと Nivo コホートの間接比較から、2L 以降の被験者における A 群と比較した B 群の HR が推定値の 0.65 未満であることが一貫して示唆され、全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）の HR が 0.635 であると仮定すると、319 件の PFS イベントにより、全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）に対して 90%の検出力が得られると推定された。全体として、治療ライン全体で B 群と A 群に 564 例の被験者を同時に無作為割付し、少なくとも 319 件の PFS イベントが観察されるまで追跡することで、0.635 の HR に対して両側有意水準 0.006 で 90%の検出力が得られると予想された。B 群と C 群の比較では、1L の C 群における PFS の分布は、PFS 中央値を 9 カ月とする指数分布に従うと仮定して両群の PFS 曲線をシミュレーションすると、約 125 件の PFS イベントによって、全体の両側有意水準 0.044 で平均 HR 0.55 を約 99%の検出力で検出可能と推定された。被験者数の設定のために利用した、仮定した無増悪生存率の分布に基づく PFS 曲線を図 2.7.3.1-3 に示した。

図 2.7.3.1-3　仮定した無増悪生存率の分布に基づく PFS 曲線



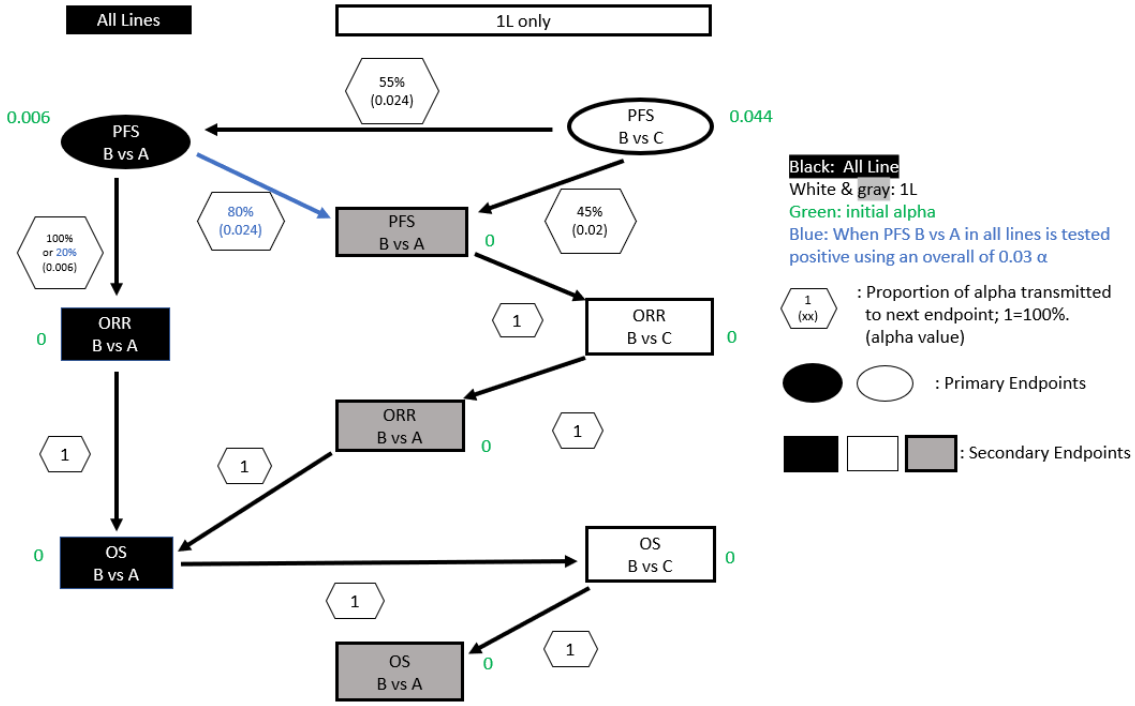
略号；PFS：無増悪生存期間
出典：［5.3.5.1-1 Appendix 16.1.1, PROTOCOL AMENDMENT 09 Figure 10.1.1-1］

上記主要評価項目の両方にとって十分な被験者数を確保するため、パート 1 では中央検査で MSI-High が確認された被験者約 442 例を、またパート 2 では 230 例を無作為割付する必要があると算出され、中央検査と施設検査における MSI-High 判定の不一致率などを考慮し、パート 1 では 560 例を、またパート 2 では 271 例を無作為割付することとした。

解析には、主要評価項目及び副次評価項目に対するファミリーワイズエラーを 5%に制御するため、図 2.7.3.1-4 に示す graphical approach [9] を採用した。すなわち、主要評価項目の二つの PFS が IA で事前に規定した統計学的基準を満たした場合は、副次的評価項目である 1L における PFS（B 群 vs. A 群）の IA を同時に実施することとした。具体的には、1L における PFS（B 群 vs. C 群）が IA 時に事前に規定した統計学的基準を満たした場合、全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）に有意水準の 0.024 を、1L における PFS（B 群 vs. A 群との比較）に有意水準の 0.02 を引き継ぐこととした。その後、全治療ラインにおける PFS（B 群 vs A 群）を有意水準 0.03（最初の有意水準 0.006＋1L における PFS［B 群 vs. C 群］から引き継がれた有意水準 0.024）で検定する。IA 時に全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）が事前に規定した統計学的基準を満たした場合、1L における PFS（B 群 vs. A 群）に有意水準 0.024 を引き継ぎ、1L における PFS（B 群 vs. A 群）を合計有意水準 0.044 で検定することとした。全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）が最終解析時に事前に規定した統計学的

基準を満たさない場合、1L における PFS（B 群 vs. A 群）は 1L における PFS（B 群 vs. C 群）のみから引き継ぐ有意水準 0.02 で検定する。この検定手順では、一つの副次評価項目の検定は、先行する評価項目全ての検定が完了した場合に限り実行可能となる。検定は前向き方向に限られ、二つの先行する評価項目から有意水準を引き継ぐ評価項目の場合、当該評価項目の検定は、有意性の有無を問わず先行する二つの評価項目の検定が完了した場合に限り実行することとなる。

図 2.7.3.1-4　主要評価項目及び副次評価項目の検定手順



略号；ORR：奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間
出典：［5.3.5.1-1 Figure 3.6.3.1-1］

3）　有効性に関する IA

2023 年 10 月 12 日に、主要評価項目の一つである 1L の被験者における B 群と C 群の PFS の比較に関して、最終解析時の総イベント件数の 80.0%（100/125 件）が観察され、かつ最終の被験者がパート 2 の登録で無作為割付されていたため、外部統計解析グループによる 1 回目の IA を実施した（データベースロック［DBL］：2023 年 11 月 15 日）。

2.7.3.1.2.2　87/8HW 試験の治験実施計画書を変更した経緯

87/8HW 試験の治験実施計画書の初版及び改訂第 1 版は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する Nivo 単剤療法の有効性及び安全性を評価する試験として計

画された。その後、改訂第 2 版において Nivo + Ipi 療法を Nivo 単剤療法と比較する試験デザインに改訂され、更に改訂第 3 版において、がん免疫療法の有効性及び安全性を化学療法と比較するために化学療法群を含む試験デザインへ変更された。その後、更に試験デザインが変更され、また無作為割付に必要な被験者数や主要評価項目の IA の実施タイミングの変更など、計 9 回改訂された。最初の被験者の無作為割付日である 2019 年 8 月 19 日までに改訂第 3 版が固定されていたことから、以下に、4 回目以降の主な改訂内容を示した。

1） 1L の被験者の登録を拡大するための改訂（治験実施計画書 改訂第 4 版、2020 年 7 月 17 日）

本改訂では、1L の被験者の登録拡大を目的として、治験登録を二つのパート（パート 1 の登録：被験者の治療ラインを問わない登録、パート 2 の登録：前治療歴がない被験者の登録）に拡大するとともに、主要評価項目として 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較を追加した。本改訂に伴い、治験デザインの概略図を改訂するとともに、主要目的、副次目的及びそれらの評価項目を改訂した。また、コンパニオン診断薬、クロスオーバーコホート及び探索的解析を改訂し、有効性、安全性及び薬物動態を評価する評価項目を追加した。主要評価項目の追加に伴い、1L の被験者の Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較に検出力を付与するため、被験者の登録数を追加できるよう改訂した。その他、治験デザインに関する科学的根拠の記述の追加や選択基準及び除外基準の改訂なども行った。

2） 用量変更基準及び CTCAE v5 に基づくがん免疫療法に関連する有害事象の対処法アルゴリズムの更新（治験実施計画書 改訂第 5 版、2020 年 11 月 18 日）

がん免疫療法の用量変更基準及び有害事象共通用語規準 v5.0（CTCAE v5）に基づくがん免疫療法に関連する有害事象の対処法アルゴリズムを更新した。新たな重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型の要件及びがん免疫療法に関連する男性の避妊要件を含め、プログラムレベルの更新を行った。オキサリプラチンの追加の安全性に関する要件も含めた。

3） 主要評価項目の統計的検定方法の最適化（治験実施計画書 改訂第 6 版、2021 年 10 月 1 日）

主要評価項目の統計的検定方法を変更した。具体的な主な改訂点は、主要評価項目及び副次評価項目の主な estimand を統計解析の項に追加するとともに、副次評価項目の検定手順を更に明確にするため PFS 及び ORR に関する統計の文言を更新し、第一種の過誤を強力に制御することを説明する統計の文言も更新するなどした。また、被験者及び治験実施医療機関の負担の軽減のため、無作為割付から 2 年経過以降の腫瘍評価の頻度を減らした。

4） 統計解析スケジュールの更新及び無作為割付する目標症例数の修正（治験実施計画書 改訂第 7 版、2022 年 5 月 10 日）

本改訂では、パート 2 の登録タイムラインの変更を反映するため、統計解析スケジュールを更新した。また、中央検査と施設検査における MSI-High の検査結果の不一致率が当初の仮定を上回ったことを反映して、施設での MSI-High 判定結果に基づく目標症例数を修正した。このほか、保健当局の要請に従って、オキサリプラチンの使用に関連する安全性に関する文言を新たに追記し、治験参加者に対する避妊要件を明確にするなどの修正を行った。

5） DMC による本治験の中間データの評価（治験実施計画書 改訂第 8 版、2022 年 8 月 4 日）

DMC を使用して、本治験の中間データを評価すること及び本治験の今後の実施手順について、ブリストル・マイヤーズスクイブ社（BMS）への勧告を明示することを目的として治験実施計画書を改訂した。

6） 二つの主要評価項目について独立して IA の開始を可能とする（治験実施計画書 改訂第 9 版、2023 年 6 月 1 日）

患者集団（1L 及び全治療ライン）の不均一性及び治験薬（化学療法及びがん免疫療法）の異なる作用機序を考慮すると、PFS イベントの集積は二つの主要評価項目（1L における PFS［B 群と C 群との比較］及び全治療ラインにおける PFS［B 群と A 群との比較］）で一致しない可能性がある。両 PFS の IA に必要なイベント数への到達が近接した時期とならなかった場合に各主要評価項目について独立して IA を開始する選択が可能となるよう治験実施計画書を改訂した。

2.7.3.1.2.3 142 試験コホート 3

1） 有効性評価項目及びその解析方法

142 試験コホート 3 における主要評価項目は医師判定による ORR とした。

副次評価項目における有効性の評価項目は、BICR 判定による ORR 並びに医師及び BICR 判定による DCR とした。その他の有効性評価項目として、ORR に付随する BOR、TTR、DOR、PFS、OS、患者報告アウトカムなどを含めた。

ORR は Clopper-Pearson 法を用いた両側 95% CI により要約した。ORR については、DOR 及び CR 率で特徴づけした。DOR については、KM 積・極限法を用いて CR 又は PR を達成した被験者のデータを要約した。DOR 中央値は KM 積・極限法により推定し、二重対数変換を適用した Brookmeyer and Crowley 法により両側 95% CI を算出した。CR 率及びその両側

95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて推定した。PFS 及び OS は、KM 積・極限法を用いて要約した。PFS 中央値及び OS 中央値及びその両側 95% CI（二重対数変換に基づく）も算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 87/8HW 試験

87/8HW 試験の IA における主要な有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1 主要な有効性の結果の要約（87/8HW 試験） -中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（BICR 判定）-

	全体集団		日本人集団	
	Nivo + Ipi 群	Chemo 群	Nivo + Ipi 群	Chemo 群
対象被験者数	171	84	13	7
PFS				
イベント数／被験者数	48/171	52/84	2/13	4/7
中央値（カ月）[a]	未達	5.85	未達	5.59
[95% CI]	[38.44, N.A.]	[4.37, 7.79]	[13.17, N.A.]	[1.45, N.A.]
HR	0.21		0.05	
[95% CI]	[0.14, 0.32] [b]		[< 0.01, 0.46] [d]	
[97.91% CI]	[0.13, 0.35] [b]		—	
p 値 [c]	p < 0.0001		—	
無増悪生存率, % [95% CI]				
6 カ月	82.08 [75.37, 87.11]	48.18 [35.58, 59.69]	100.00 [100.00, 100.00]	40.00 [5.20, 75.28]
Number of subjects at risk	132	29	13	2
12 カ月	78.69 [71.57, 84.22]	20.62 [11.18, 32.05]	90.91 [50.81, 98.67]	N.A.
Number of subjects at risk	108	10	10	0

HR：ハザード比
a）KM 法により推定した。
b）腫瘍の sidedness を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
c）腫瘍の sidedness を層別因子とした log-rank test
d）非層別 Cox 比例ハザードモデル

2.7.3.2.2 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における Nivo + Ipi 群の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示した。

表 2.7.3.2-2 有効性の結果の要約（142 試験コホート 3）

有効性評価項目	医師判定（N=45）	BICR 判定（N=45）
ORR[a], n (%) [95% CI]	32 (71.1%) [55.7, 83.6]	28 (62.2%) [46.5, 76.2]
DCR[b], n (%) [95% CI]	38 (84.4%) [70.5, 93.5]	35 (77.8%) [62.9, 88.8]
BOR[c]		
CR, n (%) [95% CI]	8 (17.8%) [8.0, 32.1]	11 (24.4%) [12.9, 39.5]
PR, n (%) [95% CI]	24 (53.3%) [37.9, 68.3]	17 (37.8%) [23.8, 53.5]
SD, n (%)	6 (13.3%)	8 (17.8%)
PD, n (%)	6 (13.3%)	7 (15.6%)
判定不能, n (%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)
TTR		
奏効例数	32	28
中央値, 月（範囲）	2.74 (1.2, 27.7)	1.97 (1.2, 16.6)
DOR		
イベント／奏効数 (%)	4/32 (12.5%)	5/28 (17.9%)
中央値[d],月 [95% CI]	未達 [N.A., N.A.]	未達 [N.A., N.A.]
範囲[e]	(1.4^+, 40.2^+)	(3.3^+, 40.0^+)
24 カ月 DOR 率 [95% CI]	89.2% [70.1, 96.4]	84.0% [62.7, 93.7]
DOR ≥ 6 カ月, n (%)	29 (90.6%)	24 (85.7%)
DOR ≥ 12 カ月, n (%)	25 (78.1%)	23 (82.1%)
奏効継続数[f], n (%)	20 (62.5%)	15 (53.6%)
PFS		
イベント数, n (%)	14 (31.1%)	16 (35.6%)
中央値[d], 月 [95% CI]	未達 [33.9, N.A.]	未達 [17.5, N.A.]
6 カ月無増悪生存率 [95% CI]	81.7% [66.7, 90.4]	79.0% [63.5, 88.5]
12 カ月無増悪生存率 [95% CI]	76.7% [61.0, 86.8]	74.2% [58.3, 84.8]
24 カ月無増悪生存率 [95% CI]	71.2% [54.8, 82.6]	63.0% [46.0, 75.9]
36 カ月無増悪生存率 [95% CI]	64.7% [47.2, 77.6]	59.7% [42.4, 73.3]
OS		
イベント数 (%)	12 (26.7%)	
中央値[d], 月 [95% CI]	未達 [N.A., N.A.]	
6 カ月全生存率 [95% CI]	91.0% [77.7, 96.5]	
12 カ月全生存率 [95% CI]	84.1% [69.5, 92.1]	
24 カ月全生存率 [95% CI]	79.4% [64.1, 88.7]	
36 カ月全生存率 [95% CI]	72.3% [56.4, 83.2]	

[a]：CR + PR、[b]：CR + PR + SD（12 週間超）、[c]：RECIST v1.1、[d]：KM 法を用いて算出した中央値、[e]：「+」は打ち切りデータを表す、[f]：継続中の奏効には、解析時点で PD が認められておらず、後治療を開始していない奏効例が含まれ、データカットオフ日の 8 週間より前に打ち切りとなった奏効例は、患者が最初の 24 週間の追跡調査期間中である場合は除外する。それ以外の場合、許容期間は 14 週間とする。
略号；N.A.：該当なし
出典：［5.3.5.2-1 Table 3］を日本語訳に改変

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

1） 87/8HW 試験

Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者の全体集団の内訳を表 2.7.3.3-1 に、日本人集団の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。

（1） 全体集団

Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された各 202 例及び 101 例のうち、Nivo＋Ipi 群では 200 例に、また Chemo 群では 88 例に治験薬が投与された。データカットオフ時点（2023 年 10 月 12 日）で治療期を終了した被験者は、Nivo＋Ipi 群 31.0%（62 例）及び Chemo 群 0%であり、治療期を継続していた被験者は各 21.0%（42 例）及び 6.8%（6 例）であった。また、治療期を中止した Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の被験者は各 48.0%（96 例）及び 93.2%（82 例）であった。治療期を中止した主な理由は、Nivo + Ipi 群では PD（19.0%, 38 例）、続いて被験薬の毒性（18.0%, 36 例）、Chemo 群では PD（69.3%, 61 例）、続いて最大の臨床的ベネフィットが得られた（9.1%, 8 例）であった。治療期を中止した被験者の割合は Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べて数値上少なく（48.0% vs. 93.2%）、この原因は、主として Nivo＋Ipi 群で PD による治療期中止の割合が Chemo 群に比べ少なかった（19.0% vs. 69.3%）ことによるものであった。

（2） 日本人集団

Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された日本人各 13 例及び 7 例のうち、Nivo + Ipi 群では全例に、また Chemo 群では 6 例に治験薬が投与された。データカットオフ時点で治療期を終了した Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の被験者は各 38.5%（5 例）及び 0%であり、治療期を継続していた被験者は各 30.8%（4 例）及び 33.3%（2 例）であった。また、治療期を中止した Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の被験者は各 30.8%（4 例）及び 66.7%（4 例）であった。治療期を中止した主な理由は、Nivo + Ipi 群では被験薬の毒性（23.1%, 3 例）、Chemo 群では PD（66.7%, 4 例）であった。治療期を中止した被験者の割合について、Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べて数値上少なかった（30.8% vs. 66.7%）点、及び PD による治療期中止の割合が Chemo 群に比べて Nivo + Ipi 群で少なかった（0% vs. 66.7%）点は全体集団に一致した結果であった。

表 2.7.3.3-1　全体集団における被験者の内訳（87/8HW 試験）

	Arm B: Nivo + Ipi	Arm C: Chemo	Total
SUBJECTS RANDOMIZED	202	101	303 (50.7)
SUBJECTS TREATED	200 (99.0)	88 (87.1)	288 (95.0)
SUBJECTS NOT TREATED	2 (1.0)	13 (12.9)	15 (5.0)
REASON FOR NOT TREATED			
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	6 (5.9)	6 (2.0)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.5)	2 (2.0)	3 (1.0)
OTHER (A)	1 (0.5)	5 (5.0)	6 (2.0)
ONGOING TREATMENT	42 (21.0)	6 (6.8)	48 (16.7)
COMPLETED TREATMENT	62 (31.0)	0	62 (21.5)
DISCONTINUED TREATMENT	96 (48.0)	82 (93.2)	178 (61.8)
REASON FOR DISCONTINUATION OF TREATMENT			
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	1 (1.1)	1 (0.3)
DEATH	2 (1.0)	0	2 (0.7)
PREGNANCY	1 (0.5)	0	1 (0.3)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.5)	0	1 (0.3)
OTHER	6 (3.0)	3 (3.4)	9 (3.1)
DISEASE PROGRESSION	38 (19.0)	61 (69.3)	99 (34.4)
STUDY DRUG TOXICITY	36 (18.0)	4 (4.5)	40 (13.9)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	12 (6.0)	5 (5.7)	17 (5.9)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	8 (9.1)	8 (2.8)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO COVID-19	2 (1.0)	0	2 (0.7)
REASON FOR DISCONTINUATION OF TREATMENT DUE TO COVID-19			
OTHER	1 (0.5)	0	1 (0.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (0.5)	0	1 (0.3)
NEXT EXPECTED STUDY PHASE			
FOLLOW-UP	138 (69.0)	73 (83.0)	211 (73.3)
SURVIVAL FOLLOW-UP	5 (2.5)	2 (2.3)	7 (2.4)
ONGOING STUDY (B)	152 (76.0)	50 (56.8)	202 (70.1)
DISCONTINUED STUDY (B)	48 (24.0)	38 (43.2)	86 (29.9)
REASON FOR DISCONTINUATION OF STUDY			
DEATH	44 (22.0)	32 (36.4)	76 (26.4)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.5)	0	1 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (1.0)	3 (3.4)	5 (1.7)
OTHER	1 (0.5)	3 (3.4)	4 (1.4)
DISCONTINUED STUDY DUE TO COVID-19 (B)	0	0	0

(A) The reasons include: randomized in error for the subject in the nivo+ipi arm and the following in the chemo arm: subject refused chemo (3 subjects), subject changed their mind (1 subject) and subject requested to discontinue (1 subject).
(B) Includes data from crossover period/cohort. The Crossover cohort included subjects in the chemo arm who experienced documented progression of disease and crossed over to receive nivo+ipi therapy.
Percentages based on subjects entering period.
End of treatment status evaluated at the end of main period treatment for subjects continued to crossover.
出典：［5.3.5.1-1 Table 5.1-1］

表 2.7.3.3-2　日本人集団における被験者の内訳（87/8HW 試験）

Status (%)	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 7	Total N = 20
TREATED	13 (100.0)	6 (85.7)	19 (95.0)
NOT TREATED	0	1 (14.3)	1 (5.0)
REASON FOR NOT TREATED			
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (14.3)	1 (5.0)
NOT TREATED DUE TO COVID-19	0	0	0
ONGOING TREATMENT	4 (30.8)	2 (33.3)	6 (31.6)
COMPLETED TREATMENT	5 (38.5)	0	5 (26.3)
DISCONTINUED TREATMENT	4 (30.8)	4 (66.7)	8 (42.1)
REASON FOR DISCONTINUATION OF TREATMENT			
DEATH	1 (7.7)	0	1 (5.3)
DISEASE PROGRESSION	0	4 (66.7)	4 (21.1)
STUDY DRUG TOXICITY	3 (23.1)	0	3 (15.8)
DISCONTINUED TREATMENT DUE TO COVID-19	0	0	0
NEXT EXPECTED STUDY PHASE			
FOLLOW-UP	8 (61.5)	4 (66.7)	12 (63.2)
ONGOING STUDY (1)	12 (92.3)	5 (83.3)	17 (89.5)
DISCONTINUED STUDY (1)	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (10.5)
REASON FOR DISCONTINUATION OF STUDY			
DEATH	1 (7.7)	1 (16.7)	2 (10.5)
DISCONTINUED STUDY DUE TO COVID-19 (1)	0	0	0

Percentages based on subjects entering period.
End of treatment status evaluated at the end of main period treatment for subjects continued to crossover.
(1) Include data from crossover period.
Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.

2）　142 試験コホート 3

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する 1L の CRC 患者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

142 試験コホート 3 に登録された 59 例のうち 45 例に被験薬（Nivo + Ipi）が投与された。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で治療期を継続していた被験者は 4.4%（2 例）であり、治療期を中止した被験者は 95.6%（43 例）であった。治療期を中止した理由は、最大の臨床的ベネフィットが得られた（37.8%、17 例）が最も多く、続いて PD（17.8%、8 例）、被験薬による毒性（15.6%、7 例）であった。

表 2.7.3.3-3　被験者全体の内訳（142 試験コホート 3）

Status (%)	All Treated Subjects N = 45
ONGOING TREATMENT (B)	2 (4.4)
COMPLETED TREATMENT (B)	0
DISCONTINUED TREATMENT (B)	43 (95.6)
REASON FOR DISCONTINUATION OF TREATMENT (B)	
DISEASE PROGRESSION	8 (17.8)
STUDY DRUG TOXICITY	7 (15.6)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	6 (13.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	4 (8.9)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (2.2)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	17 (37.8)
ONGOING STUDY (B) (C) (D)	38 (84.4)
DISCONTINUED STUDY (B) (C)	5 (11.1)
REASON FOR DISCONTINUATION OF STUDY (B)	
DEATH	4 (8.9)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (2.2)
ONGOING STUDY (B)	31 (68.9)
COMPLETED STUDY (B)	0
DISCONTINUED STUDY (B)	14 (31.1)
REASON FOR DISCONTINUATION OF STUDY (B)	
DEATH	12 (26.7)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (2.2)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (2.2)

(B)：治療期に進んだ被験者に対する割合、(C)：治療期終了時の状況、(D)：治療期継続中及び治療期を終了し追跡調査期間中の被験者を含む。
出典：［5.3.5.2-1 Table 5.1-1］から抜粋し、加工。

2.7.3.3.1.2　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

1）　87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者全体の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に、日本人被験者の人口統計学的変数並びに患者背景及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.3.3-5 並びに表 2.7.3.3-6 に示した。なお、有効性の主要評価項目の対象集団は、Nivo + Ipi 群又は Chemo 群に無作為割付され、中央検査で MSI-High を有することが確認された被験者集団であるが、試験全体では安全性の解析対象集団も含まれることから、患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性の叙述については、施設検査で MSI-High であることが確認され、Nivo + Ipi 群又は Chemo 群に無作為割付された被験者の解析結果を叙述する。なお、有効性の主要評価項目の解析対象となった被験者の人口統計学的変数、並びに患者背景及び他の基準値の特性については、それぞれ表 2.7.3.6.1-1 及び表 2.7.3.6.1-2 に示した。

（1） 全体集団

Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者（Nivo + Ipi 群 202 例及び Chemo 群 101 例）の背景について、年齢が< 65 歳及び programmed cell death-ligand 1（PD-L1）≥ 1%の被験者の割合が、Nivo + Ipi 群で数値上高かった点（年齢：57.9% vs. 45.5%、PD-L1：21.3% vs. 11.9%）及びリンチ症候群の被験者の割合が、22.3%の被験者で不明若しくは報告なしではあったものの、数値上 Nivo＋Ipi 群で低かった点（10.9% vs. 16.8%）を除いて、2 群間で特筆すべき差異は認められなかった。なお、中央検査で MSI-High を有することか確認された 1L の被験者集団の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性は、無作為割付された 1L の被験者集団での結果に一致していた。

年齢の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 62.0 歳及び Chemo 群で 65.0 歳であり、いずれの群も男性と女性の比は概ね 1:1 であった。人種は白人が突出して多く（Nivo＋Ipi 群 87.1%、Chemo 群 84.2%、以下同順）、次いでアジア人（9.4%及び 12.9%）であった。ベースラインの ECOG PS は、Nivo + Ipi 群では 0 が 55.0%、1 が 45.0%及び Chemo 群では 0 が 51.5%、1 が 48.5%であった。試験登録時の病期は、いずれの群でも全例が Stage IV であり、リンチ症候群の比率は、各 10.9%及び 16.8%であった。マイクロサテライトの状態については、施設検査ではいずれの群でも全例が MSI-High 及び／又は dMMR であったが、中央検査では MSI-High 及び／又は dMMR、マイクロサテライト安定（MSS）かつミスマッチ修復機構保持（pMMR）及びその他が、Nivo＋Ipi 群では各 84.7%（171 例）、10.4%（21 例）及び 5.0%（10 例）、また Chemo 群では各 83.2%（84 例）、11.9%（12 例）及び 5.0%（5 例）であった。*BRAF* 及び *RAS* 遺伝子の変異の有無について、全てが野生型、*BRAF* が変異型、*KRAS* 又は *NRAS* が変異型、*BRAF* 及び *KRAS* 又は *NRAS* が変異型、及び不明であった被験者は、全体で各 23.1%（70 例）、25.1%（76 例）、21.1%（64 例）、2.3%（7 例）及び 28.4%（86 例）であり、また 2 群間に顕著な差異は認められなかった。

（2） 日本人集団

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 7 例の背景について、Nivo + Ipi 群で被験者の年齢の中央値が Chemo 群のそれに比べて高い（73.0 歳 vs. 49.0 歳）、疾患ステージが進んだ被験者が Nivo + Ipi 群で多い（ステージIVC：30.8% vs. 0%）、最初の診断から無作為化までの期間が Nivo + Ipi 群で長い被験者が多い（≥ 1 年：38.5% vs. 14.3%）、がんが腹腔転移した被験者が Nivo + Ipi 群で多い（中央判定による腹腔転移：30.8% vs. 0%）、がんが肝転移した被験者が Nivo + Ipi 群で少ない（中央判定による肝転移：15.4% vs. 71.4%）及び PD-L1 ≥ 1%の被験者の割合が、Nivo + Ipi 群で高い（38.5% vs. 14.3%）という 2 群間の数値上の差異が認められた。ただし、日本人集団の解析においては、各群の例数が少ないため、結果の解釈には限界

があり注意を要すると考えられる。なお、日本人集団においては、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者は、全て中央検査で MSI-High を有することが確認されたため、有効性の主要な評価項目の解析対象集団となった被験者の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を示していない。

年齢の中央値は、Nivo＋Ipi 群で 73.0 歳及び Chemo 群で 49.0 歳であり、いずれの群も男性と女性の比は概ね 1:1 であった。ベースラインの ECOG PS は、Nivo＋Ipi 群では 0 が 76.9%、1 が 23.1%及び Chemo 群では 0 が 85.7%、1 が 14.3%であった。試験登録時の病期は、いずれの群でも全例が Stage IV であり、リンチ症候群の比率は、各 0%及び 14.3%であった。マイクロサテライトの状態については、施設検査及び中央検査のいずれにおいても、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の全例で MSI-High 及び／又は dMMR と判定された。*BRAF* 及び *RAS* 遺伝子の変異の有無については、全体集団と同様であった。

表 2.7.3.3-4　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団）

	Arm B: Nivo + Ipi N = 202	Arm C: Chemo N = 101	Total N = 303
AGE (YEARS)			
MEDIAN	62.0	65.0	63.0
MIN , MAX	21 , 86	26 , 87	21 , 87
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	117 (57.9)	46 (45.5)	163 (53.8)
>= 65	85 (42.1)	55 (54.5)	140 (46.2)
< 75	165 (81.7)	85 (84.2)	250 (82.5)
>= 75	37 (18.3)	16 (15.8)	53 (17.5)
SEX (%)			
MALE	95 (47.0)	45 (44.6)	140 (46.2)
FEMALE	107 (53.0)	56 (55.4)	163 (53.8)
RACE (%)			
WHITE	176 (87.1)	85 (84.2)	261 (86.1)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.3)
ASIAN	19 (9.4)	13 (12.9)	32 (10.6)
OTHER	5 (2.5)	1 (1.0)	6 (2.0)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	24 (11.9)	8 (7.9)	32 (10.6)
NOT HISPANIC OR LATINO	96 (47.5)	55 (54.5)	151 (49.8)
NOT REPORTED	82 (40.6)	38 (37.6)	120 (39.6)
GEOGRAPHIC REGION (%)			
US/CANADA/EUROPE	133 (65.8)	71 (70.3)	204 (67.3)
ASIA	19 (9.4)	11 (10.9)	30 (9.9)
REST OF WORLD	50 (24.8)	19 (18.8)	69 (22.8)
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	111 (55.0)	52 (51.5)	163 (53.8)
>= 1 (A)	91 (45.0)	49 (48.5)	140 (46.2)
WEIGHT (KG)			
MEDIAN	67.45	71.00	68.00
MIN , MAX	37.0 , 178	39.3 , 128.0	37.0 , 178.0
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE II	43 (21.3)	17 (16.8)	60 (19.8)
STAGE III	73 (36.1)	35 (34.7)	108 (35.6)
STAGE IV	85 (42.1)	49 (48.5)	134 (44.2)
NOT REPORTED	1 (0.5)	0	1 (0.3)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IVA	80 (39.6)	43 (42.6)	123 (40.6)
STAGE IVB	60 (29.7)	27 (26.7)	87 (28.7)
STAGE IVC	62 (30.7)	31 (30.7)	93 (30.7)
HISTOLOGICAL GRADE			
GX	28 (13.9)	18 (17.8)	46 (15.2)
G1	22 (10.9)	13 (12.9)	35 (11.6)
G2	74 (36.6)	38 (37.6)	112 (37.0)
G3	71 (35.1)	32 (31.7)	103 (34.0)
G4	6 (3.0)	0	6 (2.0)
NOT REPORTED	1 (0.5)	0	1 (0.3)
CELL TYPE			
ADENOCARCINOMA	193 (95.5)	95 (94.1)	288 (95.0)
OTHER TYPES	9 (4.5)	6 (5.9)	15 (5.0)
TUMOR LOCATION			
CECUM	19 (9.4)	15 (14.9)	34 (11.2)
COLON ASCENDING/HEPATIC FLEXURE	89 (44.1)	40 (39.6)	129 (42.6)
COLON TRANSVERSE	29 (14.4)	13 (12.9)	42 (13.9)
COLON DESCENDING/SPLENIC FLEXURE	25 (12.4)	9 (8.9)	34 (11.2)
COLON SIGMOID	15 (7.4)	13 (12.9)	28 (9.2)
RECTUM/RECTOSIGMOID JUNCTION	24 (11.9)	11 (10.9)	35 (11.6)
UNKNOWN	1 (0.5)	0	1 (0.3)

表 2.7.3.3-4　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団）（続き）

	Arm B: Nivo + Ipi N = 202	Arm C: Chemo N = 101	Total N = 303
TUMOR SIDEDNESS (CRF)			
LEFT	64 (31.7)	33 (32.7)	97 (32.0)
RIGHT	138 (68.3)	68 (67.3)	206 (68.0)
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	117 (57.9)	64 (63.4)	181 (59.7)
>= 1 AND < 3 YEARS	58 (28.7)	24 (23.8)	82 (27.1)
>= 3 YEARS	27 (13.4)	12 (11.9)	39 (12.9)
NOT REPORTED	0	1 (1.0)	1 (0.3)
LIVER METASTASIS PER BICR			
YES	76 (37.6)	42 (41.6)	118 (38.9)
NO	123 (60.9)	59 (58.4)	182 (60.1)
NOT REPORTED	3 (1.5)	0	3 (1.0)
LUNG METASTASIS PER BICR			
YES	44 (21.8)	25 (24.8)	69 (22.8)
NO	155 (76.7)	76 (75.2)	231 (76.2)
NOT REPORTED	3 (1.5)	0	3 (1.0)
PERITONEAL METASTASIS PER BICR			
YES	84 (41.6)	43 (42.6)	127 (41.9)
NO	115 (56.9)	58 (57.4)	173 (57.1)
NOT REPORTED	3 (1.5)	0	3 (1.0)
PD-L1 STATUS			
>= 1%	43 (21.3)	12 (11.9)	55 (18.2)
< 1%	145 (71.8)	80 (79.2)	225 (74.3)
NOT EVALUABLE/INDETERMINATE	3 (1.5)	0	3 (1.0)
NOT AVAILABLE	11 (5.4)	9 (8.9)	20 (6.6)
MSI-H AND/OR DMMR PER CENTRAL ASSESSMENT			
MSI-H and/or DMMR	171 (84.7)	84 (83.2)	255 (84.2)
MSS and PMMR	21 (10.4)	12 (11.9)	33 (10.9)
OTHER*	10 (5.0)	5 (5.0)	15 (5.0)
MMR TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
DMMR	163 (80.7)	82 (81.2)	245 (80.9)
PMMR	28 (13.9)	12 (11.9)	40 (13.2)
NOT AVAILABLE	11 (5.4)	7 (6.9)	18 (5.9)
NOT AVAILABLE	28 (13.9)	13 (12.9)	41 (13.5)
MMR TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
DMMR	170 (84.2)	87 (86.1)	257 (84.8)
PMMR	4 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.7)
MSI TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
MSI-H	147 (72.8)	71 (70.3)	218 (71.9)
MSS	31 (15.3)	15 (14.9)	46 (15.2)
NOT AVAILABLE	24 (11.9)	15 (14.9)	39 (12.9)
MSI TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
MSI-H	77 (38.1)	33 (32.7)	110 (36.3)
MSI-L/MSS	5 (2.5)	1 (1.0)	6 (2.0)
NOT AVAILABLE	120 (59.4)	67 (66.3)	187 (61.7)
BRAF/KRAS/NRAS MUTATION STATUS			
BRAF/KRAS/NRAS ALL WILD TYPE	47 (23.3)	23 (22.8)	70 (23.1)
BRAF MUTANT	52 (25.7)	24 (23.8)	76 (25.1)
KRAS OR NRAS MUTANT	43 (21.3)	21 (20.8)	64 (21.1)
BRAF AND KRAS/NRAS MUTANT	5 (2.5)	2 (2.0)	7 (2.3)
UNKNOWN	55 (27.2)	31 (30.7)	86 (28.4)
LYNCH SYNDROME (B)			
YES	22 (10.9)	17 (16.8)	39 (12.9)
NO	135 (66.8)	49 (48.5)	184 (60.7)
UNKNOWN	44 (21.8)	30 (29.7)	74 (24.4)
NOT REPORTED	1 (0.5)	5 (5.0)	6 (2.0)

(A) All subjects had an ECOG PS of 1.
(B) Information on Lynch syndrome was collected based on the subject's medical history.
For local and central MSI/MMR assessment, not available includes both not evaluable and not tested.
For tumor location, other locations unless listed are included in unknown category.

MSI test per local assessment includes both PCR and NGS test.
*Other, includes all other combinations except mentioned above.
US/Canada/Europe: Austria, Belgium, Canada, Czechia, Denmark, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Romania, Spain, UK, and US; Asia: China, Japan; Rest of World: Argentina, Australia, Brazil, Chile, Turkey
出典：［5.3.5.1-1 Table 5.2.1-1］

表 2.7.3.3-5　人口統計学的変数（87/8HW 試験、日本人集団）

	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 7	Total N = 20
AGE (YEARS)			
N	13	7	20
MEAN	67.7	54.6	63.1
MEDIAN	73.0	49.0	70.0
MIN , MAX	35 , 82	41 , 73	35 , 82
Q1 , Q3	62.0 , 78.0	44.0 , 69.0	47.5 , 74.5
SD	15.53	12.77	15.65
AGE CATEGORIZATION 1 (%)			
< 65	4 (30.8)	5 (71.4)	9 (45.0)
>= 65	9 (69.2)	2 (28.6)	11 (55.0)
AGE CATEGORIZATION 2 (%)			
< 75	8 (61.5)	7 (100.0)	15 (75.0)
>= 75	5 (38.5)	0	5 (25.0)
AGE CATEGORIZATION 3 (%)			
< 65	4 (30.8)	5 (71.4)	9 (45.0)
>= 65 AND < 75	4 (30.8)	2 (28.6)	6 (30.0)
>= 75 AND < 85	5 (38.5)	0	5 (25.0)
SEX (%)			
MALE	7 (53.8)	4 (57.1)	11 (55.0)
FEMALE	6 (46.2)	3 (42.9)	9 (45.0)
RACE (%)			
ASIAN	13 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)
ETHNICITY (%)			
NOT HISPANIC OR LATINO	6 (46.2)	4 (57.1)	10 (50.0)
NOT REPORTED	7 (53.8)	3 (42.9)	10 (50.0)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
ASIA	13 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)
JAPAN	13 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)

Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.

表 2.7.3.3-6　患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、日本人集団）

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 7	Total N = 20
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	10 (76.9)	6 (85.7)	16 (80.0)
>= 1	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (20.0)
WEIGHT (KG)			
N	13	7	20
MEAN	55.08	74.81	61.99
MEDIAN	55.60	71.30	59.15
MIN , MAX	39.9 , 69.5	59.2 , 94.4	39.9 , 94.4
Q1 , Q3	48.80 , 59.10	63.70 , 93.60	51.90 , 69.80
SD	9.539	13.845	14.536
TOBACCO USE			
YES	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (20.0)
NO	7 (53.8)	3 (42.9)	10 (50.0)
NOT REPORTED	3 (23.1)	3 (42.9)	6 (30.0)
ALCOHOL USE			
YES	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (20.0)
NO	7 (53.8)	3 (42.9)	10 (50.0)
NOT REPORTED	3 (23.1)	3 (42.9)	6 (30.0)

表 2.7.3.3-6　患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、日本人集団）（続き 1）

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 7	Total N = 20
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE 0	0	0	0
STAGE I	0	0	0
STAGE II	1 (7.7)	0	1 (5.0)
STAGE III	6 (46.2)	1 (14.3)	7 (35.0)
STAGE IV	6 (46.2)	6 (85.7)	12 (60.0)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IVA	4 (30.8)	5 (71.4)	9 (45.0)
STAGE IVB	5 (38.5)	2 (28.6)	7 (35.0)
STAGE IVC	4 (30.8)	0	4 (20.0)
HISTOLOGICAL GRADE			
GX	2 (15.4)	2 (28.6)	4 (20.0)
G1	3 (23.1)	2 (28.6)	5 (25.0)
G2	3 (23.1)	2 (28.6)	5 (25.0)
G3	5 (38.5)	1 (14.3)	6 (30.0)
G4	0	0	0
CELL TYPE			
ADENOCARCINOMA	13 (100.0)	7 (100.0)	20 (100.0)
OTHER TYPES	0	0	0
TUMOR LOCATION			
CECUM	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (15.0)
COLON ASCENDING/HEPATIC FLEXURE	2 (15.4)	3 (42.9)	5 (25.0)
COLON TRANSVERSE	7 (53.8)	2 (28.6)	9 (45.0)
COLON DESCENDING/SPLENIC FLEXURE	1 (7.7)	1 (14.3)	2 (10.0)
COLON SIGMOID	0	0	0
RECTUM/RECTOSIGMOID JUNCTION	1 (7.7)	0	1 (5.0)
UNKNOWN	0	0	0
TUMOR SIDEDNESS (CRF)			
LEFT	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (15.0)
RIGHT	11 (84.6)	6 (85.7)	17 (85.0)
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	8 (61.5)	6 (85.7)	14 (70.0)
>= 1 AND < 3 YEARS	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (20.0)
>= 3 YEARS	2 (15.4)	0	2 (10.0)
LIVER METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	2 (15.4)	4 (57.1)	6 (30.0)
NO	11 (84.6)	3 (42.9)	14 (70.0)
LUNG METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	1 (7.7)	1 (14.3)	2 (10.0)
NO	12 (92.3)	6 (85.7)	18 (90.0)
PERITONEAL METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	6 (46.2)	0	6 (30.0)
NO	7 (53.8)	7 (100.0)	14 (70.0)
LIVER METASTASIS PER BICR			
YES	2 (15.4)	5 (71.4)	7 (35.0)
NO	11 (84.6)	2 (28.6)	13 (65.0)
LUNG METASTASIS PER BICR			
YES	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (20.0)
NO	10 (76.9)	6 (85.7)	16 (80.0)
PERITONEAL METASTASIS PER BICR			
YES	4 (30.8)	0	4 (20.0)
NO	9 (69.2)	7 (100.0)	16 (80.0)
PD-L1 STATUS			
>= 1%	5 (38.5)	1 (14.3)	6 (30.0)
< 1%	8 (61.5)	6 (85.7)	14 (70.0)
NOT EVALUABLE/INDETERMINATE	0	0	0
NOT AVAILABLE	0	0	0

表 2.7.3.3-6　患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、日本人集団）（続き 2）

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 7	Total N = 20
MMR TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
DMMR	13 (100.0)	6 (85.7)	19 (95.0)
PMMR	0	0	0
NOT AVAILABLE	0	1 (14.3)	1 (5.0)
MMR TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
DMMR	4 (30.8)	3 (42.9)	7 (35.0)
PMMR	0	0	0
NOT AVAILABLE	9 (69.2)	4 (57.1)	13 (65.0)
MSI TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
MSI-H	11 (84.6)	7 (100.0)	18 (90.0)
MSS	0	0	0
NOT AVAILABLE	2 (15.4)	0	2 (10.0)
MSI TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
MSI-H	11 (84.6)	6 (85.7)	17 (85.0)
MSI-L/MSS	0	0	0
NOT AVAILABLE	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (15.0)
BRAF/KRAS/NRAS MUTATION STATUS			
BRAF/KRAS/NRAS ALL WILD TYPE	5 (38.5)	2 (28.6)	7 (35.0)
BRAF MUTANT	3 (23.1)	2 (28.6)	5 (25.0)
KRAS OR NRAS MUTANT	4 (30.8)	2 (28.6)	6 (30.0)
BRAF AND KRAS/NRAS MUTANT	1 (7.7)	0	1 (5.0)
UNKNOWN	0	1 (14.3)	1 (5.0)
LYNCH SYNDROME			
YES	0	1 (14.3)	1 (5.0)
NO	9 (69.2)	3 (42.9)	12 (60.0)
UNKNOWN	4 (30.8)	3 (42.9)	7 (35.0)

For local and central MSI/MMR assessment, not available includes both not evaluable and not tested.
For tumor location, other locations unless listed are included in unknown category.
MSI test per local assessment including both PCR and NGS test.
Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.

2）　142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において Nivo＋Ipi 療法が実施された被験者の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

年齢の中央値は 66.0 歳であり、< 65 歳が 48.9%（22 例）、≥ 65 歳が 51.1%（23 例）、男性と女性の比は概ね 1:1 であり、人種は 90%以上が白人であった。ベースラインの ECOG PS は、0 が 55.6%（25 例）、1 が 44.4%（20 例）であった。試験登録時の病期は、全例が Stage IV、腫瘍発現部位は右側結腸が 57.8%（26 例）と最も頻度が高く、リンチ症候群の比率は 24.4%（11 例）であった（非リンチ症候群；40.0%、不明：35.6%）。マイクロサテライトの状態については、施設検査では全例が MSI-High であったが、中央検査では MSI-High、MSI-High/MSS、低頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-Low）、MSS、MSI-Low/MSS 及び報告なしが、各 22.2%（10 例）、0%、0%、4.4%（2 例）、0%及び 73.3%（33 例）であった。

表 2.7.3.3-7　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（142試験コホート 3）

All Subjects N = 45	Number of Subjects (%)
AGE (YEARS)	
N	45
MEAN	61.2
MEDIAN	66.0
MIN , MAX	21 , 85
Q1 , Q3	50.0 , 76.0
SD	17.8
AGE CATEGORIZATION (%)	
< 65	22 (48.9)
>= 65 AND < 75	10 (22.2)
>= 75	13 (28.9)
SEX (%)	
MALE	23 (51.1)
FEMALE	22 (48.9)
RACE (%)	
WHITE	43 (95.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (2.2)
ASIAN	1 (2.2)
WEIGHT (KG)	
N	45
MEAN	75.20
MEDIAN	70.00
MIN , MAX	39.0 , 196.0
STANDARD DEVIATION	27.15
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]	
0	25 (55.6)
1	20 (44.4)
ETHNICITY (%)	
HISPANIC OR LATINO	4 (8.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	16 (35.6)
NOT REPORTED	25 (55.6)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)	
EUROPE	32 (71.1)
BELGIUM	7 (15.6)
ITALY	19 (42.2)
SPAIN	6 (13.3)
REST OF WORLD	3 (6.7)
AUSTRALIA	3 (6.7)
US/CANADA	10 (22.2)
UNITED STATES OF AMERICA	10 (22.2)
SMOKING STATUS	
CURRENT/FORMER	21 (46.7)
NEVER SMOKER	23 (51.1)
UNKNOWN	1 (2.2)

表 2.7.3.3-7　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性（142 試験コホート 3）（続き）

	All Subjects N = 45 Number of Subjects (%)
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS	
STAGE I	0
STAGE II	7 (15.6)
STAGE III	21 (46.7)
STAGE IV	17 (37.8)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY	
STAGE I	0
STAGE II	0
STAGE III	0
STAGE IV	45 (100.0)
PRIMARY TUMOR LOCATION	
RECTUM	3 (6.7)
LEFT COLON	4 (8.9)
RIGHT COLON	26 (57.8)
TRANSVERSE COLON	3 (6.7)
COLON NOS	1 (2.2)
SIGMOID	8 (17.8)
BRAF/KRAS MUTATION STATUS	
KRAS/BRAF WILD-TYPE	13 (28.9)
BRAF MUTATION	17 (37.8)
KRAS MUTATION	10 (22.2)
UNKNOWN	5 (11.1)
LYNCH SYNDROME	
YES	11 (24.4)
NO	18 (40.0)
UNKNOWN	16 (35.6)
LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY METHOD	
PCR	11 (24.4)
IHC	33 (73.3)
PCR/IHC	1 (2.2)
UNKNOWN	0
LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT	
MSI-H	45 (100.0)
MSI-H/MSI-S	0
MSI-L	0
MSI-S	0
CENTRAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT (A)	
MSI-H	10 (22.2)
MSI-H/MSI-S	0
MSI-L	0
MSI-S	2 (4.4)
MSI-L/MSI-S	0
NOT REPORTED	33 (73.3)

(A)：2017 年 10 月現在、中央検査による MSI-High の追加の確認は実施されていない。
出典［5.3.5.2-1 Table 5.3.1-1 及び Table 5.3.2-1］

2.7.3.3.1.3 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

市販後に使用が予想される患者集団に関連する 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における被験者の主な選択基準及び除外基準を［2.7.6.1.1］及び［2.7.6.2.1］に示した。

両試験の対象は、化学療法及び／又はがん分子標的薬による前治療歴を問わず（142 試験コホート 3 では前治療歴なしの被験者のみの集団）、治癒切除不能な進行・再発の CRC が組織学的に確認されており、施設検査により MSI-High を有することが確認された、ECOG PS が 0 又は 1 の 18 歳以上の男女とした。87/8HW 試験では、142 試験コホート 3 と比較して除外基準が多く、142 試験コホート 3 で規定した除外基準のほとんどが 87/8HW 試験に含まれること、87/8HW 試験では、承認申請のための試験計画であること、及び試験に組入れた被験者数から 87/8HW 試験は 142 試験コホート 3 より 10 倍以上試験規模が大きいことを踏まえ、以下では 87/8HW 試験を中心に記載する。

87/8HW 試験では、有効性及び安全性の評価への影響を考慮して、一般状態が良好な患者を選択するために、ECOG PS が 2 以上の患者及び臨床症状を有する脳転移又は軟膜・髄膜転移のある患者を除外した。

既に Nivo 及び Ipi の添付文書で注意喚起されている自己免疫疾患の既往を有する、又は罹患している、あるいはその疑いのある患者、免疫抑制作用を示す投与量の副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤による治療が必要な患者は除外した。

有効性及び安全性の評価への影響を考慮し、モノクロナール抗体あるいはその成分に対する重度の過敏反応の既往を有する患者、腫瘍に対する前治療による副作用の影響が懸念される患者、過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者、重大又は管理不能な医学的障害のある患者、ヒト免疫不全ウイルス検査で陽性であった又は後天性免疫不全症候群が確認されている患者、抗 programmed cell death-ligand 1 抗体（抗 PD-L1 抗体）、抗 CTLA-4 抗体（抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 抗体）などの T 細胞共刺激系又は免疫チェックポイント経路の制御を目的とした抗体若しくは薬物の前治療歴を有する患者、無作為割付前 14 日以内に全身抗がん療法及び緩和的局所放射線療法が終了していない患者などは 87/8HW 試験では除外した。

理学的検査値及び臨床検査値についても制限を設け、安全性評価に影響がない患者を選択した。また、患者の安全を考慮し、全身性副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、放射性療法ついて制限を設け、Nivo とこれらの治療が併用されない試験とした。

市販後の使用においては、本一変申請の評価対象試験で除外した患者にも Nivo + Ipi 療法が行われる可能性があるため、安易に投与されることがないよう、添付文書又は適正使用ガイド等の資材により注意喚起する。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 87/8HW 試験の有効性

1） 主要評価項目：PFS（Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における、Nivo + Ipi 群と Chemo 群の全体集団及び日本人集団の PFS（BICR 判定）の比較を表 2.7.3.2-1 に、PFS の KM 曲線を図 2.7.3.3-1（全体集団）及び図 2.7.3.3-2（日本人集団）に示した。

（1） 全体集団

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における、Nivo + Ipi 群（171 例）と Chemo 群（84 例）の PFS（BICR 判定）を比較した。Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群の PFS 中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 5.85 カ月（95% CI［4.37, 7.79］）であり、Nivo＋Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長かった。PFS の HR は 0.21（97.91% CI［0.13, 0.35］）と 1 より小さく（$p < 0.0001$、層別 log-rank test）、Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べてイベントが起こりにくいことが検証された。

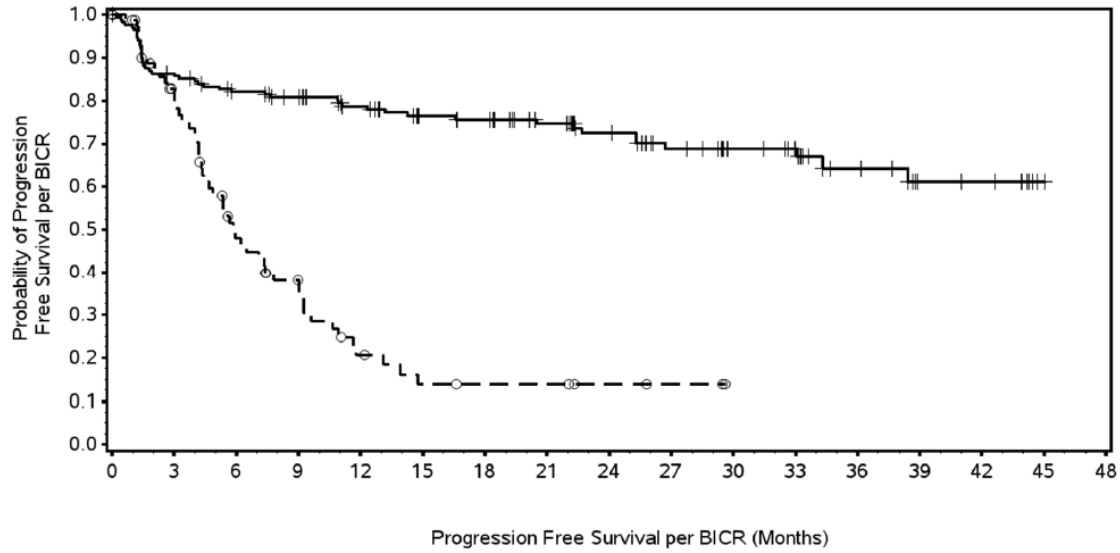
時点ごとの無増悪生存率についても解析した。36 カ月時点までの解析結果が存在するが、最小追跡期間（最後の被験者の無作為化からデータカットオフ日まで）が 6.1 カ月（追跡期間の中央値：31.57 カ月、最大値：48.4 カ月）であったことから、12 カ月時点までの結果を示した。Nivo + Ipi 群の 6 及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、各 82.08%（95% CI［75.37, 87.11］）及び 78.69%（95% CI［71.57, 84.22］）であり、いずれの時点においても Chemo 群のそれ（各 48.18%及び 20.62%）より数値上高く、Nivo + Ipi 群の中央値の 95% CI の下限値は Chemo 群の中央値の 95% CI の上限値よりいずれも高かった。また、Nivo＋Ipi 群における時点別無増悪生存率は、KM 曲線からも明らかなように、無作為化からの経過時間が長い方がより顕著であった。

（2） 日本人集団

Nivo＋Ipi 群（13 例）の PFS 中央値は未達（95% CI［13.17, N.A.］）であり、Chemo 群（7 例）（5.59 カ月、95% CI［1.45, N.A.］）より数値上長かった。PFS の HR（0.05、95% CI［< 0.01, 0.46］）は 1 より小さく、全体集団と同様、Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べてイベントが起こりにくいことが示唆された。

日本人集団における Nivo＋Ipi 群の 6 及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、各 100.00%（95% CI［100.00, 100.00］）及び 90.91%（95% CI［50.81, 98.67］）であり、いずれの時点においても Chemo 群のそれ（各 40.00%及び N.A.）より数値上高く、全体集団と類似した成績であった。

図 2.7.3.3-1　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線　-Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）



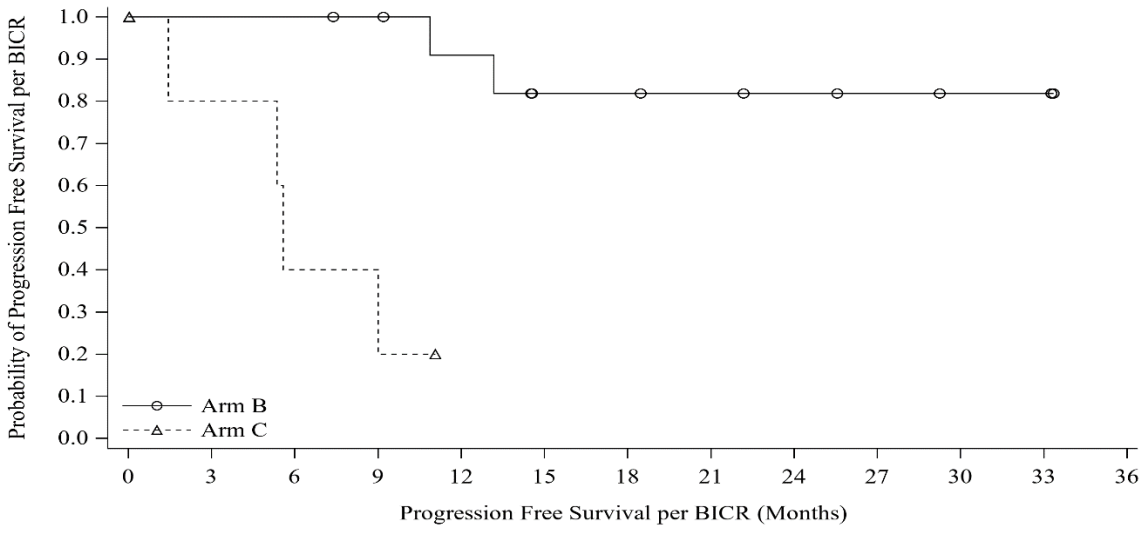
Number of Subjects at Risk

Arm B: Nivo + Ipi	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Arm C: Chemo	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Arm B: Nivo + Ipi (events : 48/171), median and 95% CI : N.A. (38.44, N.A.)
Arm C: Chemo (events : 52/84), median and 95% CI : 5.85 (4.37, 7.79)
Arm B: Nivo + Ipi vs. Arm C: Chemo - hazard ratio (95% CI): 0.21 (0.14, 0.32)
Arm B: Nivo + Ipi vs. Arm C: Chemo - hazard ratio (97.91% CI): 0.21 (0.13, 0.35)
p-value: <0.0001

シンボル：打ち切りデータを示す。　　出典：［5.3.5.1-1 Figure 7.1.1-1］

図 2.7.3.3-2　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線　-Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、日本人集団）



Number of Subjects at Risk

Arm B	13	13	13	12	10	7	7	6	5	4	3	3	0
Arm C	7	4	2	2	0								

2） 副次評価項目

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における、Nivo + Ipi 群と Chemo 群の全体集団及び日本人集団の PFS（医師判定）の比較を表 2.7.3.3-8 に、全体集団の PFS の KM 曲線を図 2.7.3.6.2-1 に示した。

また、施設検査により MSI-High を有することが確認され、無作為割付された 1L の CRC 患者における、Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の全体集団及び日本人集団の PFS（BICR 判定）の比較を表 2.7.3.3-9 に、全体集団の PFS の KM 曲線を図 2.7.3.6.2-2 に示した。

（1） 中央検査により MSI-High が確認された 1L の CRC 患者における PFS（医師判定）

a） 全体集団

中央検査により MSI-High が確認された 1L の CRC 患者における、医師判定による PFS の判定結果は、BICR 判定によるそれと同様であり、Nivo + Ipi 群（171 例）の方が Chemo 群（84 例）に比べてイベントが起こりにくいことが示唆された。PFS の時点ごとの無増悪生存率の解析結果も BICR 判定によるそれと同様であった。

b） 日本人集団

日本人集団においても、医師判定による PFS 及び時点ごとの無増悪生存率の判定結果は、BICR によるそれと同様であった。

（2） 無作為割付された 1L の CRC 患者の PFS（BICR 判定）

a） 全体集団

施設検査により MSI-High を有することが確認され、無作為割付された 1L の CRC 患者における Nivo＋Ipi 群（202 例）及び Chemo 群（101 例）の PFS 中央値（BICR 判定）は各未達（95% CI［34.30, N.A.］）及び 6.21 カ月（95% CI［4.70, 9.00］）であり、Nivo＋Ipi 群の PFS は Chemo 群に比べて長かった。PFS の HR は 0.32（95% CI［0.23, 0.46］）と 1 より小さく、主要評価項目における結果と同様、Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べてイベントが起こりにくいことが示唆された。

Nivo＋Ipi 群の 6 及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、各 74.54%（95% CI［67.83, 80.05］）及び 71.15%（95% CI［64.19, 77.00］）であり、いずれの時点においても Chemo 群のそれ（各 50.09%及び 23.70%）より数値上高く、Nivo＋Ipi 群の中央値の 95% CI の下限値は Chemo 群の中央値の 95% CI の上限値よりいずれも高かった。また、Nivo＋Ipi 群と Chemo 群における時点別無増悪生存率の差は、無作為化からの経過時間が長い方がより顕著であった。

b） 日本集団

無作為割付された 1L の CRC 患者の日本人集団における PFS 及び時点ごとの無増悪生存率の判定結果は、全体集団のそれと同様であった。

表 2.7.3.3-8　有効性の副次評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）　-中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（医師判定）-

	全体集団		日本人集団	
	Nivo + Ipi 群	Chemo 群	Nivo + Ipi 群	Chemo 群
対象被験者数	171	84	13	7
PFS				
イベント数／被験者数	48/171	55/84	2/13	4/7
中央値（カ月）[a]	未達	7.66	未達	7.29
[95% CI]	[38.44, N.A.]	[4.21, 9.00]	[23.98, N.A.]	[1.45, N.A.]
HR [95% CI]	0.20 [0.14, 0.31] [b]		0.12 [0.02, 0.68] [c]	
無増悪生存率, % [95% CI] [a]				
6 カ月	83.51 [77.01, 88.30]	50.22 [38.18, 61.09]	100.00 [100.00, 100.00]	50.00 [11.09, 80.37]
Number of subjects at risk	137	34	13	3
12 カ月	80.31 [73.43, 85.59]	19.11 [10.06, 30.34]	100.00 [100.00, 100.00]	33.33 [4.61, 67.56]
Number of subjects at risk	114	9	11	1

a）KM 法により推定した。
b）腫瘍の sidedness を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
c）非層別 Cox 比例ハザードモデル
出典：全体集団については、［5.3.5.1-1 Table 7.1-1］から抜粋・編集した。

表 2.7.3.3-9　有効性の副次評価項目の結果の要約（87/8HW 試験）　-無作為割付された 1L の被験者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS の比較（BICR 判定）-

	全体集団		日本人集団	
	Nivo + Ipi 群	Chemo 群	Nivo + Ipi 群	Chemo 群
対象被験者数	202	101	13	7
PFS				
イベント数／被験者数	73/202	62/101	2/13	4/7
中央値（カ月）[a]	未達	6.21	未達	5.59
[95% CI]	[34.30, N.A.]	[4.70, 9.00]	[13.17, N.A.]	[1.45, N.A.]
HR [95% CI]	0.32 [0.23, 0.46] [b]		0.05 [< 0.01, 0.46] [c]	
無増悪生存率, % [95% CI]				
6 カ月	74.54 [67.83, 80.05]	50.09 [38.45, 60.65]	100.00 [100.00, 100.00]	40.00 [5.20, 75.28]
Number of subjects at risk	141	35	13	2
12 カ月	71.15 [64.19, 77.00]	23.70 [14.32, 34.41]	90.91 [50.81, 98.67]	N.A.
Number of subjects at risk	116	14	10	0

a）KM 法により推定した。
b）腫瘍の sidedness を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
c）非層別 Cox 比例ハザードモデル
出典：全体集団については、［5.3.5.1-1 Table 14.2.1.3.2 及び Table 14.2.1.11.2］を統合し編集した。

3） その他の有効性関連評価項目

その他の有効性に関連する評価項目として、PRO の評価指標である EORTC QLQ C30、EORTC QLQ CR29 及び EQ-5D-3L 質問表の結果について評価した。

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における EORTC QLQ-C30 による PRO の評価結果は、Nivo＋Ipi 群では治療開始後安定若しくは改善したが、Chemo 群では安定若しくはベースラインからの悪化が認められた。しかしながら、Nivo + Ipi 群のベースラインからの改善の程度は臨床的に意味のある最小重要差（MID）には達しなかった。

EORTC QLQ-CR29 による PRO の評価では、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群のベースラインでの症状別スコアは類似しており、またいずれの群においても大部分の症状別スコアはベースラインから明らかな変動を示さなかった。

EQ-5D-3L による PRO の評価では、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群のいずれの群においても、尺度スコア及び視覚的アナログスコア（visual analog scale［VAS］）ともに改善したが、その改善の程度は Nivo＋Ipi 群でより大きかった。尺度スコア及び VAS のベースラインからの変化は、Nivo + Ipi 群では評価した複数の評価ポイントで MID に到達したが、Chemo 群の両スコアの改善の程度は MID に達しなかった。［5.3.5.1-1 Figure 11.2.3-1 及び Figure 11.2.3-2］解析対象被験者を無作為割付された全被験者に拡大しても PRO の結果は同様であった。

2.7.3.3.2.2 142 試験コホート 3 の有効性

1） 主要評価項目：ORR（医師判定）

施設検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における、Nivo + Ipi 療法の医師判定（主要評価項目）及び BICR 判定（副次評価項目）による ORR を表 2.7.3.2-2 に示した。また、医師判定及び BICR 判定による標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot を図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示した。

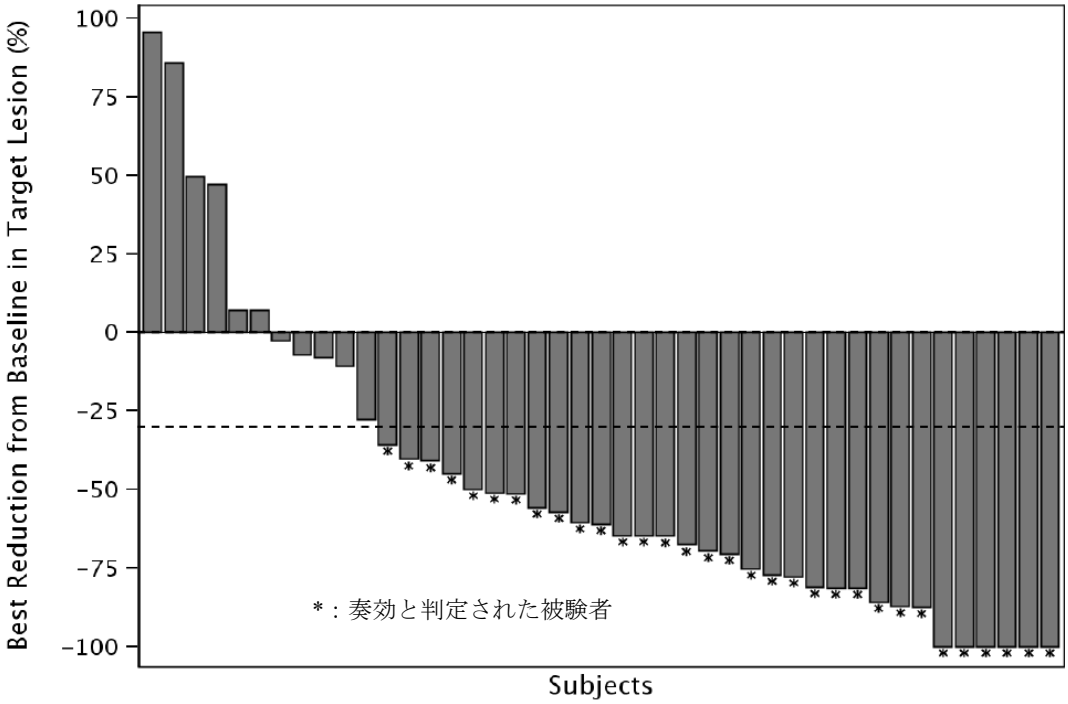
主要評価項目である ORR（医師判定）は、RECIST v1.1 に準拠して奏効を示した最初の画像評価から 4 週間以上経過した画像評価でも奏効が確認されていることとした。Nivo＋Ipi 療法による ORR は 71.1%（32/45 例、95% CI［55.7, 83.6］）であり、BOR については、CR 率が 17.8%（8 例、95% CI［8.0, 32.1］）、また DOR 中央値は未達（95% CI［N.A, N.A.］、最短値, 最長値：1.4+, 40.2+カ月）であり、奏効した被験者の 89.2%（95% CI［70.1, 96.4］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。

ベースラインで標的病変が認められ、投与期間中に医師による腫瘍評価を 1 回以上受けた被験者 43 例のうち、86.0%（37 例）で腫瘍量がベースラインから減少した（図 2.7.3.3-3）。

MSI-High を有する 2L 以降の CRC を対象とした Nivo と Ipi の併用試験（142 試験 c ステージ）との間接的な比較では、142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群の ORR 及び CR 率はいずれ

も、142 試験 c ステージと数値上同程度以上の有効性を示した（各 54.6%［95% CI：45.2, 63.8］及び 3.4%［95% CI：0.9, 8.4］であった（既提出資料［eCTD 受付番号：311016001］）。

図 2.7.3.3-3　医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot（142 試験コホート 3）　- All Treated Subjects -



ベースライン及び投与期間中に腫瘍評価が 1 回以上実施された標的病変を有する被験者の結果を示す。負又は正の値は最大縮小率又は最小増大率を表す。最良効果は、PD 又は後治療開始までの判定可能な標的病変測定結果に基づく。
--- ：RECIST v1.1 による 30%縮小効果
出典［5.3.5.2-1 Figure 7.2.1-1］

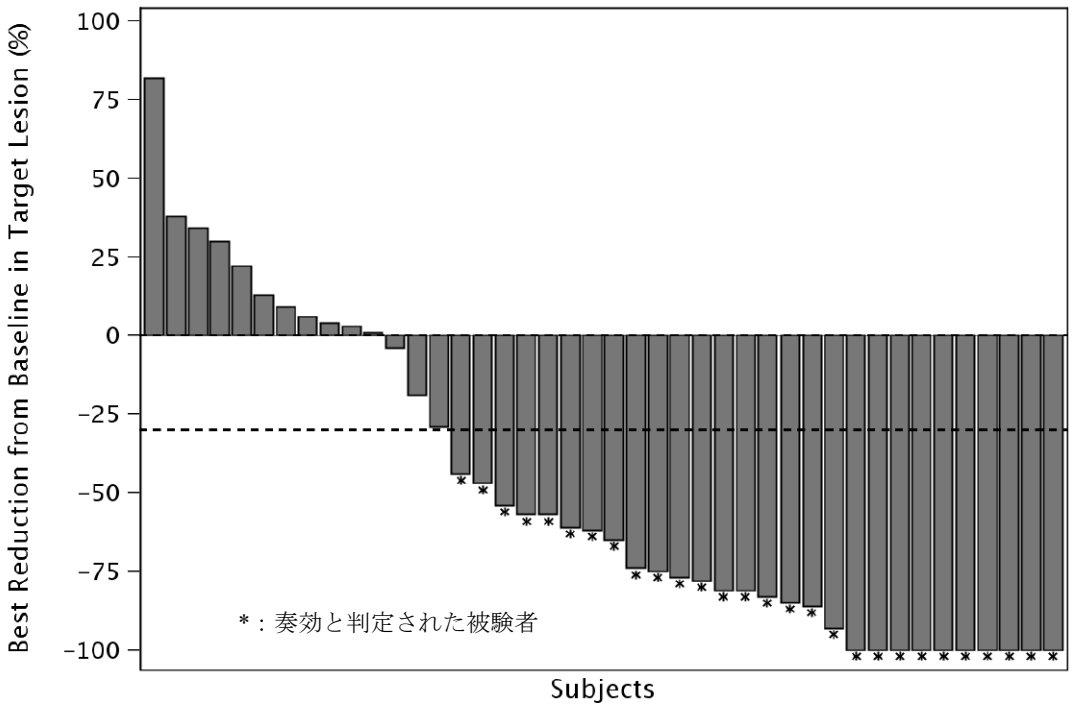
2）　副次評価項目：ORR（BICR 判定）及び DCR

副次評価項目として設定した ORR（BICR 判定）は 62.2%（28/45 例、95% CI［46.5, 76.2］）であり、BOR については、CR 率が 24.4%（11 例、95% CI［12.9, 39.5］）、また DOR 中央値は未達（95% CI［N.A, N.A.］、最短値, 最長値：3.3^{+}, 40.0^{+}カ月）であり、奏効した被験者の 84.0%（95% CI［62.7, 93.7］）は奏効が 24 カ月後も持続していた。

ベースラインで標的病変が認められ、投与期間中に BICR 判定を 1 回以上受けた被験者 42 例のうち、73.8%（31 例）で腫瘍量がベースラインから減少した（図 2.7.3.3-4）。

医師判定及び BICR による DCR は、各 84.4%（38 例、95% CI［70.5, 93.5］）及び 77.8%（35 例、95% CI［62.9, 88.8］）と高かった。

図 2.7.3.3-4　BICR 判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot（142 試験コホート 3）　- All Treated Subjects -



ベースライン及び投与期間中に腫瘍評価が 1 回以上実施された標的病変を有する被験者の結果を示す。負又は正の値は最大縮小率又は最小増大率を表す。最良効果は、進行又は後治療開始までの判定可能な標的病変測定結果に基づく。
--- ：RECIST v1.1 による 30%縮小効果
出典［5.3.5.2-1 Figure 7.2.2-1］

3）　医師判定及び BICR 判定による ORR の一致度合

医師判定及び BICR 判定による BOR の一致率を表 2.7.3.3-10 に示した。BOR の判定において、医師と BICR 間で高い判定結果の一致（奏効の一致率：86.7%）が認められた。

表 2.7.3.3-10　医師及び BICR 判定による BOR の一致率（142 試験コホート 3）
解析対象：All Treated Subjects

	被験者数（%）（全被験者：45 例）			
	BICR 判定			
	奏効	非奏効	判定不能	報告なし
医師判定				
奏効	27 (60.0)	4 (8.9)	1 (2.2)	0
非奏効	1 (2.2)	11 (24.4)	0	0
判定不能	0	0	1 (2.2)	0
奏効の一致率	86.7%			

奏効：PR 又は CR が確認された被験者
出典［5.3.5.2-1 Table 7.2.3-1］を日本語訳に改変

4） TTR、PFS 及び OS

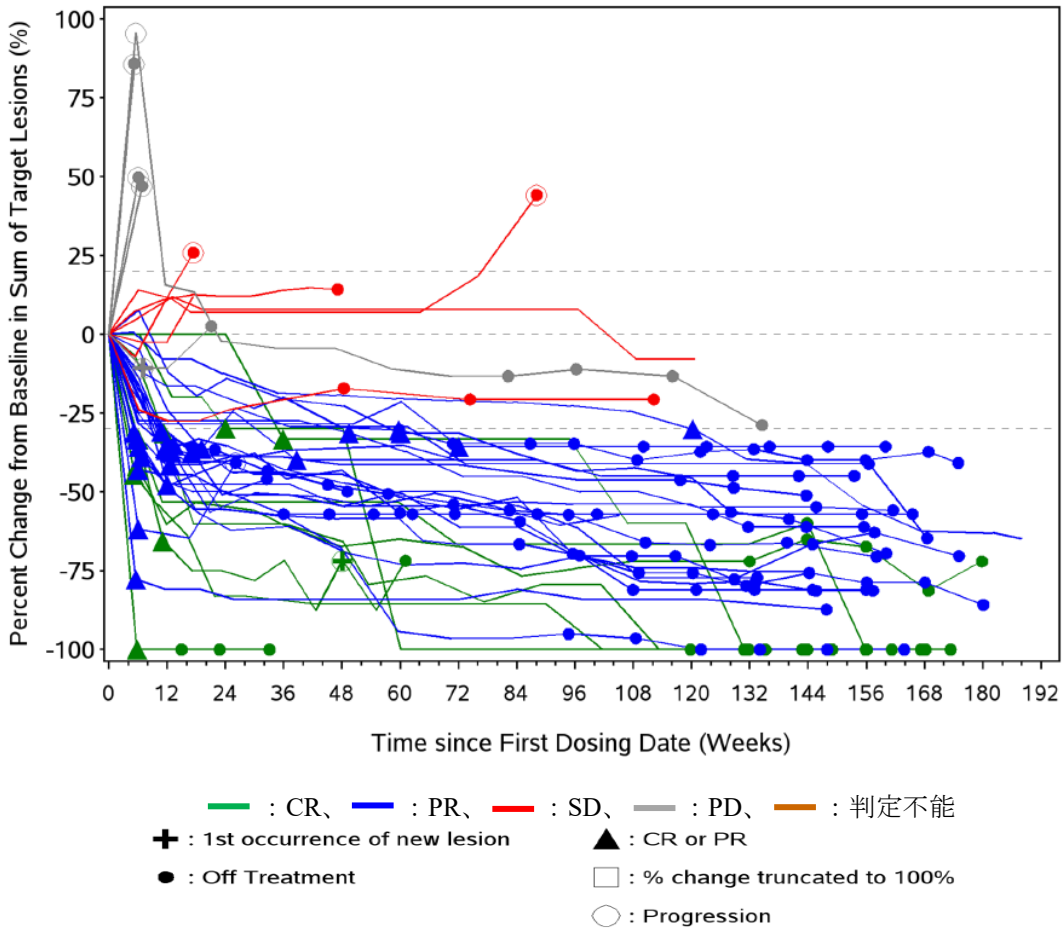
医師判定及び BICR 判定による TTR、DOR 並びに PFS、及び OS については表 2.7.3.2-2 に示した。また、医師判定及びBICR 判定による腫瘍の経時変化（Spider plot）を、各図2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6 に示した。

医師判定による TTR 中央値は、2.74 カ月（最短値, 最長値：1.2, 27.7）であった。奏効例の多くで投与開始後 12 週間以内に腫瘍の縮小が認められ、78.1%（25/32 例）の被験者は 12 カ月以上の奏効の持続が認められ（図 2.7.3.3-5）、62.5%（20 例）の被験者はデータカットオフ時点まで奏効が持続していた。また 32 例の奏効のうち 78.1%に相当する 25 例は投与開始後 6 カ月以内に奏効が認められたが、21.9%の被験者（7 例）は奏効までに 8 カ月超を要した。

医師判定による PFS は、最終被験者の最終来院日から少なくとも 34.5 カ月間（最短, 最長：［34.5, 44.0］）追跡調査を実施した時点で 14 件（31.1%）のイベントが発生したが、中央値は未達（95% CI［33.9, N.A.］）であり、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 76.7%（95% CI［61.0, 86.8］）、71.2%（95% CI［54.8, 82.6］）及び 64.7%（95% CI［47.2, 77.6］）であった。（PFS の KM plot：［5.3.5.2-1 Figure 7.5.1-1］参照）

OS 中央値は、34.5 カ月以上追跡調査を実施した時点で未達（95% CI［N.A., N.A.］）であり、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点における全生存率は、各 84.1%（95% CI［69.5, 92.1］）、79.4%（95% CI［64.1, 88.7］）及び 72.3%（95% CI［56.4, 83.2］）であった。（OS の KM plot：［5.3.5.2-1 Figure 7.6-1］参照）

図 2.7.3.3-5　医師判定による腫瘍の経時的変化（Spider plot、142 試験コホート 3）

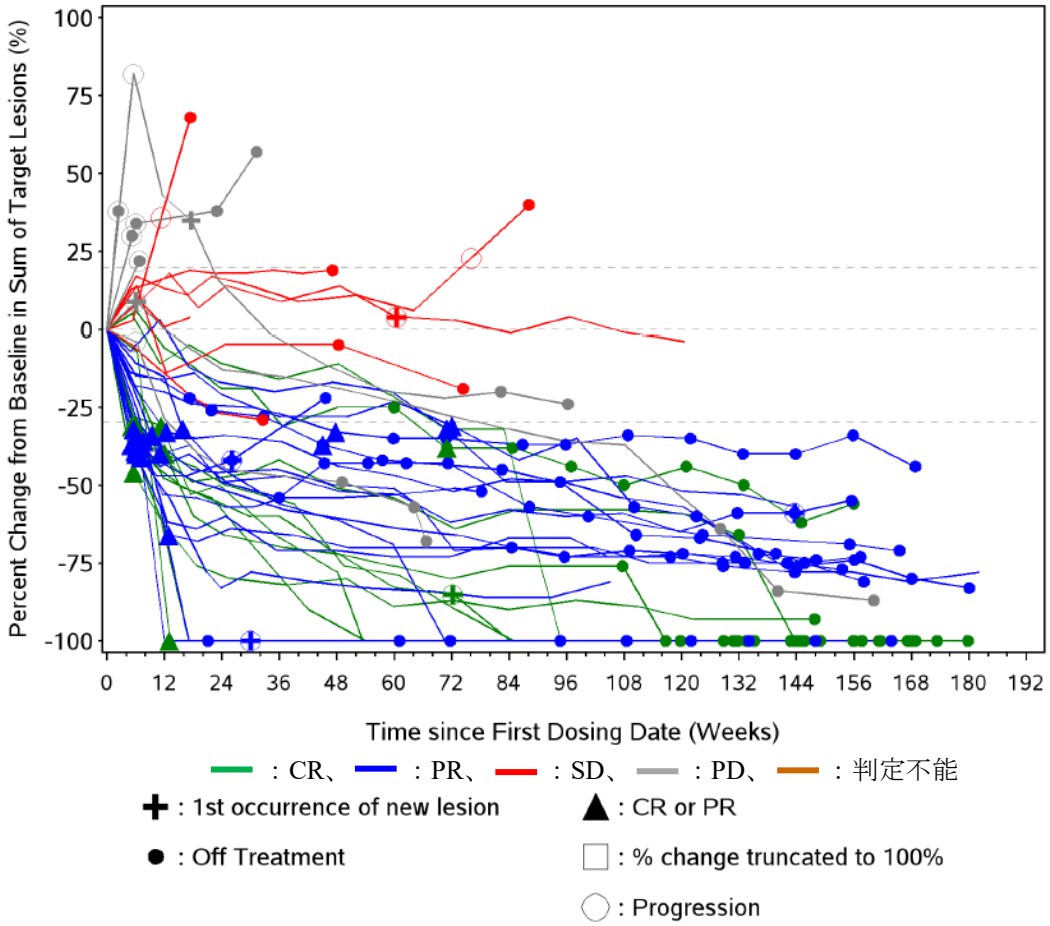


標的病変の径和が 100%を超えて増加した場合、四角で表し、100%に省略する。
出典［5.3.5.2-1 Figure 7.3.1-2］

BICR 判定による TTR 中央値は、1.97 カ月（最短, 最長：［1.2, 16.6］）であった。奏効例のうち 82.1%（23/28 例）は 12 カ月以上の奏効の持続が認められ、53.6%（15 例）の奏効例はデータカットオフ時点まで奏効が持続していた。28 例の奏効のうち 78.6%に相当する 22 例は投与開始 4 カ月以内に奏効が認められたが、21.4%（6 例）の被験者は奏効までに 10 カ月超を要した。

BICR 判定による PFS は、34.5 カ月以上追跡調査を実施した時点で 16 件（35.6%）のイベントが発生したが、中央値は未達（95% CI［17.5, N.A.］）であり、12 カ月、24 カ月及び 36 カ月時点における無増悪生存率は、各 74.2%（95% CI［58.3, 84.8］）、63.0%（95% CI［46.0, 75.9］）及び 59.7%（95% CI［42.4, 73.3］）であった。

図 2.7.3.3-6　BICR 判定による腫瘍の経時的変化（Spider plot、142 試験コホート 3）



標的病変の径和が 100%を超えて増加した場合、四角で表し、100%に省略する。
出典［5.3.5.2-1 Figure 7.3.2-2］

5）　その他の有効性関連評価項目

その他の有効性関連評価項目として、生活の質（QOL）に及ぼす影響を、QLQ-C30 及び EQ-5D / EQ-VAS を用いて評価した。

QLQ-C30 の質問のうち機能尺度の社会活動において悪化が認められた一方で、症状尺度である不眠については投与開始 7 週目で臨床的に意味のある改善が認められ、その改善は持続した。

EQ-5D のベースラインの評価において、5 項目中 4 項目については概ね 60%以上の被験者が問題なしと回答したが、痛み／不快感については 47.7%の被験者が「多少痛みがある」、また 6.8%が「顕著な痛みがある」と回答した。被験薬投与開始 7 週間後には、「多少の痛み」がベースラインの 47.7%から 35.0%まで、また「顕著な痛み」が 6.8%から 2.5%まで改善し、追跡調査期では更に改善した。ベースラインにおける EQ-5D VAS の平均値は 69.9（標準偏差：21.36）であった。このスコアは最初の自己評価ポイントである被験薬投与開始 7 週

間後に 78.2（同 16.81）まで改善し、その後の評価ポイントにおいてもベースラインからの改善状態が維持された。［2.7.6.2.4.6-2）］

2.7.3.3.2.3 87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 における有効性の比較

87/8HW 試験と 142 試験コホート 3 では、いずれも治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の有効性を評価したが、被験薬の用法及び用量が異なる。87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群では Nivo 240 mg + Ipi 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回投与後、Nivo 480 mg を Q4W で投与した。一方、142 試験コホート 3 では Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で投与した。そこで、用法及び用量が異なる試験間における有効性の差異の有無を比較検討し、その結果を表 2.7.3.3-11 に示した。なお、142 試験コホート 3 は海外で実施した試験であることから、87/8HW 試験における解析対象は全体集団のみとした。

87/8HW 試験は最初の IA の結果であるため、有効性の評価項目は限られており、142 試験コホート 3 と比較可能な評価項目は PFS のみであった。BICR 判定及び医師判定のいずれの判定においても、PFS 中央値は両試験間で近似しており、また 6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率（追跡期間の中央値［最短, 最長］；87/8HW 試験：31.57 カ月［6.1, 48.4］、142 試験コホート 3：39.33 カ月［34.5, 44.0］）も互いに類似していた。87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における上記の解析対象被験者は、それぞれ中央検査及び施設検査で MSI-High が確認された被験者であるため、87/8HW において無作為割付された被験者集団（施設検査で MSI-High が確認された被験者集団）における PFS の比較も行った。その結果、87/8HW 試験において無作為割付された被験者集団の PFS 中央値は未達（95% CI［34.30, N.A.］）、また 6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率は各 74.54%（95% CI［67.83, 80.05］）及び 71.15%（95% CI［64.19, 77.00］）であり（表 2.7.3.3-9 参照）、142 試験コホート 3 における結果と類似していた。

試験間比較であることから結果の解釈には限界があるものの、87/8HW 試験において主要評価項目として設定した PFS は、被験薬の用法及び用量の相違による明らかな差異を認めなかった。

表 2.7.3.3-11　87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における有効性評価項目の比較

有効性評価項目	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群, N = 171		142 試験コホート 3, N = 45	
	BICR 判定	医師判定	BICR 判定	医師判定
ORR[a], % [95% CI]	-	-	62.2 [46.5, 76.2]	71.1 [55.7, 83.6]
DCR[b], % [95% CI]	-	-	77.8 [62.9, 88.8]	84.4 [70.5, 93.5]
BOR[c]				
CR, % [95% CI]	-	-	24.4 [12.9, 39.5]	17.8 [8.0, 32.1]
PR, % [95% CI]	-	-	37.8 [23.8, 53.5]	53.3 [37.9, 68.3]
SD, %	-	-	17.8	13.3
PD, %	-	-	15.6	13.3
判定不能, %	-	-	4.4	2.2
PFS				
イベント数, %	28.1	28.1	35.6	31.1
中央値[d], 月 [95% CI]	未達 [38.44, N.A.]	未達 [38.44, N.A.]	未達 [17.5, N.A.]	未達 [33.9, N.A.]
6 カ月無増悪生存率	82.08 [75.37, 87.11]	83.51 [77.01, 88.30]	79.0 [63.5, 88.5]	81.7 [66.7, 90.4]
12 カ月無増悪生存率	78.69 [71.57, 84.22]	80.31 [73.43, 85.59]	74.2 [58.3, 84.8]	76.7 [61.0, 86.8]
24 カ月無増悪生存率	-	-	63.0 [46.0, 75.9]	71.2 [54.8, 82.6]
36 カ月無増悪生存率	-	-	59.7 [42.4, 73.3]	64.7 [47.2, 77.6]
OS				
イベント数, %	-		26.7	
中央値[d], 月 [95% CI]	-		未達 [N.A., N.A.]	
6 カ月無増悪生存率	-		91.0 [77.7, 96.5]	
12 カ月無増悪生存率	-		84.1 [69.5, 92.1]	
24 カ月無増悪生存率	-		79.4 [64.1, 88.7]	
36 カ月無増悪生存率	-		72.3 [56.4, 83.2]	

[a]：CR + PR、[b]：CR + PR + SD（12 週間超）、[c]：RECIST v1.1、[d]：KM 法を用いて算出した中央値
PFS 及び OS について、時点ごとの無増悪生存率及び時点ごとの全生存率の単位はいずれも割合（%）を、また [　] は 95% CI を示す。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　87/8HW 試験

中央検査により MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者を対象として、人口統計学的変数及び患者背景、割付時の層別因子である腫瘍の sidedness、ベースラインの PD-L1 発現状況（≥ 1%、< 1%）が、主要評価項目である Nivo + Ipi 群の Chemo 群に対する PFS（BICR 判定）の HR に及ぼす影響を検討し、その結果を図 2.7.3.3-7 に示した。なお、87/8HW 試験において組入れられた日本人被験者の全体集団に対する割合は 10%未満（Nivo + Ipi 群及び Chemo 群で各 13/171 及び 7/84 例）であったため、部分集団解析では全体集団のみを解析対象とした。

1） 人口統計学的変数を部分集団因子とする部分集団解析

年齢、性別、人種、民族及び地域を部分集団因子として解析を行った結果、一部の部分集団（人種：アジア、地域：アジア）において HR が小さい結果となったが、上記部分集団因子による部分集団の HR は 0.2 前後であり、部分集団因子による HR に顕著な偏りは認められなかった。

2） 患者背景を部分集団因子とする部分集団解析

患者背景を部分集団因子とする解析では、ECOG PS、病期、がんの組織学的特性、がんの発生部位、転移の有無、リンチ症候群の有無、*BRAF/RAS* 遺伝子の変異状態、外科手術や放射線療法の前治療の有無など多岐にわたる部分集団因子の HR に及ぼす影響を検討した。検討した全ての部分集団因子による部分集団において HR は 1 より小さく、HR の 95% CI の上限値が 1 を超えたのは、がんの発生部位を部分集団因子とした際の盲腸及び最初の診断から無作為化までの期間が 3 年以上の被験者集団のみであった。

患者背景を部分集団因子とする解析において、肝転移を有する部分集団（BICR 判定）及び *KRAS* 又は *NRAS* 遺伝子に変異を有する部分集団において、Nivo + Ipi 群の Chemo 群に対する PFS の HR は< 1（各 0.11 95% CI［0.05, 0.25］及び 0.24 95% CI［0.09, 0.63］）であった。Nivo と同一作用機序を有するペムブロリズマブは、単剤療法では、*KRAS* 又は *NRAS* の変異を有する集団では、Chemo 群に対する PFS のベネフィットが認められなかったこと [1)]、肝転移を有する集団では、肝以外の臓器への転移を有する集団に比べて PFS が不良であったこと [10)]、及び Nivo を含む免疫チェックポイント阻害剤は、単剤療法では、肝転移を有する集団において他の臓器への転移を有する集団に比べて PFS が不良であったこと [11)] を考慮すると、この結果は PD-1 経路の遮断のみでは達成できない Nivo + Ipi 療法の特徴の一つとなる可能性があると考えられた。

3） 腫瘍の sidedness を層別因子とする部分集団解析

被験者の各群への割付時の層別因子として設定した腫瘍の sidedness は、Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較における PFS（BICR 判定）に影響を及ぼさなかった。（図 2.7.3.3-7）

4） PD-L1 の発現状況を部分集団因子とする部分集団解析

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較における PFS（BICR 判定）に及ぼす PD-L1 の発現状況（≥ 1%、< 1%）の影響について、部分集団解析した結果、腫瘍組織における PD-L1 の発現量は PFS に影響を及ぼさなかった。（図 2.7.3.3-7）

図 2.7.3.3-7　部分集団における PFS（BICR 判定）の Forest Plot（87/8HW 試験）　-中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者-

	N	Nivo + Ipi N of Events (N of subjects)	Nivo + Ipi mPFS (95% CI)		Chemo N of Events (N of subjects)	Chemo mPFS (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs. Chemo	
OVERALL	255	48 (171)	N.A.	(38.44, N.A.)	52 (84)	5.85	(4.37, 7.79)	0.21	(0.14, 0.32)
AGE CATEGORIZATION									
< 65	138	23 (98)	N.A.	(34.30, N.A.)	26 (40)	5.68	(4.24, 10.91)	0.19	(0.10, 0.34)
>= 65 AND < 75	70	11 (39)	N.A.	(26.71, N.A.)	17 (31)	6.47	(4.01, 9.59)	0.25	(0.11, 0.56)
>= 75 AND < 85	43	14 (32)	38.44	(14.29, N.A.)	7 (11)	4.40	(1.22, 9.03)	0.23	(0.09, 0.62)
>= 85	4	0 (2)	N.A.		2 (2)	6.03	(5.85, N.A.)		
>= 75	47	14 (34)	38.44	(16.59, N.A.)	9 (13)	5.85	(1.28, 7.79)	0.20	(0.08, 0.50)
>= 65	117	25 (73)	N.A.	(25.30, N.A.)	26 (44)	5.85	(4.01, 7.79)	0.24	(0.14, 0.44)
SEX									
MALE	117	20 (79)	N.A.	(34.30, N.A.)	25 (38)	5.85	(4.21, 10.64)	0.19	(0.10, 0.37)
FEMALE	138	28 (92)	N.A.	(38.44, N.A.)	27 (46)	6.21	(4.24, 9.03)	0.22	(0.13, 0.39)
RACE									
WHITE	215	45 (147)	N.A.	(38.44, N.A.)	42 (68)	5.95	(4.30, 9.03)	0.25	(0.16, 0.39)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4	0 (2)	N.A.		2 (2)	7.92	(4.21, N.A.)		
ASIAN	30	2 (17)	N.A.		7 (13)	6.49	(1.45, N.A.)	0.03	(<0.01, 0.25)
OTHER	6	1 (5)	N.A.	(5.75, N.A.)	1 (1)	2.30	(N.A., N.A.)		
ETHNICITY									
HISPANIC OR LATINO	29	6 (22)	34.30	(12.32, N.A.)	6 (7)	7.10	(2.99, N.A.)		
NOT HISPANIC OR LATINO	124	23 (79)	N.A.		28 (45)	6.21	(4.37, 9.03)	0.23	(0.13, 0.42)
NOT REPORTED	102	19 (70)	N.A.	(38.44, N.A.)	18 (32)	5.36	(3.35, 9.23)	0.21	(0.10, 0.42)
REGION									
US/CANADA/EUROPE	167	34 (109)	N.A.	(38.44, N.A.)	34 (58)	5.68	(4.21, 9.26)	0.27	(0.16, 0.45)
ASIA	28	2 (17)	N.A.		6 (11)	7.39	(1.45, N.A.)	0.03	(<0.01, 0.28)
REST OF WORLD	60	12 (45)	N.A.	(22.67, N.A.)	12 (15)	6.21	(3.35, 9.23)	0.16	(0.07, 0.38)
ECOG PERFORMANCE STATUS									
0	142	24 (97)	N.A.	(38.44, N.A.)	27 (45)	9.00	(5.68, 10.91)	0.22	(0.12, 0.40)
>= 1	113	24 (74)	N.A.	(26.71, N.A.)	25 (39)	4.21	(2.56, 5.36)	0.20	(0.11, 0.36)
TOBACCO USE									
YES	29	6 (17)	N.A.	(10.91, N.A.)	8 (12)	4.30	(1.35, 5.68)	0.10	(0.02, 0.41)
NO	175	33 (114)	N.A.	(34.30, N.A.)	37 (61)	7.10	(4.40, 9.59)	0.23	(0.14, 0.39)
NOT REPORTED	51	9 (40)	N.A.		7 (11)	5.77	(0.66, N.A.)	0.17	(0.06, 0.48)
ALCOHOL USE									
YES	15	5 (10)	25.30	(0.20, N.A.)	3 (5)	4.21	(2.79, N.A.)		
NO	189	34 (121)	N.A.	(38.44, N.A.)	42 (68)	6.47	(4.37, 9.23)	0.21	(0.13, 0.35)
NOT REPORTED	51	9 (40)	N.A.		7 (11)	5.77	(0.66, N.A.)	0.17	(0.06, 0.48)
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS									
STAGE 0	0	0 (0)	N.A.		0 (0)	N.A.			
STAGE I	0	0 (0)	N.A.		0 (0)	N.A.			
STAGE II	53	10 (37)	N.A.	(22.67, N.A.)	9 (16)	4.21	(1.68, 9.59)	0.22	(0.08, 0.59)
STAGE III	92	20 (60)	N.A.	(26.71, N.A.)	20 (32)	7.36	(4.24, 11.76)	0.25	(0.13, 0.49)
STAGE IV	110	18 (74)	N.A.	(34.30, N.A.)	23 (36)	5.68	(4.30, 9.03)	0.18	(0.09, 0.35)
CELL TYPE									
ADENOCARCINOMA	242	46 (162)	N.A.	(38.44, N.A.)	48 (80)	5.68	(4.30, 7.39)	0.22	(0.15, 0.34)
OTHER TYPES	13	2 (9)	N.A.	(11.10, N.A.)	4 (4)	12.37	(4.86, N.A.)		
TUMOR LOCATION									
CECUM	31	6 (18)	N.A.	(1.51, N.A.)	5 (13)	9.59	(1.22, N.A.)	0.64	(0.19, 2.11)
COLON ASCENDING/HEPATIC FLEXURE	115	19 (79)	N.A.	(34.30, N.A.)	24 (36)	7.36	(4.24, 10.91)	0.14	(0.07, 0.27)
COLON TRANSVERSE	40	7 (27)	N.A.	(22.34, N.A.)	9 (13)	5.36	(3.02, 7.79)	0.13	(0.04, 0.40)
COLON DESCENDING/SPLENIC FLEXURE	31	8 (23)	25.30	(14.29, N.A.)	3 (8)	5.68	(1.45, N.A.)		
COLON SIGMOID	16	2 (8)	N.A.	(3.02, N.A.)	7 (8)	3.86	(0.66, 9.26)		
RECTUM/RECTOSIGMOID JUNCTION	21	5 (15)	38.44	(1.45, N.A.)	4 (6)	4.50	(1.35, N.A.)		
UNKNOWN	1	1 (1)	1.41	(N.A., N.A.)	0 (0)	N.A.			
TUMOR SIDEDNESS (PER IRT)									
LEFT	70	14 (48)	N.A.	(25.30, N.A.)	14 (22)	4.40	(2.07, 9.26)	0.22	(0.10, 0.48)
RIGHT	185	34 (123)	N.A.		38 (62)	7.10	(4.70, 9.03)	0.21	(0.13, 0.34)

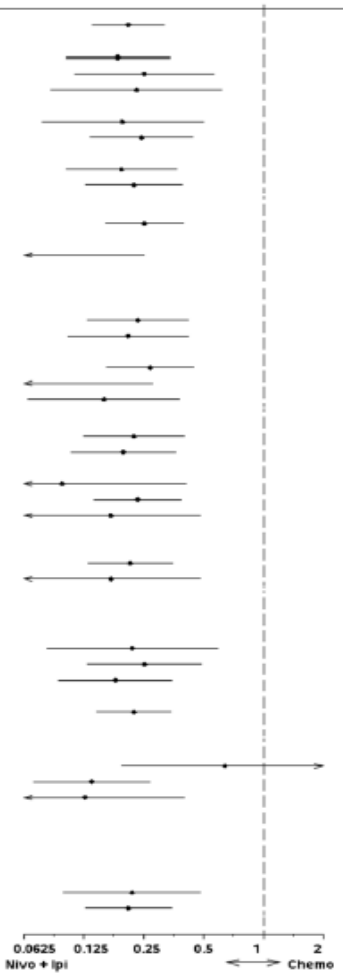
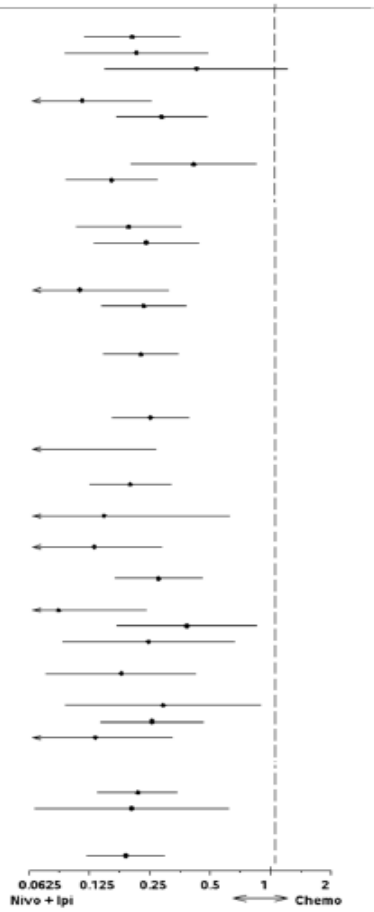


図 2.7.3.3-7　部分集団における PFS（BICR 判定）の Forest Plot（87/8HW 試験）　-中央検査で MSI-High が確認された 1L の被験者-（続き）

	N	Nivo + Ipi N of Events (N of subjects)	Nivo + Ipi mPFS (95% CI)		Chemo N of Events (N of subjects)	Chemo mPFS (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs. Chemo	
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION									
< 1 YEAR	154	29 (103)	N.A.	(34.30, N.A.)	31 (51)	5.68	(4.30, 7.79)	0.20	(0.11, 0.34)
>= 1 AND < 3 YEARS	71	11 (49)	N.A.		14 (22)	4.24	(2.79, 9.23)	0.21	(0.09, 0.46)
>= 3 YEARS	30	8 (19)	N.A.	(5.75, N.A.)	7 (11)	11.14	(4.40, 13.11)	0.41	(0.14, 1.16)
LIVER METASTASIS PER BICR									
YES	87	12 (55)	N.A.	(38.44, N.A.)	23 (32)	5.85	(4.30, 9.23)	0.11	(0.05, 0.25)
NO	166	36 (114)	N.A.	(34.30, N.A.)	29 (52)	5.36	(4.21, 9.59)	0.28	(0.17, 0.46)
NOT REPORTED	2	0 (2)	N.A.		0 (0)	N.A.			
LUNG METASTASIS PER BICR									
YES	53	19 (37)	13.17	(4.01, N.A.)	14 (16)	4.88	(2.56, 10.91)	0.40	(0.19, 0.81)
NO	200	29 (132)	N.A.		38 (68)	6.21	(4.37, 9.00)	0.16	(0.09, 0.26)
NOT REPORTED	2	0 (2)	N.A.		0 (0)	N.A.			
PERITONEAL METASTASIS PER BICR									
YES	115	23 (76)	N.A.	(34.30, N.A.)	28 (39)	4.40	(3.22, 7.10)	0.19	(0.10, 0.34)
NO	138	25 (93)	N.A.	(38.44, N.A.)	24 (45)	7.39	(5.36, 11.63)	0.23	(0.13, 0.42)
NOT REPORTED	2	0 (2)	N.A.		0 (0)	N.A.			
PD-L1 STATUS									
>= 1%	55	10 (43)	N.A.	(34.30, N.A.)	9 (12)	3.35	(1.28, 7.10)	0.11	(0.04, 0.30)
< 1%	191	34 (122)	N.A.	(38.44, N.A.)	42 (69)	6.47	(4.70, 9.26)	0.22	(0.14, 0.36)
NON-QUANTIFIABLE	9	4 (6)	15.24	(1.18, N.A.)	1 (3)	1.35	(N.A., N.A.)		
MMR TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT									
dMMR	245	47 (163)	N.A.	(38.44, N.A.)	50 (82)	5.85	(4.40, 7.79)	0.22	(0.14, 0.33)
pMMR	3	1 (3)	N.A.	(1.31, N.A.)	0 (0)	N.A.			
NOT AVAILABLE	7	0 (5)	N.A.		2 (2)	5.17	(1.35, N.A.)		
MMR TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT									
dMMR	221	45 (149)	N.A.	(38.44, N.A.)	45 (72)	5.68	(4.30, 7.79)	0.24	(0.16, 0.37)
pMMR	1	0 (0)	N.A.		0 (1)	N.A.			
NOT AVAILABLE	33	3 (22)	N.A.		7 (11)	7.56	(1.45, 11.76)	0.06	(0.02, 0.26)
MSI TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT									
MSI-H	218	39 (147)	N.A.	(38.44, N.A.)	44 (71)	6.21	(4.70, 9.03)	0.19	(0.12, 0.31)
MSS	11	5 (8)	1.71	(1.08, N.A.)	2 (3)	5.68	(4.01, N.A.)		
NOT AVAILABLE	26	4 (16)	N.A.	(10.87, N.A.)	6 (10)	4.24	(2.07, N.A.)	0.14	(0.03, 0.60)
MSI TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT									
MSI-H	97	14 (67)	N.A.		16 (30)	5.85	(2.79, 9.59)	0.13	(0.06, 0.28)
MSI-L/MSS	1	1 (1)	1.22	(N.A., N.A.)	0 (0)	N.A.			
NOT AVAILABLE	157	33 (103)	N.A.	(34.30, N.A.)	36 (54)	5.95	(4.24, 9.03)	0.27	(0.16, 0.44)
BRAF/KRAS/NRAS MUTATION STATUS									
BRAF/KRAS/NRAS ALL WILD TYPE	58	11 (41)	34.30	(25.30, N.A.)	14 (17)	5.36	(1.45, 7.39)	0.08	(0.03, 0.23)
BRAF MUTANT	72	16 (50)	N.A.	(25.30, N.A.)	11 (22)	9.23	(4.24, N.A.)	0.37	(0.17, 0.81)
KRAS OR NRAS MUTANT	45	9 (30)	N.A.	(33.08, N.A.)	9 (15)	5.68	(1.41, 14.75)	0.24	(0.09, 0.63)
BRAF AND KRAS/NRAS MUTANT	6	2 (4)	N.A.	(1.45, N.A.)	2 (2)	3.47	(3.22, N.A.)		
UNKNOWN	74	10 (46)	N.A.	(38.44, N.A.)	16 (28)	4.86	(3.35, 11.63)	0.17	(0.07, 0.41)
LYNCH SYNDROME									
YES	31	6 (18)	N.A.	(5.19, N.A.)	9 (13)	7.36	(3.35, 14.75)	0.28	(0.09, 0.85)
NO	152	32 (113)	N.A.	(38.44, N.A.)	20 (39)	6.21	(4.21, 11.76)	0.25	(0.14, 0.44)
UNKNOWN	66	10 (39)	N.A.	(25.30, N.A.)	20 (27)	5.52	(2.99, 9.03)	0.13	(0.05, 0.31)
NOT REPORTED	6	0 (1)	N.A.		3 (5)	4.37	(1.22, N.A.)		
PRIOR SURGERY									
YES	222	42 (148)	N.A.	(38.44, N.A.)	44 (74)	7.10	(5.36, 9.23)	0.21	(0.13, 0.33)
NO	33	6 (23)	N.A.	(10.87, N.A.)	8 (10)	3.02	(1.41, 4.37)	0.19	(0.06, 0.59)
PRIOR RADIOTHERAPY									
YES	19	6 (11)	9.46	(0.49, N.A.)	5 (8)	5.95	(1.35, N.A.)		
NO	236	42 (160)	N.A.	(38.44, N.A.)	47 (76)	5.85	(4.37, 7.79)	0.18	(0.12, 0.28)



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment arm. Excludes data collected on or after first crossover date. For local and central MSI/MMR assessment, not available includes both not evaluable and not tested. For tumor location, other locations unless listed are included in unknown category. PD-L1 nonquantifiable includes subjects whose PD-L1 status is not evaluable, indeterminate, or not available at baseline. MSI test per local assessment includes both PCR and NGS test.

出典：［5.3.5.1-1 Figure 7.1.1.2-1］

2.7.3.3.3.2　142 試験コホート 3

人口統計学的変数及び患者背景及びベースラインの PD-L1 発現状況が、主要評価項目である ORR（医師判定）及び副次評価項目である ORR（BICR 判定）に及ぼす影響を検討した。人口統計学的変数及び患者背景が ORR に及ぼす影響を表 2.7.3.6.3-1 に、また PD-L1 の発現状況が医師判定及び BICR 判定による ORR、BOR 及び DCR に及ぼす影響を各表 2.7.3.6.3-2 及び表 2.7.3.6.3-3 に示した。また、別の副次評価項目である DCR や他の評価項目である PFS 及び OS についても、一部の患者背景因子や PD-L1 の発現状況が及ぼす影響を検討した。DCR に及ぼす患者背景因子の影響（医師判定及び BICR 判定）については、［5.3.5.2-1 Table 7.4-1］に、PFS に及ぼす *KRAS*/*BRAF* 変異、リンチ症候群の有無及び最初の診断から初回投与までの期間の影響（いずれも医師判定）については、各［5.3.5.2-1 Figure 7.5.1-2、Figure S.5.2.4B 及び Figure S.5.2.9B］に、並びに PFS 及び OS に及ぼす PD-L1 の発現状況の影響については、各［5.3.5.2-1 Figure S.11.1.2B（医師判定 PFS、PD-L1 カットオフ：1%及び 5%）、Figure S.11.1.2A（BICR 判定 PFS、PD-L1 カットオフ：1%及び 5%）及び［5.3.5.2-1 Figure S.11.1.5（OS、PD-L1 カットオフ：1%及び 5%）］に解析結果を示した。

1）　人口統計学的変数及び患者背景を部分集団因子とする部分集団解析

主要評価項目である ORR（医師判定）及び副次評価項目である ORR（BICR 判定）に対する部分集団解析の結果を表 2.7.3.6.3-1 に示した。

年齢、地域、性別、人種、リンチ症候群の有無、*KRAS*/*BRAF* 遺伝子の変異状態、ベースラインの ECOG PS、最初の診断から初回投与までの期間、主要な腫瘍発現部位、全身療法による前治療レジメン数、最新の前治療終了から本治験での治療までの期間、最新の前治療時に PD と判定されてから本治験での治療までの期間、術後補助療法／術前補助療法の前治療歴及び腫瘍の sidedness を部分集団因子として解析した。

医師判定による ORR は、年齢が 65 歳以上 75 歳未満及び性別が女性の部分集団においてやや低値を示したものの、その他のいずれの部分集団においても大きな偏りはなかった。また、副次評価項目である BICR 判定による ORR については、前治療として受けた全身療法のレジメン数が 1 回、最初の診断から初回投与までの期間が 3 年以上及び主要な腫瘍発現部位が右結腸の部分集団において他の部分集団と比較してやや低い ORR を示したものの、他のいずれの部分集団においても大きな偏りはなかった。症例数は限定的ではあるものの、*KRAS* 遺伝子の変異が認められた被験者において、10 例中 8 例に医師判定による奏効が認められ［ORR：80.0%（95% CI［44.4, 97.5］）、BICR 判定による評価でも類似した結果（*KRAS*；ORR：70%、95% CI［34.8, 93.3］）であった。*KRAS* 遺伝子の変異を有する被験者において、全例を対象とした解析結果と同程度の ORR 示したという結果は、87/8HW 試験の

部分集団における解析結果と同様であった。なお、95%以上の被験者が白人であった人種、及び 50%以上の被験者で報告なし又は不明であった最新の前治療終了から、又は最新の前治療時に PD と判定されてから本治験での治療までの期間を部分集団因子とした場合の部分集団の解析結果の解釈は困難であった。

上記の結果から、各部分集団の例数は限定的ではあるものの、全体的には主要評価項目である ORR（医師判定）は人口統計学的変数及び患者背景の影響を受けないことが示唆された。

2） PD-L1 の発現状況を部分集団因子とする部分集団解析

腫瘍組織における PD-L1 の発現状況を部分集団因子とした ORR、BOR 及び DCR の部分集団解析の結果を表 2.7.3.6.3-2（医師判定）及び表 2.7.3.6.3-3（BICR 判定）に示した。

ベースラインの腫瘍組織における PD-L1 の発現状況にかかわりなく被験者は 142 試験コホート 3 に組入れられた。ベースラインの腫瘍組織における PD-L1 の発現を検討した結果、84.4%（38/45 例）の被験者の腫瘍組織において定量可能な PD-L1 の発現が確認された（15.6%［7/45 例］の被験者では評価不能又は可能な腫瘍組織なし）。PD-L1 の発現率が≥ 1%であった被験者は 26.7%（12/45 例）、< 1%であった被験者は 57.8%（26/45 例）であった。同様に、PD-L1 の発現率が≥ 5%であった被験者は 22.2%（10/45 例）、< 5%であった被験者は 62.2%（28/45 例）であった。（［表 2.7.3.6.3-2 及び表 2.7.3.6.3-3］参照）

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

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

Nivo 及び Ipi の用法及び用量は、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者を対象とした Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を検討した国際共同第III相試験（87/8HW 試験）の成績に基づき設定した。

87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群での Nivo 及び Ipi の用法及び用量は、既承認の効能又は効果である「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」における用法及び用量で承認されてい

る範囲内とした。すなわち、Nivo 1 回 240 mg と Ipi 1 回 1 mg/kg をいずれも Q3W で 4 回（計 12 週間）、その後 Nivo 480 mg のみを Q4W での静脈内投与とした。なお、Nivo 及び Ipi の静脈内投与では、既承認の用法及び用量に関する注意点の記載事項に従って、いずれの被験薬も 30 分かけて静脈内投与した。上記の用法及び用量で実施した 87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群の有効性は、2.7.3.3.2.1 に示したとおり、Chemo 群に対して有意に優れており、また全体集団と日本人集団における有効性に顕著な差異は認められなかった。

87/8HW 試験において、MSI-High を有する CRC 患者に対する Nivo＋Ipi 療法における安全性プロファイルは、これまでに報告されている Nivo + Ipi 療法で認められた安全性プロファイルと大きく異ならず一貫していた。認められた事象は、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い、早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であったことから、安全性は許容可能と考えた。［2.7.4.2、2.7.4.3、2.7.4.4 及び 2.7.4.5 参照］

以上より、MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法時の用法及び用量（案）として、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」案が妥当であると考えた。なお、Ipi 併用投与後の Nivo 単剤投与の用法及び用量（案）については、87/8HW 試験で設定した 480 mg Q4W に加え、既承認の効能又は効果と同様に 240 mg Q2W を設定した。

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

Nivo + Ipi 療法の有効性の評価項目には、PFS、OS、DOR 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、効果の持続性についても評価した。これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

表 2.7.3.6.1-1 中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の被験者集団の人口統計学的変数（87/8HW 試験、全体集団）

	Arm B: Nivo + Ipi N = 171	Arm C: Chemo N = 84	Total N = 255
AGE (YEARS)			
N	171	84	255
MEAN	60.6	60.7	60.6
MEDIAN	62.0	65.0	63.0
MIN , MAX	21 , 86	26 , 87	21 , 87
Q1 , Q3	51.0 , 71.0	48.5 , 73.0	51.0 , 72.0
SD	14.37	15.56	14.74
AGE CATEGORIZATION 1 (%)			
< 65	98 (57.3)	40 (47.6)	138 (54.1)
>= 65	73 (42.7)	44 (52.4)	117 (45.9)
AGE CATEGORIZATION 2 (%)			
< 75	137 (80.1)	71 (84.5)	208 (81.6)
>= 75	34 (19.9)	13 (15.5)	47 (18.4)
AGE CATEGORIZATION 3 (%)			
< 65	98 (57.3)	40 (47.6)	138 (54.1)
>= 65 AND < 75	39 (22.8)	31 (36.9)	70 (27.5)
>= 75 AND < 85	32 (18.7)	11 (13.1)	43 (16.9)
>= 85	2 (1.2)	2 (2.4)	4 (1.6)
SEX (%)			
MALE	79 (46.2)	38 (45.2)	117 (45.9)
FEMALE	92 (53.8)	46 (54.8)	138 (54.1)
RACE (%)			
WHITE	147 (86.0)	68 (81.0)	215 (84.3)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (1.2)	2 (2.4)	4 (1.6)
ASIAN	17 (9.9)	13 (15.5)	30 (11.8)
OTHER	5 (2.9)	1 (1.2)	6 (2.4)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	22 (12.9)	7 (8.3)	29 (11.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	79 (46.2)	45 (53.6)	124 (48.6)
NOT REPORTED	70 (40.9)	32 (38.1)	102 (40.0)
COUNTRY BY GEOGRAPHIC REGION (%)			
US/CANADA/EUROPE	109 (63.7)	58 (69.0)	167 (65.5)
AUSTRIA	3 (1.8)	1 (1.2)	4 (1.6)
BELGIUM	5 (2.9)	1 (1.2)	6 (2.4)
CANADA	2 (1.2)	2 (2.4)	4 (1.6)
CZECHIA	4 (2.3)	4 (4.8)	8 (3.1)
DENMARK	5 (2.9)	7 (8.3)	12 (4.7)
FRANCE	22 (12.9)	17 (20.2)	39 (15.3)
GERMANY	7 (4.1)	3 (3.6)	10 (3.9)
GREECE	6 (3.5)	2 (2.4)	8 (3.1)
IRELAND	1 (0.6)	0	1 (0.4)
ITALY	11 (6.4)	8 (9.5)	19 (7.5)
NETHERLANDS	4 (2.3)	2 (2.4)	6 (2.4)
ROMANIA	6 (3.5)	0	6 (2.4)
SPAIN	29 (17.0)	11 (13.1)	40 (15.7)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND	1 (0.6)	0	1 (0.4)
UNITED STATES OF AMERICA	3 (1.8)	0	3 (1.2)
ASIA	17 (9.9)	11 (13.1)	28 (11.0)
CHINA	4 (2.3)	4 (4.8)	8 (3.1)
JAPAN	13 (7.6)	7 (8.3)	20 (7.8)
REST OF WORLD	45 (26.3)	15 (17.9)	60 (23.5)
ARGENTINA	11 (6.4)	3 (3.6)	14 (5.5)
AUSTRALIA	12 (7.0)	4 (4.8)	16 (6.3)
BRAZIL	13 (7.6)	7 (8.3)	20 (7.8)
CHILE	2 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.2)
TURKEY	7 (4.1)	0	7 (2.7)

Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.
出典：［5.3.5.1-1 Table 14.1.3.1.4］

表 2.7.3.6.1-2　中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の被験者集団の患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団）

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 171	Arm C: Chemo N = 84	Total N = 255
ECOG PERFORMANCE STATUS			
0	97 (56.7)	45 (53.6)	142 (55.7)
>= 1	74 (43.3)	39 (46.4)	113 (44.3)
WEIGHT (KG)			
N	171	84	255
MEAN	69.74	71.43	70.30
MEDIAN	67.50	71.00	68.00
MIN , MAX	37.0 , 178.0	39.3 , 128.0	37.0 , 178.0
Q1 , Q3	57.90 , 78.50	58.25 , 86.00	58.00 , 80.00
SD	18.636	18.116	18.448
TOBACCO USE			
YES	17 (9.9)	12 (14.3)	29 (11.4)
NO	114 (66.7)	61 (72.6)	175 (68.6)
NOT REPORTED	40 (23.4)	11 (13.1)	51 (20.0)
ALCOHOL USE			
YES	10 (5.8)	5 (6.0)	15 (5.9)
NO	121 (70.8)	68 (81.0)	189 (74.1)
NOT REPORTED	40 (23.4)	11 (13.1)	51 (20.0)
DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE 0	0	0	0
STAGE I	0	0	0
STAGE II	37 (21.6)	16 (19.0)	53 (20.8)
STAGE III	60 (35.1)	32 (38.1)	92 (36.1)
STAGE IV	74 (43.3)	36 (42.9)	110 (43.1)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY			
STAGE IVA	64 (37.4)	35 (41.7)	99 (38.8)
STAGE IVB	53 (31.0)	22 (26.2)	75 (29.4)
STAGE IVC	54 (31.6)	27 (32.1)	81 (31.8)
HISTOLOGICAL GRADE			
GX	23 (13.5)	12 (14.3)	35 (13.7)
G1	16 (9.4)	11 (13.1)	27 (10.6)
G2	60 (35.1)	33 (39.3)	93 (36.5)
G3	65 (38.0)	28 (33.3)	93 (36.5)
G4	6 (3.5)	0	6 (2.4)
NOT REPORTED	1 (0.6)	0	1 (0.4)
CELL TYPE			
ADENOCARCINOMA	162 (94.7)	80 (95.2)	242 (94.9)
OTHER TYPES	9 (5.3)	4 (4.8)	13 (5.1)
TUMOR LOCATION			
CECUM	18 (10.5)	13 (15.5)	31 (12.2)
COLON ASCENDING/HEPATIC FLEXURE	79 (46.2)	36 (42.9)	115 (45.1)
COLON TRANSVERSE	27 (15.8)	13 (15.5)	40 (15.7)
COLON DESCENDING/SPLENIC FLEXURE	23 (13.5)	8 (9.5)	31 (12.2)
COLON SIGMOID	8 (4.7)	8 (9.5)	16 (6.3)
RECTUM/RECTOSIGMOID JUNCTION	15 (8.8)	6 (7.1)	21 (8.2)
UNKNOWN	1 (0.6)	0	1 (0.4)
TUMOR SIDEDNESS (CRF)			
LEFT	46 (26.9)	22 (26.2)	68 (26.7)
RIGHT	125 (73.1)	62 (73.8)	187 (73.3)
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	103 (60.2)	51 (60.7)	154 (60.4)
>= 1 AND < 3 YEARS	49 (28.7)	22 (26.2)	71 (27.8)
>= 3 YEARS	19 (11.1)	11 (13.1)	30 (11.8)
LIVER METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	58 (33.9)	25 (29.8)	83 (32.5)
NO	112 (65.5)	58 (69.0)	170 (66.7)
NOT REPORTED	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
LUNG METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	29 (17.0)	10 (11.9)	39 (15.3)
NO	141 (82.5)	73 (86.9)	214 (83.9)
NOT REPORTED	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
PERITONEAL METASTASIS PER INVESTIGATOR			
YES	58 (33.9)	21 (25.0)	79 (31.0)
NO	112 (65.5)	62 (73.8)	174 (68.2)
NOT REPORTED	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)

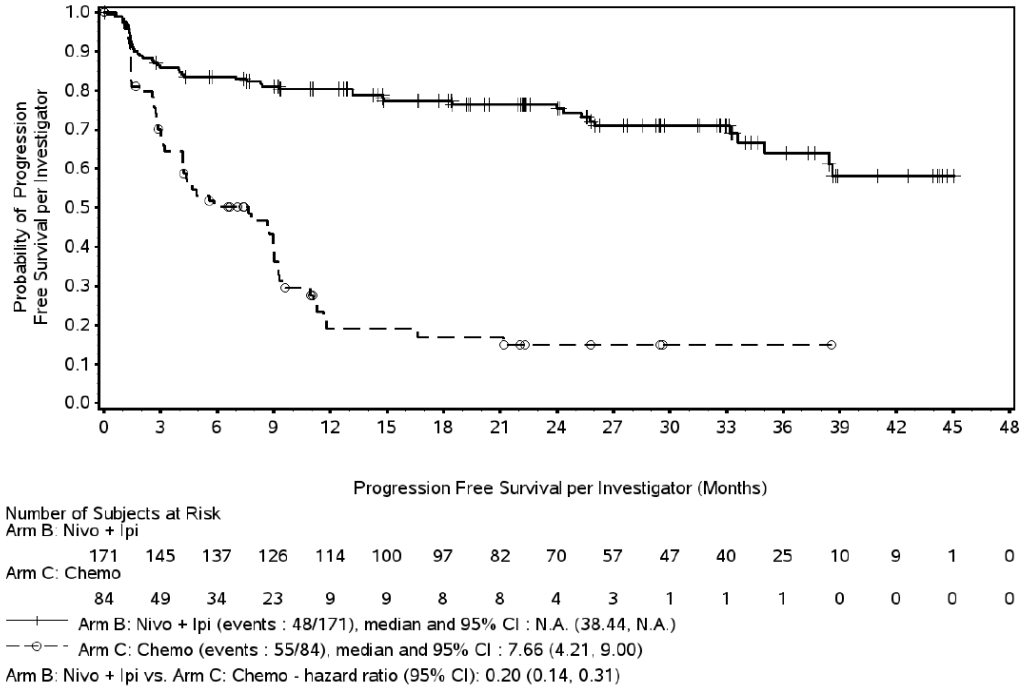
表 2.7.3.6.1-2　中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の被験者集団の患者背景及び他の基準値の特性（87/8HW 試験、全体集団）（続き）

	Number of Subjects (%)		
	Arm B: Nivo + Ipi N = 171	Arm C: Chemo N = 84	Total N = 255
LIVER METASTASIS PER BICR			
YES	55 (32.2)	32 (38.1)	87 (34.1)
NO	114 (66.7)	52 (61.9)	166 (65.1)
NOT REPORTED	2 (1.2)	0	2 (0.8)
LUNG METASTASIS PER BICR			
YES	37 (21.6)	16 (19.0)	53 (20.8)
NO	132 (77.2)	68 (81.0)	200 (78.4)
NOT REPORTED	2 (1.2)	0	2 (0.8)
PERITONEAL METASTASIS PER BICR			
YES	76 (44.4)	39 (46.4)	115 (45.1)
NO	93 (54.4)	45 (53.6)	138 (54.1)
NOT REPORTED	2 (1.2)	0	2 (0.8)
PD-L1 STATUS			
>= 1%	43 (25.1)	12 (14.3)	55 (21.6)
< 1%	122 (71.3)	69 (82.1)	191 (74.9)
NOT EVALUABLE/INDETERMINATE	1 (0.6)	0	1 (0.4)
NOT AVAILABLE	5 (2.9)	3 (3.6)	8 (3.1)
MMR TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
DMMR	163 (95.3)	82 (97.6)	245 (96.1)
PMMR	3 (1.8)	0	3 (1.2)
NOT AVAILABLE	5 (2.9)	2 (2.4)	7 (2.7)
MMR TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
DMMR	149 (87.1)	72 (85.7)	221 (86.7)
PMMR	0	1 (1.2)	1 (0.4)
NOT AVAILABLE	22 (12.9)	11 (13.1)	33 (12.9)
MSI TEST RESULTS PER CENTRAL ASSESSMENT			
MSI-H	147 (86.0)	71 (84.5)	218 (85.5)
MSS	8 (4.7)	3 (3.6)	11 (4.3)
NOT AVAILABLE	16 (9.4)	10 (11.9)	26 (10.2)
MSI TEST RESULTS PER LOCAL ASSESSMENT			
MSI-H	67 (39.2)	30 (35.7)	97 (38.0)
MSI-L/MSS	1 (0.6)	0	1 (0.4)
NOT AVAILABLE	103 (60.2)	54 (64.3)	157 (61.6)
BRAF/KRAS/NRAS MUTATION STATUS			
BRAF/KRAS/NRAS ALL WILD TYPE	41 (24.0)	17 (20.2)	58 (22.7)
BRAF MUTANT	50 (29.2)	22 (26.2)	72 (28.2)
KRAS OR NRAS MUTANT	30 (17.5)	15 (17.9)	45 (17.6)
BRAF AND KRAS/NRAS MUTANT	4 (2.3)	2 (2.4)	6 (2.4)
UNKNOWN	46 (26.9)	28 (33.3)	74 (29.0)
LYNCH SYNDROME			
YES	18 (10.5)	13 (15.5)	31 (12.2)
NO	113 (66.1)	39 (46.4)	152 (59.6)
UNKNOWN	39 (22.8)	27 (32.1)	66 (25.9)
NOT REPORTED	1 (0.6)	5 (6.0)	6 (2.4)

For local and central MSI/MMR assessment, not available includes both not evaluable and not tested.
For tumor location, other locations unless listed are included in unknown category.
MSI test per local assessment including both PCR and NGS test.
Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.
出典：［5.3.5.1-1 Table 14.1.4.1.4］

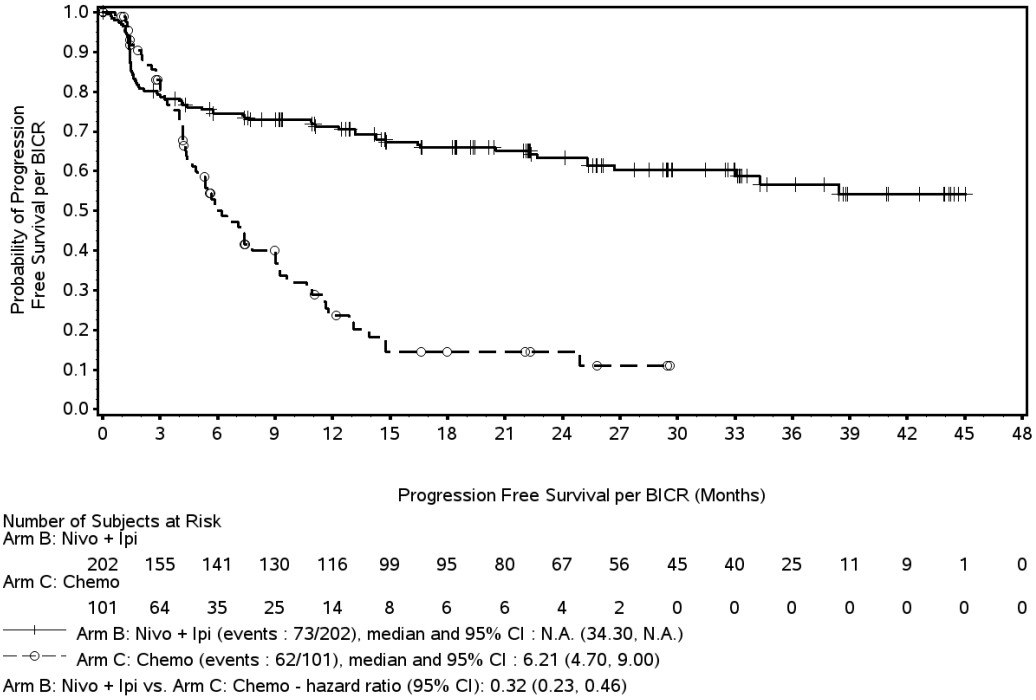
2.7.3.6.2 有効性の副次評価項目（87/8HW 試験）

図 2.7.3.6.2-1 中央検査で MSI-High が確認された 1L の CRC 患者における医師判定による PFS の KM 曲線 - Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）



出典：［5.3.5.1-1 Figure 7.1.2-1］

図 2.7.3.6.2-2 無作為割付された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線 - Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比較-（87/8HW 試験、全体集団）



出典：［5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.2］

2.7.3.6.3　　部分集団における有効性の結果の比較（142 試験コホート 3）

1）　ORR の部分集団解析　－人口統計学的変数及び患者背景因子が及ぼす影響－

表 2.7.3.6.3-1　人口統計学的変数及び患者背景因子が ORR に及ぼす影響（142 試験コホート 3）

解析対象：All Treated Subjects（N=45）

部分集団因子	部分集団	ORR, n/N (%) ［95% CI］[A] 医師判定	ORR, n/N (%) ［95% CI］[A] BICR 判定
年齢	＜65 歳	18/22 (81.8%)［59.7, 94.8］	14/22 (63.6%)［40.7, 82.8］
	≥65 歳	14/23 (60.9%)［38.5, 80.3］	14/23 (60.9%)［38.5, 80.3］
	≥65 歳、＜75 歳	4/10 (40.0%)［12.2, 73.8］	5/10 (50.0%)［18.7, 81.3］
	≥75 歳	10/13 (76.9%)［46.2, 95.0］	9/13 (69.2%)［38.6, 90.9］
地域	米国／カナダ	7/10 (70.0%)［34.8, 93.3］	5/10 (50.0%)［18.7, 81.3］
	欧州	23/32 (71.9%)［53.3, 86.3］	21/32 (65.6%)［46.8, 81.4］
性別	男性	19/23 (82.6%)［61.2, 95.0］	15/23 (65.2%)［42.7, 83.6］
	女性	13/22 (59.1%)［36.4, 79.3］	13/22 (59.1%)［36.4, 79.3］
人種	白人	30/43 (69.8%)［53.9, 82.8］	27/43 (62.8%)［46.7, 77.0］
リンチ症候群	有	8/11 (72.7%)［39.0, 94.0］	6/11 (54.5%)［23.4, 83.3］
	無	15/18 (83.3%)［58.6, 96.4］	12/18 (66.7%)［41.0, 86.7］
	不明	9/16 (56.3%)［29.9, 80.2］	10/16 (62.5%)［35.4, 84.8］
KRAS/*BRAF* 変異	*KRAS/BRAF* 野生型	8/13 (61.5%)［31.6, 86.1］	7/13 (53.8%)［25.1, 80.8］
	BRAF 変異	14/17 (82.4%)［56.6, 96.2］	14/17 (82.4%)［56.6, 96.2］
	KRAS 変異	8/10 (80.0%)［44.4, 97.5］	7/10 (70.0%)［34.8, 93.3］
	不明	2/5 (40.0%)［5.3, 85.3］	0/5［0.0, 52.2］
ベースライン ECOG PS	0	18/25 (72.0%)［50.6, 87.9］	16/25 (64.0%)［42.5, 82.0］
	≥1	14/20 (70.0%)［45.7, 88.1］	12/20 (60.0%)［36.1, 80.9］
最初の診断から初回投与までの期間	＜1 年	22/30 (73.3%)［54.1, 87.7］	22/30 (73.3%)［54.1, 87.7］
	≥1 年、＜2 年	4/5 (80.0%)［28.4, 99.5］	3/5 (60.0%)［14.7, 94.7］
	≥3 年	4/6 (66.7%)［22.3, 95.7］	2/6 (33.3%)［4.3, 77.7］

表 2.7.3.6.3-1　人口統計学的変数及び患者背景因子が ORR に及ぼす影響（142 試験コホート 3）（続き）

部分集団因子	部分集団	ORR, n/N (%)　［95% CI］[A] 医師判定	ORR, n/N (%)　［95% CI］[A] BICR 判定
主要な腫瘍発現部位	左及び S 状結腸	9/12 (75.0%)［42.8, 94.5］	10/12 (83.3%)［51.6, 97.9］
	右結腸	19/26 (73.1%)［52.2, 88.4］	16/26 (61.5%)［40.6, 79.8］
前治療として受けた全身療法のレジメン数	0	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］
	1	12/17 (70.6%)［44.0, 89.7］	8/17 (47.1%)［23.0, 72.2］
最新の前治療終了から本治験での治療までの期間	> 6 カ月	10/13 (76.9%)［46.2, 95.0］	6/13 (46.2%)［19.2, 74.9］
	報告なし	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］
最新の前治療時に PD と判定されてから本治験での治療までの期間	< 3 カ月	5/9 (55.6%)［21.2, 86.3］	5/9 (55.6%)［21.2, 86.3］
	> 6 カ月	6/6 (100.0%)［54.1, 100.0］	4/6 (66.7%)［22.3, 95.7］
	報告なし	21/29 (72.4%)［52.8, 87.3］	19/29 (65.5%)［45.7, 82.1］
術後補助療法／術前補助療法の前治療歴	有	14/19 (73.7%)［48.8, 90.9］	10/19 (52.6%)［28.9, 75.6］
	無	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］	18/26 (69.2%)［48.2, 85.7］
腫瘍の sidedness	左	10/15 (66.7%)［38.4, 88.2］	11/15 (73.3%)［44.9, 92.2］
	右	19/26 (73.1%)［52.2, 88.4］	16/26 (61.5%)［40.6, 79.8］

[A]：信頼区間は Clopper and Pearson 法を用いて推定した。
後治療開始前の効果判定が BOR 判定に寄与する場合の確定された BOR。
出典：［5.3.5.2-1 Table 7.2.1-1 及び Table 7.2.2-1］を統合し、日本語訳に改変

2）　BOR、ORR 及び DCR の部分集団解析　－PD-L1 発現状況が及ぼす影響－

表 2.7.3.6.3-2　PD-L1 の発現状況が BOR、ORR 及び DCR（いずれも医師判定）に及ぼす影響

	PD-L1 発現状況　（全ての被験者　N = 45）				
	PD-L1 ≥ 1%	PD-L1 < 1%	PD-L1 ≥ 5%	PD-L1 < 5%	PD-L1：判定不能、評価不能又は欠測
被験者数（%）	12 (26.7)	26 (57.8)	10 (22.2)	28 (62.2)	7 (15.6)
BOR, n (%)					
CR	2 (16.7)	5 (19.2)	2 (20.0)	5 (17.9)	1 (14.3)
PR	7 (58.3)	13 (50.0)	6 (60.0)	14 (50.0)	4 (57.1)
SD	0	5 (19.2)	0	5 (17.9)	1 (14.3)
PD	3 (25.0)	2 (7.7)	2 (20.0)	3 (10.7)	1 (14.3)
評価不能	0	1 (3.8)	0	1 (3.6)	0
ORR, n/N (%) [95% CI]	9/12 (75.0) [42.8, 94.5]	18/26 (69.2) [48.2, 85.7]	8/10 (80.0) [44.4, 97.5]	19/28 (67.9) [47.6, 84.1]	5/7 (71.4) [29.0, 96.3]
DCR, n/N (%) [95% CI]	9/12 (75.0) [42.8, 94.5]	23/26 (88.5) [69.8, 97.6]	8/10 (80.0) [44.4, 97.5]	24/28 (85.7) [67.3, 96.0]	6/7 (85.7) [42.1, 99.6]

95% CI は Clopper Pearson 法に基づき推定した。　出典：［5.3.5.2-1 Table S.11.1.3B］を改変

表 2.7.3.6.3-3　PD-L1 の発現状況が BOR、ORR 及び DCR（いずれも BICR 判定）に及ぼす影響

	PD-L1 発現状況　（全ての被験者　N = 45）				
	PD-L1 ≥ 1%	PD-L1 < 1%	PD-L1 ≥ 5%	PD-L1 < 5%	PD-L1：判定不能、評価不能又は欠測
被験者数（%）	12 (26.7)	26 (57.8)	10 (22.2)	28 (62.2)	7 (15.6)
BOR, n (%)					
CR	5 (41.7)	5 (19.2)	5 (50.0)	5 (17.9)	1 (14.3)
PR	5 (41.7)	8 (30.8)	4 (40.0)	9 (32.1)	4 (57.1)
SD	0	7 (26.9)	0	7 (25.0)	1 (14.3)
PD	2 (16.7)	4 (15.4)	1 (10.0)	5 (17.9)	1 (14.3)
評価不能	0	2 (7.7)	0	2 (7.1)	0
ORR, n/N (%) [95% CI]	10/12 (83.3) [51.6, 97.9]	13/26 (50.0) [29.9, 70.1]	9/10 (90.0) [55.5, 99.7]	14/28 (50.0) [30.6, 69.4]	5/7 (71.4) [29.0, 96.3]
DCR, n/N (%) [95% CI]	10/12 (83.3) [51.6, 97.9]	20/26 (76.9) [56.4, 91.0]	9/10 (90.0) [55.5, 99.7]	21/28 (75.0) [55.1, 89.3]	5/7 (71.4) [29.0, 96.3]

95% CI は Clopper Pearson 法に基づき推定した。　出典：［5.3.5.2-1 Table S.11.1.3A］を改変

2.7.3.7 参考文献

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

2） Overman MJ, Bergamo F, McDermott R, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 554.

3） NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 4.2018.

4） NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. Version 3.2018.

5） André T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. J Clin Oncol. 2018;36:no. 4_suppl: Abstract 553.

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

7） Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metasttatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial. Lancet. 2013;381:303-12.

8） Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, radnomized, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:993-1001.

9） Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009;28:586-604.

10） Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, Hubbard JM, et al. Association between survival and metastatic site in mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab. JAMA Netw Open. 2023;6:e230400.

11） Saberzadeh-Ardestani B, Jones JC, McWilliams RR, et al. Metastatic site and clinical outcome of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer treated with an immune checkpoint inhibitor in the first-line setting. Eur J Cancer. 2024;196:113433.

2.7.4 臨床的安全性

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

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的変数、患者背景及びその他の基準値の特性 17
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 18
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.3 死亡 35
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 38
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 55
2.7.4.2.1.6 Nivo + Ipi 療法において新たに発現した副作用の検討 70
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 71
2.7.4.2.1.8 IMAE 81
2.7.4.2.1.9 その他の留意すべき有害事象（OESI） 86
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3 臨床検査値の評価 87
2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査 87
2.7.4.3.1.1 肝機能検査 89
2.7.4.3.1.2 甲状腺機能検査 91
2.7.4.4 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 93
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 93
2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因 93
2.7.4.5.1.1 年齢、人種、性別及び地域 93
2.7.4.5.1.2 PD-L1 発現状況 94
2.7.4.5.2 薬物相互作用 94
2.7.4.5.2.1 Nivo 94
2.7.4.5.2.2 Ipi 95

2.7.4.5.2.3 Nivo と Ipi の併用 95
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 95
2.7.4.5.3.1 Nivo 95
2.7.4.5.3.2 Ipi 96
2.7.4.5.4 過量投与 97
2.7.4.5.4.1 Nivo 97
2.7.4.5.4.2 Ipi 97
2.7.4.5.5 薬物乱用 97
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 97
2.7.4.5.7 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 97
2.7.4.6 市販後データ 97
2.7.4.6.1 使用患者数の推計 97
2.7.4.6.1.1 Nivo 97
2.7.4.6.1.2 Ipi 98
2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象 98
2.7.4.6.2.1 Nivo 98
2.7.4.6.2.2 Ipi 98
2.7.4.7 参考文献 99
2.7.4.8 付録 100

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験の概要 9
表 2.7.4.1.2-1 治験薬の曝露及び投与状況（全体集団、87/8HW 試験） 13
表 2.7.4.1.2-2 治験薬の曝露及び投与状況（日本人集団、87/8HW 試験） 15
表 2.7.4.1.2-3 Nivo 及び Ipi の曝露及び投与状況（142 試験コホート 3） 17
表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用の要約（全体集団、87/8HW 試験） 19
表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象及び副作用の要約（日本人集団、87/8HW 試験） 20
表 2.7.4.2.1.1-3 有害事象及び副作用の要約（142 試験コホート 3） 20
表 2.7.4.2.1.1-4 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における有害事象及び副作用の要約－142 試験 c ステージ及び既承認情報との比較－ 22
表 2.7.4.2.1.2-1 発現頻度が 10%以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団） 25

表 2.7.4.2.1.2-2　2 例以上の被験者で発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....26
表 2.7.4.2.1.2-3　発現頻度が 10%以上の副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）.....27
表 2.7.4.2.1.2-4　2 例以上の被験者で発現した副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....28
表 2.7.4.2.1.2-5　発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....31
表 2.7.4.2.1.2-6　Nivo + Ipi 療法において発現頻度が 10%以上であった副作用の比較.....34
表 2.7.4.2.1.3-1　全体集団における死亡例数及び死亡理由の内訳（87/8HW 試験）.....36
表 2.7.4.2.1.3-2　日本人集団における死亡例数及び死亡理由の内訳（87/8HW 試験）.....36
表 2.7.4.2.1.3-3　死亡例数及び死亡理由の内訳（142 試験コホート 3）.....37
表 2.7.4.2.1.4-1　発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）.....40
表 2.7.4.2.1.4-2　2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....40
表 2.7.4.2.1.4-3　全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）.....41
表 2.7.4.2.1.4-4　全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....42
表 2.7.4.2.1.4-5　全ての重篤な有害事象及び全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....43
表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較.....46
表 2.7.4.2.1.5-1　発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）.....57
表 2.7.4.2.1.5-2　2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....57
表 2.7.4.2.1.5-3　全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）.....58
表 2.7.4.2.1.5-4　全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）.....59
表 2.7.4.2.1.5-5　全ての投与中止に至った有害事象及び全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....60

表 2.7.4.2.1.5-6　Nivo + Ipi 療法において発現した全ての投与中止に至った副作用の比較 63
表 2.7.4.2.1.5-7　発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団） 67
表 2.7.4.2.1.5-8　2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団） 68
表 2.7.4.2.1.5-9　発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団） 68
表 2.7.4.2.1.5-10　2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団） 68
表 2.7.4.2.1.5-11　2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3） 70
表 2.7.4.2.1.7-1　Nivo + Ipi 群において発現した留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験） 73
表 2.7.4.2.1.7-2　Nivo + Ipi 群において発現した留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（142 試験コホート 3） 74
表 2.7.4.2.1.8-1　Nivo + Ipi 群において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験） 84
表 2.7.4.2.1.8-2　Nivo + Ipi 群において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約（142 試験コホート 3） 85
表 2.7.4.3.1.1-1　肝機能検査値異常の発現頻度（87/8HW 試験） 90
表 2.7.4.3.1.1-2　肝機能検査値異常の発現頻度（142 試験コホート 3） 90
表 2.7.4.3.1.2-1　甲状腺機能検査値異常の発現頻度（87/8HW 試験） 91
表 2.7.4.3.1.2-2　甲状腺機能検査値異常の発現頻度（142 試験コホート 3） 92
表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（87/8HW 試験） 100
表 2.7.4.8-2　留意すべき副作用のカテゴリー／サブカテゴリー別発現頻度の要約 104
表 2.7.4.8-3　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（87/8HW 試験、全体集団） 106
表 2.7.4.8-4　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（87/8HW 試験、日本人集団） 106
表 2.7.4.8-5　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（142 試験コホート 3） 107
表 2.7.4.8-6　PD-L1 発現状況別の留意すべき有害事象の発現頻度の要約（142 試験コホート 3） 108

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
142	CA209142	—
1L	First-line	一次治療
87/8HW	ONO-4538-87/CA2098HW	—
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 curve	濃度曲線下面積
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央審査
Ca	Calcium	カルシウム
Chemo	Investigator’s choice chemotherapy	医師選択化学療法
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸がん
CS	Corticosteroid	副腎皮質ステロイド
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
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
γ-GTP	Gamma glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
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
IMAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
Ipi	Ipilimumab（genetical recombination）	イピリムマブ（遺伝子組換え）
K	Kalium	カリウム
KM	Kaplan-Meier	—
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
Mg	Magnecium	マグネシウム
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
N.A.	Not applicable	該当なし
Na	Natrium	ナトリウム
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
Nivo	Nivolumab（genetical recombination）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivo + Ipi	－	ニボルマブとイピリムマブの併用

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

OESI	Other events of special interest	その他の留意すべき有害事象
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	―
PT	Preferred term	基本語
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	Quaque 6 weeks	6 週間間隔
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型
SOC	System organ class	器官別大分類
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、Nivo）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、Ipi）の併用（以下、Nivo + Ipi）療法の安全性は、MSI-High 又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）（以下、便宜上 MSI-High と略す）を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん（CRC）患者を対象とした国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験［以下、87/8HW 試験］）の結果に基づき評価した。また、Nivo 及び Ipi の用法及び用量は異なるが、MSI-High を有する前治療歴のない CRC 患者を対象として、87/8HW 試験に先行して実施した海外第II相試験（CA209142 試験コホート 3［以下、142 試験コホート 3］）の成績も Nivo + Ipi 療法の安全性の評価に利用した。

87/8HW 試験の安全性については、対象が MSI-High を有する被験者に限定されており、かつそれら被験者に Nivo と Ipi が併用投与されたことから、日本において「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」を効能又は効果として Nivo + Ipi 療法の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）時に利用した臨床試験（CA209142 試験 c ステージ［以下、142 試験 c ステージ］）における安全性の成績との比較検討も加えた。さらに、MSI-High を有する CRC に対する Nivo + Ipi 療法の新たな安全性に関する懸念事項の有無を確認するため、日本において Nivo + Ipi 療法が承認されている効能又は効果の一変申請時に利用した臨床試験、かつ他の抗がん剤の併用が許容されていない試験における Nivo + Ipi 療法の安全性の結果と 87/8HW 試験の結果との比較も行なった。

これら安全性評価に用いた 87/8HW 試験を含む試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた試験の概要

試験の種類 試験番号（評価／参考）	試験 デザイン	対象	用法及び用量	安全性評価対象者数 [b)]
日本を含む国際共同試験				
第 III 相試験 [a)] ONO-4538-87/CA2098HW （評価資料）	無作為化 非盲検 実薬対照	全治療ラインの治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	Nivo 群：Nivo 240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与 Nivo＋Ipi 群：Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与 Chemo 群：mFOLFOX6 / mFOLFOX6 ＋ ベバシズマブ / mFOLFOX6＋ セツキシマブ/ FOLFIRI / FOLFIRI＋ ベバシズマブ / FOLFIRI＋ セツキシマブのいずれかを Q2W で投与	全体：288 例 Nivo＋Ipi 群：200 例 Chemo 群：88 例 日本人：19 例 Nivo＋Ipi 群：13 例 Chemo 群：6 例
海外試験				
第 II 相試験 CA209142 コホート 3 （参考資料）	非盲検 非対照	前治療歴のない治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	Nivo＋Ipi 群：Nivo 3 mg/kg の Q2W での静脈内投与と Ipi 1 mg/kg の Q6W での静脈内投与を併用	45 例
第 II 相試験 CA209142 c ステージ （参考資料）	2 段階 非盲検 非対照	治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者	Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、Nivo 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与	119 例

[a)]：本一変申請では、2023 年 10 月 12 日のカットオフデータを基にデータを集計した。
[b)]：87/8HW 試験における安全性評価対象者数は Nivo 群を除外した被験者数を示す。また、87/8HW 試験における被験者数は一次治療を受けた被験者数を示す。
Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、Q6W：6 週間間隔、Chemo：医師選択化学療法

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1） 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3

87/8HW 試験における評価対象被験者は、全治療ライン、すなわち全身抗がん剤による前治療歴を問わない被験者であるが、本資料では一次治療、すなわち全身抗がん剤による前治療歴のない被験者のみを対象として解析した。87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における安全性の評価対象は、いずれも治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者とした。なお、87/8HW 試験は Nivo 単剤療法群（Nivo 群）、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群、並びに Chemo 群の被験者が盲検下独立中央審査（BICR）により進行と判定された場合に、任意で Nivo と Ipi を併用投与できるクロスオーバーコホートから構成されるが、本一変申請では、Nivo 群に割付けられた被験者及びクロスオーバーコホートに組入れられた被験者のクロスオーバーコホート組入れ以降に発現した有害事象については解析対象から除外した。

安全性の評価項目は、死亡、有害事象（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、留意すべき有害事象等を含む）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、甲状腺機能検査）及びバイタルサインなどとした。

有害事象名は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA） ver. 26.1/26.1J（142 試験コホート 3 では ver. 23.0/23.0J）に従い基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）による分類を行った。有害事象の Grade は、米国国立がん研究所（National Cancer Institute, NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events［CTCAE］）v 5.0（142 試験コホート 3 では v 4.0）を用いて判定した。

有害事象と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の間には、妥当な因果関係が存在する、2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には、妥当な因果関係が存在しない。「妥当な因果関係」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。）で判定した。有害事象の主たる解析の集計期間は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までとした。ただし、免疫介在性有害事象（IMAE）については、被験薬の初回投与から最終投与後 100 日までに発現又は増悪した事象を対象に集計した。また、87/8HW 試験では、SARS-CoV-2（Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）感染が確認された、又はその疑いがある有害事象（重篤及び非重篤な有害事象）については、被験者の文書による同意取得日から投与中止後 100 日までを集計期間とした。

2） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージの安全性評価項目及び評価方法については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1） 87/8HW 試験

治験薬が 1 回以上投与された全被験者（全体集団）における治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1.2-1 に、日本人集団における治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1.2-2 に示した。

87/8HW 試験において、Nivo + Ipi 群では、Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg が Q3W で 4 回併用投与された後、Nivo 480 mg が Q4W で投与された。Chemo 群では、mFOLFOX6、mFOLFOX6 + ベバシズマブ、mFOLFOX6 + セツキシマブ、FOLFIRI、FOLFIRI + ベバシズマブ又は FOLFIRI + セツキシマブのいずれかが Q2W で投与された。

（1） 全体集団

a） Nivo + Ipi 群

Nivo 及び Ipi の投与回数の中央値（最小～最大）は各 16.0（1～37）回及び 4.0（1～4）回であった。Kaplan-Meier（KM）法により推定される治療期間の中央値（最小～最大）は、Nivo が 13.52（0.0～32.3）カ月及び Ipi が 2.10（0.0～3.7）カ月、Nivo + Ipi 群としては 13.52（0.0～32.3）カ月であり、この治療期間は Chemo 群［b）項参照］に比較して長く、Nivo + Ipi 群において 6 カ月超の被験薬の投与を受けた被験者の割合（68.5%）は、Chemo 群におけるそれ（36.4%）の約 2 倍であった。Nivo 及び Ipi の総投与量の中央値（最小～最大）は、各 6720.000（240.00～16800.00）mg 及び 3.994（0.98～7.53）mg/kg であった。Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合が全体の各 82.5%及び 85.0%を占め、被験者は被験薬に十分曝露されていた。

b） Chemo 群

投与回数の中央値（最小～最大）は、オキサリプラチンが 6.0（1～23）回、ホリナートカルシウム（ロイコボリン）が 9.0（1～52）回、フルオロウラシルがボーラス投与の場合 8.0（1～52）回及び静脈内持続投与の場合 9.0（1～52）回、ベバシズマブが 9.0（1～44）回、セツキシマブが 5.0（1～18）回並びにイリノテカン塩酸塩水和物が 7.0（1～45）回（以下、同順）であった。KM 法により推定される治療期間の中央値（最小～最大）は、対照薬全体では 3.96（0.1～27.5）カ月であり、この治療期間は Nivo + Ipi 群のそれに比較して短かった（対照薬ごとの治療期間の中央値、並びにその最小値及び最大値については［5.3.5.1-1 Table 6.1-1］参照）。対照薬の投与期間が被験薬のそれと比較して短かかった原因として、投与早期に腫瘍評価において進行が認められたため、投与が中止された又はクロスオーバーコホートに組入れられたことが考えられた。各対照薬の総投与量の中央値（最小～最大）については、表 2.7.4.1.2-1 に示した。各対照薬の相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合が全

体の各 43.1%、42.5%、44.2%及び 34.1%、58.9%、50.0%並びに 43.2%と Nivo + Ipi 群と比較して低かったが、相対用量強度が 70%以上の被験者の割合は各 80.4%、75.9%、77.9%及び 78.4%、94.6%、90.0%並びに 83.8%であり、対照薬についても被験者は十分曝露されていたと判断した。

（2） 日本人集団

a） Nivo + Ipi 群

Nivo 及び Ipi の投与回数の中央値（最小～最大）は各 17.0（3～37）回及び 4.0（2～4）回であった。KM 法により推定される治療期間の中央値（最小～最大）は、Nivo が 15.61（1.3～32.3）カ月及び Ipi が 2.10（0.7～3.0）カ月、Nivo + Ipi 群としては 15.61（1.3～32.3）カ月であり、この治療期間は Chemo 群［b）項参照］に比較して長く、Nivo＋Ipi 群において 6 カ月超の被験薬の投与を受けた被験者の割合（84.6%）は、Chemo 群におけるそれ（33.3%）の 2 倍超であった。この結果は全体集団での結果と同様であった。Nivo 及び Ipi の総投与量の中央値（最小～最大）は、各 7200.000（720.00～16800.00）mg 及び 3.954（1.99～4.07）mg/kg であった。Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者が全体の各 76.9%及び 84.6%を占め、被験者は全体集団同様、被験薬に十分曝露されていた。

b） Chemo 群

投与回数の中央値（最小～最大）は、オキサリプラチンが 10.0（3～23）回、ホリナートカルシウムが 8.0（3～23）回、フルオロウラシルがボーラス投与の場合 5.0（3～23）回及び静脈内持続投与の場合 8.0（3～23）回、ベバシズマブが 5.0（1～14）回並びにイリノテカン塩酸塩水和物が 4.0（4～4）回（以下、同順）であった。KM 法により推定される治療期間の中央値（最小～最大）は、対照薬全体では 3.88（1.2～11.6）カ月であり、この治療期間は Nivo + Ipi 群のそれに比較して短かった。各対照薬の総投与量の中央値（最小～最大）については、表 2.7.4.1.2-2 に示した。各対照薬の相対用量強度が 90%以上であった被験者が全体の各 20.0%、16.7%、16.7%及び 16.7%、50.0%並びに 0%と Nivo + Ipi 群と比較して明らかに低かったが、相対用量強度が 70%以上の被験者の割合は各 80.0%、66.7%、66.7%及び 66.7%、83.3%並びに 0%であり、全体集団と同程度の曝露量が得られていたと判断した。なお、相対用量強度が 70%以上の被験者の割合が 0%であった対照薬（イリノテカン塩酸塩水和物）は 1 例のみの結果であり、全体集団での結果を考慮すると偶発的な結果である可能性が考えられた。

表 2.7.4.1.2-1　治験薬の曝露及び投与状況（全体集団、87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

	Arm B: Nivo + Ipi N = 200	
	Nivolumab (mg) N = 200	Ipilimumab (mg/kg) N = 200
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	15.5 (9.89)	3.6 (0.86)
MEDIAN (MIN - MAX)	16.0 (1 - 37)	4.0 (1 - 4)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	6568.800 (4647.4436)	3.629 (0.9067)
MEDIAN (MIN - MAX)	6720.000 (240.00 - 16800.00)	3.994 (0.98 - 7.53)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	3 (1.5)
90% TO < 110%	165 (82.5)	167 (83.5)
70% TO < 90%	31 (15.5)	23 (11.5)
50% TO < 70%	4 (2.0)	7 (3.5)
< 50%	0	0

	Arm C: Chemo N = 88	
	Oxaliplatin (mg/m^2) N = 51	Leucovorin (mg/m^2) N = 87
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	7.1 (4.40)	11.0 (9.56)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 23)	9.0 (1 - 52)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	551.663 (334.0971)	3849.634 (3129.0681)
MEDIAN (MIN - MAX)	509.129 (59.86 - 1663.32)	3231.087 (366.97 - 15918.42)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	22 (43.1)	37 (42.5)
70% TO < 90%	19 (37.3)	29 (33.3)
50% TO < 70%	10 (19.6)	17 (19.5)
< 50%	0	4 (4.6)

表 2.7.4.1.2-1　治験薬の曝露及び投与状況（全体集団、87/8HW 試験）（続き）

	Arm C: Chemo N = 88	
	Fluorouracil (mg/m^2) N = 86	Fluotouracil(cont.) (mg/m^2) N = 88
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	10.0 (8.96)	10.9 (9.64)
MEDIAN (MIN - MAX)	8.0 (1 - 52)	9.0 (1 - 52)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	3581.483 (3047.4468)	23033.784 (18881.6442)
MEDIAN (MIN - MAX)	2426.229 (366.97 - 15923.17)	18255.031 (2201.83 - 105351.45)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	38 (44.2)	30 (34.1)
70% TO < 90%	29 (33.7)	39 (44.3)
50% TO < 70%	16 (18.6)	16 (18.2)
< 50%	3 (3.5)	3 (3.4)

	Arm C: Chemo N = 88		
	Bevacizumab (mg/kg) N = 56	Cetuximab (mg/m^2) N = 10	Irinotecan (mg/m^2) N = 37
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	11.2 (9.66)	6.8 (5.35)	9.9 (8.82)
MEDIAN (MIN - MAX)	9.0 (1 - 44)	5.0 (1 - 18)	7.0 (1 - 45)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	56.796 (48.5608)	3239.773 (2633.7246)	1747.623 (1563.0329)
MEDIAN (MIN - MAX)	42.729 (5.00 - 210.47)	2278.309 (502.13 - 9005.10)	1303.523 (165.14 - 7881.32)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	1 (1.8)	0	1 (2.7)
90% TO < 110%	32 (57.1)	5 (50.0)	15 (40.5)
70% TO < 90%	20 (35.7)	4 (40.0)	15 (40.5)
50% TO < 70%	3 (5.4)	1 (10.0)	6 (16.2)
< 50%	0	0	0

(1)　Dose units: Arm B: Nivolumab in mg, Ipilimumab in mg/kg; Arm C: Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil, Cetuximab, Irinotecan in mg/m^2 and Bevacizumab in mg/kg.
略号；1L：一次治療
出典［5.3.5.1-1 Table 6.1-2］

表 2.7.4.1.2-2　治験薬の曝露及び投与状況（日本人集団、87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	
	Nivolumab (mg) N = 13	Ipilimumab (mg/kg) N = 13
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	18.7 (10.33)	3.8 (0.60)
MEDIAN (MIN - MAX)	17.0 (3 - 37)	4.0 (2 - 4)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	8030.769 (4928.8850)	3.746 (0.5842)
MEDIAN (MIN - MAX)	7200.000 (720.00 - 16800.00)	3.954 (1.99 - 4.07)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	10 (76.9)	11 (84.6)
70% TO < 90%	3 (23.1)	2 (15.4)
50% TO < 70%	0	0
< 50%	0	0

	Arm C: Chemo N = 6	
	Oxaliplatin (mg/m^2) N = 5	Leucovorin (mg/m^2) N = 6
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	10.8 (7.66)	10.0 (7.56)
MEDIAN (MIN - MAX)	10.0 (3 - 23)	8.0 (3 - 23)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	798.147 (558.3538)	3596.834 (3122.0215)
MEDIAN (MIN - MAX)	537.822 (254.66 - 1663.32)	2320.613 (1096.71 - 9008.11)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	1 (20.0)	1 (16.7)
70% TO < 90%	3 (60.0)	3 (50.0)
50% TO < 70%	1 (20.0)	0
< 50%	0	2 (33.3)

表 2.7.4.1.2-2　治験薬の曝露及び投与状況（日本人集団、87/8HW 試験）（続き）

	Arm C: Chemo N = 6	
	Fluorouracil (mg/m^2) N = 6	Fluotouracil(cont.) (mg/m^2) N = 6
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	8.2 (7.73)	10.0 (7.56)
MEDIAN (MIN - MAX)	5.0 (3 - 23)	8.0 (3 - 23)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	2857.029 (3116.0257)	22342.410 (18379.9113)
MEDIAN (MIN - MAX)	1667.176 (1096.71 - 9119.09)	15591.406 (7176.36 - 54170.37)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	1 (16.7)	1 (16.7)
70% TO < 90%	3 (50.0)	3 (50.0)
50% TO < 70%	0	2 (33.3)
< 50%	2 (33.3)	0

	Arm C: Chemo N = 6		
	Bevacizumab (mg/kg) N = 6	Cetuximab (mg/m^2) N = 0	Irinotecan (mg/m^2) N = 1
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	6.3 (4.84)		4.0 (N.A.)
MEDIAN (MIN - MAX)	5.0 (1 - 14)		4.0 (4 - 4)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	40.312 (44.4602)		568.412 (N.A.)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.954 (5.14 - 126.69)		568.412 (568.41 - 568.41)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	1 (16.7)		0
90% TO < 110%	2 (33.3)		0
70% TO < 90%	2 (33.3)		0
50% TO < 70%	1 (16.7)		1 (100.0)
< 50%	0		0

(1) Dose units: Arm B: Nivolumab in mg, Ipilimumab in mg/kg; Arm C: Oxaliplatin, Leucovorin, Fluorouracil, Cetuximab, Irinotecan in mg/m^2 and Bevacizumab in mg/kg.

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における Nivo 及び Ipi の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1.2-3 に示した。

142 試験コホート 3 では、Nivo 3 mg/kg の Q2W と Ipi 1 mg/kg の Q6W が併用投与された。Nivo 及び Ipi の投与回数の中央値（最小～最大）は各 34.0（1～92）回及び 12.0（1～31）回であった。KM 法により推定される治療期間の中央値は、19.06（95%信頼区間［CI］［11.10, 26.71］）カ月であった。Nivo 及び Ipi の総投与量の中央値（最小～最大）は、各 101.48（3.0～275.4）mg/kg 及び 11.78（1.0～31.7）mg/kg であった。Nivo 及び Ipi の相対用量強度が 90%以上であった被験者が全体の各 71.1%（32/45 例）及び 84.4%（38/45 例）を占めた。

表 2.7.4.1.2-3　Nivo 及び Ipi の曝露及び投与状況（142 試験コホート 3）

	All Subjects N = 45	
	Nivolumab N = 45	Ipilimumab N = 45
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	37.5 (25.2)	12.6 (8.4)
MEDIAN (MIN - MAX)	34.0 (1 - 92)	12.0 (1 - 31)
Q1, Q3	13.0, 61.0	5.0, 21.0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)		
MEAN (SD)	111.99 (75.29)	12.74 (8.52)
MEDIAN (MIN - MAX)	101.48 (3.0 - 275.4)	11.78 (1.0 - 31.7)
Q1, Q3	39.00, 181.00	5.00, 20.49
RELATIVE DOSE INTENSITY		
>= 110%	0	1 (2.2)
90% TO < 110%	32 (71.1)	37 (82.2)
70% TO < 90%	10 (22.2)	5 (11.1)
50% TO < 70%	2 (4.4)	2 (4.4)
< 50%	1 (2.2)	0

出典［5.3.5.2-1 Table 6.1-1］

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージの曝露及び投与状況については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.2-4）］に記載している。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的変数、患者背景及びその他の基準値の特性

1） 87/8HW 試験

87/8HW 試験の全体集団及び日本人集団の人口統計学的変数、患者背景及びその他の基準値の特性については［2.7.3.3.1.2-1）］に示した。

［2.7.3.3.1.2-1）］で記載したように、全体集団において Nivo + Ipi 群及び Chemo 群に無作為割付された被験者の背景について、年齢が< 65 歳及び programmed cell death-ligand 1（PD-L1）≥ 1%の被験者の割合が、Nivo + Ipi 群で数値上高かった点及びリンチ症候群の被験者の

割合が数値上 Nivo + Ipi 群で低かった点を除いて、2 群間で人口統計学的変数及び患者背景に特筆すべき差異は認められなかった。

日本人集団においては、以下に示すように全体集団と比較して 2 群間で数値上差異のある項目が多く認められた。ただし、日本人集団の解析においては、各群の例数が少ないため、結果の解釈には限界があり注意を要すると考えられる。2 群間で数値上の差異が認められた人口統計学的変数及び患者背景は、Nivo + Ipi 群で被験者の年齢の中央値が Chemo 群に比べて高い、疾患ステージが進んだ被験者が Nivo + Ipi 群で多い、最初の診断から無作為化までの期間が Nivo + Ipi 群で長い被験者が多い、がんが腹腔転移した被験者が Nivo + Ipi 群で多い、がんが肝転移した被験者が Nivo＋Ipi 群で少ない及び PD-L1≥1%の被験者の割合が Nivo + Ipi 群で高い点であった。

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において、Nivo + Ipi 療法を受けた MSI-High を有する被験者の人口統計学的変数及び患者背景については［2.7.3.3.1.2-2）］に示した。

被験薬が投与された被験者の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を 87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群と比較すると、142 試験コホート 3 ではアジア人及びアジアでの組入れ被験者数が少ない点及びリンチ症候群を有する被験者の割合が数値上多い点を除くと特筆すべき差異は認められなかった。

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージの人口統計学的変数及び患者背景については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.2-3）］に記載している。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において発現した有害事象及び副作用の発現頻度を要約するとともに、87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群及び 142 試験コホート 3 で発現した有害事象及び副作用を、142 試験 c ステージ及び日本において Nivo＋Ipi 療法の一変申請時に利用した臨床試験、かつ他の抗がん剤の併用が許容されていない 7 試験（CA209067 試験及び ONO-4538-17 試験［以上、悪性黒色腫］、ONO-4538-16/CA209214 試験［腎細胞がん］、ONO-4538-27/CA209227 試験［非小細胞肺がん］、CA209142 試験 c ステージ［MSI-High を有する

CRC］、ONO-4538-48/CA209743 試験［悪性胸膜中皮腫］及び ONO-4538-50/CA209648 試験［食道がん］）の併合集計（以下、既承認情報）結果と比較した。

1） 87/8HW 試験

全体集団及び日本人集団で発現した有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-1（全体集団）及び表 2.7.4.2.1.1-2（日本人集団）に要約した。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較（全体集団）では重篤な副作用及び死亡に至った副作用の発現頻度は両群間で顕著な差異は認められなかったが、全副作用、Grade 3 以上の副作用、投与中止に至った副作用及び休薬又は減量に至った副作用の発現頻度はいずれも Nivo + Ipi 群の方が Chemo 群に比べて数値上低かった。

日本人集団における Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較については、例数が限定的ではあるものの、重篤な副作用及び死亡に至った副作用に加えて投与中止に至った副作用の発現頻度も両群間で明確な差異が認められなかった点を除けば、全体集団と同様であった。すなわち、死亡を含む項目別有害事象の発現頻度に、大部分が外国人であった全体集団と日本人集団に顕著な差異は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象及び副作用の要約（全体集団、87/8HW 試験）
解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

	Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%)		Chemo 群 N = 88, n (%)	
有害事象	197	(98.5)	86	(97.7)
Grade 3 以上の有害事象	104	(52.0)	60	(68.2)
重篤な有害事象	91	(45.5)	45	(51.1)
投与中止に至った有害事象	40	(20.0)	35	(39.8)
休薬／減量に至った有害事象	98	(49.0)	60	(68.2)
死亡に至った有害事象	12	(6.0)	2	(2.3)
副作用	160	(80.0)	83	(94.3)
Grade 3 以上の副作用	46	(23.0)	42	(47.7)
重篤な副作用	38	(19.0)	17	(19.3)
投与中止に至った副作用	33	(16.5)	28	(31.8)
休薬／減量に至った副作用	56	(28.0)	49	(55.7)
死亡に至った副作用	1	(0.5)	0	
死亡	9	(4.5)	6	(6.8)

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

表 2.7.4.2.1.1-2　有害事象及び副作用の要約（日本人集団、87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

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

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

2）　142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において発現した有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1-3 に要約した。

表 2.7.4.2.1.1-3　有害事象及び副作用の要約（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

	全被験者 N = 45, n (%)
有害事象	45 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	24 (53.3)
重篤な有害事象	19 (42.2)
投与中止に至った有害事象	14 (31.1)
休薬に至った有害事象	26 (57.8)
死亡に至った有害事象	4 (8.9)
副作用	36 (80.0)
Grade 3 以上の副作用	9 (20.0)
重篤な副作用	7 (15.6)
投与中止に至った副作用	7 (15.6)
休薬に至った副作用	15 (33.3)
死亡に至った副作用	1 (2.2)
死亡	3 (6.7)

有害事象及び副作用の発現頻度は、被験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象として集計した。死亡に

ついても、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の結果を集計した。
なお、死亡に至った有害事象及び死亡に至った副作用は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し、最終投与後 30 日以降に転帰が死亡となった事象を含めて集計した。
同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

3） Nivo + Ipi 投与時の安全性情報の要約の比較

MSI-High を有する CRC 患者に Nivo と Ipi が併用投与された 87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における安全性の要約を、142 試験 c ステージ及び大部分が MSI-High を有さない患者に Nivo と Ipi が併用投与された既承認情報の安全性の要約と比較した結果を表 2.7.4.2.1.1-4 に示した。

MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する一次治療若しくは二次治療以降を対象とした 87/8HW 試験、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージ（MSI-High を有する被験者を対象とした試験）における Grade 3 以上の副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、休薬に至った副作用及び死亡に至った副作用の発現頻度は、互いに類似しており、試験間で顕著な差異は認められないと考えられた。MSI-High を有する被験者を対象とした試験における各安全性評価項目を既承認情報と比較すると、死亡に至った副作用を除いて、いずれの評価項目の副作用発現頻度も MSI-High を有する被験者を対象とした試験の方が既承認情報と比較して数値上低かった。既承認情報における Nivo 及び Ipi の用法及び用量は、MSI-High を有する被験者を対象とした試験のそれに類似しており、また MSI-High を有する被験者を対象とした試験における対象被験者数は合計で 350 例以上であることを考慮すると、MSI-High を有する被験者を対象とした試験で副作用の発現頻度が数値上低かった原因は明らかでない。対象とするがん腫によって Nivo + Ipi 投与時に発現する重篤又は重要な副作用の発現頻度は異なり、MSI-High を有する CRC においては他のがん腫に比較して副作用が発現し難い可能性が考えられた。

表 2.7.4.2.1.1-4　87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 における有害事象及び副作用の要約
－142 試験 c ステージ及び既承認情報との比較－

	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%)		142 試験 コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 N = 2207, n (%)	
有害事象	197	(98.5)	45	(100.0)	118	(99.2)	2187	(99.1)
Grade 3 以上の有害事象	104	(52.0)	24	(53.3)	67	(56.3)	1508	(68.3)
重篤な有害事象	91	(45.5)	19	(42.2)	58	(48.7)	1339	(60.7)
投与中止に至った有害事象	40	(20.0)	14	(31.1)	17	(14.3)	701	(31.8)
休薬に至った有害事象	98	(49.0)	26	(57.8)	53	(44.5)	1155	(52.3)
死亡に至った有害事象	12	(6.0)	4	(8.9)	4	(3.4)	229	(10.4)
副作用	160	(80.0)	36	(80.0)	87	(73.1)	1864	(84.5)
Grade 3 以上の副作用	46	(23.0)	9	(20.0)	38	(31.9)	880	(39.9)
重篤な副作用	38	(19.0)	7	(15.6)	27	(22.7)	669	(30.3)
投与中止に至った副作用	33	(16.5)	7	(15.6)	15	(12.6)	497	(22.5)
休薬に至った副作用	56	(28.0)	15	(33.3)	37	(31.1)	825	(37.4)
死亡に至った副作用	1	(0.5)	1	(2.2)	1	(0.8)	14	(0.6)
死亡	9	(4.5)	3	(6.7)	2	(1.7)	194	(8.8)

有害事象及び副作用の発現頻度は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象として集計した。死亡についても、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内の結果を集計した。なお、死亡に至った有害事象及び死亡に至った副作用は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪し、最終投与後 30 日以降に転帰が死亡となった事象を含めて集計した。
同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、最も高い Grade のカテゴリーに含めて集計した。

2.7.4.2.1.2　　比較的よく見られる有害事象

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において発現頻度が高かった有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を叙述するとともに、87/8HW 試験並びに 142 試験コホート 3 で発現した副作用を、142 試験 c ステージ及び 142 試験 c ステージを含む既承認情報の併合集計結果と比較した。

1）　87/8HW 試験

全体集団において発現頻度が 10%以上であった有害事象及び日本人集団において 2 例以上の被験者で発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度を各表 2.7.4.2.1.2-1（全体集団）及び表 2.7.4.2.1.2-2（日本人集団）に示した。同様に、全体集団において発現頻度が 10%以上であった副作用及び日本人集団において 2 例以上の被験者で発現した副作用の SOC・PT 別発現頻度を各表 2.7.4.2.1.2-3（全体集団）及び表 2.7.4.2.1.2-4（日本人集団）に示した。なお、87/8HW 試験における全ての有害事象及び副作用並びに Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（全体集団のみ）については［2.7.6　表 2.7.6.5.1-1 及び表 2.7.6.5.1-2］に示した。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

（1） 全有害事象 －全体集団－

Nivo＋Ipi 群 200 例及び Chemo 群 88 例において、有害事象は各 98.5%（197 例）及び 97.7%（86 例）に、また副作用は各 80.0%（160 例）及び 94.3%（83 例）に発現した。

有害事象は、Nivo＋Ipi 群では、下痢 33.5%、そう痒症 27.0%、無力症 22.0%及び悪心 20.0%の順に多く発現した。Chemo 群では、下痢 56.8%、悪心 48.9%、無力症 39.8%及び食欲減退 30.7%の順に多く発現した。副作用は、Nivo + Ipi 群では、そう痒症 22.5%、下痢 21.0%、甲状腺機能低下症 16.0%及び無力症 14.0%の順に多く発現した。Chemo 群では、下痢 51.1%、悪心 46.6%、無力症 35.2%及び食欲減退 22.7%の順に多く発現した。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 10%以上の差異が認められた有害事象及び副作用は差異が大きい順に以下のとおりであった。（発現頻度は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象
  そう痒症（27.0% vs. 6.8%）、甲状腺機能低下症（16.0% vs. 1.1%）、関節痛（18.0% vs. 4.5%）及び副腎機能不全（10.0% vs. 0%）
- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 10%以上低かった有害事象
  悪心（20.0% vs. 48.9%）、下痢（33.5% vs. 56.8%）、好中球減少症（3.0% vs. 26.1%）、無力症（22.0% vs. 39.8%）、食欲減退（15.5% vs. 30.7%）、嘔吐（10.0% vs. 25.0%）、好中球数減少（1.5% vs. 15.9%）、末梢性ニューロパチー（0% vs. 13.6%）及び口内炎（1.5% vs. 12.5%）
- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 10%以上高かった副作用
  そう痒症（22.5% vs. 4.5%）、甲状腺機能低下症（16.0% vs. 0%）及び副腎機能不全（10.0% vs. 0%）
- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 10%以上低かった副作用
  悪心（5.0% vs. 46.6%）、下痢（21.0% vs. 51.1%）、無力症（14.0% vs. 35.2%）、好中球減少症（1.5% vs. 21.6%）、嘔吐（2.0% vs. 20.5%）、食欲減退（5.0% vs. 22.7%）、好中球数減少（0.5% vs. 15.9%）、末梢性ニューロパチー（0% vs. 13.6%）、貧血（2.5% vs. 15.9%）及び口内炎（0.5% vs. 12.5%）

（2） 全有害事象 －日本人集団－

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 6 例において、有害事象は各 92.3%（12 例）及び 100.0%（6 例）に、また副作用は各 84.6%（11 例）及び 100.0%（6 例）に発現した。

有害事象は、Nivo + Ipi 群では、副腎機能不全 5 例、頭痛 4 例並びに甲状腺機能低下症、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、便秘、発熱及び食欲減退各 3 例の順に多く発現した。

Chemo 群では、悪心、下痢及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例並びに好中球数減少、倦怠感、食欲減退及び関節痛各 2 例の順に多く発現した。副作用は、Nivo + Ipi 群では、副腎機能不全 5 例並びに甲状腺機能低下症及び食欲減退各 3 例の順に多く発現した。Chemo 群では、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例並びに食欲減退、倦怠感、好中球数減少及び下痢各 2 例の順に多く発現した。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 2 例以上の差異が認められた有害事象及び副作用は差異が大きい順に以下のとおりであった。（発現例数は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった有害事象

  副腎機能不全（5 例 vs. 0 例）、甲状腺機能低下症、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（各 3 例 vs. 0 例）、頭痛（4 例 vs. 1 例）、甲状腺機能亢進症、血中クレアチニン増加、咳嗽及び不眠症（各 2 例 vs. 0 例）並びに発熱及び便秘（各 3 例 vs. 1 例）
- ✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった有害事象

  末梢性感覚ニューロパチー及び下痢（各 0 例 vs. 3 例）、悪心（1 例 vs. 3 例）及び関節痛（0 例 vs. 2 例）
- ✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が多かった副作用

  副腎機能不全（5 例 vs. 0 例）、甲状腺機能低下症（3 例 vs. 0 例）及び甲状腺機能亢進症（2 例 vs. 0 例）
- ✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった副作用

  末梢性感覚ニューロパチー及び悪心（各 0 例 vs. 3 例）並びに好中球数減少及び下痢（各 0 例 vs. 2 例）

表 2.7.4.2.1.2-1　発現頻度が 10%以上の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

有害事象	87/8HW 試験, N = 288							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)				Chemo 群, N = 88, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	197	(98.5)	104	(52.0)	86	(97.7)	60	(68.2)
胃腸障害	126	(63.0)	32	(16.0)	74	(84.1)	14	(15.9)
下痢	67	(33.5)	4	(2.0)	50	(56.8)	4	(4.5)
悪心	40	(20.0)	3	(1.5)	43	(48.9)	3	(3.4)
腹痛	34	(17.0)	7	(3.5)	21	(23.9)	2	(2.3)
便秘	28	(14.0)	1	(0.5)	19	(21.6)	1	(1.1)
嘔吐	20	(10.0)	1	(0.5)	22	(25.0)	1	(1.1)
口内炎	3	(1.5)	0		11	(12.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	103	(51.5)	11	(5.5)	61	(69.3)	8	(9.1)
無力症	44	(22.0)	4	(2.0)	35	(39.8)	5	(5.7)
疲労	38	(19.0)	2	(1.0)	16	(18.2)	0	
発熱	21	(10.5)	0		10	(11.4)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	100	(50.0)	22	(11.0)	33	(37.5)	13	(14.8)
COVID-19	25	(12.5)	2	(1.0)	7	(8.0)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	100	(50.0)	6	(3.0)	33	(37.5)	3	(3.4)
そう痒症	54	(27.0)	0		6	(6.8)	0	
発疹	27	(13.5)	2	(1.0)	8	(9.1)	1	(1.1)
脱毛症	4	(2.0)	0		10	(11.4)	0	
代謝および栄養障害	80	(40.0)	9	(4.5)	41	(46.6)	8	(9.1)
食欲減退	31	(15.5)	1	(0.5)	27	(30.7)	1	(1.1)
低 K 血症	13	(6.5)	4	(2.0)	14	(15.9)	3	(3.4)
臨床検査	75	(37.5)	21	(10.5)	37	(42.0)	10	(11.4)
ALT 増加	28	(14.0)	4	(2.0)	6	(6.8)	1	(1.1)
AST 増加	25	(12.5)	3	(1.5)	5	(5.7)	1	(1.1)
リパーゼ増加	23	(11.5)	6	(3.0)	4	(4.5)	0	
好中球数減少	3	(1.5)	1	(0.5)	14	(15.9)	6	(6.8)
内分泌障害	66	(33.0)	12	(6.0)	2	(2.3)	0	
甲状腺機能低下症	32	(16.0)	2	(1.0)	1	(1.1)	0	
副腎機能不全	20	(10.0)	6	(3.0)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	65	(32.5)	3	(1.5)	16	(18.2)	0	
関節痛	36	(18.0)	2	(1.0)	4	(4.5)	0	
背部痛	19	(9.5)	0		10	(11.4)	0	
神経系障害	56	(28.0)	4	(2.0)	45	(51.1)	6	(6.8)
頭痛	24	(12.0)	1	(0.5)	8	(9.1)	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		12	(13.6)	1	(1.1)
血液およびリンパ系障害	42	(21.0)	10	(5.0)	36	(40.9)	14	(15.9)
貧血	29	(14.5)	7	(3.5)	18	(20.5)	4	(4.5)
好中球減少症	6	(3.0)	2	(1.0)	23	(26.1)	9	(10.2)
血小板減少症	1	(0.5)	0		9	(10.2)	0	
血管障害	30	(15.0)	5	(2.5)	17	(19.3)	8	(9.1)
高血圧	14	(7.0)	3	(1.5)	12	(13.6)	6	(6.8)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、COVID-19：新型コロナウイルス感染症、低 K 血症：低カリウム血症

表 2.7.4.2.1.2-2　2 例以上の被験者で発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

有害事象	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	12 (92.3)	5 (38.5)	6 (100.0)	4 (66.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (61.5)	0	2 (33.3)	0
そう痒症	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
内分泌障害	7 (53.8)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (23.1)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (15.4)	0	0	0
臨床検査	7 (53.8)	2 (15.4)	3 (50.0)	2 (33.3)
アミラーゼ増加	3 (23.1)	0	0	0
リパーゼ増加	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (15.4)	0	0	0
好中球数減少	1 (7.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害	6 (46.2)	1 (7.7)	4 (66.7)	0
便秘	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0
悪心	1 (7.7)	0	3 (50.0)	0
下痢	0	0	3 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5)	1 (7.7)	3 (50.0)	0
発熱	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0
倦怠感	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	5 (38.5)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
COVID-19	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	4 (30.8)	0	2 (33.3)	0
食欲減退	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
神経系障害	4 (30.8)	0	5 (83.3)	0
頭痛	4 (30.8)	0	1 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (50.0)	0
精神障害	3 (23.1)	0	0	0
不眠症	2 (15.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
咳嗽	2 (15.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (33.3)	0
関節痛	0	0	2 (33.3)	0

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.2-3　発現頻度が 10%以上の副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

副作用	87/8HW 試験, N = 288			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)		Chemo 群, N = 88, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	160 (80.0)	46 (23.0)	83 (94.3)	42 (47.7)
皮膚および皮下組織障害	82 (41.0)	5 (2.5)	28 (31.8)	3 (3.4)
そう痒症	45 (22.5)	0	4 (4.5)	0
発疹	21 (10.5)	2 (1.0)	7 (8.0)	1 (1.1)
脱毛症	3 (1.5)	0	10 (11.4)	0
内分泌障害	66 (33.0)	12 (6.0)	0	0
甲状腺機能低下症	32 (16.0)	2 (1.0)	0	0
副腎機能不全	20 (10.0)	6 (3.0)	0	0
胃腸障害	64 (32.0)	10 (5.0)	66 (75.0)	7 (8.0)
下痢	42 (21.0)	2 (1.0)	45 (51.1)	4 (4.5)
悪心	10 (5.0)	0	41 (46.6)	2 (2.3)
嘔吐	4 (2.0)	0	18 (20.5)	1 (1.1)
口内炎	1 (0.5)	0	11 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (30.5)	3 (1.5)	48 (54.5)	5 (5.7)
無力症	28 (14.0)	2 (1.0)	31 (35.2)	5 (5.7)
疲労	26 (13.0)	1 (0.5)	12 (13.6)	0
臨床検査	43 (21.5)	10 (5.0)	27 (30.7)	7 (8.0)
ALT 増加	20 (10.0)	3 (1.5)	3 (3.4)	0
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	14 (15.9)	6 (6.8)
代謝および栄養障害	22 (11.0)	4 (2.0)	27 (30.7)	2 (2.3)
食欲減退	10 (5.0)	1 (0.5)	20 (22.7)	1 (1.1)
神経系障害	14 (7.0)	3 (1.5)	38 (43.2)	4 (4.5)
末梢性ニューロパチー	0	0	12 (13.6)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	9 (4.5)	0	31 (35.2)	14 (15.9)
貧血	5 (2.5)	0	14 (15.9)	3 (3.4)
好中球減少症	3 (1.5)	0	19 (21.6)	9 (10.2)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.2-4　2 例以上の被験者で発現した副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

副作用	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	11 (84.6)	2 (15.4)	6 (100.0)	4 (66.7)
内分泌障害	7 (53.8)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (23.1)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (15.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (53.8)	0	2 (33.3)	0
そう痒症	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
食欲減退	3 (23.1)	0	2 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
倦怠感	2 (15.4)	0	2 (33.3)	0
臨床検査	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
好中球数減少	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害	1 (7.7)	0	4 (66.7)	0
下痢	0	0	2 (33.3)	0
悪心	0	0	3 (50.0)	0
神経系障害	0	0	4 (66.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (50.0)	0

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

（3）　Grade 3 以上の有害事象　－全体集団－

Nivo + Ipi 群 200 例及び Chemo 群 88 例において、Grade 3 以上の有害事象は各 52.0%（104 例）及び 68.2%（60 例）に、また Grade 3 以上の副作用は各 23.0%（46 例）及び 47.7%（42 例）に発現した。

発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、Nivo + Ipi 群では認められず、Chemo 群では、好中球減少症 10.2%、好中球数減少及び高血圧各 6.8%並びに無力症 5.7%であった。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は、Chemo 群では、好中球減少症 10.2%、好中球数減少 6.8%及び無力症 5.7%であった。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 5%以上の差異が認められた Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は差異が大きい順に以下のとおりであった。（発現頻度は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象

該当なし

- ✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 以上の有害事象
  好中球減少症（1.0% vs. 10.2%）、好中球数減少（0.5% vs. 6.8%）及び高血圧（1.5% vs. 6.8%）
- ✓ Nivo+Ipi 群で発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 以上の副作用
  該当なし
- ✓ Nivo+Ipi 群で発現頻度が 5%以上低かった Grade 3 以上の副作用
  好中球減少症（0% vs. 10.2%）及び好中球数減少（0.5% vs. 6.8%）

（4） Grade 3 以上の有害事象 －日本人集団－

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 6 例において、Grade 3 以上の有害事象は各 38.5%（5 例）及び 66.7%（4 例）に、また Grade 3 以上の副作用は各 15.4%（2 例）及び 66.7%（4 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象は、Nivo + Ipi 群では認められず、Chemo 群では、好中球数減少 2 例であった。2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用は、Chemo 群では、好中球数減少 2 例であった。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 2 例以上の差異が認められた Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は以下のとおりであった。（発現例数は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった Grade 3 以上の有害事象
  該当なし
- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった Grade 3 以上の有害事象
  好中球数減少（0 例 vs. 2 例）
- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった Grade 3 以上の副作用
  該当なし
- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった Grade 3 以上の副作用
  好中球数減少（0 例 vs. 2 例）

（5） 比較的よく見られる副作用の全体集団と日本人集団との比較

10%以上の被験者で発現した副作用及び 5%以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用について、全体集団と日本人集団における発現頻度を比較し、副作用の発現の人種差の有無を評価した。

全体集団において、Nivo + Ipi 群で 10%以上の被験者で発現した副作用（8 事象）の半数は日本人集団では発現が認められなかったが、日本人集団において 2 例以上の被験者で発現した副作用 6 事象のうち倦怠感を除く 5 事象は全体集団において 5%以上の被験者で発現が認

められた。Grade 3 以上の副作用については、全体集団において Nivo + Ipi 群で 5%以上の頻度で発現した副作用はなく、日本人集団においては 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用は認められなかった。全体集団において、Chemo 群で 10%以上の被験者で発現した副作用 12 事象のうち貧血及び無力症を除く 10 事象は、日本人集団でも発現が認められ、うち 4/10 事象は 2 例以上の被験者で発現が認められた。逆に、日本人集団において 2 例以上の被験者で発現した副作用 6 事象のうち倦怠感を除く 5 事象は全体集団において 5%以上の被験者で発現が認められた。Grade 3 以上の副作用については、全体集団で 5%以上の頻度で発現した 3 事象のうち無力症を除く 2 事象は日本人集団においても Garde 3 以上の副作用として発現した。

以上、日本人集団の例数が限定的ではあるものの、比較的よく見られる副作用は両集団間で類似しており、Nivo + Ipi 療法又は Chemo による副作用の発現に人種差は認められなかった。

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において、発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.2-5 に示した。なお、142 試験コホート 3 における全有害事象及び全副作用並びに Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用の SOC・PT 別発現頻度については［2.7.6　表 2.7.6.5.2-1］（有害事象）及び［2.7.6　表 2.7.6.5.2-2］（副作用）に示した。

（1） 全有害事象

142 試験コホート 3 において Nivo + Ipi 療法を受けた 45 例において、有害事象及び副作用は各 100.0%（45 例）及び 80.0%（36 例）に発現した。

発現頻度が 10%以上の有害事象は、発現頻度が高い順に、そう痒症 44.4%（20 例）、下痢 40.0%（18 例）、悪心 37.8%（17 例）、無力症及び発熱各 33.3%（15 例）、疲労、腹痛、嘔吐及び関節痛各 31.1%（14 例）、発疹 26.7%（12 例）、食欲減退 24.4%（11 例）、咳嗽 22.2%（10 例）、不眠症、貧血及び甲状腺機能低下症各 20.0%（9 例）、血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、背部痛、四肢痛及び高 K 血症各 17.8%（8 例）、アミラーゼ増加、上咽頭炎、筋骨格痛、呼吸困難及び高血圧各 15.6%（7 例）、疼痛、便秘、体重減少及び甲状腺機能亢進症各 13.3%（6 例）並びに末梢性浮腫、上腹部痛、口内乾燥、ALT 増加、筋肉痛、肺臓炎、頭痛、回転性めまい及び動悸各 11.1%（5 例）であった。発現頻度が 10%以上の副作用は、そう痒症 37.8%（17 例）、関節痛 20.0%（9 例）、甲状腺機能低下症 17.8%（8 例）、無力症、疲労、下痢及び発疹各 15.6%（7 例）、悪心 13.3%（6 例）並びに発熱及びリパーゼ増加各 11.1%（5 例）であった。

表 2.7.4.2.1.2-5　発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	45 (100.0)	24 (53.3)	36 (80.0)	9 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (84.4)	4 (8.9)	18 (40.0)	1 (2.2)
無力症	15 (33.3)	2 (4.4)	7 (15.6)	1 (2.2)
発熱	15 (33.3)	0	5 (11.1)	0
疲労	14 (31.1)	2 (4.4)	7 (15.6)	0
疼痛	6 (13.3)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	36 (80.0)	5 (11.1)	17 (37.8)	2 (4.4)
下痢	18 (40.0)	1 (2.2)	7 (15.6)	0
悪心	17 (37.8)	0	6 (13.3)	0
腹痛	14 (31.1)	1 (2.2)	0	0
嘔吐	14 (31.1)	0	4 (8.9)	0
便秘	6 (13.3)	0	2 (4.4)	0
上腹部痛	5 (11.1)	0	0	0
口内乾燥	5 (11.1)	0	3 (6.7)	0
臨床検査	28 (62.2)	8 (17.8)	13 (28.9)	2 (4.4)
血中クレアチニン増加	8 (17.8)	0	1 (2.2)	0
リパーゼ増加	8 (17.8)	3 (6.7)	5 (11.1)	0
アミラーゼ増加	7 (15.6)	3 (6.7)	2 (4.4)	0
体重減少	6 (13.3)	0	1 (2.2)	0
ALT 増加	5 (11.1)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	27 (60.0)	6 (13.3)	2 (4.4)	1 (2.2)
上咽頭炎	7 (15.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (57.8)	2 (4.4)	13 (28.9)	0
関節痛	14 (31.1)	0	9 (20.0)	0
背部痛	8 (17.8)	1 (2.2)	0	0
四肢痛	8 (17.8)	0	1 (2.2)	0
筋骨格痛	7 (15.6)	1 (2.2)	2 (4.4)	0
筋肉痛	5 (11.1)	0	3 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	26 (57.8)	0	22 (48.9)	0
そう痒症	20 (44.4)	0	17 (37.8)	0
発疹	12 (26.7)	0	7 (15.6)	0
代謝および栄養障害	24 (53.3)	4 (8.9)	5 (11.1)	1 (2.2)
食欲減退	11 (24.4)	1 (2.2)	3 (6.7)	0
高 K 血症	8 (17.8)	1 (2.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (48.9)	3 (6.7)	6 (13.3)	2 (4.4)
咳嗽	10 (22.2)	0	1 (2.2)	0
呼吸困難	7 (15.6)	1 (2.2)	0	0
肺臓炎	5 (11.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	1 (2.2)
神経系障害	19 (42.2)	1 (2.2)	8 (17.8)	0
頭痛	5 (11.1)	1 (2.2)	0	0
精神障害	14 (31.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	0
不眠症	9 (20.0)	0	1 (2.2)	0

表 2.7.4.2.1.2-5　発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き）

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	13 (28.9)	5 (11.1)	1 (2.2)	0
貧血	9 (20.0)	4 (8.9)	1 (2.2)	0
内分泌障害	13 (28.9)	2 (4.4)	12 (26.7)	2 (4.4)
甲状腺機能低下症	9 (20.0)	1 (2.2)	8 (17.8)	1 (2.2)
甲状腺機能亢進症	6 (13.3)	0	3 (6.7)	0
血管障害	12 (26.7)	3 (6.7)	0	0
高血圧	7 (15.6)	2 (4.4)	0	0
耳および迷路障害	10 (22.2)	1 (2.2)	3 (6.7)	0
回転性めまい	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0
心臓障害	7 (15.6)	1 (2.2)	4 (8.9)	1 (2.2)
動悸	5 (11.1)	0	3 (6.7)	0

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

（2）　Grade 3 以上の有害事象

Nivo + Ipi 療法を受けた 45 例において、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用は各 53.3%（24 例）及び 20.0%（9 例）に認められた。

5%以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象は、貧血 8.9%（4 例）並びにリパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 6.7%（3 例）であった。5%以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

3）　142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて比較的よく見られる有害事象及び副作用、並びに Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6　表 2.7.6.5.3-1］に記載している。

4）　Nivo + Ipi 療法で発現した副作用の試験間比較

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群、142 試験コホート 3 又は 142 試験 c ステージのいずれかの試験において 10%以上の頻度で発現した副作用を既承認情報で発現した副作用と比較した結果を表 2.7.4.2.1.2-6 に示した。なお、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージでは、被験者は外国人のみであったため全体集団のみを対象として解析した。

87/8HW 試験、142 試験コホート 3 又は 142 試験 c ステージのいずれかの試験において 10%以上の頻度で発現した副作用は、一部発現率が低い場合が認められたものの、全ての事象が他試験においても発現しており、その大部分の発現頻度は 5%以上であった。上記 3 試験の

いずれかにおいて 10%以上の被験者で発現した副作用 14 事象中 10 事象は、既承認情報においても 10%以上の被験者で発現していた。また、既承認情報では 10%以上の被験者で発現が認められたが、上記 3 試験のいずれにおいても 10%以上の頻度で発現が認められなかった副作用として食欲減退が見い出されたが、上記 3 試験での食欲減退の発現頻度はいずれも 5%以上であった。

以上、MSI-High を有する被験者に Nivo + Ipi 療法を施行した被験者において、発現頻度の高い副作用は 3 試験間で類似しており、また既承認情報における発現頻度とも類似していた。

表 2.7.4.2.1.2-6　Nivo + Ipi 療法において発現頻度が 10%以上であった副作用の比較

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a], N = 200, n (%)		142 試験コホート 3, N = 45, n (%)		142 試験 c-ステージ, N = 119, n (%)		既承認情報 [b], N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	160 (80.0)	46 (23.0)	36 (80.0)	9 (20.0)	87 (73.1)	38 (31.9)	1864 (84.5)	880 (39.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (30.5)	3 (1.5)	18 (40.0)	1 (2.2)	41 (34.5)	3 (2.5)	906 (41.1)	82 (3.7)
無力症	28 (14.0)	2 (1.0)	7 (15.6)	1 (2.2)	6 (5.0)	1 (0.8)	201 (9.1)	19 (0.9)
発熱	3 (1.5)	0	5 (11.1)	0	18 (15.1)	0	254 (11.5)	8 (0.4)
疲労	26 (13.0)	1 (0.5)	7 (15.6)	0	21 (17.6)	2 (1.7)	499 (22.6)	55 (2.5)
胃腸障害	64 (32.0)	10 (5.0)	17 (37.8)	2 (4.4)	35 (29.4)	7 (5.9)	914 (41.4)	169 (7.7)
下痢	42 (21.0)	2 (1.0)	7 (15.6)	0	26 (21.8)	2 (1.7)	521 (23.6)	76 (3.4)
悪心	10 (5.0)	0	6 (13.3)	0	15 (12.6)	1 (0.8)	329 (14.9)	21 (1.0)
臨床検査	43 (21.5)	10 (5.0)	13 (28.9)	2 (4.4)	40 (33.6)	20 (16.8)	676 (30.6)	324 (14.7)
リパーゼ増加	16 (8.0)	5 (2.5)	5 (11.1)	0	10 (8.4)	5 (4.2)	223 (10.1)	143 (6.5)
AST 増加	16 (8.0)	1 (0.5)	2 (4.4)	1 (2.2)	17 (14.3)	9 (7.6)	234 (10.6)	74 (3.4)
ALT 増加	20 (10.0)	3 (1.5)	3 (6.7)	1 (2.2)	14 (11.8)	8 (6.7)	237 (10.7)	96 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	28 (14.0)	2 (1.0)	13 (28.9)	0	16 (13.4)	2 (1.7)	362 (16.4)	39 (1.8)
関節痛	18 (9.0)	1 (0.5)	9 (20.0)	0	6 (5.0)	1 (0.8)	184 (8.3)	12 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	82 (41.0)	5 (2.5)	22 (48.9)	0	44 (37.0)	5 (4.2)	1016 (46.0)	100 (4.5)
そう痒症	45 (22.5)	0	17 (37.8)	0	20 (16.8)	2 (1.7)	480 (21.7)	20 (0.9)
発疹	21 (10.5)	2 (1.0)	7 (15.6)	0	14 (11.8)	3 (2.5)	443 (20.1)	44 (2.0)
内分泌障害	66 (33.0)	12 (6.0)	12 (26.7)	2 (4.4)	30 (25.2)	7 (5.9)	557 (25.2)	105 (4.8)
甲状腺機能低下症	32 (16.0)	2 (1.0)	8 (17.8)	1 (2.2)	16 (13.4)	1 (0.8)	306 (13.9)	6 (0.3)
甲状腺機能亢進症	18 (9.0)	0	3 (6.7)	0	13 (10.9)	0	187 (8.5)	7 (0.3)
副腎機能不全	20 (10.0)	6 (3.0)	3 (6.7)	1 (2.2)	5 (4.2)	0	83 (3.8)	35 (1.6)
代謝および栄養障害	22 (11.0)	4 (2.0)	5 (11.1)	1 (2.2)	15 (12.6)	4 (3.4)	453 (20.5)	125 (5.7)
食欲減退	10 (5.0)	1 (0.5)	3 (6.7)	0	10 (8.4)	1 (0.8)	277 (12.6)	24 (1.1)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0

[a]：全体集団の結果を示す。

[b]：既承認情報についても、発現頻度が 10%以上であった副作用を抽出し、本表に記載した。

2.7.4.2.1.3 死亡

1） 87/8HW 試験

全体集団及び日本人集団における死亡例数及び死亡理由の内訳を各表 2.7.4.2.1.3-1 及び表 2.7.4.2.1.3-2 に示した。

（1） 全体集団

Nivo + Ipi 群において、被験薬が投与された 200 例中 44 例（22.0%）が死亡し、死亡理由の 14.0%（28 例）は原疾患であった。治験責任医師又は分担医師により被験薬投与に伴う副作用による死亡と判定された被験者は 2 例（内訳：心筋炎及び肺臓炎各 1 例）であった。不明及びその他の理由による死亡例は各 5 例（2.5%）及び 9 例（4.5%、9 例の内訳［報告者の用語］：出血性壊死性膵炎、敗血症、COVID-19、腸間膜動脈虚血、頸静脈の深部静脈血栓に伴う肺塞栓症、腹部病巣を起源とする敗血症、両側肺塞栓症、心停止及び脳幹梗塞が各 1 例）であった。死亡した 44 例のうち、被験薬投与後 30 日以内の死亡は 4.5%（9 例）、投与後 100 日以内の死亡は 10.5%（21 例）であった。

Chemo 群の被験者 88 例のうち 37 例（42.0%）が死亡し、死亡理由の 27.3%（24 例）は原疾患であった。治験責任医師又は分担医師により対照薬投与に伴う副作用による死亡と判定された被験者は 1 例（心筋炎）であった。本被験者は、Chemo による治験治療中に PD と判定されクロスオーバーコホートに組入れられ、Nivo（240 mg）を 2 回及び Ipi（74 mg）を 1 回投与後（2 回目の Nivo 投与後 16 日）に死亡し、死亡と Nivo＋Ipi 投与に因果関係ありと判定された。不明及びその他の理由による死亡例は各 4 例（4.5%）及び 8 例（9.1%、8 例の内訳［報告者の用語］：イレウス、敗血症、結腸穿孔、急性冠動脈症候群、脳卒中合併症、術後合併症、肺の病巣を起源とする敗血症及び心停止が各 1 例）であった。死亡した 37 例のうち、治験薬投与後 30 日以内の死亡は 6.8%（6 例）、投与後 100 日以内の死亡は 20.5%（18 例）であった。

死亡理由が治験薬との因果関係が否定できなかった症例の死亡に至るまでの経緯については［2.7.6.1.4.3］に叙述した。

（2） 日本人集団

Nivo + Ipi 群において、被験薬が投与された日本人被験者 13 例のうち 1 例（7.7%）が死亡し、死亡理由は不明（突然死）であった。死亡した 1 例は、被験薬投与後 30 日以内の死亡であった。

Chemo 群の日本人被験者 6 例のうち 1 例（16.7%）が死亡し、死亡理由は不明（突然死）であった。死亡した 1 例は、被験薬投与後 30 日以内の死亡であった。

表 2.7.4.2.1.3-1　全体集団における死亡例数及び死亡理由の内訳（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

	Arm B: Nivo + Ipi N = 200	Arm C: Chemo N = 88
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%) (A)	44 (22.0)	37 (42.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	28 (14.0)	24 (27.3)
STUDY DRUG TOXICITY (B)	2 (1.0)	1 (1.1)
UNKNOWN	5 (2.5)	4 (4.5)
OTHER	9 (4.5)	8 (9.1)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%) (C)	9 (4.5)	6 (6.8)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	4 (2.0)	2 (2.3)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (1.1)
UNKNOWN	2 (1.0)	1 (1.1)
OTHER	3 (1.5)	2 (2.3)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%) (C)	21 (10.5)	18 (20.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	11 (5.5)	11 (12.5)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (0.5)	1 (1.1)
UNKNOWN	2 (1.0)	1 (1.1)
OTHER	7 (3.5)	5 (5.7)

(A) Deaths at any time after randomization up to the clinical cutoff date: 12-Oct-2023.
(B) Deaths considered related to study drug per investigator in the nivo+ipi arm (myocarditis and pneumonitis, 1 case each). The death in the chemo arm (acute myocarditis) was reported in a subject who progressed while receiving chemo, died while receiving Crossover therapy (nivo+ipi). This death (due to acute myocarditis) was considered to be related to nivo+ipi per the investigator.
(C) Last dose of chemo for 1L treated subjects in Arm C who did not crossover to nivo+ipi, or last dose of nivo+ipi for 1L treated subjects in Arm C who crossed over to nivo+ipi.

出典［5.3.5.1-1 Table 8.3-1］

表 2.7.4.2.1.3-2　日本人集団における死亡例数及び死亡理由の内訳（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

	Arm B: Nivo + Ipi N = 13	Arm C: Chemo N = 6
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	1 (7.7)	1 (16.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	1 (7.7)	1 (16.7)
OTHER	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (7.7)	1 (16.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	1 (7.7)	1 (16.7)
OTHER	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (7.7)	1 (16.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	1 (7.7)	1 (16.7)
OTHER	0	0

Only first line subjects are included for Arm B and Arm C.

2）　142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における死亡例数及び死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.3-3 に示した。

142 試験コホート 3 では、被験薬が投与された 45 例中 12 例（26.7%）が死亡し、うち 17.8%（8 例）の死亡理由は原疾患によるものであった。治験責任医師又は分担医師により被験薬投与に伴う副作用による死亡と判定された被験者は 1 例（敗血症性ショック［被験薬との因果関係なし］並びに呼吸不全［被験薬との因果関係あり］）であった。死亡理由が「その他」であった死亡例（3 例）の死亡理由は、末梢性虚血、悪性新生物進行及び足関節部骨折が各 1 例であった。死亡した 12 例のうち、被験薬投与後 30 日以内の死亡は 6.7%（3 例）、投与後 100 日以内の死亡は 13.3%（6 例）であった。

被検薬の副作用により死亡と判定された 1 例の死亡に至るまでの詳細な経緯については［2.7.6.2.4.3］に叙述した。

表 2.7.4.2.1.3-3　死亡例数及び死亡理由の内訳（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

	All Subjects N = 45
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	12 (26.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	8 (17.8)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (2.2)
UNKNOWN	0
OTHER	3 (6.7)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	3 (6.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	0
STUDY DRUG TOXICITY	1 (2.2)
UNKNOWN	0
OTHER	2 (4.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	6 (13.3)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	2 (4.4)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (2.2)
UNKNOWN	0
OTHER	3 (6.7)

出典［5.3.5.2-1 Table 8.2-1］

3）　142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける死亡については、既提出資料（eCTD 受付番号： 311016001）及び［2.7.6.3.4.3-1）］に記載している。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において発現した重篤な有害事象及び重篤な副作用の PT 別発現頻度を叙述するとともに、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群及び 142 試験コホート 3 で発現した重篤な副作用を、142 試験 c ステージ及び 142 試験 c ステージを含む既承認情報の結果と比較した。

1） 87/8HW 試験

全体集団及び日本人集団において、発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-1（全体集団）に、2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-2（日本人集団）に示した。また、被験者に発現した全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度を各表 2.7.4.2.1.4-3（全体集団）及び表 2.7.4.2.1.4-4（日本人集団）に示した。なお、87/8HW 試験において発現した全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（全体集団のみ）については［2.7.6　表 2.7.6.5.1-3］に示した。

（1） 全体集団

Nivo＋Ipi 群 200 例及び Chemo 群 88 例において、重篤な有害事象は各 45.5%（91 例）及び 51.1%（45 例）に、また重篤な副作用は各 19.0%（38 例）及び 19.3%（17 例）に発現した。

発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象は、Nivo + Ipi 群では、副腎機能不全 4.0%並びに腹痛、免疫性腸炎及び悪性新生物進行各 2.5%の順に多く発現した。Chemo 群では、腹痛、腸閉塞及び肺炎各 3.4%並びに下痢、イレウス、血管デバイス感染、悪性新生物進行、結腸新生物、胸水、低ナトリウム（Na）血症及び注入に伴う反応各 2.3%であった。発現頻度が 2%以上の重篤な副作用は Nivo＋Ipi 群では、副腎機能不全 4.0%及び免疫性腸炎 2.5%であった。Chemo 群では、下痢及び注入に伴う反応各 2.3%であった。

Nivo＋Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 2%以上の差異が認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は以下のとおりであった。（発現頻度は、Nivo＋Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

- ✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 2%以上高かった重篤な有害事象
  副腎機能不全（4.0% vs. 0%）、免疫性腸炎（2.5% vs. 0%）及び小腸閉塞（2.0% vs. 0%）
- ✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 2%以上低かった重篤な有害事象
  腸閉塞（1.0% vs. 3.4%）並びに低 Na 血症、イレウス、注入に伴う反応及び胸水（各 0% vs. 2.3%）
- ✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 2%以上高かった重篤な副作用
  副腎機能不全（4.0% vs. 0%）及び免疫性腸炎（2.5% vs. 0%）

✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 2%以上低かった重篤な副作用

注入に伴う反応（0% vs. 2.3%）

（2） 日本人集団

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 6 例において、重篤な有害事象は各 30.8%（4 例）及び 33.3%（2 例）（以下、同順）に発現した。また、重篤な副作用は各 15.4%（2 例）及び 16.7%（1 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は、Nivo + Ipi 群では副腎機能不全が 2 例であった。Chemo 群では、2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用は、Nivo + Ipi 群では副腎機能不全 2 例であった。

Nivo + Ipi 群と Chemo 群の発現頻度に 2 例以上の差異が認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は以下のとおりであった。（発現例数は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）

✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった重篤な有害事象

副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）

✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった重篤な有害事象

該当なし

✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が多かった重篤な副作用

副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）

✓ Nivo+Ipi 群で 2 例以上発現が少なかった重篤な副作用

該当なし

表 2.7.4.2.1.4-1　発現頻度が2%以上の重篤な有害事象のSOC・PT別発現頻度（87/8HW試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

重篤な有害事象	87/8HW 試験, N = 288							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)				Chemo 群, N = 88, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	91	(45.5)	77	(38.5)	45	(51.1)	38	(43.2)
胃腸障害	31	(15.5)	28	(14.0)	12	(13.6)	11	(12.5)
腹痛	5	(2.5)	5	(2.5)	3	(3.4)	2	(2.3)
免疫性腸炎	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
下痢	4	(2.0)	3	(1.5)	2	(2.3)	1	(1.1)
小腸閉塞	4	(2.0)	3	(1.5)	0		0	
腸閉塞	2	(1.0)	2	(1.0)	3	(3.4)	2	(2.3)
イレウス	0		0		2	(2.3)	2	(2.3)
感染症および寄生虫症	22	(11.0)	20	(10.0)	13	(14.8)	10	(11.4)
肺炎	3	(1.5)	3	(1.5)	3	(3.4)	3	(3.4)
血管デバイス感染	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(2.3)	2	(2.3)
内分泌障害	11	(5.5)	9	(4.5)	0		0	
副腎機能不全	8	(4.0)	6	(3.0)	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）	8	(4.0)	6	(3.0)	6	(6.8)	3	(3.4)
悪性新生物進行	5	(2.5)	4	(2.0)	2	(2.3)	2	(2.3)
結腸新生物	1	(0.5)	0		2	(2.3)	1	(1.1)
腎および尿路障害	7	(3.5)	6	(3.0)	1	(1.1)	0	
急性腎障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(1.1)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(3.0)	5	(2.5)	3	(3.4)	3	(3.4)
胸水	0		0		2	(2.3)	2	(2.3)
代謝および栄養障害	4	(2.0)	3	(1.5)	5	(5.7)	5	(5.7)
低 Na 血症	0		0		2	(2.3)	2	(2.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	1	(0.5)	6	(6.8)	4	(4.5)
注入に伴う反応	0		0		2	(2.3)	1	(1.1)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.4-2　2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

重篤な有害事象	87/8HW 試験, N = 19							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)				Chemo 群, N = 6, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	4	(30.8)	3	(23.1)	2	(33.3)	2	(33.3)
内分泌障害	2	(15.4)	1	(7.7)	0		0	
副腎機能不全	2	(15.4)	1	(7.7)	0		0	

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.4-3　全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

重篤な副作用	87/8HW 試験, N = 288							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)				Chemo 群, N = 88, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	38	(19.0)	32	(16.0)	17	(19.3)	14	(15.9)
内分泌障害	11	(5.5)	9	(4.5)	0		0	
副腎機能不全	8	(4.0)	6	(3.0)	0		0	
下垂体炎	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
下垂体機能低下症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
甲状腺機能低下症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
胃腸障害	11	(5.5)	9	(4.5)	3	(3.4)	3	(3.4)
免疫性腸炎	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
大腸炎	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(1.1)	1	(1.1)
腹痛	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(1.1)	0	
結腸瘻	1	(0.5)	0		0		0	
下痢	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(2.3)	1	(1.1)
腸炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
悪心	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
嘔吐	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(2.0)	3	(1.5)	0		0	
肺臓炎	3	(1.5)	2	(1.0)	0		0	
肺動脈血栓症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝胆道系障害	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
自己免疫性肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
免疫性肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
代謝および栄養障害	3	(1.5)	3	(1.5)	1	(1.1)	1	(1.1)
食欲減退	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
糖尿病性代謝代償不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
高血糖	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
低 Na 血症	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
神経系障害	3	(1.5)	2	(1.0)	0		0	
急性多発ニューロパチー	1	(0.5)	0		0		0	
免疫性脳炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
重症筋無力症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心臓障害	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
免疫性心筋炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心筋炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心不全	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(1.1)	1	(1.1)
無力症	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(1.1)	1	(1.1)
発熱	1	(0.5)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
発疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

表 2.7.4.2.1.4-3　全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）（続き）

重篤な副作用	87/8HW 試験, N = 288			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)		Chemo 群, N = 88, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (6.8)	5 (5.7)
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
腹部感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
膀胱炎	0	0	1 (1.1)	0
感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
肺炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
直腸膿瘍	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血管デバイス感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.1)	0
腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
急性腎障害	0	0	1 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.3)	2 (2.3)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
好中球減少症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
免疫系障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
アナフィラキシーショック	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (3.4)	2 (2.3)
注入に伴う反応	0	0	2 (2.3)	1 (1.1)
各種物質毒性	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.4-4　全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）
解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

重篤な副作用	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
内分泌障害	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
血管デバイス感染	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

（3）　重篤な有害事象の全体集団と日本人集団との比較

87/8HW 試験で発現した重篤な副作用について、全体集団と日本人集団における発現を比較し、副作用の発現における人種差の有無を評価した。

全体集団の Nivo + Ipi 群において 2 例（1%）以上の被験者で発現した重篤な副作用は、発現頻度が高い順に、副腎機能不全 8 例、免疫性腸炎 5 例、下垂体炎及び肺臓炎各 3 例並びに大腸炎 2 例であり、このうち発現頻度が最も高かった副腎機能不全は日本人集団においても

2 例で発現した。日本人集団の被験者数が限定的であったことから、重篤な副作用の外国人との類似性を考察するには限界があるが、少なくとも 2 集団間で全く異なる重篤な副作用のプロファイルは示されなかったことから、両集団間における重篤な副作用の発現には類似性があり、顕著な人種差はないと考えられた。

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において発現した全ての重篤な有害事象及び全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.4-5 に示した。

142 試験コホート 3 において Nivo + Ipi 療法を受けた 45 例において、重篤な有害事象及び重篤な副作用は各 42.2%（19 例）及び 15.6%（7 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は、発熱 8.9%（4 例）、大腸炎 6.7%（3 例）及び敗血症 4.4%（2 例）であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用は大腸炎 6.7%（3 例）であった。

表 2.7.4.2.1.4-5 全ての重篤な有害事象及び全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	19 (42.2)	14 (31.1)	7 (15.6)	5 (11.1)
感染症および寄生虫症	9 (20.0)	6 (13.3)	2 (4.4)	1 (2.2)
敗血症	2 (4.4)	2 (4.4)	0	0
膿瘍	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
細菌感染	1 (2.2)	0	0	0
脳炎	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
胃腸炎	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
腹膜炎	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
肺炎球菌感染	1 (2.2)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
胃腸障害	5 (11.1)	4 (8.9)	3 (6.7)	2 (4.4)
大腸炎	3 (6.7)	2 (4.4)	3 (6.7)	2 (4.4)
腹痛	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
腸管穿孔	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
嘔吐	1 (2.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (11.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
発熱	4 (8.9)	0	1 (2.2)	0
無力症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
全身健康状態悪化	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
活動状態低下	1 (2.2)	0	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）	3 (6.7)	2 (4.4)	0	0
悪性新生物進行	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
中枢神経系転移	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
肝転移	1 (2.2)	0	0	0

表 2.7.4.2.1.4-5　全ての重篤な有害事象及び全ての重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き）

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
神経系障害	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0
脳出血	1 (2.2)	0	0	0
頭痛	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (2.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.4)	2 (4.4)	0	0
足関節部骨折	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
処置による腸管穿孔	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
心臓障害	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
うっ血性心筋症	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
耳および迷路障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
鼓膜穿孔	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
内分泌障害	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
副腎機能不全	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
免疫系障害	1 (2.2)	0	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
低 Na 血症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
背部痛	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
精神障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
うつ病	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸不全	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
血管障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
末梢性虚血	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

3）　142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける重篤な有害事象については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.3-2）］に記載している。

4）　Nivo + Ipi 療法で発現した重篤な副作用の試験間比較

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群（全体集団のみ）において発現頻度が 2%以上であった、又は 142 試験コホート 3 において 2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用を 142 試験 c ステージ及び既承認情報で発現した重篤な副作用と比較した結果を表 2.7.4.2.1.4-6 に示した。

87/8HW 試験において発現頻度が 2%以上であった、又は 142 試験コホート 3 で 2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用は、免疫性腸炎、副腎機能不全及び大腸炎であった。これらの重篤な副作用のうち、副腎機能不全及び大腸炎については 142 試験 c ステージでも発現が認められ、更に既承認情報においても相対的に発現頻度の高い（≥1%、発現頻度が高い順に、下痢、大腸炎、肺臓炎、副腎機能不全、下垂体炎、発熱、肝炎、肝機能異常）重篤な副作用であった（表 2.7.4.2.1.4-6 参照）。一方、87/8HW 試験で発現した免疫性腸炎は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージのいずれにおいても発現が認められず、更に既承認情報においても、これまでに報告がなかった重篤な副作用であった。ただし、少数例ながら、腸炎が 87/8HW 試験で、また腸炎及び小腸炎が既承認情報において重篤な副作用として報告されており、大腸炎は前述のごとく既承認情報において発現頻度が高い重篤な副作用であった。したがって、免疫性腸炎が大腸炎、腸炎又は小腸炎と同一範疇であると解釈すると、87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3 で発現した重篤な副作用は、これまでの安全性に関する試験結果に類似していると考えられた。

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	38 (19.0)	32 (16.0)	7 (15.6)	5 (11.1)	27 (22.7)	24 (20.2)	669 (30.3)	506 (22.9)
胃腸障害	11 (5.5)	9 (4.5)	3 (6.7)	2 (4.4)	6 (5.0)	6 (5.0)	180 (8.2)	127 (5.8)
免疫性腸炎	5 (2.5)	5 (2.5)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (6.7)	2 (4.4)	3 (2.5)	3 (2.5)	65 (2.9)	46 (2.1)
腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	5 (0.2)	2 (0.1)
結腸瘻	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	68 (3.1)	42 (1.9)
腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	5 (0.2)	3 (0.1)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	11 (0.5)	7 (0.3)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
自己免疫性大腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
小腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
胃炎	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	5 (0.2)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
出血性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
イレウス	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
腸管穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
大腸穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
悪心	0	0	0	0	0	0	14 (0.6)	9 (0.4)
食道閉塞症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	14 (0.6)	12 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	25 (1.1)	20 (0.9)
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
脳炎	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.2)	5 (0.2)

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 1）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
胃腸炎	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)
菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
脊髄炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
敗血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	11 (0.5)	8 (0.4)
免疫性心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
拡張型心筋症	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
心房細動	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
心房粗動	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
胸膜心膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
内分泌障害	11 (5.5)	9 (4.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	6 (5.0)	5 (4.2)	130 (5.9)	93 (4.2)
副腎機能不全	8 (4.0)	6 (3.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (0.8)	0	38 (1.7)	30 (1.4)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.1)	2 (0.1)
下垂体炎	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	38 (1.7)	30 (1.4)
下垂体機能低下症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	18 (0.8)	12 (0.5)

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 2）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (0.4)	4 (0.2)
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.2)	4 (0.2)
甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (0.4)	4 (0.2)
急性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
自己免疫性甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
グレーブス病	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	12 (0.5)	5 (0.2)
視床下部－下垂体障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
リンパ球性下垂体炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (2.2)	0	3 (2.5)	0	59 (2.7)	14 (0.6)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
発熱	1 (0.5)	0	1 (2.2)	0	3 (2.5)	0	37 (1.7)	2 (0.1)
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	11 (0.5)	6 (0.3)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	2 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
臨床検査	0	0	1 (2.2)	0	3 (2.5)	3 (2.5)	58 (2.6)	44 (2.0)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.2)	0	0	0	7 (0.3)	1 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	14 (0.6)	12 (0.5)
ALT 増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0	18 (0.8)	16 (0.7)
AST 増加	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	11 (0.5)	10 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.0)	1 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
コルチゾール減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 3）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
心電図異常Q波	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	4 (0.2)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	3 (0.1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
膵酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (1.7)	2 (1.7)	91 (4.1)	49 (2.2)
肺臓炎	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	63 (2.9)	34 (1.5)
肺動脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	17 (0.8)	6 (0.3)
呼吸不全	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.2)	3 (0.1)
後天性気管食道瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
喘息	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
胸水	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
肝胆道系障害	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)	73 (3.3)	68 (3.1)
自己免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	10 (0.5)	10 (0.5)
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	21 (1.0)	20 (0.9)
免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	5 (0.2)	5 (0.2)
肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.1)	2 (0.1)
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	21 (1.0)	19 (0.9)
急性肝炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
肝毒性	0	0	0	0	0	0	6 (0.3)	6 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
肝障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 4）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	0	0	55 (2.5)	51 (2.3)
食欲減退	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	6 (0.3)	5 (0.2)
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	7 (0.3)	5 (0.2)
アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
脱水	0	0	0	0	0	0	11 (0.5)	11 (0.5)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
電解質失調	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
劇症 1 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
低血糖	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
低 K 血症	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	4 (0.2)
低 Na 血症	0	0	0	0	0	0	17 (0.8)	17 (0.8)
1 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	4 (0.2)
神経系障害	3 (1.5)	2 (1.0)	0	0	0	0	28 (1.3)	21 (1.0)
急性多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
免疫性脳炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
糖尿病性昏睡	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
自己免疫性脳炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
脳症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
頭痛	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	4 (0.2)
第 3 脳神経麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
筋無力症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
横断性脊髄炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 5）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
不全対麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	31 (1.4)	27 (1.2)
皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	6 (0.3)	5 (0.2)
薬疹	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
過敏性血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
好中球性皮膚症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
乾癬	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.0)	1 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	10 (0.5)	9 (0.4)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	14 (0.6)	10 (0.5)
貧血	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	7 (0.3)	5 (0.2)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.1)	2 (0.1)
自己免疫性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
免疫性血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 6）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	34 (1.5)	21 (1.0)
腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.2)	1 (0.0)
急性腎障害	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	16 (0.7)	14 (0.6)
自己免疫性腎炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)
糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
中毒性腎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
腎損傷	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	5 (0.2)	3 (0.1)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
自己免疫障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	15 (0.7)	11 (0.5)
関節痛	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
関節障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
自己免疫性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
免疫性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
筋炎	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
壊死性筋炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.0)	1 (0.0)
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 7）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	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）	0	0	0	0	1 (0.8)	0	4 (0.2)	1 (0.0)
悪性新生物進行	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
腫瘍瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
腫瘍偽性進行	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	10 (0.5)	7 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
巨細胞性動脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
低血圧	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
ショック	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
上大静脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	6 (0.3)	4 (0.2)
眼痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
涙道の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
眼球クローヌスミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
フォークト・小柳・原田病	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	9 (0.4)	4 (0.2)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	7 (0.3)	3 (0.1)
過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
化学性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)

表 2.7.4.2.1.4-6　Nivo + Ipi 療法において発現した重篤な副作用の比較（続き 8）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)
射精不能	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)

[a]：Nivo + Ipi 群の全体集団の結果を示す。
[b]：Nivo + Ipi 投与により発現した全ての重篤な副作用を示す。
MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
142 試験コホート 3 で発現した congestive cardiomyopathy（うっ血性心筋症）は MedDRA の版更新に伴い、dilated cardiomyopathy（拡張型心筋症）に名称が変更された。

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象及び休薬又は減量に至った有害事象について叙述する。投与中止に至った有害事象については、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群及び 142 試験コホート 3 で発現した副作用を、142 試験 c ステージ及び 142 試験 c ステージを含む既承認情報の結果と比較した。

1）　投与中止に至った有害事象

（1）　87/8HW 試験

全体集団及び日本人集団において、2%以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-1（全体集団）に、2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-2（日本人集団）に示した。また、被験者に発現した全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-3（全体集団）及び表 2.7.4.2.1.5-4（日本人集団）に示した。なお、87/8HW 試験において発現した全ての投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（全体集団のみ）については［2.7.6　表 2.7.6.5.1-4］に示した。

a）　全体集団

Nivo + Ipi 群 200 例及び Chemo 群 88 例において、投与中止に至った有害事象は各 20.0%（40 例）及び 39.8%（35 例）に、また投与中止に至った副作用は各 16.5%（33 例）及び 31.8%（28 例）に発現した。

発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、Nivo＋Ipi 群では、副腎機能不全 2.5%及び免疫性腸炎 2.0%であった。Chemo 群では、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4.5%並びに末梢性感覚ニューロパチー3.4%の順に多く発現した。発現頻度が 2%以上の投与中止に至った副作用は、Nivo + Ipi 群では、副腎機能不全 2.5%及び免疫性腸炎 2.0%であった。Chemo 群では、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 4.5%並びに末梢性感覚ニューロパチー3.4%の順に多く発現した。

Chemo 群と比較して Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は以下のとおりであった（発現頻度は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）。

- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象
  副腎機能不全（2.5% vs. 0%）及び免疫性腸炎（2.0% vs. 0%）
- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 2%以上高かった投与中止に至った副作用
  副腎機能不全（2.5% vs. 0%）及び免疫性腸炎（2.0% vs. 0%）

b） 日本人集団

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 6 例において、投与中止に至った有害事象は各 15.4%（2 例）及び 16.7%（1 例）に、また投与中止に至った副作用は各 15.4%（2 例）及び 16.7%（1 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は、Nivo + Ipi 群では副腎機能不全 2 例であり、Chemo 群では報告されなかった。2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った副作用は、Nivo + Ipi 群では副腎機能不全 2 例であった。

Chemo 群と比較して Nivo + Ipi 群で 2 例以上多かった投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は以下のとおりであった（発現例数は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）。

- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった投与中止に至った有害事象
  副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）
- ✓ Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった投与中止に至った副作用
  副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）

表 2.7.4.2.1.5-1　発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

有害事象	87/8HW 試験, N = 288			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)		Chemo 群, N = 88, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	40 (20.0)	29 (14.5)	35 (39.8)	13 (14.8)
胃腸障害	9 (4.5)	8 (4.0)	6 (6.8)	2 (2.3)
免疫性腸炎	4 (2.0)	4 (2.0)	0	0
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.3)	0
腹痛	0	0	2 (2.3)	0
内分泌障害	6 (3.0)	4 (2.0)	0	0
副腎機能不全	5 (2.5)	3 (1.5)	0	0
臨床検査	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (2.3)	0
好中球数減少	0	0	2 (2.3)	0
白血球数減少	0	0	2 (2.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	3 (1.5)	2 (2.3)	1 (1.1)
肺塞栓症	0	0	2 (2.3)	1 (1.1)
神経系障害	2 (1.0)	1 (0.5)	12 (13.6)	1 (1.1)
末梢性ニューロパチー	0	0	4 (4.5)	1 (1.1)
神経毒性	0	0	4 (4.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (3.4)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (4.5)	1 (1.1)
好中球減少症	0	0	2 (2.3)	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）	1 (0.5)	0	3 (3.4)	1 (1.1)
結腸新生物	0	0	2 (2.3)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (4.5)	0
無力症	0	0	2 (2.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.3)	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (2.3)	0
食欲減退	0	0	2 (2.3)	0

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-2　2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

有害事象	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	0
内分泌障害	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-3　全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

副作用	87/8HW 試験, N = 288							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)				Chemo 群, N = 88, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	33	(16.5)	23	(11.5)	28	(31.8)	9	(10.2)
胃腸障害	7	(3.5)	6	(3.0)	3	(3.4)	1	(1.1)
免疫性腸炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
結腸瘻	1	(0.5)	0		0		0	
下痢	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(2.3)	0	
腸炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
大腸炎	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
内分泌障害	6	(3.0)	4	(2.0)	0		0	
副腎機能不全	5	(2.5)	3	(1.5)	0		0	
下垂体炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝胆道系障害	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
自己免疫性肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
免疫性肝炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
臨床検査	3	(1.5)	2	(1.0)	2	(2.3)	0	
ALT 増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アミラーゼ増加	1	(0.5)	0		0		0	
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	0		0		0	
リパーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
好中球数減少	0		0		2	(2.3)	0	
白血球数減少	0		0		2	(2.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.5)	0		0		0	
関節痛	1	(0.5)	0		0		0	
関節炎	1	(0.5)	0		0		0	
多発性関節炎	1	(0.5)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.5)	3	(1.5)	2	(2.3)	1	(1.1)
肺臓炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
肺動脈血栓症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肺塞栓症	0		0		2	(2.3)	1	(1.1)
心臓障害	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
免疫性心筋炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心筋炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心不全	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)
神経系障害	2	(1.0)	1	(0.5)	12	(13.6)	1	(1.1)
急性多発ニューロパチー	1	(0.5)	0		0		0	
免疫性脳炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
嗜眠	0		0		1	(1.1)	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		4	(4.5)	1	(1.1)
神経毒性	0		0		4	(4.5)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	0		0		3	(3.4)	0	
腎および尿路障害	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(2.3)	1	(1.1)
自己免疫性腎炎	1	(0.5)	0		0		0	
腎不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
急性腎障害	0		0		1	(1.1)	0	
蛋白尿	0		0		1	(1.1)	1	(1.1)

表 2.7.4.2.1.5-3　全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）（続き）

副作用	87/8HW 試験, N = 288			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)		Chemo 群, N = 88, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0
発疹	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	4 (4.5)	1 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
好中球減少症	0	0	2 (2.3)	0
血小板減少症	0	0	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	4 (4.5)	0
無力症	0	0	2 (2.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (2.3)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
アナフィラキシーショック	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
注入に伴う反応	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0	2 (2.3)	0
食欲減退	0	0	2 (2.3)	0
栄養障害	0	0	1 (1.1)	0
血管障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
高血圧	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-4　全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

副作用	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	0
内分泌障害	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
副腎機能不全	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
臨床検査	0	0	1 (16.7)	0
好中球数減少	0	0	1 (16.7)	0
白血球数減少	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害	0	0	1 (16.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

c） 投与中止に至った有害事象の全体集団と日本人集団との比較

87/8HW 試験で発現した投与中止に至った副作用について、全体集団と日本人集団における発現頻度を比較し、副作用の発現における人種差の有無を評価した。

全体集団のNivo＋Ipi群において2例以上の被験者で発現した投与中止に至った副作用は、発現頻度が高い順に、副腎機能不全5例、免疫性腸炎4例並びに肺臓炎及び発疹各2例であり、このうち発現頻度が最も高かった副腎機能不全は日本人集団においても2例で発現した。日本人集団の被験者数が限定的であったことから、投与中止に至った副作用の外国人との類似性を考察するには限界があるが、少なくとも2集団間で全く異なる投与中止に至った副作用のプロファイルは示されなかったことから、両集団間における投与中止に至った副作用の発現には類似性があり、顕著な人種差はないと考えられた。

（2） 142 試験コホート 3

被験薬の投与を受けた被験者に発現した全ての投与中止に至った有害事象及び全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-5 に示した。

Nivo + Ipi 療法を受けた 45 例において、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用は各 31.1%（14 例）及び 15.6%（7 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った副作用として、脳炎、胃腸炎、血中クレアチニン増加、炎症マーカー上昇、うっ血性心筋症、関節炎及び呼吸不全各 2.2%（1 例）が報告された。

表 2.7.4.2.1.5-5 全ての投与中止に至った有害事象及び全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	14 (31.1)	7 (15.6)	7 (15.6)	2 (4.4)
感染症および寄生虫症	3 (6.7)	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (2.2)
脳炎	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
胃腸炎	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
腹膜炎	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.7)	2 (4.4)	0	0
足関節部骨折	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
圧迫骨折	1 (2.2)	0	0	0
処置による腸管穿孔	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
臨床検査	2 (4.4)	0	2 (4.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
炎症マーカー上昇	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0

表 2.7.4.2.1.5-5　全ての投与中止に至った有害事象及び全ての投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き）

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
心臓障害	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
うっ血性心筋症	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	0	1 (2.2)	0
関節炎	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0
骨粗鬆症	1 (2.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
肺臓炎	1 (2.2)	0	0	0
呼吸不全	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.2)
胃腸障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
腸管穿孔	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	0	0	0
発熱	1 (2.2)	0	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）	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
悪性新生物進行	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
血管障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
末梢性虚血	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

（3）　142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける投与中止に至った有害事象については、既提出資料（eCTD 受付番号： 311016001）及び［2.7.6.3.4.3-3）］に記載している。

（4）　Nivo + Ipi 療法で発現した投与中止に至った副作用の試験間比較

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群（全体集団のみ）及び 142 試験コホート 3 において発現した全ての投与中止に至った副作用を 142 試験 c ステージ及び既承認情報で発現したそれと比較した結果を表 2.7.4.2.1.5-6 に示した。ただし、既承認情報との比較では、対象を 3 例以上（発現頻度 ＞0.1%）で発現した投与中止に至った副作用を比較対象とした。

87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3 において 2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った副作用は、副腎機能不全、免疫性腸炎、肺臓炎及び発疹であった。これらの投与中止に至った副作用のうち、142 試験 c ステージでも発現が認められた事象は肺臓炎（1 例）のみであった。比較対象（87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3）を全ての投与中止に至った副作用に拡大しても、共通して発現した事象は、肺臓炎に加えて下痢、自己免疫性肝炎、ALT 増加及び脳炎のみであり、87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3 と 142 試験 c ステージ間で

投与中止に至った副作用の発現に類似性は認められず、その原因は各群における副作用の発現頻度が低かったことに起因すると考えられた。

87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3 において 2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った副作用の既承認情報との比較においては、既承認情報において特に発現頻度が高かったわけではないが、免疫性腸炎を除くと、いずれの事象も 0.3～2.4%の頻度で投与中止に至った副作用として報告されており、SOC 分類別で評価すると、各事象は既承認情報の SOC 分類別では最も高い頻度で発現した投与中止に至った副作用であった。87/8HW 試験で発現した免疫性腸炎は、142 試験コホート 3 及び 142 試験 c ステージのいずれにおいても発現が認められず、既承認情報においても、これまでに報告がなかった投与中止に至った副作用であった。

表 2.7.4.2.1.5-6　Nivo + Ipi 療法において発現した全ての投与中止に至った副作用の比較

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	33 (16.5)	23 (11.5)	7 (15.6)	2 (4.4)	15 (12.6)	12 (10.1)	497 (22.5)	359 (16.3)
胃腸障害	7 (3.5)	6 (3.0)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	131 (5.9)	101 (4.6)
免疫性腸炎	4 (2.0)	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0
結腸瘻	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	60 (2.7)	43 (1.9)
腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	53 (2.4)	44 (2.0)
胃炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
悪心	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	1 (0.0)
膵炎	0	0	0	0	0	0	6 (0.3)	4 (0.2)
内分泌障害	6 (3.0)	4 (2.0)	0	0	0	0	39 (1.8)	24 (1.1)
副腎機能不全	5 (2.5)	3 (1.5)	0	0	0	0	16 (0.7)	11 (0.5)
下垂体炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	13 (0.6)	10 (0.5)
下垂体機能低下症	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)
肝胆道系障害	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	55 (2.5)	43 (1.9)
自己免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	7 (0.3)	6 (0.3)
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	16 (0.7)	13 (0.6)
免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	5 (0.2)	5 (0.2)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	11 (0.5)	9 (0.4)
肝毒性	0	0	0	0	0	0	9 (0.4)	4 (0.2)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)
臨床検査	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (4.4)	0	3 (2.5)	3 (2.5)	81 (3.7)	68 (3.1)
ALT 増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	41 (1.9)	38 (1.7)
アミラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	3 (0.1)	1 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
リパーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	8 (0.4)	5 (0.2)

表 2.7.4.2.1.5-6　Nivo + Ipi 療法において発現した全ての投与中止に至った副作用の比較（続き 1）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
AST 増加	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	37 (1.7)	30 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.2)	0	0	0	5 (0.2)	1 (0.0)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
炎症マーカー上昇	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (0.4)	8 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	0	1 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	23 (1.0)	8 (0.4)
関節痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	9 (0.4)	3 (0.1)
関節炎	1 (0.5)	0	1 (2.2)	0	0	0	4 (0.2)	1 (0.0)
多発性関節炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0	6 (0.3)	2 (0.1)
壊死性筋炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.0)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (0.8)	0	74 (3.4)	35 (1.6)
肺臓炎	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	1 (0.8)	0	52 (2.4)	24 (1.1)
肺動脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	13 (0.6)	5 (0.2)
呼吸不全	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
心臓障害	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (2.2)	0	0	0	8 (0.4)	6 (0.3)
免疫性心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
拡張型心筋症	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	22 (1.0)	15 (0.7)
急性多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
免疫性脳炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	1 (0.0)
腎および尿路障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	23 (1.0)	15 (0.7)
自己免疫性腎炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.0)	0
腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.0)

表 2.7.4.2.1.5-6　Nivo + Ipi 療法において発現した全ての投与中止に至った副作用の比較（続き 2）

SOC PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 [a] N = 200, n (%)		142 試験コホート 3 N = 45, n (%)		142 試験 c ステージ N = 119, n (%)		既承認情報 [b] N = 2207, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)	10 (0.5)	7 (0.3)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	23 (1.0)	16 (0.7)
発疹	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	7 (0.3)	5 (0.2)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	5 (0.2)	4 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	14 (0.6)	11 (0.5)
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
脳炎	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.2)	4 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (0.0)	1 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (0.4)	6 (0.3)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.1)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	12 (0.5)	3 (0.1)
疲労	0	0	0	0	0	0	8 (0.4)	2 (0.1)
免疫系障害	0	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.1)	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	8 (0.4)	4 (0.2)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	7 (0.3)	3 (0.1)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	23 (1.0)	19 (0.9)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.1)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
高血糖	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	3 (0.1)
低 K 血症	0	0	0	0	0	0	3 (0.1)	2 (0.1)
低 Na 血症	0	0	0	0	0	0	6 (0.3)	6 (0.3)

[a]：Nivo + Ipi 群の全体集団の結果を示す。
[b]：Nivo + Ipi 投与により 3 例以上の被験者（発現頻度 ＞0.1%）で発現した投与中止に至った副作用を示す。
MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0

2） 休薬又は減量に至った有害事象

（1） 87/8HW 試験

全体集団及び日本人集団において、5%以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-7（全体集団）に、2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-8（日本人集団）に示した。また、5%以上（全体集団）及び 2 例以上（日本人集団）の被験者で発現した休薬又は減量に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を各表 2.7.4.2.1.5-9 及び表 2.7.4.2.1.5-10 に示した。87/8HW 試験において発現した全ての休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（全体集団のみ）については［2.7.6 表 2.7.6.5.1-5（有害事象）及び表 2.7.6.5.1-6（副作用）］に示した。なお、Nivo + Ipi 群では Nivo 又は Ipi の減量は許容されていなかった。

a） 全体集団

Nivo + Ipi 群 200 例及び Chemo 群 88 例において、休薬又は減量に至った有害事象は各 49.0%（98 例）及び 68.2%（60 例）に、また休薬又は減量に至った副作用は各 28.0%（56 例）及び 55.7%（49 例）に発現した。

発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った有害事象は、Nivo + Ipi 群では COVID-19 8.0%及び下痢 6.0%であった。Chemo 群では、好中球減少症 15.9%、無力症 12.5%、下痢 11.4%、好中球数減少 10.2%並びに悪心、嘔吐、疲労、血小板数減少及び高血圧各 5.7%であった。発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った副作用は、Nivo + Ipi 群では認められなかったが、Chemo 群では、好中球減少症 14.8%、無力症 11.4%、好中球数減少及び下痢各 10.2%並びに悪心、嘔吐及び高血圧各 5.7%であった。

Chemo 群と比較して Nivo + Ipi 群で発現頻度が比べて 5%以上高かった休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は以下のとおりであった（発現頻度は、Nivo + Ipi 群、Chemo 群の順で記載）。

- ✓ Nivo + Ipi 群で発現頻度が 5%以上高かった休薬に至った有害事象
  該当なし
- ✓ Nivo+Ipi 群で発現頻度が 5%以上高かった休薬に至った副作用
  該当なし

b） 日本人集団

Nivo + Ipi 群 13 例及び Chemo 群 6 例において、休薬又は減量に至った有害事象は各 53.8%（7 例）及び 83.3%（5 例）に、また休薬又は減量に至った副作用は各 38.5%（5 例）及び 83.3%（5 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象は、Nivo + Ipi 群では副腎機能不全 2 例、また Chemo 群では好中球数減少 2 例であった。2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った副作用は、Nivo＋Ipi 群では副腎機能不全 2 例、また Chemo 群では好中球数減少 2 例であった。

Chemo 群と比較して Nivo + Ipi 群で 2 例以上発現が多かった休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は以下のとおりであった（発現例数は、Nivo＋Ipi 群、Chemo 群の順で記載）。

- ✓ Nivo＋Ipi 群で発現頻度が 2 例以上多かった休薬に至った有害事象
  副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）
- ✓ Nivo+Ipi 群で発現頻度が 2 例以上多かった休薬に至った副作用
  副腎機能不全（2 例 vs. 0 例）

表 2.7.4.2.1.5-7　発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

有害事象	87/8HW 試験, N = 288							
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)				Chemo 群, N = 88, n (%)			
PT	Any Grade		Grade 3 以上		Any Grade		Grade 3 以上	
全体	98	(49.0)	42	(21.0)	60	(68.2)	37	(42.0)
感染症および寄生虫症	30	(15.0)	7	(3.5)	17	(19.3)	10	(11.4)
COVID-19	16	(8.0)	1	(0.5)	3	(3.4)	1	(1.1)
胃腸障害	26	(13.0)	12	(6.0)	22	(25.0)	6	(6.8)
下痢	12	(6.0)	2	(1.0)	10	(11.4)	2	(2.3)
悪心	1	(0.5)	1	(0.5)	5	(5.7)	1	(1.1)
嘔吐	1	(0.5)	0		5	(5.7)	1	(1.1)
臨床検査	22	(11.0)	7	(3.5)	20	(22.7)	7	(8.0)
好中球数減少	0		0		9	(10.2)	5	(5.7)
血小板数減少	0		0		5	(5.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(6.5)	3	(1.5)	20	(22.7)	6	(6.8)
無力症	3	(1.5)	2	(1.0)	11	(12.5)	4	(4.5)
疲労	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(5.7)	0	
血液およびリンパ系障害	2	(1.0)	2	(1.0)	18	(20.5)	10	(11.4)
好中球減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	14	(15.9)	9	(10.2)
血管障害	0		0		6	(6.8)	4	(4.5)
高血圧	0		0		5	(5.7)	2	(2.3)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-8　2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms in Japanese Subpopulation

有害事象	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	7 (53.8)	1 (7.7)	5 (83.3)	4 (66.7)
内分泌障害	2 (15.4)	0	0	0
副腎機能不全	2 (15.4)	0	0	0
臨床検査	2 (15.4)	0	3 (50.0)	2 (33.3)
好中球数減少	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-9　発現頻度が 5%以上の休薬又は減量に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi and Chemo Arms

副作用	87/8HW 試験, N = 288			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)		Chemo 群, N = 88, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	56 (28.0)	20 (10.0)	49 (55.7)	27 (30.7)
臨床検査	14 (7.0)	4 (2.0)	16 (18.2)	6 (6.8)
好中球数減少	0	0	9 (10.2)	5 (5.7)
胃腸障害	13 (6.5)	5 (2.5)	15 (17.0)	3 (3.4)
下痢	8 (4.0)	1 (0.5)	9 (10.2)	2 (2.3)
嘔吐	1 (0.5)	0	5 (5.7)	1 (1.1)
悪心	0	0	5 (5.7)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.0)	2 (1.0)	15 (17.0)	4 (4.5)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)	10 (11.4)	4 (4.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	17 (19.3)	10 (11.4)
好中球減少症	0	0	13 (14.8)	9 (10.2)
血管障害	0	0	6 (6.8)	4 (4.5)
高血圧	0	0	5 (5.7)	2 (2.3)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.2.1.5-10　2 例以上の被験者で発現した休薬又は減量に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arms in Japanese Subpopulation

副作用	87/8HW 試験, N = 19			
SOC	Nivo + Ipi 群, N = 13, n (%)		Chemo 群, N = 6, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	5 (38.5)	0	5 (83.3)	4 (66.7)
内分泌障害	2 (15.4)	0	0	0
副腎機能不全	2 (15.4)	0	0	0
臨床検査	1 (7.7)	0	3 (50.0)	2 (33.3)
好中球数減少	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

c） 休薬又は減量に至った有害事象の全体集団と日本人集団との比較

87/8HW 試験で発現した休薬又は減量に至った副作用について、全体集団と日本人集団における発現を比較し、副作用の発現における人種差の有無を評価した。

全体集団の Nivo + Ipi 群において、発現頻度が 5%以上の休薬に至った副作用は認められなかったが、発現頻度を 3%以上に拡大すると、休薬に至った副作用として、頻度が高い順に、下痢 4.0%並びに副腎機能不全、ALT 増加及び AST 増加各 3.0%が発現した。日本人集団において 2 例以上の被験者で発現した副腎機能不全は、全体集団において 2 番目に高い頻度で発現した休薬に至った副作用であり、また日本人集団において 1 例のみで発現した休薬に至った副作用 6 事象中 2 事象（大腸炎及び甲状腺機能亢進症）は全体集団において 1.5%以上の頻度で発現が認められた。一方、Chemo 群の解析において、発現頻度 5%以上の休薬又は減量に至った副作用として報告された好中球数減少は日本人集団でも 2 例で休薬又は減量に至った副作用として報告された。さらに、日本人集団において 1 例のみで発現した休薬又は減量に至った副作用の大部分（7/9 事象）は全体集団において 2%以上の頻度で発現が認められた。

日本人集団の被験者数が限定的であったことから、休薬又は減量に至った副作用の外国人との類似性を考察するには限界があるが、両集団間における休薬又は減量に至った副作用の発現には類似性があり、顕著な人種差はないと考えられた。

（2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において、2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-11 に示した。なお、142 試験コホート 3 では被験薬の減量は許容されていなかった。被験薬を投与された被験者に発現した全ての休薬に至った有害事象及び全ての休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度については、［2.7.6　表 2.7.6.5.2-4］（休薬に至った有害事象）及び［表 2.7.6.5.2-5］（休薬に至った副作用）に示した。

142 試験コホート 3 において Nivo + Ipi 療法を受けた 45 例において、休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用は各 57.8%（26 例）及び 33.3%（15 例）に発現した。

2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象は、発熱 13.3%（6 例）、大腸炎 8.9%（4 例）、疲労、下痢及び肺臓炎各 6.7%（3 例）並びに無力症、インフルエンザ、関節痛及びそう痒症各 4.4%（2 例）であった。2 例以上の被験者で発現した休薬に至った副作用は、大腸炎 8.9%（4 例）並びに無力症及びそう痒症各 4.4%（2 例）であった。

表 2.7.4.2.1.5-11　2 例以上の被験者で発現した休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

SOC PT	有害事象, N = 45, n (%)		副作用, N = 45, n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
全体	26 (57.8)	12 (26.7)	15 (33.3)	7 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (24.4)	3 (6.7)	4 (8.9)	1 (2.2)
発熱	6 (13.3)	0	1 (2.2)	0
疲労	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
無力症	2 (4.4)	1 (2.2)	2 (4.4)	1 (2.2)
胃腸障害	7 (15.6)	3 (6.7)	4 (8.9)	2 (4.4)
大腸炎	4 (8.9)	2 (4.4)	4 (8.9)	2 (4.4)
下痢	3 (6.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0
肺臓炎	3 (6.7)	0	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症	4 (8.9)	1 (2.2)	0	0
インフルエンザ	2 (4.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
関節痛	2 (4.4)	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (6.7)	0	2 (4.4)	0
そう痒症	2 (4.4)	0	2 (4.4)	0

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

（3）　142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける休薬又は減量に至った有害事象については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）及び［2.7.6.3.4.3 -4）］に記載している。

2.7.4.2.1.6　　Nivo + Ipi 療法において新たに発現した副作用の検討

MSI-High を有する CRC 患者と日本で Nivo + Ipi 療法が適応を有するがん腫における Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルの差異を検討し、新たに注意喚起する必要のある副作用の有無を確認するため、本一変申請の評価又は参考資料とした 2 試験（87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3）で報告された副作用を、既承認の一変申請に利用し、かつ他の抗がん剤の併用が許容されていない臨床試験 7 試験（ONO-4538-17 試験、CA209067 試験、ONO-4538-27/CA209227 試験、ONO-4538-16/CA209214 試験、ONO-4538-48/CA209743 試験、142 試験 c ステージ及び ONO-4538-50/CA209648 試験）で報告された副作用（既承認情報）と比較した。

既承認情報では発現が認められておらず、87/8HW 試験又は 142 試験コホート 3 において 2 例以上の被験者で発現した新たな副作用は、免疫性腸炎 5 例並びに肝細胞融解及び直腸炎各 2 例であった。また、1 例のみで発現した新たな副作用は上記事象以外に 47 事

象認められた。多くの副作用は Grade 1 又は 2 であったが、免疫性腸炎 5/5 例、肝細胞融解 2/2 例、並びに糖尿病性代謝代償不全、免疫性脳炎、免疫性心筋炎、肺動脈血栓症及び拡張型心筋症各 1/1 例は Grade 3 以上であった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項における有害事象の解析は、添付文書に反映させる情報を記載するという観点から、87/8HW 試験における Nivo + Ipi 群を対象とし、Chemo 群で発現した有害事象については解析対象に含めなかった。また、142 試験コホート 3 において発現した有害事象も参考とすべきデータとして解析した。

Nivo 及び／又は Ipi 投与に関連して引き起こされる可能性がある臨床的に特に留意すべき有害事象を検討するため、以下の 4 つの基準を考慮し、留意すべき有害事象を特定した。

1. 非免疫療法によって引き起こされる有害事象と比較して、種類、頻度又は Grade が異なる可能性がある有害事象
2. 管理の一環として免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）の投与が必要な可能性がある有害事象
3. 早期に発見し管理することにより重度の毒性が軽減される可能性がある有害事象
4. 1 種類の有害事象を表す場合に複数の事象名が使用される可能性があり、特徴を十分に明らかにするために、用語を統合する必要があると考えられる有害事象

上記基準及び過去に実施した臨床試験で認められた有害事象を考慮した結果、内分泌障害、下痢／大腸炎、肝炎、肺臓炎、間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた。これらの各事象を表現すると考えられる複数の事象名を留意すべき有害事象カテゴリーとして、内分泌障害、胃腸障害、肝障害、肺障害、腎障害及び皮膚障害の各カテゴリーにまとめた。また、内分泌障害のカテゴリーは、より詳細なサブカテゴリー（副腎障害、糖尿病、下垂体障害及び甲状腺障害）に分類した。さらに、過敏症／注入反応も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って評価した。

各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（87/8HW 試験における留意すべき有害事象の定義）を表 2.7.4.8-1 に示した。なお、142 試験コホート 3 における留意すべき有害事象の定義（［5.3.5.2-1 Appendix 6.10.1.1］参照）は、87/8HW 試験のそれとは異なるが、ほぼ全ての事象が 87/8HW 試験の留意すべき有害事象の定義に含まれていることから、本項では記載を省略した。有害事象の発現は、CRC あるいは共存する疾患が原因となって発現する場合が比較的多いこと及び発現した有害事象の大部分は副作用と判定されたことから、留意すべき有害事象の解析は副作用のみについて記載した。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群及び 142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群で発現した留意すべき副作用のカテゴリー別要約（発現した被験者数、発現時期、被験薬の投与中止に至った被験者数、治療を要した被験者数、回復までに要した時間及び回復した被験者数）を、各表 2.7.4.2.1.7-1 及び表 2.7.4.2.1.7-2 に示した。また、留意すべき副作用（PT）のカテゴリー／サブカテゴリー・Grade（Any Grade/Grade 3 以上）別発現頻度の要約を表 2.7.4.8-2 に示した。なお、被験薬との因果関係を問わない留意すべき有害事象（PT）のカテゴリー／サブカテゴリー・Grade 別発現頻度については、［5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3.5.1（内分泌障害以外の留意すべき有害事象）及び Table 14.3.2.3.6.6（内分泌障害の留意すべき有害事象）］（87/8HW 試験）及び［5.3.5.2-1 Table S.6.5.1.3.1（内分泌障害以外の留意すべき有害事象）及び Table S.6.5.1.3.5（内分泌障害の留意すべき有害事象）］（142 試験コホート 3）に示した。

表 2.7.4.2.1.7-1　Nivo + Ipi 群において発現した留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arm (N = 200)

カテゴリー	発現した被験者数 n (%) Any Grade Grade 3 以上	発現時期（週） 中央値 （範囲）	投与中止に至った 被験者数 n (%)	治療を要した 被験者数 免疫調節剤, n/N [a] (%) 高用量 CS [b], n/N [a] (%)	回復までに要した 時間（週）[c, d] 中央値 [e] （範囲）[f]	回復した被験者数 [c, d] n (%)
内分泌障害	67 (33.5) 11 (5.5)	12.43 (3.0 – 102.4)	6 (3.0)	27/67 (40.3) 11/67 (16.4)	N.A. (0.9+ - 201.6+)	27 (40.3)
胃腸障害	46 (23.0) 9 (4.5)	12.36 (0.3 – 80.6)	6 (3.0)	11/46 (23.9) 9/46 (19.6)	4.14 (0.1 – 93.0+)	43 (93.5)
肝障害	39 (19.5) 9 (4.5)	12.14 (1.9 – 68.7)	5 (2.5)	11/39 (28.2) 10/39 (25.6)	7.14 (0.9 – 98.3+)	36 (92.3)
肺障害	5 (2.5) 2 (1.0)	6.00 (5.3 – 12.0)	2 (1.0)	3/5 (60.0) 3/5 (60.0)	7.14 (4.0 – 20.1)	5 (100)
腎障害	7 (3.5) 1 (0.5)	19.86 (2.6 – 76.1)	2 (1.0)	2/7 (28.6) 2/7 (28.6)	1.14 (0.3 – 12.3)	7 (100)
皮膚障害	69 (34.5) 5 (2.5)	5.29 (0.1 – 63.7)	2 (1.0)	19/69 (27.5) 5/69 (7.2)	11.86 (0.1 – 154.6+)	52 (75.4)
過敏症／注入反応	8 (4.0) 0	3.36 (0.1 – 93.3)	0	2/8 (25.0) 2/8 (25.0)	0.14 (0.1 – 88.4+)	7 (87.5)

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群において発現した留意すべき副作用を要約した。
MedDRA version 26.1、NCI CTCAE version 5.0
Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。
[a]：分母は、カテゴリー内において被験薬による副作用が発現した被験者数を表す。
[b]：副腎皮質ステロイド
[c]：ベースラインから Grade が悪化せずに留意すべき副作用が発現した被験者は解析対象から除外した。
[d]：副作用の消失日がない事象、並びに死亡又は Grade 5 の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなす。
[e]：KM 推定値
[f]：+は打ち切りデータを示す。
N.A.：該当なし

表 2.7.4.2.1.7-2　Nivo + Ipi 群において発現した留意すべき副作用のカテゴリー別発現頻度の要約（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects（N = 45）

カテゴリー	発現した被験者数 n (%) Any Grade Grade 3 以上	発現時期（週） 中央値 （範囲）	投与中止に至った 被験者数 n (%)	治療を要した 被験者数 免疫調節剤, n/N [a] (%) 高用量 CS [b], n/N [a] (%)	回復までに要した 時間（週）[c, d,] 中央値 [e] （範囲）[f]	回復した被験者数 [c, d] n (%)
内分泌障害	13 (28.9) 2 (4.4)	14.14 (2.1 – 114.1)	0	4/12 (33.3) 2/12 (16.7)	N.A. (1.7 – 177.4+)	6 (46.2)
胃腸障害	9 (20.0) 2 (4.4)	11.86 (0.1 – 78.3)	0	4/4 (100.0) 3/4 (75.0)	2.14 (0.1 – 44.0+)	8 (88.9)
肝障害	5 (11.1) 2 (4.4)	6.43 (2.1 – 30.0)	0	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	2.29 (0.7 – 31.1)	5 (100)
肺障害	2 (4.4) 1 (2.2)	36.21 (6.1 – 66.3)	0	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	6.64 (6.1 – 7.1)	2 (100)
腎障害	1 (2.2) 0	24.00 (24.0 – 24.0)	1 (2.2)	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	1.29 (1.29)	1 (100)
皮膚障害	22 (48.9) 0	20.64 (2.0 – 121.4)	0	5/5 (100.0) 0/3 (0)	17.14 (2.1 – 166.1+)	14 (63.6)
過敏症／注入反応	2 (4.4) 0	18.43 (2.3 – 34.6)	0	0/0 0/0	4.07 (0.1 – 0.8)	2 (100)

142 試験コホート 3 において発現した留意すべき副作用を要約した。

MedDRA version 23.0、NCI CTCAE version 4.0

Nivo +Ipi の初回投与から最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

[a]：分母は、カテゴリー内において被験薬の副作用に対して治療を要した被験者数を表す。

[b]：副腎皮質ステロイド

[c]：ベースラインから Grade が悪化せずに留意すべき副作用が発現した被験者は解析対象から除外した。

[d]：副作用の消失日がない事象、並びに死亡又は Grade 5 の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなす。

[e]：KM 推定値

[f]：+は打ち切りデータを示す。

N.A.：該当なし

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として、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 PT を含めた。

（1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、内分泌障害の留意すべき副作用は 33.5%（67 例）に発現した。発現頻度が最も高かった内分泌障害の留意すべき副作用のサブカテゴリーは、甲状腺障害 24.0%（48 例）であった。発現頻度が 5%以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、甲状腺機能低下症 16.0%（32 例）、副腎機能不全 10.0%（20 例）及び甲状腺機能亢進症 9.0%（18 例）であった。内分泌障害の留意すべき副作用の 80%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用が 5.5%（11 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、発現頻度が高い順に副腎機能不全 3.0%（6 例）、下垂体炎 2.0%（4 例）、甲状腺機能低下症 1.0%（2 例）並びに甲状腺炎及び下垂体機能低下症各 0.5%（1 例）であった。内分泌障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は 6 例に認められ、その内訳は、副腎機能不全 5 例及び下垂体炎 1 例であった。

内分泌障害の留意すべき副作用が発現した被験者 67 例のうち、データカットオフ時点で 27 例（40.3%）が回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

内分泌障害の留意すべき副作用は 28.9%（13/45 例）に発現した。発現頻度が最も高かった内分泌障害の留意すべき副作用のサブカテゴリーは、甲状腺障害 24.4%（11 例）であった。発現頻度が 5%以上の内分泌障害の留意すべき副作用は甲状腺機能低下症 17.8%（8 例）並びに甲状腺機能亢進症及び副腎機能不全各 6.7%（3 例）であった。内分泌障害の留意すべき副作用の 80%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用が 4.4%（2 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき副作用は、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全各 2.2%（1 例）であった。内分泌障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

内分泌障害の留意すべき副作用が発現した 13 例の被験者のうち、4 例が高用量副腎皮質ステロイドを含む免疫調節剤の投与を受け、データカットオフ時点で 6 例（46.2%）が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo＋Ipi 群で発現した内分泌障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、Nivo + Ipi 群で発現した内分泌障害の留意すべき副作用の種類、発

現頻度などは、142 試験コホート 3 における例数が限定的ではあるものの、互いに類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける内分泌障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2） 胃腸障害の留意すべき有害事象

胃腸障害を含む以降に叙述する留意すべき有害事象では、サブカテゴリーを設定せず、各カテゴリーに関連する PT を含めた。

（1） 87/8HW 試験

Nivo＋Ipi 群 200 例において、胃腸障害の留意すべき副作用は 23.0%（46 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の胃腸障害の留意すべき副作用は下痢 21.0%（42 例）であった。胃腸障害の留意すべき副作用の 80%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の胃腸障害の留意すべき副作用が 4.5%（9 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の胃腸障害の留意すべき副作用は、発現頻度が高い順に、免疫性腸炎 2.5%（5 例）、下痢 1.0%（2 例）並びに大腸炎及び腸炎各 0.5%（1 例）であった。胃腸障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は 6 例に認められ、その内訳は、免疫性腸炎 4 例並びに下痢及び腸炎各 1 例であった。

胃腸障害の留意すべき副作用が発現した被験者 46 例のうち、43 例（93.5%）がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

胃腸障害の留意すべき副作用は 20.0%（9/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の胃腸障害の留意すべき副作用は下痢 15.6%（7 例）及び大腸炎 8.9%（4 例）であった。胃腸障害の留意すべき副作用の 70%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の胃腸障害の留意すべき副作用として大腸炎が 4.4%（2 例）に発現した。胃腸障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

胃腸障害の留意すべき副作用が発現した 9 例の被験者のうち、4 例が高用量副腎皮質ステロイドを含む免疫調節剤の投与を受け、データカットオフ時点で 8 例（88.9%）が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo + Ipi 群で発現した胃腸障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、Nivo + Ipi 群で発現した胃腸障害の留意すべき副作用の種類、発現頻度などは、免疫性腸炎の発現状況を除くと、142 試験コホート 3 における例数が限定的ではあるものの、互いに類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージおける胃腸障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

3） 肝障害の留意すべき有害事象

（1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、肝障害の留意すべき副作用は 19.5%（39 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肝障害の留意すべき副作用は ALT 増加 10.0%（20 例）及び AST 増加 8.0%（16 例）であった。肝障害の留意すべき副作用の 70%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の肝障害の留意すべき副作用が 4.5%（9 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の肝障害の留意すべき副作用は、発現頻度が高い順に、ALT 増加 1.5%（3 例）、肝細胞融解 1.0%（2 例）並びに AST 増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加、自己免疫性肝炎、肝炎及び免疫性肝炎各 0.5%（1 例）であった。肝障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は 5 例に認められ、その内訳は、ALT 増加、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、肝炎及び免疫性肝炎各 1 例であった。

肝障害の留意すべき副作用が発現した被験者 39 例のうち、36 例（92.3%）がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

肝障害の留意すべき副作用は 11.1%（5/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肝障害の留意すべき副作用は ALT 増加 6.7%（3 例）であった。肝障害の留意すべき副作用の 60%が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の肝障害の留意すべき副作用として ALT 増加、AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 2.2%（1 例）に発現した。肝障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

肝障害の留意すべき副作用が発現した 5 例の被験者のうち、1 例が高用量副腎皮質ステロイドの投与を受け、データカットオフ時点でこの被験者を含む全例が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo＋Ipi 群で発現した肝障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、87/8HW 試験で発現した肝障害の留意すべき副作用の種類は多かったが、高頻度で発現した肝障害の留意すべき副作用は 142 試験コホート 3 でも発現しており、逆に、142 試験コホート 3 で発現した肝障害の留意すべき副作用は、高トランスアミナーゼ血症とトランスアミナーゼ上昇が同質の事象と仮定すると、全て 87/8HW 試験において 2 例以上の被験者で発現が認められた。以上の結果から、142 試験コホート 3 における例数が限定的ではあるものの、両試験で発現した肝障害の留意すべき副作用は互いに質的に類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける肝障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

4） 肺障害の留意すべき有害事象

（1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、肺障害の留意すべき副作用は 2.5%（5 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肺障害の留意すべき副作用は認められなかった。肺障害の留意すべき副作用の 60%が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の肺障害の留意すべき副作用が 1.0%（2 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の肺障害の留意すべき副作用は、いずれも肺臓炎であり、本副作用により被験薬の投与が中止された。

肺障害の留意すべき副作用が発現した被験者 5 例については、全例がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

肺障害の留意すべき副作用は 4.4%（2/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の肺障害の留意すべき副作用は認められなかった。肺障害の留意すべき副作用 2 例中 1 例が Grade 3 以上であり、PT は肺臓炎であった。肺障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

肺障害の留意すべき副作用が発現した 2 例の被験者のうち、1 例が高用量副腎皮質ステロイドの投与を受け、データカットオフ時点で全例が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo＋Ipi 群で発現した肺障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、発現した肺障害の留意すべき副作用はいずれも肺臓炎であり、その発現頻度、重症度なども両試験間で類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける肺障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

5） 腎障害の留意すべき有害事象

（1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、腎障害の留意すべき副作用は 3.5%（7 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の腎障害の留意すべき副作用は認められなかった。腎障害の留意すべき副作用の 80%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の腎障害の留意すべき副作用が 0.5%（1 例）に発現し、発現した Grade 3 以上の腎障害の留意すべき副作用は腎不全であった。腎障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は 2 例に認められ、その内訳は、腎不全及び自己免疫性腎炎各 1 例であった。

腎障害の留意すべき副作用が発現した被験者 7 例については、全例がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

腎障害の留意すべき副作用は 2.2%（1/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上及び Grade 3 以上の腎障害の留意すべき副作用は認められなかったが、本事象（血中クレアチニン増加）により被験薬の投与が中止された。

腎障害の留意すべき副作用は高用量副腎皮質ステロイドにより治療され、データカットオフ時点でこの被験者は回復していた。

87/8HW 試験において Nivo＋Ipi 群で発現した腎障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、87/8HW 試験で発現した腎障害の留意すべき副作用の種類は多かったが、発現頻度が最も高かった腎障害の留意すべき副作用である血中クレアチニン増加は 142 試験コホート 3 で発現した唯一の腎障害の留意すべき副作用であった。以上の結果から、142 試験コホート 3 における例数が限定的ではあるものの、両試験で発現した腎障害の留意すべき副作用は互いに質的に類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける腎障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

6） 皮膚障害の留意すべき有害事象

（1） 87/8HW 試験

Nivo＋Ipi 群 200 例において、皮膚障害の留意すべき副作用は 34.5%（69 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用はそう痒症 22.5%（45 例）及び発疹 10.5%（21 例）であった。皮膚障害の留意すべき副作用の 90%以上が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の皮膚障害の留意すべき副作用が 2.5%（5 例）に発現した。発現した Grade 3 以上の皮膚障害の留意すべき副作用は、発現頻度が高い順に、発疹（2 例）並びにざ瘡様皮膚炎、皮膚炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例）であった。皮膚障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は 2 例に認められ、PT は、いずれも発疹であった。

皮膚障害の留意すべき副作用が発現した被験者 69 例のうち、52 例（75.4%）がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

皮膚障害の留意すべき副作用は 48.9%（22/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の皮膚障害の留意すべき副作用はそう痒症 37.8%（17 例）、発疹 15.6%（7 例）及び斑状丘疹状皮疹 6.7%（3 例）であった。皮膚障害の留意すべき副作用は全て Grade 1-2 であり、皮膚障害の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

皮膚障害の留意すべき副作用が発現した 22 例の被験者のうち、5 例に免疫調節剤が投与され、データカットオフ時点で 14 例（63.6%）が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo + Ipi 群で発現した皮膚障害の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、87/8HW 試験において発現頻度が高かった上位 3 事象は、142 試験コホート 3 において発現頻度が高い上位 3 事象と同一であった。上位 3 事象の発現頻度は、87/8HW 試験に比べて 142 試験コホート 3 で全体的に数値上高かった（約 4～15%）ものの、142 試験コホート 3 における例数が限定的であったことを考慮すると、皮膚障害の留意すべき副作用は両試験において質的に類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける皮膚障害の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

7） 過敏症／注入反応の留意すべき有害事象

（1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、過敏症／注入反応の留意すべき副作用は 4.0%（8 例）に発現した。発現頻度が 5%以上の過敏症／注入反応の留意すべき副作用は認められなかった。過敏症／注入反応の留意すべき副作用の重症度については、全てが Grade 1-2 であった。過敏症／注入反応の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

過敏症／注入反応の留意すべき副作用が発現した被験者 8 例のうち 7 例（87.5%）がデータカットオフ時点で回復していた。

（2） 142 試験コホート 3

過敏症／注入反応の留意すべき副作用は 4.4%（2/45 例）に発現した。発現頻度が 5%以上及び Grade 3 以上の過敏症／注入反応の留意すべき副作用は認められなかった。過敏症／注入反応の留意すべき副作用は全て Grade 1-2 であり、過敏症／注入反応の留意すべき副作用により被験薬の投与が中止された被験者は認められなかった。

過敏症／注入反応の留意すべき副作用が発現した 2 例の被験者に免疫調節剤は投与されなかったが、データカットオフ時点で全例が回復していた。

87/8HW 試験において Nivo + Ipi 群で発現した過敏症／注入反応の留意すべき副作用を 142 試験コホート 3 と比較すると、Nivo + Ipi 群で発現した過敏症／注入反応の留意すべき副作用の種類、発現頻度、重症度などは、両試験で互いに類似していると判断した。

（3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける過敏症／注入反応の留意すべき副作用については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.2.1.8 IMAE

Nivo 及び／又は Ipi の投与に関連して引き起こされる可能性がある留意すべき有害事象を更に特徴付けるため、IMAE の分析を行った。IMAE の集計期間は、被験薬の初回投与から

最終投与後 100 日までを対象とし、被験薬投与との因果関係を問わず発現した事象を集計した。IMAE は、有害事象の治療のために免疫調節剤が投与された臨床的に特に留意すべき事象であり、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、腎炎及び腎機能障害、発疹、並びに過敏症／注入反応の各カテゴリーにまとめた。なお、内分泌障害は通常、免疫抑制剤を投与することなく管理される場合が多いため、治療内容にかかわらず IMAE の解析に含めた。87/8HW 試験及び 142 試験コホート 3 において各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（IMAE の定義）については各［2.7.6　表 2.7.6.5.1-7］及び［2.7.6 表 2.7.6.5.2-6］に記載した。IMAE の定義（カテゴリー別 PT）は、留意すべき有害事象の定義に全て含まれること、及び IMAE についても、有害事象として 2.7.4.2.1.2～2.7.4.2.1.7 に含めて記載していることなどから、本項では IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約のみの記載に留める。

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群及び 142 試験コホート 3 の Nivo + Ipi 群で発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約を各表 2.7.4.2.1.8-1 及び表 2.7.4.2.1.8-2 に示した。

1）　87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度は、甲状腺機能低下症／甲状腺炎 17.0%（34 例）、副腎機能不全 10.5%（21 例）、甲状腺機能亢進症 9.0%（18 例）、下痢／大腸炎 6.5%（13 例）、肝炎及び発疹各 5.5%（11 例）、下垂体炎 5.0%（10 例）、肺臓炎 2.0%（4 例）、糖尿病及び腎炎／腎機能障害各 1.0%（2 例）並びに過敏症／注入反応 0%の順に高かった。IMAE は発現した全事象の約 70%が Grade 1-2 であったが、Grade 3 以上の IMAE が、頻度が高い順に、下痢／大腸炎で 4.5%（9 例）、副腎機能不全で 3.5%（7 例）、肝炎で 3.0%（6 例）及び下垂体炎で 2.5%（5 例）の被験者に発現した。発現した IMAE は治療アルゴリズムに従って高用量副腎皮質ステロイドを含む免疫調節剤の投与により管理可能であった。ただし、一部の内分泌障害に分類される IMAE については、ホルモン補充療法を継続する必要性から回復と判断されなかった。

2）　142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度は、甲状腺機能低下症／甲状腺炎 24.4%（11/45 例）、甲状腺機能亢進症 13.3%（6 例）、発疹 11.1%（5 例）、下痢／大腸炎 8.9%（4 例）、副腎機能不全 6.7%（3 例）、肝炎 4.4%（2 例）並びに下垂体炎、肺臓炎及び腎炎／腎機能障害各 2.2%（1 例）の順に高かった。発現した IMAE の 80%以上が Grade 1-2 であり、Grade 3 以上の IMAE は下痢／大腸炎及び肝炎において各 4.4%（2 例）

並びに副腎機能不全及び甲状腺機能低下症／甲状腺炎において各 2.2%（1 例）の発現が認められた。被験薬の投与中止に至った IMAE は、腎炎／腎機能障害において 2.2%（1 例）に認められた。発現した IMAE は免疫調節剤又は高用量の副腎皮質ホルモンの投与で回復する場合が多かったが、薬剤介入を行わない場合が比較的多く、またホルモン補充療法の必要性のある内分泌障害に分類される甲状腺機能低下症／甲状腺炎及び副腎機能不全のカテゴリーで発現した IMAE は回復した被験者の割合が低かった（各 3/11 例及び 1/3 例）。

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて発現した IMAE については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

表 2.7.4.2.1.8-1　Nivo + Ipi 群において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arm (N = 200)

IMAE のカテゴリー	IMAE 発現 被験者数, n (%) Any Grade Grade 3 以上	発現時期（週） 中央値（範囲）	投与中止又は休薬に至った被験者数 投与中止, n (%) 休薬, n (%)	治療を要した被験者数, n/N [a] (%) 免疫調節剤 高用量 CS [c]	免疫調節剤の投与期間（週） 中央値（範囲）	回復した被験者数 [b], n (%)	回復までに要した期間（週）[b] 中央値 [d]（範囲）[e]
副腎機能不全	21 (10.5) 7 (3.5)	15.00 (4.6 - 96.6)	5 (2.5) 5 (2.5)	20 (95.2) 7 (33.3)	101.14 (0.4 - 195.9)	8 (38.1)	NA (0.4 - 196.1+)
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	34 (17.0) 3 (1.5)	12.64 (5.3 - 102.4)	0 6 (3.0)	2 (5.9) 2 (5.9)	38.21 (1.6 - 74.9)	13 (38.2)	NA (2.1 - 201.6+)
糖尿病	2 (1.0) 0	15.36 (12.1 - 18.6)	0 0	0 0	-	0	NA (44.0+ - 78.3+)
甲状腺機能亢進症	18 (9.0) 0	6.14 (3.0 - 33.6)	0 3 (1.5)	1 (5.6) 0	112.29 (112.3 - 112.3)	13 (72.2)	6.29 (0.9+ - 195.9+)
下垂体炎	10 (5.0) 5 (2.5)	14.29 (8.0 - 32.0)	1 (0.5) 3 (1.5)	10 (100.0) 5 (50.0)	119.21 (4.6 - 181.3)	5 (50.0)	86.29 (1.1 - 174.3+)
下痢／大腸炎	13 (6.5) 9 (4.5)	13.29 (0.9 - 77.0)	8 (4.0) 6 (3.0)	13 (100.0) 10 (76.9)	6.71 (0.1 - 119.4)	11 (84.6)	8.29 (1.9 - 93.0+)
肝炎	11 (5.5) 6 (3.0)	12.00 (1.9 - 48.9)	5 (2.5) 5 (2.5)	11 (100.0) 10 (90.9)	4.43 (0.4 - 96.6)	10 (90.9)	10.0 (0.9 - 98.3+)
肺臓炎	4 (2.0) 3 (1.5)	6.57 (5.3 - 27.9)	2 (1.0) 0	4 (100.0) 4 (100.0)	8.57 (4.9 - 68.6)	2 (50.0)	13.29 (5.9+ - 69.7+)
腎炎／腎機能障害	2 (1.0) 1 (0.5)	11.36 (2.6 - 20.1)	2 (1.0) 0	2 (100.0) 2 (100.0)	8.21 (1.1 - 15.3)	2 (100.0)	6.71 (1.1 - 12.3)
発疹	11 (5.5) 3 (1.5)	4.86 (0.3 - 43.0)	2 (1.0) 5 (2.5)	11 (100.0) 4 (36.4)	36.00 (0.7 - 141.1)	8 (72.7)	16.14 (0.7 - 143.9+)
過敏症／注入反応	0 0	-	-	-	-	-	-

87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群において発現した IMAE を要約した。
MedDRA version 26.1/26.10J、NCI CTCAE version 5.0、最終投与後 100 日までに発現した事象を対象として集計した。
[a]：分母は、カテゴリー内において有害事象（因果関係を問わない）が発現した被験者数を表す。
[b]：ベースラインから Grade が悪化せずに IMAE が発現した被験者は、回復までに要した期間の解析対象から除外した。有害事象の消失日がない事象、並びに死亡又は Grade 5 の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなす。
[c]：副腎皮質ステロイド　[d]：KM 推定値　[e]：+は打ち切りデータを示す。
N.A.：該当なし

表 2.7.4.2.1.8-2　Nivo + Ipi 群において発現した IMAE のカテゴリー別発現頻度の要約（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects (N = 45)

IMAE のカテゴリー	IMAE 発現 被験者数, n (%) Any Grade Grade 3 以上	発現時期（週） 中央値（範囲）	投与中止又は休薬に至った被験者数 投与中止, n (%) 休薬, n (%)	治療を要した被験者数, n/N [a] (%) 免疫調節剤 高用量 CS [c]	免疫調節剤の投与期間（週） 中央値（範囲）	回復した被験者数, n (%)	回復までに要した期間（週）[b] 中央値 [d] （範囲）[e]	再開後再発した被験者数 n (%)
副腎機能不全	3 (6.7) 1 (2.2)	120.00 (11.4 - 120.1)	0 1 (2.2)	3/3 (100.0) 1/3 (33.3)	74.43 (54.1 - 114.0)	1 (33.3)	N.A. (1.7 - 74.4+)	0/1 (0)
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	11 (24.4) 1 (2.2)	18.14 (2.1 - 133.1)	0 1 (2.2)	0 0	N.A.	3 (27.3)	N.A. (2.0 - 176.1+)	0/1 (0)
糖尿病	0 0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
甲状腺機能亢進症	6 (13.3) 0	8.14 (2.7 - 114.1)	0 1 (2.2)	0 0	N.A.	5 (83.3)	6.93 (2.0 - 80.4+)	0/1 (0)
下垂体炎	1 (2.2) 0	66.14 (66.14)	0 0	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	4.29 (4.29)	1 (100.0)	4.14 (4.14)	0/0
下痢／大腸炎	4 (8.9) 2 (4.4)	10.50 (1.6 - 78.3)	0 3 (6.7)	4.4 (100.0) 3/4 (75.0)	6.21 (1.6 - 9.6)	4 (100.0)	1.14 (1.0 - 6.3)	2/2 (100.0)
肝炎	2 (4.4) 2 (4.4)	5.29 (4.1 - 6.4)	0 1 (2.2)	2/2 (100.0) 1/2 (50.0)	7.93 (5.9 - 10.0)	2 (100.0)	4.64 (1.0 - 8.3)	0/1 (0)
肺臓炎	1 (2.2) 0	6.14 (6.14)	0 1 (2.2)	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	9.14 (9.14)	1 (100.0)	6.14 (6.14)	1/1 (100.0)
腎炎／腎機能障害	1 (2.2) 0	24.0 (24.0)	1 (2.2) 1 (2.2)	1/1 (100.0) 1/1 (100.0)	7.57 (7.57)	0	N.A. (119.3+)	1/1 (100.0)
発疹	5 (11.1) 0	77.71 (17.1 - 93.9)	0 0	5/5 (100.0) 0/5 (0)	16.29 (1.1 - 43.3)	5 (100.0)	10.14 (3.1 - 55.3)	0/0
過敏症／注入反応	0 0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

142 試験コホート 3 において発現した IMAE を要約した。

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0、最終投与後 100 日までに発現した事象を対象として集計した。

[a]：分母は、カテゴリー内において有害事象（因果関係を問わない）が発現した被験者数を表す。　[b]：ベースラインから Grade が悪化せずに IMAE が発現した被験者は、回復までに要した期間の解析対象から除外した。有害事象の消失日がない事象、並びに死亡又は Grade 5 の事象と同一日が消失日となっている場合は未回復とみなす。　[c]：副腎皮質ステロイド　[d]：KM 推定値

[e]：+は打ち切りデータを示す。

N.A.：該当なし

2.7.4.2.1.9　　その他の留意すべき有害事象（OESI）

Nivo の投与に関連して引き起こされる可能性がある OESI 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、心筋炎、筋炎／横紋筋融解症、膵炎及びぶどう膜炎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）の一覧は総括報告書（［5.3.5.1-1 Appendix 16.2.7.14.1］及び［5.3.5.2-1 Appendix 6.10.3.1］）に示した。OESI は、留意すべき有害事象あるいは IMAE の全ての基準を満たさないが、非免疫療法に起因する事象とは異なる可能性があり、その管理の一部として免疫系の抑制を必要とする可能性のある事象とした。OESI の集計期間は、治験薬の最終投与後 100 日以内とした。

1）　87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群 200 例において、OESI は 7 例に発現した。発現したカテゴリーは、筋無力症候群（1 例、PT：重症筋無力症）、心筋炎（3 例、PT：心筋炎 2 例及び免疫性心筋炎 1 例）、筋炎（2 例、PT：筋炎 2 例）、脳炎（3 例、PT：脳炎 2 例及び免疫性脳炎 1 例）及び膵炎（2 例、PT：膵炎 1 例及び出血性壊死性膵炎 1 例）であった。発現した 11 事象のうち、膵炎 2 例を除く全ての事象が被験薬による副作用と判定された。11 事象のうち、出血性壊死性膵炎の 1 例（Grade 5、被験薬との因果関係なし）及び心筋炎の 1 例（Grade 4、被験薬との因果関係あり）については、発現した事象が原因で被験者はいずれも死亡した。発現した 11 事象中 8 事象が Grade 3 又は 4 と判定され、また 11 事象中 7 事象は回復した。（［5.3.5.1-1 Table 8.6.3-1］参照。なお、治験総括報告書 Table 8.6.3-1 の記載内容に誤記があり、Myasthenic syndrome が発現した被験者の Outcome は「Did not resolve」が、また同一被験者の Myocarditis の Outcome は「Death due to myocarditis」が正しい。［5.3.5.1-1 Table 8.6.3-1］の出典元は、［5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3.16.2、Appendix 16.2.7.15.1 及び Appendix 16.2.7.4.1］であり、これらのデータは正確であり、治験総括報告書に補足として含めている。したがって、治験総括報告書の正誤表の作成予定はない。）

2）　142 試験コホート 3

OESI は 2.2%（1/45 例）に発現した。発現した事象は脳炎（Grade 2）であり、被験薬による副作用と判定された。本事象は 30 日間の追跡期間中に発現した。本事象に対する治療として副腎皮質ステロイドが投与され、被験者は回復した（持続期間：9 日）。［5.3.5.2-1 Table S.6.5.3.3.1、Table S.6.5.3.3.2 及び Appendix 6.83.1］

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて発現した OESI については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験において、病勢進行以外の理由による死亡例の経緯については［2.7.6］に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し、その結果については 2.7.4.2 有害事象に記載した。以下では、臨床検査値の変動をシフトテーブルを用いてベースラインの測定値に対する投与開始後の最悪値の Grade を指標として評価した。なお、臨床検査値の評価については、上述のごとく異常変動は有害事象として別項に記載していること、本項ではベースラインからの変動を評価指標とすること及び 87/8HW 試験における被験者の大部分（90%以上）は非日本人であったことを踏まえ、87/8HW 試験では日本人を含む全体集団のみを評価対象とするとともに、添付文書に反映させる必要のある情報を記載するという観点から、Nivo + Ipi 群のみを解析対象として結果を叙述した。

2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査

1） 87/8HW 試験

血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床検査値の異常変動について、Nivo + Ipi 群の被験者のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.5.1-1 Table 14.3.4.1.2.4］に、また被験薬投与後の最悪 Garde の要約を［5.3.5.1-1 Table 8.7-1］に示した。

血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目として、ヘモグロビン（Hb）、血小板数、白血球数、リンパ球数、好中球数、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ、高 Na 血症、低 Na 血症、高 K 血症、低 K 血症、高カルシウム（Ca）血症、低 Ca 血症及び低血糖の検査値を評価した。

投与期間を通じて、Hb、AST、ALT、アミラーゼ、リパーゼ及び低 Na 血症検査において 30%以上の被験者で Grade の悪化が認められた。発現した異常値の多くは Grade 1-2 であったが、リパーゼについては 5%以上の被験者（9.7%［10/103 例］）で Grade 3 以上の異常値が認められた。

ベースラインから 2-Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査値は、リパーゼ 10/103 例（Grade 0 → Grade 3：9 例、Grade 0 → Grade 4：1 例）、ALT 8/195 例（Grade 0 → Grade 3：7 例、Grade 0 → Grade 4：1 例）、AST 7/194 例（Grade 0 → Grade 3：6 例、Grade 0 → Grade 4：1 例）、低 Na 血症 7/194 例（Grade 0 → Grade 3：3 例、Grade 0 → Grade 4：1 例、Grade 1 → Grade 3：3 例）、クレアチニン 6/195 例（Grade 0 → Grade 3：5 例、Grade 2 → Grade 4：1 例）、リンパ球数 4/195 例（Grade 0 → Grade 3：3 例、Grade 1 → Grade 3：1 例）、総ビリルビン 4/195 例（Grade 0 → Grade 3：3 例、Grade 1 → Grade 3：1 例）、アミラーゼ 4/101 例（Grade 0 → Grade 3：3 例、Grade 1 → Grade 3：1 例）、ALP 3/195 例（Grade 0 → Grade 3：2 例、Grade 1 → Grade 3：1 例）、Hb 3/195 例（Grade 1 → Grade 3：3 例）、好中球数 2/195 例（Grade 0 → Grade 3：2 例）、高 K 血症 2/194 例（Grade 0 → Grade 3：1 例、Grade 1 → Grade 4：1 例）、低 K 血症 2/194 例（Grade 0 → Grade 3：2 例）、血小板数 1/195 例（Grade 0 → Grade 4）及び低 Ca 血症 1/194 例（Grade 0 → Grade 3）であった。

2） 142 試験コホート 3

血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床検査値の異常変動について、ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 Table S.7.3.2］に示した。

142 試験コホート 3 における血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目は、Hb、血小板数、白血球数、リンパ球数、好中球数、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチニン、高 Na 血症、低 Na 血症、高 K 血症、低 K 血症、高 Ca 血症、低 Ca 血症、高マグネシウム（Mg）血症及び低 Mg 血症であった。

投与期間を通じて血小板数、白血球数、好中球数、総ビリルビン、高 Na 血症、低 K 血症、高 Ca 血症、高 Mg 血症及び低 Mg 血症は 70%以上の被験者で Grade の変化が認められなかったか又は改善した。いずれの検査項目でも発現した異常値の大部分は Grade 1 又は 2 であった。Hb、リンパ球数、ALP、AST、ALT、クレアチニン、低 Na 血症、高 K 血症及び低 Ca 血症では、Grade の変化が認められない又は改善した被験者の割合は 57～68%と血小板数や白血球数等の検査項目に比べ数値上低かったが、発現した異常値の大部分は Grade 1 又は 2 であった。5%以上の被験者で Grade 3 以上の異常値が認められた検査項目は、Hb 11.4%（5/44 例）並びに AST 及び高 K 血症各 6.8%（3/44 例）であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上が認められた検査値は、Hb 4 例（Grade 0→3：1 例、Garde 1→3：3 例）、AST（Grade 0→3：2 例、Grade 1→4：1 例）及び高 K 血症（Grade 0→3：2 例、Garde 1→3：1 例）各 3 例、ALT（Grade 0→3：1 例、Garde 1→3：1 例）及び高 Mg 血症（Grade 0→3：1 例、Garde 0→4：1 例）各 2 例並びに血小板数（Grade 1→3）、白血球数（Grade 0→3）、リンパ球数（Grade 1→3）、ALP（Grade 1→3）、

総ビリルビン（Grade 0→3）、クレアチニン（Grade 1→3）、低 Na 血症（Grade 0→4）及び低 K 血症（Grade 0→3）各 1 例（分母は 44 例。ただし、リンパ球数、高 Mg 血症及び低 Mg 血症については 43 例。）であった。

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて認められた血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床検査値の異常変動については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.3.1.1 肝機能検査

肝機能検査値の異常は有害事象として集計し、その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した。また、肝機能検査値の投与開始後の変動をシフトテーブルを用いて評価した結果については、2.7.4.3.1 に記載した。本項では肝機能検査値異常に基づき薬剤性肝障害のリスクを Hy's law 基準[1)] に従って集計し評価した。なお、薬剤性肝障害のリスクについては、前項と同様の理由により、87/8HW 試験では日本人を含む全体集団のみを評価対象とした。

1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群における肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3.1.1-1 に示した。

肝機能検査結果を解析可能であった Nivo + Ipi 群 195/200 例において、基準値上限（ULN）の 3 倍超（>3 × ULN）の ALT 又は AST が発現した被験者は 15.4%（30 例）であり、ULN の 5 倍超の ALT 又は AST が発現した被験者は 5.1%（10 例）であった。また、ULN の 2 倍超（> 2 × ULN）の総ビリルビンが発現した被験者は 5.6%（11 例）であった。

1 日のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN となった被験者は 3.1%（6 例）であった。この 6 例を確認したところ、いずれの症例も治験責任医師又は治験分担医師による判定において、肝機能検査値の異常と被験薬との因果関係が否定された。具体的には、6 例中 4 例が腫瘍の肝転移及び胆汁うっ滞の兆候を伴う進行性の悪性腫瘍が認められ、1 例は胆石が認められ、また残り 1 例は播種性血管内凝固に伴う多臓器不全であった。したがって、上記 6 例が Hy's law 基準で薬物性肝障害に該当する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.4.3.1.1-1　肝機能検査値異常の発現頻度（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arm

評価項目	Nivo + Ipi 群, N = 200, n (%)
	n = 195
ALT 又は AST > 3 × ULN	30　(15.4)
ALT 又は AST > 5 × ULN	10　(5.1)
ALT 又は AST > 10 × ULN	5　(2.6)
ALT 又は AST > 20 × ULN	2　(1.0)
	n = 195
総ビリルビン ＞2 × ULN	11　(5.6)
	n = 195
1 日のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN	6　(3.1)
30 日間のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN	6　(3.1)

Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日以内に報告された結果を含めた。
分母は 1 回以上の検査値測定結果がある被験者数とした。
出典［5.3.5.1-1 Table 8.7.2.1-1 を改変］

2）　142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3.1.1-2 に示した。

Nivo + Ipi 療法を受けた 44/45 例において、> 3 × ULN の ALT 又は AST が発現した被験者は 11.4%（5 例）であり、ULN の 5 倍超の ALT 又は AST が発現した被験者は 6.8%（3 例）であった。また、>2 × ULN の総ビリルビンが発現した被験者は 6.8%（3 例）であった。

1 日のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN となった被験者は 4.5%（2 例）であった。これら 2 例のうち、1 例は肝転移が認められており、また別の 1 例は敗血症性ショックであった。したがって、Hy's law 基準に該当する可能性のある上記 2 例の肝機能検査値異常が、薬剤性肝機能障害に該当する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.4.3.1.1-2　肝機能検査値異常の発現頻度（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

評価項目	All Treated Subjects, N = 45, n (%)
	n = 44
ALT 又は AST > 3 × ULN	5 (11.4)
ALT 又は AST > 5 × ULN	3 (6.8)
ALT 又は AST > 10 × ULN	3 (6.8)
ALT 又は AST > 20 × ULN	1 (2.3)
	n = 44
総ビリルビン ＞2 × ULN	3 (6.8)
	n = 44
1 日のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN	2 (4.5)
30 日間のうちに ALT 又は AST が> 3 × ULN かつ総ビリルビンが> 2 × ULN	2 (4.5)

Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日以内に報告された結果を含めた。
括弧内の百分率は、治療期中の検査結果があり、CTC Grade が記載されているものを対象として算出した。分母は 1 回以上の検査値測定結果がある被験者数とした。
出典［5.3.5.2-1 Table 8.7.2.1-1 を改変］

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて認められた肝機能検査値異常と薬剤性肝障害との関連性については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.3.1.2 甲状腺機能検査

甲状腺機能検査値の異常は有害事象として集計し、その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した。なお、甲状腺機能検査値の異常については、前々項と同様の理由により、87/8HW 試験では日本人を含む全体集団のみを評価対象とした。

1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群における甲状腺機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3.1.2-1 に示した。

Nivo + Ipi 群 182/200 例において、甲状腺刺激ホルモン（TSH）> ULN かつ 1 時点以上において遊離トリヨードサイロニン（free T3）又は遊離サイロキシン（free T4）<基準値下限（LLN）を示した被験者は 13.7%（25 例）認められ、また TSH < LLN かつ 1 時点以上において free T3 又は free T4 > ULN を示した被験者は 17.0%（31 例）認められた。

上記の甲状腺機能検査値の異常から、甲状腺機能亢進症又は低下症の発現が懸念され、87/8HW 試験の Nivo + Ipi 群では内分泌障害の留意すべき副作用として、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が各 16.0%（32 例）及び 9.0%（18 例）発現した（表 2.7.4.8-2 参照）が、発現した甲状腺機能障害の 90%以上が Grade 1 又は 2 であり、早期に発見し、適切に対処することで副作用を管理可能であった。

表 2.7.4.3.1.2-1 甲状腺機能検査値異常の発現頻度（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects with at Least 1 On-Treatment TSH Measurement in the Nivo + Ipi Arm

評価項目	Nivo + Ipi 群, N = 182
TSH > ULN	50 (27.5)
TSH > ULN かつベースラインにおいて TSH ≤ ULN	38 (20.9)
TSH > ULN かつ	
1 時点以上において free T3 又は free T4 < LLN[a)]	25 (13.7)
全ての時点において free T3 及び free T4 ≥ LLN[a)]	15 (8.2)
Free T3 又は free T4 が欠測 [a) b)]	10 (5.5)
TSH < LLN	66 (36.3)
TSH < LLN かつベースラインにおいて TSH ≥ ULN	58 (31.9)
TSH < LLN	
1 時点以上において free T3 又は free T4 > ULN[a)]	31 (17.0)
全ての時点において free T3 及び free T4 ≤ ULN[a)]	28 (15.4)
Free T3 又は free T4 が欠測 [a) b)]	7 (3.8)

Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日以内に報告された結果を含めた。
[a)]；TSH の異常値発現日以降、2 週間以内に実施した検査を対象とした。

[b]；TSH の異常値発現日以降、以下の①～③に該当する被験者：①2 週間以内の free T3 及び free T4 が全て欠測、②free T3 又は free T4 いずれかのみが異常値ではない、③free T3 又は free T4 のいずれかが欠測。
出典［5.3.5.1-1 Table 8.7.2.3-1 を改変］

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における甲状腺機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3.1.2-2 に示した。

Nivo と Ipi が併用投与された 44/45 例において、TSH > ULN かつ 1 時点以上において free T3 又は free T4 < LLN を示した被験者は 27.3%（12 例）認められ、また TSH < LLN かつ 1 時点以上において free T3 又は free T4 > ULN を示した被験者は 20.5%（9 例）認められた。

上記の甲状腺機能検査値の異常から、自己免疫疾患に伴う甲状腺機能亢進症又は低下症の発現が懸念される。2.7.4.2.1.7-1）-（2）に記載したように、142 試験コホート 3 では内分泌障害の留意すべき副作用として、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が各 17.8%（8 例）及び 6.7%（3 例）発現した（表 2.7.4.8-2 参照）が、その 80%以上が Grade 1 又は 2 であり、早期に発見し、適切に対処することで副作用を管理可能であった。

表 2.7.4.3.1.2-2 甲状腺機能検査値異常の発現頻度（142 試験コホート 3）
解析対象集団：All Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH Measurement

評価項目	All Subjects, N = 44
TSH > ULN	15 (34.1)
TSH > ULN かつベースラインにおいて TSH ≤ ULN	10 (22.7)
TSH > ULN かつ	
少なくとも 1 時点において free T3 又は free T4 < LLN[a)]	12 (27.3)
全ての時点において free T3 及び free T4 ≥ LLN[a)]	3 (6.8)
Free T3 又は free T4 が欠測 [a) b)]	0
TSH < LLN	17 (38.6)
TSH < LLN かつベースラインにおいて TSH ≥ ULN	16 (36.4)
TSH < LLN	
少なくとも 1 時点において free T3 又は free T4 > ULN[a)]	9 (20.5)
全ての時点において free T3 及び free T4 ≤ ULN[a)]	7 (15.9)
Free T3 又は free T4 が欠測 [a) b)]	1 (2.3)

Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日以内に報告された結果を含めた。
[a)]；TSH の異常値発現日以降、2 週間以内に実施した検査を対象とした。
[b)]；TSH の異常値発現日以降、以下の①～③に該当する被験者：①2 週間以内の free T3 及び free T4 が全て欠測、②free T3 又は free T4 いずれかのみが異常値ではない、③free T3 又は free T4 のいずれかが欠測。
出典［5.3.5.2-1 Table 8.7.2.3-1 を改変］

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおいて認められた甲状腺機能検査値異常については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.4 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

各試験では、バイタルサイン（血圧、心拍数等）、身体的所見、安全性に関連する他の観察項目として、妊娠検査、心電図、米国東海岸がん臨床研究グループ performance status 等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が認められた場合は有害事象として報告された。それらの結果については 2.7.4.2 有害事象に記述した。これらの観察項目について、Nivo + Ipi の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

87/8HW 試験の Nivo＋Ipi 群及び 142 試験コホート 3 の被験者において、年齢、人種、性別及び地域別の副作用発現頻度の部分集団解析を実施した。また、Nivo 投与に関連して引き起こされる可能性がある留意すべき有害事象を対象として、142 試験コホート 3 の被験者における PD-L1 の発現状況別有害事象の発現頻度に関する部分集団解析を実施した。

2.7.4.5.1.1 年齢、人種、性別及び地域

1） 87/8HW 試験

Nivo + Ipi 群の全体集団における性別、人種、年齢及び地域を部分集団因子とした副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.8-3 に示した。また、Nivo + Ipi 群の日本人集団における性別及び年齢を部分集団因子とした副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.8-4 に示した。

性別、人種、年齢及び地域を部分集団因子とした Nivo + Ipi 群の全体集団における副作用の発現頻度は、いずれの部分集団因子によっても顕著な影響を受けなかった。日本人集団については、副作用の発現頻度に全体集団との顕著な差異は認められなかったが、全体集団とは異なり、性別を部分集団因子とした解析結果では、副作用の発現頻度は女性で数値上高く、また年齢を部分集団因子とした解析結果では、< 65 歳の被験者における副作用の発現頻度が数値上低かった。ただし、日本人集団では各部分集団の例数が少なく、認められた事象の発現数も少ないため、結果の解釈には注意を要する。

2） 142 試験コホート 3

142 試験コホート 3 における性別、人種、年齢及び地域を部分集団因子とした副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.8-5 に示した。

性別による部分集団解析では、男性の方が女性に比べ副作用全体の発現率が高い傾向（男性 vs.女性= 91.3% vs. 68.2%、以下同順）が認められた一方で、Grade 3 以上の副作用は女性

の方が高い傾向（8.7% vs. 31.8%）を示した。人種による部分集団解析は、白人が大部分（43/45 例）であったため評価できなかったが、年齢及び地域を部分集団因子とした部分集団解析では、母数が限定的ではあったものの、顕著な差異は認められないと考えた。

3） 142 試験 c ステージ

142 試験 c ステージにおける内因性要因・外因性要因による副作用の発現頻度の部分集団解析結果については、既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

2.7.4.5.1.2 PD-L1 発現状況

1） 87/8HW 試験

MSI-High を有する被験者における安全性プロファイルは、過去の臨床試験成績の解析結果から腫瘍組織の PD-L1 発現状況による影響を受けないことが示されている。（2.7.4.5.1.2-2）及び既提出資料［eCTD 受付番号：311016001 及び eCTD 受付番号：310227003］）したがって、PD-L1 発現状況別の留意すべき有害事象の発現状況については解析しなかった。

2） 142 試験コホート 3

PD-L1 発現状況別の留意すべき有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.4.8-6 に示した。

被験者の腫瘍組織における PD-L1 の発現状況については［2.7.3.3.3.2-2）］に記載した。PD-L1 発現状況を 1%未満、1%以上及び定量不能の部分集団に分類して留意すべき有害事象の発現頻度をカテゴリー別（内分泌、胃腸、肝、肺、腎並びに皮膚障害及び過敏症／注入反応）に評価した結果、PD-L1 の発現量の違いに伴う留意すべき有害事象の発現頻度に顕著な差異は認められなかった。PD-L1 発現状況のカットオフ値を 5%に設定して評価しても同様の結果であった。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

2.7.4.5.2.1 Nivo

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品である Nivo は、チトクローム P450（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[2)]。Nivo を 0.3～10 mg/kg を Q3W で反復静脈内持続投与したとき、投与量にかかわらず、Nivo 投与後にサイトカインの明確な変動は認められなかった。このことから、Nivo 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は低いと考えられた。

2.7.4.5.2.2 Ipi

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品である Ipi 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、Ipi について薬物間相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.2.3 Nivo と Ipi の併用

既提出資料（eCTD 受付番号：291219001）に示したとおり、Nivo と Ipi 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、Nivo の併用投与は Ipi のクリアランスに対して臨床的に大きな影響を及ぼさず、また Ipi の併用投与も Nivo のクリアランスに大きな影響を及ぼさないことが示された。したがって、Nivo と Ipi 間の薬物相互作用の可能性は低く、また各単独では併用薬と相互作用しないと考えられることから、Nivo と Ipi の併用投与においても併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.3.1 Nivo

日本及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦及び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関する臨床情報は限られている。また、Nivo のヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト免疫グロブリン G（IgG）は乳汁中に移行するため、Nivo も移行する可能性がある。

以上を踏まえ、Nivo の添付文書では「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項に以下を記載し、注意喚起している。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週 2 回投与（濃度曲線下面積［AUC］比較で臨床曝露量の約 6 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

2.7.4.5.3.2 Ipi

Ipi 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 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-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 Ipi の *in vitro* 結合が免疫組織化学的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 IgG は胎盤通過することから、Ipi 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関する臨床情報は限られている。

以上を踏まえ、Ipi の添付文書では「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項に以下を記載し、注意喚起している。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。

2.7.4.5.4 過量投与

2.7.4.5.4.1 Nivo

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

2.7.4.5.4.2 Ipi

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

2.7.4.5.5 薬物乱用

Nivo 及び Ipi 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。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

Nivo 及び Ipi の離脱症状及び反跳現象に関する報告はない。

2.7.4.5.7 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

Nivo 及び Ipi 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（2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象）。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。

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られた Nivo 及び Ipi 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ブリストル・マイヤーズ スクイブ社による定期的ベネフィット・リスク評価報告［5.3.6-1～5.3.6-4］に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

2.7.4.6.1.1 Nivo

Nivo の使用患者数については、IQVIA 社による販売数量の集計値と Nivo 3 mg/kg が投与された臨床試験における患者 1 例当たりの総投与量の中央値（2,093 mg/patient）から推計した。

その結果、日本では 2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認日）から 2023 年 9 月 30 日までの市販後の使用患者数は [redacted] 例であった。日本以外の全世界における Nivo の使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認日）から 2023 年 9 月 30 日までで [redacted] 例と推定された。以上より、日本を含む全世界における市販後の Nivo の使用患者数は [redacted] 例と推定された。

2.7.4.6.1.2 Ipi

日本における Ipi の使用患者数について、2015 年 7 月 3 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 2 月 28 日までの特定使用成績調査の登録患者数は [redacted] 例であった。日本を含む全世界における Ipi の使用患者数は、2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）から 2023 年 12 月 31 日までの IQVIA の売上高のデータから、[redacted] 例と推定される。

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

2.7.4.6.2.1 Nivo

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

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

2.7.4.6.2.2 Ipi

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

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

2.7.4.7 参考文献

1） U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009.

2） Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 留意すべき有害事象の定義（87/8HW 試験）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT
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
		免疫介在性副腎機能不全
		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
		免疫性下垂体炎
		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
		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
		グレーブス病
		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
		免疫性甲状腺機能亢進症
		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

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（87/8HW 試験）（続き 1）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT
胃腸障害		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
		免疫性胃炎
		下部消化管穿孔
		潰瘍性十二指腸炎
		上部消化管穿孔
肝障害		急性肝不全
		慢性肝不全の急性増悪
		ALT 増加
		AST 増加
		自己免疫性胆管炎
		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 ALP 増加
		血中ビリルビン増加
		胆管炎
		薬物性肝障害
		γ-GTP 増加
		肝細胞融解
		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
		高トランスアミナーゼ血症
		免疫介在性胆管炎
		免疫性胆汁うっ滞
		免疫介在性肝障害
		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／注入反応		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

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（87/8HW 試験）（続き 2）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT
		輸注関連過敏反応
		注入に伴う反応
肺障害		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
		免疫性肺疾患
		間質性肺疾患
		肺浸潤
		肺臓炎
腎障害		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
		免疫介在性腎障害
		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
皮膚障害		肛門湿疹
		肛門発疹
		自己免疫性水疱性疾患
		自己免疫性皮膚炎
		水疱
		水疱性出血性皮膚症
		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
		汎発性水疱性固定薬疹
		滴状乾癬
		免疫性皮膚炎
		扁平苔癬類天疱瘡

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（87/8HW 試験）（続き 3）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT
		皮膚粘膜障害
		粘膜小水疱
		粘膜類天疱瘡
		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
		陰嚢皮膚炎
		重症皮膚副作用
		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: 26.1/26.1J

表 2.7.4.8-2　留意すべき副作用のカテゴリー／サブカテゴリー別発現頻度の要約

解析対象集団：All 1L Treated subjects in the Nivo + Ipi Arm

カテゴリー サブカテゴリー PT	87/8HW 試験 Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%) Any Grade	 Grade 3 以上	142 試験コホート 3 Nivo + Ipi 群 N = 45, n (%) Any Grade	 Grade 3 以上
内分泌障害	67 (33.5)	11 (5.5)	13 (28.9)	2 (4.4)
甲状腺障害	48 (24.0)	3 (1.5)	11 (24.4)	1 (2.2)
甲状腺機能低下症	32 (16.0)	2 (1.0)	8 (17.8)	1 (2.2)
甲状腺機能亢進症	18 (9.0)	0	3 (6.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.0)	0	2 (4.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.5)	0	0	
原発性甲状腺機能低下症	0		1 (2.2)	0
甲状腺炎	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (2.2)	0
副腎障害	21 (10.5)	6 (3.0)	3 (6.7)	1 (2.2)
副腎機能不全	20 (10.0)	6 (3.0)	3 (6.7)	1 (2.2)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.5)	0	0	
下垂体障害	10 (5.0)	5 (2.5)	1 (2.2)	0
下垂体炎	9 (4.5)	4 (2.0)	1 (2.2)	0
下垂体機能低下症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
糖尿病	2 (1.0)	0	0	
糖尿病	1 (0.5)	0	0	
１型糖尿病	1 (0.5)	0	0	
胃腸障害	46 (23.0)	9 (4.5)	9 (20.0)	2 (4.4)
下痢	42 (21.0)	2 (1.0)	7 (15.6)	0
免疫性腸炎	5 (2.5)	5 (2.5)	0	
大腸炎	4 (2.0)	1 (0.5)	4 (8.9)	2 (4.4)
腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
肝障害	39 (19.5)	9 (4.5)	5 (11.1)	2 (4.4)
ALT 増加	20 (10.0)	3 (1.5)	3 (6.7)	1 (2.2)
AST 増加	16 (8.0)	1 (0.5)	2 (4.4)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	6 (3.0)	0	0	
血中 ALP 増加	5 (2.5)	1 (0.5)	0	
肝毒性	5 (2.5)	0	0	
γ-GTP 増加	3 (1.5)	1 (0.5)	0	
自己免疫性肝炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0	
肝細胞融解	2 (1.0)	2 (1.0)	0	
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.0)	0	0	
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
トランスアミナーゼ上昇	0		2 (4.4)	1 (2.2)
肺障害	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (4.4)	1 (2.2)
肺臓炎	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (4.4)	1 (2.2)
腎障害	7 (3.5)	1 (0.5)	1 (2.2)	0
血中クレアチニン増加	4 (2.0)	0	1 (2.2)	0
血中尿素増加	2 (1.0)	0	0	
急性腎障害	1 (0.5)	0	0	
自己免疫性腎炎	1 (0.5)	0	0	
腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	

表 2.7.4.8-2　留意すべき副作用のカテゴリー／サブカテゴリー別発現頻度の要約（続き）

カテゴリー	87/8HW 試験		142 試験コホート 3	
サブカテゴリー	Nivo + Ipi 群 N = 200, n (%)		Nivo + Ipi 群 N = 45, n (%)	
PT	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	69 (34.5)	5 (2.5)	22 (48.9)	0
そう痒症	45 (22.5)	0	17 (37.8)	0
発疹	21 (10.5)	2 (1.0)	7 (15.6)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (2.5)	0	3 (6.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.5)	1 (0.5)	0	
紅斑	3 (1.5)	0	1 (2.2)	0
皮膚剥脱	2 (1.0)	0	0	
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	2 (4.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0	2 (4.4)	0
皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	
斑状皮疹	0		1 (2.2)	0
薬疹	1 (0.5)	0	0	
湿疹	1 (0.5)	0	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	
乾癬	1 (0.5)	0	0	
陰嚢皮膚炎	0		1 (2.2)	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	1 (2.2)	0
過敏症／注入反応	8 (4.0)	0	2 (4.4)	0
注入に伴う反応	7 (3.5)	0	2 (4.4)	0
過敏症	2 (1.0)	0	0	

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。

表 2.7.4.8-3　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（87/8HW 試験、全体集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arm

部分集団因子 部分集団	N	Nivo + Ipi 群, N* = 200 Any Grade n (%**)	 Grade 3 以上 n (%**)
全体	200	160 (80.0)	46 (23.0)
性別			
男性	94	74 (78.7)	21 (22.3)
女性	106	86 (81.1)	25 (23.6)
人種			
白人	175	140 (80.0)	42 (24.0)
黒人及びアフリカ系米国人	1	0	0
アジア人	19	16 (84.2)	3 (15.8)
その他	5	4 (80.0)	1 (20.0)
年齢			
65 歳未満	115	93 (80.9)	22 (19.1)
65 歳以上 75 歳未満	48	36 (75.0)	13 (27.1)
75 歳以上	37	31 (83.8)	11 (29.7)
地域			
米国／カナダ／欧州	131	105 (80.2)	31 (23.7)
アジア	19	16 (84.2)	3 (15.8)
その他	50	39 (78.0)	12 (24.0)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。
*：全ての被験者数
**：カッコ内の数値の分母は、各部分集団の被験者数
出典［5.3.5.1-1 Table 8.2.1.1-2 を改変］

表 2.7.4.8-4　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（87/8HW 試験、日本人集団）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects in the Nivo + Ipi Arm in Japanese Subpopulation

部分集団因子 部分集団	N	Nivo + Ipi 群, N* = 13 Any Grade n (%**)	 Grade 3 以上 n (%**)
日本人集団全体	13	11 (84.6)	2 (15.4)
性別			
男性	7	5 (71.4)	0
女性	6	6 (100.0)	2 (33.3)
年齢			
65 歳未満	4	2 (50.0)	0
65 歳以上 75 歳未満	4	4 (100.0)	0
75 歳以上	5	5 (100.0)	2 (40.0)

MedDRA version 26.1/26.1J、NCI CTCAE version 5.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。
*：全ての日本人被験者数
**：カッコ内の数値の分母は、各部分集団の被験者数

表 2.7.4.8-5　部分集団別の副作用の発現頻度の要約（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

部分集団因子 部分集団	All Subjects, N* = 45		
	N	Any Grade, n (%**)	Grade 3 以上 n (%**)
性別			
男性	23	21 (91.3)	2 (8.7)
女性	22	15 (68.2)	7 (31.8)
人種			
白人	43	34 (79.1)	9 (20.9)
黒人又はアフリカ系米国人	1	1 (100.0)	0
アジア人	1	1 (100.0)	0
年齢			
65 歳未満	22	19 (86.4)	4 (18.2)
65 歳以上 75 歳未満	10	5 (50.0)	2 (20.0)
75 歳以上	13	12 (92.3)	3 (23.1)
地域			
米国／カナダ	10	7 (70.0)	2 (20.0)
欧州	32	26 (81.3)	7 (21.9)
その他	3	3 (100.0)	0

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0
最終投与後 30 日までに発現した事象を対象として集計した。
*：全ての被験者数
**：カッコ内の数値の分母は、各部分集団の被験者数
出典［5.3.5.2-1 Table S.6.1.5.5 - Table S.6.1.5.8 から抜粋］

表 2.7.4.8-6　PD-L1 発現状況別の留意すべき有害事象の発現頻度の要約（142 試験コホート 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

留意すべき有害事象のカテゴリー	142 試験コホート 3							
	PD-L1 < 1% (n = 26), n (%)		PD-L1 ≥ 1% (n = 12) , n (%)		PD-L1 定量不能 (n = 7) , n (%)		合計 (N = 45) , n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	7 (26.9)	1 (3.8)	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (42.9)	0	14 (31.1)	2 (4.4)
胃腸障害	10 (38.5)	1 (3.8)	5 (41.7)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	19 (42.2)	3 (6.7)
肝障害	5 (19.2)	2 (7.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (28.6)	0	9 (20.0)	4 (8.9)
肺障害	3 (11.5)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
腎障害	5 (19.2)	0	4 (33.3)	0	0	0	9 (20.0)	0
皮膚障害	16 (61.5)	0	7 (58.3)	0	4 (57.1)	0	27 (60.0)	0
過敏症／注入反応	2 (7.7)	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0
留意すべき有害事象のカテゴリー	142 試験コホート 3							
	PD-L1 < 5% (n = 28) , n (%)		PD-L1 ≥ 5% (n = 10) , n (%)		PD-L1 定量不能 (n = 7) , n (%)		合計 (N = 45) , n (%)	
	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上	Any Grade	Grade 3 以上
内分泌障害	8 (28.6)	1 (3.6)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (42.9)	0	14 (31.1)	2 (4.4)
胃腸障害	11 (39.3)	1 (3.6)	4 (40.0)	0	4 (57.1)	2 (28.6)	19 (42.2)	3 (6.7)
肝障害	6 (21.4)	3 (10.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (28.6)	0	9 (20.0)	4 (8.9)
肺障害	3 (10.7)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
腎障害	5 (17.9)	0	4 (40.0)	0	0	0	9 (20.0)	0
皮膚障害	17 (60.7)	0	6 (60.0)	0	4 (57.1)	0	27 (60.0)	0
過敏症／注入反応	2 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0

括弧内の数値の分母は該当する部分集団全体の例数。

Nivo + Ipi の初回投与から最終投与後 30 日以内に報告された結果を含めた。

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0

出典［5.3.5.2-1 Table S.11.1.6A 及び Table S.11.1.6B から抜粋］

2.7.5 参考文献

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

2.7.5　　参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当資料なし

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

該当資料なし

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

2.7.3.7 に示した。

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

2.7.4.7 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめの参考文献

2.7.6.4 に示した。