# 2.7.6 個々の試験のまとめ

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

2.7.6　個々の試験のまとめ ..... 8
2.7.6.1　A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW)（評価資料） ..... 10
2.7.6.2　A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer (CheckMate 142: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 142)（参考資料） ..... 40
2.7.6.3　A phase 2 clinical trial of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in recurrent and metastatic microsatellite instability high (MSI-H) colon cancer (Checkmate 142: Checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 142)（142 試験 c ステージ）（参考資料） ..... 58
2.7.6.4　参考文献 ..... 86
2.7.6.5　付録 ..... 87

## 表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 ..... 9
表 2.7.6.1.1-1　試験方法の概略（87/8HW 試験） ..... 10
表 2.7.6.1.2-1　中間解析の解析対象集団（87/8HW 試験） ..... 18
表 2.7.6.1.3-1　1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の有効性の要約（87/8HW 試験；中間解析における主要評価項目の解析対象集団） ..... 19
表 2.7.6.1.3-2　1L の CRC 患者における MSI-High の中央検査別の PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較） ..... 22
表 2.7.6.1.3-3　1L の CRC 患者における PD-L1 発現状況別の PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較） ..... 24
表 2.7.6.1.3-4　クロスーバーコホートで Nivo + Ipi 療法を受けた CRC 患者における PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験） ..... 25
表 2.7.6.1.4-1　安全性の結果の要約（87/8HW 試験） ..... 29

表 2.7.6.1.4-2　最終投与後 100 日以内に認められた IMAE の要約（87/8HW 試験、Nivo + Ipi 群：200 例）.....36
表 2.7.6.1.4-3　クロスオーバーコホートにおける Nivo + Ipi 療法の安全性（87/8HW 試験）.....38
表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略（142 試験コホート 3）.....40
表 2.7.6.2.2-1　解析対象集団（142 試験コホート 3）.....44
表 2.7.6.2.3-1　有効性の結果の要約（142 試験コホート 3）.....45
表 2.7.6.2.4.1-1　安全性の結果の要約（142 試験コホート 3）.....48
表 2.7.6.2.4.3-1　被験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象（142 試験コホート 3）.....50
表 2.7.6.2.4.6-1　免疫原性の結果の要約（142 試験コホート 3）.....53
表 2.7.6.2.4.6-2　EQ-5D 項目別の健康問題の程度の割合（142 試験コホート 3）.....56
表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（142 試験 c ステージ）.....58
表 2.7.6.3-2　登録された被験者の内訳（142 試験 c ステージ）.....64
表 2.7.6.3-3　解析対象集団（142 試験 c ステージ）.....65
表 2.7.6.3-4　人口統計学的変数及び他の基準値の要約（142 試験 c ステージ）.....67
表 2.7.6.3-5　累積用量及び相対用量強度（142 試験 c ステージ）.....70
表 2.7.6.3-6　有効性の結果の要約（142 試験 c ステージ）.....71
表 2.7.6.3-7　中央判定による ORR（142 試験 c ステージ）（追加解析）.....73
表 2.7.6.3-8　中央判定による TTR 及び DOR（142 試験 c ステージ）（追加解析）.....73
表 2.7.6.3-9　中央判定による PFS（142 試験 c ステージ）（追加解析）.....74
表 2.7.6.3-10　安全性の結果の要約（142 試験 c ステージ）.....79
表 2.7.6.3-11　重篤な副作用が発現した被験者（142 試験 c ステージ）.....83
表 2.7.6.3-12　投与中止に至った副作用が発現した被験者（142 試験 c ステージ）.....84
表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）.....88
表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）.....118
表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）.....134
表 2.7.6.5.1-4　全て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）.....144
表 2.7.6.5.1-5　全て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）.....150
表 2.7.6.5.1-6　全て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）.....159

表 2.7.6.5.1-7　免疫介在性有害事象（IMAE）の定義（87/8HW 試験）.....165
表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....167
表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....181
表 2.7.6.5.2-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）....188
表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）.....193
表 2.7.6.5.2-5　全ての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）.....198
表 2.7.6.5.2-6　免疫介在性有害事象（IMAE）の定義（142 試験コホート 3）.....200
表 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）.....202
表 2.7.6.5.3-2　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（142 試験 c ステージ）.....225

**図**

図 2.7.6.1.1-1　試験デザインの概略図（87/8HW 試験）.....16
図 2.7.6.1.1-2　主要評価項目及び副次評価項目の検定手順（87/8HW 試験）.....17
図 2.7.6.1.3-1　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）.....20
図 2.7.6.1.3-2　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（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）.....21
図 2.7.6.1.3-3　無作為化された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）.....22
図 2.7.6.1.3-4　EORTC QLQ-C30 Global Health Status のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）.....26
図 2.7.6.1.3-5　EQ-5D-3L（VAS）のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）.....27
図 2.7.6.1.3-6　EQ-5D-3L（UI スコア）のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）.....28
図 2.7.6.2.1-1　試験デザインの概略（142 試験コホート 3）.....43
図 2.7.6.2.3-1　医師判定による奏効が認められた被験者の DOR の KM 曲線（A）及び医師判定による PFS の KM 曲線（B）（142 試験コホート 3）.....47
図 2.7.6.2.3-2　OS の KM 曲線（142 試験コホート 3）.....47

図 2.7.6.2.4.6-1　PFS、BOR 及び OS と ADA 及び中和抗体出現との関連性（142 試験コホート 3）..... 54
図 2.7.6.3-1　試験デザインの概略（142 試験 c ステージ）..... 62

**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 | 前治療歴がない（一次治療） |
| 2L | Second-line | 二次治療 |
| 87/8HW | ONO-4538-87/CA2098HW | － |
| ADA | Anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| 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 |
| BICR | Blinded independent central review | 盲検下独立中央審査 |
| 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 |
| CT | Computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CTLA-4 | Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 | 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 |
| DCR | Disease control rate | 病態制御率 |
| 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 |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer | － |
| EQ-5D | EuroQOL 5 Dimensions | － |
| HR | Hazard ratio | ハザード比 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IRT | Interactive response system | － |
| IHC | Immunohistochemistry | 免疫組織化学染色 |
| 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） |
| KM | Kaplan-Meier | － |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MID | Minimally important difference | 最小重要差 |
| MRI | Magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像 |
| 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 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| 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 |
| OESI | Other events of special interest | その他の留意すべき有害事象 |

2.7.6 個々の試験のまとめ
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） |
|---|---|---|
| ORR | Objective response rate | 奏効率 |
| OS | Overall survival | 全生存期間 |
| PCR | Polymerase chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PD | Progressive disease | 進行 |
| PD-1 | Programmed cell death-1 | － |
| PD-L1 | Programmed cell death-ligand 1 | － |
| PD-L2 | Programmed cell death-ligand 2 | － |
| PFS | Progression free survival | 無増悪生存期間 |
| PFS2 | Progression-Free Survival on Next Line of Therapy | 治験治療後の次治療における PFS |
| PR | Partial response | 部分奏効 |
| PRO | Patient-reported outcome | 患者報告アウトカム |
| PS | Performance status | － |
| 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 |
| QLQ-CR29 | Colorectal cancer-specific Quality of Life Questionnaire | － |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Core 30 | － |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| RECIST v1.1 | Response evaluation criteria in solid tumor 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改訂版 version 1.1 |
| RFS | Recurrence free survival | 無再発生存期間 |
| SD | Stable disease | 安定 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| TTR | Time to response | 奏効に至るまでの期間 |
| UGT1A1 | Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase 1A1 | UDP グルクロン酸転移酵素 1A1 |
| UI | Utility index | 尺度 |
| VAS | Visual analog scale | 視覚的アナログスコア |

### 2.7.6　　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

**表 2.7.6-1　臨床試験一覧表**

| 試験の種類<br>試験番号<br>（評価／参考） | CSR の<br>添付場所 | 試験目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 用法及び用量 | 対象 | 被験薬が投与された被験者数 [b)] | 試験の進行状況／報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国際共同第III相試験 [a)]<br>ONO-4538-87/<br>CA2098HW<br>（評価資料） | 5.3.5.1-1 | 有効性<br>安全性 | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照 | Nivo 群：<br>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<br><br>Nivo + Ipi 群：<br>Nivo 240 mg 及び 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<br><br>Chemo 群：<br>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<br><br>クロスオーバーコホート：<br>Nivo（240 mg を Q2W で 6 回、7 回目以降は 480 mg を Q4W で）静脈内投与及び Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 | 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 | 全体（1L）：288 例<br>Nivo + Ipi 群：200 例<br>Chemo 群：88 例<br>クロスオーバーコホート：45 例<br><br>日本人（1L）：19 例<br>Nivo + Ipi 群：13 例<br>Chemo 群：6 例<br>クロスオーバーコホート：4 例 | 継続中<br>完全な報告書 |
| 海外第II相試験<br>CA209142 コホート 3<br>（参考資料） | 5.3.5.2-1 | 有効性<br>安全性 | 非盲検<br>非対照 | Nivo + Ipi 群：<br>Nivo 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与及び Ipi 1 mg/kg を Q6W で静脈内投与 | 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 | 45 例 | 継続中<br>完全な報告書 |
| 海外第II相試験<br>CA209142 c ステージ<br>（参考資料） | 5.3.5.2-2.1<br>5.3.5.2-2.2 | 有効性<br>安全性 | 2 段階<br>非盲検<br>非対照 | Nivo 3 mg/kg及び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 | 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する CRC 患者 | 119 例 | 継続中<br>完全な報告書 |

a) ：本製造販売承認事項一部変更承認申請では、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、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の被験者数は一次治療を受けた被験者数を示す。

CSR：治験総括報告書、CRC：結腸・直腸がん、Q2W：2 週間間隔、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、Q6W：6 週間間隔、Nivo：ニボルマブ（遺伝子組換え）、Ipi：イピリムマブ（遺伝子組換え）、Nivo + Ipi：Nivo と Ipi の併用、Chemo：医師選択化学療法、MSI-High：高頻度マイクロサテライト不安定性、1L：前治療歴がない（一次治療）

### 2.7.6.1 A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW)（評価資料）

治癒切除不能な進行・再発の MSI-High 又は dMMR（以下、便宜上 MSI-High と略す）を有する CRC 患者を対象に、Nivo 単剤療法（Nivo 群）、Nivo + Ipi 療法（Nivo + Ipi 群）又は医師選択化学療法（Chemo 群）の有効性及び安全性を評価した国際共同第III相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験、以下 87/8HW 試験）の試験方法の概要を 2.7.6.1.1 にまとめた。なお、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 から構成されるが、1L の CRC 患者を対象とする主要評価項目の中間解析（1 回目）時点において全治療ラインの被験者を対象とする主要評価項目の解析に必要な無増悪生存期間（PFS）のイベント数に達しなかったため、中間解析では 1L における Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の PFS の解析のみを実施した。本試験は継続中であり、本製造販売承認事項一部変更承認申請では、主要目的の一つである 1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 群と Chemo 群の PFS との比較の中間解析結果に基づき評価した。

#### 2.7.6.1.1 試験方法の概略

**表 2.7.6.1.1-1 試験方法の概略（87/8HW 試験）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書標題 | A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 8HW) |
| 治験実施計画書番号 | ONO-4538-87/CA2098HW |
| 治験実施医療機関 | 米国、カナダ、英国及び日本を含む 22 カ国、88 医療機関 |
| 公表文献 | なし |
| 治験期間 | 試験開始日：2019 年 8 月 5 日<br>データカットオフ日：2023 年 10 月 12 日<br>データベースロック日：2023 年 11 月 15 日<br>本試験（87/8HW 試験）は現在も継続中である。 |
| 開発フェーズ | 第III相 |
| 目的 | 前治療歴を問わず無作為割付した「全治療ライン」及び前治療歴がない被験者を無作為割付した「1L」の 2 つの対象集団を定義し、対象集団ごとに目的を設定した。以下に主要目的のみを記載した。<br><br>全治療ライン<br>Nivo 群又は Nivo + Ipi 群に無作為割付され、中央検査機関による検査（中央検査）で MSI-High を有する CRC であることが確認された被験者の盲検下独立中央審査（BICR）評価（BICR 判定）に基づく PFS を比較する。 |

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 1L<br>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、かつ治癒切除不能な進行・再発のがんに対する治療歴がない被験者の BICR 判定に基づく PFS を比較する。 |
| 治験方法 | 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、Nivo 群（A 群）、Nivo + Ipi 群（B 群）又は Chemo 群（C 群）の有効性及び安全性を比較・評価した。本試験は、スクリーニング期、治療期及び追跡調査期から成り、全治療ラインの被験者を対象とするパート 1 及び逐次的に実施する 1L の被験者のみを対象とするパート 2 から構成された（図 2.7.6.1.1-1）。適格性基準の確認後、パート 1 では腫瘍の sidedness 及び前治療数を層別因子として、またパート 2 では腫瘍の sidedness を層別因子として被験者を A 群、B 群又は C 群に 2：2：1 の比で無作為割付した。ただし、C 群への割付は全身抗がん剤療法の治療歴が 0 又は 1 回の被験者に制限した。無作為割付け終了後、A 群の被験者には Nivo 240 mg を Q2W で最大 6 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で、B 群の被験者には Nivo 240 mg + Ipi 1 mg/kg を Q3W で最大 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で、また C 群の被験者には 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を Q2W で、進行（PD）、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、又は最長治療期間に到達するまで投与を継続した。なお、A 群又は B 群に割り付けられた被験者の最長治療期間を初回投与から 2 年とした。また、C 群に割付けられ、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂 1.1 版（RECIST v1.1）に従い BICR による評価で PD と判定された被験者は、Nivo + Ipi 群にクロスオーバー（クロスオーバーコホートに組入れる）することを可能とした。クロスオーバーコホートに組入れた被験者は、Nivo（240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、480 mg を Q4W で静脈内投与）と Ipi（1 mg/kg を Q6W で静脈内投与）を併用投与し、PD、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（クロスオーバーコホートでの初回投与から 2 年間）に到達するまで投与を継続した。なお、Nivo 群（A 群）又は Nivo + Ipi 群（B 群）に割付けられ、被験薬の投与を受けた被験者は、治験責任（分担）医師が一度目に PD と判定した場合であっても、臨床的ベネフィットが期待され、かつ治験治療に対する忍容性があり、米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）の performance status（PS）が安定していると判断された場合は、治験治療の継続を許容した。抗腫瘍効果の評価のため、胸部の造影コンピュータ断層撮影（CT）、腹部、骨盤及びその他全ての既知又は疾患が疑われる病変部位の CT/磁気共鳴画像（MRI）検査を実施した。抗腫瘍効果の評価は、RECIST v1.1 を用いて、無作為割付日を起点として最初の 24 週間は 6 週間（±7 日）ごとに、それ以降は BICR 判定による PD の確認及び治療の中止（進行後の治療を含む）のいずれか遅い時点まで 8 週間間隔（±7 日）で継続した。なお、97～144 週間目（3 年目）及び 144 週間経過以降（4 年目）における腫瘍評価については、それぞれ 16 週間間隔（±7 日）及び 24 週間間隔（±14 日）で実施することとした。 |
| 被験者数 | ＜計画時＞<br>無作為割付被験者数<br>パート 1：約 560 例（全治療ラインの CRC 患者）<br>パート 2：約 271 例（1L の CRC 患者）<br>［いずれも実施医療機関による検査（施設検査）で MSI-High を有することが確認された被験者］<br>解析被験者数<br>1L：約 230 例（中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L 被験者［Nivo + Ipi 群と Chemo 群の比率は 2:1］）<br><br>＜中間解析時＞<br>1L：303 例（Nivo + Ipi 群：202 例、Chemo 群：101 例）<br>1L 治療を受けた被験者：288 例（Nivo + Ipi 群：200 例、Chemo 群：88 例）<br>中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L 被験者：255 例（Nivo + Ipi 群：171 例、Chemo 群：84 例） |

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | 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ない、又は化学療法及び／又はがん分子標的薬による前治療歴がない治癒切除不能な進行・再発の CRC が組織学的に確認され、MSI-High を有することが確認された 18 歳以上の男女 |
| 主な選択基準 | パート 1 及びパート 2<br>1）実施医療機関の診療標準に従い、MSI-High を有することが確認された被験者<br>2）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 が組織学的に確認されている被験者（パート 1）<br>3）化学療法及び／又はがん分子標的薬による前治療歴がなく、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被験者。術後補助化学療法を受けた患者は、化学療法終了後 6 カ月以降に進行が認められた場合に適格とする（パート 2）<br>4）RECIST v1.1 に基づき、CT 又は MRI による測定可能病変を有する被験者<br>5）ECOG PS が 1 以下である被験者<br>6）中央検査のため十分な腫瘍組織を提供可能である被験者<br><br>クロスオーバーコホート<br>クロスオーバーに適格とされるには、1）RECIST v1.1 に従い BICR 判定で PD が確認された 2）ECOG PS が 0 又は 1 の患者で、3）C 群における化学療法中止後にいかなる全身抗がん剤治療も受けておらず、4）C 群での治療中止後、追跡調査来院 1 が終了しており、5）医学的に可能であれば C 群での進行時に採取された腫瘍組織検体が入手可能であることが必要となる。 |
| 主な除外基準 | パート 1 及びパート 2<br>1）症状を伴う脳転移又は軟膜・髄膜転移が認められる患者<br>2）活動性の自己免疫疾患が確認された、又は疑いのある患者。ただし、I型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚障害又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する場合は組入れを許容する。<br>3）間質性肺疾患又は肺臓炎の既往を有する患者<br>4）無作為割付前 14 日以内に全身性の副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の治療が必要な患者<br>5）過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者。ただし、限局性の治癒可能な悪性腫瘍で明らかに治癒した腫瘍は許容する。<br>全身療法の治療歴がない又は全身療法を 1 回受けた患者への追加除外基準［以下の 6）～10）］<br>6）無作為割付前 28 日以内に大手術若しくは直視下生検を受けたか又は重大な外傷性障害があった患者<br>7）臨床的に重要な心血管疾患、出血性素因又は凝血異常を有する患者<br>8）登録前 6 カ月以内に心筋梗塞、動脈血栓症、脳血管発作、消化管穿孔又は膿瘍が認められた患者<br>9）一次治療の化学療法に関連する Grade 1（有害事象共通用語規準［CTCAE］第 5 版）を超える毒性が持続している患者<br>10）CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤、又は UDP グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1）阻害剤の非局所用薬による治療を現在受けている患者<br>11）抗 programmed cell death-1（PD-1）抗体、抗 programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体、抗 programmed cell death-ligand 2（PD-L2）抗体、抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）抗体、又は特異的に T 細胞共刺激経路又は免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体や薬剤による治療歴を有する患者<br>12）全身抗がん剤療法が無作為割付の 14 日以上前に終了していない患者<br>13）理学的検査値及び臨床検査値が予め規定した基準を満たさない患者<br>14）治験使用薬の成分に対するアレルギー又は過敏症反応の既往を有する患者<br>15）モノクローナル抗体のいずれかに対する重度の過敏症反応の既往を有する患者 |

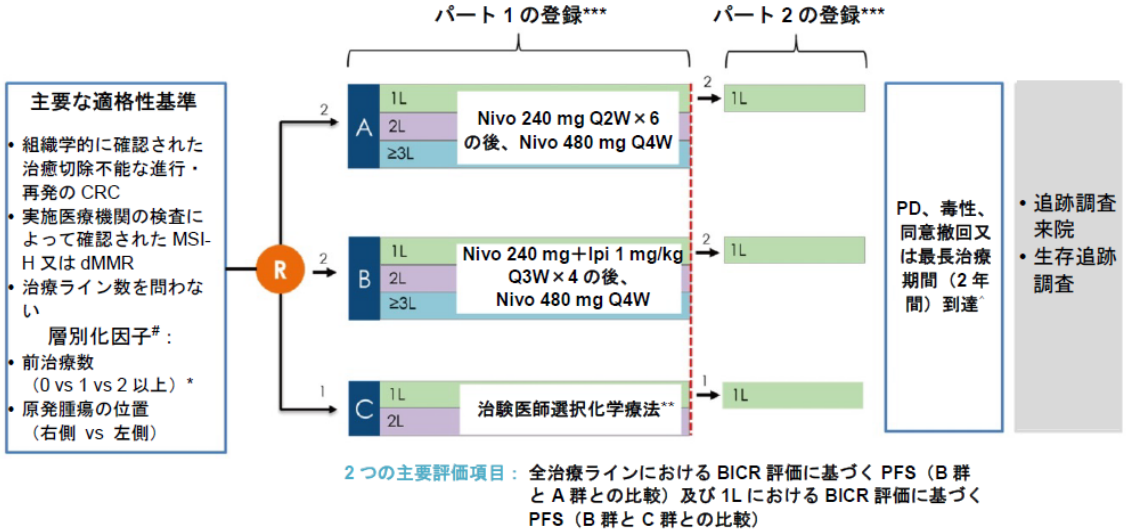
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | クロスオーバーコホート<br>クロスオーバーにおける主な除外基準として、パート 1 及びパート 2 に記載した 1）～5）及び 13）～15）を適用した。 |
| 被験薬の用量、投与方法及び治療期間 | A 群（Nivo 群）：<br>Nivo 240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与した。<br>B 群（Nivo + Ipi 群）：<br>Nivo 240 mg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で 4 回静脈内投与後、Nivo 480 mg を Q4W で静脈内投与した。<br>C 群（Chemo 群）：<br>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を Q2W で静脈内投与した。各レジメンの具体的な投与方法（投与量、投与タイミング及び投与時間）については、［5.3.5.1-1］を参照のこと。<br>クロスオーバーコホート：<br>Nivo（240 mg を Q2W で 6 回静脈内投与後、480 mg を Q4W で静脈内投与）と Ipi（1 mg/kg を Q6W で静脈内投与）を併用投与した。<br>なお、Nivo の用量変更は許容しなかった。Ipi の用量は、投与日の被験者の体重と用量計算に用いた体重との間に 10%超の差がある場合は用量を再計算することとした。<br>投与期間については、RECIST v1.1 による PD と判定されるまで、許容できない毒性が発現するまで、同意撤回、又は治験実施計画書で規定する中止基準に該当するまで継続した。ただし、投与期間は最長で 2 年間とした。 |
| 併用療法 | 治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した。<br>1）免疫抑制剤<br>2）副腎皮質ホルモン（眼、関節内投与など全身吸収が極めて少ないもの、副腎皮質ホルモンの補充療法、予防［造影剤アレルギー］又は自己免疫疾患以外の疾患の治療のための短期的［3 週間未満］な使用を除く。）<br>3）あらゆる抗腫瘍療法（化学療法、ホルモン療法、免疫療法、広範な放射線療法、又はがん治療の標準薬若しくは治験薬）の併用<br>4）治験中の対象疾患の治療を目的とした、あらゆる植物製剤<br>5）Nivo 単独療法又は Nivo + Ipi の最終投与から 100 日以内のあらゆる生ワクチン又は弱毒化ワクチン<br>6）イリノテカン塩酸塩水和物の投与を受けている被験者では、CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤又は UGT1A1 阻害作用を有する非局所用薬の併用<br>7）ベバシズマブの投与を受けている被験者では、アスピリン（1 日あたり 325 mg 超）又は消化管潰瘍を誘発する可能性がある他の薬剤による継続治療<br><br>無作為化前 14 日以内に全身性副腎皮質ステロイド（10 mg/日超のプレドニゾンに相当）又は他の免疫抑制剤の治療が必要な被験者は治験対象から除外した。<br>本治験で無作為割付された被験者の病変の外科的切除は、24 週目の画像に基づく腫瘍評価の終了後に限り実施できることとした。 |
| 評価基準 | 1L の CRC 患者を対象とした中間解析における評価項目は以下のとおりである。なお、試験全体の有効性評価基準は［2.7.3.1.2.1］に示した。<br><br>有効性の評価項目<br>1）主要評価項目：<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における PFS（BICR 判定）<br>2）副次評価項目：<br>・施設検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における PFS（BICR 判定）<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における PFS（医師判定）<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における検査別の PFS（BICR 判定） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 3）探索的評価項目：<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者におけるバイオマーカー及び治験治療後の次治療における PFS（以下、PFS2）（医師判定）<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認され、かつ根治切除治療を受けた 1L の CRC 患者における無再発生存期間（RFS、医師判定）<br>・中央検査で MSI-High を有することが確認され、クロスオーバーコホートの治療を受けた被験者における PFS（BICR 判定）<br><br>安全性及びその他の評価項目<br>1）探索的評価項目：<br>・施設検査で MSI-High を有することが確認され、1L の治験治療或いはクロスオーバーコホートの治験治療を受けた被験者における安全性及び忍容性（死亡、有害事象、重篤な有害事象、投与中止若しくは用量調整に至った有害事象、免疫介在性有害事象（IMAE）、その他の留意すべき有害事象（OESI）及び臨床検査値の異常、など）<br>2）その他の評価項目：<br>・中央検査又は施設検査で MSI-High を有することが確認され、Nivo + Ipi の治験治療を受けた被験者における免疫原性<br>・中央検査又は施設検査で MSI-High を有することが確認された被験者における患者報告アウトカム（PRO：EORTC QLQ-C30、QLQ-CR29、EQ-5D-3L など） |
| 統計的手法 | 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。中間解析では、データモニタリング委員会が中間データを独立して評価した。中間解析は、最初の被験者をパート 1 で無作為割付して約 5 年後の全生存期間（OS）の最終解析までに、PFS の各主要評価項目に関して総イベント件数の 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 2 回実施することとした。1L における PFS（Nivo + Ipi 群［B 群］と Chemo 群［C 群］との比較）の中間解析と全治療ラインにおける PFS（B 群と Nivo 群［A 群］との比較）の中間解析の両データベースロックの間隔が 3 カ月以上空くと予想される場合、データベースロックを別々に実施することができることとした。主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する第一種の過誤を 5%に制御するため、有意水準を 2 つの主要評価項目で分割し、全治療ラインにおける A 群（Nivo 群）と B 群（Nivo + Ipi 群）の PFS の比較及び 1L における B 群と C 群（Chemo 群）の比較にそれぞれ 0.6%及び 4.4%を割り当てた（図 2.7.6.1.1-2 参照）。主要及び副次評価項目の検定は、第一種の過誤を強く制御するために用いる graphical approach の手法を用いた。主要評価項目及び主要な副次評価項目に関する詳細な検定手順は［2.7.3.1.2.1 2）］に示したとおり、主要な副次評価項目の検定は先行する主要評価項目の全ての検定が完了した場合に限り実行可能となる。<br><br>被験者数の設定：<br>全治療ラインにおける B 群と A 群の比較では、CA209142 試験（以下、142 試験）における Nivo 群の PFS の Kaplan-Meier（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。全治療ラインにおける PFS（B 群 vs. A 群）のハザード比（HR）が 0.65 であると仮定すると、319 件の PFS イベントにより、両側有意水準 0.006 で約 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、二次治療（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。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 の KM 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 HR 0.55 を約 99%の検出力で検出可能と推定された。 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 主要評価項目における上記の有意水準及び検出力に基づき、中央検査で MSI-High が確認された被験者を、パート 1 では約 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（15%）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。［2.7.3.1.2.1 2）］<br><br>中間解析：<br>本治験では、各比較別のイベント件数を追跡するため、データモニタリング委員会が各比較の対応する 2 群を併合したイベント件数を非盲検下でモニタリングすることとした。<br>解析は、PFS の各主要評価項目に関して総イベント件数の 85%以上が観察され、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の時点とすることとした。主要評価項目の 2 つの PFS が中間解析で事前に規定した統計学的基準を満たした場合は、副次評価項目である 1L における PFS（B 群 vs. A 群）の比較を同時に実施することとした。<br>PFS の各主要評価項目の中間解析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することとした。<br>これらの中間解析時には、先述の検定手順（図 2.7.6.1.1-2）に従い、PFS の主要評価項目の一つが事前に規定された統計基準を満たした場合には、同一被験者集団を用いて副次評価項目についても解析することとした。検定は前向き方向に限られ、二つの先行する主要評価項目から有意水準を引き継ぐ主要な副次評価項目の場合、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主要評価項目の検定が完了した場合に限り実行することとした。<br><br>＜中間解析の実施＞<br>主要評価項目の一つである 1L の被験者における Nivo + Ipi 群（B 群）と Chemo 群（C 群）との PFS の比較に関して、2023 年 10 月 12 日に最終解析時の総イベント数の 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 回目の中間解析を実施した（データベースロック：2023 年 11 月 15 日）。<br>しかし、もう一つの主要評価項目である全治療ラインの MSI-High を有する CRC 患者における Nivo + Ipi 療法と Nivo 単剤療法との PFS の比較については、中間解析の実施に必要なイベント数（最終解析のための PFS イベント数［319 件］の約 85%［約 271 件］）に達していなかった。したがって、1 回目の中間解析ではこの主要評価項目及び階層的検定に含まれる副次評価項目のいずれも解析・検定しなかった。<br><br>有効性に関する統計解析方法：<br>上述のとおり、本試験の一つの主要評価項目である 1L の MSI-High を有する CRC 患者における Nivo + Ipi 療法と Chemo との PFS の比較について中間解析を実施した。<br>主要評価項目である PFS（BICR 判定）の分布は、中間解析に割り当てた有意水準に基づき、無作為化の層別化因子によって層別化した両側ログランク検定によって比較した。HR 及び対応する 100 × (1－調整済み有意水準) % 信頼区間（CI）は、層別化因子によって層別化し、無作為割付された群を唯一の共変量とする層別化 Cox 比例ハザードモデルによって推定した。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 法を用いて両側 95% CI を算出するとともに、特定時点（例：6、12 及び 24 カ月時）における無増悪生存率及びその両側 95% CI を算出した。PFS 曲線は、二重対数変換を行った上で KM 積・極限法を用いて推定した。副次評価項目である PFS（医師判定）の解析は PFS（BICR 判定）の解析と同様とした。<br><br>安全性に関する統計解析方法：<br>有害事象は最悪の CTCAE Grade を用いて、治験治療を受けた全ての被験者の安全性の記述統計量を投与群別に要約した。被験者は（1）基本語（PT）のレベル |

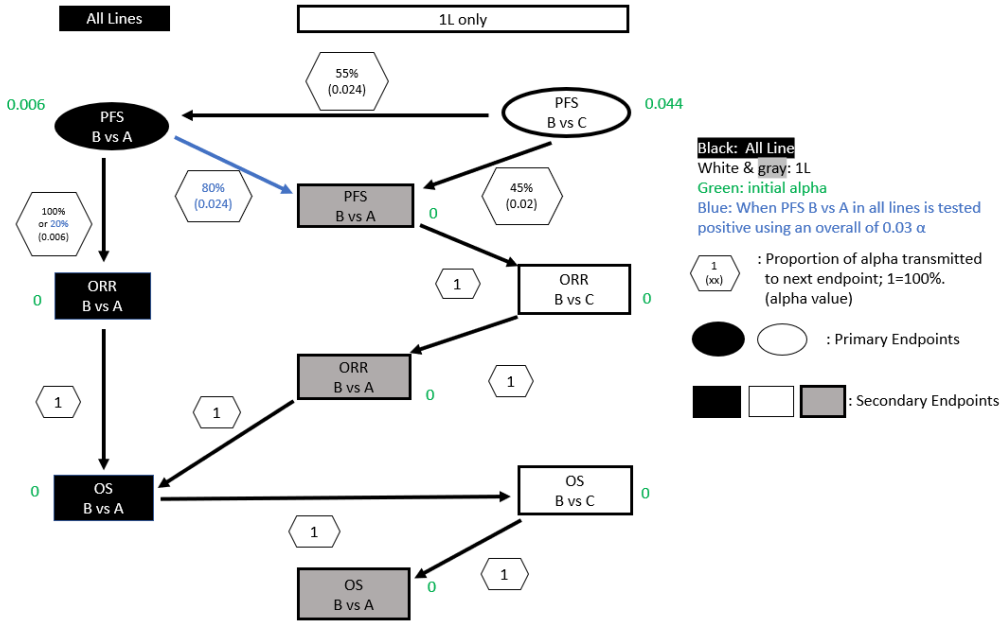
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | で 1 回、（2）器官別大分類（SOC）のレベルで 1 回、（3）SOC 又は PT に関係なく最悪の CTCAE Grade の「総被験者数」の欄で 1 回のみカウントした。死亡は度数分布を用いて要約した。また、臨床検査値の異常については、各被験者の治療期間中の最悪の CTC Grade を用いて要約した。 |

**図 2.7.6.1.1-1　試験デザインの概略図（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、被験薬が一次治療（全身療法の前治療歴が 0 回）、二次治療（全身療法の前治療歴が 1 回）又は三次治療以降（全身療法の前治療歴が 2 回以上）に該当する。
治験医師選択化学療法：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
#：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組入れることができる。
***：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 を有することが確認された、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。

**図 2.7.6.1.1-2　主要評価項目及び副次評価項目の検定手順（87/8HW 試験）**




### 2.7.6.1.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

本試験の中間解析の対象となった登録被験者の内訳（治療期を終了した被験者数とその理由、治験中止となった被験者数など）については［表 2.7.3.3-1］に要約した。

#### 2）　解析対象集団

中間解析の解析対象集団を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性に関する解析対象集団は無作為化された 1L の被験者集団とし、治験薬への曝露並びに有害事象及び臨床検査値に関する解析対象集団は、無作為化された 1L の被験者集団のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団とした。有効性の主要評価項目に関する解析対象集団は、無作為化された 1L の被験者のうち、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。

治験参加への同意を取得し、施設検査で MSI-High を有することが確認され無作為化された 1L の全被験者 303 例（Nivo + Ipi 群：202 例、Chemo 群：101 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 288 例（Nivo + Ipi 群：200 例、Chemo 群：88 例）が安全性の評価対象集団に採用された。また、無作為化された 1L の被験者 303 例のうち、中央検査で MSI-High を有することが確認された 255 例（Nivo + Ipi 群：171 例、Chemo 群：84 例）が有効性の主要評価項目の評価対象集団に採用された。

**表 2.7.6.1.2-1　中間解析の解析対象集団（87/8HW 試験）**

| | Arm B: Nivo + Ipi | Arm C: Chemo | Total |
|---|---|---|---|
| RANDOMIZED | 202 | 101 | 303 |
| RANDOMIZED WITH CENTRALLY CONFIRMED DMMR/MSI-H | 171 | 84 | 255 |
| TREATED | 200 | 88 | 288 |
| PHARMACOKINETICS EVALUABLE | 196 | 43 | 239 |
| IMMUNOGENICITY EVALUABLE | 179 | 31 | 210 |
| PD-L1 QUANTIFIABLE | 188 | 92 | 280 |

出典［5.3.5.1-1 Table 5.2-1］

### 3）　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

87/8HW 試験において無作為化された全被験者の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性については、［表 2.7.3.3-4］に要約した［2.7.3.3.1.2 1）（1）］。なお、有効性の主要評価項目の解析対象集団における人口統計学的変数、並びに患者背景及び他の基準値の特性については、［表 2.7.3.6.1-1］及び［表 2.7.3.6.1-2］に要約した。

### 4）　全般的な曝露状況

87/8HW 試験において治験薬の投与を受けた全被験者における治験薬の曝露及び投与状況については、［表 2.7.4.1.2-1］に要約した［2.7.4.1.2 1）（1）］。

## 2.7.6.1.3　有効性の結果

評価項目の一つである中央検査で 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 療法と Chemo の PFS（BICR 判定）の比較の中間解析の結果について、全体集団における主要な有効性結果の概略を記載するとともに、［2.7.3］に記載しなかった副次評価項目及び探索的評価項目について記載した。

### 1）　有効性の要約

主要評価項目である Nivo + Ipi 群（B 群）及び Chemo 群（C 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 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の解析結果、並びに同解析対象集団における副次評価項目（医師判定による PFS）及び探索的評価項目（医師判定による PFS2）の解析結果を、1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 群及び Chemo 群（87/8HW 試験；中間解析における主要評価項目の解析対象集団）の有効性結果の要約を表 2.7.6.1.3-1 にまとめ、さらに主要評価項目とした 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線（87/8HW 試験；Nivo＋Ipi 群と Chemo 群との比較）を図 2.7.6.1.3-1 に示した。

**表 2.7.6.1.3-1　1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 群及び Chemo 群の有効性の要約（87/8HW 試験；中間解析における主要評価項目の解析対象集団）**

| | Arm B: Nivo+Ipi N = 171 | Arm C: Chemo N = 84 |
|---|---|---|
| **Primary Endpoint** | | |
| **PFS (per BICR, primary definition)** | | |
| Events, n (%) | 48 (28.1) | 52 (61.9) |
| Median PFS (95% CI), mo.[a] | Not Reached (38.44, NA) | 5.85 (4.37, 7.79) |
| HR (95% CI)[b] | 0.21 (0.14, 0.32) | |
| HR (97.91% CI)[b] | 0.21 (0.13, 0.35) | |
| p-value[c] | p < 0.0001 | |
| PFS Rates (95% CI), %[a] | | |
| 6-month | 82.08 (75.37, 87.11) | 48.18 (35.58, 59.69) |
| Number of Subjects at Risk | 132 | 29 |
| 12-month | 78.69 (71.57, 84.22) | 20.62 (11.18, 32.05) |
| Number of Subjects at Risk | 108 | 10 |
| **Secondary Endpoint** | | |
| **PFS (per Investigator, primary definition)** | | |
| Events, n (%) | 48 (28.1) | 55 (65.5) |
| Median PFS (95% CI), mo.[a] | Not Reached (38.44, N.A.) | 7.66 (4.21, 9.00) |
| HR (95% CI)[b] | 0.20 (0.14, 0.31) | |
| PFS Rates (95% CI), %[a] | | |
| 6-month | 83.51 (77.01, 88.30) | 50.22 (38.18, 61.09) |
| Number of Subjects at Risk | 137 | 34 |
| 12-month | 80.31 (73.43, 85.59) | 19.11 (10.06, 30.34) |
| Number of Subjects at Risk | 114 | 9 |
| **Exploratory Endpoints** | | |
| **PFS2 (per Investigator)** | | |
| Events, n (%) | 29 (17.0) | 40 (47.6) |
| Median PFS2 (95% CI), mo.[a] | Not Reached (NA, NA) | 29.90 (14.78, NA) |
| HR (95% CI)[b] | 0.27 (0.17, 0.44) | |
| PFS2 Rates (95% CI), %[a] | | |
| 6-month | 91.22 (85.87, 94.61) | 82.39 (72.09, 89.17) |
| Number of Subjects at Risk | 155 | 65 |
| 12-month | 88.75 (82.93, 92.68) | 65.02 (53.20, 74.55) |
| Number of Subjects at Risk | 135 | 45 |

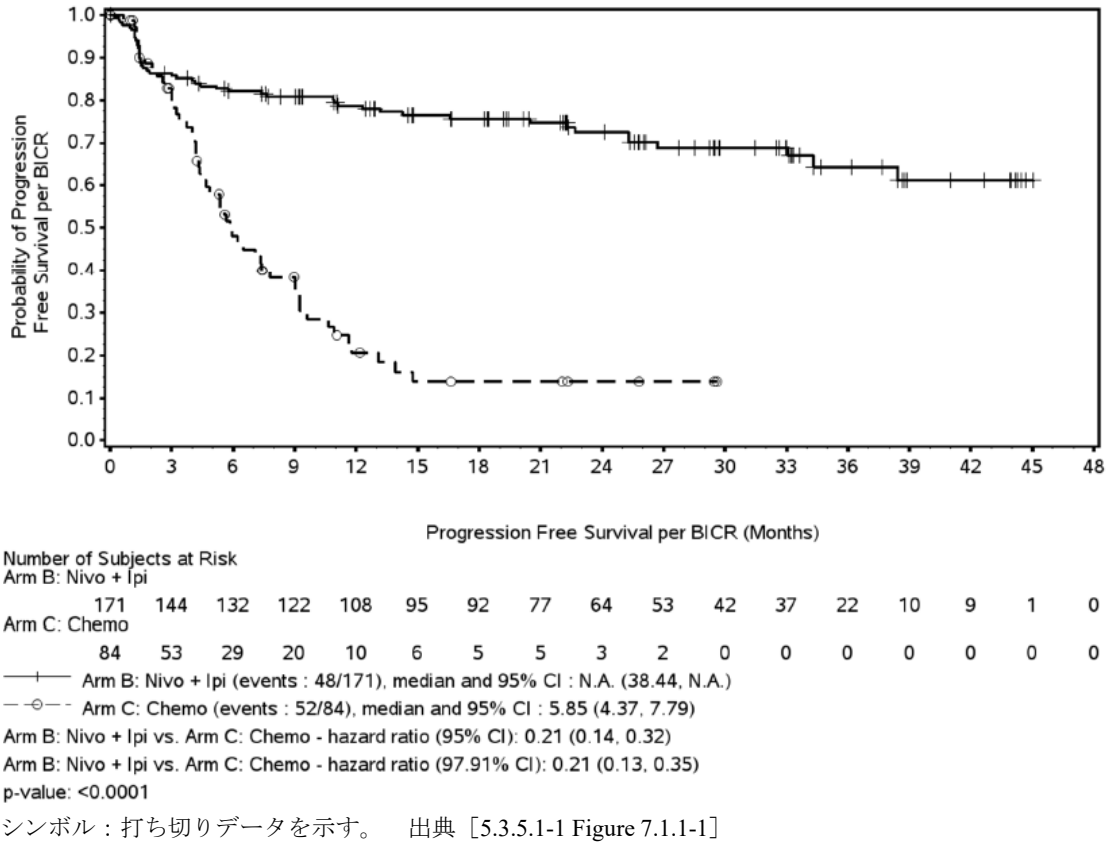
[a] Based on Kaplan-Meier estimates

[b] HR from a Cox proportional hazard model stratified by tumor sidedness (left vs right) per IRT.

[c] Log-rank test stratified by tumor sidedness (left vs right) per IRT. Boundary for statistical significance p-value was < 0.0209.

略号；IRT：Interactive response system　出典［5.3.5.1-1 Table 7.1-1］

**図 2.7.6.1.3-1　1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）**




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］

### （1）　主要評価項目

主要評価項目である PFS（BICR 判定）について、Nivo + Ipi 群（171 例）及び Chemo 群（84 例）における中央値が、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 群は Chemo 群に比べて長く、HR は 0.21（97.91% CI［0.13, 0.35］）と統計学的に有意であった（$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。

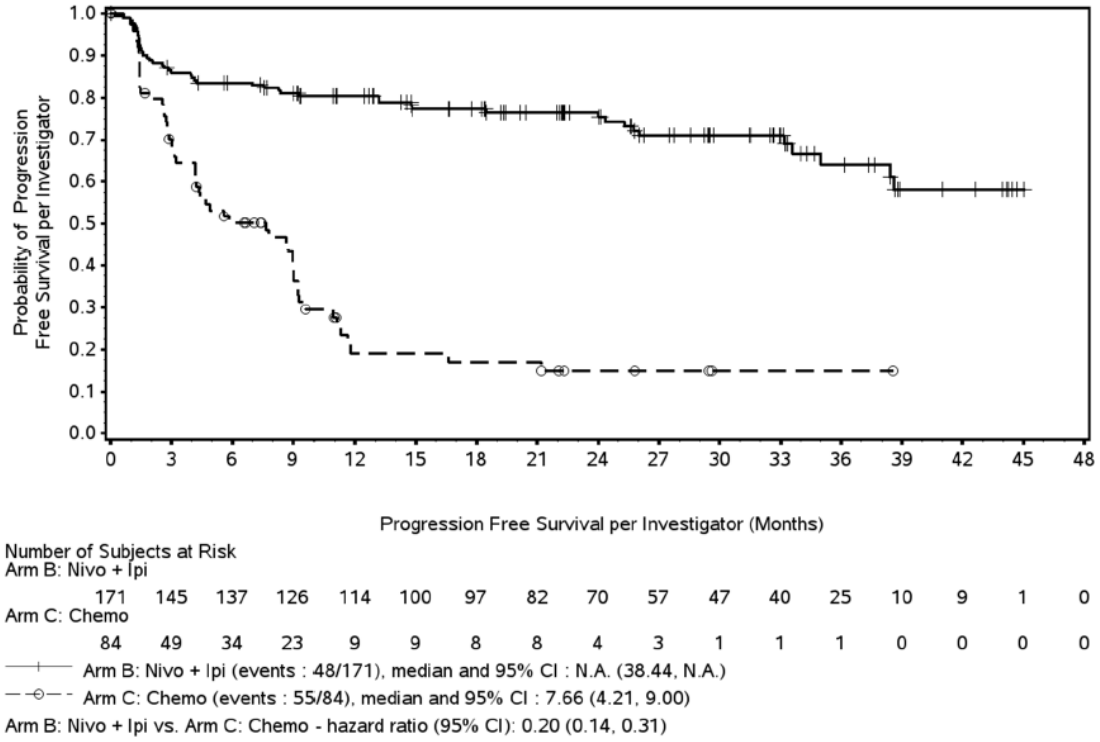
時点ごとの無増悪生存率（BICR 判定）について、Nivo + Ipi 群の 6 及び 12 カ月時点で各 82.08%（95% CI［75.37, 87.11］）及び 78.69%（95% CI［71.57, 84.22］）であり、いずれの時点においても Chemo 群のそれ（各 48.18%及び 20.62%）より数値上高く、Nivo + Ipi 群の中央値の 95% CI の下限値は Chemo 群の中央値の 95% CI の上限値よりいずれも高かった。

### （2）　副次評価項目

表 2.7.6.1.3-1 に示した結果の他、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（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）、無作為化された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線及び 1L の CRC 患

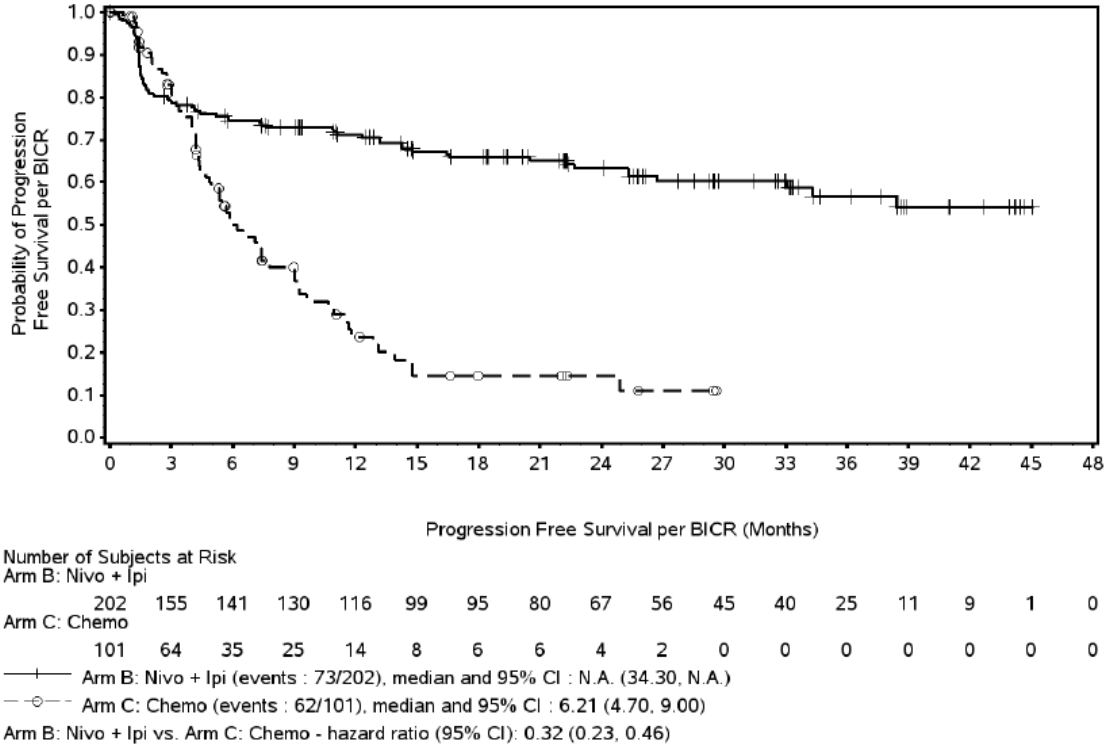
者における MSI-High の中央検査別（polymerase chain reaction［PCR］法による MSI-High 又は免疫組織化学染色［IHC］法による dMMR）の PFS（BICR 判定）の結果を、それぞれ図 2.7.6.1.3-2、図 2.7.6.1.3-3 及び表 2.7.6.1.3-2 に示した。

**図 2.7.6.1.3-2　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（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）**




シンボル：打ち切りデータを示す。　出典［5.3.5.1-1 Figure 7.1.2-1］

**図 2.7.6.1.3-3　無作為化された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS の KM 曲線（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）**




シンボル：打ち切りデータを示す。　出典［5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1.2］

**表 2.7.6.1.3-2　1L の CRC 患者における MSI-High の中央検査別の PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）**

| | Confirmed MSI-H by PCR | | Confirmed dMMR by IHC | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivo+Ipi N = 147 | Chemo N = 71 | Nivo+Ipi N = 163 | Chemo N = 82 |
| **PFS (per BICR, primary definition)** | | | | |
| Events, n (%) | 39 (26.5) | 44 (62.0) | 47 (28.8) | 50 (61.0) |
| Median PFS (95% CI), mo. | Not Reached (38.44, NA) | 6.21 (4.70, 9.03) | Not Reached (38.44, NA) | 5.85 (4.40, 7.79) |
| HR (95% CI) | 0.20 (0.12, 0.31) | | 0.22 (0.14, 0.34) | |

Statistical model for hazard ratio: stratified Cox proportional hazard model by tumor sidedness (left vs. right) as entered into the IRT.

略号；IRT：Interactive response system　出典［5.3.5.1-1 Table 7.1.5.1-1］

副次評価項目の PFS の結果を以下に記述する。

- 中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における PFS（医師判定）について、Nivo + Ipi 群（171 例）及び Chemo 群（84 例）における中央値は、各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 7.66 カ月（95% CI［4.21, 9.00］）であり、Nivo +

Ipi 群は Chemo 群に比べて長く、HR は 0.20（95% CI［0.14, 0.31］）と 1 より小さかった。

- 無作為化された全ての 1L の CRC 患者における PFS（BICR 判定）について、Nivo＋Ipi 群（202 例）及び Chemo 群（101 例）における中央値は、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 群は Chemo 群に比べて長く、HR は 0.32（95% CI［0.23, 0.46］）と 1 より小さかった。
- 1L の CRC 患者における MSI-High の中央検査別の PFS（BICR 判定）について、いずれの検査でも中央値は Nivo + Ipi 群が Chemo 群に比べて長く、かつ HR は 1 より小さかった。具体的には、PCR 法で MSI-High が確認された集団では、Nivo + Ipi 群（147 例）及び Chemo 群（71 例）における中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 6.21 カ月（95% CI［4.70, 9.03］）であり、HR は 0.20（95% CI［0.12, 0.31］）であった。IHC 法で dMMR が確認された集団では、Nivo＋Ipi 群（163 例）及び Chemo 群（82 例）における中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 5.85 カ月（95% CI［4.40, 7.79］）であり、HR は 0.22（95% CI［0.14, 0.34］）であった。

### （3） 探索的評価項目

有効性に関する探索的評価項目として計画した解析項目の結果について、表 2.7.6.1.3-1 に含まれる PFS2（医師判定）の他、PD-L1 発現状況別の PFS（BICR 判定）及びクロスオーバーコホートで Nivo + Ipi 療法を受けた CRC 患者における PFS（BICR 判定）の結果をそれぞれ表 2.7.6.1.3-3 及び表 2.7.6.1.3-4 に示した。なお、PFS2（医師判定）は無作為割付日から次の治療ラインで PD が認められた日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義し、PD が認められない被験者は最後に生存が確認された日で打切りとした。また、クロスオーバーコホートの PFS は、最初のクロスオーバー投与日から PD が認められた日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

また、中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における患者報告アウトカム（PRO）について、各評価指標でのベースラインからの平均変化量を Nivo + Ipi 群（B 群）及び Chemo 群（C 群）で集計し、EORTC QLQ-C30 Global Health Status、EQ-5D-3L 視覚的アナログスケール（visual analog scale［VAS］）及び EQ-5D-3L 尺度スコア（Utility Index Score［UI スコア］）の評価指標毎の推移をそれぞれ図 2.7.6.1.3-4、図 2.7.6.1.3-5 及び図 2.7.6.1.3-6 に示した。

なお、根治切除治療を受けた 1L の CRC 患者における RFS（医師判定）について中間解析を計画していたが、治験治療中に根治切除治療を受けた被験者が Nivo＋Ipi 群（5/171 例）及び Chemo 群（6/84 例）でいずれも 10 例未満であったため解析しなかった。

a） PFS2（医師判定）

中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における PFS2（医師判定）について、Nivo + Ipi 群（171 例）及び Chemo 群（84 例）における中央値は、各未達（95% CI［N.A., N.A.］）及び 29.90 カ月（95% CI［14.78, N.A.］）であり、Nivo＋Ipi 群は Chemo 群に比べて長かった。PFS2（医師判定）の HR は 0.27（95% CI［0.17, 0.44］）と 1 より小さかった。

b） PD-L1 発現状況別の PFS（BICR 判定）

**表 2.7.6.1.3-3 1L の CRC 患者における PD-L1 発現状況別の PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験；Nivo + Ipi 群と Chemo 群との比較）**

| | PD-L1 ≥ 1% | | PD-L1 < 1% | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivo+Ipi N=43 | Chemo N=12 | Nivo+Ipi N=122 | Chemo N=69 |
| **PFS per BICR (primary definition)** | | | | |
| HR (95% CI) | 0.11 (0.04, 0.30) | | 0.22 (0.14, 0.36) | |
| Events, n | 10 | 9 | 34 | 42 |
| Median PFS, (95% CI) mo. | Not Reached (34.30, NA) | 3.35 (1.28, 7.10) | Not Reached (38.44, NA) | 6.47 (4.70, 9.26) |

Statistical model for HR: unstratified Cox proportional hazard model.
出典［5.3.5.1-1 Table 7.1.5.2-1］

PD-L1 発現状況別の PFS（BICR 判定）について、PD-L1 発現状況に関わらず中央値はは Nivo＋Ipi 群が Chemo 群に比べて長く、かつ HR は 1 より小さかった。具体的には、PD-L1 発現が≥1%の集団では、Nivo + Ipi 群（43 例）及び Chemo 群（12 例）における中央値は各未達（95% CI［34.30, N.A.］）及び 3.35 カ月（95% CI［1.28, 7.10］）であり、HR は 0.11（95% CI［0.04, 0.30］）であった。PD-L1 発現が<1%の集団では、Nivo + Ipi 群（122 例）及び Chemo 群（69 例）における中央値は各未達（95% CI［38.44, N.A.］）及び 6.47 カ月（95% CI［4.70, 9.26］）であり、HR は 0.22（95% CI［0.14, 0.36］）であった。

c） クロスオーバーコホートで Nivo + Ipi 療法を受けた CRC 患者における PFS（BICR 判定）

**表 2.7.6.1.3-4 クロスーバーコホートで Nivo + Ipi 療法を受けた CRC 患者における PFS（BICR 判定）（87/8HW 試験）**

| | Nivo+Ipi<br>N = 39 |
|---|---|
| Minimum follow-up, mo.[a] | 1.61 |
| Median follow-up (min, max) mo.[b] | 28.62 (1.6, 44.5) |
| Events, n (%) | 22 (56.4) |
| Median PFS (95% CI), mo.[c] | 9.92 (2.73, 30.42) |
| PFS Rates (95% CI), %[c] | |
| 6 months | 59.43 (41.79, 73.32) |
| Number of Subjects at Risk | 18 |
| 12 months | 49.12 (31.49, 64.56) |
| Number of Subjects at Risk | 13 |

[a] Minimum follow-up: time from the last subject's first crossover dose date to clinical cut-off date.

[b] Follow-up: time between date of the first crossover dose to the clinical cutoff date

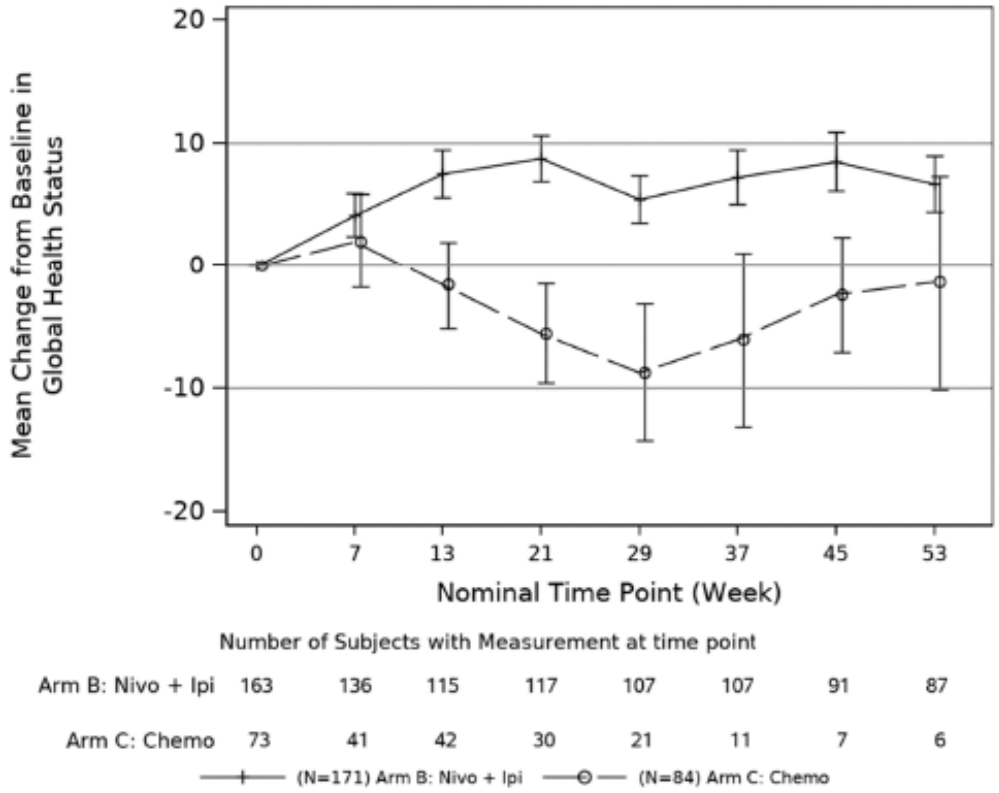
[c] Based on Kaplan-Meier estimates

出典［5.3.5.1-1 Table 7.2-1］

Chemo 群からクロスオーバーコホートに組入れられ、Nivo + Ipi 療法を受けた中央検査で MSI-High を有することが確認された CRC 患者（39 例）における PFS（BICR 判定）について、中央値は 9.92 カ月（95% CI［2.73, 30.42］）であった。

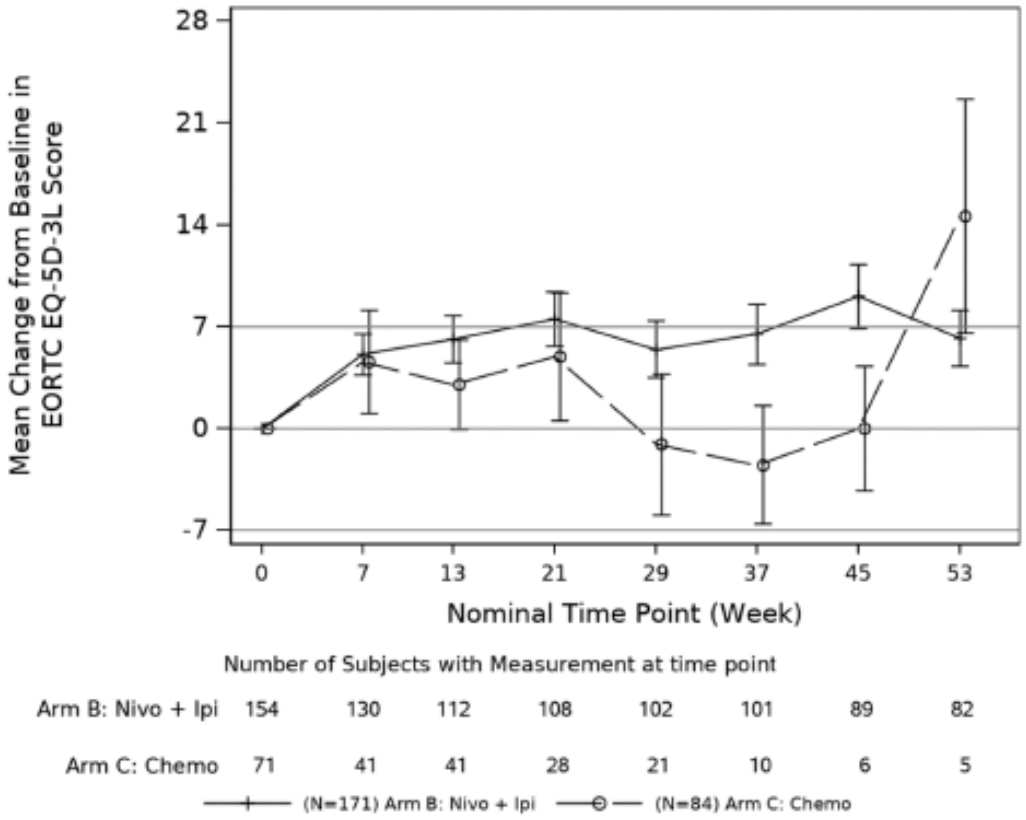
d） PRO

**図 2.7.6.1.3-4　EORTC QLQ-C30 Global Health Status のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）**




Increases from baseline indicate improvement and decreases from baseline indicate worsening for global health status.
Baseline is defined as the last available assessment on or prior to randomization.
Error bars represent 95% confidence intervals.
出典［5.3.5.1-1 Figure 11.2.1-1］

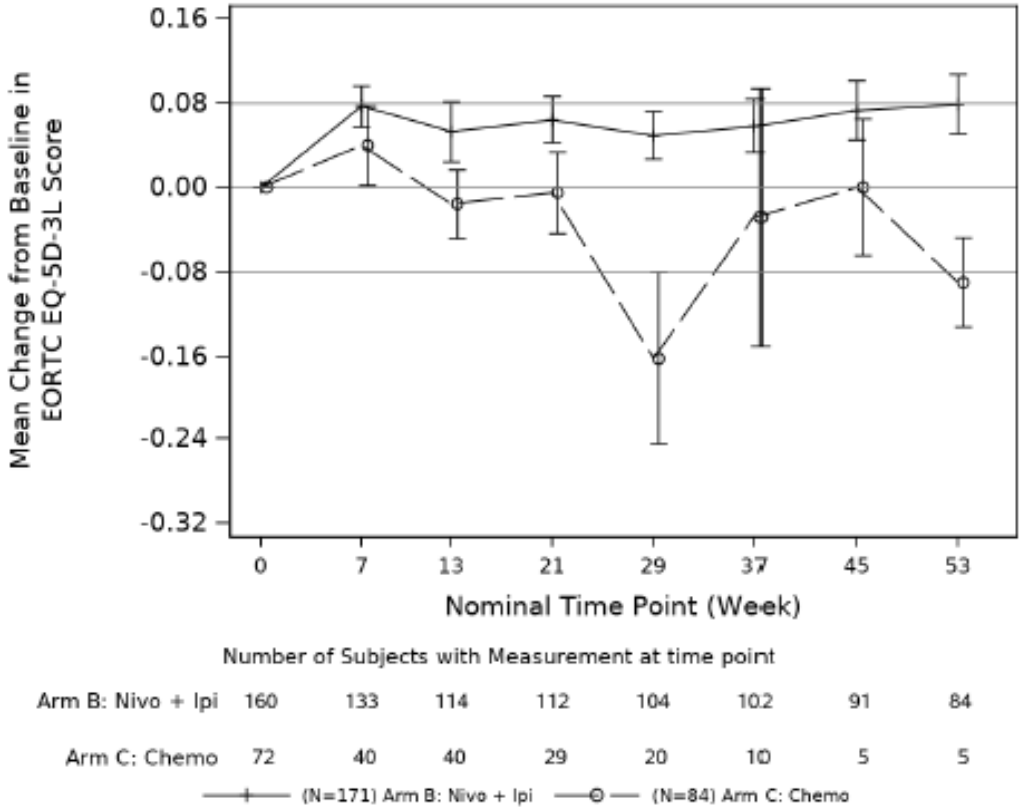
**図 2.7.6.1.3-5　EQ-5D-3L（VAS）のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）**




Increases indicate improvement.
Error bars represent 95% CI for the mean.
Horizontal reference indicates MID, considered a change of ≥ 7 points from baseline.

略号；MID：最小重要差　出典［5.3.5.1-1 Figure 11.2.3-1］

**図 2.7.6.1.3-6　EQ-5D-3L（UI スコア）のベースラインからの平均変化量の推移（87/8HW 試験）**




Increases indicate improvement.
Error bars represent 95% CI for the mean.
Horizontal reference indicates MID, considered a change of ≥ 0.08 points from baseline.

略号；MID：最小重要差　出典［5.3.5.1-1 Figure 11.2.3-2］

EORTC QLQ-C30 Global Health Score による PRO の評価では、Nivo + Ipi 群では治療開始後改善傾向が認められたが、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 群及び Chemo 群ともにベースラインからの改善の程度は臨床的に意味のある MID には達しなかった。

EORTC QLQ-CR29 による PRO の評価では、ベースラインからの変動において、Nivo + Ipi 群と Chemo 群との間で明らかな差異は認められなかった［5.3.5.1-1 Figure 14.7.1.2.2］。

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 VAS 及び UI スコアともに改善したが、その改善の程度は Nivo + Ipi 群でより大きかった。投与期間中の VAS 及び UI スコアのベースラインからの平均変化量は、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。

2） 部分集団における有効性

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 及びベースラインの PD-L1 発現状況（≥1%、<1%）が、主要評価項目である BICR 判定による PFS に及ぼす影響を検討し、その結果については［2.7.3.3.3.1］に記載した［図 2.7.3.3-7］。

### 2.7.6.1.4 安全性の結果

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. 26.1J に従い PT に読み替え、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）CTCAE ver. 5.0 を用いて判定した。有害事象の集計は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までに発現又は増悪した事象を対象とした。ただし、IMAE は、被験薬の投与開始から最終投与後 100 日までに発現又は増悪した事象を対象に集計した。

#### 2.7.6.1.4.1 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1.4-1 に示した。

**表 2.7.6.1.4-1 安全性の結果の要約（87/8HW 試験）**
解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | Nivo + Ipi 群<br>N = 200, n (%) | Chemo 群<br>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。

### 2.7.6.1.4.2 比較的よく見られる有害事象

87/8HW 試験において発現した全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5.1-1 及び表 2.7.6.5.1-2 に示した。

#### 1） 全有害事象

発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度については［2.7.4.2.1.2］に記載した。本項では［2.7.4.2.1.2］を補完する目的で、発現頻度は 10%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した副作用の PT 別発現状況など特筆すべき事項を以下に記載した。

##### （1） Nivo + Ipi 療法

Nivo + Ipi 群において有害事象及び副作用は各 98.5%（197/200 例）及び 80.0%（160/200 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において発現頻度は 10%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した副作用として、関節痛及び甲状腺機能亢進症が各 9.0%（18 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びリパーゼ増加が各 8.0%（16 例）、アミラーゼ増加が 6.5%（13 例）、悪心、食欲減退及び皮膚乾燥が各 5.0%（10 例）、下垂体炎が 4.5%（9 例）、注入に伴う反応が 3.5%（7 例）、血中ビリルビン増加及び口内乾燥が各 3.0%（6 例）、咳嗽、肝毒性、血中アルカリホスファターゼ増加、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹、貧血、便秘及び免疫性腸炎が各 2.5%（5 例）、筋肉痛、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、大腸炎、低ナトリウム血症、頭痛、粘膜の炎症、皮膚病変、浮動性めまい、腹痛及び嘔吐が各 2.0%（4 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、ざ瘡様皮膚炎、乾燥症、関節炎、呼吸困難、好中球減少症、甲状腺炎、紅斑、上腹部痛、脱毛症、低リン血症及び発熱が各 1.5%（3 例）、グルココルチコイド欠乏症、ドライアイ、過敏症、回転性めまい、肝細胞融解、筋炎、結膜炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中尿素増加、倦怠感、高トランスアミナーゼ血症、高血糖、自己免疫性肝炎、腫瘍疼痛、体重減少、直腸炎、低カルシウム血症、皮膚剥脱及び末梢性浮腫が各 1.0%（2 例）に認められた。

##### （2） Chemo

Chemo 群において有害事象及び副作用は各 97.7%（86/88 例）及び 94.3%（83/88 例）に発現した。Chemo 群において発現頻度は 10%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した副作用として、血小板減少症、高血圧及び錯感覚が各 9.1%（8 例）、神経毒性、発疹及び末梢性感覚ニューロパチーが各 8.0%（7 例）、血小板数減少、注入に伴う反応、鼻出血及び便秘が各 6.8%（6 例）、頭痛が 5.7%（5 例）、そう痒症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化不良、体重減少、粘膜の炎症、白血球数減少及び味覚不全が各 4.5%（4 例）、AST 増加、アミ

ラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、ざ瘡様皮膚炎、リパーゼ増加、蛋白尿、低カリウム血症及び腹痛が各 3.4%（3 例）、リンパ球減少症、リンパ球数減少、関節痛、倦怠感、口内乾燥、紅斑、高カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、背部痛、肺塞栓症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、皮膚色素過剰、非心臓性胸痛、末梢性浮腫及び嗜眠が各 2.3%（2 例）に認められた。

#### 2） Grade 3 以上の有害事象

発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象及び副作用については、［2.7.4.2.1.2］に記載した。本項では［2.7.4.2.1.2］を補完する目的で、発現頻度は 5%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した副作用の PT 別発現状況など特筆すべき事項を以下に記載した。

##### （1） Nivo + Ipi 療法

Nivo + Ipi 群において、Grade 3 以上の有害事象及び副作用は各 52.0%（104/200 例）及び 23.0%（46/200 例）に発現した。Nivo + Ipi 群において発現頻度は 5%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用として、副腎機能不全が 3.0%（6 例）、リパーゼ増加及び免疫性腸炎が各 2.5%（5 例）、下垂体炎が 2.0%（4 例）、ALT 増加が 1.5%（3 例）、アミラーゼ増加、下痢、肝細胞融解、甲状腺機能低下症、肺臓炎、発疹及び無力症が各 1.0%（2 例）に認められた。

##### （2） Chemo

Chemo 群において、Grade 3 以上の有害事象及び副作用は各 68.2%（60/88 例）及び 47.7%（42/88 例）に発現した。Chemo 群において発現頻度は 5%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した Grade 3 以上の副作用として、下痢及び高血圧が各 4.5%（4 例）、貧血が 3.4%（3 例）、悪心、発熱性好中球減少症及び嗜眠が各 2.3%（2 例）に認められた。

### 2.7.6.1.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

#### 1） 死亡の叙述

Nivo + Ipi 群及び Chemo 群において死亡した被験者の例数及び死亡理由の内訳については［2.7.4.2.1.3］に記載した。

データカットオフ時点（2023 年 10 月 12 日）までに死亡が確認された被験者の割合は、Nivo + Ipi 群及び Chemo 群で各 22.0%（44/200 例）及び 42.0%（37/88 例）であり、死亡理由は両群とも病勢進行が最も多かった（各 14.0%［28 例］及び 27.3%［24 例］）。死亡理由が

「Other（その他）」であった死亡例は Nivo＋Ipi 群及び Chemo 群で各 4.5%（9/200 例）及び 9.1%（8/88 例）で、いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の毒性に起因する死亡は、Nivo ＋ Ipi 群で 2 例（心筋炎［[redacted]］及び肺臓炎［[redacted]］が各 1 例）、Chemo 群で 1 例（心筋炎［[redacted]］）であった。なお、Chemo 群の死亡例（心筋炎）の経過について、当該被験者は Chemo 下で PD が確認された後にクロスオーバーコホートに組入れられ、Nivo を 2 回（各 240 mg）及び Ipi を 1 回（74 mg）の投与を受け、2 回目の Nivo 投与後 16 日に死亡に至っていた。当該死亡は、治験責任医師により Nivo＋Ipi 療法と関連ありと判断された。

Nivo ＋ Ipi 群おいて最終投与後 100 日以内に病勢進行以外の理由で死亡した被験者 10 例（[redacted]）及び上記の最終投与後 102 日に肺臓炎で死亡した被験者（[redacted]）の経過の詳細については［5.3.5.1-1 14.3.3 Safety Narratives］に記載している。

### 2） その他の重篤な有害事象の叙述

87/8HW 試験において治験薬最終投与後 30 日以内に発現した全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5.1-3 に、また全ての重篤な副作用を［表 2.7.4.2.1.4-3］に示した。発現頻度が 2%以上の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度については［2.7.4.2.1.4］に記載した。なお、Nivo ＋ Ipi 群の被験者に発現した重篤な有害事象の経過の詳細は［5.3.5.1-1 14.3.3 Safety Narratives］に記載している。

本項では［2.7.4.2.1.4］を補完する目的で、発現頻度は 2%未満であった重篤な副作用の PT 別発現状況など特筆すべき事項を以下に記載した。

#### （1） Nivo + Ipi 療法

Nivo ＋ Ipi 群において、重篤な有害事象及び副作用は各 45.5%（91/200 例）及び 19.0%（38/200 例）に発現した。Nivo＋Ipi 群において発現頻度は 2%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用として、下垂体炎及び肺臓炎が各 1.5%（3 例）、大腸炎が 1.0%（2 例）に認められた。

（2） Chemo

Chemo群において、重篤な有害事象及び副作用は、各51.1%（45/88例）及び19.3%（17/88例）に発現した。Chemo 群において発現頻度が 2%未満、すなわち 1 例でのみ発現した副作用については、［表 2.7.4.2.1.4-3］に示している。

### 3） 投与中止に至った有害事象

87/8HW試験において投与中止に至った全ての有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.5.1-4及び［表 2.7.4.2.1.5-3］に示した。

発現頻度が2%以上の投与中止に至った有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度については［2.7.4.2.1.5 1）］に記載した。

本項では［2.7.4.2.1.5 1）］を補完する目的で、発現頻度は 2%未満であった投与中止に至った副作用のPT別発現状況など特記すべき事項を以下に記載した。

（1） Nivo + Ipi 療法

Nivo＋Ipi群において、投与中止に至った有害事象及び副作用は各20.0%（40/200例）及び16.5%（33/200例）に発現した。Nivo + Ipi 群において発現頻度は2%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った副作用として、肺臓炎及び発疹が各 1.0%（2 例）に認められた。

（2） Chemo

Chemo 群において、投与中止に至った有害事象及び副作用は各 39.8%（35/88 例）及び31.8%（28/88 例）に発現した。なお、Chemo 群において発現頻度は 2%未満であった投与中止に至った副作用については［2.7.4.2.1.5 1）］に記載している。

### 4） 休薬又は減量に至った有害事象

休薬又は減量に至った全ての有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を各表2.7.6.5.1-5及び表2.7.6.5.1-6に示した。

発現頻度が5%以上の休薬又は減量に至った有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度については［2.7.4.2.1.5 2）］に記載した。本項では［2.7.4.2.1.5 2）］を補完する目的で、発現頻度は5%未満であった休薬又は減量に至った副作用のPT別発現状況など特筆すべき事項を以下に記載した。

### （1） Nivo + Ipi 併用療法

Nivo＋Ipi 群において、休薬に至った有害事象及び副作用はそれぞれ 49.0%（98/200 例）及び 28.0%（56/200 例）に発現した。発現頻度は 5%未満であったが 2 例以上の被験者で発現した休薬に至った副作用として、下痢が 4.0%（8 例）、AST 増加、ALT 増加及び副腎機能不全が各 3.0%（6 例）、甲状腺機能低下症が 2.5%（5 例）、大腸炎が 2.0%（4 例）、リパーゼ増加、下垂体炎、血中クレアチニン増加、甲状腺機能亢進症、肺臓炎、発疹及び免疫性腸炎各 1.5%（3 例）、肝細胞融解、関節痛及び疲労が各 1.0%（2 例）に認められた。

### （2） Chemo

Chemo 群において、休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は各 68.2%（60/88 例）及び 55.7%（49/88 例）に発現した。発現頻度は 5%未満であったが 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として、血小板数減少及び疲労が各 4.5%（4 例）、血小板減少症、口内炎及び末梢性ニューロパチーが各 3.4%（3 例）、錯感覚、食欲減退、粘膜の炎症、白血球数減少及び末梢性感覚ニューロパチーが各 2.3%（2 例）に認められた。

## 5） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象は、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臨床的に注目すべき有害事象であるため、Nivo + Ipi 群のみの記載とした。留意すべき有害事象の定義及びカテゴリー分類については［2.7.4.2.1.7］に記載した。

ほとんどの留意すべき有害事象は Grade2 以下でかつ Nivo + Ipi 療法と関連ありと判断されていたことから、留意すべき副作用についてのみカテゴリー別要約（発現した被験者数、発現時期、治療を要した被験者数など）並びにカテゴリー別の副作用（PT 別）の発現頻度を［2.7.4.2.1.7］に記載した。

留意すべき副作用のうち内分泌障害以外は、免疫調節剤（ほとんどが高用量全身性コルチコステロイド）の投与により回復しており、一部の内分泌障害の留意すべき副作用を除いてほとんどの留意すべき有害事象は管理可能であった。一部の内分泌障害の留意すべき有害事象については、ホルモン補充療法が継続して必要であったため、回復とは判断されなかった。

発現頻度が 20%以上の留意すべき副作用（全 Grade）のカテゴリーは、Nivo＋Ipi 群では皮膚障害（34.5%）、内分泌障害（33.5%）及び胃腸障害（23.0%）であった。

## 6） IMAE

Nivo + Ipi 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 のカテゴリー分類及び解析対象とした被験者につ

いては［2.7.4.2.1.8］参照）。なお、IMAE の集計期間は、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 100 日以内とした。各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（IMAE の定義）については表 2.7.6.5.1-7 に示した。

87/8HW 試験（1L の MSI-High を有する CRC 患者）の Nivo＋Ipi 群において最終投与後 100 日以内に認められた IMAE の要約を表 2.7.6.1.4-2 に示した。なお、本試験で認められた IMAE で Grade 5 に該当する事象はなかった。

**表 2.7.6.1.4-2　最終投与後 100 日以内に認められた IMAE の要約（87/8HW 試験、Nivo + Ipi 群：200 例）**

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

| IMAE カテゴリー | IMAE 発現 被験者数, n (%)<br>Any Grade<br>Grade 3 以上 | 発現時期（週）<br>中央値<br>（範囲） | 投与中止又は休薬に至った被験者数<br>投与中止, n (%)<br>休薬, n (%) | 治療を要した被験者数, n/N [a] (%)<br>免疫調節剤<br>高用量 CS [c] | 免疫調節剤投与期間（週）<br>中央値<br>（範囲） | 回復した被験者数 [b], n (%) | 回復までに要した期間（週）[b]<br>中央値 [d]<br>（範囲）[e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副腎機能不全 | 21 (10.5)<br>7 (3.5) | 15.00<br>(4.6 - 96.6) | 5 (2.5)<br>5 (2.5) | 20 (95.2)<br>7 (33.3) | 101.14<br>(0.4 - 195.9) | 8 (38.1) | NA<br>(0.4 - 196.1+) |
| 甲状腺機能低下症／甲状腺炎 | 34 (17.0)<br>3 (1.5) | 12.64<br>(5.3 - 102.4) | 0<br>6 (3.0) | 2 (5.9)<br>2 (5.9) | 38.21<br>(1.6 - 74.9) | 13 (38.2) | NA<br>(2.1 - 201.6+) |
| 糖尿病 | 2 (1.0)<br>0 | 15.36<br>(12.1 - 18.6) | 0<br>0 | 0<br>0 | - | 0 | NA<br>(44.0+ - 78.3+) |
| 甲状腺機能亢進症 | 18 (9.0)<br>0 | 6.14<br>(3.0 - 33.6) | 0<br>3 (1.5) | 1 (5.6)<br>0 | 112.29<br>(112.3 - 112.3) | 13 (72.2) | 6.29<br>(0.9+ - 195.9+) |
| 下垂体炎 | 10 (5.0)<br>5 (2.5) | 14.29<br>(8.0 - 32.0) | 1 (0.5)<br>3 (1.5) | 10 (100.0)<br>5 (50.0) | 119.21<br>(4.6 - 181.3) | 5 (50.0) | 86.29<br>(1.1 - 174.3+) |
| 下痢／大腸炎 | 13 (6.5)<br>9 (4.5) | 13.29<br>(0.9 - 77.0) | 8 (4.0)<br>6 (3.0) | 13 (100.0)<br>10 (76.9) | 6.71<br>(0.1 - 119.4) | 11 (84.6) | 8.29<br>(1.9 - 93.0+) |
| 肝炎 | 11 (5.5)<br>6 (3.0) | 12.00<br>(1.9 - 48.9) | 5 (2.5)<br>5 (2.5) | 11 (100.0)<br>10 (90.9) | 4.43<br>(0.4 - 96.6) | 10 (90.9) | 10.0<br>(0.9 - 98.3+) |
| 肺臓炎 | 4 (2.0)<br>3 (1.5) | 6.57<br>(5.3 - 27.9) | 2 (1.0)<br>0 | 4 (100.0)<br>4 (100.0) | 8.57<br>(4.9 - 68.6) | 2 (50.0) | 13.29<br>(5.9+ - 69.7+) |
| 腎炎／腎機能障害 | 2 (1.0)<br>1 (0.5) | 11.36<br>(2.6 - 20.1) | 2 (1.0)<br>0 | 2 (100.0)<br>2 (100.0) | 8.21<br>(1.1 - 15.3) | 2 (100.0) | 6.71<br>(1.1 - 12.3) |
| 発疹 | 11 (5.5)<br>3 (1.5) | 4.86<br>(0.3 - 43.0) | 2 (1.0)<br>5 (2.5) | 11 (100.0)<br>4 (36.4) | 36.00<br>(0.7 - 141.1) | 8 (72.7) | 16.14<br>(0.7 - 143.9+) |
| 過敏症／注入反応 | 0<br>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 26.1/26.1J、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又は死亡又は 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。

出典［5.3.5.1-1 Table 8.6.2-1 改変］

Nivo + Ipi 群において最終投与後 100 日以内に認められた内分泌障害以外の IMAE は、Grade 3 以上が全 Grade の半数以上を占めたが（発疹を除く）、Grade 3 以上の発現頻度は4.5%以下であった。また、内分泌障害の IMAE では Grade 1-2 が全 Grade の半数を超えていた（下垂体炎［Grade 3~4 が 2.5%で、全 Grade が 5.0%］を除く）。

Grade を問わない IMAE の発現頻度が 10%超であった IMAE カテゴリーは、甲状腺機能低下症／甲状腺炎（17.0%）及び副腎機能不全（10.5%）であった。

認められた IMAE について、全ての事象は確立された治療アルゴリズムを用いて管理可能であり、ほとんどの事象は免疫調節剤（ほとんどが全身性コルチコステロイド）の処置により回復した。一部の内分泌障害の IMAE は、ホルモン補充療法が継続され、未回復であった。

### 7） その他の留意すべき有害事象（OESI）

OESI のカテゴリー並びに 87/8HW 試験において Nivo + Ipi 群で発現した OESI については［2.7.4.2.1.9］に記載した。

### 2.7.6.1.4.4 その他の安全性に関する検査項目

肝機能検査、甲状腺機能検査等を含む臨床検査値の評価に関する結果については［2.7.4.3］に記載した。

### 2.7.6.1.4.5 部分集団における安全性

年齢、人種、性別及び地域（内因性要因・外因性要因）を層別化因子とした有害事象の発現状況のサブグループ解析の結果については［2.7.4.5.1］に記載した。

また、本試験において、Chemo 群からクロスオーバーコホートに組入れられ、Nivo + Ipi 療法を受けた CRC 患者（45 例）における、クロスオーバーコホートでの Nivo + Ipi 療法の安全性を表 2.7.6.1.4-3 にまとめた。

クロスオーバーコホートにおける Nivo + Ipi 療法の安全性は、1L における Nivo + Ipi 療法の安全性に概ね一致していた。

**表 2.7.6.1.4-3　クロスオーバーコホートにおける Nivo + Ipi 療法の安全性（87/8HW 試験）**

| | Arm C: Chemo N = 45 | | |
|---|---|---|---|
| Safety Parameter | Any Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| ALL-CAUSALITY SAES (1) | 24 ( 53.3) | 19 ( 42.2) | 3 ( 6.7) |
| DRUG-RELATED SAES (1) | 13 ( 28.9) | 9 ( 20.0) | 1 ( 2.2) |
| ALL-CAUSALITY AES LEADING TO DC (1) | 12 ( 26.7) | 8 ( 17.8) | 0 |
| DRUG-RELATED AES LEADING TO DC (1) | 11 ( 24.4) | 7 ( 15.6) | 0 |
| ALL-CAUSALITY AES (1) | 44 ( 97.8) | 24 ( 53.3) | 3 ( 6.7) |
| DRUG-RELATED AES (1) | 35 ( 77.8) | 10 ( 22.2) | 1 ( 2.2) |
| >=15% DRUG-RELATED AES (1) | | | |
| Pruritus | 9 ( 20.0) | 0 | 0 |
| ALL-CAUSALITY SELECT AES BY CATEGORY (1) | | | |
| ENDOCRINE ADVERSE EVENT | 12 ( 26.7) | 3 ( 6.7) | 0 |
| GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT | 12 ( 26.7) | 3 ( 6.7) | 0 |
| HEPATIC ADVERSE EVENT | 5 ( 11.1) | 3 ( 6.7) | 0 |
| PULMONARY ADVERSE EVENT | 0 | 0 | 0 |
| RENAL ADVERSE EVENT | 8 ( 17.8) | 0 | 0 |
| SKIN ADVERSE EVENT | 17 ( 37.8) | 0 | 0 |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION | 2 ( 4.4) | 1 ( 2.2) | 0 |
| DRUG-RELATED SELECT AES BY CATEGORY (1) | | | |
| ENDOCRINE ADVERSE EVENT | 11 ( 24.4) | 3 ( 6.7) | 0 |
| GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT | 7 ( 15.6) | 3 ( 6.7) | 0 |
| HEPATIC ADVERSE EVENT | 4 ( 8.9) | 3 ( 6.7) | 0 |
| PULMONARY ADVERSE EVENT | 0 | 0 | 0 |
| RENAL ADVERSE EVENT | 4 ( 8.9) | 0 | 0 |
| SKIN ADVERSE EVENT | 14 ( 31.1) | 0 | 0 |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION | 2 ( 4.4) | 1 ( 2.2) | 0 |
| ALL-CAUSALITY NON-ENDOCRINE IMAES WITHIN 100D OF LAST DOSE TREATED WITH IMM BY CATEGORY (2) | | | |
| DIARRHEA/COLITIS | 4 ( 8.9) | 2 ( 4.4) | 0 |
| HEPATITIS | 2 ( 4.4) | 2 ( 4.4) | 0 |
| PNEUMONITIS | 0 | 0 | 0 |
| NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION | 2 ( 4.4) | 1 ( 2.2) | 0 |
| RASH | 3 ( 6.7) | 0 | 0 |
| HYPERSENSITIVITY | 1 ( 2.2) | 1 ( 2.2) | 0 |
| ALL-CAUSALITY ENDOCRINE IMAES WITHIN 100D OF LAST DOSE BY CATEGORY (2) | | | |
| ADRENAL INSUFFICIENCY | 3 ( 6.7) | 1 ( 2.2) | 0 |
| HYPOPHYSITIS | 3 ( 6.7) | 1 ( 2.2) | 0 |
| HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS | 5 ( 11.1) | 0 | 0 |
| DIABETES MELLITUS | 1 ( 2.2) | 0 | 0 |
| HYPERTHYROIDISM | 3 ( 6.7) | 0 | 0 |

Clinical Data Cut-off Date: 12-Oct-2023.
MedDRA Version: 26.1; CTC Version: 5.0
(1) Includes events reported between first crossover dose and 30 days after last dose of crossover therapy. The 3 Grade 5 all causality AEs were acute coronary syndrome, acute myocarditis, and sudden death. The drug-related Grade 5 SAE was acute myocarditis.
(2) Includes events reported between first crossover dose and 100 days after last dose of crossover therapy. 2 subjects in the chemo arm had OESIs (1 with myocarditis, 1 with pancreatitis) while receiving Crossover treatment (nivo+ipi)
出典［5.3.5.1-1 Table 8.9-1］

### 2.7.6.1.4.6　その他の検査項目

#### 1）　免疫原性

#### （1）　免疫原性が有効性に及ぼす影響

［2.7.2.4.1.4 2）］に記載した。

### （2） 免疫原性が安全性に及ぼす影響

［2.7.2.4.1.4 1）］に記載した。

### 2） Quality of life（QOL）に及ぼす影響

2.7.6.1.3 1）（3）d） PRO に記載した。

## 2.7.6.1.5 結論

事前に規定した統計解析計画に基づき、本中間解析で主要評価項目の一つである中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における BICR 判定による PFS について Nivo + Ipi 群と Chemo 群とを比較検討した結果、Nivo + Ipi 療法が Chemo に比較して統計学的に有意な改善を示した。副次評価項目である中央検査で MSI-High を有することが確認された 1L の CRC 患者における医師判定による PFS、及び中央検査機関における検査別（PCR 法による MSI-High 及び IHC 法による dMMR）による BICR 判定による PFS から、主要評価項目である BICR 判定による PFS の Nivo + Ipi 群のベネフィットの頑健性が裏付けられた。また、無作為化された全ての被験者における BICR 判定による PFS の結果も、上記結果に一致していた。

安全性について、MSI-High を有する 1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルは管理可能であり、これまでの Nivo + Ipi 療法で確立された安全性プロファイルと一致しており、認められた臨床効果を考慮して許容可能であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

### 2.7.6.2 A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer (CheckMate 142: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 142)（参考資料）

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、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（142 試験）のコホート 3 の試験方法の概要を 2.7.6.2.1 にまとめた。

#### 2.7.6.2.1 試験方法の概略

**表 2.7.6.2.1-1 試験方法の概略（142 試験コホート 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書標題 | A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations, in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer (**CheckMate 142**: **CHECK**point pathway and nivolu**MAb** clinical **T**rial **E**valuation **142**) |
| 治験実施計画書番号 | CA209142 |
| 治験実施医療機関 | 海外 6 カ国（米国、オーストラリア、ベルギー、アイルランド、イタリア、スペイン）／18 施設 |
| 公表文献 | Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022;40:161-70. |
| 治験期間 | 試験開始日：2014 年 3 月 12 日<br>（本コホートの最初の被験者の最初の来院は、2016 年 12 月 ■ 日）<br>データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日<br>データベースロック日： 2020 年 10 月 22 日 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 目的 | 主要目的<br>MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の医師判定に基づく奏効率（ORR）を評価する。<br>副次目的<br>✓ MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の BICR 判定に基づく ORR を評価する。<br>✓ MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の病態制御率（DCR）を評価する。<br>探索的目的<br>✓ MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の安全性及び忍容性を評価する。<br>✓ MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の PFS 及び OS を評価する、など。 |
| 試験デザイン | 単群、多施設共同、非盲検非対照試験 |
| 治験方法 | MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC 患者を対象に、Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を評価した。本試験は、スクリーニング期、治療期及び追跡調査期から構成された。（図 2.7.6.2.1-1）適格性基準の確認後、登録された被験者に Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で、PD、毒性の発現、同意撤回、最大の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任（分担）医師が判断するまで、又はその他の理由により治験治療を中止するまで投与を継続した。なお、投与量の変更は許容しなかった。また、被験薬の投与を受けた被験者は、治験責任（分担）医師が一度目の PD と判定した場合であっても、臨床的ベネフィットが期待され、かつ治験治療に対する |

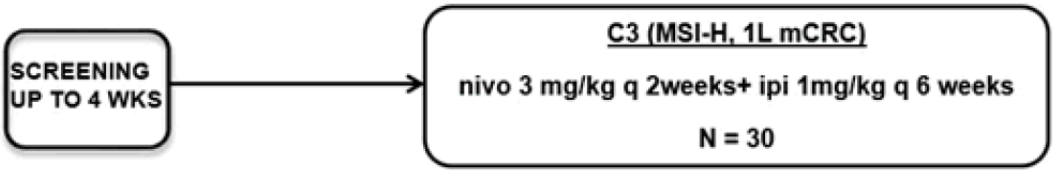
2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 忍容性があり、ECOG PS が安定していると判断された場合は、治験治療の継続を許容した。<br>抗腫瘍効果の評価のため、胸部、腹部、骨盤及びその他全ての既知又は疾患が疑われる病変部位の CT/MRI を実施した。抗腫瘍効果については、治験責任（分担）医師が RECIST v1.1 を用いて、被験薬の初回投与日を起点として最初の 24 週間は 6 週間間隔（±1 週間）で、それ以降は 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 12 週間間隔（±1 週間）で評価した。 |
| 被験者数 | 約 30 例（計画時）<br>45 例（解析時） |
| 対象 | 前治療歴がない治癒切除不能な進行・再発の CRC が組織学的に確認され、施設検査で MSI-High を有することが確認された 18 歳以上の男女 |
| 主な選択基準 | 1）化学療法及び／又はがん分子標的薬による前治療歴がなく、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<br>2）施設検査で MSI-High を有することが確認されている<br>3）RECIST v1.1 に基づく診断により測定可能病変を有する<br>4）ECOG PS が 0 又は 1 である<br>5）十分な腫瘍組織が利用可能（PD-L1 の発現解析等のため）である |
| 主な除外基準 | 1）症状を伴う脳転移又は軟膜・髄膜転移が認められる患者<br>2）重篤又はコントロール不良の疾患のうち、治験への参加又は被験薬の投与によって危険性が増す、本治験実施計画書に規定されている治療を受ける能力を損なう、あるいは本治験の結果の解釈を妨げる可能性がある疾患を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者<br>3）活動性の自己免疫疾患が確認された、又は疑いのある患者。ただし、尋常性白斑、I型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない乾癬又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する場合は組入れを許容する。<br>4）被験薬投与前 14 日以内に全身性の副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の治療が必要な患者<br>5）過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者。ただし、限局性の治癒可能な悪性腫瘍で明らかに治癒した腫瘍は許容する。<br>6）抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、又は特異的に T 細胞共刺激経路又は免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体や薬剤による治療歴を有する患者<br>7）理学的検査値及び臨床検査値が予め規定した基準を満たさない患者<br>8）被験薬の成分に対するアレルギーの既往を有する患者<br>9）モノクローナル抗体のいずれかに対する重度の過敏症反応の既往を有する患者 |
| 被験薬の用量、投与方法及び治療期間 | Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg をそれぞれ Q2W 及び Q6W で静脈内投与した。なお、投与量の変更は許容しなかった。<br>投与期間については、RECIST v1.1 による PD と判定されるまで、許容できない毒性が発現するまで、同意撤回、最大の臨床的ベネフィットが得られたと治験責任（分担）医師が判断するまで、又は治験実施計画書で規定する中止基準に該当するまで継続した。 |
| 併用療法及びその他の制限 | 治験期間中は、以下の治療法を禁止した。<br>1）免疫抑制剤。ただし、副作用に対する治療のための使用は許容した。<br>2）全身性副腎皮質ホルモン（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）。ただし、局所、眼、関節内、鼻腔内及び吸入での使用、予防あるいは自己免疫疾患以外の疾患の治療のための短期的（3 週間未満）使用、及び副作用に対する治療のための使用は許容した。また、副腎皮質ホルモン補充療法の場合は 10 mg/日を超えるプレドニゾンの使用を許容した。<br>3）抗悪性腫瘍剤（化学療法、ホルモン療法、免疫療法、広範な放射線療法又はがんに対する標準薬若しくは治験薬）との併用 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>残存病変を認める被験者に対し、肉眼的残存腫瘍がない状態とすることを目指して孤立性病変を切除することを許容した。ただし、病変の外科切除術は 24 週目の腫瘍評価の終了後に限り実施できることとした。</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性の評価項目<br>1）主要評価項目：ORR（医師判定）（最良総合効果［BOR］及び奏効期間［DOR］［いずれも医師判定］を含む）<br>2）副次評価項目：ORR 及び DOR（いずれも BICR 判定）、DCR（医師判定及び BICR 判定）<br>3）探索的評価項目：PFS（医師判定及び BICR 判定）、OS<br>安全性及びその他の評価項目<br>1）探索的評価項目：安全性及び忍容性の解析（有害事象、重篤な有害事象、死亡の発現率、臨床検査、免疫原性など）<br>2）その他の評価項目：PRO（EORTC QLQ-C30、EQ-5D など）の解析</td></tr>
<tr><td>統計的手法</td><td>被験者数の設定：<br>被験者数の設定は検出力を考慮したものではなく、ORR の推定精度に基づいて設定した。治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する 1L において、化学療法による ORR は医師判定による評価では 49%、BICR 判定による評価では 38%であったと報告されている [1)]。この報告を基に、Nivo + Ipi 療法により ORR が 45%~65%の範囲となる結果が得られれば臨床的意義があると考え、30 例の被験者数を評価に用いた場合の ORR の 95% CI を Clopper-Pearson 法を用いて推定した（表 2.7.6.2.1-1）。その結果、ORR が 45%~65%となるときの Clopper-Pearson 法による ORR の 95% CI の下限が 28.3% (0.2834) ～43.9% (0.4386) と推定されたことから考えても、一定の有効性があると考えた。142 試験コホート 3 の開始時は、中央検査で MSI-High が確認された被験者を 30 例以上確保する必要があると考えられたため、登録被験者数を 45 例まで増加させた。一方、142 試験コホート 3 の実施期間中に、規制当局から、被験者の MSI-High の状態は施設検査の結果で十分であるとのフィードバックを得た。そのため、登録され被験薬を投与された全ての被験者を解析対象とした。<br><br>表 2.7.6.2.1-1　各奏効例数に対する奏効割合及び Clopper-Pearson 法による奏効割合の 95%CI<br><table><tr><th>Sample size</th><th>Number of responses</th><th>Response rate</th><th>Confidence interval</th></tr><tr><td>30</td><td>13</td><td>0.43333</td><td>(0.2546, 0.6257)</td></tr><tr><td>30</td><td>14</td><td>0.46667</td><td>(0.2834, 0.6567)</td></tr><tr><td>30</td><td>15</td><td>0.50000</td><td>(0.3130, 0.6870)</td></tr><tr><td>30</td><td>16</td><td>0.53333</td><td>(0.3433, 0.7166)</td></tr><tr><td>30</td><td>17</td><td>0.56667</td><td>(0.3743, 0.7454)</td></tr><tr><td>30</td><td>18</td><td>0.60000</td><td>(0.4060, 0.7734)</td></tr><tr><td>30</td><td>19</td><td>0.63333</td><td>(0.4386, 0.8007)</td></tr><tr><td>30</td><td>20</td><td>0.66667</td><td>(0.4719, 0.8271)</td></tr></table><br>有効性に関する統計解析方法：<br>主要評価項目及び副次評価項目である ORR は、割合及び Clopper-Pearson 法を用いてその両側 95% CI を推定した。ORR は更に DOR および完全奏効（CR）率で特徴付けした。DOR 中央値は KM 積・極限法を用いて推定するとともに両対数変換によりその両側 95% CI を推定した。CR 率については、割合及び Clopper-Pearson 法を用いてその両側 95% CI を推定した。探索的評価項目である PFS 及び OS については、中央値を KM 積・極限法を用いて推定するとともに対数変換によりその両側 95% CI を推定した。無増悪生存率及び全生存率の時点ごとの解析は KM 推定法により推定し、その両側 95% CI も推定した。<br>安全性に関する統計解析方法：<br>有害事象は最悪の NCI CTCAE Grade version 4.0 を用いて要約した。被験者は（1）PT のレベルで 1 回、（2）SOC のレベルで 1 回、（3）SOC 又は PT に関</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 係なく最悪の CTCAE Grade の「総被験者数」の欄で 1 回のみカウントした。<br>死亡は度数分布を用いて要約した。 |

**図 2.7.6.2.1-1　試験デザインの概略（142 試験コホート 3）**




略号；1L：一次治療、C3：142 試験コホート 3、ipi：Ipi、mCRC：治癒切除不能な進行・再発の CRC、MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性、nivo：Nivo、qX weeks：X 週間間隔、wks：週間

### 2.7.6.2.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

142 試験コホート 3 に登録された被験者の内訳（治療期を終了した被験者数とその理由、及び治験中止となった被験者数）については［表 2.7.3.3-3］に要約した［2.7.3.3.1.1 2）］。

#### 2）　解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

被験薬への曝露、人口統計学的変数及び他の基準値の特性並びに有害事象及び臨床検査値に関する解析対象集団は、登録された被験者のうち、被験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団（All Treated Subjects）とした。

治験参加への同意を取得し、登録された全被験者 59 例のうち、被験薬が 1 回以上投与された 45 例を解析対象集団として採用した。また、被験薬が 1 回以上投与された 45 例のうち、ベースライン及び治験期間中の 1 回以上、医師及び BICR による評価可能な腫瘍測定を受けた被験者数はそれぞれ 43 例及び 42 例であった。

**表 2.7.6.2.2-1　解析対象集団（142 試験コホート 3）**

| Population | Total N |
|---|---|
| **All Enrolled Subjects:** All subjects who signed an informed consent form and were registered into the IVRS. | 59 |
| **All Treated Subject**: All subjects who received at least one dose of study medication. This is the primary population for safety and efficacy analysis. | 45 |
| **All BICR-Response Evaluable Subjects:** All treated subjects who have baseline and at least one on-study evaluable tumor measurement per BICR. | 42 |
| **All Investigator Response Evaluable Subjects:** All treated subjects who have baseline and at least one on-study evaluable tumor measurement per investigator. | 43 |
| **All Immunogenicity Subjects:** All treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline assessment for ADA. | 40 nivolumab-treated subjects;<br>39 ipilimumab-treated subjects |
| **All PD-L1 Evaluable Subjects:** All treated subjects with quantifiable baseline PD-L1 expression. | 38 |
| **All Biomarker Subjects:** All treated subjects with available biomarker data. | 23 subjects with carcinoembryonic antigen measurements |
| **All Outcomes Research Subjects:** All treated subjects who have an assessment at baseline (Visit 1 assessment prior to administration of drug) and at least 1 subsequent assessment (for EORTC-QLQ-C30 and EQ-5D separately). | 44 (EORTC-QLQ-C30)<br>44 (EQ-5D) |

出典［5.3.5.2-1 Table 5.2-1］

### 3）　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

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については、［表 2.7.3.3-7］に要約した［2.7.3.3.1.2 2）］。

### 4）　全般的な曝露状況

被験薬の曝露及び投与状況については、［表 2.7.4.1.2-3］に要約した［2.7.4.1.2 2）］。

### 5）　治験治療を終了した被験者

治験治療を終了した被験者の内訳を［表 2.7.3.3-3］に示した［2.7.3.3.1.1 2）］。解析対象集団（45 例）中 43 例（95.6%）の被験者が治験治療を終了し、そのうち 17 例（37.8%）は治験治療による最大のベネフィットが得られたと治験責任（分担）医師が判断したためであった。その他の終了理由は、PD 8 例（17.8%）、被験薬の毒性 7 例（15.6%）、被験薬との因果関係が否定された毒性 6 例（13.3%）、被験者からの申し出 4 例（8.9%）及び追跡不能 1 例（2.2%）であった。

### 6）　投与中断又は休薬を要した被験者

ほとんどの被験者は、投与の中断又は投与速度の低下なしに被験薬の投与を受けた。

Nivo 及び Ipi の静脈内投与を中断した被験者は、それぞれ 4 例（8.9%）及び 1 例（2.2%）であり、いずれも 1 回のみであった。投与を中断した理由のほとんどは過敏症反応であった。

Nivo 及び Ipi を 1 回以上休薬した被験者は、それぞれ 32 例（71.1%）及び 29 例（64.4%）に認められ、4 回以上の休薬が報告された被験者はそれぞれ 15 例（33.3%）及び 14 例（31.1%）であった。Nivo 及び Ipi の全休薬回数に対して有害事象がその理由であった割合は、それぞれ 50.8%（62/122 件）及び 18.4%（19/103 件）であった。（［5.3.5.2-1 Table 6.3-1］参照）

### 2.7.6.2.3 有効性の結果

#### 1） 有効性の要約

142 試験コホート 3 における有効性の結果の要約を表 2.7.6.2.3-1 に示した。

**表 2.7.6.2.3-1 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／奏効例数 (%) | 4/32 (12.5%) | 5/28 (17.9%) |
| 中央値[d], 月 [95% CI] | N.R. [N.A., N.A.] | N.R. [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%) |
| 奏効継続例数[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] | N.R. [33.9, N.A.] | N.R. [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] | N.R. [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 週間以上）、[c]：RECIST v1.1 基準、[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した。それ以外の場合、許容期間は 14 週間とした。
略号；BICR：盲検下独立中央審査、CI：信頼区間、 CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、N.A.：該当なし、N.R.：未達、ORR：奏効率、DCR：病態制御率、BOR：最良総合効果、TTR：奏効に至るまでの期間、DOR：奏効期間、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間
出典［5.3.5.2-1 Synopsis Table 3］

### 2） 主要評価項目

主要評価項目である医師判定による ORR、ORR に付随する BOR、奏効が認められた被験者の DOR 及び時点ごとの奏効の持続性並びに医師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 については、表 2.7.6.2.3-1 並びに［図 2.7.3.3-3］に示した［2.7.3.3.2.2 1）］。

### 3） 副次評価項目

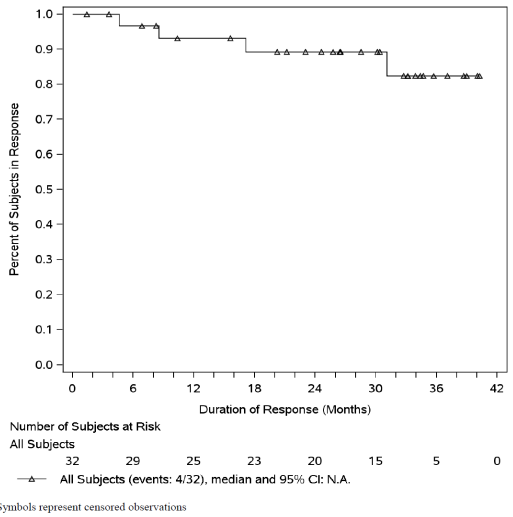
副次評価項目である BICR 判定による ORR、BOR、奏効が認められた被験者の DOR 及び時点ごとの奏効の持続性、DCR（医師判定及び BICR 判定）並びに BICR 判定による標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率の Waterfall plot については、表 2.7.6.2.3-1 並びに［図 2.7.3.3-4］に示した［2.7.3.3.2.2 2）］。

### 4） 探索的評価項目

医師判定及び BICR 判定による TTR、 PFS 並びに OS については表 2.7.6.2.3-1 に、更に医師判定及び BIRC 判定による腫瘍の経時的変化（Spider plot）を［図 2.7.3.3-5］及び［図 2.7.3.3-6］に示した［2.7.3.3.2.2 4）］。また、医師判定により奏効が認められた被験者の DOR の KM 曲線及び医師判定による PFS の KM 曲線を図 2.7.6.2.3-1 に、また OS の KM 曲線を図 2.7.6.2.3-2 に示した。

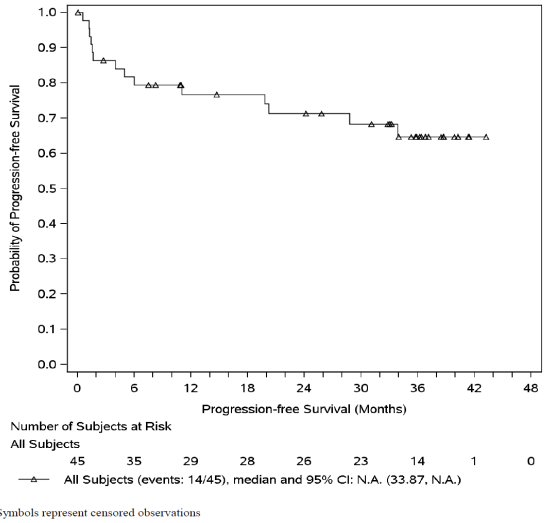
**図 2.7.6.2.3-1　医師判定による奏効が認められた被験者の DOR の KM 曲線（A）及び医師判定による PFS の KM 曲線（B）（142 試験コホート 3）**

（A）DOR



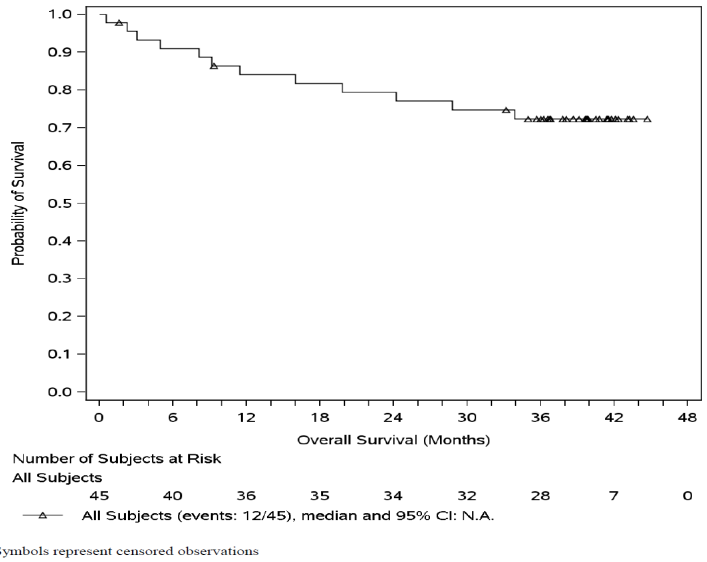

出典［5.3.5.2-1 Figure 7.3.1-1］

（B）PFS




出典［5.3.5.2-1 Figure 7.5.1-1］

**図 2.7.6.2.3-2　OS の KM 曲線（142 試験コホート 3）**




出典［5.3.5.2-1 Figure 7.6-1］

5）　医師判定及び BICR 判定による ORR の一致率

医師判定及び BICR 判定による BOR の一致率については、［表 2.7.3.3-10］に示した［2.7.3.3.2.2 3）］。

6）　部分集団における結果の比較

人口統計学的変数（年齢、地域など）及び患者背景（主要な腫瘍発現部位、全身抗がん剤による前治療レジメン数など）並びに PD-L1 の発現状況（カットオフ値：1%及び 5%）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。また、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。それらの結果については［2.7.3.3.3.2］に記載した。

#### 2.7.6.2.4 安全性の結果

有害事象名は、MedDRA ver. 23.0/23.0J に従い PT に読み替え、SOC による分類を行った。有害事象の Grade は NCI CTCAE ver. 4.0 を用いて判定した。有害事象の集計は、投与開始から最終投与後 30 日までに発現又は増悪した事象を対象とした。ただし、IMAE の集計は、被験薬の投与開始から最終投与後 100 日までの有害事象を対象に集計した。

#### 2.7.6.2.4.1 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.2.4.1-1 に示した。

**表 2.7.6.2.4.1-1 安全性の結果の要約（142 試験コホート 3）**
解析対象集団：All Treated Subjects

| | 全被験者<br>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） |
| 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 | 12（26.7） |
| 死亡に至った有害事象 | 4 （8.9） |
| 死亡に至った副作用 | 1 （2.2） |

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。

### 2.7.6.2.4.2 比較的よく見られる有害事象

142 試験コホート 3 で発現した全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5.2-1 及び表 2.7.6.5.2-2 に示した。

#### 1） 全有害事象

142 試験コホート 3 において、有害事象及び副作用はそれぞれ 100.0%（45 例）及び 80.0%（36 例）に発現した。発現頻度が 10%以上の有害事象及び副作用については［2.7.4.2.1.2 2）］に記載した。次項では Nivo と Ipi の併用投与時に注意すべき有害事象として、発現頻度は 10%未満であっても Grade 3 以上であった有害事象及び副作用を次項に記載した。

#### 2） Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象及び副作用は、それぞれ 53.3%（24 例）及び 20.0%（9 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、頻度が高い順に、貧血 8.9%（4 例）、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 6.7%（3 例）並びに無力症、疲労、大腸炎、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、敗血症及び高血圧各 4.4%（2 例）であった。Grade 3 以上の副作用は、頻度が高い順に、大腸炎 4.4%（2 例）並びに無力症、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、胃腸炎、低リン酸血症、肺臓炎、呼吸不全、甲状腺機能低下症、副腎機能不全及びうっ血性心筋症各 2.2%（1 例）であった。

### 2.7.6.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述

被験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象を表 2.7.6.2.4.3-1 に示した。

**表 2.7.6.2.4.3-1　被験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象（142 試験コホート 3）**

**解析対象集団：All Treated Subjects**

| 被験者識別コード | 投与群 | 死亡理由 | 死亡理由詳細 | 死亡に至った有害事象（PT） |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | Nivo + Ipi | STUDY DRUG TOXICITY | RESPIRATORY INSUFICIENCY OF UNKNOWN ETIOLOGY | 呼吸不全,<br>敗血症性ショック |
| [redacted] | Nivo + Ipi | OTHER | HYPERPROGRESSION-MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION | 悪性新生物進行 |
| [redacted] | Nivo + Ipi | OTHER | COMPLICATIONS OF ANKLE FRACTURE | 足関節部骨折 |

MedDRA version 23.0/23.0J、NCI CTCAE version 4.0

### 1） 死亡の叙述

死亡例数及び死亡理由の内訳については［2.7.4.2.1.3 2）］に記載した。本項では被験薬の副作用（呼吸不全、敗血症性ショック）により死亡した 1 例の死亡に至るまでの経緯の詳細を叙述した。

被験者識別コード：［[redacted]］

被験者はステージⅣの結腸・直腸がんに罹患した 5[redacted] 歳の女性であり、ベースラインでは腹膜に腫瘍が認められた。

Nivo（10 回目）と Ipi（4 回目）の併用投与後 11 日の Day 138 に被験者は筋肉痛、筋力低下及び嘔吐を訴え緊急外来を受診後、Grade 4 の低ナトリウム血症（被験薬との因果関係なし）のため入院となった。被験者は静脈内輸液を受け、腹痛、発熱、その他の症状は消失し、退院した。翌日（Day 139）、低血圧（80/40 mmHg）と発熱が発現した。血液、便及び尿培養の結果は陰性であり、アセトアミノフェンが投与された。本事象のため、Nivo 及び Ipi の投与は延期された。その後 Day 144 に発汗、体液量増加及び動脈性低血圧を伴う Grade 4 の敗血症性ショック（被験薬との因果関係なし）を呈し、ICU に搬送された。動脈カテーテルと経鼻胃管を留置し、末梢ノルアドレナリン灌流、重炭酸塩、コロイドによる水分過負荷が開始された。また、コルチコステロイド、メトロニダゾール及びバンコマイシンも投与された。その 3 日後（Day 147）、気管挿管を伴う人工換気を必要とする Grade 4 の呼吸不全（治験薬との因果関係あり）が発現した。胸部腹部肺 CT、胸部 X 線検査及び診断的胸腔穿刺と線維気管支鏡検査後の胸水及び鼻滲出液培養からの微生物学的検査結果は全て陰性であった。被験者はコルチコステロイド、フロセミド、アルブミン、ミダゾラム、モルヒネ及びトリメトプリム／スルファメトキサゾールによる治療を受けた。Day 150 に、低ナトリウム血症は回復した。同日、ニューモシスチス症と診断された。臨床状況から抜管可能と判断され、当初は経鼻的高流量酸素により状態を維持していたが、進行性呼吸不全が発現したため、二相式気道陽圧換気による人口換気が開始された。パラメータを調節し、治療が最適化されたが、患者は反応せず、モルヒネの投与にもかかわらず、重度の呼吸不全、低酸素血症、激越及び不快感並びに疼痛耐性不良が継続した。Day 151 に呼吸不全及び敗血症性ショックのため治験治療は中止となり、同日、被験者は呼吸不全により死亡した。

### 2） その他の重篤な有害事象及びその叙述

被験薬最終投与後 30 日以内に発現した全ての重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度については表 2.7.6.5.2-3 及び［表 2.7.4.2.1.4-5］に示した。重篤な副作用が発現した全

ての被験者の一覧及びその詳細な経緯については、［5.3.5.2-1 Table S.600 Safety Narratives］に記載している。

### 3） その他の重要な有害事象

#### （1） 投与中止に至った有害事象

被験薬の投与を受けた被験者に発現した投与中止に至った全ての有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度については［表2.7.4.2.1.5-5］に示した。

#### （2） 休薬又は減量に至った有害事象

被験薬の投与を受けた被験者に発現した休薬に至った全ての有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.5.2-4及び表2.7.6.5.2-5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。

#### （3） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象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など）、並びにカテゴリー別の各事象（PT）の発現頻度、Grade、処置及び転帰等の詳細な内容については［2.7.4.2.1.7］に記載した。

#### （4） IMAE

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 のカテゴリー分類及び解析対象とした被験者については［2.7.4.2.1.8］参照）。なお、IMAE の集計期間は、被験薬の投与開始から最終投与後100日以内とした。各カテゴリーに分類したIMAEの定義については表2.7.6.5.2-6に示した。IMAEの要約については［2.7.4.2.1.8 2）］に記載した。

#### （5） OESI

OESIのカテゴリー及び142試験コホート3において発現したOESIについては［2.7.4.2.1.9］に記載した。

### 2.7.6.2.4.4 その他の安全性に関する検査項目

肝機能検査及び甲状腺機能検査などを含む臨床検査値の評価に関する解析結果については［2.7.4.3.1.1 2）］及び［2.7.4.3.1.2 2）］に記載した。

### 2.7.6.2.4.5 部分集団における安全性

年齢、人種、性別及び地域（内因性要因・外因性要因）並びに PD-L1 の発現状況別のサブグループ解析の結果については［2.7.4.5.1］に記載した。

### 2.7.6.2.4.6 その他の検査項目

#### 1） 免疫原性

免疫原性の結果の要約を表 2.7.6.2.4.6-1 に示した。

被験薬投与前のベースライン及び被験薬投与後 1 回以上の抗薬物抗体（ADA）を評価可能であった被験者は、Nivo に対する ADA 評価では 40 例、また Ipi に対する ADA 評価では 39 例であった。Nivo 及び Ipi のそれぞれに対する ADA 評価が可能であった被験者の各 30.0%（12/40 例）及び 20.5%（8/39 例）が ADA 陽性を示した。Nivo に対する ADA が陽性であった 12 例のうち、継続して陽性を示した被験者は認められず、2 例は被験薬投与前から陽性であった。Ipi に対する ADA が陽性であった 8 例のうち、継続して陽性を示した被験者は認められず、3 例は被験薬投与前から陽性であった。また、Nivo に対する中和抗体が検出された被験者は認められなかったが、Ipi に対する中和抗体は 2 例で検出された。

**表 2.7.6.2.4.6-1 免疫原性の結果の要約（142 試験コホート 3）**

| | All Subjects | |
|---|---|---|
| Subject ADA Status (%) | Nivolumab ADA N = 40 | Ipilimumab ADA N = 39 |
| BASELINE ADA POSITIVE | 2 ( 5.0) | 3 ( 7.7) |
| ADA POSITIVE | 12 ( 30.0) | 8 ( 20.5) |
| PERSISTENT POSITIVE (PP) | 0 | 0 |
| NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.6) |
| OTHER POSITIVE | 11 ( 27.5) | 7 ( 17.9) |
| NEUTRALIZING POSITIVE | 0 | 2 ( 5.1) |
| ADA NEGATIVE | 28 ( 70.0) | 31 ( 79.5) |

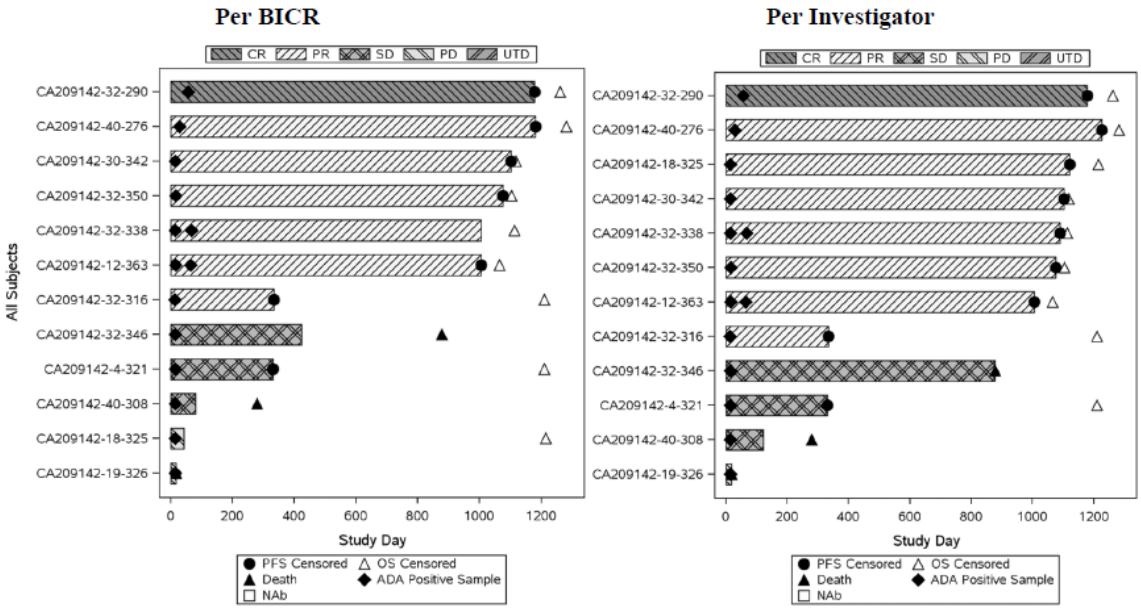
Baseline ADA Positive: A subject with baseline ADA-positive sample;
ADA Positive: A subject with at least one ADA-positive sample relative to baseline (ADA negative at baseline or ADA titer to be at least 4-fold or greater (>=) than baseline positive titer) at any time after initiation of treatment;
Persistent Positive (PP): ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints, where the first and last ADA-positive samples are at least 24 weeks apart; Not PP-Last Sample Positive: Not persistent but with ADA-positive sample at the last sampling timepoint; Other Positive: Not persistent but some ADA-positive samples with the last sample being negative;
Neutralizing Positive: At least one ADA-positive sample with neutralizing antibodies detected post-baseline;
ADA Negative: A subject with no ADA-positive sample after initiation of treatment.
Post-baseline assessments are assessments reported after initiation of treatment.
出典［5.3.5.2-1 Table 11.2-1］

#### （1） 免疫原性が有効性に及ぼす影響

ADA が陽性を示した全被験者の PFS、BOR 及び OS との関連性を図 2.7.6.2.4.6-1 に示した。

ADA が陽性を示した全例で治験治療早期に ADA が検出されたが、有効性の評価では半数以上の被験者が CR 又は PR を示した。

**図 2.7.6.2.4.6-1　PFS、BOR 及び OS と ADA 及び中和抗体出現との関連性（142 試験コホート 3）**




Bar indicates progression free survival
出典［5.3.5.2-1 Table 11.2.2-1］

### （2）　免疫原性が安全性に及ぼす影響

Nivo 又は Ipi に対する ADA の出現と過敏症及び／又は注入に伴う反応の有害事象との関連性は認められなかった。すなわち、Nivo に対する ADA が認められた被験者 12 例のうち 1 例のみに過敏症及び／又は注入に伴う反応が認められた一方で、Nivo に対する ADA が認められなかった被験者でも 28 例中 1 例に同有害事象が認められた。また、Ipi に対する ADA が認められた被験者では過敏症及び／又は注入に伴う反応は認められず（8 例中 0 例）、Ipi に対する ADA が認められなかった 31 例中 2 例で同有害事象が認められた。

## 2）　QOL に及ぼす影響

### （1）　QLQ-C30

被験薬が投与された 45 例中 44 例（97.8%）の被験者が Q6W で記載する QLQ-C30 質問票に回答した。

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。その他の項目では臨床的に意味のある変動は認められなかった。

（2） EQ-5D

EQ-5D 項目別の健康問題の程度の割合を表 2.7.6.2.4.6-2 に示した。

ベースラインの評価において、5 項目から構成される EQ-5D のうち、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動及び不安／ふさぎ込みの 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、痛みについては 47.7%の被験者が「多少」、また 6.8%が「顕著」と回答した。

被験薬投与開始 7 週間後には、上記 4 項目で報告された「多少」又は「顕著」に分類される健康状態が悪い状態は軽度改善した。痛みの項目に関しては、「多少」がベースラインの 47.7%から 35.0%まで、また「顕著」がベースラインの 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。

**表 2.7.6.2.4.6-2　EQ-5D 項目別の健康問題の程度の割合（142 試験コホート 3）**

| Nominal Timepoint | N | Level1 | Level2 | Level3 |
|---|---|---|---|---|
| EQ-5D: Mobility | | | | |
| BASELINE | 44 | 32 ( 72.7) | 12 ( 27.3) | 0 |
| TREATMENT | | | | |
| WEEK 7 | 40 | 30 ( 75.0) | 10 ( 25.0) | 0 |
| WEEK 25 | 32 | 23 ( 71.9) | 9 ( 28.1) | 0 |
| WEEK 49 | 28 | 20 ( 71.4) | 8 ( 28.6) | 0 |
| WEEK 73 | 18 | 14 ( 77.8) | 4 ( 22.2) | 0 |
| WEEK 103 | 15 | 9 ( 60.0) | 6 ( 40.0) | 0 |
| WEEK 151 | 3 | 3 (100.0) | 0 | 0 |
| FOLLOW-UP 1 | 18 | 11 ( 61.1) | 7 ( 38.9) | 0 |
| FOLLOW-UP 2 | 17 | 11 ( 64.7) | 6 ( 35.3) | 0 |
| EQ-5D: Self Care | | | | |
| BASELINE | 44 | 36 ( 81.8) | 7 ( 15.9) | 1 ( 2.3) |
| TREATMENT | | | | |
| WEEK 7 | 40 | 36 ( 90.0) | 3 ( 7.5) | 1 ( 2.5) |
| WEEK 25 | 32 | 27 ( 84.4) | 5 ( 15.6) | 0 |
| WEEK 49 | 28 | 22 ( 78.6) | 6 ( 21.4) | 0 |
| WEEK 73 | 18 | 15 ( 83.3) | 3 ( 16.7) | 0 |
| WEEK 103 | 15 | 12 ( 80.0) | 3 ( 20.0) | 0 |
| WEEK 151 | 3 | 3 (100.0) | 0 | 0 |
| FOLLOW-UP 1 | 18 | 12 ( 66.7) | 6 ( 33.3) | 0 |
| FOLLOW-UP 2 | 17 | 15 ( 88.2) | 2 ( 11.8) | 0 |
| EQ-5D: Activity | | | | |
| BASELINE | 44 | 27 ( 61.4) | 12 ( 27.3) | 5 ( 11.4) |
| TREATMENT | | | | |
| WEEK 7 | 40 | 26 ( 65.0) | 11 ( 27.5) | 3 ( 7.5) |
| WEEK 25 | 32 | 20 ( 62.5) | 12 ( 37.5) | 0 |
| WEEK 49 | 28 | 19 ( 67.9) | 7 ( 25.0) | 2 ( 7.1) |
| WEEK 73 | 18 | 10 ( 55.6) | 7 ( 38.9) | 1 ( 5.6) |
| WEEK 103 | 15 | 8 ( 53.3) | 7 ( 46.7) | 0 |
| WEEK 151 | 3 | 3 (100.0) | 0 | 0 |
| FOLLOW-UP 1 | 18 | 11 ( 61.1) | 7 ( 38.9) | 0 |
| FOLLOW-UP 2 | 17 | 11 ( 64.7) | 5 ( 29.4) | 1 ( 5.9) |
| EQ-5D: Pain | | | | |
| BASELINE | 44 | 20 ( 45.5) | 21 ( 47.7) | 3 ( 6.8) |
| TREATMENT | | | | |
| WEEK 7 | 40 | 25 ( 62.5) | 14 ( 35.0) | 1 ( 2.5) |
| WEEK 25 | 32 | 18 ( 56.3) | 13 ( 40.6) | 1 ( 3.1) |
| WEEK 49 | 28 | 14 ( 50.0) | 12 ( 42.9) | 2 ( 7.1) |
| WEEK 73 | 18 | 8 ( 44.4) | 9 ( 50.0) | 1 ( 5.6) |
| WEEK 103 | 15 | 11 ( 73.3) | 4 ( 26.7) | 0 |
| WEEK 151 | 3 | 3 (100.0) | 0 | 0 |
| FOLLOW-UP 1 | 18 | 12 ( 66.7) | 5 ( 27.8) | 1 ( 5.6) |
| FOLLOW-UP 2 | 17 | 9 ( 52.9) | 5 ( 29.4) | 3 ( 17.6) |
| EQ-5D: Anxiety | | | | |
| BASELINE | 44 | 26 ( 59.1) | 16 ( 36.4) | 2 ( 4.5) |
| TREATMENT | | | | |
| WEEK 7 | 40 | 27 ( 67.5) | 12 ( 30.0) | 1 ( 2.5) |
| WEEK 25 | 32 | 23 ( 71.9) | 8 ( 25.0) | 1 ( 3.1) |
| WEEK 49 | 28 | 18 ( 64.3) | 8 ( 28.6) | 2 ( 7.1) |
| WEEK 73 | 18 | 11 ( 61.1) | 5 ( 27.8) | 2 ( 11.1) |
| WEEK 103 | 15 | 9 ( 60.0) | 4 ( 26.7) | 2 ( 13.3) |
| WEEK 151 | 3 | 2 ( 66.7) | 1 ( 33.3) | 0 |
| FOLLOW-UP 1 | 18 | 13 ( 72.2) | 5 ( 27.8) | 0 |
| FOLLOW-UP 2 | 17 | 13 ( 76.5) | 4 ( 23.5) | 0 |

Level1: No Problems, Level2: Some problems Level3: Extreme problems
Percentages are based on number subjects assessed at each visit

出典［5.3.5.2-1 Table 11.3.2-1］

#### 2.7.6.2.5 結論

有効性

- MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法（Nivo 3 mg/kg Q2W 及び Ipi 1 mg/kg Q6W、以下同様）は、主要評価項目である ORR（医師判定）で高い有効性を示した。
- Nivo + Ipi 療法は、ORR を特徴づける BOR 評価（医師判定）において、約 20%の被験者で CR を達成した。
- Nivo + Ipi 療法による PFS（医師判定）及び OS 中央値はいずれも未達であり、36 カ月無増悪生存率及び 36 カ月全生存率は、それぞれ 64.7%及び 72.3%であった。

安全性

- MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルは許容可能、かつ管理可能であった。
- Nivo + Ipi 療法の安全性に関する結果から、新たな安全性のシグナルは報告されなかった。

以上の Nivo + Ipi 療法の有効性及び管理可能な安全性プロファイルから、Nivo + Ipi 療法は MSI-High を有する治癒切除不能な進行・再発の 1L の CRC 患者に好ましいベネフィット／リスクプロファイルを有することが示された。

### 2.7.6.3 A phase 2 clinical trial of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in recurrent and metastatic microsatellite instability high (MSI-H) colon cancer (Checkmate 142: Checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 142)（142 試験 c ステージ）（参考資料）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した、再発又は転移性の MSI-High を有する CRC 患者を対象として Nivo + Ipi 療法の有効性及び安全性を検討した 142 試験 c ステージの試験方法の概要を 2.7.6.3.1 にまとめた。なお、本試験結果を記載した CSR では、MSI-High を有さない CRC 患者を対象に、主として安全性を先行して評価したコホート（non-MSI-High 安全性コホート）が含まれるが、本項では non-MSI-High 安全性コホートの結果については省略する。Non-MSI-High 安全性コホートの結果については、142 試験 c ステージの結果と伴に既提出資料（eCTD 受付番号：311016001）に記載している。

#### 2.7.6.3.1 試験方法の概略

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概略（142 試験 c ステージ）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書標題 | A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite Instability High (MSI-H) Colon Cancer (Checkmate 142: Checkpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 142) |
| 治験実施計画書番号 | CA209142 |
| 治験実施医療機関 | 海外 8 カ国（オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、アイルランド、イタリア、スペイン及び米国）／計 31 施設 |
| 公表文献 | Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1182–91.<br>Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36:773-9. |
| 治験期間 | 治験開始日：2014 年 3 月 12 日<br>データカットオフ日：2017 年 7 月 6 日（中間解析）<br>データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（追加解析） |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 目的 | 主要目的：<br>MSI-High を有する転移性の 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。<br>副次目的：<br>MSI-High を有する転移性の CRC 患者を対象に、独立画像評価委員会（中央判定）による Nivo + Ipi 療法の ORR を評価する。<br>探索的目的：<br>MSI-High を有する転移性の CRC 患者を対象に、Nivo + Ipi 療法の安全性、PFS、OS、免疫原性、PD-L1 と有効性との関連性、PRO などを評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、Simon の 2 段階デザイン<br>最初に Nivo + Ipi 群に 19 例の被験者を割り付け、7 例以上で奏効が認められた場合は、最終被験者数 48 例を目標として追加で 29 例の被験者を割り付ける、2 段階デザインを採用した。試験デザインの概略を図 2.7.6.3-1 に示した。 |

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

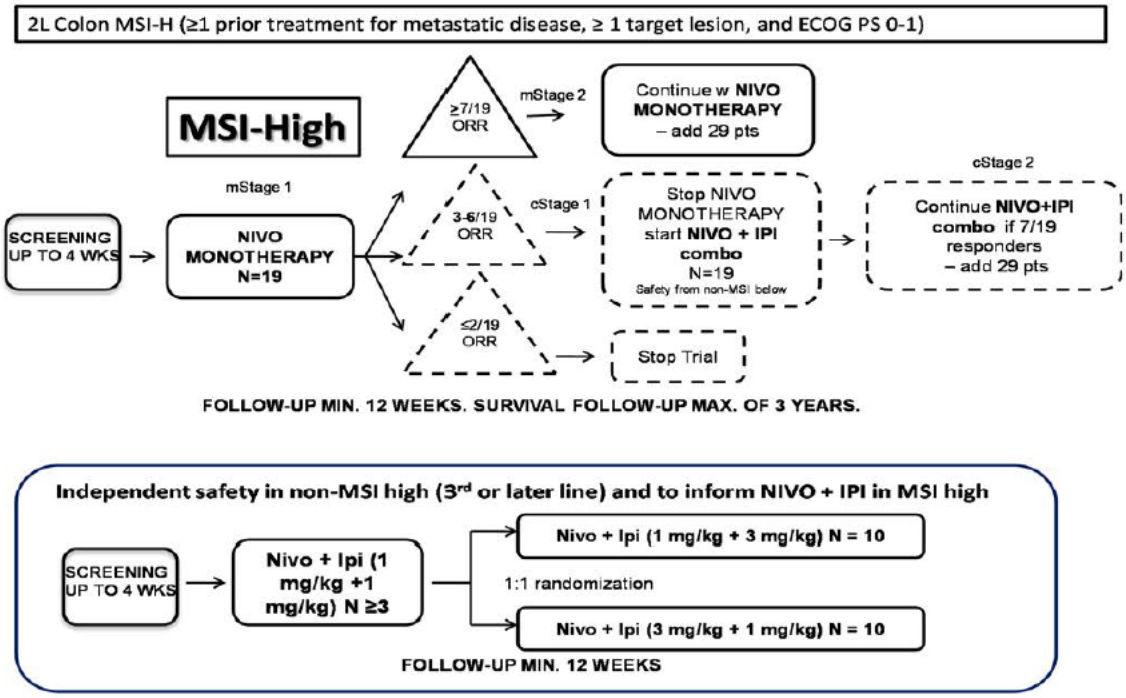
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法 | 成人（18 歳以上）の再発又は転移性の MSI-High を有する CRC 患者を対象に、Nivo + Ipi 療法（c ステージ）を検討した。<br>本 2.7.6 では、Nivo + Ipi 療法（c ステージ 1 及び c ステージ 2）における MSI-High を有する CRC 患者及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療歴のある患者からなる部分集団（5FU-Oxa-Iri）の結果も示した。加えて、MSI-High を有する被験者の検討に先立って実施した、MSI-High を有さない被験者における Nivo + Ipi 療法コホート（non-MSI-High 安全性コホート）の安全性及び有効性についても言及する。<br>両コホートは、スクリーニング期、治療期及び追跡調査期からなる。選択基準を満たし、かつ除外基準に該当せず、治験責任（分担）医師が本試験の対象として適格と判断した被験者に、c ステージでは Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で計 4 回静脈内投与し、その後 Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。<br>Non-MSI-High 安全性コホートでは、Nivo 1 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で計 4 回静脈内投与し、その後 Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。この併用投与で忍容性が確認された後に、Nivo と Ipi をそれぞれ 1 mg/kg と 3 mg/kg 又は 3 mg/kg と 1 mg/kg で Q3W で計 4 回静脈内投与し、その後 Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。<br>抗腫瘍効果は、RECIST v1.1 を用いて、投与開始後 24 週間までは 6 週間（±1 週）ごとに実施し、それ以降は PD が認められるまで 12 週間（±1 週）ごとに実施した。被験薬による治療は、PD が認められるまで、許容できない毒性が出現するまで、又は治験実施計画書で規定する中止基準に該当するまで継続した。治験責任（分担）医師が一度目の PD と評価した場合でも、臨床的有用性が確認され、かつ Nivo に対する忍容性があると判断した被験者については Nivo の投与継続を許容した。RECIST v1.1 基準に基づく治験責任（分担）医師判定による抗腫瘍効果判定をステージ 1 の判断及び ORR に関する主要解析に用いた。さらに、RECIST v1.1 基準に基づく画像診断による中央判定を実施した。被験者が死亡するまで、追跡調査ができなくなるまで、又は同意を撤回するまで 3 カ月ごとに（3 年後まで）OS を評価した。 |
| 被験者数 | MSI-High を有する被験者（c ステージ）：119 例（5-FU-Oxa-Iri の部分集団 82 例を含む）<br>Non-MSI-High 安全性コホート：23 例（Nivo 1 mg/kg と Ipi 1 mg/kg：3 例、Nivo 1 mg/kg と Ipi 3 mg/kg：10 例、Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg：10 例） |
| 対象 | フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の施行中若しくは施行後に進行した、又は同療法に不耐性を示した、成人（18 歳以上）の再発又は転移性の MSI-High を有する CRC 患者 |
| 主な選択基準 | MSI-High の患者集団として、以下の選択基準を用いた。<br>1）ECOG PS が 0-1 の 18 歳以上の成人男女<br>2）組織学的に確認された再発又は転移性の CRC<br>3）現地の規制に従って認定された検査機関で MSI-High が検出されている<br>4）治療歴は、再発又は転移性の CRC の場合、以下の（1）又は（2）の基準を満たしていること<br>（1）転移病巣に対して、少なくとも以下の薬剤を含む 1 レジメン以上の治療を受け、治療中若しくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者<br>a）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤<br>b）オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物<br>術後補助療法としてオキサリプラチンによる治療を受けた患者の場合、オキサリプラチンを組入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行終了後 6 カ月以内に進行が認められていることが必要<br>（2）治験責任（分担）医師から治療選択肢の説明を受けているにもかかわらず、転移性（ステージ IV）又は局所進行性疾患に対する標準治療と考えられる化学療法を自ら拒否している患者。患者による拒否は詳細に記録しなければならない。治験責任（分担）医師は、化学療法を拒否してい |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | る患者について、治験依頼者のメディカルモニターと協議し、適格性を確認する。<br>5）MSI-High を有さない被験者の場合、以下の基準を満たすこととした。最後に投与した標準治療施行中若しくは施行後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者で、標準治療には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加えて、該当国で承認され標準的ガイドラインに掲載されている場合、ベバシズマブ、セツキシマブ又はパニツムマブ（KRAS が野生型の場合）及びレゴラフェニブの少なくとも一つの治療薬を含んでいなければならない。<br>6）被験者は RECIST v1.1 基準で評価可能な病巣を有すること。過去に放射線療法を受けた部位が唯一の病巣である被験者も組入れ可能であるが、対象となる病巣は明らかに進行しており、かつ正確に測定できること |
| 主な除外基準 | 本治験では主たる除外基準として以下の患者を除外した。<br>1）症状を伴う脳転移若しくは軟膜・髄膜転移が認められる患者<br>2）抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体、又は T 細胞共刺激経路あるいは免疫チェックポイント経路に対する抗体又はそれらの経路に特異的に作用する薬剤による治療歴のある患者<br>3）皮膚の基底細胞がん、皮膚の扁平上皮細胞がん、表在性膀胱がんなどの限局的な治癒可能ながんを除いて、過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められた患者<br>4）活動性、既知の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の疑いのある患者。ただし、尋常性白斑、I 型糖尿病、ホルモン補充療法のみが必要な自己免疫性の甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない又は外的要因がなければ再燃するとは考えられない乾癬患者は組入れ可能。<br>5）治験薬の投与前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン等価量）若しくはその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする症状のある患者 |
| 被験薬の用量、投与方法及び治療期間 | MSI-High を有する被験者：Nivo 3 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で計 4 回静脈内投与した。その後、Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。<br>MSI-High を有さない被験者：Nivo 1 mg/kg と Ipi 1 mg/kg を Q3W で計 4 回静脈内投与し、その後 Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。Nivo 1 mg/kg と Ipi 1 mg/kg の忍容性が確認された後に、Nivo と Ipi を、各 1 mg/kg と 3 mg/kg、又は 3 mg/kg と 1 mg/kg で Q3W で計 4 回静脈内投与し、その後 Q2W で Nivo 3 mg/kg を静脈内投与した。PD、許容できない毒性又は治験実施計画書で規定したその他の中止基準のいずれかに該当するまで継続した。 |
| 併用療法及びその他の制限 | 選択基準に記載した通り、転移病巣に対して、1 レジメン以上の治療を受け、治療中若しくは治療後に進行した、又は同治療に不耐性を示した患者は、前治療として少なくとも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を含む治療を受けていなければならない。術後補助療法としてオキサリプラチンによる治療を受けた患者の場合、オキサリプラチンを組入れに必要な治療歴として治療回数に含めるには、術後補助療法の施行中又は施行終了後 6 カ月以内に進行が認められていることが必要である。化学療法を自ら拒否している患者については、他の全ての選択基準を満たしていれば試験に組入れることができる。また、前治療として以下を禁止とした。<br>1）副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン等価量）<br>2）被験薬の投与前 14 日以内のその他の免疫抑制剤<br>3）T 細胞共刺激シグナル又は免疫チェックポイント経路を標的とする抗体若しくは薬剤、化学療法、放射線療法、がんに対する生物製剤又は投与開始前 28 日までの未承認薬 |
| 評価基準 | 評価項目<br>有効性：<br>1. 主要評価項目：ORR（医師判定、RECIST v1.1 基準）、ORR を DOR 及び CR 率で特徴付けた。<br>2. 副次評価項目：ORR（中央判定、RECIST v1.1 基準）、ORR を DOR 及び CR 率で特徴付けた。 |

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ／イピリムマブ（MSI-High CRC 1L）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 3．探索的評価項目：PFS（医師及び中央判定、RECIST v1.1 基準）及び OS、血清中抗薬物抗体及び中和活性、ベースラインの PD-L1 の発現と有効性評価項目（ORR、PFS 及び OS）との関連性<br><br>安全性：<br>1．有害事象（死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象若しくは用量調整に至った有害事象及び臨床検査値異常）<br>2．重要な有害事象、IMAE 及び OESI<br>• 最終投与から 30 日又は 100 日以内に出現した有害事象を集計した。<br>• 有害事象及び臨床検査値異常は NCI CTCAE ver 4.0 を用いて Grade 分けした。<br>• 医師から報告された有害事象名は ICH MedDRA ver 20.0 により SOC 及び PT に読み替えた。<br>PRO：<br>1．QLQ-C30（疾患特異的 QOL 調査）<br>2．EQ-5D（一般的健康状態に関連する QOL 調査） |
| 統計的手法 | Nivo + Ipi 療法（c ステージ）は、Simon の最適 2 段階デザインを用いて被験者を集積し、帰無仮説を真の ORR が 30%以下として第 1 段階では中央検査で MSI-High が確認された被験者 19 例への投与を計画した。<br>最初に投与した 19 例のうち 7 例以上で奏効が認められた場合、48 例への投与を目標として約 29 例を追加集積することとし、奏効が認められた被験者が 6 例以下の場合、併用療法群への追加集積を中止する計画であった。中央検査で MSI-High を有すると判定された最初の 19 例中（c ステージ 1）7 例が医師判定で奏効と判定されたため、c ステージ 2 への移行が決定した。一方、中央検査に必要な十分量の組織を採取することが難しく、また中央検査による検査結果が遅れることが明らかとなった。そのため、最初に計画した中央検査で MSI-High が確認された被験者を少なくとも 48 例集積し、また安全性をより良く評価するために、併用療法群への組入れ被験者数を増やした。その結果、施設検査で MSI-High が確認された 119 例の被験者が試験に組入れられ、被験薬が投与された。<br>主要解析対象集団が、当初の定義である中央検査により確定された MSI-High 被験者から、施設検査による MSI-High 被験者に変更されたため、ORR に関する主要解析の 95% CI を当初予定した Atkinson-Brown 法に代わり、より保守的な Clopper-Pearson 法で推定した。<br>医師判定による ORR を要約し、両側 95% CI を示した。医師判定による ORR を、DOR、CR 率及び PR 率で特徴付けた。PR 又は CR が確定した MSI-High 被験者の DOR を、KM 法を用いて要約した。DOR の中央値と、その両側 95% CI（二重対数変換に基づく）も算出した。中央判定による ORR を同様に要約し、上述と同様に DOR により更に明らかにした。 |

**図 2.7.6.3-1　試験デザインの概略（142 試験 c ステージ）**




mStage：単剤療法ステージ、cStage：併用療法ステージ、2L：二次治療、PS：Performance status、WKS：週、NIVO：Nivo、IPI：Ipi

### 2.7.6.3.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

本試験に登録された被験者の内訳（治療期を終了した被験者数とその理由、及び治験中止となった被験者数）を表 2.7.6.3-2 に示した。

本試験では Nivo + Ipi 療法コホートに 167 例の被験者が登録され、うち併用療法を受けたのは、MSI-High を有する被験者 119 例（71.3%）、non-MSI-High 安全性コホートの被験者 23 例（13.8%）であった。c ステージのうちフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療歴のある部分集団（5FU-Oxa-Iri）は 82 例であった。

c ステージの全被験者（以下、全体集団）119 例のうち、75 例（63.0%）が中間解析のデータベースロック時点で治療期を継続しており、残り 44 例（37.0%）は治療期を終了していた。治療期終了の理由として最も多かったのは「病勢進行」（23 例、19.3%）であり、次いで「治験薬の毒性」（16 例、13.4%）であった。「治験薬の毒性」の具体的な事象は、自己免疫性肝炎（2 例）、急性腎障害（2 例）、ALT 増加（1 例）、AST 増加（1 例）、トランスアミナーゼ上昇（1 例）、大腸炎（1 例）、下痢（1 例）、過敏症（1 例）、サルコイドーシス（1 例）、血小板減少症（1 例）、脳炎（1 例）、壊死性筋炎（1 例）及び肺臓炎（1 例）であり、過敏症、サルコイドーシス及び肺臓炎を除き、いずれも Grade 3-4 であった。なお、

16 例中 1 例の事象は、最終投与後 30 日より後に報告されたため、投与中止に至った有害事象及び副作用の集計には含まれていない。

## 表 2.7.6.3-2　登録された被験者の内訳（142 試験 c ステージ）

| | Total |
|---|---|
| SUBJECTS ENROLLED | 167 |
| SUBJECTS ENTERING NON-MSI-H COHORT TREATMENT PERIOD (%) | 23 ( 13.8) |
| SUBJECTS ENTERING MSI-H COHORT TREATMENT PERIOD (%) | 119 ( 71.3) |
| MSI-H SUBJECTS NOT ENTERING THE TREATMENT PERIOD (%) | 25 ( 15.0) |
| REASON FOR NOT ENTERING TREATMENT PERIOD (%) | |
| ADVERSE EVENT | 1 ( 0.6) |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT | 1 ( 0.6) |
| SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA | 21 ( 12.6) |
| OTHER | 2 ( 1.2) |

| | All MSI-H Subjects | MSI-H Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri |
|---|---|---|
| SUBJECTS | 119 | 82 |
| SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) | 75 ( 63.0) | 53 ( 64.6) |
| SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) | 44 ( 37.0) | 29 ( 35.4) |
| REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) | | |
| DISEASE PROGRESSION | 23 ( 19.3) | 16 ( 19.5) |
| STUDY DRUG TOXICITY | 16 ( 13.4) | 10 ( 12.2) |
| DEATH | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG | 2 ( 1.7) | 2 ( 2.4) |
| LOST TO FOLLOW-UP | 1 ( 0.8) | 0 |
| OTHER (A) | 1 ( 0.8) | 0 |
| SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%) (B) | 114 ( 95.8) | 78 ( 95.1) |
| SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%) | 5 ( 4.2) | 4 ( 4.9) |

[A] Subject unable to return to site for restaging.
[B] Includes subjects still on treatment and subjects off treatment continuing in the Follow-up period
Percentages based on subjects enrolled
出典［5.3.5.2-2.1 Table 5.1-1］

### 2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.3-3 に示した。

5FU-Oxa-Iri の部分集団を含む All Combination Treated Subjects を有効性解析及び安全性評価の主たる集団とした。

**表 2.7.6.3-3 解析対象集団（142 試験 c ステージ）**

| Population | Total N |
|---|---|
| **All Enrolled Subjects:** All subjects who signed an informed consent form and were registered into the IVRS. | 167 |
| **All Combination Subject**: All MSI-H and non-MSI-H subjects who received at least one dose of study medication. | 142 [a] |
| **All Combination Treated Subjects:** All MSI-H subjects who received at least one dose of study medication. | 119 |
| **All Combination Treated Subjects with Prior 5FU-Oxaliplatin-Irinotecan:** A subset population of all combination treated subjects who have received prior 5FU-Oxa-Iri | 82 |
| **All BICR Response Evaluable Subjects:** All Combination Treated Subjects who have baseline and at least one on-study evaluable tumor measurement per BICR. | 115 |
| **All Investigator Response Evaluable Subjects:** All Combination Treated Subjects who have baseline and at least one on-study evaluable tumor measurement per investigator. | 108 |
| **All Immunogenicity Subjects:** All nivolumab + ipilimumab-treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline assessment for ADA. | 105 nivolumab-treated subjects;<br>98 ipilimumab-treated subjects |
| **All PD-L1 Evaluable Subjects:** All Combination Treated Subjects with quantifiable baseline PD-L1 expression. | 91 |

[a] Includes subjects with MSI-H CRC treated subjects (cStage1 and cStage2, nivo 3mg/kg with ipi 1mg/kg) cohort (all combination treated) and non MSI-H subjects (nivo 1 mg/kg + ipi 1mg/kg (N=3), nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg and nivo 3 mg/kg+ipi 1mg/kg (N=10). This CSR presents data from combination treated subjects only (including the subset of subjects with prior 5FU-Oxa-Iri).

出典［5.3.5.2-2.1 Table 5.2-1］

### 3） 人口統計学的変数及び他の基準値の特性

5FU-Oxa-Iri の部分集団を含む、c ステージの被験者の人口統計学的変数及び他の基準値の要約を表 2.7.6.3-4 に示した。

MSI-High を有する c ステージの全体集団 119 例の患者背景について、性別は若干男性が多く（男性 58.8%、女性 41.2%）、年齢の中央値（最小～最大）は 58.0（21～88）歳で、65 歳未満の被験者が 81 例（68.1%）であった。5FU-Oxa-Iri（82 例）では、男性 62.2%、女性 37.8%、年齢の中央値（最小～最大）は 57.5（26～88）歳、65 歳未満が 57 例（69.5%）であった。

全体集団について、施設検査は、PCR 法（36.1%）、IHC 法（44.5%）及び両方（19.3%）で実施され、全員が MSI-High と診断されていたが、中央検査では MSI-High が 62 例

（52.1%）、MSI-Low（1 種類のプローブのみ陽性）が 4 例（3.4%）、MSS（MSI の陽性なし）が 22 例（18.5%）、MSI-Low/MSS が 1 例（0.8%）、報告なしが 30 例（25.2%）であった。医療履歴からリンチ症候群であった被験者が 35 例（29.4%）、リンチ症候群でない被験者は 31 例（26.1%）であった。被験者のベースライン時の ECOG PS は、0 が 54 例（45.4%）、1 が 65 例（54.6%）であった。

部分集団である 5FU-Oxa-Iri では、施設検査は、PCR 法（36.6%）、IHC 法（41.5%）及び両方（22.0%）で実施され、全例が MSI-High と診断されたが、中央検査では MSI-High が 39 例（47.6%）、MSI-Low が 3 例（3.7%）、MSS が 17 例（20.7%）、MSI-Low/MSS が 1 例（1.2%）、報告なしが 22 例（26.8%）であった。医療履歴からリンチ症候群であった被験者が 26 例（31.7%）及びリンチ症候群でない被験者は 22 例（26.8%）であった。被験者のベースライン時の ECOG PS は、0 が 39 例（47.6%）、1 が 43 例（52.4%）であった。

**表 2.7.6.3-4　人口統計学的変数及び他の基準値の要約（142 試験 c ステージ）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
|---|---|---|
| AGE | | |
| N | 119 | 82 |
| MEAN | 56.6 | 56.2 |
| MEDIAN | 58.0 | 57.5 |
| MIN , MAX | 21 , 88 | 26 , 88 |
| Q1 , Q3 | 45.0 , 67.0 | 45.0 , 66.0 |
| STANDARD DEVIATION | 13.79 | 12.77 |
| AGE CATEGORIZATION (%) | | |
| < 65 | 81 ( 68.1) | 57 ( 69.5) |
| >= 65 AND < 75 | 27 ( 22.7) | 20 ( 24.4) |
| >= 75 | 11 ( 9.2) | 5 ( 6.1) |
| >= 65 | 38 ( 31.9) | 25 ( 30.5) |
| GENDER (%) | | |
| MALE | 70 ( 58.8) | 51 ( 62.2) |
| FEMALE | 49 ( 41.2) | 31 ( 37.8) |
| RACE (%) | | |
| WHITE | 109 ( 91.6) | 78 ( 95.1) |
| BLACK OR AFRICAN AMERICAN | 2 ( 1.7) | 0 |
| ASIAN | 3 ( 2.5) | 1 ( 1.2) |
| AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE | 1 ( 0.8) | 0 |
| NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER | 0 | 0 |
| OTHER | 4 ( 3.4) | 3 ( 3.7) |
| ETHNICITY (%) | | |
| HISPANIC OR LATINO | 2 ( 1.7) | 2 ( 2.4) |
| NOT HISPANIC OR LATINO | 40 ( 33.6) | 24 ( 29.3) |
| NOT REPORTED | 77 ( 64.7) | 56 ( 68.3) |

**表 2.7.6.3-4　人口統計学的変数及び他の基準値の要約（142 試験 c ステージ）（続き 1）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
|---|---|---|
| WEIGHT (KG) | | |
| N | 119 | 82 |
| MEAN | 73.69 | 73.82 |
| MEDIAN | 72.40 | 72.50 |
| MIN , MAX | 41.0 , 136.9 | 42.0 , 124.2 |
| Q1 , Q3 | 60.40 , 83.00 | 62.50 , 83.00 |
| STANDARD DEVIATION | 18.046 | 17.329 |
| PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%] | | |
| 0 | 54 ( 45.4) | 39 ( 47.6) |
| 1 | 65 ( 54.6) | 43 ( 52.4) |
| SMOKING STATUS | | |
| CURRENT/FORMER | 63 ( 52.9) | 44 ( 53.7) |
| NEVER SMOKER | 55 ( 46.2) | 37 ( 45.1) |
| UNKNOWN | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| REGION | | |
| US/CANADA | 34 ( 28.6) | 21 ( 25.6) |
| EUROPE | 76 ( 63.9) | 56 ( 68.3) |
| REST OF THE WORLD | 9 ( 7.6) | 5 ( 6.1) |
| DISEASE STAGE AT INITIAL DIAGNOSIS | | |
| STAGE I | 0 | 0 |
| STAGE II | 14 ( 11.8) | 9 ( 11.0) |
| STAGE III | 52 ( 43.7) | 36 ( 43.9) |
| STAGE IV | 53 ( 44.5) | 37 ( 45.1) |
| DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY | | |
| STAGE I | 0 | 0 |
| STAGE II | 0 | 0 |
| STAGE III | 0 | 0 |
| STAGE IV | 119 (100.0) | 82 (100.0) |
| PRIMARY TUMOR LOCATION | | |
| RECTUM | 6 ( 5.0) | 5 ( 6.1) |
| LEFT COLON | 21 ( 17.6) | 15 ( 18.3) |
| RIGHT COLON | 65 ( 54.6) | 43 ( 52.4) |
| TRANSVERSE COLON | 15 ( 12.6) | 11 ( 13.4) |
| COLON NOS | 3 ( 2.5) | 1 ( 1.2) |
| SIGMOID | 9 ( 7.6) | 7 ( 8.5) |

**表 2.7.6.3-4　人口統計学的変数及び他の基準値の要約（142 試験 c ステージ）（続き 2）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
|---|---|---|
| BRAF/KRAS MUTATION STATUS | | |
| KRAS/BRAF WILD-TYPE | 31 ( 26.1) | 21 ( 25.6) |
| BRAF MUTATION | 29 ( 24.4) | 16 ( 19.5) |
| KRAS MUTATION | 44 ( 37.0) | 38 ( 46.3) |
| UNKNOWN | 15 ( 12.6) | 7 ( 8.5) |
| LYNCH SYNDROME | | |
| YES | 35 ( 29.4) | 26 ( 31.7) |
| NO | 31 ( 26.1) | 22 ( 26.8) |
| UNKNOWN | 53 ( 44.5) | 34 ( 41.5) |
| LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY METHOD | | |
| PCR | 43 ( 36.1) | 30 ( 36.6) |
| IHC | 53 ( 44.5) | 34 ( 41.5) |
| PCR/IHC | 23 ( 19.3) | 18 ( 22.0) |
| UNKNOWN | 0 | 0 |
| LOCAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT | | |
| MSI-H | 118 ( 99.2) | 81 ( 98.8) |
| MSI-H/MSI-S (1) | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| MSI-L | 0 | 0 |
| MSI-S | 0 | 0 |
| CENTRAL MICROSATELLITE INSTABILITY RESULT | | |
| MSI-H | 62 ( 52.1) | 39 ( 47.6) |
| MSI-L | 4 ( 3.4) | 3 ( 3.7) |
| MSI-S | 22 ( 18.5) | 17 ( 20.7) |
| MSI-L/MSI-S | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) |
| NOT REPORTED | 30 ( 25.2) | 22 ( 26.8) |
| TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO FIRST DOSE | | |
| N | 119 | 82 |
| MEDIAN (MIN - MAX) | 1.62 (0.1 - 19.6) | 2.15 (0.4 - 19.6) |
| < 1 YEAR | 34 ( 28.6) | 10 ( 12.2) |
| 1- < 2 YEARS | 34 ( 28.6) | 27 ( 32.9) |
| 2- < 3 YEARS | 21 ( 17.6) | 18 ( 22.0) |
| 3- < 4 YEARS | 13 ( 10.9) | 12 ( 14.6) |
| 4- < 5 YEARS | 5 ( 4.2) | 5 ( 6.1) |
| >= 5 YEARS | 12 ( 10.1) | 10 ( 12.2) |

(1) For analysis purpose, Subject in this category will be considered MSI-H per local laboratory

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IHC = immunohistochemistry; MSI-H = microsatellite instability - high; MSI-L = microsatellite instability - low; MSI-S = microsatellite stable (MSS); PCR = polymerase chain reaction

出典［5.3.5.2-2.1 Table 5.3.1-1 及び 5.3.1-2］

#### 4） 全般的な曝露状況

c ステージの累積用量及び相対用量強度を表 2.7.6.3-5 に示した。

投与回数の中央値（最小～最大）は、全体集団及び部分集団である 5FU-Oxa-Iri のいずれにおいても、Nivo が 24.0（1～55）回、Ipi が 4.0（1～4）回であった。KM 法により推定される投与期間の中央値は未達（中央値及び 95% CI は N.A.）であった。総投与量の中央値（最小～最大）は、Nivo では全体集団で 69.94（3.0～164.9）mg/kg、5FU-Oxa-Iri で 71.99（3.0～164.9）mg/kg、Ipi ではいずれも 4.00（1.0～4.2）mg/kg であった。相対用量強度は、Nivo では 90%以上が全体集団の 75.6%、5FU-Oxa-Iri の 76.8%を占め、Ipi ではそれぞれ 84.9%及び 84.1%を占めた。

**表 2.7.6.3-5 累積用量及び相対用量強度（142 試験 c ステージ）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nivolumab | Ipilimumab | Nivolumab | Ipilimumab |
| NUMBER OF DOSES RECEIVED | | | | |
| MEAN (SD) | 21.0 (13.81) | 3.7 (0.81) | 22.2 (13.96) | 3.7 (0.77) |
| MEDIAN (MIN - MAX) | 24.0 (1 - 55) | 4.0 (1 - 4) | 24.0 (1 - 55) | 4.0 (1 - 4) |
| Q1, Q3 | 6.0, 29.0 | 4.0, 4.0 | 8.0, 30.0 | 4.0, 4.0 |
| CUMULATIVE DOSE (MG/KG) | | | | |
| MEAN (SD) | 62.05 (40.626) | 3.70 (0.815) | 65.80 (41.094) | 3.74 (0.775) |
| MEDIAN (MIN - MAX) | 69.94 (3.0 - 164.9) | 4.00 (1.0 - 4.2) | 71.99 (3.0 - 164.9) | 4.00 (1.0 - 4.2) |
| Q1, Q3 | 18.00, 84.06 | 3.97, 4.02 | 23.08, 86.57 | 3.97, 4.02 |
| RELATIVE DOSE INTENSITY | | | | |
| >= 110% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 90% TO < 110% | 90 ( 75.6) | 101 ( 84.9) | 63 ( 76.8) | 69 ( 84.1) |
| 70% TO < 90% | 27 ( 22.7) | 15 ( 12.6) | 18 ( 22.0) | 11 ( 13.4) |
| 50% TO < 70% | 2 ( 1.7) | 3 ( 2.5) | 1 ( 1.2) | 2 ( 2.4) |
| < 50% | 0 | 0 | 0 | 0 |

出典［5.3.5.2-2.1 Table 6.1-1］

### 2.7.6.3.3 有効性の結果

#### 1） 有効性の要約

MSI-High を有する CRC 患者における Nivo + Ipi 療法の中間解析時点での有効性の結果の要約を表 2.7.6.3-6 に、追加解析［中間解析のデータカットオフ時点で奏効であった被験者の追跡調査期間が最低でも [redacted] カ月となる 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付でデータカットオフした解析］による有効性の結果（中央判定のみ）を表 2.7.6.3-7、表 2.7.6.3-8 及び表 2.7.6.3-9 に示した。

**表 2.7.6.3-6　有効性の結果の要約（142 試験 c ステージ）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | Number of Subjects (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | BICR Assessment | | Investigator Assessment | |
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| **OBJECTIVE RESPONSE RATE** (A) | 58/119 ( 48.7%) | 38/82 ( 46.3%) | 65/119 ( 54.6%) | 43/82 ( 52.4%) |
| (95% CI) | (39.5, 58.1) | (35.3, 57.7) | (45.2, 63.8) | (41.1, 63.6) |
| **DISEASE CONTROL RATE** (B) | 94/119 ( 79.0%) | 66/82 ( 80.5%) | 95/119 ( 79.8%) | 67/82 ( 81.7%) |
| (95% CI) | (70.6, 85.9) | (70.3, 88.4) | (71.5, 86.6) | (71.6, 89.4) |
| **BEST OVERALL RESPONSE** (C): | | | | |
| COMPLETE RESPONSE (CR) | 5 ( 4.2) | 3 ( 3.7) | 4 ( 3.4) | 2 ( 2.4) |
| (95% CI) | (1.4, 9.5) | (0.8, 10.3) | (0.9, 8.4) | (0.3, 8.5) |
| PARTIAL RESPONSE (PR) | 53 ( 44.5) | 35 ( 42.7) | 61 ( 51.3) | 41 ( 50.0) |
| (95% CI) | (35.4, 53.9) | (31.8, 54.1) | (41.9, 60.5) | (38.7, 61.3) |
| STABLE DISEASE (SD) | 39 ( 32.8) | 31 ( 37.8) | 37 ( 31.1) | 28 ( 34.1) |
| PROGRESSIVE DISEASE (PD) | 17 ( 14.3) | 8 ( 9.8) | 14 ( 11.8) | 8 ( 9.8) |
| UNABLE TO DETERMINE (UTD) | 4 ( 3.4) | 4 ( 4.9) | 3 ( 2.5) | 3 ( 3.7) |
| NOT REPORTED | 1 ( 0.8) | 1 ( 1.2) | 0 | 0 |
| **TIME TO RESPONSE** (MONTHS) | | | | |
| NUMBER OF RESPONDERS | 58 | 38 | 65 | 43 |
| MEDIAN | 2.76 | 3.33 | 2.76 | 2.76 |
| MIN, MAX | 1.1, 11.1 | 1.3, 11.1 | 1.1, 14.0 | 1.3, 14.0 |
| **DURATION OF RESPONSE** (MONTHS) | | | | |
| MIN, MAX (D) | 1.9, 23.2+ | 1.9, 23.2+ | 1.0+, 21.8+ | 1.0+, 21.8+ |
| MEDIAN (95% CI) (E) | N.A. | N.A. | N.A | N.A |
| SUBJECTS WITH ONGOING RESPONSE (F) | 51 ( 87.9) | 34 ( 89.5) | 61 ( 93.8) | 40 ( 93.0) |
| **PROGRESSION-FREE SURVIVAL** | | | | |
| # EVENTS / # SUBJECTS (%) | 38/119 (31.9) | 26/82 (31.7) | 33/119 (27.7) | 22/82 (26.8) |
| MEDIAN (MONTHS) (95% CI) (G) | N.A. (N.A., N.A.) | N.A. (N.A., N.A.) | N.A. (N.A., N.A.) | N.A. (N.A., N.A.) |

**表 2.7.6.3-6　有効性の結果の要約（142 試験 c ステージ）（続き）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
|---|---|---|
| **OVERALL SURVIVAL** | | |
| # EVENTS / # SUBJECTS (%) | 23/119 (19.3) | 14/82 (17.1) |
| MEDIAN OS (MONTHS) (95% CI) | N.A. (N.A., N.A.) | N.A. (N.A., N.A.) |
| 6 MONTHS | | |
| N AT RISK | 107 | 74 |
| OS RATE (95% CI) | 89.9 (82.9, 94.1) | 90.2 (81.4, 95.0) |
| 12 MONTHS | | |
| N AT RISK | 78 | 59 |
| OS RATE (95% CI) | 84.8 (77.0, 90.2) | 87.8 (78.4, 93.2) |

Confirmed best overall response where response designations before start of subsequent therapy contribute to the BOR determination.
N.A.: Not Available.
(A) CR+PR.
(B) CR+PR+SD (for at least 12 weeks).
(C) Per RECIST 1.1 criteria, confirmation of response required.
(D) Symbol + indicates a censored value.
(E) Median computed using Kaplan-Meier method.
(F) Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis and excludes responders censored prior to 8 weeks of the clinical data cutoff date if a patient is still in the first 24 weeks follow-up period, otherwise, the window is 14 weeks.
(G) Median computed using Kaplan-Meier method.

出典［5.3.5.2-2.1 Table 7.1-1］

## 表 2.7.6.3-7　中央判定による ORR（142 試験 c ステージ）（追加解析）

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
| BEST OVERALL RESPONSE (A): | | |
| COMPLETE RESPONSE (CR) | 17 ( 14.3) | 11 ( 13.4) |
| (95% CI) | (8.5, 21.9) | (6.9, 22.7) |
| PARTIAL RESPONSE (PR) | 54 ( 45.4) | 35 ( 42.7) |
| (95% CI) | (36.2, 54.8) | (31.8, 54.1) |
| STABLE DISEASE (SD) | 29 ( 24.4) | 24 ( 29.3) |
| PROGRESSIVE DISEASE (PD) | 14 ( 11.8) | 7 ( 8.5) |
| UNABLE TO DETERMINE (UTD) | 5 ( 4.2) | 5 ( 6.1) |
| OBJECTIVE RESPONSE RATE (B) | 71/119 ( 59.7%) | 46/82 ( 56.1%) |
| (95% CI) | (50.3, 68.6) | (44.7, 67.0) |
| DISEASE CONTROL RATE (C) | 98/119 ( 82.4%) | 68/82 ( 82.9%) |
| (95% CI) | (74.3, 88.7) | (73.0, 90.3) |

(A) Per RECIST 1.1 criteria, confirmation of response required
(B) CR+PR
(C) CR+PR+SD (for at least 12 weeks)
Confirmed best overall response where response designations before start of subsequent therapy contribute to the BOR determination

出典［5.3.5.2-2.2 Table 4.1.1.1-1］

## 表 2.7.6.3-8　中央判定による TTR 及び DOR（142 試験 c ステージ）（追加解析）

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 71 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 46 |
|---|---|---|
| TIME TO RESPONSE (MONTHS) | | |
| NUMBER OF RESPONDERS | 71 | 46 |
| MEAN | 7.05 | 7.71 |
| MEDIAN | 3.22 | 3.86 |
| MIN, MAX | 1.1, 34.3 | 1.3, 34.3 |
| Q1, Q3 | 2.50, 7.98 | 2.63, 8.31 |
| STANDARD DEVIATION | 8.200 | 8.847 |
| DURATION OF RESPONSE (MONTHS) | | |
| MIN, MAX (A) | 1.9, 36.9+ | 1.9, 36.9+ |
| MEDIAN (95% CI) (B) | N.A. (30.03, N.A.) | 33.38 (30.03, N.A.) |
| N EVENT/N RESP (%) | 11/71 (15.5) | 8/46 (17.4) |
| SUBJECTS WITH ONGOING RESPONSE (C) | 49 ( 69.0) | 30 ( 65.2) |
| NUMBER OF SUBJECTS WITH DURATION OF RESPONSE OF AT LEAST (%) | | |
| 3 MONTHS | 67 ( 94.4) | 42 ( 91.3) |
| 6 MONTHS | 63 ( 88.7) | 40 ( 87.0) |
| 12 MONTHS | 55 ( 77.5) | 34 ( 73.9) |

(A) Symbol + indicates a censored value
(B) Median computed using Kaplan-Meier method
(C) Ongoing Response include responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis
and excludes responders censored prior to 8 weeks of the clinical data cutoff date if a patient is still in the first 24 weeks
follow-up period, otherwise, the window is 14 weeks

出典［5.3.5.2-2.2 Table 4.1.1.2-1］

## 表 2.7.6.3-9　中央判定による PFS（142 試験 c ステージ）（追加解析）

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 |
|---|---|---|
| # EVENTS / # SUBJECTS (%) | 48/119 (40.3) | 35/82 (42.7) |
| MEDIAN PFS (MONTHS) (95% CI) | 36.0 (27.9, N.A.) | 36.0 (27.4, N.A.) |
| 3 MONTHS | | |
| N AT RISK | 94 | 65 |
| PFS RATE (95% CI) | 81.2 (72.8, 87.2) | 82.4 (72.2, 89.2) |
| 6 MONTHS | | |
| N AT RISK | 87 | 61 |
| PFS RATE (95% CI) | 75.9 (67.1, 82.7) | 77.4 (66.5, 85.1) |
| 9 MONTHS | | |
| N AT RISK | 81 | 55 |
| PFS RATE (95% CI) | 71.6 (62.4, 78.9) | 71.0 (59.7, 79.7) |
| 12 MONTHS | | |
| N AT RISK | 79 | 54 |
| PFS RATE (95% CI) | 69.8 (60.5, 77.3) | 69.7 (58.3, 78.6) |
| 18 MONTHS | | |
| N AT RISK | 74 | 50 |
| PFS RATE (95% CI) | 67.1 (57.7, 74.9) | 67.1 (55.5, 76.3) |
| 24 MONTHS | | |
| N AT RISK | 69 | 46 |
| PFS RATE (95% CI) | 63.5 (53.9, 71.5) | 63.0 (51.3, 72.7) |
| 30 MONTHS | | |
| N AT RISK | 32 | 23 |
| PFS RATE (95% CI) | 59.7 (49.8, 68.3) | 57.7 (45.5, 68.1) |

出典［5.3.5.2-2.2 Table S.5.2.1A］

**2)　主要評価項目**

主要評価項目である ORR（医師判定）は、全体集団で 54.6%（65/119 例、95% CI［45.2, 63.8］）、部分集団である 5FU-Oxa-Iri で 52.4%（43/82 例、95% CI［41.1, 63.6］）であった。ORR を特徴付けるための指標とした CR 率（医師判定）は、全体集団で 3.4%（4/119 例、95% CI［0.9, 8.4］）、5FU-Oxa-Iri で 2.4%（2/82 例、95% CI［0.3, 8.5］）であった。また、DCR は、全体集団で 79.8%（95/119 例、95% CI［71.5, 86.6］）、5FU-Oxa-Iri では 81.7%（67/82 例、95% CI［71.6, 89.4］）であった。同じく ORR を特徴付けるための指標とした DOR（医師判定）中央値は、全体集団で未達（最小～最大：1.0 + ～21.8 + カ月）であり、奏効した被験者の 93.8%（61/65 例）がデータカットオフ日（2017 年 7 月 6 日）においても奏効が持続していた。

**3)　副次評価項目**

副次評価項目である ORR（中央判定）は、全体集団で 48.7%（58/119 例、95% CI［39.5, 58.1］）、部分集団である 5FU-Oxa-Iri で 46.3%（38/82 例、95% CI［35.3, 57.7］）であった。ORR を特徴付けるための指標とした CR 率（中央判定）は、全体集団で 4.2%（5/119 例、95% CI［1.4, 9.5］）、5FU-Oxa-Iri で 3.7%（3/82 例、95% CI［0.8, 10.3］）であった。また、DCR（中央判定）は、全体集団で 79.0%（94/119 例、95% CI［70.6, 85.9］）、5FU-Oxa-Iri では 80.5%（66/82 例、95% CI［70.3, 88.4］）であった。同じく ORR を特徴付けるための指標とした DOR（中央判定）中央値は、全体集団で未達（最小～最大：1.9～23.2 + カ月）であり、奏効した被験者の 87.9%（51/58 例）がデータカットオフ日（2017 年 7 月 6 日）においても奏効が持続していた。TTR（中央判定）中央値は、全体集団では 2.76 カ月、5FU-Oxa-Iri では 3.33 カ月であった。

中間解析のデータカットオフ時点で奏効であった被験者の追跡調査期間が最低でも [redacted] カ月となる 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付でデータカットオフを行い追加解析した。副次評価項目である ORR（中央判定）は 59.7%（71/119 例、95% CI［50.3, 68.6］）であった。なお、中間解析時点で CR であった 1 例が再評価により評価不能（NE）となったが、中間解析以降で新たな奏効が 14 例に認められ、結果として、中間解析時と比較して追加解析時点での ORR は約 10% 上昇した。部分集団である 5FU-Oxa-Iri の ORR（中央判定）は 56.1%（46/82 例、95% CI［44.7, 67.0］）であった。CR 率（中央判定）は、全体集団で 14.3%（17/119 例、95% CI［8.5, 21.9］）、5FU-Oxa-Iri で 13.4%（11/82 例、95% CI［6.9, 22.7］）であった。また、DCR（中央判定）は、全体集団で 82.4%（98/119 例、95% CI［74.3, 88.7］）、5FU-Oxa-Iri では 82.9%（68/82 例、95% CI［73.0, 90.3］）であった。DOR（中央判定）中央値は、全体集団で未達（最小～最大：1.9～36.9 + カ月）であり、奏効した被験者の 69.0%（49/71 例）が

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）においても奏効が持続していた。TTR（中央判定）中央値は、全体集団では 3.22 カ月、5FU-Oxa-Iri では 3.86 カ月であった。

**4） 探索的評価項目**

（1） PFS

PFS（医師判定）中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri でいずれにおいても未達（95% CI［N.A., N.A.］）であった。投与開始 6 カ月及び 12 カ月時点での無増悪生存率（医師判定）は、全体集団で各 76.8%（95% CI［68.0, 83.5］）及び 71.1%（95% CI［61.4, 78.7］）、5FU-Oxa-Iri では各 78.9%（95% CI［68.2, 86.3］）及び 72.2%（95% CI［60.2, 81.1］）であった。

PFS（中央判定）中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri のいずれにおいても未達（95% CI［N.A., N.A.］）であった。投与開始 6 カ月及び 12 カ月時点での無増悪生存率（中央判定）は、医師判定によるそれと大きな違いがなく、全体集団で各 74.1%（95% CI［65.1, 81.1］）及び 68.0%（95% CI［58.4, 75.8］）、5FU-Oxa-Iri では各 75.9%（95% CI［64.9, 83.9］）及び 68.8%（95% CI［57.0, 78.0］）であった。

中間解析で奏効であった被験者の追跡調査期間が[redacted]カ月以上となる 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフした追加解析における PFS（医師判定）中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri で各 36.0 カ月（95% CI［27.9, N.A.］）及び 36.0 カ月（95% CI［27.4, N.A.］）であった。投与開始 6、12 及び 24 カ月時点での無増悪生存率（中央判定）は、全体集団で各 75.9%（95% CI［67.1, 82.7］）、69.8%（95% CI［60.5, 77.3］）及び 63.5%（95% CI［53.9, 71.5］）、5FU-Oxa-Iri で各 77.4%（95% CI［66.5, 85.1］）、69.7%（95% CI［58.3, 78.6］）及び 63.0%（95% CI［51.3, 72.7］）であった。

（2） OS

OS 中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri のいずれにおいても未達であった。データカットオフ日（2017 年 7 月 6 日）におけるイベント発生率は、全体集団で 19.3%（23/119 例）、5FU-Oxa-Iri で 17.1%（14/82 例）であった。投与開始 6 カ月及び 12 カ月時点での全生存率は、全体集団で各 89.9%（95% CI［82.9, 94.1］）及び 84.8%（95% CI［77.0, 90.2］）、5FU-Oxa-Iri では各 90.2%（95% CI［81.4, 95.0］）及び 87.8%（95% CI［78.4, 93.2］）であった。

追加解析における OS 中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri のいずれにおいても未達（95% CI［N.A., N.A.］）であった。

### （3） その他の探索的評価項目

腫瘍組織における PD-L1 の発現を検討した結果、85.7%（102/119 例）の被験者の腫瘍組織で治験開始前の PD-L1 が測定可能であり（12.6%［15/119 例］は PD-L1 の発現を評価する腫瘍組織なし、1.7%［2/119 例］は試験期間中のみの評価）、そのうち 89.2%（91/102 例）の被験者の PD-L1 発現量が定量可能であった。PD-L1 のカットオフ値を 1%及び 5%に設定し、ベースライン PD-L1 発現量と ORR（医師判定及び中央判定）、PFS（医師判定及び中央判定）及び OS との関連性を評価した。

PD-L1 発現量が 1%以上及び 1%未満の集団における ORR（医師判定）は、各 53.8%（14/26 例、95% CI［33.4, 73.4］）及び 52.3%（34/65 例、95% CI［39.5, 64.9］）と類似しており、ベースライン PD-L1 発現量と ORR（医師判定）との間に関連性は認められなかった。PD-L1 発現量が 1%以上及び 1%未満の集団における ORR（中央判定）は、各 46.2%（12/26 例、95% CI［26.6, 66.6］）及び 50.8%（33/65 例、95% CI［38.1, 63.4］）であり、ベースライン PD-L1 の発現量と ORR（中央判定）との関連性も認められなかった。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。

PD-L1 発現量が 1%以上及び 1%未満の集団における PFS（医師判定）中央値は、各未達（n=26、95% CI［11.07, N.A.］）及び未達（n=65、95% CI［13.08, N.A.］）であり、PD-L1 発現量と PFS（医師判定）中央値との間に関連性は認められなかった。PD-L1 発現量が 1%以上及び 1%未満の集団における PFS（中央判定）中央値は各未達（n=26、95% CI［4.07, N.A.］）及び未達（n=65、95% CI［12.45, N.A.］）であり、PD-L1 発現量と PFS（中央判定）中央値の関連性も認められなかった。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。

PD-L1 の発現量が 1%以上及び 1%未満の集団における OS 中央値は、各未達（95% CI［N.A., N.A.］）及び未達（95% CI［17.18, N.A.］）であり、PD-L1 発現量と OS 中央値との間に関連性は認められなかった。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。

EORTC QLQ-C30 はがん領域の臨床試験で最もよく利用される QOL の尺度である。EORTC QLQ-C30 の 30 の質問は、5 つの機能性尺度、9 つの症状及びがん患者に共通の懸念事項、一つの包括的な健康状態／QOL 尺度に分類される。EORTC QLQ-C30 で得られたスコアは 0 - 100 スケールに換算して評価に用い、10 点以上の改善は臨床的に意味があると考えられている。

Nivo＋Ipi 療法開始 13 週後で、3 つの機能性尺度（役割、身体的機能、社会的機能）、6 つの症状尺度（疲労、痛み、不眠症、食欲不振、便秘及び悪心又は嘔吐）及び包括的な健康状態において、臨床的に意味のある 10 点以上の改善が認められた。他の尺度指標（呼吸困難、

認知機能及び下痢）については、臨床的に意味のある悪化は認められなかった。60%以上の被験者は、追跡調査期間中に機能性尺度、症状尺度及び包括的な健康状態尺度指標において臨床的に意味のある悪化を経験しなかった。

EQ-5D-3Lは、5項目の健康状態（移動力、セルフケア、普段の活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）をそれぞれ3水準（問題なし、やや問題あり、極めて問題あり）で評価する。5項目の評価は、（1 1 1 1 1）から（3 3 3 3 3）からなるEQ-5Dの独自の243通りのうちの一つとして表現される。EQ-5D-3Lには健康状態の評価を0 - 100スケール（100は想像される最良）で評価するVASも含まれる。

EQ-5D で健康状態の問題を訴える被験者の割合は、併用療法開始前では 6.3%（セルフケア）から63.4%（痛み）の範囲内であった。併用療法開始13週後で、全ての健康状態の評価指標が注目に値するほど改善（10%を超える低下）し、そのうち普段の活動、移動力、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みの改善は顕著であった。また、VASによる評価では、併用療法開始前は平均63.9（標準偏差23.60）であったスコアは併用療法開始19週以降には7点以上（70.9～81.7）改善し、治療を継続した被験者のスコアは経時的に更に上昇し、19 週以降も治療期を継続した被験者では正常群と同程度、若しくはより良好な数値を示す傾向が認められた。

#### 2.7.6.3.4 安全性の結果

##### 2.7.6.3.4.1 安全性の結果の要約

MSI-Highを有するCRC患者におけるNivo＋Ipi療法（142試験cステージ）の安全性の結果の要約を表2.7.6.3-10に示した。

データカットオフ日（2017年7月6日）までに、Nivo + Ipi療法を受けた被験者119例のうち19.3%（23/119例）が死亡した。最終投与後30日以内の死亡は1.7%（2/119例）、最終投与後 100 日以内の死亡は9.2%（11/119 例）であった。また、部分集団である 5FU-Oxa-Iriでは17.1%（14/82例）が死亡し、最終投与後30日以内の死亡は2.4%（2/82例）、最終投与後100日以内の死亡は9.8%（8/82例）であった。投与終了からの期間を問わず、NivoとIpiの毒性に起因する死亡の報告はなかった。

重篤な有害事象及び副作用は、それぞれ47.9%（57/119 例）及び22.7%（27/119 例）に認められた。重篤な副作用の多くはSOCの胃腸障害に分類される事象であった。2例以上に認められた重篤な副作用は、大腸炎及び発熱各2.5%（3例）並びに腹痛、トランスアミナーゼ上昇、貧血及び急性腎障害各1.7%（2例）であった。

## 表 2.7.6.3-10　安全性の結果の要約（142 試験 c ステージ）

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | |
|---|---|---|---|---|
| **DEATHS** | | | | |
| WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE | 2 ( 1.7) | | 2 ( 2.4) | |
| WITHIN 100 DAYS OF LAST DDOSE | 11( 9.2) | | 8 ( 9.8) | |
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **ALL CAUSALITY SAEs** | 57 ( 47.9) | 45 ( 37.8) | 39 ( 47.6) | 29 ( 35.4) |
| **DRUG-RELATED SAEs** | 27 ( 22.7) | 24 ( 20.2) | 15 ( 18.3) | 13 ( 15.9) |
| **ALL CAUSALITY AEs LEADING TO DC** | 17 ( 14.3) | 12 ( 10.1) | 12 ( 14.6) | 8 ( 9.8) |
| **DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC** | 15 ( 12.6) | 12 ( 10.1) | 10 ( 12.2) | 8 ( 9.8) |
| **ALL-CAUSALITY AEs** | 118 ( 99.2) | 65 ( 54.6) | 81 ( 98.8) | 41 ( 50.0) |
| ***Most Frequent AEs (≥ 20% of Any Grade)*** | | | | |
| DIARRHOEA | 53 ( 44.5) | 4 ( 3.4) | 34 ( 41.5) | 3 ( 3.7) |
| PYREXIA | 42 ( 35.3) | 0 | 25 ( 30.5) | 0 |
| FATIGUE | 39 ( 32.8) | 4 ( 3.4) | 24 ( 29.3) | 3 ( 3.7) |
| PRURITUS | 33 ( 27.7) | 2 ( 1.7) | 22 ( 26.8) | 1 ( 1.2) |
| NAUSEA | 31 ( 26.1) | 1 ( 0.8) | 21 ( 25.6) | 0 |
| ANAEMIA | 28 ( 23.5) | 9 ( 7.6) | 18 ( 22.0) | 7 ( 8.5) |
| ABDOMINAL PAIN | 26 ( 21.8) | 4 ( 3.4) | 15 ( 18.3) | 2 ( 2.4) |
| VOMITING | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 0 |
| INCREASED AST | 24 ( 20.2) | 12 ( 10.1) | 18 ( 22.0) | 8 ( 9.8) |
| BACK PAIN | 24 ( 20.2) | 3 ( 2.5) | 13 ( 15.9) | 1 ( 1.2) |
| DECREASED APPETITE | 24 ( 20.2) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) |
| **DRUG-RELATED AEs** | 87 ( 73.1) | 38 ( 31.9) | 57 ( 69.5) | 20 ( 24.4) |
| ***Most Frequent Drug-related AEs (≥15% of Any Grade)*** | | | | |
| DIARRHOEA | 26 ( 21.8) | 2 ( 1.7) | 16 ( 19.5) | 1 ( 1.2) |
| FATIGUE | 21 ( 17.6) | 2 ( 1.7) | 13 ( 15.9) | 2 ( 2.4) |
| PRURITUS | 20 ( 16.8) | 2 ( 1.7) | 14 ( 17.1) | 1 ( 1.2) |
| PYREXIA | 18 ( 15.1) | 0 | 11 ( 13.4) | 0 |
| **ALL CAUSALITY SELECT AES, BY CATEGORY** | | | | |
| ENDOCRINE | 33 ( 27.7) | 6 ( 5.0) | 18 ( 22.0) | 5 ( 6.1) |
| GASTROINTESTINAL | 53 ( 44.5) | 6 ( 5.0) | 34 ( 41.5) | 4 ( 4.9) |
| HEPATIC | 33 ( 27.7) | 15 ( 12.6) | 25 ( 30.5) | 10 ( 12.2) |
| PULMONARY | 6 ( 5.0) | 1 ( 0.8) | 4 ( 4.9) | 0 |
| RENAL | 20 ( 16.8) | 4 ( 3.4) | 13 ( 15.9) | 3 ( 3.7) |
| SKIN | 54 ( 45.4) | 7 ( 5.9) | 36 ( 43.9) | 3 ( 3.7) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 5 ( 4.2) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |

**表 2.7.6.3-10　安全性の結果の要約（142 試験 c ステージ）（続き）**

解析対象集団：All Combination Treated Subjects

| | All Subjects N = 119 | | Subjects with Prior 5FU-Oxa-Iri N = 82 | |
|---|---|---|---|---|
| | Any Grade | Grade 3-4 | Any Grade | Grade 3-4 |
| **DRUG-RELATED SELECT AES, BY CATEGORY** | | | | |
| ENDOCRINE | 30 ( 25.2) | 6 ( 5.0) | 17 ( 20.7) | 5 ( 6.1) |
| GASTROINTESTINAL | 27 ( 22.7) | 4 ( 3.4) | 17 ( 20.7) | 2 ( 2.4) |
| HEPATIC | 23 ( 19.3) | 13 ( 10.9) | 15 ( 18.3) | 9 ( 11.0) |
| PULMONARY | 6 ( 5.0) | 1 ( 0.8) | 4 ( 4.9) | 0 |
| RENAL | 6 ( 5.0) | 2 ( 1.7) | 4 ( 4.9) | 1 ( 1.2) |
| SKIN | 34 ( 28.6) | 5 ( 4.2) | 21 ( 25.6) | 2 ( 2.4) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 4 ( 3.4) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |
| **ALL CAUSALITY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE** | | | | |
| ***Immune-Mediated AEs Treated with or without Immune-Modulating Medications*** | | | | |
| ADRENAL INSUFFICIENCY | 7 ( 5.9) | 2 ( 1.7) | 2 ( 2.4) | 0 |
| HYPOPHYSITIS | 4 ( 3.4) | 3 ( 2.5) | 3 ( 3.7) | 2 ( 2.4) |
| HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS | 18 ( 15.1) | 3 ( 2.5) | 12 ( 14.6) | 3 ( 3.7) |
| HYPERTHYROIDISM | 14 ( 11.8) | 0 | 7 ( 8.5) | 0 |
| DIABETES MELLITUS | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DIARRHEA/COLITIS | 8 ( 6.7) | 4 ( 3.4) | 5 ( 6.1) | 2 ( 2.4) |
| HEPATITIS | 10 ( 8.4) | 9 ( 7.6) | 6 ( 7.3) | 6 ( 7.3) |
| PNEUMONITIS | 2 ( 1.7) | 0 | 1 ( 1.2) | 0 |
| NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION | 2 ( 1.7) | 2 ( 1.7) | 1 ( 1.2) | 1 ( 1.2) |
| RASH | 17 ( 14.3) | 5 ( 4.2) | 9 ( 11.0) | 2 ( 2.4) |
| HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS | 3 ( 2.5) | 0 | 2 ( 2.4) | 0 |

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

出典［5.3.5.2-2.1 Table 8.1-1］

### 2.7.6.3.4.2 比較的よく見られる有害事象及び Grade 3 以上の有害事象

142 試験 c ステージで発現した全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5.3-1 に示した。

有害事象及び副作用は、全被験者で各 99.2%（118/119 例）及び 73.1%（87/119 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の副作用は、下痢 21.8%（26 例）、疲労 17.6%（21 例）、そう痒症 16.8%（20 例）、発熱 15.1%（18 例）、AST 増加 14.3%（17 例）、甲状腺機能低下症 13.4%（16 例）、悪心 12.6%（15 例）、ALT 増加 11.8%（14 例）、甲状腺機能亢進症及び発疹各 10.9%（13 例）、リパーゼ増加及び食欲減退各 8.4%（10 例）、貧血、嘔吐、腹痛及び皮膚乾燥各 6.7%（8 例）、頭痛 5.9%（7 例）並びに無力症、インフルエンザ様疾患、口内乾燥、関節痛及び肺臓炎各 5.0%（6 例）であった。Grade 3 以上の副作用は 31.9%（38 例）に認められた。発現頻度が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は、AST 増加 7.6%（9 例）及び ALT 増加 6.7%（8 例）であった。

### 2.7.6.3.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

#### 1） 死亡の叙述

Nivo 及び Ipi が併用投与された 119 例において、データカットオフ日までに 19.3%（23 例）が死亡した。死亡理由は、病勢進行（16.0%、19/119 例）が最も多く、不明及びその他の理由による死亡がそれぞれ 1.7%（2/119 例）であった。治験薬の毒性に起因する死亡は認められなかった。死亡理由が「その他の理由」であった被験者の詳細を以下に記載した。

被験者識別コード：[redacted]

当該被験者は、2 回目の Nivo 及び Ipi 投与 10 日後（Day 35）に脱水、悪心、食欲減退及び疲労を伴う Grade 3 の血中クレアチニン増加で入院となった（被験薬との因果関係は否定）。腎及び腹部エコーでは著変なく、塩溶液、フロセミド及びエノキサパリンの投与によって血中クレアチニン増加は Day 39 に正常化した。Day 106 に 38 ℃の発熱及び深刻な低血圧（PAO 60/30 mmHg）により救急救命室に運び込まれた。被験者の意識レベルは正常であり、C-反応性蛋白が 250 mg/L と高値であったことを除けば、胸部 X 線及び血液化学的検査結果にも異常はなかった。麻酔科医の診断によりドーパミン及び静脈内輸液の処置が実施され、血圧は処置直後に多少回復した。Day 107 に被験者は呼吸不全となり（被験薬との因果関係は否定）、この時点で被験薬の投与中止を決定した（最終投与日：Day 25）。同日、被験者は呼吸不全のため死亡した。

被験者識別コード：[redacted]

当該被験者は、8 回目の被験薬投与後 15 日（Day 169）に Grade 3 の急性腎障害の副作用のため入院となった。腎の超音波検査が実施され、右腎の大きさは 12.9 cm で水腎症の疑いもなかった。被験者には高用量副腎皮質ステロイドが処方され、急性腎障害は改善し退院となった。その後、ステロイド減量中にステロイドの投与が突然中止されたことから急性腎障害が悪化し、2 回目の入院となった。この時点で、ステロイドに反応しなくなっており、人工透析が必要となった。Day 169 に被験薬の投与を中止した（最終投与日：Day 155）。Day183 に急性腎障害は Grade 1 まで回復した。Day 187 に、被験者は肺感染で入院となったが、その後の治療により Day 190 には回復した。この時点で、被験者は人工透析が必須となっていたが、被験者はこのような状態で生存することを望まず、人工透析を含む治療（治療薬による治療、食事、輸液など）を中止することを決意した。この時期に被験者は妻を亡くし、うつ状態となった。その後、緩和ケアに移り、Day 312 に急性腎障害のため死亡した。

**2） その他の重篤な有害事象の叙述**

最終投与後 30 日以内に発現した重篤な副作用は 27 例（22.7%）で報告された。この 27 例の一覧を表 2.7.6.3-11 に示し、詳細は CSR［5.3.5.2-2.1］に記載している。

**表 2.7.6.3-11　重篤な副作用が発現した被験者（142 試験 c ステージ）**

| 被験者識別コード | 重篤な副作用 | Grade |
|---|---|---|
| [redacted] | 皮膚有棘細胞癌 | Grade 2 |
| [redacted] | トランスアミナーゼ上昇 | Grade 3 |
| [redacted] | 大腸炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 自己免疫性甲状腺炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 甲状腺機能低下症 | Grade 3 |
| [redacted] | 発熱 | Grade 2 |
| [redacted] | 壊死性筋炎<br>貧血 | Grade 3<br>Grade 3 |
| [redacted] | 下垂体炎<br>過敏症 | Grade 3<br>Grade 2 |
| [redacted] | 発熱<br>血小板減少症<br>貧血 | Grade 1<br>Grade 4<br>Grade 3 |
| [redacted] | 大腸炎<br>肝細胞損傷 | Grade 3<br>Grade 3 |
| [redacted] | 甲状腺炎 | Grade 3 |
| [redacted] | ALT 増加<br>AST 増加 | Grade 2<br>Grade 3 |
| [redacted] | 発熱<br>急性腎障害 | Grade 2<br>Grade 4 |
| [redacted] | 腹痛 | Grade 3 |
| [redacted] | 自己免疫性肝炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 肺臓炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 肝炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 呼吸困難 | Grade 3 |
| [redacted] | 腹痛 | Grade 3 |
| [redacted] | 急性腎障害 | Grade 4 |
| [redacted] | 下痢 | Grade 3 |
| [redacted] | 副腎機能不全 | Grade 2 |
| [redacted] | 乾癬 | Grade 3 |
| [redacted] | 血中ビリルビン増加<br>トランスアミナーゼ上昇 | Grade 3<br>Grade 3 |
| [redacted] | 続発性副腎皮質機能不全 | Grade 3 |
| [redacted] | 脳炎 | Grade 3 |
| [redacted] | 大腸炎<br>膵炎 | Grade 3<br>Grade 3 |

1）Nivo 及び Ipi の投与開始から最終投与後 30 日以内に発現した重篤な副作用を抽出した。
2）医師から報告された有害事象名を MedDRA ver. 20.0J を用いて読み替えた。
3）有害事象の Grade は NCI CTCAE Ver 4.0 を用いて評価された。
出典［5.3.5.2-2.1 Table S.6.20 から抽出］

### 3）　投与中止に至った有害事象

最終投与後 30 日以内に発現した投与中止に至った副作用は 15 例（12.6%）で報告された。これら 15 例の一覧を表 2.7.6.3-12 に示し、詳細は CSR［5.3.5.2-2.1］に記載している。

2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、自己免疫性肝炎及び急性腎障害各 1.7%（2 例）であった。

**表 2.7.6.3-12　投与中止に至った副作用が発現した被験者（142 試験 c ステージ）**

| 被験者識別コード | 投与中止に至った副作用 | Grade |
|---|---|---|
| [redacted] | 自己免疫性肝炎 | Grade 3 |
| | トランスアミナーゼ上昇 | Grade 3 |
| | 壊死性筋炎 | Grade 3 |
| | 過敏症 | Grade 2 |
| | 血小板減少症 | Grade 4 |
| | AST 増加 | Grade 3 |
| | ALT 増加 | Grade 3 |
| | 急性腎障害 | Grade 4 |
| | 自己免疫性肝炎 | Grade 3 |
| | サルコイドーシス | Grade 2 |
| | 急性腎障害 | Grade 4 |
| | 下痢 | Grade 3 |
| | 肺臓炎 | Grade 2 |
| | 脳炎 | Grade 3 |
| | 大腸炎 | Grade 3 |

1）Nivo 及び Ipi の投与開始から最終投与後 30 日以内に発現した投与中止に至った副作用を抽出した。
2）医師から報告された有害事象名を MedDRA ver. 20.0J を用いて読み替えた。
3）有害事象の Grade は NCI CTCAE Ver 4.0 を用いて評価された。
出典［5.3.5.2-2.1 Appendix 6.4 から抽出］

#### 4）　休薬又は減量に至った有害事象

142 試験 c ステージにおいて、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 別発現頻度を表 2.7.6.5.3-2 に示した。

c ステージの 119 例において、少なくとも 1 回以上の Nivo 及び／又は Ipi の休薬又は減量に至った有害事象は 44.5%（53 例）に発現した。発現頻度が 1%以上の休薬又は減量に至った有害事象は、AST 増加 6.7%（8 例）、ALT 増加 5.0%（6 例）、低ナトリウム血症 3.4%（4 例）、副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、インフルエンザ様疾患、発熱及び肺臓炎各 2.5%（3 例）並びに血中ビリルビン増加、体重減少、トランスアミナーゼ上昇、大腸炎、大腸閉塞、帯状疱疹及び胆管閉塞各 1.7%（2 例）であった。休薬又は減量に至った副作用は 31.1%（37 例）に発現した。発現頻度が 1%以上の休薬又は減量に至った副作用は AST 増加 6.7%（8 例）、ALT 増加 5.0%（6 例）、副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、下垂体炎及び肺臓炎各 2.5%（3 例）並びにトランスアミナーゼ上昇、大腸炎及び低ナトリウム血症各 1.7%（2 例）であった。

#### 2.7.6.3.5 結論

中間解析における 142 試験 c ステージの有効性と安全性の結果、並びに追加解析の有効性の結果に基づき、以下の結論であった。

有効性

- 主要評価項目である ORR（医師判定）は、c ステージにおいて全体集団で 54.6%（65/119 例）、5FU-Oxa-Iri で 52.4%（43/82 例）であった。なお、中間解析は被験者の追跡調査期間が 9 カ月以上のデータに基づいて実施した。
- c ステージにおいて、Nivo + Ipi 療法は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri に対して、臨床的に意味のある ORR（中央判定）を示した。また、臨床的に意味のある ORR（中央判定）は、中間解析で奏効と判定された被験者の追跡調査期間が 12 カ月を超えた時点での追加解析においても、同様に示された。
- c ステージにおいて、Nivo + Ipi 療法は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri に対して、追加解析時点まで持続的な奏効を示した。DOR 中央値は未達で、奏効例のほとんどは奏効が持続していた。
- c ステージにおける PFS 中央値は、医師判定及び中央判定のいずれにおいても全体集団及び 5FU-Oxa-Iri で未達であった（追跡調査期間は 9 カ月以上）。また追加解析における PFS（医師判定）中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri でそれぞれ 36.0 カ月（95%CI［27.9, N.A.］）及び 36.0 カ月（95%CI［27.4, N.A.］）であった。
- OS 中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri で未達であった。また追加解析においても OS 中央値は、全体集団及び 5FU-Oxa-Iri のいずれにおいても未達であった。
- c ステージにおいて、Nivo + Ipi 療法は PD-L1 の発現量に関わらず有効性を示した。

安全性

- 進行した、転移性の CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルは許容可能であった。
- MSI-High を有する CRC 患者に対する Nivo + Ipi 療法の安全性プロファイルは、CRC 以外の既承認適応症に対する Nivo + Ipi 療法の安全性と一致していた。

### 2.7.6.4 参考文献

1） Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26:2013-9.

### 2.7.6.5 付録

#### 2.7.6.5.1 87/8HW 試験における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

1） 比較的よく見られる有害事象及び副作用（87/8HW 試験）

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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) |
| 上腹部痛 | 18 | ( 9.0) | 1 | ( 0.5) | 6 | ( 6.8) | 0 | |
| 口内乾燥 | 12 | ( 6.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 大腸炎 | 6 | ( 3.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 消化不良 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 肛門周囲痛 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腹部膨満 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 免疫性腸炎 | 5 | ( 2.5) | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腸閉塞 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 3.4) | 2 | ( 2.3) |
| 小腸閉塞 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| 裂肛 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 鼓腸 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸閉塞 | 3 | ( 1.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 1）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 直腸炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 11 | ( 12.5) | 0 | |
| 腹部不快感 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肛門直腸不快感 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腸管皮膚瘻 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 嚥下痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 食道炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部ヘルニア | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肛門発疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口唇炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結腸瘻 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 十二指腸炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 嚥下障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 糞塊 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 軟便 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 歯肉痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 舌痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血便排泄 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 2）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 出血性壊死性膵炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 痔核 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 腸管瘻 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腸管虚血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 口唇乾燥 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 悪性消化管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 機械的イレウス | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 口腔内痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膵嚢胞 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膵炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 直腸出血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 亜イレウス | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌変色 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 舌不快感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 上部消化管出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 下腹部痛 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 口角口唇炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| アフタ性潰瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 3）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腹水 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 歯肉腫脹 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| イレウス | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 大腸穿孔 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 胃閉塞 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 流涎過多 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 歯の障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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) |
| 末梢性浮腫 | 16 | ( 8.0) | 2 | ( 1.0) | 8 | ( 9.1) | 1 | ( 1.1) |
| 疼痛 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| インフルエンザ様疾患 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| 乾燥症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 悪寒 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 倦怠感 | 3 | ( 1.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 4）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 医療機器関連血栓症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 非心臓性胸痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 胸痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 死亡 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 冷感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 全身健康状態悪化 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 注入部位静脈炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 注射部位血腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 限局性浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 突然死 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 顔面腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 全身性浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 疾患 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 注入部位反応 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 粘膜障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| | | | | | | | | |
| 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) |
| 上咽頭炎 | 14 | ( 7.0) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 5）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 尿路感染 | 12 | ( 6.0) | 2 | ( 1.0) | 8 | ( 9.1) | 2 | ( 2.3) |
| 肺炎 | 6 | ( 3.0) | 3 | ( 1.5) | 6 | ( 6.8) | 3 | ( 3.4) |
| 鼻炎 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 膀胱炎 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 気管支炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 副鼻腔炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚感染 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯感染 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腟感染 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 菌血症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 結膜炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 感染 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| インフルエンザ | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 下気道感染 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔カンジダ症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 口腔ヘルペス | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯周炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウイルス性気道感染 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症性ショック | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血管デバイス感染 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 6）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ウイルス感染 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 外陰腟真菌感染 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腹部感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 腹壁感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| ダニ皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肛門膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 細菌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細菌尿 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ボレリア感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| カテーテル留置部位感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蜂巣炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 医療機器関連感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 医療機器関連敗血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 耳感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染性腸炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腸球菌感染 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 7）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸菌性菌血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 大腸菌性敗血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚真菌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 胃腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 消化管感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 陰部単純ヘルペス | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘリコバクター性胃炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘリコバクター感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 単純ヘルペス | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 帯状疱疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 髄膜炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 口腔真菌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪囲炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 百日咳 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 咽頭炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 術後膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 術後創感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 前立腺感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎盂腎炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 気道感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 8）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 後腹膜膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 脂腺感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 真菌性舌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 尿道炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| シュードモナス性尿路感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| クロストリジウム感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 大腸菌性尿路感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 歯肉炎 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 直腸膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| ライノウイルス感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 扁桃炎 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 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) |
| 皮膚乾燥 | 13 | ( 6.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 9）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 7 | ( 3.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 脱毛症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 10 | ( 11.4) | 0 | |
| 皮膚病変 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 乾癬 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾癬様皮膚炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多汗症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚剥脱 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| ざ瘡 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮脂欠乏症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| セルライト | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口周囲浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 薬疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 間擦疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪ジストロフィー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪線状隆起 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 10）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 寝汗 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 爪痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| 丘疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紫斑 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 丘疹性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痂皮 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚潰瘍 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蕁麻疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾皮症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| さじ状爪 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 爪の障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚灼熱感 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚びらん | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚亀裂 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 皮膚色素過剰 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 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) |

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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 11）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 低カリウム血症 | 13 | ( 6.5) | 4 | ( 2.0) | 14 | ( 15.9) | 3 | ( 3.4) |
| 高血糖 | 11 | ( 5.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 低ナトリウム血症 | 9 | ( 4.5) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 2 | ( 2.3) |
| 高カリウム血症 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 低マグネシウム血症 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 1 | ( 1.1) |
| 低カルシウム血症 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低リン血症 | 6 | ( 3.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 鉄欠乏 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高尿酸血症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 脱水 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 高カルシウム血症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低アルブミン血症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 低クロール血症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高リン血症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低血糖 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 過小食 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細胞死 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 糖尿病 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 脂質異常症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 葉酸欠乏 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 12）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 高クロール血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高トリグリセリド血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| マグネシウム欠乏 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多飲症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| １型糖尿病 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ２型糖尿病 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミンＢ１２欠乏 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 栄養障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 臨床検査 | 75 | ( 37.5) | 21 | ( 10.5) | 37 | ( 42.0) | 10 | ( 11.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 28 | ( 14.0) | 4 | ( 2.0) | 6 | ( 6.8) | 1 | ( 1.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 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 | |
| アミラーゼ増加 | 16 | ( 8.0) | 2 | ( 1.0) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 14 | ( 7.0) | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 13 | ( 6.5) | 2 | ( 1.0) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 12 | ( 6.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 体重減少 | 10 | ( 5.0) | 2 | ( 1.0) | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 9 | ( 4.5) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 4 | ( 2.0) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 13）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 全身健康状態異常 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 好中球数減少 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 14 | ( 15.9) | 6 | ( 6.8) |
| 白血球数減少 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 6 | ( 6.8) | 1 | ( 1.1) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中尿素増加 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| リンパ球数減少 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中非抱合ビリルビン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中カルシウム増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中卵胞刺激ホルモン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中免疫グロブリンG増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中黄体形成ホルモン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血圧異常 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ＣＤ４リンパ球減少 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 14）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 糖鎖抗原７２－４増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 癌胎児性抗原増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 補体成分Ｃ３増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 便中カルプロテクチン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| フィブリンＤダイマー増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘモグロビン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ナチュラルキラー細胞数増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 酸素飽和度低下 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血小板数減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 0 | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| プロトロンビン量増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血沈亢進 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網状赤血球数増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ因子増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| トロポニン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中カリウム増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 駆出率減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 国際標準比増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 15）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝機能検査値上昇 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 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 | |
| 甲状腺機能亢進症 | 18 | ( 9.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 下垂体炎 | 9 | ( 4.5) | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| グルココルチコイド欠乏症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 副甲状腺機能亢進症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体機能低下症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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 | |
| 筋肉痛 | 10 | ( 5.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 頚部痛 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節炎 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢痛 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 筋力低下 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 16）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 背部障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 椎間板突出 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| モルフェア | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋痙縮 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 筋骨格硬直 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節周囲炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多発性関節炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節リウマチ | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 滑膜炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腱障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腱痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 弾発指 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高クレアチン血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 顎痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 全身性エリテマトーデス | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 神経系障害 | 56 | ( 28.0) | 4 | ( 2.0) | 45 | ( 51.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 17）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 頭痛 | 24 | ( 12.0) | 1 | ( 0.5) | 8 | ( 9.1) | 0 | |
| 浮動性めまい | 12 | ( 6.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 異常感覚 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 錯感覚 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 1 | ( 1.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 | ( 1.5) | 0 | | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 嗜眠 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 記憶障害 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 失神寸前の状態 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 坐骨神経痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 急性多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 味覚消失 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 健忘 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳幹梗塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 手根管症候群 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 糖尿病性ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 味覚不全 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| ジスキネジア | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 本態性振戦 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 顔面神経障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感覚鈍麻 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 18）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 免疫性脳炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 片頭痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重症筋無力症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 神経毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 錐体路症候群 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜性片頭痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 失神 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 平衡障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 寒冷誘発性異常感覚 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 構語障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肝性脳症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 過眠症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 神経痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | 0 | | 12 | ( 13.6) | 1 | ( 1.1) |
| 傾眠 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| くも膜下出血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 振戦 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 49 | ( 24.5) | 6 | ( 3.0) | 24 | ( 27.3) | 6 | ( 6.8) |
| 咳嗽 | 17 | ( 8.5) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 19）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 呼吸困難 | 12 | ( 6.0) | 1 | ( 0.5) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 肺臓炎 | 5 | ( 2.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 肺塞栓症 | 5 | ( 2.5) | 2 | ( 1.0) | 4 | ( 4.5) | 3 | ( 3.4) |
| 口腔咽頭痛 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| しゃっくり | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 低酸素症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 鼻閉 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿性咳嗽 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻漏 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 気管支痙攣 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気管支狭窄 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| カタル | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 労作性呼吸困難 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 鼻出血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 0 | |
| 喀血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 喉頭刺激感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺浸潤 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻乾燥 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸水 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 肺動脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 20）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肺水腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 無気肺 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 発声障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 喉頭痙攣 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肺障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 呼吸障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 喀痰増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 咽喉刺激感 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 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) |
| 白血球増加症 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 好酸球増加症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 播種性血管内凝固 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| リンパ球減少症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 血小板減少症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 9 | ( 10.2) | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 21）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 白血球減少症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 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) |
| 低血圧 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血腫 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ほてり | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 深部静脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 頚静脈塞栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢冷感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢静脈疾患 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 静脈炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ショック | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 鎖骨下静脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 静脈瘤 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢静脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 静脈塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 起立性低血圧 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 22）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 26 | ( 13.0) | 1 | ( 0.5) | 15 | ( 17.0) | 4 | ( 4.5) |
| 注入に伴う反応 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 6 | ( 6.8) | 1 | ( 1.1) |
| 転倒 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 免疫反応 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 処置による疼痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肋骨骨折 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 上顆炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 骨端骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 過量投与 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 処置後紅斑 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 術後創合併症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脊柱損傷 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ストーマ部皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ストレス骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯牙破折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 各種物質毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 外傷性骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上肢骨折 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 23）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ワクチン接種合併症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 創合併症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 手首関節骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 胸部損傷 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 頭蓋顔面骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 顎の骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 術後譫妄 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| ストーマ部炎症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| ウロストミー合併症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管確保部位紅斑 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血管確保部位疼痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 創傷 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| | | | | | | | | |
| 精神障害 | 26 | ( 13.0) | 2 | ( 1.0) | 12 | ( 13.6) | 0 | |
| 不眠症 | 13 | ( 6.5) | 1 | ( 0.5) | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 不安 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| うつ病 | 6 | ( 3.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 錯乱状態 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経性過食症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 抑うつ気分 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 24）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 初期不眠症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気分変化 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠の質低下 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 落ち着きのなさ | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 適応障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 25 | ( 12.5) | 7 | ( 3.5) | 13 | ( 14.8) | 1 | ( 1.1) |
| 急性腎障害 | 6 | ( 3.0) | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 尿失禁 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎不全 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 尿閉 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 排尿困難 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血尿 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 腎結石症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 自己免疫性腎炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 中毒性腎症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 夜間頻尿 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎盂腎杯拡張症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎機能障害 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 有痛性排尿困難 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 25）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 糖尿 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 尿意切迫 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 頻尿 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 蛋白尿 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 尿路障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 19 | ( 9.5) | 9 | ( 4.5) | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 肝毒性 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胆道閉塞 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 肝細胞融解 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 肝炎 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 胆管炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 胆汁うっ滞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 高ビリルビン血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 黄疸 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 眼障害 | 17 | ( 8.5) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 26）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ドライアイ | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 眼充血 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 視力障害 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 白内障 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 霰粒腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼脂 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼刺激 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼瞼浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼瞼下垂 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涙増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 霧視 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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） | 15 | ( 7.5) | 6 | ( 3.0) | 8 | ( 9.1) | 3 | ( 3.4) |
| 悪性新生物進行 | 5 | ( 2.5) | 4 | ( 2.0) | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 腫瘍疼痛 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膀胱癌 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結腸新生物 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 27）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 感染性新生物 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 口唇扁平上皮癌 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脂肪腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚乳頭腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚有棘細胞癌 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乳癌 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 新生物 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 心臓障害 | 12 | ( 6.0) | 2 | ( 1.0) | 5 | ( 5.7) | 1 | ( 1.1) |
| 頻脈 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 狭心症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心房細動 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 心房粗動 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 期外収縮 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫性心筋炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 左室機能不全 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心筋炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 動悸 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心膜炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心不全 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 心筋症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 28）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 耳および迷路障害 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 回転性めまい | 4 | ( 2.0) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 耳痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 耳そう痒症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 聴力低下 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳鳴 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| 後天性包茎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度月経出血 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 女性化乳房 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 陰部そう痒症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精巣浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腟出血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 無月経 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 性交困難 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 月経中間期出血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 卵巣出血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 骨盤痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 29）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 免疫系障害 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 過敏症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 造影剤反応 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 薬物過敏症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 季節性アレルギー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アナフィラキシー反応 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| アナフィラキシーショック | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 製品の問題 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 医療機器色調の問題 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 医療機器閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 医療機器位置異常 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 医療機器内血栓 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 外科および内科処置 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 回腸瘻造設 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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) |
| 皮膚乾燥 | 10 | ( 5.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚病変 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脱毛症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 10 | ( 11.4) | 0 | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 紅斑 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 皮膚剥脱 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| ざ瘡 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾癬様皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 薬疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪ジストロフィー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪痛 | 1 | ( 0.5) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 1）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 丘疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾癬 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紫斑 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 丘疹性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蕁麻疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乾皮症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| さじ状爪 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 爪の障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚灼熱感 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚びらん | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚亀裂 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 皮膚色素過剰 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 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 | |
| 甲状腺機能亢進症 | 18 | ( 9.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体炎 | 9 | ( 4.5) | 4 | ( 2.0) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 2）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 甲状腺炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| グルココルチコイド欠乏症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 副甲状腺機能亢進症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体機能低下症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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) |
| 口内乾燥 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 便秘 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 6 | ( 6.8) | 0 | |
| 免疫性腸炎 | 5 | ( 2.5) | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 大腸炎 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 嘔吐 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 18 | ( 20.5) | 1 | ( 1.1) |
| 上腹部痛 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 直腸炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部不快感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部膨満 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口唇炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結腸瘻 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 十二指腸炎 | 1 | ( 0.5) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 3）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胃炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口唇乾燥 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 食道炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 11 | ( 12.5) | 0 | |
| 舌腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 裂肛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 口角口唇炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| アフタ性潰瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 消化不良 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 流涎過多 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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 | |
| 粘膜の炎症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 発熱 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 乾燥症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 4）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 倦怠感 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 胸痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 冷感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 限局性浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 顔面腫脹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 医療機器関連血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 注入部位反応 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 粘膜障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 非心臓性胸痛 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 臨床検査 | 43 | ( 21.5) | 10 | ( 5.0) | 27 | ( 30.7) | 7 | ( 8.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 20 | ( 10.0) | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 16 | ( 8.0) | 1 | ( 0.5) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| リパーゼ増加 | 16 | ( 8.0) | 5 | ( 2.5) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 13 | ( 6.5) | 2 | ( 1.0) | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 6 | ( 3.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 5）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中尿素増加 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重減少 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中非抱合ビリルビン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中卵胞刺激ホルモン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中免疫グロブリンG増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中黄体形成ホルモン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ＣＤ４リンパ球減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 糖鎖抗原７２－４増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 補体成分Ｃ３増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 便中カルプロテクチン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘモグロビン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 6）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ナチュラルキラー細胞数増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 好中球数減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 14 | ( 15.9) | 6 | ( 6.8) |
| 酸素飽和度低下 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| プロトロンビン量増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血沈亢進 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網状赤血球数増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ因子増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| トロポニン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中カルシウム増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 駆出率減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| リンパ球数減少 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 血小板数減少 | 0 | | 0 | | 6 | ( 6.8) | 0 | |
| 白血球数減少 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 28 | ( 14.0) | 2 | ( 1.0) | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 関節痛 | 18 | ( 9.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 筋肉痛 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 関節炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 7）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 背部痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| モルフェア | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋痙縮 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格硬直 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頚部痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多発性関節炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 滑膜炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高クレアチン血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 顎痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 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) |
| 高カリウム血症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 低ナトリウム血症 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 低リン血症 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 高血糖 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 低カルシウム血症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細胞死 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 糖尿病 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 8）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 高クロール血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高トリグリセリド血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高尿酸血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 低アルブミン血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 低クロール血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| １型糖尿病 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脱水 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 低カリウム血症 | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 栄養障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15 | ( 7.5) | 3 | ( 1.5) | 13 | ( 14.8) | 1 | ( 1.1) |
| 咳嗽 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺臓炎 | 5 | ( 2.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 呼吸困難 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気管支狭窄 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 労作性呼吸困難 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肺動脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肺毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 9）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 発声障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 鼻出血 | 0 | | 0 | | 6 | ( 6.8) | 0 | |
| しゃっくり | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 喉頭痙攣 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肺塞栓症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 鼻漏 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 喀痰増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 咽喉刺激感 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 神経系障害 | 14 | ( 7.0) | 3 | ( 1.5) | 38 | ( 43.2) | 4 | ( 4.5) |
| 浮動性めまい | 4 | ( 2.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 頭痛 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| 急性多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 異常感覚 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 免疫性脳炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 嗜眠 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 重症筋無力症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 錯感覚 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 1 | ( 1.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 10）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 寒冷誘発性異常感覚 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 味覚不全 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 過眠症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | 0 | | 12 | ( 13.6) | 1 | ( 1.1) |
| 神経毒性 | 0 | | 0 | | 7 | ( 8.0) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 13 | ( 6.5) | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肝毒性 | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肝細胞融解 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 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) |
| 好酸球増加症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血小板減少症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 白血球減少症 | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 11）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| リンパ球減少症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 | ( 4.5) | 1 | ( 0.5) | 9 | ( 10.2) | 5 | ( 5.7) |
| 結膜炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 気管支炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 髄膜炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 口腔カンジダ症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 真菌性舌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿道炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 膀胱炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 単純ヘルペス | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 爪囲炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肺炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 直腸膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 尿路感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管デバイス感染 | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 12）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 | ( 4.0) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 2 | ( 2.3) |
| 注入に伴う反応 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 6 | ( 6.8) | 1 | ( 1.1) |
| 転倒 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ストーマ部炎症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 各種物質毒性 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 眼障害 | 7 | ( 3.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| ドライアイ | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 眼刺激 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼瞼浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼瞼下垂 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼充血 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涙増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 回転性めまい | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 聴力低下 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫系障害 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 過敏症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 13）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 薬物過敏症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アナフィラキシー反応 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| アナフィラキシーショック | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫瘍疼痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 急性腎障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 自己免疫性腎炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 蛋白尿 | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 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) |
| 精神障害 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 錯乱状態 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 14）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 不眠症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 女性化乳房 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 陰部そう痒症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 無月経 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 性交困難 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管障害 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 12 | ( 13.6) | 6 | ( 6.8) |
| ほてり | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢静脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 静脈塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 高血圧 | 0 | | 0 | | 8 | ( 9.1) | 4 | ( 4.5) |
| 低血圧 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 頚静脈血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 製品の問題 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 医療機器色調の問題 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 2） その他重篤な有害事象（87/8HW 試験）

### （1） 重篤な有害事象

## 表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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 | |
| 大腸炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 腸閉塞 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 3 | ( 3.4) | 2 | ( 2.3) |
| 大腸閉塞 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 上腹部痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 結腸瘻 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸管皮膚瘻 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胃腸管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 出血性壊死性膵炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸管瘻 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸管虚血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 悪性消化管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 1）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 機械的イレウス | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 上部消化管出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| イレウス | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 大腸穿孔 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 胃閉塞 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 嘔吐 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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) |
| 菌血症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 尿路感染 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 血管デバイス感染 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 腹部膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 四肢膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 気管支炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 蜂巣炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 医療機器関連敗血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 大腸菌性菌血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 2）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 胃腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 髄膜炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腎盂腎炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 気道感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 後腹膜膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 敗血症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 敗血症性ショック | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| シュードモナス性尿路感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腹部感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 肛門膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 膀胱炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 直腸膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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 | |

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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 3）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 | ( 4.0) | 4 | ( 2.0) | 5 | ( 5.7) | 4 | ( 4.5) |
| 無力症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 発熱 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 死亡 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 全身健康状態悪化 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 突然死 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 医療機器関連血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 全身性浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 8 | ( 4.0) | 8 | ( 4.0) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 胆道閉塞 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 肝炎 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胆汁うっ滞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胆管炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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) |

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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 4）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 結腸新生物 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 感染性新生物 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 乳癌 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 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 | |
| 腎不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腎機能障害 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 尿管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 尿閉 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 6 | ( 3.0) | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 急性多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳幹梗塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 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 | |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| くも膜下出血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 5）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 | ( 3.0) | 5 | ( 2.5) | 3 | ( 3.4) | 3 | ( 3.4) |
| 肺臓炎 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 呼吸困難 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 低酸素症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肺動脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肺塞栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肺障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 胸水 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 呼吸障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 代謝および栄養障害 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 5 | ( 5.7) | 5 | ( 5.7) |
| 食欲減退 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 脱水 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 高血糖 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 低カリウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 6）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血管障害 | 4 | ( 2.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 深部静脈血栓症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血腫 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頚静脈塞栓症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| ショック | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 貧血 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 播種性血管内凝固 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 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) |
| 臨床検査 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 全身健康状態異常 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 心臓障害 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 2.3) | 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 | |
| 心房細動 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 7）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 心不全 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 6 | ( 6.8) | 4 | ( 4.5) |
| 過量投与 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 各種物質毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 頭蓋顔面骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 注入に伴う反応 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 顎の骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 肋骨骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| ウロストミー合併症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 創傷 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 手首関節骨折 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 関節痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 筋力低下 | 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 | |

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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（87/8HW 試験）（続き 8）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 製品の問題 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 医療機器閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 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) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## （2） 投与中止に至った有害事象（87/8HW 試験）

**表 2.7.6.5.1-4　全て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）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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 | |
| 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 | |
| 胃腸管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 大腸炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| イレウス | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 腸出血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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 | |
| 下垂体炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 4 | ( 2.0) | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 肝炎 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-4　全て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）（続き 1）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胆道閉塞 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 | ( 2.0) | 4 | ( 2.0) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 髄膜炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 敗血症性ショック | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 肛門膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 肺炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 臨床検査 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 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 | |

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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-4　全て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）（続き 2）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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 | |

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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-4　全て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）（続き 3）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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) |
| 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 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 播種性血管内凝固 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 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 | |
| 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) |
| 悪性新生物進行 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乳癌 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 結腸新生物 | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-4　全て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）（続き 4）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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 | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 卵巣出血 | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

### （3） 休薬又は減量に至った有害事象（87/8HW 試験）

## 表 2.7.6.5.1-5　全て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）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 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) |
| 肺炎 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 気管支炎 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 感染 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 上咽頭炎 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿路感染 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 腹部膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 細菌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胃腸炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| ウイルス性気道感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 後腹膜膿瘍 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 真菌性舌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| クロストリジウム感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 結膜炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 膀胱炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 1）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 歯肉炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 爪囲炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 咽頭炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腎盂腎炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 直腸膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 歯膿瘍 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管デバイス感染 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 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) |
| 大腸炎 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 免疫性腸炎 | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 上腹部痛 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 大腸閉塞 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 嚥下障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腸管皮膚瘻 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 胃腸管閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 腸閉塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 機械的イレウス | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 5 | ( 5.7) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 2）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 亜イレウス | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 1 | ( 1.1) |
| 結腸瘻 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 便秘 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 口内炎 | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 歯の障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 臨床検査 | 22 | ( 11.0) | 7 | ( 3.5) | 20 | ( 22.7) | 7 | ( 8.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | ( 4.0) | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | ( 4.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| リパーゼ増加 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 全身健康状態異常 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 駆出率減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 3）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| リンパ球数減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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 | |
| 白血球数減少 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 1 | ( 1.1) |
| 内分泌障害 | 16 | ( 8.0) | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 副腎機能不全 | 6 | ( 3.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺機能低下症 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体炎 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| グルココルチコイド欠乏症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 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) |
| 発熱 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 疲労 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 5 | ( 5.7) | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 倦怠感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 4）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 医療機器関連血栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 全身健康状態悪化 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 9 | ( 4.5) | 4 | ( 2.0) | 4 | ( 4.5) | 2 | ( 2.3) |
| 食欲減退 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 高血糖 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 低カリウム血症 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 低血糖 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 2 | ( 2.3) |
| 高カリウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 高尿酸血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | ( 4.5) | 3 | ( 1.5) | 8 | ( 9.1) | 3 | ( 3.4) |
| 発疹 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 丘疹性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚毒性 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 5）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| そう痒症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚剥脱 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚亀裂 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 神経系障害 | 7 | ( 3.5) | 1 | ( 0.5) | 8 | ( 9.1) | 1 | ( 1.1) |
| 頭痛 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 急性多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳幹梗塞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 顔面神経障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 神経毒性 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 錯感覚 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | ( 3.0) | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 関節痛 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋炎 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 6）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 頚部痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 全身性エリテマトーデス | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 | ( 3.0) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 2 | ( 2.3) |
| 肺臓炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼吸困難 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 低酸素症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 鼻閉 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 咳嗽 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 肺障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 呼吸障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 鼻漏 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 5 | ( 2.5) | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 急性腎障害 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| 中毒性腎症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蛋白尿 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 7）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝細胞融解 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆汁うっ滞 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 黄疸 | 1 | ( 0.5) | 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 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 膀胱癌 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結腸新生物 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 18 | ( 20.5) | 10 | ( 11.4) |
| 貧血 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 好中球減少症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 14 | ( 15.9) | 9 | ( 10.2) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| リンパ球減少症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 血小板減少症 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | ( 1.0) | 0 | | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 骨端骨折 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 注入に伴う反応 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-5　全て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）（続き 8）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 有害事象 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 各種物質毒性 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| ウロストミー合併症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管確保部位疼痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 眼障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 眼瞼下垂 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白内障 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 製品の問題 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 医療機器位置異常 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管障害 | 0 | | 0 | | 6 | ( 6.8) | 4 | ( 4.5) |
| 塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 静脈塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-6　全て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）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全体 | 56 | ( 28.0) | 20 | ( 10.0) | 49 | ( 55.7) | 27 | ( 30.7) |
| 内分泌障害 | 16 | ( 8.0) | 5 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 副腎機能不全 | 6 | ( 3.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺機能低下症 | 5 | ( 2.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体炎 | 3 | ( 1.5) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| グルココルチコイド欠乏症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | 14 | ( 7.0) | 4 | ( 2.0) | 16 | ( 18.2) | 6 | ( 6.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 | ( 3.0) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 | ( 3.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| リパーゼ増加 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 駆出率減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| リンパ球数減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 好中球数減少 | 0 | | 0 | | 9 | ( 10.2) | 5 | ( 5.7) |

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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-6　全て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）（続き 1）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血小板数減少 | 0 | | 0 | | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 体重減少 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 白血球数減少 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 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) |
| 大腸炎 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 免疫性腸炎 | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 5 | ( 5.7) | 1 | ( 1.1) |
| 腹痛 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 悪心 | 0 | | 0 | | 5 | ( 5.7) | 1 | ( 1.1) |
| 口内炎 | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | ( 4.5) | 3 | ( 1.5) | 6 | ( 6.8) | 3 | ( 3.4) |
| 発疹 | 3 | ( 1.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 皮膚炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 丘疹性皮疹 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚毒性 | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-6　全て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）（続き 2）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| そう痒症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚剥脱 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 皮膚亀裂 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 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) |
| 疲労 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 4 | ( 4.5) | 0 | |
| 無力症 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 10 | ( 11.4) | 4 | ( 4.5) |
| 倦怠感 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 発熱 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 4 | ( 2.0) | 3 | ( 1.5) | 3 | ( 3.4) | 1 | ( 1.1) |
| 食欲減退 | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.5) | 2 | ( 2.3) | 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 | |
| 低ナトリウム血症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 高カリウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 高尿酸血症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | ( 2.0) | 1 | ( 0.5) | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-6　全て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）（続き 3）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 関節痛 | 2 | ( 1.0) | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋炎 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | ( 2.0) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺臓炎 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺毒性 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 3 | ( 1.5) | 0 | | 8 | ( 9.1) | 1 | ( 1.1) |
| 急性多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頭痛 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 神経毒性 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 錯感覚 | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 1 | ( 1.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | | 0 | | 2 | ( 2.3) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 2 | ( 1.0) | 2 | ( 1.0) | 0 | | 0 | |
| 肝細胞融解 | 2 | ( 1.0) | 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。
なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

## 表 2.7.6.5.1-6　全て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）（続き 4）

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 眼障害 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼瞼下垂 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 7 | ( 8.0) | 5 | ( 5.7) |
| 真菌性舌感染 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 結膜炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 膀胱炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 感染 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 爪囲炎 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 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) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 注入に伴う反応 | 1 | ( 0.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 各種物質毒性 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | | 0 | | 17 | ( 19.3) | 10 | ( 11.4) |
| 貧血 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-6　全て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）（続き 5）**

解析対象集団：All 1L Treated Subjects

| | 副作用 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nivo + Ipi N = 200 | | | | Chemo N = 88 | | | |
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| リンパ球減少症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 好中球減少症 | 0 | | 0 | | 13 | ( 14.8) | 9 | ( 10.2) |
| 血小板減少症 | 0 | | 0 | | 3 | ( 3.4) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 蛋白尿 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 0 | |
| 血管障害 | 0 | | 0 | | 6 | ( 6.8) | 4 | ( 4.5) |
| 塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 静脈塞栓症 | 0 | | 0 | | 1 | ( 1.1) | 1 | ( 1.1) |
| 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。

なお、クロスオーバーの最初の投与日以降に収集されたデータは除く。

**表 2.7.6.5.1-7　免疫介在性有害事象（IMAE）の定義（87/8HW 試験）**

| カテゴリー | PT |
|---|---|
| 内分泌障害 | |
| 副腎機能不全 | 副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、視床下部－下垂体－副腎系抑制、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 |
| 甲状腺機能低下症／甲状腺炎 | 萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺炎、原発性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎 |
| 甲状腺機能低下症 | 自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症 |
| 甲状腺機能亢進症 | グレーブス病、甲状腺機能亢進症、免疫性甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能亢進症 |
| 甲状腺炎 | 萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎 |
| 下垂体炎 | 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 |
| 糖尿病 | 糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、劇症１型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、１型糖尿病 |
| 下痢／大腸炎 | 自己免疫性大腸炎、自己免疫性腸症、大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、出血性腸炎、免疫性腸炎、免疫性胃炎 |
| 肝炎 | 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、血中ビリルビン増加、胆管炎、薬物性肝障害、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症、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、トランスアミナーゼ上昇 |
| 肺臓炎 | 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、肺臓炎 |
| 腎炎及び腎機能障害 | 急性腎障害、自己免疫性腎炎、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、末期腎疾患、急速進行性糸球体腎炎、高クレアチニン血症、免疫性腎炎、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 |
| 発疹 | 自己免疫性水疱性疾患、自己免疫性皮膚炎、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、多形紅斑、紅皮症型アトピー性皮膚炎、剥脱性発疹、固定疹、免疫性皮膚炎、扁平苔癬類天疱瘡、皮膚粘膜障害、粘膜小水疱、粘膜類天疱瘡、結節性発疹、類天疱瘡、天疱瘡、膿疱、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、陰嚢皮膚炎、重症皮膚副作用、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、蕁麻疹性皮膚炎 |
| 過敏症 | アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応 |

出典［5.3.5.1-1 Appendix 16.2.7.10.1］
MedDRA version 26.1/26.1J

#### 2.7.6.5.2 142 試験コホート 3 における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

1） 比較的よく見られる有害事象及び副作用

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の 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<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 45 | (100.0) | 24 | ( 53.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 38 | ( 84.4) | 4 | ( 8.9) |
| 無力症 | 15 | ( 33.3) | 2 | ( 4.4) |
| 発熱 | 15 | ( 33.3) | 0 | |
| 疲労 | 14 | ( 31.1) | 2 | ( 4.4) |
| 疼痛 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| 全身健康状態悪化 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 小結節 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 胸痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 悪寒 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 嚢胞 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 医療機器関連血栓症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 歩行障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 全身性浮腫 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 活動状態低下 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃腸障害 | 36 | ( 80.0) | 5 | ( 11.1) |

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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 1）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 下痢 | 18 | ( 40.0) | 1 | ( 2.2) |
| 悪心 | 17 | ( 37.8) | 0 | |
| 腹痛 | 14 | ( 31.1) | 1 | ( 2.2) |
| 嘔吐 | 14 | ( 31.1) | 0 | |
| 便秘 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 上腹部痛 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| 口内乾燥 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| 大腸炎 | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 痔核 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 口内炎 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 嚥下痛 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 鼓腸 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 血便排泄 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 腹部不快感 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腹部膨満 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 肛門出血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 消化器痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腸閉塞 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腸管穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 口唇乾燥 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 吸収不良 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 2）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 肛門周囲痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 直腸分泌物 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 臨床検査 | 28 | ( 62.2) | 8 | ( 17.8) |
| 血中クレアチニン増加 | 8 | ( 17.8) | 0 | |
| リパーゼ増加 | 8 | ( 17.8) | 3 | ( 6.7) |
| アミラーゼ増加 | 7 | ( 15.6) | 3 | ( 6.7) |
| 体重減少 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 | ( 11.1) | 1 | ( 2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | ( 6.7) | 2 | ( 4.4) |
| 体重増加 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 血中アルブミン減少 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中カルシウム増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中鉄減少 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸音異常 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 駆出率減少 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 3）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| ヘマトクリット増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 炎症マーカー上昇 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血小板数増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 27 | ( 60.0) | 6 | ( 13.3) |
| 上咽頭炎 | 7 | ( 15.6) | 0 | |
| 胃腸炎 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 副鼻腔炎 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 上気道感染 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 膀胱炎 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| インフルエンザ | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 敗血症 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 膿瘍 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 細菌感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| カンジダ性亀頭炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 気管支炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| カンジダ感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 結膜炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 耳感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 脳炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| ウイルス性腸炎 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 4）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 歯肉炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| ヘリコバクター性胃炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 蠕虫感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 帯状疱疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 口腔ヘルペス | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腹膜炎 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 肺炎球菌感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 膿疱性皮疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 敗血症性ショック | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 歯膿瘍 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 歯感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 尿路感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| ウイルス感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 | ( 57.8) | 2 | ( 4.4) |
| 関節痛 | 14 | ( 31.1) | 0 | |
| 背部痛 | 8 | ( 17.8) | 1 | ( 2.2) |
| 四肢痛 | 8 | ( 17.8) | 0 | |
| 筋骨格痛 | 7 | ( 15.6) | 1 | ( 2.2) |
| 筋肉痛 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| 筋痙縮 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 頚部痛 | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 5）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|---|---|---|
| 関節炎 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 骨痛 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 単径部痛 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 変形性関節症 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 関節硬直 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 筋不快感 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 骨減少症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 多発性関節炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 腱炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 26 ( 57.8) | 0 |
| そう痒症 | 20 ( 44.4) | 0 |
| 発疹 | 12 ( 26.7) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 皮膚病変 | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 6）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 紅斑 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 寝汗 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 皮膚障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| ざ瘡 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多汗症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 斑状皮疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 小水疱性皮疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 皮膚腫瘤 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 蕁麻疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 24 | ( 53.3) | 4 | ( 8.9) |
| 食欲減退 | 11 | ( 24.4) | 1 | ( 2.2) |
| 高カリウム血症 | 8 | ( 17.8) | 1 | ( 2.2) |
| 脱水 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 高血糖 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 高カルシウム血症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 過食 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 高尿酸血症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 低カルシウム血症 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 7）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 低カリウム血症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 低リン酸血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 食欲亢進 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 22 | ( 48.9) | 3 | ( 6.7) |
| 咳嗽 | 10 | ( 22.2) | 0 | |
| 呼吸困難 | 7 | ( 15.6) | 1 | ( 2.2) |
| 肺臓炎 | 5 | ( 11.1) | 1 | ( 2.2) |
| 鼻閉 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 鼻出血 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 鼻漏 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 失声症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 喘息 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 発声障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 高酸素症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 上気道咳症候群 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 喘鳴 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 8）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 19 | ( 42.2) | 1 | ( 2.2) |
| 頭痛 | 5 | ( 11.1) | 1 | ( 2.2) |
| 浮動性めまい | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 坐骨神経痛 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 手根管症候群 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 体位性めまい | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 構語障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 感覚鈍麻 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 神経痛 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 錯感覚 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 傾眠 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 味覚消失 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 灼熱感 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 脳出血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 認知障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 味覚不全 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 錐体外路障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 顔面不全麻痺 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 精神的機能障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 片頭痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 神経筋痛 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 9）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 失神寸前の状態 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 神経根痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 言語緩慢 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 精神障害 | 14 | ( 31.1) | 1 | ( 2.2) |
| 不眠症 | 9 | ( 20.0) | 0 | |
| 不安 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| うつ病 | 4 | ( 8.9) | 1 | ( 2.2) |
| 抑うつ気分 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 神経過敏 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 錯乱状態 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 情動障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 易刺激性 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 13 | ( 28.9) | 5 | ( 11.1) |
| 貧血 | 9 | ( 20.0) | 4 | ( 8.9) |
| 好中球減少症 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 好酸球増加症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 白血球増加症 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 10）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 赤血球増加症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 内分泌障害 | 13 | ( 28.9) | 2 | ( 4.4) |
| 甲状腺機能低下症 | 9 | ( 20.0) | 1 | ( 2.2) |
| 甲状腺機能亢進症 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 副腎機能不全 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 下垂体炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 原発性甲状腺機能低下症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 甲状腺炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血管障害 | 12 | ( 26.7) | 3 | ( 6.7) |
| 高血圧 | 7 | ( 15.6) | 2 | ( 4.4) |
| 血腫 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 血管障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 毛細血管脆弱 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 低血圧 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 末梢性虚血 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 血栓症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血管炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 10 | ( 22.2) | 1 | ( 2.2) |
| 回転性めまい | 5 | ( 11.1) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 11）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | | Grade 3以上<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|
| 耳管機能障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 耳鳴 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 耳痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 聴力低下 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 耳石症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 鼓膜穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 | ( 22.2) | 2 | ( 4.4) |
| 転倒 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 注入に伴う反応 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 足関節部骨折 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 圧迫骨折 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 足骨折 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 靭帯捻挫 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多発骨折 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 処置による腸管穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 心臓障害 | 7 | ( 15.6) | 1 | ( 2.2) |
| 動悸 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| 心房細動 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 心房粗動 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 徐脈 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 12）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| うっ血性心筋症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 眼障害 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 霧視 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| ドライアイ | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 眼刺激 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 眼充血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 眼毒性 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 網膜血管閉塞 | 1 | ( 2.2) | 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） | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 良性新生物 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 悪性新生物進行 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 中枢神経系転移 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 肝転移 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 急性腎障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 着色尿 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腎炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腎臓痛 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-1　全ての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 13）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|---|---|---|
| 免疫系障害 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 血球貪食性リンパ組織球症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| サルコイドーシス | 1 ( 2.2) | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 ( 2.2) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 後天性包茎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 乳房痛 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 陰嚢皮膚炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 門脈血栓症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 陰嚢水瘤 | 1 ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の 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<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 36 | ( 80.0) | 9 | ( 20.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 22 | ( 48.9) | 0 | |
| そう痒症 | 17 | ( 37.8) | 0 | |
| 発疹 | 7 | ( 15.6) | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 丘疹性皮疹 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 紅斑 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多汗症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 斑状皮疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 皮膚病変 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 蕁麻疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 | ( 40.0) | 1 | ( 2.2) |
| 無力症 | 7 | ( 15.6) | 1 | ( 2.2) |
| 疲労 | 7 | ( 15.6) | 0 | |
| 発熱 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| インフルエンザ様疾患 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 小結節 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 非心臓性胸痛 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 1）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 末梢性浮腫 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃腸障害 | 17 | ( 37.8) | 2 | ( 4.4) |
| 下痢 | 7 | ( 15.6) | 0 | |
| 悪心 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 大腸炎 | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 嘔吐 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 口内乾燥 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 便秘 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 口内炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 臨床検査 | 13 | ( 28.9) | 2 | ( 4.4) |
| リパーゼ増加 | 5 | ( 11.1) | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| アミラーゼ増加 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 2）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|---|---|---|
| 炎症マーカー上昇 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 体重減少 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 ( 28.9) | 0 |
| 関節痛 | 9 ( 20.0) | 0 |
| 筋肉痛 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 筋痙縮 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 筋骨格痛 | 2 ( 4.4) | 0 |
| 関節炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 関節硬直 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 変形性関節症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 四肢痛 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 内分泌障害 | 12 ( 26.7) | 2 ( 4.4) |
| 甲状腺機能低下症 | 8 ( 17.8) | 1 ( 2.2) |
| 副腎機能不全 | 3 ( 6.7) | 1 ( 2.2) |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 下垂体炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 原発性甲状腺機能低下症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 甲状腺炎 | 1 ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 3）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 8 | ( 17.8) | 0 | |
| 感覚鈍麻 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 味覚消失 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 灼熱感 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 体位性めまい | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 錯感覚 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多発ニューロパチー | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 言語緩慢 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 傾眠 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 | ( 13.3) | 2 | ( 4.4) |
| 肺臓炎 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 咳嗽 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 発声障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 鼻出血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 鼻漏 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 5 | ( 11.1) | 1 | ( 2.2) |
| 食欲減退 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 低リン酸血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 4）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | | Grade 3以上<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 4 | ( 8.9) | 1 | ( 2.2) |
| 動悸 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| うっ血性心筋症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 耳および迷路障害 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 耳鳴 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 回転性めまい | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 眼障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 霧視 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| ドライアイ | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 脳炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃腸炎 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 注入に伴う反応 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 精神障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 抑うつ気分 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-2　全ての副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 5）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|---|---|---|
| 不眠症 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 貧血 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 免疫系障害 | 1 ( 2.2) | 0 |
| サルコイドーシス | 1 ( 2.2) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 陰嚢皮膚炎 | 1 ( 2.2) | 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） その他重篤な有害事象

### （1） 重篤な有害事象

**表 2.7.6.5.2-3　全ての重篤な有害事象の 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<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 19 | ( 42.2) | 14 | ( 31.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 | ( 20.0) | 6 | ( 13.3) |
| 敗血症 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 膿瘍 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 細菌感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 脳炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃腸炎 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 腹膜炎 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 肺炎球菌感染 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 敗血症性ショック | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 胃腸障害 | 5 | ( 11.1) | 4 | ( 8.9) |
| 大腸炎 | 3 | ( 6.7) | 2 | ( 4.4) |
| 腹痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 腸管穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 嘔吐 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 | ( 11.1) | 1 | ( 2.2) |
| 発熱 | 4 | ( 8.9) | 0 | |
| 無力症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 全身健康状態悪化 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 1）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 活動状態低下 | 1 | ( 2.2) | 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) |
| 悪性新生物進行 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 中枢神経系転移 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 肝転移 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 神経系障害 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 脳出血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 頭痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 足関節部骨折 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 処置による腸管穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 心臓障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| うっ血性心筋症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 耳および迷路障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 鼓膜穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 2）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 内分泌障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 副腎機能不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 免疫系障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血球貪食性リンパ組織球症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 臨床検査 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 低ナトリウム血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 背部痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 精神障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| うつ病 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 呼吸不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 血管障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-3　全ての重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 3）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45 | | | |
|---|---|---|---|---|
| SOC | 全Grade | | Grade 3以上 | |
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 末梢性虚血 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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） 休薬又は減量に至った有害事象及び副作用

**表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の 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<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 26 | ( 57.8) | 12 | ( 26.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 | ( 24.4) | 3 | ( 6.7) |
| 発熱 | 6 | ( 13.3) | 0 | |
| 疲労 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 無力症 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 全身健康状態悪化 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 疼痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 活動状態低下 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 胃腸障害 | 7 | ( 15.6) | 3 | ( 6.7) |
| 大腸炎 | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 下痢 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| 腹痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 腸閉塞 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 嘔吐 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 臨床検査 | 7 | ( 15.6) | 3 | ( 6.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 1）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n (%) | Grade 3以上<br>n (%) |
|---|---|---|
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 ( 2.2) | 0 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 駆出率減少 | 1 ( 2.2) | 1 ( 2.2) |
| 炎症マーカー上昇 | 1 ( 2.2) | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 2.2) | 1 ( 2.2) |
| 体重減少 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 ( 11.1) | 0 |
| 肺臓炎 | 3 ( 6.7) | 0 |
| 咳嗽 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 鼻閉 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 ( 8.9) | 1 ( 2.2) |
| インフルエンザ | 2 ( 4.4) | 0 |
| 膿瘍 | 1 ( 2.2) | 1 ( 2.2) |
| 気管支炎 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 上気道感染 | 1 ( 2.2) | 0 |
| 尿路感染 | 1 ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 2）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 4 | ( 8.9) | 1 | ( 2.2) |
| 脳出血 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 顔面不全麻痺 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 頭痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 坐骨神経痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 3 | ( 6.7) | 3 | ( 6.7) |
| 食欲減退 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 低ナトリウム血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 低リン酸血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | ( 6.7) | 1 | ( 2.2) |
| 関節痛 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 背部痛 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 四肢痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 多発性関節炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | ( 6.7) | 0 | |
| そう痒症 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 小水疱性皮疹 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |

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。

**表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 3）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 貧血 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 好中球減少症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 耳および迷路障害 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 耳管機能障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 鼓膜穿孔 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 内分泌障害 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 副腎機能不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 免疫系障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 血球貪食性リンパ組織球症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| サルコイドーシス | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 急性腎障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 腎炎 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 靭帯捻挫 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-4　全ての休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（142 試験コホート 3）（続き 4）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 有害事象<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 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) | 0 | |
| 肝転移 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血管障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血栓症 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-5　全ての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<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 全体 | 15 | ( 33.3) | 7 | ( 15.6) |
| 臨床検査 | 5 | ( 11.1) | 2 | ( 4.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 炎症マーカー上昇 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 胃腸障害 | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 大腸炎 | 4 | ( 8.9) | 2 | ( 4.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 | ( 8.9) | 1 | ( 2.2) |
| 無力症 | 2 | ( 4.4) | 1 | ( 2.2) |
| 疲労 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 発熱 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 内分泌障害 | 2 | ( 4.4) | 2 | ( 4.4) |
| 副腎機能不全 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |

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。

**表 2.7.6.5.2-5　全ての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）（続き）**

解析対象集団：All Treated Subjects

| SOC<br>PT | 副作用<br>Nivo + Ipi<br>N = 45<br>全Grade<br>n | (%) | Grade 3以上<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 甲状腺機能低下症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| そう痒症 | 2 | ( 4.4) | 0 | |
| 免疫系障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| サルコイドーシス | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 低リン酸血症 | 1 | ( 2.2) | 1 | ( 2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 関節痛 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | ( 2.2) | 0 | |
| 肺臓炎 | 1 | ( 2.2) | 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。

**表 2.7.6.5.2-6　免疫介在性有害事象（IMAE）の定義（142 試験コホート 3）**

| カテゴリー | PT |
|---|---|
| 内分泌障害 | |
| 副腎機能不全 | 副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、視床下部－下垂体－副腎系抑制、原発性副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全 |
| 甲状腺機能低下症／甲状腺炎 | 萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺炎、原発性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎 |
| 甲状腺機能低下症 | 自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症 |
| 甲状腺機能亢進症 | バセドウ病、甲状腺機能亢進症、免疫性甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能亢進症 |
| 甲状腺炎 | 萎縮性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺炎、無痛性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎 |
| 下垂体炎 | 下垂体炎、下垂体機能低下症、リンパ球性下垂体炎 |
| 糖尿病 | 糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、劇症 1 型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、 1 型糖尿病 |
| 下痢／大腸炎 | 自己免疫性大腸炎、自己免疫性腸症、大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、出血性腸炎、免疫性腸炎 |
| 肝炎 | 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、血中ビリルビン増加、胆管炎、薬物性肝障害、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、免疫性肝炎、トランスアミナーゼ上昇 |
| 肺臓炎 | 過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、免疫性肺臓炎、間質性肺疾患、肺臓炎 |
| 腎炎及び腎機能障害 | 急性腎障害、自己免疫性腎炎、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、末期腎疾患、急速進行性糸球体腎炎、高クレアチニン血症、免疫性腎炎、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 |
| 発疹 | 自己免疫性水疱性疾患、自己免疫性皮膚炎、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、多形紅斑、紅皮症型アトピー性皮膚炎、剥脱性発疹、固定疹、免疫性皮膚炎、皮膚粘膜障害、粘膜小水疱、結節性発疹、逆説的乾癬、類天疱瘡、天疱瘡、膿疱、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、陰嚢皮膚炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、蕁麻疹性皮膚炎 |
| 過敏症 | アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応 |

出典［5.3.5.2-1 Appendix 6.10.2.1］
MedDRA version 23.0/23.0J

#### 2.7.6.5.3 142 試験 c ステージにおける有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

1） 比較的よく見られる有害事象及び副作用

## 表 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全体 | 118 | ( 99.2) | 65 | ( 54.6) | 2 | ( 1.7) | 87 | ( 73.1) | 38 | ( 31.9) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 89 | ( 74.8) | 7 | ( 5.9) | 1 | ( 0.8) | 41 | ( 34.5) | 3 | ( 2.5) | 0 | |
| 発熱 | 42 | ( 35.3) | 0 | | 0 | | 18 | ( 15.1) | 0 | | 0 | |
| 疲労 | 39 | ( 32.8) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 21 | ( 17.6) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 無力症 | 22 | ( 18.5) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 6 | ( 5.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| インフルエンザ様疾患 | 11 | ( 9.2) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | |
| 疼痛 | 9 | ( 7.6) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 悪寒 | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 顔面浮腫 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 乾燥症 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 非心臓性胸痛 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 胸部不快感 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 冷感 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 熱感 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歩行障害 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 倦怠感 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 1）

解析対象集団：安全性評価対象集団

142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）
N = 119

| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 突然死 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腫脹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢腫脹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 限局性浮腫 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| カテーテル留置部位紅斑 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 81 | ( 68.1) | 20 | ( 16.8) | 0 | | 35 | ( 29.4) | 7 | ( 5.9) | 0 | |
| 下痢 | 53 | ( 44.5) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 26 | ( 21.8) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 悪心 | 31 | ( 26.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 15 | ( 12.6) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 腹痛 | 26 | ( 21.8) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 8 | ( 6.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 嘔吐 | 24 | ( 20.2) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 8 | ( 6.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 便秘 | 18 | ( 15.1) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 上腹部痛 | 9 | ( 7.6) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内乾燥 | 9 | ( 7.6) | 0 | | 0 | | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | |
| 歯痛 | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 消化不良 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| 腹部膨満 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 小腸閉塞 | 4 | ( 3.4) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内炎 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 2）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腹部不快感 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸炎 | 3 | ( 2.5) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 3 | ( 2.5) | 0 | |
| 鼓腸 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 嚥下障害 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腸閉塞 | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| メレナ | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔内痛 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 肛門出血 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸閉塞 | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下腹部痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部硬直 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹水 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼気臭 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 齲歯 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 十二指腸炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼠径ヘルニア | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口唇潰瘍 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 3）**

**解析対象集団：安全性評価対象集団**

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 膵炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 肛門周囲痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 直腸炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 直腸出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 舌苔 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 直腸分泌物 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 下部消化管出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 腸膀胱瘻 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔粘膜紅斑 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | 63 | ( 52.9) | 28 | ( 23.5) | 0 | | 40 | ( 33.6) | 20 | ( 16.8) | 0 | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 24 | ( 20.2) | 12 | ( 10.1) | 0 | | 17 | ( 14.3) | 9 | ( 7.6) | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 21 | ( 17.6) | 9 | ( 7.6) | 0 | | 14 | ( 11.8) | 8 | ( 6.7) | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 15 | ( 12.6) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| リパーゼ増加 | 13 | ( 10.9) | 8 | ( 6.7) | 0 | | 10 | ( 8.4) | 5 | ( 4.2) | 0 | |
| 体重減少 | 12 | ( 10.1) | 0 | | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 9 | ( 7.6) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 7 | ( 5.9) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 6 | ( 5.0) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 4）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 血小板数減少 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 4 | ( 3.4) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| トランスアミナーゼ上昇 | 4 | ( 3.4) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 4 | ( 3.4) | 0 | |
| 血中ナトリウム減少 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| リンパ球数減少 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 好中球数減少 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 血中カルシウム増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中マグネシウム減少 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 血中カリウム増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 血中尿素増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| コルチゾール減少 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 腎クレアチニン・クリアランス増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘマトクリット増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘモグロビン減少 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| ヘモグロビン増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 5）

解析対象集団：安全性評価対象集団

142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）
N = 119

| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 白血球数減少 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 遊離サイロキシン減少 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| ヒトメタニューモウイルス検査陽性 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 63 | ( 52.9) | 7 | ( 5.9) | 0 | | 44 | ( 37.0) | 5 | ( 4.2) | 0 | |
| そう痒症 | 33 | ( 27.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 20 | ( 16.8) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 発疹 | 16 | ( 13.4) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 13 | ( 10.9) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 13 | ( 10.9) | 0 | | 0 | | 8 | ( 6.7) | 0 | | 0 | |
| 寝汗 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 6 | ( 5.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| 脱毛症 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 紅斑性皮疹 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| そう痒性皮疹 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 蕁麻疹 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ざ瘡 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚炎 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 多汗症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 6）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 光線過敏性反応 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 全身性皮疹 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 皮膚色素過剰 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 爪破損 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 全身性そう痒症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 円形脱毛症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 毛髪変色 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 毛髪成長異常 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| ケロイド瘢痕 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚疼痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 丘疹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 乾癬 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 斑状皮疹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚変色 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚色素減少 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚刺激 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚病変 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚毒性 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 7）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 55 | ( 46.2) | 10 | ( 8.4) | 0 | | 5 | ( 4.2) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| ウイルス性上気道感染 | 10 | ( 8.4) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 上気道感染 | 9 | ( 7.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿路感染 | 8 | ( 6.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔炎 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔カンジダ症 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 気管支炎 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膀胱炎 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸炎 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| インフルエンザ | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 帯状疱疹 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 麦粒腫 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下気道感染 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺炎 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻炎 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯膿瘍 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯感染 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脳炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 8）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 眼瞼感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚真菌感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| せつ | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯肉炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染性大腸炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎感染 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 限局性感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺膿瘍 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ライム病 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 髄膜炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 爪真菌症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウイルス性肺炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎盂腎炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膿尿 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膿疱性皮疹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 腟感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウイルス感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 創傷感染 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 9）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 尿路性敗血症 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 真菌性尿路感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細菌性髄膜脳炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細菌性尿路感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| クレブシエラ性敗血症 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細菌感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸菌感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺感染 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| シュードモナス感染 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 軟部組織感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 細菌性下気道感染 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚皮下組織炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔ヘルペス | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染性胆管炎 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | | | | | | | | | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 54 | ( 45.4) | 6 | ( 5.0) | 0 | | 16 | ( 13.4) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 背部痛 | 24 | ( 20.2) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | |
| 関節痛 | 17 | ( 14.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 6 | ( 5.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 四肢痛 | 9 | ( 7.6) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 10）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 筋肉痛 | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | |
| 関節硬直 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 筋骨格痛 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 頚部痛 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系胸痛 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 骨痛 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 側腹部痛 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋力低下 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 関節炎 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 筋痙縮 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腱炎 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格硬直 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格不快感 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脊椎痛 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 瘻孔 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節腫脹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 顎痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 壊死性筋炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 11）**

**解析対象集団：安全性評価対象集団**

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 代謝および栄養障害 | 51 | ( 42.9) | 10 | ( 8.4) | 0 | | 15 | ( 12.6) | 4 | ( 3.4) | 0 | |
| 食欲減退 | 24 | ( 20.2) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 10 | ( 8.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 脱水 | 10 | ( 8.4) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 8 | ( 6.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 高血糖 | 7 | ( 5.9) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 6 | ( 5.0) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 低カルシウム血症 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 高カルシウム血症 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低アルブミン血症 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低カリウム血症 | 4 | ( 3.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鉄欠乏 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高カリウム血症 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 低血糖 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 低リン酸血症 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痛風 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 過食 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミン欠乏症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミンD欠乏 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 41 | ( 34.5) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 16 | ( 13.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 12）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 頭痛 | 20 | ( 16.8) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 8 | ( 6.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 錯感覚 | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 末梢性ニューロパチー | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 味覚異常 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 記憶障害 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経痛 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 痙攣発作 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 失語症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 構語障害 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| てんかん | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感覚鈍麻 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 片頭痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経毒性 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 坐骨神経痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 傾眠 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 失神 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 振戦 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 視野欠損 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 13）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 錐体路症候群 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 39 | ( 32.8) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 9 | ( 7.6) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 咳嗽 | 22 | ( 18.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 呼吸困難 | 14 | ( 11.8) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 鼻閉 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 肺臓炎 | 6 | ( 5.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 6 | ( 5.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 鼻漏 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 喘鳴 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低酸素症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 胸水 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上気道咳症候群 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発声障害 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 労作性呼吸困難 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| しゃっくり | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻閉塞 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 14）

解析対象集団：安全性評価対象集団

142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）
N = 119

| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 湿性咳嗽 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺塞栓症 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 36 | ( 30.3) | 9 | ( 7.6) | 0 | | 10 | ( 8.4) | 3 | ( 2.5) | 0 | |
| 貧血 | 28 | ( 23.5) | 9 | ( 7.6) | 0 | | 8 | ( 6.7) | 3 | ( 2.5) | 0 | |
| 血小板減少症 | 7 | ( 5.9) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 白血球増加症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| リンパ節痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| リンパ球減少症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 小球性貧血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 内分泌障害 | 32 | ( 26.9) | 7 | ( 5.9) | 0 | | 30 | ( 25.2) | 7 | ( 5.9) | 0 | |
| 甲状腺機能低下症 | 17 | ( 14.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 16 | ( 13.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 甲状腺機能亢進症 | 14 | ( 11.8) | 0 | | 0 | | 13 | ( 10.9) | 0 | | 0 | |
| 副腎機能不全 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺炎 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 下垂体炎 | 3 | ( 2.5) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 自己免疫性甲状腺障害 | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| クッシング様症状 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下垂体機能低下症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J, NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 15）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 続発性副腎皮質機能不全 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 精神障害 | 25 | ( 21.0) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 不眠症 | 15 | ( 12.6) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 不安 | 8 | ( 6.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 激越 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| うつ病 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 抑うつ気分 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アルコール症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感情の平板化 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精神状態変化 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 精神病性障害 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 22 | ( 18.5) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 高血圧 | 8 | ( 6.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 低血圧 | 5 | ( 4.2) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 血腫 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 塞栓症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J, NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 16）**

**解析対象集団：安全性評価対象集団**

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 頚静脈血栓症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| リンパ浮腫 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 蒼白 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 骨盤静脈血栓症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血栓後症候群 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鎖骨下静脈血栓症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ほてり | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 19 | ( 16.0) | 4 | ( 3.4) | 0 | | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | |
| 転倒 | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 注入に伴う反応 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 皮膚擦過傷 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 鎖骨骨折 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 損傷 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 裂傷 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 橈骨骨折 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脊椎骨折 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 手首関節骨折 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腰椎骨折 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 挫傷 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 17）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 処置後出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 熱傷 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢損傷 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上肢骨折 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 切開部位紅斑 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿路ストーマ合併症 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 16 | ( 13.4) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 3 | ( 2.5) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 急性腎障害 | 5 | ( 4.2) | 3 | ( 2.5) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 排尿困難 | 4 | ( 3.4) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 血尿 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 有痛性排尿困難 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 水腎症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿意切迫 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎結石症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 夜間頻尿 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頻尿 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蛋白尿 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿失禁 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿閉 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 18）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 膀胱痙縮 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿路痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼障害 | 10 | ( 8.4) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 眼乾燥 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 霧視 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 失明 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白内障 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 緑内障 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 流涙増加 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ぶどう膜炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 10 | ( 8.4) | 8 | ( 6.7) | 0 | | 4 | ( 3.4) | 4 | ( 3.4) | 0 | |
| 黄疸 | 3 | ( 2.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 自己免疫性肝炎 | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | |
| 胆管閉塞 | 2 | ( 1.7) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆管炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆汁うっ滞 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝炎 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J, NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 19）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝細胞損傷 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 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） | 9 | ( 7.6) | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 悪性新生物進行 | 3 | ( 2.5) | 2 | ( 1.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 基底細胞癌 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚転移 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 脂漏性角化症 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 扁平上皮癌 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚有棘細胞癌 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 腫瘍熱 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染性新生物 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 癌疼痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 7 | ( 5.9) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 回転性めまい | 5 | ( 4.2) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 耳鳴 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 耳痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳不快感 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 20）

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 免疫系障害 | 6 | ( 5.0) | 0 | | 0 | | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | |
| 過敏症 | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| サルコイドーシス | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | |
| 季節性アレルギー | 2 | ( 1.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 5 | ( 4.2) | 2 | ( 1.7) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 心房細動 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 第一度房室ブロック | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 徐脈 | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 動悸 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 洞性徐脈 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 洞性頻脈 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頻脈 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | ( 2.5) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 性器発疹 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | |
| 骨盤痛 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腟出血 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 外科および内科処置 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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 2.7.6.5.3-1　全ての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（142 試験 c ステージ）（続き 21）**

解析対象集団：安全性評価対象集団

| | 142試験（ニボルマブ及びイピリムマブ併用）<br>N = 119 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | | | 副作用 | | | | | |
| SOC | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | Any Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 抜歯 | 1 | ( 0.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

MedDRA version 20.0/20.0J，NCI CTCAE version 4.0

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。

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に集計した。

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。

出典［5.3.5.2-2.1 Table S.6.1 及び Table S.6.3a より改変］

## 2） その他重篤な有害事象

### （1） 休薬又は減量に至った有害事象

**表 2.7.6.5.3-2　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（142 試験 c ステージ）**

解析対象集団：安全性評価対象集団

| SOC<br>PT | 有害事象, N = 119<br>Any Grade, n (%) | <br>Garde 3-4, n (%) | <br>Grade 5, n (%) | 副作用, N = 119<br>Any Grade, n (%) | <br>Garde 3-4, n (%) | <br>Grade 5, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 53 (44.5) | 32 (26.9) | 0 | 37 (31.1) | 22 (18.5) | 0 |
| 臨床検査 | 13 (10.9) | 8 (6.7) | 0 | 11 (9.2) | 8 (6.7) | 0 |
| AST 増加 | 8 (6.7) | 6 (5.0) | 0 | 8 (6.7) | 6 (5.0) | 0 |
| ALT 増加 | 6 (5.0) | 5 (4.2) | 0 | 6 (5.0) | 5 (4.2) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 体重減少 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 |
| 内分泌障害 | 12 (10.1) | 5 (4.2) | 0 | 12 (10.1) | 5 (4.2) | 0 |
| 副腎機能不全 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 3 (2.5) | 0 | 0 |
| 下垂体炎 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 0 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 0 |
| 下垂体機能低下症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 続発性副腎皮質機能不全 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 甲状腺炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 9 (7.6) | 6 (5.0) | 0 | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 0 |
| 大腸炎 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 |
| 大腸閉塞 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹水 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸膀胱瘻 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (6.7) | 4 (3.4) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性大腸炎 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |

**表 2.7.6.5.3-2　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（142 試験 c ステージ）（続き 1）**

解析対象集団：安全性評価対象集団

| SOC | 有害事象, N = 119 | | | 副作用, N = 119 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | Any Grade, n (%) | Garde 3-4, n (%) | Grade 5, n (%) | Any Grade, n (%) | Garde 3-4, n (%) | Grade 5, n (%) |
| 肺膿瘍 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クレブシエラ性敗血症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸菌感染 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性胆管炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (5.9) | 1 (0.8) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 3 (2.5) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 6 (5.0) | 5 (4.2) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 4 (3.4) | 4 (3.4) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 |
| 高血糖 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 0 | 4 (3.4) | 2 (1.7) | 0 |
| 肺臓炎 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (2.5) | 2 (1.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 貧血 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 3 (2.5) | 3 (2.5) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 胆管閉塞 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 0 | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |

**表 2.7.6.5.3-2　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（142 試験 c ステージ）（続き 2）**

解析対象集団：安全性評価対象集団

| SOC<br>PT | 有害事象, N = 119 | | | 副作用, N = 119 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade, n (%) | Garde 3-4, n (%) | Grade 5, n (%) | Any Grade, n (%) | Garde 3-4, n (%) | Grade 5, n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腰椎骨折 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路ストーマ合併症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.7) | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 乾癬 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 発疹 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 血管障害 | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 低血圧 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 血栓後症候群 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抜歯 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA version 20.0/20.0J、NCI CTCAE version 4.0

最終投与後 30 日までに発現した事象を対象に集計した。

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。

出典［5.3.5.2-2.1 Table S.6.25 改変］及び追加解析