目次

略号一覧 3
1. 背景及び概観....5
1.1. 原薬及び製剤....5
1.1.1. レチファンリマブ原薬及び製造工程....5
1.1.2. レチファンリマブ製剤及び製造工程....6
1.2. 生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要....6
1.2.1. ヒト血清中レチファンリマブ濃度測定のための生物学的分析法....6
1.2.1.1. レチファンリマブの酵素結合免疫吸着測定法による定量分析法の概要....6
1.2.1.2. レチファンリマブの定量分析法バリデーションの経緯....7
1.2.1.3. 臨床試料中のレチファンリマブ定量のためのバリデートされた分析法の使用....7
1.2.2. ヒト血清中のレチファンリマブに対する抗体の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング測定及び確認測定....8
1.2.2.1. レチファンリマブ抗薬物抗体測定法の概要....8
1.2.2.2. レチファンリマブの抗薬物抗体分析法バリデーションの経緯....8
1.2.2.3. 臨床試料中の抗薬物抗体検出のためのバリデートされたブリッジング酵素結合免疫吸着測定法の使用....8
1.2.3. ヒト血清中のレチファンリマブに対する中和抗体を検出するための中和抗体分析法9
1.2.3.1. レチファンリマブ中和抗体分析法の概要....9
1.2.3.2. 臨床試料中の中和抗体を検出するためのバリデートされた中和抗体分析法の使用...9
2. 個々の試験結果の要約....10
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....10
3.1. 原薬及び製剤の変更の影響....10
4. 結論 11
5. 参考文献....11
6. 付録 12
Appendix 1. Validation Sumamry for Performance of the [redacted] Retifanlimab Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (First Generation Assay) Validation Parameters (DMB-19.168)....12
Appendix 2. Performance of the [redacted] Retifanlimab Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Second Generation Assay) Validation Parameters (DMB-18.85) 15
Appendix 3. Performance of the [redacted] Retifanlimab Meso Scale Discovery-Electrochemiluminescence Assay Validation Parameters (DMB-19.155) 18
Appendix 4. Performance of the [redacted] Retifanlimab Antidrug Antibody Assay Validation Parameters (DMB-19.169)....22
Appendix 5. Performance of the [redacted] Retifanlimab Antidrug Antibody Assay Validation Parameters (DMB-19.156)....26
Appendix 6. Performance of the Retifanlimab NAb Assay Validation Parameters (DMB 21.111)....30

表一覧

Table 1: 臨床試験で使用したレチファンリマブ血清中濃度測定法.....7
Table 2: 臨床試験で使用した抗薬物抗体測定法.....8
Table 3: 臨床試験で使用した中和抗体分析法.....9
Table 4: 製剤で層別化した初回投与後のレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約.....10
Table 5: サイクル及び製剤で層別化した投与終了時のレチファンリマブ血清中濃度の要約.10
Table 6: サイクル及び製剤で層別化したレチファンリマブ投与前の血清中トラフ濃度の要約 11

略号一覧

略号	定義	
4-PL	4-parameter logistic	4 パラメータロジスティック
ACP	assay cut point	分析カットポイント
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC_t	area under the single-dose serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration at time = t	0 時間から最終測定定量可能時間（t 時間）までの血清中濃度-時間曲線下面積
β-gal	β- galactosidase	β-ガラクトシダーゼ
CACP	confirmatory assay cut point	確認分析カットポイント
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CPF	cut point factor	カットポイント係数
CV	coefficient of variation	変動係数
D5W	5% dextrose in water	5%デキストロース水溶液
DC	drug control	薬物制御
EA	enzyme acceptor	酵素受容体
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ED	enzyme donor	酵素ドナー
EFC	enzyme fragment complementation	酵素断片相補性
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOI	end of infusion	投与終了
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
HRP-SA	horseradish peroxidase-labeled streptavidin	西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン
IgG4	immunoglobulin gamma 4	免疫グロブリン γ4
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
κ	kappa	カッパ
LBA	ligand binding assay	リガンド結合法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限

略号	定義	
LOD	limit of detection	検出限界
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRD	minimum required dilutions	最小希釈倍数
MSD	Meso Scale Discovery	Meso Scale Discovery
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NC	negative control	陰性対照
NHS	pooled human serum	併合したヒト血清
OD	optical density	光学密度
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PC	positive control	陽性対照
PCH	positive control - high	陽性対照－高値
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L1	programmed cell death ligand protein 1	プログラム細胞死リガンド 1
PD-L2	programmed cell death ligand protein 2	プログラム細胞死リガンド 2
PK	pharmacokinetic	薬物動態
QC	quality control	品質管理
QCH	quality control-high	品質管理－高値
RE	relative error	相対誤差
RLU	relative light unit	相対発光量
SACP	screening assay cut point	スクリーニング分析カットポイント
SCPF	screening cut point factor	スクリーニングカットポイント係数
SD	standard deviation	標準偏差
SH2	SC homology 2	SC 相同性 2
SHP1	The Src homology domain-containing phosphatase 1	Src 相同ドメイン含有ホスファターゼ 1
S/N	signal to noise	シグナルノイズ比
t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMB	tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
TPF	time-pressure filling	時間圧充填
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethane	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1. 背景及び概観

レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、レチファンリマブ）［INCMGA00012、MGA012］は、ヒトプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）受容体を標的とするヒト化ヒンジ安定化モノクローナル抗体（mAb）であり、重鎖に免疫グロブリン γ4（IgG4）アイソタイプ、軽鎖にカッパ（κ）アイソタイプを有する。エフェクター機能を制限するヒト IgG4 結晶性フラグメント（Fc）ドメインを有しており、胎児性 Fc 受容体への結合を維持して循環血中半減期を延長する。レチファンリマブは、T 細胞を含む PD-1 発現細胞を標的とし、PD-1 とその 2 つのリガンドであるプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）によるチェックポイント阻害性相互作用を遮断することにより、エフェクター機能を回復させるよう設計されている。

本生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要では、原薬の製剤開発及び臨床開発プログラムで使用した製剤の概要、並びにレチファンリマブの開発中に臨床薬物動態（PK）、抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の評価に使用した検証済みの分析法の概要を示す。

レチファンリマブ製剤は、10 mM 酢酸ナトリウム・9%精製白糖・0.01%ポリソルベート 80 溶液（pH 5.1）に溶解した 25 mg/mL の溶液製剤であり、混合液として注射用 0.9%塩化ナトリウム水溶液（通常の生理食塩水）又は 5%デキストロース水溶液（D5W）で希釈して静脈内投与される。初期の臨床試験では、P1 製造工程【モジュール 3.2.P.2.2、2 項】により製造された 10 mL バイアル入りの 250 mg/10 mL 製剤を使用した。臨床試験の後期への移行に伴い、臨床有効用量が特定されたことから、20 mL バイアル入りの有効成分 500 mg/20 mL として、同じ処方で新たな製剤を製造した。これを P2/P2-時間圧充填（TPF）製造工程（以降、本文書では「P2-TPF 工程」と表記）とした（モジュール 3.2.P.2.2）。P2-TPF 工程はその後、実生産用にバリデートされた。

レチファンリマブの血清中濃度分析法は規制当局のガイドライン（EMA 2009、FDA 2018）に従ってバリデートし、ADA 及び NAb の分析法も規制当局のガイドライン（EMA 2017、FDA 2019）に従ってバリデートした。レチファンリマブは静脈内投与されるため、絶対的バイオアベイラビリティ、in vitro-in vivo 相関及び食事の影響の評価は該当しないと判断し、検討しなかった。

1.1. 原薬及び製剤

1.1.1. レチファンリマブ原薬及び製造工程

初期の臨床試験には、M1 製造工程を用いて製造したレチファンリマブの原薬を用いた。この工程を最適化し、新たな M2 製造工程を確立した。M1 及び M2 工程はいずれも MacroGenics, Inc.（米国メリーランド州ロックビル）が実施した。これらの変更は、より高い力価及びスケールアップに対応し、後期臨床試験及び供給ニーズを満たす最終的な実生産工程を支持するために必要であった【モジュール 3.2.S.2.2】【モジュール 3.2.S.2.6.2】。本剤の製造変更がレチファンリマブの品質に影響を及ぼさないこと、及び変更前後の原薬の類似性を保証するため、原薬レベルで広範な同等性／同質性試験を実施した（モジュール 3.2.S.2.6.2）。

全体として、同等性／同質性試験計画書に従って実施した出荷試験の結果、包括的な分析試験、広範な特性解析試験及び長期／加速／苛酷安定性試験は、M2 工程で製造した原薬が M1 工程で製造した原薬と同等であることを示している（モジュール 3.2.S.2.6.2）。M2 工程は実生産を支持するためにバリデーションも実施している【モジュール 3.2.S.2.5】。

これまでの臨床試験で使用したレチファンリマブ原薬の製造履歴並びに M1 工程及び M2 工程で製造した原薬ロットの出荷試験データをモジュール 3.2.S.4.4、Batch Analyses に示す【モジュール 3.2.S.4.4】。

1.1.2.　レチファンリマブ製剤及び製造工程

初期の臨床試験では、[redacted].（米国[redacted]）で P1 工程を用いて 250 mg/10 mL のレチファンリマブ製剤を製造した。後期臨床試験で使用するため、[redacted]（米国[redacted]）において P2 及び P2-TPF 工程を用いて新規製剤（500 mg/20 mL）を製造した【モジュール 3.2.P.3.3】。製剤の製造施設及び製造工程の変更を受けて、その裏付けとなる同等性／同質性試験を実施し、P1 工程及び P2 工程を用いて製造したロット間の同等性／同質性を示した【モジュール 3.2.P.2.3】。さらに、P2 製造工程を P2-TPF 工程に最適化した。P2-TPF 工程は、インライン無菌ろ過及びアイソレータ内の充填針での充填を連結して行う工程が含まれており、実生産の充填終了工程としてバリデートされた【モジュール 3.2.P.3.5】。

製剤の包括的な同等性／同質性評価を要約すると、出荷時の結果から、P2 及び P2-TPF 工程で製造したレチファンリマブ製剤の製品品質は P1 工程で製造した製剤と同等であることが示されている。P1 工程及び P2/P2-TPF 工程で製造された製剤の安定性データは類似しており、互換的に使用できることが示されている。さらに、P2 工程と P2-TPF 工程を比較するためにリスクアセスメントを実施した。リスクアセスメント及び出荷試験データに基づくと、P2-TPF 工程への変更は製剤品質に顕著な影響を及ぼさない（モジュール 3.2.P.2.3）。P2-TPF 工程により製造した製剤を後期臨床試験に使用した。P2-TPF 工程は実生産を支持するためにバリデーションも実施した（モジュール 3.2.P.3.5）。

これまでの臨床試験で使用したレチファンリマブ製剤の製造履歴並びに P1 工程及び P2/P2-TPF 工程で製造した製剤ロットの出荷試験データをモジュール 3.2.P.5.4、Batch Analyses に示す【モジュール 3.2.P.5.4】。

1.2.　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要

1.2.1.　ヒト血清中レチファンリマブ濃度測定のための生物学的分析法

ヒト血清中のレチファンリマブ濃度測定のためにバリデートした生物学的分析法では、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）及び Meso Scale Discovery（MSD）－電気化学発光（ECL）の 2 種類の分析プラットフォームを使用した。INCMGA 0012-101 試験の試料分析には、ELISA 法と MSD-ECL 法の両方が用いられた。MSD-ECL 法は、INCMGA 0012-104 試験、INCMGA 0012-201 試験、INCMGA 0012-202 試験、INCMGA 0012-203 試験及び INCMGA 0012-303 試験の試料分析に用いられた。

1.2.1.1.　レチファンリマブの酵素結合免疫吸着測定法による定量分析法の概要

ELISA 法【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.168】【モジュール 5.3.1.4、DMB-18.85】では、捕捉用マウス抗レチファンリマブ抗体でコーティングしたアッセイプレートを使用した。ビオチン化マウス抗レチファンリマブビオチン（検出用 mAb）の添加に続いて、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン（HRP-SA）を添加することにより捕捉されたレチファンリマブを検出した。Pico 基質を用いた発光により結合した西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）活性の発光強度をプレートリーダーで測定した。標準曲線は、レチファンリマブ標準物質から得られた相対光強度シグナルを 4 パラメータロジスティック（4-PL）モデルに当てはめて作成した。バリデートされた定量範囲は 23.3 ng/mL～625 ng/mL であり、希釈倍率は 1:25000 まで検証された。

1.2.1.1.1.　レチファンリマブ Meso Scale Discovery－電気化学発光による定量分析法の概要

MSD-ECL 分析法【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.155】は ECL 免疫測定法で構成され、組換えヒト PD-1 を MSD 標準プレート（ECL 対応）に一晩コーティングした。検量線用標準試料、品質

管理（QC）試料、対照試料及びその他の試料中のレチファンリマブをコーティングプレートに捕捉した。ウェルを十分に洗浄して非結合抗体を除去した後、ルテニル化抗レチファンリマブ（クローン 4E3.1）をウェルに添加し、コンジュゲートを捕捉したレチファンリマブと結合させた。ウェルをさらに洗浄して過剰な非結合コンジュゲートを除去し、MSD リード緩衝液を添加した後、MSD-ECL プレートリーダーを用いて、各試料中に存在するレチファンリマブの量に相対して生成される ECL シグナルを記録した。定量範囲は 200～6000 ng/mL であり、希釈倍率は 1:1600 が検証された。

1.2.1.2. レチファンリマブの定量分析法バリデーションの経緯

本項では、レチファンリマブ定量法バリデーションの経緯について要約する。ELISA による測定法【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.168】は、最初に[redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。分析法バリデーションで得られたパラメータの要約を Appendix 1 に示す。その後、この測定施設は後に[redacted]（米国[redacted]）に移管された。第一世代の[redacted]分析法が[redacted]【モジュール 5.3.1.4、DMB-18.85】に移管された後、20[redacted]年[redacted]月に当該分析法の移管バリデーションが実施された。第二世代の分析法の移管バリデーションパラメータの要約を Appendix 2 に示す。

その後、データの品質及び分析法の頑健性を確保するため、[redacted]で新たな MSD-ECL 分析法のバリデーションを実施した。20[redacted]年[redacted]月に、この分析法でレチファンリマブの生体試料定量分析の測定を開始した。MSD-ECL 分析法のバリデーションパラメータの要約を Appendix 3 に示す【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.155】。

MSD-ECL 分析法について、INCMGA 0012-101 試験で採取した試料を用いて、[redacted]で第二世代 ELISA に対するクロスバリデーションを実施した。クロスバリデーションにより、ELISA 法と MSD-ECL 法で得られた結果は同等であることが示された【モジュール 5.3.3.2、DMB-20.71　INCMGA 0012-101 PK 試料分析報告書】。

1.2.1.3. 臨床試料中のレチファンリマブ定量のためのバリデートされた分析法の使用

20[redacted]年[redacted]月より前に採取された INCMGA 0012-101 試験の被験者の血清試料は、[redacted]でバリデーション済み第一世代 ELISA により、レチファンリマブ濃度を測定した。20[redacted]年[redacted]月から[redacted]月の間に INCMGA 0012-101 試験の被験者から採取した試料は、[redacted]で第二世代 ELISA により測定した。INCMGA 0012-101 試験で 20[redacted]年[redacted]月以降に採取したすべての試料は、[redacted]で MSD-ECL 法により分析した。INCMGA 0012-101 試験以外のすべての試験では、MSD-ECL 分析法を使用した。すべてのレチファンリマブの臨床試験で使用したレチファンリマブ血清中濃度分析法を Table 1 に要約する。

Table 1:　臨床試験で使用したレチファンリマブ血清中濃度測定法

試験	使用した血清中濃度測定法 （バリデーション報告書）	血清中濃度測定用試料 分析報告書
INCMGA 0012-101	DMB-19.168 ([redacted] - ELISA) DMB-18.85 ([redacted] - ELISA) DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-20.69 ([redacted]) DMB-20.71 ([redacted])[a]
INCMGA 0012-104	DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-20.73 ([redacted])
INCMGA 0012-201	DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-20.75 ([redacted])
INCMGA 0012-202	DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-20.77 ([redacted])
INCMGA 0012-203	DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-20.79 ([redacted])
INCMGA 0012-303	DMB-19.155 ([redacted] - MSD-ECL)	DMB-24.122 ([redacted])

Source: ISI Table 6（モジュール 5.3.5.3.1）

[a] INCMGA 0012-101 試験で採取した試料を用いて、これら 3 つの分析法から得られた結果は同等であることが確認された（モジュール 5.3.3.2、DMB-20.71）。

1.2.2.　ヒト血清中のレチファンリマブに対する抗体の検出及び確認のための免疫原性スクリーニング測定及び確認測定

1.2.2.1.　レチファンリマブ抗薬物抗体測定法の概要

レチファンリマブ抗薬物抗体は、スクリーニング測定、確認測定及び力価測定の 3 種類の測定から構成され、陽性対照としてウサギ抗レチファンリマブ抗体を使用したブリッジング ELISA 法により測定した。スクリーニング測定では、アッセイプレートを捕捉用レチファンリマブでコーティングし、一晩保存した。翌日、アッセイプレートをリン酸緩衝生理食塩液（PBS）中の 5%ウシ血清アルブミンでブロッキングした。その後、酸処理した試料をインキュベートし、抗レチファンリマブ抗体からレチファンリマブを解離させた後、中和してアッセイプレートを洗浄し、二つ目の検出試薬、HRP-SA を添加した。インキュベーション後、HRP の基質であるテトラメチルベンジジン（TMB）の色変換により結合 HRP 活性を定量し、吸光度を測定した。確認測定は、推定される抗体反応の特異性を明らかにするために試料を過剰量のレチファンリマブとともにインキュベートすることを除き、スクリーニング測定と同様に実施した。確認測定で陽性と判定された試料は、力価測定により抗体反応を定量化した。

1.2.2.2.　レチファンリマブの抗薬物抗体分析法バリデーションの経緯

本項では、レチファンリマブの ADA 分析法のバリデーションの経緯について要約する。ADA 分析法は、20[redacted] 年 [redacted] 月に最初に [redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。分析法バリデーションで得られたパラメータの要約を Appendix 4 に示す【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.169】。その後、この分析法は [redacted]（米国[redacted]）に移管され、20[redacted] 年 [redacted] 月に分析法移管バリデーションが行われた。これらの分析法バリデーションパラメータの要約を Appendix 5 に示す【モジュール 5.3.1.4、DMB-19.156】。

1.2.2.3.　臨床試料中の抗薬物抗体検出のためのバリデートされたブリッジング酵素結合免疫吸着測定法の使用

20[redacted] 年 [redacted] 月より前に採取された INCMGA 0012-101 試験の被験者の血清試料は、[redacted] でバリデーション済み ELISA により、ADA を分析した。20[redacted] 年 [redacted] 月以降に INCMGA 0012-101 試験で得られた血清試料及びその他すべての臨床試験から得られた血清試料は、[redacted] でバリデートされた ELISA を用いて ADA 生体試料分析を実施した。レチファンリマブの臨床試験で使用した ADA 分析法を Table 2 に要約する。

Table 2:　臨床試験で使用した抗薬物抗体測定法

試験	使用した ADA 分析法 （バリデーション報告書）	ADA 分析用試料 分析報告書
INCMGA 0012-101	DMB-19.169 ([redacted]) DMB-19.156 ([redacted])	DMB-20.70 ([redacted]) DMB-20.72 ([redacted])
INCMGA 0012-104	DMB-19.156 ([redacted])	DMB-20.74 ([redacted])
INCMGA 0012-201	DMB-19.156 ([redacted])	DMB-20.76 ([redacted])
INCMGA 0012-202	DMB-19.156 ([redacted])	DMB-20.78 ([redacted])
INCMGA 0012-203	DMB-19.156 ([redacted])	DMB-20.80 ([redacted])
INCMGA 0012-303	DMB-19.156 ([redacted])	DMB-24.123 ([redacted])

Source: ISI Table 4（モジュール 5.3.5.3.1）

INCMGA 0012-101 試験で採取した試料を用いて、[redacted] での分析法（モジュール 5.3.1.4、DMB-19.169）及び [redacted] での分析法（モジュール 5.3.1.4、DMB-19.156）から得られた結果は同等であることが確認された。（モジュール 5.3.3.2、DMB-20.72 付録 E、INCMGA 0012-101 試験）

1.2.3. ヒト血清中のレチファンリマブに対する中和抗体を検出するための中和抗体分析法

1.2.3.1. レチファンリマブ中和抗体分析法の概要

ADA 陽性が確認された試料のヒト血清中におけるレチファンリマブに対する NAb の検出には、細胞を用いた NAb 分析法をバリデートして適用した。PD-1 及び CD279 は、活性化 T 細胞及び B 細胞に発現する免疫抑制性受容体であり、腫瘍抗原及び自己抗原に対する免疫応答の調節に重要な役割を果たしている。PD-1 が、そのリガンドである PD-L1 又は PD-L2 のいずれかによって隣接細胞に結合すると、T 細胞の増殖及びサイトカイン産生が抑制される。PD-L1 は、免疫系が誤って正常細胞を攻撃しないようにするために、正常細胞によって生成される。しかし、がん細胞も PD-L1 を発現することができ、実質上この免疫チェックポイントを乗っ取り、外敵から体を守るための免疫反応を回避する。レチファンリマブは、PD-1 に結合することにより PD-1/PD-L1 の相互作用を遮断するヒト化抗-PD-1 mAb であり、抗腫瘍免疫の増強をもたらし、がん免疫療法を改善する可能性を示している。本測定法は、ヒト血清中の抗レチファンリマブ中和抗体の存在を検出するように設計されている。測定法は薬物/NAb 複合体の酸性化工程から開始する。その後、レチファンリマブ製剤でコーティングした Dynabeads を用いて NAb を免疫捕捉する。次に、溶出した試料中の NAb を、受容体活性を調べるために十分に確立された PathHunter 酵素断片相補性（EFC）技術による PathHunter PD-1 Signaling Bioassay で処理する。EFC は β-ガラクトシダーゼ（β-gal）酵素断片の酵素ドナー（ED）断片と酵素受容体（EA）断片からなり、それぞれ β-gal 活性を持たない。しかし、強制的に補完（相補）すると活性 β-gal 酵素が形成され、基質を加水分解し化学発光シグナルが生じる。PathHunter PD-1 Signaling Bioassay は、ED タグを付加した PD-1 受容体を安定的に発現するよう遺伝子操作したヒト細胞で構成され、EA は細胞内シグナル伝達タンパク質である Src 相同ドメイン含有ホスファターゼ 1（SHP1）のホスホチロシンに結合する SC 相同性 2（SH2）ドメインに融合している。リガンド又は抗体によって受容体が活性化されると、受容体の細胞基質側末端がリン酸化される。SH2 ドメインは、EA に結合しリン酸化した受容体と融合すると、強制的に ED と EA を補完（相補）する。その結果、活性 β-gal 酵素が形成され、基質が加水分解されて化学発光シグナルが生じる。この活性酵素による基質の加水分解から生じた化学発光が受容体活性の指標となる。拮抗薬（PD-L1、PD-L2、PD-1 に対する抗体など）の添加により PD-1 シグナル伝達が遮断されると、補完（相補）が妨げられシグナルが消失する。NAb が存在すると薬物に結合し、用量依存的に遮断が解除されてシグナルが回復する。レチファンリマブの NAb 分析法のバリデーションパラメータの要約を Appendix 6 に示す【モジュール 5.3.1.4、DMB-21.111】。

1.2.3.2. 臨床試料中の中和抗体を検出するためのバリデートされた中和抗体分析法の使用

ADA 陽性が確認された被験者の血清試料について 1.2.3.1 項に示した NAb 分析法によって NAb を測定した。レチファンリマブの臨床試験で測定された NAb 分析結果を Table 3 に要約する【モジュール 5.3.1.4、DMB-21.124】【モジュール 5.3.1.4、DMB-24.126　NAb 試料分析報告書】。

Table 3:　臨床試験で使用した中和抗体分析法

試験	NAb を分析した ADA 陽性試料数	NAb 陽性試料数	Nab 試料分析報告書
INCMGA 0012-101	9	3	DMB-21.124 ([redacted])
INCMGA 0012-201	10	6	DMB-21.124 ([redacted])
INCMGA 0012-202	3	0	DMB-21.124 ([redacted])
INCMGA 0012-203	3	1	DMB-21.124 ([redacted])
INCMGA 0012-303	24	0	DMB-21.126 ([redacted])

Source: ISI Table 5（モジュール 5.3.5.3.1）

2. 個々の試験結果の要約

製造販売承認を申請する適応症を裏付けるための独立した臨床生物薬剤学試験は実施していない。本申請資料に含まれるすべての試験には、レチファンリマブの PK、ADA 及び NAb を評価する目的が含まれており、この評価を裏付けるために PK、ADA 及び Nab を測定した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 原薬及び製剤の変更の影響

1.1.1 項に記載したように、包括的な同等性／同質性解析並びに初期 M1 工程で製造した原薬及び後期／実生産 M2 工程で製造した原薬の出荷試験データの比較分析は、事前に規定したすべての判定基準に適合し、M2 工程を用いて製造した原薬は M1 工程と同等であることが示された。同様に、1.1.2 項に記載したように、製剤の包括的な同等性／同質性評価並びに出荷時の結果から、後期 P2 及び実生産 P2-TPF 工程で製造したレチファンリマブ製剤の製品品質は初期 P1 工程で製造した製剤と同等であることが示されている。

INCMGA 0012-203 試験において、P1 工程で製造したレチファンリマブ製剤（P1 製剤）から P2 工程で製造したレチファンリマブ製剤（P2 製剤）への変更を評価した【モジュール 5.3.5.2、DMB-20.67.1】。レチファンリマブの初回投与後、最高血清中濃度（C_{max}）の幾何平均値は P1 製剤で 143 mg/L、P2 製剤で 136 mg/L、0 時間から最終測定定量可能時間（t 時間）までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）の幾何平均値は P1 製剤で 1590 mg day/L、P2 製剤で 1520 mg day/L であった（Table 4）。

Table 4:　製剤で層別化した初回投与後のレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約

製剤	n	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	AUC_t (mg·day/L)
P1 製剤	47	148 ± 39.7 (143)	0.87 (0.5, 5.1)	1670 ± 490 (1590)
P2 製剤	40	139 ± 29.5 (136)	0.69 (0.5, 5.6)	1570 ± 377 (1520)

Source: DMB-20.67.1 Table 3
注：値は平均値 ± 標準偏差（SD）（幾何平均値）であるが、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）は中央値（最小値、最大値）である。

サイクル 2 からサイクル 6 までの投与終了（EOI）濃度及び投与前トラフ濃度も、両製剤間で同程度であると考えられた（Table 5 及び Table 6）。

Table 5:　サイクル及び製剤で層別化した投与終了時のレチファンリマブ血清中濃度の要約

製剤	サイクル	n	EOI 濃度（mg/L）
P1 製剤	2	41	146 ± 56.6 (120)
	4	17	190 ± 74.3 (173)
	6	17	202 ± 83.4 (189)
P2 製剤	2	35	143 ± 50.4 (117)
	4	8	165 ± 62.1 (143)
	6	8	140 ± 54.9 (119)

Source: モジュール 5.3.5.2、DMB-20.67.1 Table 4
注：値は平均値 ± SD

Table 6:　**サイクル及び製剤で層別化したレチファンリマブ投与前の血清中トラフ濃度の要約**

製剤	サイクル	n	トラフ濃度（mg/L）
P1 製剤	2	51	17.3 ± 9.32 (13.6)
	4	46	34.7 ± 23.3 (29.5)
	6	27	43.3 ± 44.0 (33.5)
P2 製剤	2	45	18.6 ± 8.38 (15.2)
	4	18	34.4 ± 16.1 (30.7)
	6	9	49.5 ± 20.4 (46.7)

Source: モジュール 5.3.5.2、DMB-20.67.1 Table 5
注：値は平均値 ± SD

4.　結論

- 包括的な同等性／同質性評価により、いずれの工程（P1、P2-TPF）で製造されたレチファンリマブ製剤も製品品質及び安定性プロファイルは同等であり、臨床試験での使用に適していることが示された。
- 臨床試験で採取した試料の分析に使用したバリデートされた PK 分析法、ADA 分析法及び NAb 分析法は、ヒト血清中のレチファンリマブ濃度の高感度かつ選択的な測定、抗レチファンリマブ抗体の検出及び抗レチファンリマブ NAb の検出に適していた。
- 初回投与後及び定常状態において、製剤の変更はレチファンリマブの PK を変化させないと考えられた。

5.　参考文献

European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2009.

European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. 2017.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

6. 付録

APPENDIX 1. VALIDATION SUMAMRY FOR PERFORMANCE OF THE [redacted] RETIFANLIMAB ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (FIRST GENERATION ASSAY) VALIDATION PARAMETERS (DMB-19.168)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	DMB-19.168, Pre-Study and In-Study Validation of an ELISA Method for the Quantification of MGA012 in Human Serum (Method BAA-002)
Method description	This was an ELISA: An assay plate was coated with murine anti-retifanlimab mAb for capture. After blocking the nonspecific sites with bovine serum albumin, the plate was incubated with retifanlimab test samples. The captured retifanlimab was detected by the sequential addition of biotinylated murine anti-retifanlimab biotin (detector mAb), followed by HRP-SA. The bound HRP activity was quantified by the luminescence light generation using the Pico substrate. The luminescence light intensity was measured by a plate reader. The standard curve was generated by fitting the relative light intensity signal from retifanlimab standards with a 4-PL model. The concentration of retifanlimab in the serum samples was determined by interpolation from a standard curve using a 4-parameter curve fit relating the light intensity to the concentration of retifanlimab.
Materials used for standard calibration curve and concentration	The reference material used for the standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (GLP lab lot# [redacted], QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL. The validated assay range was 23.3 to 1000 ng/mL originally in the prestudy validation, which was truncated to the range of 23.3 to 625 ng/mL during Study INCMGA 0012-101. The calibration standard concentrations were 23.3, 37.3, 59.6, 95.4, 153, 244, 391, 625, and 1000 ng/mL in human serum.
Validated assay range	The validated assay range was 23.3 ng/mL to 1000 ng/mL originally in the prestudy validation, which was truncated to the range of 23.3 ng/mL to 625 ng/mL during the conduct of Study INCMGA 0012-101.
Material used for QCs and concentration	The reference material used for the standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (GLP lab lot# [redacted], QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL, and the QC sample concentrations were 23.3, 65.0, 150, 750, and 1000 ng/mL prepared in human serum.
MRDs	25-fold
Source and lot of reagents	Pooled human serum was purchased from [redacted]. and tested for assay background. The pooled NHS lot# [redacted] ([redacted]) was used in preparation of all validation spikes. In addition, pooled NHS was aliquoted and stored at −80°C for use as matrix to prepare the standard curve dilution on each assay day. Capture and detector reagents: The capture reagent mouse anti-retifanlimab mAb, 3F8.1 at 1 mg/mL, was prepared by diluting stock reagent (lot# [redacted] at 2 mg/mL; expiration date [redacted] 20[redacted]) in 1X DPBS. The detector, biotinylated mouse anti-retifanlimab antibody, 4E3.1 at 1 mg/mL, was prepared by diluting stock reagent (lot# R16081 at 6.45 mg/mL; expiration date [redacted] 20[redacted]) in 1X DPBS. The Streptavidin-HRP (Cat# [redacted]; Lot# [redacted], expiration date [redacted] 20[redacted]) was purchased from BD Bioscience.
Regression model and weighting	The standard curve is obtained by fitting the experimental data from retifanlimab standards to a 4-PL fit with concentration of analyte (X) as the independent variable and mean RLU (Y). The curve fit is performed using the variable weight source curve fit option, $1/Y^2$.

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points)	9	DMB-19.168 Section 11.2.1
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−4.0% to 2.3%	DMB-19.168 Section 11.2.1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	2.0% to 9.1%	DMB-19.168 Section 11.2.1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs	−14.9% to −9.9%	DMB-19.168 Section 11.3.2
	Interbatch %CV	6.7% to 11.4%	DMB-19.168 Section 11.3.2
	Total error	16.9% to 22.8%	DMB-19.168 Section 11.3.2
Selectivity and matrix effect	Selectivity was evaluated by spiking retifanlimab at 50 ng/mL. A total of 23 out of 24 selectivity spikes were within 20% of spiked retifanlimab concentration. In addition, 22 human serum collected from individual donors was analyzed. Twenty-one out of 22 human serum samples were below the LLOQ of retifanlimab.		DMB-19.168 Section 11.7 DMB-19.168 Section 11.6
Interference and specificity	The assay specificity was evaluated by testing an irrelevant drug, Keytruda (pembrolizumab), an anti–PD-1 mAb, spiked at 750 ng/mL in human serum. The results showed that the specificity spike were below the LLOQ of retifanlimab.		DMB-19.168 Section 11.5
Hemolysis effect	Results from samples in hemolyzed human serum with spiked retifanlimab concentration at 50 ng/mL are within 20% of spiked retifanlimab concentration. Results from samples in hemolyzed human serum without spiked retifanlimab were below the assay LLOQ. These results demonstrate that there is no hemolysis effect.		DMB-19.168 Section 11.7
Lipemic effect	Results from samples in lipemic human serum with spiked retifanlimab concentration at 50 ng/mL are within 20% of spiked retifanlimab concentration. Results from samples in lipemic human serum without spiked retifanlimab were below the assay LLOQ. The results demonstrate that there is no lipemic effect.		DMB-19.168 Section 11.7

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Dilution linearity and hook effect	QC samples were prepared at 2500 ng/mL and diluted 250-fold, and QC samples were prepared at 50,000 ng/mL and diluted 2500- and 25,000-fold before analysis; all the %REs were within 20% of the spiked concentrations and the %CVs were within 20%. The hook effect was evaluated by observing the RLU signal from a series of hook effect spikes with concentration ranges from above assay ULOQ to within the assay detecting range (500,000 ng/mL to 32 ng/mL). The RLU value increased with the increase of retifanlimab concentration up to 1600 ng/mL. One spike at 20,000 ng/mL had mean RLU values below ULOQ and recovered at 946.045 ng/mL. However, mean of RLU values from all 4 spikes generated RLU signal greater than that of ULOQ calibrator. The hook effect spikes that have concentration within the assay's detecting range yielded measurable results. Three out of 4 test results at 800 ng/mL were recovered less than −20% of its nominal concentration and all the 32 ng/mL, indicating there is no concern of hook effect. Dilutions were recovered within the acceptable range.	DMB-19.168 Section 11.3.3
Bench-top/process stability	Retifanlimab at low QC level (65 ng/mL) and at high QC level (750 ng/mL) in human serum were stored at ambient temperature for various time periods before analysis. The results showed that retifanlimab in human serum is stable for at least 3 hours at ambient temperature.	DMB-19.168 Section 11.4
Freeze-thaw stability	The samples of retifanlimab in human serum at low QC level (65 ng/mL) and at high QC level (750 ng/mL) were subjected to 5 freeze-thaw cycles prior analysis, and the results met the acceptance criteria. Therefore, retifanlimab in human serum is stable for at least 5 freeze-thaw cycles.	DMB-19.168 Section 11.4
Long-term storage	Retifanlimab in human serum is verified to be stable for 724 days stored at −80°C and for 207 days at −20°C.	Validation report, DMB-19.168, Section 11.8, and Table 11-17 to Table 11-18
Parallelism	Parallelism was not tested as retifanlimab is not an endogenous compound. In addition, mAb therapies, such as retifanlimab, are considered to be low risk for unknown interference by ADA, soluble ligands, etc, which would only be identified via assessment of parallelism in incurred study samples. Further, demonstration of parallelism in a subset of incurred samples does not exclude the possibility of interference in another subset of samples. Given the low incidence of ADA, low levels of circulating soluble PD-1, and the observation that no significant alterations of PK profiles were observed for individual PK profiles, the Sponsor does not feel there is significant risk to require a parallelism assessment.	Not applicable
Carryover	Carryover was usually investigated in the chromatography-based assays, where the carryover is accessed from one injection to the next. This method is an LBA assay method and thus the carryover experiment was not conducted.	Not applicable

APPENDIX 2. PERFORMANCE OF THE [redacted] RETIFANLIMAB ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (SECOND GENERATION ASSAY) VALIDATION PARAMETERS (DMB-18.85)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	DMB-18.85, Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of INCMGA00012 in Human Serum From 23.275 to 625 ng/mL
Method description	This was an ELISA: An assay plate was coated with murine anti-retifanlimab mAb for capture. After blocking the nonspecific sites with bovine serum albumin, the plate was incubated with retifanlimab test samples. The captured retifanlimab was detected by the sequential addition of biotinylated murine anti-retifanlimab biotin (detector mAb), followed by HRP-SA. The bound HRP activity was quantified by the luminescence light generation using the Pico substrate. The luminescence light intensity was measured by a plate reader. The standard curve was generated by fitting the relative light intensity signal from retifanlimab standards with a 4-PL model. The concentration of retifanlimab in the serum samples was determined by interpolation from a standard curve using a 4-parameter curve fit relating the light intensity to the concentration of retifanlimab.
Materials used for standard calibration curve and concentration	The reference material used for standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL. The validated assay range was 23.3 ng/mL to 600 ng/mL. The calibration standard concentrations were 23.3, 37.3, 59.6, 95.4, 153, 244, 391, and 625 ng/mL in human serum.
Validated assay range	The validated assay range was 23.3 ng/mL to 625 ng/mL.
Material used for QCs and concentration	The reference material used for standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL and the QC sample concentrations were 23.3, 65.0, 150, and 500 ng/mL prepared in human serum.
MRDs	25-fold
Source and lot of reagents	Pooled human serum was purchased from [redacted]. and was used in preparation of calibration standards and QC samples in the validation. The critical reagents are listed as the following: Anti-retifanlimab 3F8.1 mIgG, Lot Number: [redacted], Source: [redacted] Stored nominally at −80°C. Anti-retifanlimab 4E3.1 mIgG Biotin, Lot Number: [redacted], Source: [redacted] Stored nominally at −80°C. Streptavidin-HRP, Lot Number: [redacted], Source: [redacted], Stored nominally at 4°C. Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate, [redacted], Source: [redacted], Stored at ambient temperature.
Regression model and weighting	The standard curve is obtained by fitting the experimental data from retifanlimab standards to a 4-PL fit with concentration of analyte (X) as the independent variable and mean RLU (Y). The curve fit is performed using the variable weight source curve fit option, $1/Y^2$.

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points)	8	DMB-18.85 Section 4.3.1
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ	−4.2% to 6.9%	DMB-18.85 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	1.3% to 6.0%	DMB-18.85 Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs	−4.3% to 18.8%	DMB-18.85 Table 6
	Interbatch %CV	10.1% to 19.1%	DMB-18.85 Table 6
	Total Error	10.7% to 37.9%	DMB-18.85 Table 7
Selectivity and matrix effect	The selectivity and matrix effect was evaluated by spiking 10 individual lots of normal human serum with retifanlimab in single replicate for each lot, at the blank (unspiked) and LLOQ (23.3 ng/mL) concentrations. The acceptance criteria are unspiked matrix must provide a response < LLOQ, and %RE of spiked samples (LLOQ) was to be within ± 25% of the target nominal concentration for at least 80% of samples. The acceptance criteria were met for retifanlimab in normal human serum.		DMB-18.85 Section 4.6, Table 11, and Table 12
Interference and specificity	Because there is no endogenous substance or coadministered medical agents in the planned clinical studies that might interfere with the accurate quantification of retifanlimab in human serum using this method, no interference and specificity test was conducted. The interference and specificity test will be added to the validation if required in the future.		Not conducted
Hemolysis effect	low QC and high QC samples were prepared in hemolyzed human serum and the results met the predefined criteria, indicating there is no concern for hemolysis effect.		DMB-18.85 Section 4.7, Table 14, and Table 15 DMB-19.168 Section 11.7
Lipemic effect	low QC and high QC samples were prepared in lipemic human serum and the results met the predefined criteria, indicating there is no concern for lipemic effect.		DMB-18.85 Section 4.7, Table 17, and Table 18 DMB-19.168 Section 11.7

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Dilution linearity and hook effect	Samples were spiked with retifanlimab at 10,000 ng/mL and diluted 128-fold before analysis met the acceptance criteria. Therefore, in this method, study samples were able to be diluted 128-fold to extend the calibration range. To test the hook effect of the assay, a high concentration stock solution was prepared at a 10,000 ng/mL and analyzed undiluted and at dilution factors of 2-, 4-, 8-, 16-, 32-, 64- and 128-fold to test the dilution linearity of the method. The following predefined acceptance criteria were met: • The hook effect samples were above the ULOQ. • The samples diluted within the calibration range were within %RE ± 20% of nominal with %CV of final concentrations ≤ 20%, and therefore, it is concluded that no hook effect occurs.	DMB-18.85 Section 4.8, Table 17, and Table 19
Bench-top/process stability	Retifanlimab at low QC level (65 ng/mL), at mid QC level (150 ng/mL), and at high QC level (500 ng/mL) in human serum were stored at ambient temperature at both 20 and 48 hours before analysis. The results showed that retifanlimab in human serum is stable for at least 48 hours at ambient temperature.	DMB-18.85 Section 5.1 and Table 20
Freeze-thaw stability	The samples of retifanlimab at low QC level (600 ng/mL) and at high QC level (7500 ng/mL) in human serum were subjected to both 6 and 7 freeze-thaw cycles prior analysis and the results met the acceptance criteria. Therefore, retifanlimab in human serum is stable for at least 7 freeze-thaw cycles.	DMB-19.155 Section 5.2 and Table 34
Long-term storage	Long-term storage stability was reported in the MSD-ECL method (664 days stored at −80°C and for 28 days at −20°C).	DMB-19.155 Sections 12.2 and 12.3; Table 42 and Table 43
Parallelism	Parallelism was not tested as retifanlimab is not an endogenous compound. In addition, mAb therapies, such as retifanlimab, are considered to be low risk for unknown interference by ADA, soluble ligands, etc, which would only be identified via assessment of parallelism in incurred study samples. Further, demonstration of parallelism in a subset of incurred samples does not exclude the possibility of interference in another subset of samples. Given the low incidence of ADA, low levels of circulating soluble PD-1, and the observation that no significant alterations of PK profiles were observed for individual PK profiles, the Sponsor does not feel there is significant enough risk to require a parallelism assessment.	Not applicable
Carryover	Carryover was usually investigated in the chromatography-based assays, where the carryover is accessed from one injection to the next. This method is an LBA assay method and thus the carryover experiment was not conducted.	Not applicable

APPENDIX 3. PERFORMANCE OF THE [redacted] RETIFANLIMAB MESO SCALE DISCOVERY-ELECTROCHEMILUMINESCENCE ASSAY VALIDATION PARAMETERS (DMB-19.155)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	DMB-19.155, Validation of an Electrochemiluminescence Assay for the Quantitation of INCMGA00012 in Normal Human Serum
Method description	This was an MSD-ECL assay: This assay consisted of an ECL immunoassay, where recombinant human PD-1 was coated overnight onto an MSD standard plate (ECL capable). Retifanlimab was captured on the coated plate in the calibration standards, QC samples, controls, and other samples. After thorough washing of the wells to remove the unbound antibody, ruthenylated anti-retifanlimab (clone 4E3.1) was added to the wells so that the conjugate would bind to the captured retifanlimab. Excess unbound conjugate was removed by further washing of the wells followed by addition of MSD read buffer. The assay plate was then read using a MSD-ECL plate reader. The ECL signal generated relative to the amount of retifanlimab present in the calibration standards, QCs, controls, and other samples was tested.
Materials used for standard calibration curve and concentration	The reference material used for the standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL. The validated assay range was initially tested at 200 to 10,000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point). During the validation, it was found that the method will be more robust if the assay was truncated to 200 ng/mL to 6000 ng/mL, with concentrations at 100, 7500, and 10,000 ng/mL to be set as anchor points. The calibration standard concentrations were determined to be 200, 500, 750, 1500, 3000, 5000, and 6000 ng/mL in human serum for routine use.
Validated assay range	The validated assay range was set at 200 ng/mL to 10000 ng/mL during validation and was truncated at 200 ng/mL to 10000 ng/mL for routine sample analysis use.
Material used for QCs and concentration	The reference material used for standard calibration curve was retifanlimab interim reference standard (QC lab lot# [redacted]) and was received from [redacted] QC laboratory with concentration at 25.4 mg/mL, and the QC sample concentrations were 200, 600, 2000, 7500, and 10000 ng/mL prepared in human serum in the validation. In routine use, the QC levels were at low (600 ng/mL), mid (2000 ng/mL), and high (4500 ng/mL) for routine use for the calibration range of 200 ng/mL to 6000 ng/mL.
MRDs	25-fold
Source and lot of reagents	Pooled human serum was purchased from [redacted]. and was used in preparation calibration standards and QC samples in the validation. The critical reagents are listed as the following: Recombinant Human PD1/PDCD1 Protein, Lot Number: [redacted], Source: [redacted], Stored nominally at −20°C. Retifanlimab, 4E3.1 Ru: Lot Number: [redacted], Source: [redacted], Stored nominally at −80°C. Retifanlimab, 4E3.1 Ru: Lot Numbers: [redacted], [redacted], Source: [redacted], Stored nominally at −80°C.
Regression model and weighting	The standard curve is obtained by fitting the experimental data from retifanlimab standards to a 4-PL fit with $1/Y^2$ weighting.

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 10000 ng/mL (excluding anchor point of 100 ng/mL)	9	DMB-19.155 Section 4.3.1
	Number of standard calibrators from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 6000 ng/mL (excluding anchor points of 100, 7500, and 10000 ng/mL)	7	
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 10000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point)	−4.3% to 8.0%	DMB-19.155 Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 10000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point)	0.7% to 4.4%	
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 6000 ng/mL (using 100, 7500, and 10000 ng/mL as the anchor points)	−8.5% to 2.3%	DMB-19.155 Table 5
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ of 200 ng/mL to ULOQ of 6000 ng/mL (using 100, 7500, and 10000 ng/mL as the anchor points)	1.0% to 5.1%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 10000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point)	−3.3% to 10.1%	DMB-19.155 Table 10
	Cumulative accuracy (%RE) of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 6000 ng/mL (using 100, 7500, and 10000 ng/mL as the anchor points)	−17.3% to −0.7%	DMB-19.155 Table 14
	Interbatch %CV of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 10000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point)	4.6% to 20.7%	DMB-19.155 Table 10
	Interbatch %CV of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 6000 ng/mL (using 100, 7500, and 10000 ng/mL as the anchor points)	4.9% to 15.2%	DMB-19.155 Table 14
	Total Error of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 10000 ng/mL (using 100 ng/mL as the anchor point)	7.4% to 30.8%	DMB-19.155 Table 11
	Total Error of QCs for the calibration range of 200 ng/mL to 6000 ng/mL (using 100, 7500, and 10000 ng/mL as the anchor points)	9.1% to 27.2%	DMB-19.155 Table 15

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Selectivity and matrix effect	The matrix effect was evaluated by spiking 10 individual lots of normal human serum in single replicate for each lot, at the blank (unspiked), LLOQ (200 ng/mL) and QCH (7500 ng/mL) concentrations initially. The acceptance criteria were as follows: • Unspiked matrix must provide a response < LLOQ. • The %RE of spiked samples must be ± 25.0 at the LLOQ, ± 20.0 at all other nominal concentrations for at least 80% of samples at each level. The experiment failed to meet the acceptance criteria in the first attempt using the calibration range of 200 to 10,000 ng/mL. The experiment again failed on the repeat experiment. An investigation was initiated into the failure. The conclusion of the investigation was that the failure was not necessarily due to the assay not being selective, but rather that the calibration range may be too broad. After various troubleshooting experiments were conducted, the calibration range was truncated to a ULOQ of 6000 ng/mL. The selectivity experiment was thus repeated at the new QCH level of 4500 ng/mL, and this met the acceptance criteria.	DMB-19.155 Section 4.6, Table 16, and Table 20
Interference and specificity	Because there is no endogenous substance or coadministered medical agents in the planned clinical studies that might interfere with the accurate quantification of retifanlimab in human serum using this method, no interference and specificity test was conducted. The interference and specificity test will be added to the validation if required in the future.	Not conducted
Hemolysis effect	The hemolysis effect was evaluated with spiked and unspiked (blank) samples. Hemolyzed serum samples were prepared at the LLOQ (200 ng/mL) and QCH (7500 ng/mL) in the validation. Acceptance criteria for the effect hemolyzed were as follows: • Unspiked matrix must provide a response < LLOQ. • The %RE of spiked samples must be ± 25% at the LLOQ, ± 20% at all other nominal concentrations for at least 80% of samples at each level. The hemolysis of the spiked samples did not meet the acceptance criteria in the original attempt and in a repeat experiment attempted. However, after a new preparation of the hemolysis samples, the results from both the initial experiment and a confirmation experiment met the acceptance criteria.	DMB-19.155 Section 4.7, Table 24, and Table 25
Lipemic effect	The lipemic effect was evaluated with spiked and unspiked (blank) samples. Lipemic serum samples were prepared at the LLOQ (200 ng/mL) and QCH (7500 ng/mL) in the first validation attempt. However, the lipemic effect did not meet the acceptance criteria in the original attempt and in a repeat experiment attempted. A new preparation of QC samples in lipemic serum were tested, and the results did not meet the predefined acceptance criteria, in addition, after the full investigation was complete and the calibration range truncated to 200 to 6000 ng/mL, the lipemic experiment was repeated at the new QCH level. It again failed to meet the acceptance criteria. The validation experiment for lipemic was thereby considered failed. Clinical samples identified as lipemic will either not be analyzed or analyzed for information only but the data will not be reported as numeric values in the concentration data table.	DMB-19.155 Section 4.7 and Table 26 through Table 31

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Dilution linearity and hook effect	Samples spiked with retifanlimab at 100 × ULOQ and diluted at a maximum of 1600-fold before analysis. The results met the acceptance criteria. Therefore, in this method, study samples may be diluted 1600-fold to extend the calibration range. To test the hook effect of the assay, a high concentration stock solution was prepared at 100 × ULOQ undiluted and diluted at 10-, 100-, 200-, 400-, 800-, and 1600-fold to test the dilution linearity of the method. The following predefined acceptance criteria were met: • The hook effect samples must be above the ULOQ. • The samples diluted within the calibration range must be within %RE ± 20% of nominal with %CV of final concentrations ≤ 20%, and therefore, it is concluded that no hook effect occurs.	DMB-19.155 Section 4.8 and Table 32
Bench-top/process stability	Retifanlimab at low QC level (600 ng/mL) and at high QC level (7500 ng/mL) in human serum stored at ambient temperature at both 21 hours before analysis. The results showed that retifanlimab in human serum is stable for at least 21 hours at ambient temperature.	DMB-19.155 Section 5.1 and Table 33
Freeze-thaw stability	The samples of retifanlimab at low QC level (600 ng/mL) and at high QC level (4500 ng/mL) in human serum were subjected to 14 freeze-thaw cycles from −80°C prior analysis, and the results met the acceptance criteria. Therefore, retifanlimab in human serum is stable for at least 14 freeze-thaw cycles.	DMB-19.155 Section 12.1 and Table 40
Long-term storage	Retifanlimab in human serum is verified to be stable for 664 days stored at −80°C and for 28 days at −20°C. Additional long-term storage stability tests at −80°C are ongoing.	DMB-19.155 Sections 12.2 and 12.3; Table 42 and Table 43
Parallelism	Parallelism was not tested as retifanlimab is not an endogenous compound. In addition, mAb therapies, such as retifanlimab, are considered to be low risk for unknown interference by ADA, soluble ligands, etc which would only be identified via assessment of parallelism in incurred study samples. Further, demonstration of parallelism in a subset of incurred samples does not exclude the possibility of interference in another subset of samples. Given the low incidence of ADA, low levels of circulating soluble PD-1, and the observation that no significant alterations of PK profiles were observed for individual PK profiles, the Sponsor does not feel there is significant enough risk to require a parallelism assessment.	Not applicable
Carryover	Carryover was usually investigated in the chromatography-based assays, where the carryover is accessed from one injection to the next. This method is an LBA assay method and thus the carryover experiment was not conducted.	Not applicable

APPENDIX 4. PERFORMANCE OF THE [redacted] RETIFANLIMAB ANTIDRUG ANTIBODY ASSAY VALIDATION PARAMETERS (DMB-19.169)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	DMB-19.169, Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method for Detection of Anti-MGA012 Antibodies in Human Serum
Method description	The assay used bridging ELISAs that sensitively detect rabbit anti-retifanlimab antibodies (positive control). The procedure consisted of 3 assays: screening, confirmatory, and titration. In the screening assay, the assay plate was coated with retifanlimab (capture) and stored overnight. The next day, the assay plate was blocked with 5% bovine serum albumin in PBS. In a dilution plate, test samples were first treated with 0.6 M acetic acid in the following ratio: 1 volume of test sample, 1.5 volume of assay diluent, and 1.5 volume of 0.6 M acetic acid. The acid-treated samples were incubated to dissociate retifanlimab from anti-retifanlimab antibodies if present. At the end of incubation, equal volumes of a 2 × preparation of retifanlimab-biotin in neutralization buffer, and acidified serum samples are then transferred sequentially to the retifanlimab-coated assay plate. The neutralized sample mixture is incubated. Once the incubation is complete, the assay plate is washed, and the second detector, HRP-SA, is added. After incubation, the bound HRP activity is quantified by the color conversion of the HRP substrate, TMB, and the absorbance was measured. The confirmatory assay was performed similarly to the screening assay, except that samples were incubated with excess retifanlimab to demonstrate specificity of the presumptive antibody response. Samples that were determined to be positive in the confirmatory assay were tested on the titration assay, which quantified the antibody response.
Materials and critical reagents	Pooled normal human serum: Fifty individual normal human donor samples purchased from [redacted] (catalog # [redacted] were used to evaluate the assay screening and confirmatory cut point, while a subset of the pools was subsequently used to confirm the assay LOD level. In addition, pooled NHS was also purchased from [redacted] (catalog # [redacted]) to be used in preparation of all validation spikes and controls (NC, low QC, and high QC). **Critical Reagents**

Reagent	Source	Catalog or Lot Number
Bovine serum albumin (BSA)	[redacted]	[redacted]
Rabbit anti-AEX1188	[redacted]	[redacted]
HRP-Streptavidin	[redacted]	[redacted]
PBS	[redacted]	[redacted]
MGA012 (retifanlimab)	[redacted]	[redacted]
AEX1188-biotin (retifanlimab-biotin)	[redacted]	[redacted]
TMB one component	[redacted]	[redacted]

Preparation of QCs (positive control)	High and low concentration QC samples were prepared for the assay by spiking 0.5 µg/mL or 0.05 µg/mL rabbit anti-retifanlimab positive control antibody (lot #[redacted]) into pooled NHS (lot #[redacted]) to make high QC lot # [redacted], and low QC lot #[redacted], respectively. Each QC was prepared by 1 analyst, aliquoted, and stored at −80°C.

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Screening cut point	To set a screening cut point above which samples are considered potentially positive, a panel of 50 normal human serum samples was analyzed to generate a distribution of the ratio of OD signals. The mean OD signal of each sample was normalized to the mean OD signal of the 3 sets of NCs from the same plate. The ratio of OD signals was calculated as follows: Ratio of OD signals = Mean OD signal of Sample/Mean OD signal of NC Data were pooled, and a univariate analysis was performed. After the identification and elimination of both analytical and biological outliers, the datasets were determined to be no normally distributed ($P < 0.01$). As a result, the nonparametric approach to determining the cut point at the 95th percentile was used.	The screening cut point was determined to be 1.172	DMB-19.169 Sections 10.1 and 11.1
Confirmatory cut point	The inhibition of binding assay was used to confirm that samples identified as potentially positive in the screening assay contained antibodies specific to retifanlimab. Seven individuals were selected from the normal human panel of 50 samples that demonstrated a negative response in the screening assay. The 7 selected samples were spiked with 0.05 µg/mL of rabbit anti-retifanlimab positive control antibody and a corresponding unspiked serum sample was also analyzed. All samples were analyzed for binding in the presence and absence of 10 µg/mL inhibitor (retifanlimab) added to the retifanlimab-biotin/TRIS mixture prepared in sample diluent. The percent signal reduction data from the neat serum samples (ie, nonspecific signal reduction) that were used to determine the cut point of the confirmatory assay (%Reduction). The mean percent signal reduction of all samples was 1.6%, and the standard deviation was 15.3%. The upper, 1-sided, 99% prediction interval of the reductions (the threshold to distinguish non-negative from negative samples) produced a cut point for the confirmatory assay of 32.52%. This analysis was performed by 2 analysts on 3 days, for a total of 6 measurements for each sample.	The cut point for the confirmatory assay was determined to be 32.52%	DMB-19.169 Section 11.7
LOD	To estimate the assay LOD, spikes containing rabbit anti-retifanlimab positive control antibody (0 to 2 µg/mL) in pooled NHS in the absence of drug were assayed. The lowest concentration control antibody spike to have a greater than or equal to 95% probability of equaling or exceeding the screening cut point was considered the LOD of the assay.	0.0500 µg/mL	DMB-19.169 Section 11.2

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Drug tolerance (LOQ in the presence of drug)	The assay sensitivity in the presence of drug (retifanlimab) was determined based on data generated from 2 identical plates analyzed by 2 analysts on 3 separate days, for a total of 12 measurements per spike. Rabbit anti-retifanlimab positive control antibody concentrations of 2.0, 1.0, 0.5, 0.25, 0.1, 0.05, and 0 µg/mL were tested in the presence of 1, 2, 4, and 6 µg/mL MGA012 in pooled NHS.	1 µg/mL retifanlimab: LOD = 0.25 µg/mL; 2 µg/mL retifanlimab: LOD = 0.50 µg/mL; 4 µg/mL retifanlimab: LOD = 1.0 µg/mL; 6 µg/mL retifanlimab: LOD = 2.0 µg/mL	DMB-19.169 Section 11.3 and Table 14-1
Precision	Precision was determined by the analysis of the low QC and high QC, which were each measured in 3 sets run on 4 plates, by 2 analysts on 3 days, with a 5th additional plate run by 2 analysts for 1 day, for a total of 78 mean measurements per control. Data obtained from all precision assays were included in the calculation of precision estimates. The signal ratio of each low QC and high QC measurement was calculated. Using the calculated variance of the signal ratios for the QC series, the CV% was used to describe the assay precision. The overall CV% values met the predefined acceptance criteria.	high QC CV% = 17.4; low QC CV% = 15.7	DMB-19.169 Sections 8.4 and 11.4
Selectivity and matrix effect	To confirm the assay LOD, normal human serum samples spiked with a targeted LOD concentration of 0.05 µg/mL were assayed. At least 95% of the spiked samples had signal ratios greater than or equal to the cut point while the corresponding unspiked samples remained negative. The assay was considered selective for anti-retifanlimab antibodies.		DMB-19.169 Section 10.6
Interference and specificity	The assay specificity was characterized by analyzing an irrelevant, but similar rabbit antibody (rabbit anti-MGA271 Fv), which was spiked in pooled NHS at 0.50 and 0.05 µg/mL to make specificity spike #1 and #2, respectively. In addition, the high QC was tested in the presence and absence of 10 µg/mL MGD006, MGD007, and MGD009 irrelevant antibodies. All measurements of the irrelevant control antibody rabbit anti-retifanlimab produced a signal ratio below the cut point. In addition, none of the measurements of high QC were significantly inhibited by the irrelevant control antibody MGD006, MGD007, and MGD009. These experiments demonstrated no binding of irrelevant antibody and no inhibition by irrelevant antibody were found. Thus, the assay is considered specific for the detection of rabbit anti-retifanlimab antibodies.		DMB-19.169 Section 11.6
Hemolysis effect	Serum with high levels of hemolysis was spiked with rabbit anti-retifanlimab at concentrations equivalent to the high QC and low QC, and tested for 1 day by 2 analysts, to determine potential matrix interference by hemolysis. Precision of the assay met the acceptance criteria. It was concluded that the hemolysis does not have an impact on the assay.		DMB-19.169 Section 8 and Figure 8-5

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Lipemic effect	Serum with high levels of lipemia was spiked with rabbit anti-retifanlimab at concentrations equivalent to the high QC and low QC, and tested for 1 day by 2 analysts, to determine potential matrix interference by lipemia. Precision of the assay met the acceptance criteria. It was concluded that the lipemia does not have an impact on the assay.	DMB-19.169 Section 8 and Figure 8-5
Bench-top/process stability	Samples of rabbit anti-retifanlimab at 0.05 µg/mL and 0.5 µg/mL in normal human serum were prepared and stored at ambient temperature for 1 day and at 4°C for 7 days before analysis, and the result met the acceptance criteria. Therefore, the ADA samples in normal human serum is stable for at least 1 day at ambient temperature and for at least 7 days stored at 4°C.	DMB-19.169 Sections 8.6, 9.3, and 11.5; Table 11-4, and Table 11-5
Freeze-thaw stability	Samples of rabbit anti-retifanlimab at 0.05 µg/mL and 0.5 µg/mL in normal human serum were prepared and stored at −80°C and then were subjected to both 3 and 5 freeze-thaw cycles from −80°C prior analysis, and the results met the acceptance criteria. Therefore, the ADA samples in normal human serum is stable for at least 5 freeze-thaw cycles.	DMB-19.169 Sections 8.6 and 9.3
Long-term storage	Samples of rabbit anti-retifanlimab at 0.05 µg/mL and 0.5 µg/mL in normal human serum were prepared and stored at −20°C and −80°C for 7 days before analysis. Therefore the ADA samples in normal human serum is stable for at least 7 days stored at either −20°C and −80°C.	DMB-19.169 Sections 8.6, 9.3, and 11.5; Table 11-4 and Table 11-5

APPENDIX 5. PERFORMANCE OF THE [redacted] RETIFANLIMAB ANTIDRUG ANTIBODY ASSAY VALIDATION PARAMETERS (DMB-19.156)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	DMB-19.156, Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method to Detect Anti-INCMGA0012 Antibodies in Human Serum
Method description	The assay used bridging ELISAs that detected rabbit anti-retifanlimab (positive control) at a concentration as low as 5 ng/mL in the presence of up to 25 µg/mL of retifanlimab. The procedure consisted of 3 assays: screening, confirmatory, and titration. In the screening assay, the assay plate was coated retifanlimab (capture) and stored overnight. The next day, the assay plate was blocked with 5% bovine serum albumin in PBS. In a dilution plate, test samples were first treated with 0.6 M acetic acid in the following ratio: 1 volume of test sample, 1.5 volume of assay diluent, and 1.5 volume of 0.6 M acetic acid. The acid-treated samples were incubated to dissociate retifanlimab from anti-retifanlimab antibodies if present. At the end of incubation, equal volumes of a 2 × preparation of retifanlimab-biotin in neutralization buffer and acidified serum samples were then transferred sequentially to the retifanlimab-coated assay plate. The neutralized sample mixture was incubated. Once the incubation was complete, the assay plate was washed and the second detector, HRP-SA, was added. After incubation, the bound HRP activity was quantified by the color conversion of the HRP substrate, TMB, and the absorbance is measured. The confirmatory assay was performed similarly to the screening assay, except that samples were incubated with excess retifanlimab to demonstrate specificity of the presumptive antibody response. Samples that were determined to be positive in the confirmatory assay were tested on the titration assay, which quantified the antibody response.
Materials and critical reagents	Normal human serum: Various individual normal human donor samples purchased from [redacted] were used to evaluate the assay screening and confirmatory cut point. In addition, pooled NHS was also purchased from [redacted] to be used in preparation of all validation spikes and controls (NC, low QC, and high QC). **Critical Reagents** **Reagent** / **Source** / **Catalog or Lot Number** Streptavidin-HRP / [redacted]™ / [redacted] Retifanlimab / [redacted] / [redacted] Retifanlimab-biotin / [redacted] / [redacted]
Preparation positive control	High and low concentration QC samples were prepared for the assay by spiking 500 ng/mL and 4.00 µg/mL rabbit anti-retifanlimab positive control antibody into pooled NHS and stored at −80°C in single-use aliquots.

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
SACP	Fifty lots of normal human serum were tested over 3 days by 2 analysts to generate 6 sets of data for each lot of serum using a balanced study design that captured variability between and within assays. The response result of each serum sample was normalized by the mean NC response for the assay plate. The distribution was not normal (after removal of all outliers) when evaluated with JMP software. A nonparametric approach was taken using the 95th percentile function in Microsoft Excel for the SCPF. The SACP was calculated as follows: SACP = Mean Response of NCs for the Run × SCPF	The SACP was determined to be 1.175	DMB-19.156 Section 4.2
CACP	The confirmatory CACP is the percentage of inhibition at or above which a sample is defined to be positive for antibodies specific to retifanlimab and below which it is defined to be negative. A total of 18 valid runs, performed by 2 analysts using the same serum samples (50 lots) that were used in the determination of the SACP were assayed. Each normal human serum lot was spiked with retifanlimab at 20.0 μg/mL. The percent inhibition for each sample was calculated using the following equation: % Inhibition = [1 − (Response of Sample With Drug / Response of Sample Without Drug)] × 100.	The confirmatory ACP was determined to be 11.976%	DMB-19.156 Section 4.4
LOD (sensitivity without drug spiked)	Assay sensitivity for the screening assay is defined as the lowest concentration level at which the positive control antibody can be detected by the assay. Two-fold sequential dilutions of the PCH (500 ng/mL) were performed in 6 independent dilution curves. The objective was to generate at least 1 concentration below the SACP. A 4-PL regression model was then applied to the data obtained for each serial dilution performed, generating the sensitivity from each assay.	LOD of screening assay 2.735 ng/mL	DMB-19.156 Section 4.5
	Assay sensitivity for the confirmatory assay is defined as the lowest concentration level at which the positive control antibody can be inhibited at or above the confirmatory cut point. Two-fold sequential dilutions of the PCH (500 ng/mL) were performed in 6 independent dilution curves. The objective was to generate at least 1 concentration with a percent inhibition below the confirmatory cut point. Confirmatory assay sensitivity was evaluated by calculating the percent inhibition for each concentration of each curve using the unspiked values from the screening assay sensitivity alongside drug-spiked samples. Screening or confirmatory assay sensitivity was calculated using the equation below: Assay Sensitivity (LOD) = Mean Concentrations + $t_{0.05,df}$ × SD	LOD of confirmatory assay 2.839 ng/mL	DMB-19.156 Section 4.6

<table>
<tr><th>Validation Parameters</th><th colspan="2">Method Validation Summary</th><th>Source Location</th></tr>
<tr><td>Drug tolerance (LOQ in the presence of drug)</td><td>Five antibody levels (5.0, 25.0, 50.0, 100, and 500 ng/mL) were spiked with 6 different levels of retifanlimab (1000, 500, 250, 125, 50.0, and 25.0 µg/mL) to evaluate the drug tolerance of the assay. The concentration of retifanlimab that led to the response of a given PC concentration equal to or above the ACP was deemed as the drug tolerance level.
The results are as follows:
<table>
<tr><th>Retifanlimab Concentration Tolerated</th><th>Assay LOD</th></tr>
<tr><td>25.0 µg/mL</td><td>5.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>125 µg/mL</td><td>25.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>500 µg/mL</td><td>50.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>1000 µg/mL</td><td>100 ng/mL</td></tr>
</table></td><td>The assay is tolerant up to 25.0 µg/mL of retifanlimab at the 5.0 ng/mL ADA level, 125 µg/mL of retifanlimab at the 25.0 ng/mL ADA level, 500 µg/mL of retifanlimab at the 50.0 ng/mL ADA level, and at least 1000 µg/mL of retifanlimab at the 100 ng/mL ADA level.</td><td>DMB-19.156 Section 4.11 and Table 12</td></tr>
<tr><td>Interassay precision</td><td>PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) were used to evaluate the inter- and intra-assay precision. The positive control levels were evaluated in 8 batches (n = 3) and 1 batch (n = 6) performed by 3 analysts on 3 different days. Data from these assays were used to establish the interassay precision. The data for all PC levels met the acceptance criteria for interassay precision (≤ 25.0% CV) and screening precision data are acceptable.</td><td>For screening assay, PCH CV% = 14.4%; PCL CV% = 6.7%</td><td>DMB-19.156 Section 4.8 and Table 7</td></tr>
<tr><td></td><td>PCH and PCL were also analyzed in the presence of the drug as per the confirmatory assay to calculate percent inhibition values using the following equation:
% Inhibition = [1 – (Sample With Drug / Mean Sample Without Drug)] × 100
Confirmatory precision data were acceptable.</td><td>For confirmatory assay, PCH CV% = 4.5%; PCL CV% = 14.2%</td><td>DMB-19.156 Section 4.8 and Table 8</td></tr>
<tr><td>Selectivity and matrix effect</td><td colspan="2">Ten individual lots of human serum were spiked with the positive control at the PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) level and analyzed in 1 replicate for each spiked level. Each human serum lot was also analyzed unspiked (blank). The selectivity experiment must meet the following criteria:
• In the screening assay, the relationship between the ACP and different PC levels for each lot must be as follows: ACP ≤ PCL < PCH.
• In the confirmatory assay, all PC spiked samples that have been incubated with retifanlimab confirmatory reagent must show percent Inhibition > CCP.
• At least 80% of unspiked human serum samples must remain negative.
• At least 90% of the spiked human serum samples must meet the acceptance criteria described above.
The screening and confirmatory selectivity results for human serum samples met the required acceptance criteria at PCH, PCL, and unspiked levels.</td><td>DMB-19.156 Section 4.9 and Table 9</td></tr>
</table>

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Interference and specificity	The interference tests were not performed as no specific substances of interference were known at the time of validation. These tests will be added to the validation if required.	Not available
Hemolysis effect	Five lots of hemolyzed human serum were spiked with the positive control at the PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) level and analyzed. Each human serum lot was also analyzed unspiked (blank). In addition, samples were analyzed with and without drug to calculate the percent inhibition in the confirmatory assay format. The screening and confirmatory results for hemolyzed serum samples met the predefined acceptance criteria at PCH, PCL, and unspiked levels. And therefore, it was concluded that hemolysis does not have an impact on either the screening or the confirmatory assay.	DMB-19.156 Section 4.10 and Table 10
Lipemic effect	Five lots of lipemic human serum were spiked with the positive control at the PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) level and analyzed. Each human serum lot was also analyzed unspiked (blank). In addition, samples were analyzed with and without drug to calculate the percent inhibition in the confirmatory assay format. The screening and confirmatory results for lipemic serum samples met the predefined acceptance criteria at PCH, PCL, and unspiked levels. And therefore, it was concluded that lipemia does not have an impact on either the screening or the confirmatory assay.	DMB-19.156 Section 4.10 and Table 11
Hook effect	An ultra-high concentration of PC stock (290,000 ng/mL) prepared in human serum was diluted 3-fold with blank matrix. Samples were analyzed and the data were graphed as the theoretical PC concentration versus the S/N ratio. For the results to be acceptable, all concentrations above the PCL need to be determined positive in the screening and confirmatory assay format. The experiment met acceptance criteria thus demonstrating that no prozone or hook effect occurred.	DMB-19.156 Section 4.12 and Table 13
Bench-top/process stability	PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) samples (n = 3) were removed from frozen storage and placed at ambient conditions (bench top) for 22and 49 hours before testing. Results from the assessment of short-term stability met acceptance criteria and demonstrated stability at ambient for 49 hours.	DMB-19.156 Section 5.1, Table 19, and Table 28
Freeze-thaw stability	PCH (500 ng/mL) and PCL (4.00 ng/mL) samples (n = 3) were stored at −80°C (nominal) and subjected to 6 and 10 cycles of freezing and thawing before testing. Results from the assessment of freeze-thaw stability met acceptance criteria and demonstrated stability for 10 freeze-thaw cycles.	DMB-19.156 Section 5.2 and Table 20
Long-term storage	Samples of rabbit anti-retifanlimab (positive controls) in normal human serum were prepared and stored at −20°C and −80°C. It was verified that the positive controls in normal human serum are stable for at least 63 days stored at −20°C and for at least 761 days stored at −80°C. Additional long-term storage tests at −80°C are ongoing.	DMB-19.156 Sections 5.3 and 5.4; Table 25 and Table 26

APPENDIX 6. PERFORMANCE OF THE RETIFANLIMAB NAB ASSAY VALIDATION PARAMETERS (DMB 21.111)

<table>
<tr><td>Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks</td><td>DMB-21.111, Validation of a Cell-Based Assay to Detect Anti-Retifanlimab Neutralizing Antibody (NAb) in Human Serum</td></tr>
<tr><td>Method description</td><td>The method was designed to detect the presence of neutralizing anti-retifanlimab antibodies in human serum. The assay started with an acidification step of the drug/NAb complex. The NAb was then immunocaptured using Dynabeads coated with retifanlimab. The eluted NAb (samples and controls) were then processed with PathHunter PD-1 Signaling Bioassay, which relied on the well-established PathHunter EFC technology to interrogate receptor activity. EFC consisted of a split β-gal enzyme: the ED and EA fragments, which independently have no β-gal activity. However, when forced to complement they formed an active β-gal enzyme that hydrolyzed substrate to produce a chemiluminescent signal. The PathHunter PD-1 Signaling Bioassay consisted of human cells engineered to stably express an ED- tagged PD-1 receptor, while EA was fused to the phosphotyrosine-binding SH2 domain of the intracellular signaling protein, SHP1. Ligand or antibody-induced activation of the receptor resulted in phosphorylation of the receptor’s cytosolic tail. The SH2-domain fused to EA bond the phosphorylated receptor, forcing complementation of ED and EA, resulting in formation of an active β-gal enzyme, which hydrolyzed the substrate to produce a chemiluminescent signal. This active enzyme hydrolyzed substrate to create chemiluminescence as a measure of receptor activity. Addition of an antagonist (eg, antibody to PD-L1, PD-L2, or PD-1) blocked PD-1 signaling, and prevented complementation, resulting in a loss of the signal. The presence of NAb will bond to drug and reverse the blockage in a dose dependent manner and restored the signal.</td></tr>
<tr><td>Materials and critical reagents</td><td>Pooled normal human serum was used to generate NC samples.
Critical Reagents
<table>
<tr><th>Reagent</th><th>Source</th><th>Catalog or Lot Number</th></tr>
<tr><td>AssayComplete cell plating reagent</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Detection reagent 1</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Detection reagent 2</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>PathHunter Jurkat PD-1 bioassay cells</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Retifanlimab</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Retifanlimab Dynabead</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>PathHunter U2OS PD-L1 bioassay cells</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Preparation of positive control</td><td>Positive controls were prepared by spiking rabbit anti-MGA012 (anti-retifanlimab) antibody stock solution into the NC pool at the following levels: PCH (1000 ng/mL) and PCL (640 ng/mL). Positive controls were aliquoted and stored in a freezer set to −80°C (nominal) in single-use aliquots</td></tr>
</table>

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Cut point determination	The cut point for the neutralizing assay was the level of response at or above which a sample is defined to be positive and below which it is defined to be negative for neutralizing antibodies. Thirty lots of normal human serum were tested over 4 days by 3 analysts to generate 6 sets of data for each lot of serum using a balanced study design that captured variability between and within assays. The response result of each serum sample was normalized (divided) by the mean DC response for the assay plate. The distribution was not normal (after removal of all outliers) when evaluated with JMP software. A nonparametric approach was taken using the 99th percentile function in Microsoft Excel for the CPF. The CPF was calculated as 1.501. Analysis of the run variance was performed using the ANOVA F-test in JMP. The p-value was < 0.05, therefore a floating CPF was selected for the NAb assay. Responses from the PCs and samples were compared to the ACP calculated as: • ACP = Mean Response of DCs for the Run × CPF PC and samples responses < the ACP will be reported as negative, responses ≥ the ACP will be reported as positive. To examine the correlation between DC and samples, the mean response of the DC replicates from each run were compared to the mean response of the cut point samples from each run. The R2 value for this correlation was determined to be 0.9549. This indicates a strong correlation between the response of DC and response of the sample, confirming that a floating ACP should be used.	The CPF was calculated as 1.501 and a floating ACP should be used	DMB-21.111 Section 4.2 and Table 2.
Assay sensitivity	Assay sensitivity is defined as the lowest concentration level at which the positive control (PC) antibody in matrix can be detected in the assay. Two-fold sequential dilutions of the PC were performed in 10 independent dilution curves. The objective was to generate at least 1 concentration above the assay cut point (ACP) and at least 1 concentration below the ACP per dilution set. A 4-PL regression model was then applied to the data obtained for each serial dilution performed, generating the sensitivity from each assay. Assay sensitivity corresponds to the mean calculated concentration of the PC at the ACP for each 4-PL regression evaluated. Assay sensitivity was calculated using the equation below: • Assay Sensitivity = Mean Concentrations + $t_{0.05,df}$ × SD	570.62 ng/mL	DMB-21.111 Section 4.3 and Table 4

Validation Parameters	Method Validation Summary		Source Location
Drug tolerance (LOQ in the presence of drug)	Drug tolerance was performed during method validation to assess what impact the level of free drug has on the ability of the assay to detect neutralizing antibodies in the assay. Two antibody levels were spiked with 10 different levels of retifanlimab to evaluate the drug tolerance of the assay. The drug tolerance of the assay is defined as the maximum concentration of retifanlimab at which the NAb response is still positive (≥ the ACP) at each respective PC level. The data indicates that the assay is tolerant up to 10.0 µg/mL of retifanlimab at the PC 640 ng/mL antibody level and tolerant up to 40.0 µg/mL of retifanlimab at the PC 1000 ng/mL antibody level.	10 µg/mL retifanlimab at PC 640 ng/mL and 40.0 µg/mL of retifanlimab at the PC 1000 ng/mL	DMB-21.111 Section 4.8 and Table 14
Precision	Positive controls (PCH and PCL) were used to evaluate the inter- and intra-assay precision. The PC levels were evaluated in 4 batches (n = 3) performed by 3 analysts on 2 different days. Data from these assays were utilized to establish the interassay precision. The data for all PC levels met the acceptance criteria for interassay precision (≤ 25.0% CV). The data for both PC levels met the acceptance criteria for intra-assay precision (≤ 25.0% CV). The normalized response of individual PCs at each level in the precision experiment must be above the ACP. The responses for the PCH and PCL were above the ACP.	For Intra-assay Precision: PCH CV% from 1.67% to 12.8%; PCL CV% from 3.98% to 11.1%. For Interassay Precision: PCH CV% = 23.3%; PCL CV% = 18.5%.	DMB-21.111 Section 4.4 and Table 5
Selectivity and matrix effect	Selectivity was performed during method validation to assess the impact of possible nonspecific human serum lot-to-lot interferences in the assay and to confirm the concentration selected for the PCL level for the test method. Twenty individual lots of normal human serum were spiked with the PC at the PCH (1000 ng/mL) and PCL (640 ng/mL) level and analyzed in 1 replicate for each spiked level. The results were deemed as accepted.		DMB-21.111 Section 4.5 and Table 6 through Table 11
Interference and specificity	The interference tests were not performed as no specific substances of interference were known at the time of validation. These tests will be added to the validation if it required.		Not available
Hemolysis effect	Five individual lots each of hemolyzed human serum were spiked with the PC at the PCH (1000 ng/mL) and PCL (640 ng/mL) level and analyzed in 1 replicate for each spiked level. Each human serum lot was also analyzed unspiked. There was 1 hemolyzed human serum lot tested that resulted in a value below the ACP when spiked at the PCL level. The outcome was that all PC samples met the criteria of having at least 80% of PC spiked samples above the ACP and at least 80% of the nonspiked samples below the ACP.		DMB-21.111 Section 4.6 and Table 12

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Lipemic effect	Five individual lots each of lipemic human serum were spiked with the PC at the PCH (1000 ng/mL) and PCL (640 ng/mL) level and analyzed in 1 replicate for each spiked level. Each human serum lot was also analyzed unspiked. There was 1 lipemic human serum lot tested that resulted in a value below the ACP when spiked at the PCL level. The outcome was that all PC samples met the criteria of having at least 80% of PC spiked samples above the ACP and at least 80% of the nonspiked samples below the ACP.	DMB-21.111 Section 4.6 and Table 13
Bench-top/process stability	PCH and PCL samples (n = 3) were removed from frozen storage and placed at ambient conditions (bench top) for 23 hours before testing. The experiments demonstrated that the results met the acceptance criteria and demonstrated stability for 23 hours after the PCH and PCL were kept at ambient.	DMB-21.111 Section 5.1 and Table 18
Freeze-thaw stability	PCH and PCL samples (n = 3) were stored at −80°C (nominal) and subjected to 5 cycles of freezing and thawing prior to testing. The experiments demonstrated that the results met the acceptance criteria for 5 cycles of freezing and thawing.	DMB-21.111 Section 5.2 and Table 19
Long-term storage	PCH and PCL samples (n = 3) were stored at −80°C (nominal) for 56 and 98 days prior to testing. The experiments demonstrated that the results met the acceptance criteria for at least 98 days after the PCH and PCL were kept at −80°C.	DMB-21.111 Section 5.3 and Table 20

目次

略号一覧 7
1. 背景及び概観 11
1.1. 背景 11
1.2. 臨床薬理プログラム及び解析の概要 11
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 101 試験 16
2.1.1. 試験のデザイン及び方法 16
2.1.1.1. 試験デザイン 16
2.1.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 16
2.1.1.3. 薬物動態解析 16
2.1.2. 結果及び結論 16
2.1.2.1. 薬物動態の結果及び結論 16
2.1.2.2. 免疫原性の結果 19
2.2. 104 試験 19
2.2.1. 試験のデザイン及び方法 19
2.2.1.1. 試験デザイン 19
2.2.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 20
2.2.1.3. 薬物動態解析 20
2.2.2. 結果及び結論 20
2.2.2.1. 薬物動態の結果及び結論 20
2.2.2.2. 免疫原性の結果 21
2.3. 201 試験 21
2.3.1. 試験のデザイン及び方法 21
2.3.1.1. 試験デザイン 21
2.3.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 21
2.3.1.3. 薬物動態解析 21
2.3.2. 結果及び結論 22
2.3.2.1. 薬物動態の結果及び結論 22
2.3.2.2. 免疫原性の結果 22
2.4. 202 試験 22
2.4.1. 試験のデザイン及び方法 22
2.4.1.1. 試験デザイン 22
2.4.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 22
2.4.1.3. 薬物動態解析 22

2.4.2. 結果及び結論 22
2.4.2.1. 薬物動態の結果及び結論 22
2.4.2.2. 免疫原性の結果 22
2.5. 203 試験 22
2.5.1. 試験のデザイン及び方法 22
2.5.1.1. 試験デザイン 22
2.5.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 23
2.5.1.3. 薬物動態解析 23
2.5.2. 結果及び結論 23
2.5.2.1. 薬物動態の結果及び結論 23
2.5.2.2. 免疫原性の結果 24
2.6. 303 試験 24
2.6.1. 試験のデザイン及び方法 24
2.6.1.1. 試験デザイン 24
2.6.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価 24
2.6.1.3. 薬物動態解析 25
2.6.2. 結果及び結論 25
2.6.2.1. 薬物動態の結果及び結論 25
2.6.2.2. 免疫原性の結果 25
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1. ヒトにおける薬物動態 25
3.1.1. レチファンリマブの薬物動態プロファイル 25
3.1.2. 用量比例性の評価 25
3.1.3. 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 27
3.1.4. 母集団薬物動態解析 27
3.1.4.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた母集団薬物動態解析 27
3.1.4.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた母集団薬物動態解析 29
3.1.5. ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄プロファイル 29
3.1.5.1. 吸収 29
3.1.5.2. 分布 29
3.1.5.3. 代謝 29
3.1.5.4. 排泄 29
3.2. 内因性要因の評価 29
3.2.1. 性別 29
3.2.2. 年齢 30

3.2.3. 体重 31
3.2.4. 人種 33
3.2.5. 臨床検査値....35
3.2.6. 肝機能障害....41
3.2.7. 腎機能障害....42
3.2.8. 癌腫 44
3.2.9. 疾患関連因子....45
3.2.9.1. ECOG Performance Status....46
3.2.9.2. 腫瘍サイズ....47
3.2.9.3. HIV 感染の有無....48
3.3. 外因性要因の評価....49
3.3.1. 点滴時間....49
3.3.2. 製剤工程....49
3.3.3. 薬物間相互作用....50
3.3.3.1. 被相互作用薬としてのレチファンリマブ 50
3.3.3.2. 相互作用薬としてのレチファンリマブ....51
3.4. 用量-反応又は曝露-反応関係 51
3.4.1. 有効性指標に関する曝露-反応関係 51
3.4.1.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた曝露-反応解析....51
3.4.1.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた曝露-反応解析....51
3.4.2. 安全性指標に関する曝露-反応関係 54
3.4.2.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた曝露-反応解析....54
3.4.2.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた曝露-反応解析....54
3.5. QTc 間隔に対するレチファンリマブの影響....57
3.5.1. カテゴリカル解析の結果....57
3.5.2. レチファンリマブの血清中濃度と ΔQTcF の解析結果 60
3.6. レチファンリマブの推奨用量の設定根拠....60
4. 特別な試験....64
4.1. 免疫原性の評価....64
4.1.1. 抗薬物抗体の分析法....64
4.1.2. 薬物耐性レベルの評価....64
4.1.2.1. 抗薬物抗体測定法....64
4.1.2.2. 中和抗体測定法....67
4.1.3. 免疫原性解析の結果....67
4.1.3.1. 単剤療法における抗薬物抗体の結果....67

4.1.3.2. 併用療法における抗薬物抗体の結果 70
4.1.3.3. 単剤療法における中和抗体の結果 71
4.1.3.4. 併用療法における中和抗体の結果 72
4.1.4. レチファンリマブの薬物動態に対する抗薬物抗体の影響 73
4.1.5. 抗薬物抗体及び中和抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響の評価 74
4.1.6. 免疫原性解析の結論 74
5. 結論 75
6. 参考文献 76

表一覧

Table 1： 臨床薬理の概要に含まれる臨床試験での薬物動態及び抗薬物抗体評価用検体採取スケジュールの概要 14
Table 2： 101 試験から得られたレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約 18
Table 3： 104 試験におけるレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約 20
Table 4： 製剤により層別化した初回投与後のレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約 23
Table 5： レチファンリマブの最終母集団薬物動態モデルにおけるパラメータ推定値 28
Table 6： レチファンリマブの薬物動態パラメータの民族間比較（500 mg 初回投与時） 33
Table 7： 500 mg QW を 30 分又は 60 分かけて投与したときのレチファンリマブの薬物動態パラメータの比較 49
Table 8： QTcF 又は ΔQTcF の投与群別のカテゴリカル解析（全体） 58
Table 9： HR、PR 及び QRS の投与群別のカテゴリカル解析（全体） 59
Table 10: レチファンリマブ 500 mg Q4W 投与時と 3 mg/kg Q2W 投与時の推定曝露量の比較 .63
Table 11： 単剤療法の最終投与後の検体におけるレチファンリマブ濃度と抗薬物抗体アッセイの DTL とを比較した被験者の概要 65
Table 12： 303 試験の最終投与後の検体におけるレチファンリマブ濃度と抗薬物抗体アッセイの DTL とを比較した被験者の概要 66
Table 13： 単剤療法試験における免疫原性評価結果の投与群別の要約（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験の併合解析） 68
Table 14： 単剤療法試験における被験者の免疫原性評価結果の投与群別の要約（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験の併合解析） 69
Table 15： 303 試験における被験者の免疫原性に関する結果の要約 70
Table 16： 併用療法試験における被験者の免疫原性に関する結果の投与群別の要約（303 試験） 71
Table 17： 101 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験におけるヒト血清検体中の抗レチファンリマブ中和抗体の要約 72
Table 18： ヒト血清検体における抗レチファンリマブ中和抗体の要約（303 試験） 72

図一覧

Figure 1： 101 試験の被験者における初回投与後の血清中レチファンリマブ濃度-時間プロファイル（平均値 ± SE） 17
Figure 2： 101 試験の異なる投与レジメンによるレチファンリマブのトラフ濃度（平均値 ± SE）プロファイル....19
Figure 3： 104 試験の日本人被験者における初回投与後のレチファンリマブの血清中濃度（平均値 ± SE） 21
Figure 4： 製剤により層別化した初回投与後のレチファンリマブの血清中濃度（平均値 ± SE） 24
Figure 5： 個々の被験者における用量と初回投与時のレチファンリマブの C_{max} 及び AUC_{∞} との関係 26
Figure 6： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と性別の箱ひげ図....30
Figure 7: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と年齢の箱ひげ図....31
Figure 8： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と体重の箱ひげ図....32
Figure 9： レチファンリマブの薬物動態パラメータと人種の箱ひげ図 34
Figure 10： 体重による補正後のレチファンリマブの薬物動態パラメータと人種の箱ひげ図 34
Figure 11： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアルブミンの箱ひげ図....36
Figure 12： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアルカリホスファターゼの箱ひげ図....37
Figure 13: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの箱ひげ図....38
Figure 14: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と総ビリルビンの箱ひげ図...39
Figure 15: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とクレアチニンクリアランスの箱ひげ図....40
Figure 16： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と肝機能の箱ひげ図....42
Figure 17： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と腎機能の箱ひげ図....43
Figure 18： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と癌腫の箱ひげ図....45
Figure 19： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と疾患重症度（ECOG Performance Status）の箱ひげ図....46
Figure 20： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と疾患重症度（腫瘍サイズ）の箱ひげ図....47
Figure 21： HIV 陽性被験者及び HIV 陽性であることが判明していない被験者におけるレチファンリマブのクリアランス推定値の分布 48
Figure 22： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と製剤工程の箱ひげ図....50
Figure 23: SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と DCR の相関....52

Figure 24: SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と PFS の相関 53
Figure 25: SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と OS の相関（レチファンリマブ投与群のみ） 53
Figure 26: 併用療法でレチファンリマブを投与したときの錯感覚の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係 55
Figure 27: 併用療法でレチファンリマブを投与したときの薬物有害反応の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係 56
Figure 28: 併用療法でレチファンリマブを投与したときの薬物有害反応（好中球減少症）の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係 56
Figure 29： 薬物濃度-ΔQTcF モデルにより予測された ΔQTcF 間隔（90% CI） 60
Figure 30： レチファンリマブ 500 mg Q4W 及び 3 mg/kg Q2W 投与後のシミュレーションによる PK プロファイルの比較 62
Figure 31： レチファンリマブのトラフ濃度（来院日別及び投与群別）と DTL との比較 65
Figure 32： 血清中レチファンリマブの平均トラフ濃度（来院日別及び投与群別） 66
Figure 33： 抗薬物抗体陽性被験者と抗薬物抗体陰性被験者における試験別及び癌の種類別の個々の血清中レチファンリマブ濃度値の関係 73
Figure 34： 中和抗体陽性被験者と陰性被験者における個々の血清中レチファンリマブ濃度値の関係 74

略号一覧

略号	定義	
ADA	antidrug antibody(ies)	抗薬物抗体
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d}$	area under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 28	0 日目から 28 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d,ss}$	area under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 28 at steady state	定常状態における 0 日目から 28 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_1	first dose area under the serum concentration-time curve	初回投与時の血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態での血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_t	area under the serum concentration-time curve from time 0 to time "t"	0 時間から最終定量可能（t）時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_∞	area under the single-dose serum concentration-time curve extrapolated to time of infinity	無限大時間に外挿した単回投与時の血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{max1}	first-dose maximum serum concentration	初回投与時の最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	maximum serum concentration at steady state	定常状態での最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	血清中トラフ濃度
C_{min1}	first-dose minimum serum concentration	初回投与時の血清中トラフ濃度
$C_{min,ss}$	minimum serum concentration at steady state	定常状態での血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数

略号	定義	
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復欠損
DOR	duration of response	奏効期間
DTL	drug tolerance level	抗薬物抗体の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中濃度の基準値
EC	endometrial cancer	子宮内膜癌
EC_{50}	50% effective concentration	最大効果の 50%を示す濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect	最大効果
EOI	end of infusion	投与終了時
EOTV	end-of-treatment visit	投与終了時来院
E-R	exposure-response	曝露-反応
Fc	fragment crystallizable	結晶化フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	heart rate	心拍数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IIV	interindividual variability	個体間変動
I_{max}	maximum time effect on central clearance	中心クリアランスへの最大時間効果
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性の統合解析の概要
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	Modification of Diet in Renal Disease

略号	定義	
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MVOF	minimum value of the objective function	目標関数の最小値
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NSCLC	non‑small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死タンパク質リガンド 1
PD-L2	programmed cell death-ligand 2	プログラム細胞死タンパク質リガンド 2
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
ΔQTcF	delta QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔の変化量
QxW	every x weeks	x 週ごと
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
%RSE	relative standard error	相対標準誤差
SCAC	squamous carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SE	standard error	標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{50}	time to reach half the I_{max}	I_{max} の半分に到達するまでの時間
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
UC	urothelial carcinoma	尿路上皮癌

略号	定義	
V_c	volume of distribution for the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_p	volume of distribution for the tissue (peripheral) compartment	組織（末梢）コンパートメントの分布容積
V_{ss}	steady-state volume of distribution	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution	分布容積

1. 背景及び概観

1.1. 背景

レチファンリマブ（遺伝子組換え）は、プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）を阻害する抗体であり、複数の進行性固形癌に対する臨床試験を実施中である。レチファンリマブはヒト PD-1 を認識するヒンジ結合により安定化させたヒト化免疫グロブリン（IgG）4κ からなるモノクローナル抗体（mAb）であり、ヒト IgG4 の結晶化フラグメント（Fc）領域を含むためにエフェクター機能が制限される一方、新生児 Fc 受容体結合能が保持されていることにより、循環血中半減期が延長している。レチファンリマブは、T 細胞を含む PD-1 発現細胞を標的とし、PD-1 とその 2 つのリガンドであるプログラム細胞死タンパク質リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死タンパク質リガンド 2（PD-L2）とのチェックポイント阻害性相互作用を遮断することで PD-1 発現細胞のエフェクター機能を回復させるようデザインされている。広範な非臨床特性分析により、レチファンリマブと既承認の PD-1 阻害剤であるペムブロリズマブ及びニボルマブのレプリカ分子との機能的同等性が示されている【モジュール 4.2.1.1、IN VITRO-20.06】。

1.2. 臨床薬理プログラム及び解析の概要

レチファンリマブの臨床薬理評価に用いた臨床試験は以下のとおりである。

- INCMGA 0012-303 試験（以下、303 試験）は、手術不能な局所再発性又は転移性肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者を対象とした進行中の第 3 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験である。被験者に対し、カルボプラチン〔1 日目に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5 mg·min/mL〕及びパクリタキセル（1 日目、8 日目及び 15 日目に 80 mg/m^2）による最大 6 回の導入サイクル（計 24 週間）と同時に、レチファンリマブ 500 mg 又はプラセボを 4 週ごと（Q4W）に静脈内（IV）投与した。本文書には 2024 年 4 月 15 日でカットオフしたデータを提示する。
- INCMGA 0012-201 試験（以下、201 試験）は、転移性又は再発性の局所進行性のメルケル細胞癌（MCC）を有する成人患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検、多施設共同試験である。本文書には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日でカットオフしたデータを提示する。
- INCMGA 0012-101 試験（以下、101 試験）は、進行性又は転移性の固形癌を有する成人患者を対象とした進行中の第 1 相、非盲検、多施設共同、用量漸増、拡大コホート試験である。本文書には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日でカットオフしたデータを提示する。
- INCMGA 0012-104 試験（以下、104 試験）は、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人の成人患者を対象とした後期第 1 相、非盲検、多施設共同試験である。これまでに 6 例がレチファンリマブ単剤療法を受け、本試験は完了している。
- INCMGA 0012-202 試験（以下、202 試験）は、プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した又はプラチナ製剤に不耐の局所進行性又は転移性 SCAC を有する成人患者を対象とした第 2 相、非盲検、多施設共同試験である。本文書の薬物動態（PK）解析は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、有効性と安全性の曝露-反応（E-R）解析は 2020 年 6 月 8 日でカットオフしたデータを提示する。なお、本試験はデータカットオフ日の後に最後の被験者の最終来院を達成した。
- INCMGA 0012-203 試験（以下、203 試験）は、PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている進行性固形癌を有する成人患者を対象とした第 2 相、非盲検、多施設共同試験である。本承認申請に示す解析は 2021 年 4 月 15 日でカットオフしたデータを提示する。本試験はカットオフ日の後に完了した。

レチファンリマブは肝代謝を受けないと考えられるため、in vitro 薬物代謝試験及び薬物動態学的薬物相互作用に関する試験はいずれも実施しなかった（EMA 2012、FDA 2023）。

101 試験、104 試験並びに 203 試験では、初回投与時の PK パラメータ及び定常状態における一部の PK パラメータのみをノンコンパートメント解析（NCA）により評価した。一方で 201 試験、202 試験、203 試験及び 303 試験でスパース採取された PK 評価用検体は、単剤療法の臨床試験 5 試験を化学療法との併用療法でレチファンリマブを投与した 303 試験と統合して母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK 解析の詳細は 3.1.4 項に示す。

Table 1 に示すように、来院時の投与前及び投与終了時（EOI）に免疫原性評価用検体を採取した。免疫原性評価結果並びに抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）がレチファンリマブの PK に及ぼす影響については 4 項で考察する。ADA の発現がレチファンリマブの有効性又は安全性の結果に与える影響については、4.1.5 項及び 4.1.6 項で考察する。E-R 解析の結果は 3.4 項に示す。一般的に抗体薬は、その分子量の大きさから hERG に作用する可能性が低いため、補正した QT 間隔（QTc）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想されたため、ICH E14 Q&A（R3）（ICH 2015）に従って、綿密な QT/QTc 試験は実施しなかった。レチファンリマブの臨床開発では、101 試験で得られた QT/QTc 評価結果からレチファンリマブが QT/QTc 間隔の変化を誘導する可能性を示すエビデンスはないことがわかった。QT/QTc 評価に関する詳細な情報を 3.5 項に示す。用量の設定根拠については 3.6 項で考察する。

レチファンリマブは、1 mg/kg～10 mg/kg の用量範囲（375 mg、500 mg 及び 750 mg の固定用量を含む）で線形の PK を示した。500 mg を Q4W で投与したとき、定常状態でのレチファンリマブ濃度の幾何平均値［変動係数（CV）%］は、血清中トラフ濃度（C_{min}） 43.1 mg/L（54.0%）から最高血清中濃度（C_{max}） 197 mg/L（25.4%）の範囲であった。投与開始から約 308 日（約 10 ヵ月）後に曝露量は定常状態に到達し、Q4W 投与による蓄積比は、時間依存性のクリアランス（CL）を考慮するとサイクル 6（約 6 ヵ月）時点で 1.6 倍であり、時間依存性の CL を考慮しないと 1.3 倍であった。概して、これらの結果は、これまでに報告されている他の PD-(L)1 mAb 及び IgG 治療薬で報告されている結果と類似していた（Centanni et al 2019）。

母集団 PK 解析から、次に示す因子はレチファンリマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された：性別、人種、年齢、体重、民族、癌腫［SCAC、MCC、子宮内膜癌（EC）、非小細胞肺癌（NSCLC）及びその他］、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルブミン、総ビリルビン、Modification of Diet in Renal Disease （MDRD）式から算出した推算糸球体濾過量（eGFR）、化学療法併用の有無、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の有無、有害事象（AE）の管理に使用した副腎皮質ステロイド併用の有無、点滴時間、製剤（P1 及び P2 工程により製造）並びに腎及び肝機能。

腎機能が正常な被験者と軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者との間、及び肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者との間で推定された曝露量は同程度であった。

レチファンリマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 6.00 L（19.8% CV）であった。初回投与後のレチファンリマブの CL の幾何平均値（CV%）は 0.301 L/日（38.3%）で、経時的に 22.9%低下して定常状態の CL は 0.232 L/日（35.7%）であった。定常状態での消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値（CV%）は 19.2 日（30.2%）であった。また、日本人被験者のレチファンリマブの CL は、外国人と比較して低いことが示されたが、これは日本人被験者の体重が外国人と比較して低いことによると考えられ、体重により補正した CL は 2 つの集団間で類似していた。

303 試験に含まれた 302 例の SCAC 患者データ（レチファンリマブ群 150 例、プラセボ群 152 例）を用いて曝露量と有効性指標との相関を評価した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。その結果、初回投与時の血清中トラフ濃度（C_{min1}）と奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）との間に統計学的有意な相関関係は認められなかった。一方、C_{min1} と病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）との間にはそれぞれ統計学的有意な相関関係が認

められた。また、202 試験に含まれた 92 例の SCAC 患者データを用いて曝露量と有効性指標との相関を評価した結果、曝露量と ORR 若しくは PFS との間に統計学的有意な相関関係は認められなかった【モジュール 5.3.3.5、DMB-20.61】。

単剤療法を評価した 5 試験から得られた統合した安全性データを用いて E-R 解析を実施した結果、免疫関連有害事象（irAE）、グレード 3 以上の治験薬と関連のある治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、並びに発現割合が 10%を超えるほとんどの TEAE について曝露量と各安全性評価指標との間に統計学的有意な相関関係は認められなかった【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69】。また、曝露量と関連が認められた頻度が 10%を超える各 TEAE に対するレチファンリマブの曝露量の影響は、臨床的に重要ではないと考えられた。

303 試験に含まれた 302 例の SCAC 患者データを用いて曝露量と 70 項目の安全性指標［発現割合が 10%を超える 34 の TEAE 及び 28 の Lab Worsening Events、注目すべき AE、irAE、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE、薬物有害反応（ADR）、ADR の 3 分類］との相関をステップワイズロジスティック解析にて評価した。一部の安全性指標を除いて各安全性指標と曝露量との相関関係は統計学的有意ではなく、曝露量の上昇に伴う AE の発現割合の増加は認められなかった。曝露量との有意な相関が認められた一部の安全性評価指標についても曝露量上昇に伴う AE の発現割合の増加の程度は緩やかであり、多変量解析により共変量の影響を評価した結果、レチファンリマブの曝露量の影響は統計学的有意ではなくなったことから、これらの AE の発現とレチファンリマブの曝露量との相関は臨床的に重要ではないと考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。

レチファンリマブの免疫原性評価は、計 795 例の評価可能な被験者を対象に実施した。内訳は SCAC 患者 153 例の 303 試験、その他は単剤療法の 5 試験［101 試験（315 例）、104 試験（6 例）、201 試験（106 例）、202 試験（94 例）、203 試験（121 例）］から得られた。

単剤療法の 5 試験では、レチファンリマブの曝露期間の中央値は 113 日（範囲：1-869 日）であり、ADA 検体を最長 869 日間採取した。評価可能な被験者 607 例中 19 例が ADA 陽性であり、そのうち 8 例では、治験薬投与後に発現した ADA 陽性は認められず、投与前に認められた ADA 陽性であるか、投与後の抗体価の変化が 2 倍未満であった。陽性例のうち 11 例では、治験薬投与後に発現した ADA 陽性であった。これらの 11 例のうち、10 例に認められた ADA は一過性であり、ほとんどの ADA の抗体価は概ね低かった（256 以下）。1 例に認められた ADA は、2 サイクルにわたって持続した。607 例のうち 4 例（0.7%）が、NAb 陽性と判定された。PK、有効性及び安全性に対する ADA の臨床的に明らかな影響は認められなかった。

併用療法試験（303 試験）では、レチファンリマブの曝露期間の中央値は 225.5 日（範囲：1-445 日）であり、ADA 検体を最長 407 日間採取した。レチファンリマブを投与された評価可能な 150 例では、ADA/NAb 陽性は認められなかった。これらの結果から、レチファンリマブの投与により臨床的に重要な免疫原性は惹起される可能性は低いと考えられた。

101 試験でレチファンリマブを最高 10 mg/kg を 2 週間に 1 回（Q2W）及び 750 mg Q4W の用量で投与された 240 例から得られた 12 誘導心電図データを用いて、薬物濃度-QTc 解析を実施した。観察されたレチファンリマブの血清中濃度の範囲内では、QT/QTc への大きな影響（20 msec 超）はないことがわかった。レチファンリマブは検討した用量（最高 10 mg/kg Q2W 又は 750 mg Q4W）にて、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された【モジュール 5.3.3.2、DMB-20.60】。

Table 1：　臨床薬理の概要に含まれる臨床試験での薬物動態及び抗薬物抗体評価用検体採取スケジュールの概要

試験	試験デザイン	対象集団	登録被験者数	治験薬、レジメン及び投与経路	PK 評価用検体の採取時点	ADA 評価用検体の採取時点
101 試験	第 1 相、非盲検、用量漸増及び拡大コホート	切除不能な再発／難治性の局所進行性又は転移性固形癌	315	レチファンリマブ 1 mg/kg Q2W IV、 3 mg/kg Q2W IV、 3 mg/kg Q4W IV、 10 mg/kg Q2W IV、 10 mg/kg Q4W IV、 500 mg Q4W IV、 750 mg Q4W IV、 375 mg Q3W IV	• Q2W、体重に基づく用量 サイクル 1：1 日目の投与前、投与終了時（EOI）及び投与 6 時間後並びに 2 日目、4 日目及び 8 日目の投与後 サイクル 1：15 日目の投与前及び EOI サイクル 2 以降：1 日目の投与前及び EOI 並びに 15 日目の投与前及び EOI EOTV • Q4W、体重に基づく用量 サイクル 1：1 日目の投与前、EOI 及び投与 6 時間後並びに 2 日目、4 日目、8 日目及び 15 日目の投与後 サイクル 2 以降：1 日目の投与前及び EOI 並びに 15 日目のいずれかの時点 EOTV • Q4W、固定用量 サイクル 1：1 日目の投与前、EOI 及び投与 6 時間後並びに 2 日目、4 日目、8 日目及び 15 日目の投与後 サイクル 2 以降：1 日目の投与前及び EOI EOTV • Q3W、固定用量 サイクル 1：1 日目の投与前、EOI 及び投与 6 時間後並びに 2 日目、4 日目、8 日目及び 15 日目の投与後 サイクル 2：1 日目の投与前及び EOI 並びに 8 日目及び 15 日目の投与後 サイクル 3 以降：1 日目の投与前及び EOI EOTV	• Q2W、体重に基づく用量 サイクル 1：1 日目及び 15 日目の投与前 サイクル 2 以降：1 日目及び 15 日目の投与前 EOTV • Q4W、体重に基づく用量 サイクル 1：1 日目の投与前 サイクル 2 以降：1 日目の投与前 EOTV • Q4W 及び Q3W、固定用量 サイクル 1：1 日目及び 15 日目の投与前 サイクル 2 以降：1 日目の投与前 EOTV

試験	試験デザイン	対象集団	登録被験者数	治験薬、レジメン及び投与経路	PK 評価用検体の採取時点	ADA 評価用検体の採取時点
104 試験（レチファンリマブ単剤療法のみ）	後期第 1 相、非盲検、非ランダム化、用量漸増	進行性又は転移性固形癌、日本人被験者	6	レチファンリマブ 500 mg Q4W IV	• 単剤療法 サイクル 1：1 日目の投与前、EOI 及び投与 6 時間後並びに 2 日目、8 日目及び 15 日目の投与後 サイクル 2 以降：1 日目の投与前（サイクル 8 までは各サイクル、サイクル 8 より後は 4 サイクルごと）及び EOI（サイクル 2 及び 6 のみ）	• 単剤療法 サイクル 1：1 日目の投与前 サイクル 2 以降：1 日目の投与前（サイクル 8 までは各サイクル、サイクル 8 より後は 4 サイクルごと） EOTV
201 試験	第 2 相、非盲検、単群	進行性又は転移性 MCC	107	レチファンリマブ 500 mg Q4W IV	• サイクル 1 及びサイクル 6：1 日目の投与前、投与 10 分後及び投与 4 時間後 • サイクル 2、4 及び 7：1 日目の投与前	• サイクル 1、2、4 及び 6 並びに以後 2 サイクルごと：1 日目の投与前 • EOTV
202 試験	第 2 相、非盲検、単群	進行性又は転移性 SCAC	94	レチファンリマブ 500 mg Q4W IV	• サイクル 1 及びサイクル 6：1 日目の投与前、投与 10 分後及び投与 4 時間後 • サイクル 2、4 及び 7：1 日目の投与前	• サイクル 1、2、4 及び 6 並びに以後 2 サイクルごと：1 日目の投与前 • EOTV
203 試験	第 2 相、非盲検	進行性又は転移性 NSCLC、UC、RCC 及び黒色腫	121	レチファンリマブ 500 mg Q4W IV	• サイクル 1：1 日目の投与前、投与 10 分後及び投与 4 時間後 • サイクル 2、4 及び 6：1 日目の投与前及び投与 10 分後 • EOTV 又は 28 日間の安全性追跡調査来院 • サイクル 4 の 1 日目の投与後（治験実施計画書改訂第 2 版で追加）	• サイクル 1、2、4 及び 6 並びに以後 2 サイクルごと：1 日目の投与前 • EOTV 又は 28 日間の安全性追跡調査来院
303 試験	第 3 相、二重非盲検	全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC	308	レチファンリマブ 500 mg Q4W IV と化学療法併用　又は プラセボ Q4W IV と化学療法併用	• サイクル 1：1 日目の投与前、投与 10 分後 • サイクル 2：1 日目の投与前 • サイクル 4：1 日目の投与前、投与 10 分後 • サイクル 6、8 及び 12：1 日目の投与前	• サイクル 1、2、4、6、8 及び 12：1 日目の投与前

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 101 試験

2.1.1. 試験のデザイン及び方法

2.1.1.1. 試験デザイン

本試験は、進行性固形癌患者を対象としたレチファンリマブの進行中の試験である。

現在、コホート H［高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）／ミスマッチ修復欠損（dMMR）EC 患者 88 例、レチファンリマブ 500 mg Q4W）の登録が完了している。また、中国人のみを対象としたコホート I（MSI-H／dMMR EC、レチファンリマブ 500 mg Q4W）の登録が進行中である。この試験では、レチファンリマブを 60 分かけて IV 投与した。

2.1.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

サイクル 1 では PK 評価用血液検体を頻回採取し、以後は PK 評価用検体をスパース採取した。免疫原性評価用検体も採取した（Table 1）。

2.1.1.3. 薬物動態解析

[redacted] v8.2 以降を用いた NCA により PK パラメータを推定した。各規定時点の濃度及び PK パラメータの測定値又は算出値の記述統計量（平均値、SD、%CV）を示した。

2.1.2. 結果及び結論

2.1.2.1. 薬物動態の結果及び結論

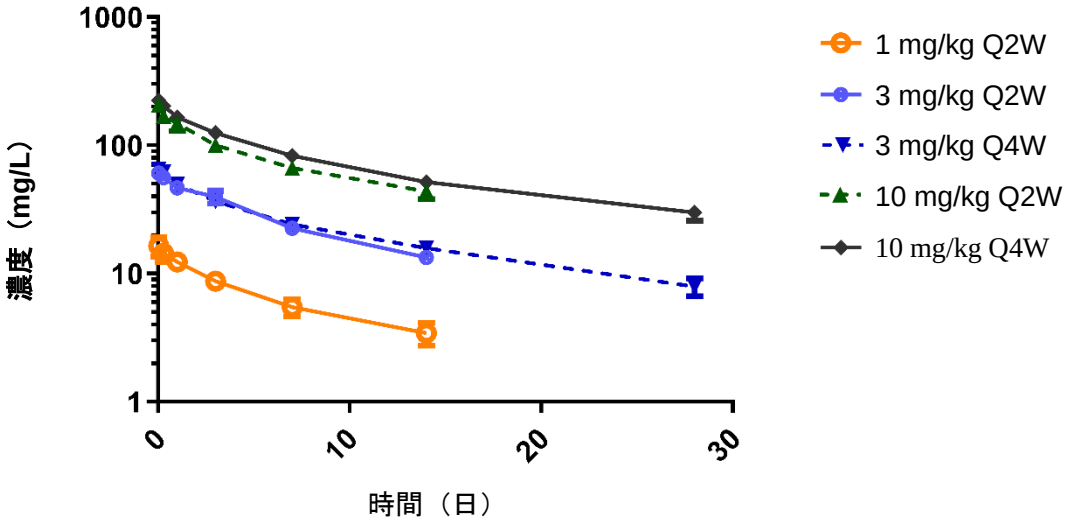
合計 311 例の被験者がレチファンリマブの投与を 1 回以上受け、ベースライン検体及び 1 つ以上の投与後に PK 評価用検体が得られた。体重に基づく用量及び固定用量の投与を合わせて 280 例から初回投与時の PK パラメータが得られた（Table 2）。

血清中レチファンリマブ濃度は 60 分かけて単回 IV 投与した後約 1.2 時間で C_{max} に達し、その後二相性の消失を示し（Figure 1）、初回投与時の $t_{1/2}$ 平均値は 10.6 日（範囲：7.6～17.6 日）であった。サイクル 2 からサイクル 5 まで濃度の蓄積が認められ、C_{min} はサイクル 6 までに定常状態に達すると考えられた（Figure 2）。3 mg/kg Q2W 投与群では、初回投与後のレチファンリマブの血清中 C_{max}、0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）及び無限大時間に外挿した単回投与時の血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_∞）がそれぞれ 62.9 ± 20.5 mg/L、369 ± 102 day·mg/L 及び 534 ± 172 day·mg/L であった。Q2W 投与レジメンでの定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）は 106 ± 34.0 mg/L であり、蓄積比は約 1.7 であった。定常状態における C_{min} は、375 mg Q3W、500 mg Q4W 及び 3 mg/kg Q2W の各レジメンでそれぞれ 43.0 ± 15.0 mg/L、55.4 ± 27.3 mg/L 及び 44.0 ± 18.8 mg/L と同程度であり、蓄積比は 375 mg Q3W 投与レジメンで約 1.6、500 mg Q4W 投与レジメンで約 1.3 であった。レチファンリマブは初回投与後、体重に基づく用量で 1～10 mg/kg まで、固定用量で 375～750 mg までの検討したすべての用量レベルで、ほぼ線形の PK を示した。初回投与時の CL［0.427 ± 0.124 L/日（用量漸増）及び 0.371 ± 0.156 L/日（コホート拡大）］は、用量漸増期及び拡大コホート期のいずれにおいても、異なるコホート間で一致していた。レチファンリマブの分布は概ね全身循環血中に限定され、併合分布容積（V_z）は用量漸増期が 6.30 ± 2.35 L、コホート拡大期が 5.41 ± 1.85 L であった。3 mg/kg Q2W での被験者間 CV は、初回投与時の最高血清中濃度（C_{max1}）及び $C_{max,ss}$ でそれぞれ

31%及び 34%であった。総合すると、レチファンリマブは mAb で予想される典型的な PK プロファイルを示した。

Figure 1：　101 試験の被験者における初回投与後の血清中レチファンリマブ濃度-時間プロファイル（平均値 ± SE）

体重に基づく用量での投与



固定用量での投与

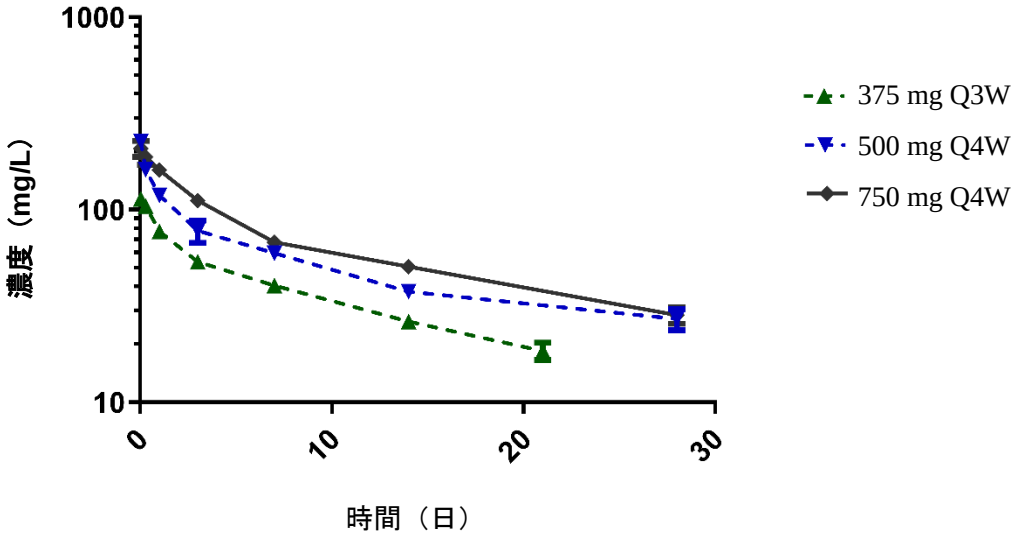


Table 2： 101 試験から得られたレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約

投与量		N	初回投与							定常状態	
			C_{max} (mg/L)	T_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_t (day·mg/L)	AUC_∞ (day·mg/L)	CL (L/day)	V_z (L)	C_{min} (mg/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)
1 mg/kg Q2W		3	16.5 ± 4.94 (15.9, 34.6%)	1.1 (1.0-1.2)	7.97 ± 1.80 (7.84, 23.0%)	93.6 ± 21.4 (92.0, 22.5%)	135 ± 43.2 (131, 30.6%)	0.442 ± 0.0297 (0.441, 6.62%)	5.03 ± 0.857 (4.99, 16.9%)	NA	NA
3 mg/kg Q2W[a]		131	62.9 ± 20.5 (60.1, 31.0%)	1.3 (0.9-144)	7.65 ± 2.10 (7.39, 26.4%)	369 ± 102 (353, 32.6%)	534 ± 172 (507, 34.2%)	0.449 ± 0.153 (0.427, 32.3%)	4.73 ± 1.40 (4.56, 27.7%)	44.0 ± 18.8 (39.1, 59.8%)	106 ± 34.0 (100, 33.6%)
3 mg/kg Q4W		9	67.9 ± 13.5 (66.6, 21.4%)	1.2 (1.0-7.0)	12.7 ± 4.79 (11.6, 53.1%)	555 ± 139 (539, 26.9%)	719 ± 218 (685, 34.9%)	0.415 ± 0.135 (0.397, 32.0%)	7.12 ± 2.61 (6.66, 41.6%)	18.1	77.3
10 mg/kg Q2W		7	208 ± 55.2 (201, 27.0%)	1.1 (1.1-1.3)	9.35 ± 2.27 (9.13, 23.6%)	1140 ± 300 (1110, 24.2%)	1740 ± 576 (1680, 29.9%)	0.453 ± 0.119 (0.437, 30.9%)	5.98 ± 1.70 (5.76, 30.6%)	NA	NA
10 mg/kg Q4W		5	225 ± 41.7 (223, 17.4%)	1.2 (1.0-7.0)	15.6 ± 5.82 (14.8, 37.4%)	1920 ± 308 (1900, 17.3%)	2640 ± 654 (2570, 25.8%)	0.336 ± 0.169 (0.304, 53.9%)	7.07 ± 3.36 (6.46, 49.7%)	70.6, 51.5	285, 246
375 mg Q3W[b]		15	115 ± 32.2 (110, 29.8%)	1.2 (1.0-7.0)	13.1 ± 3.55 (12.7, 26.7%)	806 ± 224 (777, 29.2%)	1180 ± 402 (1100, 38.1%)	0.361 ± 0.146 (0.338, 38.1%)	6.36 ± 1.53 (6.17, 26.5%)	43.0 ± 15.0 (41.3, 31.5%)	175 ± 32.5 (172, 18.7%)
500 mg Q4W[c]		97	192 ± 144 (175, 37.8%)	1.3 (1.0-7.3)	15.6 ± 6.68 (14.6, 36.7%)	1430 ± 395 (1380, 30.2%)	1980 ± 675 (1870, 35.2%)	0.284 ± 0.107 (0.267, 35.2%)	5.90 ± 1.99 (5.61, 33%)	55.4 ± 27.3 (47.7, 68.8%)	269 ± 307 (229, 47.4%)
750 mg Q4W[d]		13	215 ± 66.5 (206, 29.5%)	1.2 (1.0-22)	17.6 ± 5.21 (16.9, 31.0%)	1830 ± 532 (1760, 29.3%)	2600 ± 741 (2490, 31.8%)	0.316 ± 0.115 (0.301, 31.8%)	7.59 ± 2.06 (7.35, 27.3%)	37.5 ± 8.72 (36.8, 25.7%)	264 ± 18.5 (264, 7.02%)
合計（280）	漸増	33	–	1.13 (1.0-7.1)	10.6 (7.6-17.6)	–	–	0.427 ± 0.124 (0.408, 33.6%)	6.30 ± 2.35 (5.90, 37.9%)	–	–
	拡大	247	–	1.3 (0.9-144)		–	–	0.371 ± 0.156 (0.343, 41.2%)	5.41 ± 1.85 (5.14, 32.7%)	–	–

NA：該当なし

注：値は平均値 ± SD で示し、N が 2 を超える場合は幾何平均値（CV%）で示す。ただし、T_{max} は中央値（範囲）として報告する。

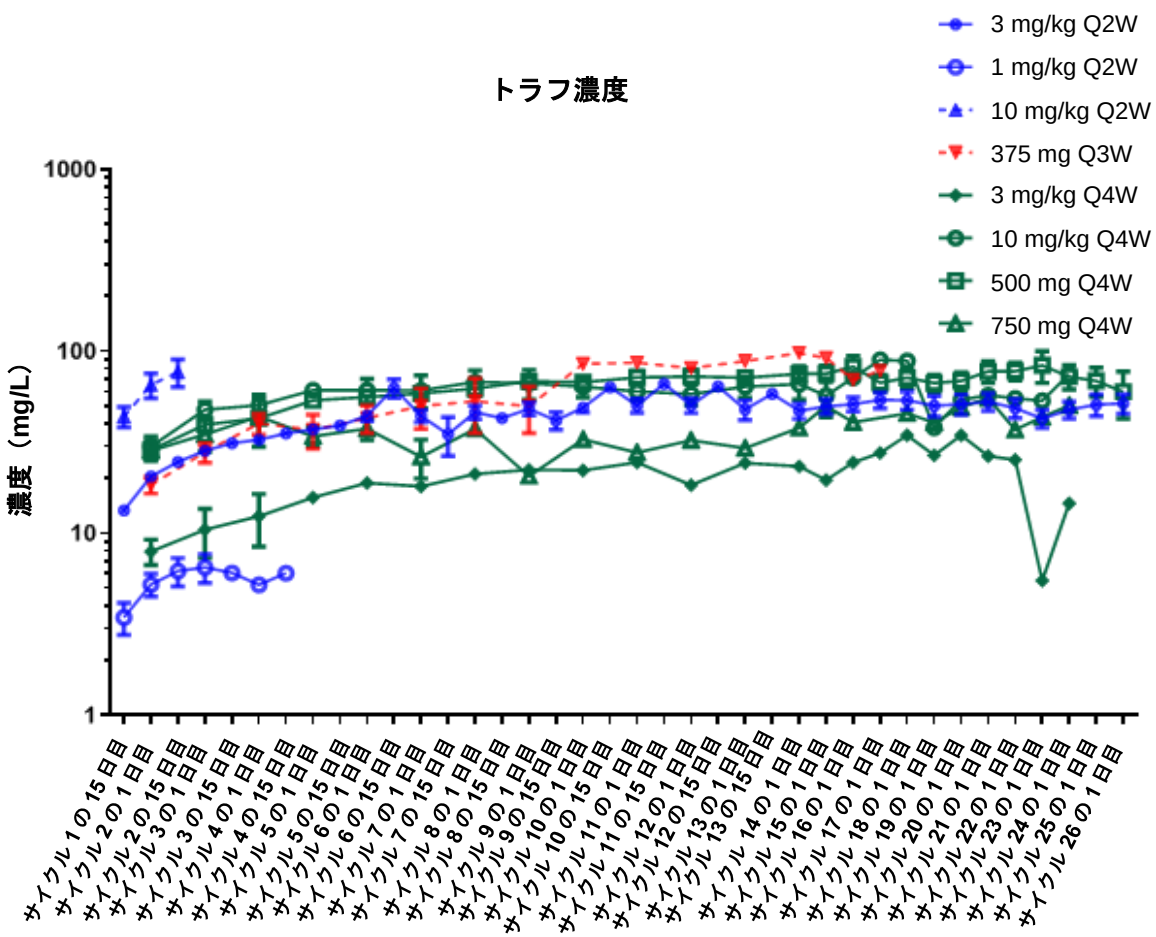
[a] 定常状態については n = 46。

[b] 定常状態については n = 4。

[c] 定常状態については n = 57。

[d] 定常状態については n = 3。

Figure 2： **101 試験の異なる投与レジメンによるレチファンリマブのトラフ濃度（平均値 ± SE）プロファイル**



Note: Most treatment regimens have low number of participants (n ≤ 3) at later visit.

2.1.2.2. 免疫原性の結果

評価可能な被験者 315 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング酵素免疫測定法（ELISA）を用いて ADA を評価した。6 例で治験薬投与後に ADA 陽性検体が認められた（4 項）。

2.2. 104 試験

2.2.1. 試験のデザイン及び方法

2.2.1.1. 試験デザイン

本試験は、再発又は難治性で、標準療法による有効性が期待できない進行性又は転移性固形癌を有する日本人患者を対象に、レチファンリマブ単剤療法、INCB001158（アルギナーゼ阻害剤）単剤療法及びレチファンリマブと INCB001158 の併用療法を検討する後期第 1 相、非盲検試験であった。日本人 6 例がレチファンリマブ単剤療法群に登録され、すべての被験者が 60 分かけてレチファンリマブ 500 mg を Q4W で IV 投与された。

2.2.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

サイクル 1 では PK 評価用血液検体を頻回採取し、以後は少数時点で PK 評価用検体をスパース採取した。免疫原性評価用検体も採取した（Table 1）。

2.2.1.3. 薬物動態解析

[redacted] v8.2 以降を用いた NCA により PK パラメータを推定した。各規定時点の濃度及び PK パラメータの測定値又は算出値の記述統計量（平均値、SD、%CV、中央値、最小値及び最大値）を示した。

2.2.2. 結果及び結論

2.2.2.1. 薬物動態の結果及び結論

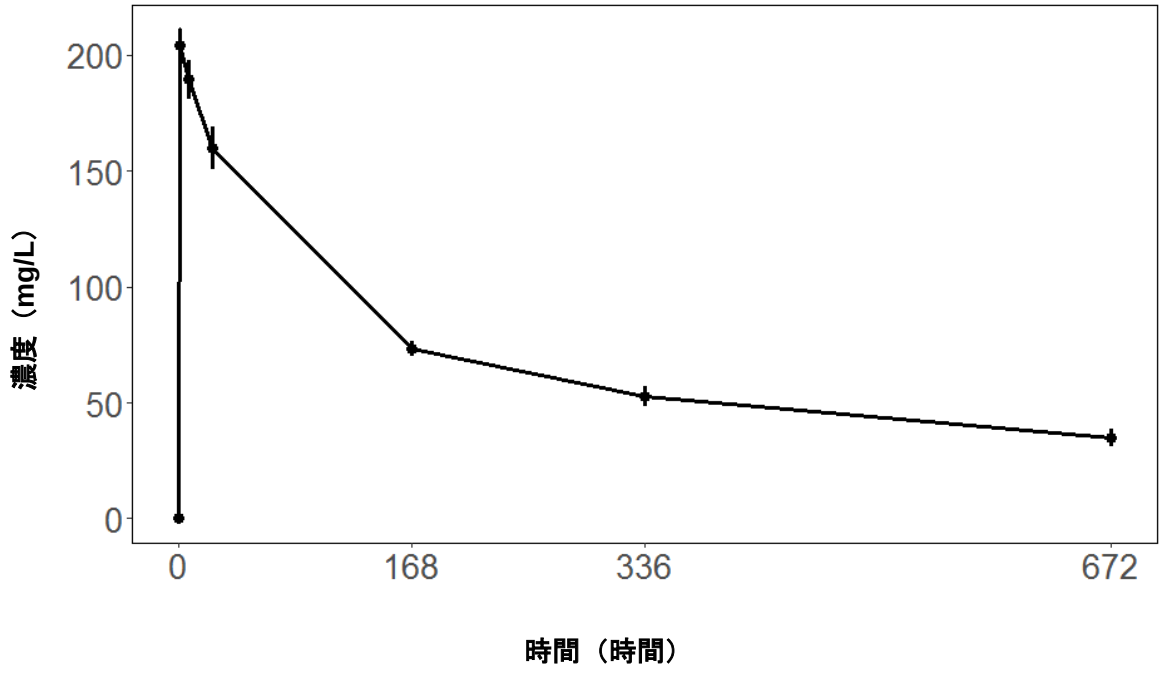
単剤療法群では、6 例全例がレチファンリマブの投与を 1 回以上受け、ベースライン検体及び 1 つ以上の投与後 PK 評価用検体が得られた（Table 3 及び Figure 3）。初回投与後、レチファンリマブの C_{max} の平均値は 209 ± 17.7 mg/L、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.9 時間、AUC_t の平均値は 1930 ± 301 day·mg/L、AUC_∞ の平均値は 3080 ± 858 day·mg/L であった。4 週間の投与期間終了時の C_{min} の平均値は 34.8 ± 9.31 mg/L であり、$t_{1/2}$ の平均値は 21.7 日（範囲：16.1～30.4 日）であった。レチファンリマブの CL 及び V_z はそれぞれ 0.172 ± 0.0428 L/日及び 5.13 ± 0.383 L であった。データは限定的であるが、レチファンリマブの C_{min} はサイクル 1 からサイクル 7 にかけて上昇すると考えられた。

Table 3： 104 試験におけるレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約

N	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	T_{max} (時間)	AUC_t (day·mg/L)	AUC_∞ (day·mg/L)	$t_{1/2}$ (day)	Cl (L/day)	V_z (L)
6	209 ± 17.7 (209)	34.8 ± 9.31 (33.9)	1.9 (1.1, 7.1)	1930 ± 301 (1910)	3080 ± 858 (2990)	21.7 ± 5.29 (21.2)	0.172 ± 0.0428 (0.167)	5.13 ± 0.383 (5.12)

注：値は平均値 ± SD（幾何平均値）であるが、T_{max} は中央値（最小値、最大値）とする。

Figure 3：　104 試験の日本人被験者における初回投与後のレチファンリマブの血清中濃度（平均値 ± SE）



2.2.2.2. 免疫原性の結果

6 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング ELISA 法を用いて ADA を評価した。本試験で ADA 陽性の検体は認められなかった。

2.3. 201 試験

2.3.1. 試験のデザイン及び方法

2.3.1.1. 試験デザイン

201 試験は、進行性又は転移性 MCC を有する患者を対象にレチファンリマブの臨床活性及び安全性を評価するようデザインされた、進行中の第 2 相、非盲検、単群、多施設共同試験である。HIV 陽性の被験者は、表面抗原分類（CD）4 陽性細胞数が 300 cells/μL 以上で、ウイルス量が検出不能であり、抗レトロウイルス療法を受けている場合に適格とした。すべての被験者が、60 分かけてレチファンリマブ 500 mg を Q4W で IV 投与された。

2.3.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

PK 評価用検体（スパース採取）及び免疫原性評価用検体を採取した（Table 1）。

2.3.1.3. 薬物動態解析

本試験では PK 評価用検体をスパース採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.3.2. 結果及び結論

2.3.2.1. 薬物動態の結果及び結論

本試験では PK 評価用検体をスパース採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.3.2.2. 免疫原性の結果

評価可能な被験者 106 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング ELISA 法を用いて ADA を評価した。3 例（2.8%）で治験薬投与後に ADA 陽性検体が認められた。ADA の発現割合が低かったため、レチファンリマブの ADA が PK に及ぼす影響を統計学的に評価することはできず、ADA 陽性被験者で臨床的に重要な AE は認められなかった。有効性に対して ADA の明らかな臨床的影響は認められなかった（4 項）。

2.4. 202 試験

2.4.1. 試験のデザイン及び方法

2.4.1.1. 試験デザイン

本試験は、プラチナ製剤を用いた化学療法中若しくは化学療法後に進行がみられた又はプラチナ製剤に不適若しくは不耐であった、局所進行性又は転移性の SCAC を有する成人患者を対象とした第 2 相、非盲検、単群、多施設共同試験（完了）であった。すべての被験者が 60 分かけてレチファンリマブ 500 mg を Q4W で IV 投与された。

2.4.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

PK 評価用検体（スパース採取）及び免疫原性評価用検体を採取した（Table 1）。

2.4.1.3. 薬物動態解析

本試験では PK 評価用検体をスパース採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.4.2. 結果及び結論

2.4.2.1. 薬物動態の結果及び結論

本試験では少数時点で PK 評価用検体を採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.4.2.2. 免疫原性の結果

94 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング ELISA 法を用いて ADA を評価した。本試験では治験薬投与後に ADA 陽性検体が認められなかった（4 項）。

2.5. 203 試験

2.5.1. 試験のデザイン及び方法

2.5.1.1. 試験デザイン

本試験は、PD-1 阻害剤の有効性が過去に確立されている進行性固形癌を有する成人患者を対象にレチファンリマブを評価するようデザインされた、第 2 相、非盲検、多施設共同試験であった。被験者登録は完了している。被験者は 30 分かけてレチファンリマブ 500 mg を Q4W で IV

投与された。また、本試験では P1 工程により製造したレチファンリマブ製剤（P1 製剤）及び P2 工程により製造したレチファンリマブ製剤（P2 製剤）も評価した【モジュール 2.7.1】。

2.5.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

少数時点で PK 評価用検体及び免疫原性評価用検体を採取した（Table 1）。

2.5.1.3. 薬物動態解析

[redacted] v8.2 以降を用いた NCA により PK パラメータを推定した。各規定時点の濃度及び PK パラメータの測定値又は算出値の記述統計量（平均値、SD、%CV、中央値、最小値及び最大値）を示した。

2.5.2. 結果及び結論

2.5.2.1. 薬物動態の結果及び結論

サイクル 1 の PK データは、P1 製剤を投与された 47 例及び P2 製剤を投与された 40 例から得られた（Table 4 及び Figure 4）。レチファンリマブの初回投与後、C_{max} の平均値は P1 製剤で 148 ± 39.7 mg/L、P2 製剤で 139 ± 29.5 mg/L であり、AUC_t は P1 製剤で 1670 ± 490 day·mg/L、P2 製剤で 1570 ± 377 day·mg/L であった。

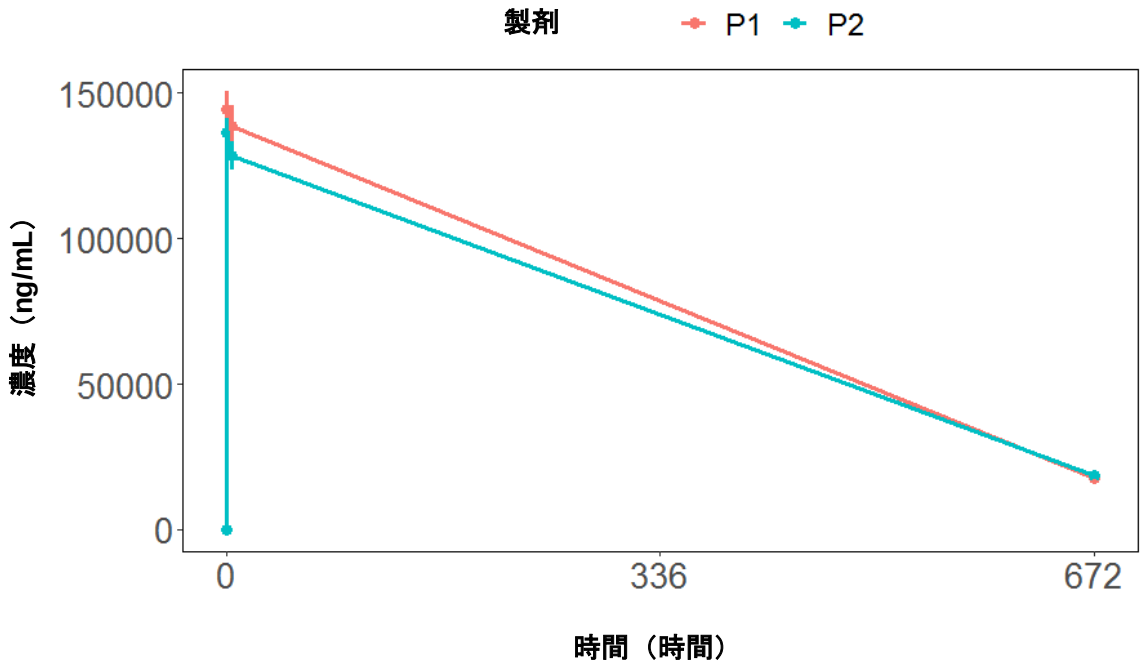
EOI 時のレチファンリマブ薬物濃度及び C_{min} は、両製剤でサイクル 2 からサイクル 6 にかけて上昇した。P1 製剤での EOI 時濃度は、サイクル 2 が 146 ± 56.6 mg/L、サイクル 4 が 190 ± 74.3 mg/L、サイクル 6 が 202 ± 83.4 mg/L であったのに対し、P2 製剤の EOI 時濃度は、サイクル 2 が 143 ± 50.4 mg/L、サイクル 4 が 165 ± 62.1 mg/L、サイクル 6 が 140 ± 54.9 mg/L であった。P1 製剤での C_{min} の平均値は、サイクル 2 が 17.3 ± 9.32 mg/L、サイクル 4 が 34.7 ± 23.3 mg/L、サイクル 6 が 43.3 ± 44.0 mg/L であったのに対し、P2 製剤での C_{min} の平均値は、サイクル 2 が 18.6 ± 8.38 mg/L、サイクル 4 が 34.4 ± 16.1 mg/L、サイクル 6 が 49.5 ± 20.4 mg/L であった。P1 製剤から P2 製剤への変更により、初回投与後又は定常状態でのレチファンリマブの PK に変化はないものと考えられた。

Table 4： 製剤により層別化した初回投与後のレチファンリマブの薬物動態パラメータの要約

製剤	n	C_{max} (mg/L)	T_{max} （時間）	AUC_t （day·mg/L）
P1	47	148 ± 39.7 (143)	0.87 (0.5, 5.1)	1670 ± 490 (1590)
P2	40	139 ± 29.5 (136)	0.69 (0.5, 5.6)	1570 ± 377 (1520)

注：値は平均値 ± SD（幾何平均値）であるが、T_{max} は中央値（最小値、最大値）とする。

Figure 4： **製剤により層別化した初回投与後のレチファンリマブの血清中濃度（平均値 ± SE）**



2.5.2.2. 免疫原性の結果

121 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング ELISA 法を用いて ADA を評価した。2 例（1.7%）で治験薬投与後に ADA 陽性検体が認められた（4 項）。

2.6. 303 試験

2.6.1. 試験のデザイン及び方法

2.6.1.1. 試験デザイン

本試験は、全身化学療法による前治療歴のない手術不能な局所再発性又は転移性 SCAC 患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセルとレチファンリマブ又はプラセボを併用する第 3 相国際多施設共同二重盲検ランダム化試験（POD1UM-303/INTERAACT 2）である。被験者は、最大 6 導入サイクル（24 週間）のカルボプラチン（1 日目に AUC5 mg·min/mL）及びパクリタキセル（1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）投与と同時に、レチファンリマブ 500 mg 若しくはプラセボを Q4W で 30 分かけて IV 投与した。病勢進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意の撤回、追跡不能、すべての指定された試験薬投与の早期中止又はその他の理由がない場合は、最大 13 サイクル（1 年間）まで治療を継続することができる。プラセボ＋化学療法に割り付けられた被験者は、盲検独立中央判定（BICR）によって進行が確認された場合、クロスオーバー期に非盲検下でレチファンリマブ単剤療法を受ける選択肢があった。

2.6.1.2. 薬物動態及び免疫原性の評価

Table 1 に示すように、PK 評価用検体をスパース採取した。Table 1 に示すように、免疫原性評価用検体も採取した。

2.6.1.3. 薬物動態解析

本試験では PK 評価用検体をスパース採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.6.2. 結果及び結論

2.6.2.1. 薬物動態の結果及び結論

本試験では少数時点で PK 評価用検体を採取したため、NCA 解析は実施しなかった。

2.6.2.2. 免疫原性の結果

305 例から血清検体が得られ、バリデート済みのブリッジング ELISA 法を用いて ADA を評価した。本試験では治験薬投与後に ADA 陽性検体が認められなかった。これ以上の詳細については 4 項を参照のこと。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

検体の採取時点及びデータ解析方法が各臨床試験間で異なるため、試験間の PK 結果の直接比較は行わず、PK データを併合して母集団 PK 解析を実施し、さらに曝露量と有効性指標若しくは安全性指標との関連性を評価する E-R 解析を実施した。

3.1. ヒトにおける薬物動態

3.1.1. レチファンリマブの薬物動態プロファイル

NCA による PK 成績は、第 1 相試験 2 試験（101 試験及び 104 試験）及び第 2 相試験 1 試験（203 試験）から入手可能であった。他の 3 つの臨床試験（201 試験、202 試験及び 303 試験）ではレチファンリマブの血清中濃度データが少数時点しか得られなかったため、母集団 PK 解析に使用した。

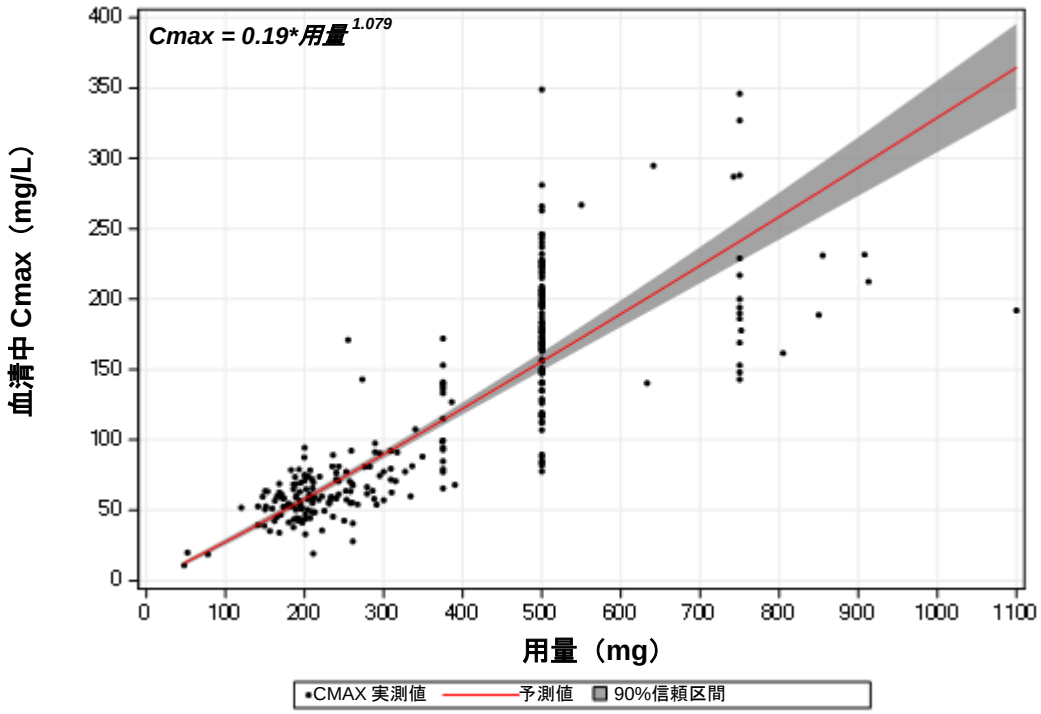
血清中レチファンリマブ濃度は 60 分かけてレチファンリマブを IV 投与した後の約 1.2 時間（T_{max} の中央値）で最高濃度に達し、その後に二相性の消失を示した。C_{max} は用量依存的に上昇し、体重に基づく用量と固定用量の両方で上昇した。PK の線形性を評価した結果、用量比例性が確認された（3.1.2 項）。また、203 及び 303 試験の PK プロファイルは他の試験の PK プロファイルと同様であり、レチファンリマブ投与時の点滴時間（30 分又は 60 分）の違いがレチファンリマブの PK に及ぼす影響はなかった。

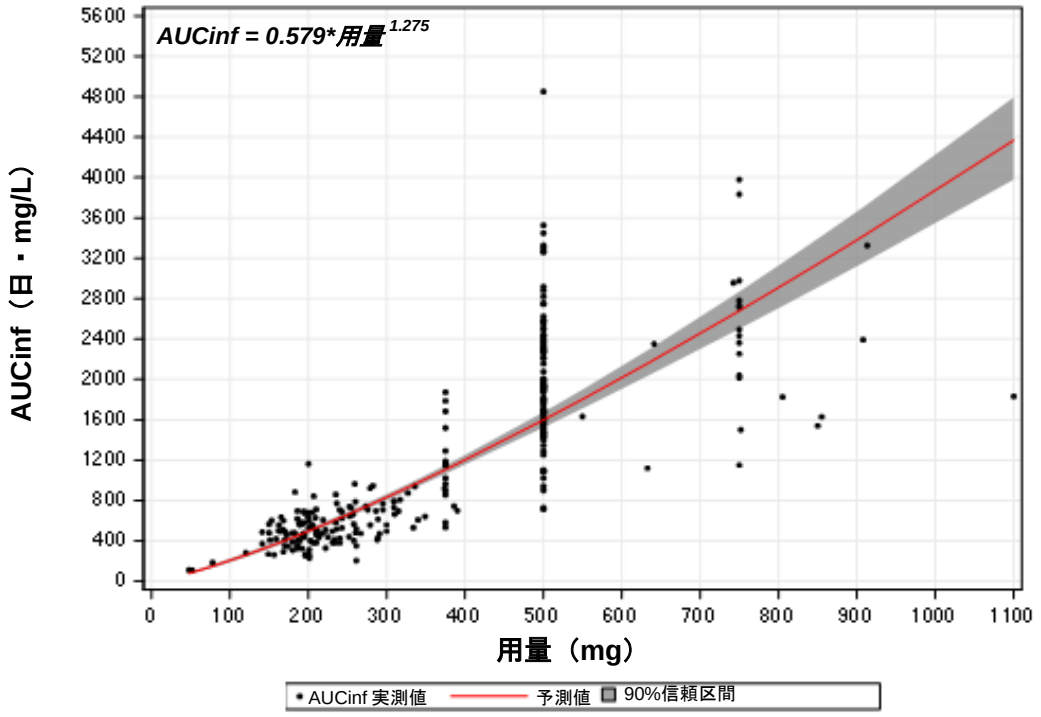
3.1.2. 用量比例性の評価

101 試験の初回投与時のレチファンリマブの PK パラメータにより、レチファンリマブの PK の線形性が示された。101 試験では、初回投与後に頻回の PK 評価用検体を採取し、NCA 解析を実施した。異なる投与群（1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg、375 mg、500 mg 及び 750 mg）で PK パラメータを算出した後レチファンリマブの血清中曝露量の用量比例性を評価した。べき関数の指数 β（すなわち、対数変換式の傾き）は C_{max} で 1.08［90% 信頼区間（CI）：1.00, 1.15］であり、1 と統計学的な有意差を示さず、レチファンリマブの PK の線形性が示された。個々の被験者におけるレチファンリマブの血清中 C_{max} 及び AUC_{∞} の値と、用量比例性に関する統計解析の結果を Figure 5 に示す。

以上から、1 mg/kg～10 mg/kg の用量範囲でレチファンリマブの曝露量に関してほぼ線形の相関が認められ、検討した固定用量（375 mg、500 mg 及び 750 mg）も線形が認められた用量範囲内であった。

Figure 5： 個々の被験者における用量と初回投与時のレチファンリマブの C_{max} 及び AUC_{∞} との関係





3.1.3. 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

101 試験の結果に基づく $C_{max,ss}$ の蓄積比は、Q2W、Q3W 及び Q4W 投与レジメンでそれぞれ約 1.6、1.5 及び 1.3 であった（2.1 項）。5 試験では定常状態での頻回採血を行わなかった。

3.1.4. 母集団薬物動態解析

3.1.4.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた母集団薬物動態解析

母集団 PK 解析対象集団は、レチファンリマブの投与を 1 回以上受け、評価可能な投与後 PK 評価用血清検体が 1 つ以上得られたすべての被験者と定義し、5 つの臨床試験から得られた 634 例のデータを対象とした【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69】。母集団 PK データセットの被験者の大部分（約 91%）が 3 mg/kg Q2W 又は 500 mg Q4W のいずれかでレチファンリマブを投与された。レチファンリマブの体重当たりの投与量は 1 mg/kg Q2W から 10 mg/kg Q2W の範囲であり、最高固定用量は 750 mg Q4W であった。大部分の被験者（80.9%）における点滴時間は 60 分、121 例（19.1%、203 試験）が 30 分の点滴時間を用いて投与された。被験者の大部分（91.8%）が P1 製剤を使用し、203 試験の被験者 52 例（8.2%）が P2 製剤を使用した。

共変量探索では、患者背景（性別、人種、ベースライン時の年齢及び体重）、癌腫、製剤の違い、点滴時間及び臨床検査値（eGFR、アルブミン、総ビリルビン、ALP、AST）、肝及び腎機能を PK 変動の時間非依存性共変量として検討した。さらに、体重、疾患重症度［Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、腫瘍サイズ］及び副腎皮質ステロイドの併用有無を時間依存的な共変量として検討した。

最終的な母集団 PK モデルは中心コンパートメントからの一次消失 + 時間依存性 CL を仮定した 2 コンパートメントモデルであり、各時間及び各用法・用量におけるレチファンリマブの血清中濃度推移を良好に表現できた。時間依存性 CL［I_{max}、I_{max} の半分に到達するまでの時間（T_{50}）、ヒル係数］を追加することにより、101 試験で認められた 200 日後の C_{min} の上昇を良好に表現できた。C_{min} の経時的な上昇は他の PD-(L)1 阻害剤でも認められており（Centanni et al 2019）、疾患状態の改善とそれに伴う癌関連悪液質の発現割合の低下に関連すると考えられた。

Visual Predictive Check 及びブートストラップの結果から、総合的なモデル適合度に明らかな偏りはないことが示された。実測値の大部分がモデルから予測した 90%予測区間内に収まり、予測区間の中央値が実測値の分布範囲のほぼ中央をたどることが示された。

共変量検討の結果、CL に対する有意な共変量として体重、アルブミン、腫瘍サイズ、ECOG PS、癌腫（NSCLC）が選択され、中心コンパートメントの分布容積（V_c）に対する有意な共変量として、体重、性別、アルブミン、さらに末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対する共変量として体重、並びに中心 CL への最大時間効果（I_{max}）に対する共変量として癌腫（EC）が選択された。体重が 72 kg の被験者におけるレチファンリマブの CL と V_c 及び V_p の母集団平均値は 0.0122 L/h、3.76 L、2.64 L とそれぞれ推定された。ベースライン時の体重は CL、V_c 及び V_p と正の相関を示し、アロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込んだところ、指数の値はそれぞれ 0.553、0.401 及び 0.470 であった。これらの値は、0 と 1 の中間的な値であることから、体重に基づく用量を投与した場合又は体重によらず固定用量を投与した場合のいずれも PK の変動をコントロールできる程度はほぼ同様であると考えられた。アルブミンは CL と負の相関を示し、指数は-0.854 であった。腫瘍サイズは CL と正の相関を示し、指数は 0.0416 であった。ECOG PS が 0 を超える被験者は、ECOG PS が 0 の被験者と比較して CL が約 5.34%高い傾向にあった。NSCLC を有する被験者は、他の癌腫の被験者と比較して CL が約 16.5%高い傾向にあった。また、女性被験者の V_c は、男性被験者より約 15.3%低いと推定され、アルブミンは V_c と負の相関を示し、指数は-0.390 であった。さらに、EC を有する被験者は、他の癌腫の被験者と比較して I_{max} が約 66.4%高い傾向にあった。

腎機能では、軽度又は中等度の障害ありの被験者の CL と正常な被験者の CL に統計学的有意差はなかった。また、肝機能では、軽度の障害ありの被験者の CL と正常な被験者の CL に統計学的有意差がなかった。レチファンリマブの CL に対する年齢、性別、人種、臨床検査値（eGFR、総ビリルビン、AST 及び ALP）、併用薬（副腎皮質ステロイド）、点滴時間（30 分 vs 60 分）及び製剤の工程（P1 製剤 vs P2 製剤）の影響は、統計学的に有意ではなかった。それぞれの内因性及び外因性因子に関する詳細な共変量解析を 3.2 項及び 3.3 項に示す。

Table 5： レチファンリマブの最終母集団薬物動態モデルにおけるパラメータ推定値

Parameter	Population Mean	Final Parameter Estimate			Bootstrap		
		%RSE	95% CI	IIV	Median	95% CI	IIV
CL (L/h)	0.0122	1.77	0.0118, 0.0126	–	0.0122	0.0117, 0.0126	–
V_c (L)	3.76	1.37	3.66, 3.86	–	3.76	3.67, 3.86	–
Q (L/h)	0.0285	8.07	0.0240, 0.0330	–	0.0284	0.0236, 0.0330	–
V_p (L)	2.64	3.37	2.47, 2.81	–	2.63	2.47, 2.83	–
I_{max}	-0.232	10.1	-0.278, -0.186	–	-0.232	-0.294, -0.177	–
T_{50} (day)	86.2	5.28	77.3, 95.1	–	86.4	78.2, 98.9	–
Hill coefficient	2.61	9.35	2.13, 3.09	–	2.63	1.99, 3.22	–
Body weight (median = 72 kg) on V_c	0.401	8.88	0.331, 0.471	–	0.400	0.327, 0.472	–
Body weight (median = 72 kg) on CL	0.553	8.82	0.457, 0.649	–	0.553	0.459, 0.642	–
Albumin (median = 40 g/L) on CL	-0.854	11.1	-1.04, -0.668	–	-0.858	-1.03, -0.678	–
Sex (female) on V_c	-0.153	9.48	-0.181, -0.125	–	-0.153	-0.182, -0.123	–
Albumin (median = 40 g/L) on V_c	-0.390	15.5	-0.509, -0.271	–	-0.393	-0.522, -0.273	–
Tumor burden (median tumor diameter = 60 mm) on CL	0.0416	26.9	0.0196, 0.0636	–	0.0423	0.0188, 0.0651	–
ECOG PS (> 0 vs = 0) on CL	0.0534	24.3	0.0279, 0.0789	–	0.0541	0.0280, 0.0803	–
Body weight (median = 72 kg) on V_p	0.470	25.1	0.239, 0.701	–	0.476	0.227, 0.702	–
EC vs other on I_{max}	0.664	18.7	0.421, 0.907	–	0.655	0.328, 1.15	–
NSCLC on CL	0.165	31.8	0.0623, 0.268	–	0.165	0.0708, 0.277	–
SD (I_{max})	0.106	16.2	0.0723, 0.140	0.326	0.106	0.0704, 0.148	0.326
Correlated (I_{max}, CL)	-0.0511	18.4	-0.0695, -0.0327	-0.500	-0.0512	-0.0715, -0.0330	-0.502
IIV (CL)	0.0984	8.58	0.0819, 0.115	31.4%	0.0979	0.0831, 0.117	31.3%
Correlated (I_{max}, V_c)	0.00	–	–	0	0	–	–
Correlated (CL, V_c)	0.0192	14.1	0.0139, 0.0245	0.343	0.0193	0.0135, 0.0246	0.346
IIV (V_c)	0.0319	7.62	0.0271, 0.0367	17.9%	0.0317	0.0268, 0.0367	17.8%
Correlated (I_{max}, V_p)	0	–	–	0.00	0	–	–
Correlated (CL, V_p)	0	–	–	0.00	0	–	–
Correlated (V_c, V_p)	0.0178	30.0	0.00733, 0.0283	0.281	0.0177	0.00753, 0.0286	0.282
IIV (V_p)	0.126	20.3	0.0758, 0.176	35.5%	0.124	0.0743, 0.180	35.3%
Residual error	0.153	2.61	0.145, 0.161	15.3%	0.153	0.146, 0.161	15.3%
Additive residual (ng/mL)	1760	14.9	1250, 2270	1760	1730	1200, 2320	1730

MVOF = -16843.84; shrinkage for IIV (CL) = 10.1%; shrinkage for IIV (V_c) = 10.9; shrinkage for IIV (V_p) = 45.1%; shrinkage for IIV (I_{max}) = 30.6%.

出典：モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69、Table 11

3.1.4.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた母集団薬物動態解析

303 試験のデータを 3.1.4.1 項に示した母集団 PK 解析で使用した単剤療法データに統合して、併用療法時の血清中レチファンリマブ濃度の外部バリデーションを実施した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。単剤療法データから構築した 3.1.4.1 項の母集団 PK モデルは、303 試験で観察された併用療法時のレチファンリマブ濃度の中央値及び 5 パーセンタイル、95 パーセンタイルを正確に予測することができた。診断図及び Prediction-corrected visual predictive check により 3.1.4.1 項の母集団 PK モデルは、303 試験に含まれた被験者の血清中レチファンリマブ濃度を予測できていると考えられた。各 PK パラメータの個体間変動（IIV）及び Conditional weighted residuals と共変量候補との間に特定の傾向は認められず、新しい共変量は特定されなかった。

最終モデルを用いてレチファンリマブ 500 mg を Q4W で投与したときの定常状態における血清中濃度の幾何平均値（CV%）は、C_{min} 43.1 mg/L（54.0%）から C_{max} 197 mg/L（25.4%）の範囲であり、投与開始から約 308 日（約 10 ヵ月）後に曝露量は定常状態に到達すると考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。

3.1.5. ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄プロファイル

3.1.5.1. 吸収

レチファンリマブは IV 投与されるため、バイオアベイラビリティは 100%である。

3.1.5.2. 分布

血管外分布が限定的で、タンパク結合が予想されないことと一致して、レチファンリマブの V_{ss} の幾何平均値は 6.00 L（19.8% CV）であり、血清量及び細胞外液量に相当すると考えられた。レチファンリマブは血漿タンパクに特異的に結合しないと予想される。

3.1.5.3. 代謝

レチファンリマブはタンパク質の分解過程を介して異化される。したがって、代謝はその CL に寄与しないと考えられる。

3.1.5.4. 排泄

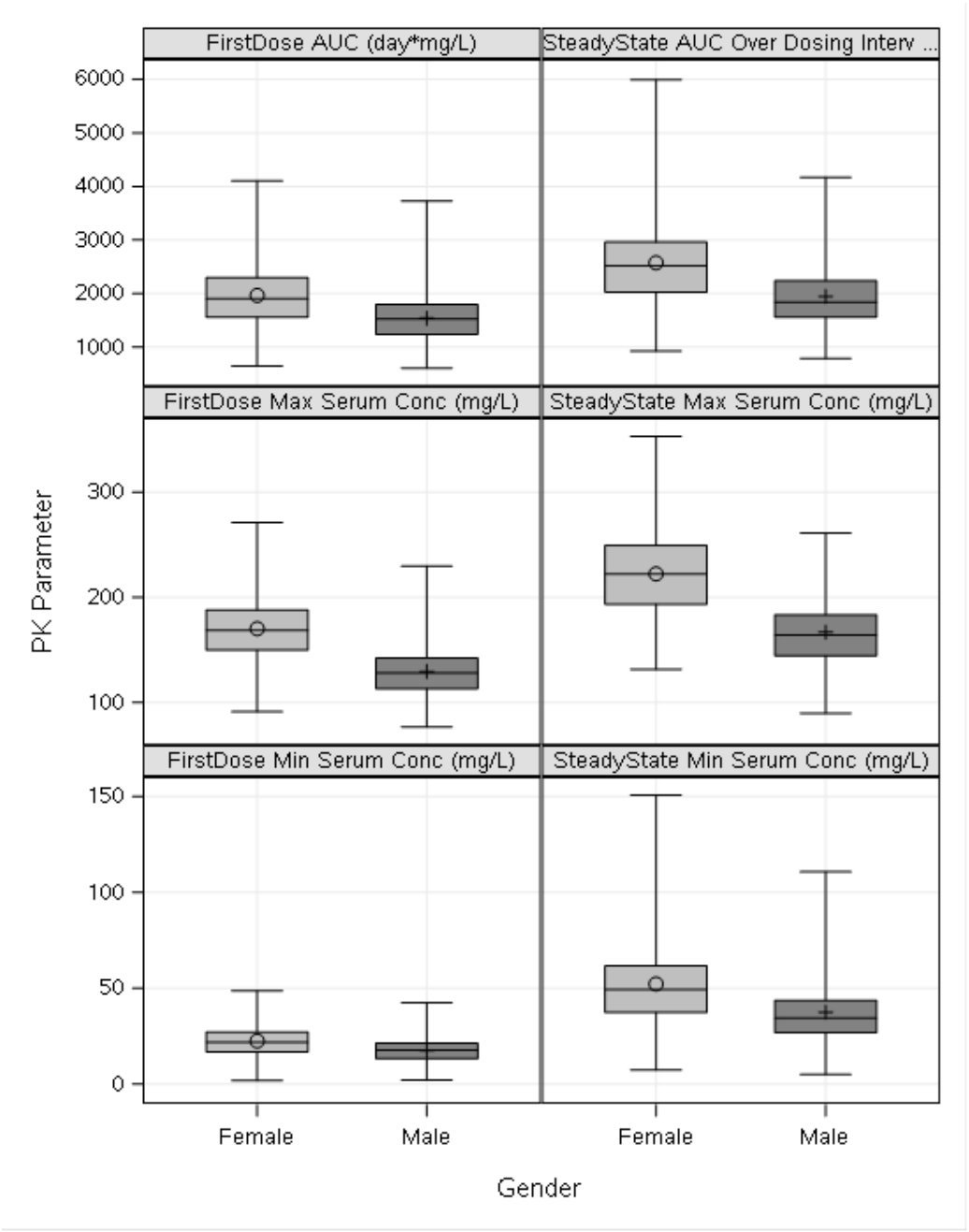
抗体薬であるレチファンリマブは、腎排泄又は胆汁中排泄により排泄されないと予想される。レチファンリマブの定常状態 CL の幾何平均値は 0.232 L/日（35.7% CV）、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 19.2 日（30.2% CV）であり、他の mAb と同様であった。

3.2. 内因性要因の評価

3.2.1. 性別

母集団 PK 解析において、レチファンリマブの PK に対する性別の影響を評価した。レチファンリマブの母集団 PK 解析に組み入れられた 634 例のうち、59.8%（379 例）が女性であった【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69、Table 6】。性別は V_c の統計学的有意な予測因子であり、男性と比較して女性におけるレチファンリマブの V_c は 15.3%低いと推定された。性別はレチファンリマブの CL に対する統計学的有意な共変量ではなく、性別によるレチファンリマブの用量調節は不要であると考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する性別の影響を示す箱ひげ図を Figure 6 に示す。

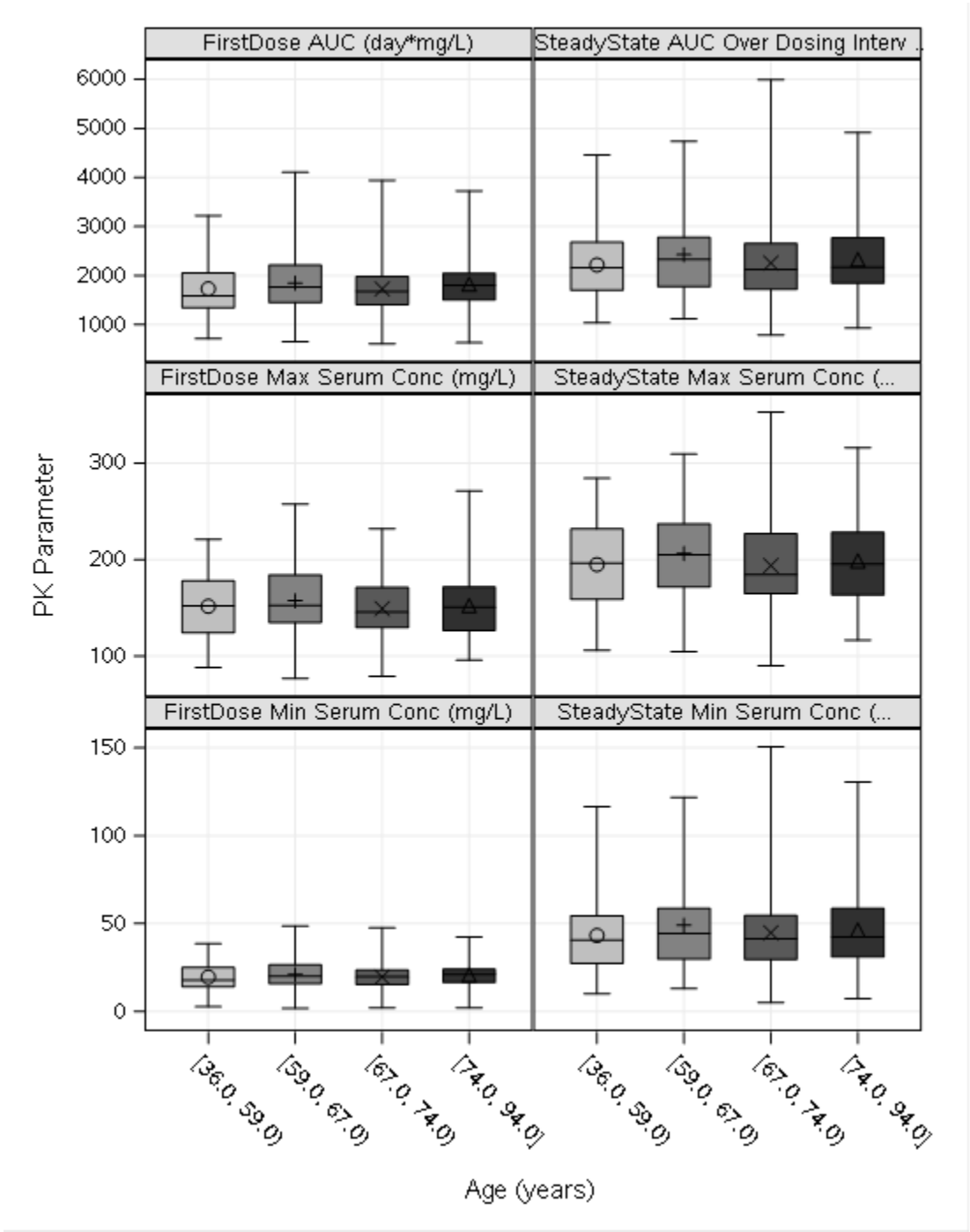
Figure 6： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と性別の箱ひげ図



3.2.2. 年齢

母集団 PK 解析において、レチファンリマブの PK に対する年齢の影響を評価した。レチファンリマブの母集団 PK 解析に組み入れられた 634 例の年齢の中央値は 65 歳（範囲：18.0～94.0 歳）であった。最終母集団 PK モデルにおいて、年齢は PK 変動の有意な予測因子ではなかった。したがって、年齢に基づく用量調節は不要であると考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する年齢の影響を示す箱ひげ図を Figure 7 に示す。

Figure 7: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と年齢の箱ひげ図

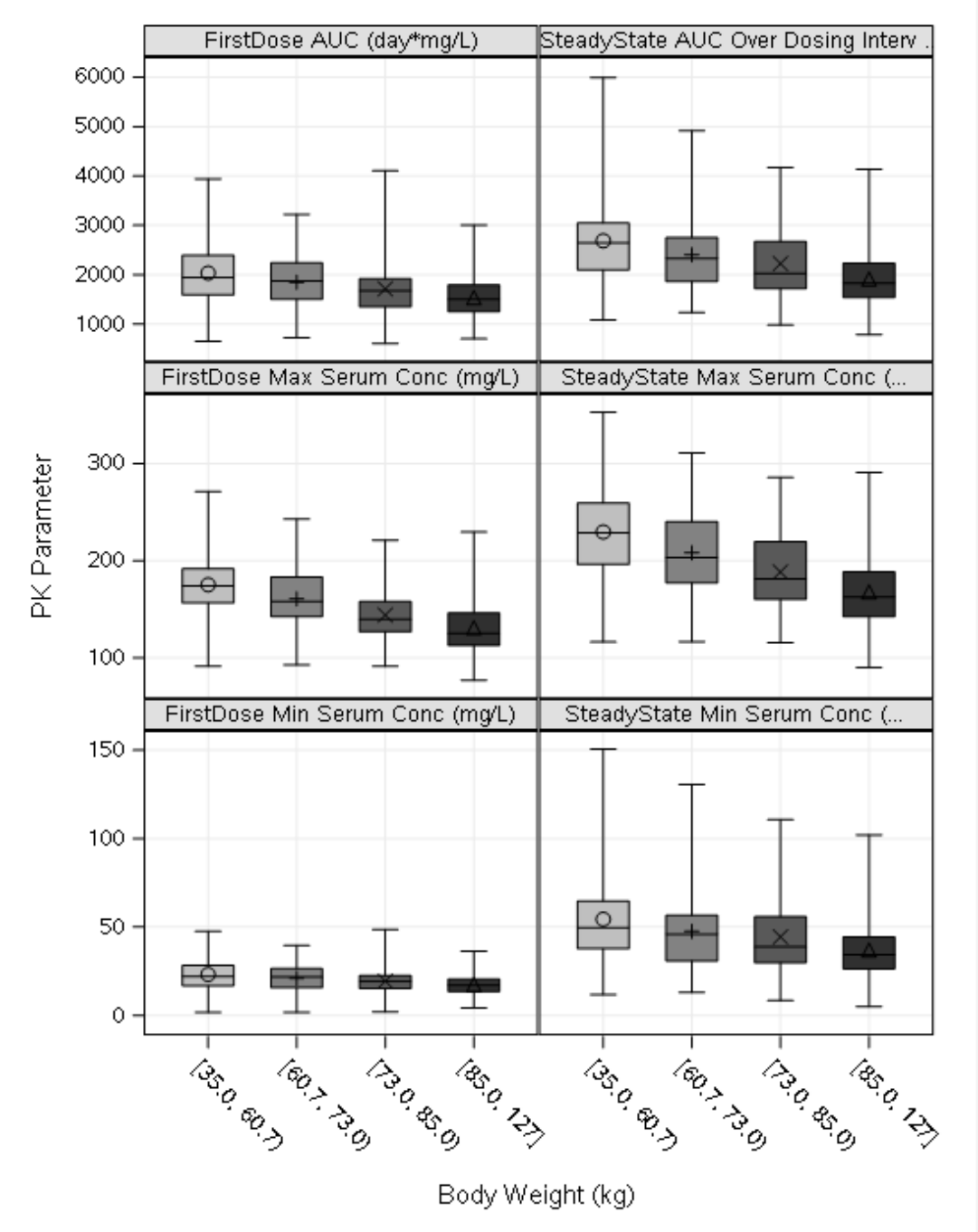


3.2.3. 体重

母集団 PK 解析において、レチファンリマブの PK に対する体重の影響を評価した。レチファンリマブの母集団 PK 解析に組み入れられた 634 例の体重の中央値（範囲）は 72 kg（35.0～133 kg）であった。ベースライン時の体重は、CL、V_c 及び V_p の統計学的有意な共変量であった。体重増加に伴い CL、V_c 及び V_p が大きくなるが、CL、定常状態での血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ に対する体重の影響の程度は、体重の中央値が 72 kg の場合、体重の 10 パーセンタイル値又は 90 パーセンタイル値で 18%未満であり【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69、Figure 7】、臨床的に意義はないと考えられた。したがって、体重による用量調節

は 不要であると考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する体重の影響を示す箱ひげ図を Figure 8 に示す。

Figure 8： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と体重の箱ひげ図



3.2.4. 人種

3.1.4.1 項に示した母集団 PK 解析の被験者の内訳は、白人 508 例（80.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人 18 例（2.8%）及びアジア人 23 例（3.6%）であり、人種は CL の統計学的有意な共変量ではなかった。また、CL の事後ベイズ推定値から、非白人と白人の患者の CL は同程度であることが示された（CL の幾何平均値の比 = 0.997）。したがって、人種に基づく用量調節は 不要であると考えられた。

また、日本人を対象とした 104 試験と外国人を対象とした第 1 相試験である 101 試験から得られたレチファンリマブ 500 mg を単剤療法において 60 分かけて IV 投与した時の PK パラメータの要約統計量を Table 6 に示した。日本人患者と外国人患者との間で PK パラメータは類似しており、曝露量に大きな差は認められなかった。

さらに、これまでに 104 試験と 303 試験に日本人計 22 例が登録され、そのうち 13 例（104 試験から 6 例、303 試験から 7 例）がレチファンリマブ投与例であった。Figure 9 に示すように 6 試験のデータを統合して解析した母集団 PK 解析に含まれた日本人被験者のレチファンリマブの CL は、外国人と比較して低いことが示されたが、これは日本人被験者の体重が外国人と比較して低い（日本人及び外国人の体重中央値はそれぞれ 54kg 及び 71kg）ことによると考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。体重により補正した CL は 2 つの集団間で類似しており、レチファンリマブの PK が日本人と外国人との間で類似していることが示唆された（Figure 10）。

Table 6： レチファンリマブの薬物動態パラメータの民族間比較（500 mg 初回投与時）

	N	C_{max} (mg/L)	T_{max} (時間)	AUC_t (day·mg/L)	$t_{1/2}$ (day)	Cl (L/day)	V_z (L)
日本人（104 試験）	6	209 ± 17.7 (209)	1.9 (1.1, 7.1)	1930 ± 301 (1910)	21.7 ± 5.29 (21.2)	0.172 ± 0.0428 (0.167)	5.13 ± 0.383 (5.12)
外国人（101 試験）	97	192 ± 144 (175)	1.3 (1.0, 7.3)	1430 ± 395 (1380)	15.6 ± 6.68 (14.6)	0.284 ± 0.107 (0.267)	5.90 ± 1.99 (5.61)

注：値は平均値 ± SD（幾何平均値）であるが、T_{max} は中央値（最小値、最大値）とする。

Figure 9： **レチファンリマブの薬物動態パラメータと人種の箱ひげ図**

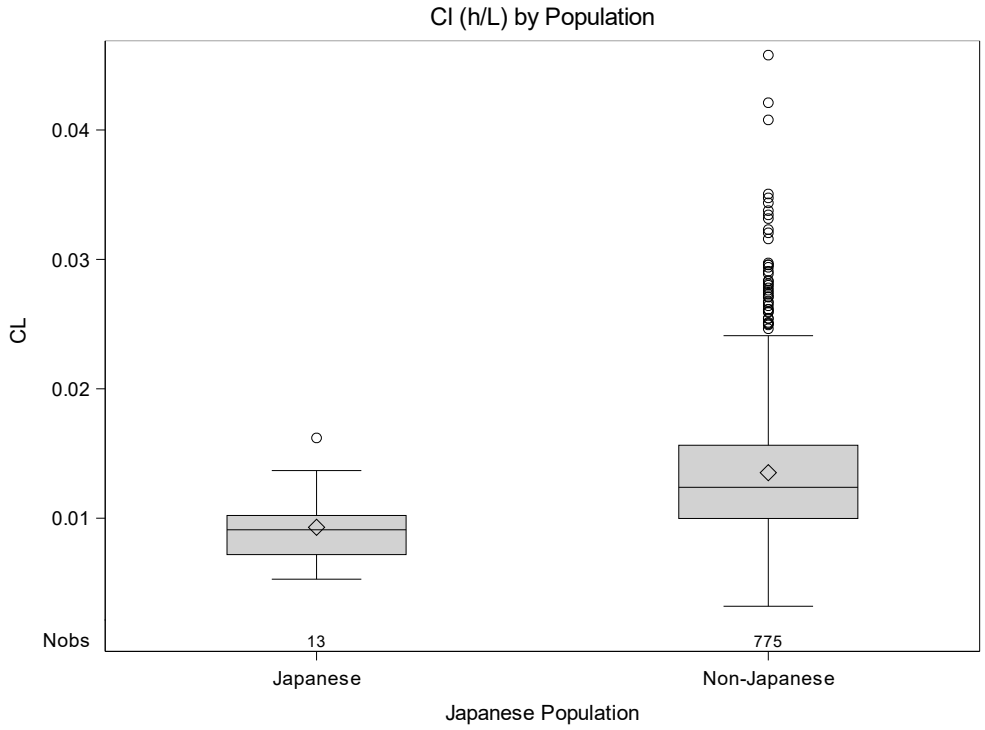
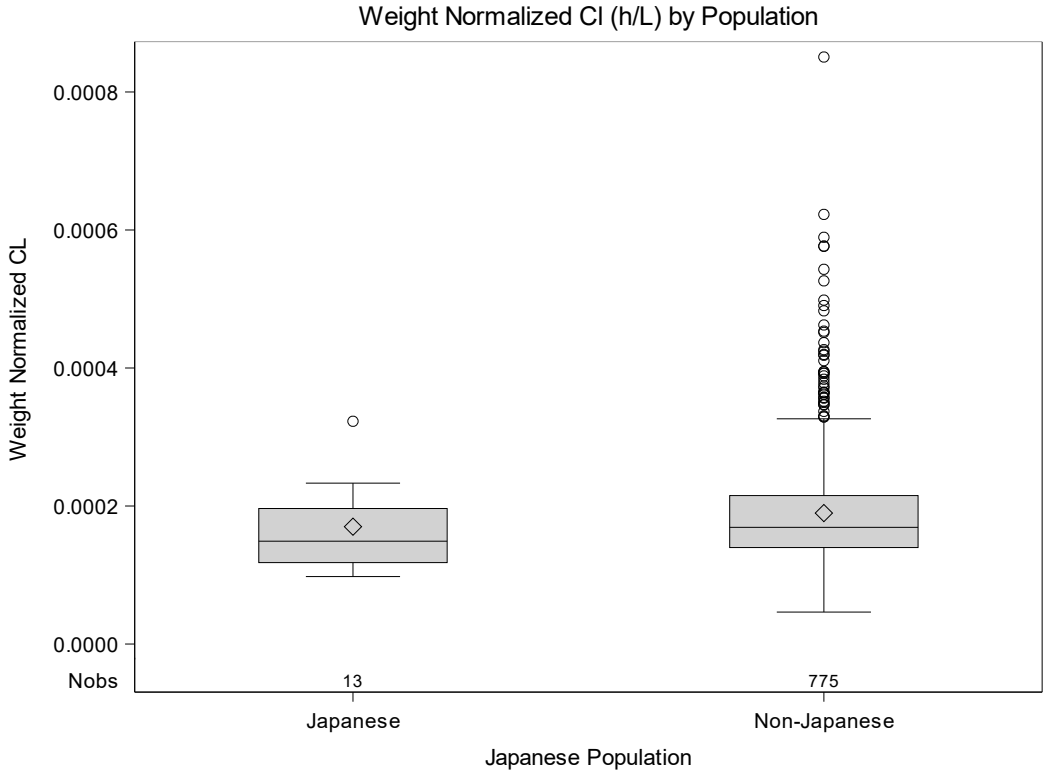


Figure 10： **体重による補正後のレチファンリマブの薬物動態パラメータと人種の箱ひげ図**



3.2.5. 臨床検査値

母集団 PK 解析において、レチファンリマブの PK に対する臨床検査値（アルブミン、eGFR、総ビリルビン、AST 及び ALP）の影響を評価した結果、アルブミンは CL 及び V_c の統計学的有意な共変量であった。レチファンリマブの母集団 PK 解析に組み入れられた被験者のアルブミン値の中央値（範囲）は 40 g/L（範囲：20.9～54.4 g/L）であった。CL 及び V_c はアルブミン値の上昇に伴って低下し、アルブミン値が上位 95 パーセンタイル値（47 g/L）に相当する被験者は、アルブミン値が下位 5 パーセンタイル値（28.5 g/L）に相当する被験者よりも CL が 35.1%低いと予測された。また、アルブミン値が上位 95 パーセンタイル値に相当する被験者は、アルブミン値が下位 5 パーセンタイル値に相当する被験者よりも V_c が 17.7%低いと予測された。さらに、CL、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ に対するアルブミン値の影響の程度は、アルブミン値の中央値が 40 g/L の場合、アルブミンの 10 パーセンタイル値又は 90 パーセンタイル値で 21.7%未満であり【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69、Figure 7】、臨床的に意義はないと考えられた。その他の臨床検査値は、PK パラメータの統計学的有意な変動因子ではないことがわかった。したがって、臨床検査値に基づく用量調節は 不要であると考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する臨床検査の影響を示す箱ひげ図を Figure 11～Figure 15 に示す。

Figure 11： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアルブミンの箱ひげ図

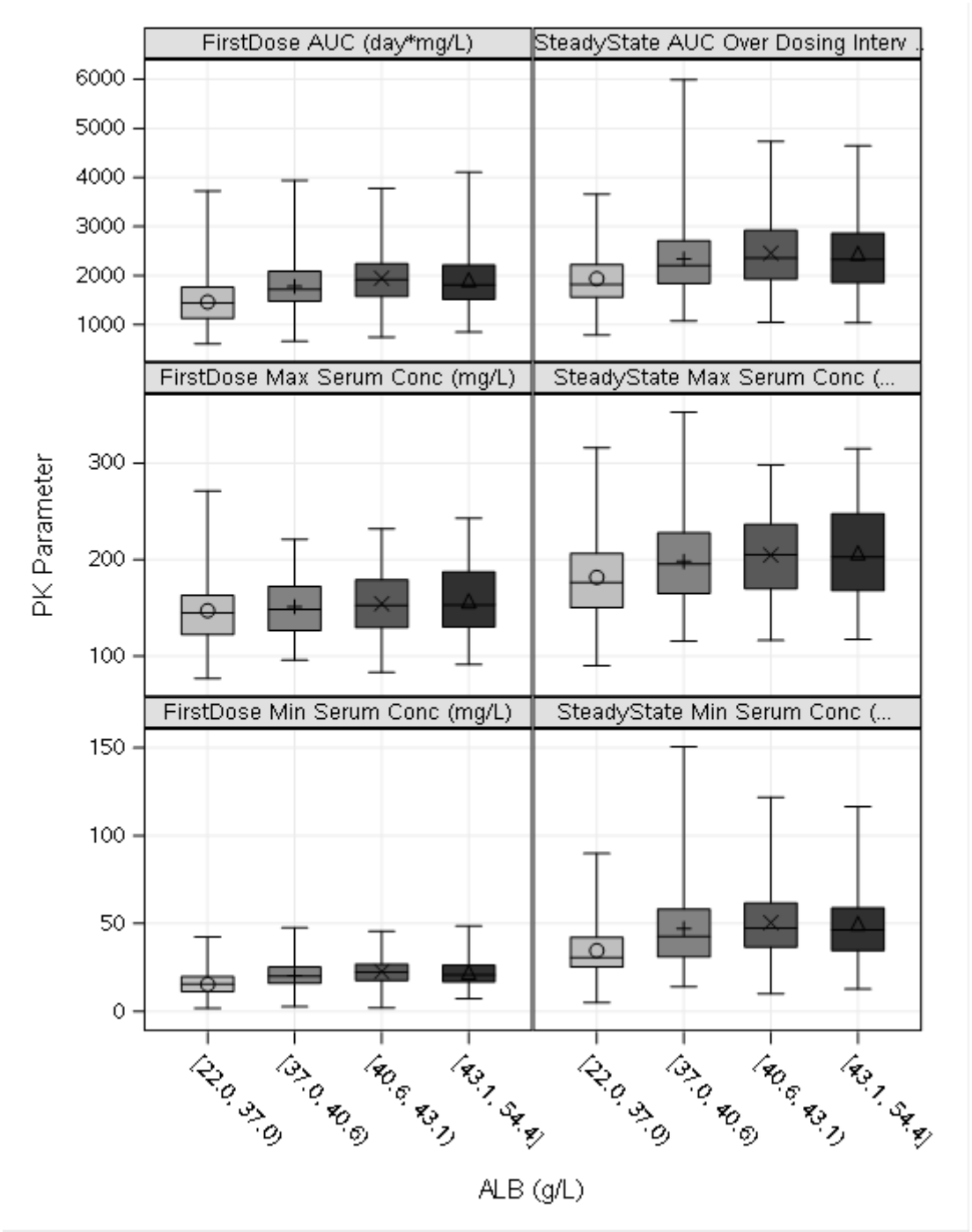


Figure 12： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアルカリホスファターゼの箱ひげ図

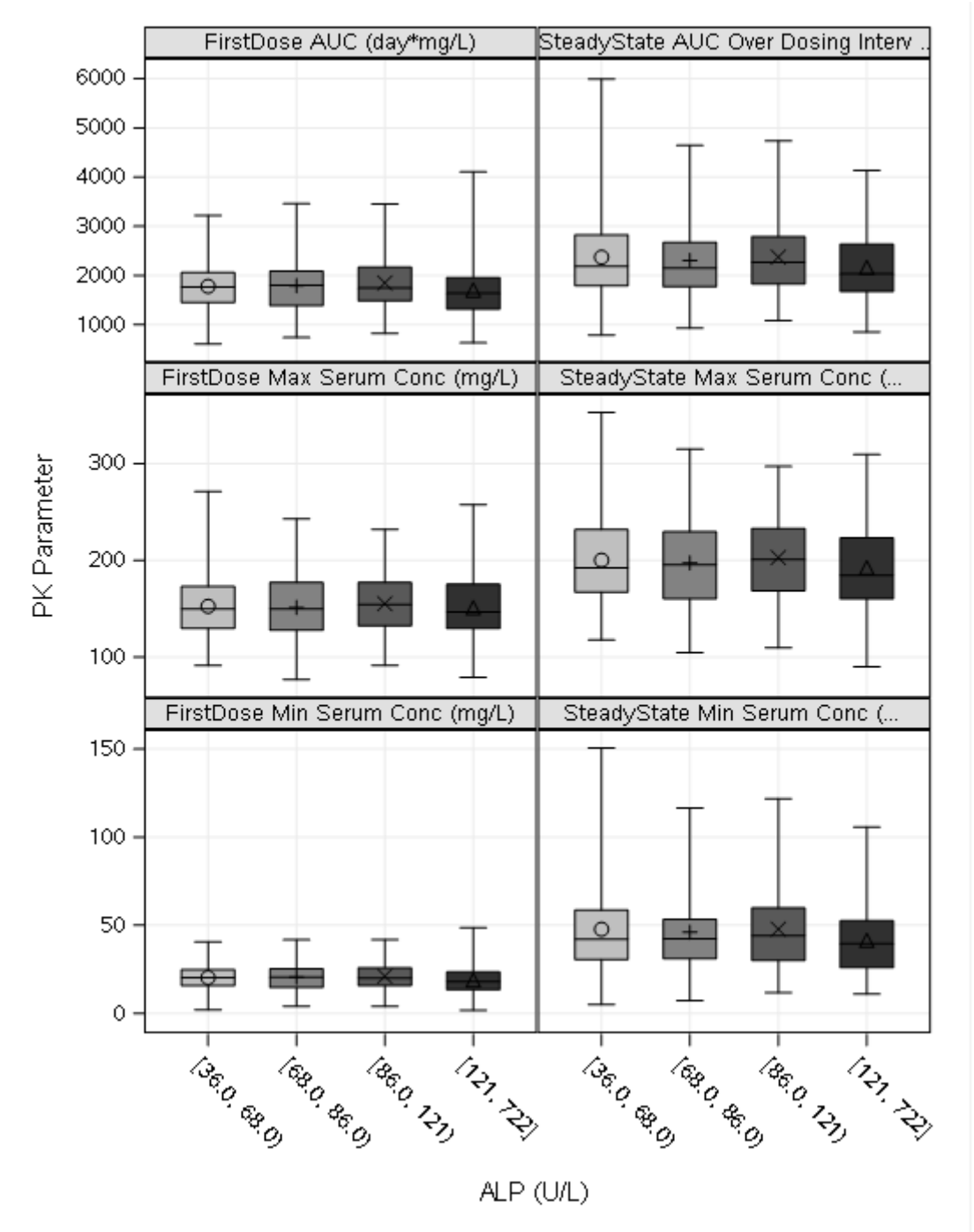


Figure 13: **500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの箱ひげ図**

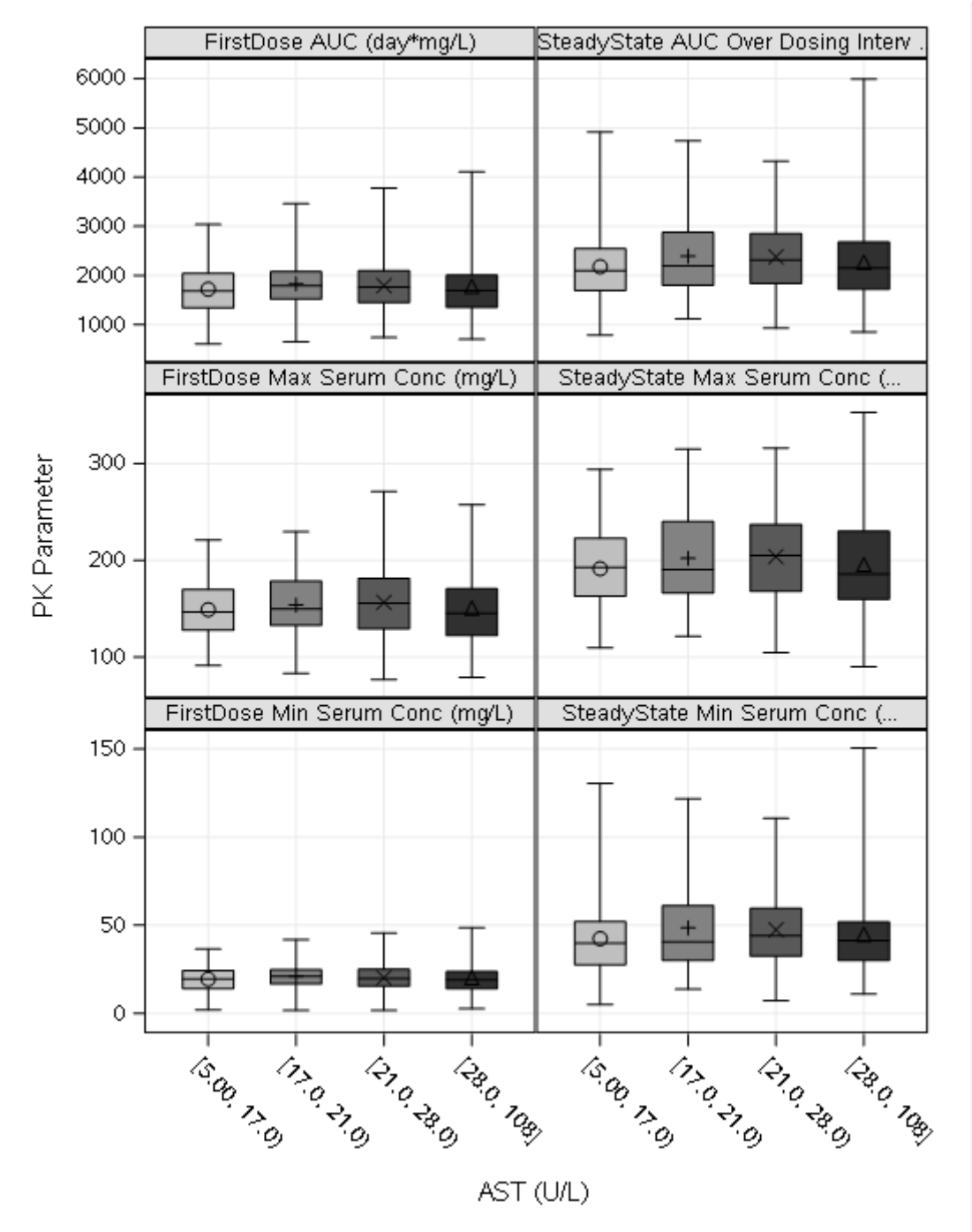


Figure 14: 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と総ビリルビンの箱ひげ図

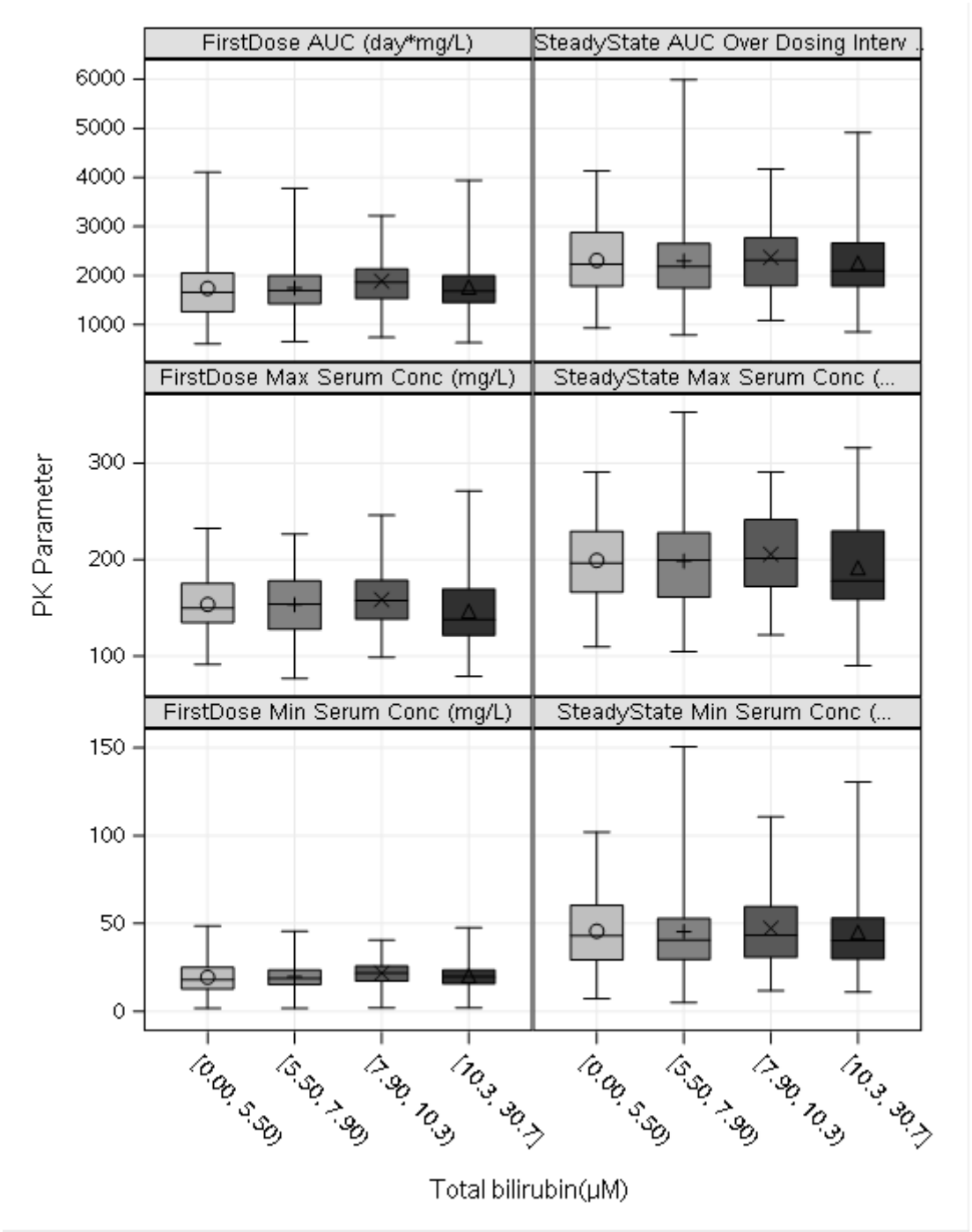
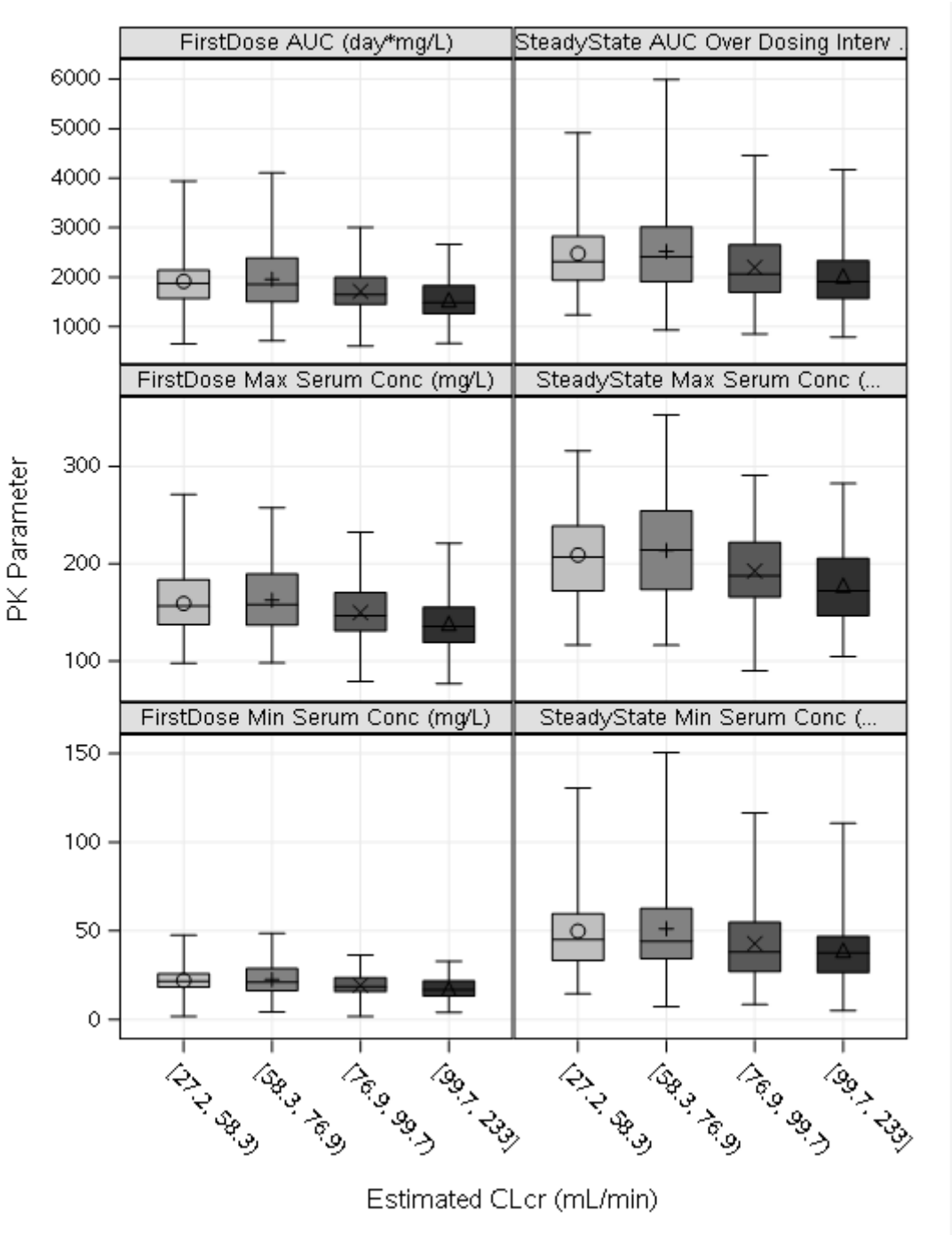


Figure 15: **500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量とクレアチニンクリアランスの箱ひげ図**

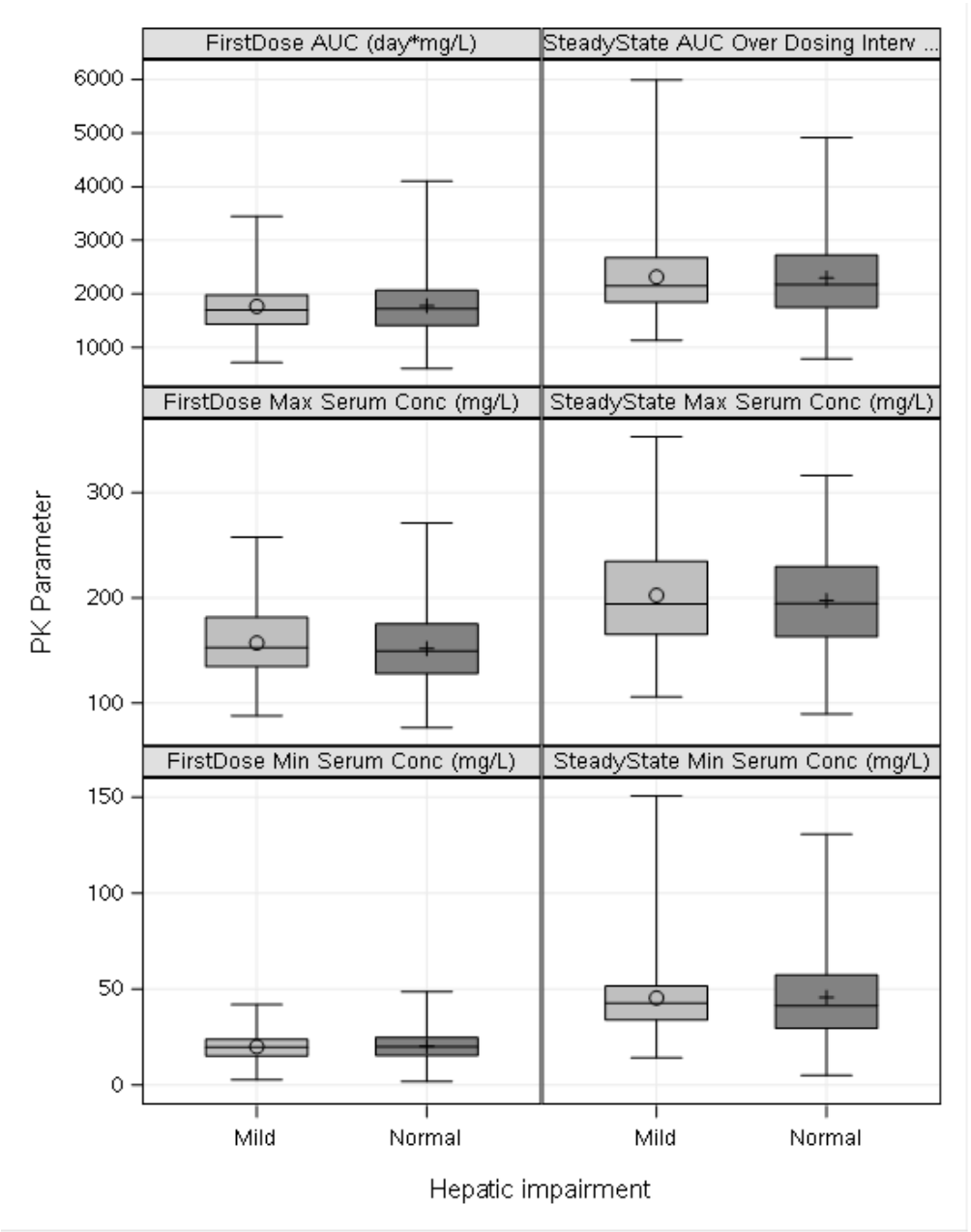


3.2.6. 肝機能障害

抗体薬は多数の組織において主にタンパク質の異化作用によって消失し、その CL は単一の臓器に依存しないため、臓器機能障害が抗体薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であると考えられた。そのため、内因性要因の検討を目的とした第 1 相試験は実施していないが、内因性要因がレチファンリマブの PK に影響を及ぼす可能性を母集団 PK 解析において検討した。

臨床試験に組み入れられた母集団 PK 解析対象被験者の大多数（99%超）が、肝機能が正常であるか軽度の肝機能障害を有していた。これらの試験では、除外基準に基づき重度の肝機能障害を有する被験者は登録されなかった。母集団 PK 解析において、軽度もしくは中等度（78 例、12.3%）の肝機能障害は CL の統計学的に有意な変動因子ではなかった。CL の事後ベイズ推定値を肝機能障害被験者と肝機能正常被験者の間で比較したところ、軽度肝機能障害被験者の肝機能正常被験者に対する CL の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.00（0.947, 1.06）であった。したがって、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えられた。中等度の肝機能障害を有する被験者が 1 例しか含まれていなかったことから、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者については、推奨用量を決定するにはデータが不十分であった。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する肝機能の影響を示す箱ひげ図を Figure 16 に示す。

Figure 16： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と肝機能の箱ひげ図

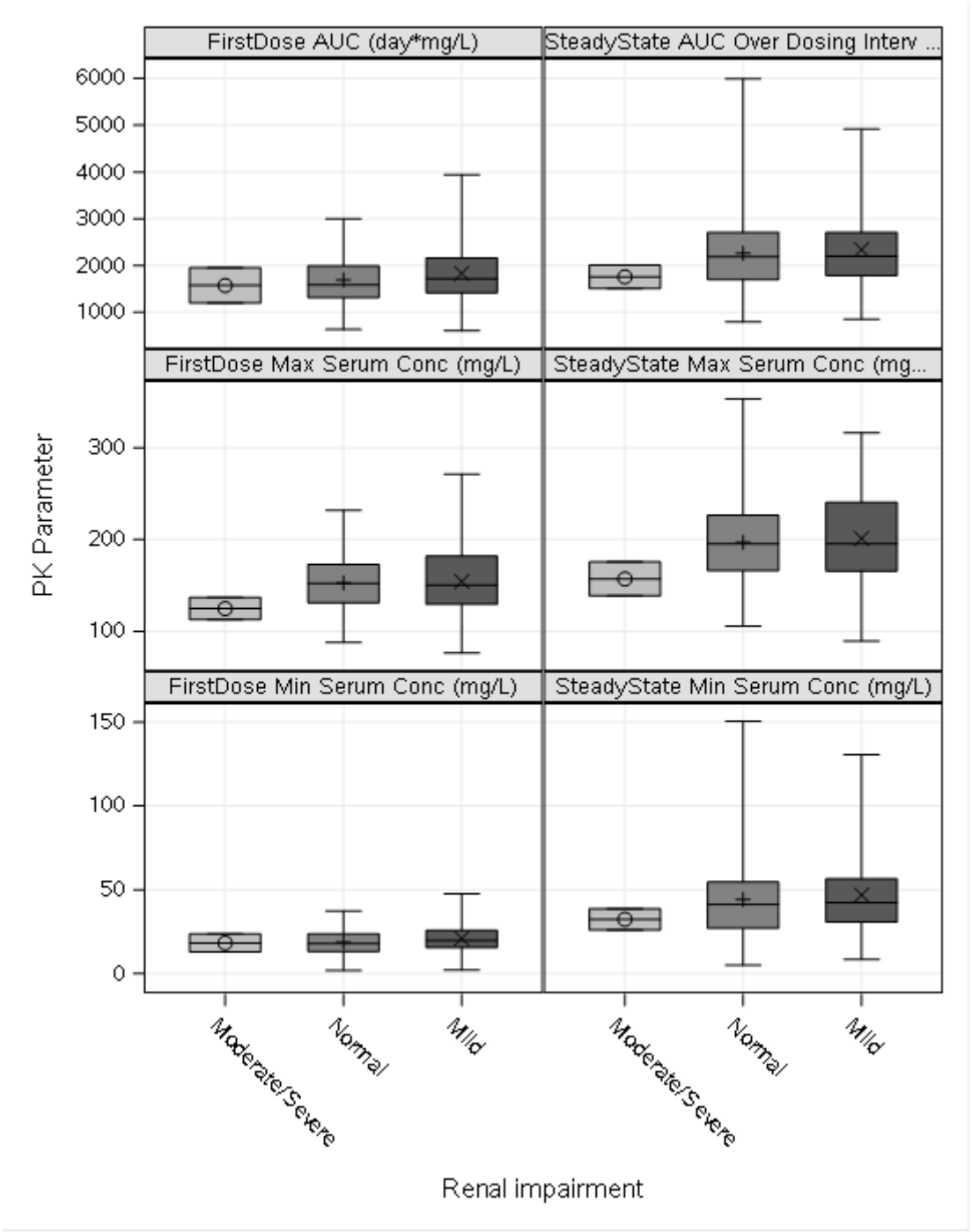


3.2.7. 腎機能障害

抗体薬は様々な臓器において異化作用によって消失し、高分子のため腎臓の糸球体膜を通過できないことから、腎機能障害がレチファンリマブの曝露量に影響を及ぼすとは考えにくい。末期腎不全を有する被験者はレチファンリマブの臨床試験に組み入れられなかったため、母集団 PK 解析からは除外した。母集団 PK 解析において、軽度（277 例、43.7%）、中等度（142 例、22.4%）及び重度（4 例、0.6%）の腎機能障害は CL の統計学的に有意な変動因子ではなかった。CL の事後ベイズ推定値を腎機能障害ありの被験者と腎機能が正常な被験者の間で比較したところ、腎機能が正常な被験者に対する軽度の腎機能障害あり被験者の CL の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.954（0.914, 0.996）であり、腎機能が正常な被験者に対する中等度／重度の腎機能障害ありの被験者の CL の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.925（0.880, 0.971）であった。した

がって、軽度又は中等度の腎機能障害あり患者に対する用量調節は不要であると考えられた。
初回投与時及び定常状態の曝露量に対する腎機能の影響を示す箱ひげ図を Figure 17 に示す。

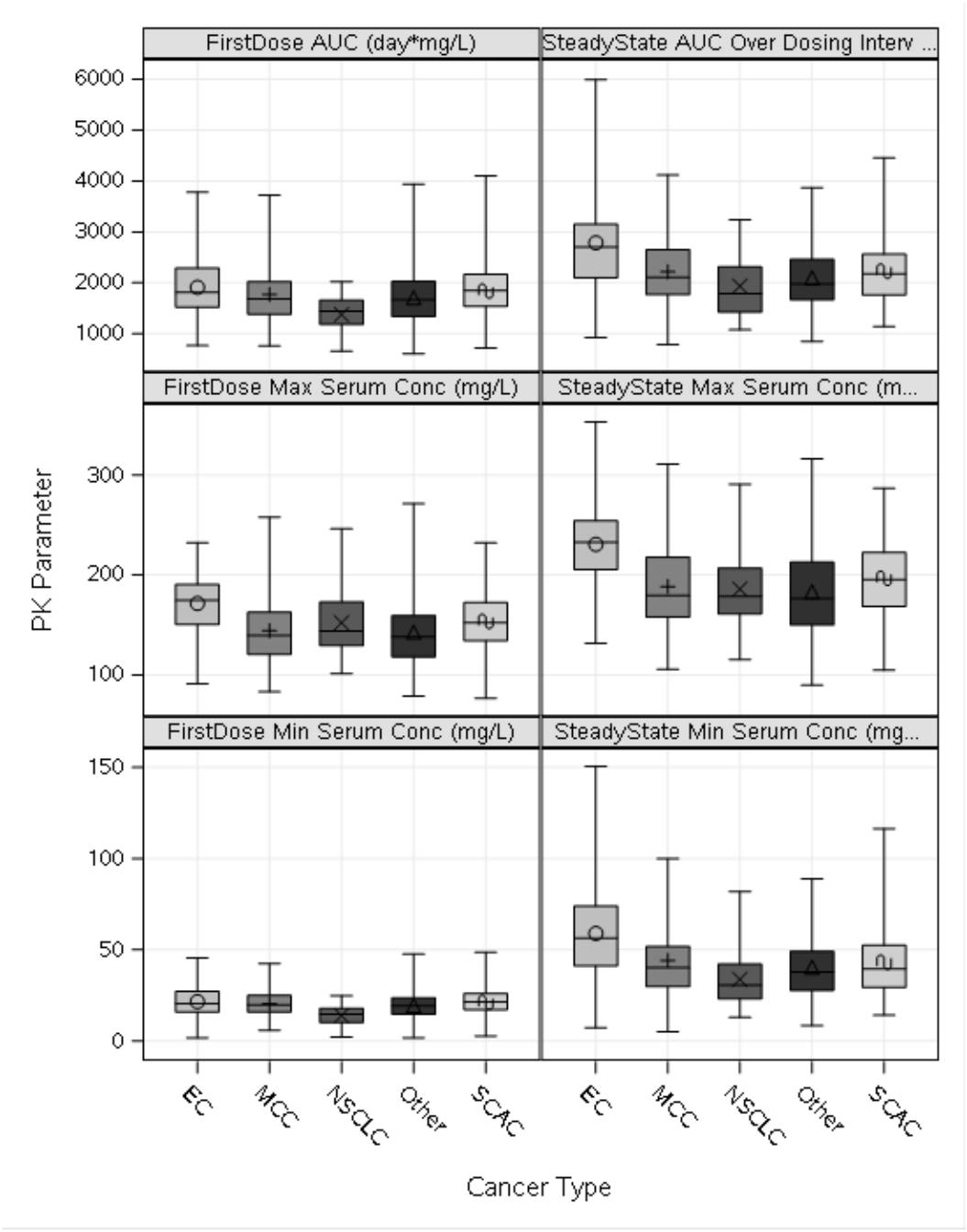
Figure 17： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と腎機能の箱ひげ図



3.2.8. 癌腫

癌腫（SCAC、MCC、EC、NSCLC 及びその他）がレチファンリマブの PK パラメータに及ぼす影響を母集団 PK 解析により評価した結果、SCAC の癌腫による曝露量への影響は統計学的に有意ではなかった。癌腫（EC vs その他）による I_{max} への影響は統計学的に有意であり、EC を有する被験者では I_{max} が 66.4%上昇した。EC を有する被験者はすべて女性であり、女性は男性と比較して曝露量が高い傾向があることがわかっている（3.2.1 項）。そのため、EC の I_{max} への影響はレチファンリマブの曝露量が高い女性が EC に多く含まれている事が交絡していた可能性があった。癌腫（NSCLC vs その他）による CL への影響は統計学的に有意であったが、NSCLC を有する被験者は全被験者のわずか 9.5%であり、NSCLC 被験者の CL は 16.5%高く、相対標準誤差（%RSE）は 31.8%であったことから、この影響は臨床的に重要ではなく、癌腫による用量調節は 不要であると考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する癌腫の影響を示す箱ひげ図を Figure 18 に示す。

Figure 18： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と癌腫の箱ひげ図



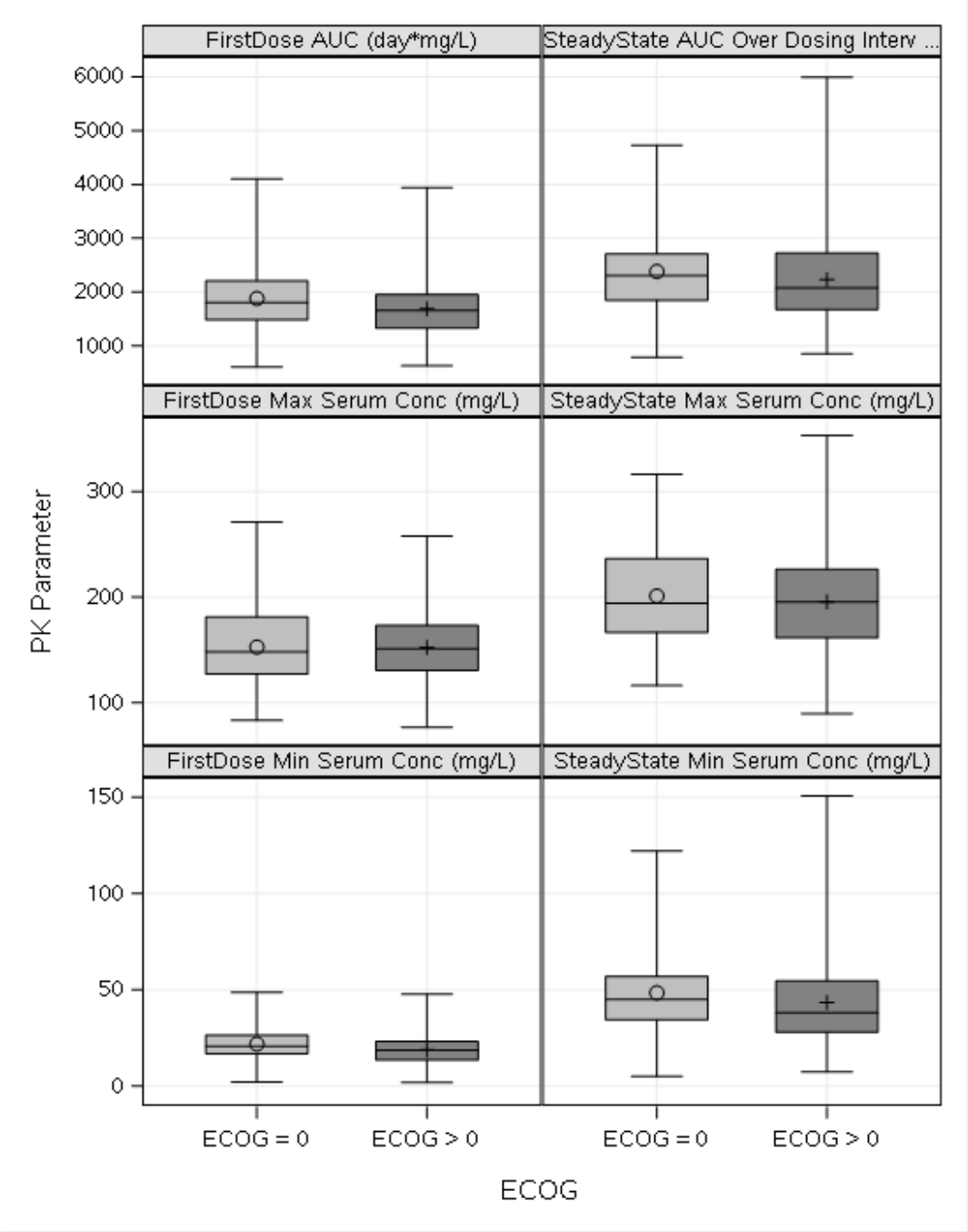
3.2.9. 疾患関連因子

母集団 PK 解析において、ECOG PS 及び腫瘍サイズ（腫瘍径の和と定義）を時間依存的な共変量候補として評価した結果、いずれも CL に対する統計学的に有意な変動の因子であった。ECOG PS の上昇又は腫瘍サイズの増加に伴って CL が上昇する傾向が認められた。癌関連の疾患重症度として両方のパラメータを用いたが、癌関連症状は進行中の慢性炎症反応の症状であり、重度に進行した癌患者においてレチファンリマブの CL 上昇の可能性が示唆された。

3.2.9.1. ECOG Performance Status

ECOG PS が 1 以上の被験者は、ECOG PS が 0 の被験者と比較してレチファンリマブの CL が約 5.34%高かったが、この影響の%RSE は 24.3%であったことから、この影響は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する ECOG PS の影響を示す箱ひげ図を Figure 19 に示す。

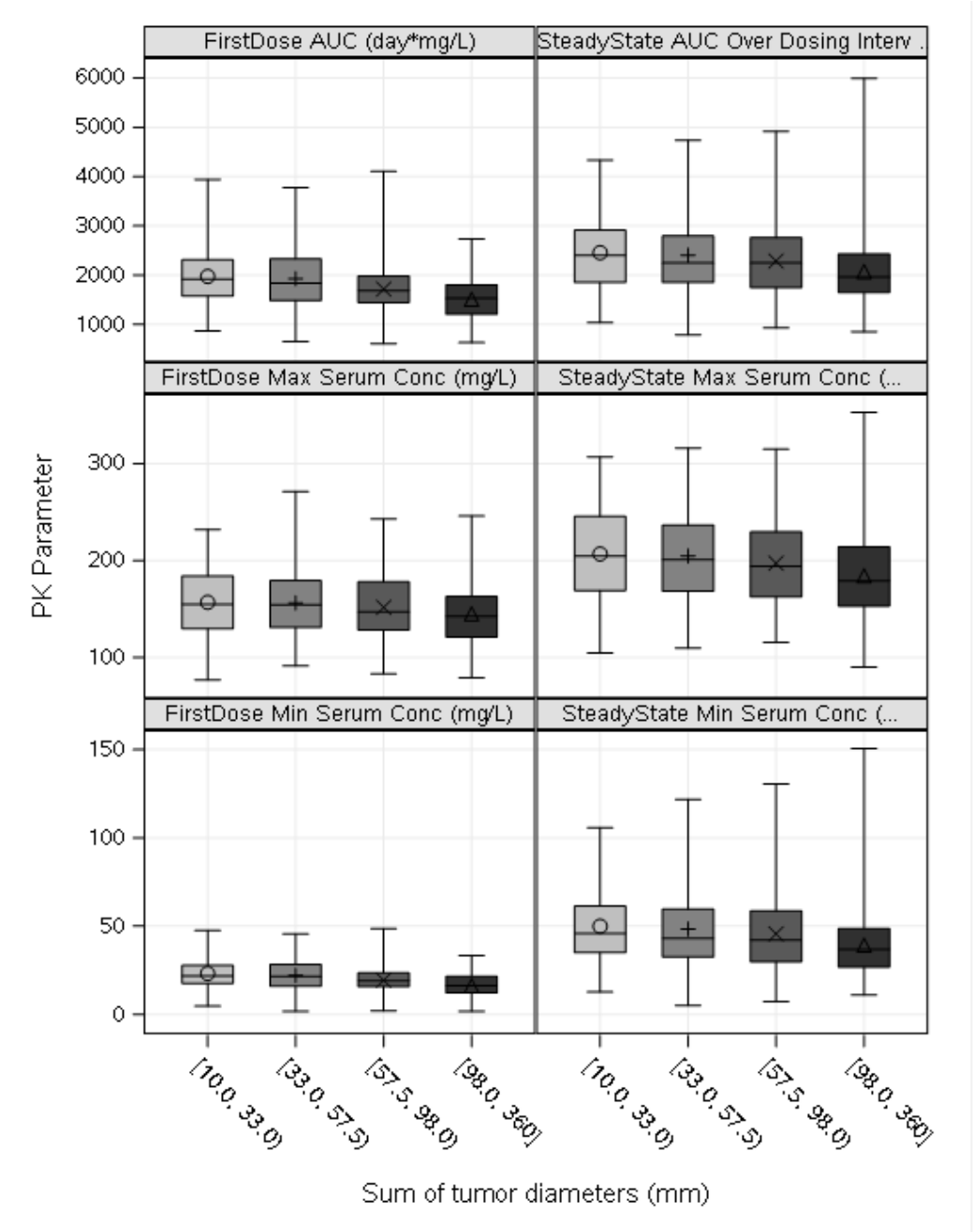
Figure 19： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と疾患重症度（ECOG Performance Status）の箱ひげ図



3.2.9.2. 腫瘍サイズ

母集団 PK 解析の結果、CL に対する腫瘍サイズのべき関数の指数は 0.0416 であった。また、レチファンリマブの CL、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ に対する腫瘍サイズの影響の程度は、腫瘍サイズの中央値が 60 mm の場合、腫瘍サイズの 10 パーセンタイル値又は 90 パーセンタイル値で 10%未満であり、臨床的に意義はないと考えられた。初回投与時及び定常状態の曝露量に対する腫瘍サイズの影響を示す箱ひげ図を Figure 20 に示す。

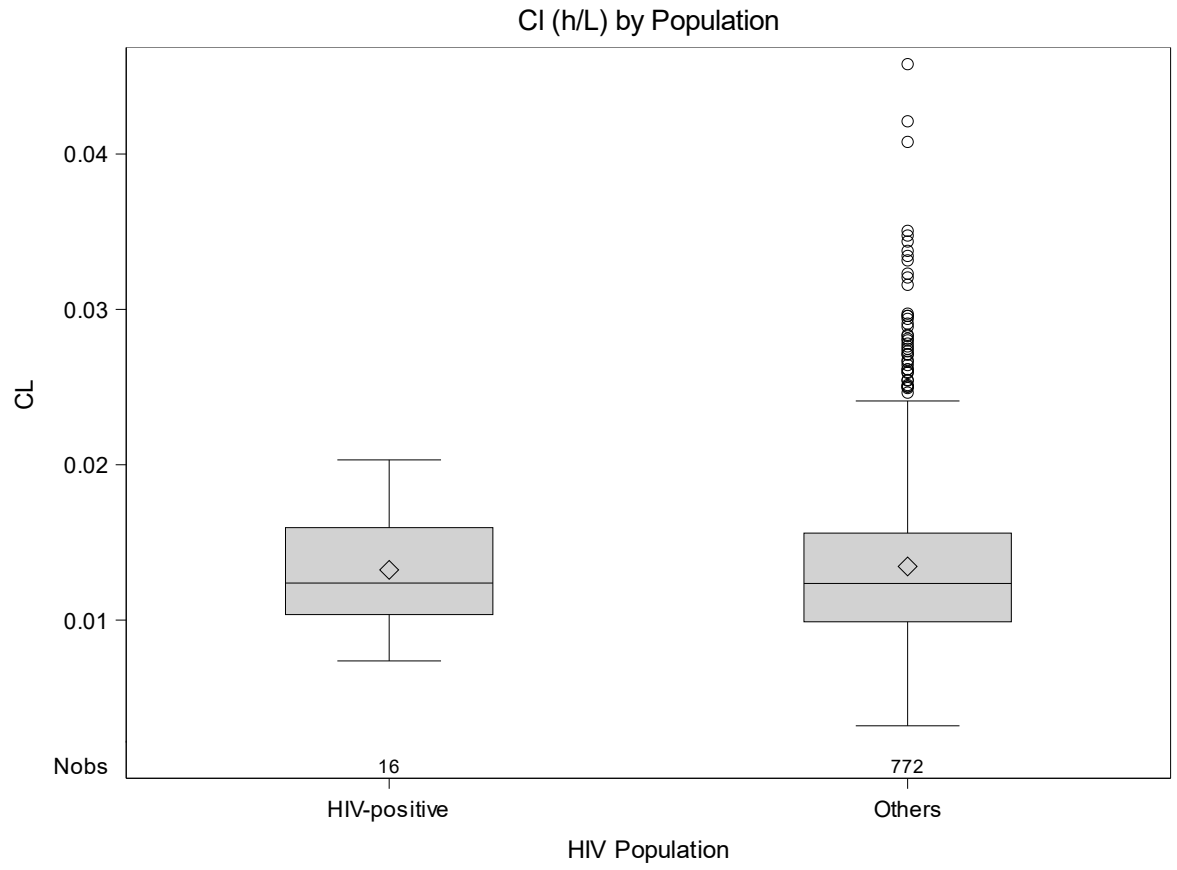
Figure 20： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と疾患重症度（腫瘍サイズ）の箱ひげ図



3.2.9.3. HIV 感染の有無

303 試験、202 試験及び 201 試験では HIV 陽性の被験者も登録され、治験実施計画書の規定に従って抗レトロウイルス薬を併用投与された。HIV の抗レトロウイルス薬は、P 糖タンパク質及び多剤耐性タンパク質トランスポーターの基質、並びにシトクロム P450 酵素系の阻害剤又は誘導剤である可能性がある。レチファンリマブは薬物トランスポーター又はシトクロム P450 酵素の被相互作用薬又は相互作用薬とならないと予想されるため、抗レトロウイルス薬とレチファンリマブとの薬物間相互作用の可能性は低い（FDA 2023）。また、症例数が少なかったため、HIV 感染の有無は母集団 PK 解析に共変量として含めなかった。しかしながら、HIV 陽性の被験者と HIV 非陽性の被験者でレチファンリマブの CL の事後ベイズ推定値は同程度であることが示された（Figure 21）。したがって、レチファンリマブの PK は HIV 感染状況に依存せず、HIV 管理に必要な高活性抗レトロウイルス療法はレチファンリマブの異化作用に影響を及ぼさないことが示唆され、HIV 感染の有無に基づくレチファンリマブの用量調節は 不要であると考えられた。

Figure 21： HIV 陽性被験者及び HIV 陽性であることが判明していない被験者におけるレチファンリマブのクリアランス推定値の分布



Nobs = number of observations.

3.3. 外因性要因の評価

3.3.1. 点滴時間

母集団 PK 解析において、レチファンリマブの PK に対する点滴時間の影響を評価した。30 分かけてレチファンリマブを投与された 203 試験の被験者（121 例）を除き、レチファンリマブは開発プログラムを通して 60 分かけて投与された。母集団 PK モデルを用いて点滴時間の違いがレチファンリマブの PK に及ぼす影響を検討した結果、500 mg Q4W の用量を 30 分又は 60 分かけて IV 投与したときの C_{max1} 及び $C_{max,ss}$ の差は 1%未満であり、同程度であった（Table 7）【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69】。したがって、点滴時間がレチファンリマブの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

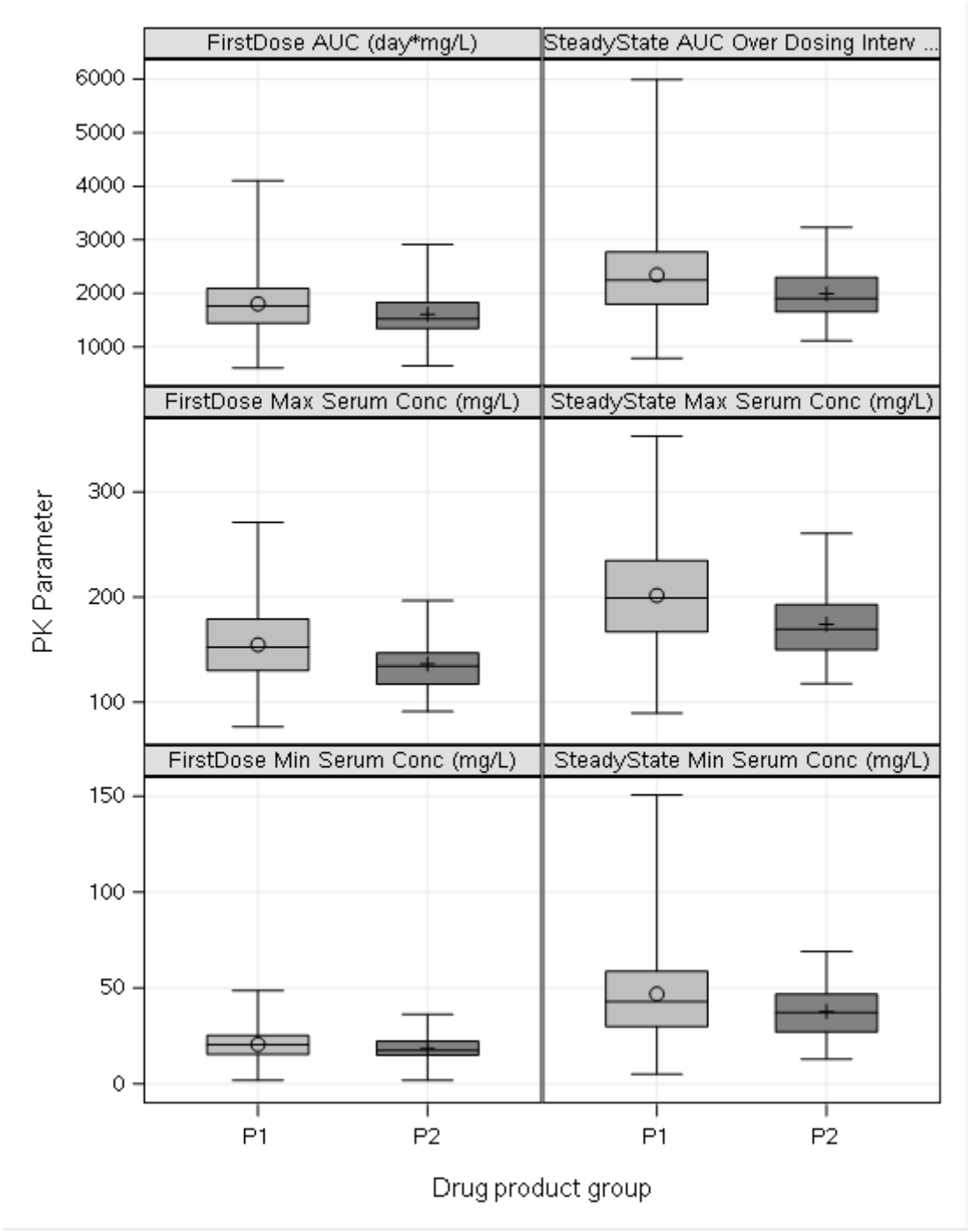
Table 7： 500 mg QW を 30 分又は 60 分かけて投与したときのレチファンリマブの薬物動態パラメータの比較

	C_{max1}（mg/L）			**$C_{max,ss}$（mg/L）**		
	点滴時間 30 分	**点滴時間 60 分**	**変化率（%）**	**点滴時間 30 分**	**点滴時間 60 分**	**変化率（%）**
平均値	144	144	0.00%	188	187	−0.532%
CV%	23.1	23.0	−	25.7	25.6	−
（95 パーセンタイル）	(100, 207)	(100, 206)	−	(125, 289)	(125, 288)	−

3.3.2. 製剤工程

P2-TPF 工程により製造した製剤を市販用として計画しており、製剤の包括的な同等性／同質性評価並びに出荷時の結果から、後期 P2 及び実生産 P2-TPF 工程で製造したレチファンリマブ製剤の製品品質は初期 P1 工程で製造した製剤と同等であることが示されている。また、203 試験では P1 製剤及び P2 製剤の両方の製剤を用い、製剤工程の違いがレチファンリマブの PK に及ぼす潜在的な影響を検討した【モジュール 2.7.1、3.1 項】。さらに、母集団 PK モデルを用いて推定された曝露量を P1 製剤のみを使用し 582 例（91.8%）と P2 製剤のみを使用した 52 例（8.2%）との間で比較した結果、両製剤間で初回投与時及び定常状態の曝露量は同程度であった（Figure 22）。したがって、製剤工程の違いがレチファンリマブの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

Figure 22： 500 mg Q4W 投与時のレチファンリマブの推定曝露量と製剤工程の箱ひげ図



3.3.3. 薬物間相互作用

3.3.3.1. 被相互作用薬としてのレチファンリマブ

レチファンリマブは IgG 抗体の分類に属するが、IgG 抗体は非経口的に投与され、タンパク質異化作用により消失する。したがって、食事や薬物間相互作用などの外因性要因はレチファンリマブの曝露量に影響しないと予想される。特に、シトクロム P450 及び他の代謝酵素に影響する薬剤は、レチファンリマブの PK に干渉しないと予想され（Sheng et al 2017、FDA 2023）、レチ

ファンリマブが薬物間相互作用の被相互作用薬となる可能性は低いと考えられた（EMA 2012、FDA 2023）。したがって、レチファンリマブの薬物間相互作用試験は実施していない。

一方、レチファンリマブの臨床試験では一部の免疫関連 AE の治療に副腎皮質ステロイドが使用されたため、副腎皮質ステロイドの併用投与がレチファンリマブの PK に与える影響を母集団 PK 解析により評価した。その結果、副腎皮質ステロイドの併用投与は、レチファンリマブの CL の統計学的有意な共変量ではなかった。また、303 試験では、カルボプラチンとパクリタキセルがレチファンリマブと併用投与されたため、カルボプラチンとパクリタキセルの併用投与の影響を母集団 PK 解析において PK 変動の時間依存性共変量の候補として検討した結果、カルボプラチンとパクリタキセルの併用投与は、PK パラメータの統計学的有意な変動因子ではなかった【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。そのため併用療法におけるレチファンリマブの用量調節は不要と考えられた。

3.3.3.2. 相互作用薬としてのレチファンリマブ

レチファンリマブは一部の炎症性サイトカインの値を上昇させることが知られている【モジュール 5.3.3.2、TRS-20.15】。これはチェックポイント阻害性 mAb の既知の効果である（Feun et al 2019、Matsuo et al 2019）が、このクラスの他の薬剤による臨床的エビデンスに基づくと、この作用がシトクロム P450 酵素又は薬物トランスポーターを調節する可能性は低い（Sheng et al 2017）。レチファンリマブが薬物間相互作用の相互作用薬となる可能性は低く、臨床的に意義がある薬物間相互作用が生じる可能性は低い。

3.4. 用量-反応又は曝露-反応関係

3.4.1. 有効性指標に関する曝露-反応関係

有効性に関する E-R 解析集団は、最終的な母集団 PK モデルから推定された PK パラメータと有効性指標が少なくとも 1 組ある被験者と定義した。二項変数（ORR 及び DCR）の有効性評価指標についてはロジスティック回帰、その他の有効性指標（DOR、PFS、OS）については曝露量の四分囲範囲ごとのカプランマイヤー曲線、並びに Cox 比例ハザードモデルを用いて、初回投与時の曝露量［初回投与時の血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_1）、C_{max1}、C_{min1}］若しくは定常状態における曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）との相関関係を評価した。

3.4.1.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた曝露-反応解析

202 試験に含まれた 92 例の SCAC 患者データを用いて曝露量と有効性指標との相関を評価した【モジュール 5.3.3.5、DMB-20.61】。ORR は二項変数のためロジスティック回帰、PFS はカプランマイヤー解析により各曝露量との相関関係を評価した結果、いずれの曝露量変数も ORR 又は PFS との間に統計学的有意な相関関係は認められなかった【モジュール 5.3.3.5、DMB-20.61】。

3.4.1.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた曝露-反応解析

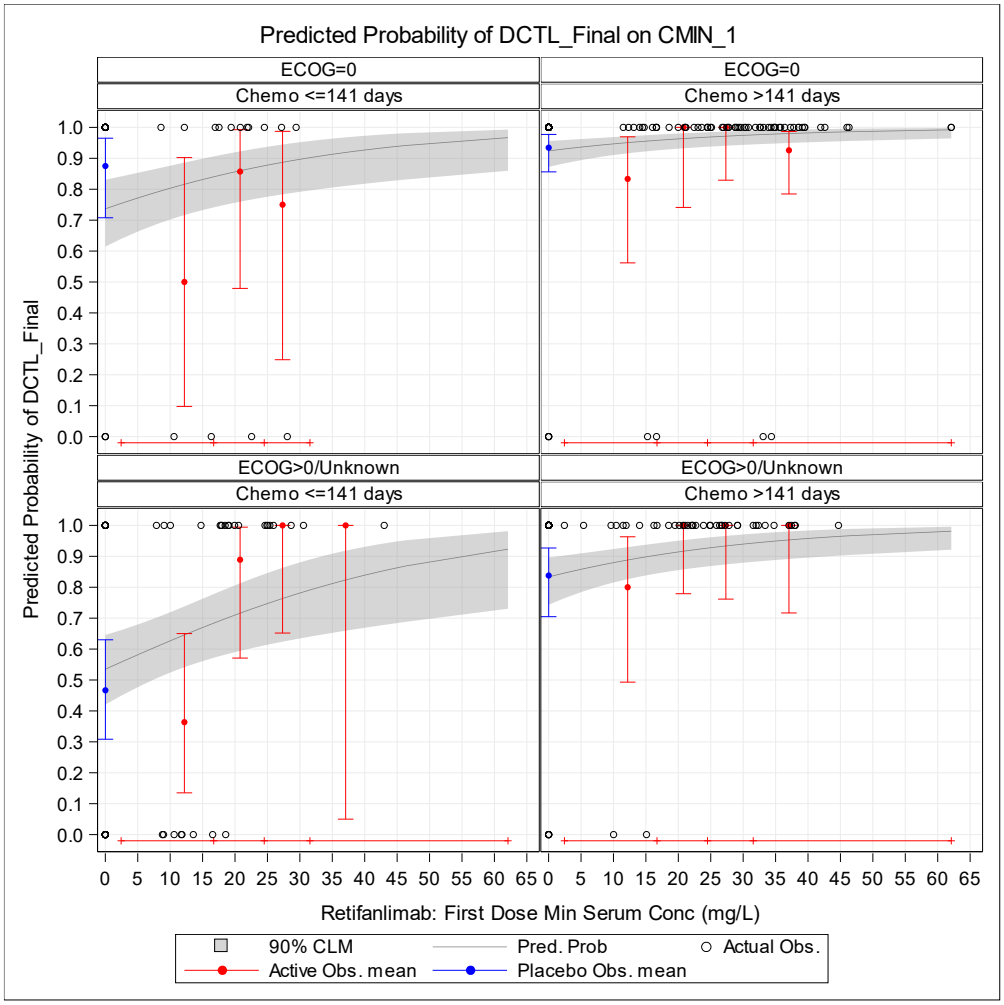
化学療法併用時のレチファンリマブ曝露量と有効性指標との関連性を評価するため、303 試験に含まれた 302 例の SCAC 患者データ（レチファンリマブ群 150 例、プラセボ群 152 例）を用いて曝露量と有効性指標との相関を評価した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。検討した有効性評価項目は、ORR、DCR、DOR 及び PFS［固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1 を用いて BICR が判定］及び OS であった。E-R 有効性解析対象集団における PFS の中央値は、7.66 ヵ月であった。DOR 及び OS の中央値は、それぞれ 9.17 ヵ月及び 29.2 ヵ月であった。

$C_{min,ss}$ と ORR との関連性をロジスティック解析により検討した結果、$C_{min,ss}$ の上昇に伴い ORR が高くなる傾向を示した。しかしながら共変量探索の結果、疾患の進行度（局所再発／転移）、ECOG PS（1 以上又は 0）、化学療法の治療期間、レチファンリマブによる治療期間が

ORR の有意な予測因子として選択され、最終モデルにおいて $C_{min,ss}$ の影響は統計学的有意ではなかった。同様に、C_{max1} は DOR の予測因子として同定されたが、共変量探索の結果、ECOG PS、人種、及び腫瘍サイズが Cox 比例ハザードモデルによるハザード比の有意な予測因子として選択され、最終モデルにおいて C_{max1} の影響は統計学的有意ではなかった。

一方、C_{min1} が DCR の統計学的有意な予測因子であった。C_{min1} の第 1 四分位群では DCR が他の四分位群と比較して低い傾向を示し、他の四分位群では 90%以上であった。レチファンリマブ投与群の第 1 四分位群における DCR の低さは、化学療法の治療期間が短かったこと及び被験者数が限られていたことによると考えられる。疾患の重症度（ECOG PS）と化学療法の治療期間は DCR に有意に影響することが示され、重症度は低い方が DCR は高く、化学療法の期間が長い方が DCR は高かった（Figure 23）。

Figure 23: SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と DCR の相関



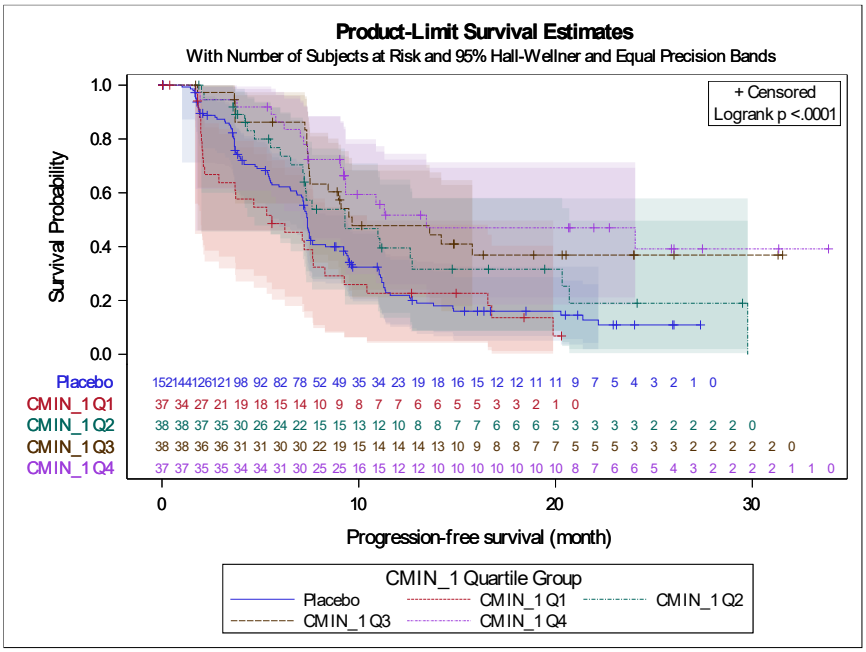
Note 1: The red crosses represent the first (2.43-16.7 mg/L), second (16.7-24.5 mg/L), third (24.5-31.6 mg/L), and fourth (31.6-62.1 mg/L) quartiles of retifanlimab C_{min1}.

Note 2: The black solid line and gray shaded areas represent the logistic model-predicted relationship and 95% CI. Quartile borders of C_{min1} quartiles are displayed at the bottom. Quartile-wise ORR (red dots) and 95% Clopper-Pearson CIs (red vertical lines) are overlaid for information. Black circles on the top and bottom represent actual observations used for regression.

また、C_{min1} は PFS 及び OS との間に統計的に有意な相関があることが確認された（Figure 24 及び Figure 25）。C_{min1} の上昇に伴い PFS 及び OS の延長傾向が認められた。第 1 四分位群の被験者とプラセボ群の PFS が類似しているのは、被験者数が限られていることによる可能性が示唆

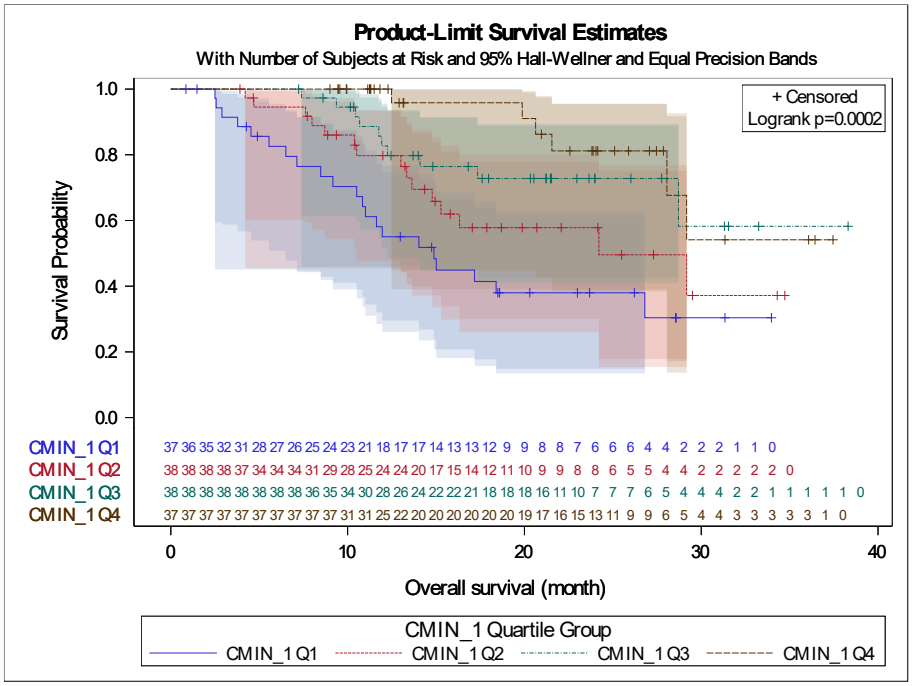
された。共変量探索の結果、PFS 及び OS のいずれのモデルにおいても疾患の重症度（ECOG PS 及び腫瘍サイズ）と化学療法の治療期間が有意な予測因子であった。重症度は低い方が PFS 及び OS は延長し、化学療法の期間が長い方が PFS 及び OS は延長する傾向が示された。

Figure 24: **SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と PFS の相関**



Note: The first (2.43-16.7 mg/L), second (16.7-24.5 mg/L), third (24.5-31.6 mg/L), and fourth (31.6-62.1 mg/L) quartiles of retifanlimab C_{min1}.

Figure 25: **SCAC 被験者における 500 mg Q4W 投与後のレチファンリマブ初回投与時 C_{min1} と OS の相関（レチファンリマブ投与群のみ）**



Note: The first (2.43-16.7 mg/L), second (16.7-24.5 mg/L), third (24.5-31.6 mg/L), and fourth (31.6-62.1 mg/L) quartiles of retifanlimab C_{min1}.

3.4.2. 安全性指標に関する曝露-反応関係

3.4.2.1. レチファンリマブの単剤療法データを用いた曝露-反応解析

臨床試験全 5 試験（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験）のすべての被験者集団（94 例の SCAC 患者を含む 634 例）を対象に、レチファンリマブの曝露量と安全性評価項目との関係を探索した【モジュール 5.3.3.5、DMB-22.69】。探索した安全性評価項目は、発現割合が 10%を超える TEAE、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE、irAE 及び注目すべき AE であった。特に注目すべき AE は、irAE 及び注入に伴う反応であった。レチファンリマブの曝露量変数として、母集団 PK モデルから推定された初回投与時（AUC_1、C_{max1}、C_{min1}）及び定常状態（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）の曝露量を用いた。曝露量の各指標を曝露量の四分位に分け、各安全性評価項目に対して二項変数の単変量ステップワイズロジスティック回帰モデルにより評価した。その結果、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE、irAE 及び注目すべき AE 及び発現割合が 10%を超えるほとんどの TEAE に関して統計学的に有意な E-R 関係が認められず、レチファンリマブの曝露量の増加に伴い、これらの AE のリスクが上昇することはなかった。

3.4.2.2. レチファンリマブの併用療法データを用いた曝露-反応解析

化学療法併用時のレチファンリマブの曝露量と安全性指標との関連性を評価するため、303 試験に含まれた 302 例の SCAC 患者データ（レチファンリマブ群 150 例、プラセボ群 152 例）を用いて曝露量と安全性指標との相関を評価した【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。検討した安全性評価項目は、70 項目の安全性指標（発現割合が 10%を超える 34 の TEAE 及び 28 の Lab Worsening Events、注目すべき AE、irAE、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE、ADR、ADR の 3 分類）であった。レチファンリマブの曝露量変数として、母集団 PK モデルから推定された初回投与時（AUC_1、C_{max1}、C_{min1}）及び定常状態（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）の曝露量を用いた。曝露量の各指標を曝露量の四分位に分け、各安全性評価項目に対して二項変数の単変量ステップワイズロジスティック回帰モデルにより評価した。

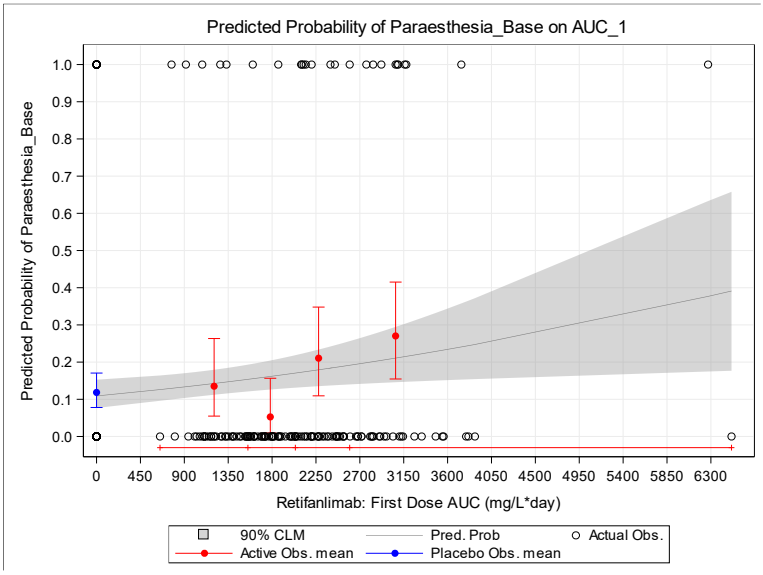
E-R 安全性解析データセットに含まれた最も頻度の高い TEAE は、貧血（68.5%）、悪心（57.6%）、脱毛症（50.7%）、好中球減少症（46.4%）、下痢（44.7%）、無力症（43.5%）、便秘（38.1%）、疲労（31.1%）及び末梢神経障害（30.1%）であった。全被験者の約 29.5%に少なくとも 1 つの治療関連グレード 3 以上の TEAE が認められた。注目すべき AE として irAE 及び注入に伴う反応が含まれ、irAE の発現割合は 37.7%、注入に伴う反応の発現割合は 9.3%、注目すべき AE の発現割合は 42.1%であった。好中球減少症（66.9%）が最も頻度の高い ADR であり、白血球-Low Direction（89.1%）が最も頻度の高い Lab Worsening Events であった。

発現割合が 10%を超える 34 の TEAE についてのロジスティック解析の結果、錯感覚を除いた 33 の TEAE と曝露量との間に統計学的に有意な相関はなかった。Figure 26 にレチファンリマブの AUC_1 に対する錯感覚の発現割合を示す。AUC が 100 day·mg/L 増加するとオッズ比は 2.6%増加すると推定されたが、プラセボ群とレチファンリマブ群間の錯感覚の発現割合の差は小さく（11.8%対 16.7%）、その群間差は統計学的有意ではなかった。

また、単変量ロジスティック回帰分析により C_{min1} 及び C_{max1} はそれぞれ注目すべき AE 及び irAE と有意に正の相関があることが確認された。しかし、共変量探索の結果、治療群および化学療法治療期間を含めると曝露量の影響は統計学的に有意ではなくなり、レチファンリマブ及び化学療法の併用療法が注目すべき AE/irAE の発現割合を高める要因であることが示唆された。

グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE については顕著な E-R 関係が認められず、曝露量の上昇に伴い TEAE の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

Figure 26: **併用療法でレチファンリマブを投与したときの錯感覚の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係**



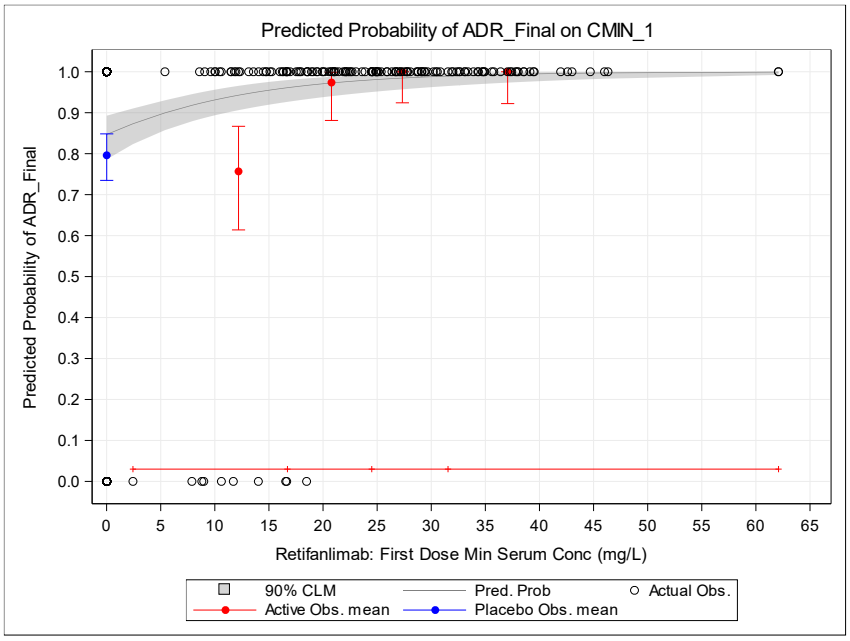
Note: The red crosses represent the first (651-1550 day*mg/L), second (1550-2040 day*mg/L), third (2040-2600 day*mg/L), and fourth (2600-6510 day*mg/L) quartiles of retifanlimab AUC1.

C_{min1} の上昇に伴って、ADR 全体及び好中球減少症の ADR 群の発現割合が上昇する傾向が認められた（Figure 27 及び Figure 28）。また、AUC_1 は、発疹の ADR 群の発現割合と有意に正の相関を有することが確認されたが、共変量探索の結果、最終モデルには治療（レチファンリマブ vs プラセボ）とベースラインのヘモグロビンが有意な予測因子として含まれ、AUC_1 は含まれなかった。リンパ球減少症の ADR 群とレチファンリマブの曝露量との間に統計的な相関は認められなかった。

発現割合が 10%を超える 28 の Lab Worsening Events について、曝露量は 6 種類の Lab Worsening Events［グルコース減少（GLUCL）、リンパ球減少（LYML）、好中球減少（NEUTL）、グレード 2 以上の好中球減少（NEUTLG2）、グレード 3 以上の好中球減少（NEUTLG3）、グレード 2 以上の白血球減少（WBCGL2）］と有意に関連していた。他の 5 つの Lab Worsening Events は曝露量との間に相関が認められたものの共変量探索の結果、曝露量の影響は治療効果（レチファンリマブ vs プラセボ）に置き換えられた。残りの 17 の Lab Worsening Events については、いずれのレチファンリマブ曝露量指標においても統計学的に有意な相関は認められなかった。曝露量との相関が有意であったグレード 2 以上若しくはグレード 3 以上の好中球減少については、プラセボ＋化学療法群とレチファンリマブ＋化学療法群の間の発現割合の差はそれぞれ 10%未満、13%といずれも小さかった。また、化学療法の有無が好中球減少の発現に対して有意な予後因子であったことから、レチファンリマブの曝露量の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。3 種類の臨床検査値に関する Lab Worsening Events（グルコース減少、リンパ球減少、白血球減少）についてもプラセボ＋化学療法群とレチファンリマブ＋化学療法群の間の発現割合の差は 10%未満であり、レチファンリマブの曝露量の上昇に伴う臨床検査値の悪化の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

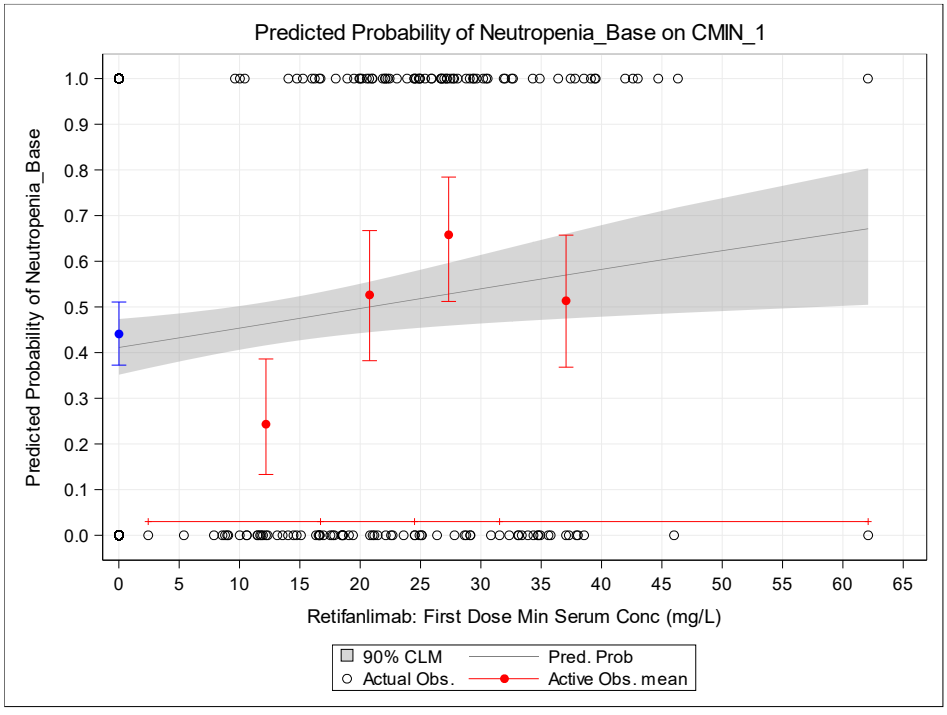
以上の結果より、曝露量との有意な相関が認められた一部の安全性評価指標についても曝露量上昇に伴う AE 発現割合の上昇の程度は緩やかであり、共変量探索により共変量の影響を評価した結果、化学療法や治療効果が有意になったことから、これらの AE 発現とレチファンリマブの曝露量との相関は臨床的に重要ではないと考えられた【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。

Figure 27: 併用療法でレチファンリマブを投与したときの薬物有害反応の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係



Note: The first (2.43-16.7 mg/L), second (16.7-24.5 mg/L), third (24.6-31.6 mg/L), and fourth (31.6-62.1 mg/L) quartiles of retifanlimab Cmin1.

Figure 28: 併用療法でレチファンリマブを投与したときの薬物有害反応（好中球減少症）の発現割合とレチファンリマブの曝露量の関係



Note: The first (2.43-16.7 mg/L), second (16.7-24.5 mg/L), third (24.6-31.6 mg/L), and fourth (31.6-62.1 mg/L) quartiles of retifanlimab Cmin1.

3.5. QTc 間隔に対するレチファンリマブの影響

一般的に抗体薬はその分子量の大きさから hERG に作用する可能性が低いため、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないが、101 試験の被験者から収集した血清中濃度データ及び時間を一致させた心電図測定により薬物濃度-QTc 解析を実施した【モジュール 5.3.3.2、DMB-20.60】。血清中レチファンリマブ濃度と Fridericia の式で補正した QT 間隔の変化量（ΔQTcF）との関係は、非線形混合効果モデルを用いて検討した。観察されたレチファンリマブの血清中濃度の範囲内では、QT/QTc への大きな影響（20 msec 超）を否定することが可能であった。また、レチファンリマブは検討した用量（最高 10 mg/kg Q2W 又は 750 mg Q4W）にて、心電図波形に対して重要な影響を及ぼさなかった。

3.5.1. カテゴリカル解析の結果

101 試験データを用いたカテゴリカル解析の結果、心拍数（HR）、Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）、PR 間隔及び QRS 間隔の外れ値の発現割合に用量依存性は認められなかった。ΔHR の最小二乗平均値は、すべての投与群で、各時点に対していずれも± 10 bpm 以内であった。また、ΔQTcF の最小二乗平均値は、全投与量を通じて-17.1 msec から 6.85 msec の間であった。ΔQTcF の最小二乗平均値の 90%CI の上限の最高値は、10 mg/kg Q2W 群における治験薬投与前の 13.1 msec であり、これは抗がん剤で懸念が生じるレベルの閾値である 20 msec を十分に下回っていた。ΔPR 及び ΔQRS の最小二乗平均値はいずれも小さかったことから、レチファンリマブは検討した用量で HR 及び心電図波形に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（Table 8 及び Table 9）。

Table 8： QTcF 又は ΔQTcF の投与群別のカテゴリカル解析（全体）

	カテゴリー	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q4W	10 mg/kg Q4W	375 mg Q3W	500 mg Q4W	750 mg Q4W	すべての用量
QTcF 間隔										
被験者数	QTcF 合計	3	140	8	10	6	15	48	15	245
	QTcF ≤ 450 ms	3 (100)	124 (88.6)	8 (100)	9 (90.0)	4 (66.7)	13 (86.7)	45 (93.8)	15 (100)	221 (90.2)
	QTcF > 450 ms ～ ≤ 480 ms	0	12 (8.6)	0	1 (10.0)	2 (33.3)	1 (6.7)	2 (4.2)	0	18 (7.3)
	QTcF > 480 ms ～ ≤ 500 ms	0	3 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	4 (1.6)
	QTcF > 500 ms	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	2 (0.8)
観察数	QTcF 合計	22	1963	49	106	106	136	259	128	2769
	QTcF ≤ 450 ms	22 (100)	1865 (95.0)	49 (100)	105 (99.1)	99 (93.4)	122 (89.7)	248 (95.8)	128 (100)	2638 (95.3)
	QTcF > 450 ms ～ ≤ 480 ms	0	65 (3.3)	0	1 (0.9)	7 (6.6)	9 (6.6)	10 (3.9)	0	92 (3.3)
	QTcF > 480 ms ～ ≤ 500 ms	0	16 (0.8)	0	0	0	4 (2.9)	1 (0.4)	0	21 (0.8)
	QTcF > 500 ms	0	17 (0.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	18 (0.7)
ΔQTcF										
被験者数	ΔQTcF 合計	3	140	8	10	6	15	48	15	245
	ΔQTcF ≤ 30 ms	3 (100)	121 (86.4)	8 (100)	10 (100)	6 (100)	14 (93.3)	43 (89.6)	15 (100)	220 (89.8)
	ΔQTcF > 30 ms ～ ≤ 60 ms	0	18 (12.9)	0	0	0	1 (6.7)	5 (10.4)	0	24 (9.8)
	ΔQTcF > 60 ms	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
観察数	ΔQTcF 合計	22	1963	49	106	106	136	259	128	2769
	ΔQTcF ≤ 30 ms	22 (100)	1921 (97.9)	49 (100)	106 (100)	106 (100)	135 (99.3)	252 (97.3)	128 (100)	2719 (98.2)
	ΔQTcF > 30 ms ～ ≤ 60 ms	0	41 (2.1)	0	0	0	1 (0.7)	7 (2.7)	0	49 (1.8)
	ΔQTcF > 60 ms	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.0)

注：値は計数又は計数（%）として示し、頻度（%）は各列内の対応パラメータの合計数に対して算出した。

Table 9： HR、PR 及び QRS の投与群別のカテゴリカル解析（全体）

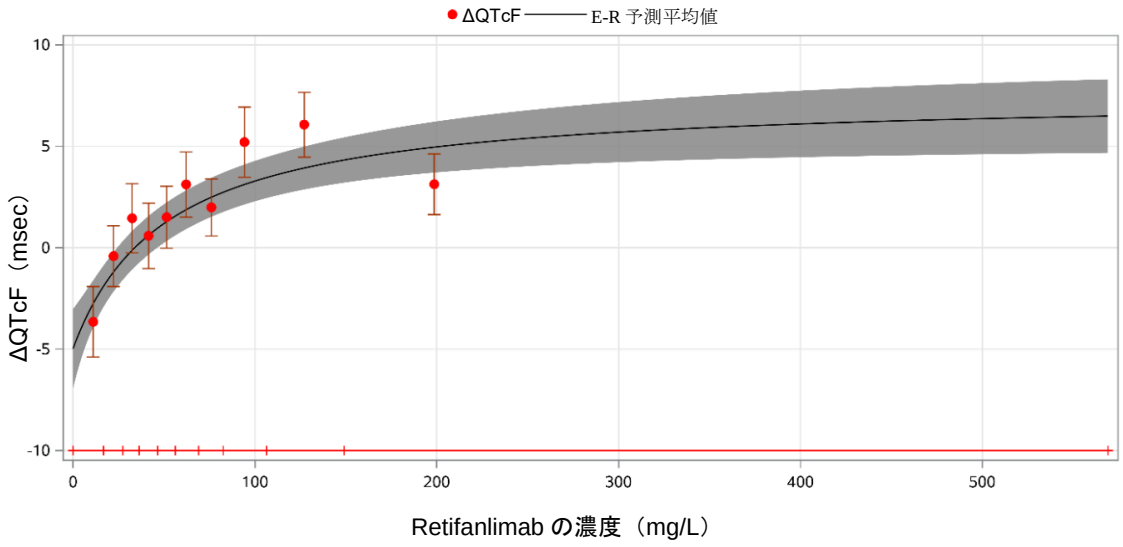
	カテゴリー	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q4W	10 mg/kg Q4W	375 mg Q3W	500 mg Q4W	750 mg Q4W	すべての用量
HR										
被験者数	HR 合計	3	140	8	10	6	15	48	15	245
	HR ≤ 100 bpm	3 (100)	100 (71.4)	7 (87.5)	7 (70.0)	3 (50.0)	13 (86.7)	43 (89.6)	13 (86.7)	189 (77.1)
	HR > 100 bpm	0	40 (28.6)	1 (12.5)	3 (30.0)	3 (50.0)	2 (13.3)	5 (10.4)	2 (13.3)	56 (22.9)
観察数	HR 合計	22	1963	49	106	106	136	259	128	2769
	HR ≤ 100 bpm	22 (100)	1849 (94.2)	48 (98.0)	103 (97.2)	103 (97.2)	134 (98.5)	253 (97.7)	126 (98.4)	2638 (95.3)
	HR > 100 bpm	0	114 (5.8)	1 (2.0)	3 (2.8)	3 (2.8)	2 (1.5)	6 (2.3)	2 (1.6)	131 (4.7)
PR 間隔										
被験者数	PR 合計	3	140	8	9	6	15	48	15	244
	PR ≤ 200 ms	2 (66.7)	127 (90.7)	6 (75.0)	8 (88.9)	6 (100)	12 (80.0)	41 (85.4)	12 (80.0)	214 (87.7)
	PR > 200 ms ～ ≤ 220 ms	0	3 (2.1)	1 (12.5)	0	0	1 (6.7)	5 (10.4)	3 (20.0)	13 (5.3)
	PR > 220 ms	1 (33.3)	10 (7.1)	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (13.3)	2 (4.2)	0	17 (7.0)
観察数	PR 合計	22	1961	49	100	106	136	258	128	2760
	PR ≤ 200 ms	14 (63.6)	1821 (92.9)	44 (89.8)	91 (91.0)	106 (100)	117 (86.0)	240 (93.0)	117 (91.4)	2550 (92.4)
	PR > 200 ms ～ ≤ 220 ms	3 (13.6)	34 (1.7)	4 (8.2)	3 (3.0)	0	7 (5.1)	15 (5.8)	11 (8.6)	77 (2.8)
	PR > 220 ms	5 (22.7)	106 (5.4)	1 (2.0)	6 (6.0)	0	12 (8.8)	3 (1.2)	0	133 (4.8)
QRS 間隔										
被験者数	QRS 合計	3	140	8	10	6	15	48	15	245
	QRS ≤ 100 ms	3 (100)	103 (73.6)	5 (62.5)	6 (60.0)	3 (50.0)	10 (66.7)	37 (77.1)	12 (80.0)	179 (73.1)
	QRS ms < PR ≤ 110 ms	0	27 (19.3)	3 (37.5)	3 (30.0)	1 (16.7)	2 (13.3)	8 (16.7)	3 (20.0)	47 (19.2)
	QRS > 110 ms	0	10 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (20.0)	3 (6.3)	0	19 (7.8)
観察数	QRS 合計	22	1963	49	106	106	136	259	128	2769
	QRS ≤ 100 ms	22 (100)	1615 (82.3)	45 (91.8)	90 (84.9)	49 (46.2)	114 (83.8)	228 (88.0)	110 (85.9)	2273 (82.1)
	QRS ms < PR ≤ 110 ms	0	180 (9.2)	4 (8.2)	12 (11.3)	32 (30.2)	14 (10.3)	18 (6.9)	18 (14.1)	278 (10.0)
	QRS > 110 ms	0	168 (8.6)	0	4 (3.8)	25 (23.6)	8 (5.9)	13 (5.0)	0	218 (7.9)

注：値は計数又は計数（%）として示し、頻度（%）は各列内の対応パラメータの合計数に対して算出した。

3.5.2. レチファンリマブの血清中濃度と ΔQTcF の解析結果

101 試験で得られた血清中レチファンリマブ濃度と ΔQTcF との関係を構造モデルとして最大効果（E_{max}）モデルを含む非線形混合効果モデルにより評価した。E_{max} モデルによる最大効果は 12.5 msec（95% CI：9.96, 15.0）であり、個人が最大効果の 50%を示す濃度（EC_{50}）を達成するのに必要な濃度は 51.3 mg/L（95% CI：13.4, 89.2）と推定された。この濃度-ΔQTcF E_{max} モデルを用いると、QT への影響（ΔQTcF）は、1 mg/kg（最低用量）でレチファンリマブを初回投与後に観察された C_{max} の幾何平均値 15.9 mg/L で−2.02 msec（90% CI：−3.05, −0.988）と予測され、臨床治療用量 500 mg の固定用量投与後の幾何平均値（CV%）である 159 mg/L（35.0%）では 4.47 msec（90% CI：3.33, 5.62）、750 mg Q4W 群で観察された $C_{max,ss}$ の幾何平均値（CV%）である 264 mg/L（7.02%）では 5.49 msec（90% CI：4.08, 6.90）と予想された（Figure 29）。結論として、レチファンリマブの臨床開発過程で検討した最高用量までは、QT/QTc への大きな影響（20 msec 超）はなく、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された【モジュール 5.3.3.2、DMB-20.60】。

Figure 29： 薬物濃度-ΔQTcF モデルにより予測された Δ QTcF 間隔（90% CI）



3.6. レチファンリマブの推奨用量の設定根拠

101 試験では当初、レチファンリマブを体重に基づく用量（範囲：1～10 mg/kg Q2W）で漸増投与した。レチファンリマブは検討した投与量範囲全体で良好な忍容性を示し、最大耐量には到達しなかった。体重が曝露量に与える影響を評価した結果、体重に基づく用量が固定用量と比較して曝露量の変動の程度を低減できるわけではなく、固定用量を選択した場合の曝露量変動の大きさは体重に基づく用量を投与した場合と同程度と考えられた。固定用量では薬剤調製の利便性、調製時における誤投与の可能性の減少並びに薬物廃棄の最小化といったいくつかの利点があることが報告されている（Bai et al 2012、Wang et al 2009）。したがって、101 試験の拡大コホートでは、3 mg/kg Q2W の体重に基づく用量に加えて、375 mg Q3W、500 mg Q4W 及び 750 mg Q4W の固定用量レジメンも探索した。

申請予定の投与レジメンである 500 mg Q4W は、101 試験の用量漸増パートにおける 37 例を対象とした母集団 PK 解析の結果に基づいている。シミュレーションにより、レチファンリマブ 500 mg Q4W の定常状態での C_{min} の中央値は約 21.1 µg/mL であることが示され、これはペムブロリズマブ 2 mg/kg Q3W の C_{min} の中央値に相当する（Freshwater et al 2017）。500 mg Q4W レジメンによる定常状態での曝露量は、3 mg/kg Q2W レジメンによる曝露量（C_{min}）と同程度であった。また、101 試験のすべての投与レジメンにおいて、PD-1 発現 CD4 陽性及び CD8 陽性細胞上

で完全な PD-1 受容体占有が認められ、PD-1 阻害剤に典型的な循環血中サイトカインへの影響が見られた【モジュール 5.3.3.2、TRS-20.15】。したがって、SCAC 及びその他の固形癌を対象とした今後の開発における用量として、500 mg Q4W を選択した。

この投与レジメンは、複数の臨床試験データを用いて実施した母集団 PK 解析結果からも裏付けられた。レチファンリマブの PK は線形で体重が CL や分布容積に与える影響のアロメトリック指数は 0.5 程度であったことから、レチファンリマブの曝露量に与える体重の影響は大きくないと考えられた。母集団 PK モデルにより推定したレチファンリマブ投与時の PK プロファイルを 3 mg/kg Q2W 投与レジメンと 500 mg Q4W 投与レジメンで比較した結果を Figure 30 に示す【モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08】。PK プロファイルは 500 mg Q4W の固定用量と 3 mg/kg Q2W の体重に基づく用量で類似しており、500 mg Q4W による定常状態での $AUC_{0\text{-}28d}$ の幾何平均値は、3 mg/kg Q2W と比較して約 14.8%高かった。また、500 mg Q4W による C_{max1} 及び C_{min1} の幾何平均値は、3 mg/kg Q2W と比較して 131%及び 13.9%高く、$C_{min,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、3 mg/kg Q2W 投与後と比較してわずか 16.3%低く 69.4%高いと推定された（Table 10）。

さらに、303 試験成績及び SCAC 患者が組み入れられた 202 試験を含む 5 つの臨床試験における安全性の結果を使用して、レチファンリマブの曝露量と安全性評価項目（irAE、TEAE 及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE 等）との関連性を評価したが、臨床的に意味のある E-R 関係は確認されなかった。したがって、Table 10 に示したように C_{max1} 及び $C_{max,ss}$ は 3 mg/kg Q2W と 500 mg Q4W の投与レジメン間で差があるものの、その差が臨床的に意味のある安全性の結果につながる可能性は低いと考えられた。

また、日本人を対象とした 104 試験と外国人を対象とした第 1 相試験である 101 試験から得られたレチファンリマブ 500 mg を IV 投与した時の PK パラメータは、日本人と外国人の間で曝露量に大きな差は認められなかった。6 試験のデータを統合して解析した母集団 PK 解析では、日本人被験者のレチファンリマブの CL は外国人と比較して低いことが示されたが、これは日本人被験者の体重が外国人と比較して低いことによると考えられ、体重により補正した CL は 2 つの集団間で類似していた（3.2.4 項）。

したがって、レチファンリマブ 3 mg/kg Q2W 投与時の安全性、SCAC 患者における 500 mg Q4W 投与時の安全性及び有効性、並びに 3 mg/kg Q2W 投与後と 500 mg Q4W 投与後の曝露量には、日本人と外国人に大きな差はなかったことから、日本人における申請予定の投与レジメンである 500 mg Q4W が支持された。

なお、203 試験において点滴時間の違いがレチファンリマブの PK に及ぼす影響を検討した結果、500 mg Q4W を 30 分かけて IV 投与した場合と 60 分かけて IV 投与した場合の曝露量は同程度であり、血清中濃度プロファイルからは、点滴時間がレチファンリマブの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。（3.3.1 項）。

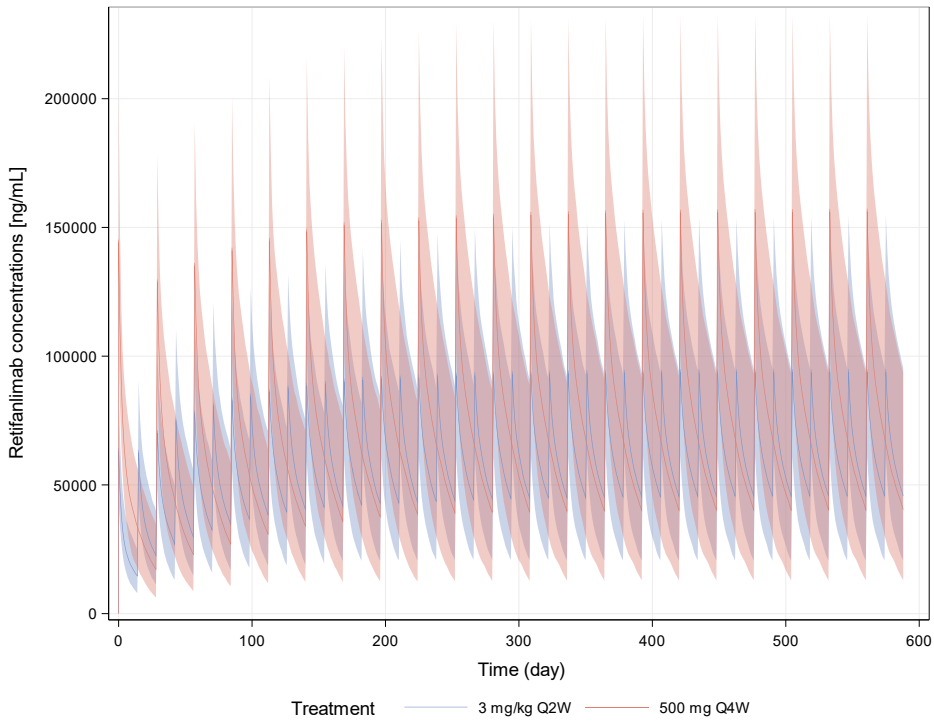
以上の結果より、局所進行性又は転移性 SCAC 患者に Q4W でレチファンリマブ 500 mg を 30 分かけて IV 投与するという申請予定の投与レジメンは、以下によって裏付けられている。

PK：1 mg/kg Q2W から 10 mg/kg Q2W（又は 750 mg Q4W）まで PK が線形である。500 mg Q4W レジメンによる定常状態での曝露量は、3 mg/kg Q2W レジメンと比較して同程度であった。

薬力学／有効性：有効性の結果から、500 mg Q4W は SCAC 被験者において有効な用量であることが示され、3 mg/kg Q2W は異なる進行性固形癌を有する患者で臨床活性を示した。PD-1 発現 CD4 陽性及び CD8 陽性細胞上で、500 mg Q4W を含むすべての検討した用量で完全な PD-1 受容体占有が認められた。

安全性：検討したいずれの安全性評価項目（発現率が 10%超の TEAE、注目すべき AE、全グレードの irAE 及びグレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE）についても臨床的に意味のある E-R 関係は確認されず、レチファンリマブ 500 mg IV Q4W の安全性プロファイルは、レチファンリマブ 3 mg/kg IV Q2W の安全性プロファイルと類似していた【モジュール 2.7.4、Table 8】【モジュール 2.7.4、Table 16】。

Figure 30：　レチファンリマブ 500 mg Q4W 及び 3 mg/kg Q2W 投与後のシミュレーションによる PK プロファイルの比較



注：青色の線及び陰影は 3 mg/kg Q2W 投与時の中央値及び 95 パーセンタイルを示し、赤色の線及び陰影は 500 mg Q4W 投与時の中央値及び 95 パーセンタイルを示した。
出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08、Figure 9

Table 10: **レチファンリマブ 500 mg Q4W 投与時と 3 mg/kg Q2W 投与時の推定曝露量の比較**

Parameters	C_{min1} (mg/L)			C_{max1} (mg/L)			$C_{min,ss}$ (mg/L)			$C_{max,ss}$ (mg/L)			$AUC_{0-28d,ss}$ (day· mg/L)		
	3 mg/kg Q2W	500 mg Q4W	% Change	3 mg/kg Q2W	500 mg Q4W	% Change	3 mg/kg Q2W	500 mg Q4W	% Change	3 mg/kg Q2W	500 mg Q4W	% Change	3 mg/kg Q2W	500 mg Q4W	% Change
Median	14.7	17.2	17.0%	63.2	144	128%	45.8	40.4	−11.8%	109	188	72.5%	1790	2160	20.7%
(95% quantiles)	(7.95, 25.0)	(6.28, 34.8)	–	(43.6, 92.6)	(100, 207)	–	(20.6, 95.4)	(12.9, 93.8)	–	(72.3, 174)	(125, 289)	–	(1020, 3310)	(1110, 3870)	–
Geometric mean	14.4	16.4	13.9%	62.9	145	131%	45.4	38.0	−16.3%	111	188	69.4%	1820	2090	14.8%
CV%	35.4	56.4	–	23.2	23.1	–	50.5	66.8	–	27.3	25.7	–	37.8	39.4	–
Body weight subgroups (mean)															
35 kg, 61.35 kg	13.0	22.4	72.3%	55.2	171	210%	43.8	55.2	26.0%	98.9	226	129%	1670	2680	60.5%
61.35 kg, 72 kg	14.5	18.9	30.3%	62.5	153	145%	49.1	44.2	−9.98%	112	197	75.9%	1880	2250	19.7%
72 kg, 85.5 kg	15.6	17.7	13.5%	66.2	142	115%	52.2	43.9	−15.9%	118	186	57.6%	2010	2190	8.96%
85.5 kg, 132.8 kg	17.8	15.4	−13.5%	74.5	130	74.5%	57.1	36.5	−36.1%	132	167	26.5%	2230	1880	−15.7%

$AUC_{0-28d,ss}$ = 定常状態における 0 日目から 28 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積

出典：モジュール 5.3.3.5、CPP-24.08、Table 11

4. 特別な試験

4.1. 免疫原性の評価

すべての治療用タンパク質が抗体反応を誘発する可能性がある。抗体反応は、一般的な irAE のほか注入に伴う反応及び過敏症反応を引き起こす可能性がある。また、免疫反応は治療用タンパク質の生物活性を中和する可能性もある。そのため、ADA 測定用の血清検体を収集し、レチファンリマブの臨床試験期間中の免疫原性を評価した。レチファンリマブの詳細な免疫原性評価結果を免疫原性の統合解析の概要（ISI）に示し、以下に要約を示す【モジュール 5.3.5.3、ISI】。

レチファンリマブの免疫原性評価は、計 795 例の評価可能な被験者を対象に実施し、このうち 153 例は、303 試験の SCAC 患者であった。その他は、101 試験（315 例）、104 試験（6 例）、201 試験（106 例）、202 試験（94 例）、203 試験（121 例）の 5 つの単剤療法での臨床試験から得られた。Table 1 に示す 6 試験のすべてで、ベースライン時及び複数の来院時のレチファンリマブの投与前に各被験者から ADA 評価用検体を採取した。5 つの単剤療法試験では、レチファンリマブの曝露期間の中央値は 113 日（範囲：1～869 日）であり、ADA 検体を最長 869 日間採取した。併用療法試験（303 試験）では、レチファンリマブの曝露期間の中央値は 225.5 日（範囲：1～445 日）であり、ADA 検体を最長 407 日間採取した。

4.1.1. 抗薬物抗体の分析法

規制当局のガイドライン（EMA 2017、FDA 2019）に従って、ADA 及びレチファンリマブの血清中濃度測定法をバリデートした【モジュール 2.7.1、1 項】。ADA の測定は、スクリーニング測定、確認測定及び力価測定の 3 種類の測定から構成され、陽性対照としてウサギ抗レチファンリマブ抗体を使用したブリッジング ELISA 法により測定した。すべての臨床試験で酸解離ステップを採用することで、レチファンリマブの残存血清中濃度による ADA 検出への干渉を低減させ、すべての ADA 検体採取時点で観察された血清中レチファンリマブ濃度にて、ADA を高感度で検出することができた。ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中濃度の基準値（DTL）評価によると、ADA の分析中にレチファンリマブの C_{min} が偽陰性の結果につながる可能性は極めて低かった。ADA 陽性が確認された試料のヒト血清中におけるレチファンリマブに対する NAb の検出には、細胞を用いた NAb 分析法をバリデートして適用した。これらの分析法の詳細は【モジュール 2.7.1】に示す。

4.1.2. 薬物耐性レベルの評価

4.1.2.1. 抗薬物抗体測定法

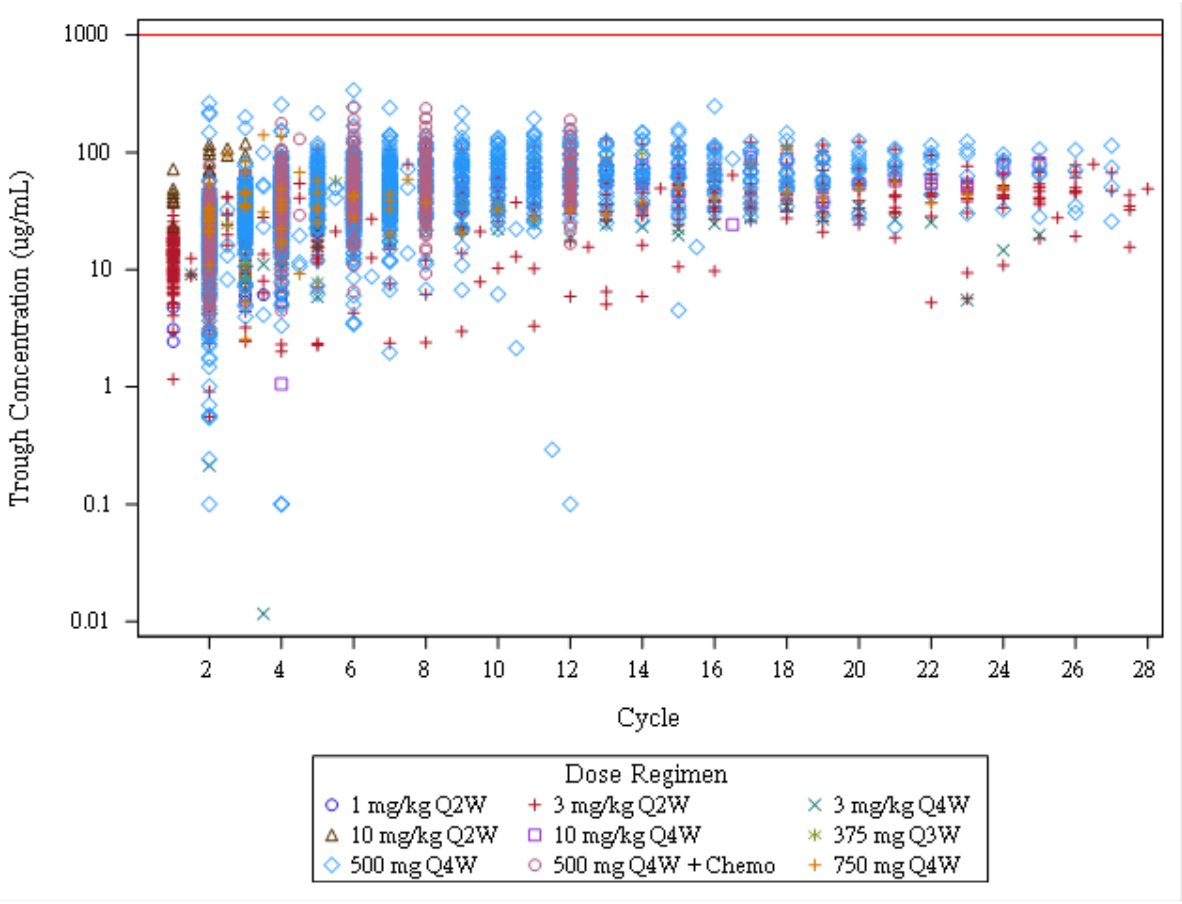
単剤療法試験で評価可能な被験者の最終投与後の薬物濃度を DTL と比較し、ADA の結果にかかわらず、最終投与後の濃度が DTL を下回った被験者の割合を Table 11 に示した。その結果、最終投与後にレチファンリマブ濃度が DTL を上回った被験者はいなかった。被験者の約 67.9%（607 例中 412 例）では、レチファンリマブの C_{min} が DTL を下回っていた。

治験実施計画書に従い、各来院日の投与前の複数時点で ADA 検体を採取した（Table 1）。個々の C_{min} 及び平均 C_{min}（来院日別及び投与群別）をそれぞれ Figure 31 及び Figure 32 に示すが、いずれの C_{min} も DTL をはるかに下回っていた。したがって、レチファンリマブの C_{min} が ADA 分析中に偽陰性の結果をもたらす可能性は極めて低いと考えられた。

Table 11：　単剤療法の最終投与後の検体におけるレチファンリマブ濃度と抗薬物抗体アッセイの DTL とを比較した被験者の概要

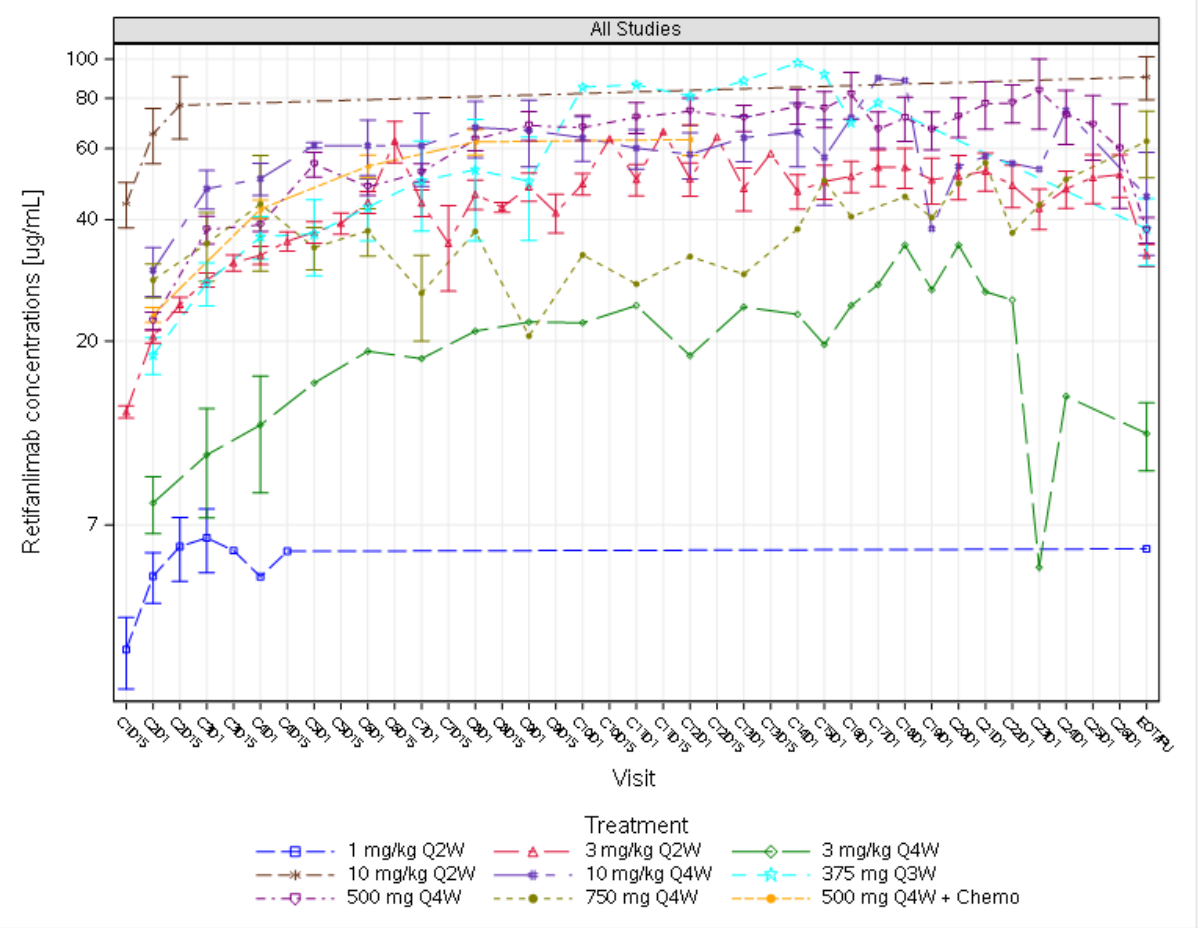
Retifanlimab Dose Regimen, N	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration ≥ DTL	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration Unknown	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration < DTL
1 mg/kg Q2W	0	0	3
3 mg/kg Q2W	0	2	135
3 mg/kg Q4W	0	0	9
10 mg/kg Q2W	0	0	8
10 mg/kg Q4W	0	0	6
375 mg Q3W	0	0	15
500 mg Q4W	0	193	221
750 mg Q4W	0	0	15
All regimens	0	195	412

Figure 31：　レチファンリマブのトラフ濃度（来院日別及び投与群別）と DTL との比較



注：赤線は、DTL（1000 µg/mL）を示す。

Figure 32：　血清中レチファンリマブの平均トラフ濃度（来院日別及び投与群別）



さらに、化学療法併用試験（303 試験）で評価可能な被験者の最終投与後のレチファンリマブ濃度を DTL と比較し、ADA の結果にかかわらず、最終投与後の濃度が DTL を下回った被験者の割合を Table 12 に示した。その結果、最終投与後にレチファンリマブ濃度が DTL を上回った被験者はいなかった。被験者の約 99.0%（294 例中 291 例）では、レチファンリマブの C_{min} が DTL を下回っていた。

Table 12：　303 試験の最終投与後の検体におけるレチファンリマブ濃度と抗薬物抗体アッセイの DTL とを比較した被験者の概要

Treatment, N	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration ≥ DTL	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration Unknown	Last Postdose Sample: Retifanlimab Concentration < DTL
Placebo + Chemotherapy	0	0	144
Retifanlimab + Chemotherapy	0	3	147
All treatments	0	3	291

4.1.2.2. 中和抗体測定法

ADA 測定用検体の各採取時点（投与前）における血清中レチファンリマブの平均 C_{min} を Figure 32 に示す。サイクル 6 の 1 日目までに、1 mg/kg Q2W 及び 3 mg/kg Q4W の単剤療法を除いて、いずれの投与群においても血清中レチファンリマブの平均 C_{min} は 40 µg/mL を上回っていた。

NAb アッセイで観察された DTL は、陽性対照である抗レチファンリマブ抗体 640 ng/mL 及び 1000 ng/mL で、それぞれレチファンリマブ 10 µg/mL 及び 40 µg/mL であった【モジュール 2.7.1、Appendix 6】。したがって、検体中の残存薬物が NAb の検出に干渉する可能性があり、ADA 陽性検体が、実際には中和反応が認められる可能性がある場合も、中和活性なしとして分類される可能性があることに注意する必要があった。しかし、これらの NAb 陰性検体の実際のレチファンリマブ濃度は、定量限界未満から 4.40 µg/mL の範囲であり、これは NAb 測定法のバリデーションで検討されたレチファンリマブ 40 µg/mL の DTL を下回っている。結果として、ADA 陽性検体中の薬物濃度による偽陰性の可能性は低いと考えられた。

4.1.3. 免疫原性解析の結果

4.1.3.1. 単剤療法における抗薬物抗体の結果

各単剤療法試験におけるデータカットオフ日の時点で、評価可能な被験者 642 例から採取した 4689 検体を対象に、ADA 評価を実施した（Table 13）。4689 検体のうち、25 検体（0.5%）が ADA 陽性であった。このうち 9 検体がベースライン時に陽性（0.2%）であり、16 検体がベースライン後に陽性（0.3%）であった。いずれも 3 mg/kg 群又は 500 mg 群で採取された検体だった。104 試験及び 202 試験では、投与開始後に陽性となった検体はなかった。

ADA 評価可能な被験者は、レチファンリマブを投与され、さらに投与開始後に ADA に関する結果が報告可能な検体が 1 検体以上得られた被験者と定義した。DTL に基づいて結論が出なかった被験者を除くと、陰性及び陽性の合計例数は 421 例（65.6%）であり、このうち 19 例が ADA 陽性であった（Table 14）。なお、ADA 陽性の 19 例はすべて外国人であった。ADA 陽性の 19 例中 8 例は、ベースライン時のみ ADA 陽性であり、治験薬投与後に発現した ADA は認められず、残りの 11 例は治療開始後に新たに ADA が検出された。このうち、10 例に認められた ADA は一過性であり、ほとんどの ADA の抗体価は概ね低かった（256 以下）。治験薬投与後に陽性となった 11 例のうち、1 例では ADA 陽性が 2 サイクルにわたって持続した。

治験薬投与後に陽性となった 11 例の内訳は、6 例が 101 試験、3 例が 201 試験、2 例が 203 試験の被験者であった。104 試験及び 202 試験では、治験薬投与後に陽性となった被験者はいなかった。ADA 陽性例のうち、NAb が検出されたのは 4 例（評価可能な被験者全体の 0.6%）のみであった。NAb 陽性となった 4 例のうち、2 例は 101 試験、2 例は 201 試験の被験者であり、500 mg を Q4W で投与されていた。

Table 13： 単剤療法試験における免疫原性評価結果の投与群別の要約（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験の併合解析）

ADA Status	All Treatments	Retifanlimab Dose Regimen							
		1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q4W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q4W	375 mg Q3W	500 mg Q4W	750 mg Q4W
Samples, N	4689	16	1489	54	31	56	103	2843	97
Missing, n (%)	4 (0.1%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.1%)	0
Negative, n (%)	4660 (99.4%)	16 (100%)	1484 (99.7%)	53 (98.1%)	31 (100%)	56 (100%)	103 (100%)	2820 (99.2%)	97 (100%)
Positive, n (%)	25 (0.5%)	0	5 (0.3%)	1 (1.9%)	0	0	0	19 (0.7%)	0
Baseline positive, n (%)	9 (0.2%)	0	3 (0.2%)	0	0	0	0	6 (0.2%)	0
Postbaseline positive, n (%)	16 (0.3%)	0	2 (0.1%)	1 (1.9%)	0	0	0	13 (0.5%)	0
Neutralizing ADA positive, n (%)	8 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	8 (0.3%)	0

Table 14： 単剤療法試験における被験者の免疫原性評価結果の投与群別の要約（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験の併合解析）

ADA Status	All Dose Regimens	Retifanlimab Dose Regimen							
		1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q4W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q4W	375 mg Q3W	500 mg Q4W	750 mg Q4W
Evaluable participants[a], N	642	3	144	10	8	6	15	441	15
Assessable participants[b], n (%)	607 (94.5%)	3 (100%)	137 (95.1%)	9 (90.0%)	8 (100%)	6 (100%)	15 (100%)	414 (93.9%)	15 (100%)
Inconclusive participants[c], n (%)	186 (29.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	184 (41.7%)	0
Negative participants[d], n (%)	402 (62.6%)	3 (100%)	130 (90.3%)	8 (80.0%)	8 (100%)	6 (100%)	15 (100%)	217 (49.2%)	15 (100%)
Positive participants[e], n (%)	19 (3.0%)	0	5 (3.5%)	1 (10.0%)	0	0	0	13 (2.9%)	0
Non-treatment-emergent positive participants[f], n (%)	8 (1.2%)	0	3 (2.1%)	0	0	0	0	5 (1.1%)	0
Treatment-emergent positive participants[g], n (%)	11 (1.7%)	0	2 (1.4%)	1 (10.0%)	0	0	0	8 (1.8%)	0
Persistent treatment-emergent positive participants[h], n (%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
Neutralizing ADA-positive participants[i], n (%)	4 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.9%)	0

[a] ADA 陰性又は ADA 陽性の被験者（ADA 測定来院の不履行を除く）。
[b] レチファンリマブを投与され、ADA に関する結果が報告可能な投与後の検体が 1 検体以上得られた被験者
[c] 投与前及び投与後の検体のすべてが陰性であり、最終投与後の検体のレチファンリマブ濃度が DTL を上回っているか、最終投与後の検体の濃度が適合していない被験者
[d] 投与前及び投与後の検体のすべてが陰性、かつ最終投与後の検体のレチファンリマブ濃度が DTL を下回っている被験者
[e] 抗レチファンリマブ抗体の確認アッセイにおいて、投与前又は投与後の 1 検体以上が陽性であった被験者
[f] 確認アッセイで投与前の検体が陽性及び投与後の検体が陰性か、確認アッセイで投与前及び投与後の検体が陽性で投与後の抗体価がベースラインの 2 倍未満である被験者
[g] 確認アッセイで投与前の検体が陰性及び投与後の 1 検体以上が陽性か、確認アッセイで投与前及び投与後の検体が陽性で抗体価がベースラインの 2 倍以上上昇か、投与前の ADA の記録がない被験者
[h] 治験薬投与後に発現した ADA につき、2 回以上陽性となった被験者
[i] 少なくとも 1 検体以上が NAb 陽性となった ADA 陽性の被験者

4.1.3.2. 併用療法における抗薬物抗体の結果

303 試験のデータカットオフ日の時点で、評価可能な被験者 305 例（プラセボ + 化学療法群 152 例、レチファンリマブ+ 化学療法群 153 例）から採取した 1269 検体を対象に、ADA 評価を実施した。1269 検体のうち、24 検体（1.9%）が ADA 陽性であった（Table 15）。このうち 7 検体（0.6%）がベースライン時に陽性であり、17 検体（1.3%）がベースライン後に陽性であった。陽性検体の多くがプラセボ群の検体であり、治験薬群ではベースライン後に陽性となった検体はなかった。

ADA 評価可能な被験者は、レチファンリマブ又はプラセボを投与され、さらに投与開始後に ADA に関する結果が報告可能な検体が 1 検体以上得られた被験者と定義した。DTL に基づいて結論が出なかった被験者を除くと、陰性及び陽性の合計例数は 291 例（95.4%）であり、このうち 8 例が ADA 陽性であった（Table 16）。ADA 陽性の 8 例中 3 例は、ベースライン時のみ ADA 陽性であり、治験薬投与後に発現した ADA は認められず、残りの 5 例では、治験薬投与後に発現した ADA が認められた。治験薬投与後に陽性となった 5 例はいずれも、ADA 陽性が持続した。

治験薬投与後に陽性となった 8 例はいずれも、プラセボ群の被験者であった。レチファンリマブ群の評価可能な被験者 150 例では、ADA 陽性は認められなかった。ADA 陽性検体はいずれも NAb 陰性であった。

Table 15： 303 試験における被験者の免疫原性に関する結果の要約

ADA Status	All Treatments	Treatment	
		Placebo + Chemotherapy	Retifanlimab + Chemotherapy
Samples, N	1269	620	649
Negative, n (%)	1245 (98.1%)	597 (96.3%)	648 (99.8%)
Positive, n (%)	24 (1.9%)	23 (3.7%)	1 (0.2%)
Baseline positive, n (%)	7 (0.6%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)
Postbaseline positive, n (%)	17 (1.3%)	17 (2.7%)	0
Neutralizing ADA positive, n (%)	0	0	0

Table 16： 併用療法試験における被験者の免疫原性に関する結果の投与群別の要約（303 試験）

ADA Status	All Treatments	Treatment	
		Placebo + Chemotherapy	Retifanlimab + Chemotherapy
Evaluable participants[a], N	305	152	153
Assessable participants[b], n (%)	294 (96.4%)	144 (94.7%)	150 (98.0%)
Inconclusive participants[c], n (%)	3 (1.0%)	0	3 (2.0%)
Negative participants[d], n (%)	283 (92.8%)	136 (89.5%)	147 (96.1%)
Positive participants[e], n (%)	8 (2.6%)	8 (5.3%)	0
Non-treatment-emergent positive participants[f], n (%)	3 (1.0%)	3 (2.0%)	0
Treatment-emergent positive participants[g], n (%)	5 (1.6%)	5 (3.3%)	0
Persistent treatment-emergent positive participants[h], n (%)	5 (1.6%)	5 (3.3%)	0
Neutralizing ADA-positive participants[i], n (%)	0	0	0

[a] ADA 陰性又は ADA 陽性の被験者（ADA 測定来院の不履行を除く）
[b] レチファンリマブ又は化学療法で治療を受け、ADA に関する結果が報告可能な投与後の検体が 1 検体以上得られた被験者
[c] 投与前及び投与後の検体のすべてが陰性であり、最終投与後の検体のレチファンリマブ濃度が DTL を上回っているか、最終投与後の検体の濃度が適合していない被験者
[d] 投与前及び投与後の検体のすべてが陰性、かつ最終投与後の検体のレチファンリマブ濃度が DTL を下回っている被験者
[e] 抗レチファンリマブ抗体の確認アッセイにおいて、投与前又は投与後の 1 検体以上が陽性であった被験者
[f] 確認アッセイで投与前の検体が陽性及び投与後の検体が陰性か、確認アッセイで投与前及び投与後の検体が陽性で投与後の抗体価がベースラインの 2 倍未満である被験者
[g] 確認アッセイで投与前の検体が陰性及び投与後の 1 検体以上が陽性か、確認アッセイで投与前及び投与後の検体が陽性で抗体価がベースラインの 2 倍以上上昇か、投与前の ADA の記録がない被験者
[h] 治験薬投与後に発現した ADA につき、2 回以上陽性となった被験者
[i] 少なくとも 1 検体以上が NAb 陽性となった ADA 陽性の被験者

4.1.3.3. 単剤療法における中和抗体の結果

各試験のデータカットオフ日時点で、被験者 20 例から採取した 25 検体（判定不能な被験者 1 例の 1 検体を含む）が ADA 陽性と判定され、そのうち 20 検体で NAb を評価した。一部の試験は進行中であるため、残りの ADA 陽性 5 検体における NAb の有無は今後分析する予定である。検体レベルでは 20 検体中 8 検体（40%）が NAb 陽性検体として検出され、被験者レベルでは 4 例が NAb 陽性であった（Table 17）。NAb 陽性の被験者数が少なかったため、レチファンリマブの PK、有効性及び安全性に与える NAb の影響の有無については統計学的な評価を実施しなかった。

Table 17： 101 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験におけるヒト血清検体中の抗レチファンリマブ中和抗体の要約

Neutralized ADA Status	Study				
	All Studies	101	201	202	203
Positive ADA samples, N	25	9	10	3	3
Positive ADA samples tested for NAb, N	20	7	10	2	1
Negative, n (%)	12 (60%)	5 (55.6%)	4 (40.0%)	2 (100%)	1 (100%)
Positive, n (%)	8 (40%)	2 (22.2%)	6 (60.0%)	0	0
Positive ADA participants, N	19[a]	9	5	2	3
Positive ADA participants tested for NAb, N	15	7	5	2	1
Negative, n (%)	11 (73.3%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	2 (100%)	1 (100%)
Positive, n (%)	4 (26.7%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	0	0

注：検査した検体又は被験者を合計して、割合を算出した。
[a] 1 例は判定不能例であったため除外した。

4.1.3.4. 併用療法における中和抗体の結果

303 試験のデータカットオフ日の時点で ADA 陽性であった 8 例から得られた 24 検体について NAb の分析を実施した結果、全ての検体で NAb 陰性であった（Table 18）。したがって、レチファンリマブの PK、有効性及び安全性に与える NAb の影響の有無についての統計学的評価は実施しなかった。

Table 18： ヒト血清検体における抗レチファンリマブ中和抗体の要約（303 試験）

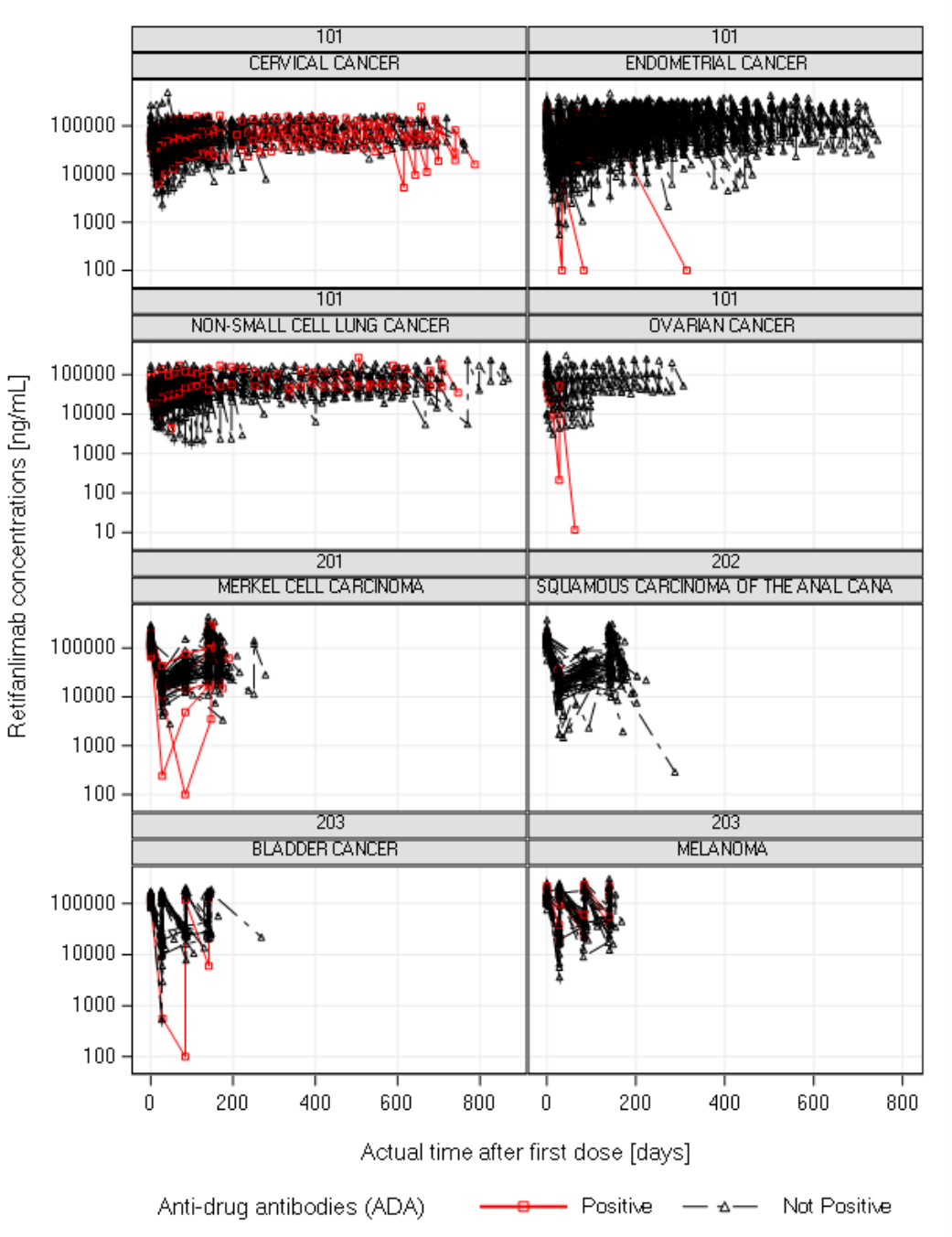
Neutralized ADA Status	All Treatments	Treatment	
		Placebo + Chemotherapy	Retifanlimab + Chemotherapy
Positive ADA samples, N	24	23	1
Positive ADA samples tested for NAb, N	24	23	1
Negative, n (%)	24 (100%)	23 (100%)	1 (100%)
Positive, n (%)	0	0	0
Positive ADA participants, N	8	8	0[a]
Positive ADA participants tested for NAb, N	8	8	0
Negative, n (%)	8 (100%)	8 (100%)	0
Positive, n (%)	0	0	0

注：検査した検体又は被験者を合計して、割合を算出した。
[a] 追加された 1 例は評価不能であった。

4.1.4. レチファンリマブの薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

ADA がレチファンリマブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、単剤療法における ADA 陽性被験者の個々のレチファンリマブ濃度推移を同じ癌種及び同一試験若しくは同一投与群の ADA 陰性被験者の濃度推移と比較して Figure 33 に示した。治験薬投与後に陽性となった被験者及び治験薬投与後以外の時点で陽性の被験者を含む ADA 陽性被験者の濃度推移は、概ね ADA 陰性被験者の濃度推移の範囲内に含まれた。したがって、ADA 陽性被験者における PK プロファイルの視覚的な検討から ADA 陽性被験者 ADA 反応による曝露量の低下は認められず、ADA の有無別でレチファンリマブ の PK に明らかな違いは認められなかった。

Figure 33： 抗薬物抗体陽性被験者と抗薬物抗体陰性被験者における試験別及び癌の種類別の個々の血清中レチファンリマブ濃度値の関係

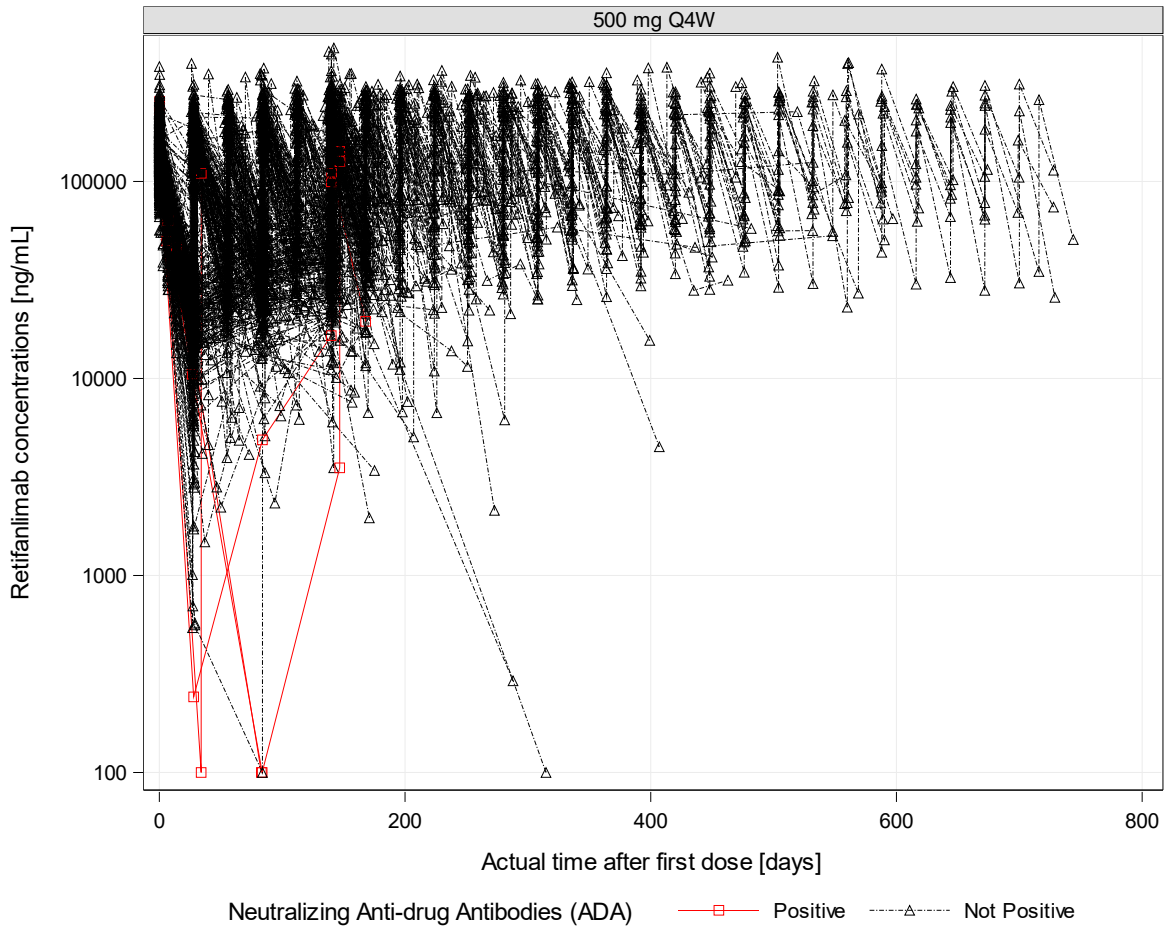


Note: Figure shows all positive participants, including treatment and non–treatment-emergent positive participants

また、単剤療法の 500 mg Q4W 投与群における NAb 陽性被験者のレチファンリマブ血清中濃度推移を NAb 陰性被験者と比較した結果を Figure 34 に示す。NAb 陽性被験者の濃度推移は、概ね NAb 陰性被験者のプロファイルの範囲内であった。ADA／NAb 陽性例は少ないため比較には限界があるが、ADA の有無に関する観察結果と同様に、NAb の有無はレチファンリマブの PK に影響しないと考えられた。

なお、303 試験のレチファンリマブ投与群では、ADA 陽性及び NAb 陽性と判定された被験者はいなかったため、ADA 若しくは NAb がレチファンリマブの PK に及ぼす影響は評価していない。

Figure 34：　中和抗体陽性被験者と陰性被験者における個々の血清中レチファンリマブ濃度値の関係



4.1.5.　抗薬物抗体及び中和抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響の評価

SCAC 患者を対象とした 202 及び 303 試験のレチファンリマブ投与群では、治験薬投与後に ADA 陽性／NAb 陽性となった被験者はいないため、ADA／NAb の状態と有効性及び安全性との関係を評価できなかった。

4.1.6.　免疫原性解析の結論

結論として、レチファンリマブについて臨床的に意味のある免疫原性は認められなかった。

5. 結論

癌患者を対象とした臨床試験 6 試験において、レチファンリマブの臨床薬理のほか、レチファンリマブの PK に影響を及ぼす様々な内因性及び外因性要因について検討した。全体として、レチファンリマブの臨床薬理プロファイルは、SCAC 成人患者に 500 mg を Q4W で 30 分かけて IV 投与するという申請予定の投与レジメンを裏付けている。主な所見は以下のとおりである。

- 複数の癌腫の被験者計 788 例からレチファンリマブの PK データを取得し、これには 150 例の化学療法を併用した SCAC 患者及び 94 例の単剤療法を受けた SCAC 患者が含まれた。レチファンリマブの PK パラメータに癌腫による大きな違いはなく、レチファンリマブの PK プロファイルは単剤療法と化学療法との併用療法との間で同様であった。
- レチファンリマブの PK は、1 mg/kg～10 mg/kg の用量範囲（375 mg、500 mg 及び 750 mg の固定用量を含む）で線形であった。
- レチファンリマブ 500 mg を Q4W で投与したとき、定常状態におけるレチファンリマブ濃度の幾何平均値（CV%）は、C_{min} 43.1 mg/L（54.0%）から C_{max} 197 mg/L（25.4%）の範囲であった。
- レチファンリマブ 500 mg を Q4W で投与した場合 には、308 日（約 10 ヵ月）までに定常状態に到達し、サイクル 6（約 6 ヵ月）時点における Q4W 投与による蓄積係数は、時間依存性の CL を考慮した場合は 1.6 であり、時間依存性の CL を考慮しない場合は 1.3 であった。
- レチファンリマブの V_{ss} の幾何平均値（CV%）は 6.00 L（19.8%）であった。
- 初回投与後のレチファンリマブの CL の幾何平均値（CV%）は 0.301 L/日（38.3%）で、経時的に 22.9%低下して定常状態の CL は 0.232 L/日（35.7%）であった。定常状態での $t_{1/2}$（CV%）は 19.2 日（30.2%）であった。
- 母集団 PK 解析から、次の因子はレチファンリマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された：年齢、性別、体重、人種、民族、癌腫（EC、MCC、SCAC、NSCLC 及びその他）、AST、ALP、eGFR、総ビリルビン、アルブミン、ECOG PS、腫瘍サイズ、HIV 感染の有無、副腎皮質ステロイド併用の有無、化学療法併用の有無、点滴時間、並びに腎及び肝機能。
- 日本人を対象とした 104 試験と外国人を対象とした第 1 相試験である 101 試験から得られたレチファンリマブ 500 mg を IV 投与した時の PK パラメータは、日本人と外国人の間で曝露量に大きな差は認められなかった。6 試験のデータを統合して解析した母集団 PK 解析の結果、日本人被験者のレチファンリマブの CL は、外国人と比較して低いことが示されたが、これは日本人被験者の体重が外国人と比較して低いことによると考えられ、体重により補正した CL は 2 つの集団間で類似していた。
- 母集団 PK モデルから推定した曝露量は、腎機能が正常な被験者と軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者との間、並びに肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者との間で同程度であった。
- レチファンリマブが薬物間相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低いと考えられる。
- SCAC 患者において単剤療法におけるレチファンリマブの曝露量と有効性との間に有意な相関は認められなかった。一方、化学療法と併用して SCAC 患者にレチファンリマブを投与した時のレチファンリマブの曝露量と有効性との関連性を評価した

結果、C_{min1} と DCR、PFS 及び OS との間にはそれぞれ統計学的に有意な相関関係が認められた。

- 単剤療法及び併用療法で得られた安全性データを用いて各種安全性指標とレチファンリマブの曝露量との関連性を評価した結果、曝露量の上昇に伴い AE の発現割合が顕著に増加する傾向は認められず、AE の発現とレチファンリマブの曝露量との相関は臨床的に重要ではないと考えられた。
- 単剤療法において、レチファンリマブ投与後の ADA 陽性の割合は 1.7%と全体的に低く（ADA 評価可能例の計 642 例中 11 例）、レチファンリマブの ADA の存在はレチファンリマブの PK、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。
- 併用療法において、レチファンリマブを投与された評価可能な 150 例では、ADA/NAb 陽性は認められなかった。
- レチファンリマブの臨床開発過程で検討した最高用量までは、QT/QTc への大きな影響（20 msec 超）はなく、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。
- 要約すると、レチファンリマブの母集団 PK 解析、安全性及び有効性に関する E-R 解析並びに免疫原性評価から得られた結果により、SCAC 成人患者に対して 500 mg（Q4W）を 30 分かけて IV 投与するレジメン（単剤療法又はカルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法）が支持された。

6. 参考文献

Bai S, Jorga K, Xin Y, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2012;51:119-35.

Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. Clin Pharmacokinet 2019;58:835-857.

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev 1 Corr 2. 2012.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017.

Feun LG, Li YY, Wu C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2019;125:3603-14.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry. 2023.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

Freshwater T, Kondic A, Ahamadi A, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer 2017;5:43.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs−Questions and Answers (R3). 2015.

Matsuo N, Azuma K, Hattori S, et al. Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti‐PD‐1 inhibitor. Int J Cancer 2019;144:1170-9.

Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. J Clin Pharmacol 2017;57(suppl 10):S26-S42.

Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J Clin Pharmacol 2009;49:1012-24.

目次

略号一覧 5
1. 背景及び概観 7
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1. 303 試験 9
2.1.1. 試験デザイン及び方法 9
2.1.2. 結果 10
2.1.3. 結論 11
2.2. 202 試験 11
2.2.1. 試験デザイン及び方法 11
2.2.2. 結果 12
2.2.3. 結論 13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1. 試験対象集団 13
3.1.1. 303 試験：治験薬投与期 13
3.1.1.1. 被験者の内訳 13
3.1.1.2. 人口統計学的特性 17
3.1.1.3. ベースラインの特性 18
3.1.2. 303 試験のクロスオーバー期及び 202 試験 21
3.1.2.1. 303 試験のクロスオーバー期 21
3.1.2.2. 202 試験 21
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 24
3.2.1. 303 試験：治験薬投与期 24
3.2.1.1. 無増悪生存期間（PFS） 24
3.2.1.2. 全生存期間（OS）－中間解析 26
3.2.1.3. 全奏効率（ORR） 31
3.2.1.4. 奏効期間（DOR） 32
3.2.1.5. 病勢コントロール率（DCR） 34
3.2.2. 202 試験：単剤療法 34
3.2.2.1. 全奏効率（ORR） 34
3.2.2.2. 奏効期間（DOR） 35
3.2.2.3. 無増悪生存期間（PFS） 37
3.2.2.4. 病勢コントロール率（DCR） 38
3.2.2.5. 全生存期間（OS） 39
3.2.2.6. 腫瘍径の縮小 39

3.3. 部分集団における有効性....40
3.3.1. 303 試験....40
3.3.1.1. 無増悪生存期間（PFS）....40
3.3.1.2. 全生存期間（OS）－中間解析....46
3.3.1.3. PD-L1 発現状況別の有効性解析....52
3.3.2. 303 試験の日本人被験者....54
3.3.2.1. 無増悪生存期間（PFS）....54
3.3.2.2. 全生存期間（OS）－中間解析....60
3.3.2.3. 全奏効率（ORR）....63
3.3.2.4. 奏効期間（DOR）....63
3.3.3. 202 試験....64
3.3.3.1. 全奏効率（ORR）....64
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....66
5. 効果の持続、耐薬性....66
5.1. 303 試験：治験薬投与期....66
5.2. 202 試験：単剤療法....67
6. 参考文献....67

表一覧

Table 1: 有効性評価に用いた臨床試験....8
Table 2: 303 試験：被験者の内訳（FAS）....15
Table 3: 303 試験：被験者の内訳（FAS の日本人集団）....16
Table 4: 303 試験：人口統計学的特性（FAS）....17
Table 5: 303 試験：人口統計学的特性（FAS の日本人集団）....18
Table 6: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS）....19
Table 7: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS の日本人集団）....20
Table 8: 303 試験：クロスオーバー期の被験者の内訳（クロスオーバー期解析対象集団）..21
Table 9: 202 試験：被験者の内訳（FAS）....22
Table 10: 202 試験：人口統計学的特性（FAS）....23
Table 11: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS）....24
Table 12: 303 試験：BICR 判定による PFS の感度分析（FAS）....26
Table 13: 303 試験：OS（FAS）－中間解析....27
Table 14: 303 試験：クロスオーバーの影響を補正した OS－中間解析（FAS）....29
Table 15: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（FAS）....32
Table 16: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR（FAS）....33

Table 17: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果（FAS）.....35
Table 18: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DOR（FAS）.....36
Table 19: 303 試験：PD-L1 の発現状況（FAS）.....52
Table 20: 303 試験：BICR 判定による PD-L1 発現状況別の PFS 及び OS の要約（FAS）.....53
Table 21: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団）.....55
Table 22: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）.....57
Table 23: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）.....58
Table 24: 303 試験：OS（FAS の日本人集団）－中間解析.....60
Table 25: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（FAS の日本人集団）.....63
Table 26: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR（FAS の日本人集団）.....64

図一覧

Figure 1: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....25
Figure 2: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）－中間解析.....28
Figure 3: 303 試験：RPSFT 法を用いてクロスオーバーの影響を補正した OS のカプランマイヤー曲線－中間解析（FAS）.....30
Figure 4: 303 試験：IPCW 法を用いてクロスオーバーの影響を補正した OS のカプランマイヤー曲線－中間解析（FAS）.....31
Figure 5: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR のカプランマイヤー曲線（FAS）.....34
Figure 6: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DOR のカプランマイヤー曲線（FAS）.....37
Figure 7: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....38
Figure 8: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線：腫瘍縮小効果の状況別（FAS）.....38
Figure 9: 202 試験：OS のカプランマイヤー曲線：腫瘍縮小効果の状況別（FAS）.....39
Figure 10: 202 試験：ICR 判定に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（FAS）.....40
Figure 11: 303 試験：部分集団別の BICR 判定による PFS（FAS）.....41
Figure 12: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）.....42
Figure 13: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）.....43

Figure 14: 303 試験：HPV 陽性集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）44
Figure 15: 303 試験：HIV 陽性集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）45
Figure 16: 303 試験：局所再発ありの集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....46
Figure 17: 303 試験：部分集団別の OS（FAS）－中間解析.....47
Figure 18: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）－中間解析.....48
Figure 19: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）－中間解析.....49
Figure 20: 303 試験：HPV 陽性集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....50
Figure 21: 303 試験：HIV 陽性集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....51
Figure 22: 303 試験：局所再発ありの集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....52
Figure 23: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）.....56
Figure 24: 303 試験：部分集団別の BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団）.....59
Figure 25: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）－中間解析.....61
Figure 26: 303 試験：部分集団別の OS（FAS の日本人集団）－中間解析.....62
Figure 27: 202 試験：部分集団別の RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR（FAS）.....65

略号一覧

略号	定義	
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集システム
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
ICR	independent central review	独立中央判定機関
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting	–
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
IRT	interactive response technology	Interactive Response Technology
IV	intravenous(ly)	静脈内
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSS	microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
NC	not calculated	–
NE	not estimable	推定不能
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression disease	進行
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L1	programmed cell death ligand protein 1	プログラム細胞死リガンド 1

略号	定義	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
ROW	rest of world	世界のその他の地域
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time	–
SCAC	squamous cell carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SD	stable disease	安定
SOC	standard of care	標準治療
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 背景及び概観

レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）はヒトプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 とそのリガンド［プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド 2］との相互作用を阻害する作用機序を有しており、現在、進行固形癌の治療薬として臨床開発中である。本薬は、転移性又は局所再発の進行性メルケル細胞癌（MCC）の成人患者に対する治療薬として、米国及び EU で承認されている。

本申請は、肛門管扁平上皮癌（SCAC）治療での本薬の使用を支持するものである。臨床開発プログラムは以下の 2 つの試験で構成されている。

- INCMGA 0012-303 試験（NCT04472429、EudraCT 2020-000826-24、EU CT: 2024-512331-72-00、jRCT2031200380）、切除不能な局所再発又は転移性 SCAC の成人患者に対する一次治療として、本薬とカルボプラチン＋パクリタキセルとの併用を検討する試験（実施中）
- INCMGA 0012-202 試験（NCT03597295、EudraCT 2018-002070-51）、プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した又はプラチナ製剤に不耐の局所進行性又は転移性 SCAC の成人患者を対象とした本薬の単剤療法試験（完了）

本概要は、切除不能な局所再発又は転移性 SCAC の成人患者に対する本薬の有効性を包括的にまとめたものである。

2. 個々の試験結果の要約

切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対する本薬の有効性は、日本を含む国際共同第 3 相試験［INCMGA 0012-303 試験（以下、303 試験）］及び海外第 2 相試験［INCMGA 0012-202 試験（以下、202 試験）］の結果に基づき評価した。

303 試験では、SCAC に対するカルボプラチン＋パクリタキセルと本薬の併用療法（本薬＋化学療法群）及びカルボプラチン＋パクリタキセルとプラセボとの併用療法（プラセボ＋化学療法群）の抗腫瘍効果データが得られた。詳細な結果は、303 試験の治験総括報告書（CSR）（データカットオフ日：2024 年 4 月 15 日）に記載されている。患者の登録は完了し、試験は継続中である。データカットオフ時点で、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群の無増悪生存期間（PFS）の追跡期間の中央値は、それぞれ 7.57 ヵ月及び 7.13 ヵ月であり、全生存期間（OS）の追跡期間の中央値は、それぞれ 14.77 ヵ月及び 12.86 ヵ月であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.2.1】。

202 試験では、プラチナ製剤を用いた化学療法中又は化学療法後に進行がみられた、局所進行性又は転移性の SCAC 患者に対する本薬単剤療法の抗腫瘍効果データが得られた。詳細な結果は、202 試験 CSR（データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日）及び CSR の補遺 4 報に記載されている。2020 年 6 月 8 日の時点で、全ての被験者は登録時から少なくとも 6 ヵ月経過しているか、それ以前に試験を中止した。追加の奏効期間（DOR）の解析は、全ての奏効例での初回奏効時からの追跡期間が 6 ヵ月以上となる、20■年■月■日時点の評価可能な抗腫瘍効果データを用いて実施された【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 1】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 2】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 3】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 4】。

有効性の評価に用いた臨床試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1:　有効性評価に用いた臨床試験

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 有効性評価対象例数	用法・用量 投与期間	主な有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類（データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
評価	国際共同（日本を含む）	INCMGA 0012-303 第 3 相	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化（任意のクロスオーバーを含む） 全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性 SCAC を有する 18 歳以上の男性及び女性患者	308 例 うち日本人：16 例／308 例（本薬＋化学療法群：154 例、プラセボ＋化学療法群：154 例） うち日本人：16 例（本薬＋化学療法群：8 例、プラセボ＋化学療法群：8 例）	本薬 500 mg Q4W 又はプラセボ Q4W（30 分かけて IV 投与） + 化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル [a]） 化学療法との併用は最大 6 サイクル（24 週間） 最長 1 年	PFS、OS、ORR、DOR 及び DCR	実施中 中間報告書（2024 年 4 月 15 日）	【モジュール 5.3.5.1】
参考	海外	INCMGA 0012-202 第 2 相	非盲検、単群、多施設共同 プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した局所進行性又は転移性 SCAC を有する 18 歳以上の男性及び女性患者	94 例／94 例	本薬 500 mg Q4W（60 分かけて IV 投与） 最長 2 年	ORR、DOR、DCR、PFS 及び OS	完了 完全な報告書（Addendum 4 の最後の被験者の最終来院日：2021 年 11 月 10 日）	【モジュール 5.3.5.2】

[a] 1 サイクル 28 日とし、カルボプラチンは各サイクルの投与 1 日目に AUC 5 mg/mL/min（750 mg を超えない）を IV 投与、パクリタキセルは各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2 を IV 投与。

2.1. 303 試験

2.1.1. 試験デザイン及び方法

本試験は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象としてカルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同（日本を含む）、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験であり、本概要作成時点で実施中である。組織学的検査又は細胞診で切除不能な局所再発又は転移性の SCAC が確認され、全身療法歴（放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法又は試験登録の 6 ヵ月以上前に完了しているネオアジュバント又はアジュバント療法を除く治療）がなく、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1（Eisenhauer et al 2009）に基づき測定可能病変があると判断され、米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者を適格とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者は、表面抗原分類（CD）4 陽性リンパ球数が 200/μL 以上、血液中の HIV 量が検出不能、高活性抗レトロウイルス療法を受けている場合に適格とした。

本試験は 4 つの期（スクリーニング、治験薬投与、クロスオーバー及び追跡調査）で構成された。目標症例数 300 のところ、308 例の患者の登録を完了した。被験者を本薬投与群又はプラセボ投与群に 1：1 の割合でランダム化し、試験は二重盲検下で実施した。PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）、地域［オーストラリア／EU／北米／英国、世界のその他の地域（ROW）］及び疾患の進行度（局所再発、転移性）により被験者を層別化し、ランダム化した。本試験では、ROW は日本のみであった。被験者には最大 6 回の併用サイクル（24 週間）でカルボプラチン［投与 1 日目に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5 mg/mL/min］及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）を 4 週間ごとに静脈内（IV）投与すると同時に、本薬又はプラセボを投与し、併用サイクル終了後は本薬又はプラセボの単剤療法を最大 7 サイクル（28 週間）投与した（以下、治験薬投与期）。本薬 500 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回（Q4W）疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り最大 13 サイクル（1 年間）投与した。本薬又はプラセボは各 28 日間サイクルの投与 1 日目に予定している化学療法の前に 30 分かけて IV 投与した。プラセボと化学療法を併用した被験者は、盲検独立中央判定（BICR）により進行（PD）が確認された場合、クロスオーバー期に本薬の単剤療法を受ける機会が与えられた（以下、クロスオーバー期）。本試験の盲検期に実薬の投与を受けた被験者は、クロスオーバーは行わなかった。治験薬投与期において割り付けられた全ての治験薬投与を完了又は中止した場合、被験者は適宜クロスオーバー又は追跡調査期に移行し、2 回目の PD まで疾患評価を継続した。2 回目の PD が確認された場合、被験者は安全性及び／又は生存について追跡された。生存評価は、死亡、同意の撤回又は試験終了（いずれか早い時点）まで実施した。

疾患状態の客観的評価は、RECIST v1.1 に基づき治験責任（分担）医師及び BICR が行った。画像評価及び効果判定は投与 56 週目の評価までは 8 週間に 1 回、その後適宜クロスオーバー期中又は追跡調査期中は 2 回目の PD、同意の撤回、死亡又は治験依頼者から実施医療機関への通知までのいずれか早い方の時点まで実施した。BICR による PD の確認は、本試験の主要評価項目及びクロスオーバー期に対する適格性を決定するために必要であり、各実施医療機関の治験責任（分担）医師による放射線画像上の PD 所見に従って迅速に行われた。

本試験の主要評価項目は PFS とし、ランダム化日から RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。重要な副次評価項目は OS とし、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。有効性の主要解析及び重要な副次解析では、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の間で PFS の中央値及び OS の中央値をそれぞれ比較した。有効性のその他の副次評価項目には、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による奏効率（ORR）、DOR 及び病勢コントロール率（DCR）を含めた。ORR は、治験薬の初回投与後、初めて PD と判定されるか抗がん剤を用いた次治療を受ける

前に、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義した。DCR は、最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）と判定された被験者の割合と定義した。DOR は、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日までのいずれか早い期間と定義した。

PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定し、その 95%信頼区間（CI）と共に提示した。P 値は、片側有意水準 2.5%で、ランダム化時の層別因子（地域、PD-L1 の発現状況、疾患の進行度）に基づいて算出した（3.2.1 項）。ハザード比（HR）及び 95% CI は、ログランク検定の場合と同じ層別因子及びイベント発生時間のタイデータを処理するための Efron 法を用いた層別 Cox 回帰（Efron 1977）に基づいて推定した。OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定し、その 95% CI と共に提示した。OS の解析は、ゲートキーピング法に従い、PFS の仮説が棄却された場合に OS の仮説検定が行われた。OS の中間解析は、盲検化が解除された PFS の主要解析時に行った。OS の最終解析は、少なくとも 165 例が死亡した時点で実施することとした。片側有意水準 2.5%で層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて 2 つの治療群間の ORR を比較し、名目上の片側 p 値を提示した。

全ての評価項目の定義及び解析は統計解析計画書【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Appendix 16.1.9】、試験デザインに関する詳細は治験実施計画書に示す【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Appendix 16.1.1】。

2.1.2. 結果

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）で、308 例が組み入れられ（男性 86 例及び女性 222 例、年齢の中央値 62.0 歳）、本薬＋化学療法群（154 例）又はプラセボ＋化学療法群（154 例）にランダム化された。PFS の主要解析及び重要な副次評価項目である OS の中間解析を実施した。

有効性の主要解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）に採用された 308 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 306 例が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与期中の治験薬の曝露量に投与群間で有意な差は認められなかった。本薬＋化学療法群では本薬が 9.0 回（中央値、範囲：1～13 回）IV 投与され、プラセボ＋化学療法群ではプラセボが 8.0 回（中央値、範囲：1～13 回）IV 投与された。データカットオフ時点で、308 例中 16 例（5.2%）が治験薬の投与を継続中であった［本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群の各 8/154 例（5.2%）］。223/308 例（72.4%）が治験薬の投与を中止した［本薬＋化学療法群 102/154 例（66.2%）、プラセボ＋化学療法群 121/154 例（78.6%）］。治験薬の投与中止で最も多かった理由は、PD［171/308 例（55.5%）、本薬＋化学療法群 70/154 例（45.5%）、プラセボ＋化学療法群 101/154 例（65.6%）］であった。プラセボ＋化学療法群の 69/154 例（44.8%）が PD と判定され、クロスオーバー期に移行した。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性の詳細は、それぞれ 3.1.1.2 項及び 3.1.1.3 項に記載した。

本試験は主要目的を達成した。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。

中間解析の結果、クロスオーバー期に移行したプラセボ＋化学療法群の被験者が多かったにもかかわらず、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べ臨床的に意味のある OS の中央値の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月［95% CI：24.2～推定不能（NE）］及びプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。

事前に計画された、内因性及び外因性要因に基づく PFS 及び OS の探索的な部分集団解析では、事前に定義された部分集団の中で比較に十分な被験者数を有する部分集団の全てで、プラセボ＋化学療法群と比べて本薬＋化学療法群での PFS 及び OS の延長が一貫して認められた。

その他の副次評価項目のうち、ORR はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.0129（名目上の p 値）］。ORR は、本薬＋化学療法群で 55.8%（95% CI：47.6%～63.8%）及びプラセボ＋化学療法群で 44.2%（95% CI：36.2%～52.4%）であった。カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群 7.2 ヵ月（95% CI：5.6～9.3）と比較して、本薬＋化学療法群 14.0 ヵ月（95% CI：8.6～22.2）の方が長かった。DCR の改善が、プラセボ＋化学療法群 79.9%（95% CI：72.7%～85.9%）と比較して、本薬＋化学療法群 87.0%（95% CI：80.7%～91.9%）でも同様に認められた。

PFS の主要解析の結果は、治験責任（分担）医師判定による解析及び感度分析の結果と一致していた。

治験薬投与期中の併用療法に関する詳細な有効性データは 3.2.1 項に記載した。

安全性の結果は、本薬＋化学療法の併用療法が、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対して忍容可能で、PD-1/PD-L1 阻害剤と一貫する許容可能な安全性プロファイルを有していることを示している【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、10 項】。

2.1.3. 結論

海外の標準治療（SOC）であるカルボプラチン＋パクリタキセルに本薬を追加した治療法は、進行性 SCAC 患者に対して臨床的ベネフィットをもたらした。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められ、重要な副次評価項目である OS 及びその他の副次評価項目でも改善が認められた。

本薬＋化学療法の忍容性は、被験者集団全体及び事前に定義された全ての部分集団で許容可能であり、管理可能な安全性プロファイルを示した。また、安全性の結果はクロスオーバー期での本薬単剤療法の安全性と同様に、PD-1/PD-L1 阻害薬で過去に報告されたデータと一致していた。

本薬と SOC を併用した場合のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本薬は切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

2.2. 202 試験

2.2.1. 試験デザイン及び方法

本試験は、プラチナ製剤を用いた化学療法中若しくは化学療法後に進行がみられた又はプラチナ製剤に不適若しくは不耐であった、局所進行性又は転移性の SCAC 患者を対象に本薬を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2 相試験である。プラチナ製剤に不適な患者は少なくとも 1 ラインの全身療法を受けたことがあり、プラチナ製剤を用いた化学放射線療法を受けていた患者は治療終了から 6 ヵ月未満に再発した場合に適格となった。転移性疾患に対する全身療法の前治療は 2 ラインまで許容された。RECIST v1.1 に従い測定可能病変があると判断された患者及び ECOG PS が 0 又は 1 の患者が適格とされた。HIV 陽性の患者は、CD4 陽性リンパ球数が 300/μL 以上、血液中の HIV 量が検出不能及び抗レトロウイルス療法を受けている場合に適格とされた。本試験は完了した。

全ての被験者は本薬 500 mg を 60 分かけて Q4W で IV 投与を受けた。本薬の投与は、臨床的な疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が認められるまで最長 2 年間継続することとした。毒性管理のための本薬の休薬及び投与延

期は認められた。本薬を 6 ヵ月以上投与され、CR が確定した被験者は、メディカルモニターと協議の上、2 サイクルを追加した後に本薬の投与を中止できることとした。治験責任（分担）医師は独立中央判定機関（ICR）による腫瘍縮小効果の判定について盲検化され、従来の RECIST による PD 後も投与を継続するかどうかの決定を含め、RECIST v1.1 又は免疫療法の固形がんの治療効果判定規準のいずれかに従って被験者を管理することは許可された。PD と判定されずに本薬の投与を中止した被験者は、追跡調査期に移行し、進行、抗がん剤を用いた次治療の開始、同意撤回、追跡不能、試験終了又は死亡まで追跡調査を実施した。生存評価は、死亡、同意の撤回又は試験終了（いずれか早い時点）まで実施した。

放射線画像による腫瘍状態の客観的評価は 8 週間に 1 回行った。規制当局のガイダンス（EMA 2017、FDA 2018）に基づき、有効性解析のための腫瘍縮小効果判定は、標準的な RECIST v1.1 に基づいて独立した一元管理の下で評価された。独立した評価の詳細は、202 試験 CSR（ICR チャーター）に記載した。腫瘍状態の客観的評価は、盲検下で実施医療機関の治験責任（分担）医師によって実施された【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Appendix 16.1.4】。

主要評価項目は RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR とし、治験薬の初回投与後、初めて PD と判定される又は抗がん剤を用いた次治療を受ける前に、CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。副次評価項目は、DOR（RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）、PFS（治験薬の初回投与日から、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）、OS（治験薬の初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間と定義）及び DCR（RECIST v1.1 に基づき ICR によって最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義）であった。SD の場合、被験者は治療開始後 7 週間以上を経た時点までに測定値が 1 回以上 SD の規準を満たさなければならない。全ての評価項目の定義及び解析は統計解析計画書に記載した【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Appendix 16.1.9】。

2.2.2. 結果

データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で、94 例が組み入れられた（男性 33 例及び女性 61 例、年齢の中央値 64 歳）。被験者の組入れは完了し、ORR の主解析は終了した。最後の被験者の最終来院日は 2021 年 11 月 10 日であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 4】。

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 13.8%（95% CI：7.6%～22.5%）であり、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）であった。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、CR 又は PR と判定された被験者以外［以下、非奏効例（PD 又は評価欠損の被験者を含む）、1.7 ヵ月］と比べて CR 又は PR と判定された被験者（以下、奏効例、11.0 ヵ月）及び SD と判定された被験者（5.1 ヵ月）の方が長かった。追跡期間の中央値が 9.7 ヵ月の時点で、全ての奏効例が生存していた。SD と判定された被験者では、追跡期間が 7.4 ヵ月の時点で、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は未達であった。一方、非奏効例（PD 又は評価欠損の被験者を含む）では、OS の中央値は 7.7 ヵ月であった。詳細な有効性データを 3.2.2 項に示す。

10%超に発現した治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、無力症 21/94 例（22.3%）、貧血及び下痢の各 18/94 例（19.1%）、疲労 16/94 例（17.0%）、悪心 14/94 例（14.9%）、便秘、食欲減退、呼吸困難及び嘔吐の各 13/94 例（13.8%）、発熱 12/94 例（12.8%）、咳嗽及びそう痒症の各 11/94 例（11.7%）並びに腹痛 10/94 例（10.6%）であった。グレード 3 以上の TEAE は 94 例中 55 例（58.5%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 以上の TEAE は、貧血 6/94 例（6.4%）、腹痛、呼吸困難、全身健康状態悪化及び骨盤痛の各 4/94 例（4.3%）、無力症、疲労、低ナトリウム血症、腸閉塞、肛門周囲痛及び尿路感染の各 3/94 例（3.2%）並びに食欲減退、血尿、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、鎮痛効果不十分、胸水、発熱、敗血症及び嘔吐の各 2/94 例（2.1%）であった。免疫関連有害事象（irAE）は 24/94 例（25.5%）に認め

られ、2 例以上に認められた irAE は甲状腺機能低下症及び皮膚反応の各 8/94 例（8.5%）並びに甲状腺機能亢進症及び肺臓炎の各 4/94 例（4.3%）であった。注入に伴う反応の発現割合は低く、4/94 例（4.3%）に認められた。年齢別、性別又は HIV 発現状況別の部分集団では、TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。HIV 陽性の全例で、試験期間中の HIV ウイルス量は適切に管理され、日和見感染は認められなかった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR、10 項】。

2.2.3. 結論

本薬 500 mg の Q4W 投与は、プラチナ製剤不応性 SCAC 患者に対して臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。ICR 判定による本薬の ORR（13.8%）は、ヒトパピローマウイルス（HPV）に起因する他の難治性悪性腫瘍に対して PD-1/PD-L1 阻害剤が示したものと同程度であり、本質的な生物学的特性が同様であることと一貫している。本薬の DOR（9.5 ヵ月）はサルベージ化学療法で達成可能な期間より長く、奏効例及び SD と判定された被験者での PFS 及び OS の著しい延長と関連している。本薬の忍容性は全ての部分集団（HIV 陽性例を含む）で概して良好で、PD-1/PD-L1 阻害剤と一貫する許容可能な安全性プロファイルを示し、サルベージ化学療法よりも高い忍容性を示した。要約すると、前治療歴のある局所進行性又は転移性の SCAC 患者に対して、本薬が新たな治療選択肢となり得ることを示している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は、主要な有効性評価試験として用いた、日本を含む国際共同第 3 相試験（303 試験）及び海外第 2 相試験（202 試験）を中心に記載する。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期の試験対象集団データを以下に示す。

3.1.1.1. 被験者の内訳

本薬と SOC の併用を支持する有効性解析には、本試験に登録され、1：1 の割合でランダム化された全被験者を含めた。計 308 例の被験者は本薬＋化学療法（154 例）又はプラセボ＋化学療法（154 例）を受けて FAS に採用された。308 例のうち、306 例は治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、安全性解析対象集団に採用された。被験者はオーストラリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ノルウェー、プエルトリコ、スペイン、スウェーデン、米国及び英国の 70 施設で登録された。患者の登録は完了し、試験は実施中である【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.3】。

データカットオフ時点で、308 例中 16 例（5.2%）が治験薬投与を継続中であった［本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群、各 8/154 例（5.2%）］。223/308 例（72.4%）が治験薬投与を中止した［本薬＋化学療法群 102/154 例（66.2%）、プラセボ＋化学療法群 121/154 例（78.6%）］。投与中止で最も多かった理由は、PD［171/308 例（55.5%）、本薬＋化学療法群 70/154 例（45.5%）、プラセボ＋化学療法群 101/154 例（65.6%）］であった（Table 2）。

データカットオフ時点で、162/308 例［52.6%、本薬＋化学療法群 90/154 例（58.4%）、プラセボ＋化学療法群 72/154 例（46.8%）］が本試験を継続中であった。最も多かった試験中止の理由は死亡［124/308 例（40.3%）、本薬＋化学療法群 52/154 例（33.8%）、プラセボ＋化学療法群 72/154 例（46.8%）］であった。

データカットオフ時点で、プラセボ＋化学療法群の 69 例（44.8%）が PD と判定され、クロスオーバー期に移行した。

治験薬投与期中の治験薬の曝露量に投与群間で有意な差は認められなかった。本薬＋化学療法群では本薬が 9.0 回（中央値、範囲：1～13 回）IV 投与され、プラセボ＋化学療法群ではプラセボが 8.0 回（中央値、範囲：1～13 回）IV 投与された【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.1.1.1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.1.1.2】。

化学療法は本薬との併用によって影響を受けず、カルボプラチン及びパクリタキセルの IV 投与回数の中央値は、いずれの投与群でも 6.0 回及び 15.0 回であった。各投与群の投与期間の中央値を以下に示す。

本薬＋化学療法群での投与期間の中央値は、本薬が 7.409 ヵ月（範囲：1 日～14.62 ヵ月）、カルボプラチンが 4.632 ヵ月（範囲：1 日～7.39 ヵ月）及びパクリタキセルが 5.092 ヵ月（範囲：1 日～8.08 ヵ月）であった。

プラセボ＋化学療法群での投与期間の中央値は、プラセボが 6.801 ヵ月（範囲：1 日～13.67 ヵ月）、カルボプラチンが 4.632 ヵ月（範囲：1 日～6.05 ヵ月）及びパクリタキセルが 5.092 ヵ月（範囲：1 日～6.70 ヵ月）であった。

Table 2: 303 試験：被験者の内訳（FAS）

項目、n (%)	プラセボ＋化学療法群（N = 154）	本薬＋化学療法群（N = 154）	合計（N = 308）
ランダム化された被験者	154 (100.0)	154 (100.0)	308 (100.0)
投与を受けた被験者	152 (98.7)	154 (100.0)	306 (99.4)
治験薬投与を継続している被験者	8 (5.2)	8 (5.2)	16 (5.2)
治験薬投与を完了した被験者	25 (16.2)	44 (28.6)	69 (22.4)
治験薬投与を中止した被験者	121 (78.6)	102 (66.2)	223 (72.4)
主な理由：			
PD	101 (65.6)	70 (45.5)	171 (55.5)
有害事象	4 (2.6)	16 (10.4)	20 (6.5)
死亡	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
追跡不能	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
医師による判断	9 (5.8)	6 (3.9)	15 (4.9)
被験者からの要望	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)
その他	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.3)
クロスオーバー期に移行した被験者	69 (44.8)	0 (0.0)	69 (22.4)
本試験を継続している被験者	72 (46.8)	90 (58.4)	162 (52.6)
本試験を中止した被験者	82 (53.2)	64 (41.6)	146 (47.4)
主な理由：			
死亡	72 (46.8)	52 (33.8)	124 (40.3)
追跡不能	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
医師による判断	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
被験者からの要望	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
その他	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
治験薬投与期を継続している被験者	40 (26.0)	90 (58.4)	130 (42.2)
治験薬投与期中に本試験を中止した被験者	45 (29.2)	64 (41.6)	109 (35.4)
主な理由：			
死亡	37 (24.0)	52 (33.8)	89 (28.9)
追跡不能	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
医師による判断	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
被験者からの要望	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
その他	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.1.2.1

データカットオフ時点で、組み入れられた日本人被験者は 16 例であり、本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化された。

16 例のうち、治験薬投与を継続中の被験者は 1 例（6.3%）、治験薬投与を中止した被験者は 11 例（68.8%）であった。治験薬投与を中止した理由は PD の 7 例（43.8%）が最も多かった。

Table 3: 303 試験：被験者の内訳（FAS の日本人集団）

項目、n (%)	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)	合計 (N = 16)
投与を受けた被験者	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (25.0)
治験薬投与を継続している被験者	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
治験薬投与を中止した被験者	8 (100.0)	3 (37.5)	11 (68.8)
主な理由：			
PD	7 (87.5)	0 (0.0)	7 (43.8)
有害事象	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師による判断	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
被験者からの要望	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロスオーバー期に移行した被験者	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (18.8)
本試験を継続している被験者	3 (37.5)	7 (87.5)	10 (62.5)
本試験を中止した被験者	5 (62.5)	1 (12.5)	6 (37.5)
主な理由：			
死亡	5 (62.5)	0 (0.0)	5 (31.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師による判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者からの要望	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与期を継続している被験者	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (50.0)
治験薬投与期中に本試験を中止した被験者	4 (50.0)	1 (12.5)	5 (31.3)
主な理由：			
死亡	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (25.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師による判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者からの要望	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 1.1.2.1j

3.1.1.2. 人口統計学的特性

男性 86/308 例（27.9%）及び女性 222/308 例（72.1%）の被験者が登録され、年齢の中央値は 62.0 歳であった。被験者の年齢の中央値と女性の割合は SCAC の疫学に関する報告と一致していた（Morton et al 2018）。被験者の大半は白人（87.3%）であり、アジア人（5.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他（各 1.6%）も含まれた。ヒスパニック系又はラテン系以外は 261/308 例（84.7%）、ヒスパニック系又はラテン系は 21/308 例（6.8%）であった（Table 4）。

両投与群の人口統計学的特性は、地域の層別因子を含めて同様であった。

Table 4: 303 試験：人口統計学的特性（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群（N = 154）	本薬＋化学療法群（N = 154）	合計（N = 308）
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	61.1 (10.51)	61.6 (9.81)	61.3 (10.15)
中央値	61.0	62.0	62.0
最小値、最大値	35, 84	29, 86	29, 86
年齢層、n (%)			
65 歳未満	100 (64.9)	96 (62.3)	196 (63.6)
65 歳以上	54 (35.1)	58 (37.7)	112 (36.4)
75 歳未満	137 (89.0)	140 (90.9)	277 (89.9)
75 歳以上	17 (11.0)	14 (9.1)	31 (10.1)
85 歳以上	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
性別、n (%)			
男性	36 (23.4)	50 (32.5)	86 (27.9)
女性	118 (76.6)	104 (67.5)	222 (72.1)
人種、n (%)			
白人	137 (89.0)	132 (85.7)	269 (87.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
アジア人	8 (5.2)	10 (6.5)	18 (5.8)
複数	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
その他	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
未報告	3 (1.9)	5 (3.2)	8 (2.6)
欠測	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	8 (5.2)	13 (8.4)	21 (6.8)
ヒスパニック系又はラテン系以外	132 (85.7)	129 (83.8)	261 (84.7)
未報告	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
不明	11 (7.1)	10 (6.5)	21 (6.8)
欠測	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
地域、n (%)			
オーストラリア／EU／北米／英国	146 (94.8)	146 (94.8)	292 (94.8)
日本	8 (5.2)	8 (5.2)	16 (5.2)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.2.1

日本人被験者の両投与群の人口統計学的特性は同様であった。年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：4[redacted]～78 歳）であり、被験者の大半（81.3%）は女性であった。これらの特性は全集団と同様であった。

Table 5: 303 試験：人口統計学的特性（FAS の日本人集団）

項目	プラセボ＋化学療法群（N = 8）	本薬＋化学療法群（N = 8）	合計（N = 16）
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	65.4 (12.58)	58.8 (9.18)	62.1 (11.17)
中央値	69.5	60.0	63.0
最小値、最大値	46, 78	41, 70	41, 78
年齢層、n (%)			
65 歳未満	3 (37.5)	6 (75.0)	9 (56.3)
65 歳以上	5 (62.5)	2 (25.0)	7 (43.8)
75 歳未満	6 (75.0)	8 (100.0)	14 (87.5)
75 歳以上	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
85 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性別、n (%)			
男性	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)
女性	7 (87.5)	6 (75.0)	13 (81.3)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 1.2.1j

3.1.1.3. ベースラインの特性

ベースラインの疾患特性は、治験実施計画書の適格基準及び過去の SCAC 患者を対象とした臨床試験での経験に基づく予想と一致していた（Rao et al 2020）。

層別因子である疾患の進行度（局所再発、転移性）及び PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）は両投与群間で同様であった（Table 6）。その他の疾患特性は両投与群間でおおむね一貫していた。HPV の検出が可能な腫瘍組織を有する被験者のうち、約 90%の被験者が HPV 陽性であり、約 4%の被験者が HIV 陽性であった。

放射線療法、手術等の治療歴のある被験者の割合は両投与群で同程度であった。化学放射線療法歴、放射線療法歴及び手術又は処置歴のある被験者の割合は、本薬＋化学療法群でそれぞれ 61.7%、67.5%及び 36.4%であり、プラセボ＋化学療法群でそれぞれ 64.3%、73.4%及び 33.1%であった。なお、治験実施計画書の選択基準では、放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法及び試験登録の 6 ヵ月以上前に完了しているネオアジュバント又はアジュバント療法（PD-1/PD-L1 標的療法は除く）の治療歴は許容されていた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 治験実施計画書】。

Table 6: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS）

項目、n (%)	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)	合計 (N = 308)
TNM 分類（M）			
M0	27 (17.5)	26 (16.9)	53 (17.2)
M1	127 (82.5)	127 (82.5)	254 (82.5)
欠測	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
HPV 感染状況（実施医療機関）			
陽性	28 (18.2)	29 (18.8)	57 (18.5)
陰性	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
不明	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
欠測	120 (77.9)	122 (79.2)	242 (78.6)
P16/INK4A 発現状況（実施医療機関）			
陽性	56 (36.4)	61 (39.6)	117 (38.0)
陰性	3 (1.9)	5 (3.2)	8 (2.6)
不明	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
欠測	94 (61.0)	86 (55.8)	180 (58.4)
P16 発現状況（中央検査機関）			
陽性	74 (48.1)	76 (49.4)	150 (48.7)
陰性	15 (9.7)	16 (10.4)	31 (10.1)
判定不能	8 (5.2)	10 (6.5)	18 (5.8)
欠測	57 (37.0)	52 (33.8)	109 (35.4)
MSI の状況（実施医療機関）			
陽性（MSI）	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
陰性（MSS）	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
欠測	150 (97.4)	148 (96.1)	298 (96.8)
ECOG PS			
0	86 (55.8)	82 (53.2)	168 (54.5)
1	68 (44.2)	71 (46.1)	139 (45.1)
欠測	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
HIV 感染状況			
陽性	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
陰性／不明	149 (96.8)	148 (96.1)	297 (96.4)
疾患の進行度（電子データ収集）			
局所再発	24 (15.6)	23 (14.9)	47 (15.3)
転移性	125 (81.2)	129 (83.8)	254 (82.5)
欠測	5 (3.2)	2 (1.3)	7 (2.3)
肝転移			
あり	56 (36.4)	55 (35.7)	111 (36.0)
なし	98 (63.6)	99 (64.3)	197 (64.0)
PD-L1 の発現状況（IRT）[a]			
< 1% [b]	14 (9.1)	15 (9.7)	29 (9.4)
≥ 1%	140 (90.9)	139 (90.3)	279 (90.6)

[a] 層別化のための PD-L1 の検出は、VENTANA PD-L1 (SP263)アッセイを用いて中央検査機関で行われた。PD-L1 の発現状況が 1%以上であった被験者 1 例は、ランダム化時に 1%未満群に層別化された【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.2】。

[b] PD-L1 の発現状況< 1%には Missing の被験者が含まれる。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.3.1

日本人被験者のベースラインの疾患特性は、治験実施計画書の適格基準及び過去の SCAC 患者を対象とした臨床試験での経験に基づく予想と一致していた（Rao et al 2020）。HPV の検出が可能な腫瘍組織を有する被験者は 1 例であり、HPV 陽性であった。

層別因子である疾患の進行度（局所再発、転移性）及び PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）は日本人被験者の投与群間で同様であった。その他の疾患特性は投与群間でおおむね一貫していた。これらの特性は全集団と同様であった。

Table 7: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS の日本人集団）

項目、n (%)	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)	合計 (N = 16)
TNM 分類（M）			
M0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M1	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
HPV 感染状況（実施医療機関）			
陽性	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
P16/INK4A 発現状況（実施医療機関）			
陽性	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (25.0)
陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	7 (87.5)	5 (62.5)	12 (75.0)
P16 発現状況（中央検査機関）			
陽性	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (18.8)
陰性	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	4 (50.0)	7 (87.5)	11 (68.8)
MSI の状況（実施医療機関）			
陽性（MSI）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰性（MSS）	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
欠測	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)
ECOG PS			
0	4 (50.0)	6 (75.0)	10 (62.5)
1	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (37.5)
HIV 感染状況			
陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰性／不明	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
疾患の進行度（電子データ収集）			
局所再発	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転移性	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
肝転移			
あり	5 (62.5)	4 (50.0)	9 (56.3)
なし	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (43.8)
PD-L1 の発現状況（IRT）[a]			
< 1%	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
≥ 1%	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)

[a] 層別化のための PD-L1 の検出は、VENTANA PD-L1 (SP263)アッセイを用いて中央検査機関で行われた。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 1.3.1j

3.1.2. 303 試験のクロスオーバー期及び 202 試験

3.1.2.1. 303 試験のクロスオーバー期

3.1.2.1.1. 被験者の内訳

データカットオフ時点で、クロスオーバー期に移行したプラセボ＋化学療法群の 69 例（44.8%）をクロスオーバー期解析対象集団とした。クロスオーバー期解析対象集団は、プラセボ＋化学療法群にランダム化され、プラセボを少なくとも 1 回投与され、その後クロスオーバー期に移行して本薬を 1 回以上投与された全ての被験者と定義した。69 例のうち、本薬の投与を継続中の被験者は 9 例（13.0%）、本薬の投与を中止した被験者は 58 例（84.1%）であった。投与中止の理由は PD の 55 例（79.7%）が最も多かった（Table 8）。

データカットオフ時点で本試験を継続中の被験者は 69 例中 32 例（46.4%）であり、本試験のクロスオーバー期中に中止した被験者は 37/69 例（53.6%）であった。試験中止の理由は死亡の 35/69 例（50.7%）が最も多かった。

Table 8: 303 試験：クロスオーバー期の被験者の内訳（クロスオーバー期解析対象集団）

項目、n (%)	Retifanlimab 単剤療法 500 mg Q4W (N = 69)
クロスオーバー期に移行し本薬投与を受けた被験者	69 (100.0)
クロスオーバー期に移行し本薬投与を完了した被験者	2 (2.9)
クロスオーバー期に移行し本薬投与を継続している被験者	9 (13.0)
クロスオーバー期に移行し本薬投与を中止した被験者	58 (84.1)
主な理由：	
PD	55 (79.7)
有害事象	1 (1.4)
死亡	1 (1.4)
医師による判断	1 (1.4)
本試験を継続している被験者	32 (46.4)
クロスオーバー期中に本試験を中止した被験者	37 (53.6)
主な理由：	
死亡	35 (50.7)
追跡不能	2 (2.9)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.1.2.2

3.1.2.2. 202 試験

3.1.2.2.1. 被験者の内訳

データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で、局所進行性又は転移性の SCAC 患者 94 例が組み入れられ、2021 年 11 月 10 日に本試験は完了した【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 4】。

全ての被験者は本薬 500 mg の Q4W 投与を受けた。データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 85 日［範囲：1～19.4 ヵ月（592 日）］であった。94 例のうち、本薬の投与を継続して

いた被験者は 18 例（19.1%）、本薬の投与を中止していた被験者は 76 例（80.9%）であった（Table 9）。本薬の投与を中止した理由は、PD［臨床的な増悪が 37/94 例（39.4%）、放射線画像上の進行が 21/94 例（22.3%）］が最も多かった。本試験を継続中の被験者は 54/94 例（57.4%）、本試験を中止した被験者は 40/94 例（42.6%）であった。試験中止の理由は死亡（37/94 例、39.4%）が最も多く、進行した疾患を有する本試験の患者集団の生存追跡調査での予想と一致していた。全ての被験者は組入れ時から少なくとも 6 ヵ月間の追跡調査を受けているか、それ以前に試験を中止した。

Table 9: 202 試験：被験者の内訳（FAS）

項目、n (%)	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 94)
投与を受けた被験者	94 (100.0)
投与を完了した被験者	0
投与を継続している被験者	18 (19.1)
投与を中止した被験者	76 (80.9)
主な理由：	
PD（臨床的な増悪）	37 (39.4)
PD（放射線画像上の進行）	21 (22.3)
有害事象	6 (6.4)
死亡	6 (6.4)
追跡不能	1 (1.1)
医師による判断	2 (2.1)
被験者からの要望	1 (1.1)
その他	2 (2.1)
試験を継続している被験者	54 (57.4)
試験を中止した被験者	40 (42.6)
主な理由：	
死亡	37 (39.4)
追跡不能	3 (3.2)

Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Table 1.1.2

3.1.2.2.2. 人口統計学的特性

被験者の平均年齢は 62.1 歳（範囲：37～94 歳）であった。被験者の大半は女性（64.9%）、白人（76.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（52.1%）であった（Table 10）。年齢の中央値及び女性の割合は SCAC の疫学に関する報告と一致していた（Morton et al 2018）。

Table 10: 202 試験：人口統計学的特性（FAS）

項目	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 94)
年齢（歳）	
平均（標準偏差）	62.1 (11.44)
中央値	64.0
最小値、最大値	37, 94
年齢層、n (%)	
65 歳未満	48 (51.1)
65 歳以上	46 (48.9)
75 歳未満	84 (89.4)
75 歳以上	10 (10.6)
性別、n (%)	
男性	33 (35.1)
女性	61 (64.9)
人種、n (%)	
白人	72 (76.6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (1.1)
その他 [a]	15 (16.0)
欠測 [b]	6 (6.4)
民族、n (%)	
ヒスパニック系又はラテン系	4 (4.3)
ヒスパニック系又はラテン系以外	49 (52.1)
未報告	33 (35.1)
不明	4 (4.3)
欠測	4 (4.3)

[a] その他には、フランスとノルウェーの施設からの「入手不可」、「未報告」及び「未収集」が含まれる。
[b] 未報告
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Table 1.2

3.1.2.2.3. ベースラインの特性

ベースラインの疾患特性は、局所進行性又は転移性の SCAC 患者での予想と一致しており、試験対象集団は本薬の治療対象となる患者集団を代表している。大半の被験者（80.9%）はスクリーニング時点で遠隔転移病変を有していた。ベースライン時の最も多い病変部位はリンパ節（64.9%）及び肝臓（41.5%）であった。腫瘍生検は本試験の必須項目ではなかったが、被験者の約 75%で採取された。評価可能な腫瘍組織を有する被験者のうち、69 例中 2 例がミスマッチ修復欠損、67 例中 44 例が PD-L1 陽性（PD-L1 の発現状況が 1%以上）と診断された。HPV 陽性は 58 例中 54 例（大多数は HPV 16 型）であり、HPV に起因する肛門性器癌の疾患生物学的特徴と一致していた（Serup-Hansen et al 2014、Salem et al 2018）【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.4.2】。

ベースライン時に HIV 陽性の被験者は 94 例中 9 例（9.6%）であり、HIV 陽性の SCAC 患者の割合（3%～9%）と一致していた（Morris et al 2015、Leeds et al 2016、Goodman et al 2017）。約半数の被験者は軽度（33.0%）又は中等度（22.3%）の腎機能障害を有し、17.0%の被験者は軽度の肝機能障害を有していた。ベースライン時に高カルシウム血症の検査所見がある被験者は 11 例であり、進行した疾患の性質と一致していた【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.3】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 3.3.3.2】。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 303 試験：治験薬投与期

303 試験のデータカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）で入手可能な全ての有効性データを有効性の評価に含めた。303 試験の統計解析計画書では、PFS イベントが約 207 件に達した時点で盲検化を解除して PFS の主要解析を行うこととした。データカットオフ時点で、PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 7.57 ヵ月（範囲：0.0～33.9 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 7.13 ヵ月（範囲：0.0～27.4 ヵ月）であり、OS の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 14.77 ヵ月（範囲：0.6～38.3 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 12.86 ヵ月（範囲：0.0～40.4 ヵ月）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.2.1】。

3.2.1.1. 無増悪生存期間（PFS）

本試験は主要目的を達成した。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006、Table 11 及び Figure 1）。

カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 7.57 ヵ月（範囲：0.0～33.9 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 7.13 ヵ月（範囲：0.0～27.4 ヵ月）であった。

カプランマイヤー法で推定した 9 ヵ月及び 12 ヵ月 PFS 率は、本薬＋化学療法群ではそれぞれ 54.0%（95% CI：45.2%～61.9%）及び 41.2%（95% CI：32.7%～49.6%）、プラセボ＋化学療法群ではそれぞれ 40.0%（95% CI：31.6%～48.2%）及び 21.9%（95% CI：14.9%～29.7%）であった。

Table 11: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)	110 (71.4)	92 (59.7)
死亡	4 (3.6)	6 (6.5)
PD	106 (96.4)	86 (93.5)
打切り例数、n (%)	44 (28.6)	62 (40.3)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	7.4 (7.1, 7.7)	9.3 (7.5, 11.3)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	87.3 (80.7, 91.8)	87.8 (81.3, 92.1)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	62.2 (53.5, 69.7)	75.0 (67.1, 81.3)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	40.0 (31.6, 48.2)	54.0 (45.2, 61.9)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	21.9 (14.9, 29.7)	41.2 (32.7, 49.6)
P 値（層別ログランク検定）[b]	–	0.0006
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	–	0.63 (0.47, 0.84)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	7.13	7.57
最小値、最大値	0.0, 27.4	0.0, 33.9

注：PFS は、ランダム化日から、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

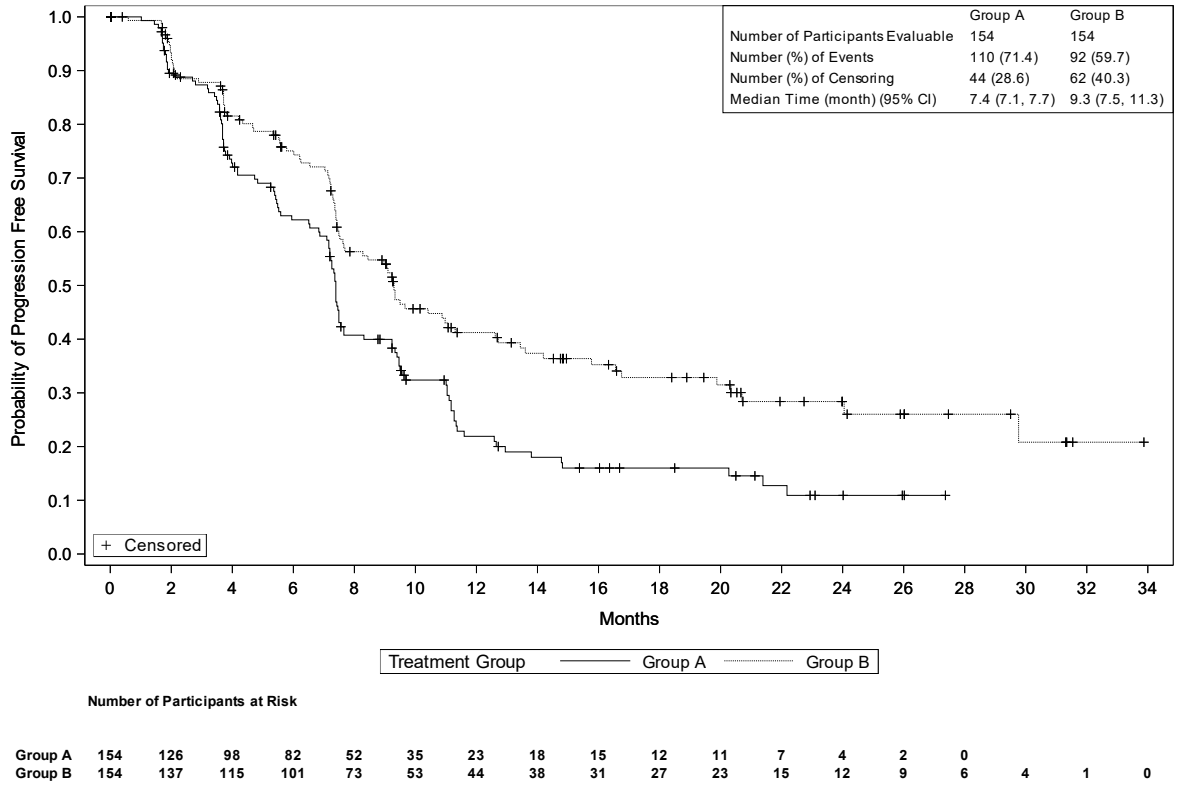
[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[b] PFS は片側有意水準 2.5%で検定した。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.1.1

Figure 1: **303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.1

3.2.1.1.1. PFS の感度分析

PFS の主要解析の結果は、非層別ログランク検定（HR：0.63、95% CI：0.48～0.83、p = 0.0005）及び異なる打切り基準（HR：0.62、95% CI：0.47～0.82、p = 0.0003）を用いた感度分析の結果と一致していた（Table 12）。異なる打切り基準では、臨床的な増悪及び死亡による試験中止又は規定の腫瘍評価を 1 回以上欠測した後の BICR による PD 判定は、イベントとみなすことができた。

PFS の主要解析（BICR 判定）の結果は、治験責任（分担）医師判定による解析の結果と同様であった。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.2 ヵ月（95% CI：7.7～10.9、追跡期間の中央値：8.74 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.2～9.1、追跡期間の中央値：7.20 ヵ月）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.4.1.2】。

Table 12: 303 試験：BICR 判定による PFS の感度分析（FAS）

項目	非層別ログランク検定		異なる打切り基準 [a]	
	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)	110 (71.4)	92 (59.7)	117 (76.0)	96 (62.3)
死亡	4 (3.6)	6 (6.5)	5 (4.3)	7 (7.3)
PD	106 (96.4)	86 (93.5)	106 (90.6)	86 (89.6)
臨床的な増悪	--	--	6 (5.1)	3 (3.1)
打切り例数、n (%)	44 (28.6)	62 (40.3)	37 (24.0)	58 (37.7)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[b]	7.4 (7.1, 7.7)	9.3 (7.5, 11.3)	7.4 (6.8, 7.6)	9.3 (7.5,11.1)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	87.3 (80.7, 91.8)	87.8 (81.3, 92.1)	86.9 (80.2, 91.4)	87.9 (81.5, 92.2)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	62.2 (53.5, 69.7)	75.0 (67.1, 81.3)	60.4 (51.9, 68.0)	74.0 (66.0, 80.3)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	40.0 (31.6, 48.2	54.0 (45.2, 61.9)	38.3 (30.2, 46.4)	53.4 (44.8, 61.3)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	21.9 (14.9, 29.7)	41.2 (32.7, 49.6)	20.0 (13.6, 27.4)	39.3 (31.0, 47.6)
P 値 [c]	–	0.0005	–	0.0003
HR (95% CI)[d]	–	0.63 (0.48, 0.83)	–	0.62 (0.47, 0.82)
追跡期間（ヵ月）				
中央値	7.13	7.57	7.16	7.64
最小値、最大値	0.0, 27.4	0.0, 33.9	0.0, 27.4	0.0, 33.9

注：PFS は、ランダム化日から、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

[a] 異なる打切り基準を用いた解析では、PFS は、腫瘍評価の欠測に関係なく、ランダム化日から、BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。さらに、臨床的な増悪による投与中止もイベントとみなした。

[b] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[c] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[d] 非層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、非層別ログランク検定を用いた感度分析の HR を推定した。層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法により、異なる打切り基準を用いた感度分析の HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.4.1.1 及び Table 2.4.1.3

3.2.1.2. 全生存期間（OS）－中間解析

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）での中間解析の結果、本薬＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群に比べて臨床的に意味のある OS の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273、Table 13 及び Figure 2）。これらのデータは比較的 immature（未成熟）であり、クロスオーバー期に移行したプラセボ＋化学療法群の被験者が多かったにもかかわらず、カプランマイヤー曲線の広がりは維持される傾向が認められた（3.2.1.2.1 項）。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月（95% CI：24.2～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 14.77 ヵ月（範囲：0.6～38.3 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 12.86 ヵ月（範囲：0.0～40.4 ヵ月）であった。

カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月及び 24 ヵ月 OS 率は、本薬＋化学療法群ではそれぞれ 66.1%及び 61.3%、プラセボ＋化学療法群ではそれぞれ 54.9%及び 48.9%であった。

Table 13: 303 試験：OS（FAS）－中間解析

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)		
死亡	73 (47.4)	53 (34.4)
打切り	81 (52.6)	101 (65.6)
OS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	23.0 (15.1, 27.9)	29.2 (24.2, NE)
12 ヵ月 OS 率 (95% CI)	66.0 (57.5, 73.1)	79.1 (71.3, 85.0)
15 ヵ月 OS 率 (95% CI)	59.4 (50.6, 67.1)	71.1 (62.3, 78.1)
18 ヵ月 OS 率 (95% CI)	54.9 (46.0, 63.0)	66.1 (56.9, 73.8)
24 ヵ月 OS 率 (95% CI)	48.9 (39.6, 57.6)	61.3 (51.6, 69.7)
P 値（層別ログラング検定）[b]	−	0.0273
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	−	0.70 (0.49, 1.01)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	12.86	14.77
最小値、最大値	0.0, 40.4	0.6, 38.3

注：OS は、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

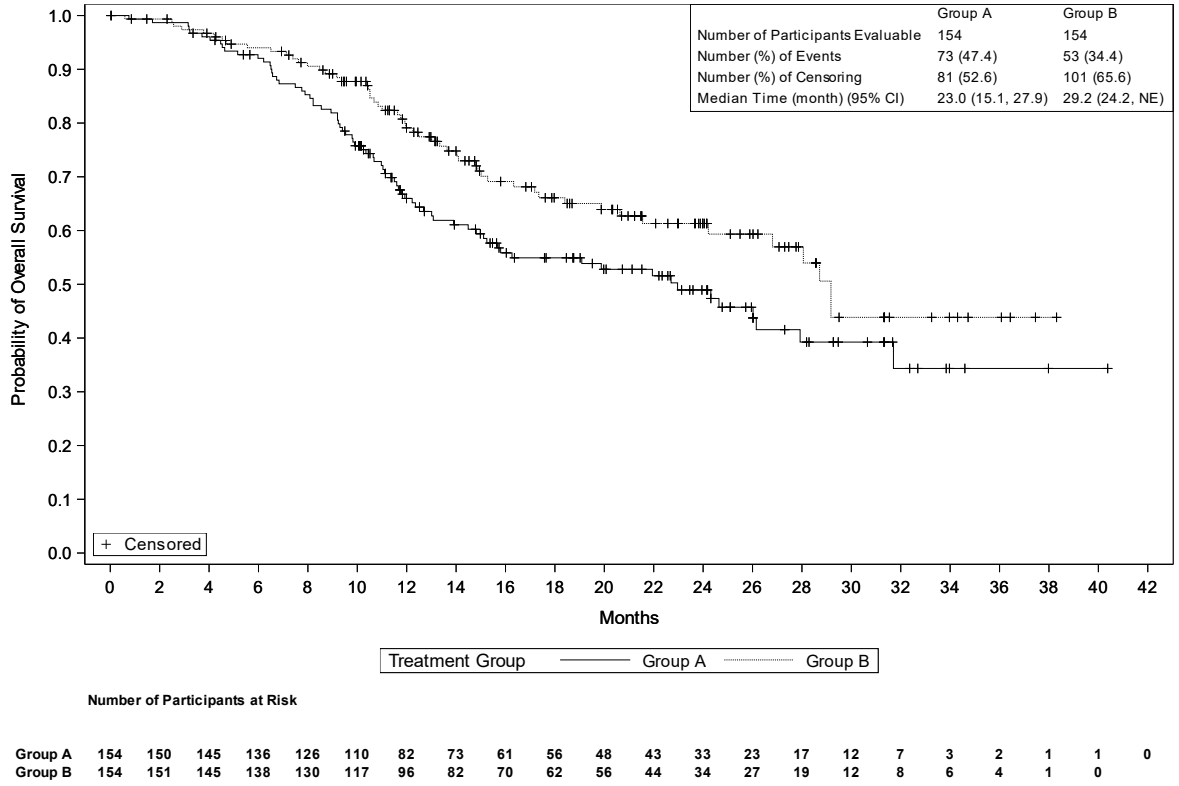
[a] OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。OS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[b] OS は、PFS が片側有意水準 2.5%で統計学的に有意であった場合に検定された。本薬＋化学療法群の p 値は、O-Brien と Fleming の境界を用いて中間解析時のαの消費を制御し、全体として片側有意水準 2.5%での層別ログランク検定に基づいている。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.2.1

Figure 2: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）－中間解析



Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.2

3.2.1.2.1. クロスオーバーの影響を補正した OS

クロスオーバーの影響を補正した OS の中間解析は、Rank Preserving Structural Failure Time（RPSFT）法（Robins and Tsiatis 1991）及び Inverse Probability of Censoring Weighting（IPCW）法（Robins and Finkelstein 2000、Robins et al 2000）の異なる統計手法を用いて実施した。両解析の結果は一貫しており、本薬＋化学療法による OS のベネフィットの頑健性が示された。

RPSFT 法を用いた場合、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値はプラセボ＋化学療法群で 19.1 ヵ月（95% CI：13.4～27.9）であり（Table 14 及び Figure 3）、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の OS を比較した HR は 0.63［95% CI：0.44～0.90、p = 0.0055（名目上の p 値）］であった。プラセボ＋化学療法群での 18 ヵ月及び 24 ヵ月 OS 率は、それぞれ 52.5%及び 43.6%であった。

IPCW 法を用いた場合、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値はプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：11.5～27.9）であり（Table 14 及び Figure 4）、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の OS を比較した HR は 0.61［95% CI：0.40～0.95、p = 0.0063（名目上の p 値）］であった。プラセボ＋化学療法群での 18 ヵ月及び 24 ヵ月 OS 率は、それぞれ 56.3%及び 47.5%であった。

Table 14: 303 試験：クロスオーバーの影響を補正した OS－中間解析（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群（RPSFT 法 [a]） (N = 154)	プラセボ＋化学療法群（ICPW 法 [b]） (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)			
死亡	73 (47.4)	38 (24.7)	53 (34.4)
打切り	81 (52.6)	116 (75.3)	101 (65.6)
OS の中央値（ヵ月）(95% CI)[c]	19.1 (13.4, 27.9)	23.0 (11.5, 27.9)	29.2 (24.2, NE)
12 ヵ月 OS 率 (95% CI)	61.7 (53.2, 69.2)	61.2 (44.9, 74.0)	79.1 (71.3, 85.0)
15 ヵ月 OS 率 (95% CI)	56.6 (47.8, 64.4)	59.7 (43.7, 72.6)	71.1 (62.3, 78.1)
18 ヵ月 OS 率 (95% CI)	52.5 (43.6, 60.7)	56.3 (40.4, 69.5)	66.1 (56.9, 73.8)
24 ヵ月 OS 率 (95% CI)	43.6 (33.7, 53.0)	47.5 (28.7, 64.1)	61.3 (51.6, 69.7)
P 値（層別ログランク検定）[d]	−	−	RPSFT 法：0.0055
	−	−	ICPW 法：0.0063
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[e]	−	−	RPSFT 法：0.63 (0.44, 0.90)
	−	−	ICPW 法：0.61 (0.40, 0.95)
追跡期間（ヵ月）			
中央値	11.96	NC	14.77
最小値、最大値	0.0, 40.4	NC	0.6, 38.3

注：OS は、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

[a] RPSFT モデルを用いたクロスオーバーの影響の補正は、単純な多段階アプローチに従っており、対照群から処置群にクロスオーバーした被験者の acceleration factor の変化から生じる反事実的生存期間の変化の要素の一部を考慮していない。

[b] クロスオーバーの影響の補正には IPCW 法を用いた。打切り確率（クロスオーバー）のモデルでは、年齢、性別、ベースラインの ECOG PS 及び独立判定によるベースラインの標的病変の径和に加えて、層別因子をベースラインの共変量とした。時間依存的な共変量には、ECOG PS、独立判定による標的病変の径和の変化率、疾患の進行度、新規病変の発生、重篤な有害事象を含めた。確率モデルから得られた安定化重み値を 10 で制限し、重み付けした層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルに組み込まれる。

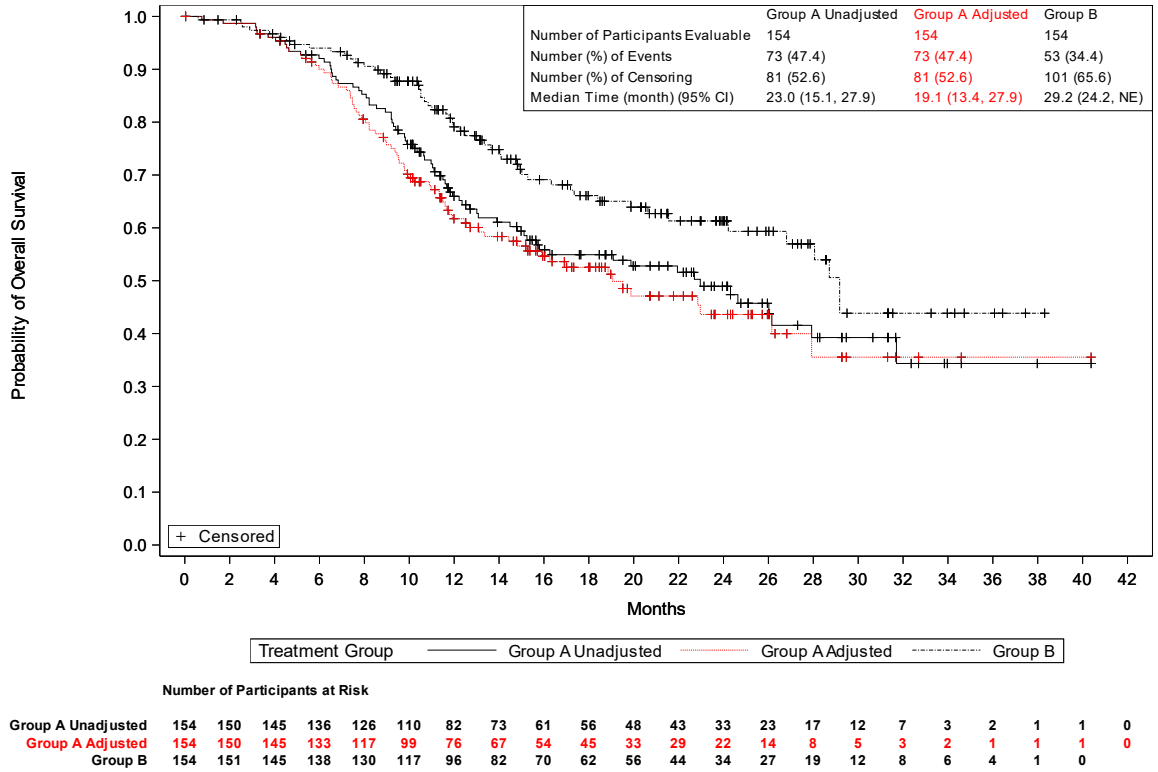
[c] OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。OS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[d] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[e] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

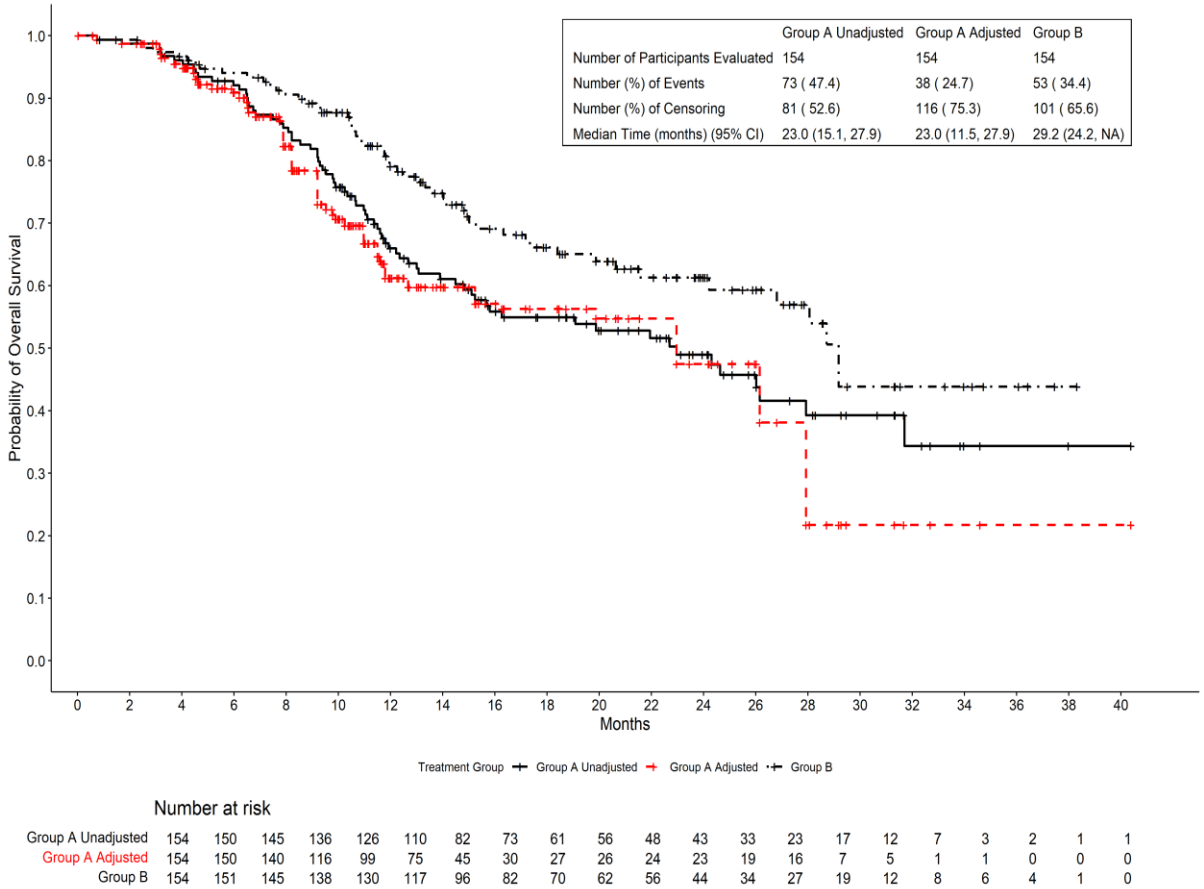
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.2.1、Table 2.4.1.8 及び Table 2.4.1.9

Figure 3: **303 試験：RPSFT 法を用いてクロスオーバーの影響を補正した OS のカプランマイヤー曲線－中間解析（FAS）**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.4

Figure 4: **303 試験：IPCW 法を用いてクロスオーバーの影響を補正した OS のカプランマイヤー曲線－中間解析（FAS）**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.5

3.2.1.3. 全奏効率（ORR）

ORR はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.0129（名目上の p 値）、Table 15］。ORR は、本薬＋化学療法群で 55.8%（95% CI：47.6%～63.8%）及びプラセボ＋化学療法群で 44.2%（95% CI：36.2%～52.4%）であった。

本薬＋化学療法群では、154 例のうち、最良総合効果として CR が 34 例（22.1%）及び PR が 52 例（33.8%）に認められた。プラセボ＋化学療法群では、154 例のうち、最良総合効果として CR が 21 例（13.6%）及び PR が 47 例（30.5%）に認められた。

治験責任（分担）医師による ORR の判定の結果は、BICR による判定の結果と一致していた。ORR は、本薬＋化学療法群で 61.76%（95% CI：53.5%～69.4%）及びプラセボ＋化学療法群で 53.2%（95% CI：45.0%～61.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.4.1.5】。

Table 15: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
最良総合効果[a]、n (%)		
CR	21 (13.6)	34 (22.1)
PR	47 (30.5)	52 (33.8)
SD	52 (33.8)	45 (29.2)
Non-CR/Non-PD	3 (1.9)	3 (1.9)
PD	19 (12.3)	15 (9.7)
評価不能	5 (3.2)	1 (0.6)
欠測	7 (4.5)	4 (2.6)
ORR[b]、n (%)	68 (44.2)	86 (55.8)
95% CI[c]	(36.2, 52.4)	(47.6, 63.8)
P 値[d]	–	0.0129
DCR[e]、n (%)	123 (79.9)	134 (87.0)
95% CI[c]	(72.7, 85.9)	(80.7, 91.9)

[a] 最良総合効果は、CR＞PR＞SD（non-CR/non-PD）＞PD＞評価不能の順で確定された最良の腫瘍縮小効果と定義され、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始まで記録された。
[b] 最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR 又は PR と判定された場合、被験者を客観的奏効例とみなした。
[c] CI は二項分布の正確法に基づいて算出した。
[d] 名目上の片側 P 値は、層別化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。
[e] DCR は、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR、PR、SD 又は non-CR/non-PD と判定された被験者の割合と定義した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.2.3

3.2.1.4. 奏効期間（DOR）

カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群 7.2 ヵ月（95% CI：5.6～9.3）と比較して、本薬＋化学療法群 14.0 ヵ月（95% CI：8.6～22.2）の方が長かった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 7.70 ヵ月（範囲：1.8～32.1 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 5.75 ヵ月（範囲：2.0～25.7 ヵ月）であった（Table 16 及び Figure 5）。

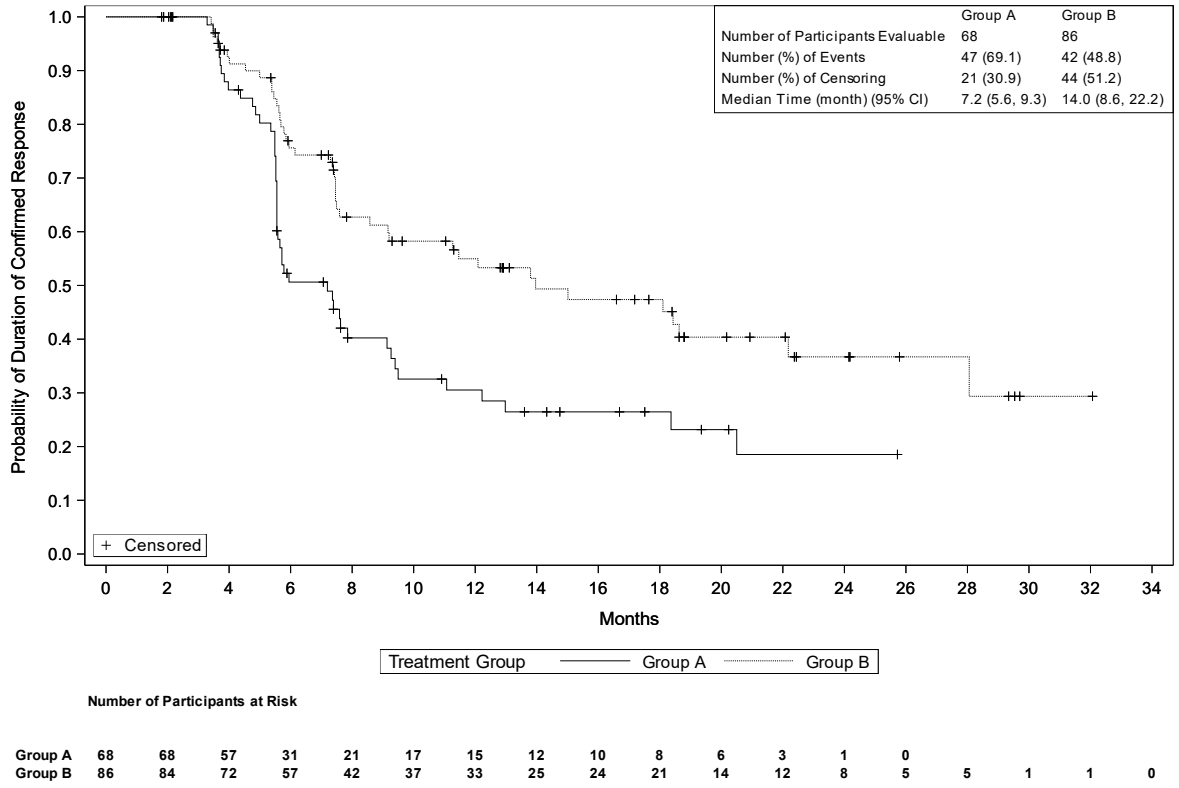
RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定による DOR の結果でも、化学療法と本薬を併用するベネフィットが示された。カプランマイヤー法で推定した治験責任（分担）医師判定による DOR の中央値は、本薬＋化学療法群で 10.9 ヵ月（95% CI：9.2～14.7）及びプラセボ＋化学療法群で 9.1 ヵ月（95% CI：7.2～9.5）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.4.1.6】。

Table 16: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
奏効例[a]、n (%)	68 (44.2)	86 (55.8)
イベント発現例[b]、n (%)	47 (69.1)	42 (48.8)
死亡	1 (1.5)	1 (1.2)
PD	46 (67.6)	41 (47.7)
打切り例数[b]、n (%)	21 (30.9)	44 (51.2)
DOR（ヵ月）(95% CI)[b]		
25 パーセンタイル	5.5 (4.4, 5.6)	6.1 (5.5, 7.5)
50 パーセンタイル（中央値）	7.2 (5.6, 9.3)	14.0 (8.6, 22.2)
75 パーセンタイル	18.4 (9.3, NE)	NE (22.2, NE)
PFS 推定値（%）(95% CI)[d]		
3 ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月	50.6 (37.9, 62.0)	75.6 (64.4, 83.7)
9 ヵ月	40.2 (28.0, 52.1)	61.2 (49.1, 71.3)
12 ヵ月	30.5 (19.3, 42.5)	55.0 (42.7, 65.7)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	5.75	7.70
最小値、最大値	2.0, 25.7	1.8, 32.1

注：月数は日数を 30.4375 で割って算出した。
[a] PD と判定されるか抗がん剤を用いた次治療を受ける前に、CR 又は PR と判定された被験者。
[b] 奏効例数を分母とした。
[c] 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（1982）及び Klein and Moeschberger 法（1997）を用い、log-log 変換して算出した。
[d] 95% CI は Greenwood 式を用いて算出し、標準誤差を推定した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.2.4

Figure 5: **303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR のカプランマイヤー曲線（FAS）**



注：評価可能な被験者数は、RECIST に基づき CR 又は PR と判定された被験者（奏効例）を示す。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.3

3.2.1.5. 病勢コントロール率（DCR）

RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DCR は、本薬＋化学療法群で 87.0%（95% CI：80.7%～91.9%）及びプラセボ＋化学療法群で 79.9%（95% CI：72.7%～85.9%）であった（Table 15）。最良総合効果として CR 及び PR と判定された被験者に加え、SD と判定された被験者は本薬＋化学療法群で 45 例（29.2%）、プラセボ＋化学療法群で 52 例（33.8%）に認められた。

3.2.2. 202 試験：単剤療法

202 試験のデータカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で入手可能な全ての有効性データを有効性の評価に含めた。202 試験の統計解析計画書に基づき、主要評価項目の ORR は、全ての被験者が最低 6 ヵ月間の追跡調査を受けたか、それ以前に試験を中止した後に評価された。ORR は RECIST v1.1 に基づき ICR 判定により評価された。2020 年 6 月 8 日の時点で、全被験者の追跡期間の中央値は 7.1 ヵ月（範囲：0.9～19.4 ヵ月）であった。追加の DOR 解析は、全ての奏効例が初めて CR 又は PR と判定されてから 6 ヵ月以上の追跡期間を経て、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の ICR 判定に基づく利用可能な腫瘍縮小効果データを用いて実施された。

3.2.2.1. 全奏効率（ORR）

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 13.8%（95% CI：7.6%～22.5%）であった（Table 17）。94 例のうち、最良総合効果として CR が 1 例（1.1%）、PR が 12 例（12.8%）及び SD が 33 例（35.1%）に認められた。奏効例 13 例のうち 11 例では、最初の腫瘍縮小効果が治験薬の初回投与 8 週間後までに認められ、残りの 2 例では本薬の初回投与 16 週間後までに認め

られた。RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師による判定の感度分析での ORR は 14.9%であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 2.5.1】。奏効例はいずれもプラチナ製剤を用いた化学療法歴及び放射線療法歴を有していた【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.6.3】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.4.4】。

Table 17: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果（FAS）

項目	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 94)
最良総合効果[a]、n (%)	
CR	1 (1.1)
PR	12 (12.8)
SD	33 (35.1)
PD	43 (45.7)
欠測	5 (5.3)
ORR[b]、n (%)	13 (13.8)
95% CI[c]	(7.6, 22.5)
DCR[d]、n (%)	46 (48.9)
95% CI[c]	(38.5, 59.5)

[a] 最良総合効果は、CR＞PR＞SD＞PD＞評価不能の順で確定された最良の腫瘍縮小効果と定義され、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始まで記録された。
[b] 最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR 又は PR と判定された場合、被験者を客観的奏効例とみなした。
[c] CI は二項分布の正確法に基づいて算出した。
[d] DCR は、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Table 2.1.1 及び Table 2.2.2

3.2.2.2. 奏効期間（DOR）

20■ 年 ■ 月 ▮ 日をデータカットオフ日として、追加の DOR 解析が実施された。20■ 年 ■ 月 ▮ 日時点で、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により腫瘍縮小効果が確定された 13 例での、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE）であった（Table 18 及び Figure 6）。DOR の追跡期間の範囲は 3.6～18.2 ヵ月であった。奏効例の 6 ヵ月間及び 12 ヵ月時点の PFS の割合（少なくとも 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間病勢進行することなく生存する確率）の推定値は、それぞれ 64.8%（95% CI：31.0%～85.2%）及び 40.5%（95% CI：11.3%～68.8%）であった。20■ 年 ■ 月 ▮ 日時点で、奏効例で死亡した被験者はいなかった。

奏効例 13 例のうち 1 例は CR と判定されたが、難治性の皮疹のため本薬の 1 回の IV 投与後に投与を中止した。また 1 例は本薬が奏効していたが、ICR の判断により抗がん剤を用いた次治療を開始した【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 1】。

Table 18: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DOR（FAS）

項目	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 94)
奏効例[a]、n (%)	13 (13.8)
イベント発現例[b]、n (%)	7 (53.8)
PD	7 (53.8)
死亡	0
DOR（ヵ月）(95% CI)[c]	
25 パーセンタイル	5.6 (3.9, 9.5)
50 パーセンタイル（中央値）	9.5 (4.4, NE)
75 パーセンタイル	13.2 (7.8, NE)
追跡期間（ヵ月）	
中央値	7.4
最小値、最大値	3.6, 18.2
PFS 推定値（%）(95% CI)[d]	
3 ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月	64.8 (31.0, 85.2)
9 ヵ月	54.0 (21.7, 78.0)
12 ヵ月	40.5 (11.3, 68.8)

注：月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

[a] RECIST v1.1 に基づき PD と判定されるか抗がん剤を用いた次治療を受ける前に、CR 又は PR と判定された被験者。

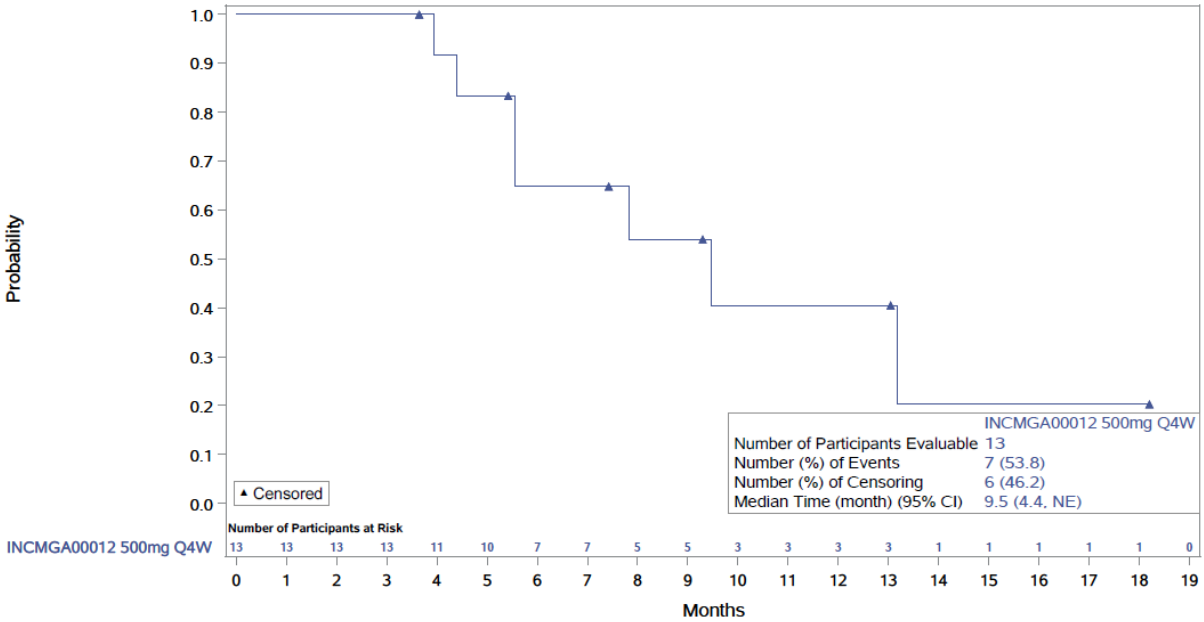
[b] 奏効例数を分母とした。

[c] 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（1982）及び Klein and Moeschberger 法（1997）を用い、log-log 変換して算出した。

[d] 95% CI は Greenwood 式を用いて算出し、標準誤差を推定した。

Source: INCMGA 0012-202 CSR Addendum 1（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）Table 99.2.2.1

Figure 6: **202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DOR のカプランマイヤー曲線（FAS）**



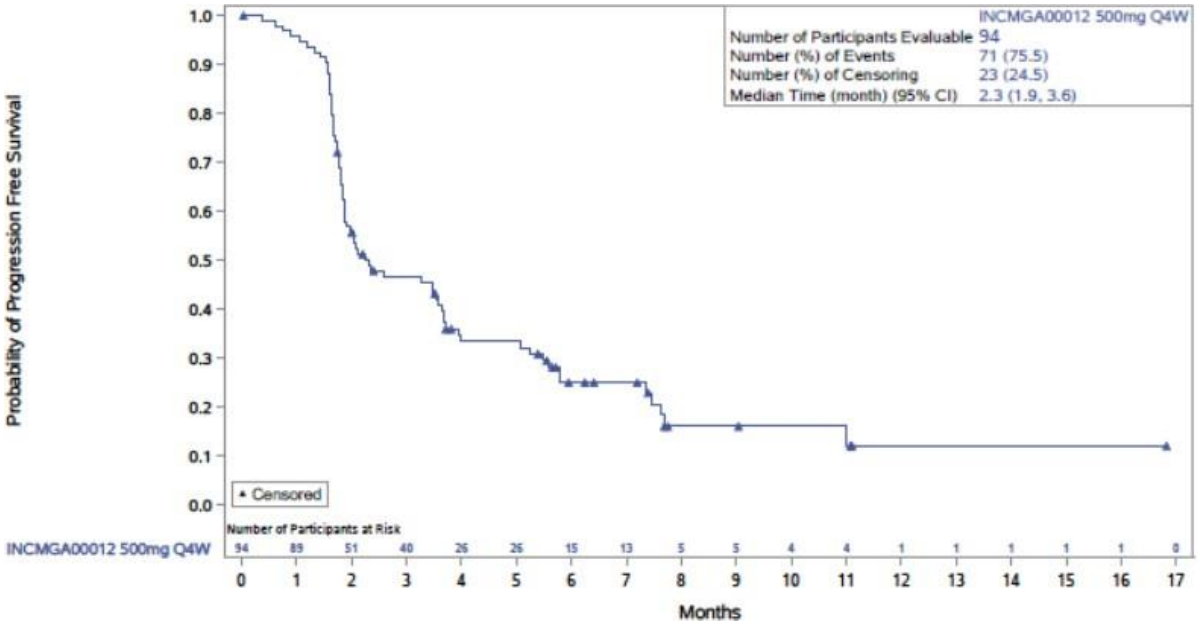
Source: INCMGA 0012-202 CSR Addendum 1（データカットオフ：20■年 ■月 ▮日）Figure 99.4.1.2

3.2.2.3. 無増悪生存期間（PFS）

2020 年 6 月 8 日の時点で、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS（カプランマイヤー法で推定）の中央値は 2.3 ヵ月（95% CI：1.9～3.6）であった（Figure 7）。6 ヵ月及び 12 ヵ月 PFS 率は、それぞれ 25.0%（95% CI：16.1%～34.8%）及び 12.0%（95% CI：4.5%～23.6%）であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 2.2.3】。

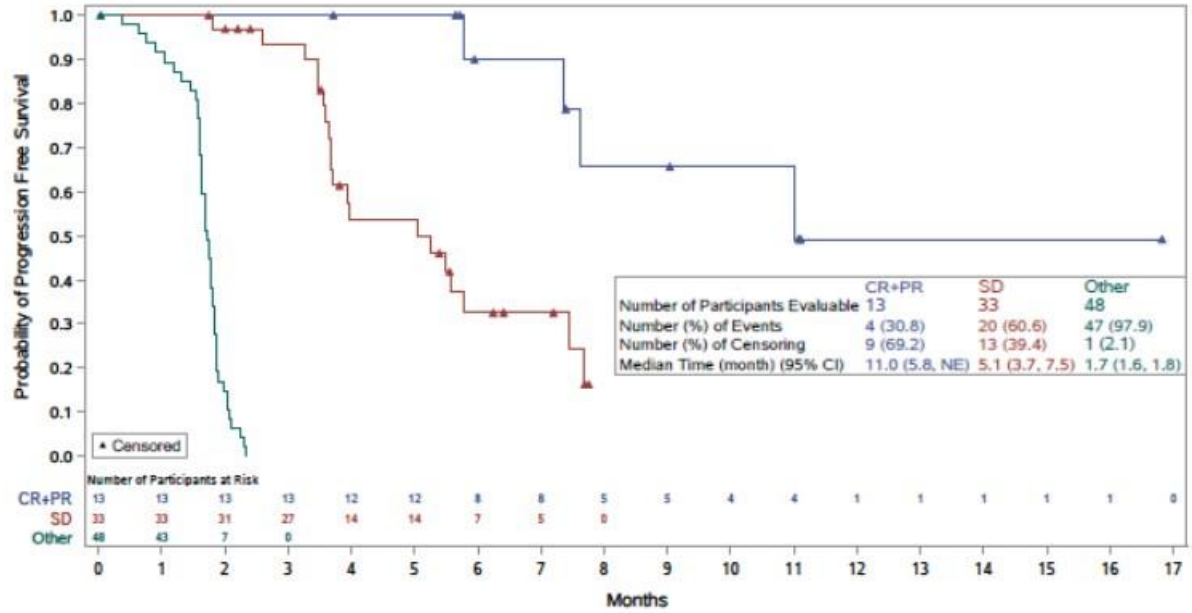
カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、非奏効例 48 例の 1.7 ヵ月（PD 又は評価欠損の被験者を含む）に比べて、奏効例 13 例で 11.0 ヵ月及び SD と判定された 33 例で 5.1 ヵ月であり、奏効例及び SD と判定された被験者の PFS の中央値が長かった（Figure 8）。

Figure 7: **202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）**



Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 4.2.2

Figure 8: **202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線：腫瘍縮小効果の状況別（FAS）**



注：“Other” には PD 又は評価欠損の被験者を含む。
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 99.4.2.2.3 及び Table 99.2.2.3.3

3.2.2.4. 病勢コントロール率（DCR）

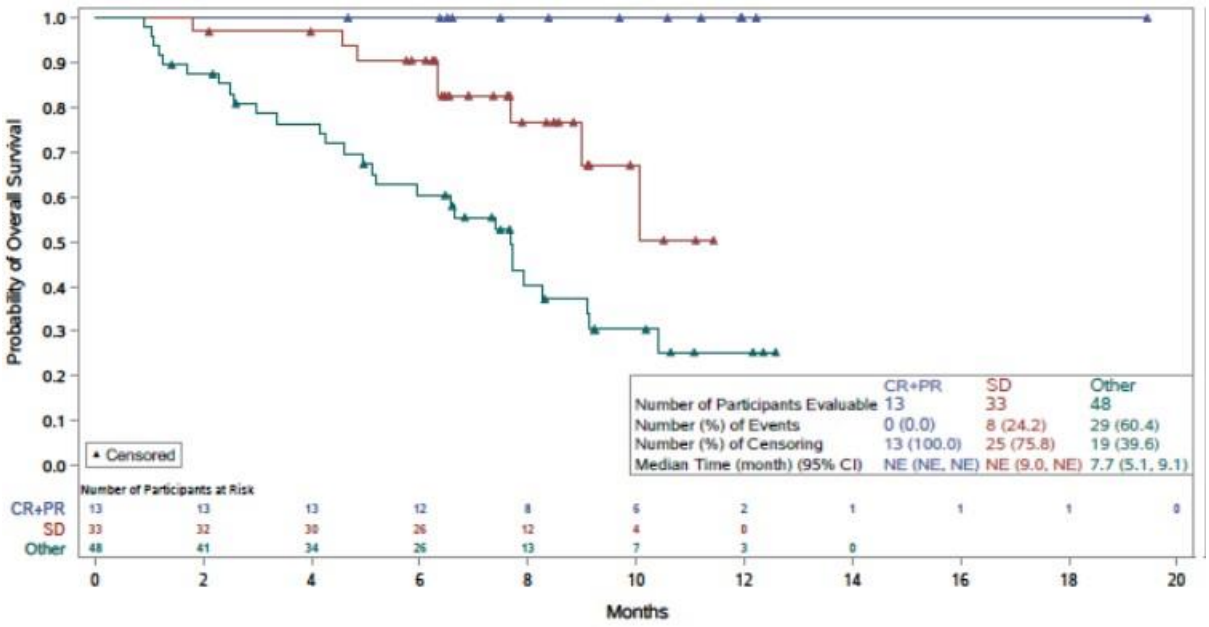
RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DCR は 48.9%（95% CI：38.5%～59.5%）であった。94 例のうち、最良総合効果は、CR 及び PR に加えて SD が 33 例（35.1%）に認められた（Table 17）。

3.2.2.5. 全生存期間（OS）

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は 10.1 ヵ月（95% CI：7.9～NE）であった。カプランマイヤー法で推定した 12 ヵ月 OS 率は 45.7%（95% CI：31.6%～58.6%）であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 2.2.4】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Figure 4.3.1】。

データカットオフ時点で、全ての奏効例は生存していた。OS の中央値は、奏効例及び SD と判定された被験者では追跡期間の中央値がそれぞれ 9.7 ヵ月（範囲：4.7～19.4 ヵ月）及び 7.4 ヵ月（範囲：1.8～11.4 ヵ月）の時点でいずれも未達であったが、非奏効例（PD 又は評価欠損の被験者）では 7.7 ヵ月（95% CI：5.1～9.1）であった（Figure 9）。

Figure 9: 202 試験：OS のカプランマイヤー曲線：腫瘍縮小効果の状況別（FAS）

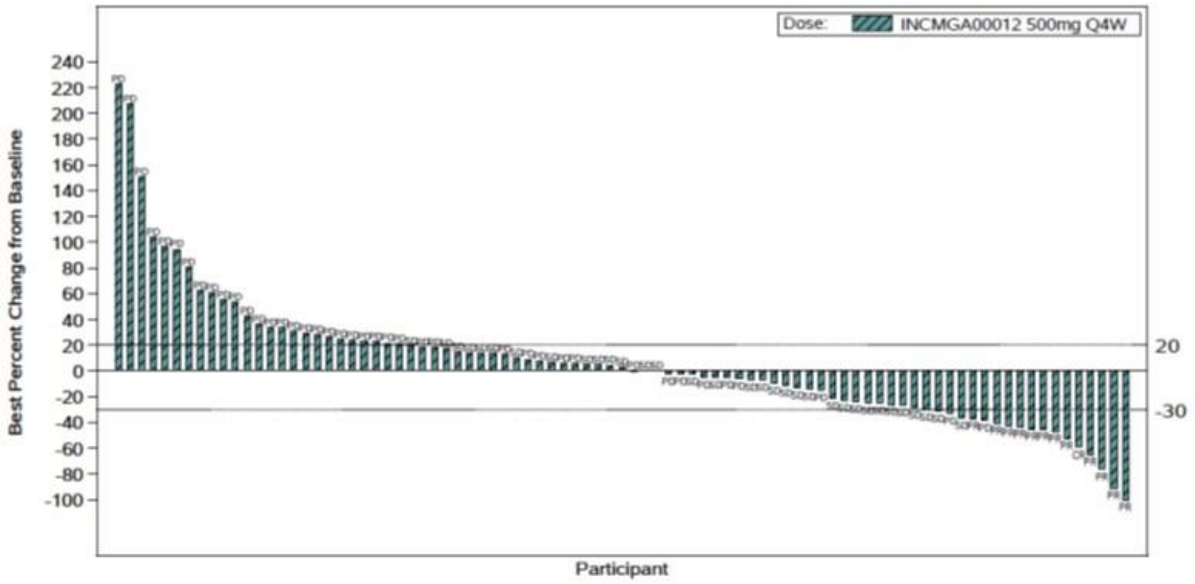


注：“Other” には PD 又は評価欠損の被験者を含む。
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 99.4.3.1.3 及び Table 99.2.2.4.3

3.2.2.6. 腫瘍径の縮小

被験者のほぼ半数（ベースライン時及びベースライン後に標的病変の測定が行われた 87 例中 40 例）の IRC 判定に基づく標的病変の径和はベースライン時の標的病変の径和と比較して縮小していた（Figure 10）。

Figure 10: **202 試験：ICR 判定に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（FAS）**



注：点線の上限は PD の基準（標的病変の径和が 20%以上増加）、下限は PR の基準（標的病変の径和が 30%以上減少）を示す。確定された最良総合効果は、図中の各被験者について記載されている。標的病変の径和の最大変化率は、抗がん剤を用いた次治療の開始前のものである。本試験では 94 例が組み入れられたが、7 例では標的病変の評価がベースライン時又はベースライン後に欠測していた。

Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 4.3.2.2

3.3. 部分集団における有効性

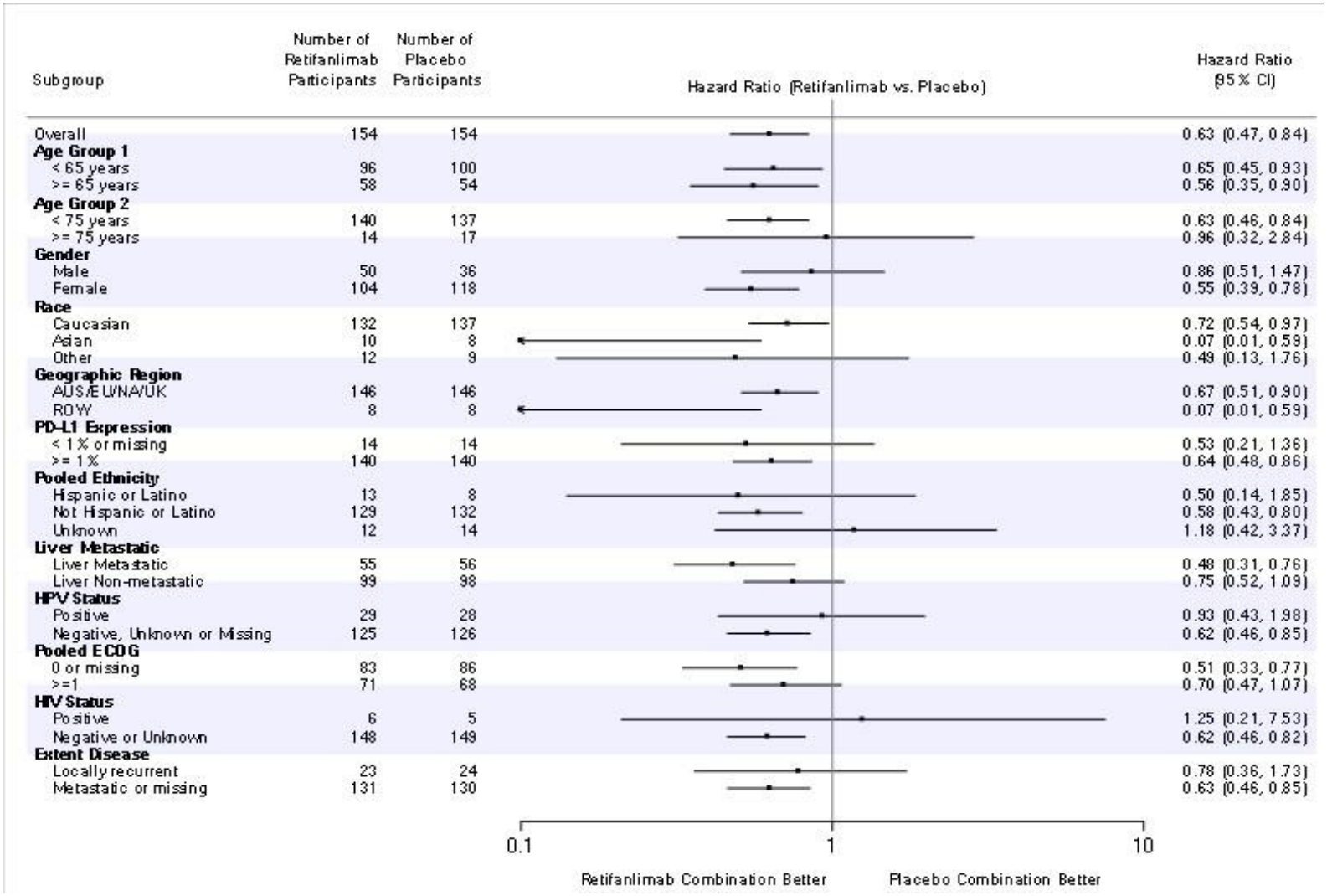
3.3.1. 303 試験

3.3.1.1. 無増悪生存期間（PFS）

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、地域、PD-L1 発現状況、民族、肝転移病変の有無、HPV 感染状況、ECOG PS、HIV 感染状況及び疾患の進行度）に基づき、事前に計画された探索的な PFS の部分集団解析を実施した。

事前に定義された部分集団のうち、比較に十分な被験者数を有する部分集団で本薬＋化学療法による PFS のベネフィットが一貫して認められた（Figure 11）。

Figure 11:　303 試験：部分集団別の BICR 判定による PFS（FAS）



注：ROW は日本。疾患の進行度は EDC（以下、電子データ収集システム）の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 4.1

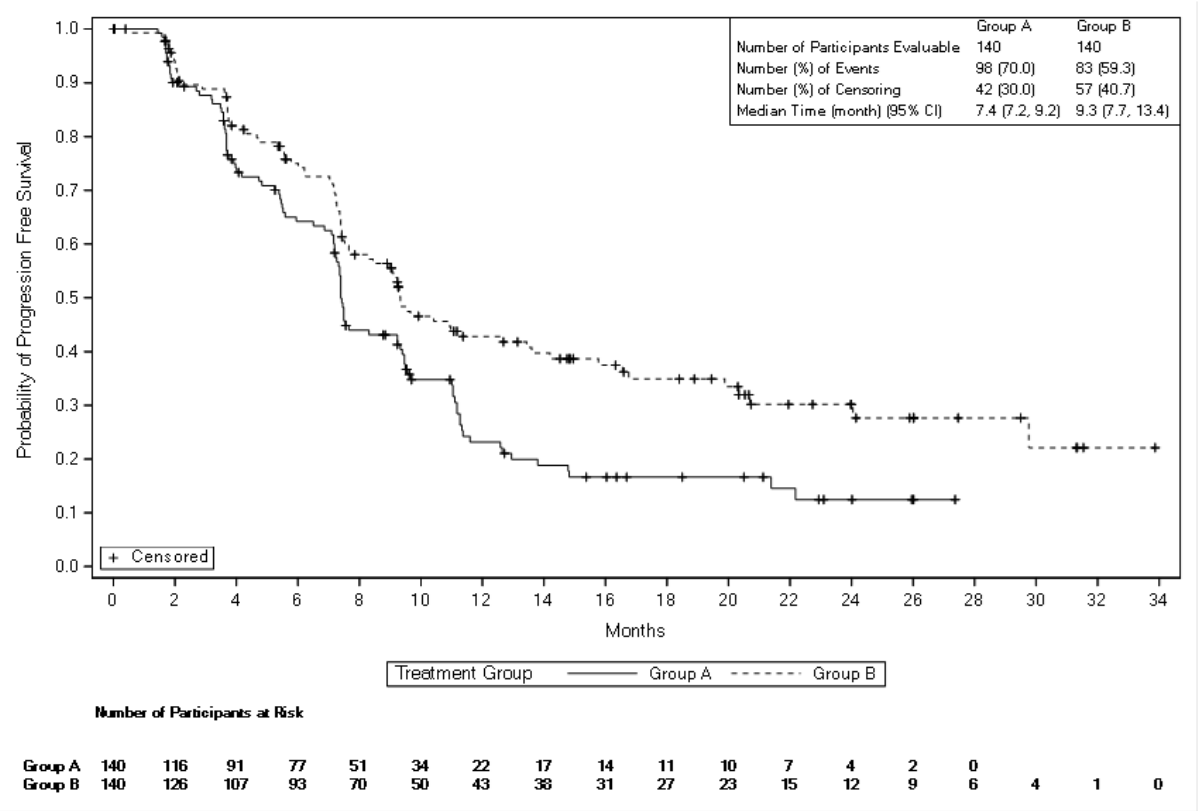
3.3.1.1.1. PD-L1 発現状況別の PFS

主要有効性解析では、PD-L1 の発現値を 1%として層別化して解析した。

その結果、FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上及び 1%未満（missing を含む）の被験者の両方で、FAS の全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて PFS の延長が認められた（Figure 12 及び Figure 13）。

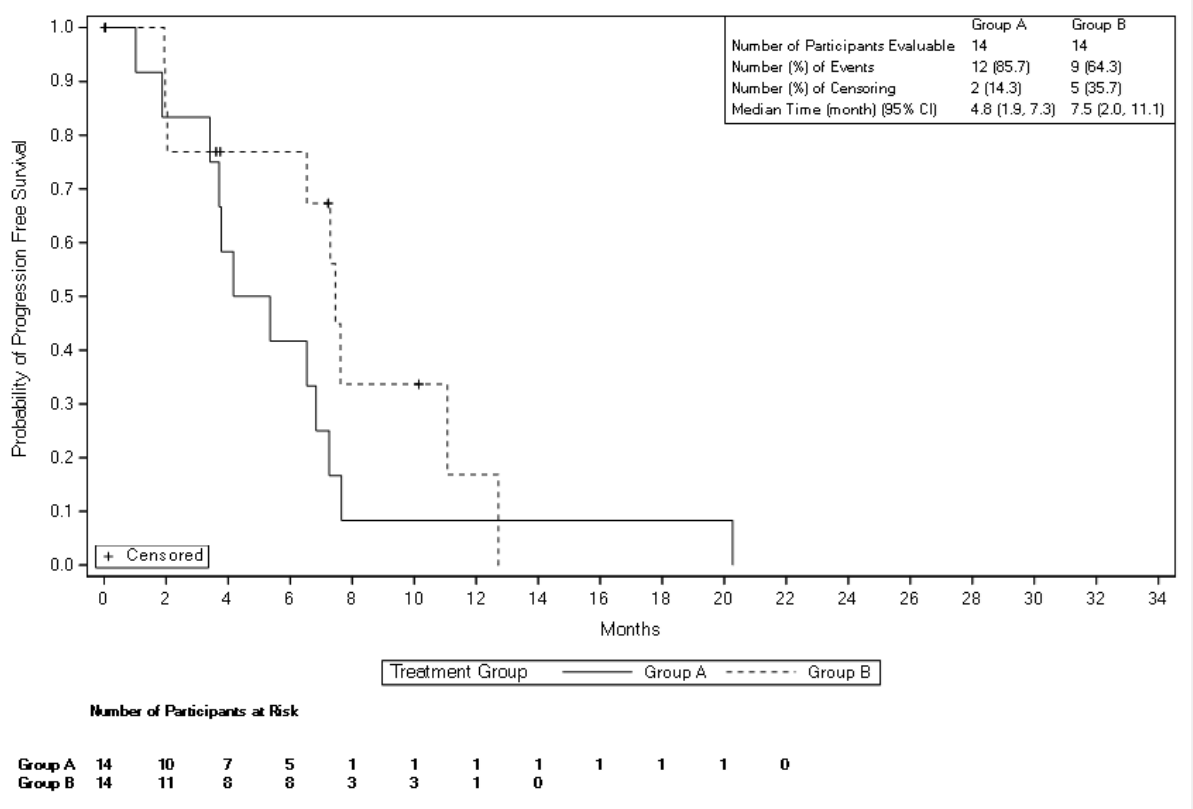
PD-L1 の異なる発現値を使用した有効性解析結果は、3.3.1.3 項に記載した。

Figure 12: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1.1j

Figure 13: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）



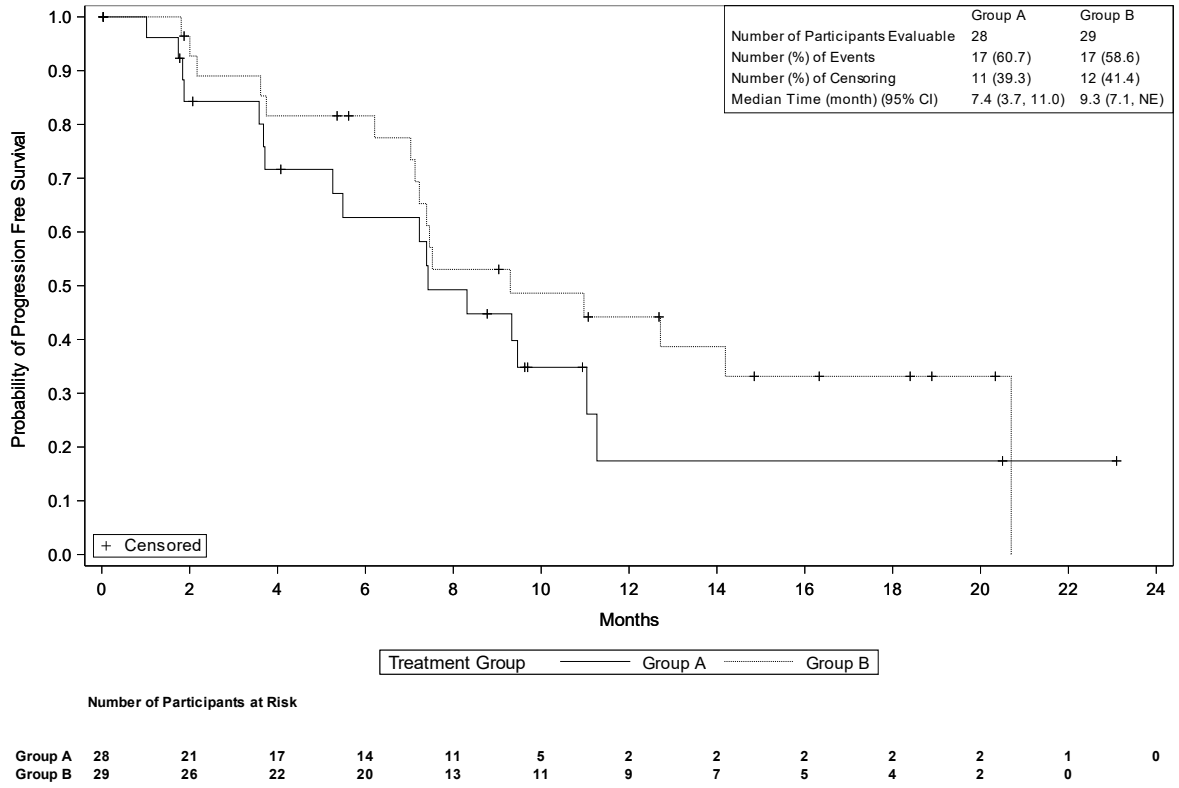
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1.1j

PD-L1 発現状況が 1%未満の被験者群から missing であった被験者を除外した場合の PFS のカプランマイヤー曲線は、Figure 13 の結果と同様であり、意味のある違いは認められなかった。【モジュール 5.3.5.1、0012-303-ad-hoc-TFLs】

3.3.1.1.2. HPV 陽性集団の PFS

HPV の検査結果が得られた被験者は、308 例中 64 例（20.8%）であった。検体数が少なく、統計学的な考察には限界があるものの、本薬＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群に比べて PFS が改善する傾向が観察された（Figure 14）。

Figure 14: 303 試験：HPV 陽性集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）

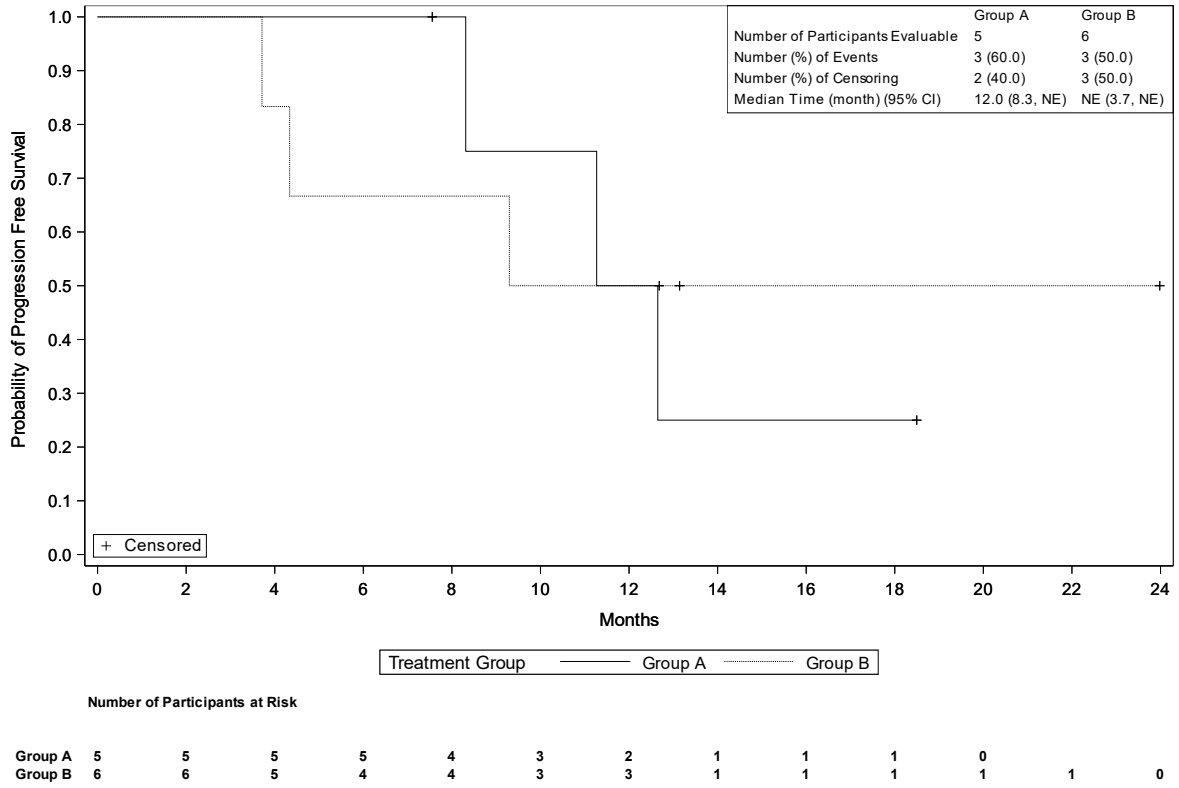


Source: Figure 99.1.1.2

3.3.1.1.3. HIV 陽性集団の PFS

HIV 陽性の被験者は 11 例（本薬＋化学療法群 6 例及びプラセボ＋化学療法群 5 例）とごく僅かであり、HIV 陽性の PFS に対する予後への影響を考察するには限界があると考えられる（Figure 15）。

Figure 15: **303 試験：HIV 陽性集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）**



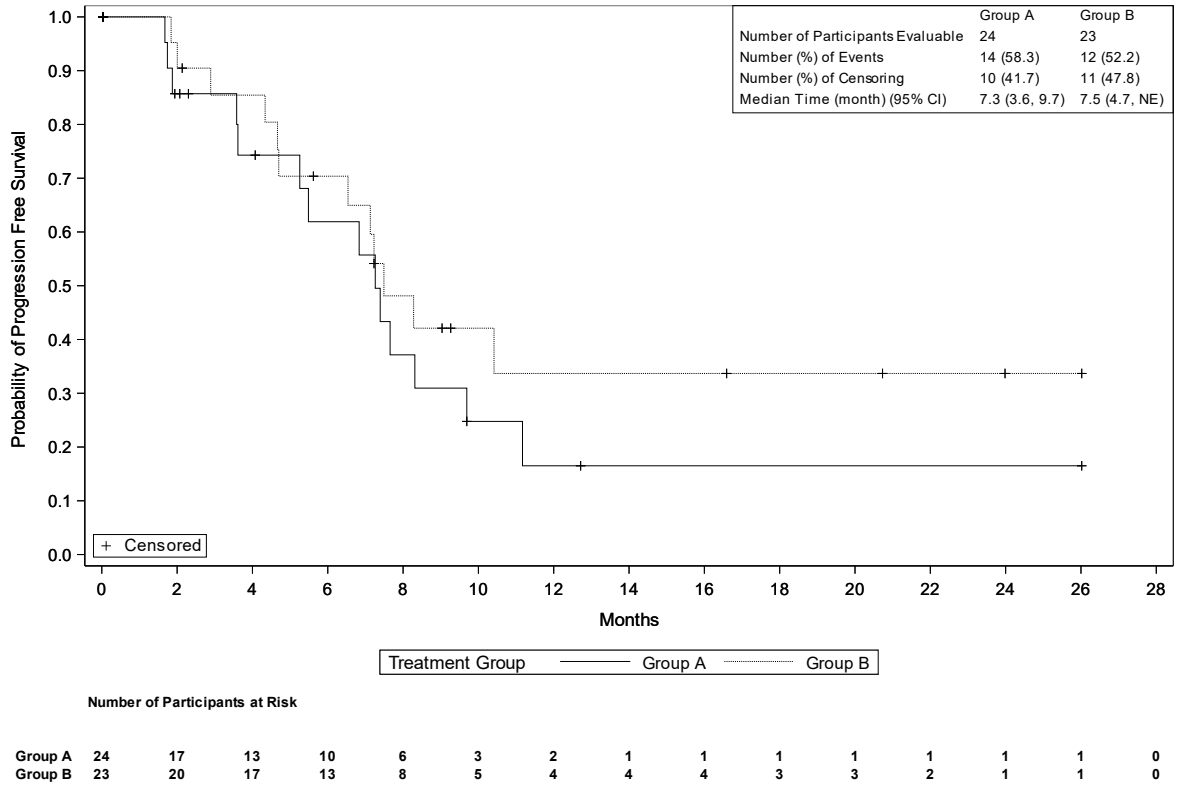
Source: Figure 99.1.1.3

3.3.1.1.4. 局所再発集団の PFS

303 試験は局所再発が層別因子であり、全集団の約 15%がこのベースライン特性を有しており、局所再発が転帰に及ぼす影響を評価するために各群に適切に割り付けられた。

局所再発ありの被験者の PFS のカプランマイヤー曲線では、局所再発ありの被験者の割合が少ないにもかかわらず、本薬＋化学療法群の有効性が示唆される結果であった（Figure 16）。また、局所再発及び転移性の病変を有する被験者の PFS のハザード比の点推定値がそれぞれ 0.78 及び 0.63 であったことから、いずれの群でも本薬＋化学療法群の有効性が明らかであった（Figure 11）。

Figure 16: **303 試験：局所再発ありの集団の BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）**



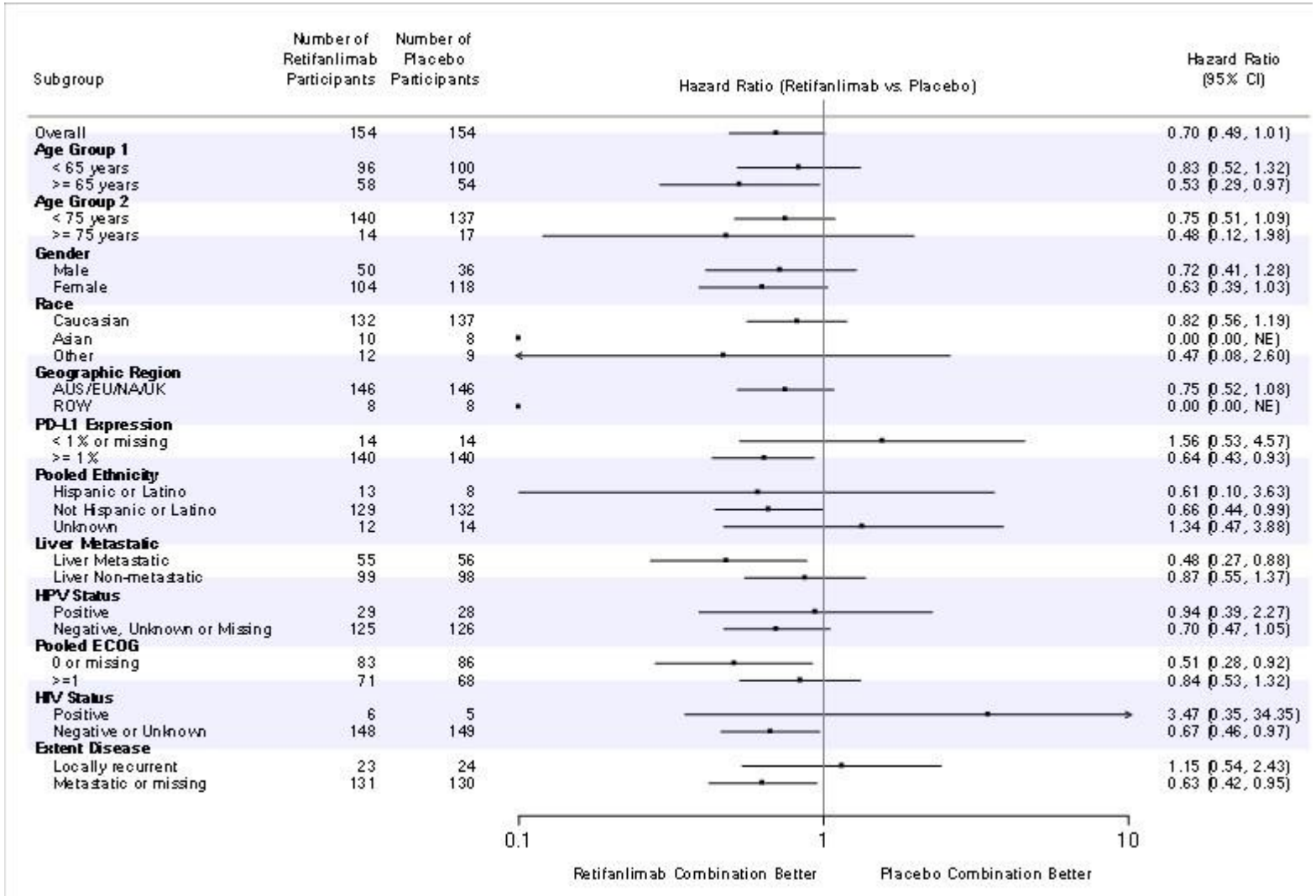
Source: Figure 99.1.1.4

3.3.1.2. 全生存期間（OS）－中間解析

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、地域、PD-L1 発現状況、民族、肝転移病変の有無、HPV 感染状況、ECOG PS、HIV 感染状況及び疾患の進行度）に基づき、探索的な OS の部分集団解析を実施した。

事前に定義された部分集団のうち、比較に十分な被験者数を有する部分集団では、本薬＋化学療法による OS のベネフィット（HR < 1.00）が一貫して認められた（Figure 17）。

Figure 17:　303 試験：部分集団別の OS（FAS）－中間解析



注：ROW は日本。疾患の進行度は EDC の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 4.2

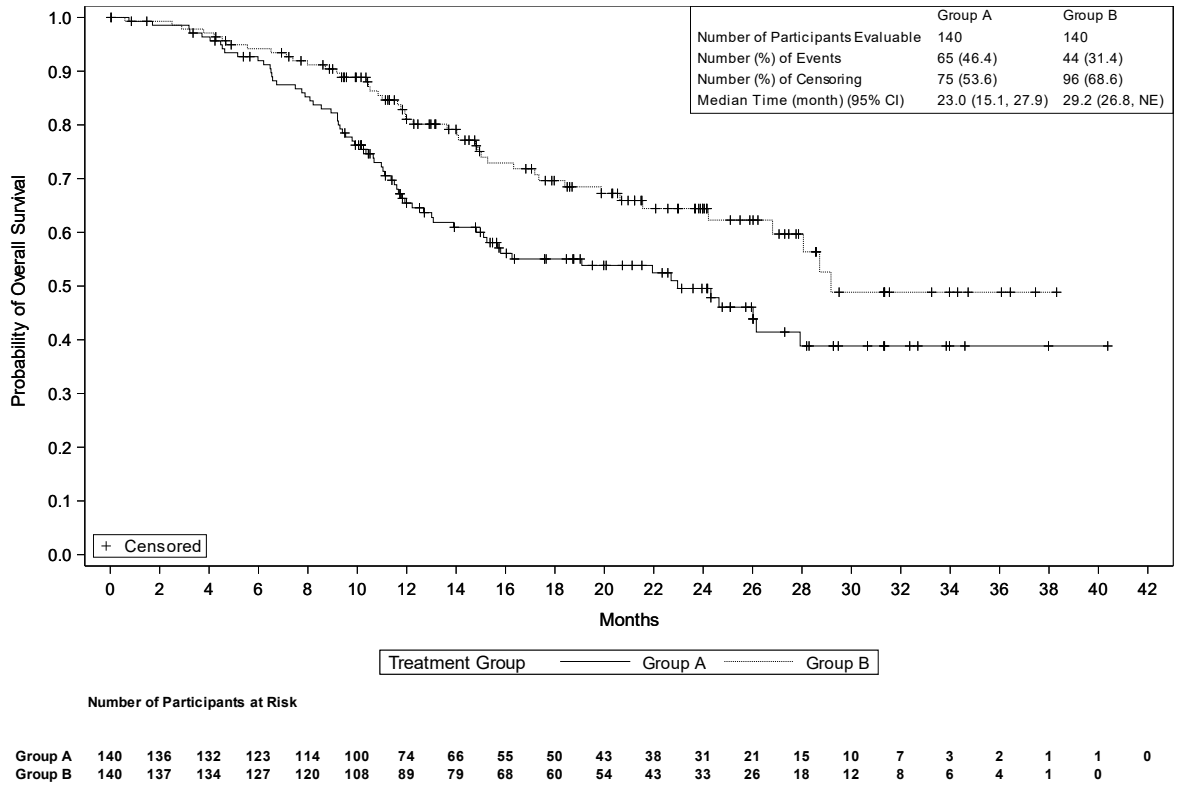
3.3.1.2.1. PD-L1 発現状況別の OS

主要有効性解析では、PD-L1 の発現値を 1%として層別化して解析した。

FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者では FAS の全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて OS の延長が認められた（Figure 18）。FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満（missing を含む）の被験者では、OS を比較するには被験者数が不十分であった（Figure 19）。

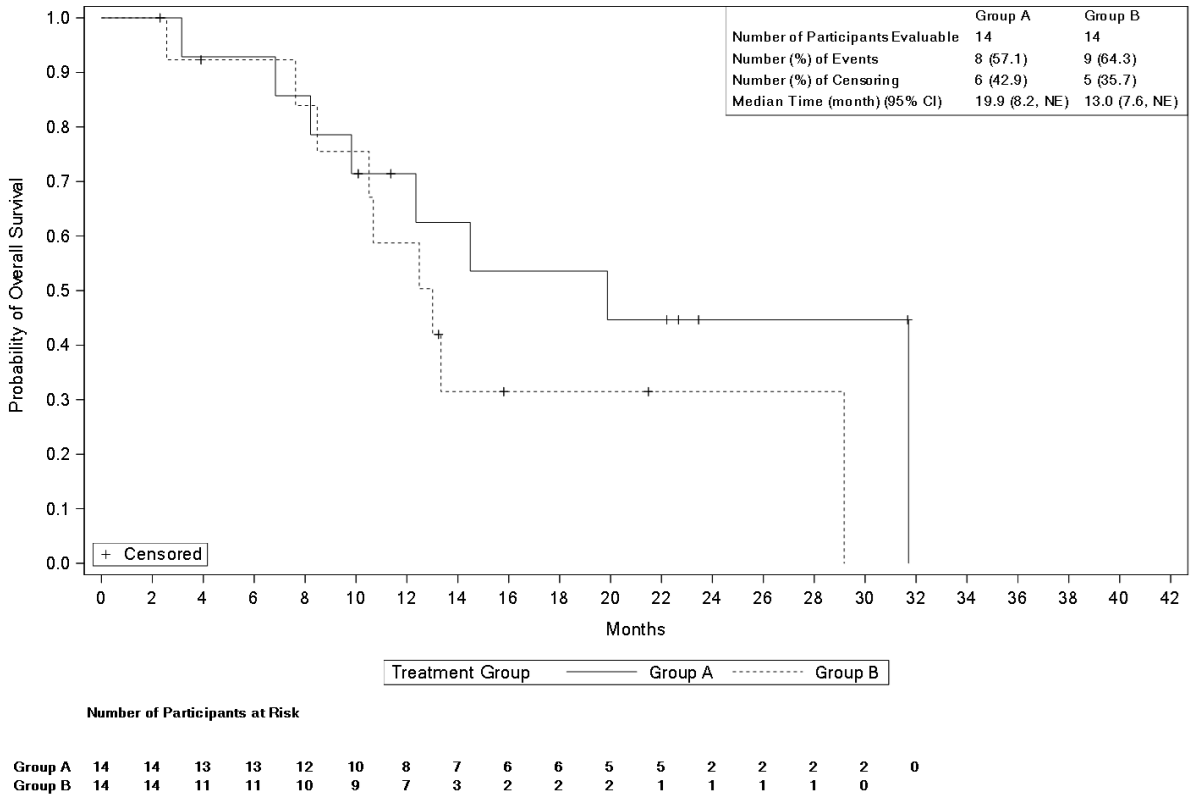
PD-L1 の異なる発現値を使用した有効性解析結果は、3.3.1.3 項に示した。

Figure 18: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）－中間解析



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2.1j

Figure 19: **303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）－中間解析**



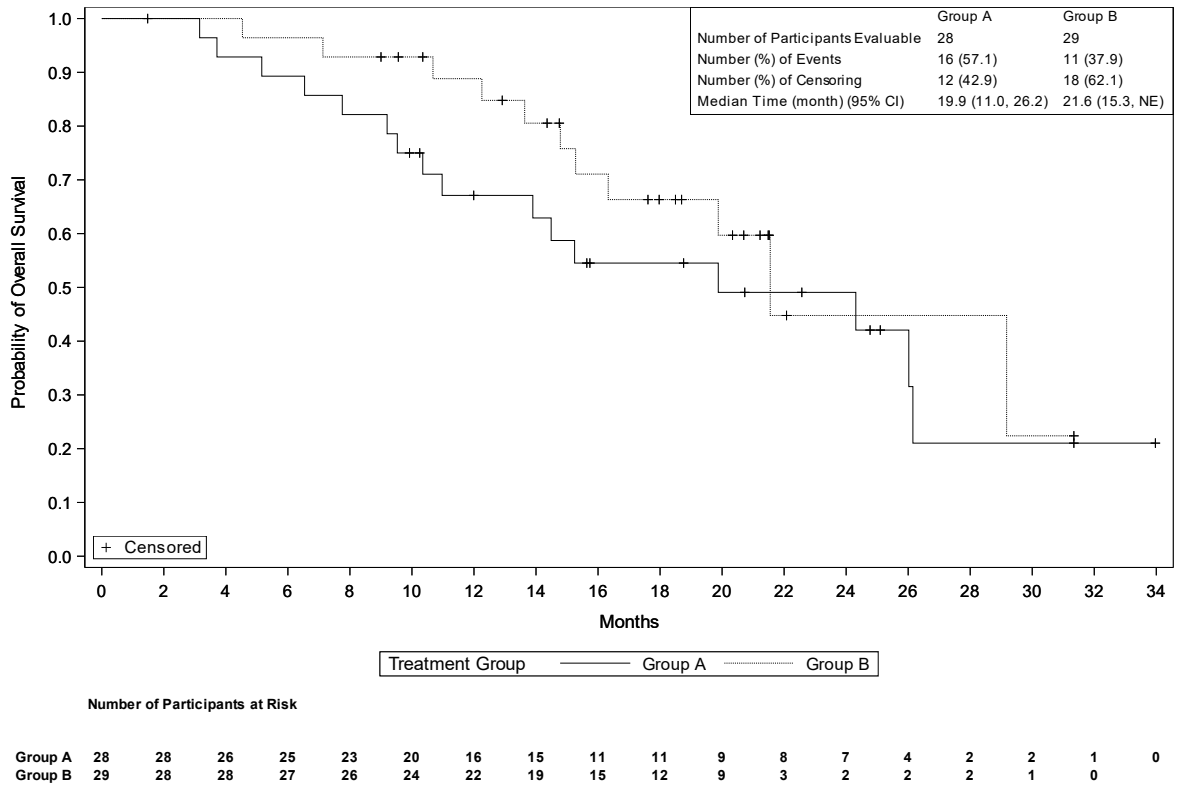
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2.1j

PD-L1 発現状況が 1%未満の被験者群から missing であった被験者を除外した場合の OS のカプランマイヤー曲線は、Figure 19 の結果と同様であり、意味のある違いは認められなかった。【モジュール 5.3.5.1、0012-303-ad-hoc-TFLs】

3.3.1.2.2. HPV 陽性集団の OS

HPV の検査結果が得られた被験者は、308 例中 64 例（20.8%）であった。得られた検体数が少なく、統計学的な考察には限界があるものの、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて OS が改善する傾向が観察された（Figure 20）。

Figure 20: 303 試験：HPV 陽性集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）

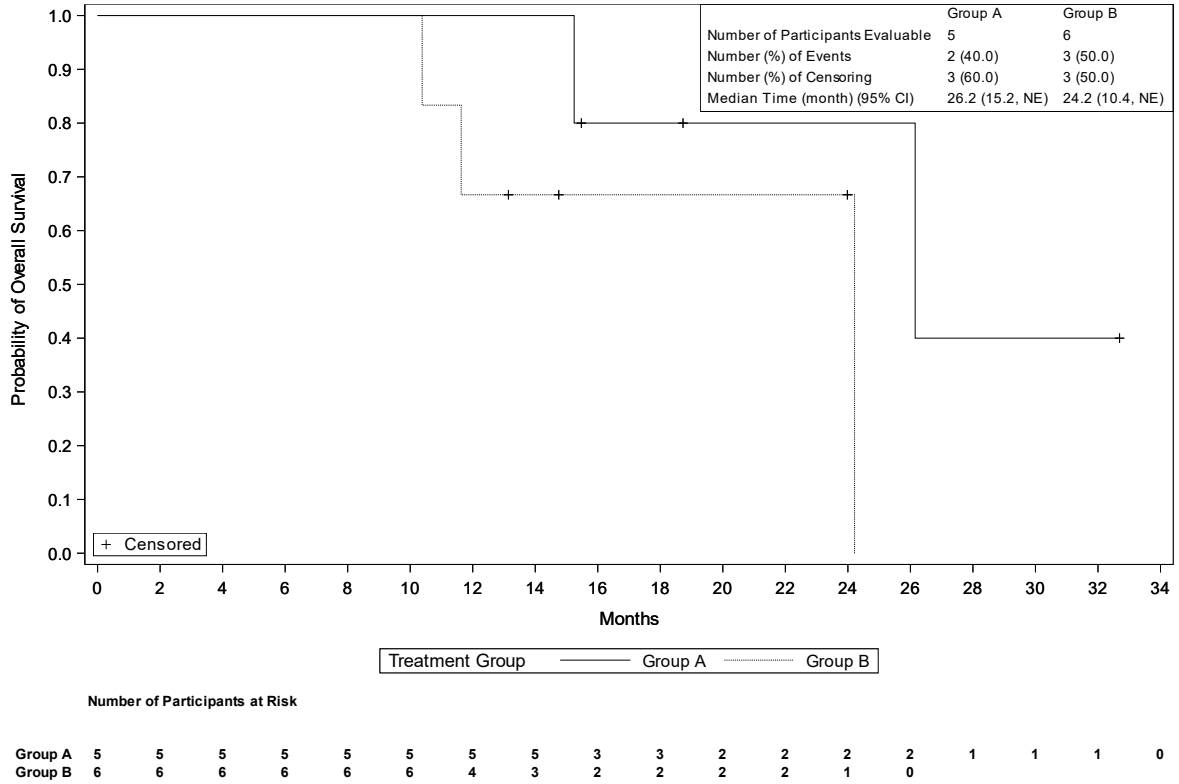


Source: Figure 99.1.2.2

3.3.1.2.3. HIV 陽性集団の OS

HIV 陽性の被験者は 11 例（本薬＋化学療法群 6 例、プラセボ＋化学療法群 5 例）とごく僅かであり、これにより OS に対する予後への影響を考察することは困難であった（Figure 21）。

Figure 21: 303 試験：HIV 陽性集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）



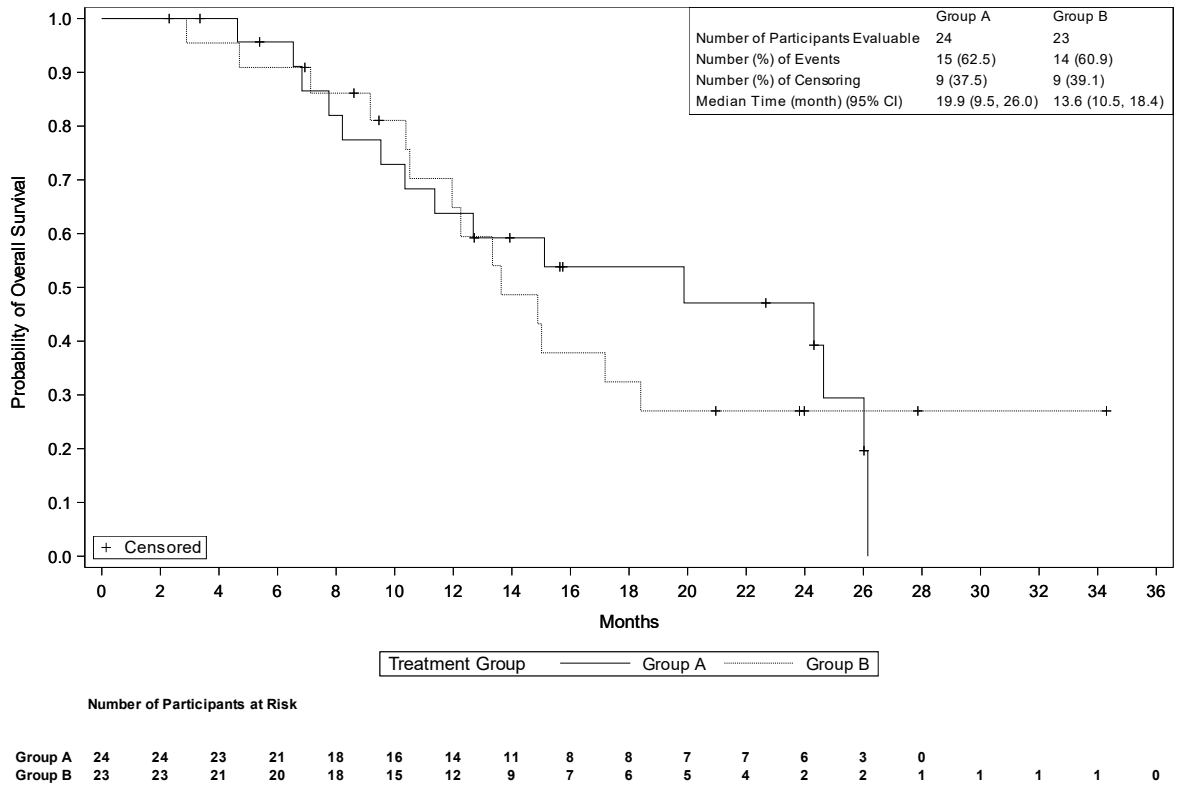
Source: Figure 99.1.2.3

3.3.1.2.4. 局所再発ありの集団の OS

303 試験は局所再発が層別因子であり、全集団の約 15%がこのベースライン特性を有しており、局所再発が転帰に及ぼす影響を評価するために各群に適切に割り付けられた。

中間解析時点でのイベント数が少なかったため、局所再発の OS に対する有効性は評価困難であった（Figure 22）。

Figure 22: 303 試験：局所再発ありの集団の OS のカプランマイヤー曲線（FAS）



Source: Figure 99.1.2.4

3.3.1.3. PD-L1 発現状況別の有効性解析

303 試験の被験者の PD-L1 発現状況を Table 19 に示した。

Table 19: 303 試験：PD-L1 の発現状況（FAS）

PD-L1（%）	<1	≥1, <5	≥5, <10	≥10, <20	≥20, <50	≥50	Missing	Total
Group A(n)	7	19	20	35	39	27	7	154
Group B(n)	11	17	21	27	47	28	3	154

Source: Table 99.1.3.1.1

PD-L1 発現状況別の PFS 及び OS の解析結果を Table 20 に示した。

Table 20: 303 試験：BICR 判定による PD-L1 発現状況別の PFS 及び OS の要約（FAS）

	FAS		PD-L1 expression															
			< 1%		≥ 1%		< 5%		≥ 5%		< 10%		≥ 10%		< 20%		≥ 20%	
Group	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**	**A**	**B**
N	154	154	7	11	140	140	26	28	121	123	46	49	101	102	81	76	66	75
Median PFS (month) (95% CI)	7.4 (7.1～7.7)	9.3 (7.5～11.3)	7.0 (1.0～NE)	7.5 (1.9～NE)	7.4 (7.2～9.2)	9.3 (7.7～13.4)	7.4 (6.9～11.6)	7.4 (3.7～12.7)	7.4 (7.2～9.2)	9.3 (8.4～15.8)	7.4 (7.2～11.3)	7.7 (7.2～12.7)	7.4 (5.5～9.2)	9.3 (7.7～15.8)	7.5 (7.2～9.5)	9.1 (7.3～16.6)	7.4 (4.7～9.4)	9.3 (7.4～14.2)
PFS, HR (95% CI)		0.63 (0.47～0.84)		0.59 (0.17～2.08)		0.64 (0.48～0.86)		1.19 (0.60～2.33)		0.59 (0.43～0.81)		0.85 (0.51～1.41)		0.58 (0.41～0.82)		0.63 (0.43～0.93)		0.68 (0.44～1.05)
Median OS (month) (90% CI)	23.0 (15.1～27.9)	29.2 (24.2～NE)	NE (3.2～NE)	13.0 (2.6～NE)	23.0 (15.1～27.9)	29.2 (26.8～NE)	22.7 (13.1～NE)	29.2 (12.5～NE)	24.3 (13.9～27.9)	28.7 (24.2～NE)	24.6 (15.7～NE)	29.2 (14.0～NE)	23.0 (13.0～27.9)	28.7 (24.2～NE)	24.3 (19.1～NE)	29.2 (17.3～NE)	14.8 (11.5～NE)	28.1 (21.6～NE)
OS, HR (95% CI)		0.70 (0.49～1.01)		1.54 (0.37～6.42)		0.64 (0.43～0.93)		1.10 (0.45～2.67)		0.65 (0.43～0.98)		0.92 (0.48～1.78)		0.61 (0.39～0.96)		0.76 (0.45～1.28)		0.59 (0.35～1.00)

Group A: Placebo + Chemotherapy, Group B: Retifanlimab + Chemotherapy.

Abbreviations: CI = Confidence interval.

[1] According to RECIST v1.1, progression-free survival is defined as the length of time from date of randomization until the earliest date of disease progression, determined by BICR, or death due to any cause, if occurring sooner than progression.

[2] Median progression-free survival time is estimated using the Kaplan-Meier method. CI for median progression-free survival time is calculated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[3] Overall Survival is defined as the time in days between date of randomization and the date of death due to any cause.

[4] Median survival time in months is estimated using Kaplan-Meier method. CI for median survival time was using the method of Brookmeyer and Crowley.

[5] A stratified Cox regression with Efron's method for tie handling is used to estimate the hazard ratio.

Note 1: The number of months is calculated as the number of day(s) divided by 30.4375.

Note 2: PD-L1 expression status was derived based on central labs on tumor and immune cell expressions; participants with missing PD-L1 expression were not included.

Source: Figure1.1.1j, Figure1.2, Figure1.2.1j, Figure4.1, and Figure4.2. Table2.1.1, Table 99.2.1.1.1, Table 99.2.1.2.11.1, Table 99.2.1.2.11.2, Table 99.2.1.2.11.3, Table 99.2.2.1.1, Table 99.2.2.2.11.1, Table 99.2.2.2.11.2, and Table 99.2.2.2.11.3.

主要評価項目の PFS では、PD-L1 の発現状況による意味のある有効性の違いは認められなかった。PFS の HR は、PD-L1 発現が<1%の群で 0.59、<5%の群で 1.19、<10%の群で 0.85、<20%の群で 0.63 であった。PD-L1 の発現状況に応じた一貫性は認められず、PD-L1 の発現状況を問わず有効性が認められた。OS は全体的にイベント数が少なく、中間解析時点での統計学的な結論を得ることは困難であった。PD-L1 発現が<1%の群の PFS 及び OS の HR は、それぞれ PFS で 0.59、OS で 1.57 であり、OS の結果が未成熟であることが示唆された。また、PD-L1 の発現状況に関わらず、本薬を追加することにより有効性が明らかに低下した群はなかった。

以上より、PD-L1 の発現状況は SCAC 患者に対する本薬の有効性を予測するものではないと考えられ、治療の意思決定を最適化するために PD-L1 発現状況に基づくカットオフ値を設定する必要はないと考える。

3.3.2. 303 試験の日本人被験者

3.3.2.1. 無増悪生存期間（PFS）

303 試験の日本人被験者では全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群と比較して臨床的に有意な PFS の延長が認められた［HR：0.07、95% CI：0.01～0.59、p = 0.0010（名目上の p 値）］。

カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：9.5～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 5.2 ヵ月（95% CI：1.7～NE）であった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 12.01 ヵ月（範囲：3.6～25.9 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 5.16 ヵ月（範囲：1.7～11.0 ヵ月）であった。

9 ヵ月及び 12 ヵ月 PFS 率は、本薬＋化学療法群ではそれぞれ 100.0%（95% CI：NE～NE）及び 80.0%（95% CI：20.4%～96.9%）、プラセボ＋化学療法群ではそれぞれ 25.0%（95% CI：3.7%～55.8%）及び 0.0%（95% CI：NE～NE）であった。

Table 21: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)
イベント発現例数、n (%)	7 (87.5)	2 (25.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	7 (100.0)	2 (100.0)
打切り例数、n (%)	1 (12.5)	6 (75.0)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	5.2 (1.7, NE)	NE (9.5, NE)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	75.0 (31.5, 93.1)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	37.5 (8.7, 67.4)	100.0 (100.0, 100.0)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	25.0 (3.7, 55.8)	100.0 (100.0, 100.0)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	0.0 (NE, NE)	80.0 (20.4, 96.9)
P 値（層別ログランク検定）[b]	−	0.0010
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	−	0.07 (0.01, 0.59)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	5.16	12.01
最小値、最大値	1.7, 11.0	3.6, 25.9

注：PFS は、ランダム化日から、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。推定 PFS 率が 100.0%の時点では、PFS 率の CI は推定できなかった。

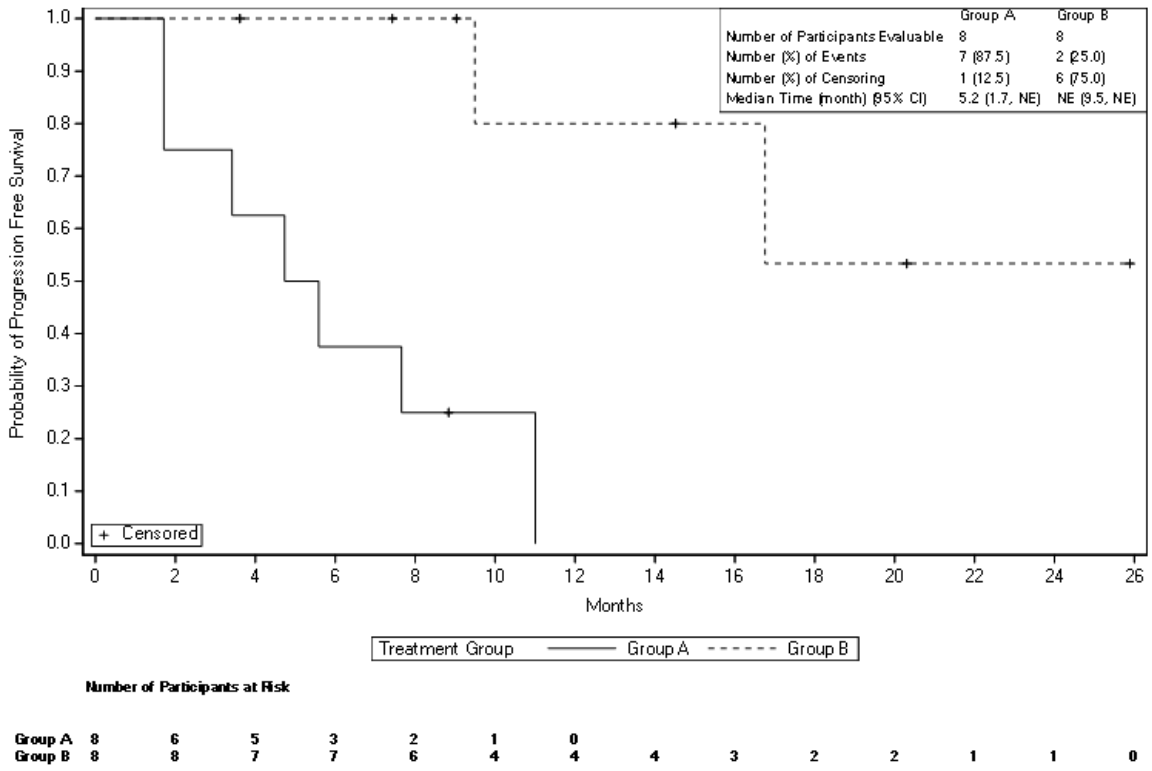
[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[b] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.1.1j

Figure 23: **303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1j

3.3.2.1.1. FAS の日本人集団での PD-L1 発現状況別の PFS

PD-L1 の発現状況が 1%未満の被験者は各投与群に 1 例のみであった。PD-L1 発現状況 1%未満の被験者の PFS（Table 22）、PD-L1 発現状況 1%以上の被験者の PFS（Table 23）を示す。

Table 22: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 1)	本薬＋化学療法群 (N = 1)
イベント発現例数、n (%)	1 (100.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	1 (100.0)	0 (0.0)
打切り例数、n (%)	0 (0.0)	1 (100.0)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	3.4 (NE, NE)	NE (NE, NE)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)
P 値（層別ログラング検定）[b]	−	0.1587
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	−	0.00 (0.00, NE)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	3.42	3.61
最小値、最大値	3.4, 3.4	3.6, 3.6

注：PFS は、ランダム化日から、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。PD-L1 の発現状況の判定は、腫瘍及び免疫細胞での PD-L1 の発現に基づき中央検査機関で行われた。PD-L1 の発現状況が欠測している被験者は、1%未満に分類した。推定 PFS 率が 100.0%の時点では、PFS 率の CI は推定できなかった。

[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[b] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.1.2.10j

Table 23: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 7)	本薬＋化学療法群 (N = 7)
イベント発現例数、n (%)	6 (85.7)	2 (28.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	6 (100.0)	2 (100.0)
打切り例数、n (%)	1 (14.3)	5 (71.4)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	5.6 (1.7, NE)	NE (9.5, NE)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	71.4 (25.8, 92.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	42.9 (9.8, 73.4)	100.0 (100.0, 100.0)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	28.6 (4.1, 61.2)	100.0 (100.0, 100.0)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	0.0 (NE, NE)	80.0 (20.4, 96.9)
P 値（層別ログラング検定）[b]	−	0.0018
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	−	0.08 (0.01, 0.66)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	5.59	14.52
最小値、最大値	1.7, 11.0	7.4, 25.9

注：PFS は、ランダム化日から、RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。PD-L1 の発現状況の判定は、腫瘍及び免疫細胞での PD-L1 の発現に基づき中央検査機関で行われた。PD-L1 の発現状況が欠測している被験者は、1%未満に分類した。推定 PFS 率が 100.0%の時点では、PFS 率の CI は推定できなかった。

[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

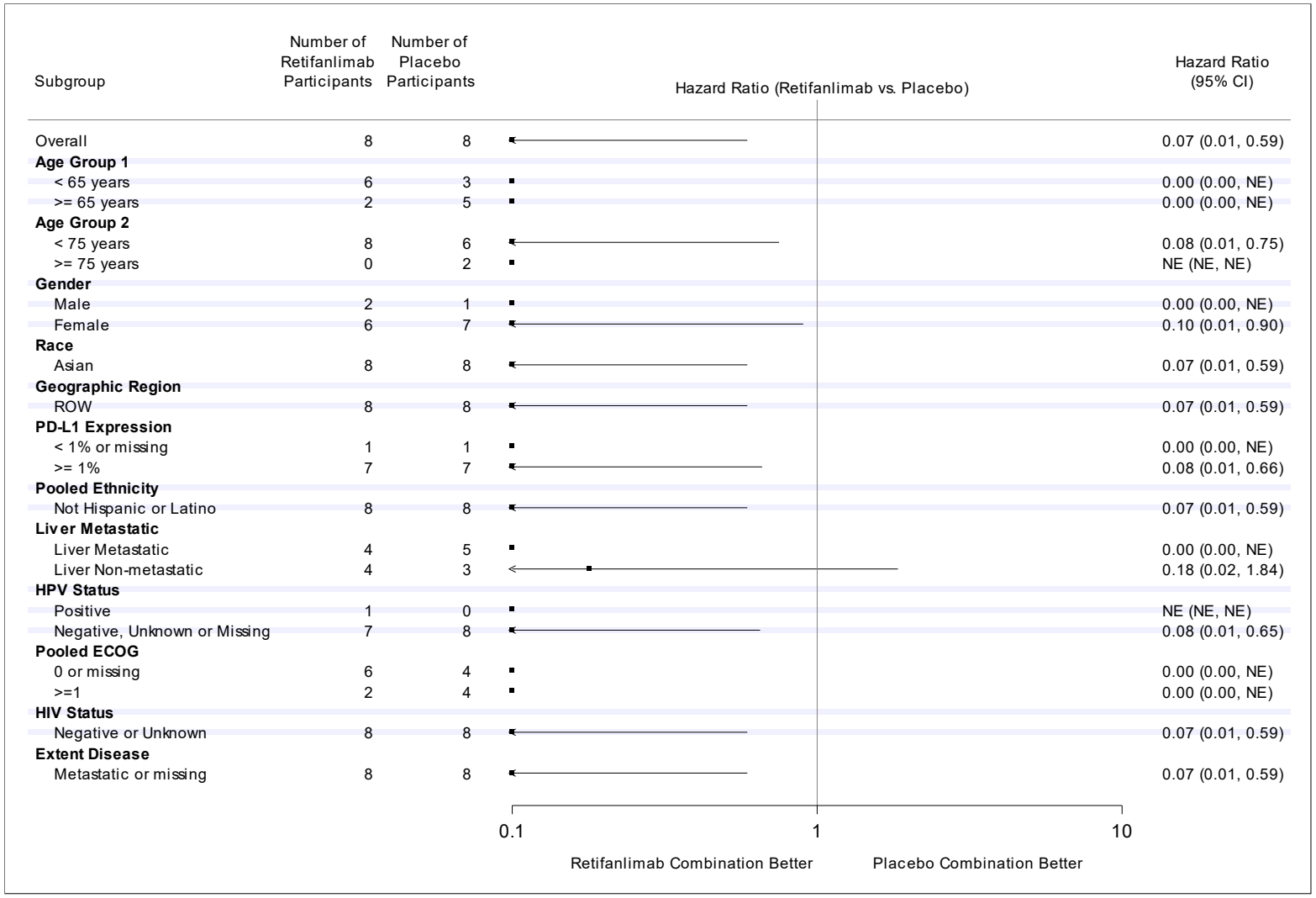
[b] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.1.2.10j

FAS の日本人集団での事前に計画された部分集団別の PFS は、各部分集団の被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

Figure 24:　303 試験：部分集団別の BICR 判定による PFS（FAS の日本人集団）



注：ROW は日本。疾患の進行度は EDC の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 4.1j

3.3.2.2. 全生存期間（OS）－中間解析

本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群に比べ臨床的に意味のある OS の延長が認められた［HR：0.00、95% CI：0.00～NE、p = 0.0166（名目上の p 値）］。特に、本薬＋化学療法群では追跡調査期中に死亡した被験者はいなかったことから、化学療法との併用による本薬の上乗せ効果が示された。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 17.7 ヵ月（95% CI：3.2～NE）であった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 17.41 ヵ月（範囲：3.9～34.0 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 16.16 ヵ月（範囲：3.2～34.6 ヵ月）であった。

カプランマイヤー法で推定した 18 ヵ月及び 24 ヵ月 OS 率は、本薬＋化学療法群ではそれぞれ 100.0%（95% CI：NE～NE）及び 100.0%（95% CI：NE～NE）、プラセボ＋化学療法群ではそれぞれ 50.0%（95% CI：15.2%～77.5%）及び 25.0%（95% CI：1.4%～63.5%）であった。プラセボ＋化学療法群の 8 例中 3 例（37.5%）がクロスオーバー期に移行したが、クロスオーバーの影響を補正した OS の中間解析は実施しなかった。

Table 24: 303 試験：OS（FAS の日本人集団）－中間解析

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)
イベント発現例数、n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)
死亡	5 (62.5)	0 (0.0)
打切り	3 (37.5)	8 (100.0)
OS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	17.7 (3.2, NE)	NE (NE, NE)
12 ヵ月 OS 率 (95% CI)	62.5 (22.9, 86.1)	100.0 (100.0, 100.0)
15 ヵ月 OS 率 (95% CI)	50.0 (15.2, 77.5)	100.0 (100.0, 100.0)
18 ヵ月 OS 率 (95% CI)	50.0 (15.2, 77.5)	100.0 (100.0, 100.0)
24 ヵ月 OS 率 (95% CI)	25.0 (1.4, 63.5)	100.0 (100.0, 100.0)
P 値（層別ログラング検定）[b]	−	0.0166
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	−	0.00 (0.00, NE)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	16.16	17.41
最小値、最大値	3.2, 34.6	3.9, 34.0

注：OS は、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。推定 OS 率が 100.0%の時点では、OS 率の CI は推定できなかった。

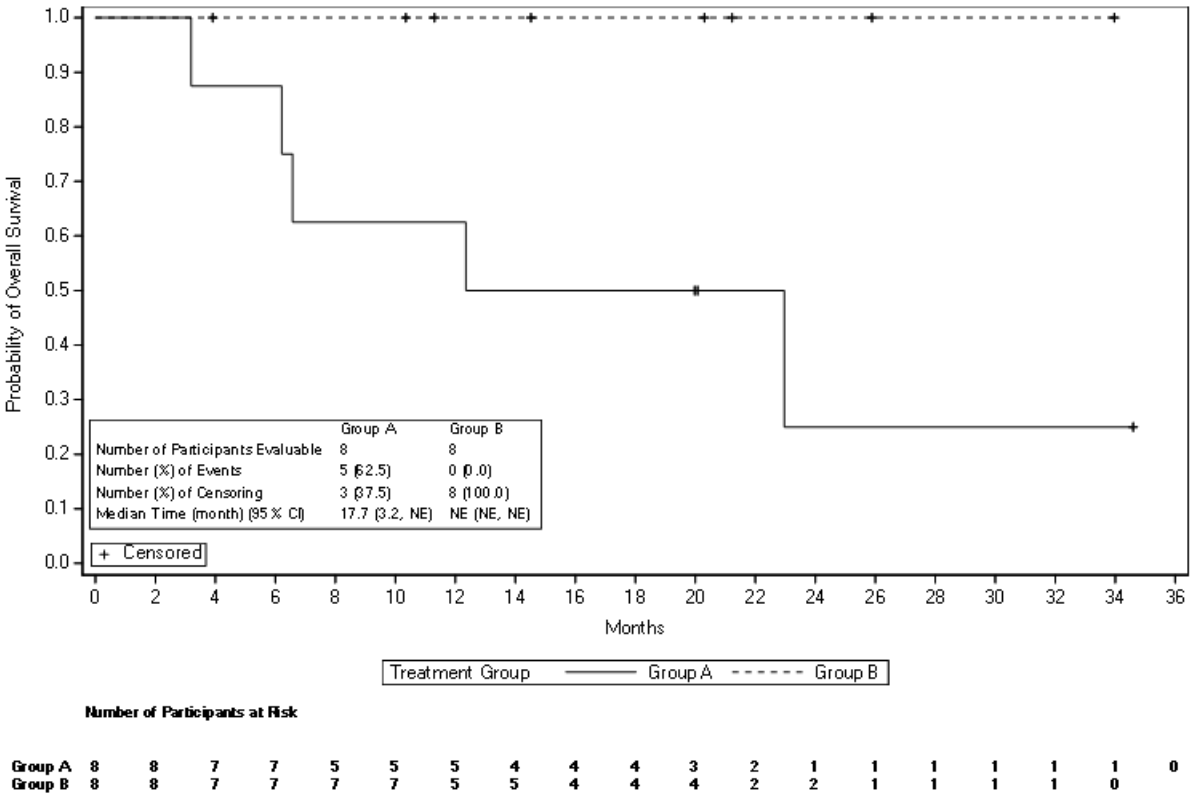
[a] OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。OS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[b] 要約統計量として名目上の p 値を示す。

[c] 層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法（1977）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.2.1j

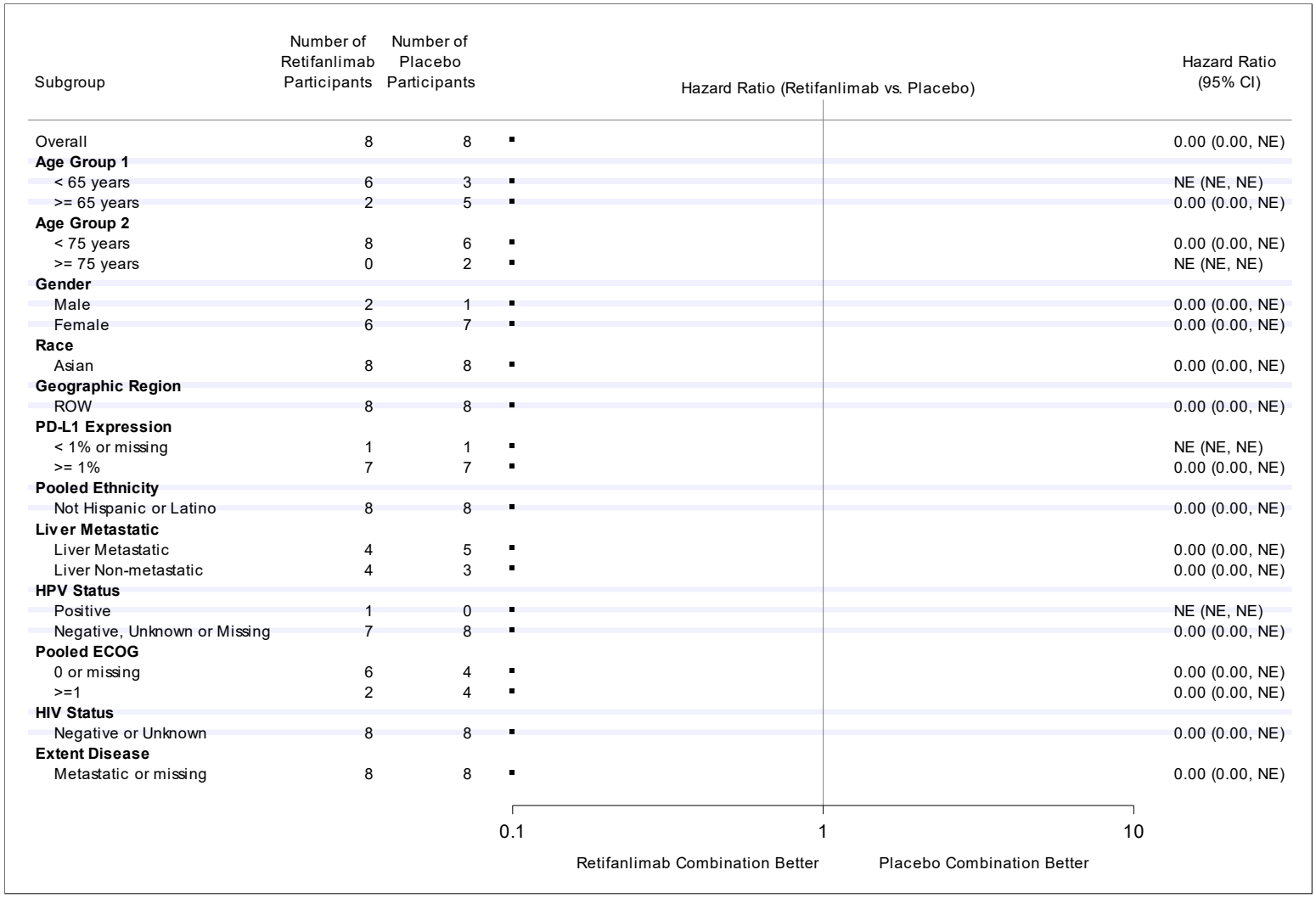
Figure 25: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）－中間解析



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2j

FAS の日本人集団での事前に計画された部分集団別の OS は、各部分集団の被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

Figure 26: **303 試験：部分集団別の OS（FAS の日本人集団）－中間解析**



注：ROW は日本。疾患の進行度は EDC の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 4.2j

3.3.2.3. 全奏効率（ORR）

ORR はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.3042（名目上の p 値）］。ORR は、本薬＋化学療法群で 75.0%（95% CI：34.9%～96.8%）及びプラセボ＋化学療法群で 50.0%（95% CI：15.7%～84.3%）であった。

本薬＋化学療法群では、8 例のうち、最良総合効果として CR が 4 例（50.0%）及び PR が 2 例（25.0%）に認められた。プラセボ＋化学療法群では、8 例のうち、最良総合効果として CR が 1 例（12.5%）及び PR が 3 例（37.5%）に認められた。

Table 25: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（FAS の日本人集団）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)
最良総合効果[a]、n (%)		
CR	1 (12.5)	4 (50.0)
PR	3 (37.5)	2 (25.0)
SD	2 (25.0)	2 (25.0)
Non-CR/Non-PD	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	2 (25.0)	0 (0.0)
評価不能	0 (0.0)	0 (0.0)
ORR[b]、n (%)	4 (50.0)	6 (75.0)
95% CI[c]	(15.7, 84.3)	(34.9, 96.8)
P 値[d]	–	0.3042
DCR[e]、n (%)	6 (75.0)	8 (100.0)
95% CI[c]	(34.9, 96.8)	(63.1, 100.0)

[a] 最良総合効果は、CR＞PR＞SD（non-CR/non-PD）＞PD＞評価不能の順で確定された最良の腫瘍縮小効果と定義され、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始まで記録された。
[b] 最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR 又は PR と判定された場合、被験者を客観的奏効例とみなした。
[c] CI は二項分布の正確法に基づいて算出した。
[d] 名目上の片側 P 値は、Fisher の正確検定を用いて算出した。
[e] DCR は、最初の PD 又は抗がん剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR、PR、SD 又は non-CR/non-PD と判定された被験者の割合と定義した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.2.3j

3.3.2.4. 奏効期間（DOR）

カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群 7.3 ヵ月（95% CI：3.7～NE）と比較して、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：15.0～NE）であり、本薬＋化学療法群が長かった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 13.91 ヵ月（範囲：5.4～24.1 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 6.31 ヵ月（範囲：3.7～9.1 ヵ月）であった。本結果は本薬＋化学療法群の DOR が長く、中央値に未達であり、プラセボ＋化学療法群と比較して長期的な効果が期待できることを示している。

Table 26: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DOR（FAS の日本人集団）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 8)	本薬＋化学療法群 (N = 8)
奏効例[a]、n (%)	4 (50.0)	6 (75.0)
イベント発現例[b]、n (%)	3 (75.0)	1 (16.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	3 (75.0)	1 (16.7)
打切り例数[b]、n (%)	1 (25.0)	5 (83.3)
DOR（ヵ月）(95% CI)[c]		
25 パーセンタイル	4.6 (3.7, NE)	15.0 (15.0, NE)
50 パーセンタイル（中央値）	7.3 (3.7, NE)	NE (15.0, NE)
75 パーセンタイル	9.1 (3.7, NE)	NE (15.0, NE)
PFS 推定値（%）(95% CI)[d]		
3 ヵ月	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 ヵ月	50.0 (5.8, 84.5)	100.0 (100.0, 100.0)
9 ヵ月	50.0 (5.8, 84.5)	100.0 (100.0, 100.0)
12 ヵ月	0.0 (NE, NE)	100.0 (100.0, 100.0)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	6.31	13.91
最小値、最大値	3.7, 9.1	5.4, 24.1

注：月数は日数を 30.4375 で割って算出した。PFS 推定値が 100.0%の時点では、PFS 推定値の CI は推定できなかった。

[a] PD と判定されるか抗がん剤を用いた次治療を受ける前に、CR 又は PR と判定された被験者。

[b] 奏効例数を分母とした。

[c] 95% CI は Brookmeyer and Crowley 法（1982）及び Klein and Moeschberger 法（1997）を用い、log-log 変換して算出した。

[d] 95% CI は Greenwood 式を用いて算出し、標準誤差を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Table 2.2.4j

3.3.3. 202 試験

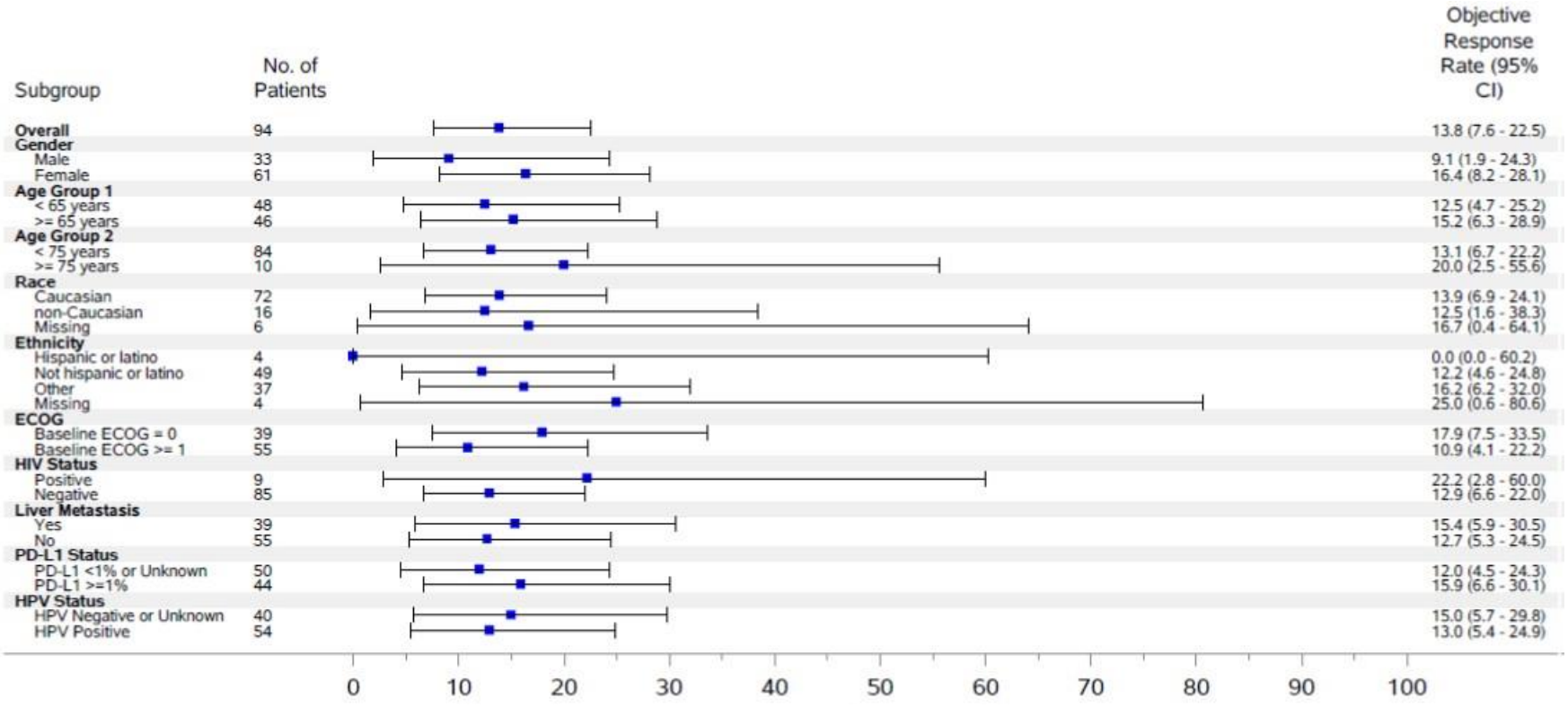
3.3.3.1. 全奏効率（ORR）

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、民族、ECOG PS、HIV 感染状況、肝転移病変の有無、PD-L1 発現状況及び HPV 感染状況）に基づき、ICR 判定による腫瘍縮小効果データを用いて探索的な ORR の部分集団解析を実施した。

ICR 判定による ORR は、各部分集団を通しておおむね一貫していた。各部分集団での ORR の 95% CI は、被験者集団全体の ORR の 95% CI と重なっていた（Figure 27）。また、各部分集団内では、相補的な被験者グループの 95% CI は重なっていた。HIV 陽性例（22.2%）と HIV 陰性／不明例（12.9%）の間及び男性（9.1%）と女性（16.4%）の間で ORR の差が認められた。

肝転移有、HIV 陽性、PD-L1 陰性（PD-L1 の発現状況が 1%未満）及び高齢被験者を含む、全ての注目すべき部分集団（被験者数が 6 例以上）で腫瘍縮小効果が認められた。

Figure 27:　202 試験：部分集団別の RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR（FAS）



注：“HIV negative” には、HIV 陰性例と HIV 不明例を含む。
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 4.3.4

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

303 試験及び 202 試験で選択された本薬の用量 500 mg Q4W は、INCMGA 0012-101 試験（データカットオフ：2020 年 4 月 7 日）で設定した広範な用量設定及び薬理学的特性評価に基づき選択された。SCAC 患者［本薬＋化学療法（154 例）、本薬単剤療法（94 例）及びプラセボから本薬へのクロスオーバー（69 例）］に対する PD-1/PD-L1 阻害剤としての本薬の臨床的安全性は十分に明らかである【モジュール 2.7.4】。本薬の薬物動態（PK）プロファイルは十分に特徴づけられており、SCAC 患者での推奨用法・用量（本薬 500 mg を Q4W で 30 分かけて IV 投与）を支持している。本薬 500 mg Q4W の投与レジメンは、転移性又は局所再発の進行性 MCC を有する成人患者に対する本薬単剤療法として海外で承認された投与レジメンと同じである。本薬は、注入に伴う反応に対する予防を目的とした前投薬の必要はない（Kang 2023）。これまで実施された臨床試験では、いずれの部分集団に対しても本薬の用量の変更は必要なかった。

パクリタキセル及びカルボプラチンの投与レジメンは、第 2 相 InterAACT 試験の結果により新たな SOC として欧米で確立されたレジメンと同一であり、毒性が低く、生存期間を延長することが示された（Rao et al 2020）。最大 6 サイクルの化学療法の投与期間は、InterAACT 試験での曝露量の中央値に相当する。第 2 相臨床試験推奨用量又はプラセボの Q4W 投与は、PK 及び安全性成績を考慮し、Q4W の化学療法サイクルに合わせて選択された。他の PD-1/PD-L1 阻害剤と化学療法の併用に関する広範な経験に基づいて、本薬を化学療法と併用することは可能であると考えた（Borghaei et al 2018、Borghaei et al 2019、Gandhi et al 2018、Jotte et al 2018、Paz-Ares et al 2018、Socinski et al 2018）。

本薬の単剤療法及び化学療法との併用療法の推奨用量に関する臨床情報の解析は、母集団 PK 解析及び曝露-反応解析に基づいている【曝露-反応解析報告書（CPP-24.08）】。母集団 PK 解析及び曝露-反応解析に基づく推奨用量に関する統合的な議論は【モジュール 2.7.2】に示す。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1. 303 試験：治験薬投与期

プラセボ＋化学療法群と比較した際の、本薬＋化学療法群での PFS の統計学的に有意な延長（p = 0.0006）及び OS の中央値の臨床的に意味のある延長（p = 0.0273、中間解析）は、全身化学療法の治療歴のない局所再発又は転移性の SCAC に対する本薬併用療法の有効性が持続していることを示している（3.2.1.1 項及び 3.2.1.2 項）。本薬＋化学療法群でのカプランマイヤー法で推定した PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3、追跡期間：7.57 ヵ月）及び 29.2 ヵ月（95% CI：24.2～NE、追跡期間：14.77 ヵ月）であった。プラセボ＋化学療法群では、カプランマイヤー法で推定した PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7、追跡期間：7.13 ヵ月）及び 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9、追跡期間：12.86 ヵ月）であった。

本薬併用療法の効果の持続は DOR の比較によっても示され、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群（7.2 ヵ月、95% CI：5.6～9.3、追跡期間の中央値：5.75 ヵ月）と比較して本薬＋化学療法群（14.0 ヵ月、95% CI：8.6～22.2、追跡期間の中央値：7.70 ヵ月）の方が長かった（3.2.1.4 項）。カプランマイヤー法で推定した 9 ヵ月及び 12 ヵ月 PFS 率は、本薬＋化学療法群ではそれぞれ 54.0%（95% CI：45.2%～61.9%）及び 41.2%（95% CI：32.7%～49.6%）であった。また、本薬併用療法による免疫寛容は認められなかった。

303 試験の日本人集団では全集団と同様に、プラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群での PFS、OS 及び DOR の延長が認められた。また、PFS、OS 及び DOR の延長期間は全集団と

同程度であったことから、本薬併用療法の有効性は日本人患者でも持続すると考えられた。本薬＋化学療法群でのカプランマイヤー法で推定した PFS、OS 及び DOR の中央値はいずれも未達であった（PFS：95% CI：9.5～NE、追跡期間：12.01 ヵ月、OS：95% CI：NE～NE、追跡期間：17.41 ヵ月、及び DOR：95% CI：15.0～NE、追跡期間：13.91 ヵ月）。プラセボ＋化学療法群でのカプランマイヤー法で推定した PFS、OS 及び DOR の中央値は、それぞれ 5.2 ヵ月（95% CI：1.7～NE、追跡期間：5.16 ヵ月）、17.7 ヵ月（95% CI：3.2～NE、追跡期間：16.16 ヵ月）及び 7.3 ヵ月（95% CI：3.7～NE、追跡期間：6.31 ヵ月）であった。

5.2. 202 試験：単剤療法

SCAC 患者を対象とした 202 試験で認められた腫瘍縮小効果の持続期間は、本薬単剤療法の効果の持続を示していた（3.2.2.2 項）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により腫瘍縮小効果が確定した 13 例のカプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE）であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 1 Table 99.2.2.1】。DOR の追跡期間の範囲は 3.6～18.2 ヵ月であった。特に腫瘍縮小効果の持続期間は、HPV に起因する他の悪性腫瘍での延命効果に対して一貫して予想した持続期間と同程度である（Burtness et al 2019、Monk et al 2023、Tewari et al 2022）。

本薬単剤療法による効果の持続は、PFS 及び OS 解析のデータによりさらに裏付けられている。202 試験での本薬の腫瘍縮小効果及び病勢の安定は、非奏効例と比較して、奏効例での PFS の中央値［奏効例：11.0 ヵ月、SD と判定された被験者：5.1 ヵ月、非奏効例（PD 又は評価欠損）：1.7 ヵ月］及び OS の中央値［奏効例＋SD と判定された被験者：未達、非奏効例（PD 又は評価欠損）：7.7 ヵ月］の顕著な延長と関連していた。RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DCR は試験対象集団の約半数（48.9%）であり、本薬の投与によりベネフィットを得たことを示唆している。カプランマイヤー法で推定した奏効例の 12 ヵ月 OS 率は 100.0%であった（3.2.2.5 項）。また、本薬単剤療法による免疫寛容は認められなかった。

6. 参考文献

Borghaei H, Hellmann MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (nivo) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227. J Clin Oncol 2018;36:9001.

Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:124-9.

Burtness B, Harrington KJ, and Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-1928. Erratum in Lancet 2020;395(10224):564. Erratum in Lancet 2021;397(10291):2252.

Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. J Am Stat Assoc 1977;72:557-565.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.

European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.

Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-92.

Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:1087-95.

Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: primary PFS and safety analysis of a randomized Phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 2018;36(suppl):LBA9000.

Kang C. Retifanlimab: first approval. Drugs 2023;83:731-7.

Leeds IL, Alturki H, Canner JK, et al. Outcomes of abdominoperineal resection for management of anal cancer in HIV-positive patients: a national case review. World J Surg Oncol 2016;14:208.

Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: final overall survival results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol 2023;41(36):5505-11.

Morris VK, Rashid A, Rodriguez-Bigas M, et al. Clinicaopathologic features associated with human papillomavirus/p16 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncologist 2015;20:1247-52.

Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Probl Cancer 2018;42:486-92.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non- small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51.

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II trial of Cisplatin and Flourouracil Versus Carboplatin and Pactlitaxel in Adnvanced Anal cancer: InterAAct. J Clin Oncol. 2020;38(22):2510-8.

Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. Biometrics 2000;56:779-88

Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology 2000;11:550-60.

Robins JM, Tsiatis AA. Correction for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods 1991;20:2609-31.

Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of tumor mutation load, mismatch repair deficiency, and PD-L1 expression in a large patient cohort of gastrointestinal cancers. Mol Cancer Res 2018;16:805-12.

Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 2014;32:1812-7.

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-301.

Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med 2022;386(6):544-55.

目次

略号一覧 7
1. 医薬品への曝露 9
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略 9
1.1.1.1. 303 試験 13
1.1.1.2. 101 試験 13
1.1.1.3. 104 試験 14
1.1.1.4. 201 試験 14
1.1.1.5. 202 試験 14
1.1.1.6. 203 試験 15
1.1.2. 安全性の評価方法 15
1.1.2.1. 有害事象 15
1.1.2.2. 評価方法 16
1.1.2.3. 解析方法 16
1.2. 全般的な曝露状況 17
1.2.1. 被験者の内訳 17
1.2.1.1. 303 試験：治験薬投与期 17
1.2.1.2. 303 試験：クロスオーバー期 18
1.2.1.3. 104 試験 19
1.2.1.4. 101 試験 19
1.2.2. 曝露 19
1.2.2.1. 303 試験：治験薬投与期 19
1.2.2.2. 303 試験：クロスオーバー期 23
1.2.2.3. 104 試験 24
1.2.2.4. 101 試験 24
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
1.3.1. 被験者背景 24
1.3.1.1. 303 試験 24
1.3.1.2. 104 試験 26
1.3.1.3. 101 試験 26
1.3.2. ベースラインの疾患特性及び抗癌療法歴 26
1.3.2.1. 303 試験 26
1.3.2.2. 104 試験 28
1.3.2.3. 101 試験 28

1.3.3. 前治療薬及び併用薬....29
1.3.3.1. 303 試験....29
1.3.3.2. 104 試験....29
1.3.3.3. 101 試験....29
2. 有害事象....30
2.1. 有害事象の解析....30
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象....30
2.1.1.1. 有害事象の概要....30
2.1.1.2. 有害事象....34
2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象....41
2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象....47
2.1.2. 死亡....48
2.1.2.1. 303 試験：治験薬投与期....48
2.1.2.2. 104 試験....49
2.1.2.3. 101 試験....49
2.1.3. 重篤な有害事象....49
2.1.3.1. 303 試験：治験薬投与期....49
2.1.3.2. 104 試験....50
2.1.3.3. 101 試験....50
2.1.4. その他の重要な有害事象....50
2.1.4.1. 治験薬の投与中断に至った有害事象....51
2.1.4.2. 治験薬の投与延期に至った有害事象....52
2.1.4.3. 治験薬の投与中止に至った有害事象....53
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析....53
2.1.5.1. 免疫関連有害事象（irAE）....54
2.1.5.2. 注入に伴う反応....59
2.1.6. 日本人での有害事象の概要....61
2.1.6.1. 303 試験：治験薬投与期....62
2.1.6.2. 104 試験....68
2.2. 個別有害事象の文章による説明....68
3. 臨床検査値の評価....69
3.1. 血液学的検査....69
3.1.1. 303 試験：治験薬投与期....69
3.1.2. 104 試験....70
3.1.3. 101 試験....71

3.2. 血液生化学的検査....72
3.2.1. 303 試験：治験薬投与期....72
3.2.2. 104 試験....73
3.2.3. 101 試験....74
3.3. その他の検査....74
3.3.1. 303 試験：治験薬投与期....74
3.3.2. 104 試験....75
3.3.3. 101 試験....76
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....76
4.1. バイタルサイン....76
4.1.1. 303 試験：治験薬投与期....76
4.1.2. 104 試験....77
4.1.3. 101 試験....77
4.2. 心電図....77
4.2.1. 303 試験：治験薬投与期....77
4.2.2. 104 試験....78
4.2.3. 101 試験....78
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....79
5.1. 内因性要因....79
5.1.1. 人口統計学的特性....79
5.1.1.1. 年齢....79
5.1.1.2. 性別....81
5.1.1.3. 人種....83
5.1.1.4. 民族....83
5.1.2. ベースライン特性....83
5.1.2.1. ECOG PS....83
5.1.2.2. HIV 発現状況....83
5.2. 薬物相互作用....84
5.3. 妊娠および授乳時の使用....84
5.4. 過量投与....85
5.5. 薬物乱用....85
5.6. 長期の安全性....85
5.7. 離脱症状及び反跳現象....87
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....87
6. 市販後データ....87

7. 用量反応解析に関する情報 87
7.1. 母集団薬物動態解析及び曝露-安全性解析 87
7.2. 臨床での免疫原性に関する結果 88
8. 安全性の結論 88
8.1. 303 試験の安全性 88
8.2. 104 試験の安全性 88
8.3. 101 試験の安全性 88
8.4. 日本人の安全性 88
9. 参考文献 89
10. 付録 90
10.1. 303 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧 90
10.2. 104 試験：本薬単剤療法での重篤な TEAE の一覧 126
10.3. 101 試験：用量漸増期での重篤な TEAE の一覧 127
10.4. 101 試験：コホート拡大期での重篤な TEAE の一覧 131

表一覧

Table 1: 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 11
Table 2: 303 試験：被験者の内訳（FAS） 18
Table 3: 303 試験：治験薬投与期の本薬／プラセボの曝露（安全性解析対象集団） 20
Table 4: 303 試験：治験薬投与期の化学療法の曝露（安全性解析対象集団） 21
Table 5: 303 試験：クロスオーバー期の本薬の曝露（クロスオーバー期解析対象集団） 23
Table 6: 303 試験：被験者背景（FAS） 25
Table 7: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS） 27
Table 8: 303 試験：治験薬投与期に発現した TEAE の概要（安全性解析対象集団） 30
Table 9: 303 試験：クロスオーバー期に発現した TEAE の概要（クロスオーバー期解析対象集団） 31
Table 10: 104 試験：本薬単剤療法での TEAE の概要（FAS） 31
Table 11: 101 試験：用量漸増期での TEAE の概要（安全性解析対象集団） 32
Table 12: 101 試験：コホート拡大期での TEAE の概要（安全性解析対象集団） 33
Table 13: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 15%超であった TEAE（安全性解析対象集団） 35
Table 14: 303 試験：クロスオーバー期で発現割合が 5%超であった TEAE（クロスオーバー期解析対象集団） 36
Table 15: 104 試験：本薬単剤療法で発現した TEAE（FAS） 37
Table 16: 101 試験：用量漸増期で 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 38
Table 17: 101 試験：コホート拡大期で 5%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 39

Table 18: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボと関連のある TEAE（安全性解析対象集団）.....42
Table 19: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 10%超であった化学療法と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）.....43
Table 20: 104 試験：本薬単剤療法で発現した本薬と関連のある TEAE（FAS）.....44
Table 21: 101 試験：用量漸増期で 2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）.....44
Table 22: 101 試験：コホート拡大期で 2%以上に発現した本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）.....46
Table 23: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 3%超であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）.....47
Table 24: 303 試験：治験薬投与期に発現した死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）...49
Table 25: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 1%超であった重篤な TEAE（安全性解析対象集団）.....50
Table 26: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE の概要（安全性解析対象集団）.....54
Table 27: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE（安全性解析対象集団）.....55
Table 28: 303 試験：クロスオーバー期に発現した irAE の概要（クロスオーバー期解析対象集団）.....58
Table 29: 303 試験：治験薬投与期に発現した注入に伴う反応の概要（安全性解析対象集団）59
Table 30: 303 試験：治験薬投与期に発現した注入に伴う反応（安全性解析対象集団）.....60
Table 31: 303 試験：クロスオーバー期の注入に伴う反応の概要（クロスオーバー期解析対象集団）.....61
Table 32: 303 試験：治験薬投与期に発現した TEAE の概要（安全性解析対象集団の日本人集団）.....63
Table 33: 303 試験：治験薬投与期にいずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団の日本人集団）.....64
Table 34: 303 試験：治験薬投与期に発現した本薬／プラセボと関連のある TEAE（安全性解析対象集団の日本人集団）.....65
Table 35: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE の概要（安全性解析対象集団の日本人集団）.....67
Table 36: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE（安全性解析対象集団の日本人集団）.....67
Table 37: 303 試験：治験薬投与期の血液学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者（安全性解析対象集団）.....70
Table 38: 303 試験：治験薬投与期の血液生化学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者（安全性解析対象集団）.....73
Table 39: 303 試験：治験薬投与期の TSH の変化（安全性解析対象集団）.....75
Table 40: 303 試験：治験薬投与期の年齢別部分集団での TEAE の概要（安全性解析対象集団）.....80

Table 41: 303 試験：治験薬投与期の性別部分集団での TEAE の概要（安全性解析対象集団）
82

Table 42: 303 試験：治験薬投与期で本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE（安全性解析対象集団） 86

略号一覧

略号	定義	
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能欠損
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EDC	electronic data capture	電子データ収集
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	exposure-response	曝露-反応
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
IV	intravenous(ly)	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌

略号	定義	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MSS	microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
NA	not applicable	非該当
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non‑small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L1	programmed cell death ligand protein 1	プログラム細胞死リガンド 1
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PT-INR	prothrombin time- international normalization ratio	プロトロンビン時間国際標準比
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	every 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相臨床試験推奨用量
SCAC	squamous cell carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SOC	system organ class	器官別大分類
STD	standard deviation	標準偏差
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UK	United Kingdom	英国
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略

レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）を阻害する抗体であり、複数の進行性固形癌に対する本薬の臨床試験を実施中である。本薬は転移性又は局所再発の進行性メルケル細胞癌（MCC）を有する成人患者に対する治療薬として、米国及び欧州連合（EU）で承認されている（Zynyz 2024a、Zynyz 2024b）。

局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）に対する本薬の安全性は、評価資料である、本薬と化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）の併用療法を実施した国際共同（日本を含む）の INCMGA 0012-303 試験（以下、303 試験）を用いて評価する。本概要では主に、303 試験における SCAC 患者を対象とした本薬と化学療法の併用療法の安全性の結果、104 試験における進行性又は転移性の固形癌日本人患者を対象とした本薬単剤療法の安全性の結果、及び 101 試験における進行性又は転移性の固形癌患者を対象とした用量漸増期及びコホート拡大期の安全性の結果を評価する。日本人での本薬の安全性は、303 試験の日本人集団及び 104 試験で評価する。また、101 試験、104 試験、INCMGA 0012-201 試験（以下、201 試験）、INCMGA 0012-202 試験（以下、202 試験）及び INCMGA 0012-203 試験（以下、203 試験）を用いた統合解析も実施した。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1 に示す。

- 303 試験：全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC を有する成人患者を対象とした本薬とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法の第 3 相、国際共同（日本を含む）、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験（実施中）であった。本概要に提示する結果のデータカットオフ日は 2024 年 4 月 15 日であった。
- 101 試験：進行性又は転移性の固形癌を有する成人患者を対象とした第 1 相、多施設共同、非盲検、用量漸増及びコホート拡大試験（実施中）であった。本概要に提示する本薬の用量漸増期の結果のデータカットオフ日は 2020 年 4 月 7 日であり、統合解析（全コホートを含む）のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。
- 104 試験：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人成人患者を対象とした第 1b 相、多施設共同、非盲検試験（完了）であった。
- 201 試験：転移性又は局所進行性の MCC を有する患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験（実施中）であった。本概要に提示する結果のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、統合解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。
- 202 試験：プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した又はプラチナ製剤に不耐の局所進行性又は転移性 SCAC を有する成人患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験（完了）であった。
- 203 試験：PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている局所進行性又は転移性固形癌を有する患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検試験（完了）であった。本概要に提示する結果のデータカットオフ日は 2021 年 4 月 15 日であり、統合解析のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

SCAC 患者を対象に本薬と化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）の併用療法を評価した試験は 303 試験のみであり、その他の 5 試験（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験）は進行性又は転移性固形癌患者を対象とした本薬単剤療法であった。本薬単剤療法の

5 試験を含めた安全性統合解析の結果は【モジュール 5.3.5.3 安全性の統合解析 US MCC 4 months safety updates】に示す。本薬単剤療法の安全性統合解析の結果、忍容可能な安全性プロファイルが認められ、PD-1／プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害剤の安全性プロファイルと一貫していた（Kang 2023）。

303 試験では本薬 500 mg の 4 週間に 1 回（Q4W）投与と化学療法の併用療法を検討した。本薬 500 mg Q4W は、海外で承認されている本薬単剤療法の投与レジメンと同じであり、SCAC 患者集団で推奨されている用量及び投与スケジュールでカルボプラチン及びパクリタキセルを併用した（NCCN 2020）。

本薬の安全性プロファイルは確立されており（Kang 2023）、既承認の PD-1/PD-L1 阻害剤の既知の安全性と一貫していること、303 試験は本薬と化学療法の併用を検討した唯一の SCAC を対象とした臨床試験であることから、SCAC を有する被験者を対象とした単剤療法との統合解析は実施しないこととし、本薬と化学療法の併用に関する安全性は 303 試験のみで評価する。303 試験はプラセボ対照試験であり、本薬を化学療法と併用した場合に起こりうる安全性所見を把握しやすいと考える。また、PD-1/PD-L1 阻害剤とプラチナ製剤を用いた化学療法を併用した際の安全性は十分に検討されている（Brahmer et al 2021、Zhou et al 2021）。

本概要では評価資料である 303 試験、104 試験及び 101 試験の安全性データを個別に示す。

Table 1:　　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	主な評価項目	試験の進行状況 報告書の種類（データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
評価	国際共同（日本を含む）	INCMGA 0012-303 第 3 相	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化（任意のクロスオーバーを含む） 全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性 SCAC	308 例／306 例 うち日本人： 16 例／16 例	本薬 500 mg Q4W 又はプラセボ Q4W（30 分かけて IV 投与） + 化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル [a]） 化学療法との併用は最大 6 サイクル（24 週間） 最長 1 年	有効性 安全性 PK	実施中 中間報告書 （2024 年 4 月 15 日）	【モジュール 5.3.5.1】
評価	海外	INCMGA 0012-101 第 1 相	非盲検、用量漸増、コホート拡大、多施設共同 進行性又は転移性の固形癌	2020 年 4 月 7 日カットオフ： 262 例／260 例	本薬 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 又は 375 mg Q3W（60 分かけて IV 投与） 最長 2 年	安全性 PK 有効性	実施中 中間報告書 ［2020 年 4 月 7 日（用量漸増期及びコホート拡大期）］	【モジュール 5.3.3.2】
評価	国内	INCMGA 0012-104 第 1b 相	非盲検、多施設共同 進行性又は転移性の固形癌	18 例／18 例	本薬 500 mg Q4W（60 分かけて IV 投与） 最長 2 年	安全性 PK 有効性	完了 完全な報告書（Addendum 1 の最後の被験者の最終来院日：2021 年 12 月 14 日）	【モジュール 5.3.3.2】
参考	海外	INCMGA 0012-201 第 2 相	非盲検、単群、多施設共同 転移性又は局所進行性の MCC	107 例／107 例	本薬 500 mg Q4W（60 分かけて IV 投与） 最長 2 年	有効性 安全性 PK	実施中 中間報告書 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	【モジュール 5.3.5.2】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	主な 評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の 添付場所
参考	海外	INCMGA 0012-202 第 2 相	非盲検、単群、多施設共同 局所進行性又は転移性 SCAC	94 例／94 例	本薬 500 mg Q4W（60 分かけて IV 投与） 最長 2 年	有効性 安全性 PK	完了 完全な報告書（Addendum 4 の最後の被験者の最終来院日：2021 年 11 月 10 日）	【モジュール 5.3.5.2】
参考	海外	INCMGA 0012-203 第 2 相	非盲検、多施設共同 PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている局所進行性又は転移性の固形癌：NSCLC、尿路上皮癌、黒色腫及び淡明細胞型腎細胞癌	121 例／121 例	本薬 500 mg Q4W（30 分かけて IV 投与） 最長 2 年	有効性 安全性 PK	完了 中間報告書（2021 年 4 月 15 日）	【モジュール 5.3.5.2】

[a] 1 サイクル 28 日とし、カルボプラチンは各サイクルの投与 1 日目に AUC 5 mg/mL/min（750 mg を超えない）を IV 投与、パクリタキセルは各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2 を IV 投与。

1.1.1.1. 303 試験

本試験は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC を有する患者を対象に、本薬又はプラセボとカルボプラチン＋パクリタキセルの併用を検討する第 3 相、国際共同（日本を含む）、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験（実施中）であった。被験者には最大 6 回の併用サイクル（24 週間）でカルボプラチン［投与 1 日目に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5 mg/mL/min］及びパクリタキセル（投与 1、8 及び 15 日目に 80 mg/m^2）を 4 週間ごとに静脈内（IV）投与すると同時に、本薬 500 mg/kg Q4W 又はプラセボを投与し、併用サイクル終了後は本薬又はプラセボの単剤療法を最大 7 サイクル（28 週間）投与した（以下、治験薬投与期）。本薬又はプラセボは、各 28 日間サイクルの投与 1 日目に予定している化学療法の前に 30 分かけて IV 投与した。疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り、最大 13 サイクル（1 年間）投与した。毒性のため化学療法を中止しなければならない場合、被験者が本薬又はプラセボの投与を許容できるのであれば、本薬又はプラセボを継続することとした。同様に忍容不能な毒性のため本薬又はプラセボを中止した場合、可能であれば化学療法を継続することとした。プラセボと化学療法を併用した被験者は、盲検独立中央判定（BICR）により進行が確認された場合、クロスオーバー期に非盲検で本薬の単剤療法を受けることが可能であった。クロスオーバー期の安全性データは、治験薬投与期とは別に提示する。安全性評価及び有害事象（AE）の収集は治験薬最終投与 28 日後、免疫関連有害事象（irAE）の収集は本薬又はプラセボの最終投与 90 日後まで実施した。生存評価は、死亡、同意の撤回又は試験終了（いずれか早い時点）まで実施した。303 試験のデザイン及び方法の詳細は、【モジュール 2.7.3、2.1 項】、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-303 試験】及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR】に示す。

1.1.1.2. 101 試験

本試験は、進行性固形癌患者を対象とした本薬の first-in-human、非盲検、用量漸増及びコホート拡大試験（実施中）であった。用量漸増期では、標準的な 3 + 3 デザインを用いて、本薬 1 mg/kg 2 週間に 1 回（Q2W）、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q4W を評価した。データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で用量漸増期は完了していた。コホート拡大期のコホートは以下のとおりであり、データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で、コホート A～G の登録は完了、コホート H の登録は継続中、コホート I の登録は開始前であった。

- コホート A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート B：子宮頸癌、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート C：軟部組織肉腫、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート D：非小細胞肺癌（NSCLC）、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート E：臓器横断的、本薬 500 mg Q4W 固定用量
- コホート F：臓器横断的、本薬 750 mg Q4W 固定用量
- コホート G：臓器横断的、本薬 375 mg 3 週間に 1 回（Q3W）固定用量
- コホート H：高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）／ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の子宮内膜癌、本薬 500 mg Q4W 固定用量
- コホート I：MSI H/dMMR の子宮内膜癌、本薬 500 mg Q4W 固定用量（中国の被験者）

被験者は本薬を 60 分かけて IV 投与された。疾患進行、新たな抗癌療法の開始、忍容できない毒性、同意撤回又はその他の理由による投与中止が生じない限り、投与を最長 2 年間継続した。安全性評価は治験薬最終投与 30 日後、AE の収集は治験薬最終投与 90 日後まで実施した。生存評

価は治験薬最終投与から最長 2 年まで実施した。本概要では、本薬の用量漸増期及びコホート拡大期での結果を示す。101 試験のデザイン、方法及び安全性の結果の詳細は、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験】及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR】に示す。

1.1.1.3. 104 試験

本試験は、再発又は難治性で、それ以降の有効な標準治療がない、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象とした第 1b 相、非盲検試験（完了）であり、本薬単剤療法、INCB001158（アルギナーゼ阻害剤）の単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法を評価した。

- パート 1 のグループ 1：6 例に本薬 500 mg を Q4W 投与した。28 日間の用量制限毒性（DLT）評価期間以内に DLT が発現した被験者が 2 例未満であった場合、500 mg は安全で忍容性を示したと判断することとした。2 例に DLT が発現した場合は更に 6 例を追加することとし、この 12 例の拡大コホートのうち 4 例以上に DLT が発現した場合は低用量の 375 mg で更に評価することとした。その結果、DLT は認められず、本薬単剤療法の第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）は 500 mg Q4W に決定した。
- パート 1 のグループ 2：標準的な 3 + 3 デザインに従い、INCB001158 の用量を漸増して安全性、忍容性及び PK を評価した。
- パート 2 のグループ 3：パート 1 で選択された RP2D での本薬と INCB001158 の併用療法を評価した。

被験者は本薬 500 mg/kg（Q4W）を 60 分かけて IV 投与された。疾患進行、忍容できない毒性、死亡、若しくは医師又は被験者による早期投与中止の判断が生じない限り、投与を最長 2 年間継続した。安全性評価は治験薬最終投与 28 日後、AE の収集は治験薬最終投与 90 日後まで実施した。本概要では、本薬単剤療法を受けたパート 1 のグループ 1 の結果を示す。104 試験のデザイン、方法及び安全性の結果の詳細は、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-104 試験】、【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR】及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1】に示す。

1.1.1.4. 201 試験

本試験は、進行性又は転移性の MCC を有する患者を対象とした第 2 相、非盲検、単群、多施設共同試験（実施中）であり、本薬の臨床活性及び安全性を評価した。局所進行性疾患を有する被験者のうち、再発で手術又は放射線による根治的治療が適応されない被験者のみを適格とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の被験者は、表面抗原分類（CD）4 陽性細胞数が 300 cells/μL 以上で、ウイルス量が検出不能であり、高活性抗レトロウイルス療法を受けている場合に適格とした。被験者は本薬 500 mg Q4W を 60 分かけて IV 投与された。疾患進行、忍容できない毒性、死亡、若しくは医師又は被験者による早期投与中止の判断が生じない限り、投与を最長 2 年間継続した。安全性評価は治験薬最終投与 28 日後、AE の収集は治験薬最終投与 90 日後まで実施した。生存評価は、死亡、同意の撤回、追跡不能又は試験終了（いずれか早い時点）まで実施した。201 試験のデザイン、方法及び安全性の結果の詳細は、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-201 試験】及び【モジュール 5.3.5.2、201 試験 CSR】に示す。

1.1.1.5. 202 試験

本試験は、プラチナ製剤を用いた化学療法中若しくは化学療法後に進行がみられた又はプラチナ製剤に不適若しくは不耐であった、局所進行性又は転移性の SCAC を有する成人患者を対象とした第 2 相、非盲検、単群、多施設共同試験（完了）であった。被験者は本薬 500 mg（Q4W）を 60 分かけて IV 投与された。臨床的な疾患進行、忍容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が生じない限り、投与を最長 2 年間継続した。安全性評価及び AE の収集は治験薬最終投与 28 日後、irAE の収集は治験薬最終投与 90 日後まで実

施した。生存評価は、死亡、同意の撤回又は試験終了（いずれか早い時点）まで実施した。202試験のデザイン、方法及び安全性の結果の詳細は、【モジュール 2.7.3、2.2 項】、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-202 試験】、【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR】、【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 1】、【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 2】、【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 3】及び【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 4】に示す。

1.1.1.6. 203 試験

本試験は、PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている進行性固形癌を有する患者を対象とした第2相、非盲検、多施設共同試験（完了）であった。4つの腫瘍コホート（PD-1 高発現の NSCLC、プラチナ製剤に不適かつ PD-L1 発現の尿路上皮癌、黒色腫及び淡明細胞型腎細胞癌）のうちの1つに被験者を登録した。被験者は本薬 500 mg Q4W を 30 分かけて IV 投与された。進行、忍容できない毒性、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が生じない限り、投与を最長2年間継続した。安全性評価及び AE の収集は治験薬最終投与 28 日後、irAE の収集は治験薬最終投与 90 日後まで実施した。生存評価は、死亡、同意の撤回又は試験終了まで実施したが、治験実施計画書 Amendment 4 で生存評価のための追跡は削除された。203 試験のデザイン、方法及び安全性の結果の詳細は、【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-203 試験】及び【モジュール 5.3.5.2、203 試験 CSR】に示す。

1.1.2. 安全性の評価方法

本概要で結果を提示する 303 試験、104 試験及び 101 試験について評価方法を示す。

1.1.2.1. 有害事象

AE とは、治験薬使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（異常な検査所見を含む）、症状又は疾患（新規の疾患又は疾患の悪化）のことである。AE は国際医薬用語集（MedDRA）に従ってコード化した。MedDRA の Version は、303 試験では v26.1、104 試験では v23.1、101 試験では v22.0 であった。また、重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v5.0（303 試験及び 104 試験）又は v4.03（101 試験）に基づき、グレード 1～5 で分類し、CTCAE で分類されていない場合は以下の定義に基づき分類した。

- グレード 1：軽度、無症状又は軽度の症状、臨床的又は診断学的所見のみ、治療を要さない。
- グレード 2：中等度、軽微、局所的又は非侵襲的な治療を要する、年齢相応の日常生活動作に支障あり。
- グレード 3：高度又は医学的に意義があるが直ちに生命を脅かすことはない、入院又は入院期間の延長を要する、活動／動作制限、基本的日常生活動作に支障あり。
- グレード 4：生命を脅かす状態、緊急処置を要する。
- グレード 5：AE による死亡。

AE と治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価し、因果関係を特定しなかった場合、その AE は治験薬と関連ありとして取り扱った。

本概要での注目すべき AE は、以下のとおり治験依頼者が評価した。なお、101 試験及び 104 試験では、治験責任（分担）医師による評価も行った。本概要では、治験依頼者の評価に基づく結果を提示する。

- irAE：治験依頼者が事前に基本語（PT）を定義し、それらをグループ化した。治験責任（分担）医師による本薬との因果関係は問わなかった。

- 注入に伴う反応：治験依頼者が事前に PT を定義し、治験責任（分担）医師による本薬との因果関係は問わなかった。投与期間中に発現し（時期は問わない）、注入に伴う反応と診断された場合、及び注入に伴う反応に関連している可能性のある症状が IV 投与から 1 日以内に発現し、発現から 2 日以内に消失した場合、注入に伴う反応と判断した。

注目すべき AE の詳細は、303 試験の統計解析計画書【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Appendix 16.1.9】、104 試験の統計解析計画書【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Appendix 16.1.9】及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Appendix 16.1.9】に示す。また、irAE 及び注入に伴う反応の PT 及びグループ化用語の一覧を【モジュール 5.3.5.3 安全性の統合解析の統計解析計画書、APPENDIX A】に示す。

また、臨床検査値異常が臨床的に意味のある異常と判断される、臨床徴候や症状を誘発する、併用治療を要する又は治験薬の変更を要する場合は AE とした。心電図（ECG）に関しては、治験責任（分担）医師により臨床的に意義がある異常と判断された場合は AE とした。バイタルサインが臨床的に意味のある異常と判断される、臨床徴候や症状を誘発する、併用治療を要する又は治験薬の変更を要する場合は AE とした。

1.1.2.2. 評価方法

安全性は、AE の頻度、期間及び重症度、身体所見、バイタルサイン、臨床検査並びに 12 誘導 ECG により評価した。評価項目及び評価時期は、303 試験の治験実施計画書【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Appendix 16.1.1】、104 試験の治験実施計画書【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Appendix 16.1.1】及び 101 試験の治験実施計画書【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Appendix 16.1.1】に示す。

1.1.2.3. 解析方法

303 試験の治験薬投与期、104 試験及び 101 試験での安全性評価の対象集団は、本試験に登録された全ての被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者とした［303 試験及び 101 試験では「安全性解析対象集団」、104 試験では「最大の解析対象集団（FAS）」と記載］。303 試験のクロスオーバー期での安全性評価の対象集団は、プラセボ＋化学療法群にランダム化され、プラセボを 1 回以上投与された全ての被験者のうち、クロスオーバー期に本薬を 1 回以上投与された被験者（「クロスオーバー期解析対象集団」と記載）とした。全ての安全性解析にはこれらの集団を用いた。また、303 試験の FAS はランダム化された全ての被験者と定義し、303 試験の人口統計学的特性及びその他の特性の結果は FAS を用いて提示する。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は記述統計量を用いて要約した。

303 試験では、TEAE を治験薬投与期及びクロスオーバー期に分けて投与群別に要約した。

- 治験薬投与期：TEAE は治験薬の初回投与から本薬／プラセボの最終投与 90 日後又は化学療法の最終投与 30 日後までに初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。新たな抗癌療法（クロスオーバー期の投与を含む）の開始後に発現した AE は、治験薬投与期の TEAE とはみなさなかった。
- クロスオーバー期：TEAE はクロスオーバー期の本薬（単剤療法）の初回投与からクロスオーバー期の終了又は新たな抗癌療法の開始までに初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。

104 試験の本薬単剤療法（パート 1 のグループ 1）及び 101 試験では、TEAE は治験薬の初回投与後から本薬最終投与の 90 日後までに発現した AE とした。

TEAE は、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び PT 別に要約した。

本概要では、303 試験の治験薬投与期での TEAE の概要に関して、以下のベースラインでの因子による部分集団解析の結果を示す。

- 年齢：65 歳未満、65 歳以上、75 歳未満、75 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、アジア人、その他
- 民族：ヒスパニック系／ラテン系、ヒスパニック系／ラテン系以外、不明
- 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）：0／欠測、1 以上
- HIV 感染状況：陽性、陰性／不明

また、303 試験では日本人集団を用いた解析も実施した。

臨床検査値は、CTCAE v5.0（303 試験及び 104 試験）又は v4.03（101 試験）に基づきグレード分類した。臨床検査値の要約には、測定値の推移の要約、投与後の最悪グレードがベースラインから悪化した被験者の要約、ベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルが含まれる。バイタルサインは測定値の推移の要約について評価する。ECG は PR、QRS、QT 及び補正した QT 間隔（QTc）並びに心拍数の測定値の推移の要約、ECG 異常の要約について評価する。303 試験の臨床検査値、ECG 及びバイタルサインに関しては、治験薬投与期の結果を提示する。

各試験の解析方法の詳細は、303 試験の統計解析計画書【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Appendix 16.1.9】、104 試験の統計解析計画書【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Appendix 16.1.9】及び 101 試験の統計解析計画書【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Appendix 16.1.9】に示す。また、統合解析の方法は【モジュール 5.3.5.3 安全性の統合解析の統計解析計画書】に示す。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 被験者の内訳

1.2.1.1. 303 試験：治験薬投与期

308 例（70 施設）が 1：1 で本薬＋化学療法群（154 例）又はプラセボ＋化学療法群（154 例）にランダム化され、FAS に採用された。このうち、306 例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に採用された（プラセボ＋化学療法群の 2 例は治験薬を投与されなかった）【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.3】。

データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、FAS のうち 16 例（5.2%）が治験薬の投与を継続中であった（Table 2）。計 223 例（72.4%）が治験薬の投与を中止し、内訳は本薬＋化学療法群 102 例（66.2%）、プラセボ＋化学療法群 121 例（78.6%）であった。最も多かった治験薬投与の中止理由は疾患進行であり、本薬＋化学療法群 70 例（45.5%）、プラセボ＋化学療法群 101 例（65.6%）であった。

データカットオフ日時点で、計 162 例（52.6%）が試験（治験薬投与期及びクロスオーバー期を含めた全体）を継続中であり、内訳は本薬＋化学療法群 90 例（58.4%）、プラセボ＋化学療法群 72 例（46.8%）であった。最も多かった試験の中止理由は死亡であり、本薬＋化学療法群 52 例（33.8%）、プラセボ＋化学療法群 72 例（46.8%）であった（Table 2）。最も多かった死亡理由は疾患進行であり、本薬＋化学療法群 46 例（29.9%）、プラセボ＋化学療法群 70 例（45.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.6】。プラセボ＋化学療法群の 69 例（44.8%）が BICR により進行と確認され、任意のクロスオーバー期（本薬単剤療法）に移行した（1.2.1.2 項）。

被験者ごとの試験の状況を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.1.1】に示す。また、試験期間中に死亡した被験者の一覧を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.10】に示す。

Table 2: 303 試験：被験者の内訳（FAS）

Variable, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 154)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)	Total (N = 308)
Participants treated	152 (98.7)	154 (100.0)	306 (99.4)
Participants who completed randomized treatment	25 (16.2)	44 (28.6)	69 (22.4)
Participants with ongoing randomized treatment	8 (5.2)	8 (5.2)	16 (5.2)
Participants who discontinued randomized treatment	121 (78.6)	102 (66.2)	223 (72.4)
Primary reason			
Disease progression	101 (65.6)	70 (45.5)	171 (55.5)
AE	4 (2.6)	16 (10.4)	20 (6.5)
Death	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Physician decision	9 (5.8)	6 (3.9)	15 (4.9)
Withdrawal by participant	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)
Other	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.3)
Participants who received crossover treatment	69 (44.8)	0 (0.0)	69 (22.4)
Participants ongoing in study (overall)	72 (46.8)	90 (58.4)	162 (52.6)
Participants who withdrew from study (overall)	82 (53.2)	64 (41.6)	146 (47.4)
Primary reason			
Death	72 (46.8)	52 (33.8)	124 (40.3)
Lost to follow-up	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
Physician decision	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Withdrawal by participant	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Participants ongoing in study (randomized period)	40 (26.0)	90 (58.4)	130 (42.2)
Participants who withdrew from study (randomized period)	45 (29.2)	64 (41.6)	109 (35.4)
Primary reason			
Death	37 (24.0)	52 (33.8)	89 (28.9)
Lost to follow-up	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
Physician decision	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Withdrawal by participant	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.1.2.1

1.2.1.2. 303 試験：クロスオーバー期

データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、プラセボ＋化学療法群の被験者（154 例）のうち 69 例（44.8%）がクロスオーバー期に移行し、本薬の投与を受けた。69 例のうち 58 例

（84.1%）が本薬の投与を中止した。最も多かった本薬投与の中止理由は疾患進行 55 例（79.7%）であった。クロスオーバー期では 32 例（46.4%）が試験を継続中であった。最も多かった試験の中止理由は死亡 35 例（50.7%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.2.2】。

1.2.1.3. 104 試験

日本人被験者 6 例が本薬の単剤療法を受けた。2 例が本薬の投与を完了し、その他の 4 例は放射線画像診断での進行により本薬の投与を中止した。1 例が試験を中止し、中止理由は死亡（死亡理由は疾患進行）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.1.2】。

被験者ごとの試験の状況を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.1.1】に示す。また、試験期間中に死亡した被験者の一覧を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.17】に示す。

1.2.1.4. 101 試験

データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で、用量漸増期では 37 例が 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W の用量で本薬を投与された。全ての被験者は、プロトコルで指定された 2 年間の投与を完了（2 例（5.4%））又は疾患進行により本薬の投与を中止した（35 例（94.6%））。2 例（5.4%）は生存追跡調査中である。試験中止の最も多い理由は死亡（75.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.1.2.1】。

コホート拡大期では計 223 例が本薬 3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 又は 375 mg Q3W の投与を受けた。このうち 9 例（4.0%）が治験実施計画書で規定した 2 年の投与期間を完了し、35 例（15.7%）が本薬の投与を継続していた。最も多かった投与の中止理由は放射線画像診断での進行 108 例（48.4%）であった。73 例（32.7%）は試験を継続中であった。最も多かった試験の中止理由は死亡 116 例（52.0%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.1.2.2】。被験者ごとの試験の状況を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.1.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.1.1.2】に示す。

1.2.2. 曝露

1.2.2.1. 303 試験：治験薬投与期

1.2.2.1.1. 本薬又はプラセボ

データカットオフ日時点で、安全性解析対象集団での治験薬投与期の本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 225.5 日（範囲：1～445 日）、プラセボ＋化学療法群で 207.0 日（範囲：1～416 日）であった（Table 3）。本薬／プラセボの投与期間は、3 ヵ月以下が本薬＋化学療法群 25 例（16.2%）及びプラセボ＋化学療法群 39 例（25.7%）（以下同順）、3 ヵ月超が 129 例（83.8%）及び 113 例（74.3%）、6 ヵ月超が 98 例（63.6%）及び 88 例（57.9%）、9 ヵ月超が 67 例（43.5%）及び 53 例（34.9%）、12 ヵ月超が 10 例（6.5%）及び 6 例（3.9%）であった。IV 投与回数の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.0 回（範囲：1～13 回）、プラセボ＋化学療法群で 8.0 回（範囲：1～13 回）であった。

治験薬の投与中断及び投与延期に関しては、曝露としての要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.2.1.1】に示し、本概要では 2.1.4.1.1.1 項及び 2.1.4.2.1.1 項で TEAE の観点から検討する。本薬／プラセボの投与延期が認められた被験者の割合は、本薬＋化学療法群（61.0%）とプラセボ＋化学療法群（61.8%）で同様であり、投与延期の理由が TEAE であった被験者はそれぞれ 61 例（39.6%）及び 63 例（41.4%）であった（TEAE に関しては 2.1.4.2.1.1 項参照）。本薬／プラセボの投与中断はいずれの群でも認められなかった。

被験者ごとの治験薬投与期での本薬／プラセボの曝露状況を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.5.1】に示す。

Table 3: 303 試験：治験薬投与期の本薬／プラセボの曝露（安全性解析対象集団）

Variable	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Total number of infusions[a]		
Mean (STD)	7.8 (3.86)	8.5 (3.90)
Median	8.0	9.0
Minimum, maximum	1, 13	1, 13
Total dose administered (mg)[b]		
Mean (STD)	0.0 (0.00)	4262.75 (1948.472)
Median	0.0	4500.00
Minimum, maximum	0, 0	464.0, 6500.0
Average dose (mg)[c]		
Mean (STD)	0.0 (0.00)	499.77 (2.901)
Median	0.0	500.00
Minimum, maximum	0, 0	464.0, 500.0
Duration of treatment (days)[d]		
Mean (STD)	205.8 (114.17)	227.6 (115.94)
Median	207.0	225.5
Minimum, maximum	1, 416	1, 445
Duration of treatment (months)[e]		
Mean (STD)	6.763 (3.7510)	7.476 (3.8090)
Median	6.801	7.409
Minimum, maximum	0.03, 13.67	0.03, 14.62
Duration of treatment, n (%)		
≤ 3 months	39 (25.7)	25 (16.2)
> 3 months	113 (74.3)	129 (83.8)
> 6 months	88 (57.9)	98 (63.6)
> 9 months	53 (34.9)	67 (43.5)
> 12 months[f]	6 (3.9)	10 (6.5)

[a] Total number of infusions per participant who received at least 1 dose of placebo or retifanlimab.
[b] Sum of the cumulative dose that has been administered.
[c] Total dose administered (mg)/total number of infusions.
[d] Date of last dose of the drug – date of first dose of the drug + 1.
[e] The number of months is calculated as the number of days divided by 30.4375.
[f] Per the Protocol, maximum duration of treatment with retifanlimab or placebo was 1 year. However, the actual duration of treatment may have been slightly longer due to delays from AEs, planned surgical procedures, and other clinical decisions.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.1.1.1.1

1.2.2.1.2. 化学療法

303 試験のカルボプラチン及びパクリタキセルによる化学療法の投与レジメンは、第 2 相 InterAACT 試験の結果から標準治療として欧米で確立されたレジメンと同一であり、InterAACT 試験ではカルボプラチン Q4W 投与をパクリタキセル週 1 回投与と併用したとき、生存期間が延長し、毒性は軽減したことが示された（Rao et al 2020）。303 試験では化学療法を最大 6 サイクル投与することとしたが、これは InterAACT 試験の曝露期間の中央値に相当する。各サイクルに、カルボプラチンを 1 回、パクリタキセルを 3 回投与した。本薬／プラセボの Q4W 投与（RP2D の投与スケジュール）は、化学療法の Q4W 投与に合わせるために選択された。

データカットオフ日時点で、カルボプラチンの IV 投与回数の中央値は、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群ともに 6.0 回（範囲：1～6 回）であった（Table 4）。パクリタキセルの IV 投与回数の中央値は両群ともに 15.0 回（範囲：1～18 回）であった。本薬を追加したことによる化学療法の実施への影響は認められなかった。

化学療法の投与中断及び投与延期に関しては、曝露としての要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.2.1.2】に示し、本概要では 2.1.4.1.1.2 項及び 2.1.4.2.1.2 項で TEAE の観点から検討する。化学療法の投与延期が認められた被験者の割合は、本薬＋化学療法群（51.9%）とプラセボ＋化学療法群（50.7%）で同様であり、投与延期の理由が TEAE であった被験者はそれぞれ 60 例（39.0%）及び 64 例（42.1%）であった（TEAE に関しては 2.1.4.2.1.2 項参照）。本薬＋化学療法群では、化学療法の投与中断が 16 例に認められ、投与中断の理由は TEAE が 11 例（TEAE に関しては 2.1.4.1.1.2 項参照）であった。プラセボ＋化学療法群では、化学療法の投与中断が 13 例に認められ、投与中断の理由は TEAE が 10 例（TEAE に関しては 2.1.4.1.1.2 項参照）であった。

カルボプラチン又はパクリタキセルの投与延期、投与中断及び曝露に、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で意味のある差は認められなかった。

Table 4: 303 試験：治験薬投与期の化学療法の曝露（安全性解析対象集団）

Variable	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Carboplatin[a]		
Total number of infusions[b]		
Mean (STD)	5.0 (1.47)	5.2 (1.41)
Median	6.0	6.0
Minimum, maximum	1, 6	1, 6
Total dose administered (mg)[c]		
Mean (STD)	2568.77 (940.036)	2598.69 (874.894)
Median	2700.00	2610.00
Minimum, maximum	430.0, 4500.0	264.0, 4500.0
Average dose (mg)[d]		
Mean (STD)	515.89 (110.383)	507.97 (114.023)
Median	500.00	493.00
Minimum, maximum	266.7, 750.0	261.7, 750.0
Duration of treatment (days)[e]		
Mean (STD)	121.7 (44.66)	127.4 (43.35)
Median	141.0	141.0
Minimum, maximum	1, 184	1, 225

Variable	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Duration of treatment (months)[f]		
Mean (STD)	3.997, (1.4674)	4.186 (1.4242)
Median	4.632	4.632
Minimum, maximum	0.03, 6.05	0.03, 7.39
Duration of treatment, n (%)		
≤ 2 months	23 (15.1)	21 (13.7)
> 2 months	129 (84.9)	132 (86.3)
> 4 months	100 (65.8)	108 (70.6)
> 6 months[g]	2 (1.3)	4 (2.6)
Paclitaxel		
Total number of infusions[b]		
Mean (STD)	13.4 (4.52)	13.4 (4.57)
Median	15.0	15.0
Minimum, maximum	1, 18	1, 18
Total dose administered (mg)[c]		
Mean (STD)	1775.83 (671.998)	1777.75 (655.165)
Median	1895.00	1869.50
Minimum, maximum	2.1, 2916.0	35.8, 3028.0
Average dose (mg)[d]		
Mean (STD)	131.50 (21.657)	132.62 (21.428)
Median	130.25	132.00
Minimum, maximum	2.1, 198.0	35.8, 190.0
Duration of treatment (days)[e]		
Mean (STD)	133.3 (46.09)	136.4 (47.18)
Median	155.0	155.0
Minimum, maximum	1, 204	1, 246
Duration of treatment (months)[f]		
Mean (STD)	4.380 (1.5144)	4.481 (1.5502)
Median	5.092	5.092
Minimum, maximum	0.03, 6.70	0.03, 8.08
Duration of treatment, n (%)		
≤ 2 months	18 (11.8)	18 (11.7)
> 2 months	134 (88.2)	136 (88.3)
> 4 months	105 (69.1)	116 (75.3)
> 6 months[g]	8 (5.3)	9 (5.8)

[a] One participant in the retifanlimab + chemotherapy group did not receive carboplatin.
[b] Total number of infusions for participants who received at least 1 dose of chemotherapy.
[c] Sum of the cumulative dose that has been administered.
[d] Total dose administered (mg)/total number of infusions.
[e] Date of last dose of the drug – date of first dose of the drug + 1.
[f] The number of months is calculated as the number of days divided by 30.4375.
[g] Maximum duration of treatment with chemotherapy was 6 months. However, the actual duration of treatment may have been slightly longer due to delays from AEs, planned surgical procedures, and other clinical decisions.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.1.1.1.2

1.2.2.2. 303 試験：クロスオーバー期

データカットオフ日時点で、クロスオーバー期の本薬の投与期間の中央値は 57.0 日（範囲：1～367 日）であった（Table 5）。本薬の投与期間は、3 ヵ月以下が 48 例（69.6%）、3 ヵ月超が 21 例（30.4%）、6 ヵ月超が 9 例（13.0%）、9 ヵ月超が 5 例（7.2%）、12 ヵ月超が 1 例（1.4%）であった。IV 投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1～13 回）であった。

被験者ごとのクロスオーバー期での本薬の曝露状況を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.5.2】に示す。

Table 5: 303 試験：クロスオーバー期の本薬の曝露（クロスオーバー期解析対象集団）

Variable	Retifanlimab Monotherapy (N = 69)
Total number of infusions[a]	
Mean (STD)	4.1 (3.17)
Median	3.0
Minimum, maximum	1, 13
Total dose administered (mg)[b]	
Mean (STD)	2057.97 (1587.025)
Median	1500.00
Minimum, maximum	500.0, 6500.0
Average dose (mg)[c]	
Mean (STD)	500.00 (0.000)
Median	500.00
Minimum, maximum	500.0, 500.0
Duration of treatment (days)[d]	
Mean (STD)	92.1 (92.19)
Median	57.0
Minimum, maximum	1, 367
Duration of treatment (months)[e]	
Mean (STD)	3.025 (3.0288)
Median	1.873
Minimum, maximum	0.03, 12.06
Duration of treatment, n (%)	
≤ 3 months	48 (69.6)
> 3 months	21 (30.4)
> 6 months	9 (13.0)
> 9 months	5 (7.2)
> 12 months[f]	1 (1.4)

[a] Total number of infusions for participants who received at least 1 dose of retifanlimab.
[b] Sum of the cumulative dose that has been administered.
[c] Total dose administered (mg)/total number of infusions.
[d] Date of last dose of the drug – date of first dose of the drug + 1.
[e] The number of months is calculated as the number of days divided by 30.4375.
[f] Per the Protocol, the maximum duration of treatment with retifanlimab was 1 year. However, the actual duration of treatment may have been slightly longer due to delays from AEs, planned surgical procedures, and other clinical decisions.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.1.1.2.1

1.2.2.3. 104 試験

本薬単剤療法の期間の中央値は 178.5 日（範囲：29～729 日）であった。本薬単剤療法の期間は、6 例のうち 3 例で 9 ヵ月を超えており、このうち 2 例では 20 ヵ月を超えた。IV 投与回数の中央値は 7.0 回（範囲：2～27 回）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.1.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.1.1】。

治験薬の投与中断に関しては、曝露としての要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.2.1】に示し、本概要では 2.1.4.1.2 項で TEAE の観点から検討する。本薬の投与中断は 1 例に認められ、投与中断の理由は TEAE であった（TEAE に関しては 2.1.4.1.2 項参照）。

被験者ごとの本薬の曝露状況を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.5.1.1】に示す。

1.2.2.4. 101 試験

用量漸増期の本薬の投与期間の中央値は 1.38 ヵ月［範囲：1～696 日（22.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 6 例（16.2%）、12 ヵ月超が 3 例（8.1%）、18 ヵ月超が 2 例（5.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.1】。

コホート拡大期の本薬の投与期間の中央値は 2.33 ヵ月［範囲：1～757 日（24.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 52 例（23.3%）、12 ヵ月超が 24 例（10.8%）、18 ヵ月超が 18 例（8.1%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.2】。

被験者ごとの本薬の曝露状況を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.5.1】に示す。

治験薬の投与中断に関しては、曝露としての要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.2.2】に示し、本概要では 2.1.4.2.3 項で TEAE の観点から検討する。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 被験者背景

1.3.1.1. 303 試験

被験者背景は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね均衡していた（Table 6）。FAS では、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：29～86 歳）であり、被験者の 72.1%は女性であった。年齢の中央値及び女性の割合が高かったことは、SCAC の疫学に関する報告と一致していた（Morton et al 2018）。白人／コーカサス人が 269 例（87.3%）、アジア人が 18 例（5.8%）、黒人／アフリカ系アメリカ人が 5 例（1.6%）、その他が 5 例（1.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系以外が 261 例（84.7%）、ヒスパニック系又はラテン系が 21 例（6.8%）であった。

層別因子である地域は両群で均衡していた。

被験者ごとの被験者背景を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.1】に示す。

Table 6: 303 試験：被験者背景（FAS）

Variable	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 154)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)	Total (N = 308)
Age (years)			
Mean (STD)	61.1 (10.51)	61.6 (9.81)	61.3 (10.15)
Median	61.0	62.0	62.0
Minimum, maximum	35, 84	29, 86	29, 86
Age group, n (%)			
< 65 years	100 (64.9)	96 (62.3)	196 (63.6)
≥ 65 years	54 (35.1)	58 (37.7)	112 (36.4)
65-74 years	37 (24.0)	44 (28.6)	81 (26.3)
< 75 years	137 (89.0)	140 (90.9)	277 (89.9)
≥ 75 years	17 (11.0)	14 (9.1)	31 (10.1)
75-84 years	17 (11.0)	13 (8.4)	30 (9.7)
≥ 85 years	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Sex, n (%)			
Male	36 (23.4)	50 (32.5)	86 (27.9)
Female	118 (76.6)	104 (67.5)	222 (72.1)
Race, n (%)			
White/Caucasian	137 (89.0)	132 (85.7)	269 (87.3)
Black/African American	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
Asian	8 (5.2)	10 (6.5)	18 (5.8)
Multiple	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Other	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
Not reported	3 (1.9)	5 (3.2)	8 (2.6)
Missing	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	8 (5.2)	13 (8.4)	21 (6.8)
Not Hispanic or Latino	132 (85.7)	129 (83.8)	261 (84.7)
Not reported	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Unknown	11 (7.1)	10 (6.5)	21 (6.8)
Missing	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
Geographic region, n (%)			
Australia/EU/North America/UK	146 (94.8)	146 (94.8)	292 (94.8)
Rest of world[a]	8 (5.2)	8 (5.2)	16 (5.2)

[a] All participants included in "Rest of world" were enrolled in Japan.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.2.1

1.3.1.2. 104 試験

本薬単剤療法を受けた 6 例はいずれも日本人女性であり、年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：46～71 歳）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.2.1】。

被験者ごとの被験者背景を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.1】に示す。

1.3.1.3. 101 試験

用量漸増期の被験者計 37 例の年齢中央値は 63.0 歳（範囲：32～85 歳）であり、被験者の多くは女性（64.9%）、白人／コーカサス人（78.4%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（89.2%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.2.1】。

コホート拡大期の被験者計 223 例の年齢中央値は 60.0 歳（範囲：18～86 歳）であった。被験者の多くは、女性（73.1%）、白人／コーカサス人（83.0%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（84.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.2.2】。

被験者ごとの被験者背景を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.1.2】に示す。

1.3.2. ベースラインの疾患特性及び抗癌療法歴

1.3.2.1. 303 試験

FAS でのベースラインの疾患特性は、治験実施計画書の適格基準及び過去の SCAC 患者を対象とした臨床試験での経験に基づく予想と一致していた（Rao et al 2020）。約 4%の被験者が HIV 陽性であり、ヒトパピローマウイルス（HPV）の検出が可能な腫瘍組織を有する被験者の約 90%の被験者が HPV 陽性であった（Table 7）。

ベースラインの疾患特性は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね一貫していた（Table 7）。

層別因子である疾患の進行度（局所再発、転移性）及び PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）は両投与群間で均衡しており、その他の疾患特性も両群でおおむね一貫していた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.3.1】。

被験者は、放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法は許容されていた。また、試験登録の 6 ヵ月以上前に完了しているネオアジュバント又はアジュバント療法（PD-1/PD-L1 標的療法は除く）の治療歴は許容されていた。本薬＋化学療法群では、化学放射線療法歴が 95 例（61.7%）、放射線療法歴が 104 例（67.5%）、手術／処置歴が 56 例（36.4%）にあった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.3.1】。本薬＋化学療法群で各抗癌療法歴があった被験者の割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね一貫していた。

治療歴及び放射線療法歴のあった被験者の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.4.3】及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.4.4】に示す。また、被験者ごとの抗癌療法歴を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.5】（放射線療法）、【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.6】（治療）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.7】（手術）に示す。なお、被験者は初回診断以降に疾患の過程で複数又は連続の治療を受けている場合があった。

被験者ごとの癌の病歴及びベースラインの疾患特性を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.2】に示す。

Table 7: 303 試験：ベースラインの疾患特性（FAS）

Variable, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 154)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Current M stage		
M0	27 (17.5)	26 (16.9)
M1	127 (82.5)	127 (82.5)
Missing	0 (0.0)	1 (0.6)
HPV status (local)		
Positive	28 (18.2)	29 (18.8)
Negative	4 (2.6)	3 (1.9)
Unknown	2 (1.3)	0 (0.0)
Missing	120 (77.9)	122 (79.2)
P16/INK4A status (local)		
Positive	56 (36.4)	61 (39.6)
Negative	3 (1.9)	5 (3.2)
Unknown	1 (0.6)	2 (1.3)
Missing	94 (61.0)	86 (55.8)
P16 status (central)		
Positive	74 (48.1)	76 (49.4)
Negative	15 (9.7)	16 (10.4)
Indeterminate	8 (5.2)	10 (6.5)
Missing	57 (37.0)	52 (33.8)
MSI status (local)		
Positive	1 (0.6)	2 (1.3)
Negative (MSS)	3 (1.9)	4 (2.6)
Missing	150 (97.4)	148 (96.1)
ECOG evaluation results at baseline		
0	86 (55.8)	82 (53.2)
1	68 (44.2)	71 (46.1)
Missing	0 (0.0)	1 (0.6)
HIV status		
Positive	5 (3.2)	6 (3.9)
Negative or unknown[a]	149 (96.8)	148 (96.1)
Extent disease group (EDC)[b]		
Locally recurrent	24 (15.6)	23 (14.9)
Metastatic	125 (81.2)	129 (83.8)
Missing	5 (3.2)	2 (1.3)
Liver metastases		
Yes	56 (36.4)	55 (35.7)
No	98 (63.6)	99 (64.3)
PD-L1 expression group (interactive response technology[c]		
< 1%	14 (9.1)	15 (9.7)
≥ 1%	140 (90.9)	139 (90.3)

[a] HIV testing was only required for those known to be HIV-positive.
[b] Derived based on current overall stage from EDC.
[c] PD-L1 detection for stratification was performed centrally using the VENTANA PD-L1 (SP263) assay. One participant with PD-L1 ≥ 1% was stratified into the < 1% group at randomization（モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.2）.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 1.3.1

1.3.2.2. 104 試験

本薬単剤療法を受けた 6 例の疾患の内訳は、子宮内膜癌 3 例、乳癌、大腸癌及び肺癌が各 1 例であった。全ての被験者が転移性がんを有し、うち 4 例では 2 箇所以上の臓器／組織に転移が認められた。ベースラインの ECOG PS は 0 が 5 例、1 が 1 例であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.3.1】。

全身療法歴が全 6 例、放射線療法歴が 4 例、手術歴が 5 例にあった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.3.1】。

被験者ごとの癌の病歴及びベースラインの疾患特性を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.2】に示す。

被験者ごとの抗癌療法歴を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.3】（放射線療法）、【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.4】（全身療法）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.5】（手術）に示す。

1.3.2.3. 101 試験

用量漸増期の被験者計 37 例の疾患内訳は、子宮内膜癌 6 例（16.2%）、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肉腫及びその他が各 4 例（10.8%）、子宮頸癌、膵癌及び胃又は胃食道接合部癌が各 2 例（5.4%）、膀胱癌、メラノーマ、NSCLC、前立腺癌及び腎細胞癌が各 1 例（2.7%）であった。ほぼすべての被験者（97.3%）が転移性がんを有し、ほとんどの被験者（86.5%）では疾患が少なくとも 2 つの臓器／組織部位に病変が認められた。被験者は多くの前治療を受けており、全ての被験者は以前に全身治療及び手術歴があり、20 例（54.1%）に放射線治療歴があった。ベースラインの ECOG PS は、0 が 5 例（13.5%）、1 が 31 例（83.8%）及び 2 が 1 例（2.7%）であった。【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Table 1.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table1.4.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 9】。

コホート拡大期のうち、臓器横断的な疾患［コホート E（15 例）、コホート F（15 例）及びコホート G（15 例）］の計 45 例の内訳は、肉腫 7 例、大腸癌 7 例、卵巣癌 4 例、乳癌 4 例、膵臓癌 2 例、膀胱癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、前立腺癌及び腎細胞癌が各 1 例及びその他 13 例であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.3.2.1】。

各コホート及び臓器横断的な疾患のいずれも、大部分の被験者は転移性がんを有しており、2 箇所以上の臓器／組織に病変が認められた。被験者は複数の前治療歴を有しており、大部分の被験者で全身抗癌療法歴、放射線療法歴及び／又は手術歴があった【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験】。

被験者ごとの癌の病歴及びベースラインの疾患特性を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.2.2】に示す。

被験者ごとの抗癌療法歴を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.3.2】（放射線療法）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.4.2】（全身療法）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.5.2】（手術）に示す。

1.3.3. 前治療薬及び併用薬

1.3.3.1. 303 試験

303 試験では、本薬＋化学療法群の 92.9%の被験者が前治療を受けていた。多くの被験者（10%超）が投与された前治療薬（WHO drug term）は、パラセタモール 45 例（29.2%）及びオメプラゾール 16 例（10.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.4.1】。

本薬＋化学療法群で前治療薬を投与された被験者の割合及び投与された前治療薬の WHO drug term は、プラセボ＋化学療法群とおおむね一貫していた。

本薬＋化学療法群では 99.4%の被験者が併用薬を投与された。多くの被験者（50%以上）で投与された併用薬（WHO drug term）は、パラセタモール 101 例（65.6%）、オンダンセトロン 90 例（58.4%）及びデキサメタゾン（WHO drug class はグルココルチコイド）77 例（50.0%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.4.2】。

本薬＋化学療法群で併用薬を投与された被験者の割合及び投与された併用薬の WHO drug term は、プラセボ＋化学療法群とおおむね一貫していた。

被験者ごとの試験期間中の処置及び非薬物療法を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.8】に示す。

被験者ごとの前治療薬及び併用薬を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.4.4】に示す。

1.3.3.2. 104 試験

本薬単剤療法を受けた 6 例のうち 4 例（66.7%）が過去に治療薬を投与されていた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.4.1】。

本薬単剤療法を受けた 6 例全てが併用薬を投与された。多くの被験者で投与された併用薬（WHO drug term）は、酸化マグネシウム 5 例（83.3%）及びパラセタモール 4 例（66.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.4.2】。

被験者ごとの試験期間中の処置及び非薬物療法を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.8】に示す。

被験者ごとの前治療薬及び併用薬を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.4.7】に示す。

1.3.3.3. 101 試験

用量漸増期の被験者計 37 例のうち、36 例（97.3%）は過去に治療薬を投与されていた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.1.1】。

用量漸増期では、37 例全てが併用薬を投与された。最も多くの被験者で投与された併用薬（WHO drug term）は、パラセタモール 24 例（64.9%）及びジフェンヒドラミン／ジフェンヒドラミン塩酸塩 21 例（56.8%）で、主に注入に伴う反応を予防する目的であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.2.1】。

コホート拡大期の被験者計 223 例のうち、196 例（87.9%）は過去に治療薬を投与されていた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.1.2】。

コホート拡大期では、219 例（98.2%）が併用薬を投与された。最も多くの被験者で投与された併用薬（WHO drug term）は、パラセタモール 163 例（73.1%）及びラニチジン 80 例（35.9%）で、主に注入に伴う反応を予防する目的であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.4.2.1】

被験者ごとの試験期間中の処置及び非薬物療法を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.9.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.9.2】に示す。

被験者ごとの前治療薬及び併用薬を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.7.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.4.7.2】に示す。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 有害事象の概要

2.1.1.1.1. 303 試験：治験薬投与期

安全性解析対象集団で治験薬投与期に発現した TEAE の概要を Table 8 に示す。

本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群と比べて発現割合が 5%超高かったのは、本薬／プラセボと関連のある TEAE（本薬＋化学療法群 89.6%及びプラセボ＋化学療法群 77.6%、以下同順）、重篤な TEAE（47.4%及び 38.8%）、本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE（16.2%及び 6.6%）、グレード 3 以上の TEAE（83.1%及び 75.0%）、本薬／プラセボと関連のあるグレード 3 以上の TEAE（34.4%及び 25.7%）及び本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE（11.0%及び 2.6%）であった。この結果は、プラチナ製剤を用いた化学療法と PD-1/PD-L1 阻害剤を併用した過去の経験と同様であった（Zhou et al 2021）。

被験者ごとの AE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.1】に示す。

Table 8: 303 試験：治験薬投与期に発現した TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
TEAE	152 (100.0)	154 (100.0)
Retifanlimab/placebo-related TEAE	118 (77.6)	138 (89.6)
Serious TEAE	59 (38.8)	73 (47.4)
Grade 3 or higher TEAE	114 (75.0)	128 (83.1)
Fatal TEAE	1 (0.7)	4 (2.6)
Serious retifanlimab/placebo-related TEAE	10 (6.6)	25 (16.2)
Grade 3 or higher retifanlimab/placebo-related TEAE	39 (25.7)	53 (34.4)
Retifanlimab/placebo infusion interruption due to TEAE[a]	2 (1.3)	6 (3.9)
Retifanlimab/placebo dose delayed due to TEAE	75 (49.3)	81 (52.6)
Retifanlimab/placebo discontinued due to TEAE	4 (2.6)	17 (11.0)
Chemotherapy-related TEAE	148 (97.4)	152 (98.7)
Chemotherapy discontinued due to TEAE	8 (5.3)	16 (10.4)
Chemotherapy infusion interruption due to TEAE	18 (11.8)	18 (11.7)
Chemotherapy dose delayed due to TEAE	108 (71.1)	107 (69.5)

[a] These events may have been incorrectly categorized as infusion interruptions; based on exposure data, these are more likely to have been cycle delays as permitted in the Protocol (see Section 2.1.4.1.1)
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.1.1

2.1.1.1.2. 303 試験：クロスオーバー期

クロスオーバー期に発現した TEAE の概要を Table 9 に示す。

クロスオーバー期では TEAE が 69 例中 58 例（84.1%）に認められた。死亡に至った TEAE、本薬と関連のある重篤な TEAE 及び本薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。

被験者ごとの AE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.1】に示す。

Table 9: 303 試験：クロスオーバー期に発現した TEAE の概要（クロスオーバー期解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	Retifanlimab Monotherapy (N = 69)
TEAE	58 (84.1)
Retifanlimab-related TEAE	26 (37.7)
Serious TEAE	16 (23.2)
Grade 3 or higher TEAE	23 (33.3)
Fatal TEAE	0 (0.0)
Serious retifanlimab-related TEAE	0 (0.0)
Grade 3 or higher retifanlimab-related TEAE	3 (4.3)
Retifanlimab infusion interruption due to TEAE	0 (0.0)
Retifanlimab dose delayed due to TEAE	14 (20.3)
Retifanlimab discontinued due to TEAE	1 (1.4)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.1.2

2.1.1.1.3. 104 試験

本薬単剤療法での TEAE の概要を Table 10 に示す。

本薬単剤療法では、6 例全てに TEAE が認められた。死亡に至った TEAE、DLT、本薬と関連のある重篤な TEAE、本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE、本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

被験者ごとの AE を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.1】に示す。

Table 10: 104 試験：本薬単剤療法での TEAE の概要（FAS）

Participants (n [%]) with:	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 6)
TEAE	6 (100.0)
Treatment-related TEAE	4 (66.7)
Serious TEAE	3 (50.0)
Grade 3 or higher TEAE	3 (50.0)
Fatal TEAE	0 (0.0)
DLT	0 (0.0)
Serious treatment-related TEAE	0 (0.0)
Grade 3 or higher treatment-related TEAE	0 (0.0)
Infusion interruption due to TEAE	1 (16.7)
Dose delay due to TEAE	2 (33.3)
Discontinuation of study drug due to TEAE	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-104 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.1

2.1.1.1.4. 101 試験

用量漸増期での TEAE の概要を Table 11 に示す。

用量漸増期での本薬の投与では、37 例全てに TEAE が認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。

コホート拡大期での TEAE の概要を Table 12 に示す。

コホート拡大期での本薬の投与では、201 例（90.1%）に TEAE が認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。死亡に至った TEAE は 5 例（2.2%）認められ、その内訳は心不全及び肺塞栓症が同一の 1 例、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例（0.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.16.2】。いずれの事象も、治験責任（分担）医師により本薬との関連ありとは判断されなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 Listing 2.7.4.2】。

なお、101 試験では投与延期（dose delay）に至った TEAE 及び投与中断（infusion interruptions）に至った TEAE を治験薬の中断（drug interruption）に至った TEAE として集計しており、本概要では「投与延期に至った TEAE」として記載する。

被験者ごとの AE を 101 試験【モジュール 5.3.3.2、CSR Listing 2.7.1.1】に示す。

Table 11: 101 試験：用量漸増期での TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Participants (n [%]) With:	Retifanlimab Dose Regimen					Total (N = 37)
	Q2W			Q4W		
	1 mg/kg (N = 3)	3 mg/kg (N = 10)	10 mg/kg (N = 8)	3 mg/kg (N = 10)	10 mg/kg (N = 6)	
TEAE	3 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
Treatment-related TEAE	2 (66.7)	9 (90.0)	5 (62.5)	5 (50.0)	5 (83.3)	26 (70.3)
Serious TEAE	2 (66.7)	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (40.0)	3 (50.0)	13 (35.1)
Grade 3 or higher TEAE	2 (66.7)	8 (80.0)	4 (50.0)	7 (70.0)	6 (100.0)	27 (73.0)
Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0
Serious treatment-related TEAE	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.7)
Grade 3 or higher treatment-related TEAE	0	4 (40.0)	0	0	0	4 (10.8)
Study drug dose delay due to TEAE[a]	2 (66.7)	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (16.7)	8 (21.6)
Permanent discontinuation of retifanlimab due to TEAE	0	0	0	0	0	0

[a] Treatment-emergent AEs leading to dose delay and infusion interruptions are captured as drug interruption and referred to as "dose delays."
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 39

Table 12: 101 試験：コホート拡大期での TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Participants (n [%]) With:	Retifanlimab Dose Regimen									Overall Total (N = 223)
	3 mg/kg Q2W					500 mg Q4W		750 mg Q4W	375 mg Q3W	
	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	Total (N = 134)	H (N = 44)	E (N = 15)	F (N = 15)	G (N = 15)	
TEAE	27 (93.1)	34 (97.1)	34 (97.1)	30 (85.7)	125 (93.3)	33 (75.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	14 (93.3)	201 (90.1)
Treatment-related TEAE	17 (58.6)	24 (68.6)	20 (57.1)	15 (42.9)	76 (56.7)	20 (45.5)	9 (60.0)	7 (46.7)	9 (60.0)	121 (54.3)
Serious TEAE	9 (31.0)	14 (40.0)	6 (17.1)	13 (37.1)	42 (31.3)	6 (13.6)	4 (26.7)	4 (26.7)	6 (40.0)	62 (27.8)
≥ Grade 3 TEAE	14 (48.3)	20 (57.1)	8 (22.9)	21 (60.0)	63 (47.0)	8 (18.2)	5 (33.3)	7 (46.7)	7 (46.7)	90 (40.4)
Fatal TEAE	0	1 (2.9)	0	3 (8.6)	4 (3.0)	1 (2.3)	0	0	0	5 (2.2)
Serious treatment-related TEAE	0	5 (14.3)	1 (2.9)	3 (8.6)	9 (6.7)	1 (2.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	0	13 (5.8)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	4 (13.8)	7 (20.0)	0	7 (20.0)	18 (13.4)	4 (9.1)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (20.0)	27 (12.1)
Study drug dose delay due to TEAE	6 (20.7)	10 (28.6)	6 (17.1)	11 (31.4)	33 (24.6)	5 (11.4)	4 (26.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	47 (21.1)
Permanent discontinuation of retifanlimab due to TEAE	1 (3.4)	5 (14.3)	3 (8.6)	10 (28.6)	19 (14.2)	3 (6.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	25 (11.2)

A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、B：子宮頸癌、C：軟部組織肉腫、D：NSCLC、E、F 及び G：臓器横断的、H：MSI-H/dMMR の子宮内膜癌
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.1.2.

2.1.1.2. 有害事象

2.1.1.2.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 15%超であった TEAE（PT 別）を Table 13 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-303 試験、APPENDIX 1】に示す。

本薬＋化学療法群（154 例）及びプラセボ＋化学療法群（152 例）ともに全ての被験者（各 100.0%）で TEAE が認められた。

本薬＋化学療法群では、SOC 別で発現割合が高かった TEAE（50%超）は、「胃腸障害」135 例（87.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」129 例（83.8%）、「血液およびリンパ系障害」124 例（80.5%）、「皮膚および皮下組織障害」111 例（72.1%）、「神経系障害」105 例（68.2%）、「臨床検査」84 例（54.5%）及び「感染症および寄生虫症」80 例（51.9%）であった。これらの SOC のうち、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かったのは、「皮膚および皮下組織障害」（本薬＋化学療法群 72.1%、プラセボ＋化学療法群 63.8%）及び「臨床検査」（54.5%及び 49.3%）であった。

本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かった TEAE（20%超）は、貧血 102 例（66.2%）、悪心 87 例（56.5%）、脱毛症 79 例（51.3%）、下痢 75 例（48.7%）、好中球減少症及び無力症で各 73 例（47.4%）、便秘 55 例（35.7%）、末梢性ニューロパチー46 例（29.9%）、疲労 45 例（29.2%）、好中球数減少 42 例（27.3%）、嘔吐 38 例（24.7%）並びに食欲減退及びそう痒症で各 37 例（24.0%）であった。発現割合が 15%超であった TEAE のうち、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった主な事象は、下痢（本薬＋化学療法群 48.7%、プラセボ＋化学療法群 40.1%、以下同順）、無力症（47.4%及び 39.5%）、そう痒症（24.0%及び 6.6%）、頭痛（16.2%及び 11.2%）及び発疹（15.6%及び 7.9%）であった。

Table 13: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 15%超であった TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a TEAE	152 (100.0)	154 (100.0)
貧血	106 (69.7)	102 (66.2)
悪心	87 (57.2)	87 (56.5)
脱毛症	75 (49.3)	79 (51.3)
下痢	61 (40.1)	75 (48.7)
好中球減少症	67 (44.1)	73 (47.4)
無力症	60 (39.5)	73 (47.4)
便秘	61 (40.1)	55 (35.7)
末梢性ニューロパチー	46 (30.3)	46 (29.9)
疲労	50 (32.9)	45 (29.2)
好中球数減少	34 (22.4)	42 (27.3)
嘔吐	31 (20.4)	38 (24.7)
食欲減退	39 (25.7)	37 (24.0)
そう痒症	10 (6.6)	37 (24.0)
関節痛	21 (13.8)	25 (16.2)
錯感覚	18 (11.8)	25 (16.2)
頭痛	17 (11.2)	25 (16.2)
白血球数減少	20 (13.2)	24 (15.6)
発疹	12 (7.9)	24 (15.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.2.1.1 and 3.2.3.1.1

2.1.1.2.2. 303 試験：クロスオーバー期

クロスオーバー期で発現割合が 5%超であった TEAE（PT 別）を Table 14 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.2.1.2】に示す。

クロスオーバー期では TEAE が 69 例中 58 例（84.1%）に認められた。

SOC 別で発現割合が高かった TEAE（30%超）は、「胃腸障害」26 例（37.7%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」23 例（33.3%）であった。

PT 別で発現割合が高かった TEAE（10%超）は、便秘 11 例（15.9%）、無力症 9 例（13.0%）、貧血、下痢及び甲状腺機能低下症で各 8 例（11.6%）並びに食欲減退及び発熱で各 7 例（10.1%）であった。

Table 14: 303 試験：クロスオーバー期で発現割合が 5%超であった TEAE（クロスオーバー期解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Retifanlimab Monotherapy (N = 69)
Participants with a TEAE	58 (84.1)
便秘	11 (15.9)
無力症	9 (13.0)
貧血	8 (11.6)
下痢	8 (11.6)
甲状腺機能低下症	8 (11.6)
食欲減退	7 (10.1)
発熱	7 (10.1)
腹痛	6 (8.7)
疲労	6 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.2)
嘔吐	5 (7.2)
関節痛	4 (5.8)
排尿困難	4 (5.8)
胃食道逆流性疾患	4 (5.8)
低カリウム血症	4 (5.8)
悪心	4 (5.8)
疼痛	4 (5.8)
そう痒症	4 (5.8)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.2.1.2 and 3.2.3.1.2

2.1.1.2.3. 104 試験

本薬単剤療法で発現した TEAE を Table 15（PT 別）及び【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-104 試験、APPENDIX 1】（SOC 及び PT 別）に示す。

本薬単剤療法では、TEAE が全 6 例に認められた。2 例以上に発現した TEAE は、発疹 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症で各 2 例（33.3%）であった。

Table 15: 104 試験：本薬単剤療法で発現した TEAE（FAS）

MedDRA PT, n (%)	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 6)
Participants with a TEAE	6 (100.0)
発疹	3 (50.0)
便秘	2 (33.3)
発熱	2 (33.3)
アミラーゼ増加	2 (33.3)
そう痒症	2 (33.3)
貧血	1 (16.7)
心筋炎	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)
イレウス	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)
疲労	1 (16.7)
膀胱炎	1 (16.7)
口腔カンジダ症	1 (16.7)
腎盂腎炎	1 (16.7)
大腿骨頚部骨折	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
靭帯捻挫	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)
リパーゼ増加	1 (16.7)
リンパ球数減少	1 (16.7)
好中球数減少	1 (16.7)
白血球数減少	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)

Source: INCMGA 0012-104 CSR Addendum 1 Tables 3.2.2.1 and Table 3.2.3.1

2.1.1.2.4. 101 試験

用量漸増期で 10%以上に発現した TEAE（PT 別）を Table 16 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 1】に示す。

用量漸増期では、本薬の投与を受けた 37 例全てに TEAE が認められた。最も発現割合が高かった TEAE は疲労 16 例（43.2%）であった。

Table 16: 101 試験：用量漸増期で 10%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Retifanlimab Dose Regimen					Total (N=37)
	Q2W			Q4W		
	1 mg/kg (N=3)	3 mg/kg (N=10)	10 mg/kg (N=8)	3 mg/kg (N=10)	10 mg/kg (N=6)	
疲労	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (12.5)	6 (60.0)	4 (66.7)	16 (43.2)
悪心	2 (66.7)	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	8 (21.6)
発熱	0	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	8 (21.6)
貧血	2 (66.7)	2 (20.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0	7 (18.9)
脱水	1 (33.3)	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (20.0)	0	7 (18.9)
嘔吐	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	7 (18.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (16.7)	6 (16.2)
咳嗽	1 (33.3)	3 (30.0)	0	2 (20.0)	0	6 (16.2)
食欲減退	0	0	1 (12.5)	3 (30.0)	2 (33.3)	6 (16.2)
関節痛	0	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	4 (10.8)
高血圧	0	0	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
甲状腺機能低下症	0	3 (30.0)	0	0	1 (16.7)	4 (10.8)
そう痒症	2 (66.7)	2 (20.0)	0	0	0	4 (10.8)
腫瘍フレア	1 (33.3)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	4 (10.8)
腫瘍疼痛	0	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0	4 (10.8)
尿路感染	1 (33.3)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (16.7)	4 (10.8)

Source: INCMGA 0012-101 CSR Tables 3.2.3.1

コホート拡大期で 5%以上に発現した TEAE（PT 別）を Table 17 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 3】に示す。

コホート拡大期での本薬の投与では、201 例（90.1%）に TEAE が認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。最も発現割合が高かった TEAE は疲労 38 例（17.0%）であった。

Table 17: 101 試験：コホート拡大期で 5%以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term, n (%)	Retifanlimab Dose Regimen and Cohort									Overall Total (N = 223)
	3 mg/kg Q2W					500 mg Q4W		750 mg Q4W	375 mg Q3W	
	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	A (N = 29)	
疲労	7 (24.1)	7 (20.0)	7 (20.0)	2 (5.7)	23 (17.2)	5 (11.4)	5 (33.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	38 (17.0)
貧血	3 (10.3)	8 (22.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	16 (11.9)	5 (11.4)	4 (26.7)	6 (40.0)	2 (13.3)	33 (14.8)
下痢	6 (20.7)	6 (17.1)	7 (20.0)	2 (5.7)	21 (15.7)	5 (11.4)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	30 (13.5)
悪心	6 (20.7)	7 (20.0)	3 (8.6)	1 (2.9)	17 (12.7)	2 (4.5)	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	25 (11.2)
腹痛	2 (6.9)	4 (11.4)	6 (17.1)	3 (8.6)	15 (11.2)	5 (11.4)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	22 (9.9)
便秘	3 (10.3)	9 (25.7)	0	3 (8.6)	15 (11.2)	5 (11.4)	1 (6.7)	0	0	21 (9.4)
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	6 (17.1)	1 (2.9)	5 (14.3)	13 (9.7)	3 (6.8)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	20 (9.0)
嘔吐	7 (24.1)	4 (11.4)	2 (5.7)	0	13 (9.7)	2 (4.5)	1 (6.7)	4 (26.7)	0	20 (9.0)
無力症	1 (3.4)	8 (22.9)	0	2 (5.7)	11 (8.2)	7 (15.9)	1 (6.7)	0	0	19 (8.5)
背部痛	4 (13.8)	5 (14.3)	2 (5.7)	0	11 (8.2)	6 (13.6)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	19 (8.5)
咳嗽	2 (6.9)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	10 (7.5)	2 (4.5)	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (13.3)	18 (8.1)
呼吸困難	3 (10.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	4 (11.4)	13 (9.7)	3 (6.8)	0	0	2 (13.3)	18 (8.1)
食欲減退	6 (20.7)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	10 (7.5)	4 (9.1)	2 (13.3)	0	1 (6.7)	17 (7.6)
発熱	5 (17.2)	2 (5.7)	4 (11.4)	1 (2.9)	12 (9.0)	2 (4.5)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	17 (7.6)
そう痒症	4 (13.8)	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	9 (6.7)	2 (4.5)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	16 (7.2)
発疹	3 (10.3)	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	10 (7.5)	3 (6.8)	1 (6.7)	2 (13.3)	0	16 (7.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	8 (6.0)	1 (2.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	15 (6.7)
甲状腺機能亢進症	0	4 (11.4)	4 (11.4)	2 (5.7)	10 (7.5)	3 (6.8)	0	2 (13.3)	0	15 (6.7)
四肢痛	2 (6.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	2 (5.7)	9 (6.7)	2 (4.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	15 (6.7)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Retifanlimab Dose Regimen and Cohort									Overall Total (N = 223)
	3 mg/kg Q2W					500 mg Q4W		750 mg Q4W	375 mg Q3W	
	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	A (N = 29)	
低カリウム血症	5 (17.2)	0	1 (2.9)	3 (8.6)	9 (6.7)	3 (6.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	14 (6.3)
体重減少	2 (6.9)	5 (14.3)	1 (2.9)	3 (8.6)	11 (8.2)	2 (4.5)	0	1 (6.7)	0	14 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	7 (5.2)	2 (4.5)	0	2 (13.3)	2 (13.3)	13 (5.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (10.3)	0	0	0	3 (2.2)	1 (2.3)	4 (26.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	13 (5.8)
血中クレアチニン増加	6 (20.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	2 (5.7)	11 (8.2)	0	0	2 (13.3)	0	13 (5.8)
尿路感染	4 (13.8)	6 (17.1)	1 (2.9)	0	11 (8.2)	1 (2.3)	0	0	1 (6.7)	13 (5.8)
関節痛	0	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (3.7)	3 (6.8)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	12 (5.4)
低マグネシウム血症	2 (6.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (3.7)	2 (4.5)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	12 (5.4)

A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、B：子宮頸癌、C：軟部組織肉腫、D：NSCLC、E, F 及び G：臓器横断的、H：MSI-H/dMMR 子宮内膜癌
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.3.2

2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象

2.1.1.3.1. 303 試験：治験薬投与期

2.1.1.3.1.1. 本薬又はプラセボと関連のある有害事象

治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボと関連のある TEAE（PT 別）を Table 18 に、全ての本薬／プラセボと関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-303 試験、APPENDIX 2】に示す。

本薬／プラセボと関連のある TEAE は、本薬＋化学療法群で 154 例中 138 例（89.6%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 118 例（77.6%）に認められた。

本薬＋化学療法群では、SOC 別で発現割合が高かった本薬／プラセボと関連のある TEAE（30%超）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」84 例（54.5%）、「胃腸障害」68 例（44.2%）及び「皮膚および皮下組織障害」63 例（40.9%）であった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（本薬＋化学療法群 54.5%、プラセボ＋化学療法群 43.4%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（40.9%及び 19.7%）、「臨床検査」（27.3%及び 17.8%）、「内分泌障害」（21.4%及び 3.3%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（14.9%及び 9.9%）であった。

本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE（15%超）は、無力症 51 例（33.1%）、下痢 39 例（25.3%）、貧血 28 例（18.2%）、疲労 27 例（17.5%）、悪心 26 例（16.9%）及びそう痒症 24 例（15.6%）であった。これらのうち、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった事象（群間差が 5%超）は、無力症（本薬＋化学療法群 33.1%、プラセボ＋化学療法群 24.3%、以下同順）、下痢（25.3%及び 12.5%）及びそう痒症（15.6%及び 3.3%）であり、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が低かった事象は、悪心（16.9%及び 25.0%）であった。

Table 18: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボと関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a retifanlimab/placebo-related TEAE	118 (77.6)	138 (89.6)
無力症	37 (24.3)	51 (33.1)
下痢	19 (12.5)	39 (25.3)
貧血	34 (22.4)	28 (18.2)
疲労	25 (16.4)	27 (17.5)
悪心	38 (25.0)	26 (16.9)
そう痒症	5 (3.3)	24 (15.6)
甲状腺機能低下症	4 (2.6)	20 (13.0)
発疹	8 (5.3)	17 (11.0)
好中球減少症	26 (17.1)	15 (9.7)
関節痛	10 (6.6)	12 (7.8)
便秘	14 (9.2)	12 (7.8)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	12 (7.8)
リンパ球減少症	3 (2.0)	12 (7.8)
好中球数減少	12 (7.9)	12 (7.8)
脱毛症	14 (9.2)	11 (7.1)
食欲減退	13 (8.6)	11 (7.1)
嘔吐	15 (9.9)	10 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.3)	10 (6.5)
血小板数減少	5 (3.3)	9 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.3)	8 (5.2)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.10.1 and 3.2.11.1

2.1.1.3.1.2. 化学療法と関連のある有害事象

治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 10%超であった化学療法と関連のある TEAE（PT 別）を Table 19 に、全ての化学療法と関連のある TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.10.2】に示す。

化学療法と関連のある（カルボプラチン又はパクリタキセルのいずれかとの関連であり、盲検化した治験薬との関連の有無は問わない）TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 98.7%（152/154 例）とプラセボ＋化学療法群 97.4%（148/152 例）で同様であった。

本薬＋化学療法群では、SOC 別で発現割合が高かった化学療法と関連のある TEAE（30%超）は、「血液およびリンパ系障害」118 例（76.6%）、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 109 例（70.8%）、「神経系障害」92 例（59.7%）、「皮膚および皮下組織

障害」90 例（58.4%）及び「臨床検査」63 例（40.9%）であった。SOC 別の発現割合は本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね同様であった。

本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かった化学療法と関連のある TEAE（30%超）は、貧血 89 例（57.8%）、悪心 79 例（51.3%）、脱毛症 77 例（50.0%）、好中球減少症 72 例（46.8%）、無力症 64 例（41.6%）及び下痢 57 例（37.0%）であった。これらのうち、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった事象（群間差が 5%超）は、無力症（本薬＋化学療法群 41.6%、プラセボ＋化学療法群 31.6%、以下同順）及び下痢（37.0%及び 24.3%）であり、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が低かった事象は、貧血（57.8%及び 63.2%）であった。

Table 19: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 10%超であった化学療法と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a chemotherapy-related TEAE	148 (97.4)	152 (98.7)
貧血	96 (63.2)	89 (57.8)
悪心	80 (52.6)	79 (51.3)
脱毛症	74 (48.7)	77 (50.0)
好中球減少症	66 (43.4)	72 (46.8)
無力症	48 (31.6)	64 (41.6)
下痢	37 (24.3)	57 (37.0)
末梢性ニューロパチー	43 (28.3)	44 (28.6)
好中球数減少	34 (22.4)	41 (26.6)
疲労	45 (29.6)	35 (22.7)
嘔吐	27 (17.8)	31 (20.1)
食欲減退	27 (17.8)	26 (16.9)
錯感覚	15 (9.9)	23 (14.9)
白血球数減少	20 (13.2)	23 (14.9)
血小板減少症	29 (19.1)	22 (14.3)
血小板数減少	15 (9.9)	20 (13.0)
便秘	26 (17.1)	19 (12.3)
味覚不全	13 (8.6)	19 (12.3)
白血球減少症	17 (11.2)	19 (12.3)
末梢性感覚ニューロパチー	15 (9.9)	16 (10.4)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.10.2 and 3.2.11.2

2.1.1.3.2. 104 試験

本薬単剤療法で発現した本薬と関連のある TEAE を Table 20（PT 別）及び【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-104 試験、APPENDIX 2】（SOC 及び PT 別）に示す。

本薬単剤療法では、本薬と関連のある TEAE が 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、そう痒症及び発疹で各 2 例（33.3%）であった。

Table 20: 104 試験：本薬単剤療法で発現した本薬と関連のある TEAE（FAS）

MedDRA PT, n (%)	Retifanlimab 500 mg Q4W (N = 6)
Participants with a retifanlimab-related TEAE	4 (66.7)
そう痒症	2 (33.3)
発疹	2 (33.3)
貧血	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)
疲労	1 (16.7)
注入に伴う反応	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)
リパーゼ増加	1 (16.7)

Source: INCMGA 0012-104 CSR Addendum 1 Tables 3.2.10.1 and Table 3.2.11.1

2.1.1.3.3. 101 試験

用量漸増期における本薬と関連のある TEAE を Table 21（PT 別）及び【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 2】（SOC 及び PT 別）に示す。用量漸増期では、本薬と関連のある TEAE が 37 例中 26 例（70.3%）に認められた。10%以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、疲労 11 例（29.7%）、悪心 5 例（13.5%）及び甲状腺機能低下症、そう痒症、腫瘍フレア各 4 例（10.8%）であった。

Table 21: 101 試験：用量漸増期で 2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Retifanlimab Dose Regimen					Total (N=37)
	Q2W			Q4W		
	1 mg/kg (N=3)	3 mg/kg (N=10)	10 mg/kg (N=8)	3 mg/kg (N=10)	10 mg/kg (N=6)	
疲労	1 (33.3)	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (40.0)	2 (33.3)	11 (29.7)
悪心	1 (33.3)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	1 (16.7)	5 (13.5)
甲状腺機能低下症	0	3 (30.0)	0	0	1 (16.7)	4 (10.8)
そう痒症	2 (66.7)	2 (20.0)	0	0	0	4 (10.8)
腫瘍フレア	1 (33.3)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	4 (10.8)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	0	0	1 (10.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
リパーゼ増加	0	3 (30.0)	0	0	0	3 (8.1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (20.0)	1 (12.5)	0	0	3 (8.1)
下痢	0	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	2 (5.4)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (5.4)
リンパ球減少症	2 (66.7)	0	0	0	0	2 (5.4)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (5.4)
発疹	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	2 (5.4)
腫瘍疼痛	0	0	1 (12.5)	1 (10.0)	0	2 (5.4)

Source: INCMGA 0012-104 CSR Table 3.2.11.1.

コホート拡大期における本薬と関連のある TEAE を Table 22（PT 別）及び【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 4】（SOC 及び PT 別）に示す。コホート拡大期では、本薬と関連のある TEAE が 121 例（54.3%）に認められた。5%以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、疲労 22 例（9.9%）、甲状腺機能低下症 18 例（8.1%）、下痢及び甲状腺機能亢進の各 12 例（5.4%）であった。

Table 22: 101 試験：コホート拡大期で 2%以上に発現した本薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term, n (%)	Retifanlimab Dose Regimen and Cohort									Overall Total (N = 223)
	3 mg/kg Q2W					500 mg Q4W		750 mg Q4W	375 mg Q3W	
	A (N = 29)	B (N = 35)	C (N = 35)	D (N = 35)	Total (N = 134)	H (N = 44)	E (N = 15)	F (N = 15)	G (N = 15)	
疲労	3 (10.3)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	11 (8.2)	4 (9.1)	4 (26.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	22 (9.9)
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	5 (14.3)	1 (2.9)	4 (11.4)	11 (8.2)	3 (6.8)	1 (6.7)	3 (20.0)	0	18 (8.1)
下痢	3 (10.3)	1 (2.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	9 (6.7)	3 (6.8)	0	0	0	12 (5.4)
甲状腺機能亢進症	0	3 (8.6)	3 (8.6)	2 (5.7)	8 (6.0)	2 (4.5)	0	2 (13.3)	0	12 (5.4)
悪心	2 (6.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	0	7 (5.2)	1 (2.3)	0	2 (13.3)	0	10 (4.5)
発疹	2 (6.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	8 (6.0)	1 (2.3)	1 (6.7)	0	0	10 (4.5)
無力症	0	4 (11.4)	0	1 (2.9)	5 (3.7)	4 (9.1)	0	0	0	9 (4.0)
そう痒症	3 (10.3)	1 (2.9)	0	0	4 (3.0)	2 (4.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	9 (4.0)
食欲減退	3 (10.3)	0	1 (2.9)	0	4 (3.0)	3 (6.8)	1 (6.7)	0	0	8 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (3.7)	1 (2.3)	0	1 (6.7)	0	7 (3.1)
貧血	0	2 (5.7)	1 (2.9)	0	3 (2.2)	3 (6.8)	0	1 (6.7)	0	7 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9)	0	2 (5.7)	3 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	6 (2.7)
注入に伴う反応	2 (6.9)	2 (5.7)	0	0	4 (3.0)	1 (2.3)	0	1 (6.7)	0	6 (2.7)
関節痛	0	1 (2.9)	0	0	1 (0.7)	3 (6.8)	1 (6.7)	0	0	5 (2.2)
大腸炎	1 (3.4)	3 (8.6)	0	1 (2.9)	5 (3.7)	0	0	0	0	5 (2.2)
口内乾燥	1 (3.4)	0	1 (2.9)	0	2 (1.5)	1 (2.3)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	5 (2.2)
インフルエンザ様疾患	1 (3.4)	1 (2.9)	0	0	2 (1.5)	0	1 (6.7)	0	2 (13.3)	5 (2.2)

A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、B：子宮頸癌、C：軟部組織肉腫、D：NSCLC、E、F 及び G：臓器横断的、H：MSI-H/dMMR の子宮内膜癌
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.11.2

2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象

2.1.1.4.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 3%超であったグレード 3 以上の TEAE（PT 別）を Table 23 に示す。

グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 83.1%（128/154 例）でプラセボ＋化学療法群 75.0%（114/152 例）に比べて高かった。

本薬＋化学療法群では、SOC 別で発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE（20%超）は、「血液およびリンパ系障害」80 例（51.9%）及び「臨床検査」44 例（28.6%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.6.1.1】。いずれの SOC も本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高く、「血液およびリンパ系障害」が本薬＋化学療法群 51.9%及びプラセボ＋化学療法群 44.7%、「臨床検査」が 28.6%及び 16.4%であった。

本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE（5%超）は、好中球減少症 54 例（35.1%）、貧血 30 例（19.5%）、好中球数減少 26 例（16.9%）、白血球数減少 14 例（9.1%）及び下痢 8 例（5.2%）であった。本薬＋化学療法群で発現割合が 3%超であったグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね同様であったが、好中球減少症（本薬＋化学療法群 35.1%、プラセボ＋化学療法群 29.6%）及び好中球数減少（16.9%及び 8.6%）の発現割合はプラセボ＋化学療法群に比べて高かった。

グレード別の TEAE の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.4.1】に示す。被験者ごとのグレード 3 以上の TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.8】に示す。

Table 23: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 3%超であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a Grade 3 or higher TEAE	114 (75.0)	128 (83.1)
好中球減少症	45 (29.6)	54 (35.1)
貧血	31 (20.4)	30 (19.5)
好中球数減少	13 (8.6)	26 (16.9)
白血球数減少	13 (8.6)	14 (9.1)
下痢	9 (5.9)	8 (5.2)
無力症	5 (3.3)	6 (3.9)
白血球減少症	6 (3.9)	6 (3.9)
リンパ球減少症	3 (2.0)	6 (3.9)
敗血症	6 (3.9)	5 (3.2)
肺塞栓症	5 (3.3)	5 (3.2)
末梢性ニューロパチー	2 (1.3)	5 (3.2)
リパーゼ増加	0 (0.0)	5 (3.2)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.6.1.1 and 3.2.7

2.1.1.4.2. 104 試験

本薬単剤療法では、グレード 3 以上の TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳は心筋炎、イレウス、腎盂腎炎、大腿骨頚部骨折及びリンパ球数減少が各 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.6.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.7.1】。

グレード別の TEAE の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.4.1】に示す。被験者ごとのグレード 3 以上の TEAE を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.9】に示す。

2.1.1.4.3. 101 試験

用量漸増期では、グレード 3 以上の TEAE は 37 例中 27 例（73.0%）に認められた。3 例以上に報告されたグレード 3 以上の TEAE は、貧血 6 例（16.2%）及びリパーゼ増加 3 例（8.1%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.7.1】。

コホート拡大期では、グレード 3 以上の TEAE は 223 例中 90 例（40.4%）に認められた。2%以上に報告されたグレード 3 以上の TEAE は、貧血 11 例（4.9%）及び肺塞栓症 7 例（3.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加 6 例（2.7%）及びアミラーゼ増加並びに低ナトリウム血症が各 5 例（2.2%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.7.2】。

グレード別の TEAE の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.4.2】に示す。被験者ごとのグレード 3 以上の TEAE を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.9.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.9.2】に示す。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期に発現した死亡に至った TEAE を Table 24 に示す。

死亡に至った TEAE は、本薬＋化学療法群で 154 例中 4 例（2.6%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 1 例（0.7%）に認められた。治験責任（分担）医師により本薬との関連ありと判断された死亡に至った TEAE は、汎血球減少症（1 例）のみであった。本被験者には喫煙歴、非代償性アルコール性肝硬変（Child-Pugh 分類がグレード A の 5）、Model for End-Stage Liver Disease スコアが 7、感覚性多発ニューロパチー、無力症及び腹痛の病歴があった。投与 14 日目に汎血球減少症が認められ、感染及び出血の兆候はなく、被験者は入院した。非代償性肝不全を示す臨床検査値も認められた。輸血が実施され、支持療法として抗生剤、フィルグラスチム、モルヒネ、デキサメタゾン、エノキサパリン及び制吐剤の投与が開始されたが、被験者は急激に悪化し、投与 18 日目に死亡した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、汎血球減少症と本薬の関連はなく、被験者の既存疾患である悪性腫瘍及び進行性の肝疾患並びに併用薬である細胞毒性化学療法の影響によるものと評価した。

死亡に至った TEAE が認められた被験者の叙述を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】に示す。また、死亡を含む重篤な AE の一覧を 10.1 項に示す。

Table 24: 303 試験：治験薬投与期に発現した死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a fatal TEAE	1 (0.7)	4 (2.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.6)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	2 (1.3)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.6)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.6)
腹膜転移	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.16.1

2.1.2.2. 104 試験

本薬単剤療法では、死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.16.1】。

2.1.2.3. 101 試験

用量漸増期では、死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】。

コホート拡大期では、死亡に至った TEAE は 5 例（2.2%）に認められ、その内訳は心不全及び肺塞栓症が同一の 1 例、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例（0.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.16.2】。いずれの事象も、治験責任（分担）医師により本薬との関連ありとは判断されなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 Listing 2.7.4.2】。

2.1.3. 重篤な有害事象

2.1.3.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 1%超であった重篤な TEAE を Table 25 に示す。

重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 47.4%（73/154 例）でプラセボ＋化学療法群 38.8%（59/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.8.1】。

本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった重篤な TEAE（3%超）は、敗血症及び肺塞栓症で各 5 例（3.2%）であった。本薬＋化学療法群で発現割合が 1%超であった重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね同様であった。

本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 16.2%（25/154 例）でプラセボ＋化学療法群 6.6%（10/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.15】。

本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった本薬と関連のある重篤な TEAE（1%超）は、貧血、副腎機能不全、リパーゼ増加及び斑状丘疹状皮疹で各 2 例（1.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.15】。これらの事象の発現割合は、本薬＋化学療法群で各 1.3%（2 例）、プラセボ＋化学療法群で各 0%であり、本薬＋化学療法群の方が高かった。一方、本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE のうち、下痢の発現割合は本薬＋化学療法群で 0.6%

（1 例）、プラセボ＋化学療法群で 2.0%（3 例）、発熱は 0%及び 1.3%（2 例）であり、本薬＋化学療法群の方が低かった。

重篤な TEAE には死亡に至った TEAE が含まれる（2.1.2.1 項）。重篤な AE の一覧を 10.1 項に示す。

Table 25: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 1%超であった重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with a serious TEAE	59 (38.8)	73 (47.4)
敗血症	4 (2.6)	5 (3.2)
肺塞栓症	1 (0.7)	5 (3.2)
下痢	4 (2.6)	4 (2.6)
嘔吐	3 (2.0)	4 (2.6)
尿路感染	5 (3.3)	2 (1.3)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.8.1 and 3.2.9

2.1.3.2. 104 試験

本薬単剤療法では、重篤な TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳はイレウス及び腎盂腎炎が同一の 1 例、心筋炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 例であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.8.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.9.1】。いずれの事象も本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.15.1】。

重篤な TEAE の一覧を 10.2 項に示す。

2.1.3.3. 101 試験

用量漸増期では、重篤な TEAE は 13 例（35.1%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な TEAE は肺炎 2 例（5.4%）のみであった。用量との関連性は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】【モジュール 5.3.3.2、Table 3.2.9.1】。

コホート拡大期では、重篤な TEAE は 62 例（27.8%）に認められた。4 例以上に発現した重篤な TEAE は、急性腎障害 5 例（2.2%）並びに腹痛及び大腸炎が各 4 例（1.8%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】【モジュール 5.3.3.2、Table 3.2.9.2】。治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は 13 例（5.8%）に発現した。これらは大腸炎 4 例（1.8%）、肺臓炎 2 例（0.9%）及び帯状疱疹、高ビリルビン血症、甲状腺機能低下症、筋炎、胸水、甲状腺炎、1 型糖尿病が各 1 例（0.4%）であった。

重篤な TEAE の一覧を 10.3 項及び 10.4 項に示す。

2.1.4. その他の重要な有害事象

irAE 及び注入に伴う反応の管理のために本薬の投与変更に関するガイドラインを治験実施計画書に提示した。許容された投与変更は、投与中断、計画された次回投与の延期及び投与中止であった。投与中断に至った TEAE を 2.1.4.1 項、投与延期に至った TEAE を 2.1.4.2 項、投与中止に至った TEAE を 2.1.4.3 項に示す。なお、101 試験では投与延期（dose delay）に至った TEAE

及び投与中断（infusion interruptions）に至った TEAE を治験薬の中断（drug interruption）に至った TEAE として集計しており、本概要では投与延期に至った TEAE として結果を提示する。

2.1.4.1. 治験薬の投与中断に至った有害事象

2.1.4.1.1. 303 試験：治験薬投与期

2.1.4.1.1.1. 本薬又はプラセボの投与中断に至った有害事象

治験薬投与期での本薬／プラセボの投与中断に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 3.9%（6/154 例）とプラセボ＋化学療法群 1.3%（2/152 例）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.2】。

本薬＋化学療法群で発現した本薬の投与中断に至った TEAE は、貧血、心房細動、溢出、各種物質毒性、血中アルカリホスファターゼ増加及び皮膚乾燥であり、各 1 例（0.6%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.2】。プラセボ＋化学療法群で発現したプラセボの投与中断に至った TEAE は、肛門膿瘍、下気道感染及び肺膿瘍であり、各 1 例（0.7%）であった。ただし、これらの事象は誤って投与中断に分類された可能性があった。曝露のデータ【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.2.1.1】に基づくと、投与中断はいずれの群でも認められていないことから（1.2.2.1 項）、これらの投与中断は治験実施計画書で許容された次サイクルの投与延期であった可能性が高い。

被験者ごとの本薬／プラセボの投与中断に至った TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.5】に示す。

2.1.4.1.1.2. 化学療法の投与中断に至った有害事象

治験薬投与期での化学療法の投与中断に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 11.7%（18/154 例）とプラセボ＋化学療法群 11.8%（18/152 例）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.8】。

本薬＋化学療法群では、2 例以上に発現した化学療法の投与中断に至った TEAE は、注入に伴う反応及び好中球数減少で各 4 例（2.6%）並びに好中球減少症 2 例（1.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.8】。その他の化学療法の投与中断に至った TEAE は全て各 1 例（0.6%）に認められた。本薬＋化学療法群で 2 例以上に発現した化学療法の投与中断に至った TEAE の発現割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね同様であった。

被験者ごとの化学療法の投与中断に至った TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.5】に示す。

2.1.4.1.2. 104 試験

本薬単剤療法では、本薬の投与中断に至った TEAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められ、発現した事象は注入に伴う反応であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.1】。

被験者ごとの本薬の投与中断に至った TEAE を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.6】に示す。

2.1.4.1.3. 101 試験

2.1.4.2.3 項を参照。

2.1.4.2. 治験薬の投与延期に至った有害事象

2.1.4.2.1. 303 試験：治験薬投与期

2.1.4.2.1.1. 本薬又はプラセボの投与延期に至った有害事象

治験薬投与期での本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 52.6%（81/154 例）とプラセボ＋化学療法群 49.3%（75/152 例）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.3】。

発現割合が高かった本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE（10%超）は、いずれの群でも好中球減少症であり、本薬＋化学療法群 23 例（14.9%）、プラセボ＋化学療法群 21 例（13.8%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.3】。

被験者ごとの本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.5】に示す。

2.1.4.2.1.2. 化学療法の投与延期に至った有害事象

治験薬投与期での化学療法の投与延期に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 69.5%（107/154 例）とプラセボ＋化学療法群 71.1%（108/152 例）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.9】。

本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった化学療法の投与延期に至った TEAE（10%超）は、好中球減少症 42 例（27.3%）、好中球数減少 27 例（17.5%）及び貧血 22 例（14.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.9】。化学療法の投与延期に至った好中球数減少の発現割合は、本薬＋化学療法群 17.5%（27 例）でプラセボ＋化学療法群 10.5%（16 例）に比べて高かった。化学療法の投与延期に至った好中球減少症の発現割合は、本薬＋化学療法群 27.3%（42 例）とプラセボ＋化学療法群 30.3%（46 例）で同様であった。

被験者ごとの化学療法の投与延期に至った TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.5】に示す。

2.1.4.2.2. 104 試験

本薬単剤療法では、本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例中 2 例（33.3%）に認められ、内訳は心筋炎及び発疹が同一の 1 例（16.7%）並びにリパーゼ増加が 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.2】。

被験者ごとの本薬の投与延期に至った TEAE を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.6】に示す。

2.1.4.2.3. 101 試験

101 試験では投与中断に至った TEAE を含めて投与延期に至った TEAE とした。

用量漸増期では、本薬の投与延期に至った TEAE は 37 例中 8 例（21.6%）に認められ、疲労は 2 例（5.4%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.19.1】。被験者ごとの本薬の投与延期に至った TEAE を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.6.1】に示す。

コホート拡大期では、本薬の投与延期に至った TEAE は 223 例中 47 例（21.1%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。3 例以上に発現した投与延期に至った TEAE は、血中クレアチニン増加、下痢、呼吸困難が各 3 例（1.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.19.2】。投与延期に至った 78 件の TEAE のうち、過半数の 46 件は回復又は回復したが後遺症あり（持続時間：2～220 日）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.6.2】。

2.1.4.3. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.3.1. 303 試験：治験薬投与期

2.1.4.3.1.1. 本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象

治験薬投与期での本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 11.0%（17/154 例）でプラセボ＋化学療法群 2.6%（4/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.1】。

本薬＋化学療法群では、2 例以上に発現した本薬の投与中止に至った TEAE は、免疫性腸炎 2 例（1.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.1】。その他の本薬の投与中止に至った TEAE は全て各 1 例（0.6%）に認められた。プラセボ＋化学療法群では、プラセボの投与中止に至った TEAE は全て各 1 例（0.7%）に発現し、いずれも免疫性ではなかった。

被験者ごとの本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE を 303 試験【モジュール 5.3.5.1、CSR Listing 2.7.4.1】に示す。

2.1.4.3.1.2. 化学療法の投与中止に至った有害事象

治験薬投与期での化学療法の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 10.4%（16/154 例）でプラセボ＋化学療法群 5.3%（8/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.4】。

本薬＋化学療法群では、2 例以上に発現した化学療法の投与中止に至った TEAE は、末梢性ニューロパチー3 例（1.9%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.4】。その他の化学療法の投与中止に至った TEAE は全て各 1 例（0.6%）に発現した。プラセボ＋化学療法群では、化学療法の投与中止に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

被験者ごとの化学療法の投与中止に至った TEAE を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.4.2】に示す。

2.1.4.3.2. 104 試験

本薬単剤療法では、本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.20.1】。

2.1.4.3.3. 101 試験

用量漸増期では、本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.20.1】。

コホート拡大期では、本薬の投与中止に至った TEAE は 25 例（11.2%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。複数の被験者に発現した投与中止に至った TEAE は大腸炎 4 例（1.8%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.20.2】。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、注目すべき AE として、治験依頼者が評価した irAE 及び注入に伴う反応（1.1.2.1 項）を検討する。

2.1.5.1. 免疫関連有害事象（irAE）

2.1.5.1.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期に本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かったのは、irAE（本薬＋化学療法群 48.7%、プラセボ＋化学療法群 26.3%、以下同順）、本薬／プラセボと関連のある irAE（35.1%及び 15.1%）、重篤な irAE（11.7%及び 4.6%）及び本薬／プラセボと関連のある重篤な irAE（9.7%及び 2.6%）であった（Table 26）。ほとんどの irAE は、グレード 1 又は 2 であり、投与延期又は投与中止には至らなかった。本薬／プラセボの投与中断に至った irAE 及び死亡に至った irAE は認められなかった。

Table 26: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE の概要（安全性解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	**Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)**	**Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)**
irAE	40 (26.3)	75 (48.7)
Retifanlimab/placebo-related irAE	23 (15.1)	54 (35.1)
Serious irAE	7 (4.6)	18(11.7)
Grade 3 or higher irAE	9 (5.9)	21 (13.6)
Fatal irAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious retifanlimab/placebo-related irAE	4 (2.6)	15 (9.7)
Grade 3 or higher retifanlimab/placebo-related irAE	6 (3.9)	17 (11.0)
Retifanlimab/placebo infusion infusion interruption due to irAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Retifanlimab/placebo dose delayed due to irAE	2 (1.3)	9 (5.8)
irAE leading to discontinuation of retifanlimab/placebo	0 (0.0)	10 (6.5)
Chemotherapy-related irAE	25 (16.4)	30 (19.5)
irAE leading to discontinuation of chemotherapy	1 (0.7)	5 (3.2)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.2.1

本概要では、irAE の各グループ化用語に複数の MedDRA PT が含まれている場合、文中では「」内に示す。

本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった irAE（10%超）は、甲状腺機能低下症 22 例（14.3%）、「その他（神経系）」19 例（12.3%）、「皮膚反応」18 例（11.7%）及び「大腸炎」16 例（10.4%）であった（グループ化用語の PT の内訳は Table 27 の脚注を参照）。

本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった irAE（群間差が 5%超）は、甲状腺機能低下症（本薬＋化学療法群 14.3%、プラセボ＋化学療法群 3.3%、以下同順）、甲状腺機能亢進症（8.4%及び 0.7%）、「大腸炎」（10.4%及び 3.9%）及び「副腎機能不全」（5.8%及び 0%）であった。これらの事象の詳細を 2.1.5.1.1.1 項及び 2.1.5.1.1.2 項に示す。

Table 27: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE（安全性解析対象集団）

Group Term, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with an irAE	40 (26.3)	75 (48.7)
甲状腺機能低下症 [a]	5 (3.3)	22 (14.3)
その他（神経系）[b]	16 (10.5)	19 (12.3)
皮膚反応 [c]	14 (9.2)	18 (11.7)
大腸炎 [d]	6 (3.9)	16 (10.4)
甲状腺機能亢進症 [e]	1 (0.7)	13 (8.4)
副腎機能不全 [f]	0 (0.0)	9 (5.8)
肝炎 [g]	1 (0.7)	2 (1.3)
下垂体炎 [h]	0 (0.0)	2 (1.3)
腎炎 [i]	2 (1.3)	2 (1.3)
筋無力症候群 [j]	0 (0.0)	1 (0.6)
その他（稀な事象－血液学的）[k]	0 (0.0)	1 (0.6)
その他（稀な事象－肝胆道系）[l]	0 (0.0)	1 (0.6)
肺臓炎 [m]	3 (2.0)	1 (0.6)
甲状腺炎 [n]	0 (0.0)	1 (0.6)
その他（稀な事象－筋骨格系および結合組織）[o]	1 (0.7)	0 (0.0)
膵炎 [p]	1 (0.7)	0 (0.0)

[a] 「甲状腺機能低下症」は、PT の甲状腺機能低下症を含む。
[b] 「その他（神経系）」は、PT の末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー及び声帯麻痺を含む。
[c] 「皮膚反応」は、PT のそう痒症、斑状丘疹状皮疹、発疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。
[d] 「大腸炎」は、PT の大腸炎、下痢及び免疫性腸炎を含む。
[e] 「甲状腺機能亢進症」は、PT の甲状腺機能亢進症を含む。
[f] 「副腎機能不全」は、PT の副腎機能不全及び続発性副腎皮質機能不全を含む。
[g] 「肝炎」は、PT の免疫性肝炎及び肝炎を含む。
[h] 「下垂体炎」は、PT の下垂体炎を含む。
[i] 「腎炎」は、PT の急性腎障害を含む。
[j] 「筋無力症候群」は、PT の筋無力症候群を含む。
[k] 「その他（稀な事象－血液学的）」は、PT の温式自己免疫性溶血性貧血を含む。
[l] 「その他（稀な事象－肝胆道系）」は、PT の免疫介在性胆管炎を含む。
[m] 「肺臓炎」は、PT の肺臓炎を含む。
[n] 「甲状腺炎」は、PT の自己免疫性甲状腺炎を含む。
[o] 「その他（稀な事象－筋骨格系および結合組織）」は、PT のレイノー現象及び関節リウマチを含む。
[p] 「膵炎」は、PT の急性膵炎を含む。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.2.2

治験薬投与期に発現したirAEの要約を303試験CSRに示す【概要：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.1.2.1】【グループ化用語及びPT別：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.2.2】【PT別：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.3.2】【グレード別：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.4.2】【グレード3以上：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.6.2】【死亡に至った事象（発現なし）：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.16.2】【本薬／プラセボの投与中断に至った事象（発現なし）：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.19.4】【本薬／プラセボの投与延期に至った事象：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.19.5】【本薬／プラセボの投与中止に至った事象：モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.20.2】。

被験者ごとのirAEを【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Listing 2.7.7】に示す。

2.1.5.1.1.1. 免疫関連内分泌障害

(1) 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症のグレード別発現割合は、グレード1が本薬＋化学療法群4.5%及びプラセボ＋化学療法群2.0%（以下同順）、グレード2が9.1%及び1.3%、グレード4が0.6%及び0%であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.4.2】。重篤な甲状腺機能低下症は、本薬＋化学療法群で1例（0.6%）に認められ、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.8.2】【叙述：モジュール5.3.5.1、303試験CSR、15項】。本薬／プラセボの投与中止に至った甲状腺機能低下症は、本薬＋化学療法群で1例（0.6%）に認められ、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.20.2】。本薬／プラセボの投与延期に至った甲状腺機能低下症は認められなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.19.5】。甲状腺機能低下症の発現までの期間の中央値は、本薬＋化学療法群で138.5日（範囲：55～390日）、プラセボ＋化学療法群で252.0日（範囲：29～342日）であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.22.4】。本薬＋化学療法群で甲状腺機能低下症を発現した22例に対する治療は、副腎皮質ステロイドの全身療法が10例（45.5%）［高用量副腎皮質ステロイド療法を受けた3例（13.6%）を含む］、甲状腺・内分泌療法が17例（77.3%）、その他のirAE治療が1例（4.5%）であり、その他の免疫抑制剤の投与を受けた被験者はいなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.24.1】。甲状腺機能低下症から回復した被験者は、本薬＋化学療法群で22例中6例（27.3%）、プラセボ＋化学療法群で5例中2例（40.0%）であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.22.3】。

(2) 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症のグレード別発現割合は、グレード1が本薬＋化学療法群4.5%及びプラセボ＋化学療法群0%（以下同順）、グレード2が3.2%及び0.7%、グレード3が0.6%及び0%であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.4.2】。重篤な甲状腺機能亢進症は、本薬＋化学療法群で1例（0.6%）に認められ、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.8.2】。本薬／プラセボの投与延期又は投与中止に至った甲状腺機能亢進症は認められなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.19.5】【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.20.2】。甲状腺機能亢進症の発現までの期間の中央値は、本薬＋化学療法群で82.0日（範囲：8～278日）、プラセボ＋化学療法群で144.0日（1件の発現）であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.22.4】。本薬＋化学療法群で甲状腺機能亢進症を発現した13例に対する治療は、副腎皮質ステロイドの全身療法が3例（23.1%）［高用量副腎皮質ステロイド療法を受けた1例（7.7%）を含む］、甲状腺・内分泌療法が4例（30.8%）であり、その他の免疫抑制剤の投与及びその他のirAE治療を受けた被験者はいなかった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.24.1】。甲状腺機能亢進症から回復した被験者は、本薬＋化学療法群で13例中10例（76.9%）、プラセボ＋化学療法群で1例中0例（0%）であった【モジュール5.3.5.1、303試験CSR Table 3.2.22.3】。

(3) 副腎機能不全

「副腎機能不全」のグレード別発現割合は、本薬＋化学療法群ではグレード 1、2 及び 3 が各 1.9%であり、プラセボ＋化学療法群では発現しなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.4.2】。本薬＋化学療法群では、重篤な「副腎機能不全」及び本薬の投与延期に至った「副腎機能不全」が各 3 例（1.9%）、本薬の投与中止に至った「副腎機能不全」が 1 例（0.6%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.8.2】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.5】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.2】【叙述：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】。なお、本薬＋化学療法群では更に 1 例で本薬の投与延期に至った「副腎機能不全」が認められた（AE に対する処置は投与中断であり、計画された次の投与の延期ではなかったが、曝露データでは AE による投与延期であった）。本薬＋化学療法群での「副腎機能不全」の発現までの期間の中央値は、197.0 日（範囲：63～302 日）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.22.4】。本薬＋化学療法群で「副腎機能不全」を発現した 9 例に対する治療は、副腎皮質ステロイドの全身療法が 9 例（100.0%）［高用量副腎皮質ステロイド療法を受けた 1 例（11.1%）を含む］であり、甲状腺・内分泌療法、免疫抑制剤の投与及びその他の irAE 治療を受けた被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.24.1】。本薬＋化学療法群で「副腎機能不全」から回復した被験者は、9 例中 4 例（44.4%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.22.3】。「副腎機能不全」により本薬の投与を延期した 4 例のうち、3 例は症状改善後に本薬の投与を再開し、再発は認められなかった。ただし、このうち 2 例では初回発現時の事象は完全には消失していなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.5.1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.7】。

2.1.5.1.1.2. 免疫関連大腸炎

「大腸炎」のグレード別発現割合は、グレード 1 が本薬＋化学療法群 3.9%及びプラセボ＋化学療法群 1.3%（以下同順）、グレード 2 が 3.2%及び 0.7%、グレード 3 が 2.6%及び 2.0%、グレード 4 が 0.6%及び 0%であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.4.2】。重篤な「大腸炎」は、本薬＋化学療法群で 3 例（1.9%）、プラセボ＋化学療法群で 3 例（2.0%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.8.2】【叙述：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】。本薬＋化学療法群では、本薬の投与延期に至った「大腸炎」が 2 例（1.3%）、本薬の投与中止に至った「大腸炎」が 2 例（1.3%）に認められた。プラセボ＋化学療法群では、プラセボの投与延期に至った「大腸炎」が 1 例（0.7%）に認められ、プラセボの投与中止に至った「大腸炎」は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.5】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.2】【叙述：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】。「大腸炎」の発現までの期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 83.5 日（範囲：3～271 日）、プラセボ＋化学療法群で 94.5 日（範囲：12～362 日）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.22.4】。本薬＋化学療法群で「大腸炎」を発現した 16 例に対する治療は、副腎皮質ステロイドの全身療法が 15 例（93.8%）［高用量副腎皮質ステロイド療法を受けた 12 例（75.0%）を含む］、免疫抑制剤の全身療法が 1 例（6.3%）であり、甲状腺・内分泌療法及びその他の irAE 治療を受けた被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.24.1】。「大腸炎」から回復した被験者は、本薬＋化学療法群で 16 例中 15 例（93.8%）、プラセボ＋化学療法群で 6 例中 6 例（100.0%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.22.3】。「大腸炎」により本薬の投与を延期した 2 例は、いずれも症状改善（「大腸炎」は消失）後に本薬の投与を再開し、再発は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.5.1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.7】。

2.1.5.1.2. 303 試験：クロスオーバー期

クロスオーバー期に irAE は 69 例中 14 例（20.3%）に認められた（Table 28）。ほとんどの irAE は、グレード 1 又は 2 であり、本薬の投与延期には至らなかった。死亡に至った irAE、本薬の投与中断に至った irAE 及び投与中止に至った irAE は認められなかった。重篤な irAE が 1 例

（1.4%、急性腎障害）、グレード 3 の irAE が 2 例（2.9%、急性腎障害及び甲状腺機能亢進症）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.7】。

Table 28: 303 試験：クロスオーバー期に発現した irAE の概要（クロスオーバー期解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	**Retifanlimab Monotherapy (N = 69)**
irAE	14 (20.3)
Retifanlimab-related irAE	12 (17.4)
Serious irAE	1 (1.4)
Grade 3 or higher irAE	2 (2.9)
Fatal irAE	0 (0.0)
Serious retifanlimab-related irAE	0 (0.0)
Grade 3 or higher retifanlimab-related irAE	1 (1.4)
Infusion interruption due to irAE	0 (0.0)
Dose delayed due to irAE	4 (5.8)
irAE leading to discontinuation of retifanlimab	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.2.2

2.1.5.1.3. 104 試験

本薬単剤療法では、irAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.3】。発現した事象（PT）は、グレード 4 の重篤な心筋炎であり、本薬の投与延期に至り、本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.8】。

2.1.5.1.4. 101 試験

用量漸増期では、irAE は 37 例中 7 例（18.9%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.7】。発現した事象（PT）は、甲状腺機能低下症 4 例（10.8%）、甲状腺機能亢進症 2 例（5.4%）、皮膚反応及び甲状腺炎が各 1 例（2.7%）であった。ほとんどはグレード 1 又は 2 の非重篤な事象であり、本薬の投与延期に至った事象は発疹 1 例（2.7%）のみであった。irAE の頻度や重症度に用量に関連する傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.8.1】。

コホート拡大期では、irAE は 57 例（25.6%）に認められた。多くの irAE はグレード 1 又は 2 であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.8】。最も頻繁に発現した irAE は甲状腺機能低下症 20 例（9.0%）であり、非内分泌系の irAE では皮膚反応 9 例（4.0%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.2.6】。グレード 3 以上の irAE は 14 例（6.3%）に発現し、大腸炎 4 例（1.8%）、腎炎 3 例（1.3%）、肺臓炎及び皮膚反応の各 2 例（0.9%）、並びに甲状腺機能低下症、筋炎及び 1 型糖尿病の 各 1 例（0.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.6.6】。

2.1.5.2. 注入に伴う反応

2.1.5.2.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期では、注入に伴う反応の発現割合（本薬＋化学療法群 9.7%、プラセボ＋化学療法群 7.9%）及び化学療法と関連のある注入に伴う反応の発現割合（8.4%及び 6.6%）は、両群で同様であった（Table 29）。ほとんどの注入に伴う反応は、グレード 1 又は 2 であり、本薬／プラセボの投与延期又は投与中止には至らなかった。本薬／プラセボの投与中断に至った注入に伴う反応は認められなかった。多くの事象は、本薬／プラセボではなく、化学療法に起因するものであった（本薬＋化学療法群 8.4%、プラセボ＋化学療法群 6.6%）。

Table 29: 303 試験：治験薬投与期に発現した注入に伴う反応の概要（安全性解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
IRR	12 (7.9)	15 (9.7)
Retifanlimab/placebo-related IRR	2 (1.3)	4 (2.6)
Serious IRR	1 (0.7)	0 (0.0)
Grade 3 or higher IRR	2 (1.3)	3 (1.9)
Fatal IRR	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious retifanlimab/placebo-related IRR	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 or higher retifanlimab/placebo-related IRR	0 (0.0)	1 (0.6)
Retifanlimab/placebo infusion infusion interruption due to IRR	0 (0.0)	0 (0.0)
Retifanlimab/placebo infusion dose delayed due to IRR	1 (0.7)	0 (0.0)
IRR leading to discontinuation of retifanlimab/placebo	1 (0.7)	0 (0.0)
Chemotherapy-related IRR[a]	10 (6.6)	13 (8.4)
IRR leading to discontinuation of chemotherapy	1 (0.7)	2 (1.3)

IRR: 注入に伴う反応
[a] Judged as related to chemotherapy by the investigator.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.3.1

治験薬投与期に発現した注入に伴う反応を Table 30 に示す。

死亡に至った注入に伴う反応及び本薬／プラセボの投与中断に至った注入に伴う反応は、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群のいずれでも認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.16.3】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.6】。本薬＋化学療法群では、重篤な注入に伴う反応、本薬の投与延期に至った注入に伴う反応及び投与中止に至った注入に伴う反応は認められなかった。プラセボ＋化学療法群では、重篤な注入に伴う反応、プラセボの投与延期に至った注入に伴う反応及び投与中止に至った注入に伴う反応が各 1 例（0.7%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.8.3】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.7】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.3】。

本薬＋化学療法群では、グレード 3 以上の注入に伴う反応が 3 例（1.9%）に認められ、内訳（PT 別）は呼吸困難及び多汗症が各 2 例（1.3%）、注入に伴う反応、過敏症及び頻呼吸が各 1 例（0.6%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.6.3】。プラセボ＋化学療法群

では、グレード 3 以上の注入に伴う反応は 2 例（1.3%）に認められ、内訳（PT 別）は注入に伴う反応及びアナフィラキシーショックが各 1 例（0.7%）であった。

Table 30: 303 試験：治験薬投与期に発現した注入に伴う反応（安全性解析対象集団）

Group Term, n (%) MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
注入に伴う反応が認められた被験者	12 (7.9)	15 (9.7)
注入に伴う反応と診断	10 (6.6)	10 (6.5)
注入に伴う反応	8 (5.3)	5 (3.2)
薬物過敏症	1 (0.7)	3 (1.9)
過敏症	0 (0.0)	2 (1.3)
アナフィラキシーショック	1 (0.7)	0 (0.0)
注入に伴う反応に関連している可能性のある症状	4 (2.6)	7 (4.5)
紅斑	1 (0.7)	2 (1.3)
発熱	1 (0.7)	2 (1.3)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (1.3)
多汗症	0 (0.0)	2 (1.3)
低血圧	2 (1.3)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (0.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.2.3

治験薬投与期に発現した注入に伴う反応の要約を 303 試験 CSR に示す【概要：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.1.3.1】【グループ化用語及び PT 別：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.2.3】【PT 別：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.3.3】【グレード別：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.4.3】【グレード 3 以上：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.6.3】【死亡に至った事象（発現なし）：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.16.3】【本薬／プラセボの投与中断に至った事象（発現なし）：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.6】【本薬／プラセボの投与延期に至った事象：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.7】【本薬／プラセボの投与中止に至った事象：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.3】。

被験者ごとの注入に伴う反応を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.6】に示す。

2.1.5.2.2. 303 試験：クロスオーバー期

クロスオーバー期では、注入に伴う反応の発現は少なく、69 例中 2 例（2.9%）であり、いずれもグレード 1 又は 2 であった（Table 31）。死亡に至った注入に伴う反応、重篤な注入に伴う反応、グレード 3 以上の注入に伴う反応、本薬の投与中断に至った注入に伴う反応、本薬の投与延期に至った注入に伴う反応及び本薬の投与中止に至った注入に伴う反応は認められなかった。

被験者ごとの注入に伴う反応を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.6】に示す。

Table 31: 303 試験：クロスオーバー期の注入に伴う反応の概要（クロスオーバー期解析対象集団）

Participants (n [%]) with:	Retifanlimab Monotherapy (N = 69)
IRR	2 (2.9)
Retifanlimab -related IRR	1 (1.4)
Serious IRR	0 (0.0)
Grade 3 or higher IRR	0 (0.0)
Fatal IRR	0 (0.0)
Serious retifanlimab -related IRR	0 (0.0)
Grade 3 or higher retifanlimab -related IRR	0 (0.0)
Infusion interruption due to IRR	0 (0.0)
Dose delayed due to IRR	0 (0.0)
IRR leading to discontinuation of retifanlimab	0 (0.0)

IRR: 注入に伴う反応
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.1.3.2

2.1.5.2.3. 104 試験

本薬単剤療法では、注入に伴う反応は 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件認められた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.2】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.2】。発現した事象（PT）はいずれも非重篤な注入に伴う反応（1 回目がグレード 2、2 回目がグレード 1）であり、本薬の投与中断に至った【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.7】。

2.1.5.2.4. 101 試験

用量漸増期では、注入に伴う反応は 4 例（10.8%）に認められ、そのうち重篤な注入に伴う反応は本薬との関連なしと判断された。注入に伴う反応のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、用量漸増期ではグレード 3 以上の注入に伴う反応は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.5】。

コホート拡大期では、注入に伴う反応は 17 例（7.6%）に認められ、本薬との関連ありと判断された注入に伴う反応は 12 件（5.4%）であった。重篤な注入に伴う反応は 2 件（0.9%）に認められたが、いずれも本薬によるものではなく、1 件は前投薬のラニチジンに対する重篤なアレルギー反応、もう 1 件はパミドロン酸に対する反応であった。ラニチジンに対する重篤なアレルギー反応を示した被験者は、別サイクルでの本薬の投与の際に非重篤な注入に伴う反応も認められた。本薬に対する注入に伴う反応は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であり、非重篤なグレード 3 の注入に伴う反応は 1 件（0.4%）に認められたが、本薬の投与中止には至らなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.6】。

2.1.6. 日本人での有害事象の概要

本薬 500 mg Q4W を投与した際の日本人での安全性を評価するため、全身化学療法歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象とした 303 試験の日本人集団（16 例）及び進行性又は転移性の固形癌患者を有する日本人患者を対象とした 104 試験（6 例）の結果を以下に示す。また、303 試験の日本人集団の治験薬投与期での結果の詳細を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1】に示す。

2.1.6.1. 303 試験：治験薬投与期

日本人 16 例が本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化され、FAS の日本人集団に採用された。全ての被験者が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団の日本人集団に採用された【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 1】。データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、本薬＋化学療法群の 1 例が治験薬の投与を継続中であった。16 例中 11 例（68.8%）が治験薬の投与を中止し、内訳は本薬＋化学療法群で 3 例（37.5%）、プラセボ＋化学療法群で全 8 例（100.0%）であった。治験薬投与の中止理由は、本薬＋化学療法群では AE、医師の判断及び被験者による中止が各 1 例、プラセボ＋化学療法群では疾患進行が 7 例、医師の判断が 1 例であった。計 10 例（62.5%）が試験（治験薬投与期及びクロスオーバー期を含めた全体）を継続中であり、内訳は本薬＋化学療法群 7 例（87.5%）、プラセボ＋化学療法群 3 例（37.5%）であった。試験の中止理由は、本薬＋化学療法群の 1 例が被験者による中止、プラセボ＋化学療法群の 5 例は全て死亡であった。プラセボ＋化学療法群の 3 例（37.5%）が BICR により進行と確認され、任意のクロスオーバー期（本薬単剤療法）に移行した。

データカットオフ日時点で、治験薬投与期の本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 323.5 日（範囲：100～420 日）、プラセボ＋化学療法群で 171.0 日（範囲：30～309 日）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.1.1.1j】。IV 投与回数の中央値は、本薬＋化学療法群で 12.0 回（範囲：4～13 回）、プラセボ＋化学療法群で 5.5 回（範囲：2～11 回）であった。本薬／プラセボの投与期間が 9 ヵ月を超えた被験者は、本薬＋化学療法群で 5 例（62.5%）及びプラセボ＋化学療法群で 1 例（12.5%）であった。本薬＋化学療法群の 2 例（25.0%）は、治験実施計画書で規定した最長投与期間である 1 年間本薬を投与された。治験薬の投与中断及び投与延期に関しては、曝露としての要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.2.1.1j】に示し、本概要では TEAE の観点から後述する。本薬／プラセボの投与延期が認められた被験者は、本薬＋化学療法群 8 例（100.0%）でプラセボ＋化学療法群 4 例（50.0%）に比べて多く、投与延期の理由が TEAE であった被験者はそれぞれ 5 例（62.5%）及び 2 例（25.0%）であった。本薬／プラセボの投与中断はいずれの群でも認められなかった。化学療法の曝露は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて多かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1、2.5.2 項】。

被験者背景は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね均衡していた。FAS の日本人集団（16 例）では、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：4[redacted]～78 歳）であり、女性が 13 例（81.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 2】。人種及び参加地域を除き、被験者背景は日本人集団と全集団で同様であった。HIV 陽性の被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3】。HPV の検出が可能な腫瘍組織を有する被験者は 1 例（12.5%、本薬＋化学療法群）であり、本被験者は HPV 陽性であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 1.3.1j】。層別因子である疾患の進行度（局所再発、転移性）及び PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）は両群で均衡しており、その他の疾患特性も両群でおおむね一貫していた。抗癌療法歴に関して、本薬＋化学療法群（8 例）では、化学放射線療法歴が 2 例（25.0%）、放射線療法歴が 4 例（50.0%）、手術／処置歴が 3 例（37.5%）にあった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 4】。本薬＋化学療法群で各抗癌療法歴があった被験者の割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね一貫していた。

安全性解析対象集団の日本人集団で治験薬投与期に発現した TEAE の概要を Table 32 に示す。安全性プロファイルは、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね同様であり、また、日本人集団と全集団で同様であった。

Table 32: 303 試験：治験薬投与期に発現した TEAE の概要（安全性解析対象集団の日本人集団）

Participants (n [%]) with:	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 8)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 8)
TEAE	8 (100.0)	8 (100.0)
Retifanlimab/placebo-related TEAE	5 (62.5)	6 (75.0)
Serious TEAE	3 (37.5)	4 (50.0)
Grade 3 or higher TEAE	5 (62.5)	6 (75.0)
Fatal TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious retifanlimab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	2 (25.0)
Grade 3 or higher retifanlimab/placebo-related TEAE	0 (0.0)	2 (25.0)
Retifanlimab/placebo infusion interruption due to TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Retifanlimab/placebo dose delayed due to TEAE	4 (50.0)	4 (50.0)
Retifanlimab/placebo discontinued due to TEAE	0 (0.0)	1 (12.5)
Chemotherapy-related TEAE	8 (100.0)	8 (100.0)
Chemotherapy discontinued due to TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Chemotherapy infusion interruption due to TEAE	1 (12.5)	1 (12.5)
Chemotherapy dose delayed due to TEAE	4 (50.0)	3 (37.5)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum 1 Table 11

治験薬投与期にいずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE（PT 別）を Table 33 に、全ての TEAE（SOC 及び PT 別）を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.1.1j】に示す。本薬＋化学療法群（8 例）及びプラセボ＋化学療法群（8 例）ともに全ての被験者（各 100.0%）で TEAE が認められた。本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった TEAE（50%超）は、貧血 7 例（87.5%）、脱毛症及び好中球数減少で各 6 例（75.0%）、便秘及び白血球数減少で各 5 例（62.5%）であり、これらはプラセボ＋化学療法群と一貫していた。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった主な事象は、副腎機能不全（本薬＋化学療法群 50.0%及びプラセボ＋化学療法群 0.0%、以下同順）、そう痒症（50.0%及び 0.0%）、頭痛（37.5%及び 0.0%）及びリパーゼ増加（37.5%及び 0.0%）であった。日本人集団で発現割合が高かった TEAE は、全集団と同様の傾向であった。

Table 33: 303 試験：治験薬投与期にいずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE（安全性解析対象集団の日本人集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 8)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 8)
Participants with a TEAE	8 (100.0)	8 (100.0)
貧血	6 (75.0)	7 (87.5)
脱毛症	5 (62.5)	6 (75.0)
好中球数減少	5 (62.5)	6 (75.0)
白血球数減少	6 (75.0)	5 (62.5)
便秘	3 (37.5)	5 (62.5)
食欲減退	4 (50.0)	4 (50.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (37.5)	4 (50.0)
悪心	1 (12.5)	4 (50.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	4 (50.0)
そう痒症	0 (0.0)	4 (50.0)
倦怠感	5 (62.5)	3 (37.5)
背部痛	3 (37.5)	3 (37.5)
血小板数減少	2 (25.0)	3 (37.5)
味覚不全	1 (12.5)	3 (37.5)
筋肉痛	1 (12.5)	3 (37.5)
発熱	1 (12.5)	3 (37.5)
頭痛	0 (0.0)	3 (37.5)
リパーゼ増加	0 (0.0)	3 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	2 (25.0)
COVID-19	2 (25.0)	2 (25.0)
湿疹	1 (12.5)	2 (25.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	2 (25.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (25.0)
下痢	3 (37.5)	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	1 (12.5)
発熱性好中球減少症	2 (25.0)	0 (0.0)
血尿	2 (25.0)	0 (0.0)
発疹	2 (25.0)	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum 1 Tables 3.2.2.1.1j and 3.2.3.1.1j

治験薬投与期に発現した本薬／プラセボと関連のある TEAE を PT 別で Table 34、SOC 及び PT 別で【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.10.1j】に示す。本薬／プラセボと関連のある TEAE は、本薬＋化学療法群で 8 例中 6 例（75.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 5 例（62.5%）に認められた。本薬＋化学療法群での事象の多くは各 1 例での発現であった。本薬＋化学療法群で 2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、副腎機能不全 3 例（37.5%）、リパーゼ増加及びそう痒症で各 2 例（25.0%）であり、これらの事象はプラセボ＋化学療法群では発現しなかった。化学療法と関連のある TEAE に関しては、【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1、4.1.4.2 項】に示す。

Table 34: 303 試験：治験薬投与期に発現した本薬／プラセボと関連のある TEAE（安全性解析対象集団の日本人集団）

MedDRA PT, n (%)	Group A Placebo + Chemo (N = 8)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemo (N = 8)
Participants with a retifanlimab/placebo-related TEAE	5 (62.5)	6 (75.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	3 (37.5)
リパーゼ増加	0 (0.0)	2 (25.0)
そう痒症	0 (0.0)	2 (25.0)
貧血	1 (12.5)	1 (12.5)
甲状腺機能低下症	1 (12.5)	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (12.5)
好中球数減少	1 (12.5)	1 (12.5)
白血球数減少	1 (12.5)	1 (12.5)
心房細動	0 (0.0)	1 (12.5)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (12.5)
便秘	0 (0.0)	1 (12.5)
悪心	0 (0.0)	1 (12.5)
発熱	0 (0.0)	1 (12.5)
肛門直腸感染	0 (0.0)	1 (12.5)
細菌感染	0 (0.0)	1 (12.5)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (12.5)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)
高リン血症	0 (0.0)	1 (12.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (12.5)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (12.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (12.5)
脳症	0 (0.0)	1 (12.5)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (12.5)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)
下痢	1 (12.5)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	1 (12.5)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (12.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (12.5)	0 (0.0)
発疹	1 (12.5)	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum 1 Tables 3.2.10.1j and 3.2.11.1j

治験薬投与期に、グレード 3 以上の TEAE は本薬＋化学療法群で 8 例中 6 例（75.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 5 例（62.5%）に認められた。2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、本薬＋化学療法群では貧血及び好中球数減少で各 2 例（25.0%）、プラセボ＋化学療法群では好中球数減少及び白血球数減少で各 3 例（37.5%）、貧血及び発熱性好中球減少症で各 2 例（25.0%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.6.1.1j】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.7j】。

日本人集団では、治験薬投与期に死亡に至った TEAE は認められなかった（Table 32）。

治験薬投与期に、重篤な TEAE は本薬＋化学療法群で 8 例中 4 例（50.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 3 例（37.5%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった。発現した重篤な TEAE は、本薬＋化学療法群では急性腎障害、副腎機能不全、COVID-19、脳症、下部消化管出血、悪心、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、斑状丘疹状皮疹及び嘔吐で各 1 例（12.5%）、プラセボ＋化学療法群では貧血、真珠腫及び発熱性好中球減少症で各 1 例（12.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 14】。本薬／プラセボとの関連のある重篤な TEAE は、本薬＋化学療法群では 2 例（25.0%）に認められ、内訳は副腎機能不全、脳症及び斑状丘疹状皮疹であり、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.15j】。

治験薬投与期に本薬／プラセボの投与中断に至った TEAE は認められなかった（Table 32）。

治験薬投与期に、本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE は本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群のいずれも 8 例中 4 例（50.0%）に認められた。発現した事象は、本薬＋化学療法群では副腎機能不全 2 例（25.0%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹で各 1 例（12.5%）、プラセボ＋化学療法群では貧血、疲労、COVID-19、好中球数減少及び血小板数減少で各 1 例（12.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.3j】。

治験薬投与期に、本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、本薬＋化学療法群で 8 例中 1 例（12.5%）に脳症が発現し、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.20.1j】。化学療法の投与中止に至った TEAE は認められなかった（Table 32）。

治験薬投与期に発現した irAE の概要を Table 35 に示す。irAE は、本薬＋化学療法群では 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ＋化学療法群では 8 例中 4 例（50.0%）に認められた。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて多く発現したのは、主に本薬／プラセボと関連のある irAE で本薬＋化学療法群 4 例（50.0%）及びプラセボ＋化学療法群 1 例（12.5%）（以下同順）、重篤な irAE で 3 例（37.5%）及び 0 例、グレード 3 以上の irAE で 3 例（37.5%）及び 0 例であった。本薬／プラセボの投与中断に至った irAE、本薬／プラセボ又は化学療法の投与中止に至った irAE 及び死亡に至った irAE はいずれの群でも認められなかった。

Table 35: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE の概要（安全性解析対象集団の日本人集団）

Participants (n [%]) with:	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 8)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 8)
irAE	4 (50.0)	7 (87.5)
Retifanlimab/placebo-related irAE	1 (12.5)	4 (50.0)
Serious irAE	0 (0.0)	3 (37.5)
Grade 3 or higher irAE	0 (0.0)	3 (37.5)
Fatal irAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious retifanlimab/placebo-related irAE	0 (0.0)	2 (25.0)
Grade 3 or higher retifanlimab/placebo-related irAE	0 (0.0)	2 (25.0)
Infusion interruption due to irAE	0 (0.0)	0 (0.0)
Dose delayed due to irAE	0 (0.0)	2 (25.0)
irAE leading to discontinuation of retifanlimab/placebo	0 (0.0)	0 (0.0)
Chemotherapy-related irAE	3 (37.5)	4 (50.0)
irAE leading to discontinuation of chemotherapy	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum 1 Table 15

治験薬投与期に発現した irAE を Table 36 に示す。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて多く発現した主な irAE は、副腎機能不全で 4 例（50.0%）及び 0 例であった。

Table 36: 303 試験：治験薬投与期に発現した irAE（安全性解析対象集団の日本人集団）

Group Term, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 8)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 8)
Participants with an irAE	4 (50.0)	7 (87.5)
副腎機能不全 [a]	0 (0.0)	4 (50.0)
その他（神経系） [b]	3 (37.5)	4 (50.0)
皮膚反応 [c]	0 (0.0)	2 (25.0)
腎炎 [d]	0 (0.0)	1 (12.5)
大腸炎 [e]	0 (0.0)	1 (12.5)
甲状腺機能亢進症 [f]	0 (0.0)	1 (12.5)
甲状腺機能低下症 [g]	1 (12.5)	1 (12.5)

[a] 「副腎機能不全」は、PT の副腎機能不全を含む。
[b] 「その他（神経系）」は、PT の末梢性感覚ニューロパチーを含む。
[c] 「皮膚反応」は、PT のそう痒症及び斑状丘疹状皮疹を含む。
[d] 「腎炎」は、PT の急性腎障害を含む。
[e] 「大腸炎」は、PT の下痢を含む。
[f] 「甲状腺機能亢進症」は、PT の甲状腺機能亢進症を含む。
[g] 「甲状腺機能低下症」は、PT の甲状腺機能低下症を含む。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum 1 Table 16

治験薬投与期に、注入に伴う反応は本薬＋化学療法群では認められず、プラセボ＋化学療法群では 1 例（12.5%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.3.1j】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.3j】。

2.1.6.2. 104 試験

日本人 6 例が本薬の単剤療法を受け、うち 4 例は放射線画像診断での進行により本薬の投与を中止した（1.2.1.3 項）。

本薬単剤療法の期間の中央値は 178.5 日（範囲：29～729 日）であり、IV 投与回数の中央値は 7.0 回（範囲：2～27 回）であった（1.2.2.3 項）。

6 例はいずれも日本人女性であり、年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：46～71 歳）であった（1.3.1.2 項）。6 例の疾患の内訳は、子宮内膜癌 3 例、乳癌、大腸癌及び肺癌が各 1 例であった（1.3.3.2 項）。

本薬単剤療法では TEAE が全 6 例に認められた。2 例以上に発現した TEAE は、発疹が 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症が各 2 例（33.3%）であった（Table 15）。

本薬と関連のある TEAE が 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、そう痒症及び発疹で各 2 例（33.3%）であった（Table 20）。

グレード 3 以上の TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳は心筋炎、イレウス、腎盂腎炎、大腿骨頚部骨折及びリンパ球数減少が各 1 例（16.7%）であった（2.1.1.4.2 項）。

死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤な TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳はイレウス及び腎盂腎炎が同一の 1 例、心筋炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 例であった。いずれの事象も本薬との関連なしと判断された（2.1.3.2 項）。

本薬の投与中断に至った TEAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められ、発現した事象は注入に伴う反応であった（2.1.4.1.2 項）。

本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例中 2 例（33.3%）に認められ、内訳は心筋炎及び発疹が同一の 1 例並びにリパーゼ増加が 1 例（16.7%）であった（2.1.4.2.2 項）。

本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

irAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。発現した事象（PT）は、グレード 4 の重篤な心筋炎であり、本薬の投与延期に至り、本薬との関連なしと判断された（2.1.5.1.3 項）。

注入に伴う反応は 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件（グレード 1 及び 2）認められ、本薬の投与中断に至った（2.1.5.2.3 項）。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

303 試験、104 試験及び 101 試験で認められた死亡に至った TEAE、その他の重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及びグレード 3 以上の注目すべき AE（irAE 及び注入に伴う反応：本薬を投与された被験者のみ）が認められた被験者の叙述を 303 試験、104 試験及び 101 試験の CSR に記載した【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1、APPENDIX C】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR、15 項】。なお、104 試験の本薬単剤療法では死亡に至った TEAE、本薬の投与中止に至った TEAE、グレード 3 以上の注入に伴う反応は発現しなかった。また、101 試験の用量漸増期では、死亡に至った TEAE、グレード 3 以上の irAE 及び注入に伴う反応は発現しなかった。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査

3.1.1. 303 試験：治験薬投与期

血液学的検査は、スクリーニング時及び／又はサイクル 1 の投与 1 日目、サイクル 1 の投与 8 及び 15 日目、サイクル 2～6 の投与 1、8 及び 15 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目、投与中止時並びに安全性追跡期間に実施した。

本薬＋化学療法群では、ベースライン時にリンパ球数低値が 67/154 例（43.5%）、ヘモグロビン低値が 65/154 例（42.2%）、好中球割合（好中球数/白血球数）高値が 47/113 例（41.6%）、ヘマトクリット低値が 58/153 例（37.9%）、赤血球数低値が 57/153 例（37.3%）、リンパ球割合（リンパ球数/白血球数）低値が 42/113 例（37.2%）、好中球数高値が 31/154 例（20.1%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.1】。これらのベースライン時の異常値の多くはグレード 0～2 であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.1】。本薬＋化学療法群でのベースライン時の血液学的検査値は、プラセボ＋化学療法群とおおむね一貫していた。

血液学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.1】に示す。概して、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液学的検査パラメータのベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、Table 3.3.2.1】（低値／高値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、Table 3.3.3.1】（CTCAE グレード）に示す。

血液学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者を Table 37 及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.4】に示す。

本薬＋化学療法群では、投与後にグレードが悪化した被験者の割合が高かった血液学的検査パラメータは、ヘモグロビン減少（90.9%）、白血球数減少（87.7%）、好中球数減少（79.2%）及びリンパ球減少（76.6%）であった。悪化後のグレードは多くがグレード 1 又は 2 であった。血液学的検査で投与後にグレードが悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同様であった。

本薬投与後にグレード 3 に悪化した被験者の割合が本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて高かった血液学的検査パラメータ（群間差が 10%超）は、好中球数減少（40.3%及び 28.3%）であった。本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 4 に悪化した被験者の割合が高かった血液学的検査パラメータは、好中球数減少（11.7%）及びリンパ球数減少（8.4%）であった。プラセボ＋化学療法群でも、投与後にグレード 4 に悪化した被験者の割合は同様であった。

Table 37: 303 試験：治験薬投与期の血液学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameter, n/n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)					Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)				
	n	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grades 3-4	n	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grades 3-4
ヘモグロビン減少	152	140 (92.1)	36 (23.7)	NA	36 (23.7)	154	140 (90.9)	30 (19.5)	NA	30 (19.5)
白血球数減少	152	136 (89.5)	51 (33.6)	10 (6.6)	61 (40.1)	154	135 (87.7)	58 (37.7)	9 (5.8)	67 (43.5)
好中球数減少	152	118 (77.6)	43 (28.3)	16 (10.5)	59 (38.8)	154	122 (79.2)	62 (40.3)	18 (11.7)	80 (51.9)
リンパ球数減少	152	105 (69.1)	48 (31.6)	9 (5.9)	57 (37.5)	154	118 (76.6)	49 (31.8)	13 (8.4)	62 (40.3)
血小板数減少	151	79 (52.3)	6 (4.0)	0 (0.0)	6 (4.0)	154	85 (55.2)	6 (3.9)	3 (1.9)	9 (5.8)
ヘモグロビン増加	152	2 (1.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	154	4 (2.6)	1 (0.6)	NA	1 (0.6)
リンパ球数増加	152	2 (1.3)	1 (0.7)	NA	1 (0.7)	154	2 (1.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
白血球数増加	152	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	154	1 (0.6)	1 (0.6)	NA	1 (0.6)

Note: Worst CTCAE grade postbaseline. If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline. Denominator is total number of participants with both baseline and postbaseline assessments within each parameter. NA indicates Grade 3 or 4 CTCAE grade is not applicable to the parameter.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.3.3.4

低値／高値の分類を用いたシフトテーブルでは、血液学的検査パラメータのベースラインから投与後の変化は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね一貫していた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.2.1】。

被験者ごとの血液学的検査値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.1】（全測定値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.1.1】（異常値）に示す。

3.1.2. 104 試験

血液学的検査は、スクリーニング時及び／又はサイクル 1 の投与 1 日目、サイクル 1 の投与 8、15 及び 22 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目並びに投与中止時に実施した。

血液学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.1】に示す。概して、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液学的検査パラメータのベースラインと投与後の最悪値（CTCAE グレード）のシフトテーブルを【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.3.1】に示す。本薬単剤療法（6 例）では、投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者が最も多かった血液学的検査パラメータは、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少で各 3 例（50.0%）であった。悪化後のグレードは多くがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上に悪化した被験者は、リンパ球数減少で 2 例（33.3%）に認められ、うち 1 例（16.7%）はグレード 4 に悪化した。

被験者ごとの血液学的検査値を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.1】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.6.1】（異常値）に示す。

3.1.3. 101 試験

血液学的検査はスクリーニング時、サイクル 1 の投与 1、8 及び 15 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目並びに投与中止時に実施した。

血液学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.1.2】に示す。概して、血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液学的検査パラメータのベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.1.2】（低値／高値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.2】（CTCAE グレード）に示す。

血液学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.4.2】に示す。本薬の臨床検査パラメータの変化は、主にヘモグロビンとリンパ球の減少であった。これらの変化は、化学療法による前治療を受けた進行がん患者の多くにおいて予想されるものであった。治験薬投与後に認められた変化の多くは、グレード 1 又は 2 への変化であった。

ヘモグロビンに関しては、被験者の大多数［用量漸増期 25 例（67.6%）、コホート拡大期 133 例（59.6%）］がベースラインで低値を示しており、治療中にグレード 3 に悪化した被験者は、主にベースラインがグレード 1 又は 2 の被験者であった。用量漸増期では、ヘモグロビンがグレード 0 からグレード 3 へ悪化した被験者はいなかった。コホート拡大期では、3 例（3.3%）の被験者でヘモグロビンがグレード 0 からグレード 3 に悪化した【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.2】。

リンパ球数に関しては、用量漸増期の 14 例（37.8%）及びコホート拡大期の 110 例（49.4%）がベースラインで低値を示しており、投与開始後にグレード 3 に悪化した被験者は用量漸増期で 4 例、コホート拡大期で 25 例であった。用量漸増期では、1 例にリンパ球数のグレード 4 への悪化が認められたが、当該被験者はベースライン時のリンパ球数がグレード 3 であった。コホート拡大期では、4 例にリンパ球数のグレード 4 への悪化が認められたが、そのうち 2 例はベースライン時のリンパ球数がグレード 0 であり、他 2 例はグレード 2 であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.1.2】。

被験者ごとの用量漸増期及びコホート拡大期の血液学的検査値を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.1.2】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.1.2】（異常値）に示す。

3.2. 血液生化学的検査

3.2.1. 303 試験：治験薬投与期

血液生化学的検査は、スクリーニング時及び／又はサイクル 1 の投与 1 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目、投与中止時並びに安全性追跡期間に実施した。

血液生化学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.2】に示す。概して、血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液生化学的検査パラメータのベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.2.2】（低値／高値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.2】（CTCAE グレード）に示す。

血液生化学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者を Table 38 及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.5】に示す。

本薬＋化学療法群では、投与後にグレードが悪化した被験者の割合が高かった血液生化学的検査パラメータは、アルブミン減少（36.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（34.6%）、乳酸脱水素酵素（LDH）増加（29.8%）、ナトリウム減少（28.8%）及びアルカリホスファターゼ（ALP）増加（26.1%）であった。悪化後のグレードは多くがグレード 1 又は 2 であった。血液生化学的検査で投与後にグレードが悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね同様であった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて、投与後にグレードが悪化した被験者の割合が高かったパラメータは、ALT 増加（34.6%及び 23.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（25.5%及び 16.4%）、クレアチニン増加（22.2%及び 11.2%）及びアミラーゼ増加（20.3%及び 9.5%）であった。

本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 3 に悪化した被験者の割合が高かった血液生化学的検査パラメータは、カリウム減少（5.2%）、リパーゼ増加（4.9%）、ALT 増加及び AST 増加（各 3.9%）であった。本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 4 に悪化した被験者はいなかった。投与後にグレード 3 以上に悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同様であった。

いずれの群でも、potential Hy’s law の臨床検査値の基準に合致した被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.6】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.9】。

Table 38: 303 試験：治験薬投与期の血液生化学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameter, n/n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)					Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)				
	n	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grades 3-4	n	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grades 3-4
アルブミン減少	149	43 (28.9)	2 (1.3)	NA	2 (1.3)	152	56 (36.8)	3 (2.0)	NA	3 (2.0)
ALT 増加	152	35 (23.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	153	53 (34.6)	6 (3.9)	0 (0.0)	6 (3.9)
LDH 増加	151	40 (26.5)	NA	NA	NA	151	45 (29.8)	NA	NA	NA
ナトリウム減少	152	34 (22.4)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	153	44 (28.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP 増加	150	38 (25.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	153	40 (26.1)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
AST 増加	152	25 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	153	39 (25.5)	6 (3.9)	0 (0.0)	6 (3.9)
カリウム減少	152	24 (15.8)	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	153	36 (23.5)	8 (5.2)	0 (0.0)	8 (5.2)
アルブミン補正カルシウム値増加	149	29 (19.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	151	34 (22.5)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
クレアチニン増加	152	17 (11.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	153	34 (22.2)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
アミラーゼ増加	137	13 (9.5)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	133	27 (20.3)	1 (0.8)	NA	1 (0.8)
リパーゼ増加	142	21 (14.8)	1 (0.7)	NA	1 (0.7)	143	26 (18.2)	7 (4.9)	NA	7 (4.9)
カリウム増加	152	21 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	153	27 (17.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
グルコース減少	150	13 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	151	20 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビリルビン増加	152	7 (4.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	151	15 (9.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)
アルブミン補正カルシウム値減少	149	12 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	151	11 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ナトリウム増加	152	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	153	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Worst CTCAE grade postbaseline. If baseline grade was missing, any postbaseline abnormality (Grade 1-4) was considered worsening from baseline. NA indicates Grade 3 or 4 CTCAE grade is not applicable to the parameter. Denominator is total number of participants with both baseline and postbaseline assessments within each parameter.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.3.3.5

低値／高値の分類を用いたシフトテーブルでは、血液生化学的検査パラメータのベースラインから投与後の変化は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね一貫していた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.2.2】。

被験者ごとの血液生化学的検査値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.2】（全測定値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.2.1】（異常値）に示す。

3.2.2. 104 試験

血液生化学的検査は、スクリーニング時及び／又はサイクル 1 の投与 1 日目、サイクル 1 の投与 8、15 及び 22 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目並びに投与中止時に実施した。

血液生化学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.2】に示す。概して、血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液生化学的検査パラメータのベースラインと投与後の最悪値（CTCAE グレード）のシフトテーブルを【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.3.2】に示す。本薬単剤療法（6 例）では、投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者が最も多かった血液生化学的検査パラメータは、アルブミン減少及びアミラーゼ増加で各 3 例（50.0%）であった。投与後にグレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった。

Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.6】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.11】。

被験者ごとの血液生化学的検査値を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.2】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.6.2】（異常値）に示す。

3.2.3. 101 試験

血液生化学的検査はスクリーニング時、サイクル 1 の投与 1、8 及び 15 日目、以降のサイクルでは各サイクルの投与 1 日目並びに投与中止時に実施した。

血液生化学的検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.2.2】に示す。概して、血液生化学的検査パラメータのベースラインからの変化量の平均値は変動を認めたが、臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

血液生化学的パラメータのベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.2.2】（低値／高値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.2.2】（CTCAE グレード）に示す。

血液生化学的検査パラメータで投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.5.2】に示す。アルブミン値の低下は最も高い割合で認められた［用量漸増期 18 例（48.6%）、コホート拡大期 83 例（37.2%）］。これらの変化の多くはグレード 1 又は 2 への変化であった。血中アルカリホスファターゼ増加のグレード 3 への変化［用量漸増期 4 例（10.8%）、コホート拡大期 10 例（4.5%）］及び高尿酸血症のグレード 4 への変化［用量漸増期 3 例（8.1%）、コホート拡大期 9 例（4.0%）］が最も高い割合で認められた。

Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.6.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.6.2】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.8.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.8.2】。

被験者ごとの血液生化学的検査値を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.2.2】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.2.2】（異常値）に示す。

3.3. その他の検査

3.3.1. 303 試験：治験薬投与期

尿検査結果の推移の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.4】、被験者ごとの結果を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.3】に示す。概して、尿検査パラメータで臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。

甲状腺パラメータは、スクリーニング時及び／又はサイクル 1 の投与 1 日目、以降は 3 サイクルごとに投与 1 日目、投与中止時並びに安全性追跡期間に評価した。治験薬投与期では、甲状腺刺

激ホルモン（TSH）の異常値（低値又は高値）が認められた被験者の割合が投与後に上昇し（Table 39）、これは PD-1/PD-L1 阻害剤で予想されたとおりであった。

被験者ごとの全ての TSH 値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.10】に示す。

Table 39: 303 試験：治験薬投与期の TSH の変化（安全性解析対象集団）

Variable, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)		Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)	
	Baseline	On-Treatment	Baseline	On-Treatment
TSH > ULN	13 (8.6)	27 (17.8)	19 (12.3)	32 (20.8)
TSH > 3 × ULN	0 (0.0)	4 (2.6)	0 (0.0)	18 (11.7)
TSH > 10 × ULN	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (3.2)
TSH < LLN	8 (5.3)	10 (6.6)	7 (4.5)	27 (17.5)
TSH > ULN and TSH < LLN	NA	1 (0.7)	NA	10 (6.5)
Normal	127 (83.6)	105 (69.1)	126 (81.8)	91 (59.1)
Missing	4 (2.6)	11 (7.2)	2 (1.3)	14 (9.1)

Note: TSH < LLN includes participants with ≥ 1 value below LLN; TSH > ULN includes participants with ≥ 1 value above ULN; TSH > ULN and TSH < LLN includes participants with ≥ 1 value below LLN and ≥ 1 value above ULN; and normal includes participants without any low or high values.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.3.7

内分泌パラメータの検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.5】に示す。概して、全ての測定時点で被験者の多くの検査値は基準範囲であり、いずれのパラメータもベースラインの変化量の平均値は変動を認めた。内分泌パラメータのベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.2.4】に示す。被験者ごとの内分泌パラメータの検査値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.7】（全測定値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.7.1】（異常値）に示す。

血液凝固検査値の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.1.3】、ベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブル（低値／高値）を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.2.3】に示す。本薬＋化学療法群では、データを有する被験者のうち、投与後に活性化部分トロンボプラスチン時間高値及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）高値がベースラインから悪化した被験者は、それぞれ 91 例中 10 例（11.0%）及び 100 例中 7 例（7.0%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.6】。血液凝固パラメータが投与後に悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同様であった。悪化後のグレードはほとんどがグレード 1 又は 2 であったが、プラセボ＋化学療法群の 1 例（5.9%）で活性化部分トロンボプラスチン時間が投与後にグレード 3 に悪化した【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.3.3.3】。被験者ごとの血液凝固検査値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.4】（全測定値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.4.1】（異常値）に示す。

妊娠検査の結果が陽性であった被験者はいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.5】。

3.3.2. 104 試験

尿検査結果の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.4】、被験者ごとの結果を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.3】に示す。尿検査パラメータで経時的に一貫した傾向及び臨床的に意味のある変化は認められなかった。

内分泌パラメータはスクリーニング時、サイクル 2 以降の投与 1 日目及び投与中止時に評価した。内分泌パラメータの検査値の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.5】に示す。ほとんどの被験者では、ベースライン及び試験期間を通して検査値は基準範囲であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.5】。

血液凝固検査値の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.3】、ベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブル（CTCAE グレード）を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.3.3】に示す。本薬単剤療法では、投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者はいなかった。被験者ごとの血液凝固検査値を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.4】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.6.4】（異常値）に示す。

妊娠検査の結果が陽性であった被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.1.2】。

3.3.3. 101 試験

用量漸増期の尿検査結果の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.4.2】、被験者ごとの結果を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.3.2】に示す。

血液凝固検査値の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.1.3.2】に示す。ベースラインと投与後の最悪値のシフトテーブルを【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.2.3.2】（低値／高値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.3.2】（CTCAE グレード）に示す。

投与後に活性化部分トロンボプラスチン時間高値及び PT-INR 高値のグレードがベースラインから悪化した被験者は、用量漸増期で 37 例中 5 例（13.5%）及び 8 例（21.6%）、コホート拡大期で 223 例中 41 例（18.4%）及び 28 例（12.6%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.6.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.3.3.6.2】。ほとんどの悪化後のグレードはグレード 1 又は 2 であったが、用量漸増期の 2 例（5.4%）及びコホート拡大期の 3 例（1.3%）の PT-INR 高値がグレード 3 であった。被験者ごとの血液凝固検査値を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.4.2】（全測定値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.5.4.2】（異常値）に示す。

妊娠検査の結果が陽性であった被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.7.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.8.7.2】。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. 303 試験：治験薬投与期

体重の推移の要約を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.4.6.1】に示す。

ほとんどの被験者では、バイタルサインはベースライン及び全ての評価時点で基準範囲であった。バイタルサインのベースラインからの変化量はおおむね小さく、変動を認めたが、臨床的

に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.4.1.1】～【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.4.5.1】。

被験者ごとのバイタルサインを【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.2.1】（全測定値）、【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.2.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.2.3】（アラート値）に示す。

4.1.2. 104 試験

体重の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.4.6】に示す。

ほとんどの被験者では、バイタルサインはベースライン及び全ての評価時点で基準範囲であった。バイタルサインのベースラインからの変化量はおおむね小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.4.1】～【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.4.5】。

被験者ごとのバイタルサインを【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.9.1】（全測定値）、【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.9.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.9.3】（アラート値）に示す。

4.1.3. 101 試験

体重の推移の要約を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.6.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.6.2】に示す。

ほとんどの被験者では、バイタルサインはベースライン及び全ての評価時点で基準範囲であった。バイタルサインで臨床的に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.1.1】～【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.1.2】～【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.5.2】。

被験者ごとのバイタルサインを【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.1.2】（全測定値）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.2.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.9.3.2】（アラート値）に示す。

4.2. 心電図

4.2.1. 303 試験：治験薬投与期

本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群では、ほとんどの被験者で ECG の測定値が全ての評価時点で基準範囲であった。ベースラインからの変化はおおむね小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【PR 間隔：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.1.1】【QRS 間隔：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.2.1】【QT 間隔：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.3.1】【QTc：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.4.1】【心拍数：モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.7.1】。

試験期間中に臨床的に意義がある ECG 異常が認められた被験者は少なく、その割合は本薬＋化学療法群（1.9%）とプラセボ＋化学療法群（1.3%）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.9】。

本薬＋化学療法群では、試験期間中に QTc が 480 ms 以上になった被験者は 133 例中 3 例（2.3%）、500 ms 以上は 1 例（0.8%）であり、ベースラインからの変化量が 30 ms 以上になった被験者は 22 例（16.5%）、60 ms 以上は 2 例（1.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.5.8.1】。

ECG のアラート値は、測定値が基準範囲外で、かつベースラインからの変化が PR、QT、QTc 及び心拍数で 25%超、QRS で 30%超であった値とした。本薬＋化学療法群では、ECG のアラート値が以下の 7 例に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.3.3】。

- PR のアラート値が 3 例に認められた（236～380 ms、ベースラインから 30.1%～131.7%上昇）。
- QRS のアラート値が 1 例に 2 件認められた（130 ms 及び 128 ms、ベースラインから 38.3%及び 36.2%上昇）。
- 心拍数のアラート値が 3 例に認められた（104～116 回/分、ベースラインから 26.2%～39.8%上昇）
- QT 又は QTc のアラート値が認められた被験者はいなかった。

QTc の測定値及び ECG のアラート値は、プラセボ＋化学療法群でも同様であった。

被験者ごとの ECG 測定値を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.3.1】（全測定値）、【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.3.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.3.3】（アラート値）に示す。

4.2.2. 104 試験

ほとんどの被験者で ECG の測定値が全ての評価時点で基準範囲であった。ベースラインからの変化はおおむね小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【PR 間隔：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.1】【QRS 間隔：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.2】【QT 間隔：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.3】【QTcB：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.4】【QTcF：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.5】【心拍数：モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.6】。

臨床的に意義がある ECG 異常が認められた被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.8】。

本薬単剤療法（6 例）では、Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）が 480 ms 以上になった被験者及びベースラインからの変化量が 30 ms 以上となった被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.5.7】。

ECG のアラート値は、測定値が基準範囲外で、かつベースラインからの変化が PR、QT、QTcF、Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）及び心拍数で 25%超、QRS で 30%超であった値とした。本薬単剤療法では、ECG のアラート値は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.10.3】。

被験者ごとの ECG 測定値を【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.10.1】（全測定値）、【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.10.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.10.3】（アラート値）に示す。

4.2.3. 101 試験

ほとんどの被験者の ECG の測定値が全ての評価時点で基準範囲内であった。ベースラインからの変化はおおむね小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.1.2】（PR 間隔）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.2.2】（QRS 間隔）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.3.2】（QT 間隔）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.4.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.4.2】（RR 間隔）、【モジュール 5.3.3.2、

101 試験 CSR Table 3.5.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.5.2】（QTcF）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.6.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.6.2】（QTcB）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.7.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.7.2】（心拍数）。

用量漸増期では、1 例（2.7%）の QTcF 値が 480 ms 以上を示したが、QTcF 値が 500 ms 以上を示した被験者又はベースラインから 30 ms 以上の増加を示した被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.5.8.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.2.1】。

コホート拡大期では、ほとんどの被験者の ECG が全ての評価時点で正常であった。グレード 1 の QT 延長が 1 例に発現した【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR 10 項】【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 3】。

被験者ごとの ECG 測定値を【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.1.2】（全測定値）、【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.2.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.2.2】（異常値）及び【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.3.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.10.3.2】（アラート値）に示す。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項では、303 試験の治験薬投与期での TEAE の概要に関して、内因性要因の年齢、性別、人種、民族、ECOG PS 及び HIV 発現状況による部分集団解析の結果を示す。

5.1.1. 人口統計学的特性

5.1.1.1. 年齢

303 試験の治験薬投与期では、いずれの群も、重篤な TEAE 及び本薬／プラセボと関連のある TEAE の発現割合は、65 歳以上の被験者で 65 歳未満の被験者に比べて高く、重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群では 65 歳以上の被験者 53.4%（31/58 例）及び 65 歳未満の被験者 43.8%（42/96 例）（以下同順）、プラセボ＋化学療法群では 45.3%（24/53 例）及び 35.4%（35/99 例）であり、本薬／プラセボと関連のある TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群では 94.8%（55/58 例）及び 86.5%（83/96 例）、プラセボ＋化学療法群では 81.1%（43/53 例）及び 75.8%（75/99 例）であった（Table 40）。本薬＋化学療法群では、本薬の投与延期に至った TEAE の発現割合が、65 歳以上の被験者 67.2%（39/58 例）で 65 歳未満の被験者 43.8%（42/96 例）に比べて高かった。

75 歳以上の被験者は限られていたため、比較に関して結論を出すことはできなかった（Table 40）。

Table 40: 303 試験：治験薬投与期の年齢別部分集団での TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Age Subgroup	Treatment Group	N	Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)							
			All	Retifanlimab/ Placebo-Related	≥ Grade 3	Serious	With Fatal Outcome	Leading to Retifanlimab/ Placebo Infusion Interruption	Leading to Retifanlimab/ Placebo Dose Delay	Leading to Retifanlimab/ Placebo Discontinuation
< 65 years	Group A Placebo + Chemotherapy	99	99 (100.0)	75 (75.8)	75 (75.8)	35 (35.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	49 (49.5)	2 (2.0)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	96	96 (100.0)	83 (86.5)	79 (82.3)	42 (43.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	42 (43.8)	12 (12.5)
≥ 65 years	Group A Placebo + Chemotherapy	53	53 (100.0)	43 (81.1)	39 (73.6)	24 (45.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	26 (49.1)	2 (3.8)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	58	58 (100.0)	55 (94.8)	49 (84.5)	31 (53.4)	2 (3.4)	4 (6.9)	39 (67.2)	5 (8.6)
< 75 years	Group A Placebo + Chemotherapy	135	135 (100.0)	105 (77.8)	101 (74.8)	52 (38.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	67 (49.6)	4 (3.0)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	140	140 (100.0)	125 (89.3)	118 (84.3)	69 (49.3)	3 (2.1)	5 (3.6)	73 (52.1)	15 (10.7)
≥ 75 years	Group A Placebo + Chemotherapy	17	17 (100.0)	13 (76.5)	13 (76.5)	7 (41.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (47.1)	0 (0.0)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	14	14 (100.0)	13 (92.9)	10 (71.4)	4 (28.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	8 (57.1)	2 (14.3)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.1.1.4 and 3.2.1.1.5

5.1.1.2. 性別

303 試験の治験薬投与期では、性別の部分集団で、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 41）。

Table 41: 303 試験：治験薬投与期の性別部分集団での TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Sex Subgroup	Treatment Group	N	Treatment-Emergent Adverse Events, n (%)							
			All	Retifanlimab/ Placebo-Related	≥ Grade 3	Serious	With Fatal Outcome	Leading to Retifanlimab/ Placebo Infusion Interruption	Leading to Retifanlimab/ Placebo Dose Delay	Leading to Retifanlimab/ Placebo Discontinuation
Male	Group A Placebo + Chemotherapy	35	35 (100.0)	29 (82.9)	26 (74.3)	17 (48.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	16 (45.7)	0 (0.0)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	50	50 (100.0)	43 (86.0)	40 (80.0)	27 (54.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	21 (42.0)	6 (12.0)
Female	Group A Placebo + Chemotherapy	117	117 (100.0)	89 (76.1)	88 (75.2)	42 (35.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	59 (50.4)	4 (3.4)
	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy	104	104 (100.0)	95 (91.3)	88 (84.6)	46 (44.2)	0 (0.0)	4 (3.8)	60 (57.7)	11 (10.6)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.1.1.6

5.1.1.3. 人種

303 試験の治験薬投与期では、人種別の部分集団で、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、10.2.4.1.3 項】。ただし、アジア人及びその他の被験者は限られていたため、人種別の部分集団を通して意味のある安全性評価を行うことは困難であった。

5.1.1.4. 民族

303 試験の治験薬投与期では、民族別の部分集団で、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、10.2.4.1.4 項】。ただし、ヒスパニック系又はラテン系の被験者は限られていたため、民族別の部分集団を通して意味のある安全性評価を行うことは困難であった。

5.1.2. ベースライン特性

5.1.2.1. ECOG PS

303 試験の適格基準に従い、全ての被験者でベースライン時の ECOG PS が 0 又は 1 であり、本薬＋化学療法群の 1 例でベースライン時の ECOG PS が欠測であった。

303 試験の治験薬投与期では、いずれの群も、重篤な TEAE の発現割合は ECOG PS が 1 以上の被験者で ECOG PS が 0 又は欠測の被験者に比べて高く、本薬＋化学療法群では ECOG PS が 1 以上の被験者 59.2%（42/71 例）及び ECOG PS が 0 又は欠測の被験者 37.3%（31/83 例）（以下同順）、プラセボ＋化学療法群では 44.8%（30/67 例）及び 34.1%（29/85 例）であった。一方、いずれの群でも、本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE の発現割合は ECOG PS が 1 以上の被験者で ECOG PS が 0 又は欠測の被験者に比べて低く、本薬＋化学療法群では 46.5%（33/71 例）及び 57.8%（48/83 例）、プラセボ＋化学療法群では 38.8%（26/67 例）及び 57.6%（49/85 例）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、10.2.4.1.5 項】。全体として、ECOG PS 別の部分集団で、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

5.1.2.2. HIV 発現状況

303 試験の治験薬投与期では、全体として、HIV 陽性の被験者と HIV 非陽性の被験者で、TEAE の発現割合及び重症度に臨床的に意味のある差は認められなかった。ただし、HIV 陽性の被験者は限られていたため、安全性に関して厳密な比較をすることは困難であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.1.1.10】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.1】。本薬＋化学療法群で HIV 陽性であった 6 例では、試験期間中に日和見感染は認められず、HIV のコントロールが不能（2 回連続でウイルス量が 1000 コピー/mL 超と定義、WHO 2016）となった被験者もいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.8.2】。また、本薬投与期間中の CD4 陽性細胞数にベースラインと比べて一貫した傾向は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.8.1】。治験実施計画書に従い、被験者は試験期間中に抗レトロウイルス療法を継続することが可能であった。HIV 陽性の 1 例（本薬＋化学療法群）で、irAE の胆管炎が認められた。HIV 陽性の被験者で死亡に至った TEAE は認められなかった。本薬＋化学療法群でグレード 3 以上の irAE 又は注入に伴う反応が認められた被験者の叙述を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】に示す。

5.2. 薬物相互作用

本薬は免疫グロブリン G（IgG）抗体の分類に属し、非経口で投与され、タンパク質異化作用により消失する。したがって、本薬の曝露量に外因性要因（食事、薬物間相互作用など）の影響はないと予想される。特に、シトクロム P450（CYP）及び他の代謝酵素に影響する薬剤が本薬の異化作用を妨げることはないと予想される（FDA 2023、Sheng et al 2017）。本薬が薬物間相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低い（EMA 2012、FDA 2023）。

本薬は、一部の炎症性サイトカインの値を上昇させることが知られている【モジュール 5.3.3.2、TRS 20.15】。これは、チェックポイント阻害性モノクローナル抗体の既知の効果であるが（Feun et al 2019、Matsuo et al 2019）、このクラスの他の薬剤による臨床的エビデンスに基づくと、この作用が CYP 酵素又は薬物トランスポーターを調節する可能性は低い（Sheng et al 2017）。本薬が薬物間相互作用の相互作用薬になる可能性は低く、臨床的に意味がある薬物間相互作用が生じる可能性は低い。

HIV 抗レトロウイルス薬は、P 糖タンパク質及び多剤耐性タンパク質トランスポーターの基質、並びに CYP 酵素系の阻害剤又は誘導剤である可能性がある。高活性抗レトロウイルス療法のいずれも免疫抑制剤ではない（Izzedine et al 2004）。本薬は薬物トランスポーター及び CYP 酵素の被相互作用薬又は相互作用薬とならないと予想されるため、抗レトロウイルス薬と本薬との薬物間相互作用の可能性は低い（FDA 2023）。

以上より、本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。

本薬の臨床試験では一部の irAE の治療に副腎皮質ステロイドが使用されたため、副腎皮質ステロイドの併用投与が本薬の PK に与える影響を母集団 PK 解析により評価した。その結果、副腎皮質ステロイドの併用投与は本薬のクリアランスの統計学的有意な共変量ではなかった【モジュール 2.7.2、3.3.3.1】。

303 試験では本薬 500 mg Q4W と化学療法を併用したため、母集団 PK 解析において、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用投与の影響を PK 変動の時間依存性共変量候補として探索した。その結果、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与は PK パラメータ変動の統計学的有意な変動因子ではなかった【モジュール 2.7.2、3.3.3.1】。

303 試験、201 試験及び 202 試験では HIV 陽性の被験者も登録され、治験実施計画書の規定に従って抗レトロウイルス薬を併用投与された。本薬のクリアランスの事後ベイズ推定値は、HIV 陽性の被験者と HIV 非陽性の被験者で同程度であることが示された。このことから、本薬の PK は HIV 感染状況に依存せず、HIV 管理に必要な高活性抗レトロウイルス療法は本薬の異化作用に影響を及ぼさないことが示唆された【モジュール 2.7.2、3.2.9.3 項】。

5.3. 妊娠および授乳時の使用

妊婦への本薬の投与に関して、本薬に関連するリスクを確認するために利用可能なデータはない。作用機序及び文献に基づく生殖毒性評価より、本薬を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。詳細は【モジュール 2.4】に示す。

本薬又はその代謝物のヒト乳汁への移行並びに授乳中の乳児及び乳汁の分泌に対する本薬の影響に関するデータはない。抗体（IgG4 を含む）は乳汁へ移行することが知られており、授乳中の新生児／幼児に対するリスクを除外することはできない。

303 試験、104 試験及び 101 試験では、妊娠中又は授乳中の女性は除外された。

5.4. 過量投与

303 試験、104 試験（本薬単剤療法）では、過量投与の TEAE は報告されなかった【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-303 試験、APPENDIX 1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.2.1.2】【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-104 試験、APPENDIX 1】。

101 試験の用量漸増期（1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W）では DLT は発生せず、最大耐用量（MTD）には達しなかった。また、TEAE の発現割合及び重症度に、臨床的に意義がある用量依存的な傾向は認められなかった。コホート拡大期（3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W、375 mg Q3W）では、用量に関連した安全性の傾向は認められなかった【モジュール 2.7.6 INCMGA 0012-101 試験、APPENDIX 3】。

5.5. 薬物乱用

本薬の乱用の可能性は不明である。

5.6. 長期の安全性

303 試験では、本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE を探索した。本薬＋化学療法群で本薬の投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて irAE が発現した被験者の割合は低かったが（14.3%及び 1.3%）、プラセボ＋化学療法群（6.6%及び 0.7%）に比べると高かった（Table 42）。本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超後に初めて発現した irAE のうち発現割合が高かった事象（2%以上）は、本薬＋化学療法群では甲状腺機能低下症（4.5%）及び「副腎機能不全」（3.9%）、プラセボ＋化学療法群では甲状腺機能低下症及び「皮膚反応」（各 2.0%）であった。本薬／プラセボの投与開始から 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE は、いずれの群でも少なかった。

Table 42: 303 試験：治験薬投与期で本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE（安全性解析対象集団）

Group Term, n (%)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants who had a sponsor-assessed irAE with first onset after 6 months	10 (6.6)	22 (14.3)
甲状腺機能低下症 [a]	3 (2.0)	7 (4.5)
皮膚反応 [b]	3 (2.0)	2 (1.3)
肺臓炎 [c]	1 (0.7)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症 [d]	0 (0.0)	2 (1.3)
副腎機能不全 [e]	0 (0.0)	6 (3.9)
その他（神経系）[f]	1 (0.7)	1 (0.6)
その他（稀な事象－肝胆道系）[g]	0 (0.0)	1 (0.6)
その他（稀な事象－筋骨格系および結合組織）[h]	1 (0.7)	0 (0.0)
大腸炎 [i]	1 (0.7)	3 (1.9)
肝炎 [j]	1 (0.7)	1 (0.6)
下垂体炎 [k]	0 (0.0)	1 (0.6)
膵炎 [l]	1 (0.7)	0 (0.0)
Participants who had a sponsor-assessed irAE with first onset after 12 months	1 (0.7)	2 (1.3)
肝炎 [j]	1 (0.7)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症 [a]	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚反応 [m]	0 (0.0)	1 (0.6)

[a] 「甲状腺機能低下症」は、PT の甲状腺機能低下症
[b] 「皮膚反応」は、PT のそう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。
[c] 「肺臓炎」は、PT の肺臓炎を含む。
[d] 「甲状腺機能亢進症」は、PT の甲状腺機能亢進症を含む。
[e] 「副腎機能不全」は、PT の副腎機能不全及び続発性副腎皮質機能不全を含む。
[f] 「その他、（神経系）」は、PT の末梢性感覚運動ニューロパチー及び声帯麻痺を含む。
[g] 「その他、（稀な事象－肝胆道系）」は、PT の免疫介在性胆管炎を含む。
[h] 「その他、（稀な事象－筋骨格系および結合組織）」は、PT の関節リウマチを含む。
[i] 「大腸炎」は、PT の大腸炎、及び下痢及び免疫性腸炎を含む。
[j] 「肝炎」は、PT の免疫性肝炎を含む。
[k] 「下垂体炎」は、PT の下垂体炎を含む。
[l] 「膵炎」は、PT の急性膵炎を含む。
[m] 「皮膚反応」は、PT の斑状丘疹状皮疹を含む。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.22.1 and 3.2.22.2

104 試験の本薬単剤療法では、1 例に irAE（心筋炎）が投与 690 日目（初回投与から約 1.9 年後）に初めて発現した【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.8】。

101 試験の用量漸増期では、本薬の投与開始から 6 ヵ月超後に初めて発現した irAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.8.1】。コホート拡大期では、本薬は 3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg Q3W の用量で投与され、全体として許容可能な忍容性を示した。治療期間の中央値は 2.33 ヵ月であり、最長で 24.87 ヵ月（757 日）投与された【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.2】。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

本薬に関して離脱症状及び反跳現象の影響を評価する試験は実施されていない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬は、自動車運転及び機械操作に直接的に影響することはないと予測される。303 試験、104 試験（本薬単剤療法）及び 101 試験では、本薬投与後に疲労が報告されている（2.1.1.2.1 項、2.1.1.2.3 項及び 2.1.1.2.4 項）。

6. 市販後データ

本薬は 2023 年 3 月 22 日に米国で転移性又は局所再発の進行性 MCC を有する成人患者に対する治療薬として承認された（Zynyz 2024a）。その後、2024 年 4 月 19 日に EU で根治切除又は放射線療法不能な転移性又は局所再発の進行性 MCC を有する成人患者に対する一次治療薬として承認された（Zynyz 2024b）。

現在、本薬は 500 mg を 30 分かけて IV 投与されている（Q4W）。本薬は、単回使用 20 mL バイアルに 500 mg が含まれている（25 mg/mL）。

1 患者あたりの年間の平均投与量は 6500 mg（500 mg × 13 回）と推定される。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの世界の総売上げは [redacted] mg［[redacted] 回投与分（バイアル）］であった。したがって、本薬の発売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの世界累積曝露量は約 [redacted] 人年（[redacted]/[redacted]）と推定される。

承認日及び総曝露人年を考慮すると、利用可能な市販後データは限られている。本薬発売以降の安全性データを確認した結果、重大な安全性所見は新たに認められず、臨床試験の期間中に確立された安全性プロファイルと一貫していた。全体として、本薬のベネフィットリスクは良好であり、変更はない。

7. 用量反応解析に関する情報

7.1. 母集団薬物動態解析及び曝露-安全性解析

本薬の PK は、6 試験（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験、203 試験及び 303 試験）において、進行性又は転移性の固形癌患者を対象に 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg Q3W で検討した。検討した全ての用量レジメンで本薬の安全性プロファイルは忍容可能であることが示された。

安全性の曝露-反応（E-R）解析は、202 試験及び 303 試験で別々に実施した（303 試験の被験者は化学療法も受けたことから、303 試験の解析には化学療法と関連のある TEAE も含まれるため）。202 試験の SCAC 被験者 92 例及び 303 試験の SCAC 被験者 302 例（本薬＋化学療法群 150 例、プラセボ＋化学療法群 152 例）が安全性の E-R 解析の対象集団に含まれた。

202 試験の SCAC 集団及び 303 試験の SCAC 集団（化学療法を併用）では、安全性評価項目において顕著な E-R 関係は認められなかった。詳細は【モジュール 2.7.2、3.4.2 項】に示す。

全体として、母集団 PK 解析及び E-R 解析により、SCAC を有する成人患者に対して本薬 500 mg（Q4W）を 30 分かけて IV 投与するレジメンが支持された。

7.2. 臨床での免疫原性に関する結果

303 試験で抗薬物抗体が測定された被験者は 305 例であった。303 試験の本薬＋化学療法群では本薬投与後に抗薬物抗体が発現した被験者（ベースライン後に確定検査で陽性と定義）はいなかった。本薬の免疫原性に関する詳細は、【モジュール 2.7.2、4.1 項】に示す。

8. 安全性の結論

8.1. 303 試験の安全性

全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 被験者では、本薬 500 mg Q4W とプラチナ製剤を用いた化学療法の併用は忍容可能な安全性プロファイルを示し、予測可能かつ管理可能であった。また、当該併用療法に特有の免疫関連毒性も認められなかった。プラチナ製剤を用いた化学療法に本薬を追加したとき、化学療法の実施に影響を及ぼすことはなかった。注入に伴う反応の発現は少なく、また、本薬ではなく、併用投与した化学療法に起因する事象の方が多かった。安全性に関してリスクが高いと考えられる部分集団はなく、本薬による治療の忍容性は事前に定義した全ての部分集団（HIV 陽性の被験者集団を含む）で良好であった。

8.2. 104 試験の安全性

進行性又は転移性の固形癌を有する日本人被験者での本薬単剤療法（500 mg Q4W）の忍容性はおおむね良好であった。irAE の発現は、公開された PD-1/PD-L1 阻害剤の安全性と一致していた。本薬で新たな又は予期しない AE は認められなかった。

8.3. 101 試験の安全性

進行性固形癌被験者での本薬の用量漸増期（1mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、3mg/kg Q4W、10mg/kg Q2W 及び 10mg/kgQ4W）及びコホート拡大期（3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W、375 mg Q3W）のいずれの用量においても安全性プロファイルは忍容可能であり、他の PD-1/PD-L1 阻害剤と同様であった。注入に伴う反応の発現割合は低かった。irAE の発現割合及び重症度は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤の臨床での使用経験と同様であった。

8.4. 日本人の安全性

日本人被験者は、303 試験で 16 例（うち本薬＋化学療法群は 8 例）、104 試験の本薬単剤療法で 6 例であった。被験者数が少なかったため、日本人での本薬の安全性に関する結果の解釈には限界があるが、303 試験及び 104 試験の結果から、本薬（500 mg Q4W）の安全性プロファイルは、日本人でも忍容可能であることが示唆された。303 試験での本薬と化学療法の併用の安全性プロファイルは、日本人被験者と全集団でおおむね同様であった。irAE は 303 試験の本薬＋化学療法群では 8 例中 7 例、104 試験の本薬単剤療法では 6 例中 1 例に認められ、いずれも本薬の投与中止には至らなかった。注入に伴う反応は、303 試験の本薬＋化学療法群では認められず、104 試験では 1 例に認められた。

9. 参考文献

Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 2021;9:e002435.

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. 2012.

Feun LG, Li YY, Wu C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2019;125:3603-14.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. 2023.

Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. Kidney Int 2004;66:532-41.

Kang C. Retifanlimab: first approval. Drugs 2023;83:731-7.

Matsuo N, Azuma K, Hattori S, et al. Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor. Int J Cancer 2019;144:1170-9.

Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Probl Cancer 2018;42:486-92.

National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma Version 2.2020. 2020.

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and flourouracil versus carboplatin and pactlitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. J Clin Oncol 2020;38:2510-8.

Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. J Clin Pharmacol 2017;57(suppl 10):S26–S42.

World Health Organization. Clinical guidelines: antiretroviral therapy. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a Public Health Approach. 2nd ed. World Health Organization; 2016.

Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2021;22:1265-74.

Zynyz (retifanlimab-dlwr) injection [prescribing information]. Incyte Corporation; April 2024a.

Zynyz (retifanlimab) [summary of product characteristics]. Incyte Corporation; February 2024b.

10. 付録

10.1. 303 試験：重篤な AE（死亡を含む）の一覧

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
Treatment Group: Group A - Carboplatin+Paclitaxel+Placebo								
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (小腸閉塞) [SMALL BOWEL OBSTRUCTION]	20[redacted] 20[redacted] [13,15] (3)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (小腸閉塞) [SMALL BOWEL OBSTRUCTION]	20[redacted] 20[redacted] [56,68] (13)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (腸閉塞) [BOWEL OBSTRUCTION]*	20[redacted] 20[redacted] [-15,-8] (8)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
	感染症および寄生虫症 (腹部感染) [INTRA ABDOMINAL INFECTION FROM VAGINAL FISTULA]	20[redacted] 20[redacted] [17,28] (12)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	生殖系および乳房障害 (女性生殖器瘻) [ENTEROVAGINAL FISTULA]	20[redacted] 20[redacted] [17,32] (16)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted] 20[redacted] [94,95] (2)	3	No/ Yes/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (大腸炎) [COLITIS]	20[redacted] 20[redacted] [362,396] (35)	3	Yes/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (3[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (虫垂炎) [ACUTE APPENDICITIS]	20[redacted] 20[redacted] [197,197] (1)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (下気道感染) [LIKELY LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION]*	20[redacted] 20[redacted] [850,854] (5)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	腎および尿路障害 (水腎症) [BILATERAL HYDRONEPHROSIS]	20[redacted] 20[redacted] [12,45] (34)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	傷害、中毒および処置合併症 (ストーマ閉塞) [STOMA OBSTRUCTION]*	20[redacted] 20[redacted] [-14,-7] (8)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]*	20[redacted] 20[redacted] [-31,-23] (9)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE KIDNEY INJURY]*	20[redacted] 20[redacted] [-31,-23] (9)	3	No/ No/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]*	20[redacted] 20[redacted] [-14,-7] (8)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [UTI]	20[redacted] 20[redacted] [78,87] (10)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted] 20[redacted] [92,148] (57)	4	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (急性腎障害) [AKI]	20[redacted] Ongoing [92,]	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	精神障害 (錯乱状態) [ACUTE CONFUSION]	20[redacted] 20[redacted] [61,64] (4)	2	Yes/ No/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG WITHDRAWN/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	20[redacted] Ongoing [68,]	4	Yes/ No/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	精神障害 (錯乱状態) [CONFUSION]	20[redacted] Ongoing [68,]	4	Yes/ No/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [PYREXIA]	20[redacted] 20[redacted] [70,73] (4)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (8[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (好中球減少性敗血症) [NEUTROPENIC SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [13,21] (9)	3	No/ Yes/ Yes	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY EMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [134,]	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (創傷感染) [WOUND INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [8,]	3	No/ Yes/ Yes	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	傷害、中毒および処置合併症 (注入に伴う反応) [INFUSION REACTION (PACLITAXEL)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [27,28] (2)	1	No/ Yes/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (好中球減少性敗血症) [NEUTROPENIC SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [34,35] (2)	3	No/ No/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	代謝および栄養障害 (低ナトリウム血症) [HYPONATREMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [180,207] (28)	3	Yes/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (運動失調) [SENSORY ATAXIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [180,]	3	Yes/ Yes/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (7[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (貧血) [WORSENING ANAEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [8,14] (7)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (メレナ) [MELAENA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [32,37] (6)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (メレナ) [MELAENA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [43,68] (26)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (メレナ) [MELAENA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [75,82] (8)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	傷害、中毒および処置合併症 (転倒) [FALL AT HOME]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [91,93] (3)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [123,127] (5)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	傷害、中毒および処置合併症 (転倒) [FALL AT HOME]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [140,163] (24)	1	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHOEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [156,157] (2)	3	Yes/ Yes/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (皮膚感染) [SKIN INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [46,57] (12)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [113,127] (15)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (創傷感染) [WOUND INFECTION]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [211,226] (16)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHOEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [117,123] (7)	3	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE REDUCED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNEA]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [252,253] (2)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [287,]	2	No/ NA/ NA	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	腎および尿路障害 (腎機能障害) [RENAL IMPAIRMENT]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [97,102] (6)	3	No/ No/ Yes	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	傷害、中毒および処置合併症 (骨盤骨折) [LEFT PUBIC RAMI FRACTURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [26,45] (20)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNOEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [4,9] (6)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	傷害、中毒および処置合併症 (骨盤骨折) [MULTIPLE PELVIC FRACTURES]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [84,129] (46)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [5,23] (19)	3	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (全身健康状態悪化) [ALTERATION OF GENERAL STATUS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [275,287] (13)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHOEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [72,75] (4)	3	Yes/ Yes/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	胃腸障害 (上腹部痛) [EPIGASTRIC PAIN]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [-8,-7] (2)	3	No/ NA/ NA	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	肝胆道系障害 (肝臓痛) [PAIN IN LIVER CAPSULE(RIGHT UPPER QUADRANT)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,22] (8)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (疲労) [GENERALIZED FATIGUE(UPPER AND LOWER LIMB)]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [209,225] (17)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHOEA]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [339,341] (3)	3	No/ NA/ NA	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	神経系障害 (頭痛) [HEADACHE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [198,209] (12)	4	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (中枢神経系病変) [BRAIN LESIONS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [215,230] (16)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	腎および尿路障害 (水腎症) [HYDRONEPHROSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [305,309] (5)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (尿閉) [URINARY RETENTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [315,322] (8)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANAEMIA]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [352,359] (8)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE KIDNEY INJURY]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [352,]	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERING/ RESOLVING	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	肝胆道系障害 (免疫性肝炎) [HEPATITIS, IMMUNE TRIGGERED]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [419,422] (4)	3	Yes/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [41,43] (3)	2	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [41,43] (3)	2	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [182,184] (3)	3	No/ NA/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (丹毒) [ERYSIPELAS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [17,26] (10)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	腎および尿路障害 (尿閉) [ACUTE URINARY RETENTION, LOCAL PROGRESSION]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [126,187] (62)	2	No/ NA/ NA	No	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	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） (浸潤性乳癌) [INVASIVE BREAST CANCER]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [29,]	4	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	肝胆道系障害 (黄疸) [JAUNDICE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,39] (25)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [133,157] (25)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (肛門膿瘍) [PERI-ANAL ABSCESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [11,26] (16)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [42,47] (6)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [HYPERCALCEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [63,64] (2)	1	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (炎症) [BIOLOGICAL INFLAMMATORY SYNDROME (HYPERTHERMIA AND TACHYCARDIA)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [64,68] (5)	2	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	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） (腫瘍瘻) [TUMORAL LESION FISTULISATION]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [81,97] (17)	2	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	代謝および栄養障害 (低カリウム血症) [HYPOKALIEMIA]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [97,97] (1)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	生殖系および乳房障害 (女性生殖器瘻) [ILEO-VAGINAL FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [53,59] (7)	3	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [114,127] (14)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]#	20[redacted] 20[redacted] [184,201] (18)	2	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
	胃腸障害 (胃腸管閉塞) [DIGESTIVE OCCLUSIVE SYNDROM]#	20[redacted] 20[redacted] [296,303] (8)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	臨床検査 (腎クレアチニン・クリアランス減少) [DECREASE OF CREATININE CLEARANCE]	20[redacted] Ongoing [8,]	2	No/ No/ Yes	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (3[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]	20[redacted] 20[redacted] [7,17] (11)	2	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (知覚過敏) [HYPERALGESIA]	20[redacted] 20[redacted] [33,43] (11)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [HYPERCALCEMIA]#	20[redacted] 20[redacted] [155,155] (1)	4	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (急性膵炎) [ACUTE LITHIASIC PANCREATITIS]	20[redacted] 20[redacted] [328,333] (6)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	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） (皮膚有棘細胞癌) [SCALP SQUAMOUS CELL CARCINOMA (WELL-DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA)]	20[redacted] 20[redacted] [225,250] (26)	2	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	神経系障害 (平衡障害) [LOSS OF EQUILIBRIUM]#	20[redacted] 20[redacted] [404,490] (87)	3	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	胃腸障害 (腹痛) [HYPERALGESIC ABDOMINAL PAIN]	20[redacted] 20[redacted] [140,170] (31)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	胃腸障害 (痔瘻) [ANAL SUPPURATION]	20[redacted] 20[redacted] [29,39] (11)	1	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (無力症) [ASTHENIA]	20[redacted] 20[redacted] [59,64] (6)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	代謝および栄養障害 (栄養障害) [MALNUTRITION]	20[redacted] 20[redacted] [83,101] (19)	3	No/ Yes/ Yes	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (肺炎) [HYPOXEMIC PNEUMONIA]	20[redacted] 20[redacted] [197,198] (2)	5	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	FATAL	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (疲労) [FATIGUE]	20[redacted] 20[redacted] [64,66] (3)	4	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [57,70] (14)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [81,92] (12)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [LEFT OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS BLOCKED]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [102,116] (15)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [123,144] (22)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [223,249] (27)	3	No/ NA/ NA	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (医療機器関連感染) [CATHETER RELATED INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [12,29] (18)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (痔瘻) [ANAL FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [71,86] (16)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	血管障害 (リンパ浮腫) [LYMPHEDEMA]	20[redacted] 20[redacted] [170,243] (74)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (3[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]*	20[redacted] 20[redacted] [-2,1] (3)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]*	20[redacted] 20[redacted] [-2,1] (3)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]#	20[redacted] 20[redacted] [224,240] (17)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIA LEFT BASAL]#	20[redacted] 20[redacted] [280,288] (9)	3	No/ NA/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (塞栓性脳梗塞) [MULTICURRENT EMBOLIFORM INFARCTIONS LEFT HEMISPHERE]#	20[redacted] Ongoing [335,]	3	No/ NA/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERING/ RESOLVING	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIA]	20[redacted] 20[redacted] [161,176] (16)	2	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	肝胆道系障害 (高トランスアミナーゼ血症) [HYPERTRANSAMINASEMIA (SERUM ALT AND AST INCREASE)]#	20[redacted] Ongoing [163,]	4	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]#	20[redacted] Ongoing [173,]	2	No/ NA/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE RENAL INSUFFICIENCY]	20[redacted] 20[redacted] [15,35] (21)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	20[redacted] 20[redacted] [142,144] (3)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (クレブシエラ感染) [FEVER (DUE TO KLEBSIELLA PNEUMONIAE POSITIVITY)]	20[redacted] 20[redacted] [163,164] (2)	1	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [189,193] (5)	2	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted] 20[redacted] [216,225] (10)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	臨床検査 (血中クレアチニン増加) [CREATININE INCREASE]	20[redacted] Ongoing [229,]	2	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	筋骨格系および結合組織障害 (滑膜炎) [LEFT KNEE SINOVITIS]	20[redacted] 20[redacted] [14,64] (51)	2	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [303,326] (24)	1	Yes/ NA/ NA	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	生殖系および乳房障害 (女性生殖器瘻) [WORSENING OF RECTOVAGINAL FISTULA]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [-21,-8] (14)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (肛門膿瘍) [PERIANAL ABSCESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [100,107] (8)	2	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (好中球減少性大腸炎) [NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [155,160] (6)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	心臓障害 (心不全) [HEART FAILURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [105,119] (15)	4	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
	血管障害 (深部静脈血栓症) [DEEP VENOUS THROMBOSIS]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [139,]	3	No/ NA/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (血尿) [HEMATURIA]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [217,]	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	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） (真珠腫) [CHOLESTEATOMA OTITIS MEDIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [216,262] (47)	3	No/ Yes/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (7[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,25] (11)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE REDUCED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/M)	血液およびリンパ系障害 (貧血) [WORSENING OF ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [16,21] (6)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (肛門膿瘍) [PERIANAL ABSCESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [114,121] (8)	3	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (肛門膿瘍) [PERIANAL ABSCESS]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [171,176] (6)	3	No/ NA/ NA	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	肝胆道系障害 (黄疸) [ICTERIC]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [241,]	3	No/ NA/ NA	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	心臓障害 (心房粗動) [ATRIAL FLUTTER]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [301,]	2	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [309,313] (5)	2	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (8[redacted]/M)	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [HYPERCALCAEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [111,121] (11)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINE INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [127,129] (3)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	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） (感染性新生物) [SUPERINFECTION OF THE TUMOUR WOUND]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [97,98] (2)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [BRONCHOPNEUMONIA SECONDARY TO SARS-COV2]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [166,179] (14)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [188,197] (10)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (疼痛) [BAD CONTROL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [238,246] (9)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (感染性瘻孔) [INFECTED URETHROCUTANEOUS FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [238,246] (9)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (疼痛) [BAD CONTROL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [252,257] (6)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SOFT TISSUE SEPSIS]#	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [359,365] (7)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (8[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIA]	20[redacted] 20[redacted] [163,172] (10)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	臨床検査 (血中ビリルビン増加) [BLOOD BILIRUBIN INCREASED]	20[redacted] Ongoing [356,]	3	No/ NA/ NA	Yes: DISEASE PROGRESSION	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
Treatment Group: Group B - Carboplatin+Paclitaxel+Retifanlimab								
[redacted] (4[redacted]/F)	臨床検査 (血中ビリルビン増加) [ELEVATED BLOOD BILIRUBIN]	20[redacted] Ongoing [63,]	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	心臓障害 (心房細動) [PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILATION]	20[redacted] 20[redacted] [1,1] (1)	3	No/ No/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [THROMBOEMBOLIC EVENT (PULMONARY EMBOLISM)]	20[redacted] 20[redacted] [12,23] (12)	3	No/ No/ NA	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (小腸閉塞) [SMALL INTESTINE OBSTRUCTION]*	20[redacted] 20[redacted] [-10,-9] (2)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (悪心) [NAUSEA]	20[redacted] 20[redacted] [6,8] (3)	3	No/ No/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted] 20[redacted] [6,8] (3)	3	No/ No/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (8[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [74,78] (5)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [74,78] (5)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (菌血症) [BACTEREMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [80,]	4	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (肺炎) [BILATERAL PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [80,86] (7)	5	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	FATAL	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [COMPLICATED UTI]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [17,31] (15)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [78,91] (14)	3	Yes/ Yes/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (2[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (肛門感染) [PERI ANAL INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [16,24] (9)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (カテーテル留置部位感染) [INFECTION AT PICC LINE SITE (LEFT ARM)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [28,31] (4)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	皮膚および皮下組織障害 (腫瘍自潰創) [WORSENING OF PERINEAL FUNGATING WOUND INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [38,47] (10)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (直腸穿孔) [RECTAL PERFORATION]	20[redacted] 20[redacted] [99,104] (6)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (腸閉塞) [BOWEL OBSTRUCTION]	20[redacted] 20[redacted] [43,44] (2)	2	No/ Yes/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted] 20[redacted] [6,8] (3)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (悪心) [NAUSEA]	20[redacted] 20[redacted] [113,121] (9)	3	No/ No/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted] 20[redacted] [118,121] (4)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (失神) [SYNCOPE]	20[redacted] 20[redacted] [154,167] (14)	3	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	内分泌障害 (甲状腺機能低下症) [SYMPTOMATIC HYPOTHYROIDISM]	20[redacted] 20[redacted] [244,254] (11)	4	Yes/ NA/ NA	No	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (4[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (好中球減少性敗血症) [NEUTROPENIC SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,22] (8)	3	No/ Yes/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (インフルエンザ様疾患) [FLU LIKE SYMPTOMS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [27,40] (14)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	神経系障害 (神経痛) [NEURALGIA (WORSENING)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [197,]	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	肝胆道系障害 (免疫介在性胆管炎) [IMMUNOTHERAPY RELATED CHOLANGITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [202,]	3	Yes/ No/ No	No	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	RECOVERING/ RESOLVING	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	胃腸障害 (免疫性腸炎) [IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED COLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [93,179] (87)	4	Yes/ No/ No	No	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY EMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [111,]	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (免疫性腸炎) [IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED COLITIS]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [180,222] (43)	3	Yes/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (免疫性腸炎) [IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED COLITIS]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [223,]	3	Yes/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (胃炎) [GASTRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [34,42] (9)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (好中球減少性敗血症) [NEUTROPENIC SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [162,164] (3)	1	No/ Yes/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	皮膚および皮下組織障害 (斑状丘疹状皮疹) [RASH MACULO-PAPULAR]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [443,447] (5)	2	Yes/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (創傷感染) [SUSPECTED WOUND INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [125,167] (43)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	代謝および栄養障害 (低マグネシウム血症) [HYPOMAGNESEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [8,36] (29)	2	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE REDUCED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE KIDNEY INJURY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [9,10] (2)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [12,22] (11)	3	No/ Yes/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	臨床検査 (好中球数減少) [LOW NEUTROPHILS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [12,22] (11)	4	No/ Yes/ Yes	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	臨床検査 (白血球数減少) [WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED]	20[redacted] 20[redacted] [12,20] (9)	4	No/ Yes/ Yes	No	NOT APPLICABLE/ DOSE REDUCED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	20[redacted] 20[redacted] [16,17] (2)	3	No/ Yes/ Yes	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (腸管皮膚瘻) [ENTEROCUTANEOUS FISTULA]	20[redacted] 20[redacted] [75,83] (9)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [LOOSE STOOLS]	20[redacted] 20[redacted] [9,9] (1)	1	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted] 20[redacted] [9,9] (1)	1	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	傷害、中毒および処置合併症 (転倒) [FALL]	20[redacted] 20[redacted] [9,9] (1)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (浮動性めまい) [DIZZINESS]	20[redacted] 20[redacted] [9,9] (1)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	臨床検査 (リパーゼ増加) [RAISED LIPASE]	20[redacted] 20[redacted] [147,178] (32)	4	Yes/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (7[redacted]/M)	胃腸障害 (肛門周囲痛) [RECTAL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [74,98] (25)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	血液およびリンパ系障害 (リンパ節出血) [BLEEDING LYMPH NODE IN LEFT GROIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [308,309] (2)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	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） (中枢神経系転移) [SEIZURE SECONDARY TO BRAIN METASTASES]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [313,]	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/M)	代謝および栄養障害 (食欲減退) [ANOREXIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [316,323] (8)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (シュードモナス感染) [PSEUDOMONAS AERUGINOSA LIKELY RESPIRATORY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [13,23] (11)	3	No/ Yes/ Yes	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	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） (骨転移) [PROXIMAL FEMUR METASTATIC LESION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [175,179] (5)	3	No/ NA/ NA	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (水腎症) [HYDRONEPHROSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [197,202] (6)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [PLEURAL EFFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [212,218] (7)	3	No/ NA/ NA	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (5[redacted]/M)	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [-4,2] (6)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血管障害 (低血圧) [HYPOTENSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [18,19] (2)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	肝胆道系障害 (免疫性肝炎) [IMMUNE CPI-MEDIATED HEPATITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [251,310] (60)	3	Yes/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (温式自己免疫性溶血性貧血) [WARM HAEMOLYTIC ANAEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [115,133] (19)	3	Yes/ No/ No	No	DRUG WITHDRAWN/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (腸管穿孔) [BOWEL PERFORATION]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [184,198] (15)	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (鼠径部痛) [WORSENING GROIN PAIN]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [141,163] (23)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/M)	血管障害 (塞栓症) [THROMBOEMBOLIC EVENT]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [34,41] (8)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/M)	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [14,21] (8)	2	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (7[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (COVID-19 肺炎) [COVID 19 HYPOXEMIC PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [152,168] (17)	3	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/M)	腎および尿路障害 (尿道瘻) [URINOCUTANEOUS FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [24,34] (11)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (細菌性腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS PROTEUS MIRABILIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [44,54] (11)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (尿道瘻) [FISTULA CUTANEO-URETRALE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [80,82] (3)	3	No/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEPSIS SECONDARY TO URETHRAL FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [128,128] (1)	5	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ NA	FATAL	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	肝胆道系障害 (胆汁うっ滞) [CHOLESTASIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [229,]	2	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
	代謝および栄養障害 (細胞死) [CYTOLYSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [229,307] (79)	4	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (大腸感染) [INFECTIOUS COLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [85,93] (9)	3	Yes/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	胃腸障害 (下痢) [DIARRHEA]	20[redacted] 20[redacted] [115,118] (4)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (直腸出血) [RECTORRHAGIA]	20[redacted] 20[redacted] [149,152] (4)	3	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (直腸出血) [RECTORRAGIA]	20[redacted] 20[redacted] [176,177] (2)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	神経系障害 (筋無力症候群) [MYASTENIC SYNDROME]	20[redacted] 20[redacted] [55,122] (68)	3	Yes/ Yes/ Yes	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	内分泌障害 (副腎機能不全) [ADRENAL INSUFFICIENCY]	20[redacted] 20[redacted] [137,142] (6)	3	Yes/ No/ No	No	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	血管障害 (リンパ嚢腫) [LYMPHOCELE]	20[redacted] 20[redacted] [38,64] (27)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (下気道感染) [LOWER RESPIRATORY INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [170,184] (15)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	内分泌障害 (下垂体炎) [HYPOPHYSITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [90,]	2	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERING/ RESOLVING	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY EMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [170,]	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (クレブシエラ感染) [PICCLINE INFECTION (TO KLEBSIELLA PNEUMONIA)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [1,15] (15)	2	No/ No/ NA	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	筋骨格系および結合組織障害 (鼠径部痛) [LEFT INGUINAL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [141,143] (3)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (発熱性好中球減少症) [FEBRILE NEUTROPENIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [77,163] (87)	3	No/ Yes/ Yes	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	傷害、中毒および処置合併症 (仙骨骨折) [PATHOLOGICAL FRACTURE OF THE SACRUM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [174,214] (41)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [BILATERAL PULMONARY EMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [174,205] (32)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID 19 INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [139,143] (5)	1	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	臨床検査 (リパーゼ増加) [LIPASE INCREASED]	20[redacted] 20[redacted] [152,165] (14)	4	Yes/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	傷害、中毒および処置合併症 (大腿骨頚部骨折) [FEMORAL NECK FRACTURE]	20[redacted] 20[redacted] [51,86] (36)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (丹毒) [ERYSIPELAS]	20[redacted] 20[redacted] [99,102] (4)	2	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	精神障害 (錯乱状態) [CONFUSION]	20[redacted] 20[redacted] [99,99] (1)	1	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	20[redacted] 20[redacted] [101,102] (2)	1	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (敗血症) [SEVERE SEPSIS]	20[redacted] 20[redacted] [120,139] (20)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	内分泌障害 (自己免疫性甲状腺炎) [AUTO IMMUNE THYROIDITIS]	20[redacted] 20[redacted] [34,43] (10)	2	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	生殖系および乳房障害 (女性生殖器瘻) [RECTO-VAGINAL FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [9,26] (18)	3	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	心臓障害 (心筋梗塞) [MYOCARDIAL INFARCTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [49,56] (8)	3	No/ Yes/ Yes	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (8[redacted]/M)	胃腸障害 (腹膜腔出血) [HEMOPERITONEUM]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [-28,-21] (8)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (無力症) [WORSENING OF ASTHENIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [82,96] (15)	3	Yes/ Yes/ Yes	Yes: DISEASE PROGRESSION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [221,228] (8)	3	Yes/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	代謝および栄養障害 (栄養障害) [MALNUTRITION (WORSENING)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [237,280] (44)	3	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	神経系障害 (顔面麻痺) [LEFT FACIAL PARALYSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [184,190] (7)	4	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	内分泌障害 (甲状腺機能亢進症) [THYROTOXICOSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [100,131] (32)	3	Yes/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]*	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [-8,-6] (3)	2	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (腹水) [ASCITES]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [8,9] (2)	2	No/ No/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	筋骨格系および結合組織障害 (背部痛) [BACK PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [266,270] (5)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (ヘモフィルス性肺炎) [PNEUMONIA DUE TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [308,325] (18)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	血管障害 (虚血性壊死) [ISCHEMIC NECROSIS OF THE SIGMOID COLON]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [32,41] (10)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (精巣炎) [ORCHIEPIDIDIMYTIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [43,67] (25)	1	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	傷害、中毒および処置合併症 (脛骨骨折) [FRACTURE OF THE TIBIAL SHAFT]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [347,359] (13)	4	No/ NA/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) [FEVER]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [18,26] (9)	1	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	一般・全身障害および投与部位の状態 (全身健康状態悪化) [WORSENING OF CLINICAL CONDITIONS]	20[redacted] Ongoing [89,]	2	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY THROMBOEMBOLISM]	20[redacted] Ongoing [340,]	2	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/M)	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [HYPERCALCEMIA]*	20[redacted] 20[redacted] [-17,-13] (5)	4	No/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	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） (腫瘍出血) [TUMOR BLEEDING]	20[redacted] 20[redacted] [27,27] (1)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	肝胆道系障害 (胆管結石) [CHOLEDOCHOLITHIASIS]*	20[redacted] 20[redacted] [554,572] (19)	4	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	代謝および栄養障害 (低ナトリウム血症) [HYPONATREMIA]	20[redacted] 20[redacted] [173,186] (14)	4	Yes/ Yes/ NA	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (COVID-19) [COVID-19]	20[redacted] 20[redacted] [191,204] (14)	3	No/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	神経系障害 (脳症) [ENCEPHALOPATHY]	20[redacted] 20[redacted] [192,214] (23)	3	Yes/ NA/ NA	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	内分泌障害 (副腎機能不全) [ADRENAL INSUFFICIENCY]	20[redacted] Ongoing [199,]	3	Yes/ NA/ NA	No	NOT APPLICABLE/ NA/ NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (悪心) [NAUSEA]	20[redacted] 20[redacted] [11,17] (7)	2	No/ No/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) [PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA]	20[redacted] 20[redacted] [58,72] (15)	2	No/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted] 20[redacted] [83,92] (10)	3	No/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE KIDNEY INJURY]	20[redacted] Ongoing [109,]	3	No/ No/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	皮膚および皮下組織障害 (斑状丘疹状皮疹) [RASH MACULOPAPULAR(GENERALISED)]	20[redacted] 20[redacted] [182,185] (4)	3	Yes/ NA/ NA	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下部消化管出血) [LOWER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE]	20[redacted] 20[redacted] [151,163] (13)	3	No/ No/ No	Yes: CONCOMITANT MEDICATION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	筋骨格系および結合組織障害 (関節痛) [ARTHRALGIA]	20[redacted] 20[redacted] [275,276] (2)	3	Yes/ No/ No	No	DOSE NOT CHANGED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (感染) [INFECTION WITH UNKNOWN ORIGIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [10,17] (8)	3	Yes/ Yes/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	感染症および寄生虫症 (感染) [INFECTION WITH UNKNOWN ORIGIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [124,133] (10)	3	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [148,149] (2)	2	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (7[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [101,102] (2)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (四肢痛) [PAIN IN LOWER EXTREMITIES]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [36,41] (6)	3	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: INFUSION INTERRUPTED/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (直腸出血) [RECTORRHAGIAS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [7,61] (55)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
	一般・全身障害および投与部位の状態 (鎮痛効果不十分) [POOR PAIN CONTROL]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [82,89] (8)	4	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxicity Grade	Related To Reti/PBO/ Paclitaxel Carboplatin	Related to Non-study Treatment	Action Concerning Reti/PBO/ Paclitaxel/ Carboplatin	Outcome	Serious
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINE INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [104,105] (2)	4	No/ No/ No	Yes: OTHER MEDICAL CONDITION	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHEA]	20[redacted] 20[redacted] [40,47] (8)	3	No/ Yes/ No	No	NOT APPLICABLE/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	血液およびリンパ系障害 (汎血球減少症) [PANCYTOPENIA]	20[redacted] 20[redacted] [14,18] (5)	5	Yes/ Yes/ Yes	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	FATAL	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	内分泌障害 (続発性副腎皮質機能不全) [SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY]	20[redacted] 20[redacted] [302,307] (6)	3	Yes/ No/ No	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ NA/ NA	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (5[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (直腸膿瘍) [ANORECTAL ABSCESS PERITUMORAL]	20[redacted] 20[redacted] [134,141] (8)	3	No/ No/ No	Yes: STUDY DISEASE	DOSE NOT CHANGED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED/ DOSE INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	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） (腹膜転移) [PERITONEAL CARCINOMATOSIS]	20[redacted] 20[redacted] [63,77] (15)	5	No/ No/ No	Yes: DISEASE PROGRESSION	DRUG WITHDRAWN/ NA/ NA	FATAL	Yes

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within 90 days of the last administration of Retifanlimab/Placebo, or within 30 days of the last Chemotherapy.

AEs that occurred after new anticancer therapy (including crossover treatment) would be excluded.

Note 1: An asterisk (*) after the AE term indicates an AE is not a TEAE.

Note 2: A pound (#) after the AE term indicates an AE is a TEAE in crossover period.

MedDRA Version: 26.1.

Source: INCMGA 0012-303 CSR Listing 2.7.2

10.2. 104 試験：本薬単剤療法での重篤な TEAE の一覧

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To INCMGA-00012	Action Concerning INCMGA-00012	Outcome	Related To INCB-001158	Action Concerning INCB-001158	Serious
[redacted] (5[redacted]/F)	心臓障害 (心筋炎) [MYOCARDITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [690,723] (34)	4	No	DRUG INTERRUPTED: NEXT SCHEDULED DOSE DELAYED	RECOVERED/ RESOLVED	NA	NA	Yes: Hospitalization, Life Threatening
[redacted] (4[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [LEFT PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [39,46] (8)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NA	NA	Yes: Hospitalization
	胃腸障害 (イレウス) [ILEUS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [69,]	3	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NA	NA	Yes: Hospitalization
[redacted] (7[redacted]/F)	傷害、中毒および処置合併症 (大腿骨頚部骨折) [LEFT FEMORAL NECK FRACTURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [199,224] (26)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NA	NA	Yes: Hospitalization

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within date of last dose of INCMGA00012 + 90 days in INCMGA00012 monotherapy group.

An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.

MedDRA Version: 23.1.

Source: INCMGA 0012-104 CSR Addendum 1 Listing 2.7.3

10.3. 101 試験：用量漸増期での重篤な TEAE の一覧

投与群：1 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (4[redacted]/F)	腎および尿路障害 (尿管閉塞) [URETERAL OBSTRUCTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [113,125] (13)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [29,31] (3)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	No	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.1

投与群：3 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	神経系障害 (失語症) [EXPRESSIVE APHASIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [6,20] (15)	2	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	代謝および栄養障害 (脱水) [DEHYDRATION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [102,]	3	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	No	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (筋力低下) [GENERALIZED MUSCLE WEAKNESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [276,278] (3)	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	神経系障害 (浮動性めまい) [DIZZINESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [276,278] (3)	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.1

投与群：10 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [ACUTE BILATERAL PULMONARY THROMBOEMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [24,]	3	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	No	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.1

投与群：3 mg/kg Q4W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [48,]	3	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (8[redacted]/M)	一般・全身障害および投与部位の状態 (無力症) [GENERALIZED WEAKNESS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [623,624] (2)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	No	No
	感染症および寄生虫症 (肺炎) [BILATERAL PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [635,655] (21)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [PLEURAL EFFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [40,41] (2)	3	No	UNKNOWN	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	心臓障害 (うっ血性心不全) [RECURRING CONGESTIVE HEART FAILURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [32,35] (4)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.1

投与群：10 mg/kg Q4W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (4[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (術後創感染) [INFECTED UMBILICAL HERNIA INCISION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [132,134] (3)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/M)	腎および尿路障害 (水腎症) [HYDRONEPHROSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [429,431] (3)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (小腸閉塞) [SMALL BOWEL OBSTRUCTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [49,58] (10)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk (*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.1

10.4. 101 試験：コホート拡大期での重篤な TEAE の一覧

コホート A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、本薬 3 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	免疫系障害 (過敏症) [ALLERGIC REACTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [29,31] (3)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINE INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [492,495] (4)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (8[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE RENAL FAILURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [304,317] (14)	1	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	No	No
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸部出血) [THORACIC HEMORRHAGE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [304,319] (16)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	血液およびリンパ系障害 (貧血) [ANEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [17,21] (5)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [238,247] (10)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE KIDNEY INJURY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [213,214] (2)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
	腎および尿路障害 (尿管結石症) [LEFT URETERAL OBSTRUCTIVE CALCULUS]	20[redacted] 20[redacted] [336,337] (2)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE RENAL FAILURE]	20[redacted] 20[redacted] [36,45] (10)	1	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [332,342] (11)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	腎および尿路障害 (水腎症) [HYDRONEPHROSIS]	20[redacted] 20[redacted] [332,423] (92)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	胃腸障害 (下痢) [DIARRHEA]	20[redacted] 20[redacted] [346,359] (14)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted] 20[redacted] [415,421] (7)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [BILATERAL PULMONARY EMBOLUS]	20[redacted] 20[redacted] [6,25] (20)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート B：子宮頸癌、本薬 3 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (4[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (全身健康状態悪化) [DETERIORATION OF GENERAL CONDITION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [32,43] (12)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	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） (癌疼痛) [CANCER PAIN- WORSENING (NOT SUFFICIENTLY CONTROLLED)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [32,43] (12)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (2[redacted]/F)	一般・全身障害および投与部位の状態 (非心臓性胸痛) [NON-CARDIAC ACUTE LEFT CHEST PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [5,6] (2)	1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	皮膚および皮下組織障害 (紅斑性皮疹) [ERYTHEMATOUS RASH IN SOME CONFLUENT MAULOPAPULAR WITHOUT MUCOUS.INVOLVEMENT WITH HAND FOOD AND FACE INVOLVEMENT]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [487,532] (46)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	感染症および寄生虫症 (尿路感染) [URINARY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [636,639] (4)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (気道感染) [RESPIRATORY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [95,99] (5)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (4[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺高血圧症) [ACUTE SEVERE PULMONARY HYPERTENSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [41,]	4	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No
	心臓障害 (心不全) [HEART FAILURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [44,44] (1)	5	No	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Yes	No	Yes
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY EMBOLISM MICROANGIOPATHY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [44,44] (1)	3	No	DRUG INTERRUPTED	FATAL	Yes	Yes	No
[redacted] (3[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [27,29] (3)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED	Yes	Yes	No
	胃腸障害 (大腸炎) [COLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [37,63] (27)	3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	Yes
	胃腸障害 (大腸炎) [COLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [87,]	3	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (大腸炎) [IMMUNOTHERAPY RELATED COLITIS]		3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (大腸炎) [WORSENING OF COLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [322,]	3	Yes	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (下痢) [DIARRHOEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [128,132] (5)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	No	No
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (帯状疱疹) [ZOSTER ON FACE INCLUDING OPHTHALMIC BRANCH OF TRIGEMINAL NERVE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [194,215] (22)	2	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (腎盂腎炎) [PYELONEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [47,50] (4)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺臓炎) [PNEUMONITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [141,212] (72)	3	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	腎および尿路障害 (血尿) [HEMATURIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [169,172] (4)	3	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	No	No
[redacted] (8[redacted]/F)	生殖系および乳房障害 (女性生殖器瘻) [COLOVAGINAL FISTULA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [45,]	3	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	No	Yes
[redacted] (4[redacted]/F)	生殖系および乳房障害 (骨盤痛) [PELVIC PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [248,]	1	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホートC：軟部組織肉腫、本薬3 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (2[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (筋骨格系胸痛) [GRADE 2 LEFT LOWER CHEST WALL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [6,44] (39)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [GRADE 2 LEFT PLEURAL EFFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [6,44] (39)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	No	No
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (嘔吐) [VOMITING]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [1,2] (2)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/F)	胃腸障害 (胃腸出血) [GASTROINTESTINAL TRACT BLEEDING]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [81,113] (33)	4	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (2[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (下気道感染) [LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [80,148] (69)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [PLEURAL EFFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [86,88] (3)	2	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	No	No
	感染症および寄生虫症 (下気道感染) [LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [138,158] (21)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE RENAL FAILURE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [108,115] (8)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,24] (10)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING/ RESOLVING	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート D：非小細胞肺癌（NSCLC）、本薬 3 mg/kg Q2W

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (5[redacted]/M)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [37,43] (7)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺塞栓症) [PULMONARY EMBOLISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [41,]	3	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING	Yes	Yes	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	胃腸障害 (大腸炎) [COLLITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [50,144] (95)	4	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	神経系障害 (不全片麻痺) [HEMIPARESIS OF THE LEFT SIDE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [135,193] (59)	5	No	DRUG INTERRUPTED	FATAL	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/M)	腎および尿路障害 (膀胱結石) [BLADDER CALCULI WITH HAEMATURIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [60,64] (5)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/M)	内分泌障害 (甲状腺機能低下症) [EARLY SYMPTOMS OF HYPOTHYROIDISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [321,325] (5)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes	Yes	No
	内分泌障害 (甲状腺機能低下症) [SYMPTOMS OF HYPOTHYROIDISM]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [344,392] (49)	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (6[redacted]/M)	心臓障害 (心房細動) [ATRIAL FIBRILLATION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [129,130] (2)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/M)	免疫系障害 (薬物過敏症) [ALLERGIC REACTION DURING PAMIFOS INFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [31,32] (2)	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (喉頭炎) [LARYNGITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [243,254] (12)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes	No	No
[redacted] (6[redacted]/M)	腎および尿路障害 (腎炎) [NEPHRITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [120,124] (5)	5	No	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Yes	No	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	代謝および栄養障害 (1 型糖尿病) [TYPE 1 DIABETES MELLITUS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [29,34] (6)	3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	Yes
	肝胆道系障害 (肝毒性) [HEPATICTOXICITY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [42,]	2	No	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/M)	神経系障害 (虚血性脳卒中) [ISCHEMIC STROKE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [576,]	4	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No
	心臓障害 (心筋梗塞) [MYOCARDIAL INFARCTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [581,]	3	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	Yes
[redacted] (6[redacted]/F)	心臓障害 (心血管不全) [ACUTE CARDIOVASCULAR INSUFFICIENCY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [8,8] (1)	5	No	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Yes	No	Yes

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート E：臓器横断的、本薬 500 mg Q4W 固定用量

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (7[redacted]/F)	腎および尿路障害 (腎仙痛) [RENAL COLIC]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [2,4] (3)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	肝胆道系障害 (高ビリルビン血症) [HYPERBILIRUBINEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [50,]	3	Yes	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	No	Yes
[redacted] (7[redacted]/M)	神経系障害 (脳血管発作) [STROKE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [59,61] (3)	4	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/M)	肝胆道系障害 (胆管炎) [CHOLANGITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [8,13] (6)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート F：臓器横断的、本薬 750 mg Q4W 固定用量

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (3[redacted]/F)	内分泌障害 (甲状腺炎) [THYROIDITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [28,41] (14)	2	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	No	No
[redacted] (5[redacted]/M)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (肺臓炎) [EXACERBATION OF PNEUMONITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [235,366] (132)	3	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN (G2)]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [6,8] (3)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/ RESOLVING	Yes	Yes	No
	筋骨格系および結合組織障害 (関節痛) [G2 LEFT HIP PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [20,23] (4)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	胃腸障害 (大腸穿孔) [COLONIC PERFORATION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [59,71] (13)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート G：臓器横断的、本薬 375 mg 3 週間に 1 回（Q3W）固定用量

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (6[redacted]/F)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (呼吸困難) [DYSPNEA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [225,227] (3)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [19,22] (4)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	神経系障害 (失神) [SYNCOPE]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [83,84] (2)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	No	No
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 (胸水) [PLEURAL EFFUSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [113,116] (4)	2	No	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (4[redacted]/M)	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） (腫瘍疼痛) [TUMOR PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [60,]	3	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	Yes
[redacted] (6[redacted]/M)	感染症および寄生虫症 (菌血症) [BACTEREMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [12,15] (4)	2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (3[redacted]/F)	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） (腫瘍疼痛) [TUMOR PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing [22,]	3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

コホート H：高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）／ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の子宮内膜癌、本薬 500 mg Q4W 固定用量

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (6[redacted]/F)	腎および尿路障害 (急性腎障害) [ACUTE WORSENING CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENCY]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [15,25] (11)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	胃腸障害 (悪性消化管閉塞) [MALIGNANT SMALL BOWEL SUBOBSTRUCTION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [25,46] (22)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	感染症および寄生虫症 (尿路性敗血症) [UROSEPSIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [39,46] (8)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (8[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (筋炎) [MIOSITIS]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [51,63] (13)	3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	Yes
[redacted] (5[redacted]/F)	胃腸障害 (腹痛) [ABDOMINAL PAIN]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [38,57] (20)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
[redacted] (7[redacted]/F)	血管障害 (低血圧) [HYPOTENSION]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [46,48] (3)	5	No	DOSE NOT CHANGED	FATAL	Yes	No	No
[redacted] (6[redacted]/F)	筋骨格系および結合組織障害 (背部痛) [PAIN IN THE LUMBAR PART]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [179,199] (21)	3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

Participant Number (Age/Sex)	MedDRA System Organ Class (Preferred Term) [AE Reported Term]	Start Date/ End Date/ [Start Day, End Day] (Duration)	Toxi-city Grade	Related To Study Drug	Action Concerning Study Drug	Outcome	Serious	Participant Received any Treatment for this AE?	Discontinued from study treatment
[redacted] (5[redacted]/F)	感染症および寄生虫症 (肺炎) [LUNG INFECTION-PNEUMONIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [57,60] (4)	3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No
	代謝および栄養障害 (高カルシウム血症) [HYPERCALCEMIA]	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] [57,58] (2)	4	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	Yes	Yes	No

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
An asterisk(*) after the AE term indicates an AE was not a TEAE.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Listing 2.7.3.2

1. 2.7.1 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.1、第 5 項】を参照のこと。

2. 2.7.2 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.2、第 6 項】を参照のこと。

3. 2.7.3 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.3、第 6 項】を参照のこと。

4. 2.7.4 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、第 9 項】を参照のこと。

1. INCMGA 0012-303 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.1）

試験の標題：全身化学療法の治療歴のない手術不能な局所再発性又は転移性の肛門管扁平上皮癌患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセル及び INCMGA00012 又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験（POD1UM-303／InterAACT 2 試験）

治験実施施設及び地域：70 施設（オーストラリア、ベルギー、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、イタリア、日本、ノルウェー、プエルトリコ、スウェーデン及び米国）

試験期間：2020 年 11 月 ■ 日～実施中（データカットオフ日：2024 年 4 月 15 日）

試験の相：第 3 相

目的

主要目的

全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者を対象に、無増悪生存期間（PFS）を指標として、カルボプラチン＋パクリタキセル及びレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の併用とカルボプラチン＋パクリタキセル及びプラセボの併用の有効性を比較する。

重要な副次目的

全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象に、全生存期間（OS）を指標として、カルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬の併用とカルボプラチン＋パクリタキセル及びプラセボの併用の有効性を比較する。

副次目的

- 奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）及び病勢コントロール率（DCR）を含むその他の臨床的有効性評価項目を評価する。
- 全身化学療法の治療歴のない SCAC 患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬又はプラセボの併用の安全性を評価する。
- 全身化学療法の治療歴のない SCAC 患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセルを併用した際の本薬の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

全身化学療法の治療歴のない SCAC 患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセルを併用した際の本薬の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本試験は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象としてカルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験（実施中）である。

被験者には最大 6 回の導入サイクル（24 週間）でカルボプラチン［投与 1 日目に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5 mg·min/mL］及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）を投与すると同時に、本薬 500 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回（Q4W）に静脈内（IV）投与した。疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り、本薬又はプラセボを最大 13 サイクル（1 年間）投与した。プラセボと化学療法を併用した被験者では、盲検独立中央判定（BICR）により進行（PD）が確認された場合、クロスオーバー期に非盲検下で本薬の単剤療法を実施し

た。腫瘍評価は、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1 又は免疫療法の固形がんの治療効果判定規準（iRECIST）v1.1 のいずれかに従った。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 300 例の被験者を登録することとした。

解析時：データカットオフ時点でランダム化された 308 例を有効性の解析対象とした。治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 306 例を安全性及び免疫原性の解析対象とした。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1. 本試験の同意説明文書を理解する能力があり、同意説明文書に署名する意思がある患者。
2. 18 歳以上の患者（又は適宜各国の要件に従う）。
3. 組織学的検査又は細胞診で切除不能な局所再発又は転移性の SCAC が確認された患者。
4. 以下を除く全身療法歴がない患者。
    a. 放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法は許容される。
    b. 試験登録の 6 ヵ月以上前に完了している場合、ネオアジュバント又はアジュバント療法。
5. 各実施医療機関の治験責任（分担）医師／放射線科医の評価により、RECIST v1.1 に従って測定可能病変があると判断され、生検で採取した組織を有する患者。過去に放射線照射を受けたことがある部位、又は他の局所部位療法の対象部位にある腫瘍病変は、当該病変で進行が示されていない限り測定可能とは判断しない。
6. ランダム化前に中央検査用の適切な組織検体及び全血検体を提供する能力があり、その意志がある患者。保存検体を用いる場合は、ランダム化前 9 ヵ月以内に生検を行うこととした。
7. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。
8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の場合、以下の定義に従い安定している患者。
    a. CD4 陽性リンパ球数が 200/μL 以上。
    b. 標準治療（SOC）のアッセイによりウイルス負荷が検出不能。
    c. 抗レトロウイルス療法／高活性抗レトロウイルス療法を試験登録前に 4 週間以上受けており、試験登録前の少なくとも 4 週間に HIV 関連の日和見感染が認められていない。
9. 次の基準に従い、避妊の意思がある女性患者又はパートナーに避妊の意思がある男性患者。
    a. 男性は、スクリーニング時から本薬又はプラセボの最終投与 120 日後まで、又は化学療法剤の最終投与 180 日後までのいずれか遅い方の時点まで（又は各国固有の要件に従いより長い適切な期間）、パートナーの避妊のために適切な避妊措置（99%以上確実な方法）を講じ、前述の期間中は精子を提供しないことに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。

b. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性で、かつスクリーニング時から本薬又はプラセボの最終投与 120 日後まで又は化学療法剤の最終投与 180 日後までのいずれか遅い方の時点まで、妊娠を避けるための適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用い、卵母細胞の提供を控えることに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。

c. 妊娠する可能性がない女性は適格とする。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 過去にプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）又はプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）標的療法を受けたことがある患者。
2. サイクル 1 の投与 1 日目前の 28 日以内に放射線増感剤としての化学療法の有無を問わず放射線療法を受けた患者。骨盤領域以外の緩和的放射線治療（30 グレイ以下）の場合、14 日以内とする（注：関連する全ての毒性がグレード 1 以下まで回復していること）。
3. スクリーニング時に以下に規定する臨床検査値が認められた患者。
   a. 血小板数が100×10^9/L未満。
   b. ヘモグロビン値が9 g/dL未満。
   c. 好中球絶対数が1.5×10^9/L未満。
   d. アラニンアミノトランスフェラーゼ値が基準値上限（ULN）の2.5倍超又は肝転移のある患者ではULNの5倍超。
   e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値がULNの2.5倍超又は肝転移のある患者ではULNの5倍超。
   f. 総ビリルビン値がULNの1.5倍以上。ただし、抱合型ビリルビン値がULN以下である場合を除く（抱合型ビリルビンは総ビリルビンがULNを超えた場合のみ評価する）。各実施医療機関のULNがない場合、直接ビリルビンは総ビリルビンの40%未満でなければならない。
   g. Cockcroft-Gault式により算出したクレアチニンクリアランス値が50 mL/分未満（クレアチニンクリアランスの代わりに糸球体濾過率も使用可）。
   h. プロトロンビン時間国際標準比又はプロトロンビン時間がULNの1.5倍超（抗凝固療法を受けていない患者）。
   i. 活性化部分トロンボプラスチン時間がULNの1.5倍超（抗凝固療法を受けていない患者）。
4. 進行中又は積極的な治療を要する他の悪性腫瘍を有する患者、又は本試験への登録前 3 年以内に他の悪性腫瘍の既往のある患者。ただし、治癒した皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内新生物、子宮頸部上皮内癌、若しくは根治を目的とした治療から 1 年を超えて無再発である患者のその他の非浸潤性悪性腫瘍又は無痛性悪性腫瘍は例外とする。
5. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイド（prednisone 10 mg 超又は同等薬剤）による全身の免疫抑制を必要とする活動性の自己免疫疾患を有する患者。
6. 間質性肺疾患又は活動性、非感染性肺臓炎の所見がある患者。
7. 同種幹細胞移植等の臓器移植歴がある患者。

8. 活動性の中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎が既知である患者。
9. 活動性 A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染が既知である患者［次の血清学的検査結果が得られているトランスアミナーゼ上昇と定義：HAV 免疫グロブリン M（IgM）抗体、C 型肝炎ウイルス抗体（anti-HCV）、抗 B 型肝炎コア（anti-HBc）免疫グロブリン G（IgG）若しくは IgM 又は B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性（予防接種歴がない場合）］。
10. 全身療法又はサイクル 1 の投与 1 日目前の最長 7 日間の抗生物質の IV 投与を必要とする活動性感染を有する患者。

    注：国又は地域の規制によりスクリーニング時に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の検査が必要であり、その結果 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）感染陽性であった場合、その患者は再検査結果で陰性が証明され臨床的に回復するまで除外する。
11. プラチナ製剤、パクリタキセル、他のモノクローナル抗体又は添加物に対する過敏症が既知であり、SOC（例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド）でコントロール不能である患者。
12. 心機能障害又は臨床的に意義がある心疾患を有する患者。
    a. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類で III 度又は IV 度の心疾患（臨床的に意義がある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む）。
    b. 不安定狭心症。
    c. 試験参加前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞。
    d. その他の臨床的に意義がある心疾患（コントロール不良のグレード 3 以上の高血圧又は高度の伝導障害）。
13. 妊娠中又は授乳中の患者。
14. サイクル 1 の投与 1 日目前の 28 日以内に生ワクチンを接種した患者。

    注：生ワクチンの例として麻疹、ムンプス、風疹、水痘／帯状疱疹、黄熱、狂犬病、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）及び腸チフスワクチン等が挙げられるがこれに限らない。季節性インフルエンザワクチン注射は通常不活化ワクチンであるため許容されるが、経鼻インフルエンザワクチン（FluMist®等）は弱毒生ワクチンであるため禁止とする。
15. 治験実施計画書 6.6.2 項に記載の併用禁止薬を現在使用している患者。
16. 既存の末梢性ニューロパチーが有害事象共通用語規準（CTCAE）v5 でグレード 2 以上である患者。
17. 本試験への完全な参加（治験薬投与及び必須の試験来院の実施を含む）の妨げとなる、患者に重大なリスクをもたらす又は試験データの解釈の妨げになると治験責任（分担）医師が判断した何らかの状態にある患者。

治験薬及び投与方法

<u>被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号</u>

本薬 500 mg を 30 分（-5/+15 分）かけて Q4W で IV 投与した。試験期間には、最大 28 日間のスクリーニング、28 日間を 1 サイクルとして最大 13 サイクル（1 年間）の治験薬投与、並びに安全性（28 日間）、病状及び生存確認の追跡調査が含まれた。プラセボと化学療法を併用した被験者では、BICR により PD が確認された場合、クロスオーバー期に移行して本薬 500 mg Q4W の単剤療法を最大 13 サイクル（1 年間）実施した。

カルボプラチン（各 28 日間サイクルの投与 1 日目に AUC 5 mg·min/mL が 750 mg 以下となるように IV 投与）及びパクリタキセル（各 28 日間サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2 を IV 投与）を最大 6 回の導入サイクル（24 週間）で、本薬 500 mg 又はプラセボと同時投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プラセボを 30 分（-5/+15 分）かけて Q4W で IV 投与した。

評価項目

有効性

主要評価項目

- PFS（ランダム化日から RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）

重要な副次評価項目

- OS（ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義）

その他の副次評価項目

- ORR（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定により、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義）
- DOR（RECIST v1.1 に基づく BICR 判定により、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日までのいずれか早い期間と定義）
- DCR［RECIST v1.1 に基づく BICR 判定により、最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）と判定された被験者の割合と定義］

安全性

有害事象（発現件数、発現割合、持続期間及び CTCAE v5.0 に基づく重症度）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

薬物動態

最高血清中濃度、最高血清中濃度到達時間、トラフ濃度及び 0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積の推定を含む母集団 PK 解析

免疫原性

本薬に特異的な抗薬物抗体（ADA）の発現状況

統計手法

被験者数の設定

カルボプラチン＋パクリタキセルを投与した患者では、PFS 中央値が 8 ヵ月になると想定される（Rao et al 2018）。また、カルボプラチン＋パクリタキセルに本薬の投与を追加した場合、ハザード比（HR）が 33%低下する（指数モデルによる推定では PFS 中央値 8 ヵ月から 12 ヵ月への増加に相当する）と予測される。

対立仮設の下で真の HR が 0.67 である場合、ログランク検定を用いて、全体の片側有意水準 2.5%で 83%の検出力により帰無仮説（HR = 1）を棄却するためには、計 207 件の PFS イベントが必要になる。被験者の登録率を一律 10 例／月として 6 ヵ月間の強化期間を見込み、登録期間を 32 ヵ月間（2 年間）とすることを考えた場合、PFS の指数分布から 1 ヵ月当たりの脱落率は

2%と想定される。以上より、主要評価項目の PFS の評価のために、約 300 例の患者を両投与群に 1：1 の比率でランダム化する設定とした。

また、カルボプラチン＋パクリタキセルを投与した患者では、OS 中央値が 20 ヵ月になると想定される（Rao et al 2018）。カルボプラチン＋パクリタキセルに本薬の投与を追加した場合、HR が 33%低下する（指数モデルによる推定では OS 中央値 20 ヵ月から 30 ヵ月への増加に相当する）と予測される。対立仮設の下で真の HR が 0.67 である場合、ログランク検定を使用し、全体の片側有意水準 2.5%で約 73%の検出力により帰無仮説（HR = 1）を棄却するには、計 300 例前後の患者（約 165 件の OS イベント）が必要になる。検出力の推定では、指数分布からの脱落率は 1%と想定される。以上より、重要な副次評価項目として OS の評価のために、約 300 例の患者を組み入れることとした。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、ランダム化された全被験者とした。被験者は intent to treat（ITT）の原則に則って、ランダム化された投与群及び層に従って解析された。人口統計学的特性、ベースライン特性、被験者の内訳及び全ての有効性解析の要約には FAS を用いた。

安全性解析対象集団は、ランダム化された全被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。被験者は割り付けられた投与群に関わらず、実際に投与された治験薬に基づいて解析された。安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

解析方法

有効性

本試験の主要評価項目は PFS とし、ランダム化日から RECIST v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。重要な副次評価項目は OS とし、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。投与群間の PFS 及び OS を順番に比較するために、ランダム化時の層別因子（地域、PD-L1 の発現状況、疾患の進行度）に基づいて、FAS を対象に片側有意水準 2.5%で層別ログランク検定を実施した。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与期及びクロスオーバー期について、投与群別に記述統計量を用いて要約した。臨床検査値、心電図及びバイタルサインは、治験薬投与期について、投与群別に記述的に要約した。免疫関連有害事象（irAE）及び注入に伴う反応を特に注目すべき有害事象とした。免疫原性（ADA の発現状況）データは記述統計量を用いて要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

データカットオフ時点で、308 例の被験者がカルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬の併用療法（本薬＋化学療法群、154 例）又はカルボプラチン＋パクリタキセル及びプラセボの併用療法（プラセボ＋化学療法群、154 例）にランダム化された。308 例のうち、306 例が本薬又はプラセボの投与を 1 回以上受け、16 例（5.2%）が併用療法を継続中であり、223 例（72.4%）が併用療法を中止し、69 例（22.4%）が併用療法を完了した。治験薬の投与中止で最も多かった理由は、PD［171 例（55.5%）］であった。データカットオフ時点で、プラセボ＋化学療法群（154 例）の 69 例（44.8%）が PD と判定され、クロスオーバー期に移行した。データカットオフ時点で、162 例（52.6%）が本試験を継続中であり、146 例（47.4%）が本試験を中止した。最も多かった試験中止の理由は、死亡［124 例（40.3%）］であった。FAS の被験者（308 例）の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：29～86 歳）であった。被験者の大半は女性（72.1%）であった。269 例（87.3%）が白人であり、18 例（5.8%）がアジア人並びに各 5 例（1.6%）が黒人又はアフリカ系

アメリカ人及び「その他」であった。261 例（84.7%）がヒスパニック系又はラテン系以外、21 例（6.8%）がヒスパニック系又はラテン系であった。FAS で観察されたベースラインの疾患特性は、治験実施計画書の適格基準に基づいて予想されたとおりであり、投与群間で同様であった。

「地域」はランダム化時の層別因子であり、「その他の地域」に登録された患者は全て日本からの参加であった。計 16 例の日本人被験者が、本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化され、FAS に採用された。全例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、安全性解析対象集団に採用された。日本人集団では、FAS と安全性解析対象集団は同一である。データカットオフ時点で、併用療法を継続中の日本人被験者は 1/16 例（6.3%）、併用療法を中止した日本人被験者は 11/16 例［68.8%、本薬＋化学療法群 3/8 例（37.5%）、プラセボ＋化学療法群 8/8 例（100.0%）］であった。併用療法を中止した理由は PD の 7/16 例（43.8%）が最も多く、いずれもプラセボ＋化学療法群（7/8 例、87.5%）であった。データカットオフ時点で、プラセボ＋化学療法群の 3/8 例（37.5%）が PD と判定され、クロスオーバー期に移行した。データカットオフ時点で、10/16 例［62.5%、本薬＋化学療法群 7/8 例（87.5%）、プラセボ＋化学療法群 3/8 例（37.5%）］が本試験を継続中であった。最も多かった試験中止の理由は死亡の 5/16 例（31.3%）が最も多く、いずれもプラセボ＋化学療法群の 5/8 例（62.5%）であった。

曝露状況

治験薬投与期間中の各投与群での本薬及びプラセボの投与期間の中央値は、それぞれ 7.409 ヵ月（範囲：0.03～14.62 ヵ月）及び 6.801 ヵ月（範囲：0.03～13.67 ヵ月）であった。各投与群での本薬及びプラセボの IV 投与回数の中央値は、それぞれ 9.0 回（範囲：1～13 回）及び 8.0 回（範囲：1～13 回）であった。

クロスオーバー期に移行し本薬の単剤療法を受けた 69 例では、本薬の投与期間の中央値は 1.873 ヵ月（範囲：0.03～12.06 ヵ月）であり、本薬の IV 投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1～13 回）であった。

＜日本人被験者＞

治験薬投与期間中の各投与群での本薬及びプラセボの投与期間の中央値は、それぞれ 10.628 ヵ月（範囲：3.29～13.80 ヵ月）及び 5.618 ヵ月（範囲：0.99～10.15 ヵ月）であった。各投与群での本薬及びプラセボの IV 投与回数の中央値は、それぞれ 12.0 回（範囲：4～13 回）及び 5.5 回（範囲：2～11 回）であった。

免疫原性

本薬＋化学療法群では、本薬投与後に ADA を発現した被験者はいなかった。

有効性

本試験の主要目的は達成し、本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 7.57 ヵ月（範囲：0.0～33.9 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 7.13 ヵ月（範囲：0.0～27.4 ヵ月）であった。

中間解析の結果、本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群に比べて、臨床的に意味のある OS の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273）。これらのデータは比較的 immature（未成熟）であり、クロスオーバー期に移行したプラセボ＋化学療法群の被験者が多かったにもかかわらず、カプランマイヤー曲線の広がりは維持される傾向が認められた。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月［95% CI：24.2～評価不能（NE）］及びプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。OS

の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 14.77 ヵ月（範囲：0.6～38.3 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 12.86 ヵ月（範囲：0.0～40.4 ヵ月）であった。クロスオーバーの影響を補正した OS の中間解析は、Rank Preserving Structural Failure Time（RPSFT）法と Inverse Probability of Censoring Weighting（IPCW）法という異なる統計手法を用いて実施した。両解析の結果は一貫しており、OS のベネフィットの頑健性が示された。

日本人集団では全集団と同様に、プラセボ＋化学療法群に比べて本薬＋化学療法群での PFS の延長が認められた。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：9.5～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 5.2 ヵ月（95% CI：7.1～NE）であった。PFS の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 12.01 ヵ月（範囲：3.6～25.9 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 5.16 ヵ月（範囲：1.7～11.0 ヵ月）であった。

中間解析の結果、日本人集団でも全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。本薬＋化学療法群では追跡期間中に死亡した被験者はいなかったことから、本薬の化学療法との併用による生存期間の延長の上乗せ効果が示された。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 17.7 ヵ月（95% CI：3.2～NE）であった。OS の追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 17.41 ヵ月（範囲：3.9～34.0 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 16.16 ヵ月（範囲：3.2～34.6 ヵ月）であった。

<u>安全性</u>

以下の TEAE の発現割合は、プラセボ＋化学療法群と比べて本薬＋化学療法群で高く、PD-1/PD-L1 阻害薬で過去に報告されたデータと一致していた。各 TEAE の発現割合は、治験薬と関連のある TEAE（本薬＋化学療法群 89.6% vs プラセボ＋化学療法群 77.6%、以下、同順）、重篤な TEAE（47.4% vs 38.8%）、治験薬と関連のある重篤な TEAE（16.2% vs 6.6%）、グレード 3 以上の TEAE（83.1% vs 75.0%）、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE（34.4% vs 25.7%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE（11.0% vs 2.6%）であった。

本薬＋化学療法群の 20%超に発現した TEAE は、プラセボ＋化学療法群の発現割合と同様であった。発現割合が高かった TEAE のうち、プラセボ＋化学療法群より本薬＋化学療法群で発現割合が高かった TEAE は、下痢（48.7% vs 40.1%）、無力症（47.4% vs 39.5%）、そう痒症（24.0% vs 6.6%）、頭痛（16.2% vs 11.2%）及び発疹（15.6% vs 7.9%）であった。

死亡に至った TEAE は、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群ともに発現割合が低く（2.6% vs 0.7%）、治験責任（分担）医師によって本薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE は汎血球減少症の 1 件のみであった。

重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より高かった（47.4% vs 38.8%）。本薬＋化学療法群（154 例）の 3%超に発現した重篤な TEAE は、敗血症及び肺塞栓症の各 5 例（3.2%）であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同様であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より高かった（11.0% vs 2.6%）。2 例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った TEAE は本薬＋化学療法群の免疫性腸炎のみであった。

irAE を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より高く、予想されたとおりであった。各投与群の irAE の発現割合は、irAE（48.7% vs 26.3%）、重篤な irAE（11.7% vs 4.6%）、治験薬と関連のある irAE（35.1% vs 15.1%）及び重篤な治験薬と関連のある irAE（9.7% vs 2.6%）であった。大部分の irAE の重症度はグレード 1 又は 2 であり、治験薬の注入中断、投与延期若しくは投与中止に至った irAE 又は死亡に至った irAE は発現しなかった。

本薬＋化学療法群で 10%超に発現したグループ化用語別の irAE は、「甲状腺機能低下症」、「その他（神経系）」、「皮膚反応」及び「大腸炎」であった。本薬＋化学療法群でプラセボ

＋化学療法群より発現割合が 5%超高かったグループ化用語別の irAE は、「甲状腺機能低下症」（14.3% vs 3.3%）、「大腸炎」（10.4% vs 3.9%）、「甲状腺機能亢進症」（8.4% vs 0.7%）及び「副腎機能不全」（5.8% vs 0.0%）であった。

注入に伴う反応を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同程度であった（9.7% vs 7.9%）。大部分の注入に伴う反応の重症度はグレード 1 又は 2 であり、治験薬の注入中断、投与延期又は投与中止に至った注入に伴う反応は発現しなかった。大部分の注入に伴う反応は、本薬又はプラセボではなく、化学療法の IV 投与に関連していた。

治療の忍容性は、年齢、性別、人種、民族、ECOG PS 及び HIV 感染状況の各要因に基づく事前に計画された全ての部分集団で概して良好であった。これらの部分集団では、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の経時的な変動には、投与群間で臨床的に意味のある差は概して認められなかった。全体的に、治験薬投与後に臨床検査値の悪化が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった。大部分の血液学的、血液生化学的及びその他の検査値異常の重症度はグレード 1 又は 2 であった。注目すべき点として、治験薬投与後にグレード 3 の好中球減少がプラセボ＋化学療法群と比べて、本薬＋化学療法群の発現割合が 10%超高かった（40.3% vs 28.3%）。両投与群の大部分の被験者では、ベースライン時及び全ての評価時点でバイタルサイン及び心電図値が正常であり、その変動は概して小さく一定ではなかった。

PD の確認後、クロスオーバー期に移行し、本薬の単剤療法を受けたプラセボ＋化学療法群（152 例）の被験者 69 例に対する治療の忍容性は概して良好であった。死亡に至った TEAE、本薬と関連のある重篤な TEAE 又は本薬の注入中断に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。14 例（20.3%）に少なくとも 1 回の irAE が認められ、ほとんどの irAE の重症度はグレード 1 又は 2 であった。注入に伴う反応を発現した被験者は 2 例（2.9%）であり、いずれもグレード 1 又は 2 であった。本薬の注入中断又は投与中止に至った irAE 及び注入に伴う反応はなかった。

日本人被験者（16 例）の安全性プロファイルは全集団と同様であった。また、日本人集団での各投与群の安全性プロファイルも概して同様であった。プラセボ＋化学療法群より本薬＋化学療法群で 30%超（3 例以上）発現割合が高かった TEAE は、副腎機能不全（50.0% vs 0.0%）、そう痒症（50% vs 0.0%）、頭痛（37.5% vs 0.0%）及びリパーゼ増加（37.5% vs 0.0%）であった。いずれの投与群でも死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より高かった（50.0% vs 37.5%）。2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。本薬の投与中止に至った TEAE は、本薬＋化学療法群の被験者 1 例（12.5%）で脳症が認められた。プラセボの投与中止に至った TEAE は認められなかった。irAE を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より 30%超（3 例以上）高かった。各 irAE の発現割合は、irAE（87.5% vs 50.0%）、重篤な irAE（37.5% vs 0.0%）、治験薬と関連のある irAE（50.0% vs 12.5%）、グレード 3 以上の irAE（37.5% vs 0.0%）及び治験薬の投与延期に至った irAE（25.0% vs 0.0%）であった。治験薬の注入中断に至った irAE、投与中止に至った irAE 又は死亡に至った irAE はなかった。本薬＋化学療法群で 2 例以上に発現したグループ化用語別の irAE は、「副腎機能不全」、「その他（神経系）」及び「皮膚反応」であった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群より発現割合が 5%超高かったグループ化用語別の irAE は、「副腎機能不全」（50.0% vs 0.0%）、「その他（神経系）」（50.0% vs 37.5%）、「皮膚反応」（25.0% vs 0.0%）、「腎炎」（12.5% vs 0.0%）、「大腸炎」（12.5% vs 0.0%）及び「甲状腺機能亢進症」（12.5% vs 0.0%）であった。注入に伴う反応はプラセボ＋化学療法群の被験者 1 例（12.5%）に発現し、カルボプラチンに関連した化学療法の注入中断に至った注入に伴う反応を発現した。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の経時的な変動には、投与群間で臨床的に意味のある差は概して認められなかった。両投与群の大部分の被験者では、ベースライン時及び全ての評価時点でバイタルサイン及び心電図値が正常であり、その変動は概して小さく一定ではなかった。

結論

カルボプラチン＋パクリタキセルに本薬を追加する治療法は、進行性 SCAC 患者の治療に臨床的ベネフィットをもたらした。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められ、重要な副次評価項目である OS 及びその他の副次評価項目でも改善が認められた。日本人集団でも全集団と同様に、本薬＋化学療法群での PFS 及び OS の延長がプラセボ＋化学療法群との比較で認められた。

本薬＋化学療法の忍容性は、全集団、事前に定義された全ての部分集団及び日本人集団で概して良好で、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性の結果は、クロスオーバー期での本薬単剤療法の安全性と同様に、PD-1/PD-L1 阻害薬で過去に報告されたデータと一致していた。

本薬と SOC を併用した場合のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本薬は切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

参考文献

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT, a multicenter open label randomised Phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5 fluorouracil (5FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease‐an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. Ann Oncol 2018;29:vii715-viii716 [abstrP669].

APPENDIX 1. 全ての TEAE（治験薬投与期、安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
Number (%) of participants with any TEAE	152 (100.0)	154 (100.0)	306 (100.0)
血液およびリンパ系障害	124 (81.6)	124 (80.5)	248 (81.0)
貧血	106 (69.7)	102 (66.2)	208 (68.0)
好中球減少症	67 (44.1)	73 (47.4)	140 (45.8)
血小板減少症	31 (20.4)	22 (14.3)	53 (17.3)
白血球減少症	17 (11.2)	20 (13.0)	37 (12.1)
リンパ球減少症	9 (5.9)	17 (11.0)	26 (8.5)
白血球増加症	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
発熱性好中球減少症	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
著明な白血球増多	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
リンパ節出血	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
単球減少症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
単球増加症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
大球性貧血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
凝血異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血液毒性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘモグロビン血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ節痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
温式自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	8 (5.3)	17 (11.0)	25 (8.2)
頻脈	2 (1.3)	9 (5.8)	11 (3.6)
心房細動	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
洞性頻脈	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
洞性徐脈	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心房粗動	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
動悸	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心室性不整脈	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
形成不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	8 (5.3)	12 (7.8)	20 (6.5)
回転性めまい	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
耳鳴	0 (0.0)	5 (3.2)	5 (1.6)
頭位性回転性めまい	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
聴力低下	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
片耳難聴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
聴覚過敏	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
乳突洞滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
内分泌障害	6 (3.9)	37 (24.0)	43 (14.1)
甲状腺機能低下症	5 (3.3)	22 (14.3)	27 (8.8)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	13 (8.4)	14 (4.6)
副腎機能不全	0 (0.0)	8 (5.2)	8 (2.6)
下垂体炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
続発性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼障害	12 (7.9)	13 (8.4)	25 (8.2)
霧視	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
ドライアイ	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
眼痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
光視症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
視力障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
眼精疲労	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
失明	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
複視	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼の障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
角膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼充血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
虚血性視神経症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼窩周囲浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜剥離	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	133 (87.5)	135 (87.7)	268 (87.6)
悪心	87 (57.2)	87 (56.5)	174 (56.9)
下痢	61 (40.1)	75 (48.7)	136 (44.4)
便秘	61 (40.1)	55 (35.7)	116 (37.9)
嘔吐	31 (20.4)	38 (24.7)	69 (22.5)
腹痛	19 (12.5)	18 (11.7)	37 (12.1)
肛門周囲痛	19 (12.5)	15 (9.7)	34 (11.1)
上腹部痛	17 (11.2)	14 (9.1)	31 (10.1)
直腸出血	11 (7.2)	19 (12.3)	30 (9.8)
胃食道逆流性疾患	6 (3.9)	9 (5.8)	15 (4.9)
消化不良	5 (3.3)	8 (5.2)	13 (4.2)
口内乾燥	7 (4.6)	4 (2.6)	11 (3.6)
口内炎	3 (2.0)	7 (4.5)	10 (3.3)
肛門出血	6 (3.9)	3 (1.9)	9 (2.9)
肛門失禁	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (2.9)
腹部膨満	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
直腸しぶり	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (2.0)
血便排泄	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (1.6)
直腸分泌物	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
痔瘻	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
口角口唇炎	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
アフタ性潰瘍	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
痔核	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
腸閉塞	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
嚥下痛	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
口腔内痛	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
下腹部痛	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
異常便	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
消化管運動障害	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
腹部不快感	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
肛門そう痒症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
肛門狭窄	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
大腸炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
排便回数増加	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
胃炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
消化器痛	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
免疫性腸炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
口腔内不快感	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
亜イレウス	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
腹部硬直	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
空気嚥下	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
裂肛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門感覚鈍麻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門の炎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門皮膚垂	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
出血性肛門潰瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肛門直腸障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腹水	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
口唇炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
齲歯	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸管皮膚瘻	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
鼓腸	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
痔出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
内臓ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
弛緩歯	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腰ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
メレナ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
粘膜脱症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球減少性大腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
非感染性歯肉炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
食道炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性膵炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
直腸穿孔	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
レッチング	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
小腸閉塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯の脱落	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	128 (84.2)	129 (83.8)	257 (84.0)
無力症	60 (39.5)	73 (47.4)	133 (43.5)
疲労	50 (32.9)	45 (29.2)	95 (31.0)
末梢性浮腫	28 (18.4)	21 (13.6)	49 (16.0)
発熱	20 (13.2)	23 (14.9)	43 (14.1)
粘膜の炎症	9 (5.9)	17 (11.0)	26 (8.5)
胸痛	3 (2.0)	7 (4.5)	10 (3.3)
倦怠感	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (2.9)
インフルエンザ様疾患	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)
疼痛	6 (3.9)	1 (0.6)	7 (2.3)
胸部不快感	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
非心臓性胸痛	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
悪寒	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
顔面浮腫	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
全身健康状態悪化	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
注入部位溢出	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
浮腫	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
末梢腫脹	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
分泌物分泌	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
乾燥症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
歩行障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
高体温症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
潰瘍	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
投与部位溢出	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
カテーテル留置部位溢出	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器関連合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器関連血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
早期満腹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
溢出	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
顔面痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
異常高熱	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
鎮痛効果不十分	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
炎症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
限局性浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
粘膜乾燥	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腫脹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	9 (5.9)	8 (5.2)	17 (5.6)
肝臓痛	5 (3.3)	1 (0.6)	6 (2.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
黄疸	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
免疫介在性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
免疫系障害	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.3)
薬物過敏症	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
過敏症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
アナフィラキシーショック	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	83 (54.6)	80 (51.9)	163 (53.3)
COVID–19	19 (12.5)	22 (14.3)	41 (13.4)
尿路感染	20 (13.2)	17 (11.0)	37 (12.1)
敗血症	6 (3.9)	5 (3.2)	11 (3.6)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
口腔カンジダ症	4 (2.6)	4 (2.6)	8 (2.6)
肺炎	5 (3.3)	3 (1.9)	8 (2.6)
上咽頭炎	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
鼻炎	1 (0.7)	5 (3.2)	6 (2.0)
上気道感染	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
結膜炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
膀胱炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
医療機器関連感染	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
インフルエンザ	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
下気道感染	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
口腔真菌感染	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
肛門膿瘍	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
菌血症	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
気管支炎	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
好中球減少性敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
気道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
創傷感染	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
カンジダ感染	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
コロナウイルス感染	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
胃腸炎	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
腎盂腎炎	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
皮膚感染	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
皮下組織膿瘍	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
歯感染	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
肛門感染	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
COVID–19 肺炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
耳感染	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
丹毒	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
歯肉炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
麦粒腫	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
感染	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
クレブシエラ感染	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
限局性感染	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
爪囲炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
扁桃炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
腹部感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肛門直腸感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
虫垂炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
非定型マイコバクテリア感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
カテーテル留置部位感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳・鼻・咽喉の感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌性腸炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
大腸菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
大腸菌性腟炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼瞼感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
熱性感染症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
せつ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
感染性瘻孔	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肺膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪真菌症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
精巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
中耳炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
会陰蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
咽頭炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘモフィルス性肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
シュードモナス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
化膿性分泌物	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
直腸膿瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌性尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腟感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	28 (18.4)	29 (18.8)	57 (18.6)
注入に伴う反応	8 (5.3)	5 (3.2)	13 (4.2)
転倒	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
挫傷	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
骨盤骨折	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
消化管ストーマ合併症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
処置による疼痛	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
ストーマ脱出	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
ストーマ部分泌	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
仙骨骨折	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
頭部損傷	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
ストレス骨折	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
食道熱傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
放射線性膀胱炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
上顆炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼挫傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
四肢損傷	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
会陰損傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
術後イレウス	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
放射線皮膚損傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
ストーマ合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ストーマ部出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
熱傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
脛骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
歯牙損傷	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
各種物質毒性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
創合併症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
創傷出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
臨床検査	75 (49.3)	84 (54.5)	159 (52.0)
好中球数減少	34 (22.4)	42 (27.3)	76 (24.8)
白血球数減少	20 (13.2)	24 (15.6)	44 (14.4)
血小板数減少	15 (9.9)	20 (13.0)	35 (11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.6)	16 (10.4)	23 (7.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.6)	13 (8.4)	23 (7.5)
体重減少	13 (8.6)	7 (4.5)	20 (6.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (3.9)	9 (5.8)	15 (4.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	9 (5.8)	12 (3.9)
リパーゼ増加	3 (2.0)	8 (5.2)	11 (3.6)
血中クレアチニン増加	2 (1.3)	8 (5.2)	10 (3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.3)
リンパ球数減少	5 (3.3)	5 (3.2)	10 (3.3)
血中マグネシウム減少	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
アミラーゼ増加	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (2.0)
好中球数増加	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (2.0)
血中カリウム減少	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
白血球数増加	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
血中リン減少	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
血中尿素増加	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
体重増加	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
血中クロール減少	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
血中葉酸減少	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
血中鉄減少	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
C－反応性蛋白	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血中カルシウム増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心雑音	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸菌検査陽性	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
打診異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
プロテイン C 増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腎機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血清フェリチン増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
遊離サイロキシン減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	72 (47.4)	73 (47.4)	145 (47.4)
食欲減退	39 (25.7)	37 (24.0)	76 (24.8)
低カリウム血症	12 (7.9)	19 (12.3)	31 (10.1)
低マグネシウム血症	16 (10.5)	13 (8.4)	29 (9.5)
低リン血症	8 (5.3)	12 (7.8)	20 (6.5)
低アルブミン血症	6 (3.9)	10 (6.5)	16 (5.2)
低ナトリウム血症	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
高血糖	1 (0.7)	6 (3.9)	7 (2.3)
高カルシウム血症	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
鉄欠乏	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
高カリウム血症	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
低カルシウム血症	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
脱水	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
栄養障害	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
高クレアチニン血症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
高リパーゼ血症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
葉酸欠乏	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
痛風	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
高脂血症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
高リン血症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
低血糖	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
低蛋白血症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
2 型糖尿病	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
ビタミン D 欠乏	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
細胞死	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
糖尿病	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
ビタミン欠乏症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	63 (41.4)	72 (46.8)	135 (44.1)
関節痛	21 (13.8)	25 (16.2)	46 (15.0)
背部痛	20 (13.2)	17 (11.0)	37 (12.1)
筋肉痛	15 (9.9)	12 (7.8)	27 (8.8)
筋痙縮	11 (7.2)	11 (7.1)	22 (7.2)
四肢痛	10 (6.6)	11 (7.1)	21 (6.9)
骨盤部痛	9 (5.9)	4 (2.6)	13 (4.2)
筋骨格系胸痛	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
頚部痛	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
関節炎	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
側腹部痛	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
四肢不快感	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
仙骨痛	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
骨痛	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
関節腫脹	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
筋力低下	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
変形性関節症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
脊椎痛	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
瘻孔	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
足変形	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
出血性関節症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋肉内血腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
中足骨痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋固縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋緊張	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
骨粗鬆症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
足底筋膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
滑膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
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）	13 (8.6)	9 (5.8)	22 (7.2)
腫瘍疼痛	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
腫瘍出血	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
癌疼痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
感染性新生物	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
アミロイドーマ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
真珠腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
浸潤性乳癌	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨転移	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
中枢神経系転移	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腹膜転移	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腫瘍熱	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	110 (72.4)	105 (68.2)	215 (70.3)
末梢性ニューロパチー	46 (30.3)	46 (29.9)	92 (30.1)
錯感覚	18 (11.8)	25 (16.2)	43 (14.1)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
頭痛	17 (11.2)	25 (16.2)	42 (13.7)
味覚不全	13 (8.6)	20 (13.0)	33 (10.8)
末梢性感覚ニューロパチー	15 (9.9)	17 (11.0)	32 (10.5)
浮動性めまい	10 (6.6)	12 (7.8)	22 (7.2)
神経毒性	13 (8.6)	9 (5.8)	22 (7.2)
坐骨神経痛	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (2.0)
味覚障害	5 (3.3)	0 (0.0)	5 (1.6)
感覚鈍麻	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
神経痛	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.3)
失神	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
失神寸前の状態	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
傾眠	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
平衡障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
知覚過敏	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
嗜眠	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
振戦	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
味覚消失	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
健忘	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
無嗅覚	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
運動失調	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
中枢神経系病変	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
認知障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
脳症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
顔面麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肝性脳症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋無力症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼性片頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
声帯麻痺	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
製品の問題	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
医療機器閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	22 (14.5)	26 (16.9)	48 (15.7)
不安	10 (6.6)	9 (5.8)	19 (6.2)
不眠症	10 (6.6)	8 (5.2)	18 (5.9)
うつ病	5 (3.3)	3 (1.9)	8 (2.6)
抑うつ気分	2 (1.3)	3 (1.9)	5 (1.6)
錯乱状態	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
睡眠障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
感情障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
激越	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
神経性過食症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
感情的苦悩	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	26 (17.1)	24 (15.6)	50 (16.3)
排尿困難	5 (3.3)	6 (3.9)	11 (3.6)
頻尿	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
血尿	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (1.6)
尿失禁	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
急性腎障害	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
尿閉	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
水腎症	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
着色尿	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
慢性腎臓病	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
尿意切迫	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
有痛性排尿困難	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
尿路障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
膀胱痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
膀胱痙縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
泌尿生殖器症状	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
白血球尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
多尿	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腎機能障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿道瘻	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
膀胱出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
尿路痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
尿臭異常	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	22 (14.5)	15 (9.7)	37 (12.1)
骨盤痛	6 (3.9)	5 (3.2)	11 (3.6)
腟分泌物	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
女性生殖器瘻	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
会陰痛	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.3)
月経中間期出血	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
外陰腟乾燥	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
外陰腟痛	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
無月経	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳房うっ滞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
乳房痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
勃起不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
性器出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
血精液症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
性器浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
会陰瘻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
陰嚢浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
陰嚢痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腟排気音	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腟出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腟狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
外陰腟の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (28.3)	65 (42.2)	108 (35.3)
呼吸困難	19 (12.5)	23 (14.9)	42 (13.7)
咳嗽	16 (10.5)	17 (11.0)	33 (10.8)
鼻出血	7 (4.6)	14 (9.1)	21 (6.9)
肺塞栓症	7 (4.6)	8 (5.2)	15 (4.9)
労作性呼吸困難	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
口腔咽頭痛	1 (0.7)	5 (3.2)	6 (2.0)
発声障害	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
しゃっくり	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
肺臓炎	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
鼻漏	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
喀血	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
鼻乾燥	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
胸水	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
湿性咳嗽	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
急性呼吸不全	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管支肺症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
下気道うっ血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肺障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
鼻痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
頻呼吸	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
扁桃紅斑	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	97 (63.8)	111 (72.1)	208 (68.0)
脱毛症	75 (49.3)	79 (51.3)	154 (50.3)
そう痒症	10 (6.6)	37 (24.0)	47 (15.4)
発疹	12 (7.9)	24 (15.6)	36 (11.8)
皮膚乾燥	6 (3.9)	10 (6.5)	16 (5.2)
斑状丘疹状皮疹	6 (3.9)	9 (5.8)	15 (4.9)
湿疹	3 (2.0)	8 (5.2)	11 (3.6)
紅斑	3 (2.0)	7 (4.5)	10 (3.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
多汗症	2 (1.3)	5 (3.2)	7 (2.3)
爪変色	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
爪毒性	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
そう痒性皮疹	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
皮膚潰瘍	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
褥瘡性潰瘍	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
爪の障害	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
爪甲剥離症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
爪破損	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
皮膚炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
過角化	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
爪ジストロフィー	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
皮膚疼痛	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
皮膚病変	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腫瘍自潰創	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
陥入爪	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
間擦疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
爪色素沈着	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪線状隆起	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
寝汗	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
爪甲脱落症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚色素減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
毛髪痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
社会環境	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
日常活動における個人の自立の喪失	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
外科および内科処置	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
収れん薬療法	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
血管障害	34 (22.4)	28 (18.2)	62 (20.3)
高血圧	11 (7.2)	11 (7.1)	22 (7.2)
深部静脈血栓症	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
ほてり	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
低血圧	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
塞栓症	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
リンパ浮腫	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
潮紅	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
静脈炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
表在性静脈血栓症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
動脈障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
リンパ嚢腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
虚血性壊死	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢血管塞栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
静脈穿刺不良	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
鎖骨下静脈狭窄	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within 90 days of the last administration of Retifanlimab/Placebo, or within 30 days of the last Chemotherapy.
AEs that occurred after new anticancer therapy (including crossover treatment) would be excluded.
Note: participants are counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.1.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.2.1.1

APPENDIX 2. 本薬又はプラセボと関連のある TEAE（治験薬投与期、安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
Number (%) of participants with any Retifanlimab/Placebo treatment-related TEAE	118 (77.6)	138 (89.6)	256 (83.7)
血液およびリンパ系障害	46 (30.3)	45 (29.2)	91 (29.7)
貧血	34 (22.4)	28 (18.2)	62 (20.3)
好中球減少症	26 (17.1)	15 (9.7)	41 (13.4)
リンパ球減少症	3 (2.0)	12 (7.8)	15 (4.9)
白血球減少症	5 (3.3)	6 (3.9)	11 (3.6)
血小板減少症	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
単球減少症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘモグロビン血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
単球増加症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
温式自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
内分泌障害	5 (3.3)	33 (21.4)	38 (12.4)
甲状腺機能低下症	4 (2.6)	20 (13.0)	24 (7.8)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	12 (7.8)	13 (4.2)
副腎機能不全	0 (0.0)	6 (3.9)	6 (2.0)
下垂体炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
続発性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
ドライアイ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
霧視	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
胃腸障害	60 (39.5)	68 (44.2)	128 (41.8)
悪心	38 (25.0)	26 (16.9)	64 (20.9)
下痢	19 (12.5)	39 (25.3)	58 (19.0)
便秘	14 (9.2)	12 (7.8)	26 (8.5)
嘔吐	15 (9.9)	10 (6.5)	25 (8.2)
上腹部痛	5 (3.3)	4 (2.6)	9 (2.9)
腹痛	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
口内乾燥	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
口角口唇炎	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
口内炎	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
免疫性腸炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肛門そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化不良	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔内不快感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
レッチング	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (43.4)	84 (54.5)	150 (49.0)
無力症	37 (24.3)	51 (33.1)	88 (28.8)
疲労	25 (16.4)	27 (17.5)	52 (17.0)
粘膜の炎症	5 (3.3)	6 (3.9)	11 (3.6)
末梢性浮腫	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
発熱	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
乾燥症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
歩行障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
全身性浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢腫脹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
分泌物分泌	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.7)	6 (3.9)	7 (2.3)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
免疫介在性胆管炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	7 (4.6)	10 (6.5)	17 (5.6)
結膜炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
尿路感染	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
肛門直腸感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
細菌感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
大腸感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
咽頭炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
注入に伴う反応	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
消化管ストーマ合併症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
各種物質毒性	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
臨床検査	27 (17.8)	42 (27.3)	69 (22.5)
好中球数減少	12 (7.9)	12 (7.8)	24 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.3)	10 (6.5)	15 (4.9)
血小板数減少	5 (3.3)	9 (5.8)	14 (4.6)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.3)	8 (5.2)	13 (4.2)
白血球数減少	6 (3.9)	7 (4.5)	13 (4.2)
リパーゼ増加	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	6 (3.9)	7 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	6 (3.9)	6 (2.0)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
リンパ球数減少	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
血中マグネシウム減少	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
遊離サイロキシン減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重減少	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	22 (14.5)	26 (16.9)	48 (15.7)
食欲減退	13 (8.6)	11 (7.1)	24 (7.8)
低カリウム血症	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
低マグネシウム血症	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
低リン血症	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (2.0)
低ナトリウム血症	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (1.6)
高血糖	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
高リパーゼ血症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
低アルブミン血症	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
細胞死	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
葉酸欠乏	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
痛風	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
高リン血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
鉄欠乏	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
栄養障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	15 (9.9)	23 (14.9)	38 (12.4)
関節痛	10 (6.6)	12 (7.8)	22 (7.2)
筋肉痛	10 (6.6)	7 (4.5)	17 (5.6)
筋痙縮	0 (0.0)	5 (3.2)	5 (1.6)
四肢痛	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
関節炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
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 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
アミロイドーマ	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	24 (15.8)	26 (16.9)	50 (16.3)
末梢性ニューロパチー	8 (5.3)	6 (3.9)	14 (4.6)
錯感覚	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.3)
頭痛	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
味覚不全	3 (2.0)	4 (2.6)	7 (2.3)
神経毒性	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.0)
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
味覚障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
健忘	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
運動失調	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
脳症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
過眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋無力症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
失神	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
錯乱状態	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
頻尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
女性生殖器瘻	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.6)	15 (9.7)	22 (7.2)
呼吸困難	0 (0.0)	5 (3.2)	5 (1.6)
鼻出血	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
肺塞栓症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
咳嗽	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
発声障害	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
労作性呼吸困難	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)
肺臓炎	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
鼻乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胸水	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	30 (19.7)	63 (40.9)	93 (30.4)
そう痒症	5 (3.3)	24 (15.6)	29 (9.5)
脱毛症	14 (9.2)	11 (7.1)	25 (8.2)
発疹	8 (5.3)	17 (11.0)	25 (8.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.0)	7 (4.5)	10 (3.3)
皮膚乾燥	1 (0.7)	6 (3.9)	7 (2.3)
紅斑	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.0)
湿疹	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
過角化	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**プラセボ＋化学療法群 (N = 152)**	**本薬＋化学療法群 (N = 154)**	**合計 (N = 306)**
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚色素減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
血管障害	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
高血圧	4 (2.6)	0 (0.0)	4 (1.3)
塞栓症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
潮紅	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
低血圧	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢血管塞栓症	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within 90 days of the last administration of Retifanlimab/Placebo, or within 30 days of the last Chemotherapy.
AEs that occurred after new anticancer therapy (including crossover treatment) would be excluded.
Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related to Retifanlimab/Placebo by the investigator or with a missing causality.
Note: participants are counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 26.1.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.10.1

2. INCMGA 0012-101 試験（評価資料、モジュール 5.3.3.2）

試験の標題：INCMGA00012（旧 MGA012）の進行性固形癌患者を対象とした安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 1 相試験（POD1UM-101）

本 2.7.6 は 20■年 ■月 ■日付（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）の治験総括報告書（CSR）を基に記載する。PK の結果に関しては、CSR からデータが更新されたため、更新データ（データ固定日：20■年 ■月 ■日）に基づいた資料である DMB-20.43.2 を基に記載する。

治験実施施設及び地域：

データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点：41 施設（米国、ポーランド、フランス、ウクライナ、スペイン、ドイツ、オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、英国、ニュージーランド、イタリア及びフィンランド）

試験期間：2016 年 11 月 ■日～実施中（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 再発又は難治性、切除不能な局所進行性又は転移性の固形癌を有する患者を対象として、レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）又は最大投与量（MTD が決定されない場合）を明らかにする。

副次目的

- 複数の投与スケジュールで本薬を投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を明らかにする。
- 奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）により、本薬の予備的抗腫瘍活性を確認する。

探索的目的（中国の被験者を対象としたコホート I を除く）

- 本薬の PK、薬力学、安全性及び抗腫瘍活性の間の関連性を探索する。
- In vivo での本薬の免疫制御活性（末梢血及び／又は腫瘍生検検体での T 細胞活性化の種々の測定を含む）を検討する。
- ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍検体を用いた免疫組織化学染色（IHC）法によりプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）発現を確認する。
- 腫瘍細胞膜上の PD-L1 発現、生検検体内の免疫細胞浸潤［表面抗原分類（CD）4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞を含むがこれに限定されるものではない］、免疫細胞浸潤での PD-L1 発現及び臨床効果の間の関連性を確認する。

試験デザイン

本試験は、進行性固形癌患者を対象とした本薬の非盲検、用量漸増及びコホート拡大試験（実施中）である。

用量漸増期では、標準的な 3 + 3 デザインを用いて、本薬 1 mg/kg 2 週間に 1 回（Q2W）、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg 4 週間に 1 回（Q4W）、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q4W の安全性及び忍容性を明らかにした。データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で用量漸増期は完了していた。

コホート拡大期では、前治療の実施中又は実施後に進行した、バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、子宮頸癌、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌（NSCLC）又は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）／ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の子宮内膜癌を有する患者を対象に、本薬を体重換算用量（3 mg/kg Q2W）及び固定用量［500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg 3 週間に 1 回（Q3W）］で投与したときの安全性、PK、薬力学及び免疫原性を明らかにし、抗腫瘍活性を評価した。データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で、コホート A～G の登録は完了、コホート H の登録は継続中、コホート I の登録は開始前であった。

- コホート A：バイオマーカー非選択の子宮内膜癌、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート B：子宮頸癌、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート C：軟部組織肉腫、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート D：NSCLC、本薬 3 mg/kg Q2W
- コホート E：臓器横断的、本薬 500 mg Q4W
- コホート F：臓器横断的、本薬 750 mg Q4W
- コホート G：臓器横断的、本薬 375 mg Q3W
- コホート H：MSI-H/dMMR の子宮内膜癌、本薬 500 mg Q4W
- コホート I：MSI H/dMMR の子宮内膜癌、本薬 500 mg Q4W（中国の被験者）

いずれの期でも、臨床的に安定しており、投与又は試験の中止基準に抵触しない限り、投与を最長 2 年間継続できることとした。安全性は、有害事象（AE）の評価に基づき継続的に評価した。有効性は、スクリーニング時、最初の 24 週間は 8 週間ごと（Q2W 又は Q4W 投与の場合）又は最初の 27 週間は 9 週間ごと（Q3W 投与の場合）、それ以降は 12 週間ごとに実施した腫瘍評価の結果に基づき評価した。全被験者に対して治験薬の最終投与から 30 日後まで安全性評価を行い、最終投与から 90 日後まで AE を収集し、最終投与から最長 2 年まで生存評価を行った。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：322 例（用量漸増期：37 例、コホート拡大期：最大 285 例）

データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点での解析対象は、安全性及び有効性が各 260 例、免疫原性が 247 例であった。PK は DMB-20.43.2 に基づく 311 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

全般：

1. 本試験に関連する検査及び手順（疾患に対する標準治療を除く）の開始前に同意説明文書を理解し、署名できる患者。患者は、試験手順（特定の研究用検体の収集を含む）を遵守する意思及び能力を有しなければならない。
2. 18 歳以上の患者。
3. 用量漸増期：組織学的に確認された、切除不能の局所進行性若しくは転移性の固形癌を有する患者のうち、臨床的ベネフィットが示された既承認治療がない患者又は標準治療に不耐若しくは標準治療を拒否した患者。加えて、NSCLC 患者は選択基準 4 の d の基準も満たさなければならない。
4. コホート拡大期：組織学的に確認された、切除不能の局所進行性若しくは転移性の固形癌を有する患者のうち、臨床的ベネフィットが示された既承認治療がない患者又は標準

治療に不耐若しくは標準治療を拒否した患者（注：フランスでは標準治療を拒否した患者は不可）。本コホートの対象は以下のとおりである。

a. 子宮内膜癌：前治療のレジメン数が 1～5 であり、その治療中又は治療後に進行した患者。

- コホート H 及び I は、実施医療機関で IHC 法又は PCR 法を用いて判断された MSI-H/dMMR の子宮内膜癌を有し、中央検査機関での確定診断に利用可能な組織（新鮮又は保存）を有する患者を登録する。

注：可能であれば、実施医療機関でのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法は IHC 法よりも好ましい。子宮内膜肉腫を有する患者は不可とする。

b. 子宮頸癌：前治療のレジメン数が 1～5 であり、その治療中又は治療後に進行した患者。

c. 軟部組織肉腫：前治療のレジメン数が 1～5 であり、その治療中又は治療後に進行した患者。

- 本コホートは次の組織型を有する被験者に限定する：未分化多形肉腫（悪性線維性組織球腫を含む）、脱分化型若しくは低分化型の脂肪肉腫、滑膜肉腫又は横紋筋肉腫。

d. NSCLC：切除不能な局所進行性又は転移性疾患に対する前治療（全身治療）のレジメン数が 1～5 であり、その治療中又は治療後に進行した患者。標準治療に不耐又は標準治療を拒否した患者の登録は可とする。切除不能な局所進行性又は転移性疾患に対する前治療（全身治療）のレジメン数が 6 以上の患者は不可とする。

- 既知の活性化変異を有する扁平上皮癌又は腺癌の患者：前治療（全身治療）のうち少なくとも 1 レジメンはプラチナ製剤を用いた治療とし、ドセタキセル又はペメトレキセドを含むレジメンの有無は問わない。

- NSCLC で、既知の標的遺伝子変異［上皮成長因子受容体（EGFR）変異、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合、ROS1 再構成など］を有する患者：臨床的ベネフィットが示された全ての既承認治療を登録前に受けている必要がある。

- NSCLC に対して、既承認のプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）／PD-L1 阻害剤の投与が可能な患者は、本コホートへの登録が不可である。

e. 固定用量で投与される患者：組織型を問わない固形癌（臓器横断的）を有し、前治療（全身治療で、各腫瘍型に対する標準治療）のレジメン数が 1～5 であり、その治療中又は治療後に進行した患者。

• 注（コホート拡大期の全コホート）：

- 一次治療後の維持療法は 1 レジメンとはみなさない。

- 手術可能な疾患に対するネオアジュバント化学療法、完全に切除された疾患に対するアジュバント化学療法又は局所進行性疾患に対する根治的化学放射線療法は、1 レジメンとみなさない。ただし、疾患の再発までの期間がネオアジュバント、アジュバント又は根治的化学放射線療法の開始から 12 ヵ月未満の場合を除く。

- コホート H 及び I では、前治療のホルモン療法は 1 レジメンとみなす。

5. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。

6. 予測される余命が 12 週以上の患者。

7. 固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1 に基づく測定可能病変を有し、CT 及び／又は MRI で確認された患者。本試験に登録する患者は測定可能病変を有していなければならない。

   注：効果判定に用いる測定可能病変は、a) 前治療の放射線療法を受けた領域に存在しない、又は b) 前治療の放射線療法の完了後から本試験の登録までに明らかな放射線学的進行が認められている必要がある。

8. 本試験に登録する患者は、ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍検体を用いた IHC 法により、腫瘍検体内に PD-L1 発現が確認されなければならない。PD-L1 発現は、レトロスペクティブに分析することとし、治験実施計画書の適格性確認のためにあらかじめ確認する必要はない。本基準はコホート I には適用されない。

臨床検査：

9. 以下のとおり許容できる臨床検査値を有している患者。
   a. 血小板数が $100 \times 10^3/\mu L$ 以上で、治験薬投与開始前 28 日以内に輸血されていない。
   b. 好中球絶対数が $1.5 \times 10^3/\mu L$ 以上で、治験薬投与開始前 28 日以内に増殖因子が投与されていない。
   c. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3.0 倍以内、肝転移を有する患者では ALT 及び AST が ULN の 5 倍以内。
   d. 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以内。ただし、ジルベール症候群を有する患者を除く。ジルベール症候群を有する患者は、抱合型ビリルビンが基準範囲内であれば登録可とする。
   e. クレアチニンが 2 mg/dL 未満、又はクレアチニンクリアランスの算出値若しくは実測値が 50 mL/分超。

生殖関連：

10. 妊娠可能な女性患者（外科的に不妊状態ではない及び初経から閉経 1 年後までの間にある）は、治験薬投与開始前 72 時間以内に実施された妊娠検査（尿又は血清）の結果が陰性でなければならない。また、妊娠可能な女性患者は、同意取得時から治験薬投与中止 120 日後まで効果の高い避妊法を用いることに同意しなければならない。
11. 妊娠可能なパートナーのいる男性患者は、バリア法（すなわちコンドーム）を使用しなければならない。また、男性患者はパートナーにも同意取得時から治験薬投与中止 120 日後までその他の避妊法を用いてもらう必要がある。
12. 妊娠中若しくは授乳中ではない、又は試験期間中（プレスクリーニング又はスクリーニングの来院時から治験薬最終投与 120 日後まで）に妊娠すること若しくは子供をもうけることを希望していない患者。

<u>主な除外基準</u>

1. 症候性の中枢神経系（CNS）転移を有する患者。
2. 用量漸増期：免疫チェックポイント阻害剤［例：抗 PD-L1、抗 PD-1、抗細胞傷害性 T 細胞抗原 4（CTLA-4）］を過去に投与され、以下の免疫チェックポイント阻害剤に関連する AE が持続している患者は不適格であり、用量漸増期には登録できない。
3. 拡大コホート期：免疫チェックポイント阻害剤（例：抗 PD-L1、抗 PD-1、抗 CTLA-4）を過去に投与された患者は不適格とする。

4. 既知の自己免疫疾患又はその疑いの既往歴を有する患者［ただし、尋常性白斑、回復した小児アトピー性皮膚炎、全身治療を必要としない乾癬（過去 2 年以内）及び現在は甲状腺機能が正常（臨床的及び臨床検査値に基づく）であるグレーブス病の既往歴を有する患者を除く］。
5. 同種骨髄、幹細胞又は固形臓器の移植歴がある患者。
6. 治験薬投与開始前 4 週間以内に全身抗腫瘍療法又は治験治療を受けた患者。
7. 治験薬投与開始前 2 週間以内に放射線療法を受けた患者。
8. 治験薬投与開始前 14 日以内にコルチコステロイド（prednisone 10 mg/日以上又は prednisone 換算で 10 mg/日以上相当量）又は他の免疫抑制剤を投与された患者。ステロイドを局所、点眼、吸入又は点鼻で投与された患者は許容される。
9. 臨床的に意義がある心血管疾患を有する患者。以下を含むがこれらに限定されるものではない。
    a. 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症
    b. 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内の脳卒中又は一過性脳虚血発作
    c. 臨床的に意義がある不整脈
    d. コントロール不良の高血圧：収縮期血圧が 180 mgHg 超、拡張期血圧が 100 mgHg 超
    e. うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 又は IV］
    f. 心膜炎又は臨床的に意義がある心嚢液貯留
    g. 心筋炎
10. 臨床的に意義がある肺機能低下。十分な酸素化を維持するために酸素補給を要する場合を含むがこれに限定されるものではない。
11. 活動性肺臓炎がある患者又は非感染性肺臓炎の既往歴を有する患者。
12. 臨床的に意義がある胃腸障害を有する患者。
13. 治験薬投与開始前 7 日以内に、非経口治療を必要とする活動性のウイルス感染、細菌感染又は全身性真菌感染の兆候が認められる患者。活動性感染に対して抗ウイルス薬、抗真菌薬又は抗菌薬による全身治療を必要とした患者は、治験薬投与開始の 1 週間以上前に治療を完了していなければならない。
14. ヒト免疫不全ウイルス検査の結果が陽性又は後天性免疫不全症候群の既往歴を有する患者。
15. 活動性の B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染を有する患者。
16. 治験薬投与開始前 4 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者。年 1 回の不活化インフルエンザワクチンは許容される。
17. 同意説明文書を理解及び解釈することを妨げる認知症又は精神状態変化を有する患者。
18. 治験責任（分担）医師の判断で、本試験への参加が禁忌となる問題又は本試験の結果に影響を及ぼす問題を有する患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 又は 375 mg Q3W を 60 分（± 15 分）かけて静脈内（IV）投与した。投与期間は最長 2 年とした。ロット番号は請求に応じて提供可能である。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

薬物動態

複数の投与スケジュールで本薬を投与したときの PK パラメータ及び免疫原性

有効性

- ORR：RECIST v1.1 に基づき治験責任（分担）医師及び独立判定委員会（IRC）（適用できる場合）によって完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義
- DOR：RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定及び IRC 判定（適用できる場合）で初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて進行（PD）と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義
- PFS：治験薬初回投与日から、RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定及び IRC 判定（適用できる場合）で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義
- OS：治験薬初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間と定義

安全性

AE の発現割合及び重症度、臨床検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）の変化により評価した。

統計手法

被験者数の設定

本試験では、最大で約 322 例（用量漸増期：37 例、コホート拡大期：最大 285 例）を登録する計画であった。

用量漸増期：3 + 3 デザインのアルゴリズムに従い、各コホートに 3～6 例を登録することとした。総被験者数は、DLT の発現割合及び MTD 到達までに検討した用量レベル数により決まる。本試験では、3 用量レベル（1、3 及び 10 mg/kg）及び 5 コホート（1 mg/kg：Q2W、3 mg/kg：Q2W 及び Q4W、10 mg/kg：Q2W 及び Q4W）を検討した。評価のできない被験者がいた場合、代わりの被験者を組入れ可能とした。

コホート拡大期：個別の腫瘍コホートであり、子宮内膜癌［バイオマーカー非選択（最大 35 例）、MSI-H/dMMR（100 例、うち約 70 例がコホート H の MSI-H/dMMR の被験者、30 例がコホート I の中国の被験者）］、子宮頸癌（最大 35 例）、軟部組織肉腫（最大 35 例）及び NSCLC（最大 35 例）並びに 3 つの臓器横断的コホート（各コホート最大 15 例）で構成された。コホート H の被験者数を多くすることで、今後の開発で用いることになった 500 mg Q4W（固定用量）での免疫関連毒性をより確実に評価することが可能である。コホート H の MSI-H/dMMR の被験者を約 70 例とした場合、注目すべき AE である免疫関連有害事象（irAE）が 1 件以上認められる確率は 95%を超える（irAE の標準的な発現割合を 5%と仮定）。これらの

被験者数で、効果の予備的な推定も行う。また、コホートIの30例で、中国の被験者の安全性、PK及び抗腫瘍活性の予備的な評価が可能である。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団は、本試験に組み入れられた全ての被験者のうち、治験薬の投与を1回以上受けた被験者とした。本試験では、FASと安全性解析対象集団は同一である。

PK解析対象集団は、本薬の投与を1回以上受け、かつベースラインPK検体及び1つ以上の投与後PK検体が採取された被験者とした。

解析方法

薬物動態

PKデータは、標準的なソフトウェアによりノンコンパートメント解析法を用いて解析した。免疫原性［抗薬物抗体（ADA）の発現状況］は記述統計量を用いて要約した。

有効性

評価項目は、RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定のORR、DOR及びPFS並びにOSであった。ORRは95%信頼区間（CI）と共に推定した。DOR、PFS及びOSはカプランマイヤー法を用いて推定した。腫瘍効果に関する評価項目は、確定された腫瘍判定に基づいた。

安全性

本試験の主要目的は安全性及び忍容性の評価であった。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、注目すべきAE［治験責任（分担）医師により報告された事象及びプログラムで特定された事象］、DLT、臨床検査値、バイタルサイン及びECGは、記述統計量を用いて要約した。AE及び臨床検査値の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03を用いてグレード1～5で評価した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

用量漸増期（データカットオフ日：2020年4月7日）：

用量漸増期では計37例が本薬1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W又は10 mg/kg Q4Wの投与を受けた。このうち2例（5.4%）が治験実施計画書で規定した2年の投与期間を完了し、残りの35例（94.6%）は進行により投与を中止した。2例（5.4%）が生存に関する追跡を継続中であった。最も多かった試験の中止理由は死亡［28例（75.7%）］であった。

年齢の中央値は63.0歳（範囲：32～85歳）であった。被験者の多くは、女性（64.9%）、白人／コーカサス人（78.4%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（89.2%）であった。

用量漸増期では、複数の腫瘍型が含まれた。ほぼ全ての被験者（97.3%）が転移性癌を有しており、ほとんどの被験者（86.5%）で病変が2箇所以上の臓器／組織に認められた。被験者は複数の前治療歴を有しており、全ての被験者で全身抗癌療法歴及び手術歴があり、多くの被験者で放射線療法歴があった。

コホート拡大期（データカットオフ日：2020年4月7日）：

データカットオフ日時点で、コホート拡大期では計223例が本薬3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W又は375 mg Q3Wの投与を受けた。このうち9例（4.0%）が治験実施計画書で規定した2年の投与期間を完了し、35例（15.7%）が本薬の投与を継続していた。最も多かった投与の中止理由は放射線画像診断での進行［108例（48.4%）］であった。73例（32.7%）は試験を継続中であった。最も多かった試験の中止理由は死亡［116例（52.0%）］であった。

年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：18～86 歳）であった。被験者の多くは、女性（73.1%）、白人／コーカサス人（83.0%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（84.3%）であった。

個別の腫瘍コホート及び臓器横断的コホートのいずれでも、ほとんど全ての被験者が転移性癌を有しており、ほとんどの被験者で病変が 2 箇所以上の臓器／組織に認められた。被験者は複数の前治療歴を有しており、大部分の被験者で全身抗癌療法歴、放射線療法歴及び／又は手術歴があった。

曝露状況

用量漸増期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

本薬の投与期間の中央値は 1.38 ヵ月［範囲：1～696 日（22.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 6 例（16.2%）、12 ヵ月超が 3 例（8.1%）、18 ヵ月超が 2 例（5.4%）であった。

コホート拡大期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

本薬の投与期間の中央値は 2.33 ヵ月［範囲：1～757 日（24.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 52 例（23.3%）、12 ヵ月超が 24 例（10.8%）、18 ヵ月超が 18 例（8.1%）であった。

薬物動態

DMB-20.43.2 に基づく計 311 例が本薬の投与を 1 回以上受け、かつベースライン PK 検体及び 1 つ以上の投与後 PK 検体を採取された。初回投与時の PK パラメータは、体重換算用量を投与された 155 例及び固定用量を投与された 125 例で算出可能であった。1 サイクルは、Q2W 及び Q4W では 28 日（4 週間）、Q3W では 21 日（3 週間）と定義した。

- 初回投与時の本薬の最高血中濃度到達時間の中央値は約 1.2 時間であった。
- 初回投与時の本薬のクリアランスの平均値はいずれのコホートでも同様であり、用量漸増期で 0.427 ± 0.124 L/日、コホート拡大期で 0.371 ± 0.156 L/日であった。初回投与時の本薬の分布容積の平均値は、用量漸増期で 6.30 ± 2.35 L、コホート拡大期で 5.41 ± 1.85 L であった。
- 初回投与時の本薬の PK は、検討した全ての用量レジメンでおおむね線形であった。初回投与時の消失半減期の平均値は約 7.6～17.6 日の範囲であった。
- 反復投与後の定常状態には、全ての用量レジメンでサイクル 6 以内に到達した。
  3 mg/kg Q2W 及び 375 mg Q3W 投与での累積係数はそれぞれ約 1.7 及び 1.6 であり、500 mg Q4W 及び 750 mg Q4W 投与での累積係数はいずれも 1.3 であった。
  3 mg/kg Q2W、375 mg Q3W 及び 500 mg Q4W 投与での定常状態時のトラフ濃度は同様であり、それぞれ 44.0 ± 18.8 mg/L、43.0 ± 15.0 mg/L 及び 55.4 ± 27.3 mg/L であった。
- 多くの血清中タンパク質及び代謝物（サイトカイン、ケモカイン及びトリプトファン代謝物キヌレニンを含む）は急速に増加した。最も増加した血清中タンパク質は、インターフェロンγ誘導性ケモカインである CXCL9 および CXCL10 であった。
- 増殖性 T 細胞及び活性化 T 細胞の頻度に一過性の増加が認められ、本薬初回投与 8 日後が最大であった。
- ベースラインの腫瘍検体の解析により、本薬の臨床効果は腫瘍内の T 細胞浸潤及び炎症シグネチャーと関連があることが示された。
- 本薬投与後に ADA が認められた被験者の割合は低かった（評価可能被験者数 247 例中 2 例）。

有効性

用量漸増期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

用量漸増期では、治験責任（分担）医師判定による奏効が複数の前治療歴を有する被験者で認められた：本薬 3 mg/kg Q2W を投与されたマイクロサテライト安定性（MSS）の子宮内膜癌の 1 例、本薬 3 mg/kg Q4W を投与された NSCLC の 1 例、本薬 10 mg/kg Q4W を投与された MSI-H の結腸直腸癌の 1 例。データカットオフ日時点で、これら 3 例の DOR はそれぞれ 7.7 ヵ月、3.7 ヵ月及び 20.3 ヵ月（持続中）であった。

コホート拡大期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

本薬 3 mg/kg Q2W を投与された全ての腫瘍コホートで、治験責任（分担）医師判定による奏効が複数の前治療歴を有する被験者で認められた。

- バイオマーカー非選択の進行性子宮内膜癌の 29 例［前治療を実施中又は実施後に進行（主にプラチナ製剤を用いた治療後に進行）］：ORR は 13.8%（95% CI：3.9%～31.7%）であった。DOR の中央値は未達［95% CI：9.8 ヵ月～推定不能（NE）］であり、追跡期間の中央値は 10.7 ヵ月（範囲：6.5～21.5 ヵ月）であった。
- 進行性子宮頸癌の 35 例（前治療のプラチナ製剤を用いた治療中又は治療後に進行）：ORR は 20.0%（95% CI：8.4%～36.9%）であった。DOR の中央値は未達（95% CI：9.0 ヵ月～NE）であり、追跡期間の中央値は 17.6 ヵ月（範囲：2.1～25.5 ヵ月）であった。
- 進行性軟部組織肉腫の 35 例（前治療を実施中又は実施後に進行）：ORR は 2.9%（95% CI：0.1%～14.9%）であった。奏効が認められた 1 例の DOR は 18.4 ヵ月であった（持続中であり、データカットオフ日時点で打ち切り）。
- 進行性 NSCLC の 35 例（切除不能な局所進行性又は転移性疾患に対する前治療を実施中又は実施後に進行）：ORR は 14.3%（95% CI：4.8%～30.3%）であった。DOR の中央値は未達（95% CI：2.3 ヵ月～NE）であり、追跡期間の中央値は 14.2 ヵ月（範囲：2.3～22.4 ヵ月）であった。

また、固定用量を投与された臓器横断的コホートでも奏効が認められた：本薬 500 mg Q4W を投与されたトリプルネガティブ乳癌の 1 例、本薬 750 mg Q4W を投与された上咽頭扁平上皮癌の 1 例、本薬 750 mg Q4W を投与された MSS の子宮内膜癌の 1 例。

安全性

用量漸増期及びコホート拡大期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

本薬 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q4W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg Q3W の安全性プロファイルは許容できるものであった。

用量漸増期で本薬 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W 又は 10 mg/kg Q4W の投与を受けた被験者 37 例での結果を以下に示す。

- DLT は認められず、また MTD には達しなかった。
- TEAE は全被験者で認められた。最も発現割合が高かった TEAE は疲労［16 例（43.2%）］であった。
- グレード 3 以上の TEAE は 27 例（73.0%）に認められた。最も発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は貧血［6 例（16.2%）］であった。
- 重篤な TEAE は 13 例（35.1%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な TEAE は肺炎［2 例（5.4%）］のみであった。
- 死亡に至った TEAE 及び本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

- TEAE の発現割合及び重症度に、臨床的に意義がある用量依存的な傾向は認められなかった。

コホート拡大期で本薬 3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 又は 375 mg Q3W の投与を受けた被験者 223 例でのデータカットオフ日時点の結果を以下に示す。

- ほぼ全ての被験者［201 例（90.1%）］に TEAE が認められた。最も発現割合が高かった TEAE は疲労［38 例（17.0%）］であった。その他、発現割合が 10%を超えた TEAE は、貧血［33 例（14.8%）］、下痢［30 例（13.5%）］及び悪心［25 例（11.2%）］であり、この結果は複数の前治療歴を有する進行性癌の集団及び／又は他の PD-1/PD-L1 阻害剤と同様であった。
- 重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）は 62 例（27.8%）に認められた。最も発現割合が高かった重篤な TEAE は急性腎障害［5 例（2.2%）］であった。急性腎障害はいずれも治験責任（分担）医師により本薬との関連ありとは判断されなかった。死亡に至った TEAE は 5 例（2.2%）に認められ、その内訳は心不全及び肺塞栓症が同一の 1 例、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例であった。いずれの事象も、治験責任（分担）医師により本薬との関連ありとは判断されなかった。
- 本薬の投与延期に至った TEAE は 47 例（21.1%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 25 例（11.2%）に認められた。本薬の投与延期に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE で、5 例以上に認められた事象はなかった。

本薬を 1 回以上投与された被験者 260 例（用量漸増期：37 例、コホート拡大期：223 例）での結果を以下に示す。

- プログラムで特定された irAE は 64 例に認められた。その内訳は用量漸増期で 7 例（18.9%）、コホート拡大期で 57 例（25.6%）であり、最も発現割合が高かった irAE は、甲状腺機能低下症［それぞれ 4 例（10.8%）及び 20 例（9.0%）］であった。最も発現割合が高かったグレード 3 以上の irAE は、大腸炎［用量漸増期：0 例、コホート拡大期：4 例（1.8%）］であった。死亡に至った irAE（基本語に基づきプログラムで特定）は 1 例（0.4%）に 1 件（腎炎）認められた。本事象は、治験責任（分担）医師及び治験依頼者により本薬との関連ありとは判断されず、剖検でも結論には至らず、治験責任（分担）医師は死因不明と報告した。
- データカットオフ日時点で、本薬は 260 例に計 2358 回 IV 投与され、このうち 20 回の IV 投与で注入に伴う反応が認められた。注入に伴う反応は、1 件を除き全てグレード 1 又は 2 であった。残りの 1 件はグレード 3 の非重篤な事象で、コホート拡大期の 1 例（0.4%）に認められた。次の IV 投与が困難となるような注入に伴う反応は認められなかった。
- 臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG で臨床的に意味のある変化は AE として報告された。それ以外に、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG で臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。臨床検査パラメータのうち、本薬投与後にグレードが悪化した被験者の割合が最も高かったのはヘモグロビン減少［用量漸増期：20 例（54.1%）、コホート拡大期：104 例（46.6%）］であり、これは複数の前治療歴を有する進行性癌の集団で同様に認められるものである。本薬投与後にグレードが悪化した臨床検査値のほとんどは、グレード 1 又は 2 への悪化であった。

結論

用量漸増期及びコホート拡大期（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）：

本試験の結果は、今後の本薬の臨床開発を支持するものであった。

臨床での探索的な検討の結果、本薬は検討した全ての用量レジメンで生物学的活性が認められた。

本薬の安全性プロファイルは許容可能であり、他の PD-1/PD-L1 阻害剤と同様であった。注入に伴う反応及び本薬投与後の ADA の発現割合はいずれも低かった。irAE の発現割合及び重症度は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤の臨床での使用経験と同様であった。

本薬は多種の固形癌で臨床活性を示した。

本薬 500 mg Q4W 及び 375 mg Q3W 投与時の PK は、3 mg/kg Q2W 投与時と類似していた。また、いずれの用量にも DLT は発現せず、安全性の結果から、本薬 500 mg Q4W 及び 375 mg Q3W の安全性プロファイルは 3 mg/kg Q2W の安全性プロファイルと同様であることが示された。これらを基に今後の開発には本薬 500 mg Q4W 及び 375 mg Q3W の固定用量が選択された。

APPENDIX 1. 全ての TEAE：用量漸増期（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
Number (%) of participants with any TEAE	3 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	10 (100.0)	6 (100.0)	37 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	3 (30.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	9 (24.3)
貧血	2 (66.7)	2 (20.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	7 (18.9)
白血球増加症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
リンパ球減少症	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (10.8)
うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (8.1)
内分泌障害	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (16.2)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (5.4)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
胃腸障害	3 (100.0)	7 (70.0)	3 (37.5)	4 (40.0)	4 (66.7)	21 (56.8)
腹部膨満	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
腹水	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
便秘	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
下痢	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
消化不良	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
嚥下障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
おくび	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
糞塊	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
鼓腸	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃食道逆流性疾患	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
悪心	2 (66.7)	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	8 (21.6)
嚥下痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
直腸出血	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
レッチング	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
嘔吐	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (18.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	6 (60.0)	4 (50.0)	7 (70.0)	5 (83.3)	24 (64.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
疲労	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (12.5)	6 (60.0)	4 (66.7)	16 (43.2)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
疼痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
発熱	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	8 (21.6)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (33.3)	9 (24.3)
気管支炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼瞼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
尿路感染	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
腰椎骨折	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
臨床検査	2 (66.7)	7 (70.0)	2 (25.0)	5 (50.0)	4 (66.7)	20 (54.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (16.7)	6 (16.2)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
血中カリウム増加	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
拡張期血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
凝固時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
リパーゼ増加	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
体重増加	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	4 (40.0)	2 (25.0)	5 (50.0)	2 (33.3)	14 (37.8)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (30.0)	2 (33.3)	6 (16.2)
脱水	1 (33.3)	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	7 (18.9)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
高血糖	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
低アルブミン血症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	3 (30.0)	3 (37.5)	3 (30.0)	2 (33.3)	12 (32.4)
関節痛	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
骨痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
側腹部痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋力低下	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
四肢痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (8.1)
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）	1 (33.3)	3 (30.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	8 (21.6)
癌疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
腫瘍フレア	1 (33.3)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
神経系障害	1 (33.3)	3 (30.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	9 (24.3)
失語症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頭痛	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (50.0)	4 (10.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (5.4)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
腎および尿路障害	2 (66.7)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	6 (16.2)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
血尿	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
水腎症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
尿管閉塞	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
腟出血	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
外陰腟の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (12.5)	4 (40.0)	1 (16.7)	11 (29.7)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
咳嗽	1 (33.3)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	6 (16.2)
発声障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
低酸素症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胸水	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
肺塞栓症	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	4 (40.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	11 (29.7)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
そう痒症	2 (66.7)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
発疹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
血管障害	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (25.0)	2 (20.0)	2 (33.3)	8 (21.6)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
ほてり	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (20.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
低血圧	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
Note: participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.2.1

APPENDIX 2. 本薬と関連のある TEAE：用量漸増期（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
Number (%) of participants with any TEAE	2 (66.7)	9 (90.0)	5 (62.5)	5 (50.0)	5 (83.3)	26 (70.3)
血液およびリンパ系障害	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
リンパ球減少症	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
内分泌障害	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (16.2)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (5.4)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (10.8)
胃腸障害	1 (33.3)	5 (50.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (33.3)	10 (27.0)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
下痢	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
消化不良	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
おくび	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼓腸	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
胃炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
悪心	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	5 (13.5)
口内炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	5 (50.0)	3 (37.5)	4 (40.0)	3 (50.0)	17 (45.9)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
疲労	1 (33.3)	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (40.0)	2 (33.3)	11 (29.7)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	3 (8.1)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
耳下腺炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (5.4)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
臨床検査	1 (33.3)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
リパーゼ増加	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
骨痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
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 (33.3)	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
腫瘍フレア	1 (33.3)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
神経系障害	1 (33.3)	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (13.5)
失語症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頭痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
外陰腟の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	4 (40.0)	2 (25.0)	1 (10.0)	2 (33.3)	11 (29.7)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	1 mg/kg Q2W (N=3)	3 mg/kg Q2W (N=10)	10 mg/kg Q2W (N=8)	3 mg/kg Q4W (N=10)	10 mg/kg Q4W (N=6)	Total (N=37)
そう痒症	2 (66.7)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
発疹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
皮膚萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note: participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.10.1

APPENDIX 3.　全ての TEAE：コホート拡大期（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
Number (%) of participants with any TEAE	27 (93.1)	34 (97.1)	34 (97.1)	30 (85.7)	125 (93.3)	15 (100.0)	14 (93.3)	14 (93.3)	33 (75.0)	201 (90.1)
血液およびリンパ系障害	7 (24.1)	9 (25.7)	3 (8.6)	3 (8.6)	22 (16.4)	5 (33.3)	6 (40.0)	2 (13.3)	7 (15.9)	42 (18.8)
貧血	3 (10.3)	8 (22.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	16 (11.9)	4 (26.7)	6 (40.0)	2 (13.3)	5 (11.4)	33 (14.8)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顆粒球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
リンパ球減少症	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
心臓障害	1 (3.4)	2 (5.7)	1 (2.9)	7 (20.0)	11 (8.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.8)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心不全	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心血管不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
心室性頻脈	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (3.4)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
耳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳垢分泌過多	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
回転性めまい	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
内分泌障害	1 (3.4)	10 (28.6)	4 (11.4)	7 (20.0)	22 (16.4)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	5 (11.4)	31 (13.9)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (11.4)	2 (5.7)	10 (7.5)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (6.8)	15 (6.7)
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	6 (17.1)	1 (2.9)	5 (14.3)	13 (9.7)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	20 (9.0)
甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	2 (6.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (3.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	8 (3.6)
ドライアイ	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
流涙増加	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
霧視	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
胃腸障害	16 (55.2)	20 (57.1)	16 (45.7)	8 (22.9)	60 (44.8)	5 (33.3)	8 (53.3)	5 (33.3)	13 (29.5)	91 (40.8)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	4 (1.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (2.2)
腹痛	2 (6.9)	4 (11.4)	6 (17.1)	3 (8.6)	15 (11.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (11.4)	22 (9.9)
上腹部痛	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
肛門そう痒症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼気臭	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸炎	1 (3.4)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
便秘	3 (10.3)	9 (25.7)	0 (0.0)	3 (8.6)	15 (11.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.4)	21 (9.4)
下痢	6 (20.7)	6 (17.1)	7 (20.0)	2 (5.7)	21 (15.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (11.4)	30 (13.5)
口内乾燥	2 (6.9)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	5 (3.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.3)	8 (3.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼓腸	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (2.2)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化器痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
歯肉出血	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯肉痛	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹腔内血腫	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
大腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
口唇潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪性消化管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
悪心	6 (20.7)	7 (20.0)	3 (8.6)	1 (2.9)	17 (12.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	2 (4.5)	25 (11.2)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸出血	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
直腸しぶり	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	7 (24.1)	4 (11.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	13 (9.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	0 (0.0)	2 (4.5)	20 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (44.8)	20 (57.1)	14 (40.0)	8 (22.9)	55 (41.0)	9 (60.0)	7 (46.7)	6 (40.0)	15 (34.1)	92 (41.3)
無力症	1 (3.4)	8 (22.9)	0 (0.0)	2 (5.7)	11 (8.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.9)	19 (8.5)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
カテーテル留置部位血栓症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
悪寒	2 (6.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
早期満腹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
運動耐性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
疲労	7 (24.1)	7 (20.0)	7 (20.0)	2 (5.7)	23 (17.2)	5 (33.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	5 (11.4)	38 (17.0)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
インフルエンザ様疾患	2 (6.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	7 (3.1)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
粘膜の炎症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (3.4)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	5 (3.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
末梢性浮腫	3 (10.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (2.3)	8 (3.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
末梢腫脹	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (3.1)
発熱	5 (17.2)	2 (5.7)	4 (11.4)	1 (2.9)	12 (9.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.5)	17 (7.6)
腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.2)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
免疫系障害	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過敏症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
季節性アレルギー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	10 (34.5)	14 (40.0)	10 (28.6)	11 (31.4)	45 (33.6)	4 (26.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	11 (25.0)	65 (29.1)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (2.2)
カンジダ感染	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
蜂巣炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス性結膜炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
女性性器感染	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
蜂窩織炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
下気道感染	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
粘膜感染	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上咽頭炎	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	6 (4.5)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.5)	9 (4.0)
口腔カンジダ症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
慢性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気道感染	2 (6.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	7 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	8 (3.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (0.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
細菌重複感染	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (8.6)	7 (5.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	10 (4.5)
尿路感染	4 (13.8)	6 (17.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	11 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.3)	13 (5.8)
尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.3)	6 (17.1)	2 (5.7)	1 (2.9)	12 (9.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (2.3)	20 (9.0)
動静脈瘻閉塞	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
挫傷	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
転倒	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
頭部損傷	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
注入に伴う反応	2 (6.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (2.7)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢損傷	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上肢骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿路ストーマ合併症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	11 (37.9)	12 (34.3)	9 (25.7)	12 (34.3)	44 (32.8)	5 (33.3)	7 (46.7)	8 (53.3)	7 (15.9)	71 (31.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	7 (5.2)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (4.5)	13 (5.8)
アミラーゼ増加	2 (6.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	8 (6.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (2.3)	15 (6.7)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	4 (26.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (2.3)	13 (5.8)
血中ビリルビン増加	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (3.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	8 (3.6)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	6 (20.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	2 (5.7)	11 (8.2)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.8)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
体温上昇	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
C－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
胃内 pH 低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (3.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
脂質増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球数減少	1 (3.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	4 (3.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿量減少	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	2 (6.9)	5 (14.3)	1 (2.9)	3 (8.6)	11 (8.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.5)	14 (6.3)
体重増加	1 (3.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.7)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
代謝および栄養障害	12 (41.4)	7 (20.0)	8 (22.9)	8 (22.9)	35 (26.1)	8 (53.3)	5 (33.3)	7 (46.7)	10 (22.7)	65 (29.1)
食欲減退	6 (20.7)	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.9)	10 (7.5)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (9.1)	17 (7.6)
脱水	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (2.2)
発育不全	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
葉酸欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
高カリウム血症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (2.3)	6 (2.7)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
高尿酸血症	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (1.8)
低アルブミン血症	2 (6.9)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (2.9)	7 (5.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	9 (4.0)
低カルシウム血症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低カリウム血症	5 (17.2)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (8.6)	9 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (6.8)	14 (6.3)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
低マグネシウム血症	2 (6.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (3.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (4.5)	12 (5.4)
低ナトリウム血症	2 (6.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (3.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (2.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (4.5)	8 (3.6)
鉄欠乏	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
1 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	11 (37.9)	8 (22.9)	8 (22.9)	4 (11.4)	31 (23.1)	5 (33.3)	6 (40.0)	2 (13.3)	14 (31.8)	58 (26.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (3.7)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	12 (5.4)
背部痛	4 (13.8)	5 (14.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	11 (8.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (13.6)	19 (8.5)
骨痛	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
椎間板変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋痙縮	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (2.2)
筋力低下	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
筋骨格硬直	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.3)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
頚部痛	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
四肢痛	2 (6.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	2 (5.7)	9 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (4.5)	15 (6.7)
多発性関節炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
恥骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (3.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	1 (2.3)	14 (6.3)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腫瘍フレア	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
腫瘍出血	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
神経系障害	6 (20.7)	6 (17.1)	5 (14.3)	7 (20.0)	24 (17.9)	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (11.4)	35 (15.7)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
味覚異常	2 (6.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (2.7)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (3.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
不全片麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.3)
眼振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯感覚	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (1.8)
多発ニューロパチー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神寸前の状態	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
製品の問題	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
医療機器閉塞	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	3 (10.3)	7 (20.0)	4 (11.4)	3 (8.6)	17 (12.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	19 (8.5)
感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
精神緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
抑うつ気分	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
うつ病	1 (3.4)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
情動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
不眠症	3 (10.3)	1 (2.9)	3 (8.6)	0 (0.0)	7 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	8 (3.6)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	8 (27.6)	6 (17.1)	4 (11.4)	4 (11.4)	22 (16.4)	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	4 (9.1)	33 (14.8)
急性腎障害	4 (13.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (2.7)
膀胱結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性腎臓病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
排尿困難	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
血尿	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	5 (2.2)
水腎症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎炎	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
蛋白尿	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎機能障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿管結石症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排尿躊躇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿失禁	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
尿路痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
尿流量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	2 (6.9)	6 (17.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	10 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	12 (5.4)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
女性生殖器瘙	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
月経過多	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳頭腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨盤痛	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
精巣腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
腟分泌物	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
腟出血	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
外陰腟不快感	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟の炎症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (24.1)	11 (31.4)	13 (37.1)	11 (31.4)	42 (31.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	4 (26.7)	7 (15.9)	60 (26.9)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳嗽	2 (6.9)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	10 (7.5)	1 (6.7)	3 (20.0)	2 (13.3)	2 (4.5)	18 (8.1)
発声障害	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸困難	3 (10.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	4 (11.4)	13 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (6.8)	18 (8.1)
労作性呼吸困難	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
鼻出血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
喀血	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
喉頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻閉	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
胸膜痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.6)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
肺塞栓症	3 (10.3)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	7 (5.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)
肺出血	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸部出血	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
喘鳴	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (34.5)	8 (22.9)	9 (25.7)	6 (17.1)	33 (24.6)	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	8 (18.2)	50 (22.4)
脱毛症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
紅斑	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	5 (2.2)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
内方発育毛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
寝汗	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
爪甲剥離症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
丘疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	4 (13.8)	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	9 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (4.5)	16 (7.2)
全身性そう痒症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	3 (10.3)	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	10 (7.5)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (6.8)	16 (7.2)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	5 (2.2)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚病変	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面腫脹	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大動脈ステント挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	4 (13.8)	9 (25.7)	1 (2.9)	2 (5.7)	16 (11.9)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (9.1)	23 (10.3)
深部静脈血栓症	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
外因性腸骨静脈圧迫	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血腫	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
高血圧	1 (3.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
低血圧	2 (6.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (3.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	7 (3.1)
リンパ嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
リンパ浮腫	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
末梢静脈疾患	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
レイノー現象	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血栓症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
静脈狭窄	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (0.9)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
Note: participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.2.2

APPENDIX 4.　本薬と関連のある TEAE：コホート拡大期（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
Number (%) of participants with any TEAE	17 (58.6)	24 (68.6)	20 (57.1)	15 (42.9)	76 (56.7)	9 (60.0)	7 (46.7)	9 (60.0)	20 (45.5)	121 (54.3)
血液およびリンパ系障害	3 (10.3)	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	8 (6.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (9.1)	14 (6.3)
貧血	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (6.8)	7 (3.1)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顆粒球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
心筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
内分泌障害	1 (3.4)	8 (22.9)	3 (8.6)	6 (17.1)	18 (13.4)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	26 (11.7)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (8.6)	2 (5.7)	8 (6.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (4.5)	12 (5.4)
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	5 (14.3)	1 (2.9)	4 (11.4)	11 (8.2)	1 (6.7)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	18 (8.1)
甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
ドライアイ	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
霧視	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	5 (17.2)	6 (17.1)	8 (22.9)	2 (5.7)	21 (15.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	7 (15.9)	35 (15.7)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.3)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸炎	1 (3.4)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
便秘	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
下痢	3 (10.3)	1 (2.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	9 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	12 (5.4)
口内乾燥	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.3)	5 (2.2)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (1.3)
歯肉出血	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
悪心	2 (6.9)	3 (8.6)	2 (5.7)	0 (0.0)	7 (5.2)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	10 (4.5)
嘔吐	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (20.7)	9 (25.7)	5 (14.3)	3 (8.6)	23 (17.2)	6 (40.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	8 (18.2)	42 (18.8)
無力症	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	5 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	9 (4.0)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
悪寒	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
疲労	3 (10.3)	4 (11.4)	3 (8.6)	1 (2.9)	11 (8.2)	4 (26.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (9.1)	22 (9.9)
インフルエンザ様疾患	1 (3.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	5 (2.2)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
粘膜の炎症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
発熱	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (1.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
免疫系障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
季節性アレルギー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (3.1)
切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
注入に伴う反応	2 (6.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (2.7)
臨床検査	2 (6.9)	4 (11.4)	4 (11.4)	7 (20.0)	17 (12.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	4 (26.7)	4 (9.1)	29 (13.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (3.1)
アミラーゼ増加	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (2.3)	6 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (1.8)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	3 (1.3)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (2.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
代謝および栄養障害	3 (10.3)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (2.9)	8 (6.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.4)	15 (6.7)
食欲減退	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	8 (3.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
1 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (13.8)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	7 (5.2)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (18.2)	17 (7.6)
関節痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	5 (2.2)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋痙縮	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (0.9)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
四肢痛	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (1.3)
多発性関節炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
恥骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
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 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	6 (2.7)
腫瘍フレア	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
神経系障害	2 (6.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	1 (2.9)	8 (6.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	13 (5.8)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
味覚異常	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (1.3)
多発ニューロパチー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (6.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (3.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
急性腎障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性腎臓病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血尿	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
腎炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	2 (5.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	5 (3.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	7 (3.1)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (24.1)	7 (20.0)	5 (14.3)	3 (8.6)	22 (16.4)	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	6 (13.6)	33 (14.8)
脱毛症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.4)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
丘疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒症	3 (10.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (4.5)	9 (4.0)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Endometrial Cancer 3 mg/kg Q2W (N=29)	Cervical Cancer 3 mg/kg Q2W (N=35)	Sarcoma 3 mg/kg Q2W (N=35)	NSCLC 3 mg/kg Q2W (N=35)	Total (N=134)	Flat 500 mg Q4W (N=15)	Flat 750 mg Q4W (N=15)	Flat 375 mg Q3W (N=15)	MSI-H or dMMR Endometrial Cancer 500 mg Q4W (N=44)	Overall Total (N=223)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	2 (6.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	8 (6.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	10 (4.5)
斑状皮疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	4 (1.8)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
皮膚病変	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (0.9)
血管障害	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	5 (2.2)
ほてり	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (0.9)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
レイノー現象	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血栓症	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of INCMGA00012 and within 90 days of the last administration of INCMGA00012.
Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related by the investigator or with a missing causality.
Note: participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 22.0.
Source: INCMGA 0012-101 CSR Table 3.2.10.2

3. INCMGA 0012-104 試験（評価資料、モジュール 5.3.3.2）

試験の標題：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、INCMGA00012（PD-1 阻害剤）、INCB001158（アルギナーゼ阻害剤）及び INCMGA00012 と INCB001158 の併用療法を検討する第 1b 相試験

治験実施施設及び地域：2 施設（日本）

試験期間：2019 年 7 月 22 日～2021 年 12 月 14 日

試験の相：第 1b 相

目的

主要目的

- パート 1：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の単剤療法及び INCB001158 の単剤療法について、日本人患者における安全性及び忍容性を評価するとともに、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を確定する。
- パート 2：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本薬と INCB001158 の併用療法について、日本人患者における安全性及び忍容性を評価するとともに、RP2D を確定する。

副次目的

- パート 1：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本薬の単剤療法及び INCB001158 の単剤療法について、日本人患者における薬物動態（PK）を解明する。
- パート 2：進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本薬と INCB001158 の併用療法について、日本人患者における各薬剤の PK を解明する。
- パート 1 及びパート 2：本薬若しくは INCB001158 の単剤療法又は本薬と INCB001158 の併用療法を受けた患者の予備的臨床活性を評価する。

探索的目的

- INCB001158 の単剤療法及び本薬との併用療法（グループ 2 及びパート 2）について、薬力学的作用を評価する。
- ベースライン時及び投与中の血漿バイオマーカー並びにベースライン時の腫瘍バイオマーカーと、臨床活性との関連性を評価する。
- 本薬の単剤療法又は本薬と INCB001158 の併用療法を受けた患者（グループ 1 及びパート 2）における本薬の免疫原性を評価する。

なお、探索的目的である免疫療法の固形がんの治療効果判定規準（RECIST）を用いた有効性の解析は、各群で奏効を得られた被験者が少なく、意味のある情報を示すことができないことから、実施しなかった。

試験デザイン

本試験は、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本薬及び INCB001158 の単剤療法並びに本薬と INCB001158 の併用療法を評価する非盲検、3 群、多施設共同臨床試験である。

パート 1 のグループ 1：6 例に本薬 500 mg を 4 週間に 1 回（Q4W）投与した。28 日間の用量制限毒性（DLT）評価期間以内に DLT が発現した被験者が 2 例未満であった場合、500 mg は安全で忍容性を示したと判断することとした。2 例に DLT が発現した場合は更に 6 例を追加することとし、この 12 例の拡大コホートのうち 4 例以上に DLT が発現した場合は低用量の 375 mg で更に評価することとした。

パート 1 のグループ 2：標準的な 3 + 3 デザインに従い、INCB001158 の用量を漸増して安全性、忍容性及び PK を評価した。少なくとも 3 例に開始用量 75 mg を 1 日 2 回（BID）投与し、忍容性を示したと判断した場合、100 mg BID コホートを設定して少なくとも 3 例に投与することとした。

パート 2 のグループ 3：パート 1 で選択された RP2D での本薬と INCB001158 の併用療法を 6 例の被験者で評価した。最初の 6 例のうち DLT を発現した被験者が 0 例又は 1 例であった場合、当該併用療法は忍容性を示したと判断することとした。

投与サイクルは 28 日間であった。臨床的に安定しており、投与又は試験の中止基準に抵触しない限り、投与を最長 2 年間継続できることとした。安全性は、有害事象（AE）の評価に基づき継続的に評価した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与後に初めて報告された又は既存事象が悪化した AE とした。投与中の評価／事象は、治験薬の初回投与後から本薬最終投与の 90 日後又は INCB001158 最終投与の 30 日後（いずれか遅い方）までの期間に得られた評価／事象と定義した。有効性は、スクリーニング時及び 8 週ごとに実施した腫瘍評価に基づき評価した。全被験者に対して、治験薬の最終投与から 28 日後まで安全性の追跡調査を行い、最終投与から 90 日後まで AE を収集した。

被験者数（計画時及び解析時）

約 21 例の登録を計画した。18 例が登録され、治験薬を 1 回以上投与された。全 18 例が安全性、有効性及び PK の解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

次の基準の全てに該当する患者のみ、本試験への参加に適格とした。

1. 日本人：日本で生まれ、日本国内に居住している期間が全体で 10 年を超え、父方・母方の先祖が日本人である患者。
2. 同意説明文書（ICF）への署名の時点で 18 歳以上の成人男性及び女性。
3. ICF を理解して ICF に署名し、試験の全ての来院及び手順を遵守する能力と意思を有する患者。患者が 20 歳未満の場合、親／代諾者も ICF に署名する意思がなければならない。
4. 組織学的又は細胞学的に確定診断された、局所進行性又は転移性を認める固形癌で、局所又はその他の根治的治療が適応されない患者。
5. 評価可能病変の有無は不問とする。
6. 予測される余命が 3 ヵ月を超える患者。
7. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。
8. 妊娠可能な女性は、治験薬の投与開始前に、医学的に許容される避妊法を使用することに同意し、授乳中ではない必要がある。妊娠可能な女性は投与開始前に妊娠検査の結果が陰性である必要がある。妊娠の可能性がない女性はスクリーニング時に次の基準のいずれかを満たす事実があること。

a. 閉経状態にある（50 歳を超えており、外因性ホルモン療法を全て中止した後、無月経が少なくとも 12 ヵ月間継続している）。

注：化学／放射線療法によって無月経が少なくとも 12 ヵ月間継続している女性患者は、妊娠可能と考えられることから、適切な避妊法を使用することに同意する必要がある。

b. 子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は両側卵管摘除術を受け、不可逆的な不妊であることが記録されている（ただし、卵管結紮術は不可逆的な不妊手術とはみなされない）。

9. 妊娠可能な女性患者は、試験参加中、スクリーニング時から治験薬の最終投与後 3 ヵ月間（月経周期に基づく）は、妊娠を避けなければならないことを理解し受け入れなければならない。99%以上の効果がある、許容される避妊法について患者に伝え、本人の理解を確認しなければならない。

10. 男性患者は、試験参加中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間のウォッシュアウト期間中、妊娠可能な女性との避妊法を用いない性交渉を避ける必要がある。男性患者は、治験薬の投与開始から投与中止 3 ヵ月後まで、精子提供をしてはならない。

<u>主な除外基準</u>

次の基準のいずれかに該当する患者は、本試験から除外した。

1. 治験薬の初回投与前 14 日以内に抗がん療法を受けていた又は他の介入臨床試験に参加していた患者。ただし、次の例外を除く：

   a. 治験薬の初回投与前 21 日以内の免疫療法又は生物学的療法（例：モノクローナル抗体）。

   b. マイトマイシン C 又はニトロソウレアの場合、6 週間。

   c. チロシンキナーゼ阻害剤の場合、7 日間。

2. 治験薬初回投与前 14 日以内に放射線療法を受けていた患者。ただし、次の例外を除く：

   a. 骨盤放射線療法の場合、28 日。

   b. 胸部放射線療法で 30 Gy を超える場合、6 ヵ月。

3. 過去の治療の毒性及び／又は外科処置による合併症で、治験薬投与開始前 7 日以内にグレード 1 以下又はベースラインまで回復していない患者（輸血サポートを必要としない貧血及びあらゆるグレードの脱毛症を除く）。

   注：内分泌障害については、十分に管理されている場合に限り除外対象とせず、治験依頼者のメディカルモニターと協議する。

4. アルギナーゼ阻害剤による全身治療歴のある患者。

5. 過去のチェックポイント阻害剤治療中に免疫関連毒性により投与の中止に至ったことがある（製品情報やガイドラインに従って）、又は免疫抑制剤による集中的若しくは長期的な治療が必要とされた免疫関連毒性が認められたことがある患者（ホルモン補充療法で適切に管理されている内分泌障害を除く）。

6. スクリーニング時に、次に規定する臨床検査値が認められた患者。

   血液学的検査

   a. 血小板数：$\leq 100 \times 10^9$/L

   b. ヘモグロビン：≤ 9 g/dL

c. 好中球絶対数：≤ 1.5 × 10^9/L

肝機能検査

d. アラニンアミノトランスフェラーゼ：> 2.5 × 基準値上限（ULN）

e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：> 2.5 × ULN

f. ビリルビン：1.5 × ULN 以上。ULN が設定されていない実施医療機関では、直接ビリルビンが総ビリルビンの 40%未満。

腎機能検査

g. クレアチニンクリアランス算出値：各実施医療機関又は各地域の基準に従った算出方法を用いて 50 mL/分未満。

血液凝固検査

h. 国際標準比又はプロトロンビン時間：1.5 × ULN 超。抗凝固療法を受けていない場合。

i. 活性化部分トロンボプラスチン時間：1.5 × ULN 超。抗凝固療法を受けていない場合。

7. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイド（prednisone 10 mg 超又は prednisone 換算で 10 mg 超相当量）による全身免疫抑制を要する活動性の自己免疫疾患を有する患者。
8. 既知の活動性中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎。
9. 既知の活動性の A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染を有する患者。
10. ヒト免疫不全ウイルスの感染が既知の患者。
11. 全身療法を要する活動性感染を有する患者。
12. 別のモノクローナル抗体に対する既知の過敏症で、標準治療（例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド）でコントロール不能である、及び／又は治験薬、その賦形剤、添加剤に対するグレード 3 以上の既知の過敏症若しくは重度の反応を示す患者。
13. 心機能の低下又は臨床的に意義がある心疾患を有する患者：
    a. 臨床的に意義がある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 又は IV の心疾患。
    b. ICF への署名前 6 ヵ月以内の不安定狭心症。
    c. ICF への署名前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞。
    d. その他の臨床的に意義がある心疾患（すなわちグレード 3 以上の高血圧、不安定高血圧歴又は抗高血圧治療レジメンに対する遵守不良）。過去の治療による毒性から回復（ベースライン又はグレード 1 以下）していなければならない。
14. 治験薬の投与開始予定の 28 日以内に生ワクチンの接種を受けた患者。
15. 間質性肺疾患若しくは活動性の非感染性肺臓炎の所見を示す患者又は間質性肺疾患の既往を有する患者。
16. 妊娠又は授乳中の患者。
17. 治験責任（分担）医師の判断により、以下の状態にあると判断された患者：
    a. 本試験への完全な参加（治験薬の投与及び必須の来院等）を妨げる状態。

b. 参加に重大なリスクをもたらす状態。

c. 試験データの解釈を妨げる状態。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬：液剤で 250 mg/バイアルとして提供された。被験者は本薬（500 mg）を Q4W（各 28 日サイクルの 1 日目）で 60～75 分かけて静脈内（IV）投与された。投与期間は最長 2 年とした。ロット番号は請求に応じて提供可能である。

INCB001158：25 mg 錠及び 100 mg 錠として提供された。被験者は各 28 日サイクルに INCB001158（75 mg 又は 100 mg）を BID 経口投与された。サイクル 1 の 1 日目のみ、1 回（朝）投与した。INCB001158 は食事の有無を問わず毎日ほぼ同じ時刻にコップ 1 杯の水で服用した（治験実施計画書に規定の来院日を除く。規定来院日には、治験薬の投与前 8 時間以上にわたって絶食する必要があった）。いずれの日も、初回の服用から約 12 時間後に 2 回目の服用を行った。投与期間は最長 2 年とした。ロット番号は請求に応じて提供可能である。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

薬物動態

- 本薬の単剤療法及び INCB001158 の単剤療法に関する PK 解析：最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、トラフ濃度（C_{min}）、0 時間から最終測定可能時間（t 時間）までの血中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び消失半減期（$t_{½}$）を含む
- 本薬と INCB001158 の併用療法に関する PK 解析：C_{max}、t_{max}、C_{min}、AUC_{0-t} 及び $t_{½}$を含む

有効性

- 奏効率（ORR）：治験責任（分担）医師が RECIST v1.1 に基づき部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）と判断した被験者の割合
- 病勢コントロール率（DCR）：RECIST v1.1 に基づく PR、CR 又は安定（SD）と判断された被験者の割合
- 奏効期間（DOR）：RECIST v1.1 に基づく初回奏効から進行又は何らかの原因による死亡までの期間

安全性

安全性、忍容性、DLT 及び RP2D は、AE、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査値により評価した。

免疫原性

本薬に対する特定の抗薬物抗体（ADA）の出現頻度を評価した。

統計手法

被験者数の設定

安全性及び忍容性を評価し、PK 解析の実施に十分な被験者数を確保するため、本薬単剤療法群（グループ 1）に約 6 例、併用療法群（グループ 3）に約 6 例、INCB001158 単剤療法群（グル

ープ 2）に約 9 例を登録することとした。これらの被験者数は仮説に基づいて算出されたものではない。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、本試験に登録された全ての被験者のうち、いずれかの治験薬（本薬又は INCB001158）が 1 回以上投与された被験者とした。全てのデータの要約及び解析には FAS を用いた。

PK 評価可能集団は、本試験に登録された全ての被験者のうち、いずれかの治験薬が 1 回以上投与され、かつベースライン PK 検体及び 1 つ以上の投与後 PK 検体が採取された被験者とした。

解析方法

薬物動態

PK パラメータは、モデルに依存しないノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

有効性

有効性の評価項目は、RECIST v1.1 を用いた治験責任（分担）医師の判断に基づく ORR、DCR 及び DOR であった。ORR 及び DCR は 95%信頼区間（CI）とともに推定した。DOR はカプランマイヤー法を用いて推定した。

安全性

本試験の主要目的は安全性及び忍容性の評価であった。TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は記述統計量を用いて要約した。注目すべき TEAE は、本薬の開発プログラムで事前に定義した基本語の一覧に基づき要約した。

結果

20■年■月■日付の治験総括報告書（CSR）ではデータカットオフ日（20■年■月■日）時点でのデータに基づく結果を示したが（データカットオフ日時点で本薬単剤療法群の 2 例が投与を継続）、CSR Addendum 1（20■年■月■日付）に記載したとおり、最後の被験者の最終来院日（2021 年 12 月 14 日）時点のデータに更新した。本 2.7.6 では更新後データに基づく結果を示す。更新後データは、20■年■月■日付の CSR で示した結論に影響を及ぼすものではなかった。

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

治験薬を投与された被験者の内訳は、本薬の 500 mg Q4W 単剤療法が 6 例、INCB001158 の 75 mg BID 単剤療法が 3 例、INCB001158 の 100 mg BID 単剤療法が 3 例、本薬（500 mg Q4W）と INCB001158（100 mg BID）の併用療法が 6 例であった。

本薬単剤療法群では、2 例（33.3%）が治験薬の投与を完了し、その他の 4 例（66.7%）は放射線画像診断での進行により治験薬の投与を中止した。AE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。被験者は全て女性であり、年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：46～71 歳）であった。5 例（83.3%）は、ベースラインの ECOG PS が 0 であった。

INCB001158 単剤療法群では、全 6 例が放射線画像診断での進行により治験薬の投与を中止した。6 例のうち 3 例が女性であり、全 6 例での年齢の中央値は 69.5 歳（範囲：5■～7■歳）であった。

併用療法群では、全 6 例が放射線画像診断での進行により治験薬の投与を中止した。6 例のうち 5 例が女性であり、全 6 例での年齢の中央値は 54.5 歳（範囲：4■～6■歳）であった。

曝露状況

本薬単剤療法の期間の中央値は 178.5 日（範囲：29～729 日）であった。本薬単剤療法の期間は、3 例（50.0%）で 9 ヵ月を超えており、このうち 2 例（33.3%）では 20 ヵ月を超えた。IV 投与回数の中央値は 7.0 回（範囲：2～27 回）であった。

INCB001158 単剤療法の期間の中央値は 71.0 日（範囲：28～169 日）であった。INCB001158 単剤療法の期間は、3 例（50.0%）が 3 ヵ月以下であり、その他の 3 例（50.0%）が 6 ヵ月以下であった。

本薬と INCB001158（100 mg）の併用療法では、INCB001158 の投与期間の中央値は 34.0 日（範囲：10～55 日）であり、投与期間は 6 例全てが 3 ヵ月以下であった。併用療法での本薬の投与期間の中央値は 15.0 日（範囲：1～39 日）であり、投与期間は 6 例全てが 3 ヵ月以下で、IV 投与回数は 1～2 回であった。

薬物動態

本薬単剤療法

- 日本人被験者 6 例はいずれも女性であった。
- 本薬の 500 mg Q4W（IV 投与）単剤療法を受けた日本人被験者 6 例では、初回投与後の C_{max} の幾何平均値は 209 mg/L、C_{min} の幾何平均値は 33.9 mg/L、t_{max} の中央値は 1.9 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は 1910 mg· day/L、$t_{½}$の幾何平均値は 21.2 日であった。
- 本薬初回投与後のクリアランスの幾何平均値は 0.167 L/day であり、分布容積の幾何平均値は 5.12 L であった。
- 後半のサイクルで得られた C_{min} は限られているが、サイクル 1 からサイクル 7 までで C_{min} は増加した。
- 本薬を投与された日本人被験者では、本薬投与後に ADA は認められなかった。

INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法

- 本薬の 500 mg Q4W（IV 投与）と INCB001158 の併用療法を受けた日本人被験者 3 例では、初回投与後の本薬の C_{max} の幾何平均値は 187 mg/L、t_{max} の中央値は 0.82 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は 2280 mg· day/L であった。サイクル 1（4 週サイクル）終了時の C_{min} の幾何平均値は 19.0 mg/L であった。
- 日本人被験者では、本薬と INCB001158 の併用療法での初回投与後の本薬の PK は、本薬単剤療法での PK と類似していた。
- INCB001158 の 100 mg BID 単剤療法を受けた日本人被験者 3 例では、初回投与後の C_{max} の幾何平均値は 1740 ng/mL、t_{max} の中央値は 3.9 時間、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は 13,700 ng· hr/mL、無限大時間に外挿した血中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均値は 17,900 ng· hr/mL であった。定常状態（サイクル 1 の 15 日目）では、C_{max} の幾何平均値は 2690 ng/mL、t_{max} の中央値は 3.8 時間、投与間隔の血中濃度–時間曲線下面積（AUC_{tau}）の幾何平均値は 23,200 ng· hr/mL、投与間隔終了時の血中濃度の幾何平均値は 1130 ng/mL であった。
- 日本人被験者では、本薬と INCB001158 の併用療法での INCB001158 の PK は、INCB001158 単剤療法での PK と類似していた。
- 本薬を投与された日本人被験者では、本薬投与後に ADA は認められなかった。

有効性

本薬単剤療法を受けた 6 例では、RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定による ORR は 33.3%（95% CI：4.3～77.7）であった。最良総合効果は CR が 1 例（マイクロサテライト安定性の子宮内膜癌）、PR が 1 例（非小細胞肺癌）であった。さらに、1 例（子宮内膜癌）で最良総合効果が SD であり、DCR は 50.0%（95% CI：11.8～88.2）であった。奏効が得られた 2 例の DOR は、CR の被験者で 25.1 ヵ月、PR の被験者で 6.8 ヵ月であった。

INCB001158 単剤療法又は本薬と INCB001158 の併用療法を受けた被験者で奏効が得られた被験者はいなかった。INCB001158 単剤療法を受けた被験者 6 例では、3 例で最良総合効果が SD であり、DCR は 50.0%（95% CI：11.8～88.2）であった。

安全性

本薬単剤療法

- DLT は認められなかった。本薬単剤療法の RP2D は 500 mg Q4W に決定した。
- TEAE は全 6 例に認められた。2 例以上に発現した TEAE は、発疹 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症が各 2 例（33.3%）であった。
- 死亡に至った TEAE 及び本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。
- 重篤な TEAE は 3 例（50.0%）に認められ、腎盂腎炎及びイレウスが 1 例、大腿骨頚部骨折が 1 例、心筋炎が 1 例に発現した。心筋炎はデータカットオフ日後に発現した重篤な TEAE であった。
- 注入に伴う反応が 1 例に 2 件（グレード 1 が 1 件、グレード 2 が 1 件）認められ、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。
- 免疫関連有害事象（irAE）は、心筋炎（上述した重篤な TEAE）が 1 例に 1 件認められた。
- 臨床検査値パラメータ、バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。
- 本薬の安全性は、過去の使用経験及び PD-1／プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害剤の安全性とおおむね一致していた。

INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法

- DLT は認められなかった。INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法のいずれも、INCB001158 の RP2D は 100 mg BID に決定した。
- INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法の忍容性はおおむね良好であった。INCB001158 単剤療法を受けた 6 例のうち 5 例（83.3%）で TEAE が認められ、2 例以上に発現した TEAE は腫瘍疼痛 3 例（50.0%）であった。本薬と INCB001158 の併用療法を受けた 6 例では全ての被験者で TEAE が認められ、2 例以上に発現した TEAE は発疹 3 例（50.0%）であった。
- 死亡に至った TEAE は認められなかった。
- INCB001158 単剤療法群では重篤な TEAE が 1 例（16.7%）に認められ、発現した事象は鼡径ヘルニアであった。併用療法群では重篤な TEAE は認められなかった。
- 本薬又は INCB001158 の投与中止に至った TEAE は認められなかった。
- 注入に伴う反応は併用療法群で 1 例（グレード 1）に認められ、本薬及び INCB001158 のいずれも投与中止に至らなかった。
- irAE は、グレード 2 の甲状腺障害が 1 例（併用療法群）に 1 件認められた。

- 臨床検査値パラメータ、バイタルサイン及び ECG に臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった。
- 臨床的に意義がある尿素サイクル阻害の所見は認められなかった。

結論

本薬単剤療法

- 本試験の結果から、本薬単剤療法の RP2D は 500 mg Q4W に決定した。
- 進行性又は転移性の固形癌を有する日本人被験者での本薬単剤療法の忍容性はおおむね良好であった。irAE の発現は、公表された PD-1/PD-L1 阻害剤の安全性と一致していた。本薬で新たな又は予期しない AE は認められなかった。2 例は本薬単剤療法の投与を完了し、投与期間は 20 ヵ月を超えた。
- 進行性又は転移性の固形癌を有する日本人被験者を対象とした本薬単剤療法で、予備的臨床活性が認められた。最良総合効果は CR が 1 例（マイクロサテライト安定性の子宮内膜癌）、PR が 1 例（非小細胞肺癌）であり、いずれの被験者も複数の前治療歴を有していた。
- 予備解析の結果、日本人被験者での本薬の PK プロファイルは欧米人集団と類似していた。

INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法

- INCB001158 単剤療法及び本薬と INCB001158 の併用療法のいずれも、INCB001158 の RP2D は 100 mg BID に決定した。
- 進行性又は転移性の固形癌を有する日本人被験者での INCB001158 の忍容性は、単剤療法及び本薬との併用療法のいずれでも、検討した全ての用量レベルでおおむね良好であった。
- INCB001158 単剤療法を受けた被験者及び本薬と INCB001158 の併用療法を受けた被験者のいずれでも、奏効は認められなかった。

APPENDIX 1. 全ての TEAE（FAS）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	INCMGA00012 500 mg Q4W (N=6)	INCB001158 75 mg BID (N=3)	INCB001158 100 mg BID (N=3)	INCB001158 Monotherapy Total (N=6)	INCMGA00012 500 mg Q4W+ INCB001158 100 mg BID (N=6)
Number (%) of participants with any TEAE	6 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
甲状腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
胃腸障害	4 (66.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
便秘	2 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
下痢	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
イレウス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	INCMGA00012 500 mg Q4W (N=6)	INCB001158 75 mg BID (N=3)	INCB001158 100 mg BID (N=3)	INCB001158 Monotherapy Total (N=6)	INCMGA00012 500 mg Q4W+ INCB001158 100 mg BID (N=6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	INCMGA00012 500 mg Q4W (N=6)	INCB001158 75 mg BID (N=3)	INCB001158 100 mg BID (N=3)	INCB001158 Monotherapy Total (N=6)	INCMGA00012 500 mg Q4W+ INCB001158 100 mg BID (N=6)
アミラーゼ増加	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
リパーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
下顎腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (66.7)	0 (0.0)
癌疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	INCMGA00012 500 mg Q4W (N=6)	INCB001158 75 mg BID (N=3)	INCB001158 100 mg BID (N=3)	INCB001158 Monotherapy Total (N=6)	INCMGA00012 500 mg Q4W+ INCB001158 100 mg BID (N=6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
そう痒症	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within date of last dose of INCMGA00012 + 90 days in INCMGA00012 monotherapy group, or date of last dose of INCB001158 + 30 days in INCB001158 monotherapy group, or the later of date of last dose of INCMGA00012 + 90 days and date of last dose of INCB001158 + 30 days in INCMGA00012 + INCB001158 combination group.
Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 23.1.
Source: INCMGA0012-104 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.1

APPENDIX 2.　本薬と関連のある TEAE（FAS）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	INCMGA00012 500 mg Q4W (N=6)	INCMGA00012 500 mg Q4W+ INCB001158 100 mg BID (N=6)
Number (%) of participants with any TEAE	4 (66.7)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0 (0.0)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (16.7)
甲状腺障害	0 (0.0)	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)	0 (0.0)
下痢	1 (16.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0.0)
疲労	1 (16.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (16.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (16.7)	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)
リパーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	3 (50.0)
そう痒症	2 (33.3)	0 (0.0)
発疹	2 (33.3)	3 (50.0)
皮膚萎縮	0 (0.0)	1 (16.7)

INCMGA00012: レチファンリマブ（遺伝子組換え）
TEAE: any AE either reported for the first time or worsening of a pre-existing event after first dose of study treatment and within date of last dose of INCMGA00012 + 90 days in INCMGA00012 monotherapy group, or date of last dose of INCB001158 + 30 days in INCB001158 monotherapy group, or the later of date of last dose of INCMGA00012 + 90 days and date of last dose of INCB001158 + 30 days in INCMGA00012 + INCB001158 combination group.
Treatment-Related TEAEs: treatment-emergent adverse events judged as related to study treatment by the investigator or with a missing causality.
Note: Participants were counted once under each MedDRA system organ class and preferred term.
MedDRA Version: 23.1.
Source: INCMGA0012-104 CSR Addendum 1 Table 3.2.10.1

4. INCMGA0012-201試験（参考資料、モジュール5.3.5.2）

試験の標題：INCMGA00012 の転移性メルケル細胞癌患者を対象とした第 2 相試験（POD1UM-201）

治験実施施設及び地域：34 施設（イタリア、フランス、米国、ポーランド、カナダ、スイス、ハンガリー、チェコ共和国、ドイツ、スペイン及び英国）

試験期間：2019 年 2 月 25 日～実施中（データカットオフ日：20■年▮月■日）

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

化学療法未治療の進行性又は転移性のメルケル細胞癌（MCC）患者を対象に奏効率（ORR）を指標としてレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性を評価する。

副次目的

- 化学療法未治療の進行性又は転移性の MCC 患者を対象に本薬の奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価する。
- 進行性又は転移性の MCC 患者を対象に本薬の安全性を評価する。
- 進行性又は転移性の MCC 患者に本薬を投与した時の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

- 進行性又は転移性の MCC 患者を対象に本薬の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本試験は、手術又は放射線による根治的治療が不可能な転移性又は再発性の局所進行 MCC 患者を対象に本薬を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2 相試験（実施中）である。全ての被験者は本薬 500 mg を 4 週間に 1 回（Q4W）静脈内投与を受けた。本薬の投与は、疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が認められるまで最長 2 年間継続することとした。本薬を 6 ヵ月以上投与され完全奏効（CR）が確定した被験者は本薬の投与を中止できることとし、治験責任（分担）医師の判断により被験者がさらなる利益を得られると思われる場合は、CR 確定後も試験治療を継続することができることとした。腫瘍評価は固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1 又は免疫療法の固形がんの治療効果判定規準（iRECIST）のいずれかに従った。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者約 100 例の登録を計画した。データカットオフ時点で登録された被験者 107 例全例が安全性解析対象集団とされ、有効性及び安全性の解析対象となった。このうち、化学療法未治療の被験者は 101 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に登録することとした。

1. 同意説明文書に署名する意思がある患者。
2. 18 歳以上の男性及び女性患者（又は適宜各国の要件に従う）。

3. 遠隔転移病変を有する MCC 又は手術や放射線治療が適応とならない再発進行性の局所病変を有する MCC と診断された患者。
4. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の患者。
5. RECIST v1.1 に従い測定可能病変があると判断された患者。過去の放射線治療の照射野内又は他の局所療法が影響する範囲に存在する腫瘍病変は、そのような病変が増悪を示す場合に限り標的病変として選択する。
6. 中央病理検査用の腫瘍組織（新鮮組織又は保存組織）が入手可能である患者。
7. 次の基準に従い、避妊の意思がある女性患者又はパートナーに避妊の意思がある男性患者。
    a. 男性は、スクリーニング時から治験薬最終投与の 6 ヵ月後まで、適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いること及び精子提供を控えることに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。
    b. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時及び Day 1 の治験薬初回投与前の妊娠検査で陰性が確認され、スクリーニング時から治験薬最終投与の 120 日後まで適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いることに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する。
    c. 妊娠する可能性がない女性（子宮摘出術及び／若しくは両側卵巣摘出術により外科的に不妊となった女性又は 50 歳以上で少なくとも 12 ヵ月間の無月経が確認された女性）は適格とする。

<u>除外基準</u>

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 化学療法及びプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）又はプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）標的療法を含む全身療法歴がある患者。
2. 治験薬の初回投与前 21 日以内に抗がん剤療法を受けていた又は他の介入臨床試験に参加していた患者。
3. 治験薬投与開始前 7 日以内に、過去の治療による毒性（グレードを問わない脱毛症及び輸血補助を必要としない貧血を除く）及び／又は前治療の外科的介入による合併症がグレード 1 以下又はベースラインまで回復していない患者。
4. 治験薬初回投与前 2 週間以内に放射線療法を受けていた又は治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に 30 グレイを超える胸部への放射線療法を受けていた患者。
5. 既知の中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎を有する患者。

    注：治療歴のある脳転移を有する患者では、安定（治験薬初回投与前 28 日間以上にわたって画像検査で進行を示す所見がなく、神経学的症状がベースラインまで回復している）しており、脳転移の新規検出若しくは拡大又は中枢神経系浮腫の所見がなく、治験薬初回投与前 14 日間以上ステロイドを必要としなかった場合、本試験への参加が認められることがある。
6. 進行中又は積極的な治療を要する他の既知の悪性腫瘍を有する患者、又は本試験への登録前 3 年以内に他の悪性腫瘍の既往のある患者。ただし、治癒した皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内癌、その他の非浸潤性若しくは低悪性度悪性腫瘍又は根治を目的とした治療から 1 年を超えて無病状態の悪性腫瘍は例外とする。

7. スクリーニング時に以下の臨床検査値が認められる患者。
    a. 血小板数が 100×10^9/L 未満。
    b. ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満。
    c. 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満。
    d. アラニンアミノトランスフェラーゼ値が基準値上限（ULN）の 2.5 倍超又は肝転移のある患者では ULN の 5 倍超。
    e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 2.5 倍超又は肝転移のある患者では ULN の 5 倍超。
    f. 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以上。ただし、抱合型ビリルビン値が ULN 以下である場合を除く（抱合型ビリルビンは総ビリルビン値が ULN を超えた場合にのみ評価する）。各実施医療機関の ULN がない場合、直接ビリルビン値が総ビリルビン値の 40%未満でなければならない。
    g. クレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/分未満。
    h. プロトロンビン時間国際標準比又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍超。
    i. 活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍超。
8. 間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺臓炎の所見を示す患者。
9. 心機能障害又は臨床的に意義のある心疾患を有する患者。
    a. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の分類で III 度又は IV 度の心疾患（臨床的に意義がある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む）。
    b. 試験参加前 6 ヵ月以内の不安定狭心症。
    c. 試験参加前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞。
    d. その他の臨床的に意義がある心疾患（グレード 3 以上の管理不良高血圧、動揺性高血圧歴又は抗高血圧治療レジメンに対する遵守不良）。過去の治療による毒性から回復（ベースライン又はグレード 1 以下）していなければならない。
10. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイドによる全身免疫抑制を要する活動性の自己免疫疾患を有する患者。
11. 抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス薬による全身療法を要する慢性又は活動性の感染症を有する患者。
12. 既知の活動性 A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルス感染症又は抗生物質による全身療法を要する活動性の感染症を有する患者。
13. 治験薬の投与開始予定の 28 日以内に生ワクチンを接種した患者。
14. 治験実施計画書 6.6.2 項に記載の併用禁止薬を現在使用している患者。
15. 標準治療（例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド）でコントロール不能である別のモノクローナル抗体に対する既知の過敏症を示す患者。
16. 治験実施計画書の要件を遵守する能力を欠く又は遵守する見込みがないと治験責任（分担）医師が判断した患者。
17. 妊娠中又は授乳中の患者。

18. 本試験への完全な参加（治験薬投与及び規定来院の実施を含む）の妨げとなる、患者に重大なリスクをもたらす又は試験データの解釈の妨げになると治験責任（分担）医師が判断した患者。
19. 同種幹細胞移植を含む臓器移植歴を有する患者。
20. 治験薬製剤の成分に対する既知のアレルギー又は過敏症を示す患者。
21. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者。ただし以下の基準の全てを満たす患者は除く。
    a. CD4 陽性リンパ球数が 300/μL 以上。
    b. 血液中の HIV 量が検出不能。
    c. 高活性抗レトロウイルス療法を受けている。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬 500 mg を 60 分かけて Q4W で静脈内投与した。投与期間は最長 2 年とした。試験期間には、28 日間のスクリーニング、28 日間を 1 サイクルとして最大 13 サイクル（1 年間）の治験薬投与及び生存確認の追跡調査が含まれた。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

有効性

主要評価項目

ORR［RECIST v1.1に基づく独立中央判定機関（ICR）判定により、最良総合効果がCR又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義］

副次評価項目

- DOR（RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて進行（PD）と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）
  - 持続的奏効率（DRR）（ORRとKaplan-Meier法で推定した6ヵ月時点の無イベント率の積と定義）
- DCR（RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により、最良総合効果が CR、PR 又は安定と判定され、6 ヵ月以上持続した被験者の割合と定義）
- PFS（治験薬初回投与日から、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）
- OS（治験薬初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間と定義）

安全性

有害事象（発現件数、発現割合、持続期間及び有害事象共通用語規準 v5.0 に基づく重症度）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

免疫原性

本薬に特異的な抗薬物抗体（ADA）の発現状況

統計手法

被験者数の設定

過去のアベルマブのパイロット試験では、化学療法未治療の転移性 MCC 患者に対するアベルマブの ORR は 39.7%［95%信頼区間（CI）の下限値：30.7%］と報告されている（D'Angelo et al 2019）。同じ患者集団を対象としたペムブロリズマブのパイロット試験では、ペムブロリズマブの ORR は 56%（95% CI の下限値：35%）と報告されている（Nghiem et al 2016、Nghiem et al 2019）。

アベルマブ及びペムブロリズマブの試験結果に基づき、妥当な本薬の期待 ORR を約 48%とし、主要解析には約 60 例の化学療法未治療患者を含めることとした。本薬の期待 ORR を 48%、被験者数を約 60 例と想定すると、本試験は化学療法未治療集団において有意水準片側 2.5%で 95% CI の下限値が 30%を超える確率は 80%超となる。

解析対象集団

安全性解析対象集団は本試験に登録された全ての被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。化学療法未治療の部分集団に注目し、安全性解析対象集団を用いて有効性及び安全性の両解析を実施した。

解析方法

有効性

本試験の有効性評価項目にはORR、DOR、DCR、PFS及びOSを含めた。腫瘍縮小効果はRECIST v1.1に基づくICR判定により評価した。iRECISTに基づくORR及びDCR、腫瘍径の経時的変化などの有効性パラメータの解析は探索的目的とした。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は記述統計量を用いて要約した。免疫関連有害事象（irAE）及び注入に伴う反応を特に注目すべき有害事象とした。免疫原性（ADAの発現状況）データは記述統計量を用いて要約した。安全性の解析対象は安全性解析対象集団とし、化学療法未治療の部分集団についても個別に解析を行った。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

データカットオフ時点（20■年▮月 ■日）で、登録された被験者 107 例全例が本薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団 107 例のうち、7 例（6.5%）が本薬の投与を継続中であり、67 例（62.6%）が本薬の投与を中止し、33 例（30.8%）が本薬の投与を完了した。本薬の投与中止で最も多かった理由は、進行の 34/107 例（31.8%）であった。本試験を継続中の被験者は 65/107 例（60.7%）であり、本試験を中止した被験者は 42/107 例（39.3%）であった。最も多かった試験中止の理由は、死亡の 35/107 例（32.7%）であった。

被験者 107 例の年齢の中央値は 71.0 歳（範囲：38～90 歳）であった。被験者の大半（68.2%）は男性であった。84/107 例（78.5%）が白人、1/107 例（0.9%）がアジア人、残り 22/107 例（20.6%）の人種は報告されなかった。81/107 例（75.7%）がヒスパニック系又はラテン系以外、1/107 例（0.9%）がヒスパニック系又はラテン系、残り 25/107 例（23.4%）の民族は報告されなかった。

被験者 107 例の疾患特性は、転移性又は再発性の局所進行 MCC 患者で予想された通りであった。37/107 例（34.6%）ではベースライン時に ICR 判定による内臓転移がみられた。全ての被験者の病期は試験登録時点でステージ 3［3/3A/3B、10/107 例（9.3%）］又はステージ 4［97/107 例（90.7%）］であった。被験者 6/107 例を除く全ての被験者は化学療法未治療例であり、40/107

例（37.4%）は放射線療法歴を有していた。被験者 74/107 例（69.2%）に MCC に対する手術又は処置の既往があった。HIV 陽性の被験者は 1/107 例（0.9%）であった。

検査結果が得られた 102 例中 78 例（76.5%）では、中央検査機関の検査によるメルケル細胞ポリオーマウイルスの感染状況が陽性であった。腫瘍組織での PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞の割合［combined positive score（CPS）］は、検査結果が得られた 101 例中 88 例（87.1%）で 1%以上であった。腫瘍組織での PD-L1 を発現した腫瘍細胞の割合［tumor proportion score（TPS）］は、検査結果が得られた 101 例中 20 例（19.8%）で 1%以上であった。

曝露状況

データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 10.3 ヵ月（範囲：1 日～24.8 ヵ月）であった。投与期間が 3 ヵ月超、6 ヵ月超、9 ヵ月超、12 ヵ月超及び 18 ヵ月超であった被験者は、それぞれ 76/107 例（71.0%）、66/107 例（61.7%）、59/107 例（55.1%）、51/107 例（47.7%）及び 39/107 例（36.4%）であった。治験実施計画書で規定した最長 2 年間の投与を受けた被験者は 5/107 例（4.7%）であった。

免疫原性

ベースライン時に ADA が陰性であった被験者 103 例のうち、本薬投与後に ADA を発現した被験者は 3 例であり、全例が化学療法未治療であった。本薬投与後の ADA 発現割合が低かったため、ADA の影響を明確に評価することはできなかったが、意義のある臨床所見は認められなかった。

有効性

安全性解析対象集団（107 例）のうち化学療法未治療例（101 例）に対する有効性の解析結果を以下に記す。

- RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 53.5%（95% CI：43.3%～63.5%）であった。最良総合効果として CR が 17 例（16.8%）、PR が 37 例（36.6%）に認められた。
- Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 25.26 ヵ月（95% CI：14.19～推定不能）であり、追跡期間の中央値は 17.6 ヵ月［範囲 1.1～38.7 ヵ月（実施中）］であった。Kaplan-Meier 法で推定した 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無イベント率は、それぞれ 0.82（95% CI：0.68～0.90）及び 0.71（95% CI：0.57～0.82）であった。
- 6 ヵ月時点の DRR は 43.8%（95% CI：34.0%～53.6%）であった。
- DCR は 59.4%（95% CI：49.2%～69.1%）であった。
- Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 12.65 ヵ月（95% CI：7.33～24.87）であった。
- 追跡期間の中央値が 24.0 ヵ月（範囲 0.7～48.1 ヵ月）の時点で、Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は未達であり、約 2 年間の観察後の Kaplan-Meier 曲線は明らかにプラトーに達した。
- 本試験の対象疾患で最もリスクの高い高齢被験者を含む全ての注目すべき部分集団で腫瘍縮小効果が認められた。
- RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定による ORR は、ICR 判定による解析結果と同様であり、持続的な腫瘍縮小効果が認められた。
- 化学療法に不応な被験者 6 例での RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 50.0%（95% CI：11.8%～88.2%）であり、化学療法未治療例（101 例）と同様であった。化学療法に不応な被験者 6 例全例で腫瘍縮小効果が 2 年を超えて持続していた。

安全性

安全性解析対象集団（107 例）のうち化学療法未治療例（101 例）に対する安全性の解析結果を以下に記す。

- TEAE を発現した被験者は 92/101 例（91.1%）であり、被験者の 10%超に発現した TEAE は、無力症及びそう痒症の各 22/101 例（21.8%）、下痢の 19/101 例（18.8%）、関節痛の 17/101 例（16.8%）、COVID-19 の 14/101 例（13.9%）、便秘の 12/101 例（11.9%）並びに発熱の 11/101 例（10.9%）であった。大部分の TEAE の重症度はグレード 1 又は 2 であった。
- 死亡に至った TEAE を発現した被験者は 4/101 例（4.0%）であり、急性呼吸不全、無力症、随伴疾患進行及び COVID-19 が各 1/101 例（1.0%）に発現した。死亡に至った随伴疾患進行は、治験責任（分担）医師により本薬との因果関係は否定されなかった。
- 重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）を発現した被験者は 26/101 例（25.7%）であり、2 例以上の被験者に発現した重篤な TEAE は、COVID-19 の 4/101 例（4.0%）、無力症の 3/101 例（3.0%）並びに心房細動、骨痛、肺臓炎及び尿路感染の各 2/101 例（2.0%）であった。
- 本薬の投与中止に至った TEAE は 21/101 例（20.8%）の被験者に認められ、いずれも 1 例に認められた。
- irAE を発現した被験者は 35/101 例（34.7%）であり、被験者の 5%以上に発現した irAE は皮膚反応の 10/101 例（9.9%）、甲状腺機能低下症の 8/101 例（7.9%）、甲状腺機能亢進症の 6/101 例（5.9%）及び肺臓炎の 5/101 例（5.0%）であった。
  - グレード3以上のirAEは11/101例（10.9%）の被験者に認められ、副腎機能不全、脱髄性多発ニューロパチー、肝炎、下垂体炎、好酸球性筋膜炎、膵炎、器質化肺炎、肺臓炎、水疱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症及び糖尿病性ケトアシドーシスが各1/101例（1.0%）に認められた。
  - 本薬の投与中止に至ったirAEは9/101例（8.9%）に認められ、大腸炎、脱髄性多発ニューロパチー、肝炎、下垂体炎、尿細管間質性腎炎、好酸球性筋膜炎、多発性関節炎、膵炎及び中毒性表皮壊死融解症が各1/101例（1.0%）に認められた。
- 注入に伴う反応は発現割合が低く、5/101 例（5.0%）の被験者に認められた。注入の中断に至った注入に伴う反応及び本薬の投与中止に至った注入に伴う反応を発現した被験者はそれぞれ 2/101 例（2.0%）であった。安全性解析対象集団の被験者 107 例中 67 例（62.6%）は本薬投与前の予防的治療を受けなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果に臨床的に意味のある変動又は傾向は認められなかった。
- 化学療法に不応な被験者 6 例を含む安全性解析対象集団（107 例）での安全性の解析結果は、化学療法未治療例（101 例）での解析結果と同様であった。

結論

本薬 500 mg の Q4W 投与は、転移性又は再発性の局所進行 MCC 患者に対して臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。化学療法未治療例での ORR は 53.5%（95% CI：43.3%～63.5%）であった。DOR の中央値は 25.26 ヵ月（95% CI：14.19～推定不能）であり、抗腫瘍効果は持続的であった。持続的な腫瘍縮小効果は化学療法に不応な被験者でも同様に認められた。

本薬の忍容性は概して良好で、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性の結果は、PD-1/PD-L1 阻害剤で過去に報告されたデータと一致していた。本薬による臨床的に重

大な注入に伴う反応の発現割合は低く、本薬投与前の予防的治療は必要なかった。本薬は転移性又は再発性の局所進行 MCC 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

参考文献

D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. J Immunother Cancer 2019;7(suppl 1):282 [abstr P362].

Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. J Clin Oncol 2019;37:693-702.

Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374:2542-52.

5. INCMGA 0012-202 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した肛門管扁平上皮癌患者を対象にINCMGA00012 を検討する第 2 相試験（POD1UM-202 試験）

本 2.7.6 は、20■年 ■月 ■日作成（データカットオフ日 2020 年 6 月 8 日）の治験総括報告書、20■年 ■月 ■日作成の治験総括報告書補遺 1、20■年 ■月 ■日の治験総括報告書補遺 2、20■年 ■月 ■日作成の治験総括報告書補遺 3、20■年 ■月 ■日作成の治験総括報告書補遺 4 に基づいて作成した。

治験実施施設及び地域：40 施設（フランス、英国、イタリア、スペイン、デンマーク、米国、ノルウェー、ベルギー及びドイツ）

試験期間：2018 年 10 月 8 日～2021 年 11 月 10 日

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

- プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した局所進行性又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者を対象に奏効率（ORR）を指標としてレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性を評価する。

副次目的

- 奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を含むその他の臨床的有効性評価項目を評価する。
- 前治療歴を有する SCAC 患者を対象に本薬の安全性を評価する。
- SCAC 患者に本薬を投与した時の薬物動態（PK）を評価する。

試験デザイン

本試験は、局所進行性又は転移性の SCAC 患者を対象に本薬を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2 相試験である。全ての被験者は本薬 500 mg の 4 週間に 1 回（Q4W）の投与を受けた。本薬の投与は、臨床的な疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が認められるまで最長 2 年間継続することとした。本薬を 6 ヵ月以上投与され、完全奏効（CR）が確定した被験者は、メディカルモニターと協議の上、2 サイクルを追加した後に本薬の投与を中止できることとした。腫瘍評価は固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1 又は免疫療法の固形がんの治療効果判定規準のいずれかに従い、従来の RECIST による進行（PD）後も投与を継続するかどうかを判断した。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者約 81 例の登録を計画した。データカットオフ時点で 94 例が組み入れられ、全例が有効性及び安全性の解析対象となり、84 例が免疫原性の解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1. 本試験の同意説明文書を理解する能力があり、同意説明文書に署名する意思がある患者。

2. 18 歳以上の男性及び女性患者（又は適宜各国の要件に従う）。
3. 局所進行性又は転移性の SCAC と確定診断された患者。
4. プラチナ製剤に不適又は不耐である場合を除いて、プラチナ製剤を用いた化学療法中又は化学療法後に進行がみられた患者。
    a. 転移性疾患に対する全身療法の前治療は 2 ラインまでとする。
    b. プラチナ製剤に不適な患者は、少なくとも 1 ラインの全身療法を受けたことがなければならない。
    c. プラチナ製剤を用いた化学放射線療法を受けている患者は、治療終了から 6 ヵ月未満に再発した場合に適格となる。
5. RECIST v1.1 に従い測定可能病変があると判断された患者。
6. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。
7. 以下の基準の全てを満たすヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者。
    a. 表面抗原分類（CD）4 陽性リンパ球数が 300/μL 以上。
    b. 血液中の HIV 量が検出不能。
    c. 抗レトロウイルス療法を受けている。
8. 以下の基準に基づく、避妊の意思がある患者又はパートナーに避妊の意思がある患者。
    a. 男性の場合、スクリーニングから治験薬最終投与の 6 ヵ月後（各国の要件に基づき、適切な場合はそれ以上の期間）まで、適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いること及び精子提供を控えることに同意した患者。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。
    b. 妊娠可能な場合、スクリーニング時の妊娠検査で陰性が確認され、スクリーニングから治験薬最終投与の 6 ヵ月後まで適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いることに同意した女性。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。
    c. 妊娠不可能な女性（子宮摘出術及び／若しくは両側卵巣摘出術により外科的に不妊となった女性又は 50 歳以上で少なくとも 12 ヵ月間の無月経が確認された女性）。
9. HIV 陽性被験者は探索的なサブスタディに参加することができる。当該被験者は別の同意説明文書に署名し、組織及び血液サンプルを追加提供する意思と能力がなければならない。

<u>主な除外基準</u>

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 治験薬の初回投与前 21 日以内に抗がん剤療法を受けていた又は他の介入臨床試験に参加していた患者。ただし、マイトマイシン C の場合は 6 週間とする。
2. 治験薬初回投与前 14 日以内に放射線療法を受けていた患者。ただし、以下の例外を除く。
    a. 骨盤放射線療法の場合、28 日。
    b. 2Gy の分割線量で 30Gy を超える胸部放射線療法の場合、6 ヵ月。

3. プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）又はプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）標的療法による前治療歴がある患者（事前にメディカルモニターの承認があれば他の免疫療法は許容される）。
4. 過去の治療による毒性がグレード 1 以下又はベースラインまで回復していない患者（グレードを問わない脱毛症及び輸血補助を必要としない貧血を除く）。内分泌障害については、十分に管理されている場合に限り除外対象とせず、治験依頼者のメディカルモニターと協議する。
5. スクリーニング時に以下の臨床検査値が認められる患者。
   a. 血小板数が 75×10^9/L 以下。
   b. ヘモグロビン値が 9 g/dL 以下。
   c. 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以下。
   d. アラニンアミノトランスフェラーゼ値が基準値上限（ULN）の 2.5 倍超（肝転移を伴う場合、ULN の 5 倍超）。
   e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 2.5 倍超（肝転移を伴う場合、ULN の 5 倍超）。
   f. 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以上。
   g. クレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/分未満。
   h. プロトロンビン時間国際標準比又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍超（抗凝固療法を受けていない場合）。
   i. 活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍超（抗凝固療法を受けていない場合）。
6. 進行中又は積極的な治療を要する他の既知の悪性腫瘍を有するか、本試験への登録前 3 年以内に他の悪性腫瘍の既往のある患者。根治的治療後に治癒した、皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内癌、その他の非浸潤性若しくは低悪性度悪性腫瘍又は 1 年を超えて無病状態のがんは除く。
7. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイド（prednisone 10 mg 超又は prednisone 換算で 10 mg 超相当量）による全身免疫抑制を要する活動性の自己免疫疾患を有する患者。
8. 間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺臓炎の所見を示す患者。
9. 既知の活動性中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎。

   注：治療歴のある脳転移を有する患者では、安定しており（治験薬の初回投与前 28 日間以上にわたって画像検査で進行を示す所見がなく、神経学的症状がベースラインまで回復している）、脳転移の新規検出若しくは拡大又は中枢神経系浮腫の所見がなく、治験薬の初回投与前 14 日間以上ステロイドを必要としなかった場合、本試験への参加が認められることがある。
10. 既知の活動性の A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染を有する患者。
11. 全身療法を要する活動性感染を有する患者。
12. 標準治療（例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド）でコントロール不能である別のモノクローナル抗体に対する既知の過敏症又は治験薬若しくは処方成分に対する既知のアレルギー若しくは過敏症を示す患者。

13. 心機能の低下又は臨床的に意義のある心疾患を有する患者。
    a. 臨床的に意義のある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 又は IV の心疾患。
    b. 不安定狭心症。
    c. 試験参加前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞。
    d. その他の臨床的に意義のある心疾患（すなわちグレード 3 以上のコントロール不良の高血圧）。
14. 妊娠中又は授乳中の患者。
15. スクリーニングから治験薬最終投与後 6 ヵ月間と予想される試験期間内に本人又はパートナーが妊娠すると予想される患者。
16. 治験薬投与開始前に手術による毒性及び／又は合併症から十分に回復していない患者。
17. 治験薬の投与開始予定の 28 日以内に生ワクチンの接種を受けた患者。
18. 治験責任（分担）医師の判断により、本試験への完全な参加（治験薬の投与及び規定来院を含む）を妨げる状態、患者に重大なリスクをもたらす状態又は試験データの解釈を妨げる状態にあると判断された患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬 500 mg を 60 分（± 15 分）かけて Q4W で静脈内（IV）投与した。投与期間は最長 2 年とした。ロット番号は請求に応じて提供可能である。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

主要評価項目

- ORR［RECIST v1.1 に基づき独立中央判定機関（ICR）によって最良総合効果が CR 又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義］

副次評価項目

- DOR（RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）
- DCR［RECIST v1.1 に基づき ICR によって最良総合効果が CR、PR 又は安定と判定された被験者の割合と定義］
- PFS（治験薬初回投与日から、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義）
- OS（治験薬初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間と定義）

安全性

有害事象［発現割合、持続期間及び有害事象共通用語規準 v5.0 に基づく重症度］、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

薬物動態

母集団 PK 解析を使用して各被験者の最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、トラフ濃度（C_{min}）及び 0 時間から最終測定可能時間（t 時間）までの血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）を推定する。

統計手法

被験者数の設定

過去の単群第 2 相試験では、切除不能な転移性の肛門癌患者に対するニボルマブの ORR は 24%と報告されている（Morris et al 2017）。

本薬の期待 ORR を 25%、被験者数を 81 例と想定すると、有意水準片側 2.5%で下限信頼限界が 13%を超える確率は 80%となる。奏効率と 95%信頼区間（CI）を以下の表に示す。

Sample Size	Number of Responses	Response Rate (%)	95% CI (%)
81	10	12.3	6.1-21.5
81	15	18.5	10.8-28.7
81	20	24.7	15.8-35.5
81	25	30.9	21.1-42.1
81	30	37.0	26.6-48.5

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団は、本試験に組み入れられた全ての被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。本試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一である。

解析方法

有効性

主要評価項目は RECIST v1.1 に基づく ORR とし、治験薬初回投与後、初めて PD と判定されるか後治療の抗腫瘍療法を受ける前に、CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。ORR の主解析は ICR 判定により確定した最良総合効果に基づいて実施された。さらに、ORR の感度分析を治験責任（分担）医師判定による最良総合効果に基づいて実施した。有効性の副次評価項目には RECIST v1.1 に基づく DOR、PFS 及び DCR 並びに OS を含めた。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図は記述統計量を用いて要約した。特に注目すべき有害事象は、本薬の開発プログラム全体にわたって事前に特定された国際医薬用語集の基本語のリストに基づき要約した。

薬物動態

C_{max}、t_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-t} などの PK パラメータは、本薬の血清中濃度-時間データより算出した。

免疫原性

レチファンリマブに対する抗薬物抗体（ADA）は、ブリッジング ELISA 法を用いて解析した。ベースライン時にレチファンリマブ ADA が陰性であり、その後も陰性であった被験者又はベースライン時に ADA が陽性であり、投与期間中に抗体価が上昇又は低下した被験者の割合を要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験では 94 例が組み入れられ、本薬の投与を 1 回以上受けた。これら 94 例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で被験者の組入れは完了し、18 例（19.1%）が本薬の投与を継続しており、76 例（80.9%）は本薬の投与を中止していた。本薬の投与中止で最も多かった理由は、PD［臨床的な増悪が 37 例（39.4%）、放射線画像上の進行が 21 例（22.3%）］であった。54 例（57.4%）が本試験を継続中であり、40 例（42.6%）が本試験を中止した。最も多かった試験中止の理由は死亡（37 例、39.4%）であった。

被験者の平均年齢は 62.1 歳（範囲：37～94 歳）であった。被験者の大半は女性（64.9%）、白人（76.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（52.1%）であった。被験者の疾患特性は、局所進行性又は転移性の SCAC 患者で予想されたとおりであった。ほとんどの被験者（80.9%）はスクリーニング時点で遠隔転移病変を有していた。 ベースライン時の最も多い病変部位はリンパ節（64.9%）及び肝臓（41.5%）であった。評価可能な腫瘍組織を有する被験者のうち、69 例中 2 例がミスマッチ修復欠損と診断され、67 例中 44 例が PD-L1 陽性（PD-L1 の発現状況が 1%以上）であり、58 例中 54 例がヒトパピローマウイルス（HPV）陽性であった（大多数は HPV 16 型）。被験者 9 例（9.6%）はベースライン時に HIV 陽性であった。プラチナ製剤不適の被験者 3 例を除く全例がプラチナ製剤を用いた化学療法を受けた。被験者の大部分（87.2%）に化学放射線療法（73.4%）又は放射線療法単独（17.0%）の放射線療法歴があった。

曝露状況

データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 85 日（範囲：1～704 日）であった。投与期間が 9 ヵ月超であった被験者は、15 例（16.0%）であった。

有効性

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 13.8%（13/94 例、95% CI：7.6%～22.5%）であった。最良総合効果として CR が 1 例（1.1%）、PR が 12 例（12.8%）に認められた。RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により腫瘍縮小効果が確定された 13 例での、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月［95% CI：4.4～評価不能（NE）］であった。RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DCR は 48.9%（95% CI：38.5%～59.5%）であった。

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS の中央値は 2.3 ヵ月（95% CI：1.9～3.6）であった。PFS の中央値は非奏効例（1.9 ヵ月）と比べて奏効例（11.0 ヵ月）の方が長かった。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は 10.1 ヵ月（95% CI：7.9～NE）であった。OS の中央値は奏効例では追跡期間が 9.7 ヵ月の時点で未達であったが、非奏効例では 9.0 ヵ月であった。

ICR 判定による ORR は、年齢別、性別、人種別、民族別、ECOG PS 別、HIV 発現状況別、肝転移状況別、PD-L1 発現状況別及び HPV 発現状況別の部分集団を通して一貫していた。肝転移有、HIV 陽性、PD-L1 陰性（PD-L1 の発現状況が 1%未満）及び高齢被験者を含む注目すべき部分集団（被験者数が 6 例以上）では、いずれの部分集団でも腫瘍縮小効果が認められた。

安全性

TEAE は 90 例（95.7%）に認められた。発現割合が高かった（10%超）TEAE は、無力症（23.4%）、貧血及び下痢（各 20.2%）、疲労（18.1%）、悪心及び嘔吐（各 16.0%）、便秘、食欲減退、呼吸困難及び発熱（各 13.8%）、咳嗽及びそう痒症（各 11.7%）並びに腹痛及び尿路感染症（各 10.6%）であった。

死亡に至った TEAE は 10 例（10.6%）に認められ、骨盤内感染、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、大腿骨骨折、高カルシウム血症、癌性リンパ管症、膵癌、間質性肺疾患、胸

水及び腫瘍塞栓症（各 1 例）であった。癌性リンパ管症を除いて、死亡に至った TEAE はいずれも本薬との関連ありとは判断されなかった。癌性リンパ管症は、治験責任（分担）医師により、本薬投与による急速な腫瘍増大の可能性があると判断された。

重篤な TEAE は 50 例（53.2%）に認められた。発現割合が高かった器官別大分類（SOC）別の重篤な TEAE は「感染症および寄生虫症」（16 例、17.0%）及び「胃腸障害」（15 例、16.0%）であり、進行性 SCAC 及び／又は放射線療法若しくは化学放射線療法の続発症（例：腹痛、尿路感染、腸閉塞及び胃腸管閉塞）と一致していた。発現割合が高かった重篤な TEAE は、腹痛、貧血及び尿路感染（各 4 例、4.3%）並びに全身健康状態悪化、骨盤痛及び発熱（各 3 例、3.2%）であった。

本薬の投与中止に至った TEAE は 7 例（7.4%）に認められた（免疫性腸炎、肝炎、シュードモナス感染、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胸水、肺臓炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群）。

注入に伴う反応の発現割合は低く、4 例（4.3%）に認められた。注入に伴う反応はいずれもグレード 1 又は 2 の軽症例であり、本薬の投与中止に至ったものはなかった。免疫関連有害事象（irAE）は 24 例（25.5%）に認められ、約半分は甲状腺関連の内分泌障害であった。2 例以上に認められた irAE は甲状腺機能低下症及び皮膚反応（各 8 例、8.5%）並びに甲状腺機能亢進症及び肺臓炎（各 4 例、4.3%）であった。グレード 3 以上の irAE は 7 例（7.4%）に認められた［肺臓炎及び皮膚反応（各 2 例、2.1%）並びに副腎機能不全、肝炎及び腎炎（各 1 例、1.1%）］。重篤な irAE は 4 例（4.3%）に認められ（急性腎障害、副腎機能不全、間質性肺疾患及び肝炎）、そのうち 1 例は間質性肺疾患により死亡した。死亡に至った間質性肺疾患は治験責任（分担）医師及び治験依頼者のいずれによっても本薬と関連なしと判断された。当該事象以外に死亡に至った irAE はなかった。本薬の投与中止に至った irAE は 2 例（2.1%）に認められた（肺臓炎及び皮膚反応）。

臨床検査、バイタルサイン又は心電図の結果に臨床的に意味のある変動は認められなかった。グレード 3 以上の好中球減少症又は血小板減少症は認められなかった。

年齢別、性別又は HIV 発現状況別の部分集団では、TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。HIV 陽性の全例で、試験期間中の HIV ウイルス量の測定値が抗レトロウイルス療法の治療失敗に関連する閾値レベル（2 回連続でウイルス量が 1000 コピー/mL 超と定義）を超えることはなかった。

<u>薬物動態</u>

PK 評価が可能であった 92 例の濃度データを用いて母集団 PK 解析により推定された本薬の初回投与後の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の平均値は 1950 day·mg/L、C_{max} の平均値は 151 mg/L、C_{min} の平均値は 22.4 mg/L であった。

<u>免疫原性</u>

レチファンリマブの ADA を評価した 84 例でレチファンリマブ投与後に ADA 陽性と判定された被験者はいなかった。

結論

本薬 500 mg の Q4W は、承認された治療法がなく増加傾向にあるプラチナ製剤不応性 SCAC 患者に対して臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。ICR 判定による本薬の ORR（13.8%）は、HPV に起因する他の難治性悪性腫瘍に対して PD-1／PD-L1 阻害剤が示したものと同程度であり、本質的な生物学的特性が同様であることと一貫している。本薬の DOR（中央値 9.5 ヵ月）はサルベージ化学療法で達成可能な期間より長く、奏効例での PFS 及び OS の著しい延長と関連している。本薬の忍容性は全ての部分集団（HIV 陽性例を含む）で概して良好で、PD-1/PD-L1 阻害剤と一貫する許容可能な安全性プロファイルを示し、サルベージ化学療法よりも高い忍容性を示した。HIV 陽性の被験者では、試験期間中の HIV ウイルス量は適切に管理されていた。

要約すると、前治療歴のある局所進行性又は転移性の SCAC 患者に対して、本薬が新たな治療選択肢となり得ることを示している。

参考文献

Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:446-53.

6. INCMGA 0012-203試験（参考資料、モジュール5.3.5.2）

試験の標題：特定の固形癌患者を対象にINCMGA00012（PD-1阻害剤）を検討する第2相試験（POD1UM-203試験）

治験実施施設及び地域：34施設（ルーマニア、フランス、イタリア、米国、スペイン、ハンガリー、ポーランド及びオーストリア）

試験期間：2019年1月9日～2022年6月28日（データカットオフ日：2021年4月15日）

試験の相：第2相

目的

主要目的

- 特定の固形癌患者を対象に奏効率（ORR）を指標としてレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性を評価する。

副次目的

- 特定の固形癌患者を対象に本薬の奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価する。
- 特定の固形癌患者を対象に本薬の安全性を評価する。
- 特定の固形癌患者に本薬を30分かけて静脈内（IV）投与した時の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

- 特定の固形癌患者を対象に治療に対する転帰又は抵抗性を予測するバイオマーカーを特定する。
- 特定の固形癌患者を対象に本薬の免疫原性を評価する。

試験デザイン

本試験は、プログラム細胞死タンパク質1（PD-1）阻害剤の有効性が既に示されている進行性固形癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、第2相試験である。基準に適格な被験者は本薬の第2相臨床試験推奨用量500 mgの4週間に1回（Q4W）の投与を受けた。本試験では1サイクルを28日間とし、各サイクルの1日目に本薬を30分かけてIV投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

約120例の登録を計画した。データカットオフ時点で121例が組み入れられ、全例が有効性及び安全性の解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1. 本試験の同意説明文書を理解する能力があり、同意説明文書に署名する意思がある患者。
2. 18歳以上の男性及び女性患者（又は適宜各国の要件に従う）。
3. 以下のいずれかの診断が確定している患者。

a. プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）高発現［腫瘍組織でのPD-L1を発現した腫瘍細胞の割合（TPS）が50%以上］で、EGFR遺伝子変異陰性、ALK遺伝子転座陰性及びROS遺伝子転座陰性の未治療転移性非小細胞肺癌。

b. プラチナ製剤に不適［治験責任（分担）医師が判断］であり、腫瘍組織でのPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞の割合（CPS）が10%以上である、局所進行性又は転移性の尿路上皮癌。

c. 切除不能又は転移性の黒色腫。

d. 全身療法による前治療歴がない局所進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌（肉腫様の形態を有するか否かを問わない）。

4. 固形がんの治療効果判定規準（RECIST）v1.1に従い測定可能病変があると判断された患者。

5. 米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が0又は1の患者。

6. 以下の基準に基づく、避妊の意思がある患者又はパートナーに避妊の意思がある患者。

a. 男性の場合、スクリーニングから治験薬の最終投与の6ヵ月後（各国の要件に基づき、適切な場合はそれ以上の期間）まで、適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いること及び精子提供を控えることに同意した患者。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

b. 妊娠可能な場合、スクリーニング時の妊娠検査で陰性が確認され、スクリーニングから治験薬の最終投与の6ヵ月後まで適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用いることに同意した女性。99%以上の効果がある許容される避妊法を患者に伝え、本人の理解を確認する。

c. 妊娠不可能な女性（子宮摘出術及び／若しくは両側卵巣摘出術により外科的に不妊となった女性又は50歳以上で少なくとも12ヵ月間の無月経が確認された女性）。

<u>主な除外基準</u>

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1. 治験薬の初回投与前21日以内に抗がん剤療法を受けていた又は他の介入臨床試験に参加していた患者。

2. PD-1又はPD-L1標的療法による前治療歴がある患者（事前にメディカルモニターの承認があれば他の免疫療法は許容される）。

a. 試験登録の12ヵ月以上前に終了した術後補助療法は許容される場合があるが、患者を登録する前にメディカルモニターと協議する。

3. 治験薬の初回投与前14日以内に放射線療法を受けていた患者。ただし、以下の例外を除く。

a. 骨盤放射線療法の場合、28日。

b. 30Gyを超える胸部放射線療法の場合、6ヵ月。

c. 緩和的放射線療法の場合、14日。

注：患者は放射線に関連した毒性が全て回復しており、この目的のためにコルチコステロイドを必要とせず、放射線肺臓炎を発現していないこと。

4. 過去の治療による毒性がグレード1以下又はベースラインまで回復していない患者（グレードを問わない脱毛症及び輸血補助を必要としない貧血を除く）。内分泌障害について

は、十分に管理されている場合に限り除外対象とせず、治験依頼者のメディカルモニターと協議する。

5. 治験薬の投与開始前に外科的介入による毒性及び／又は合併症から十分に回復していない患者。
6. スクリーニング時に以下の臨床検査値が認められる患者。
   a. 血小板数が100×10^9/L以下。
   b. ヘモグロビン値が9 g/dL以下。
   c. 好中球絶対数が1.5×10^9/L以下。
   d. アラニンアミノトランスフェラーゼ値が基準値上限（ULN）の2.5倍超。
   e. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値がULNの2.5倍超。
   f. 総ビリルビン値がULNの1.5倍以上。
   g. クレアチニンクリアランス算出値が30 mL/分未満。
   h. プロトロンビン時間国際標準比又はプロトロンビン時間がULNの1.5倍超（抗凝固療法を受けていない場合）。
   i. 活性化部分トロンボプラスチン時間がULNの1.5倍超（抗凝固療法を受けていない場合）。
7. 進行中又は積極的な治療を要する他の既知の悪性腫瘍を有するか、本試験への登録前3年以内に他の悪性腫瘍の既往のある患者。根治的治療後に治癒した、皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内癌、その他の非浸潤性若しくは低悪性度悪性腫瘍又は1年を超えて無病状態のがんは除く。
8. 生理学的維持用量を超えるコルチコステロイド（prednisone 10 mg超又はprednisone換算で10 mg超相当量）による全身免疫抑制を要する活動性の自己免疫疾患を有する患者。
   a. 活動性の自己免疫疾患がない場合は、副腎機能不全又は下垂体機能不全に対するprednisone 10 mg/日超又はprednisone換算で10 mg/日超相当量での生理的コルチコステロイド補充療法は許容される。
   b. 気管支拡張薬、吸入ステロイド薬又は局所ステロイド注射の間欠的投与を要する喘息患者は参加が認められることがある。
   c. 局所、眼用、関節内又は鼻腔内ステロイド（全身への吸収は最小限）を使用している患者は参加が認められることがある。
   d. 予防（例：造影剤アレルギー）又は試験治療に関連した標準的な前投薬のための短期間のコルチコステロイド投与は許容される。
9. 間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺臓炎の所見を示す患者。
10. 既知の活動性中枢神経系転移及び／又はがん性髄膜炎。

    注：治療歴のある脳転移を有する患者では、安定しており（治験薬の初回投与前28日間以上にわたって画像検査で進行を示す所見がなく、神経学的症状がベースラインまで回復している）、脳転移の新規の検出若しくは拡大又は中枢神経系の浮腫の所見がなく、治験薬の初回投与前14日間以上ステロイドを必要としなかった場合、本試験への参加が認められることがある。

11. 既知の活動性のA型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）又はC型肝炎ウイルス（HCV）感染を有する患者。

12. 全身療法を要する活動性感染を有する患者。
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者。ただし以下の基準の全てを満たす患者は除く。
    a. 表面抗原分類（CD）4陽性リンパ球数が300/μL以上。
    b. 血液中のHIV量が検出不能。
    c. 抗レトロウイルス療法を受けている。
14. 標準治療（例：抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド）でコントロール不能である別のモノクローナル抗体に対する既知の過敏症を示す患者。
15. 心機能の低下又は臨床的に意義のある心疾患を有する患者。
    a. 臨床的に意義のある既存の心室性不整脈、うっ血性心不全又は心筋症を含む、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類III又はIVの心疾患。
    b. 不安定狭心症。
    c. 試験参加前6ヵ月以内の急性心筋梗塞。
    d. その他の臨床的に意義のある心疾患（すなわちグレード3以上のコントロール不良の高血圧）。
16. 妊娠中又は授乳中の患者。
17. 治験薬の投与開始予定の28日以内に生ワクチンの接種を受けた患者。
18. 治験責任（分担）医師の判断により、本試験への完全な参加（治験薬の投与及び規定来院を含む）を妨げる状態、患者に重大なリスクをもたらす状態又は試験データの解釈を妨げる状態にあると判断された患者。
19. 同種幹細胞移植を含む臓器移植歴を有する患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本薬500 mgをQ4Wで30分かけてIV投与した。投与期間は最長2年とした。ロット番号は請求に応じて提供可能である。

本試験は、スクリーニング期、治験薬投与期及び追跡調査期で構成した。スクリーニング期間は最長28日間とした。本薬の投与期間は、進行（PD）、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能又はその他の理由による投与中止が認められるまで最長2年間とした。PDにより治験薬の投与を中止した被験者は、試験終了まで生存調査を実施した。PDと判定されずに治験薬の投与を中止した被験者は、進行、抗がん剤を用いた次治療の開始、同意撤回、追跡不能、試験終了又は死亡まで追跡調査を実施した。治験実施計画書改訂第4版より、有効性の主要解析終了後に治験薬の投与を中止した被験者の生存調査は不要となった。被験者の免疫関連有害事象（irAE）発現では、治験薬の最終投与後90日間又は抗がん剤を用いた次治療の開始のいずれか早い方までの期間に追跡調査を実施し、被験者はこの期間の終了時に試験を終了した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

主要評価項目

- ORR［RECIST v1.1に基づき治験責任（分担）医師によって最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義］

副次評価項目

- DOR［RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定により、初めてCR又はPRと判定された日から、初めてPDと判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義］
- DCR［RECIST v1.1に基づき治験責任（分担）医師によって最良総合効果がCR、PR又は安定と判定された被験者の割合と定義］
- PFS［治験薬の初回投与日から、RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定で初めてPDと判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義］
- OS（治験薬の初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間と定義）

安全性

有害事象（発現被験者数、発現割合、持続期間及び重症度）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図

薬物動態

最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、トラフ濃度（C_{min}）及び0時間から最終測定可能時間（t時間）までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

免疫原性

本薬に対する抗薬物抗体（ADA）の出現頻度

統計手法

被験者数の設定

本試験は、今後の開発のための特定の腫瘍型での有効性シグナル探索試験として計画された。有効性、安全性及びPKの予備的評価を行うため、各疾患別コホートに約30例の被験者を登録する計画であった。被験者30例での各疾患コホートの奏効率と95%信頼区間（CI）を以下の表に示す。

Sample Size	Number of Responses	Response Rate (%)	95% CI (%)
30	3	10.0	2.1-26.5
30	5	16.7	5.6-34.7
30	7	23.3	9.9-42.3
30	9	30.0	14.7-49.4
30	11	36.7	19.9-56.1
30	12	40.0	22.7-59.4

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、本試験に組み入れられた全ての被験者のうち、治験薬の投与を1回以上受けた被験者とした。人口統計学的特性、ベースライン特性、被験者の内訳及び全ての有効性解析の要約にはFASを用いた。

安全性解析対象集団は、本試験に組み入れられた全ての被験者のうち、治験薬の投与を1回以上受けた被験者とした。全ての安全性及び曝露状況の解析対象は、安全性解析対象集団とした。本試験では、FASと安全性解析対象集団は同一である。

解析方法

薬物動態

C_{max}、t_{max}、C_{min}及びAUC_{0-t}のPKパラメータは、標準的なノンコンパートメント解析法を用いて本薬の血清中濃度より算出した。

有効性

主要評価項目はRECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師判定によるORRとし、治験薬の初回投与後、初めてPDと判定されるか抗がん剤を用いた次治療を受ける前に、CR又はPRと判定された被験者の割合と定義した。ORRの解析対象はFASとし、ORRとその正確な95% CIを算出した。有効性の副次評価項目にはRECIST v1.1に基づくDOR、DCR及びPFS並びにOSを含めた。

安全性

安全性データは一覧で示し、記述統計量を用いて要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験では121例が組み入れられ、本薬の投与を1回以上受けた。FAS及び安全性解析対象集団は121例とした。データカットオフ時点（2021年4月15日）で、37例（30.6%）が本薬の投与を継続しており、84例（69.4%）が本薬の投与を中止し、69例（57.0%）が本試験を中止した。本薬の投与中止で最も多かった理由はPD（55例、45.5%）であり、最も多かった試験中止の理由は死亡（52例、43.0%）であった。

被験者の年齢の中央値は70.0歳（範囲：38～92歳）であり、被験者の大部分（63.6%）は65歳以上であった。被験者の大部分は男性（66.1%）、白人（90.9%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（76.9%）であった。

FAS及び安全性解析対象集団の121例のうち、35例が黒色腫、34例が腎細胞癌、23例が非小細胞肺癌、29例が尿路上皮癌であった。

曝露状況

データカットオフ時点で、本薬の投与期間の中央値は173.0日［5.7ヵ月、範囲：1～672日（22.1ヵ月）］であった。

薬物動態

本薬の初回投与（本薬を30分かけてIV投与）後、本薬の平均血清濃度は約0.6時間でピーク値に達した。本薬の初回投与後のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値は、それぞれ139 mg/L及び1530 day·mg/Lであった。

定常状態でのC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値は、それぞれ177 mg/L及び1960 day·mg/Lであった。

製剤の変更によって本薬のPKに変化はなかった。

免疫原性

ADAの評価が可能であった113例のうち、2例がそれぞれ1時点（サイクル4の1日目及びサイクル8の1日目）でADA陽性であり、それ以降の検体ではADA陰性であった。当該被験者はいずれも本薬の投与を継続した（データカットオフ時点でそれぞれ21回及び15回のIV投与を完了）。

有効性

黒色腫（35例）

- RECIST v1.1に基づくORRは40.0%（95% CI：23.9%～57.9%）であり、DCRは54.3%（95% CI：36.6%～71.2%）であった。
- RECIST v1.1に基づくDORの中央値は未達［範囲：1日～18.4ヵ月（持続中）］であった。
- カプランマイヤー法で推定したPFSの中央値は3.6ヵ月［95% CI：1.8～推定不能（NE）］であった。
- カプランマイヤー法で推定したOSの中央値は14.7ヵ月（95% CI：8.7～NE）であった。

非小細胞肺癌（23例）

- RECIST v1.1に基づくORRは34.8%（95% CI：16.4%～57.3%）であり、DCRは65.2%（95% CI：42.7%～83.6%）であった。
- RECIST v1.1に基づくDORの中央値は未達［範囲：1日～13.8ヵ月（持続中）］であった。
- カプランマイヤー法で推定したPFSの中央値は4.4ヵ月（95% CI：1.8～NE）であった。
- 追跡期間中央値が12.9ヵ月の時点で、カプランマイヤー法で推定したOSの中央値は未達であった。

尿路上皮癌（29例）

- RECIST v1.1に基づくORRは37.9%（95% CI：20.7%～57.7%）であり、DCRは55.2%（95% CI：35.7%～73.6%）であった。
- RECIST v1.1に基づくDORの中央値は11.5ヵ月（95% CI：2.2～NE）であった。
- カプランマイヤー法で推定したPFSの中央値は5.7ヵ月（95% CI：1.8～13.6）であった。
- カプランマイヤー法で推定したOSの中央値は15.2ヵ月（95% CI：7.7～NE）であった。

腎細胞癌（34例）

- RECIST v1.1に基づくORRは23.5%（95% CI：10.7%～41.2%）であり、DCRは64.7%（95% CI：46.5%～80.3%）であった。
- RECIST v1.1に基づくDORの中央値は未達［範囲：2.8～13.9ヵ月（持続中）］であった。
- カプランマイヤー法で推定したPFSの中央値は5.4ヵ月（95% CI：2.3～11.4）であった。
- 追跡期間中央値が15.1ヵ月の時点で、カプランマイヤー法で推定したOSの中央値は未達であった。

安全性

TEAEは110例（90.9%）に認められた。発現割合が高かった（10%超）TEAEは、無力症（19.8%）、関節痛（18.2%）、そう痒症（16.5%）、食欲減退（15.7%）、下痢（13.2%）、貧血及び尿路感染（各12.4%）、発熱及び発疹（各11.6%）並びに便秘及び肺炎（各10.7%）であった。

グレード3以上のTEAEは53例（43.8%）に認められた。発現割合が高かった（2%超）グレード3以上のTEAEは、貧血（5.0%）、肺炎（4.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧及び敗血症（各3.3%）並びに慢性閉塞性肺疾患及び高血糖（各2.5%）であった。

死亡に至ったTEAEは7例（5.8%）に認められ、右室不全、死亡、全身健康状態悪化、COVID-19肺炎、敗血症、脳血管発作及び出血（各0.8%）であった。死亡に至ったTEAEはいずれも治験責任（分担）医師又は治験依頼者によって本薬との関連性は否定された。

重篤なTEAEは36例（29.8%）に認められた。2例以上に認められた重篤なTEAEは、肺炎（5.0%）、慢性閉塞性肺疾患（3.3%）、敗血症（2.5%）並びに肝細胞損傷及び肺塞栓症（各1.7%）であった。その他の重篤なTEAEはいずれも1例に認められた。

本薬の投与中止に至ったTEAEは16例（13.2%）に認められ、敗血症（1.7%）並びに右室不全、全身健康状態悪化、肝不全、肝細胞損傷、COVID-19肺炎、肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、骨髄異形成症候群、急性腎障害、高窒素血症、慢性閉塞性肺疾患、皮膚乾燥及び出血（各0.8%）であった。

irAEは29例（24.0%）に認められた。グレード3以上のirAEは3例（2.5%）に認められた（急性腎障害、膵炎及び斑状皮疹）。重篤なirAEは2例（1.7%）に認められ（急性腎障害及び下垂体炎）、治験責任（分担）医師によっていずれも本薬と関連ありと判断された。死亡又は本薬の投与中断に至ったirAEはなかった。本薬の投与中止に至ったirAEは急性腎障害が1例（0.8%）に認められた。本薬の次回への投与延期に至ったirAEは6例（5.0%）に認められた［発疹（3例、2.5%）並びに筋炎、斑状皮疹及び丘疹性皮疹（各1例、0.8%）］。発現割合が高かった（5%以上）グループ用語別のirAEは、皮膚反応（12例、9.9%）及び甲状腺機能低下症（11例、9.1%）であった。

注入に伴う反応は8例（6.6%）に10件認められた。注入に伴う反応の重症度はいずれもグレード1又は2であり、死亡又は本薬の投与中断、投与延期若しくは投与中止に至った注入に伴う反応はなかった。重篤な注入に伴う反応は1例（0.8%）に認められた。当該事象の重症度はグレード1であり、その後の本薬の投与に影響を与えることなく、発現から2日で消失した。

投与後にグレード［有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく］が悪化した被験者の割合が高かった（25%以上）臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少（36.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（29.8%）、アルブミン補正カルシウム増加（28.9%）、リンパ球数減少及びリパーゼ増加（各27.3%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びクレアチニン増加（各26.4%）であり、進行癌の患者集団で予測されるものと一致していた。本薬の投与後にCTCAEグレードが悪化した臨床検査値の大半はグレード1又は2への悪化であった。

バイタルサイン又は心電図の結果に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

結論

本薬は、黒色腫、非小細胞肺癌、尿路上皮癌及び腎細胞癌患者に対して、他のPD-1/PD-L1阻害剤で報告されている結果と一貫する抗腫瘍効果を示した。本薬500 mgのQ4Wは、他のPD-1/PD-L1阻害剤と一貫する許容可能な安全性プロファイルを示した。臨床及びPKの解析結果は、本薬を30分かけてIV投与するスケジュールが今後の臨床開発でも許容できることを示している。