2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 RCC の臨床的／病態生理学的側面 7
2.5.1.3 現在使用されている主な治療法 8
2.5.1.4 RCC に対してニボルマブとイピリムマブの併用投与の試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述 10
2.5.1.6 臨床開発の経緯 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 薬物動態 12
2.5.3.2 免疫原性 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 14
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 16
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 16
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 33
2.5.4.5 ニボルマブとイピリムマブを併用することの臨床的意義 35
2.5.4.6 有効性のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性評価の概観 37
2.5.5.2 全般的な曝露状況 38
2.5.5.3 有害事象 40
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 51
2.5.5.5 臨床検査値 55
2.5.5.6 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 55
2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 56
2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 56
2.5.5.9 市販後データ 56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.7 参考文献 60

表

表 2.5.1.5-1　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブとイピリムマブの臨床データパッケージ 11
表 2.5.4.3-1　海外第 I 相試験（016 試験）の主な有効性の結果 17
表 2.5.4.3-2　OS 及び全生存率－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験） 19
表 2.5.4.3-3　OS 及び全生存率－全リスクの被験者（16/214 試験） 21
表 2.5.4.3-4　PFS 及び無増悪生存率（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験） 24
表 2.5.4.3-5　PFS 及び無増悪生存率（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験） 27
表 2.5.4.3-6　ORR 及び BOR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験） 30
表 2.5.4.3-7　ORR 及び BOR（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験） 31
表 2.5.5.1-1　有害事象名の読み替えに利用した MedDRA のバージョン 37
表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量 39
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約（016 試験） 40
表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の要約（16/214 試験） 41
表 2.5.5.4-1　各試験で発現率が 10%以上の留意すべき有害事象 52
表 2.5.5.4-2　各試験で発現率が 2%以上の留意すべき副作用 53

図

図 2.5.4.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 19
図 2.5.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 20
図 2.5.4.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 22
図 2.5.4.3-4　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 23
図 2.5.4.3-5　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 25
図 2.5.4.3-6　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 26

図 2.5.4.3-7　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 28
図 2.5.4.3-8　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 29

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
BOR	Best overall response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CR	Complete response	完全奏効
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	－
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
IFN	Interferon	インターフェロン
IMAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	－
IMS	Intercontinental Marketing Services	－
IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立画像判定委員会
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	施設基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NIVO＋IPI 併用群	－	ニボルマブとイピリムマブの併用群
NIVO3＋IPI1 併用群	－	ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群
NIVO1＋IPI3 併用群	－	ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群
NIVO3＋IPI3 併用群	－	ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞がん
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	施設基準値上限
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積

用語及び略号一覧（続き）

略語	英語	日本語
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

2.5.1 製品開発の根拠

本申請は，ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）の併用療法での腎細胞がん（RCC）に対する承認取得を目的としている．国内の両剤の RCC に対する効能・効果について，ニボルマブは単剤療法として「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認されているが，イピリムマブは未承認である．

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブは，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である．ニボルマブは，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている [1)]．ニボルマブは，日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認され，2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果が追加された．

イピリムマブは，米国 Medarex 社（現，BMS 社）が作製した，CTLA-4［Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（別名：CD152）］に選択的な IgG サブクラス 1（κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体である．イピリムマブは，活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上に発現する B7（CD80/CD86）分子との相互作用を阻害することにより [2)]，活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し，がん抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ，腫瘍増殖を抑制する．また，イピリムマブは，制御性 T 細胞（Treg）の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ，抗腫瘍効果を示すと考えられる．イピリムマブは，日本では 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．

2.5.1.2 RCC の臨床的／病態生理学的側面

国立がん研究センターの報告によると，日本の腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 24865 名（2013 年）であり，RCC はこのうち 85%～90%を占める [3)] [4)]．RCC 患者の約 30%には診断時に転移が認められ，限局した病変に対する根治的腎摘除術を受けた患者でも 20～30%に再発が認められる [5)] [6)]．腎がん（腎盂を除く）による死亡数は，2010 年で 4049 名（男性：2738 名，女性：1311 名），2015 年で 4766 名（男性：3182 名，女性：1584 名）であり，増加傾向にある [7)] [8)]．RCC のリスク因子としては，喫煙 [9)] [10)]，肥満 [10)] [11)] 及び高血圧 [10)] などが知られており，これらが単一ではなく複合的に作用して発

がんのリスクを高めていると考えられている．また，透析患者での RCC の高率な発生[12]及び von Hippel-Lindau（VHL）病を罹患する患者と RCC の発症との関連性が報告されている[13]．RCC の予後分類法は複数あり，最も汎用されているものは Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類と International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類である[14][15]．特に IMDC リスク分類は現在の標準治療である分子標的薬による治療を受けた RCC 患者の結果を基に提唱されていることから，現在の RCC の治療体系をより反映していると考えられている．これらの予後分類法では，予後因子の該当数により，favorable リスク，intermediate リスク及び poor リスクに分類され，IMDC リスク分類で分類した未治療の RCC 患者の全生存期間（OS）の中央値は，予後が最も良好な favorable リスクの患者では 43.2 カ月であるが，intermediate リスク及び poor リスクの患者ではそれぞれ 22.5 カ月及び 7.8 カ月と報告されている[16]．

2.5.1.3 現在使用されている主な治療法

進行性又は転移性 RCC の治療について，分子標的薬である血管新生阻害剤及び mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害剤は，海外では vascular endothelial growth factor receptor（VEGFR）-tyrosine kinase inhibitor（TKI）のソラフェニブ，スニチニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，Cabozantinib，レンバチニブ（エベロリムスとの併用）及び Tivozanib，VEGF 結合モノクローナル抗体のベバシズマブ［インターフェロン-α（以下，IFN-α）との併用］並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 10 剤が承認され，日本ではこのうち Cabozantinib，レンバチニブ，Tivozanib 及びベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．これらの分子標的薬に加えて，免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが日本及び海外において承認されている．

推奨されている薬剤は，日米欧いずれの治療ガイドラインでもリスク分類又は前治療で分類されている．National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，一次治療には，リスクを問わずスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨されており，poor リスクの患者にはテムシロリムスが推奨されている[17]．欧州臨床腫瘍学会（ESMO）のガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨され，poor リスクの患者にテムシロリムス及びスニチニブが比較的高く推奨されている[18]．また，日本のガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ及びパゾパニブが推奨され，poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが推奨されている[19]．

薬物治療を要する遠隔転移を有する RCC 患者の 5 年生存率は 11.6%と報告されている[17]．未治療の RCC 患者の OS の中央値は，IFN-α と比較したスニチニブの第Ⅲ相試験では，ス

ニチニブ群で 26.4 カ月，IFN-α群で 21.8 カ月（ハザード比 0.821［95%CI：0.673，1.001］）[20]，スニチニブに対する非劣性を検討したパゾパニブの第Ⅲ相試験（COMPARZ 試験）では，パゾパニブ群で 28.4 カ月，スニチニブ群で 29.3 カ月と報告されている[21]．これら一次治療で用いられている薬剤の中で，OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの患者を対象として IFN-α と比較したテムシロリムスのみであり[22]，その他の一次治療で用いられている薬剤は，無増悪生存期間（PFS）を指標とした有効性は検証されているが，OS の延長効果は検証されていない．また，現在一次治療の標準治療として汎用されているスニチニブに対して，これまでに有効性で優越性が検証された薬剤はない．さらに，スニチニブなどの VEGFR-TKI は耐性の問題もあり[23]，未治療の RCC 患者の予後を改善する新規治療法の必要性は高いと考える．

2.5.1.4 RCC に対してニボルマブとイピリムマブの併用投与の試験を行ったことを支持する科学的背景

ニボルマブとイピリムマブは T 細胞の活性に類似した結果をもたらすが，それぞれ異なる経路を介している．ニボルマブとイピリムマブの併用投与の非臨床及び臨床における予備的評価では，併用投与による相乗効果が示唆されている[24][25]．末梢 T 細胞を用いた評価系において，T 細胞チェックポイント阻害剤により免疫細胞の表現型が調整され，これらの免疫細胞の別の T 細胞チェックポイント阻害剤に対する感受性が高まる可能性があることが示された．さらに，マウス悪性黒色腫細胞坦がんモデルにおいて，抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体の投与により，PD-1 陽性及び CTLA-4 陽性腫瘍浸潤 T 細胞が増加した[26]．また，転移性 RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209016 試験，以下 016 試験）では，ニボルマブとイピリムマブの併用投与でそれぞれの単剤投与と比較して高い奏効率（ORR）が認められており，単独投与よりも抗腫瘍活性が高まると考えられた．

2.5.1.3 に記載したとおり，一次治療で用いられている薬剤の中で OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの患者を対象として IFN-α と比較したテムシロリムスのみである．また，一次治療の標準治療として汎用されているスニチニブに対して OS の延長が検証された薬剤はなく，スニチニブなどの VEGFR-TKI は耐性の問題もあることから[23]，未治療の RCC 患者の予後を改善する新規治療法の必要性は高いと考える．以上を踏まえ，ニボルマブとイピリムマブの併用投与は RCC の有用な治療法になり得ると考えられたことから，開発対象がん腫の一つとして未治療の RCC を選択した．

2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示した．RCC を対象としたニボルマブとイピリムマブの併用投与の臨床試験は，海外試験 1 試験（016 試験）及び国際共同試験 2 試験（ONO-4538-16/CA209214 試験，以下 16/214 試験，及び ONO-4538-61/CA209914 試験，以下 61/914 試験）の計 3 試験を現在実施中又は完了している．これらのうち，16/214 試験は未治療の進行性又は転移性 RCC 患者を対象とし，016 試験は治療歴を有する患者及び未治療の患者の両方を対象としている．一方，61/914 試験は腎摘除術後の患者を対象としている．また，RCC を対象としたニボルマブ単剤の臨床試験として，海外試験 2 試験（CA209009 試験，以下 009 試験，及び CA209010 試験，以下 010 試験）及び国際共同試験 1 試験（ONO-4538-03/CA209025 試験，以下 03/025 試験）の計 3 試験が実施中又は完了している．これらのうち，009 試験は治療歴を有する患者及び未治療の患者の両方を対象とし，010 試験及び 03/025 試験は治療歴を有する患者を対象としている．また，RCC を対象としたイピリムマブ単剤の臨床試験として海外試験 1 試験（MDX010-11 試験）が完了している．

本承認申請はニボルマブとイピリムマブの添付文書への「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する両剤の併用療法の追加を目的としていることから，進行性又は転移性 RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験の 016 試験及び未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の 16/214 試験を評価資料とした．なお，未治療の RCC 患者に対するニボルマブ及びイピリムマブそれぞれの単剤療法を評価した，海外第 I b 相試験の 009 試験，海外第Ⅱ相試験の MDX010-11 試験は参考資料とした．

国内及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1.5-1　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブとイピリムマブの臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	投与被験者数
海外試験				
第Ⅰ相 CA209016 評価資料	非盲検， 非対照， 用量漸増	進行性又は転移性の RCC 患者	≪ニボルマブと SUN 又は PAZ 併用群≫ ニボルマブ：2 及び 5 mg/kg，Q3W，静脈内投与 SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与 PAZ：800 mg，連日経口投与 ≪ニボルマブとイピリムマブ併用群≫ ニボルマブ：1 又は 3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与 イピリムマブ：1 又は 3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与，その後，ニボルマブ：3 mg/kg，Q2W	153
第Ⅰb 相 CA209009 参考資料	非盲検， 非対照	転移性の淡明細胞型 RCC 患者	≪血管新生阻害剤の治療歴あり≫ ニボルマブ：0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪血管新生阻害剤の治療歴なし≫ ニボルマブ：10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	91
第Ⅱ相 MDX010-11 参考資料	非盲検	IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージⅣの淡明細胞型 RCC 患者	≪パート 1≫ イピリムマブ：3 mg/kg を 1 回投与した後， 1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 ≪パート 2≫ イピリムマブ：3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	61
日本人患者を含む国際共同試験				
第Ⅲ相 ONO-4538-16/ CA209214 評価資料	非盲検， 実薬対照	未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	≪ニボルマブとイピリムマブ併用群≫ ニボルマブ：3 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与 イピリムマブ：1 mg/kg，Q3W，4 回静脈内投与， その後，ニボルマブ：3 mg/kg，Q2W ≪SUN 群≫ SUN：50 mg，28 日間投与，14 日間休薬，経口投与	1082 日本人被験者 72

RCC：腎細胞がん，SUN：スニチニブ，PAZ：パゾパニブ，IL-2：インターロイキン 2，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2.5.1.6　　臨床開発の経緯

[redacted]，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．[redacted]に提出する必要があると考えることから，[redacted]との見解を得た．また，[redacted]との見解を得た．

以上の機構の見解を踏まえ，[redacted]本申請に至った．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では，RCC 患者にニボルマブとイピリムマブを併用投与したときの臨床薬理評価の概要を示す．

海外第 I 相試験（016 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブ及びイピリムマブの母集団薬物動態（PPK）解析をそれぞれ実施し，ニボルマブ及びイピリムマブの薬物動態を評価した．ニボルマブの免疫原性については 016 試験及び 16/214 試験のデータを，イピリムマブの免疫原性については 16/214 試験のデータを利用して評価した．

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

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 ニボルマブ

016 試験及び 16/214 試験を含む，ニボルマブ単剤投与若しくはニボルマブとイピリムマブが併用投与された 25 試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し，ニボルマブの薬物動態を評価した． ［2.7.2.3.1］

構築した最終モデルは，静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，全身クリアランス（CL）が時間依存的に低下するモデルであった．CL の低下の程度は，performance status（PS）が 0 の場合に比べて 1 以上の場合で約 10%大きかった．イピリムマブ 1 mg/kg Q3W を併用した場合の CL は，ニボルマブの単剤投与の CL と同様であった．体重及び推定糸球体濾過量（eGFR）が大きい方がニボルマブの CL は高く，また男性に比べ女性の方がニボルマブの CL が低くなることが示されたが，これらの共変量の影響は臨床的に意義のあるものではなかった．各がん腫の被験者の CL に大きな違いは認められなかった．また，感

度分析の結果，乳酸脱水素酵素（LDH）が高い場合及びアルブミンが低い場合にニボルマブの CL が高くなることが示され，抗薬物抗体の発現により CL が約 20%高値となることが示された．ニボルマブの中心コンパートメントの分布容積（VC）は，体重が大きい方が高くなることが示された．

また，16/214 試験の日本人及び非日本人被験者におけるニボルマブの曝露量を比較した結果，日本人と非日本人被験者でニボルマブの薬物動態に大きな違いはないと考えられた．

2.5.3.1.2 イピリムマブ

16/214 試験を含む，イピリムマブ単剤投与若しくはニボルマブとイピリムマブが併用投与された 16 試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し，イピリムマブの薬物動態を評価した．［2.7.2.3.2］

構築した最終モデルは，静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，CL が時間依存的に低下するモデルであった．CL の低下の程度は，ニボルマブ併用時は約 22%であった．ニボルマブ 3 mg/kg Q3W を併用した場合の CL は，イピリムマブの単剤投与の CL と同様であった．体重が CL 及び VC に及ぼす影響は 20%を超えていたが，LDH が CL に及ぼす影響は 20%未満であり，いずれも臨床的に意義のある影響はないと考えられた．各がん腫の被験者の CL に大きな違いは認められなかった．また，感度分析の結果，腫瘍サイズが大きい場合及びアルブミンが低い場合にイピリムマブの CL が高くなることが示されたが，臨床的に意義のある影響はないと考えられた．抗薬物抗体の発現によって CL が変わることはないと示された．

また，16/214 試験の日本人及び非日本人被験者におけるイピリムマブの曝露量を比較した結果，日本人と非日本人被験者でイピリムマブの薬物動態に大きな違いはないと考えられた．

2.5.3.2 免疫原性

016 試験におけるニボルマブ並びに 16/214 試験におけるニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性を評価した．［2.7.2.4.1］

ニボルマブについては，イピリムマブ併用投与したとき persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者の割合は低かった．抗薬物抗体の発現により CL が高値となることが示されたが，その程度は約 20%であった．安全性に対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められず，有効性に対する抗薬物抗体及び中和抗体の明らかな影響は認められなかった．

イピリムマブについては，ニボルマブ併用投与したとき persistent positive 及び neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．抗薬物抗体の発現の有無により，CL に大きな

違いは認められなかった．安全性に対する抗薬物抗体の明らかな影響は認められず，有効性に対する抗薬物抗体及び中和抗体の明らかな影響は認められなかった．

2.5.4 有効性の概括評価

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の未治療の RCC に対する有効性は，海外第 I 相試験（016 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）の結果に基づき評価した．

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

以下に 016 試験及び 16/214 試験の試験デザインについて概説した．

1） 海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験は，進行性又は転移性の RCC 患者を対象に，ニボルマブとスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブを併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価することを目的とした非盲検試験である．本試験にはニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI1 併用群），ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO1＋IPI3 併用群），ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI3 併用群），ニボルマブとスニチニブの併用群及びニボルマブとパゾパニブの併用群の 5 つの群を設けた．

このうち，NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の最初のパートには，未治療又は治療歴を有する患者を組み入れた．その後，両群ともに Expansion パートに移行し，最小限の治療を受けた患者（未治療の患者を含む）を組み入れた．NIVO3＋IPI3 併用群には，最小限の治療を受けた患者を組み入れた．

用法・用量は，ニボルマブ（1 又は 3 mg/kg）及びイピリムマブ（1 又は 3 mg/kg）を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．ニボルマブの投与は，進行（PD），副作用による投与中止又は被験者の同意撤回まで継続するが，PD と判定された場合でも，臨床的有用性と治験薬に対する忍容性が認められる場合には，再度 PD と判定されるまで投与を継続することを許容した．

有効性評価項目は，実施医療機関の医師判定による ORR，最良総合効果（BOR），奏効期間，奏効に至るまでの期間，24 週時の無増悪生存率及び PFS とした．また，探索的に OS を評価した．

抗腫瘍効果は，治験薬投与後 4 回目まで 6 週間（±1 週間）間隔で，その後は疾患進行まで 12 週間（±1 週間）間隔で固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，ニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブの単剤療法を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験である．被験者を，IMDC 予後スコア（保有する予後不良因子の数が，0 vs 1～2 vs 3～6）及び地域（米国 vs カナダ／西欧／北欧 vs その他の地域）を層別因子として，ニボルマブとイピリムマブの併用群（NIVO＋IPI 併用群）とスニチニブ群に 1：1 の比率で無作為に割り付けた．NIVO＋IPI 併用群ではニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を併用で 3 週間間隔で 4 回投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与し，対照群のスニチニブ群ではスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬するサイクルを継続した．治験薬の投与は，PD 又は許容できない毒性が発現するまで継続可能とした．ただし，PD と判定された場合でも，臨床的有用性と治験薬に対する忍容性が認められる場合には，再度 PD と判定されるまで投与継続を許容した．

抗腫瘍効果は，無作為化の 12 週間（±1 週間）後から 13 カ月目までは 6 週間（±1 週間）間隔で，その後は 12 週間（±1 週間）間隔で RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．

なお，本試験で用いたニボルマブ及びイピリムマブの用量は，016 試験の結果に基づき設定した［2.7.3.4］．

有効性評価項目及び解析方法

主要評価項目は PFS，OS 及び ORR とし，主解析は IMDC 予後スコアによるリスク分類で intermediate リスク（1～2）及び poor リスク（3～6）の被験者を対象とした．ORR［独立画像判定委員会（IRRC）判定］の解析は，少なくとも約 6 カ月間の追跡調査後に実施することとした．PFS（IRRC 判定）の最終解析は 465 件のイベントが観測された後に，OS の最終解析は約 639 件のイベント（死亡）が観測された後に行うこととした．OS は 2 回の中間解析を計画し，PFS の最終解析時［330 件のイベント（OS の最終解析に必要な目標イベント数の 52%）が観測されると予想される］及び 479 件のイベント（OS の最終解析に必要な目標イベント数の 75%）が観測された後に行うこととした．さらに，主要評価項目である PFS，OS 及び ORR の副次的解析として全リスクの被験者を対象とした解析，探索的解析として favorable リスクの被験者を対象とした解析を行うこととした．その他の有効性評価項

目として奏効期間（IRRC 判定），奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）及び健康関連生活の質（QoL）を設定した．

なお，立案時には主要評価項目は PFS 及び OS であったが，治験実施計画書改訂第[redacted]版で ORR を副次的評価項目から主要評価項目に変更した．有意水準（両側）は全体で 0.05 として，[redacted]ORR の解析に有意水準 0.001 を配分して調整し，ORR の記述的な解析を行った．

加えて，PFS の最終解析は 591 件のイベントが観測された後に実施することとしていたが，[redacted]最終解析は 465 件のイベントが観測された後に実施するよう，統計解析計画書改訂第[redacted]版で変更した．また，OS の 1 回目の中間解析は PFS の最終解析時であることから，PFS の最終解析の時期が変更されたことに伴い，OS の 1 回目の中間解析は 370 件のイベント（最終解析に必要な目標イベント数の 58%）が観測された時期ではなく，330 件のイベント（最終解析に必要な目標イベント数の 52%）が観測された時期に実施されると予測した．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

016 試験及び 16/214 試験の患者背景は［2.7.3.3.1.2］に示した．016 試験のニボルマブとイピリムマブ併用の 3 群間で特筆すべき差は認められなかった．また，16/214 試験の intermediate リスク及び poor リスクの被験者並びに全リスクの被験者において NIVO＋IPI 併用群とスニチニブ群で特筆すべき差は認められなかった．16/214 試験の日本人被験者では両群間で数値上差異が認められた患者背景があり，intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，男性の割合（NIVO＋IPI 併用群：83.9%，スニチニブ群：72.4%，以下同順），IMDC 予後スコアが 3～6 であった被験者（19.4%，6.9%），病変部位が 2 カ所以上認められた被験者の割合（77.4%，62.1%）が NIVO＋IPI 併用群で数値上高く，65 歳以上の割合（54.8%，72.4%）がスニチニブ群で数値上高かった．全リスクの被験者では男性の割合（84.2%，73.5%），IMDC 予後スコアが 3～6 であった被験者の割合（15.8%，5.9%）及び病変部位が 3 カ所以上認められた被験者の割合（39.5%，17.6%）が NIVO＋IPI 併用群で数値上高く，65 歳以上の割合（55.3%，73.5%）及び腎摘除を受けた被験者の割合（71.1%，82.4%）がスニチニブ群で数値上高かった．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.3.1 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験の主な有効性の結果を表 2.5.4.3-1 に示した．

ORR（実施医療機関の医師判定）は，NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群のいずれも 40.4%（19/47 名）［95%信頼区間（CI）：26.4，55.7］であった．NIVO3＋IPI3 併用群では奏効は認められなかった．

奏効が認められた被験者（両群とも 19 名）の奏効期間（中央値）は NIVO3＋IPI1 併用群で 88.7 週［95%CI：37.14，－］及び NIVO1＋IPI3 併用群で 85.9 週［95%CI：35.14，－］であった．［2.7.3.3.2.4］

PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）は，NIVO3＋IPI1 併用群で 7.7 カ月［95% CI：3.71，14.29］，NIVO1＋IPI3 併用群で 9.4 カ月［95%CI：5.62，18.63］及び NIVO3＋IPI3 併用群で 8.5 カ月［95%CI：1.31，－］であり，群間で類似していた．6 カ月時点の無増悪生存率は NIVO3＋IPI1 併用群で 55.6%［95%CI：40.0，68.6］及び NIVO1＋IPI3 併用群で 63.8%［95%CI：48.4，75.7］であり，NIVO3＋IPI3 併用群では算出されなかった．［2.7.3.3.2.2］

OS（中央値）は，NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群では中央値に未達であり，NIVO1＋IPI3 併用群では 32.6 カ月［95%CI：25.99，－］であった．全生存率は，12 カ月時点の NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群でそれぞれ 80.9%及び 85.0%，18 カ月時点でそれぞれ 74.5%及び 80.6%，24 カ月時点でそれぞれ 67.3%及び 69.6%であった．［2.7.3.3.2.1］

表 2.5.4.3-1　海外第 I 相試験（016 試験）の主な有効性の結果

有効性評価 対象被験者数	投与群 （治験薬を投与された被験者）	主な有効性 評価項目	結果	
100 名 （ニボルマブとイピリムマブ併用群）	NIVO3＋IPI1 併用群：47 名 NIVO1＋IPI3 併用群：47 名 NIVO3＋IPI3 併用群：6 名	ORR[a)] ［95%CI］	NIVO3＋IPI1 併用群	40.4% ［26.4，55.7］
			NIVO1＋IPI3 併用群	40.4% ［26.4，55.7］
			NIVO3＋IPI3 併用群	－
		PFS[a)] （中央値） ［95%CI］	NIVO3＋IPI1 併用群	7.7 カ月 ［3.71，14.29］
			NIVO1＋IPI3 併用群	9.4 カ月 ［5.62，18.63］
			NIVO3＋IPI3 併用群	8.5 カ月 ［1.31，－］
		OS （中央値） ［95%CI］	NIVO3＋IPI1 併用群	未達 ［26.68，－］
			NIVO1＋IPI3 併用群	32.6 カ月 ［25.99，－］
			NIVO3＋IPI3 併用群	未達

a）実施医療機関の医師判定
ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，NIVO3＋IPI1 併用群：ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群，NIVO1＋IPI3 併用群：ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群，NIVO3＋IPI3 併用群：ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table 7.2-1，Table S.5.1K 1 及び Table S.5.1I］

2.5.4.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験は OS の 1 回目の中間解析で NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する優越性が検証されたため，有効中止となった．OS は 1 回目の中間解析を最終解析として結果を示した．

1） OS（全生存期間）

（1） Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（主解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における OS の結果を表 2.5.4.3-2 に，intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全体及び日本人の OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-2 に示した．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群では未達［95%CI：28.16，－］及びスニチニブ群では 25.95 カ月［95%CI：22.08，－］であり，NIVO＋IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log-rank 検定，p<0.0001）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.63［99.8%CI：0.44，0.89］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の全生存率は，無作為化後 6 カ月時点及び 12 カ月時点のいずれの時点もスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった． ［2.7.3.3.2.1］

日本人被験者の OS（中央値）は両群とも未達であり，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.76［95%CI：0.21，2.72］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．無作為化後 6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率はスニチニブ群で数値上高かった． ［2.7.3.3.2.1］

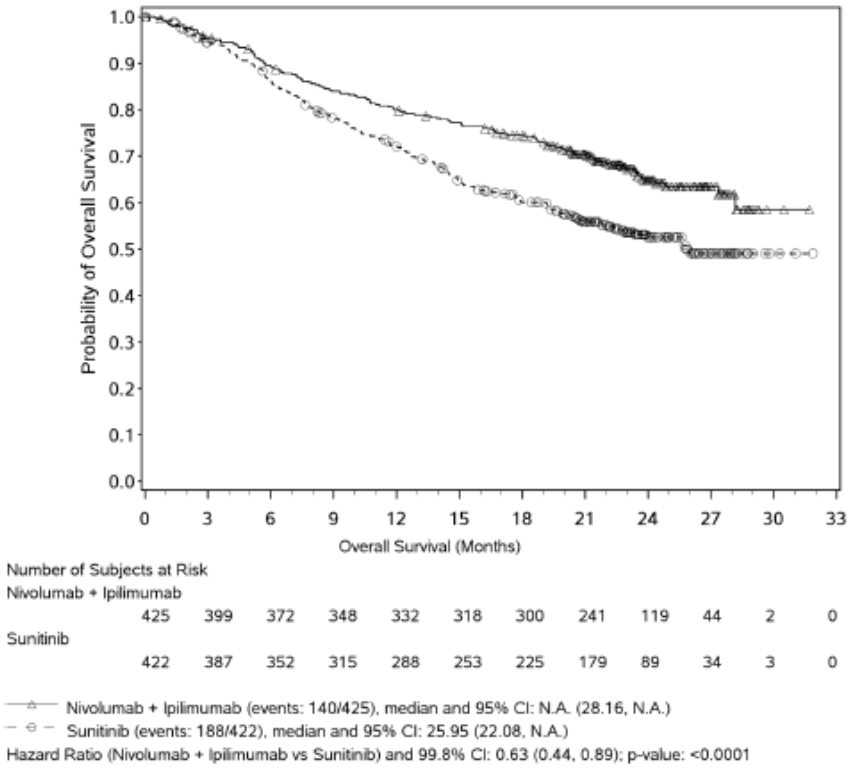
表 2.5.4.3-2　OS 及び全生存率－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	425	422	31	29
イベント数	140	188	5	5
OS の中央値（カ月）［95%CI］	未達［28.16，－］	25.95［22.08，－］	未達	未達
ハザード比 a)	0.63［99.8%CI：0.44，0.89］		0.76［95%CI：0.21，2.72］	
p 値 b)	<0.0001		－	
全生存率（%）［95%CI］				
6 カ月時点	89.5［86.1，92.1］	86.2［82.4，89.1］	87.1［69.2，95.0］	100［100.0，100.0］
12 カ月時点	80.1［75.9，83.6］	72.1［67.4，76.2］	83.9［65.5，92.9］	89.7［71.3，96.5］

a）層別 Cox 比例ハザードモデル
b）層別 log-rank 検定，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，CI：信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.7-1，Table S.5.13A，5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.12A，Table S.5.13A］

図 2.5.4.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）

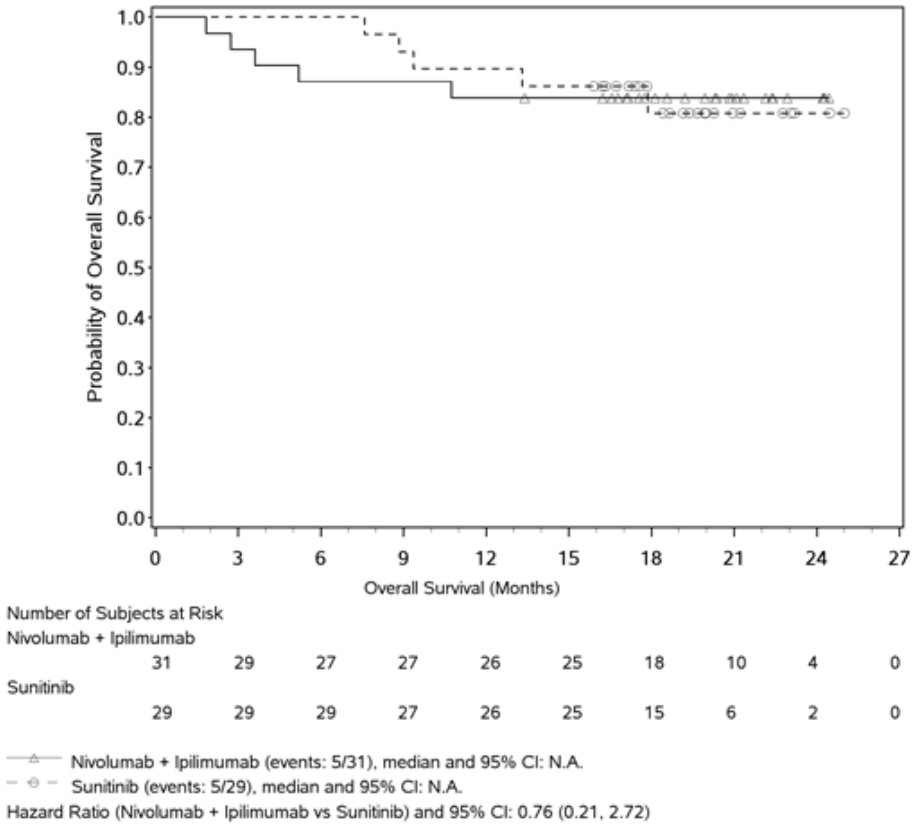
解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



Symbols represent censored observations.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.002.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7-1］

図 2.5.4.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Figure S.5.4A］

（2）　全リスクの被験者（副次的解析）

全リスクの被験者における OS の結果を表 2.5.4.3-3 に，全リスクの被験者における全体及び日本人の OS の Kaplan-Meier 生存曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-3 及び図 2.5.4.3-4 に示した．

全リスクの被験者の OS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群では未達及びスニチニブ群では 32.92 カ月［95%CI：－，－］であり，NIVO＋IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log-rank 検定，p=0.0003）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.68［99.8%CI：0.49，0.95］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．全リスクの被験者の全生存率は，無作為化後 6 カ月時点及び 12 カ月時点のいずれの時点もスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．［2.7.3.3.2.1］

日本人被験者の OS（中央値）は両群とも未達であり，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.76［95%CI：0.21，2.72］であった（層別 Cox 比例ハザード

モデル）．無作為化後 6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率はスニチニブ群で数値上高かった．［2.7.3.3.2.1］

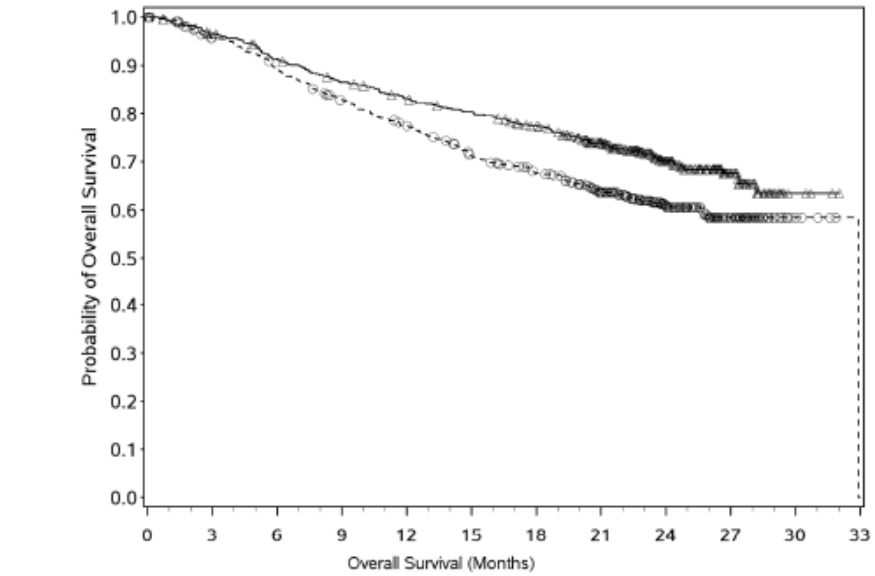
表 2.5.4.3-3　OS 及び全生存率－全リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	550	546	38	34
イベント数	161	204	5	5
OS の中央値（カ月）［95%CI］	未達	32.92［－，－］	未達	未達
ハザード比 a)	0.68［99.8%CI：0.49，0.95］		0.76［95%CI：0.21，2.72］	
p 値 b)	0.0003		－	
全生存率（%）［95%CI］				
6 カ月時点	91.3［88.6，93.4］	89.3［86.3，91.6］	89.5［74.3，95.9］	100［100.0，100.0］
12 カ月時点	83.1［79.7，86.0］	77.4［73.6，80.8］	86.8［71.2，94.3］	91.2［75.1，97.1］

a）層別 Cox 比例ハザードモデル
b）層別 log-rank 検定，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，CI：信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.7-2，Table S.5.13B，5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.12B，Table S.5.13B］

図 2.5.4.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects



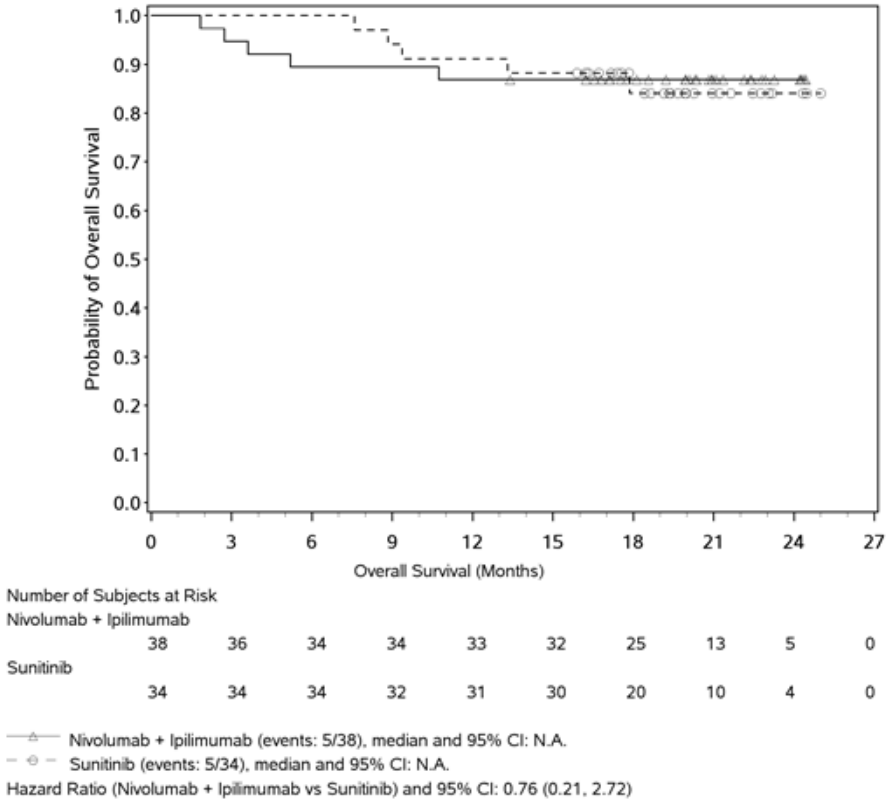
Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	550	523	492	464	443	426	404	339	197	71	4	0
Sunitinib	546	506	471	432	402	363	334	283	173	66	6	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 161/550), median and 95% CI: N.A.
Sunitinib (events: 204/546), median and 95% CI: 32.92 (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.8% CI: 0.68 (0.49, 0.95); p-value: 0.0003

Symbols represent censored observations.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.002.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7-2］

図 2.5.4.3-4　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Randomized Subjects



出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Figure S.5.4B］

（3）　Favorable リスクの被験者（探索的解析）

Favorable リスクの被験者の OS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で未達，スニチニブ群で 32.92 カ月［95%CI：－，－］であった（層別 log-rank 検定，p=0.2715）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 1.45［99.8%CI：0.51，4.12］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．

日本人の favorable リスクの被験者は NIVO＋IPI 併用群の 7 名及びスニチニブ群の 5 名であり，全例データカットオフ時に生存していた．［2.7.3.3.2.1］

2）　PFS（無増悪生存期間）

（1）　Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（主解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PFS の結果を表 2.5.4.3-4 に，intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全体及び日本人の PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-5 及び図 2.5.4.3-6 に示した．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 11.56 カ月［95%CI：8.71，15.51］及びスニチニブ群で 8.38 カ月［95%CI：7.03，10.81］であり，NIVO＋IPI 併用群の優越性は検証されなかった（層別 log-rank 検定，p=0.0331）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 0.82［99.1%CI：0.64，1.05］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．12 カ月時点の無増悪生存率はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．24 カ月時点の無増悪生存率は，追跡期間の最小値が 24 カ月に達していないため推定できなかった． ［2.7.3.3.2.2］

日本人被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 15.01 カ月［95%CI：7.13，－］及びスニチニブ群で 15.24 カ月［95%CI：9.72，－］であった．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 1.22［95%CI：0.57，2.63］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．12 カ月時点の無増悪生存率はスニチニブ群で数値上高かった．［2.7.3.3.2.2］

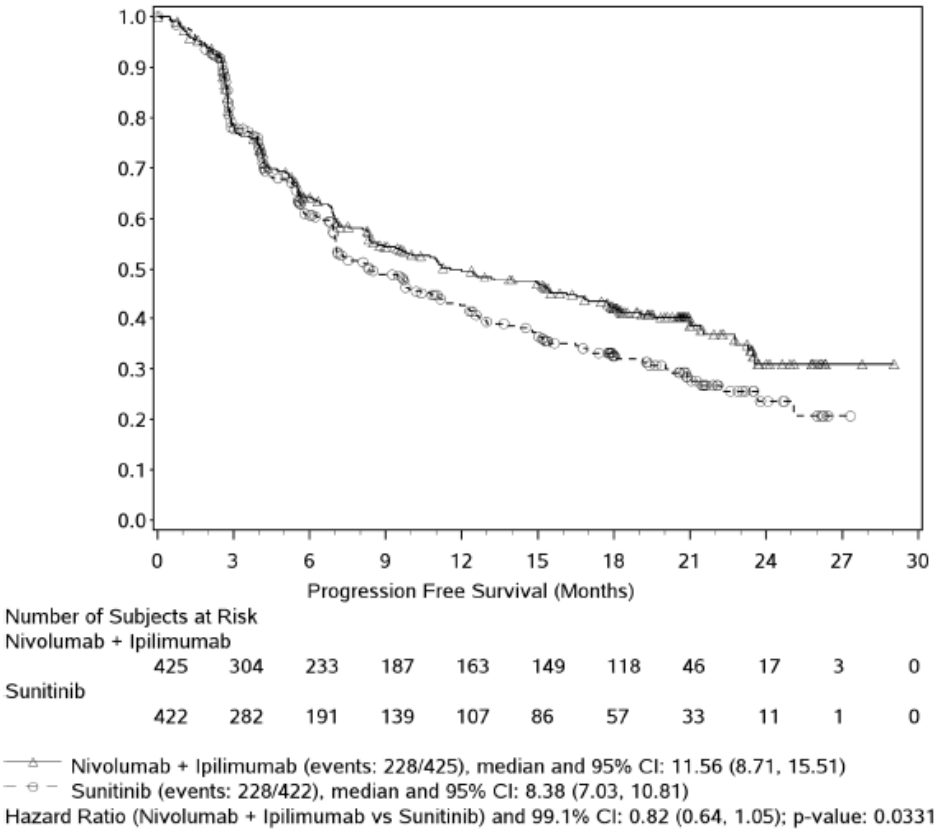
表 2.5.4.3-4　PFS 及び無増悪生存率（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	425	422	31	29
イベント数	228	228	16	12
PFS の中央値（カ月）［95%CI］	11.56［8.71，15.51］	8.38［7.03，10.81］	15.01［7.13，－］	15.24［9.72，－］
ハザード比 a)	0.82［99.1%CI：0.64，1.05］		1.22［95%CI：0.57，2.63］	
p 値 b)	0.0331		－	
無増悪生存率（%）［95%CI］				
12 カ月時点	49.6［44.4，54.6］	42.6［37.0，48.0］	58.4［38.4，73.9］	61.7［38.6，78.3］

a）層別 Cox 比例ハザードモデル
b）層別 log-rank 検定，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，CI：信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.5.1A，Table S.5.2A，5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.1A，Table S.5.2A］

図 2.5.4.3-5　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）

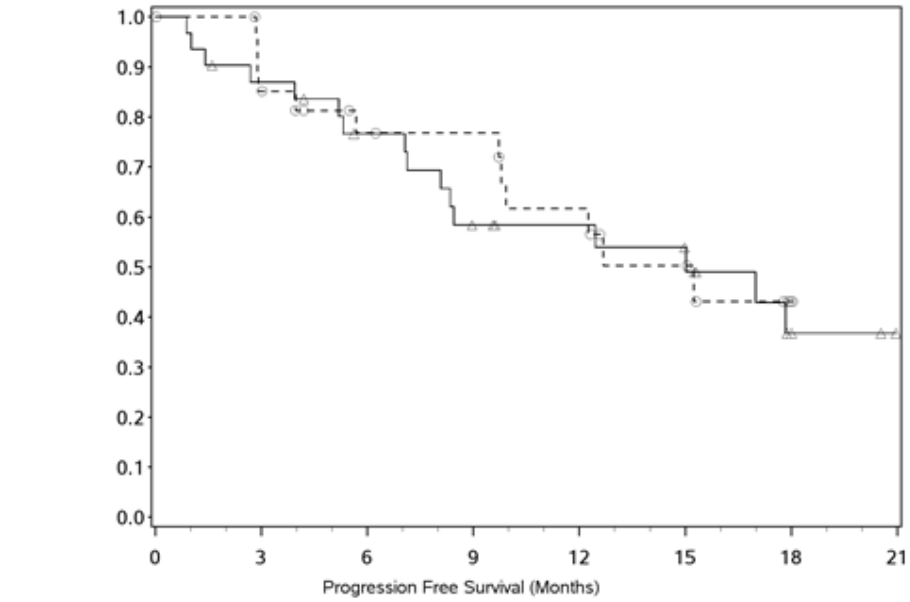
解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.4.1.1-1］

図 2.5.4.3-6　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：Intermediate/Poor-risk Subjects



Statistical model for hazard ratio.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Figure S.5.1A］

（2）　全リスクの被験者（副次的解析）

全リスクの被験者における PFS の結果を表 2.5.4.3-5 に，全リスクの被験者における全体及び日本人の PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-7 及び図 2.5.4.3-8 に示した．

本試験では，副次的な目的の評価は階層的な検定手順を採用しており，主解析で統計学的有意差が認められなかったことから，全リスクの被験者における PFS の解析は，質的評価を目的として行った．

全リスクの被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 12.42 カ月［95%CI：9.89，16.53］及びスニチニブ群で 12.32 カ月［95%CI：9.79，15.24］であった（層別 log-rank 検定，p=0.8498）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 0.98［99.1%CI：0.79，1.23］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．また，12 カ月時点の無増悪生存率は両群で同程度であった．24 カ月時点の無増悪生存率は，追跡期間の最小値が 24 カ月に達していないため推定できなかった．［2.7.3.3.2.2］

日本人被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 15.01 カ月［95%CI：8.08，－］及びスニチニブ群で未達［95%CI：9.79，－］であった．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 1.44［95%CI：0.71，2.93］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．12 カ月時点の無増悪生存率はスニチニブ群で数値上高かった．［2.7.3.3.2.2］

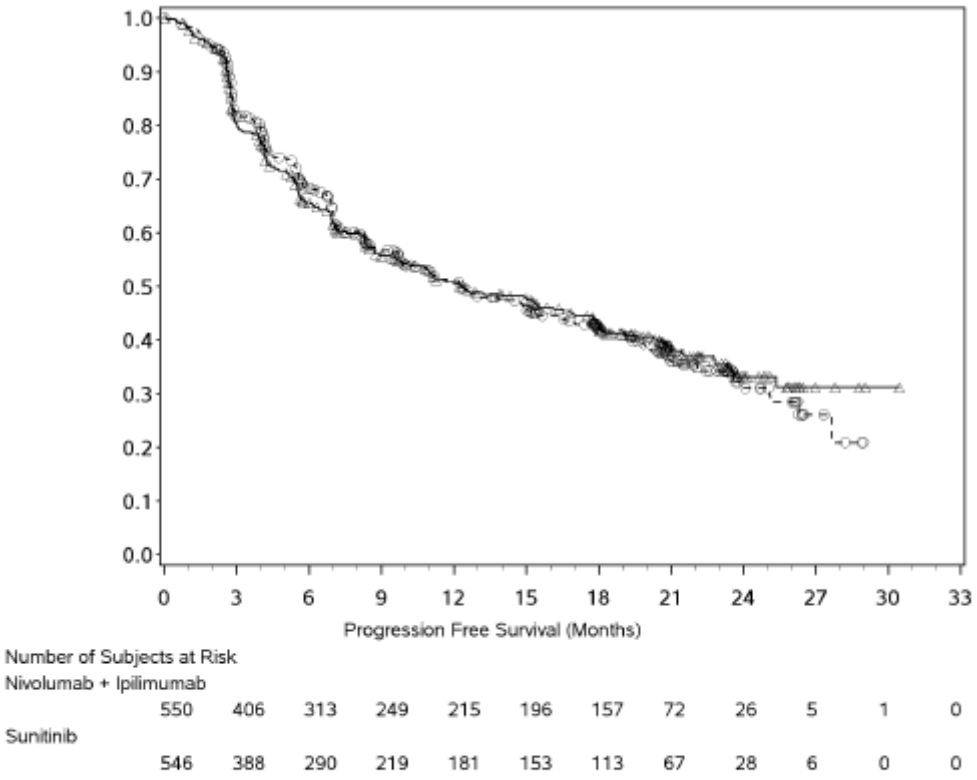
表 2.5.4.3-5　PFS 及び無増悪生存率（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	550	546	38	34
イベント数	296	271	20	13
PFS の中央値（カ月）［95%CI］	12.42［9.89，16.53］	12.32［9.79，15.24］	15.01［8.08，－］	未達［9.79，－］
ハザード比 a)	0.98［99.1%CI：0.79，1.23］		1.44［95%CI：0.71，2.93］	
p 値 b)	0.8498		－	
無増悪生存率（%）［95%CI］				
12 カ月時点	50.6［46.0，55.0］	51.1［46.2，55.7］	56.4［38.2，71.2］	65.4［44.8，79.9］

a）層別 Cox 比例ハザードモデル
b）層別 log-rank 検定，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，CI：信頼区間
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.4.1.1-2，Table S.5.2C，5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.1C，Table S.5.2C］

図 2.5.4.3-7　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験, 全体）

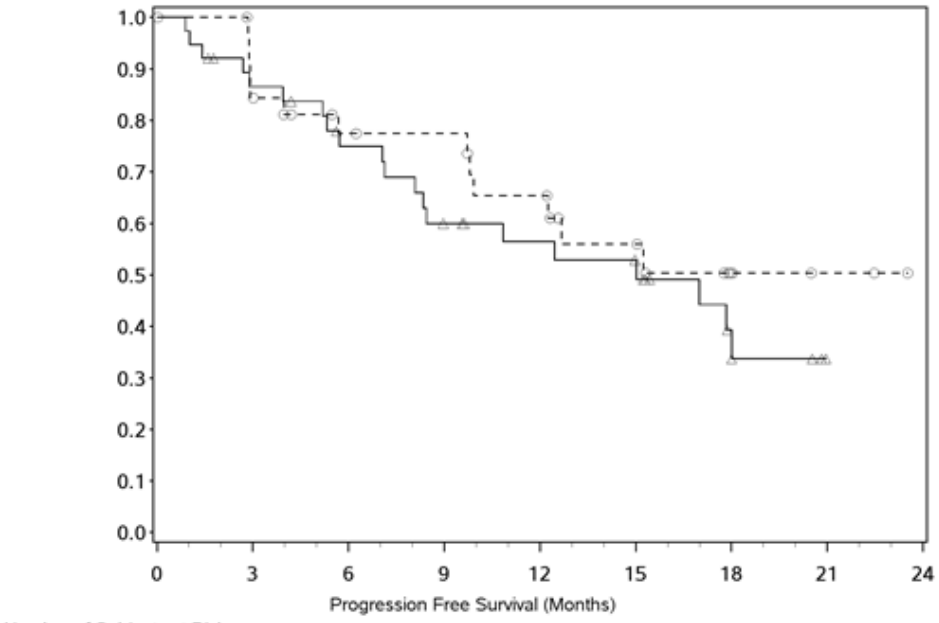
解析対象集団：All Randomized Subjects



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.1C］

図 2.5.4.3-8　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	38	31	25	19	16	14	7	0	0
Sunitinib	34	27	21	20	16	11	4	2	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 20/38), median and 95% CI: 15.01 (8.08, N.A.)
Sunitinib (events: 13/34), median and 95% CI: N.A. (9.79, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 95% CI: 1.44 (0.71, 2.93)

Statistical model for hazard ratio.
Stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Figure S.5.1C］

（3）　Favorable リスクの被験者（探索的解析）

Favorable リスクの被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 15.34 カ月［95%CI：9.69，20.27］及びスニチニブ群で 25.07 カ月［95%CI：20.93，－］であった（層別 log-rank 検定，p<0.0001）．NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 2.18［99.1%CI：1.29，3.68］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．

日本人の favorable リスクの被験者は少数（NIVO＋IPI 併用群：7 名，スニチニブ群：5 名）であり，明確な結果は得られなかった．［2.7.3.3.2.2］

3）　ORR（奏効率）

（1）　Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（主解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における ORR の結果を表 2.5.4.3-6 に示した．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 41.6%（177/425 名）［95%CI：36.9，46.5］及びスニチニブ群で 26.5%（112/422 名）［95%CI：22.4，31.0］であり，NIVO＋IPI 併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の上限を上回っていた．層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群－スニチニブ群）は 16.0%［95%CI：9.8，22.2］であった（DerSimonian and Laird 法，p<0.0001）．完全奏効（CR）は NIVO＋IPI 併用群で 40/425 名（9.4%）及びスニチニブ群で 5/422 名（1.2%），部分奏効（PR）はそれぞれ 137/425 名（32.2%）及び 107/422 名（25.4%）であった．［2.7.3.3.2.3］

日本人被験者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 45.2%（14/31 名）及びスニチニブ群で 24.1%（7/29 名）であり，全体と同様に，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．CR は NIVO＋IPI 併用群では認められず，スニチニブ群で 2/29 名（6.9%），PR はそれぞれ 14/31 名（45.2%）及び 5/29 名（17.2%）であった．［2.7.3.3.2.3］

表 2.5.4.3-6　ORR 及び BOR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	425	422	31	29
CR＋PR	177	112	14	7
ORR（%）［95%CI］	41.6［36.9，46.5］	26.5［22.4，31.0］	45.2［27.3，64.0］	24.1［10.3，43.5］
p 値 a)	<0.0001		－	
BOR，n（%）				
CR	40（9.4）	5（1.2）	0	2（6.9）
PR	137（32.2）	107（25.4）	14（45.2）	5（17.2）
SD	133（31.3）	188（44.5）	13（41.9）	17（58.6）
PD	83（19.5）	72（17.1）	4（12.9）	4（13.8）
Unable to Determine	31（7.3）	50（11.8）	0	1（3.4）
Not Reported	1（0.2）	0	0	0

a）DerSimonian and Laird 法，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，SD：安定
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.2.1-1，5 3 5 1-2.2（16/214 試験）Table S.5.21A］

（2）　全リスクの被験者（副次的解析）

全リスクの被験者における ORR の結果を表 2.5.4.3-7 に示した．

全リスクの被験者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 38.7%（213/550 名）［95%CI：34.6，42.9］及びスニチニブ群で 32.2%（176/546 名）［95%CI：28.3，36.3］であった．層別因子で調整した ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群－スニチニブ群）は 7.2%［95%CI：1.8，12.7］であった（DerSimonian and Laird 法，p=0.0191）．CR は NIVO＋IPI

併用群で 54/550 名（9.8%）及びスニチニブ群で 12/546 名（2.2%），PR はそれぞれ 159/550 名（28.9%）及び 164/546 名（30.0%）であった．［2.7.3.3.2.3］

日本人被験者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 39.5%（15/38 名）及びスニチニブ群で 29.4%（10/34 名）であり，全体と同様に，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．［2.7.3.3.2.3］

表 2.5.4.3-7　ORR 及び BOR（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験）

	国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
	全体		日本人	
	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
対象被験者数	550	546	38	34
CR＋PR	213	176	15	10
ORR（%） ［95%CI］	38.7 ［34.6，42.9］	32.2 ［28.3，36.3］	39.5 ［24.0，56.6］	29.4 ［15.1，47.5］
p 値 a)	0.0191		－	
BOR，n（%）				
CR	54（9.8）	12（2.2）	0	2（5.9）
PR	159（28.9）	164（30.0）	15（39.5）	8（23.5）
SD	199（36.2）	232（42.5）	17（44.7）	18（52.9）
PD	99（18.0）	78（14.3）	5（13.2）	5（14.7）
Unable to Determine	38（6.9）	59（10.8）	1（2.6）	1（2.9）
Not Reported	1（0.2）	1（0.2）	0	0

a）DerSimonian and Laird 法，全体集団のみ
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，SD：安定
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.2.1-2，5 3 5 1-2.2（16/214 試験）Table S.5.21B］

（3）　Favorable リスクの被験者（探索的解析）

Favorable リスクの被験者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 28.8%（36/125 名）［95%CI：21.1，37.6］及びスニチニブ群で 51.6%（64/124 名）［95%CI：42.5，60.7］であった．CR は NIVO＋IPI 併用群で 14/125 名（11.2%）及びスニチニブ群で 7/124 名（5.6%），PR はそれぞれ 22/125 名（17.6%）及び 57/124 名（46.0%）であった．

日本人の favorable リスクの被験者は少数（NIVO＋IPI 併用群：7 名，スニチニブ群：5 名）であり，明確な結果は得られなかった．［2.7.3.3.2.3］

4）　その他の有効性評価項目

（1）　奏効期間

全体の intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（177/425 名）で未達［95%CI：21.82，－］及びスニチニブ群（112/422 名）で 18.17 カ月［95%CI：14.82，－］であった．全リスクの被験者において，奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（213/550 名）で未達［95%CI：21.82，－］及びスニチニブ群

（176/546 名）で 20.96 カ月［95%CI：18.17，－］であった．Favorable リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者における奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（36/125 名）で未達［95%CI：19.75，－］及びスニチニブ群（64/124 名）で 23.49 カ月［95%CI：19.12，－］であった． ［2.7.3.3.2.4］

日本人の intermediate リスク及び poor リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（14/31 名）で未達［95%CI：12.12，－］及びスニチニブ群（7/29 名）で未達［95%CI：4.63，－］であった．全リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（15/38 名）で未達［95%CI：12.12，－］及びスニチニブ群（10/34 名）で未達［95%CI：4.63，－］であった．なお，日本人の favorable リスクの被験者は少数（NIVO＋IPI 併用群：7 名，スニチニブ群：5 名）であり，明確な結果は得られなかった． ［2.7.3.3.2.4］

（2） 奏効に至るまでの期間

全体の intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，NIVO＋IPI 併用群（177/425 名）で 2.79 カ月（0.9～11.3）及びスニチニブ群（112/422 名）で 3.04 カ月（0.6～15.0）であった．全リスクの被験者において，奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，NIVO＋IPI 併用群（213/550 名）で 2.79 カ月（0.9～11.3）及びスニチニブ群（176/546 名）で 4.01 カ月（0.6～20.8）であった．Favorable リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者における奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，NIVO＋IPI 併用群（36/125 名）で 2.83 カ月（1.0～9.8）及びスニチニブ群（64/124 名）で 4.17 カ月（2.2～20.8）であった． ［2.7.3.3.2.5］

日本人の intermediate リスク及び poor リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，NIVO＋IPI 併用群（14/31 名）で 2.81 カ月（1.8～4.2）及びスニチニブ群（7/29 名）で 5.32 カ月（2.8～6.7）であり，全リスクの被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者の奏効に至るまでの期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群（15/38 名）で 2.83 カ月（1.8～4.4），スニチニブ群（10/34 名）で 5.09 カ月（2.8～9.9）であった．なお，日本人の favorable リスクの被験者は少数（NIVO＋IPI 併用群：7 名，スニチニブ群：5 名）であり，明確な結果は得られなかった． ［2.7.3.3.2.5］

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 内因性・外因性要因の検討

部分集団解析は，16/214 試験で OS，PFS（IRRC 判定）及び ORR（IRRC 判定）に対して行った．年齢，性別，人種，地域，Karnofsky Perfomance Score，ベースラインの IMDC 予後スコア，限局性若しくは局所進行の RCC に対する術前又は術後補助療法の有無，腎摘除術の既往歴の有無，放射線療法の既往歴の有無，診断から無作為化までの時間，LDH レベル，ヘモグロビン，補正カルシウム，アルカリホスファターゼ，ベースラインの programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現状況［カットオフ値：1，5 及び 10%，並びに報告なし（評価不能であった被験者含む）］について部分集団解析を行った．

1） OS（部分集団解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS について，すべての部分集団で NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 1 未満であった．大部分の部分集団で被験者数が少なく，ハザード比の 95%CI の幅が大きかった．全リスクの被験者のほとんどの部分集団では，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 1 未満であり，ハザード比が 1 以上の部分集団においても，ハザード比の 95%CI は 1 を含んでいた． ［2.7.3.3.3］

2） PFS（部分集団解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の PFS について，ほとんどの部分集団において NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 1 未満であった．ハザード比が 1 以上の部分集団においても，ハザード比の 95%CI はいずれも 1 を含んでいた．大部分の部分集団で被験者数が少なく，ハザード比の 95%CI の幅が大きかった．全リスクの被験者では，多くの部分集団において，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 1 以上であったが，ベースラインの IMDC 予後スコアが 0，診断から無作為化までの時間が 1 年以上及びヘモグロビンが施設基準値下限（LLN）以上を除き，いずれもハザード比の 95%CI は 1 を含んでいた． ［2.7.3.3.3］

3） ORR（部分集団解析）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の ORR について，ほとんどの部分集団においてスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群が高かった．黒人又はアフリカ系アメリカ人及び補正カルシウムが 10 mg/dL 以下の部分集団において，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で低かったが，これらの部分集団での ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群

ースニチニブ群）の 95%CI はいずれも 0 を含んでいた．大部分の部分集団で被験者数が少なく，ORR の群間差の 95%CI の幅が大きかった．全リスクの被験者の部分集団では，ほとんどの部分集団においてスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群が高かった．65 歳以上 75 歳未満，黒人又はアフリカ系アメリカ人，ベースラインの IMDC スコアが 0，術前又は術後補助療法歴あり，放射線療法歴あり，診断から無作為化までの時間が 1 年以上，ヘモグロビンが LLN 以上及び補正カルシウムが 10 mg/dL 以下の部分集団において，ORR はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で低かったが，65 歳以上 75 歳未満，黒人又はアフリカ系アメリカ人，術前又は術後補助療法歴あり，放射線療法歴ありの部分集団での ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群－スニチニブ群）の 95%CI はいずれも 0 を含んでいた． ［2.7.3.3.3］

4） PD-L1 発現に基づく部分集団解析

16/214 試験において，評価可能な腫瘍細胞全体に占める PD-L1 陽性細胞の割合（1，5 及び 10%）をカットオフ値として，OS，PFS 及び ORR に対して PD-L1 発現状況別の部分集団解析を行った．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%以上の被験者では，OS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で未達及びスニチニブ群で 19.61 カ月であり，ハザード比は 0.45［95%CI：0.29，0.71］であった．PFS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 22.80 カ月及びスニチニブ群で 5.85 カ月であり，ハザード比は 0.46［95%CI：0.31，0.67］であった．ORR は NIVO＋IPI 併用群で 58.0%及びスニチニブ群で 21.9%であり，NIVO＋IPI 併用群で高かった．また，intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%未満の被験者では，OS（中央値）は両群とも未達であり，ハザード比は 0.73［95%CI：0.56，0.96］であった．PFS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で 11.01 カ月及びスニチニブ群で 10.41 カ月であり，ハザード比は 1.00［95%CI：0.80，1.26］であった．ORR は NIVO＋IPI 併用群で 37.3%及びスニチニブ群で 28.4%であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

全リスクの被験者における PD-L1 発現状況別の部分集団では，intermediate リスク及び poor リスクの被験者とほぼ同様の傾向を示した．全リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%以上の被験者では，OS（中央値）は両群とも未達であり，ハザード比は 0.46［95%CI：0.29，0.71］であった．PFS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 21.42 カ月及びスニチニブ群で 6.83 カ月であり，ハザード比は 0.56［95%CI：0.39，0.80］であった．ORR は NIVO＋IPI 併用群で 53.1%及びスニチニブ群で 22.0%であり，NIVO＋IPI 併用群で高かった．また，全リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%未満の被験者では，OS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で未達及びスニチニブ群で 32.92 カ月であり，ハザード比は 0.80［95%CI：0.62，

1.03］であった．PFS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で 11.56 カ月及びスニチニブ群で 15.24 カ月であり，ハザード比は 1.16［95%CI：0.95，1.41］であった．ORR は NIVO＋IPI 併用群で 36.0%及びスニチニブ群で 35.4%であった．

以上より，PD-L1 陽性のカットオフ値を 1%とした部分集団解析において，PD-L1 の発現状況にかかわらず，ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性が確認された．なお，PD-L1 陽性のカットオフ値を 5%及び 10%とした部分集団解析においては，PD-L1 発現が 5%以上及び 10%以上の被験者数が限られており，確定的な結論を考察することは困難であると考えた．［2.7.3.3.3.1］

2.5.4.5 ニボルマブとイピリムマブを併用することの臨床的意義

ニボルマブ単剤療法の未治療の RCC 患者に対する有効性を予備的に検討した海外第Ⅰb 相試験（009 試験）において，10 mg/kg，3 週間間隔投与での ORR は 12.5%であり，PFS（中央値）は 20.8 週であった［2.7.6.4］．なお，既治療の RCC 患者を対象にニボルマブ単剤療法とエベロリムスを比較した国際共同第Ⅲ相試験（03/025 試験）において，ニボルマブ単剤療法の確定された ORR は 21.5%，PFS（中央値）は 4.6 カ月であった（既提出資料：eCTD271130001）．一方，イピリムマブ単剤療法の RCC 患者に対する有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）において，イピリムマブの 2 種類の用法・用量（3 mg/kg で 1 回投与した 3 週間後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与，3 mg/kg を 3 週間間隔で投与）での ORR はそれぞれ 5%及び 12.5%であった．このうち，3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した被験者で未治療の被験者での ORR は 21.4%であった［総括報告書 5.3.5.4-2, Appendix 1.13］．

上記のとおり，未治療の RCC 患者に対するニボルマブとイピリムマブの単剤療法の ORR はそれぞれ 12.5%及び 21.4%であり，未治療の RCC 患者に対するニボルマブの PFS（中央値）は 20.8 週（約 5 カ月）であった．16/214 試験における両剤の併用療法の有効性の結果は，intermediate リスク及び poor リスクの被験者で，ORR は 41.6%及び PFS（中央値）は 11.56 カ月であり，奏効期間は未達で奏効を持続していた．また，全リスクの被験者でも，ORR は 38.7%及び PFS（中央値）は 12.42 カ月であり，奏効期間は未達で奏効を持続していた．以上のようにニボルマブとイピリムマブの併用療法は，開発フェーズの異なる試験間での比較であるものの，それぞれの単剤療法と比較して，高い有効性が得られることが示された．

2.5.4.6 有効性のまとめ

未治療の RCC に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性について，16/214 試験の主解析対象集団である intermediate リスク及び poor リスクの被験者で，OS を指標として NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する優越性が検証された（ハザード比：0.63，p<0.0001）．PFS は，有意水準 0.009 とした解析において統計的に有意差は認められなかった（ハザード比：0.82，p=0.0331）ものの，中央値は NIVO＋IPI 併用群で 11.56 カ月，スニチニブ群で 8.38 カ月であり，NIVO＋IPI 併用群で 3 カ月以上長かった．ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 41.6%，スニチニブ群で 26.5%であり，NIVO＋IPI 併用群の 95%CI の下限はスニチニブ群の上限を上回っており，層別因子で調整した ORR の群間差は 16.0%であった．

また，副次的解析集団である全リスクの被験者でも，OS を指標として NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する優越性が検証された（ハザード比：0.68，p=0.0003）．PFS の解析は，主解析である intermediate リスク及び poor リスクの被験者で統計学的有意差が認められなかったため，質的評価を目的として行ったが，統計学的有意差は認められず，両群とも中央値は約 12 カ月であった．全リスクの被験者の ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 38.7%，スニチニブ群で 32.2%であり，両群の 95%CI は重なっていたが，層別因子で調整した ORR の群間差は 7.2%であった．

16/214 試験の日本人被験者では NIVO＋IPI 併用群とスニチニブ群の間で患者背景の違いが認められたが，主解析対象集団である intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は両群とも未達であり（ハザード比：0.76［95%CI：0.21，2.72］），PFS（中央値）は NIVO＋IPI 併用群で 15.01 カ月及びスニチニブ群で 15.24 カ月（ハザード比：1.22［95%CI：0.57，2.63］），ORR はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

以上の結果より，主解析対象集団である intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，PFS では統計学的有意差が認められなかったが，OS での優越性が検証されていること及び ORR では NIVO＋IPI 併用群がスニチニブ群と比較して良好であったことから，進行性又は転移性の RCC に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性はスニチニブを上回ると考え，その有効性は日本人患者でも同様に得られると考えた．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

1） 安全性評価に用いた臨床試験

ニボルマブとイピリムマブの併用療法の未治療の RCC に対する安全性は，16/214 試験の結果に基づき評価した．また，RCC 患者にニボルマブをイピリムマブ，スニチニブ又はパゾパニブと併用投与したときの最大耐量及び推奨用量を検討した海外第 I 相試験（016 試験）におけるニボルマブとイピリムマブの併用群の安全性の結果も本項に示した．

2） 安全性の評価方法

016 試験及び 16/214 試験の安全性の評価対象集団は治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．

両試験では安全性評価項目として，有害事象，臨床検査｛血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，ホルモン検査［甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）］｝，バイタルサイン（血圧，心拍数，体温，経皮的酸素飽和度）などを評価した．

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（以下，PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．各試験で用いた MedDRA のバージョンを表 2.5.5.1-1 に示した．有害事象の Grade は，いずれの試験でも米国国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v4.0 に基づいて判定した．

治験薬との因果関係は，1．関連あり（治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する），2．関連なし（治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定した．有害事象の収集期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日までとした．本項で記述する有害事象の集計期間は，016 試験では留意すべき有害事象は最終投与後 30 日まで，その他は最終投与後 100 日までとし，16/214 試験では免疫介在性有害事象（IMAE）は最終投与後 100 日まで，その他は最終投与後 30 日までとした．

表 2.5.5.1-1 有害事象名の読み替えに利用した MedDRA のバージョン

試験	MedDRA のバージョン
海外第 I 相試験（016 試験）	18.1
国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）	20.0

2.5.5.2 全般的な曝露状況

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群では，ニボルマブ（1 又は 3 mg/kg）とイピリムマブ（1 又は 3 mg/kg）を 3 週間間隔で 4 回投与した後，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．

16/214 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群（NIVO＋IPI 併用群）では，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．スニチニブ群では，スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した後，2 週間休薬するサイクルを継続した．

016 試験及び 16/214 試験の投与回数及び総投与量を表 2.5.5.2-1 にまとめた． ［2.7.3.3.1.1］

表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量

試験	海外第Ⅰ相試験（016 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）			
投与群	ニボルマブ 3 mg/kg +イピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 1 mg/kg +イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg +イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg +イピリムマブ 1 mg/kg		スニチニブ 50 mg	
				全体	日本人	全体	日本人
投与被験者数	47	47	6	547	38	535	34
投与回数 a) b)							
中央値（最小値－最大値）	10.0 回（1 - 71 回）	7.0 回（1 - 73 回）	9.5 回（2 - 29 回）	14.0 回（1 - 63 回）	19.5 回（1 - 52 回）	154.0 回（1 - 838 回）	231.5 回（15 - 504 回）
総投与量［ニボルマブとイピリムマブ併用群：mg/kg，スニチニブ群：mg］							
中央値（最小値－最大値）	ニボルマブ：29.75（2.9 - 213.1）イピリムマブ：4.00（1.0 - 4.1）	ニボルマブ：13.00（1.0 - 198.4）イピリムマブ：11.90（3.0 - 12.1）	ニボルマブ：28.54（6.0 - 87.5）イピリムマブ：8.93（6.0 - 9.2）	ニボルマブ：41.03（2.9 - 188.3）イピリムマブ：4.00（1.0 - 6.0）	ニボルマブ：58.63（3.0 - 155.9）イピリムマブ：3.99（1.0 - 4.0）	7000.00（50.0 -41900.0）	6812.50（750.0 - 18887.5）

a）投与を継続している被験者を含む.
b）ニボルマブとイピリムマブの併用群ではニボルマブの投与回数
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.4.1F.1，総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 6.1-1 を改変及び 5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.4.1 を改変］

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に示した.

重篤な有害事象及び副作用，投与中止に至った有害事象及び副作用，Grade 3-4 の副作用の発現率は，いずれも NIVO3＋IPI1 併用群で最も低かった.

本試験でニボルマブとイピリムマブを併用投与した際に認められた治験薬と関連ありと判定された有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び留意すべき有害事象の特性は，これまでに実施したニボルマブ単剤及びイピリムマブ単剤の臨床試験の安全性データと一致していた.

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約（016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm I-1 IPI1 + NIV3 N = 47		Arm I-3 IP13 + NIV1 N = 47		Arm IN-3 IPI3 + NIV3 N = 6	
Death, n (%)	16 (34.0)		18 (38.3)		0	
Within 30 Days of Last Dose	0		1 (2.1)		0	
Within 100 Days of Last Dose	3 (6.4)		4 (8.5)		0	
Due to Study Drug Toxicity	0		0		0	
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs, n (%)	29 (61.7)	20 (42.6)	30 (63.8)	24 (51.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
Drug-related SAEs, n (%)	11 (23.4)	9 (19.1)	16 (34.0)	16 (34.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
All-causality AEs Leading to Discontinuation, n (%)	5 (10.6)	3 (6.4)	15 (31.9)	11 (23.4)	2 (33.3)	0
Drug-related AEs Leading to Discontinuation, n (%)	5 (10.6)	3 (6.4)	13 (27.7)	9 (19.1)	2 (33.3)	0
All-causality AEs, n (%)	47 (100.0)	33 (70.2)	47 (100.0)	34 (72.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
Drug-related AEs, n (%)	43 (91.5)	18 (38.3)	45 (95.7)	29 (61.7)	6 (100.0)	5 (83.3)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table 8.1-1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験における全体の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-2 に示した.

有害事象及び副作用の発現率は，両群で同程度であったが，Grade 3-4 の有害事象及び副作用の発現率はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で低かった．重篤な有害事象及

び副作用，投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で高かった．

本試験において，NIVO＋IPI 併用群の安全性プロファイルはスニチニブ群と比較して許容できるものであった．NIVO＋IPI 併用群で認められた有害事象は，これまでに実施したニボルマブの単剤投与及びイピリムマブの単剤投与の臨床試験で認められた有害事象と類似しており，安全性プロファイルに明確な差異はないことが示された．

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の要約（16/214 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547		Sunitinib N = 535	
DEATHS, n (%)	159 (29.1)		202 (37.8)	
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	23 (4.2)		25 (4.7)	
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	50 (9.1)		77 (14.4)	
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	7 (1.3)		4 (0.7)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL-CAUSALITY SAEs, n (%)	305 (55.8)	227 (41.5)	213 (39.8)	161 (30.1)
DRUG-RELATED SAEs, n (%)	162 (29.6)	121 (22.1)	81 (15.1)	64 (12.0)
ALL-CAUSALITY AEs LEADING TO DC, n (%)	168 (30.7)	118 (21.6)	114 (21.3)	74 (13.8)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC, n (%)	118 (21.6)	84 (15.4)	63 (11.8)	37 (6.9)
ALL-CAUSALITY AEs, n (%)	544 (99.5)	357 (65.3)	532 (99.4)	407 (76.1)
DRUG-RELATED AEs, n (%)	509 (93.1)	250 (45.7)	521 (97.4)	335 (62.6)

AE = adverse event; DC = discontinuation; SAE = serious adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 8.1-1 を改変］

2.5.5.3.2　　比較的よく見られる有害事象

1）　海外第 I 相試験（016 試験）

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名で発現率が高かった（20%以上）有害事象及び NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名で発現率が高かった（3 名以上）有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO3＋IPI1 併用群：疲労 66.0%（31 名），咳嗽 53.2%（25 名），関節痛 51.1%（24 名），発熱及び悪心各 40.4%（19 名），そう痒症及び発疹各 38.3%（18 名），背部痛 34.0%（16 名），下痢，嘔吐及び頭痛各 31.9%（15 名），便秘 29.8%（14 名），悪寒，呼吸困難及び食欲減退各 27.7%（13 名），末梢性浮腫 25.5%（12 名），腹痛，筋肉痛，リパーゼ増加及び皮膚乾燥各 23.4%（11 名），浮動性めまい及び甲状腺機能低下症各 21.3%（10 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：疲労 74.5%（35 名），悪心 55.3%（26 名），下痢 53.2%（25 名），そう痒症 44.7%（21 名），リパーゼ増加及び食欲減退各 40.4%（19 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ

増加各 34.0%（16 名），発疹 31.9%（15 名），嘔吐，便秘及び咳嗽各 29.8%（14 名），末梢性浮腫，頭痛及び甲状腺機能低下症各 27.7%（13 名），発熱，腹痛，関節痛及び浮動性めまい各 25.5%（12 名），呼吸困難及び体重減少各 23.4%（11 名），筋肉痛，脱水及び貧血各 21.3%（10 名）

- NIVO3＋IPI3 併用群：疲労及び発熱各 6 名，下痢，関節痛，咳嗽，甲状腺機能低下症及び食欲減退各 5 名，悪心，頭痛，発疹，筋肉痛及び体重減少各 4 名，嘔吐，そう痒症，多汗症，末梢性浮腫，悪寒，筋痙縮，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，甲状腺機能亢進症及び不眠症各 3 名

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名で発現率が高かった（20%以上）副作用及び NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名で発現率が高かった（3 名以上）副作用は以下のとおりであった.

- NIVO3＋IPI1 併用群：疲労 51.1%（24 名），発疹及びそう痒症各 31.9%（15 名），悪心 27.7%（13 名），関節痛 25.5%（12 名），悪寒及び下痢各 23.4%（11 名），発熱 21.3%（10 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：疲労 68.1%（32 名），悪心及び下痢各 44.7%（21 名），そう痒症 36.2%（17 名），リパーゼ増加 34.0%（16 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31.9%（15 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退各 29.8%（14 名），甲状腺機能低下症 27.7%（13 名），発疹 25.5%（12 名），嘔吐 23.4%（11 名），関節痛 21.3%（10 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：疲労 6 名，甲状腺機能低下症 5 名，頭痛，発熱，関節痛，体重減少及び食欲減退各 4 名，悪心，発疹，そう痒症，多汗症，悪寒，筋肉痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各 3 名

比較的発現頻度が高かった副作用の内容はいずれのニボルマブ及びイピリムマブの併用群でも類似していたが，各事象の発現率は概ね NIVO3＋IPI1 併用群でやや低かった.［2.7.4.2.1.1］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，発現率が高かった（20%以上）有害事象は各群で以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：疲労 45.0%（246 名），下痢 37.5%（205 名），そう痒症 32.9%（180 名），悪心 29.8%（163 名），咳嗽 26.5%（145 名），発疹 25.8%（141 名），発熱 24.9%（136 名），関節痛 22.5%（123 名），食欲減退 20.8%（114 名）
- スニチニブ群：下痢 57.9%（310 名），疲労 54.4%（291 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 44.3%（237 名），高血圧 43.2%（231 名），悪心 43.0%（230 名），味覚異常 34.6%（185 名），粘膜の炎症 29.3%（157 名），食欲減退 29.2%（156 名），口内炎 28.6%（153 名），嘔吐 27.9%（149 名），甲状腺機能低下症 27.1%（145 名），咳嗽 23.4%（125 名），頭痛 22.6%（121 名），消化不良 20.9%（112 名），貧血 20.4%（109 名）

発現率が高かった（15%以上）の副作用は各群で以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：疲労 36.9%（202 名），そう痒症 28.2%（154 名），下痢 26.5%（145 名），発疹 21.6%（118 名），悪心 19.9%（109 名），リパーゼ増加 16.5%（90 名），甲状腺機能低下症 15.5%（85 名），
- スニチニブ群：下痢 52.0%（278 名），疲労 49.3%（264 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 43.2%（231 名），高血圧 40.4%（216 名），悪心 37.8%（202 名），味覚異常 33.5%（179 名），粘膜の炎症 28.4%（152 名），口内炎 27.9%（149 名），甲状腺機能低下症 25.0%（134 名），食欲減退 24.9%（133 名），嘔吐 20.6%（110 名），消化不良 17.9%（96 名），血小板減少症 17.8%（95 名），無力症 17.0%（91 名），貧血 15.5%（83 名）

NIVO＋IPI 併用群とスニチニブ群の比較において，NIVO＋IPI 併用群で発現率が 10%以上高かった有害事象はそう痒症及び発疹であり，NIVO＋IPI 併用群で発現率が 10%以上高かった副作用はそう痒症であった.

一方，NIVO＋IPI 併用群で発現率が 10%以上低かった有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群，高血圧，味覚異常，粘膜の炎症，口内炎，下痢，血小板減少症，消化不良，悪心，好中球減少症，血小板数減少，鼻出血及び胃食道逆流性疾患であり，NIVO＋IPI 併用群で発現率が 10%以上低かった副作用は高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群，味覚異常，粘膜の炎症，下痢，口内炎，悪心，血小板減少症，消化不良，血小板数減少，疲労，好中球減少症，食欲減退及び鼻出血であった． ［2.7.4.2.1.1］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の日本人被験者の NIVO＋IPI 併用群で認められた有害事象のうち，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上高かった事象は，ウイルス性上気道感染（全体：8.4%，

日本人：28.9%，以下同順），リンパ球数減少（1.5%，15.8%），上気道感染（6.2%，18.4%），便秘（17.0%，28.9%）及び悪性新生物進行（4.8%，15.8%）であり，日本人で発現率が 10%以上高かった副作用は認められなかった．日本人のみに認められた有害事象は，薬疹が 3 名（7.9%），続発性副腎皮質機能不全，慢性胃炎，肝機能異常，間質性肺疾患，上気道の炎症及び皮脂欠乏性湿疹が各 2 名（5.3%），並びに骨髄機能不全，心筋炎，心嚢液貯留，ステロイド離脱症候群，慢性甲状腺炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，バレット食道，口唇炎，胃穿孔，胆嚢閉塞，胆汁うっ滞性黄疸，白癬感染，節足動物咬傷，熱中症，血中コルチコトロピン増加，電解質失調，高マグネシウム血症，高脂血症，腰部脊柱管狭窄症，胃腺腫，外陰腟そう痒症，皮膚びらん及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%）であった．日本人のみに認められた副作用は，続発性副腎皮質機能不全，肝機能異常，間質性肺疾患及び薬疹が各 2 名（5.3%），並びに骨髄機能不全，不整脈，心筋炎，心嚢液貯留，慢性甲状腺炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，口唇炎，血中コルチコトロピン増加，電解質失調，高脂血症，悪性新生物進行，脳梗塞及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%）であった．

なお，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上低かった有害事象は，疲労（45.0%，15.8%），悪心（29.8%，5.3%），咳嗽（26.5%，2.6%），関節痛（22.5%，5.3%），末梢性浮腫（13.9%，0%），無力症（16.1%，2.6%），呼吸困難（18.3%，5.3%）食欲減退（20.8%，7.9%），甲状腺機能低下症（17.6%，5.3%），嘔吐（19.9%，7.9%），筋肉痛（11.9%，0%），下痢（37.5%，26.3%）及び四肢痛（11.5%，0%）であり，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上低かった副作用は，疲労（36.9%，7.9%），悪心（19.9%，0%），下痢（26.5%，13.2%），関節痛（13.9%，2.6%），無力症（13.2%，2.6%）及び甲状腺機能低下症（15.5%，5.3%）であった．

2.5.5.3.3　　死亡

1）　海外第 I 相試験（016 試験）

ニボルマブとイピリムマブを併用投与された 100 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は 34 名であり，治験薬の毒性による死亡例は認められなかった．最終投与後 100 日までに死亡した被験者は，NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群でそれぞれ 3 名（すべて病勢進行）及び 4 名（病勢進行が 2 名，その他の理由が 2 名）認められたが，NIVO3＋IPI3 併用群では認められなかった．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は，NIVO1＋IPI3 併用群の 1 名であり，死亡理由は病勢進行であった． ［2.7.4.2.1.2］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，最終投与後 30 日までに死亡した被験者はそれぞれ 4.2%（23 名）及び 4.7%（25 名）であり，主な死亡理由は両群とも病勢進行であった．最終投与後 30 日までに治験薬の毒性により死亡した被験者の割合はそれぞれ 0.2%（1 名）及び 0.6%（3 名）であった．NIVO＋IPI 併用群の治験薬の毒性による死亡 1 名で報告されたのは，免疫介在性気管支炎であった．スニチニブ群の治験薬の毒性による死亡 3 名で報告されたのは，心停止が 2 名，多臓器不全が 1 名であった．

なお，データベースロックまでに死亡した被験者はそれぞれ 29.1%（159 名）及び 37.8%（202 名）であり，主な死亡理由は両群とも病勢進行であった．データベースロックまでに認められた治験薬の毒性による死亡はそれぞれ 1.3%（7 名）及び 0.7%（4 名）であった．治験薬の毒性による死亡の事象は，NIVO＋IPI 併用群で肺感染，突然死，薬剤性肝毒性，肺臓炎，免疫介在性気管支炎，下部消化管出血及び血球貪食症候群が各 1 名，スニチニブ群で心停止が 2 名，右心不全及び多臓器不全が各 1 名であった． ［2.7.4.2.1.2］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，最終投与後 30 日までに死亡した日本人被験者は 2.6%（1 名），死亡理由は病勢進行であり，全体と類似していた．また，最終投与後 30 日までに治験薬の毒性による死亡は日本人被験者では認められなかった．

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群の日本人被験者において，データベースロックまでに治験薬の毒性による死亡は 2.6%（1 名）に認められ，その事象は血球貪食症候群であった．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名，並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，重篤な有害事象はそれぞれ 61.7%（29 名），63.8%（30 名）及び 66.7%（4 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 23.4%（11 名），34.0%（16 名）及び 50.0%（3 名）に認められた．

重篤な副作用の発現率は，NIVO3＋IPI1 併用群で数値上低かった［2.7.4.2.1.3］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，重篤な有害事象はそれぞれ 55.8%（305 名）及び 39.8%（213 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 29.6%（162 名）及び 15.1%（81 名）に認められた．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，下痢，肺臓炎及び下垂体炎であり，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった重篤な副作用は，下痢，肺臓炎及び下垂体炎であった．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった重篤な有害事象及び副作用は認められなかった． ［2.7.4.2.1.3］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，重篤な有害事象の発現率は全体で 55.8%（305/547 名），日本人被験者で 63.2%（24/38 名），重篤な副作用の発現率はそれぞれ 29.6%（162/547 名）及び 42.1%（16/38 名）であり，重篤な有害事象及び副作用の発現率は全体と比較して日本人で数値上高かった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は，悪性新生物進行（全体：4.0%，日本人：13.2%，以下同順），続発性副腎皮質機能不全（0.4%，5.3%）及び下痢（4.4%，7.9%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった重篤な副作用は続発性副腎皮質機能不全（0.4%，5.3%）及び下痢（3.8%，7.9%）であった．また，日本人のみに認められた重篤な有害事象は続発性副腎皮質機能不全が 2 名（5.3%），並びに心筋炎，回転性めまい，ステロイド離脱症候群，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，肝機能異常，胆汁うっ滞性黄疸，上気道感染，挫傷，高カリウム血症，腫瘍疼痛，胃腺腫，間質性肺疾患，薬疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%）であり，日本人のみに認められた重篤な副作用は続発性副腎皮質機能不全が 2 名（5.3%），並びに心筋炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，肝機能異常，蜂巣炎，悪性新生物進行，脳梗塞，間質性肺疾患，薬疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%）であった．

一方，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった重篤な有害事象は，発熱（3.3%，0%）及び肺炎（3.1%，0%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった重篤な副作用は認められなかった．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止に至った有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名，並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 10.6%（5 名），31.9%（15 名）及び 33.3%（2 名）に認められ，投与中止に至った副作用はそれぞれ 10.6%（5 名），27.7%（13

名）及び 33.3%（2 名）に認められた．投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は，NIVO3＋IPI1 併用群で数値的に低かった． ［2.7.4.2.1.4］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 30.7%（168 名）及び 21.3%（114 名）に，投与中止に至った副作用はそれぞれ 21.6%（118 名）及び 11.8%（63 名）に認められた．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は，下痢であり，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った副作用は，肺臓炎であった．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった． ［2.7.4.2.1.4］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，投与中止に至った有害事象の発現率は全体で 30.7%（168/547 名），日本人被験者で 39.5%（15/38 名），投与中止に至った副作用の発現率はそれぞれ 21.6%（118/547 名），日本人被験者で 31.6%（12/38 名）であり，投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は全体と比較して日本人被験者で数値上高かった．

また，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象及び副作用，並びに全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった投与中止に至った有害事象及び副作用は，いずれも認められなかった．日本人のみに認められた投与中止に至った有害事象は，骨髄機能不全，心筋炎，視床下部－下垂体障害，続発性副腎皮質機能不全，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，劇症 1 型糖尿病，腫瘍疼痛，間質性肺疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%），日本人のみに認められた投与中止に至った副作用は，骨髄機能不全，心筋炎，視床下部－下垂体障害，続発性副腎皮質機能不全，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，劇症 1 型糖尿病，脳梗塞，間質性肺疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各 1 名（2.6%）であり，日本人のみに 2 名以上で認められた投与中止に至った有害事象及び副作用はなかった．

2.5.5.3.5.2 Grade 3 以上の有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名において，Grade 5 の有害事象は各 6.4%（3 名）に認められ，Grade 5 の副作用は認められなかった．NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名においては Grade 5 の有害事象は認められなかった．

Grade 3-4 の有害事象は NIVO3＋IPI1 併用群，NIVO1＋IPI3 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群でそれぞれ 70.2%（33 名），72.3%（34 名）及び 100%（6 名）に認められた．Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 38.3%（18 名），61.7%（29 名）及び 83.3%（5 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象の発現率は，NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で同程度であった．Grade 3-4 の副作用の発現率は，NIVO3＋IPI1 併用群で数値的に低かった．［2.7.4.2.1.4］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，Grade 5 の有害事象はそれぞれ 3.1%（17 名）及び 3.4%（18 名）に認められ，Grade 5 の副作用は NIVO＋IPI 併用群では認められず，スニチニブ群では 0.4%（2 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 65.3%（357 名）及び 76.1%（407 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 45.7%（250 名）及び 62.6%（335 名）に認められた．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった Grade 5 の有害事象は認められなかった．スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加，アミラーゼ増加，高血糖，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，肺炎，大腸炎及び副腎機能不全であり，Grade 3-4 の副作用はリパーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，アミラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，大腸炎及び副腎機能不全であった．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった Grade 5 の有害事象は認められなかった．スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった Grade 3-4 の有害事象は，高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群，血小板数減少，好中球減少症，疲労，血小板減少症，好中球数減少，口内炎，粘膜の炎症，貧血及び白血球数減少であり，Grade 3-4 の副作用は高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群，血小板数減少，好中球減少症，疲労，血小板減少症，貧血，好中球数減少，粘膜の炎症，口内炎及び白血球数減少であった．［2.7.4.2.1.4］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，Grade 5 の有害事象は全体で 3.1%（17/547 名）に認められ，日本人被験者では認められず，Grade 5 の副作用は全体でも認められなかった．また，Grade 3-4 の有害事象の発現率はそれぞれ 65.3%（357/547 名），73.7%（28/38 名），Grade 3-4 の副作用の発現率はそれぞれ 45.7%（250/547 名），52.6%（20/38 名）であり，Grade 3-4 の有害事象及び副作用の発現率は全体と比較して日本人で数値上高かった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった Grade 3-4 の有害事象は悪性新生物進行（全体：2.7%，日本人：13.2%，以下同順），高カリウム血症（1.8%，7.9%），続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常（各 0.4%，5.3%），リパーゼ増加（11.0%，15.8%），リンパ球数減少（0.5%，5.3%），高血圧（3.3%，7.9%），並びに副腎機能不全（2.2%，5.3%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった Grade 3-4 の副作用はリパーゼ増加（10.2%，15.8%），並びに続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常（各 0.4%，5.3%）であった．日本人のみに認められた Grade3-4 の有害事象は，続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常が各 2 名（5.3%），並びに骨髄機能不全，心筋炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，胃穿孔，胆汁うっ滞性黄疸，上気道感染，挫傷，好中球数減少，耐糖能障害，高マグネシウム血症，高尿酸血症，高脂血症，腫瘍疼痛，胃腺腫，腎機能障害，口腔咽頭痛，スティーブンス・ジョンソン症候群及び蕁麻疹が各 1 名（2.6%）であり，日本人にのみ認められた Grade3-4 の副作用は，続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常が各 2 名（5.3%），並びに骨髄機能不全，心筋炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，蜂巣炎，好中球数減少，高脂血症，悪性新生物進行，脳梗塞，スティーブンス・ジョンソン症候群及び蕁麻疹が各 1 名（2.6%）であった．

また，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった Grade 5 の有害事象は認められなかった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の有害事象は疲労（6.2%，0%），貧血（3.7%，0%）及び肺炎（3.1%，0%）であり，日本人で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の副作用は疲労（4.2%，0%）であった．

2.5.5.3.5.3 休薬又は減量に至った有害事象

1） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，休薬又は減量に至った有害事象はそれぞれ 53.6%（293 名）及び 43.2%（231 名）に，休薬又は減量に至った副作用はそれぞれ 40.4%（221 名）及び 41.7%（223 名）に認められた．なお，NIVO＋IPI 併用群では減量の規定はなかった．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は，下痢，リパーゼ増加，血中クレアチニン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肺臓炎，発熱，甲状腺機能亢進症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肺炎，下垂体炎，副腎機能不全及び呼吸困難であり，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上高かった休薬又は減量に至った副作用は，リパーゼ増加，肺臓炎，血中クレアチニン増加，甲状腺機能亢進症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，下痢，下垂体炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び副腎機能不全であった．

スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった休薬又は減量に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労，口内炎，血小板数減少及び血小板減少症であり，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上低かった休薬又は減量に至った副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労，口内炎，血小板数減少，血小板減少症及び高血圧であった． ［2.7.4.2.1.4］

（1） 国内外の比較

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，休薬又は減量に至った有害事象の発現率は，全体で 53.6%（293/547 名），日本人で 42.1%（16/38 名），休薬又は減量に至った副作用の発現率はそれぞれ 40.4%（221/547 名）及び 34.2%（13/38 名）であった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象は，肺臓炎（全体：2.7%，日本人：7.9%，以下同順），肝機能異常（0.4%，5.3%），高カリウム血症（0.7%，5.3%），蜂巣炎（0.9%，5.3%）及び高血糖（1.3%，5.3%）であり，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった休薬又は減量に至った副作用は，肺臓炎（2.7%，7.9%），肝機能異常（0.4%，5.3%）及び高血糖（0.9%，5.3%）であった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった休薬又は減量に至った有害事象はリパーゼ増加（4.4%，0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.3%，0%）であり，日本人で発現率が 3%以上低かった休薬又は減量に至った副作用はリパーゼ増加（4.2%，0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.1%，0%）であった．

日本人のみに認められた休薬又は減量に至った有害事象は，肝機能異常が 2 名（5.3%），並びに心嚢液貯留，下垂体機能低下症，続発性副腎皮質機能不全，慢性甲状腺炎，胆汁うっ滞性黄疸，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，リンパ球数減少，高脂血症，高アミラーゼ血症，腫瘍疼痛，間質性肺疾患，ざ瘡様皮膚炎及び皮脂欠乏性湿疹が各 1 名（2.6%）であり，日本人のみに認められた休薬又は減量に至った副作用は，肝機能異常が 2 名（5.3%），並びに心嚢液貯留，下垂体機能低下症，続発性副腎皮質機能不全，慢性甲状腺炎，蜂巣炎，

リンパ球数減少，高脂血症，高アミラーゼ血症，悪性新生物進行，間質性肺疾患，胸水及びざ瘡様皮膚炎が各 1 名（2.6%）であった．

2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象

ニボルマブ及びイピリムマブの留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性を設定し，更に過敏症／Infusion reaction も設定した（定義は 2.7.4.2.1.5 参照）．なお，以下は最新の総括報告書（16/214 試験）における留意すべき有害事象［MedDRA 用語（v20.0）］の定義に基づき集計した結果であり，各試験の総括報告書に添付した結果とは異なる場合がある．

016 試験及び 16/214 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群での発現率が 10%以上の留意すべき有害事象を表 2.5.5.4-1 に，発現率が 2%以上の留意すべき副作用を表 2.5.5.4-2 にまとめた．

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，発現率が 10%以上に認められた留意すべき有害事象は，内分泌障害の甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症，胃腸毒性の下痢，肝毒性のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，腎毒性の血中クレアチニン増加，並びに皮膚毒性のそう痒症，発疹及び斑状丘疹状皮疹であり，これらの事象は 016 試験の NIVO3＋IPI1 群又は NIVO1＋IPI3 群のいずれか若しくは両方でも 10%以上に認められた．

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群において，発現率が 10%以上に認められた留意すべき副作用は，内分泌障害の甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症，胃腸毒性の下痢，肝毒性のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加並びに皮膚毒性のそう痒症及び発疹であり，これらの事象は 016 試験の NIVO3＋IPI1 群又は NIVO1＋IPI3 群のいずれか若しくは両方でも 10%以上に認められた．

表 2.5.5.4-1　各試験で発現率が 10%以上の留意すべき有害事象

用法・用量	海外第 I 相試験（016 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）
	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 1 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg +イピリムマブ 1 mg/kg
				全体
対象者数　N	47	47	6	547
内分泌障害　%（n）				
甲状腺機能低下症	21.3（10）	27.7（13）	83.3（5）	17.6（96）
甲状腺機能亢進症	－	17.0（8）	50.0（3）	11.5（63）
副腎機能不全	－	12.8（6）	33.3（2）	－
自己免疫性甲状腺炎	－	－	16.7（1）	－
自己免疫性甲状腺機能低下症	－	－	16.7（1）	－
リンパ球性下垂体炎	－	－	16.7（1）	－
胃腸毒性　%（n）				
下痢	31.9（15）	53.2（25）	83.3（5）	37.5（205）
大腸炎	－	14.9（7）	16.7（1）	－
自己免疫性大腸炎	－	－	16.7（1）	－
肝毒性　%（n）				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19.1（9）	34.0（16）	50.0（3）	12.8（70）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17.0（8）	34.0（16）	50.0（3）	12.2（67）
血中ビリルビン増加	－	－	16.7（1）	－
肺毒性　%（n）				
肺臓炎	－	10.6（5）	－	－
腎毒性　%（n）				
血中クレアチニン増加	17.0（8）	19.1（9）	33.3（2）	12.4（68）
急性腎不全	－	－	16.7（1）	－
皮膚毒性　%（n）				
そう痒症	38.3（18）	44.7（21）	50.0（3）	32.9（180）
発疹	38.3（18）	31.9（15）	66.7（4）	25.8（141）
斑状丘疹状皮疹	14.9（7）	17.0（8）	－	10.1（55）
紅斑	－	－	16.7（1）	－
手掌・足底発赤知覚不全症候群	－	－	16.7（1）	－
皮膚剥脱	－	－	16.7（1）	－
過敏症／Infusion reaction%（n）				
注入に伴う反応	10.6（5）	－	16.7（1）	－

治験薬最終投与後 30 日までに発現・増悪した有害事象を集計した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101，Table S.6 105 を改変，総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-8，表 2.7.4.3-9，表 2.7.4.3-10，表 2.7.4.3-11，表 2.7.4.3-12，表 2.7.4.3-13，表 2.7.4.3-14］

表 2.5.5.4-2　各試験で発現率が 2%以上の留意すべき副作用

用法・用量	海外第 I 相試験（016 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）
	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 1 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg +イピリムマブ 1 mg/kg
				全体
対象者数　N	47	47	6	547
内分泌障害　%（n）				
甲状腺機能低下症	19.1（9）	27.7（13）	83.3（5）	15.5（85）
甲状腺機能亢進症	6.4（3）	17.0（8）	50.0（3）	10.8（59）
副腎機能不全	4.3（2）	12.8（6）	33.3（2）	5.1（28）
下垂体炎	－	4.3（2）	－	4.0（22）
甲状腺炎	－	2.1（1）	－	2.9（16）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	－	－	－	2.0（11）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2.1（1）	－	－	－
下垂体機能低下症	2.1（1）	－	－	－
リンパ球性下垂体炎	－	－	16.7（1）	－
自己免疫性甲状腺機能低下症	－	－	16.7（1）	－
バセドウ病	2.1（1）	－	－	－
自己免疫性甲状腺炎	－	2.1（1）	16.7（1）	－
遊離サイロキシン増加	2.1（1）	－	－	－
胃腸毒性　%（n）				
下痢	23.4（11）	44.7（21）	33.3（2）	26.5（145）
大腸炎	4.3（2）	14.9（7）	16.7（1）	3.3（18）
自己免疫性大腸炎	－	2.1（1）	16.7（1）	－
肝毒性　%（n）				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14.9（7）	29.8（14）	50.0（3）	11.0（60）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17.0（8）	31.9（15）	50.0（3）	10.6（58）
血中アルカリホスファターゼ増加	2.1（1）	8.5（4）	－	4.6（25）
血中ビリルビン増加	2.1（1）	4.3（2）	16.7（1）	2.4（13）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	－	－	－	2.2（12）
トランスアミナーゼ上昇	－	4.3（2）	－	2.2（12）
自己免疫性肝炎	4.3（2）	2.1（1）	－	－
薬物性肝障害	－	2.1（1）	－	－
肺毒性　%（n）				
肺臓炎	6.4（3）	10.6（5）	－	5.9（32）
腎毒性　%（n）				
血中クレアチニン増加	12.8（6）	14.9（7）	33.3（2）	6.4（35）
尿細管間質性腎炎	2.1（1）	－	－	－
急性腎不全	2.1（1）	2.1（1）	－	－
腎不全	6.4（3）	－	－	－
皮膚毒性　%（n）				
そう痒症	31.9（15）	36.2（17）	50.0（3）	28.2（154）
発疹	31.9（15）	25.5（12）	50.0（3）	21.6（118）

治験薬最終投与後 30 日までに発現・増悪した副作用を集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.103，Table S.6.107 を改変，及び総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-8，表 2.7.4.3-9，表 2.7.4.3-10，表 2.7.4.3-11，表 2.7.4.3-12，表 2.7.4.3-13，表 2.7.4.3-14］

表 2.5.5.4-2　各試験で発現率が 2%以上の留意すべき副作用（続き）

用法・用量	海外第 I 相試験（016 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）
	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg	ニボルマブ 1 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg	ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg
				全体
斑状丘疹状皮疹	10.6（5）	17.0（8）	－	9.1（50）
紅斑	－	4.3（2）	16.7（1）	2.7（15）
斑状皮疹	2.1（1）	4.3（2）	－	－
蕁麻疹	4.3（2）	－	－	－
全身性そう痒症	4.3（2）	－	－	－
そう痒性皮疹	4.3（2）	6.4（3）	－	－
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2.1（1）	2.1（1）	－	－
紅斑性皮疹	－	2.1（1）	－	－
丘疹性皮疹	4.3（2）	－	－	－
皮膚剥脱	2.1（1）	－	16.7（1）	－
光線過敏性反応	－	4.3（2）	－	－
過敏症／Infusion reaction%（n）				
注入に伴う反応	10.6（5）	2.1（1）	16.7（1）	2.6（14）
過敏症	－	4.3（2）	－	－

治験薬最終投与後 30 日までに発現・増悪した副作用を集計した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.103，Table S.6.107 を改変，及び総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-8，表 2.7.4.3-9，表 2.7.4.3-10，表 2.7.4.3-11，表 2.7.4.3-12，表 2.7.4.3-13，表 2.7.4.3-14］

2.5.5.4.1　免疫介在性有害事象（IMAE）

16/214 試験の NIVO＋IPI 併用群の 547 名において，発現率が 2%以上であった IMAE は，甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE 21.8%（119 名），発疹 IMAE 16.6%（91 名），甲状腺機能亢進症 IMAE 12.1%（66 名），下痢／大腸炎 IMAE 9.5%（52 名），副腎機能不全 IMAE 7.5%（41 名），肝炎 IMAE 6.9%（38 名），下垂体炎 IMAE，腎炎及び腎機能不全 IMAE 各 4.6%（25 名），肺臓炎 IMAE 4.4%（24 名），並びに糖尿病 IMAE 2.7%（15 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で認められた IMAE のうち，発現率が 2%以上であった Grade 3-4 の事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19 名），下垂体炎 2.7%（15 名），副腎機能不全及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2.6%（14 名），下痢 2.4%（13 名），並びに大腸炎 2.2%（12 名）であった．Grade 5 の IMAE は認められなかった．IMAE の発現までの期間及び回復までの期間については［2.7.4.2.3］に示した．

留意すべき有害事象及び IMAE の多くは Grade 1-2 であった．留意すべき有害事象及び IMAE のほとんどは回復しており，推奨される治療ガイドラインに基づく早期の治療及び医療介入で管理可能であった．

2.5.5.5 臨床検査値

2.5.5.5.1 血液学的検査，血液生化学的検査

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群及び 16/214 試験における，ベースラインから Grade が悪化した検査項目及び肝機能障害に関する検査については［2.7.4.3］に示した．認められた異常値の多くは Grade 1-2 であった．

2.5.5.5.2 甲状腺機能検査

016 試験において，ベースライン時の TSH が施設基準値上限（ULN）以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者，治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者，ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者及び治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は，NIVO3＋IPI1 併用群と比較して NIVO1＋IPI3 併用群で多かった．

16/214 試験において，ベースライン時の TSH が ULN 以下で投与開始後に TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者［NIVO＋IPI 併用群：32.6%（174/533 名），スニチニブ群：62.6%（326/521 名），以下同順］及び治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者［22.0%（117/533 名），34.4%（179/521 名）］は，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で少なかった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者［43.0%（229/533 名），21.9%（114/521 名）］及び治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者［28.0%（149/533 名），12.7%（66/521 名）］は，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で多かった．［2.7.4.3.2］

2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

各試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，心拍数，体温，体重，心電図，経皮的酸素飽和度，Karnofsky Perfomance Score などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された．その結果は［2.7.4.2］に記述した．これらの観察項目において，有害事象として報告された変動又は変化以外にニボルマブとイピリムマブの併用投与における安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

16/214 試験において，年齢，性別，地域及び IMDC 予後スコアについてサブグループ解析を行った．年齢，性別，地域及び IMDC 予後スコアの違いにより，ニボルマブとイピリムマブの併用投与における安全性が大きく異なることはなかった．また，PD-L1 発現が 1，5 又は 10%を陽性とした各部分集団では，有害事象発現率に一貫性のある差異は認められなかった． ［2.7.4.5.1］

2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

1） ニボルマブ

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

2） イピリムマブ

イピリムマブの最大耐量は確認されていない．臨床試験では最大 20 mg/kg が投与されたが，明らかな毒性は認められなかった．

また，ニボルマブ及びイピリムマブについて，薬物乱用の報告はない．両剤はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

2.5.5.9 市販後データ

1） ニボルマブ

日本におけるニボルマブの使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界における本薬の使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデータから，[redacted] 名と推定される．以上より，日本を含む全世界における本薬の使用患者数は [redacted] 名と推定される．

ニボルマブについて，2017 年 1 月 4 日から 2017 年 7 月 3 日までの調査期間データで，副作用は 11833 件（重篤な副作用：8154 件，非重篤な副作用：3679 件）が報告された．重篤な副作用のうち 5507 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2647 件が市販後の非

介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 7 月 3 日までの累積データで，副作用は 35239 件（重篤な副作用：23730 件，非重篤な副作用：11509 件）報告され，重篤な副作用のうち 15445 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），8285 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2） イピリムマブ

日本におけるイピリムマブの使用患者数について，2015 年 7 月 3 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 3 月 24 日までの使用成績調査の登録患者数は[redacted]名であった．日本を含む全世界におけるイピリムマブの使用患者数は，2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの IMS Health の売上高のデータから，[redacted]名と推定される．

イピリムマブについて，2016 年 3 月 25 日から 2017 年 3 月 24 日までの調査期間データで，副作用は 6866 件（重篤な副作用：5133 件，非重篤な副作用：1733 件）が報告された．重篤な副作用のうち 2605 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2528 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 3 月 24 日までの累積データで，副作用は 27393 件（重篤な副作用：21210 件，非重篤な副作用：6183 件）報告され，重篤な副作用のうち 10097 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），11113 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

現在，RCC の 1 次治療に用いられている薬剤は，そのほとんどがプラセボ又は IFN-α を対照に PFS の優越性を示した薬剤，あるいは IFN-α に対して PFS の優越性を示したスニチニブを対照に PFS の非劣性を示した薬剤であり，OS の優越性を示した薬剤は IFN-α を対照に poor リスクの患者を対象として臨床試験を実施したテムシロリムスのみである[22)]．しかし，RCC の 1 次治療における標準治療の中心は IFN-α などのサイトカイン製剤からスニチニブなどの分子標的薬に移り変わっており，これまでに一次治療として最も汎用されているスニチニブを対照薬として OS の優越性を示した薬剤はない．今回，未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした 16/214 試験において，主解析対象集団である intermediate リ

スク及び poor リスクの RCC 患者の OS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で未達［95%CI：28.16，－］及びスニチニブ群で 25.95 カ月［95%CI：22.08，－］，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.63［99.8%CI：0.44，0.89］であり，NIVO＋IPI 併用群の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＜0.0001）．したがって，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，スニチニブを対照薬として，OS の優越性を検証した初めての治療法である．なお，日本人集団の OS（中央値）は，両群とも未達，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.76［95%CI：0.21，2.72］であり（層別 Cox 比例ハザードモデル），全体集団と同様の傾向が認められた．

さらに，1 次治療で使用されているスニチニブ等の分子標的薬では，耐性の問題[27]及び治癒する患者の割合が低い[28]ことが報告されている．今回，16/214 試験において，intermediate リスク及び poor リスクの RCC 患者の ORR（IRRC 判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 41.6%［95%CI：36.9，46.5］及びスニチニブ群で 26.5%［95%CI：22.4，31.0］であり，NIVO＋IPI 併用群の ORR はスニチニブ群と比較して有意に高く（DerSimonian and Laird 法，p＜0.0001），BOR で CR が得られた被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 9.4%及びスニチニブ群で 1.2%に認められた．奏効期間は NIVO＋IPI 併用群で未達［95%CI：21.82，－］及びスニチニブ群で 18.17 カ月［95%CI：14.82，－］であり，NIVO＋IPI 併用群の奏効期間はスニチニブ群と比較して長かった．奏効期間及び CR 率でスニチニブの有効性を上回ったニボルマブとイピリムマブの併用療法は，現在の標準治療であるスニチニブよりも良好な長期間持続する奏効及び腫瘍縮小効果が期待できると考えた．

以上より，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は intermediate リスク及び poor リスクの根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して高い臨床的有用性を有していると考える．

2.5.6.1.2　　リスク

未治療の進行性又は転移性 RCC を対象に実施した 16/214 試験における治験薬の毒性によるデータベースロックまでの死亡の発現率は，NIVO＋IPI 併用群で 1.3%（7/547 名）及びスニチニブ群で 0.7%（4/535 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で認められた治験薬の毒性により死亡した 7 名の事象は，肺感染，突然死，薬剤性肝毒性，肺臓炎，免疫介在性気管支炎，下部消化管出血及び血球貪食症候群が各 1 名であり，スニチニブ群で認められた治験薬の毒性により死亡した 4 名の事象は，心停止が 2 名，右心不全及び多臓器不全が各 1 名であった．NIVO＋IPI 併用群で認められた事象は，ほとんどが免疫に関連する事象であったが，2 名以上に発現した事象は認められなかった．なお，スニチニブの毒性による死亡の発現率は，1.5%（8/548 名）という報告[21]がある．以上を踏まえると，ニボルマブとイピリムマブの併用療法とスニチニブの間に，治験薬の毒性による死亡の発現率に大きな差異はないと考え

た．NIVO＋IPI 併用群はスニチニブ群と比較して，重篤な副作用の発現率（NIVO＋IPI 併用群：29.6%，スニチニブ群：15.1%）及び投与中止に至った副作用の発現率（NIVO＋IPI 併用群：21.6%，スニチニブ群：11.8%）は数値的に高かったが，Grade 3-4 の副作用（NIVO＋IPI 併用群：45.7%，スニチニブ群：62.6%）の発現率は低かった．ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，作用機序から免疫に関連した事象に留意する必要はあるが，その他にスニチニブと比較してニボルマブとイピリムマブの併用療法で発現頻度が明らかに高い事象は認められなかった．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）Grade 3-4 の副作用として，リパーゼ増加（10.2%），アミラーゼ増加（5.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.9%），疲労（4.2%），下痢（3.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.5%），低ナトリウム血症（2.9%），下垂体炎（2.7%），大腸炎及び副腎機能不全（各 2.0%）が認められたが，大部分の事象は治療，若しくはニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快しており，管理可能であった．

また，ニボルマブ又はイピリムマブの添付文書に記載のない副作用で，かつ 16/214 試験で 1%以上に発現した副作用として，造影剤アレルギーが認められたが，造影剤アレルギーはすべて回復しており，管理可能であった．

16/214 試験の日本人集団では，NIVO＋IPI 併用群で治験薬の毒性による死亡（血球貪食症候群）が 1 名に認められた．また，16/214 試験の日本人集団においては，重篤な副作用の発現率は 42.1%，投与中止に至った副作用の発現率は 31.6%及び Grade 3-4 の副作用の発現率は 52.6%と，日本人集団で全体集団よりも数値的に発現率が高かったが，一部の事象で治療中に疾患進行等で死亡したために転帰が未回復の事象が認められたものの，大部分の事象は全体集団と同様に，治療若しくはニボルマブとイピリムマブの投与延期又は投与中止で回復又は軽快していていたことから，日本人集団においても，全体集団と同様にニボルマブとイピリムマブの併用療法は管理可能と考えた．

以上より，16/214 試験で認められたニボルマブとイピリムマブの併用投与の全体集団及び日本人集団における安全性プロファイルは，イピリムマブ又はニボルマブの単剤投与，又はこれまでに報告されている両剤の併用療法で認められた安全性プロファイルと一貫しており，認められた事象は，臨床試験で用いた既存の有害事象の対処法アルゴリズムに従い早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であったことから，安全性は許容可能と考えた．

2.5.6.2 結論

未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした 16/214 試験において，intermediate リスク及び poor リスクの RCC 患者でニボルマブとイピリムマブ併用療法は標準治療であるス

ニチニブに対して OS を有意に延長した．また，延命効果のみならず，ニボルマブとイピリムマブ併用療法で認められた奏効期間及び CR 率は，スニチニブの成績と比較して数値的に高かった．これまで，未治療の進行性又は転移性 RCC 患者を対象に，スニチニブに対して有効性で優越性が検証された薬剤はなく，本併用療法がもたらす延命効果，長時間持続する奏効，及び腫瘍縮小効果は臨床的に有用であると考えた．

一方，安全性に関して，16/214 試験におけるスニチニブとの比較では，重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現率はスニチニブ群を数値的に上回っていたが，Grade 3-4 の副作用の発現率はスニチニブ群を数値的に下回っていた．ニボルマブとイピリムマブの併用療法の安全性プロファイルは，イピリムマブ又はニボルマブの単剤投与，又はこれまでに報告されている両剤の併用療法の臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫しており，既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことで，そのリスクを最小にすることが可能であると考えた．したがって，ニボルマブとイピリムマブの併用投与のリスクは，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，適正使用されることにより管理可能な範囲であると考えた．

以上より，intermediate リスク及び poor リスクの根治切除不能又は転移性の RCC に対するニボルマブとイピリムマブ併用療法のベネフィットはリスクを上回ると考え，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は当該疾患に対して臨床的に有用な治療選択肢になると考える．

2.5.7 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24.
2） Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. Pharmacol Res. 2012 Jan;65(1):9-22.
3） 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
4） 日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2011 年版　金原出版株式会社
5） Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. World J Urol. 2005 Jul;23(3):202-12.
6） Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 1996 Sep 19;335(12):865-75.
7） 財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’11
8） 公益財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’16

9） Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005 Mar 10;114(1):101-8.

10）Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. Br J Cancer. 2008 Dec 2;99(11):1912-5.

11）Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. Cancer Causes Control. 2010 Nov;21(11):1905-10.

12）Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. J Urol. 2005 Nov;174(5):1749-53.

13）Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):865-73.

14）Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

15）Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300.

16）Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):141-8.

17）National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2.2018

18）Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v 58–68.

19）日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2017 年版　メディカルレビュー社

20）Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

21）Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

22）Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.

23）Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):992-1000.

24）Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. J Leukoc Biol. 2013 Jul;94(1):25-39.

25）Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol. 2005 Nov;25(21):9543-53.

26）Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2010 Mar 2;107(9):4275-80.

27）Jiménez-Valerio G, Martínez-Lozano M, Bassani N, Vidal A, Ochoa-de-Olza M, Suárez C, et al. Resistance to Antiangiogenic Therapies by Metabolic Symbiosis in Renal Cell Carcinoma PDX Models and Patients. Cell Rep. 2016 May 10;15(6):1134-43.

28）Alimohamed N, Sridhar SS. Complete Responses with Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Balancing Efficacy and Toxicity. Eur Urol. 2016 Sep;70(3): 476-7.