2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請は，既承認の製剤についての一部変更承認申請であり，本項目についての記載事項はない.

2.7.1.1.2 ヒト血清中ニボルマブ測定法

ヒト血清中ニボルマブ濃度はバリデートされた ECLIA 法で測定した. CA209016 試験では測定法番号 [redacted] を，ONO-4538-16/CA209214 試験では [redacted] を用いた（eCTD251209002 及び eCTD270715002）.

2.7.1.1.3 ヒト血清中イピリムマブ測定法

ONO-4538-16/CA209214 試験におけるヒト血清中イピリムマブ濃度測定には，バリデートされた ELISA 法（測定法番号[redacted]）を用いた（eCTD260820001）.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし.

2.7.1.4 付録

該当資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.4 特別な試験 45

表

表 2.7.2.1-1 RCC を対象にニボルマブとイピリムマブを併用投与した臨床試験の概要 6
表 2.7.2.3-1 ニボルマブ PPK 解析対象データ 8
表 2.7.2.3-2 最終モデルにおけるパラメータ推定値（ニボルマブ） 12
表 2.7.2.3-3 イピリムマブ PPK 解析対象データ 19
表 2.7.2.3-4 最終モデルにおけるパラメータ推定値（イピリムマブ） 23
表 2.7.2.3-5 日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の要約統計量 33
表 2.7.2.3-6 E-R 解析対象集団のニボルマブの曝露量（daily Cavg） 37
表 2.7.2.3-7 E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルのパラメータ推定値 38
表 2.7.2.3-8 E-R（AE-DC/D）フルモデルのパラメータ推定値 39
表 2.7.2.3-9 予測対象集団におけるニボルマブの曝露量（daily Cavg） 41
表 2.7.2.3-10 E-R（AE-DC/D）フルモデルに人種（日本人又は非日本人）を追加したときのパラメータ推定値 41
表 2.7.2.4-1 CA209016 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ） 47
表 2.7.2.4-2 ONO-4538-16/CA209214 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ） 49
表 2.7.2.4-3 ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ） 50

図

図 2.7.2.3-1 CL の経時的変動（ニボルマブ） 13
図 2.7.2.3-2 フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（ニボルマブ） 15
図 2.7.2.3-3 各がん腫の被験者の CL（ニボルマブ） 16

図 2.7.2.3-4　各投与レジメンの被験者の CL（ニボルマブ） 16
図 2.7.2.3-5　ONO-4538-16/CA209214 における日本人及び非日本人被験者の曝露量（ニボルマブ） 18
図 2.7.2.3-6　CL の経時的変動（イピリムマブ） 24
図 2.7.2.3-7　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（イピリムマブ） 26
図 2.7.2.3-8　各がん腫の被験者の CL（イピリムマブ） 27
図 2.7.2.3-9　各投与レジメンの被験者の CL（イピリムマブ） 27
図 2.7.2.3-10　ONO-4538-16/CA209214 における日本人及び非日本人被験者の曝露量（イピリムマブ） 29
図 2.7.2.3-11　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測血清中ニボルマブ濃度推移 32
図 2.7.2.3-12　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の箱髭図（初回投与後） 34
図 2.7.2.3-13　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の箱髭図（4 回投与後） 35
図 2.7.2.3-14　ONO-4538-16/CA209214 試験の RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D 発現の予測結果 42
図 2.7.2.3-15　ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D 発現の予測結果 43
図 2.7.2.3-16　ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人及び非日本人 RCC 患者における AE-DC/D の有無と Cavg1 の関係 44

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE-DC/D	Adverse events leading to discontinuation or death	投与中止又は死亡に至った有害事象
BOR	Best overall response	最良総合効果
Cavg1	Time-averaged serum concentration during the first dosing interval	初回投与後の平均血清中濃度
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
CRC	Colorectal cancer	大腸がん
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E-R	Exposure response	曝露反応
Gr2+ IMAE	Immune-mediated adverse events of Grade 2 or higher	Grade 2 以上の免疫関連有害事象
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞がん
MEL	Melanoma	悪性黒色腫
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	Non-squamous cell non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺がん
PD	Progressive disease	進行
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔投与
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔投与
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔投与
Q12W	Every 12 weeks	12 週間間隔投与
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞がん
SCLC	Small cell lung cancer	小細胞肺がん
SD	Stable disease	安定
SQ-NSCLC	Squamous cell non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺がん
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VP	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，腎細胞がん（RCC）患者に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の根拠となる，ニボルマブ及びイピリムマブの臨床薬理評価について要約する．

RCC を対象としたニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した．海外第Ⅰ相試験（CA209016 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 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するとともに，共変量がそれぞれの薬物動態に及ぼす影響を評価した．また，構築した PPK モデルを利用して，日本人と非日本人の薬物動態の違いについて評価した．ニボルマブの免疫原性については CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験のデータを，イピリムマブの免疫原性については ONO-4538-16/CA209214 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．

表 2.7.2.1-1　RCC を対象にニボルマブとイピリムマブを併用投与した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量
海外試験		
第Ⅰ相 CA209016	転移性の RCC	ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 1 mg/kg 併用， Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ニボルマブ 1 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg 併用， Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg 併用， Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ニボルマブ 2 mg/kg Q3W，静脈内投与と スニチニブ 50 mg，1 日 1 回経口投与 ニボルマブ 5 mg/kg Q3W，静脈内投与と スニチニブ 50 mg，1 日 1 回経口投与 ニボルマブ 2 mg/kg Q3W，静脈内投与と パゾパニブ 800 mg，1 日 1 回経口投与
国際共同試験		
第Ⅲ相 ONO-4538-16/CA209214	未治療の進行性 又は転移性の 淡明細胞型 RCC	ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 1 mg/kg 併用， Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 スニチニブ 50 mg を 4 週間を 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する

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

表 2.7.2.1-1 に示した臨床試験の薬物動態評価の概略を本項に示す.

2.7.2.2.1 CA209016 試験

CA209016 試験は，転移性 RCC を対象として，スニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブのいずれかとニボルマブを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する第 I 相試験である. 本試験におけるニボルマブの薬物動態解析対象集団は各群合わせて 153 名であった．投与群ごとに各評価時点の血清中ニボルマブ濃度を要約したところ，トラフ濃度は用量に応じて増加した．［5.3.5.1-1］

本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度は PPK 解析においても利用した.

2.7.2.2.2 ONO-4538-16/CA209214 試験

ONO-4538-16/CA209214 試験は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象として，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第Ⅲ相試験である.

本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度及び血清中イピリムマブ濃度は PPK 解析で利用した.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析（ニボルマブ）

CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 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（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの薬物動態を評価した．［5.3.3.5-1.1］［5.3.3.5-1.2］

2.7.2.3.1.1 PPK 解析対象

ニボルマブの PPK 解析では，表 2.7.2.3-1 に示した 25 試験で得られたデータを解析対象とした．解析対象には，6468 名の被験者から得られた 32843 時点の血清中ニボルマブ濃度データが含まれた．

表 2.7.2.3-1 ニボルマブ PPK 解析対象データ

試験番号	対象	被験者数	血清中ニボルマブ濃度データ数
CA209001	固形がん	31	628
CA209003	固形がん	287	3035
CA209004 a)	MEL	127	1489
ONO-4538-01	固形がん	13	195
CA209009	RCC	90	1023
CA209010	RCC	167	1509
CA209012 a)	NSCLC	367	2261
CA209016 a)	RCC	100	601
CA209017	SQ-NSCLC	125	454
ONO-4538-03/CA209025	RCC	403	2375
ONO-4538-10/CA209026	NSCLC	341	777
CA209032 a)	固形がん	390	1127
CA209037	MEL	232	773
ONO-4538-02	MEL	35	740
CA209057	NSQ-NSCLC	280	1060
CA209063	SQ-NSCLC	115	430
CA209066	MEL	178	665
CA209067 a)	MEL	621	4002
CA209069 a)	MEL	74	165
ONO-4538-16/CA209214 a)	RCC	450	2537
ONO-4538-27/CA209227 a)	NSCLC	856	1710
CA209511 a)	MEL	355	1885
CA209568 a)	NSCLC	252	592
ONO-4538-20/CA209040 a)	HCC	380	2240
CA209142 a)	CRC	199	570
合計		6468	32843

MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，
SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，
HCC：肝細胞がん，CRC：大腸がん
a) ニボルマブとイピリムマブの併用投与のデータを含む

2.7.2.3.1.2 PPK モデルの構築

次の手順でニボルマブの PPK モデルを構築した．まず，PPK モデルの基本構造として，これまでに構築されたニボルマブの PPK モデルを利用することとした．次に，CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験のデータを含む解析対象について PPK パラメータを再推定することで基本モデルを構築した．その後，検討すべき共変量を組み込んだフルモデルを構築した．フルモデル構築時に組み込んだ共変量の有意性を変数減少法で評価し，最終モデルを構築した．

（1） 基本構造として利用した PPK モデル

CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験を含む 21 試験（CA209001 試験，CA209003 試験，CA209004 試験，ONO-4538-01 試験，CA209009 試験，CA209010 試験，CA209012 試験，CA209016 試験，CA209017 試験，ONO-4538-03/CA209025 試験，ONO-4538-10/CA209026 試験，CA209032 試験，CA209037 試験，ONO-4538-02 試験，CA209057 試験，CA209063 試験，CA209066 試験，CA209067 試験，CA209069 試験，ONO-4538-16/CA209214 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験）から得られたニボルマブの単剤投与若しくはイピリムマブ併用投与データ（4805 名，25555 時点）を解析対象として PPK 解析を実施し（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），ニボルマブの PPK モデルを構築した．［5.3.3.5-2］

構築したモデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，全身クリアランス（CL）が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に低下するモデルが選択された．個体間変動は，CL，中心コンパートメントの分布容積（VC），末梢コンパートメントの分布容積（VP）及び Sigmoidal-Emax 式における最大効果（Emax）に組み込まれた．残差の誤差モデルは比例誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，推定糸球体濾過量（eGFR），performance status（PS），性別，人種及びイピリムマブの併用（イピリムマブ 3 mg/kg Q3W 併用及びイピリムマブ 1 mg/kg Q6W 若しくは Q12W 併用）が組み込まれたが，がん腫は組み込まれなかった．VC に対しては，共変量として体重及び性別が組み込まれた．

（2） 基本モデルの構築

表 2.7.2.3-1 に示した 25 試験から得られたデータを解析対象として，基本構造としたモデルから CL の共変量であるイピリムマブの併用を除いた上で PPK パラメータを再推定し，基本モデルを構築した．なお，イピリムマブの併用が CL に及ぼす影響については，フルモデル構築時に評価することとした．

（3） フルモデルの構築

基本モデル構築後，CL に対する共変量として，がん腫，治療ライン，イピリムマブの併用及び化学療法の併用を組み込むとともに，Emax に対する共変量として，PS 及びイピリムマブの併用の有無を組み込んでフルモデルを構築した．CL に組み込んだイピリムマブの併用は，イピリムマブの用法用量ごと（併用なし，3 mg/kg Q3W，1 mg/kg Q3W，1 mg/kg Q6W 及び 1 mg/kg Q12W）に分類した．がん腫は，NSCLC，MEL，SCLC，RCC，CRC 及び HCC に分類した．

（4） 最終モデルの構築

フルモデル構築後，Bayesian information criterion に基づく変数減少法により，基本モデルに組み込まれていない各共変量を組み込むか検討し，最終モデルを構築した．

最終モデルでは CL が時間依存的に低下し，CL の共変量としてイピリムマブの併用，化学療法の併用，体重，eGFR，PS，性別及び人種が組み込まれた．また，Emax の共変量としてイピリムマブの併用及び PS が組み込まれた．

最終モデルのモデル式は以下の式で表される．

$$CL0_i = CL0_{REF} \cdot \left(\frac{BW_i}{BW_{REF}}\right)^{CL_{BW}} \cdot \left(\frac{eGFR_i}{eGFR_{REF}}\right)^{CL_{eGFR}} \cdot e^{CL_{Ipi3}} \cdot e^{CL_{Ipi1Q6W}} \cdot e^{Chemo} \cdot e^{CL_{SEX}} \cdot e^{CL_{PS}} \cdot e^{CL_{RAAA}} \cdot e^{CL_{RAAS}} \cdot e^{\eta CLi}$$

$$EMAX_i = EMAX_{REF\ i} + EMAX_{PS1} + EMAX_{Ipico} + \eta EMAXi$$

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

$$VC_i = VC_{REF} * \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} * e^{VC_{SEX}} * e^{\eta VCi}$$

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

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

式中の $CL0_{REF}$ は，性別（SEX）が男性，人種が白人／その他であり，体重（BW），PS 及び eGFR が標準値である被験者にニボルマブを単剤投与したときの時間 0 の CL を示す．VC_{REF}，Q_{REF} 及び VP_{REF} は，それぞれ体重及び性別が標準値である被験者における VC，Q

及び VP を表す．CL_{BW}，CL_{eGFR}，CL_{SEX}，CL_{PS}，CL_{RAAA}，CL_{RAAS}，CL_{Ipi3}，$CL_{Ipi1Q6W}$，CL_{Chemo}，$EMAX_{PS1}$，$EMAX_{Ipico}$，VC_{BBWT} 及び VC_{SEX} は各共変量効果に関するモデルパラメータである．Ipi3 はイピリムマブ 3 mg/kg Q3W 併用を，Ipi1Q6W はイピリムマブ 1 mg/kg Q6W 併用を，Chemo は化学療法の併用を，RAAA は人種の Afriacn American を，RAAS は人種の Asian を表す．$EMAX_{REF}$ は CL の最大変化の標準値を，T50 は $CL_{t,i}$ が EMAX の 50%となる時間を，HILL は Hill 係数を表す．$CL0_i$ は被験者 i のベースラインの CL を，$CL_{SS,i}$ は被験者 i の定常状態の CL を，$CL_{t,i}$ は被験者 i の時間 t における CL を表す．VC_i，Q_i，VP_i 及び $EMAX_i$ は被験者 i の VC，Q，VP 及び EMAX をそれぞれ表し，ηCL_i，ηVC_i 及び $\eta EMAX_i$ は個体間変動を表す．

構築した最終モデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-2 に示した．

表 2.7.2.3-2　最終モデルにおけるパラメータ推定値（ニボルマブ）

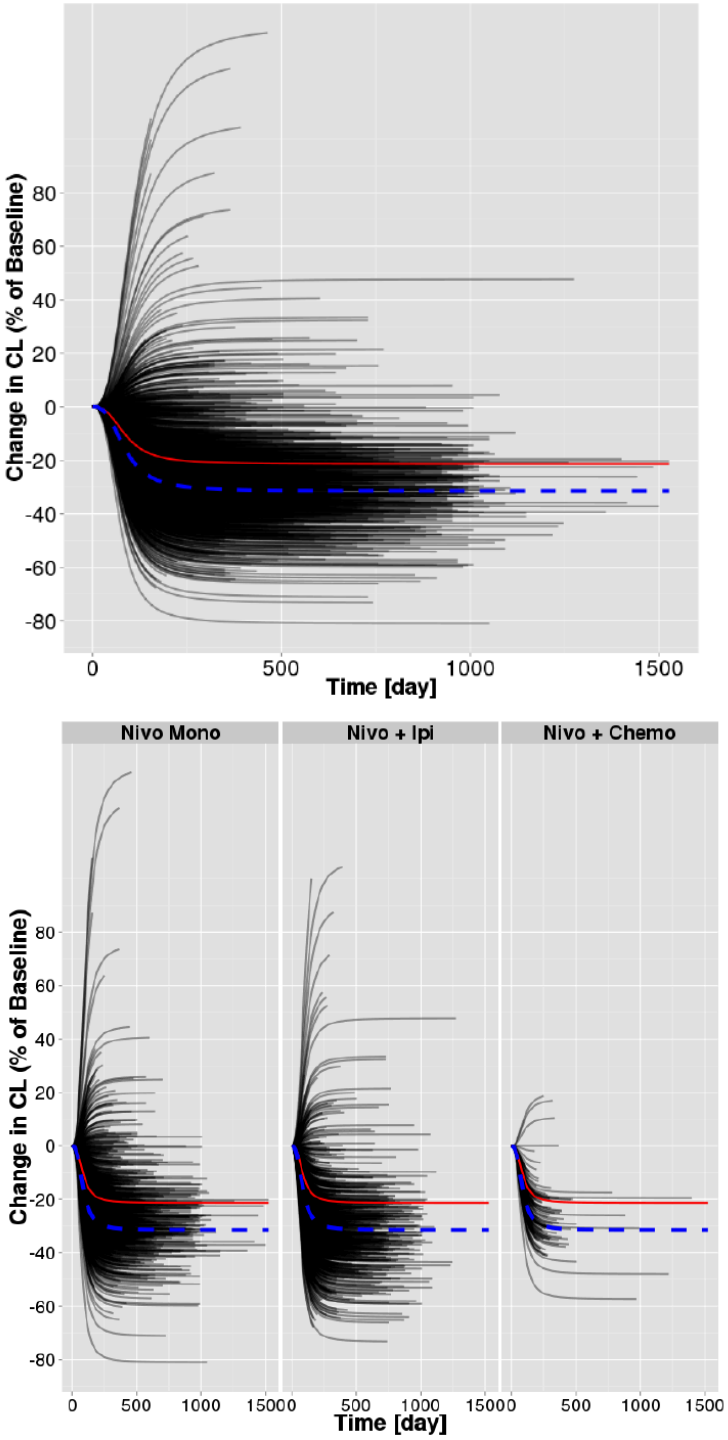
Parameter	Estimate[a)]	95% Confidence Interval
Fixed Effects		
$CL0_{REF}$ (mL/h)	10.8	10.5 - 11.2
VC_{REF} (L)	4.27	4.21 - 4.34
Q_{REF} (mL/h)	34.9	30.4 - 40.7
VP_{REF} (L)	2.70	2.58 - 2.83
CL_{BW}	0.530	0.470 - 0.589
CL_{eGFR}	0.202	0.162 - 0.243
CL_{SEX}	-0.181	-0.206 - -0.155
CL_{PS}	0.181	0.156 - 0.208
CL_{RAAA}	0.0374	-0.0308 - 0.111
CL_{RAAS}	-0.0354	-0.0670 - -0.00215
VC_{BBWT}	0.534	0.489 - 0.579
VC_{SEX}	-0.161	-0.189 - -0.132
$EMAX_{REF}$	-0.240	-0.283 - -0.199
T50 (h)	2200	1970 - 2500
HILL	2.77	2.30 - 3.34
$CL_{Ipi1Q6W}$	0.159	0.124 - 0.191
CL_{Ipi3}	0.227	0.185 - 0.269
CL_{CHEMO}	-0.104	-0.155 - -0.0525
$EMAX_{IPICO}$	-0.0668	-0.118 - -0.0249
$EMAX_{PS1}$	-0.138	-0.179 - -0.0987
Random Effects		
ω_{CL}^2	0.157 (0.396)	0.141 - 0.175
ω_{VC}^2	0.152 (0.390)	0.123 - 0.185
ω_{Emax}^2	0.0874 (0.296)	0.0662 - 0.114
ω_{CLVC}	0.0596 (0.386)	0.0439 - 0.0792
Residual Error		
PERR	0.245	0.237 - 0.253

Fixed Effects：PPK モデル式を参照
Random Effects：ω_{CL}^2，ω_{VC}^2 及び ω_{Emax}^2 は各 PPK パラメータの個体間変動分散，ω_{CLVC} は CL と VC の個体間変動の共分散
PERR：比例誤差
a)　括弧内は分散については標準偏差を，共分散については相関を表す

2.7.2.3.1.3　ニボルマブの CL の経時的変動

構築した最終モデルを利用して，ニボルマブの CL の経時的変動を評価した．CL の変動の予測結果は図 2.7.2.3-1 に示した．最終モデルの Emax に対して PS 及びイピリムマブ併用が共変量として組み込まれ，PS が 0 である被験者では CL が最大で約 21%低下し，PS が 1 以上である被験者では CL が約 31%低下すると予測された．また，CL の経時的変動についてイピリムマブ併用の有無による違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-1　CL の経時的変動（ニボルマブ）



Upper: Overall, Bottom: By dose regimen

% change in CL was calculated using formula below:
%Difference in CL = 100 ∗ ((CLt-CL0)/CL0)
The red line represents the CL-Time profile for a typical subject with baseline PS = 0, the blue dashed line represents the CL-Time profile for a typical subject with PS > 0.

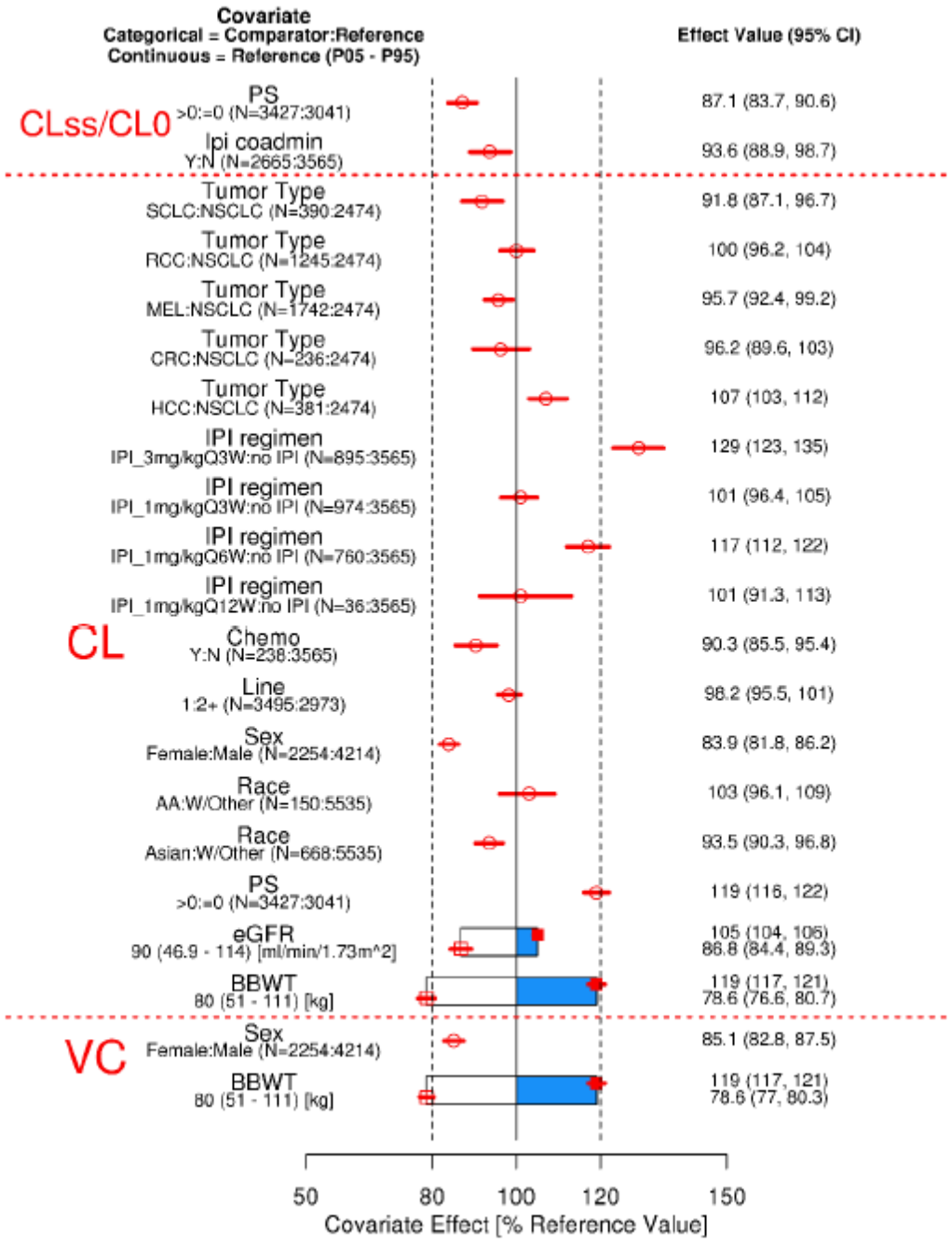
2.7.2.3.1.4 共変量がニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

（1） フルモデルに含まれる共変量

フルモデルにおいて，各共変量がパラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-2 に示した．RCC 患者の CL は NSCLC 患者の CL と同様であった．また，イピリムマブ 1 mg/kg Q3W を併用した場合の CL は，ニボルマブ単剤投与の CL と同様であった．その他の共変量については，体重が CL 及び VC に及ぼす影響並びにイピリムマブ 3 mg/kg Q3W の併用が CL に及ぼす影響の程度は 20%を超えていたが，いずれもフルモデルにおける個体間変動（CL：39.4%，VC：39.0%）の範囲内であった．

また，最終モデルを利用して個々の被験者の CL を算出し，がん腫の違い並びに投与レジメンの違いがニボルマブの CL に及ぼす影響を評価した．各がん腫（CRC，HCC，MEL，NSCLC，RCC 及び SCLC）の被験者のベースライン及び定常状態における CL は図 2.7.2.3-3 に示した．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，各投与レジメン（ニボルマブ 3 mg/kg Q2W 単剤投与，ニボルマブ 3 mg/kg Q2W とイピリムマブ 1 mg/kg Q6W の併用投与，ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg を Q3W で併用投与，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を Q3W で併用投与）の被験者のベースライン及び定常状態における CL は図 2.7.2.3-4 に示した．ニボルマブ単剤投与と比較して，イピリムマブ 1 mg/kg Q3W 併用投与の被験者の CL に大きな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-2　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（ニボルマブ）



1. 白丸及び水平線は，カテゴリカル変数の共変量効果及びその 95%信頼区間を示す．
2. 箱の左端及び右端の四角及び水平線は，共変量の 5%点及び 95%点における連続変数の共変量効果及びその 95%信頼区間．箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5%点及び 95%点までの共変量効果の範囲を示す．
3. 性別が男性，人種が白人／その他，体重（BBWT）が 80 kg，PS が 0，eGFR が 90 mL/min/1.73m^2，ニボルマブ単剤投与，治療ラインが既治療，がん腫が NSCLC の被験者を標準（共変量効果：100%）の被験者とした．

図 2.7.2.3-3　各がん腫の被験者の CL（ニボルマブ）

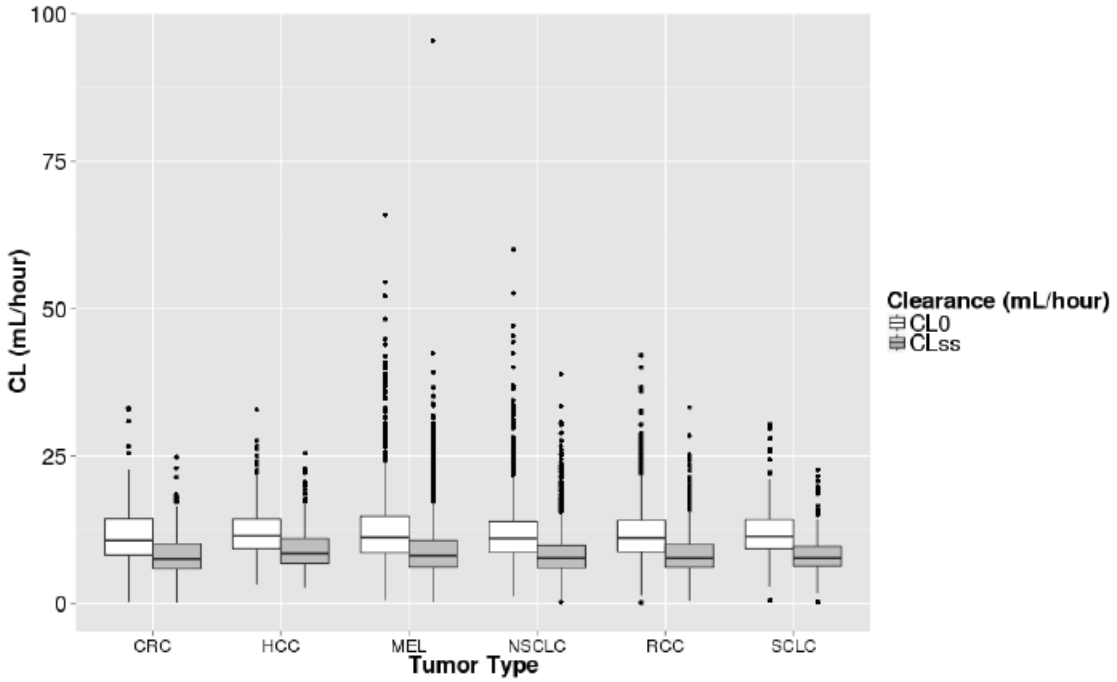
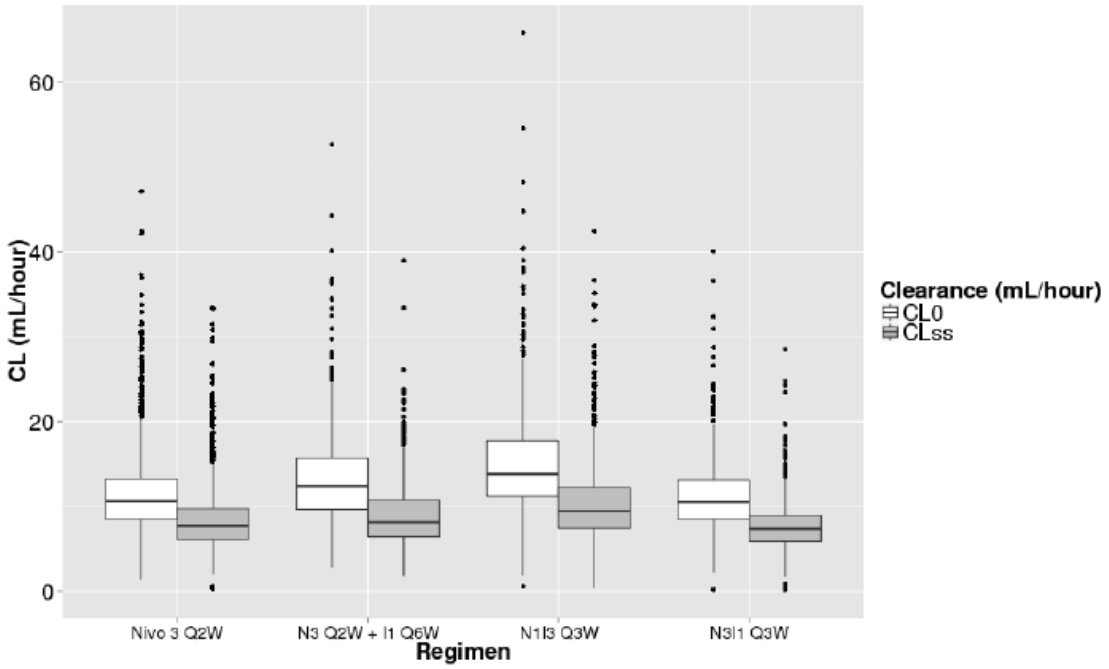


図 2.7.2.3-4　各投与レジメンの被験者の CL（ニボルマブ）



N: Nivolumab, I: Ipilimumab

（2） 感度分析で評価した共変量

PPK 解析対象に含まれるすべての臨床試験でデータが得られているわけではない因子については，最終モデル構築後に感度分析を実施し，各因子がニボルマブのパラメータに及ぼす影響を評価した．感度分析の際には，評価の対象とした各因子のデータが得られている臨床試験を解析対象としてモデルを構築した．

乳酸脱水素酵素（LDH），血清アルブミン及び腫瘍サイズ

共変量として LDH，血清アルブミン及び腫瘍サイズが CL に及ぼす影響を評価するパラメータを最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．LDH が高い場合，血清アルブミンが低い場合及び腫瘍サイズが大きい場合には CL が高値となることが示された．各共変量の影響の程度としては，LDH が標準値（200 IU/mL）の場合と比べて 95%点（701 IU/mL）の場合には CL が約 44%高値となった．血清アルブミンが標準値（3.8 g/dL）の場合と比べて 5%点（3.1 g/dL）及び 95%点（4.6 g/dL）の場合の CL の変動の程度は 20%未満であった．腫瘍サイズが標準値（7.1 cm）の場合と比べて 5%点（1.7 cm）及び 95%点（19.7 cm）の場合の CL の変動の程度は 20%未満であった．

抗薬物抗体

第 3 世代測定法（[redacted] 以降）で評価した抗薬物抗体の発現が CL に及ぼす影響については，時間依存性共変量として最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．抗薬物抗体の発現により CL が約 20%高値となると推定されたが，構築したモデルの CL の個体間変動（38.7%）の範囲内であった．

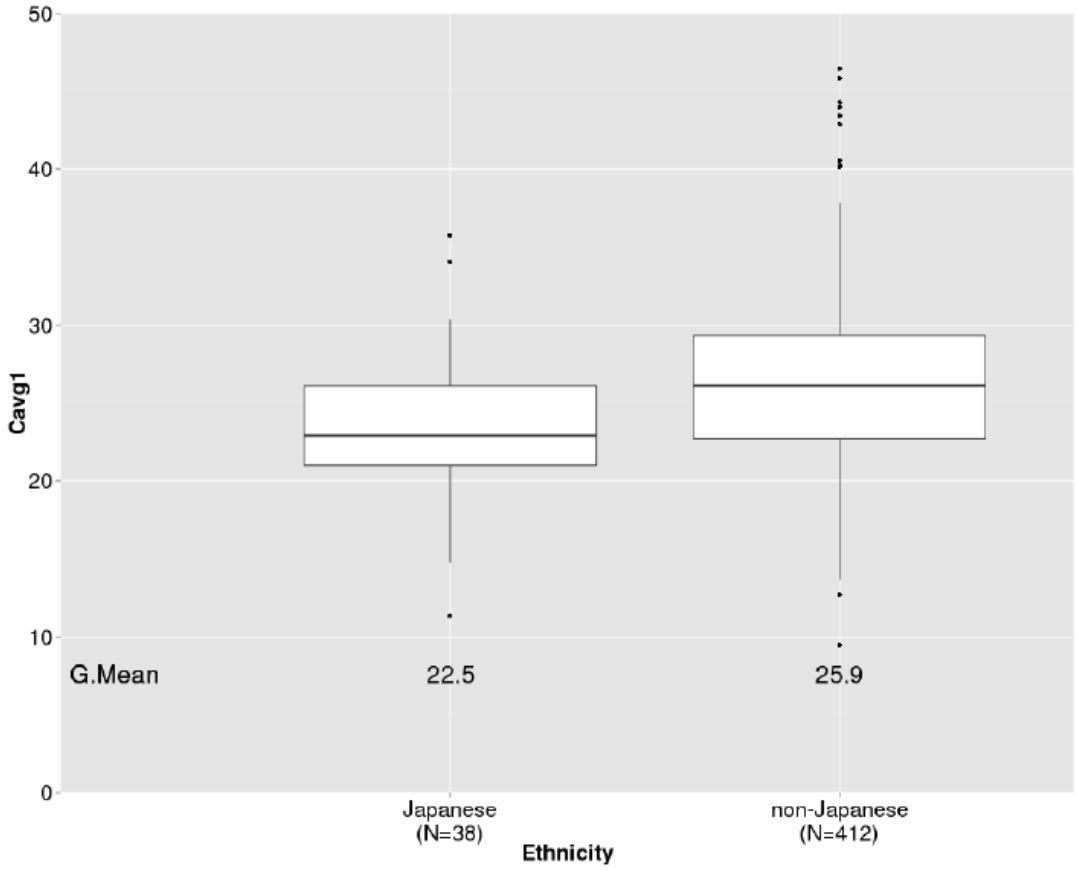
最良総合効果（BOR）

BOR が Emax に及ぼす影響を評価するパラメータを最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．各 BOR（CR，PR，SD 及び PD）の被験者における CLss/CL0 は，それぞれ 0.654（CR），0.659（PR），0.752（SD）及び 0.804（PD）であった．非奏効（SD 及び PD）の被験者と比較して奏効（CR 及び PR）の被験者で CL がより低下することが示されたが，臨床的に意義のある違いはないと考えられた．

2.7.2.3.1.5　　日本人及び非日本人の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

最終モデルを利用して，ONO-4538-16/CA209214 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算出した．曝露量の指標として初回投与後の平均血清中濃度（Cavg1）を利用し，日本人及び非日本人被験者の曝露量を比較した．Cavg1 の比較結果は図 2.7.2.3-5 に示した．日本人及び非日本人被験者の曝露量の分布の範囲は重なっており，両者の曝露量に大きな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-5　ONO-4538-16/CA209214 における日本人及び非日本人被験者の曝露量（ニボルマブ）



G.Mean: Geometric mean

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析（イピリムマブ）

ONO-4538-16/CA209214 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（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），イピリムマブの薬物動態を評価した．［5.3.3.5-1.1］［5.3.3.5-1.2］

2.7.2.3.2.1 PPK 解析対象

イピリムマブの PPK 解析では，表 2.7.2.3-3 に示した 16 試験で得られたデータを解析対象とした．解析対象には，3411 名の被験者から得られた 12653 時点の血清中イピリムマブ濃度データが含まれた．

表 2.7.2.3-3 イピリムマブ PPK 解析対象データ

試験番号	対象	被験者数	血清中イピリムマブ濃度データ数
CA184004	MEL	80	339
CA184007	MEL	114	580
CA184008	MEL	148	641
CA184022	MEL	179	713
CA184396	MEL	20	125
CA209004 a)	MEL	93	1047
CA209012 a)	NSCLC	181	507
CA209032 a)	固形がん	177	410
CA209067 a)	MEL	622	2826
CA209069 a)	MEL	118	261
ONO-4538-16/CA209214 a)	RCC	448	1887
ONO-4538-27/CA209227 a)	NSCLC	399	853
CA209511 a)	MEL	346	1393
CA209568 a)	NSCLC	237	463
ONO-4538-20/CA209040 a)	HCC	128	346
CA209142 a)	CRC	121	262
合計		3411	12653

MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，HCC：肝細胞がん，CRC：大腸がん
a) ニボルマブとイピリムマブの併用投与のデータを含む

2.7.2.3.2.2 PPK モデルの構築

次の手順でイピリムマブの PPK モデルを構築した．まず，PPK モデルの基本構造として，これまでに構築されたイピリムマブの PPK モデルを利用することとした．次に，ONO-4538-16/CA209214 試験のデータを含む解析対象について PPK パラメータを再推定することで基本モデルを構築した．その後，検討すべき共変量を組み込んだフルモデルを構築した．フルモデル構築時に組み込んだ共変量の有意性を変数減少法で評価し，最終モデルを構築した．

（1） 基本構造として利用した PPK モデル

ONO-4538-16/CA209214 試験を含む 12 試験（CA184004 試験，CA184007 試験，CA184008 試験，CA184022 試験，CA184396 試験，CA209004 試験，CA209012 試験，CA209032 試験，CA209067 試験，CA209069 試験，ONO-4538-16/CA209214 試験及び ONO-4538-27/CA209227 試験）から得られたイピリムマブの単剤投与若しくはニボルマブ併用投与データ（2356 名，9555 時点）を解析対象として PPK 解析を実施し（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3），イピリムマブの PPK モデルを構築した． ［5.3.3.5-2］

構築したモデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，CL が Sigmoidal-Emax 式に従って時間依存的に低下するモデルが選択された．個体間変動は，CL，VC 及び Sigmoidal-Emax 式における最大効果（Emax）に組み込まれた．残差の誤差モデルは混合誤差モデルであった．共変量として，CL に対して体重，LDH 及びニボルマブ 3 mg/kg Q3W の併用が組み込まれたが，がん腫は組み込まれなかった．VC に対しては，共変量として体重が組み込まれた．

（2） 基本モデルの構築

表 2.7.2.3-3 に示した 16 試験から得られたデータを解析対象として，基本構造としたモデルから CL の共変量であるニボルマブの併用を除き，VP 及び Q の共変量として体重を加えた上で PPK パラメータを再推定し，基本モデルを構築した．なお，ニボルマブの併用が CL に及ぼす影響については，フルモデル構築時に評価することとした．

（3） フルモデルの構築

基本モデル構築後，CL に対する共変量として，がん腫，治療ライン及びニボルマブの併用を組み込むとともに，Emax に対する共変量として，PS 及びニボルマブの併用の有無を組み込んでフルモデルを構築した．CL に組み込んだニボルマブの併用は，ニボルマブの用法用量ごと（併用なし，0.3 mg/kg Q3W，1 mg/kg Q2W，1 mg/kg Q3W，3 mg/kg Q2W 及び 3

mg/kg Q3W）に分類した．がん腫は，NSCLC，MEL，SCLC，RCC，CRC 及び HCC に分類した．

（4） 最終モデルの構築

フルモデル構築後，Bayesian information criterion に基づく変数減少法により，基本モデルに組み込まれていない各共変量を組み込むか検討し，最終モデルを構築した．

最終モデルでは CL が時間依存的に低下し，CL の共変量としてニボルマブの併用，がん腫，治療ライン，体重及び LDH が組み込まれた．また，Emax の共変量としてニボルマブの併用が組み込まれた．

最終モデルのモデル式は以下の式で表される．

$$CL0_i = CL0_{REF} * \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{CL_{BBWT}} * \left(\frac{\log(BLDH_i)}{\log(BLDH_{REF})}\right)^{CL_{BLDH}} * (e^{CL_{SCLC}}) * (e^{CL_{LINE}})$$
$$* (e^{CL_{NIVO1mg/kgQ3W}}) * (e^{CL_{NIVO3mg/kgQ2W}}) * e^{\eta CLi}$$

$$EMAX_i = EMAX_{REF\ i} + EMAX_{COMBO} + \eta EMAXi$$

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

$$CL_{ss,i} = CL\,0_i \cdot \exp\left(EMAX_i\right)$$

$$VC_i = VC_{REF} * \left(\frac{BBWT_i}{BBWT_{REF}}\right)^{VC_{BBWT}} * e^{\eta VCi}$$

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

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

式中の $CL0_{REF}$ は，がん腫が MEL，治療ラインが既治療であり，体重（BBWT）及び LDH（BLDH）が標準値である被験者にイピリムマブを単剤投与したときの時間 0 の CL を示す．

VC_{REF}，Q_{REF} 及び VP_{REF} は，それぞれ体重が標準値である被験者における VC，Q 及び VP を表す．$EMAX_{REF}$ はイピリムマブを単剤投与したときの CL の最大変化を表す．CL_{BBWT}，CL_{BLDH}，VC_{BBWT}，CL_{SCLC}，$CL_{NIVO1mg/kgQ3W}$，$CL_{NIVO3mg/kgQ2W}$，CL_{LINE}，及び $EMAX_{COMBO}$ は各共変量効果に関するモデルパラメータである．LINE は治療ラインを，NIVO1mg/kgQ3W はニボルマブ 1 mg/kg Q3W 併用を，NIVO3mg/kgQ2W はニボルマブ 3 mg/kg Q2W 併用を，COMBO はニボルマブ併用を表す．$CL_{SS,i}$ は被験者 i の定常状態の CL を，$CL_{t,i}$ は被験者 i の時間 t における CL を表す．VC_i，Q_i，VP_i 及び $EMAX_i$ は被験者 i の VC，Q，VP 及び EMAX をそれぞれ表し，ηCL_i，ηVC_i 及び $\eta EMAX_i$ は個体間変動を表す．

構築した最終モデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-4 に示した．

表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値（イピリムマブ）

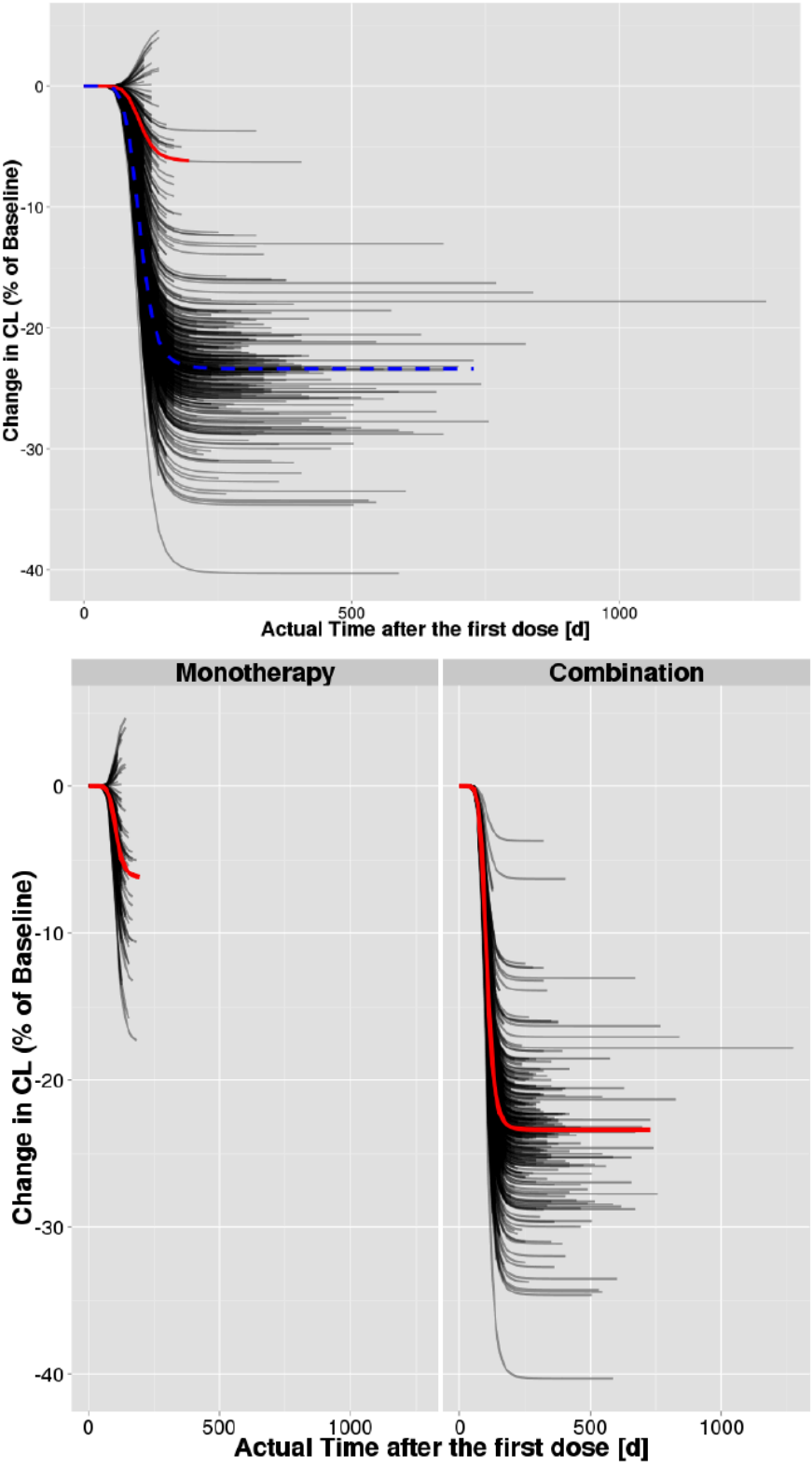
Parameter	Estimate[a)]	95% Confidence Interval
Fixed Effects		
$CL0_{REF}$ (mL/h)	14.1	13.6 - 14.5
VC_{REF} (L)	3.95	3.90 - 4.0
Q_{REF} (mL/h)	27.9	23.9 - 32.2
VP_{REF} (L)	3.18	3.04 - 3.35
CL_{BBWT}	0.694	0.63 - 0.75
VC_{BBWT}	0.600	0.54 - 0.66
CL_{BLDH}	0.703	0.57 - 0.84
$EMAX_{REF}$	-0.0664	-0.12 - 0.002
T50 (h)	2540	2364 - 2727
HILL	7.43	4.93 - 19.3
CL_{SCLC}	-0.124	-0.19 - -0.06
$CL_{NIVO1mg/kgQ3W}$	0.0950	0.067 - 0.12
$CL_{NIVO3mg/kgQ2W}$	0.191	0.15 - 0.23
CL_{LINE}	-0.0949	-0.12 - -0.06
$EMAX_{COMBO}$	-0.202	-0.27 - -0.14
Random Effects		
ω_{CL}^2	0.112 (0.334)	0.102 - 0.123
ω_{VC}^2	0.0884 (0.297)	0.070 - 0.110
ω_{Emax}^2	0.0158 (0.126)	0.002 - 0.046
ω_{CLVC}	0.0404 (0.406)	0.034 - 0.123
Residual Error		
Proportional	0.223	0.21 - 0.23
Additive (μ g/mL)	0.607	0.28 - 0.77

Fixed Effects：PPK モデル式を参照
Random Effects：ω_{CL}^2，ω_{VC}^2 及び ω_{Emax}^2 は各 PPK パラメータの個体間変動分散，ω_{CLVC} は CL と VC の個体間変動の共分散
Proportional：比例誤差
Additive：絶対誤差
a)　括弧内は分散については標準偏差を，共分散については相関を表す

2.7.2.3.2.3　イピリムマブの CL の経時的変動

構築した最終モデルを利用して，イピリムマブの CL の経時的変動を評価した．CL の変動の予測結果は図 2.7.2.3-6 に示した．最終モデルの Emax に対してニボルマブ併用が共変量として組み込まれ，イピリムマブ単剤投与の被験者では CL が最大で約 5%低下し，ニボルマブ併用投与の被験者では CL が約 22%低下すると予測された．

図 2.7.2.3-6　CL の経時的変動（イピリムマブ）



Upper: Overall, Bottom: By dose regimen

For the upper figure, the red line and blue dashed line are typical change in CL over time in ipilimumab monotherapy and in combination with nivolumab, respectively.
For the bottom figure, the red line represents is typical change in CL over time.

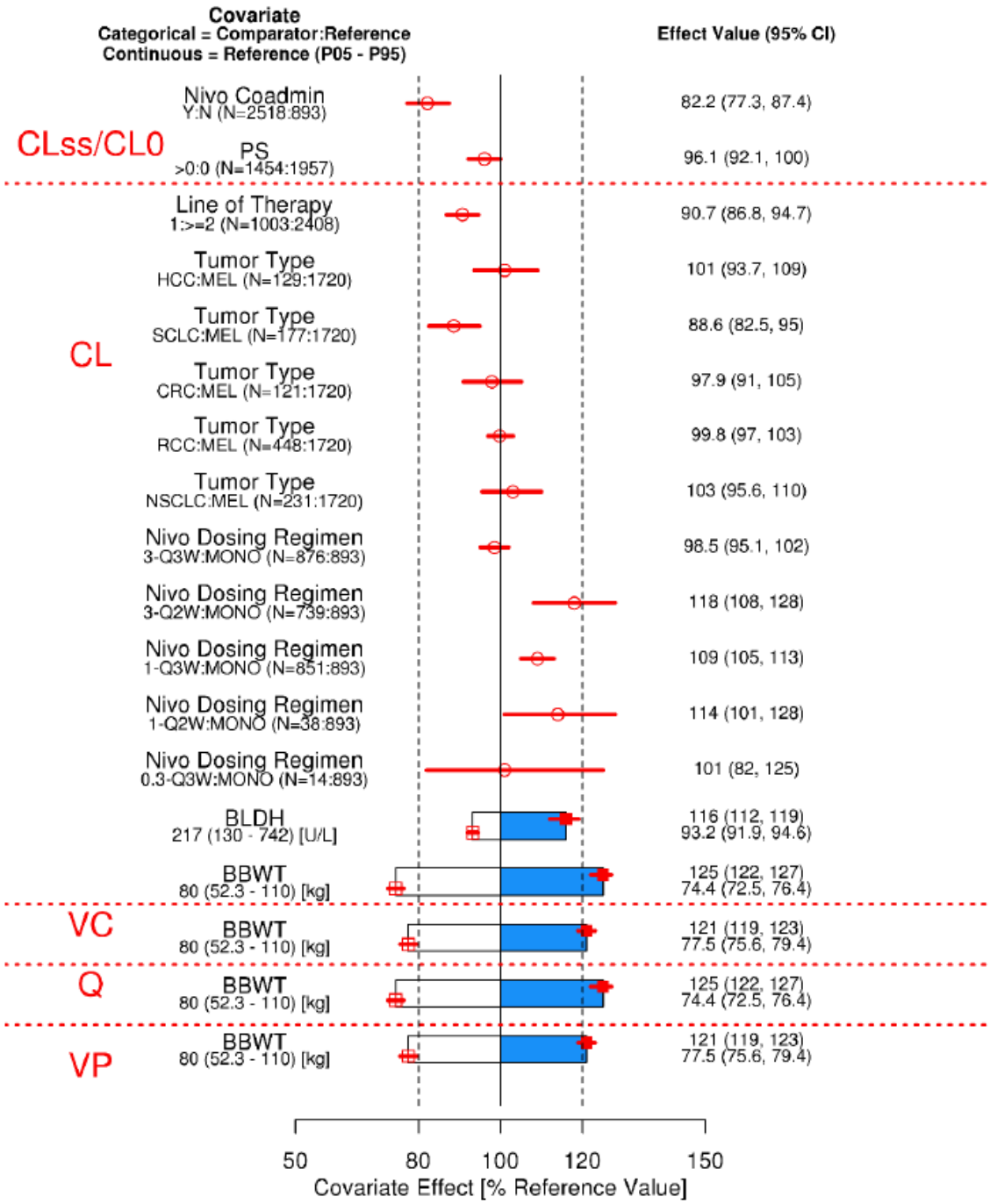
2.7.2.3.2.4 共変量がイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

（1） フルモデルに含まれる共変量

フルモデルにおいて，各共変量がパラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-7 に示した．RCC 患者の CL は MEL 患者の CL と同様であった．また，ニボルマブ 3 mg/kg Q3W を併用した場合の CL は，イピリムマブ単剤投与の CL と同様であった．その他の共変量については，体重が CL 及び VC に及ぼす影響の程度は 20%を超えていたが，いずれもフルモデルにおける個体間変動（CL：33.4%，VC：29.7%）の範囲内であった．

また，最終モデルを利用して個々の被験者の CL を算出し，がん腫の違い並びに投与レジメンの違いがイピリムマブの CL に及ぼす影響を評価した．各がん腫（CRC，HCC，MEL，NSCLC，RCC 及び SCLC）の被験者のベースライン及び定常状態における CL は図 2.7.2.3-8 に示した．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，各投与レジメン（イピリムマブ 3 mg/kg Q3W 単剤投与，イピリムマブ 3 mg/kg とニボルマブ 1 mg/kg を Q3W で併用投与，イピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を Q3W で併用投与，イピリムマブ 1 mg/kg Q6W とニボルマブ 3 mg/kg Q2W の併用投与）の被験者のベースライン及び定常状態における CL は図 2.7.2.3-9 に示した．イピリムマブ単剤投与と比較して，ニボルマブ 3 mg/kg Q3W 併用投与の被験者の CL に大きな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-7　フルモデルにおける共変量がパラメータに及ぼす影響（イピリムマブ）



1. 白丸及び水平線は，カテゴリカル変数の共変量効果及びその 95%信頼区間を示す．
2. 箱の左端及び右端の四角及び水平線は，共変量の 5%点及び 95%点における連続変数の共変量効果及びその 95%信頼区間．箱の空白及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5%点及び 95%点までの共変量効果の範囲を示す．
3. 体重（BBWT）が 80 kg，PS が 0，LDH（BLDH）が 217 U/L，イピリムマブ単剤投与，治療ラインは既治療，がん腫が MEL の被験者を標準（共変量効果：100%）の被験者とした．

図 2.7.2.3-8　各がん腫の被験者の CL（イピリムマブ）

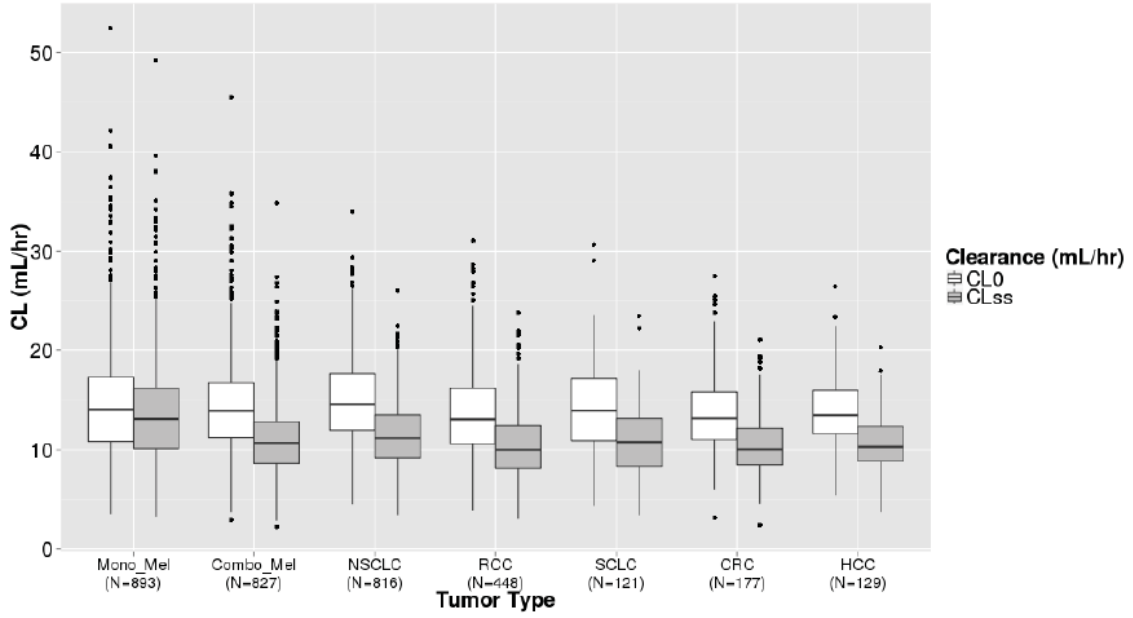
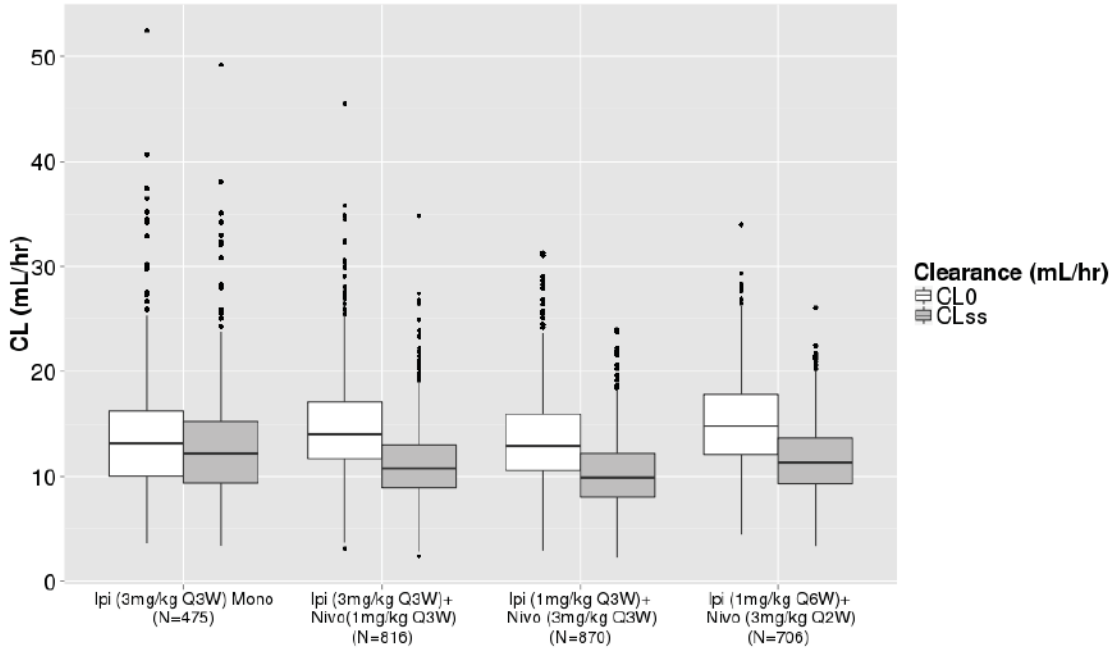


図 2.7.2.3-9　各投与レジメンの被験者の CL（イピリムマブ）



（2） 感度分析で評価した共変量

PPK 解析対象に含まれるすべての臨床試験でデータが得られているわけではない因子については，最終モデル構築後に感度分析を実施し，各因子がイピリムマブのパラメータに及ぼす影響を評価した．感度分析の際には，評価の対象とした各因子のデータが得られている臨床試験を解析対象としてモデルを構築した．

腫瘍サイズ

共変量として腫瘍サイズが CL に及ぼす影響を評価するパラメータを最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．腫瘍サイズが大きい場合には CL が高値となることが示されたが，CL に及ぼす影響の程度は 20%未満であった．

血清アルブミン

共変量として血清アルブミンが CL に及ぼす影響を評価するパラメータを最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．血清アルブミンが低い場合には CL が高値となることが示されたが，CL に及ぼす影響の程度は 20%程度であり，CL の個体間変動の範囲内であった．

抗薬物抗体

抗薬物抗体の発現が CL に及ぼす影響については，時間依存性共変量として最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．第 2 世代測定法（[redacted]）で評価した抗薬物抗体の発現により CL が約 5.7%高値となると推定され，抗薬物抗体の発現は CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

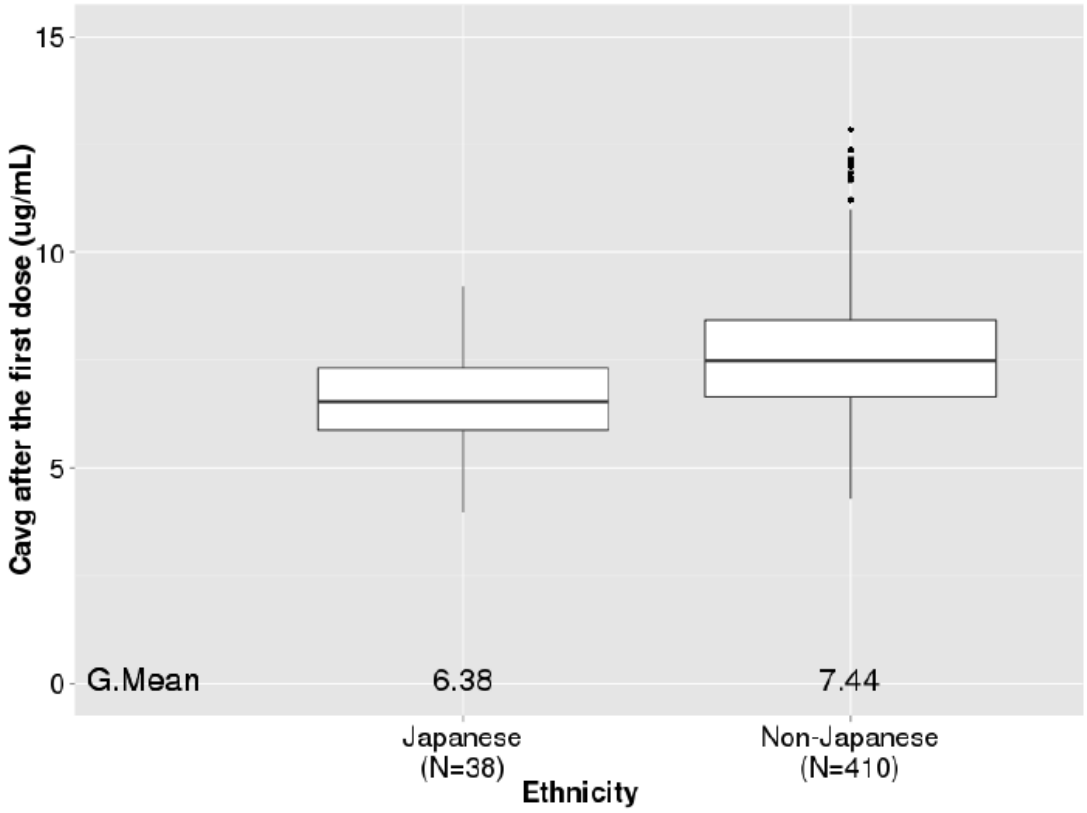
BOR

BOR が Emax に及ぼす影響を評価するパラメータを最終モデルに組み込んで，感度分析のためのモデルを構築した．ニボルマブ併用時の各 BOR（CR，PR，SD 及び PD）の被験者における CLss/CL0 は，それぞれ 0.756（CR），0.705（PR），0.816（SD）及び 0.831（PD）であった．非奏効（SD 及び PD）の被験者と比較して奏効（CR 及び PR）の被験者で CL がより低下することが示されたが，臨床的に意義のある違いはないと考えられた．

2.7.2.3.2.5 日本人及び非日本人の違いがイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響

最終モデルを利用して，ONO-4538-16/CA209214 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算出した．曝露量の指標として Cavg1 を利用し，日本人及び非日本人被験者の曝露量を比較した．Cavg1 の比較結果は図 2.7.2.3-10 に示した．日本人及び非日本人被験者の曝露量の分布の範囲は重なっており，両者の曝露量に大きな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3-10 ONO-4538-16/CA209214 における日本人及び非日本人被験者の曝露量（イピリムマブ）



G.Mean: Geometric mean

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析の結論

（1） ニボルマブ

ONO-4538-16/CA209214 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してニボルマブの PPK 解析を実施した．構築した最終モデルは CL が時間依存的に低下するモデルであり，CL の低下の程度は，PS が 0 の被験者で約 21%，PS が 1 以上の被験者で約 31%であった．イピリムマブ 1 mg/kg Q3W の併用は，ニボルマブの CL に対して意義のある影響を及ぼさなかった．また，がん腫の違いもニボルマブの CL に対して意義のある影響を及ぼさなかった．ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人被験者と非日本人被験者のニボルマブの曝露量を比較したところ，両者の曝露量に大きな違いは認められなかった．

（2） イピリムマブ

ONO-4538-16/CA209214 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してイピリムマブの PPK 解析を実施した．構築した最終モデルは CL が時間依存的に低下するモデルであり，CL の低下の程度は，イピリムマブ単剤投与の被験者で約 5%，ニボルマブ併用投与の被験者で約 22%であった．ニボルマブ 3 mg/kg Q3W の併用は，イピリムマブの CL に対して意義のある影響を及ぼさなかった．また，がん腫の違いもイピリムマブの CL に対して意義のある影響を及ぼさなかった．ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人被験者と非日本人被験者のイピリムマブの曝露量を比較したところ，両者の曝露量に大きな違いは認められなかった．

2.7.2.3.4 ニボルマブの体重換算用量投与と固定用量投与の比較

日本人 RCC 患者を対象として，イピリムマブ 1 mg/kg 併用時のニボルマブの用法用量を「3 mg/kg Q3W で 4 回投与」から「240 mg Q3W で 4 回投与」へ変更することがニボルマブの薬物動態，有効性及び安全性に及ぼす影響について評価した．

2.7.2.3.4.1 薬物動態

ONO-4538-16/CA209214 試験を含む複数の臨床試験成績を利用して構築したニボルマブの PPK モデル（2.7.2.3.1）を利用して，日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときのニボルマブの曝露量を予測した．

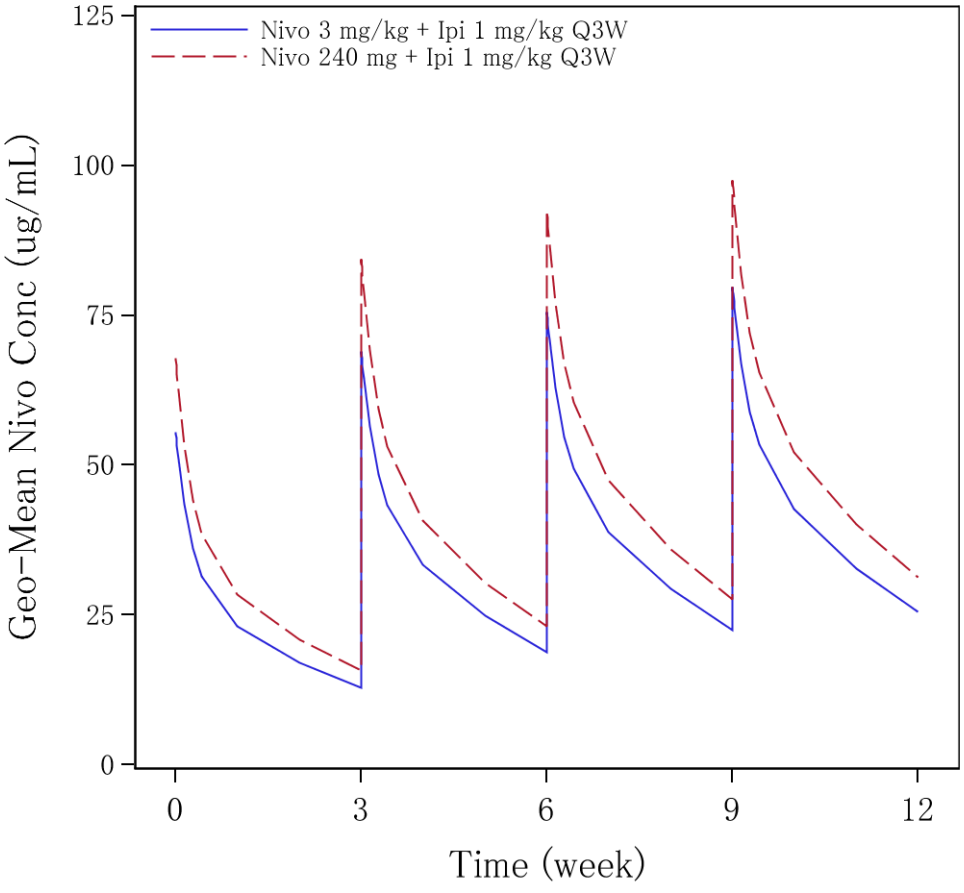
PPK 解析対象集団に含まれる ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人 RCC 患者 38 名を対象として，個々の被験者の PPK パラメータ推定値に基づき，ニボルマブ 3 mg/kg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と 4 回併用投与したとき並びにニボルマブ 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と 4 回併用投与したときの血清中ニボルマブ濃度を予測した．予測の対象とした日本人 RCC 患者の体重の中央値（範囲）は 65.0（47.5～96.2）kg であった．

日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの血清中ニボルマブ濃度推移（幾何平均値）の予測結果を図 2.7.2.3-11 に示した．また，各用法用量での予測ニボルマブ曝露量の要約統計量を表 2.7.2.3-5 に，曝露量の箱髭図を図 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-13 に示した．曝露量としては，初回投与後の平均血清中濃度（Cavg1），初回投与後の最高血清中濃度（Cmax1），初回投与後のトラフ濃度（Cmin1），4 回投与後の平均血清中濃度（Cavg4），4 回投与後の最高血清中濃度（Cmax4），4 回投与後のトラフ濃度（Cmin4）を予測した．日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測血清中ニボルマブ濃度推移を比較すると，投与終了時点及びトラフ時点のいずれにおいても，3 mg/kg Q3W と比較して 240 mg Q3W で投与したときに血清中ニボルマブ濃度は高値となると予測された．各用法用量で投与したときのニボルマブの曝露量を比較すると，いずれの曝露量パラメータについても幾何平均値は 3 mg/kg Q3W と比較して 240 mg Q3W の方が約 20%高値となることが示された．

240 mg という用量は，体重が 80 kg より軽い被験者にとっては，3 mg/kg の場合と比べて投与量が増えることになる．そのため，体重が 80 kg 未満の被験者の割合が多い日本人では，ニボルマブの用法用量を 3 mg/kg Q3W から 240 mg Q3W へ変更することで曝露量が高くなったと考えられた．なお，240 mg Q3W へ変更後のニボルマブの曝露量の予測結果は，これまでのニボルマブ単剤投与の臨床試験で忍容性が認められている 10 mg/kg Q2W での初回

投与後の曝露量の中央値（Cavg：85.8 μg/mL，Cmax：176 μg/mL，Cmin：54.7 μg/mL）及び投与開始後 12 週の曝露量の中央値（Cavg：204 μg/mL，Cmax：321 μg/mL，Cmin：155 μg/mL）をそれぞれ下回っており，日本人 RCC 患者にニボルマブ 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与した場合の曝露量は，これまでのニボルマブ単剤投与の臨床試験で観察された曝露量の範囲内であると考えられた．なお，ニボルマブを 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量は，ONO-4538-01 試験，CA209001 試験及び CA209003 試験においてニボルマブ 10 mg/kg Q2W を投与し，血清中濃度データが得られたすべてのがん患者（157 名）を対象として予測した結果である．

図 2.7.2.3-11　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測血清中ニボルマブ濃度推移



.

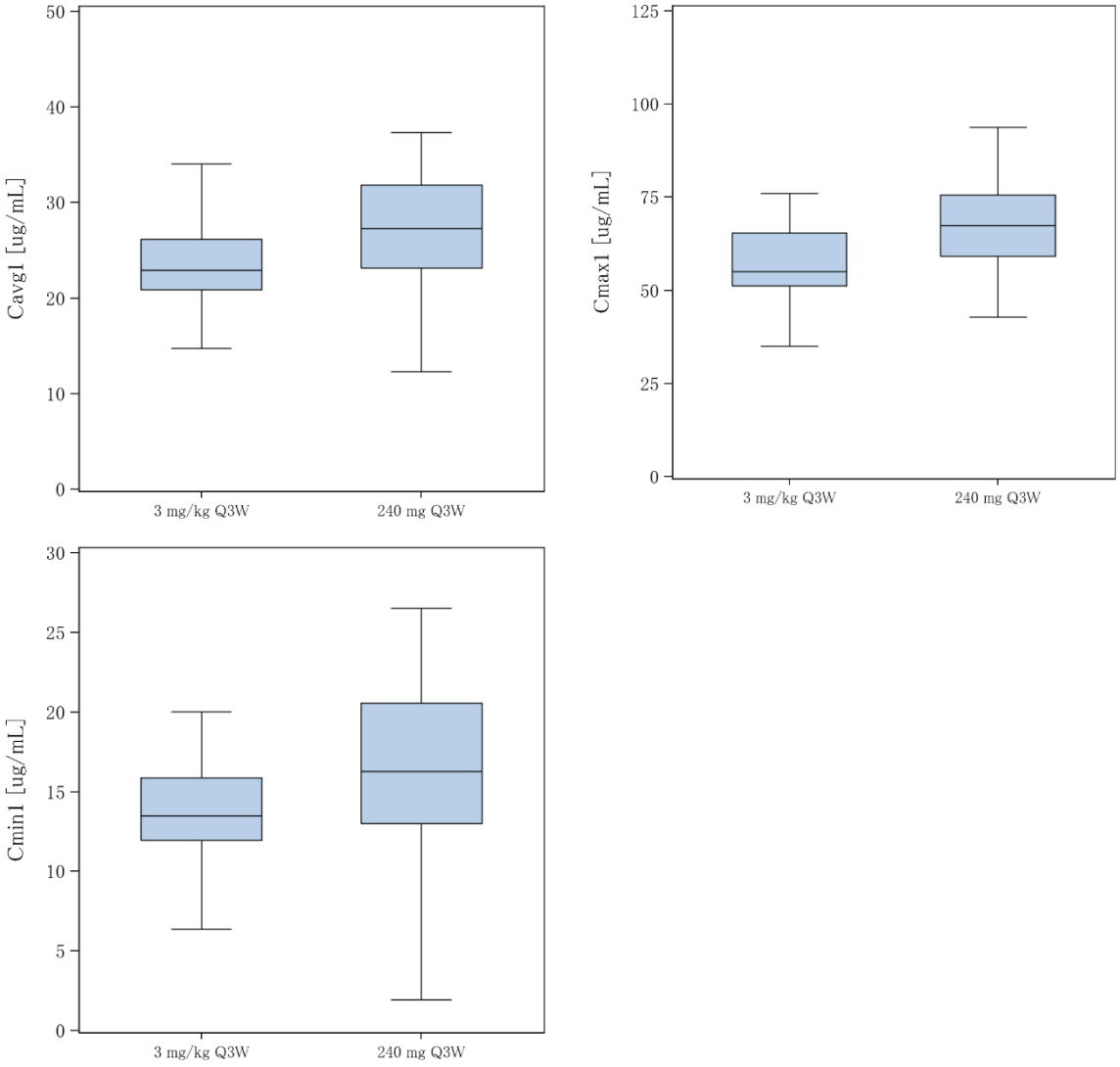
Solid line represents predicted concentration for Nivolumab 3 mg/kg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q3W and dotted line represents predicted concentration for Nivolumab240 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q3W

表 2.7.2.3-5　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の要約統計量

Summary Exposure	3 mg/kg Q3W GM[ug/mL] (% CV)	240 mg Q3W GM[ug/mL] (% CV)	% difference in GMs	3 mg/kg Q3W Median[ug/mL] (5th - 95th percentile)	240 mg Q3W Median[ug/mL] (5th - 95th percentile)
Cavg1	22.6 (22.7)	27.6 (31.1)	22.1	22.9 (14.8 - 34.0)	27.3 (18.6 - 55.5)
Cmax1	55.5 (19.0)	67.9 (22.6)	22.3	55.0 (35.1 - 75.9)	67.4 (45.6 - 102)
Cmin1	12.8 (35.6)	15.7 (46.5)	22.7	13.5 (6.38 - 26.1)	16.3 (8.00 - 42.5)
Cavg4	40.5 (32.0)	49.5 (43.1)	22.2	41.4 (20.8 - 76.7)	49.8 (26.1 - 125)
Cmax4	79.7 (22.6)	97.5 (30.8)	22.3	79.7 (47.8 - 116)	95.6 (64.2 - 189)
Cmin4	25.6 (42.2)	31.3 (54.2)	22.3	27.6 (8.28 - 59.4)	33.7 (10.4 - 96.7)

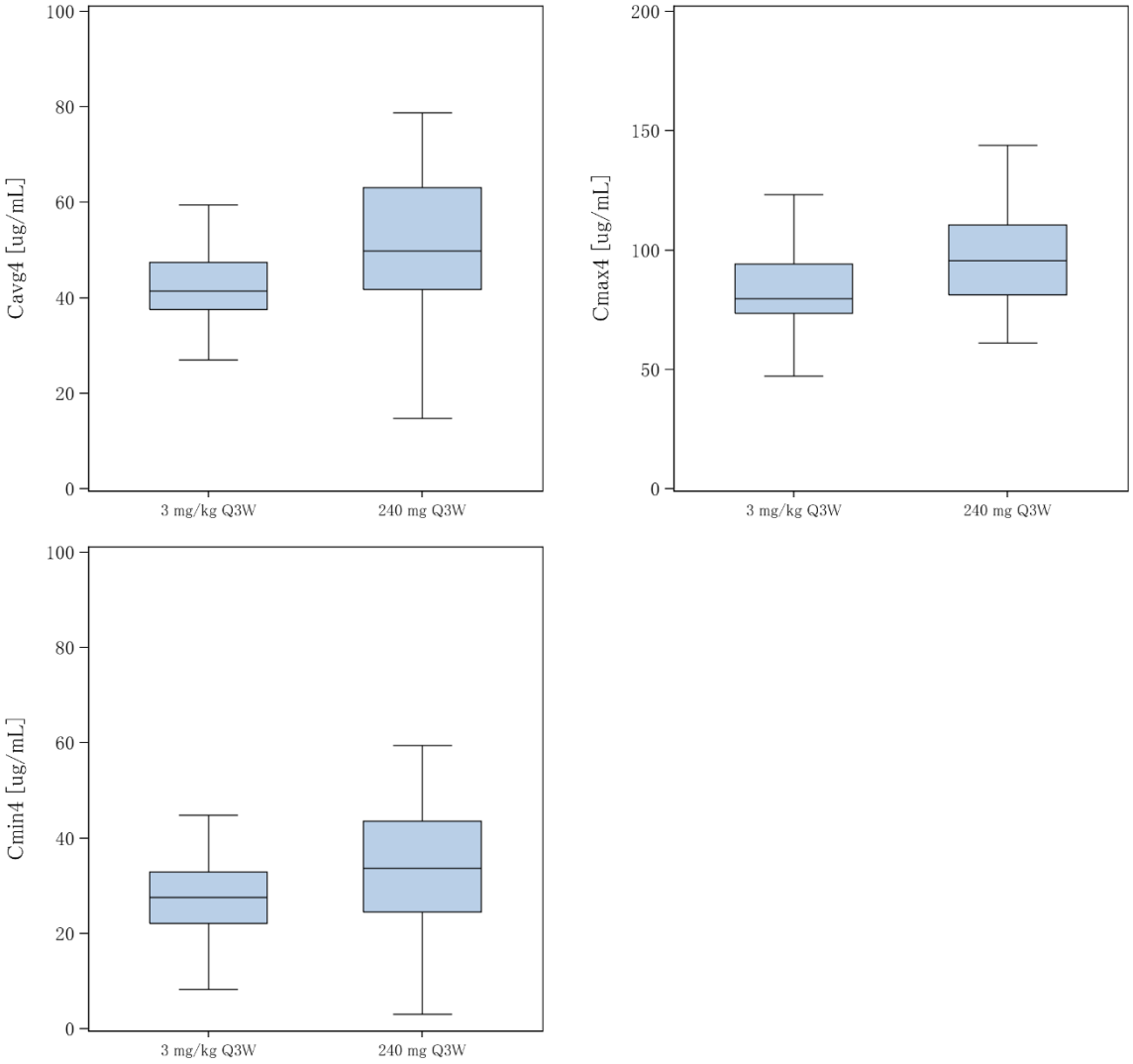
GM: Geometric mean
% difference in GMs: ((240 mg Q3W GM - 3 mg/kg Q3W GM)/3 mg/kg Q3W GM)*100
Analysis population: 38 patients

図 2.7.2.3-12　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の箱髭図（初回投与後）



N=38
The boxes show the median, 25th, and 75th percentile per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range or the most extreme value (whichever is closer to the median value), and the values outside this range are not shown.

図 2.7.2.3-13　日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの予測ニボルマブ曝露量の箱髭図（4 回投与後）



N=38
The boxes show the median, 25th, and 75th percentile per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range or the most extreme value (whichever is closer to the median value), and the values outside this range are not shown.

2.7.2.3.4.2 有効性及び安全性

2.7.2.3.4.1 に示すように，日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときのニボルマブの曝露量を比較すると，240 mg Q3W で投与したときの曝露量は 3 mg/kg Q3W での曝露量を下回らないと予測された．そのため，ニボルマブの用量を 240 mg Q3W と設定したとしても，3 mg/kg Q3W で認められる有効性は維持できると考えられた．

ニボルマブの用量を 3 mg/kg Q3W から 240 mg Q3W へ変更することに伴う曝露量の上昇が安全性に及ぼす影響を評価するために，RCC 患者におけるニボルマブ及びイピリムマブの曝露量と安全性の関連性を表す曝露反応（E-R）モデルを利用して，日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの有害事象の発現を予測した．予測の対象とした有害事象は 2 種類であり，臨床的に意義のある有害事象として投与中止又は死亡に至った有害事象（AE-DC/D）を，免疫療法の作用に基づく有害事象として Grade 2 以上の免疫関連有害事象（Gr2+ IMAE）を予測の対象とした．各有害事象の発現の予測に利用した E-R モデルの概略並びに各用法用量での有害事象発現の予測結果を以下に示す．

1） E-R モデルの概略

RCC 患者を対象にニボルマブとイピリムマブを併用投与（ONO-4538-16/CA209214 試験）若しくはニボルマブを単剤投与（CA209003 試験，CA209009 試験，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験）した臨床試験のデータを利用して，曝露反応解析を実施した．なお，CA209009 試験では IMAE のデータが得られていないので，CA209009 試験は Gr2+ IMAE の解析対象には含めなかった．解析対象に含まれたニボルマブの投与量は 0.3～10 mg/kg であった．様々な投与レジメンの臨床試験が解析対象に含まれており，ニボルマブ及びイピリムマブの各評価日の Cavg（daily Cavg）を曝露量の指標として解析を実施した．ニボルマブ及びイピリムマブの daily Cavg は，これまでに構築した PPK モデル（5.3.3.5-1）から算出した．解析対象に含まれた各被験者のニボルマブの daily Cavg の要約結果は表 2.7.2.3-6 に示した．

ニボルマブ及びイピリムマブの daily Cavg と Gr2+ IMAE の発現との関連性は，RCC 患者 1052 名を対象として評価した．Cox 比例ハザードモデルを利用して，曝露反応関係に影響を及ぼす可能性がある共変量項をモデルに含めて評価した．構築したフルモデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-7 に示した．ニボルマブの log（daily Cavg）のハザード比は 1.008（95%信頼区間：0.9415-1.079）と推定され，ニボルマブの曝露量と Gr2+ IMAE の間に有意な関連性は認められなかった．

ニボルマブ及びイピリムマブの daily Cavg と AE-DC/D の発現との関連性は，RCC 患者 1142 名を対象として評価した．Cox 比例ハザードモデルを利用して，曝露反応関係に影響を及ぼす可能性がある共変量項をモデルに含めて評価した．構築したフルモデルのパラメータ推定値は表 2.7.2.3-8 に示した．ニボルマブの daily Cavg のハザード比は 0.9911（95%信頼区間：0.9871-0.9951）と推定され，ニボルマブの曝露量の上昇に伴って AE-DC/D のリスクが上昇する傾向は認められなかった．

表 2.7.2.3-6　E-R 解析対象集団のニボルマブの曝露量（daily Cavg）

Nivolumab Dose	E-R (Gr2+ IMAE)	E-R (AE-DC/D)
0.3 mg/kg	3.39 (0.15-9.61)	4.07 (0.2-19.2)
1 mg/kg	18.2 (2.8-39.8)	20.5 (0.08-43.8)
2 mg/kg	29.8 (2.86-66.8)	29.5 (3.22-67.7)
3 mg/kg	66.6 (7.43-136)	70.6 (7.2-140)
10 mg/kg	170 (24-411)	171 (25.9-371)

Median (5^{th}-95^{th} percentile) [ug/mL]

表 2.7.2.3-7　E-R（Gr2+ IMAE）フルモデルのパラメータ推定値

Predictor[a]	Estimate	SE[b]	RSE%[c]	Hazard Ratio Coefficient (95% CI)[d]
Log(Cavg_nivo) [ug/mL]	0.007726	0.03468	448.9	1.008 (0.9415, 1.079)
Log(Cavg_ipi) [ng/mL]	0.2255	0.04431	19.64	1.253 (1.149, 1.367)
Line of Therapy	0.745	0.2606	34.97	2.106 (1.264, 3.51)
Age [yr]	0.000861	0.004806	558.5	1.001 (0.9915, 1.01)
Body Weight [kg]	0.002945	0.002588	87.9	1.003 (0.9979, 1.008)
Sex	0.1647	0.1124	68.25	1.179 (0.9459, 1.47)
Baseline Albumin [g/L]	0.08989	0.1064	118.3	1.094 (0.8882, 1.348)
BaselineTumor Size [cm]	0.01058	0.007836	74.09	1.011 (0.9952, 1.026)
PD-L1	0.0274	0.113	412.4	1.028 (0.8236, 1.283)
Baseline KPS	0.1574	0.1056	67.05	1.171 (0.9517, 1.44)
Baseline Nivolumab clearance [mL/h]	-0.00583	0.01471	252.1	0.9942 (0.9659, 1.023)
Log(Cavg_nivo): Log(Cavg_ipi)	-0.01729	0.006601	38.18	0.9829 (0.9702, 0.9957)
[redacted]				

[a] Reference values: sex=male, PD-L1=negative, baseline KPS = ≥ 90, line of therapy=1st Line

[b] SE: Standard Error

[c] RSE: Relative Standard Error = (100* SE/Estimate)

[d] For continuous valued predictors (log(Cavg_nivo), log(Cavg_ipi), log(Cavg_nivo)*log(Cavg_ipi), age, baseline BW, tumor size, ALB, baseline nivolumab clearance,-the HR represents the change in hazard for a 1-unit increase in the value of the predictor.

表 2.7.2.3-8　E-R（AE-DC/D）フルモデルのパラメータ推定値

Predictor[a]	Estimate	SE[b]	RSE%[c]	Hazard Ratio Coefficient (95% CI)[d]
Cavg_nivo [ug/mL]	-0.00894	0.002064	23.09	0.9911 (0.9871, 0.9951)
Log(Cavg_ipi) [ng/mL]	0.07849	0.03146	40.08	1.082 (1.017, 1.15)
Line of Therapy	-0.7187	0.2505	34.86	0.4874 (0.2983, 0.7964)
Age [yr]	0.01496	0.006778	45.31	1.015 (1.002, 1.029)
Body Weight [kg]	0.002575	0.003824	148.5	1.003 (0.9951, 1.01)
Sex	0.08313	0.155	186.5	1.087 (0.8019, 1.473)
Baseline Albumin [g/L]	0.1903	0.1478	77.7	1.21 (0.9053, 1.616)
Tumor Size [cm]	0.004637	0.01113	240	1.005 (0.983, 1.027)
PD-L1	-0.00634	0.1549	2445	0.9937 (0.7335, 1.346)
Baseline KPS	0.4969	0.1398	28.14	1.644 (1.25, 2.162)
Baseline nivolumab clearance [mL/h]	-0.02442	0.02034	83.28	0.9759 (0.9377, 1.016)
Cavg_nivo: Log(Cavg_ipi)	-0.00105	0.000399	38.03	0.999 (0.9982, 0.9997)
[redacted]				

[a]Reference values: sex=male, PD-L1=negative, baseline KPS = ≥ 90, line of therapy=1st Line; prior anti-angiogenic therapy=no

[b]SE: Standard Error

[c]RSE: Relative Standard Error = (100* SE/Estimate)

[d]For continuous valued predictors (Cavg_nivo, log(Cavg_ipi), Cavg_nivo*log(Cavg_ipi), age, baseline BW, tumor size, ALB, baseline nivolumab clearance, the HR represents the change in hazard for a 1-unit increase in the value of the predictor.

2） 有害事象の予測結果

構築した E-R モデルを利用して，ONO-4538-16/CA209214 試験の RCC 患者にニボルマブ 240 mg Q3W 若しくは 3 mg/kg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D の発現を予測した．なお，イピリムマブの PPK 解析の結果（2.7.2.3.2）から，ニボルマブの併用はイピリムマブの薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが示されており，ニボルマブの曝露量増加によるイピリムマブの曝露量への臨床的影響はなく，イピリムマブが安全性に及ぼす影響はいずれのニボルマブの用法用量においても違いはないと考えられた．

ONO-4538-16/CA209214 試験の RCC 患者全体（448 名）を対象としたときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D の予測結果は図 2.7.2.3-14 に示した．ニボルマブ 3 mg/kg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D の予測結果は，それぞれ実測値を反映していた．ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人 RCC 患者（38 名）を対象としてニボルマブ 3 mg/kg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与若しくはニボルマブ 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D の予測結果は図 2.7.2.3-15 に，日本人 RCC 患者 38 名での予測に利用した各用量の daily Cavg は表 2.7.2.3-9 に示した．日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの各有害事象の実測値は，それぞれの 90%予測区間に概ね含まれていた．AE-DC/D の予測結果については，RCC 患者全体と異なり日本人患者では実測値と比較して予測値が低い傾向が認められるが，この傾向は ONO-4538-16/CA209214 試験の RCC 患者全体（448 名）に含まれる日本人 RCC 患者の例数（38 名）が限定的であることが影響していると考えられる．日本人 RCC 患者についても RCC 患者全体と同じ E-R モデルを利用することが適切であるか検討するために，日本人と非日本人の違いが曝露反応関係に及ぼす影響を検討した．人種（日本人又は非日本人）を共変量として E-R モデルに組み込んだところ，Bayesian information criteria の値は低下せず（組み込み前：3270.064，組み込み後：3275.168），人種の組み込みはモデルの改善には繋がらなかった．人種のハザード比は 1.182（95%信頼区間：0.719-1.944）であり，AE-DC/D のリスクは日本人でわずかに高い傾向があったものの，有意ではなかった（表 2.7.2.3-10）．また，ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人と非日本人で発現率に一定以上の差異（3%以上）が認められた投与中止に至った有害事象は認められず，非日本人と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は悪性新生物進行［2 名（5.3%），8 名（1.6%）］であったが，日本人患者のいずれの事象も因果関係は否定されており，臨床試験成績からも日本人と非日本人で安全性に明確な違いは認められなかった．さらに，日本人と非日本人の AE-DC/D 発現の有無別の曝露量範囲はそれぞれ概ね重なっており，日本人と非日本人で曝露量と AE-DC/D の関連は同

様であると考えられた（図 2.7.2.3-16）．したがって，構築した E-R（AE-DC/D）モデルでは，例数が限定的である日本人 RCC 患者では実測値と比較して予測値が低い傾向が認められるものの，日本人と非日本人の曝露反応関係に違いがあるという結果は認められず，日本人 RCC 患者についても RCC 患者全体と同じ E-R モデルを利用して AE-DC/D の発現を予測することは適切であると考えられた．日本人 RCC 患者に各用法用量のニボルマブ及びイピリムマブを併用投与したときの予測区間は概ね重なっており，いずれの有害事象についても，各用法用量での有害事象の発現に大きな違いはないと考えられた．

表 2.7.2.3-9　予測対象集団におけるニボルマブの曝露量（daily Cavg）

Dose	E-R (Gr2+ IMAE)	E-R (AE-DC/D)
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg	74.9 (12.8-135)	78.1 (15.2-131)
Nivolumab 240 mg + Ipilimumab 1 mg/kg	89.2 (15.6-188)	90.8 (18.8-178)

Median (5^{th}-95^{th} percentile) [ug/mL]

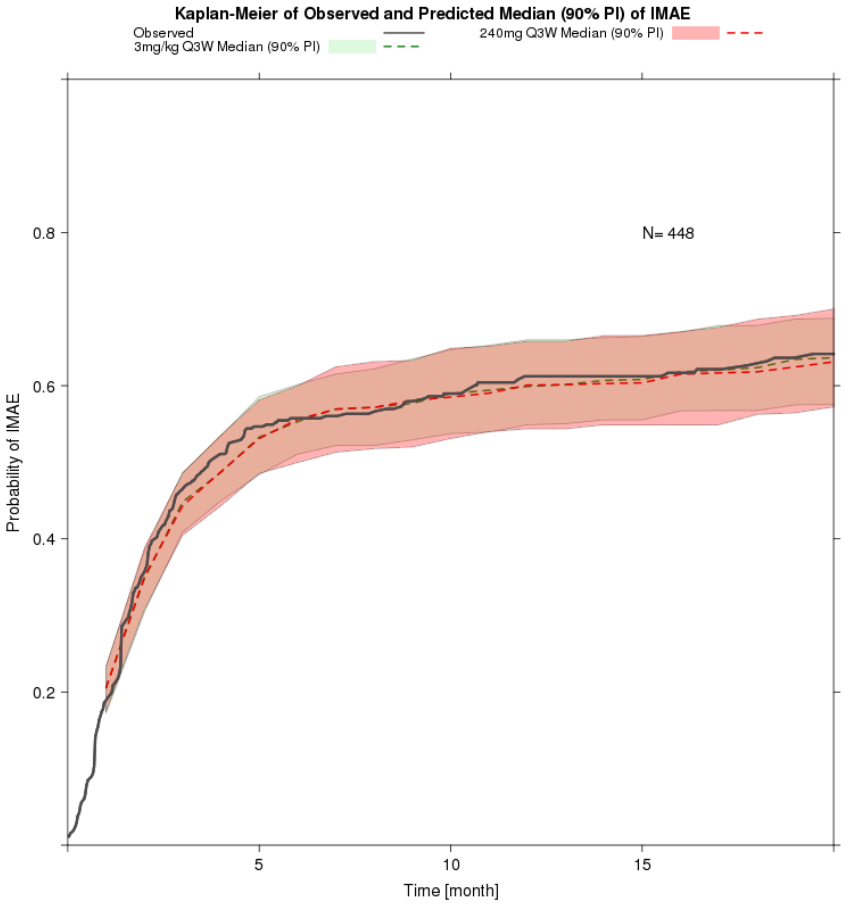
表 2.7.2.3-10　E-R（AE-DC/D）フルモデルに人種（日本人又は非日本人）を追加したときのパラメータ推定値

Predictor	Estimate	RSE%	Hazard Ratio Coefficient (95% CI)
Cavg_nivo [ug/mL]	-0.008973	23.06	0.9911 (0.9871, 0.9951)
Log (Cavg_ipi) [ug/mL]	0.07785	40.45	1.081 (1.016, 1.15)
Line of Therapy	-0.7217	34.71	0.4859 (0.2974, 0.794)
Age [yr]	0.01456	46.78	1.015 (1.001, 1.028)
Body Weight [kg]	0.003271	120.9	1.003 (0.9955, 1.011)
Sex	0.09697	161.3	1.102 (0.8109, 1.497)
Baseline Albumin [g/L]	0.1983	74.67	1.219 (0.9122, 1.63)
Tumor Size [cm]	0.005194	214.5	1.005 (0.9835, 1.027)
PD-L1	0.0002832	54810	1 (0.7379, 1.356)
Baseline KPS	0.5102	27.73	1.666 (1.262, 2.198)
Baseline nivolumab clearance [mL/h]	-0.02428	83.86	0.976 (0.9378, 1.016)
JPN [a)]	0.1673	151.6	1.182 (0.719, 1.944)
Cavg_nivo: Log (Cavg_ipi)	-0.001041	38.35	0.999 (0.9982, 0.9997)

a)　Reference value: Non-Japanese

図 2.7.2.3-14　ONO-4538-16/CA209214 試験の RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D 発現の予測結果

(Gr2+ IMAE)



(AE-DC/D)

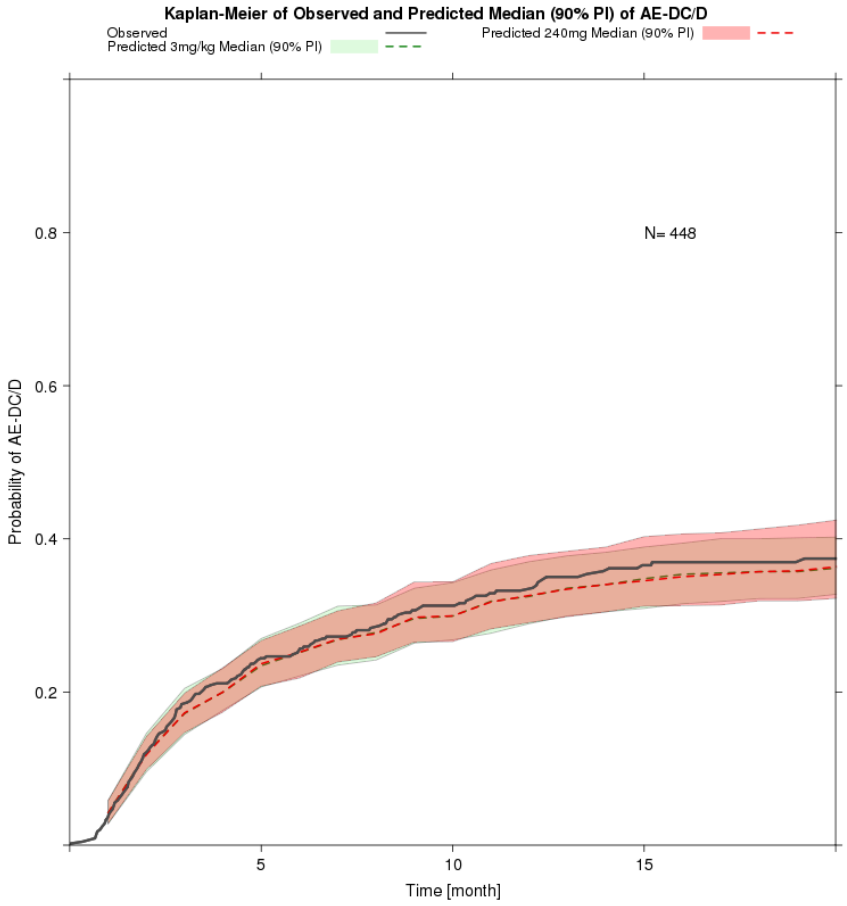
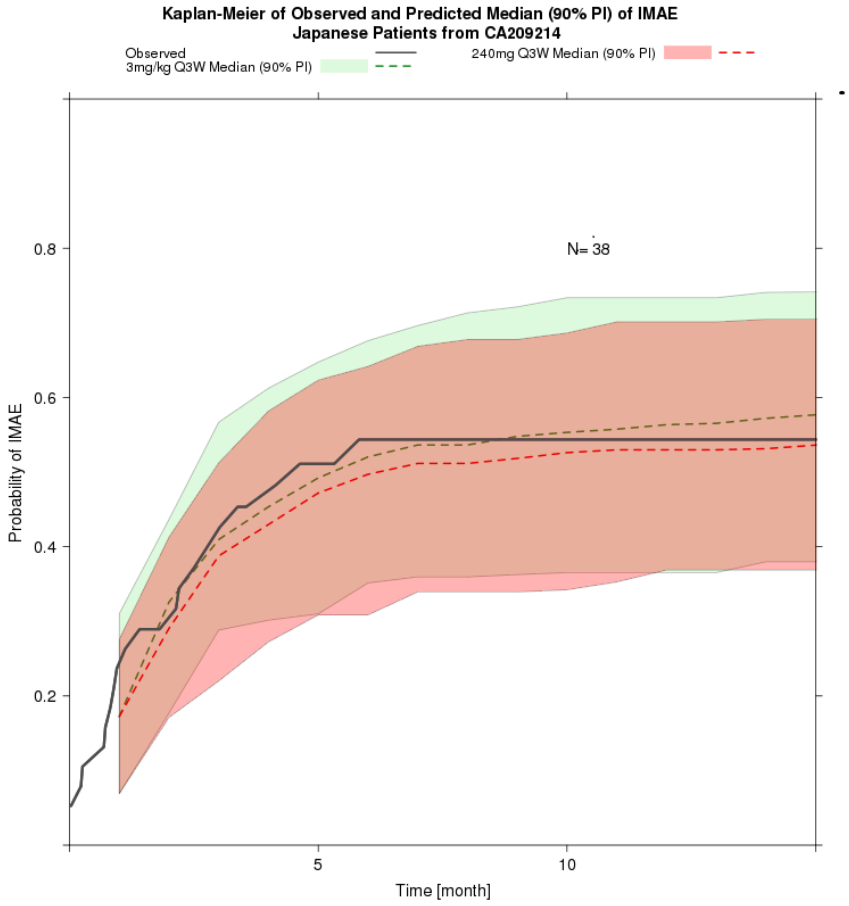


図 2.7.2.3-15　ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人 RCC 患者にニボルマブ 3 mg/kg Q3W 若しくは 240 mg Q3W をイピリムマブ 1 mg/kg Q3W と併用投与したときの Gr2+ IMAE 及び AE-DC/D 発現の予測結果

(Gr2+ IMAE)



(AE-DC/D)

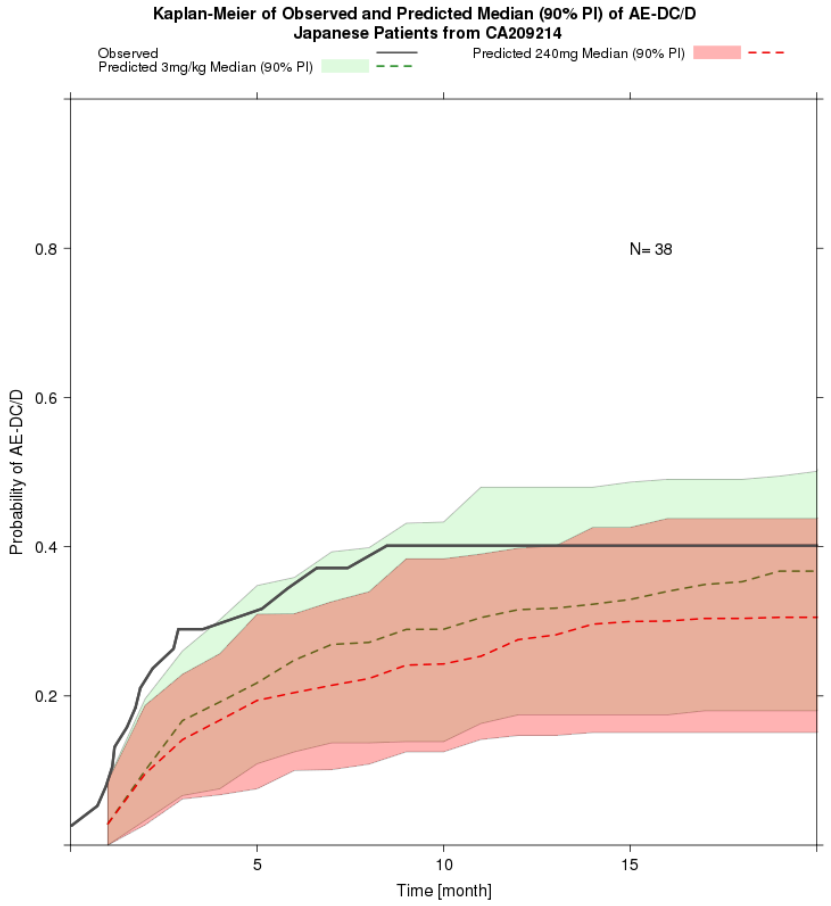
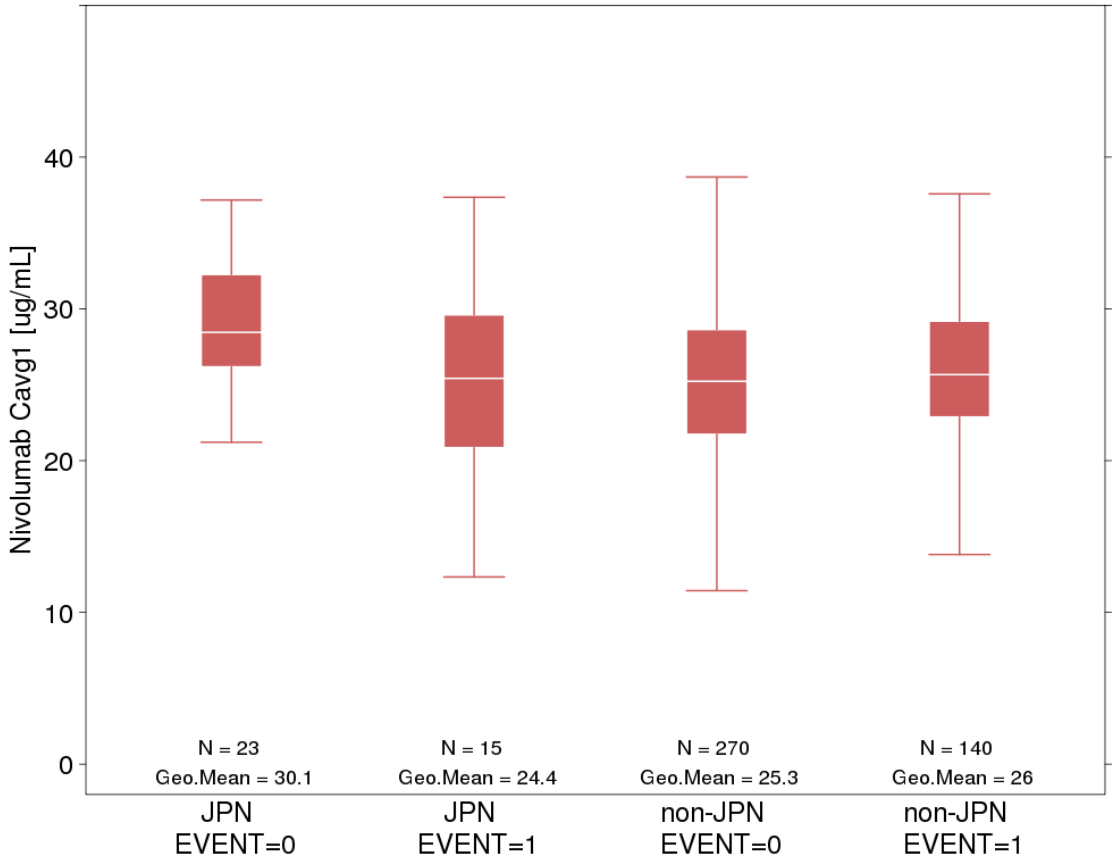


図 2.7.2.3-16　ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人及び非日本人 RCC 患者における AE-DC/D の有無と Cavg1 の関係



EVENT=0: Subjects without AE-DC/D, EVENT=1: Subjects with AE-DC/D
The boxes represent the 25th, 50th, and 75th percentiles of the distribution. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range.

以上のように，日本人 RCC 患者を対象として，イピリムマブ 1 mg/kg 併用時のニボルマブの用法用量を体重換算用量の 3 mg/kg Q3W から固定用量の 240 mg Q3W へ変更することがニボルマブの薬物動態，有効性及び安全性に及ぼす影響について評価した．固定用量へ変更することに伴い，ニボルマブの曝露量は 20%程度高くなると予想されたものの，各用法用量での有害事象の発現に大きな違いはないと予測されたため，固定用量への変更は安全性には大きな影響を及ぼさないと考えられた．また，固定用量での曝露量は体重換算用量での曝露量を下回らないと予測されたため，固定用量へ変更しても有効性は維持できると考えられた．

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

CA209016 試験ではニボルマブの免疫原性を，ONO-4538-16/CA209214 試験ではニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性を評価した．

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

（1） ニボルマブ

ヒト血清中抗ニボルマブ抗体は，バリデートされた ECLIA 法で測定した．CA209016 試験では測定法番号[redacted]及び[redacted]を，ONO-4538-16/CA209214 試験では[redacted]を用いた（eCTD251209002，eCTD271130001，eCTD280316001，eCTD281208001 及び［5.3.1.4-1］）．これらの測定法はいずれも第 3 世代測定法であった．CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験で抗薬物抗体を測定した時点の血清中ニボルマブ濃度は，いずれも無影響濃度（800 μg/mL）以下であり，抗薬物抗体の判定に影響していないと考えられた．

（2） イピリムマブ

ONO-4538-16/CA209214 試験において，ヒト血清中抗イピリムマブ抗体は，バリデートされた ECLIA 法（測定法番号[redacted]及び[redacted]）で測定した（eCTD260820001 及び［5.3.1.4-2］）．これらの測定法はいずれも第 2 世代測定法であった．ONO-4538-16/CA209214 試験で抗薬物抗体を測定した時点の血清中イピリムマブ濃度は，いずれも無影響濃度（75 μg/mL）以下であり，抗薬物抗体の判定に影響していないと考えられた．

2.7.2.4.1.2 中和抗体測定法

（1） ニボルマブ

CA209016 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験において，抗ニボルマブ抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した．ニボルマブに対する中和抗体測定には，バリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：[redacted]）を用いた（eCTD271130001 及び［5.3.1.4-3］）．

（2） イピリムマブ

ONO-4538-16/CA209214 試験において，抗イピリムマブ抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した．イピリムマブに対する中和抗体測定には，バリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：[redacted]）を用いた（eCTD260820001 及び［5.3.1.4-4］）．

2.7.2.4.1.3 抗薬物抗体の発現状況

治験薬（ニボルマブ若しくはイピリムマブ）投与前及び初回投与後にそれぞれ 1 回以上抗薬物抗体が測定された被験者を評価対象とし，治験薬投与後に少なくとも 1 つの陽性サンプルを有する被験者を抗薬物抗体陽性被験者，治験薬投与後に陽性サンプルを有さない被験者を抗薬物抗体陰性被験者とした．抗薬物抗体陽性被験者については，以下の区分に基づいて評価した．

1. persistent positive：治験薬投与後，2 つ以上の連続した測定時点において抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者（陽性サンプルの最初と最後の測定時点間隔は 16 週以上）
2. only at last sample positive：persistent positive ではなく，最終測定時点で抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者
3. other positive：persistent positive ではなく，治験薬投与後に抗薬物抗体陽性サンプルを有し，かつ最終測定時点で抗薬物抗体陰性サンプルを有する被験者
4. neutralizing ADA positive：治験薬投与後，1 つ以上中和抗体が検出された被験者

（1） CA209016 試験

CA209016 試験における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-1 に示した．ニボルマブとスニチニブ又はパゾパニブ併用群では，評価対象とした 48 名の被験者のうち，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者は 12.5%（6 名）であり，persistent positive の被験者並びに neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．ニボルマブとイピリムマブ併用群では，評価対象とした 85 名の被験者のうち，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者は 17.6%（15 名），persistent positive の被験者は 1.2%（1 名）であり，neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-1　CA209016 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ）

	Number of Subjects (%)						
	NIV2 Arm S/P N = 25	NIV5 Arm S N = 23	Total Arm S/P N = 48	IPI1 + NIV3 N = 38	IPI3 + NIV1 N = 42	IPI3 + NIV3 N = 5	IPI + NIV N = 85
BASELINE ADA POSITIVE	4 (16.0)	3 (13.0)	7 (14.6)	3 (7.9)	1 (2.4)	0	4 (4.7)
ADA POSITIVE	1 (4.0)	5 (21.7)	6 (12.5)	5 (13.2)	10 (23.8)	0	15 (17.6)
PERSISTENT POSITIVE	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.2)
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	1 (4.0)	4 (17.4)	5 (10.4)	3 (7.9)	6 (14.3)	0	9 (10.6)
OTHER POSITIVE	0	1 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.6)	4 (9.5)	0	5 (5.9)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0	0	0	0	0	0	0
ADA NEGATIVE	24 (96.0)	18 (78.3)	42 (87.5)	33 (86.8)	32 (76.2)	5 (100.0)	70 (82.4)

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

（2） ONO-4538-16/CA209214 試験

ONO-4538-16/CA209214 試験における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-2 に示した．ニボルマブについては，評価対象とした 411 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 26.0%（107 名）であり，persistent positive の被験者は 2.2%（9 名），neutralizing ADA positive の被験者は 0.5%（2 名）であった．イピリムマブについては，評価対象とした 415 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 6.3%（26 名）であり，persistent positive の被験者並びに neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

また，ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況を表 2.7.2.4-3 に示した．ニボルマブについては，評価対象とした 38 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 36.8%（14 名），persistent positive の被験者は 5.3%（2 名）であり，neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．イピリムマブについては，評価対象とした 38 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 5.3%（2 名）であり，persistent positive の被験者並びに neutralizing ADA positive の被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-2　ONO-4538-16/CA209214 試験における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab	
	Nivolumab N = 411	Ipilimumab N = 415
BASELINE ADA POSITIVE	28 (6.8)	13 (3.1)
ADA POSITIVE	107 (26.0)	26 (6.3)
PERSISTENT POSITIVE	9 (2.2)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	25 (6.1)	9 (2.2)
OTHER POSITIVE	73 (17.8)	17 (4.1)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	2 (0.5)	0
ADA NEGATIVE	304 (74.0)	389 (93.7)

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

表 2.7.2.4-3　ONO-4538-16/CA209214 試験の日本人被験者における抗薬物抗体の発現状況（ニボルマブ及びイピリムマブ）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab	
	Nivolumab N = 38	Ipilimumab N = 38
BASELINE ADA POSITIVE	3 (7.9)	0
ADA POSITIVE	14 (36.8)	2 (5.3)
PERSISTENT POSITIVE	2 (5.3)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	3 (7.9)	1 (2.6)
OTHER POSITIVE	9 (23.7)	1 (2.6)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0	0
ADA NEGATIVE	24 (63.2)	36 (94.7)

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

2.7.2.4.1.4 薬物動態への影響

免疫原性がニボルマブ及びイピリムマブの薬物動態に及ぼす影響については，PPK 解析において評価した（2.7.2.3.1.4 及び 2.7.2.3.2.4）．

（1） ニボルマブ

第 3 世代測定法で評価した抗薬物抗体の発現が CL に及ぼす影響について，時間依存性共変量として検討した．抗薬物抗体の発現により CL が約 20%高値となると推定されたが，構築したモデルの CL の個体間変動の範囲内であった．

（2） イピリムマブ

第 2 世代測定法で評価した抗薬物抗体の発現が CL に及ぼす影響について，時間依存性共変量として検討した．抗薬物抗体の発現により CL が高値になると推定されたが，その程度は約 5.7%であり，抗薬物抗体の発現は CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

2.7.2.4.1.5 安全性及び有効性への影響

CA209016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群及び ONO-4538-16/CA209214 試験において，抗薬物抗体の安全性及び有効性への影響を検討した．

1） 安全性

（1） CA209016 試験

ニボルマブとイピリムマブを併用投与された被験者のうち，過敏症／Infusion reaction に関する有害事象はニボルマブの抗薬物抗体陰性被験者で 12.9%（9/70 名）に認められ，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者（15 名）では認められなかった．以上より，ニボルマブの抗薬物抗体の発現状況の過敏症／Infusion reaction に関する有害事象に対する影響は認められなかった．［5.3.5.1-1］

（2） ONO-4538-16/CA209214 試験

ニボルマブとイピリムマブを併用投与された被験者のうち，過敏症／Infusion reaction に関する有害事象が認められたのは，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者で 4.7%（5/107 名）及びニボルマブの抗薬物抗体陰性被験者では 4.6%（14/304 名）であり，同程度であった．また，過敏症／Infusion reaction に関する有害事象はイピリムマブの抗薬物抗体陰性被験者では 4.9%（19/389 名）に認められ，イピリムマブの抗薬物抗体陽性被験者（26 名）では認められなかった．以上より，ニボルマブ及びイピリムマブの抗薬物抗体の発現状況の過敏症／Infusion reaction に関する有害事象に対する影響は認められなかった．［5.3.5.1-2.1］

2） 有効性

（1） CA209016 試験

ニボルマブとイピリムマブが併用投与された被験者のうち，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者では完全奏効（CR）は認められず，部分奏効（PR）は 33.3%（5/15 名）に認められた．ニボルマブの抗薬物抗体陰性被験者では，CR は 4.3%（3/70 名）に，PR は 35.7%（25/70 名）に認められた．なお，本試験では中和抗体陽性被験者はいなかった．［5.3.5.1-1］

（2） ONO-4538-16/CA209214 試験

ニボルマブとイピリムマブが併用投与された被験者のうち，ニボルマブの抗薬物抗体陽性被験者では CR は 6.5%（7/107 名）に，PR は 36.4%（39/107 名）に認められた．ニボルマブの抗薬物抗体陰性被験者では，CR は 10.2%（31/304 名）に，PR は 27.0%（82/304 名）に認められた．ニボルマブの中和抗体陽性被験者である 2 名の最良総合効果（BOR）は，PR 及び判定不能であった．また，抗薬物抗体が陽性の被験者のほとんどは OS が 500～900 日であり，全体の OS と同程度であった．以上より，ニボルマブの抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況の有効性に対する影響は認められなかった．

イピリムマブの抗薬物抗体陽性被験者では CR は 0%（0/26 名）に，PR は 30.8%（8/26 名）に認められた．イピリムマブの抗薬物抗体陰性被験者では，CR は 9.8%（38/389 名）に，PR は 29.3%（114/389 名）に認められた．しかしながらイピリムマブの抗薬物抗体陽性被験者は少なく，有効性への影響を評価することは困難であった．また，イピリムマブの中和抗体陽性被験者はいなかった．［5.3.5.1-2.1］

2.7.2.4.1.6 免疫原性の結論

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 が約 20%高値となることが示されたが，CL の個体間変動の範囲内であった．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．抗薬物抗体の発現により CL が高値になると推定されたが，その程度は約 5.7%であり，抗薬物抗体の発現は CL に大きな影響を及ぼさないと考えられた．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．

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 141
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 143

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1-2　各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日 9
表 2.7.3.1-3　有効性評価項目 12
表 2.7.3.2-1　有効性評価試験の結果の要約（016 試験） 18
表 2.7.3.2-2　有効性評価試験の結果の要約（16/214 試験） 19
表 2.7.3.3-1　治療期を終了した被験者の理由の内訳（016 試験） 23
表 2.7.3.3-2　治療期を終了した被験者の理由の内訳（16/214 試験，全体） 25
表 2.7.3.3-3　治療期を終了した被験者の理由の内訳（16/214 試験，日本人） 26
表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（016 試験） 27
表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 31
表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 35
表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 43
表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人） 49
表 2.7.3.3-9　OS（中央値）（016 試験） 57
表 2.7.3.3-10　全生存率（016 試験） 59
表 2.7.3.3-11　OS（中央値）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 62
表 2.7.3.3-12　全生存率－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 64

表 2.7.3.3-13　OS（中央値）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……64
表 2.7.3.3-14　全生存率－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……66
表 2.7.3.3-15　OS（中央値）－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）……68
表 2.7.3.3-16　全生存率－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）……70
表 2.7.3.3-17　OS（中央値）－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……70
表 2.7.3.3-18　全生存率－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……72
表 2.7.3.3-19　PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）（016 試験）……73
表 2.7.3.3-20　無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（016 試験）……75
表 2.7.3.3-21　PFS（IRRC 判定）（中央値）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）……78
表 2.7.3.3-22　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，全体）……80
表 2.7.3.3-23　PFS（IRRC 判定）（中央値）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……80
表 2.7.3.3-24　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，日本人）……82
表 2.7.3.3-25　PFS（IRRC 判定）（中央値）－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）……84
表 2.7.3.3-26　無増悪生存率（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）……86
表 2.7.3.3-27　PFS（IRRC 判定）（中央値）－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……86
表 2.7.3.3-28　無増悪生存率（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……88
表 2.7.3.3-29　BOR 及び ORR（実施医療機関の医師判定）（016 試験）……89
表 2.7.3.3-30　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）……91
表 2.7.3.3-31　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）……92
表 2.7.3.3-32　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）……94

表 2.7.3.3-33　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）..... 95
表 2.7.3.3-34　PD-L1 の発現状況別の ORR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 139

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（016 試験）..... 10
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（16/214 試験）..... 11
図 2.7.3.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（016 試験）..... 58
図 2.7.3.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 63
図 2.7.3.3-3　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）..... 65
図 2.7.3.3-4　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 69
図 2.7.3.3-5　OS の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）..... 71
図 2.7.3.3-6　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（016 試験）..... 74
図 2.7.3.3-7　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）..... 79
図 2.7.3.3-8　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）..... 81
図 2.7.3.3-9　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 85
図 2.7.3.3-10　PFS（IRRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）..... 87
図 2.7.3.3-11　腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（016 試験）..... 99
図 2.7.3.3-12　ニボルマブとイピリムマブの併用群における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験）..... 100
図 2.7.3.3-13　ニボルマブとイピリムマブの併用群における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot－全リスクの被験者（16/214 試験）..... 101
図 2.7.3.3-14　OS に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 106
図 2.7.3.3-15　OS に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）..... 110

図 2.7.3.3-16　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 115
図 2.7.3.3-17　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 119
図 2.7.3.3-18　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 124
図 2.7.3.3-19　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 128
図 2.7.3.3-20　PD-L1 の発現状況別の OS－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 134
図 2.7.3.3-21　PD-L1 の発現状況別の OS－全リスクの被験者（16/214 試験，全体） 135
図 2.7.3.3-22　PD-L1 の発現状況別の PFS（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体） 137

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
BOR	Best overall response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	－
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index	－
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	－
IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立画像判定委員会
KPS	Karnofsky Perfomance Score	－
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	施設基準値下限
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-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
QoL	Quality of life	生活の質
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
ULN	Upper limit of normal	施設基準値上限
UTD	Unable to determine	判定不能
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）の併用療法の未治療の腎細胞がん（以下，RCC）に対する有効性は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験，以下 16/214 試験）並びに進行性及び転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209016 試験，以下 016 試験）の結果に基づき評価した．016 試験は，外国人患者を対象とした試験であるが，RCC に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法について，各薬剤の用法・用量の組み合わせを探索的に検討した試験であることから評価資料とした．上記 2 試験は継続中であることから，本承認申請のためのカットオフデータを作成した．各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日を表 2.7.3.1-2 に示した．

一方，未治療の RCC に対するニボルマブ及びイピリムマブの単剤療法について，ニボルマブは海外第 I b 相試験（CA209009 試験）で予備的に評価され，イピリムマブは海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）で評価されている．両試験は参考資料とし，その結果は 2.7.6 に示した．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考） ［試験報告書の 添付場所］	対象	試験の 目的	試験 デザイン	用法・用量	被験者数 （有効性評価対象）	有効性の 主な評価項目
海外第Ⅰ相試験 CA209016 （評価資料）	進行性又は転移性の RCC 患者 a)	安全性，忍容性，有効性	非盲検，非対照，用量漸増	①ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 1 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ②ニボルマブ 1 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ③ニボルマブ 3 mg/kg＋イピリムマブ 3 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ④ニボルマブ 2 又は 5 mg/kg Q3W，静脈内投与とスニチニブ 50 mg 1 日 1 回，経口投与 ⑤ニボルマブ 2 mg/kg Q3W，静脈内投与とパゾパニブ 800 mg 1 日 1 回，経口投与	①47 名 ②47 名 ③6 名 ④33 名 ⑤20 名	BOR，ORR，奏効期間，24 週時の無増悪生存率，PFS，奏効に至るまでの期間
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-16/ CA209214 （評価資料）	未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	有効性，安全性	非盲検 実薬対照	ニボルマブとイピリムマブ併用 ニボルマブ 3 mg/kg／イピリムマブ 1 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 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する	Intermediate リスク及び poor リスクの被験者 847 名［日本人：60 名］ NIVO＋IPI 併用群：425 名 ［日本人：31 名］ スニチニブ群：422 名 ［日本人：29 名］ 全リスクの被験者 1096 名［日本人：72 名］ NIVO＋IPI 併用群：550 名 ［日本人：38 名］ スニチニブ群：546 名 ［日本人：34 名］	OS，PFS，ORR

a）ニボルマブとイピリムマブ併用群（①～③）は淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．

RCC：腎細胞がん，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブの併用群，BOR：最良総合効果，ORR：奏効率，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

表 2.7.3.1-2　各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日

試験の種類 試験番号	対象	試験の進行状況 報告書の種類	データカットオフ日
海外第Ⅰ相試験 CA209016	進行性又は転移性の RCC 患者	継続 完全な報告書	2016 年 3 月 16 日
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-16/ CA209214	未治療の進行性又は転移性の 淡明細胞型 RCC 患者	継続 a) 完全な報告書	2017 年 8 月 7 日

a）中間解析により有効中止
RCC：腎細胞がん

2.7.3.1.1　　試験デザイン

1）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した．

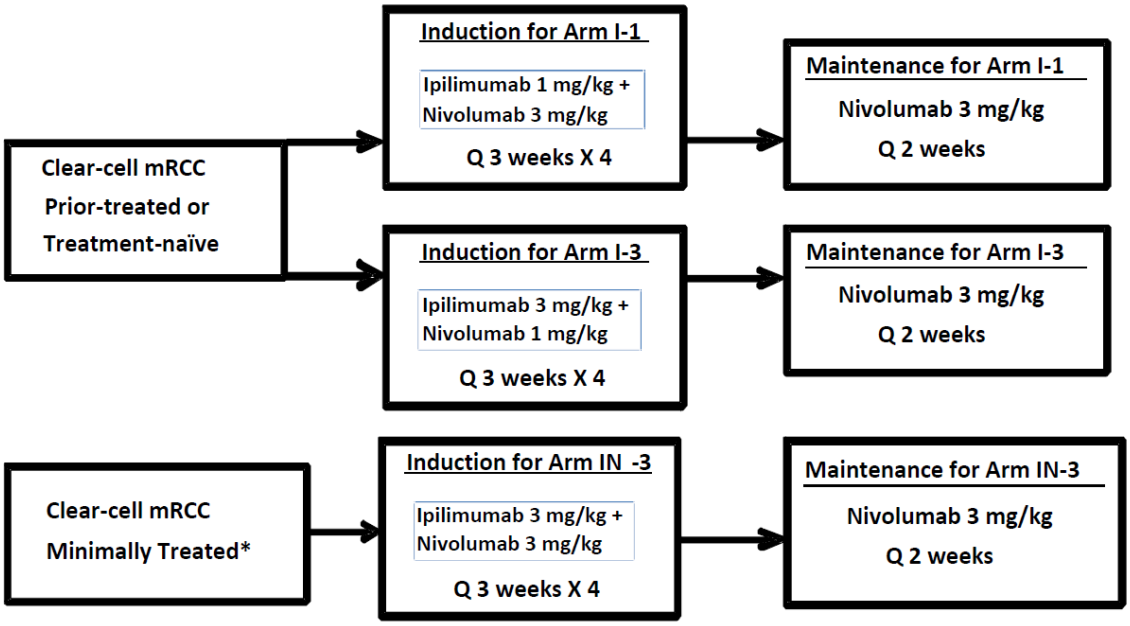
本試験は，進行性又は転移性の RCC 患者を対象に，ニボルマブとスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブを併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価することを目的とした非盲検試験である．なお，ニボルマブとイピリムマブ併用群は，進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．本試験では投与群として，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI1 併用群），ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO1＋IPI3 併用群），ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI3 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．なお，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に関する説明及び結果は 2.7.6 に示した．

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．ニボルマブのみの投与は，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継続を許容した．

抗腫瘍効果は，治験薬投与開始後 4 回目までは 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．

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（016 試験）



* One prior adjuvant or neoadjuvant therapy for localized or locally advanced RCC was allowed provided recurrence occurred ≥ 6 months after the last dose of the adjuvant or neoadjuvant therapy. Prior cytokine based treatment for RCC [eg, interferon-alpha (IFN-α) or interleukin 2 (IL-2)] as prior therapy was allowed.
mRCC：転移性腎細胞がん，RCC：腎細胞がん

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した．

本試験は，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．なお，完全切除可能な RCC に対して 1 種類の術後又は術前補助療法［ただし，血管内皮増殖因子（VEGF）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く］が施行され，かつ術後又は術前補助療法の最終投与から 6 カ月以上経過後に再発した場合は組入れ可能とした．

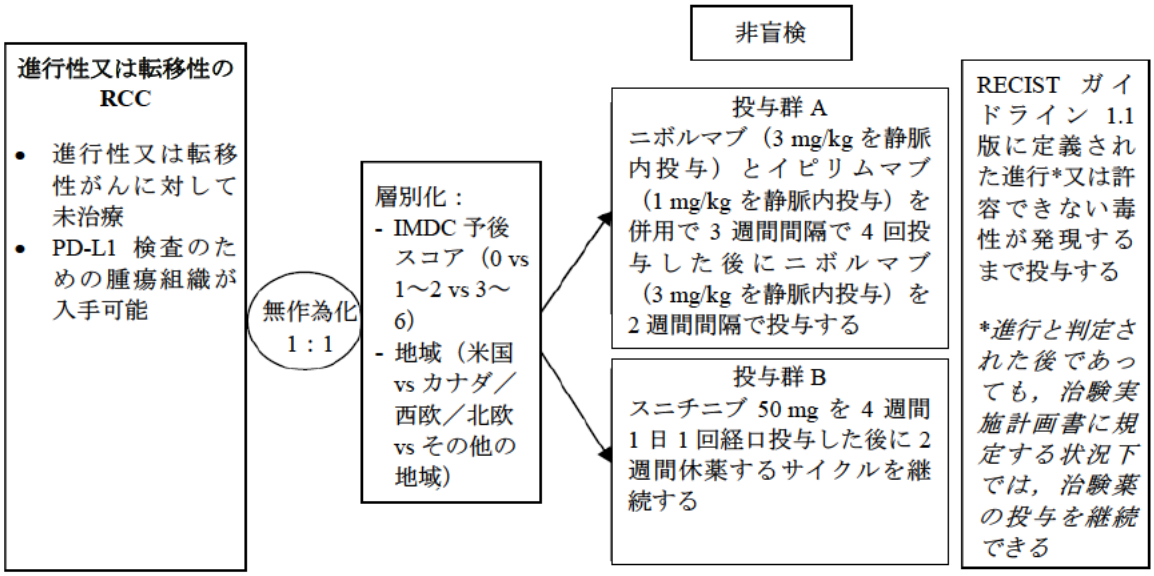
International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）予後スコア（保有する予後不良因子の数が，0 vs 1～2 vs 3～6）及び地域（米国 vs カナダ／西欧／北欧 vs その他の地域）を層別因子として，被験者をニボルマブとイピリムマブの併用群（NIVO＋IPI 併用群）とスニチニブ群に 1：1 の比率で無作為に割り付けた．

NIVO＋IPI 併用群の被験者には，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 週間間隔で投与した．対照群のスニチニブ群の被験者には，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．

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（16/214 試験）



IMDC：International Metastatic RCC Database Consortium，PD-L1：Programmed cell death-ligand 1，RCC：腎細胞がん，RECIST：固形がんの効果判定基準

・対照群の選択理由

本試験の対象となる被験者は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者である．本試験開始時の国内外のガイドラインにおいて，スニチニブは未治療の進行性又は転移性の RCC ですべてのリスクの患者の一次治療として推奨されている薬剤であったことから，本試験の対照薬として設定した[1) 2) 3)]．

なお，未治療の転移性の RCC に対するスニチニブの奏効率（ORR）は 47%と報告されている[4)]ことに対し，ニボルマブ又はイピリムマブの単剤療法での ORR はいずれも約 20%又はそれ以下であったことから［2.7.6.3 及び 2.7.6.4］，設定しなかった．

2.7.3.1.2　有効性評価項目

有効性評価に用いた臨床試験の解析対象集団及び主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した．

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目

試験の種類 試験番号	評価項目	有効性解析対象集団
海外第Ⅰ相試験 CA209016	有効性評価項目：BOR，ORR，奏効期間，PFS，24 週時の無増悪生存率，奏効に至るまでの期間（いずれも実施医療機関の医師判定） 探索的有効性評価項目：OS	Efficacy Population：治験薬の併用投与を受け，ベースライン時に測定可能病変を有する被験者 Response Evaluable Population：ベースライン時に測定可能病変を有し，次のうちのいずれかを満たす，治験薬の併用投与を受けたすべての被験者. 1）ベースライン以降の腫瘍評価（1 回以上）， 2）臨床増悪, 3）死亡（ニボルマブ最終投与後 100 日以内）
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-16/CA209214	主要評価項目：OS，PFS（IRRC 判定），ORR（IRRC 判定） その他の有効性評価項目：奏効期間（IRRC 判定），奏効に至るまでの期間（IRRC 判定），健康関連 QoL	Intermediate/Poor-risk Subjects：無作為化された被験者のうち intermediate リスク及び poor リスクの被験者 All Randomized Subjects： 無作為化されたすべての被験者（全リスクの被験者） Favorable-risk Subjects： 無作為化された被験者のうち favorable リスクの被験者

BOR：最良総合効果，IRRC：独立画像判定委員会，ORR：奏効率，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間，QoL：生活の質

以下に，016 試験及び 16/214 試験の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した.

1）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

有効性評価項目は，ORR，最良総合効果（BOR），奏効期間，奏効に至るまでの期間，無増悪生存期間（PFS）及び 24 週時の無増悪生存率とした．また，探索的に全生存期間（OS）を評価した.

（1）　奏効率（ORR）（実施医療機関の医師判定）

ORR は，BOR 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した．BOR は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき実施医療機関の医師により判定された.

各投与群で ORR を算出し，その正確な両側 95%信頼区間（CI）は Clopper-Pearson 法を用いて算出した.

（2） 奏効期間（実施医療機関の医師判定）

奏効期間は，BOR が最初に CR 又は PR と判定されてから，最初に PD と判定された又は死亡した日のうちいずれか早い時点までの期間と定義した.

各投与群で奏効が認められた被験者を対象とし，Kaplan-Meier 法により奏効期間（中央値）を推定し，その両側 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した.

（3） 無増悪生存期間（PFS）（実施医療機関の医師判定）

PFS は治験薬の初回投与日から最初に PD と判定された又は死亡した日のうちいずれか早い時点までの期間と定義した．最終の腫瘍の評価日まで生存していた又は PD と判定されなかった被験者は最終の腫瘍の評価日で打切りとし，1 回も腫瘍の評価をせず死亡しなかった被験者は初回治験薬投与日で打切りとした.

各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS（中央値）を推定し，その両側 95％CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した.

（4） 24 週時の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）

24 週時の無増悪生存率は，24 週時に PD と判定されていない又は生存している被験者の割合と定義した.

各投与群で Kaplan-Meier 法により無増悪生存率を推定し，その両側 95%CI は Greenwood の公式を用いて算出した.

（5） 全生存期間（OS）

OS は，治験薬の初回投与日からあらゆる原因による死亡日までの期間と定義した．死亡しなかった被験者は最終生存確認日で打切りとした.

各投与群で Kaplan-Meier 法により OS（中央値）を推定し，その両側 95％CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した.

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

主要評価項目を 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（1～2）及び poor（3～6）リスクの被験者を対象に行った．ORR［独立画像判定委員会（IRRC）判定］の解析は記述的に行い，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．1 回目の中間解析，2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準（両側）は，O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets 法による α 消費関数に基づきそれぞれ 0.0024，0.0137 及び 0.0354 の予定とした．多重性を考慮するため，本試験全体での第 1 種過誤を 0.05 とし，ORR に 0.001，PFS に 0.009 及び OS に 0.04 を配分した．また，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を行うこととした．本試験の副次的な目的の評価に関して，第 1 種の過誤確率を 0.05 に保つために階層的な検定手順を用いた．PFS 及び OS は 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た場合に副次的解析を行うこととした．ORR は intermediate リスク及び poor リスクの被験者での ORR の正確な両側 95% CI が両群で重ならなかった場合に副次的解析を行うこととした．また，探索的解析として favorable リスクの被験者を対象とした PFS，OS 及び ORR の解析を行うこととした．その他に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）を評価した．

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]統計解析計画書改訂第[redacted]版において最終解析は 465 件のイベントが観測された後に実施することに変更した．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．

（1） 主要評価項目

a） 全生存期間（OS）

OS は，無作為化された日からあらゆる原因による死亡日までの期間と定義した．生存している被験者は，最終生存確認日で打切りとした．

主解析として，intermediate リスク及び poor リスクの被験者における OS の投与群間の比較を，IMDC 予後スコア（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）を層別因子として有意水準を両側 0.04 とした層別 log-rank 検定により実施した．O'Brien-Fleming 型のα消費関数により 1 回目の中間解析，2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準を決定することとしていたが，1 回目の中間解析の結果に基づき本試験が有効中止となったため，1 回目の中間解析を最終解析とし，O'Brien-Fleming 型のα消費関数により有意水準を 0.002 に決定し，解析を行った．これにより，ハザード比の両側 99.8%CI を示した．実際のイベント数（死亡数）は 328 件（死亡最終解析に必要な目標イベント数の 51%）であった．各投与群で Kaplan-Meier 法により OS（中央値）を推定し，その両側 95%CI は二重対数変換法を用いて算出した．ハザード比及びその両側 100×（1－α）%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．また，1，2 及び 3 年時の全生存率及び二重対数変換法を用いてその両側 95%CI を算出することとしていたが，実際の解析は最短の追跡期間に応じて実施した．

Intermediate 及び poor リスクの被験者で統計学的有意差が認められたことから，副次的解析として，全リスクの被験者についても同じ解析を行った．

探索的解析として，favorable リスクの被験者における OS の投与群間比較を，地域（米国 vs カナダ／西欧／北欧 vs その他の地域）を層別因子として層別 log-rank 検定により実施した．各投与群で Kaplan-Meier 法により OS（中央値）を推定し，その両側 95%CI は二重対数変換法を用いて算出した．ハザード比及びその両側 100×（1－α）%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

b） 無増悪生存期間（PFS）（IRRC 判定）

PFS では主要定義及び副次的定義を設定したが，本項では主要定義による評価について示した．PFS の主要定義は，無作為化された日から IRRC 判定（RECIST ガイドライン 1.1 版に従う）に基づく進行が最初に認められた日又はあらゆる原因による死亡日のうちいずれか早い時点までの期間とした．進行が報告されることなく死亡した被験者は，死亡日をもって進行したとみなした．PFS の主要定義については以下の打切りの規則を適用した．

- 進行も死亡もしなかった被験者は，評価可能な抗腫瘍効果の最終評価日で打切りとした．
- 試験中の抗腫瘍効果の評価を一度も実施せず，かつ死亡しなかった被験者は，無作為化された日で打切りとした．
- 進行が認められる前に後治療の全身性抗がん療法を受けた被験者は，後治療を開始する前の抗腫瘍効果の最終評価日で打切りとした．

主解析として，intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PFS の投与群間の比較を，OS と同じ層別因子を用いて両側 0.009 の層別 log-rank 検定により実施した．各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS（中央値）を推定し，その両側 95%CI は二重対数変換法を

用いて算出した．ハザード比及びその両側 99.1%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．また，1 及び 2 年時の無増悪生存率及び二重対数変換法を用いてその両側 95% CI を算出した．

副次的解析として，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た場合には全リスクの被験者についても同じ解析を行うこととしていたが，主解析で統計学的有意差が認められなかったことから，全リスクの被験者の PFS については質的評価を目的として解析を行った．

探索的解析として，favorable リスクの被験者における投与群間の比較を，OS と同じ層別因子を用いて層別 log-rank 検定により実施した．各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS（中央値）を推定し，95%CI は二重対数変換法を用いて算出した．ハザード比及びその両側 99.1%CI は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

c） 奏効率（ORR）（IRRC 判定）

ORR は，無作為化された被験者のうち，BOR が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した．BOR は，無作為化された日から，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく腫瘍の進行が客観的に確認された日又は後治療（腫瘍に対する放射線療法又は腫瘍に対する手術を含む）の開始日のいずれか早い方までに記録された，IRRC 判定による最良の効果と定義した．

主解析として，intermediate リスク及び poor リスクの被験者おける BOR（IRRC 判定）について，投与群ごとに CR，PR，安定（SD），PD 及び UTD（判定不能）の被験者数及びその割合を算出した．各投与群の ORR 及び Clopper-Pearson 法によりその正確な両側 95%CI を算出した．ORR には管理上の有意水準 0.001 を割り当てた．ORR は記述統計量により評価を行った．また，副次的に，OS と同じ層別因子により調整した DerSimonian-Laird 法により，両群における ORR の差及びその両側 95%CI を算出した．

Intermediate 及び poor リスクの被験者で両群の 95%CI が重ならなかったため，副次的解析として，全リスクの被験者についても同じ解析を行った．

探索的解析として，favorable リスクの被験者における各投与群の ORR 及び Clopper-Pearson 法によりその正確な両側 95%CI を算出した．

（2） その他の評価項目

a） 奏効期間（IRRC 判定）

奏効期間は，IRRC 判定（RECIST ガイドライン 1.1 版に従う）に基づき，奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日から，進行が最初に確認された日又はあらゆる原因による死亡

日のいずれか早い方までの期間と定義した．奏効例（確定 CR 又は PR）のみで評価した．進行が確認されなかった又は死亡しなかった被験者は，PFS の主要定義と同じ時点で，奏効期間を打切りとした．

各投与群で Kaplan-Meier 法により奏効期間の中央値を推定し，二重対数変換法を用いてその 95%CI を算出した．

b） 奏効に至るまでの期間（IRRC 判定）

奏効に至るまでの期間は，無作為化された日から IRRC 判定により確定された奏効（CR 又は PR）が最初に確認された日までの期間と定義した．奏効例（確定 CR 又は PR）のみで評価した．

各投与群で記述統計量を算出した．

c） Functional Assessment of Cancer Therapy - General（FACT-G）

ベースライン時及び治験薬投与後の各評価時点に行う QoL 質問票の各項目の記述統計量を要約した．また，治験薬投与後の各評価時点において，ベースラインからの平均変化量を算出した．

d） Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index（FKSI-19）

疾患関連症状進行率の定義は，FKSI-19 による評価で疾患関連症状の進行が認められた被験者の割合とした．疾患関連症状の進行の定義は，被験者のベースライン時の FKSI-19 スコアから 2 ポイント以上減少し，残りの期間を通してそのポイントを超えることがなかった場合とした．

ベースライン時及び治験薬投与後の各評価時点に行った QoL 質問票についての記述統計量を要約した．また，治験薬投与後の各評価時点において，ベースラインからの平均変化量を算出した．

e） EQ-5D（EuroQoL）

ベースライン時及び治験薬投与後の各評価時点に行った QoL 質問票の各項目の記述統計量を要約した．また，治験薬投与後の各評価時点において，ベースラインからの平均変化量を算出した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2 に示した．また，各試験の有効性の概要を以下に示した．

表 2.7.3.2-1 有効性評価試験の結果の要約（016 試験）

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

表 2.7.3.2-2　有効性評価試験の結果の要約（16/214 試験）

有効性評価 対象被験者数	投与群 （無作為化された被験者）	主要有効性 評価項目	結果		
			投与群	NIVO＋IPI 併用群	スニチニブ群
Intermediate/Poor-risk Subjects：847 名 （日本人：60 名）	NIVO＋IPI 併用群 （425 名，日本人：31 名） スニチニブ群 （422 名，日本人：29 名）	OS （中央値） ［95%CI］	全体	未達［28.16，－］	25.95 カ月［22.08，－］
			ハザード比［99.8%CI］	0.63［0.44，0.89］	
			p 値 b)	<0.0001	
			日本人	未達	未達
			ハザード比［95%CI］	0.76［0.21, 2.72］	
		PFS a) （中央値） ［95%CI］	全体	11.56 カ月［8.71，15.51］	8.38 カ月［7.03，10.81］
			ハザード比［99.1%CI］	0.82［0.64，1.05］	
			p 値 b)	0.0331	
			日本人	15.01 カ月［7.13，－］	15.24 カ月［9.72，－］
			ハザード比［95%CI］	1.22［0.57，2.63］	
		ORR a) ［95%CI］	全体	41.6%［36.9，46.5］	26.5%［22.4，31.0］
			日本人	45.2%［27.3，64.0］	24.1%［10.3，43.5］
All Randomized Subjects：1096 名 （日本人：72 名）	NIVO＋IPI 併用群 （550 名，日本人：38 名） スニチニブ群 （546 名，日本人：34 名）	OS （中央値） ［95%CI］	全体	未達	32.92 カ月［－，－］
			ハザード比［99.8%CI］	0.68［0.49，0.95］	
			p 値 b)	0.0003	
			日本人	未達	未達
			ハザード比［95%CI］	0.76［0.21，2.72］	
		PFS a) （中央値） ［95%CI］	全体	12.42 カ月［9.89，16.53］	12.32 カ月［9.79，15.24］
			ハザード比［99.1%CI］	0.98［0.79，1.23］	
			p 値 b)	0.8498	
			日本人	15.01 カ月［8.08，－］	未達［9.79，－］
			ハザード比［95%CI］	1.44［0.71，2.93］	
		ORR a) ［95%CI］	全体	38.7%［34.6，42.9］	32.2%［28.3，36.3］
			日本人	39.5%［24.0，56.6］	29.4%［15.1，47.5］

a）IRRC 判定
b）層別 log-rank 検定
OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，ORR：奏効率
NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブとイピリムマブ併用群

2.7.3.2.1 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

転移性の淡明細胞型 RCC を対象とし，ニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群では 100 名（NIVO3＋IPI1 併用群 47 名，NIVO1＋IPI3 併用群 47 名及び NIVO3＋IPI3 併用群 6 名）に治験薬が投与された．

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%CI：26.7，55.7］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．

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．

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 カ月時点で 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．

2.7.3.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC を対象とし，無作為化された被験者は 1096 名（NIVO＋IPI 併用群 550 名，スニチニブ群 546 名）であった．このうち intermediate リスク及び poor リスクの被験者は 847 名（NIVO＋IPI 併用群 425 名，スニチニブ群 422 名）であった．無作為化された被験者のうち 1082 名（NIVO＋IPI 併用群 547 名，スニチニブ群 535 名）に治験薬が投与され，intermediate リスク及び poor リスクの被験者のうち 839 名（NIVO＋IPI 併用群 423 名，スニチニブ群 416 名）に治験薬が投与された．

なお，OS の 1 回目の中間解析の結果に基づき本試験が有効中止となったため，1 回目の中間解析を最終解析とした．

主要評価項目の主解析の結果について，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 PFS（IRRC 評価）（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）．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の ORR（IRRC 評価）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）．

主要評価項目の副次的解析の結果について，全リスクの被験者の 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［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）．階層的な検定手順を用い，主解析で統計学的有意差が認められなかったことから，全リスクの被験者の PFS については質的評価を目的として解析を行った．全リスクの被験者の PFS（IRRC 評価）（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）．全リスクの被験者の ORR（IRRC 評価）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］であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳及び治療期終了理由

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した．

ニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群では 100 名（NIVO3＋IPI1 併用群 47 名，NIVO1＋IPI3 併用群 47 名及び NIVO3＋IPI3 併用群 6 名）に治験薬が投与され，データカットオフ時点で治療期を終了していたのは 83 名（83.0%）であった．治療期を終了した主な

理由はニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群すべてで「病勢進行」，続いて「治験薬の毒性」であった.

表 2.7.3.3-1　治療期を終了した被験者の理由の内訳（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6	IPI + NIV N = 100
SUBJECTS	47	47	6	100
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	8 (17.0)	9 (19.1)	0	17 (17.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	39 (83.0)	38 (80.9)	6 (100.0)	83 (83.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)				
DISEASE PROGRESSION	31 (66.0)	22 (46.8)	3 (50.0)	56 (56.0)
STUDY DRUG TOXICITY	6 (12.8)	13 (27.7)	2 (33.3)	21 (21.0)
DEATH	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (2.1)	0	0	1 (1.0)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	1 (16.7)	1 (1.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	0	0	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
PREGNANCY	0	0	0	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	0	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0
COMPLETED	1 (2.1)	0	0	1 (1.0)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	31 (66.0)	28 (59.6)	5 (83.3)	64 (64.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	16 (34.0)	19 (40.4)	1 (16.7)	36 (36.0)

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.2.3B を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

全体の治療期を終了した理由の内訳を表 2.7.3.3-2 に，日本人被験者の治療期を終了した理由の内訳を表 2.7.3.3-3 にそれぞれ示した．

a） 全体

無作為化された被験者 1096 名（NIVO＋IPI 併用群 550 名及びスニチニブ群 546 名）のうち 1082 名（NIVO＋IPI 併用群 547 名及びスニチニブ群 535 名）に治験薬が投与された．データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は NIVO＋IPI 併用群で 128 名（23.4%）及びスニチニブ群で 97 名（18.1%）であった．治療期を終了した被験者は NIVO＋IPI 併用群で 419 名（76.6%）及びスニチニブ群で 438 名（81.9%）であった．治療期を終了した主な終了理由は NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群で「病勢進行」，続いて「治験薬の毒性」であった．

b） 日本人

無作為化された日本人被験者 72 名（NIVO＋IPI 併用群：38 名及びスニチニブ群：34 名）の全被験者に治験薬が投与された．データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は NIVO＋IPI 併用群で 13 名（34.2%）及びスニチニブ群で 12 名（35.3%）であった．治療期を終了した被験者は NIVO＋IPI 併用群で 25 名（65.8%）及びスニチニブ群で 22 名（64.7%）であった．治療期を終了した主な終了理由は NIVO＋IPI 併用群では「治験薬の毒性」，続いて「病勢進行」，スニチニブ群では「病勢進行」，続いて「治験薬の毒性」であった．

表 2.7.3.3-2　治療期を終了した被験者の理由の内訳（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib	Total
SUBJECTS RANDOMIZED (A)	550	546	1096
SUBJECTS TREATED (%)	547 (99.5)	535 (98.0)	1082 (98.7)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	3 (0.5)	11 (2.0)	14 (1.3)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%)			
DISEASE PROGRESSION	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.2)	6 (1.1)	7 (0.6)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	2 (0.4)	2 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (B) (%)	128 (23.4)	97 (18.1)	225 (20.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	419 (76.6)	438 (81.9)	857 (79.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	229 (41.9)	296 (55.3)	525 (48.5)
STUDY DRUG TOXICITY	134 (24.5)	63 (11.8)	197 (18.2)
DEATH	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	32 (5.9)	31 (5.8)	63 (5.8)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	9 (1.6)	19 (3.6)	28 (2.6)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	7 (1.3)	9 (1.7)	16 (1.5)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	5 (0.9)	8 (1.5)	13 (1.2)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
PREGNANCY	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
OTHER	0	8 (1.5)	8 (0.7)
All Intermediate/Poor-risk Subjects (A)			
SUBJECTS RANDOMIZED	425	422	847
SUBJECTS TREATED (%)	423 (99.5)	416 (98.6)	839 (99.1)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (0.9)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%)			
DISEASE PROGRESSION	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	2 (0.5)	2 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.2)	0	1 (0.1)

(A) Percentages based on subjects randomized.
(B) Percentages based on subjects entering period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 5.1-1］

表 2.7.3.3-3　治療期を終了した被験者の理由の内訳（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab	Sunitinib	Total
SUBJECTS RANDOMIZED (A)	38	34	72
SUBJECTS TREATED (%)	38 (100.0)	34 (100.0)	72 (100.0)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	0	0	0
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) (B)	13 (34.2)	12 (35.3)	25 (34.7)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	25 (65.8)	22 (64.7)	47 (65.3)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	12 (31.6)	14 (41.2)	26 (36.1)
STUDY DRUG TOXICITY	13 (34.2)	7 (20.6)	20 (27.8)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	1 (2.9)	1 (1.4)
All Japanese Intermediate/Poor Risk Subjects (A)			
SUBJECTS RANDOMIZED	31	29	60
SUBJECTS TREATED (%)	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
SUBJECTS NOT TREATED (%)	0	0	0

(A) Percentages based on subjects randomized.
(B) Percentages based on subjects entering period.
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.2.6A，Table S.2.6B 及び Table S.2.7 改変］

2.7.3.3.1.2　　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性

1）　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した 3 群の被験者の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した．

すべての群で，ほとんどの被験者が 65 歳未満，男性，白人，ベースライン時の評価で淡明細胞型 RCC，Karnofsky Perfomance Score（KPS）スコアが 90 又は 100，Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）スコアが favorable 又は intermediate であった．腎臓以外でよく認められた病変は肺，リンパ節，肝臓であった［総括報告書 5.3.5.1-1，Table 5.3.1-2］．

すべての群で，約半数が全身療法による治療歴はなく，全身療法による治療歴がある被験者のレジメン数はほとんどの被験者で 1 レジメンであった．また，すべての群で 95%以上が手術による治療歴があり，放射線療法による治療歴があった被験者は，NIVO3＋IPI1 併用群で 31.9%（15/47 名），NIVO1＋IPI3 併用群で 25.5%（12/47 名），NIVO3＋IPI3 併用群で 16.7%（1/6 名）であった．

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6	IPI + NIV N = 100
AGE				
N	47	47	6	100
MEAN	53.0	55.6	54.8	54.3
MEDIAN	54.0	56.0	55.0	55.0
MIN , MAX	26 , 68	20 , 76	51 , 59	20 , 76
STANDARD DEVIATION	8.97	11.58	2.71	10.08
AGE CATEGORIZATION (%)				
< 65	43 (91.5)	36 (76.6)	6 (100.0)	85 (85.0)
>= 65	4 (8.5)	11 (23.4)	0	15 (15.0)
GENDER (%)				
MALE	33 (70.2)	38 (80.9)	5 (83.3)	76 (76.0)
FEMALE	14 (29.8)	9 (19.1)	1 (16.7)	24 (24.0)
RACE (%)				
WHITE	44 (93.6)	45 (95.7)	6 (100.0)	95 (95.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (2.0)
ASIAN	2 (4.3)	0	0	2 (2.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0
OTHER	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
ETHNICITY (%)				
HISPANIC OR LATINO	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (16.7)	4 (4.0)
NOT HISPANIC OR LATINO	42 (89.4)	40 (85.1)	5 (83.3)	87 (87.0)
NOT REPORTED	4 (8.5)	5 (10.6)	0	9 (9.0)

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.3.1A を改変］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6	IPI + NIV N = 100
DISEASE DIAGNOSIS				
CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA	46 (97.9)	45 (95.7)	6 (100.0)	97 (97.0)
PAPILLARY NON-CLEAR CELL ROC	1 (2.1)	0	0	1 (1.0)
CHROMOPHOBE NON-CLEAR CELL ROC	0	0	0	0
UNCLASSIFIED NON-CLEAR CELL ROC	0	2 (4.3)	0	2 (2.0)
MSKCC SCORE				
FAVORABLE	21 (44.7)	21 (44.7)	5 (83.3)	47 (47.0)
INTERMEDIATE	23 (48.9)	23 (48.9)	1 (16.7)	47 (47.0)
POOR	3 (6.4)	3 (6.4)	0	6 (6.0)
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS				
<80	0	0	0	0
80	4 (8.5)	5 (10.6)	0	9 (9.0)
90	14 (29.8)	22 (46.8)	2 (33.3)	38 (38.0)
100	29 (61.7)	20 (42.6)	4 (66.7)	53 (53.0)
SMOKING HISTORY				
YES	16 (34.0)	26 (55.3)	1 (16.7)	43 (43.0)
NO	31 (66.0)	21 (44.7)	5 (83.3)	57 (57.0)
UNKNOWN	0	0	0	0
TIME FROM INITIANL DIAGNOSIS TO FIRST DOSING				
< 1 YEAR	26 (55.3)	13 (27.7)	1 (16.7)	40 (40.0)
>=1 YEAR	21 (44.7)	34 (72.3)	5 (83.3)	60 (60.0)
LDH LEVEL				
<= 1.5*ULN	45 (95.7)	45 (95.7)	6 (100.0)	96 (96.0)
> 1.5*ULN	2 (4.3)	2 (4.3)	0	4 (4.0)
HEMOGLOBIN				
< LLN	22 (46.8)	24 (51.1)	0	46 (46.0)
>= LLN	25 (53.2)	23 (48.9)	6 (100.0)	54 (54.0)
CORRECTED CALCIUM				
<= 10 MG/DL	43 (91.5)	39 (83.0)	6 (100.0)	88 (88.0)
> 10 MG/DL	4 (8.5)	8 (17.0)	0	12 (12.0)
ALKALINE PHOSPHATASE				
< ULN	43 (91.5)	38 (80.9)	5 (83.3)	86 (86.0)
>= ULN	4 (8.5)	9 (19.1)	1 (16.7)	14 (14.0)
REGION				
US/CANADA	47 (100.0)	47 (100.0)	6 (100.0)	100 (100.0)
PD-L1				
< 1%	26 (55.3)	27 (57.4)	4 (66.7)	57 (57.0)
1% <= PD-L1 < 5%	9 (19.1)	10 (21.3)	0	19 (19.0)
5% <= PD-L1 < 10%	4 (8.5)	3 (6.4)	1 (16.7)	8 (8.0)
>= 10%	6 (12.8)	1 (2.1)	0	7 (7.0)
NOT REPORTED	2 (4.3)	6 (12.8)	1 (16.7)	9 (9.0)
PRIOR SURGERY (%)	46 (97.9)	46 (97.9)	6 (100.0)	98 (98.0)
PRIOR RADIOTHERAPY (%)	15 (31.9)	12 (25.5)	1 (16.7)	28 (28.0)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY (%)	22 (46.8)	26 (55.3)	3 (50.0)	51 (51.0)
VEGFR TKI	9 (19.1)	16 (34.0)	1 (16.7)	26 (26.0)
ANTI ANGIOGENIC	10 (21.3)	16 (34.0)	1 (16.7)	27 (27.0)
CYTOKINE	17 (36.2)	13 (27.7)	2 (33.3)	32 (32.0)
MTOR INHIBITOR	5 (10.6)	7 (14.9)	0	12 (12.0)
OTHER	2 (4.3)	5 (10.6)	0	7 (7.0)
NUMBER OF REGIMEN (%)				
0	25 (53.2)	21 (44.7)	3 (50.0)	49 (49.0)
1	14 (29.8)	16 (34.0)	3 (50.0)	33 (33.0)
2	3 (6.4)	3 (6.4)	0	6 (6.0)
3	2 (4.3)	3 (6.4)	0	5 (5.0)
>=4	3 (6.4)	4 (8.5)	0	7 (7.0)

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.3.1C 及び Table S.3.2A を改変］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（016 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6	IPI + NIV N = 100
REGIMEN SETTING* (%)				
ADJUVANT	3 (6.4)	4 (8.5)	1 (16.7)	8 (8.0)
NEO-ADJUVANT	2 (4.3)	1 (2.1)	0	3 (3.0)
METASTATIC	20 (42.6)	22 (46.8)	2 (33.3)	44 (44.0)
SUBJECTS ONLY RECEIVED IL-2 IN ADJUVANT/NEOADJUVANT SETTING (%)	2 (4.3)	1 (2.1)	0	3 (3.0)

*More than one setting per subject may be reflected in the frequency.
IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.3.1C 及び Table S.3.2A を改変］

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

本試験で無作為化された被験者のうち intermediate リスク及び poor リスクの被験者 847 名［NIVO＋IPI 併用群：425 名（日本人：31 名），スニチニブ群：422 名（日本人：29 名）］，の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性の全体の結果を表 2.7.3.3-5，日本人の結果を表 2.7.3.3-6 に，全リスクの被験者 1096 名［NIVO＋IPI 併用群：550 名（日本人：38 名），スニチニブ群：546 名（日本人：34 名）］の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性の全体の結果を表 2.7.3.3-7 に，日本人の結果を表 2.7.3.3-8 に示した．

（1）　Intermediate リスク及び poor リスクの被験者

a）　全体

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の背景について，両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

Intermediate リスク及び poor リスクの全体の被験者（847 名）について，年齢の中央値は 61.0 歳，両群ともに半数以上が 65 歳未満，男性であり，ほとんどが白人であった．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともにほとんどの被験者でベースライン時の KPS スコアが 90 又は 100 であった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほとんどの被験者でベースライン時の IMDC 予後スコアが 1～2 又は 3～6 であり，1～2 又は 3～6 であった被験者の割合は両群で類似していた．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに腎臓以外でよく認められた病変部位（標的病変）は肺［NIVO＋IPI 併用群 54.6%（232/425 名）及びスニチニブ群 56.4%（238/422 名）］及びリンパ節［NIVO＋IPI 併用群 33.6%（143/425 名）及びスニチニブ群 38.2%（161/422 名）］であった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.3.3B］．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほぼすべての被験者で全身療法による治療歴はなかった．術後補助療法として全身療法による治療歴があった被験者が NIVO＋IPI 併用群で 0.5%（2/425 名）及びスニチニブ群で 0.5%（2/422 名），術前補助療法として全身療法

による治療歴があった被験者が NIVO＋IPI 併用群で 0.2%（1/425 名）及びスニチニブ群で 0%であった．

b） 日本人

Intermediate リスク及び poor リスクの日本人被験者の背景について，65 歳以上の割合，男性の割合，ベースライン時の IMDC 予後スコアが 3～6 であった被験者の割合及び病変部位が 2 カ所以上認められた被験者の割合において両群間で数値上差異が認められた．これら以外に両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

Intermediate リスク及び poor リスクの日本人被験者（60 名）について，年齢の中央値は 66.0 歳，両群ともに半数以上が 65 歳以上であった．65 歳以上の割合は NIVO＋IPI 併用群で 54.8%（17/31 名）及びスニチニブ群で 72.4%（21/29 名）であり，スニチニブ群で数値上高かった．男性の割合は NIVO＋IPI 併用群で 83.9%（26/31 名）及びスニチニブ群で 72.4%（21/29 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともにほとんどの被験者でベースライン時の KPS スコアが 90 又は 100 であった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，すべての被験者でベースライン時の IMDC 予後スコアが 1～2 又は 3～6 であったが，3～6 であった被験者の割合が NIVO＋IPI 併用群で 19.4%（6/31 名）及びスニチニブ群で 6.9%（2/29 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．病変部位が 2 カ所以上認められた被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 77.4%（24/31 名）及び 62.1%（18/29 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに腎臓以外でよく認められた病変部位（標的病変）は肺［NIVO＋IPI 併用群 54.8%（17/31 名）及びスニチニブ群 58.6%（17/29 名）］及びリンパ節［NIVO＋IPI 併用群 29.0%（9/31 名）及びスニチニブ群 31.0%（9/29 名）］であった［5.3.5.1-2.2，Table S.3.3B］．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほぼすべての被験者で全身療法による治療歴はなかった．術後補助療法として全身療法による治療歴があった被験者がスニチニブ群で 3.4%（1/29 名），術前補助療法として全身療法による治療歴があった被験者が NIVO＋IPI 併用群で 3.2%（1/31 名）であった．

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－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

	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Total N = 847
AGE (YEARS)			
N	425	422	847
MEAN	60.9	60.1	60.5
MEDIAN	62.0	61.0	61.0
MIN , MAX	26 , 85	21 , 85	21 , 85
STANDARD DEVIATION	9.81	10.48	10.15
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	265 (62.4)	259 (61.4)	524 (61.9)
>= 65 AND < 75	125 (29.4)	133 (31.5)	258 (30.5)
>= 75 AND < 85	33 (7.8)	29 (6.9)	62 (7.3)
>= 85	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
>= 75	35 (8.2)	30 (7.1)	65 (7.7)
>= 65	160 (37.6)	163 (38.6)	323 (38.1)
GENDER (%)			
MALE	314 (73.9)	301 (71.3)	615 (72.6)
FEMALE	111 (26.1)	121 (28.7)	232 (27.4)
RACE (%)			
WHITE	369 (86.8)	368 (87.2)	737 (87.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (1.6)	6 (1.4)	13 (1.5)
ASIAN	38 (8.9)	39 (9.2)	77 (9.1)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	10 (2.4)	9 (2.1)	19 (2.2)
NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (0.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	9 (2.1)	17 (4.0)	26 (3.1)
NOT HISPANIC OR LATINO	201 (47.3)	180 (42.7)	381 (45.0)
NOT REPORTED	215 (50.6)	225 (53.3)	440 (51.9)

Reporting of Ethnicity is required in the US only.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Total N = 847
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS			
100	166 (39.1)	152 (36.0)	318 (37.5)
90	129 (30.4)	134 (31.8)	263 (31.1)
80	76 (17.9)	85 (20.1)	161 (19.0)
70	53 (12.5)	50 (11.8)	103 (12.2)
< 70	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
BASELINE IMDC PROGNOSTIC SCORE			
0	9 (2.1)	8 (1.9)	17 (2.0)
1-2	314 (73.9)	317 (75.1)	631 (74.5)
3-6	102 (24.0)	97 (23.0)	199 (23.5)
PRIOR NEPHRECTOMY STATUS			
YES	341 (80.2)	319 (75.6)	660 (77.9)
NO	84 (19.8)	103 (24.4)	187 (22.1)
PRIOR RADIOTHERAPY STATUS			
YES	52 (12.2)	52 (12.3)	104 (12.3)
NO	373 (87.8)	370 (87.7)	743 (87.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	294 (69.2)	296 (70.1)	590 (69.7)
>= 1 YEAR	131 (30.8)	126 (29.9)	257 (30.3)
LDH LEVEL			
<= 1.5*ULN	393 (92.5)	394 (93.4)	787 (92.9)
> 1.5*ULN	25 (5.9)	20 (4.7)	45 (5.3)
NOT REPORTED	7 (1.6)	8 (1.9)	15 (1.8)
HEMOGLOBIN			
< LLN	223 (52.5)	242 (57.3)	465 (54.9)
>= LLN	199 (46.8)	172 (40.8)	371 (43.8)
NOT REPORTED	3 (0.7)	8 (1.9)	11 (1.3)
CORRECTED CALCIUM			
<= 10 MG/DL	63 (14.8)	61 (14.5)	124 (14.6)
> 10 MG/DL	9 (2.1)	18 (4.3)	27 (3.2)
NOT REPORTED	353 (83.1)	343 (81.3)	696 (82.2)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Total N = 847
ALKALINE PHOSPHATASE			
< ULN	333 (78.4)	309 (73.2)	642 (75.8)
>= ULN	89 (20.9)	102 (24.2)	191 (22.6)
NOT REPORTED	3 (0.7)	11 (2.6)	14 (1.7)
REGION (PER IVRS)			
US	112 (26.4)	111 (26.3)	223 (26.3)
CANADA/W EUROPE/N EUROPE	148 (34.8)	146 (34.6)	294 (34.7)
REST OF WORLD	165 (38.8)	165 (39.1)	330 (39.0)
BASELINE PD-L1 + STATUS			
0 - < 1%	284 (66.8)	278 (65.9)	562 (66.4)
1 - < 5%	37 (8.7)	34 (8.1)	71 (8.4)
5 - < 10%	8 (1.9)	10 (2.4)	18 (2.1)
>= 10%	55 (12.9)	70 (16.6)	125 (14.8)
NOT REPORTED	41 (9.6)	30 (7.1)	71 (8.4)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)	425 (100.0)	421 (99.8)	846 (99.9)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)			
1	90 (21.2)	84 (19.9)	174 (20.5)
2	135 (31.8)	141 (33.4)	276 (32.6)
3	108 (25.4)	106 (25.1)	214 (25.3)
4	65 (15.3)	55 (13.0)	120 (14.2)
>= 5	27 (6.4)	35 (8.3)	62 (7.3)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	425	420	845
MEDIAN (MIN - MAX)	72.0 (10 - 357)	68.0 (10 - 359)	70.0 (10 - 359)

(A) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.3.3-5　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Total N = 847
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	0	0	0
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	0	0
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	0	0	0
NO PRIOR SYSTEMIC THERAPY	422 (99.3)	420 (99.5)	842 (99.4)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
NEO-ADJUVANT	1 (0.2)	0	1 (0.1)
METASTATIC	0	0	0
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN TO RANDOMIZATION			
< 3 MONTHS	0	0	0
3-6 MONTHS	0	0	0
> 6 MONTHS	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
NOT REPORTED	422 (99.3)	420 (99.5)	842 (99.4)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY TO RANDOMIZATION (B)			
<6 MONTHS	0	0	0
>=6 MONTHS	3 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	384 (90.4)	378 (89.6)	762 (90.0)
NO	41 (9.6)	44 (10.4)	85 (10.0)
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	52 (12.2)	52 (12.3)	104 (12.3)
NO	373 (87.8)	370 (87.7)	743 (87.7)

(A) Some Subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
(B) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neoadjuvant therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 5.3.2.2-1］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－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

	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
AGE (YEARS)			
N	31	29	60
MEAN	64.8	67.9	66.3
MEDIAN	65.0	68.0	66.0
MIN , MAX	44 , 81	48 , 85	44 , 85
STANDARD DEVIATION	9.68	8.65	9.25
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	14 (45.2)	8 (27.6)	22 (36.7)
>= 65 AND < 75	12 (38.7)	16 (55.2)	28 (46.7)
>= 75 AND < 85	5 (16.1)	4 (13.8)	9 (15.0)
>= 85	0	1 (3.4)	1 (1.7)
>= 75	5 (16.1)	5 (17.2)	10 (16.7)
>= 65	17 (54.8)	21 (72.4)	38 (63.3)
GENDER (%)			
MALE	26 (83.9)	21 (72.4)	47 (78.3)
FEMALE	5 (16.1)	8 (27.6)	13 (21.7)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	8 (25.8)	8 (27.6)	16 (26.7)
NOT REPORTED	23 (74.2)	21 (72.4)	44 (73.3)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.1B］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 1）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS			
100	24 (77.4)	22 (75.9)	46 (76.7)
90	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)
80	1 (3.2)	0	1 (1.7)
70	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
< 70	0	0	0
BASELINE IMDC PROGNOSTIC SCORE			
0	0	0	0
1-2	25 (80.6)	27 (93.1)	52 (86.7)
3-6	6 (19.4)	2 (6.9)	8 (13.3)
PRIOR NEPHRECTOMY STATUS			
YES	23 (74.2)	23 (79.3)	46 (76.7)
NO	8 (25.8)	6 (20.7)	14 (23.3)
PRIOR RADIOTHERAPY STATUS			
YES	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NO	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	23 (74.2)	22 (75.9)	45 (75.0)
>= 1 YEAR	8 (25.8)	7 (24.1)	15 (25.0)
LDH LEVEL			
<= 1.5*ULN	29 (93.5)	28 (96.6)	57 (95.0)
> 1.5*ULN	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.2B を改変］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 2）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
HEMOGLOBIN			
< LLN	21 (67.7)	19 (65.5)	40 (66.7)
>= LLN	10 (32.3)	10 (34.5)	20 (33.3)
CORRECTED CALCIUM			
<= 10 MG/DL	4 (12.9)	4 (13.8)	8 (13.3)
> 10 MG/DL	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NOT REPORTED	26 (83.9)	25 (86.2)	51 (85.0)
ALKALINE PHOSPHATASE			
< ULN	25 (80.6)	24 (82.8)	49 (81.7)
>= ULN	6 (19.4)	5 (17.2)	11 (18.3)
REGION (PER IVRS)			
US	0	0	0
CANADA/W EUROPE/N EUROPE	0	0	0
REST OF WORLD	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
BASELINE PD-L1 + STATUS			
0 - < 1%	22 (71.0)	23 (79.3)	45 (75.0)
1 - < 5%	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
5 - < 10%	1 (3.2)	0	1 (1.7)
>= 10%	5 (16.1)	3 (10.3)	8 (13.3)
NOT REPORTED	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.2B を改変］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 3）

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

	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)			
1	7 (22.6)	11 (37.9)	18 (30.0)
2	10 (32.3)	12 (41.4)	22 (36.7)
3	10 (32.3)	5 (17.2)	15 (25.0)
4	4 (12.9)	1 (3.4)	5 (8.3)
>= 5	0	0	0
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	31	29	60
MEDIAN (MIN - MAX)	44.0 (11 - 180)	44.0 (11 - 188)	44.0 (11 - 188)

(A) Includes both target and non-target lesions.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.3B を改変］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

（続き 4）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	0	0	0
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	0	0
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	0	0	0
NO PRIOR SYSTEMIC THERAPY	30 (96.8)	28 (96.6)	58 (96.7)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	0	1 (3.4)	1 (1.7)
NEO-ADJUVANT	1 (3.2)	0	1 (1.7)
METASTATIC	0	0	0
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN TO RANDOMIZATION			
< 3 MONTHS	0	0	0
3-6 MONTHS	0	0	0
> 6 MONTHS	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
NOT REPORTED	30 (96.8)	28 (96.6)	58 (96.7)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY TO RANDOMIZATION (B)			
<6 MONTHS	0	0	0
>=6 MONTHS	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	29 (93.5)	27 (93.1)	56 (93.3)
NO	2 (6.5)	2 (6.9)	4 (6.7)

(A) Some Subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
(B) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neoadjuvant therapy.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.6B］

表 2.7.3.3-6　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

（続き 5）

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

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	Total N = 60
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NO	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)

(A) Some Subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
(B) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neoadjuvant therapy.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.6B］

（2） 全リスクの被験者

a） 全体

全リスクの被験者の背景について，両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

全リスクの被験者（1096 名）について，年齢の中央値は 62.0 歳，両群ともに半数以上が 65 歳未満，男性であり，ほとんどが白人であった．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほとんどの被験者でベースライン時の KPS スコアが 90 又は 100 であった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ベースライン時の IMDC 予後スコアが 1～2 の被験者の割合が最も高く，0，1～2 又は 3～6 であった被験者の割合は両群で類似していた．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，腎臓以外でよく認められた病変部位（標的病変）は肺［NIVO＋IPI 併用群 54.2%（298/550 名）及びスニチニブ群 54.2%（296/546 名）］及びリンパ節［NIVO＋IPI 併用群 33.5%（184/550 名）及びスニチニブ群 37.0%（202/546 名）］であった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.3.3A］．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほぼすべての被験者で全身療法による治療歴はなかった．NIVO＋IPI 併用群の 2.2%（12/550 名）に全身療法による治療歴があったが，このうち 1.6%（9/550 名）は術後補助療法及び 0.2%（1/550 名）は術前補助療法としてであった．スニチニブ群では，術後補助療法として全身療法による治療歴があった被験者が 0.5%（3/546 名）であった．

b） 日本人

全リスクの日本人被験者の背景について，65 歳以上の割合，男性の割合及びベースライン時の IMDC 予後スコアが 3～6 であった被験者の割合，腎摘除を受けた被験者の割合及び病変部位が 3 カ所以上認められた被験者の割合において両群間で数値上差異が認められた．これら以外では，両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

全リスクの日本人被験者（72 名）について，年齢の中央値は 67.0 歳，両群ともに半数以上が 65 歳以上であった．65 歳以上の割合は NIVO＋IPI 併用群で 55.3%（21/38 名）及びスニチニブ群で 73.5%（25/34 名）であり，スニチニブ群で数値上高かった．男性の割合は NIVO＋IPI 併用群で 84.2%（32/38 名）及びスニチニブ群で 73.5%（25/34 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともにほとんどの被験者でベースライン時の KPS スコアが 90 又は 100 であった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほとんどの被験者でベースライン時の IMDC 予後スコアが 1～2 又は 3～6 であった．3～6 であった被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群で 15.8%（6/38 名）及びスニチニブ群で 5.9%（2/34 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．腎摘除を受けた被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群で

71.1%（27/34 名）及びスニチニブ群で 82.4%（28/38 名）でありスニチニブ群で数値上高かった．病変部位が 3 カ所以上認められた被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 39.5%（15/38 名）及び 17.6%（6/34 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに腎臓以外でよく認められた病変部位（標的病変）は肺［NIVO＋IPI 併用群 44.7%（17/38 名）及びスニチニブ群 55.9%（19/34 名）］及びリンパ節［NIVO＋IPI 併用群 26.3%（10/38 名）及びスニチニブ群 32.4%（11/34 名）］であった［5.3.5.1-2.2，Table S.3.3A］．

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群ともに，ほぼすべての被験者で全身療法による治療歴はなかった．術後補助療法として全身療法による治療歴があった被験者が NIVO＋IPI 併用群で 5.3%（2/38 名）及びスニチニブ群で 2.9%（1/34 名），術前補助療法として全身療法による治療歴があった被験者が NIVO＋IPI 併用群で 2.6%（1/38 名）及びスニチニブ群で 0%であった．

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
AGE (YEARS)			
N	550	546	1096
MEAN	61.1	60.7	60.9
MEDIAN	62.0	62.0	62.0
MIN , MAX	26 , 85	21 , 85	21 , 85
STANDARD DEVIATION	9.76	10.10	9.93
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	340 (61.8)	328 (60.1)	668 (60.9)
>= 65 AND < 75	164 (29.8)	178 (32.6)	342 (31.2)
>= 75 AND < 85	43 (7.8)	39 (7.1)	82 (7.5)
>= 85	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)
>= 75	46 (8.4)	40 (7.3)	86 (7.8)
>= 65	210 (38.2)	218 (39.9)	428 (39.1)
GENDER (%)			
MALE	413 (75.1)	395 (72.3)	808 (73.7)
FEMALE	137 (24.9)	151 (27.7)	288 (26.3)
RACE (%)			
WHITE	486 (88.4)	483 (88.5)	969 (88.4)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.2)
ASIAN	46 (8.4)	47 (8.6)	93 (8.5)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	10 (1.8)	10 (1.8)	20 (1.8)
NOT REPORTED	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	12 (2.2)	17 (3.1)	29 (2.6)
NOT HISPANIC OR LATINO	264 (48.0)	253 (46.3)	517 (47.2)
NOT REPORTED	274 (49.8)	276 (50.5)	550 (50.2)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.1A］

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS			
100	251 (45.6)	228 (41.8)	479 (43.7)
90	161 (29.3)	168 (30.8)	329 (30.0)
80	83 (15.1)	98 (17.9)	181 (16.5)
70	54 (9.8)	51 (9.3)	105 (9.6)
< 70	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
BASELINE IMDC PROGNOSTIC SCORE			
0	120 (21.8)	111 (20.3)	231 (21.1)
1-2	328 (59.6)	337 (61.7)	665 (60.7)
3-6	102 (18.5)	97 (17.8)	199 (18.2)
NOT REPORTED	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
PRIOR NEPHRECTOMY STATUS			
YES	453 (82.4)	437 (80.0)	890 (81.2)
NO	97 (17.6)	109 (20.0)	206 (18.8)
PRIOR RADIOTHERAPY STATUS			
YES	63 (11.5)	70 (12.8)	133 (12.1)
NO	487 (88.5)	476 (87.2)	963 (87.9)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	297 (54.0)	300 (54.9)	597 (54.5)
>= 1 YEAR	253 (46.0)	246 (45.1)	499 (45.5)
LDH LEVEL			
<= 1.5*ULN	513 (93.3)	513 (94.0)	1026 (93.6)
> 1.5*ULN	27 (4.9)	20 (3.7)	47 (4.3)
NOT REPORTED	10 (1.8)	13 (2.4)	23 (2.1)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.2A を改変］

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
HEMOGLOBIN			
< LLN	224 (40.7)	246 (45.1)	470 (42.9)
>= LLN	322 (58.5)	287 (52.6)	609 (55.6)
NOT REPORTED	4 (0.7)	13 (2.4)	17 (1.6)
CORRECTED CALCIUM			
<= 10 MG/DL	87 (15.8)	80 (14.7)	167 (15.2)
> 10 MG/DL	10 (1.8)	19 (3.5)	29 (2.6)
NOT REPORTED	453 (82.4)	447 (81.9)	900 (82.1)
ALKALINE PHOSPHATASE			
< ULN	451 (82.0)	419 (76.7)	870 (79.4)
>= ULN	95 (17.3)	111 (20.3)	206 (18.8)
NOT REPORTED	4 (0.7)	16 (2.9)	20 (1.8)
REGION (PER IVRS)			
US	154 (28.0)	153 (28.0)	307 (28.0)
CANADA/W EUROPE/N EUROPE	201 (36.5)	199 (36.4)	400 (36.5)
REST OF WORLD	195 (35.5)	194 (35.5)	389 (35.5)
BASELINE PD-L1 + STATUS			
0 - < 1%	386 (70.2)	376 (68.9)	762 (69.5)
1 - < 5%	42 (7.6)	40 (7.3)	82 (7.5)
5 - < 10%	13 (2.4)	13 (2.4)	26 (2.4)
>= 10%	58 (10.5)	74 (13.6)	132 (12.0)
NOT REPORTED	51 (9.3)	43 (7.9)	94 (8.6)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.2A を改変］

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)	550 (100.0)	545 (99.8)	1095 (99.9)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)			
1	123 (22.4)	118 (21.6)	241 (22.0)
2	182 (33.1)	193 (35.3)	375 (34.2)
3	134 (24.4)	131 (24.0)	265 (24.2)
4	78 (14.2)	62 (11.4)	140 (12.8)
>= 5	33 (6.0)	41 (7.5)	74 (6.8)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	550	544	1094
MEDIAN (MIN - MAX)	65.5 (10 - 357)	63.0 (10 - 359)	64.0 (10 - 359)

(A) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.3A を改変］

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 4）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	12 (2.2)	3 (0.5)	15 (1.4)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	0	0
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	12 (2.2)	3 (0.5)	15 (1.4)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	0	0	0
NO PRIOR SYSTEMIC THERAPY	538 (97.8)	543 (99.5)	1081 (98.6)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	9 (1.6)	3 (0.5)	12 (1.1)
NEO-ADJUVANT	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
METASTATIC	2 (0.4)	0	2 (0.2)
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN TO RANDOMIZATION			
< 3 MONTHS	0	0	0
3-6 MONTHS	0	0	0
> 6 MONTHS	12 (2.2)	3 (0.5)	15 (1.4)
NOT REPORTED	538 (97.8)	543 (99.5)	1081 (98.6)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY TO RANDOMIZATION (B)			
<6 MONTHS	0	0	0
>=6 MONTHS	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	507 (92.2)	500 (91.6)	1007 (91.9)
NO	43 (7.8)	46 (8.4)	89 (8.1)

(A) Some Subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
(B) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neoadjuvant therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.6A］

表 2.7.3.3-7　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 5）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	63 (11.5)	70 (12.8)	133 (12.1)
NO	487 (88.5)	476 (87.2)	963 (87.9)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.3.6A］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
AGE (YEARS)			
N	38	34	72
MEAN	64.8	67.7	66.2
MEDIAN	65.0	68.0	67.0
MIN , MAX	44 , 81	48 , 85	44 , 85
STANDARD DEVIATION	9.76	8.11	9.08
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	17 (44.7)	9 (26.5)	26 (36.1)
>= 65 AND < 75	14 (36.8)	20 (58.8)	34 (47.2)
>= 75 AND < 85	7 (18.4)	4 (11.8)	11 (15.3)
>= 85	0	1 (2.9)	1 (1.4)
>= 75	7 (18.4)	5 (14.7)	12 (16.7)
>= 65	21 (55.3)	25 (73.5)	46 (63.9)
GENDER (%)			
MALE	32 (84.2)	25 (73.5)	57 (79.2)
FEMALE	6 (15.8)	9 (26.5)	15 (20.8)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	38 (100.0)	34 (100.0)	72 (100.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	8 (21.1)	9 (26.5)	17 (23.6)
NOT REPORTED	30 (78.9)	25 (73.5)	55 (76.4)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.1A］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS			
100	29 (76.3)	27 (79.4)	56 (77.8)
90	6 (15.8)	6 (17.6)	12 (16.7)
80	1 (2.6)	0	1 (1.4)
70	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)
< 70	0	0	0
BASELINE IMDC PROGNOSTIC SCORE			
0	7 (18.4)	5 (14.7)	12 (16.7)
1-2	25 (65.8)	27 (79.4)	52 (72.2)
3-6	6 (15.8)	2 (5.9)	8 (11.1)
PRIOR NEPHRECTOMY STATUS			
YES	27 (71.1)	28 (82.4)	55 (76.4)
NO	11 (28.9)	6 (17.6)	17 (23.6)
PRIOR RADIOTHERAPY STATUS			
YES	1 (2.6)	0	1 (1.4)
NO	37 (97.4)	34 (100.0)	71 (98.6)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION			
< 1 YEAR	23 (60.5)	22 (64.7)	45 (62.5)
>= 1 YEAR	15 (39.5)	12 (35.3)	27 (37.5)
LDH LEVEL			
<= 1.5*ULN	36 (94.7)	33 (97.1)	69 (95.8)
> 1.5*ULN	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.2A を改変］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
HEMOGLOBIN			
< LLN	21 (55.3)	19 (55.9)	40 (55.6)
>= LLN	17 (44.7)	15 (44.1)	32 (44.4)
CORRECTED CALCIUM			
<= 10 MG/DL	5 (13.2)	4 (11.8)	9 (12.5)
> 10 MG/DL	1 (2.6)	0	1 (1.4)
NOT REPORTED	32 (84.2)	30 (88.2)	62 (86.1)
ALKALINE PHOSPHATASE			
< ULN	32 (84.2)	29 (85.3)	61 (84.7)
>= ULN	6 (15.8)	5 (14.7)	11 (15.3)
REGION (PER IVRS)			
US	0	0	0
CANADA/W EUROPE/N EUROPE	0	0	0
REST OF WORLD	38 (100.0)	34 (100.0)	72 (100.0)
BASELINE PD-L1 + STATUS			
0 - < 1%	29 (76.3)	27 (79.4)	56 (77.8)
1 - < 5%	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
5 - < 10%	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
>= 10%	5 (13.2)	3 (8.8)	8 (11.1)
NOT REPORTED	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.2A を改変］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性ー全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)	38 (100.0)	34 (100.0)	72 (100.0)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (A) (%)			
1	12 (31.6)	13 (38.2)	25 (34.7)
2	11 (28.9)	15 (44.1)	26 (36.1)
3	11 (28.9)	5 (14.7)	16 (22.2)
4	4 (10.5)	1 (2.9)	5 (6.9)
>= 5	0	0	0
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	38	34	72
MEDIAN (MIN - MAX)	38.5 (11 - 180)	42.0 (11 - 188)	40.0 (11 - 188)

(A) Includes both target and non-target lesions.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.3A を改変］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	3 (7.9)	1 (2.9)	4 (5.6)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	0	0	0
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	0	0
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	3 (7.9)	1 (2.9)	4 (5.6)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	0	0	0
NO PRIOR SYSTEMIC THERAPY	35 (92.1)	33 (97.1)	68 (94.4)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)
NEO-ADJUVANT	1 (2.6)	0	1 (1.4)
METASTATIC	0	0	0
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN TO RANDOMIZATION			
< 3 MONTHS	0	0	0
3-6 MONTHS	0	0	0
> 6 MONTHS	3 (7.9)	1 (2.9)	4 (5.6)
NOT REPORTED	35 (92.1)	33 (97.1)	68 (94.4)
TIME FROM COMPLETION OF PRIOR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY TO RANDOMIZATION (B)			
<6 MONTHS	0	0	0
>=6 MONTHS	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	36 (94.7)	32 (94.1)	68 (94.4)
NO	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)

(A) Some Subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
(B) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neoadjuvant therapy.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.6A］

表 2.7.3.3-8　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	Total N = 72
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	1 (2.6)	0	1 (1.4)
NO	37 (97.4)	34 (100.0)	71 (98.6)

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.3.6A］

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

016 試験のニボルマブとイピリムマブ併用群では未治療又は既治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者，16/214 試験では未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．

16/214 試験の主要評価項目の主解析は，未治療の転移性の RCC 患者の集団全体の約 75%を占める IMDC 予後リスクが intermediate リスク及び poor リスクの患者に絞って行った．その理由は，intermediate リスク及び poor リスクの患者の予後は不良であり，医療上の必要性がより高い集団と考えたためである．また，この部分集団に絞り込むことにより，全リスクの患者を対象に評価するよりも，有効性の差をより早く検出することが可能となり，ひいてはより速やかにニボルマブとイピリムマブの併用療法を医療現場に提供できる可能性があると考えた．ただし，本試験には favorable リスクの患者も組み入れており，主要評価項目の副次的解析では全リスクの被験者を対象とした解析も行った．

本申請では「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で，intermediate リスク及び poor リスクの患者を対象に，ニボルマブとイピリムマブの併用療法を用法・用量として追加することを目的としている．これは，16/214 試験の主要評価項目である OS で統計的に有意な延長が示され，臨床的有用性が認められたと判断したためである．16/214 試験では，有効性及び安全性の評価への影響を考慮して，全身状態が良好な患者を選択するため，除外基準に「中枢神経系転移の病歴を有する又は中枢神経系転移を現在有する患者」及び「過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者（治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除く）」を設定した．以上の条件は，試験の評価への影響を考慮した設定であることから，添付文書での注意喚起は不要と判断した．また，被験者の安全性を考慮し，除外基準に「活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は最近自己免疫疾患の診断を受けた若しくは疑われた患者，若しくは全身性副腎皮質ステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又は免疫抑制剤の投与を必要とする症候群を直近で有している患者」及び「コントロール不良の副腎機能不全の患者」を設定した．

市販後の使用においては，臨床試験で除外した患者にもニボルマブとイピリムマブの併用療法が使用される可能性があるが，安易に投与されることがないよう，添付文書又は適正使用ガイド等の資材により注意喚起する．

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 全生存期間（OS）

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した 3 群の OS を表 2.7.3.3-9 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に，全生存率を表 2.7.3.3-10 に示した．

OS の追跡期間の中央値（最小値～最大値）は，NIVO3＋IPI1 併用群で 22.31 カ月（3.5～35.0 カ月），NIVO1＋IPI3 併用群で 22.34 カ月（1.1～34.3 カ月）及び NIVO3＋IPI3 併用群で 22.59 カ月（4.2～23.0 カ月）であった．データカットオフ時点でのイベント発生数は 3 群で 34/100 名（34.0%）であった．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%［95%CI：66.4，89.5］及び 85.0%［95%CI：71.0，92.5］，18 カ月時点でそれぞれ 74.5%［95%CI：59.4，84.6］及び 80.6%［95%CI：66.0，89.4］，24 カ月時点でそれぞれ 67.3%［95%CI：51.6，78.9］及び 69.6%［95%CI：52.8，81.5］であった．

表 2.7.3.3-9　OS（中央値）（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

Treatment	N	Number of Death (%)	Median (95% CI) (A)	Range Min, Max (A)
IPI1 + NIV3	47	16 (34.0)	NR (26.68, N.A.)	3.5 , 35.0+
IPI3 + NIV1	47	18 (38.3)	32.6 (25.99, N.A.)	1.1 , 34.3+
IPI3 + NIV3	6	0	NR	4.2+, 23.0+

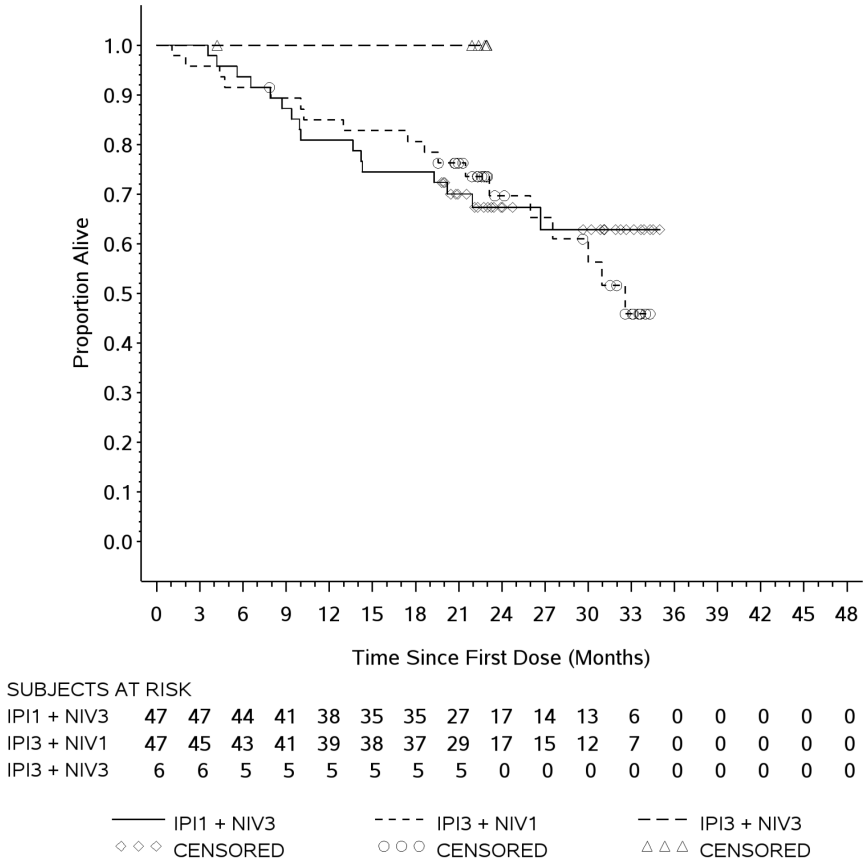
(A) By Kaplan-Meier Method
+: censored
NR=The time point at which the percent of survivor drops below 50% has not been reached due to insufficient number of events and/or follow up
Due to high censoring percentage, median estimator may be misleading

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.5.1I を改変］

図 2.7.3.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population



Treatment: IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab

Symbols represent censored observation; Number of subjects at risk listed on the plot is the number of subjects at risk before entering the time period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Figure 7.4-1］

表 2.7.3.3-10　全生存率（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

Treatment	N	Time Point	Number of Event	Number of Censor	N at Risk	Estimator (95% CI) (A)
IPI1 + NIV3	47	12 MONTHS	9	0	38	80.9 (66.4, 89.5)
		18 MONTHS	12	0	35	74.5 (59.4, 84.6)
		24 MONTHS	15	15	17	67.3 (51.6, 78.9)
IPI3 + NIV1	47	12 MONTHS	7	1	39	85.0 (71.0, 92.5)
		18 MONTHS	9	1	37	80.6 (66.0, 89.4)
		24 MONTHS	13	17	17	69.6 (52.8, 81.5)
IPI3 + NIV3	6	12 MONTHS	0	1	5	100.0 (100.0, 100.0)
		18 MONTHS	0	1	5	100.0 (100.0, 100.0)
		24 MONTHS	0	6	0	NC
IPI + NIV	100	12 MONTHS	16	2	82	83.8 (74.9, 89.7)
		18 MONTHS	21	2	77	78.7 (69.2, 85.5)
		24 MONTHS	28	38	34	70.2 (59.6, 78.5)

(A) Point estimates are derived from Kaplan-Meier analyses; the 95% CIs are derived from Greenwood's formula
Number of subjects at risk is the number of subjects at risk before entering the time period
NC--Not Calculated

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.5.1H を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全体の OS（中央値）を表 2.7.3.3-11 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に，全生存率を表 2.7.3.3-12 に，日本人の OS（中央値）を表 2.7.3.3-13 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に，全生存率を表 2.7.3.3-14 にそれぞれ示した．また，全リスクの被験者における全体の OS（中央値）を表 2.7.3.3-15 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に，全生存率を表 2.7.3.3-16 に，日本人の OS（中央値）を表 2.7.3.3-17 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に，全生存率を表 2.7.3.3-18 にそれぞれ示した．なお，OS の 1 回目の中間解析の結果に基づき本試験が有効中止となったため，1 回目の中間解析を最終解析とした．無作為化された被験者の追跡期間の中央値（最小値）は 25.2 カ月（17.5 カ月）であった．

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

a） 全体

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 140/425 名（32.9%）及びスニチニブ群で 188/422 名（44.5%）であった．治療期を継続している被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 103/425 名（24.2%）及びスニチニブ群で 57/422 名（13.5%）であり，治療期を継続中の被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群で高かった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.16A］．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で未達［95%CI：28.16，－］及びスニチニブ群で 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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 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 カ月時点の NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 89.5%［95% CI：86.1，92.1］及び 86.2%［95%CI：82.4，89.1］，12 カ月時点でそれぞれ 80.1%［95% CI：75.9，83.6］及び 72.1%［95%CI：67.4，76.2］であり，いずれの時点も NIVO＋IPI 併用群が数値上高かった．

b） 日本人

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 5/31 名（16.1%）及びスニチニブ群で 5/29 名（17.2%）であった．治療期を継続している被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 9/31 名（29.0%）及びスニチニブ群で 9/29

名（31.0%）であり，治療期を継続中の被験者の割合はほぼ同程度であった［5.3.5.1-2.2, Table S.5.16A］.

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の OS（中央値）は，両群とも未達であった. 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）.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した 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 カ月時点の NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 87.1%［95% CI：69.2，95.0］及び 100%［95%CI：100.0，100.0］，12 カ月時点でそれぞれ 83.9%［95% CI：65.5，92.9］及び 89.7%［95%CI：71.3，96.5］であり，いずれの時点もスニチニブ群が数値上高かった.

表 2.7.3.3-11　OS（中央値）－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

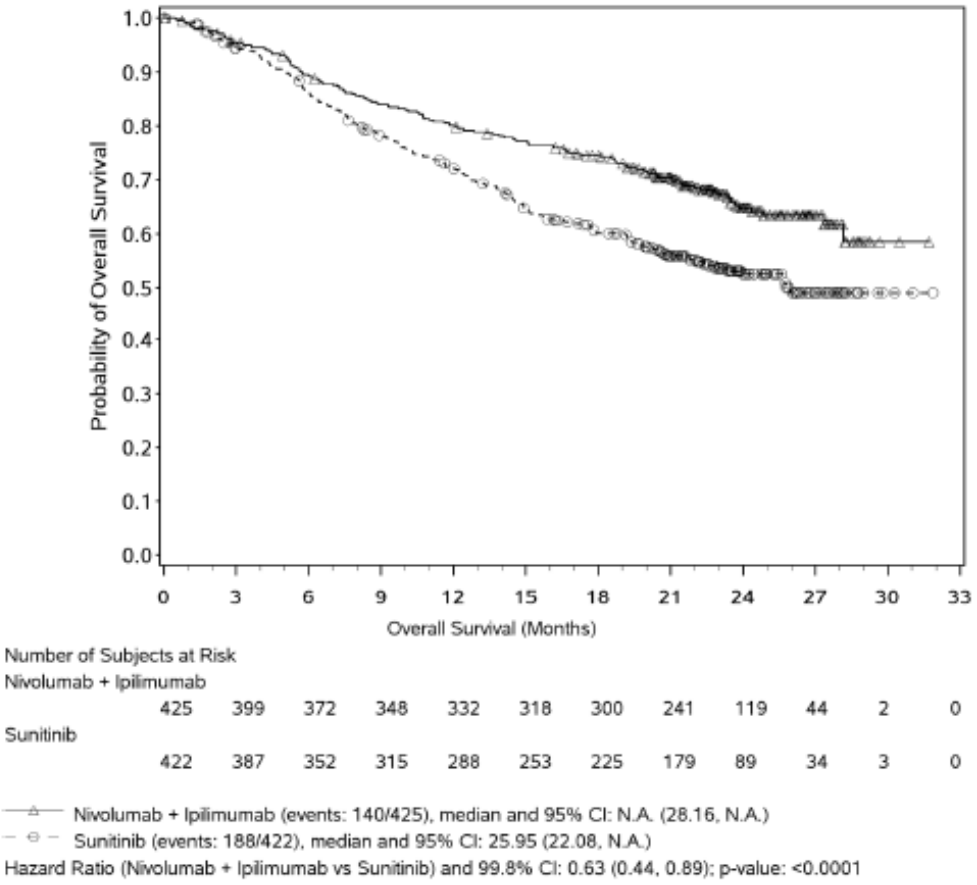
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	HR (1) 99.8% CI	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	140/425 (32.9)	188/422 (44.5)	0.63	<0.0001
MEDIAN OS (MONTHS) (3) (95% CI)	N.A. (28.16, N.A.)	25.95 (22.08, N.A.)	(0.44, 0.89)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.
(2) Log-rank Test stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.
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）Table 7.7-1］

図 2.7.3.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，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］

表 2.7.3.3-12　全生存率－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

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422
6-MONTH	89.5 (86.1, 92.1)	86.2 (82.4, 89.1)
12-MONTH	80.1 (75.9, 83.6)	72.1 (67.4, 76.2)

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.5.13A］

表 2.7.3.3-13　OS（中央値）－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

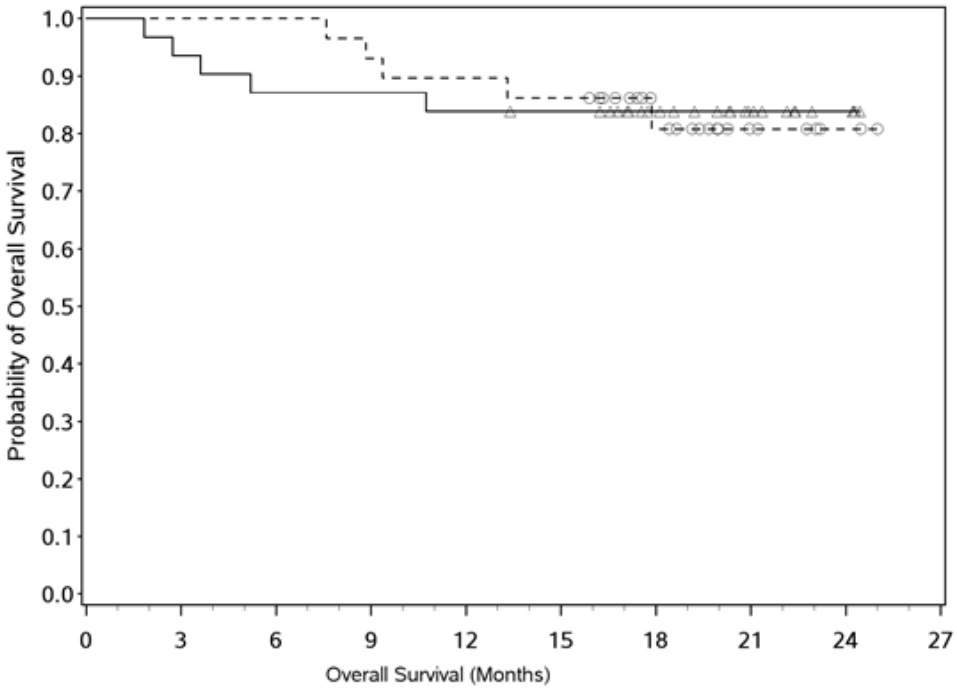
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	HR (1) 95% CI
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	5/31 (16.1)	5/29 (17.2)	0.76
MEDIAN OS (MONTHS) (2) (95% CI)	N.A.	N.A.	(0.21, 2.72)

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

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.12A］

図 2.7.3.3-3　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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	31	29	27	27	26	25	18	10	4	0
Sunitinib	29	29	29	27	26	25	15	6	2	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 5/31), median and 95% CI: N.A.
Sunitinib (events: 5/29), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 95% CI: 0.76 (0.21, 2.72)

Symbols represent censored observations.

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

表 2.7.3.3-14　全生存率－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

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29
6-MONTH	87.1 (69.2, 95.0)	100.0 (100.0,100.0)
12-MONTH	83.9 (65.5, 92.9)	89.7 (71.3, 96.5)

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験） Table S.5.13A］

（2） 全リスクの被験者（副次的解析）

a） 全体

全リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 161/550 名（29.3%）及びスニチニブ群で 204/546 名（37.4%）であった．治療期を継続している被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 128/550 名（23.3%）及びスニチニブ群で 97/546 名（17.8%）であり，治療期を継続中の被験者の割合は NIVO＋IPI 併用群で高かった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.16B］．

全リスクの被験者の 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［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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全リスクの被験者の全生存率は，無作為化後 6 カ月時点の NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 91.3%［95%CI：88.6，93.4］及び 89.3%［95%CI：86.3，91.6］，12 カ月時点でそれぞれ 83.1%［95%CI：79.7，86.0］及び 77.4%［95%CI：73.6，80.8］であり，いずれの時点も NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

b） 日本人

全リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 5/38 名（13.2%）及びスニチニブ群で 5/34 名（14.7%）であった．治療期を継続している被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 13/38 名（34.2%）及びスニチニブ群で 12/34 名（35.3%）であり，治療期を継続中の被験者の割合は両群で同程度であった［5.3.5.1-2.2，Table S.5.16B］．

全リスクの被験者の OS（中央値）は，両群とも未達であった．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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全リスクの被験者の全生存率は，無作為化後 6 カ月時点の NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 89.5%［95%CI：74.3，95.9］及び 100%［95%CI：100.0，100.0］，12 カ月時点でそれぞれ 86.8%［95%CI：71.2，94.3］及び 91.2%［95%CI：75.1，97.1］であり，いずれの時点もスニチニブ群が数値上高かった．

表 2.7.3.3-15　OS（中央値）ー全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

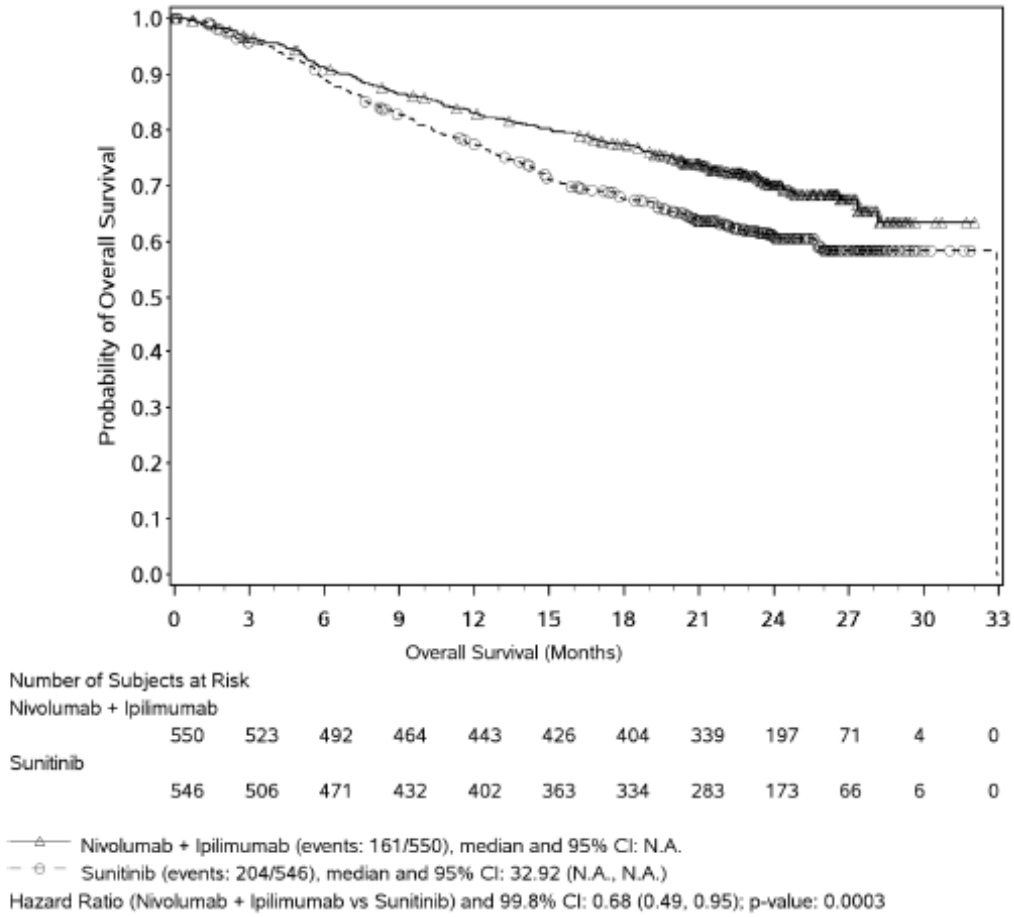
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	HR (1) 99.8% CI	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	161/550 (29.3)	204/546 (37.4)	0.68	0.0003
MEDIAN OS (MONTHS) (3) (95% CI)	N.A.	32.92 (N.A., N.A.)	(0.49, 0.95)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.
(2) Log-rank Test stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.
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）Table 7.7-2］

図 2.7.3.3-4　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



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］

表 2.7.3.3-16　全生存率ー全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
6-MONTH	91.3 (88.6, 93.4)	89.3 (86.3, 91.6)
12-MONTH	83.1 (79.7, 86.0)	77.4 (73.6, 80.8)

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.5.13B］

表 2.7.3.3-17　OS（中央値）ー全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

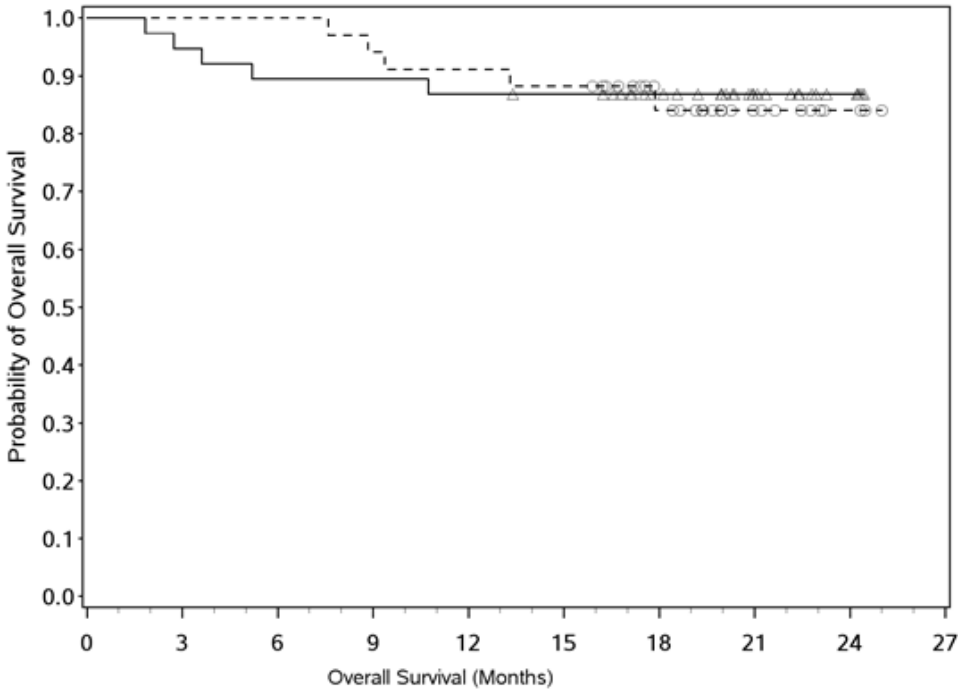
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	HR (1) 95% CI
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	5/38 (13.2)	5/34 (14.7)	0.76
MEDIAN OS (MONTHS) (2) (95% CI)	N.A.	N.A.	(0.21, 2.72)

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

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.12B］

図 2.7.3.3-5　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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	38	36	34	34	33	32	25	13	5	0
Sunitinib	34	34	34	32	31	30	20	10	4	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 5/38), median and 95% CI: N.A.
Sunitinib (events: 5/34), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 95% CI: 0.76 (0.21, 2.72)

Symbols represent censored observations.

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

表 2.7.3.3-18　全生存率－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34
6-MONTH	89.5 (74.3, 95.9)	100.0 (100.0,100.0)
12-MONTH	86.8 (71.2, 94.3)	91.2 (75.1, 97.1)

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.13B］

（3） Favorable リスクの被験者（探索的解析）

a） 全体

Favorable リスクの被験者のイベント発生数は NIVO＋IPI 併用群で 21/125 名（16.8%）及びスニチニブ群で 16/124 名（12.9%）であり，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）．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）．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Figure S.5.4C］

b） 日本人

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．［5.3.5.1-2.2，表 3］

2.7.3.3.2.2 無増悪生存期間（PFS）

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した 3 群の Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央値）を表 2.7.3.3-19 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に，無増悪生存率を表 2.7.3.3-20 に示した．

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，－］であった．無増悪生存率は 6 カ月時点の NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群でそれぞれ 55.6%［95%CI：40.0，68.6］及び 63.8%［95%CI：48.4，75.7］，12 カ月時点でそれぞれ 40.0%［95%CI：25.8，53.8］及び 46.4%［95%CI：31.7，59.9］，18 カ月時点でそれぞれ 28.9%［95%CI：16.6，42.4］及び 37.6%［95%CI：23.9，51.2］であった．24 カ月時点の PFS 率は NIVO3＋IPI1 併用群のみで算出しており 18.7%［95%CI：8.7，31.7］であった．

表 2.7.3.3-19 PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

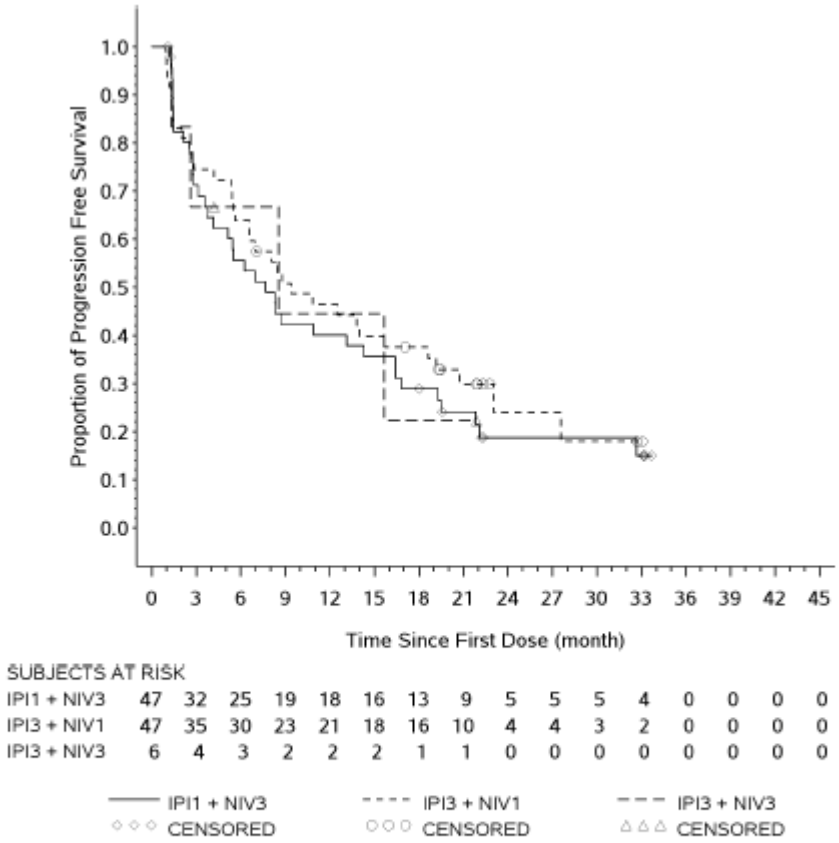
Treatment	N	Number of Event n(%)	Median (95% CI) (A)	Range Min, Max (A)
IPI1 + NIV3	47	37 (78.7)	7.7 (3.71, 14.29)	1.1+, 33.7+
IPI3 + NIV1	47	34 (72.3)	9.4 (5.62, 18.63)	1.0 , 33.1+
IPI3 + NIV3	6	4 (66.7)	8.5 (1.31, N.A.)	1.3 , 21.9+
IPI + NIV	100	75 (75.0)	8.5 (5.62, 13.83)	1.0 , 33.7+

(A) By Kaplan-Meier Method +: censored

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.5.1K.1 を改変］

図 2.7.3.3-6　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（016 試験）
解析対象集団：Efficacy Population



Symbols represent censored observation
Number of subjects at risk listed on the plot is the number of subjects at risk before entering the time period
IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Figure S.5.1E 1 を改変］

表 2.7.3.3-20　無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

Treatment	N	Time Point	Number of Event	Number of Censor	N at Risk	Estimator (95% CI) (A)
IPI1 + NIV3	47	6 MONTHS	20	2	25	55.6 (40.0, 68.6)
		12 MONTHS	27	2	18	40.0 (25.8, 53.8)
		18 MONTHS	32	2	13	28.9 (16.6, 42.4)
		24 MONTHS	36	6	5	18.7 (8.7, 31.7)
IPI3 + NIV1	47	6 MONTHS	17	0	30	63.8 (48.4, 75.7)
		12 MONTHS	25	1	21	46.4 (31.7, 59.9)
		18 MONTHS	29	2	16	37.6 (23.9, 51.2)
		24 MONTHS	33	10	4	NC
IPI3 + NIV3	6	6 MONTHS	2	1	3	NC
		12 MONTHS	3	1	2	NC
		18 MONTHS	4	1	1	NC
		24 MONTHS	4	2	0	NC
IPI + NIV	100	6 MONTHS	39	3	58	60.1 (49.7, 69.1)
		12 MONTHS	55	4	41	43.3 (33.3, 52.9)
		18 MONTHS	65	5	30	32.8 (23.6, 42.2)
		24 MONTHS	73	18	9	21.4 (13.0, 31.1)

(A) Point estimates are derived from Kaplan-Meier analyses; the 95% CIs are derived from Greenwood's formula
Number of subjects at risk is the number of subjects at risk before entering the time period
NC--Not Calculated

IPI：イピリムマブ，NIV：ニボルマブ

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.5.1F.1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全体の PFS（中央値）を表 2.7.3.3-21 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に，無増悪生存率を表 2.7.3.3-22 に，日本人の PFS（中央値）を表 2.7.3.3-23 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 に，無増悪生存率を表 2.7.3.3-24 にそれぞれ示した．また，全リスクの被験者における全体の PFS（中央値）を表 2.7.3.3-25 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9，無増悪生存率を表 2.7.3.3-26 に，日本人の PFS（中央値）を表 2.7.3.3-27 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 に，無増悪生存率を表 2.7.3.3-28 にそれぞれ示した．

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

a） 全体

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 228/425 名（53.6%）及びスニチニブ群で 228/422 名（54.0%）であった．

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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した intermediate リスク及び poor リスクの被験者の無増悪生存率は，12 カ月時点では NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 49.6%［95%CI：44.4，54.6］及び 42.6%［95%CI：37.0，48.0］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．

また，PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 8.15 カ月［99.1%CI：6.41，10.84］及びスニチニブ群で 8.25 カ月［99.1%CI：6.93，9.53］であり（層別 log-rank 検定，p=0.0166），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：0.64，1.02］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table 7.4.2-1］

b） 日本人

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 16/31 名（51.6%）及びスニチニブ群で 12/29 名（41.4%）であった．

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 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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した intermediate リスク及び poor リスクの被験者の無増悪生存率は，12 カ月時点では NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 58.4%［95%CI：38.4，73.9］及び 61.7%［95%CI：38.6，78.3］であった．

表 2.7.3.3-21　PFS（IRRC 判定）（中央値）－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

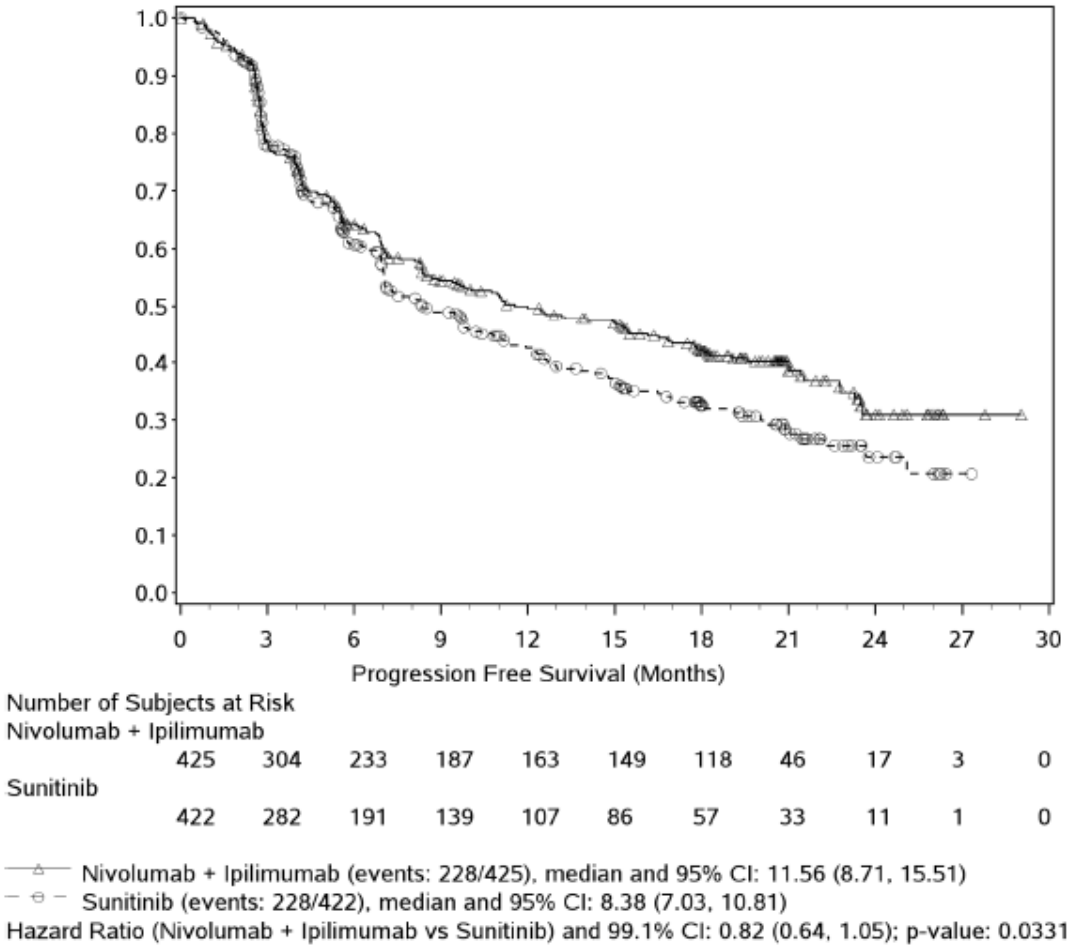
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	HR (1) 99.1% CI	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	228/425 (53.6)	228/422 (54.0)	0.82	0.0331
MEDIAN PFS (MONTHS) (3) (95% CI)	11.56 (8.71, 15.51)	8.38 (7.03, 10.81)	(0.64, 1.05)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.
(2) Log-rank Test stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.

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

図 2.7.3.3-7　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］

表 2.7.3.3-22　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，全体）

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

	Progression Free Survival Rate (95% CI)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422
12-MONTH	49.6 (44.4, 54.6)	42.6 (37.0, 48.0)
24-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.5.2A］

表 2.7.3.3-23　PFS（IRRC 判定）（中央値）－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

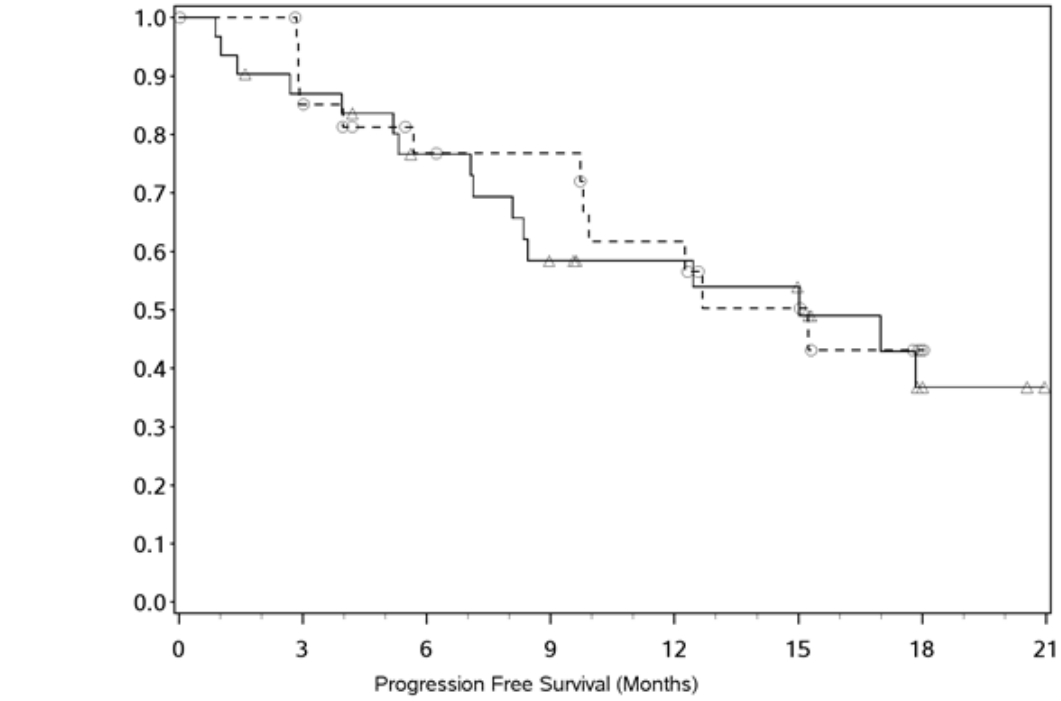
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29	HR (1) 95% CI
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	16/31 (51.6)	12/29 (41.4)	1.22
MEDIAN PFS (MONTHS) (2) (95% CI)	15.01 (7.13, N.A.)	15.24 (9.72, N.A.)	(0.57, 2.63)

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

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

図 2.7.3.3-8　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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	31	26	21	15	13	11	5	0
Sunitinib	29	23	17	16	12	8	1	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 16/31), median and 95% CI: 15.01 (7.13, N.A.)
Sunitinib (events: 12/29), median and 95% CI: 15.24 (9.72, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 95% CI: 1.22 (0.57, 2.63)

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］

表 2.7.3.3-24　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，日本人）

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

	Progression Free Survival Rate (95% CI)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29
12-MONTH	58.4 (38.4, 73.9)	61.7 (38.6, 78.3)
24-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.2A］

（2） 全リスクの被験者（副次的解析）

a） 全体

副次的な目的の評価について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，質的評価を目的として行った．

全リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 296/550 名（53.8%）及びスニチニブ群で 271/546 名（49.6%）であった．

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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全リスクの被験者の無増悪生存率は，12 カ月時点では NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 50.6%［95%CI：46.0，55.0］及び 51.1%［95%CI：46.2，55.7］であり，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．

また，PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 9.07 カ月［99.1%CI：7.16，11.24］及びスニチニブ群で 9.66 カ月［99.1%CI：8.31，11.33］であり（層別 log-rank 検定，p=0.1780），NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は 0.90［99.1%CI：0.74，1.10］であった（層別 Cox 比例ハザードモデル）．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.8C］

b） 日本人

全リスクの被験者のデータカットオフ時点のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 20/38 名（52.6%）及びスニチニブ群で 13/34 名（38.2%）であった．

全リスクの被験者の PFS（IRRC 判定）（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 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）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した全リスクの被験者の無増悪生存率は，12 カ月時点では NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 56.4%［95%CI：38.2，71.2］及び 65.4%［95%CI：44.8，79.9］であった．

表 2.7.3.3-25　PFS（IRRC 判定）（中央値）ー全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

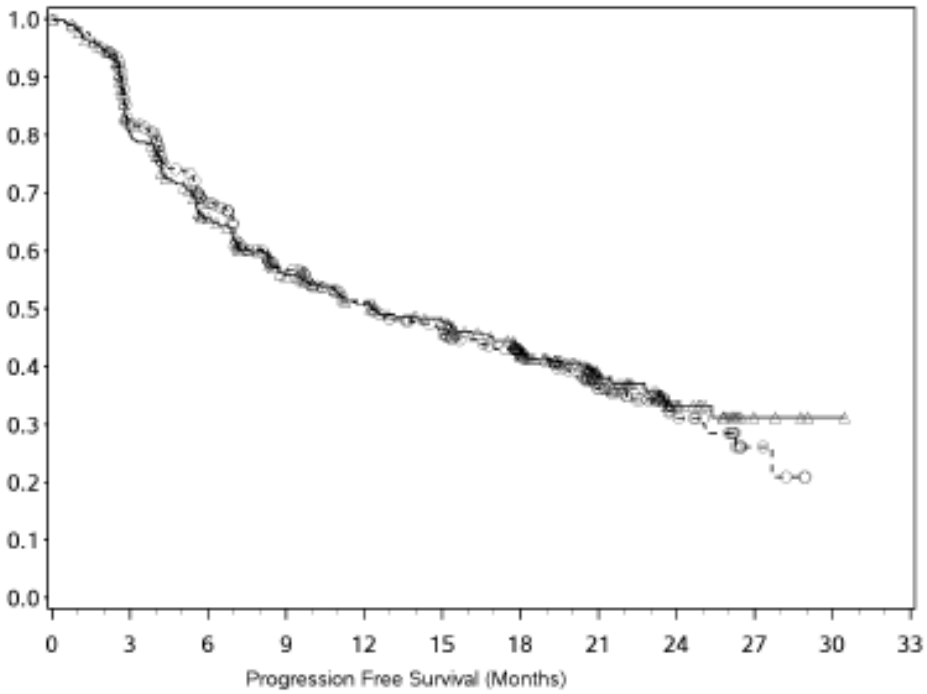
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	HR (1) 99.1% CI	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	296/550 (53.8)	271/546 (49.6)	0.98	0.8498
MEDIAN PFS (MONTHS) (3) (95% CI)	12.42 (9.89, 16.53)	12.32 (9.79, 15.24)	(0.79, 1.23)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.
(2) Log-rank Test stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.4.1.1-2］

図 2.7.3.3-9　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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	550	406	313	249	215	196	157	72	26	5	1	0
Sunitinib	546	388	290	219	181	153	113	67	28	6	0	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 296/550), median and 95% CI: 12.42 (9.89, 16.53)
Sunitinib (events: 271/546), median and 95% CI: 12.32 (9.79, 15.24)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.1% CI: 0.98 (0.79, 1.23); p-value: 0.8498

Statistical model for hazard ratio and p-value:
Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.

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

表 2.7.3.3-26　無増悪生存率（IRRC 判定）ー全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Progression Free Survival Rate (95% CI)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
12-MONTH	50.6 (46.0, 55.0)	51.1 (46.2, 55.7)
24-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.5.2C］

表 2.7.3.3-27　PFS（IRRC 判定）（中央値）ー全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

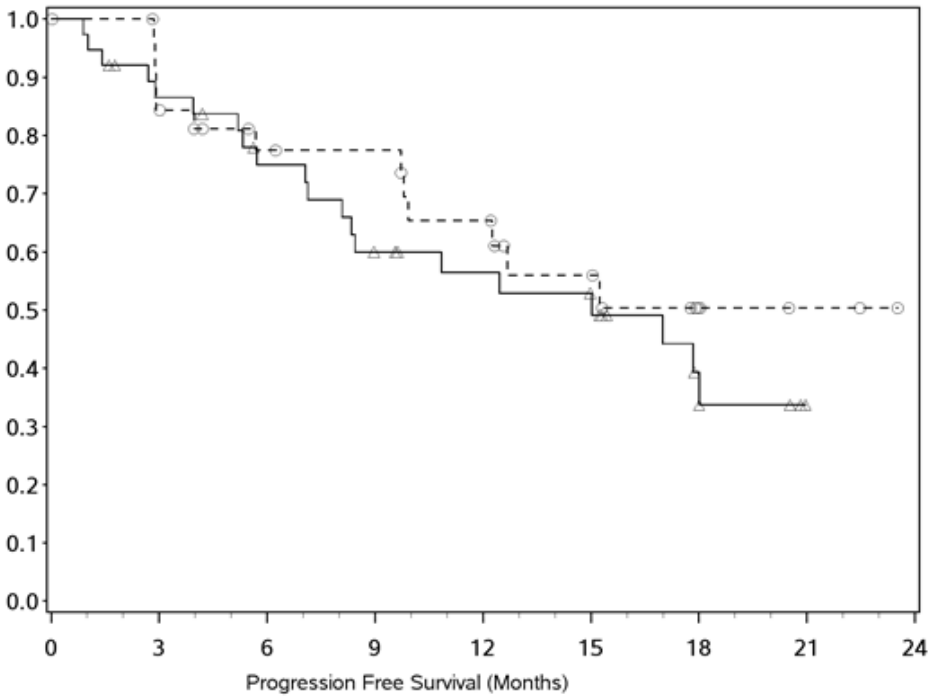
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34	HR (1) 95% CI
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	20/38 (52.6)	13/34 (38.2)	1.44
MEDIAN PFS (MONTHS) (2) (95% CI)	15.01 (8.08, N.A.)	N.A. (9.79, N.A.)	(0.71, 2.93)

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

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

図 2.7.3.3-10　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］

表 2.7.3.3-28　無増悪生存率（IRRC 判定）－全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Progression Free Survival Rate (95% CI)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34
12-MONTH	56.4 (38.2, 71.2)	65.4 (44.8, 79.9)
24-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.5.2C］

（3） Favorable リスクの被験者（探索的解析）

a） 全体

Favorable リスクの被験者のイベント発生数は，NIVO＋IPI 併用群で 68/125 名（54.4%）及びスニチニブ群で 43/124 名（34.7%）であり，Favorable リスクの被験者の PFS（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）．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）．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Figure S.5.1I］

b） 日本人

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 奏効率（ORR）

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した 3 群の ORR を表 2.7.3.3-29 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%CI：26.4，55.7］であった．NIVO3＋IPI3 併用群では奏効が認められなかった．

CR は NIVO3＋IPI1 併用群で 5 名（10.6%），PR は NIVO3＋IPI1 併用群で 14 名（29.8%）及び NIVO1＋IPI3 併用群で 19 名（40.4%）に認められた．

表 2.7.3.3-29 BOR 及び ORR（実施医療機関の医師判定）（016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
BEST OVERALL RESPONSE (%)			
COMPLETE RESPONSE	5 (10.6)	0	0
PARTIAL RESPONSE	14 (29.8)	19 (40.4)	0
STABLE DISEASE	19 (40.4)	17 (36.2)	5 (83.3)
PROGRESSIVE DISEASE	8 (17.0)	8 (17.0)	1 (16.7)
UNABLE TO DETERMINE	1 (2.1)	3 (6.4)	0
CONFIRMED ORR (A) (%)	19 (40.4)	19 (40.4)	0
95% CONFIDENCE LIMIT	(26.4, 55.7)	(26.4, 55.7)	

（A）確定された奏効のみ
IPI:イピリムマブ，NIV：ニボルマブ
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table 7.2-1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全体の ORR を表 2.7.3.3-30 に，日本人の ORR を表 2.7.3.3-31 にそれぞれ示した．また，全リスクの被験者における全体の ORR を表 2.7.3.3-32 に，日本人の ORR を表 2.7.3.3-33 にそれぞれ示した．

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

a） 全体

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）．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%），PR はそれぞれ 137/425 名（32.2%）及び 107/422 名（25.4%）であった．

また，ORR（実施医療機関の医師判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 40.9%（174/425 名）［95%CI：36.2，45.8］及びスニチニブ群で 28.2%（119/422 名）［95%CI：24.0，32.8］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 13.0%［95%CI：6.7，19.3］であった（DerSimonian and Laird 法，p=0.0001）．ORR（実施医療機関の医師判定）と ORR（IRRC 判定）の結果は一貫していた．

b） 日本人

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 45.2%（14/31 名）及びスニチニブ群で 24.1%（7/29 名）であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上 21.1%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．

表 2.7.3.3-30　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－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

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1)		
COMPLETE RESPONSE (CR)	40 (9.4)	5 (1.2)
PARTIAL RESPONSE (PR)	137 (32.2)	107 (25.4)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	133 (31.3)	188 (44.5)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	83 (19.5)	72 (17.1)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	31 (7.3)	50 (11.8)
NOT REPORTED	1 (0.2)	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1) (95% CI)	177/425 (41.6%) (36.9, 46.5)	112/422 (26.5%) (22.4, 31.0)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2,3) (95% CI)	16.0% (9.8, 22.2)	
P-VALUE (4)	<0.0001	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab+Ipilimumab - Sunitinib) based on DerSimonian and Laird method.
(3) Stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(4) Two-sided p-value from DerSimonian and Laird Test

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.2.1-1］

表 2.7.3.3-31　BOR 及び ORR（IRRC 判定）－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

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 31	Sunitinib N = 29
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1)		
COMPLETE RESPONSE (CR)	0	2 (6.9)
PARTIAL RESPONSE (PR)	14 (45.2)	5 (17.2)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	13 (41.9)	17 (58.6)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	4 (12.9)	4 (13.8)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	1 (3.4)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	14/31 (45.2%)	7/29 (24.1%)
(95% CI)	(27.3, 64.0)	(10.3, 43.5)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2,3)	19.0%	
(95% CI)	(-4.4, 42.5)	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab+Ipilimumab - Sunitinib) based on DerSimonian and Laird method.
(3) Stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) as entered into the IVRS.

出典［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）

a） 全体

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］であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．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．

また，ORR（実施医療機関の医師判定）は，NIVO＋IPI 併用群で 40.7%（224/550 名）［95%CI：36.6，45.0］及びスニチニブ群で 32.8%（179/546 名）［95%CI：28.9，36.9］であり，NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．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 8.4%［95%CI：2.8，14.0］であった（DerSimonian and Laird 法，p=0.0061）．ORR（実施医療機関の医師判定）と ORR（IRRC 判定）の結果は一貫していた．

b） 日本人

全リスクの被験者の 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，NIVO＋IPI 併用群で数値上 10.1%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 2/34 名（5.9%），PR はそれぞれ 15/38 名（39.5%）及び 8/34 名（23.5%）であった．

表 2.7.3.3-32　BOR 及び ORR（IRRC 判定）ー全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1)		
COMPLETE RESPONSE (CR)	54 (9.8)	12 (2.2)
PARTIAL RESPONSE (PR)	159 (28.9)	164 (30.0)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	199 (36.2)	232 (42.5)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	99 (18.0)	78 (14.3)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	38 (6.9)	59 (10.8)
NOT REPORTED	1 (0.2)	1 (0.2)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	213/550 (38.7%)	176/546 (32.2%)
(95% CI)	(34.6, 42.9)	(28.3, 36.3)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2,3)	7.2%	
(95% CI)	(1.8, 12.7)	
P-VALUE (4)	0.0191	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab+Ipilimumab - Sunitinib) based on DerSimonian and Laird method.
(3) Stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (USA, Canada/W Europe/N Europe, ROW) as entered into the IVRS.
(4) Two-sided p-value from DerSimonian and Laird Test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.2.1-2］

表 2.7.3.3-33　BOR 及び ORR（IRRC 判定）ー全リスクの被験者（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1)		
COMPLETE RESPONSE (CR)	0	2 (5.9)
PARTIAL RESPONSE (PR)	15 (39.5)	8 (23.5)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	17 (44.7)	18 (52.9)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	5 (13.2)	5 (14.7)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	1 (2.6)	1 (2.9)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	15/38 (39.5%)	10/34 (29.4%)
(95% CI)	(24.0, 56.6)	(15.1, 47.5)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2,3)	7.4%	
(95% CI)	(-13.8, 28.7)	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab+Ipilimumab - Sunitinib) based on DerSimonian and Laird method.
(3) Stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) as entered into the IVRS.

出典［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）

a） 全体

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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.21E］

b） 日本人

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 奏効期間

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

奏効（実施医療機関の医師判定）が認められた被験者の奏効期間（中央値）は NIVO3＋IPI1 併用群（19 名）で 88.7 週［95%CI：37.14，－］及び NIVO1＋IPI3 併用群（19 名）で 85.9 週［95%CI：35.14，－］であった．NIVO3＋IPI3 併用群では奏効例が認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-1，Table S.5.1C.1］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

（1） Intermediate リスク及び poor リスクの被験者

全体の 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における奏効期間（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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table 7.2.1.2-1］

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における奏効期間（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．［5.3.5.1-2.2，Table S.5.24A］

（2） 全リスクの被験者

全体の全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（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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table 7.2.1.2-2］

日本人の全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（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．［5.3.5.1-2.2，Table S.5.24B］

（3） Favorable リスクの被験者

全体の 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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.24C］

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 奏効に至るまでの期間

1） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

（1） Intermediate リスク及び poor リスクの被験者

全体の 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（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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table 7.2.1.2-1］

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（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）であった．［5.3.5.1-2.2，Table S.5.24A］

（2） 全リスクの被験者

全体の全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（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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table 7.2.1.2-2］

日本人の全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（15/38 名）で 2.83 カ月（1.8

～4.4）及びスニチニブ群（10/34 名）で 5.09 カ月（2.8～9.9）であった．［5.3.5.1-2.2，Table S.5.24B］

（3） Favorable リスクの被験者

全体の 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．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.5.24C］

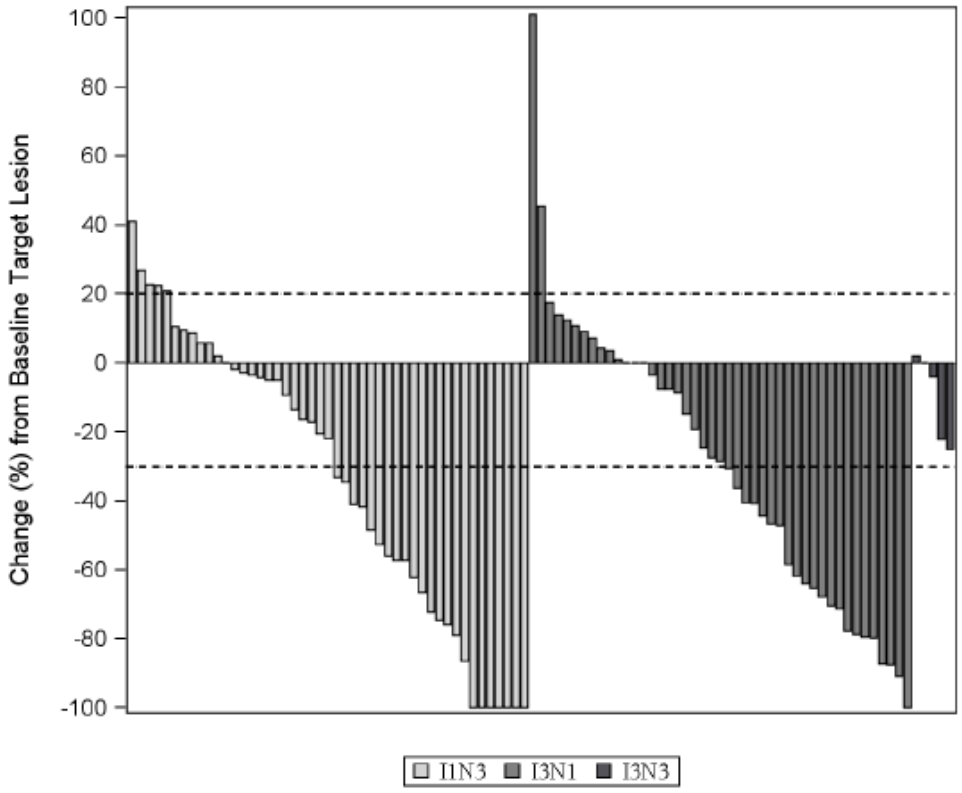
なお，日本人の Favorable リスクの被験者は少数（NIVO＋IPI 併用群：7 名，スニチニブ群：5 名）であり，明確な結果は得られなかった．

2.7.3.3.2.6 腫瘍径の変化率

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した 3 群の腫瘍径のベースラインからの最大変化率（実施医療機関の医師判定）の推移を図 2.7.3.3-11 に示した．

図 2.7.3.3-11　腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（016 試験）
解析対象集団：Efficacy Population



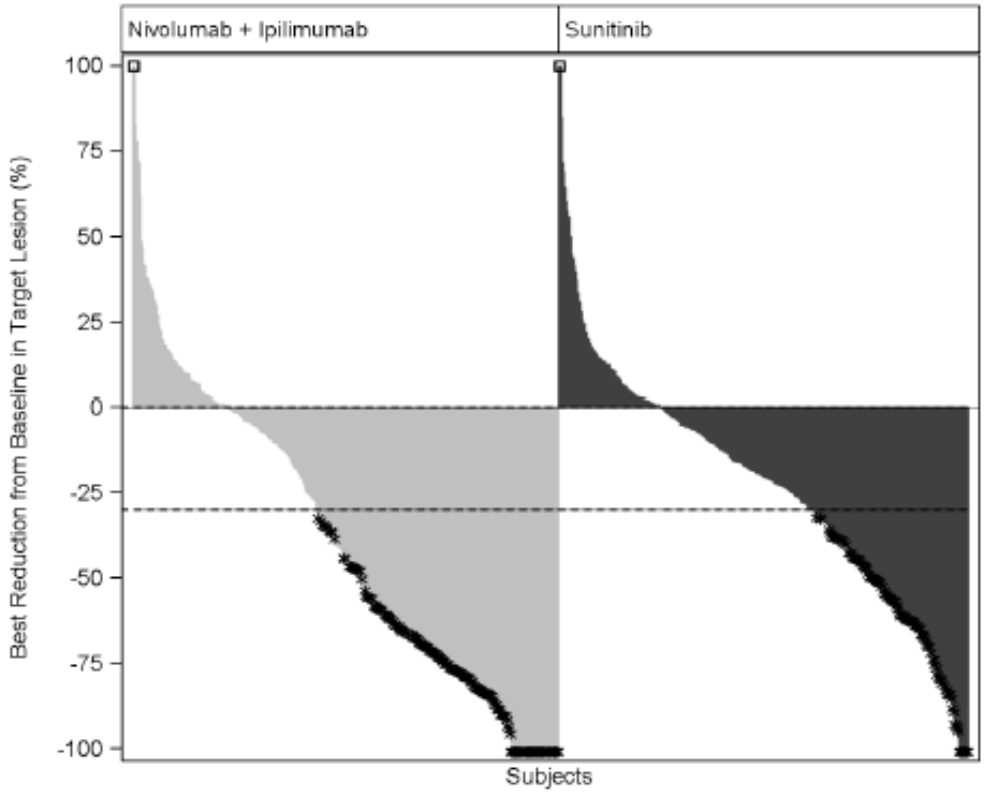
Subjects with baseline target lesion and at least one post-baseline assessment of target lesion are presented
Positive change in tumor burden indicates tumor growth; Negative change in tumor burden indicated tumor reduction
Horizontal lines denote 30% decrease and 20% increase
Not all reductions of 30% or greater from baseline are partial response
I：イピリムマブ，N：ニボルマブ
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Figure S.5.1G を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者及び全リスクの被験者の NIVO＋IPI 併用群における腫瘍径のベースラインからの最大変化率（IRRC 判定）の推移を図 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-13 に示した.

図 2.7.3.3-12 ニボルマブとイピリムマブの併用群における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験）

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

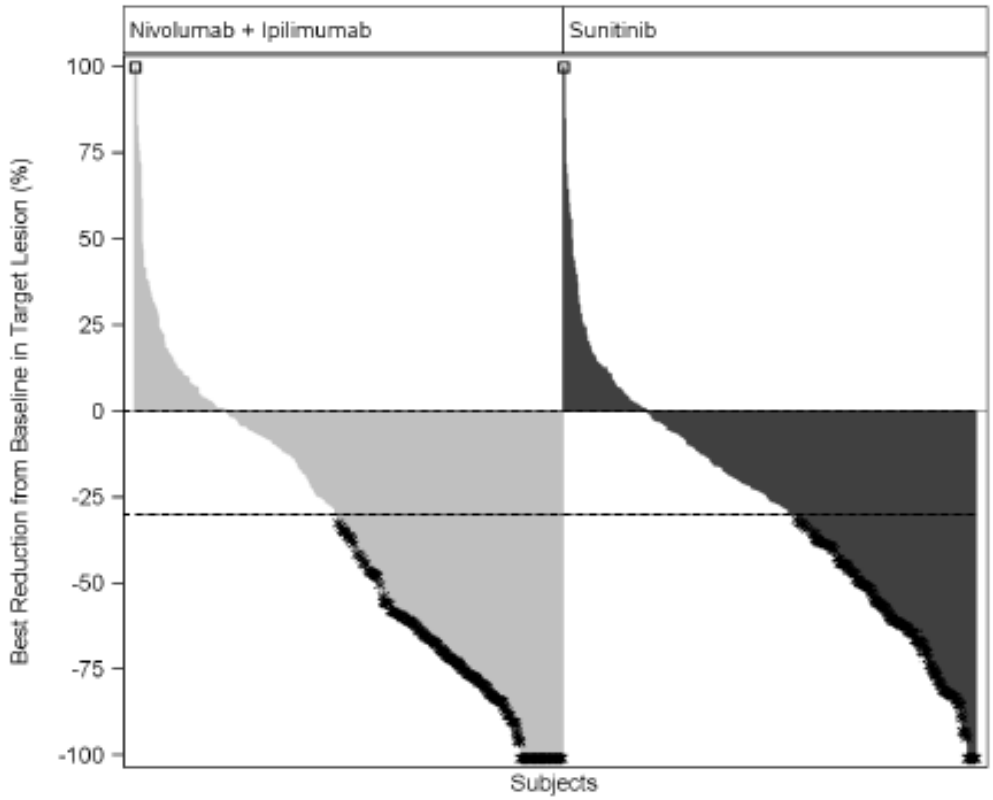


Subjects with target lesion at Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment.
Best reduction is maximum reduction in sum of diameters of target lesions (negative value means true reduction, positive value means increase only observed over time).
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.
Asterisk symbol represents responders.
Square symbol represents % change truncated to 100%.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.2.1-1］

図 2.7.3.3-13　ニボルマブとイピリムマブの併用群における腫瘍径のベースラインからの最大変化率の waterfall plot－全リスクの被験者（16/214 試験）

解析対象集団：All Randomized Subjects



Subjects with target lesion at Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment.
Best reduction is maximum reduction in sum of diameters of target lesions (negative value means true reduction, positive value means increase only observed over time).
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.
Asterisk symbol represents responders.
Square symbol represents % change truncated to 100%.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.12B］

2.7.3.3.2.7　健康関連 QoL

16/214 試験では，FACT-G，FKSI-19 及び EuroQoL EQ-5D により QoL を評価した．全リスクの被験者の全体における 1 年目の追跡期間（ベースライン後）での FACT-G を［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.10.2］に，FKSI-19 及び EuroQoL EQ-5D を［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.10.4～Table S.10.6］に，日本人における 1 年目の追跡期間（ベースライン後）での FACT-G を［5.3.5.1-2.2，Table S.10.2］に，FKSI-19 及び EuroQoL EQ-5D を［5.3.5.1-2.2，Table S.10.4～Table S.10.6］にそれぞれ示した．1 年目の追跡期間中では各 QoL を 13 回評価した．

1） 全体

（1） FACT-G

ベースラインにおける FACT-G の QoL スコア（総スコア）（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 83.47 及びスニチニブ群で 81.90 であった．1 年目の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群で約 92%及びスニチニブ群で約 54%の評価時点でベースライン値を上回った．

（2） FKSI-19

ベースラインにおける FKSI-19 の QoL スコア（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 61.09 及びスニチニブ群で 59.99 であった．1 年目の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群で約 92%及びスニチニブ群で約 54%の評価時点でベースライン値を上回った．

（3） EuroQoL EQ-5D

EuroQoL EQ-5D の QoL スコアの項目のうち，移動の程度について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 75.7%（405/535 名）及びスニチニブ群で 76.3%（397/520 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群では約 92%の評価時点でベースラインでの割合を上回り，スニチニブ群ではすべての評価時点でベースラインでの割合を下回った．身の回りの管理について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 92.3%（492/533 名）及びスニチニブ群で 93.1%（482/518 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群では約 31%の評価時点でベースラインでの割合を上回り，スニチニブ群ではすべての評価時点でベースラインでの割合を下回った．ふだんの活動について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 70.3%（376/535 名）及びスニチニブ群で 69.4%（360/519 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群で約 92%及びスニチニブ群で約 23%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．痛み／不快感について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 54.0%（289/535）及びスニチニブ群で 55.3%（287/519 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群で約 85%及びスニチニブ群で約 23%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．不安について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 61.9%（331/535 名）及びスニチニブ群で 59.9%（311/519 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が両群ともすべての評価時点でベースラインでの割合を上回った．ベースラインにおける EuroQoL EQ-5D の QoL スコアの視覚的アナログ尺度（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 71.27 及びスニチニブ群で 71.15 であった．1 年目

の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群ではすべての評価時点及びスニチニブ群では約 77%の評価時点でベースライン値を上回った．

2） 日本人

（1） FACT-G

ベースラインにおける FACT-G の QoL スコア（総スコア）（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 74.53 及びスニチニブ群で 80.16 であった．1 年目の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群で約 54%及びスニチニブ群で約 23%の評価時点でベースライン値を上回った．

（2） FKSI-19

ベースラインにおける FKSI-19 の QoL スコア（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 61.34 及びスニチニブ群で 63.00 であった．1 年目の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群で約 85%及びスニチニブ群で約 23%の評価時点でベースライン値を上回った．

（3） EuroQoL EQ-5D

EuroQoL EQ-5D の QoL スコアの項目のうち，移動の程度について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 75.7%（28/37 名）及びスニチニブ群で 91.2%（31/34 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群では約 54%の評価時点でベースラインでの割合を上回り，スニチニブ群では約 8%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．身の回りの管理について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 91.9%（34/37 名）及びスニチニブ群で 97.1%（33/34 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群では約 38%の評価時点でベースラインでの割合を上回り，スニチニブ群では約 31%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．ふだんの活動について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 67.6%（25/37 名）及びスニチニブ群で 88.2%（30/34 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群ではすべての評価時点でベースラインでの割合を上回り，スニチニブ群では約 23%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．痛み／不快感について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 62.2%（23/37 名）及びスニチニブ群で 76.5%（26/34 名）であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群で約 92%及びスニチニブ群で約 8%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．不安について，ベースラインで「問題ない」と報告された割合は NIVO＋IPI 併用群で 70.3%（26/37 名）及びスニチニブ群で 88.2%（30/34 名）

であった．1 年目の追跡期間中，「問題ない」と報告された割合が NIVO＋IPI 併用群で約 92%及びスニチニブ群で約 23%の評価時点でベースラインでの割合を上回った．ベースラインにおける EuroQoL EQ-5D の QoL スコアの視覚的アナログ尺度（平均値）は，NIVO＋IPI 併用群で 67.84 及びスニチニブ群で 71.71 であった．1 年目の追跡期間中，NIVO＋IPI 併用群ではすべての評価時点及びスニチニブ群では約 54%の評価時点でベースライン値を上回った．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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した 3 群において，ORR（実施医療機関の医師判定）は既治療の被験者で未治療の被験者と比較して数値上高く，PFS（実施医療機関の医師判定）（中央値）はわずかに長かった．一方，未治療の被験者で既治療の被験者と比較して奏効期間（実施医療機関の医師判定）（中央値）は長く，死亡例は少なく，12 カ月及び 18 カ月の無増悪生存率は高かった．OS（中央値）は両サブグループで未達であった．［2.7.6.1］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

年齢，性別，人種，地域，KPS，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，乳酸脱水素酵素（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．ハザード比及び 95%CI を算出した．年齢，人種，地域，性別以外の解析は，各部分集団が 20 名を超える場合に実施した．PFS の中央値はすべての部分集団で推定した．

（1） OS（部分集団解析）

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ける OS の部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-15 に示した．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，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．なお，intermediate リスク（IMDC 予後スコアが 1～2）及び poor リスク（IMDC 予後スコアが 3～6）それぞれの部分集団における

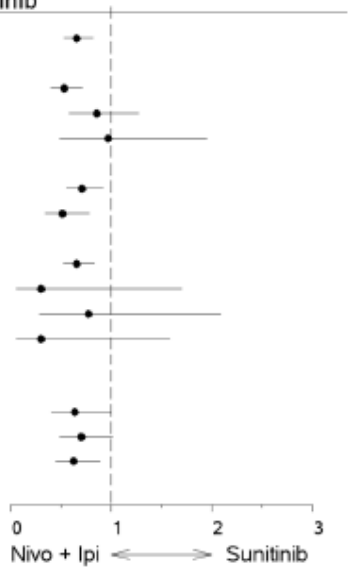
NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する OS のハザード比は 0.66［95%CI：0.50，0.87］及び 0.57［95%CI：0.39，0.82］であった．

また，全リスクの被験者における部分集団解析では，年齢が 75 歳以上，favorable リスク（IMDC 予後スコアが 0），補正カルシウムが 10 mg/dL 以下及びベースラインの PD-L1 発現について報告なし（評価不能であった被験者含む）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 OS のハザード比は 1 以上であったが，いずれもハザード比の 95%CI は 1 を含んでいた．

図 2.7.3.3-14　OS に対する部分集団解析－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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Overall	847	140 (425)	N.A. (28.16, N.A.)	188 (422)	25.95 (22.08, N.A.)	0.66 (0.53, 0.82)
Age Categorization						
< 65	524	77 (265)	N.A.	118 (259)	25.66 (20.76, N.A.)	0.53 (0.40, 0.71)
>= 65 and < 75	258	46 (125)	27.33 (23.43, N.A.)	55 (133)	N.A. (19.61, N.A.)	0.86 (0.58, 1.27)
>= 75	65	17 (35)	21.52 (8.41, N.A.)	15 (30)	19.19 (11.66, N.A.)	0.97 (0.48, 1.95)
Gender						
Male	615	104 (314)	N.A.	130 (301)	N.A. (22.37, N.A.)	0.71 (0.55, 0.92)
Female	232	36 (111)	N.A. (28.16, N.A.)	58 (121)	23.36 (15.47, N.A.)	0.52 (0.34, 0.78)
Race						
White	737	128 (369)	N.A. (28.16, N.A.)	170 (368)	25.66 (20.67, N.A.)	0.66 (0.52, 0.83)
Black or African American	13	2 (7)	N.A. (5.68, N.A.)	4 (6)	16.30 (0.89, N.A.)	0.30 (0.05, 1.70)
Asian	77	7 (38)	N.A.	9 (39)	N.A.	0.78 (0.29, 2.09)
Other	19	2 (10)	N.A. (5.39, N.A.)	5 (9)	17.68 (3.52, N.A.)	0.31 (0.06, 1.58)
Not Reported	1	1 (1)	0.95 (N.A., N.A.)	0 (0)		
Region						
US	222	33 (112)	N.A. (27.33, N.A.)	43 (110)	N.A. (20.67, N.A.)	0.64 (0.40, 1.00)
Canada/W Europe/N Europe	295	51 (148)	N.A.	68 (147)	25.79 (19.61, N.A.)	0.70 (0.49, 1.01)
Rest of World	330	56 (165)	N.A. (28.16, N.A.)	77 (165)	25.66 (17.87, N.A.)	0.63 (0.45, 0.89)



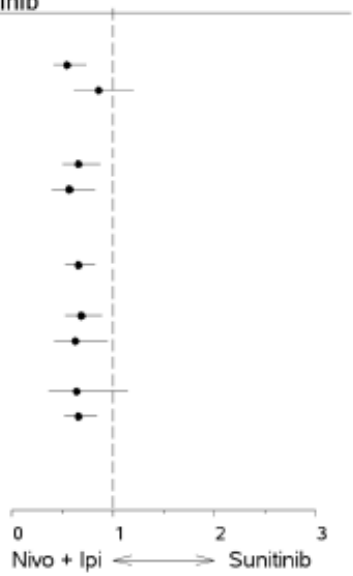
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7.1-1］

図 2.7.3.3-14　OS に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Karnofsky Performance Status						
90-100	581	75 (295)	N.A.	117 (286)	N.A. (23.98, N.A.)	0.55 (0.41, 0.73)
< 90	266	65 (130)	21.52 (18.73, N.A.)	71 (136)	17.81 (12.09, N.A.)	0.86 (0.61, 1.20)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)						
0	17	1 (9)	N.A. (10.71, N.A.)	1 (8)	N.A. (11.60, N.A.)	
1-2	631	87 (314)	N.A.	121 (317)	N.A. (25.79, N.A.)	0.66 (0.50, 0.87)
3-6	199	52 (102)	22.21 (16.69, N.A.)	66 (97)	9.72 (6.67, 12.94)	0.57 (0.39, 0.82)
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy						
Yes	5	0 (3)	N.A.	0 (2)	N.A.	
No	842	140 (422)	N.A. (28.16, N.A.)	188 (420)	25.79 (21.82, N.A.)	0.66 (0.53, 0.82)
Prior Nephrectomy						
Yes	660	103 (341)	N.A.	127 (319)	N.A. (25.66, N.A.)	0.69 (0.53, 0.89)
No	187	37 (84)	N.A. (20.40, N.A.)	61 (103)	14.55 (12.62, 22.08)	0.63 (0.42, 0.94)
Prior Radiotherapy						
Yes	104	20 (52)	N.A. (20.44, N.A.)	28 (52)	17.94 (11.17, N.A.)	0.64 (0.36, 1.14)
No	743	120 (373)	N.A. (28.16, N.A.)	160 (370)	N.A. (22.60, N.A.)	0.66 (0.52, 0.83)



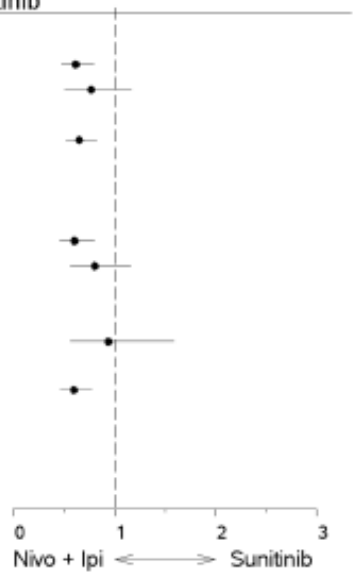
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7.1-1］

図 2.7.3.3-14　OS に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	590	100 (294)	N.A.	139 (296)	22.87 (19.19, N.A.)	0.61 (0.48, 0.80)
>= 1 Year	257	40 (131)	N.A. (28.16, N.A.)	49 (126)	N.A. (25.79, N.A.)	0.77 (0.50, 1.16)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	787	122 (393)	N.A.	167 (394)	N.A. (23.98, N.A.)	0.65 (0.52, 0.83)
> 1.5*ULN	45	15 (25)	7.49 (5.29, N.A.)	17 (20)	4.37 (1.97, 10.32)	
Not Reported	15	3 (7)	N.A. (2.20, N.A.)	4 (8)	8.18 (0.89, 8.90)	
Hemoglobin						
< LLN	465	80 (223)	N.A. (27.33, N.A.)	125 (242)	20.04 (14.78, 25.95)	0.60 (0.46, 0.80)
>= LLN	371	58 (199)	N.A. (28.16, N.A.)	59 (172)	N.A.	0.81 (0.56, 1.16)
Not Reported	11	2 (3)	2.35 (2.20, 2.50)	4 (8)	8.18 (0.89, 8.90)	
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	124	28 (63)	28.16 (16.13, N.A.)	29 (61)	23.98 (15.47, N.A.)	0.94 (0.56, 1.58)
> 10 mg/dl	27	6 (9)	20.40 (0.56, N.A.)	10 (18)	12.68 (2.69, N.A.)	
Not Reported	696	106 (353)	N.A.	149 (343)	N.A. (22.08, N.A.)	0.60 (0.47, 0.77)



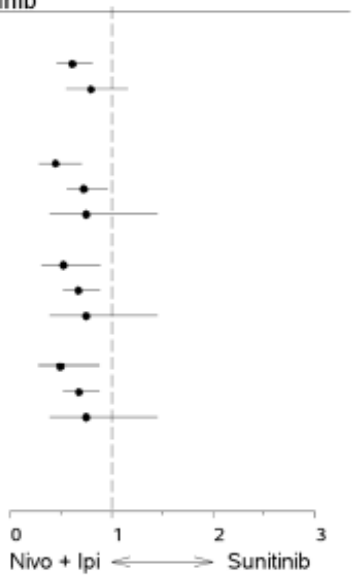
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7.1-1］

図 2.7.3.3-14　OS に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Alkaline phosphatase						
< ULN	642	88 (333)	N.A.	120 (309)	N.A. (25.66, N.A.)	0.61 (0.47, 0.81)
>= ULN	191	50 (89)	20.37 (13.90, 27.33)	63 (102)	11.63 (8.51, 17.81)	0.80 (0.55, 1.16)
Not Reported	14	2 (3)	2.35 (2.20, 2.50)	5 (11)	8.18 (0.89, N.A.)	
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	214	28 (100)	N.A.	57 (114)	19.61 (14.78, N.A.)	0.45 (0.29, 0.71)
No	562	93 (284)	N.A. (28.16, N.A.)	114 (278)	N.A. (23.98, N.A.)	0.73 (0.56, 0.96)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	143	21 (63)	N.A.	42 (80)	16.20 (11.04, N.A.)	0.53 (0.31, 0.89)
No	633	100 (321)	N.A. (28.16, N.A.)	129 (312)	N.A. (23.98, N.A.)	0.68 (0.52, 0.88)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	125	18 (55)	N.A. (22.97, N.A.)	38 (70)	15.80 (10.02, N.A.)	0.50 (0.28, 0.88)
No	651	103 (329)	N.A. (28.16, N.A.)	133 (322)	N.A. (23.98, N.A.)	0.68 (0.52, 0.88)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)



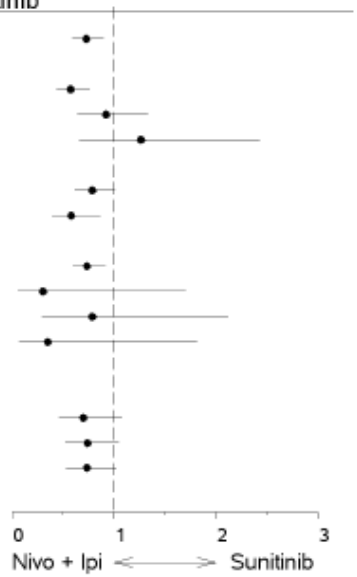
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.7.1-1］

図 2.7.3.3-15　OS に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Overall	1096	161 (550)	N.A.	204 (546)	32.92 (N.A., N.A.)	0.73 (0.59, 0.89)
Age Categorization						
< 65	668	86 (340)	N.A.	125 (328)	N.A. (25.95, N.A.)	0.57 (0.44, 0.76)
>= 65 and < 75	342	54 (164)	N.A. (27.33, N.A.)	63 (178)	32.92 (N.A., N.A.)	0.92 (0.64, 1.33)
>= 75	86	21 (46)	N.A. (10.58, N.A.)	16 (40)	N.A. (13.31, N.A.)	1.27 (0.66, 2.43)
Gender						
Male	808	121 (413)	N.A.	141 (395)	32.92 (N.A., N.A.)	0.79 (0.62, 1.01)
Female	288	40 (137)	N.A. (28.16, N.A.)	63 (151)	N.A. (22.08, N.A.)	0.58 (0.39, 0.87)
Race						
White	969	149 (486)	N.A.	186 (483)	32.92 (N.A., N.A.)	0.73 (0.59, 0.91)
Black or African American	13	2 (7)	N.A. (5.68, N.A.)	4 (6)	16.30 (0.89, N.A.)	0.30 (0.05, 1.70)
Asian	93	7 (46)	N.A.	9 (47)	N.A.	0.79 (0.29, 2.12)
Other	20	2 (10)	N.A. (5.39, N.A.)	5 (10)	N.A. (3.52, N.A.)	0.35 (0.07, 1.81)
Not Reported	1	1 (1)	0.95 (N.A., N.A.)	0 (0)		
Region						
US	306	39 (154)	N.A.	49 (152)	32.92 (N.A., N.A.)	0.70 (0.46, 1.07)
Canada/W Europe/N Europe	401	58 (201)	N.A.	76 (200)	N.A.	0.74 (0.53, 1.04)
Rest of World	389	64 (195)	N.A. (28.16, N.A.)	79 (194)	N.A. (25.66, N.A.)	0.73 (0.53, 1.02)



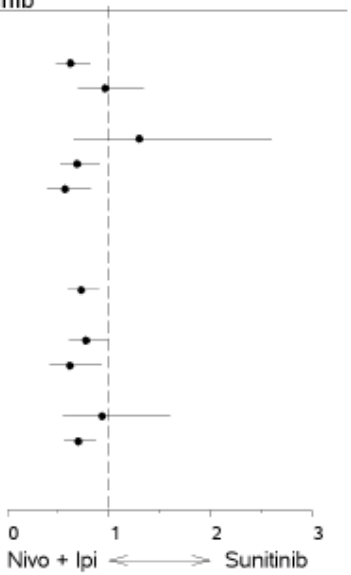
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6B］

図 2.7.3.3-15　OS に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Karnofsky Performance Status						
90-100	808	93 (412)	N.A.	133 (396)	32.92 (N.A., N.A.)	0.62 (0.48, 0.81)
< 90	288	68 (138)	21.52 (18.73, N.A.)	71 (150)	20.67 (13.80, N.A.)	0.96 (0.69, 1.35)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)						
0	231	19 (120)	N.A.	15 (111)	32.92 (N.A., N.A.)	1.30 (0.65, 2.60)
1-2	665	90 (328)	N.A.	123 (337)	N.A. (25.95, N.A.)	0.69 (0.53, 0.91)
3-6	199	52 (102)	22.21 (16.69, N.A.)	66 (97)	9.72 (6.67, 12.94)	0.57 (0.39, 0.82)
Not Reported	1	0 (0)		0 (1)	N.A.	
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy						
Yes	13	1 (10)	N.A. (27.37, N.A.)	0 (3)	N.A.	
No	1083	160 (540)	N.A.	204 (543)	32.92 (N.A., N.A.)	0.73 (0.59, 0.90)
Prior Nephrectomy						
Yes	890	121 (453)	N.A.	143 (437)	32.92 (N.A., N.A.)	0.78 (0.61, 0.99)
No	206	40 (97)	N.A. (21.45, N.A.)	61 (109)	15.70 (13.01, 23.98)	0.62 (0.41, 0.92)
Prior Radiotherapy						
Yes	133	25 (63)	N.A. (20.44, N.A.)	30 (70)	32.92 (17.68, 32.92)	0.94 (0.55, 1.60)
No	963	136 (487)	N.A.	174 (476)	N.A.	0.70 (0.56, 0.87)



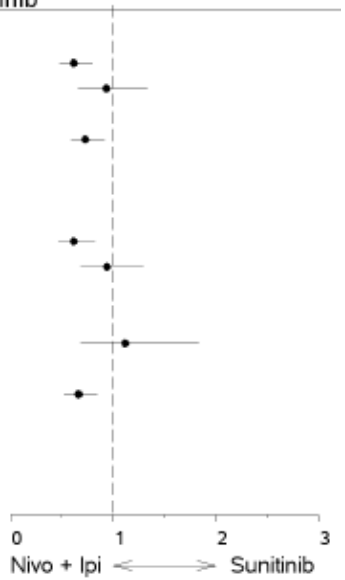
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6B］

図 2.7.3.3-15　OS に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	597	100 (297)	N.A.	139 (300)	23.98 (19.71, N.A.)	0.62 (0.48, 0.80)
>= 1 Year	499	61 (253)	N.A.	65 (246)	32.92 (N.A., N.A.)	0.94 (0.66, 1.33)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	1026	142 (513)	N.A.	183 (513)	32.92 (N.A., N.A.)	0.73 (0.59, 0.91)
> 1.5*ULN	47	15 (27)	16.69 (5.49, N.A.)	17 (20)	4.37 (1.97, 10.32)	
Not Reported	23	4 (10)	N.A. (2.20, N.A.)	4 (13)	8.18 (0.89, N.A.)	
Hemoglobin						
< LLN	470	80 (224)	N.A. (27.33, N.A.)	125 (246)	21.82 (15.70, N.A.)	0.62 (0.47, 0.82)
>= LLN	609	78 (322)	N.A.	75 (287)	32.92 (N.A., N.A.)	0.94 (0.68, 1.29)
Not Reported	17	3 (4)	2.50 (2.20, 15.97)	4 (13)	8.18 (0.89, N.A.)	
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	167	34 (87)	N.A. (23.66, N.A.)	30 (80)	N.A. (23.98, N.A.)	1.12 (0.69, 1.83)
> 10 mg/dl	29	6 (10)	20.40 (0.56, N.A.)	11 (19)	12.88 (5.72, N.A.)	
Not Reported	900	121 (453)	N.A.	163 (447)	32.92 (N.A., N.A.)	0.66 (0.52, 0.84)



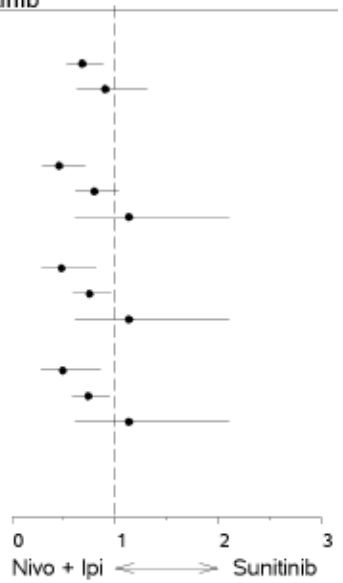
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6B］

図 2.7.3.3-15　OS に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Alkaline phosphatase						
< ULN	870	105 (451)	N.A.	136 (419)	32.92 (N.A., N.A.)	0.68 (0.53, 0.88)
>= ULN	206	53 (95)	20.44 (13.90, 24.67)	63 (111)	14.95 (9.76, N.A.)	0.91 (0.63, 1.31)
Not Reported	20	3 (4)	2.50 (2.20, 15.97)	5 (16)	8.90 (0.89, N.A.)	
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	240	30 (113)	N.A.	60 (127)	N.A. (15.47, N.A.)	0.46 (0.29, 0.71)
No	762	108 (386)	N.A.	126 (376)	32.92 (N.A., N.A.)	0.80 (0.62, 1.03)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	158	21 (71)	N.A.	44 (87)	19.61 (12.62, N.A.)	0.48 (0.29, 0.81)
No	844	117 (428)	N.A.	142 (416)	32.92 (N.A., N.A.)	0.75 (0.59, 0.96)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	132	18 (58)	N.A.	39 (74)	16.20 (11.70, N.A.)	0.49 (0.28, 0.86)
No	870	120 (441)	N.A.	147 (429)	32.92 (N.A., N.A.)	0.74 (0.58, 0.94)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)



HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6B］

（2） PFS（部分集団解析）

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ける PFS（IRRC 判定）の部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.3-16 及び図 2.7.3.3-17 に示した．

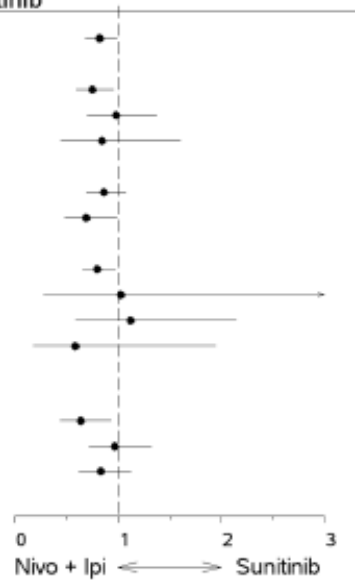
Intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，ほとんどの部分集団において NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 1 未満であった．黒人又はアフリカ系アメリカ人及びアジア人，診断から無作為化までの時間（年）が 1 年以上，ヘモグロビンが施設基準値下限（LLN）以上，補正カルシウムが 10 mg/dL 以下，並びに PD-L1 発現が 1%未満の部分集団において，NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 1 以上であったが，いずれもハザード比の 95%CI は 1 を含んでいた．大部分の部分集団で被験者数が少なく，ハザード比の 95%CI の幅が大きかった．なお，intermediate リスク（IMDC 予後スコアが 1～2）及び poor リスク（IMDC 予後スコアが 3～6）それぞれの部分集団における NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対する PFS のハザード比は 0.88［95%CI：0.71，1.10］及び 0.57［95%CI：0.40，0.83］であった．

また，全リスクの被験者における部分集団解析では，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上，男性，黒人又はアフリカ系アメリカ人及びアジア人，カナダ／西欧／北欧及びその他の地域，KPS スコアが 90 未満，favorable リスク（IMDC 予後スコアが 0），術前又は術後補助療法歴なし，腎摘除歴あり，放射線療法歴あり，診断から無作為化までの時間（年）が 1 年以上，LDH レベルが施設基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下，ヘモグロビンが LLN 以上，補正カルシウムが 10 mg/dL 以下，アルカリホスファターゼが ULN 未満，並びにベースラインの PD-L1 発現が 1%未満，5%未満，10%未満及び報告なし（評価不能の被験者含む）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（年）が 1 年以上及びヘモグロビンが LLN 以上の部分集団を除き，いずれもハザード比の 95%CI は 1 を含んでいた．

図 2.7.3.3-16　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Overall	847	228 (425)	11.56 (8.71, 15.51)	228 (422)	8.38 (7.03, 10.81)	0.82 (0.68, 0.99)
Age Categorization						
< 65	524	137 (265)	12.62 (8.71, 18.30)	141 (259)	7.06 (5.85, 9.69)	0.75 (0.59, 0.95)
>= 65 and < 75	258	69 (125)	11.01 (7.13, 16.79)	68 (133)	11.33 (7.52, 14.92)	0.98 (0.70, 1.37)
>= 75	65	22 (35)	8.34 (3.91, 23.29)	19 (30)	9.76 (5.75, 12.32)	0.84 (0.45, 1.60)
Gender						
Male	615	168 (314)	11.20 (8.31, 16.79)	166 (301)	9.79 (7.03, 12.45)	0.86 (0.70, 1.07)
Female	232	60 (111)	11.99 (8.34, 19.06)	62 (121)	7.06 (5.75, 9.72)	0.69 (0.48, 0.99)
Race						
White	737	197 (369)	11.20 (8.71, 16.13)	201 (368)	7.52 (6.97, 9.79)	0.80 (0.66, 0.97)
Black or African American	13	5 (7)	5.65 (1.74, N.A.)	4 (6)	11.30 (0.89, 19.35)	1.03 (0.27, 3.87)
Asian	77	20 (38)	15.01 (7.13, N.A.)	17 (39)	12.68 (9.72, N.A.)	1.12 (0.59, 2.15)
Other	19	5 (10)	8.34 (1.48, N.A.)	6 (9)	5.39 (2.79, 18.10)	0.58 (0.18, 1.94)
Not Reported	1	1 (1)	0.95 (N.A., N.A.)	0 (0)		
Region						
US	222	56 (112)	11.56 (6.28, N.A.)	59 (110)	7.03 (5.55, 9.79)	0.64 (0.44, 0.93)
Canada/W Europe/N Europe	295	85 (148)	9.40 (6.80, 15.51)	80 (147)	9.76 (7.00, 15.05)	0.97 (0.72, 1.32)
Rest of World	330	87 (165)	13.27 (8.94, 17.84)	89 (165)	9.72 (6.93, 12.68)	0.83 (0.62, 1.12)



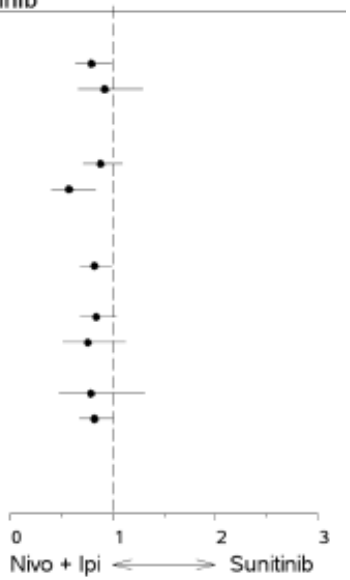
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.4.3-1］

図 2.7.3.3-16　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Karnofsky Performance Status						
90-100	581	158 (295)	14.98 (10.05, 18.17)	155 (286)	9.76 (7.03, 12.45)	0.79 (0.63, 0.99)
< 90	266	70 (130)	8.08 (5.52, 12.45)	73 (136)	7.13 (5.55, 10.41)	0.93 (0.67, 1.29)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)						
0	17	6 (9)	8.90 (2.66, N.A.)	3 (8)	21.32 (1.71, N.A.)	
1-2	631	167 (314)	12.62 (8.71, 17.84)	163 (317)	9.79 (8.11, 12.68)	0.88 (0.71, 1.10)
3-6	199	55 (102)	9.79 (4.21, 16.85)	62 (97)	5.22 (3.98, 6.24)	0.57 (0.40, 0.83)
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy						
Yes	5	1 (3)	N.A. (15.21, N.A.)	1 (2)	N.A. (6.77, N.A.)	
No	842	227 (422)	11.20 (8.44, 15.51)	227 (420)	8.38 (7.03, 10.81)	0.82 (0.68, 0.99)
Prior Nephrectomy						
Yes	660	181 (341)	12.55 (8.71, 16.99)	171 (319)	8.34 (7.03, 12.45)	0.84 (0.68, 1.04)
No	187	47 (84)	9.40 (5.62, 20.99)	57 (103)	8.38 (5.68, 11.14)	0.76 (0.51, 1.12)
Prior Radiotherapy						
Yes	104	29 (52)	8.08 (4.14, 20.99)	32 (52)	7.33 (4.53, 10.41)	0.79 (0.47, 1.31)
No	743	199 (373)	12.55 (9.53, 16.85)	196 (370)	8.74 (7.03, 11.33)	0.83 (0.68, 1.01)



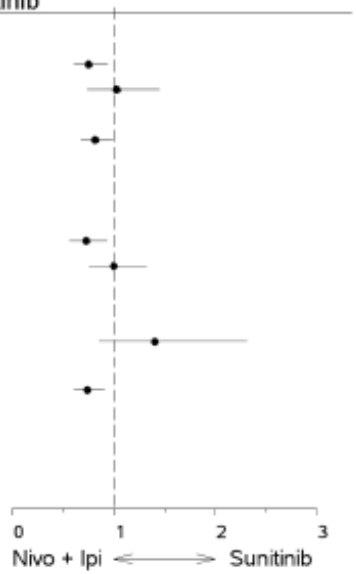
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.4.3-1］

図 2.7.3.3-16　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	590	158 (294)	11.56 (8.25, 16.99)	165 (296)	7.00 (5.68, 9.66)	0.75 (0.60, 0.94)
>= 1 Year	257	70 (131)	11.10 (8.34, 17.77)	63 (126)	12.68 (8.54, 17.97)	1.03 (0.73, 1.45)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	787	208 (393)	12.62 (9.66, 17.74)	213 (394)	9.69 (7.06, 11.93)	0.82 (0.68, 0.99)
> 1.5*ULN	45	17 (25)	5.19 (2.60, 8.38)	12 (20)	2.73 (1.64, 4.30)	
Not Reported	15	3 (7)	8.59 (2.20, N.A.)	3 (8)	3.40 (0.89, 3.98)	
Hemoglobin						
< LLN	465	114 (223)	12.42 (7.06, 20.99)	138 (242)	7.13 (6.24, 9.79)	0.73 (0.57, 0.93)
>= LLN	371	113 (199)	11.56 (8.71, 16.13)	87 (172)	11.14 (7.26, 16.49)	1.00 (0.75, 1.32)
Not Reported	11	1 (3)	2.20 (N.A., N.A.)	3 (8)	3.40 (0.89, 3.98)	
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	124	37 (63)	11.10 (4.17, 17.74)	27 (61)	15.18 (5.72, N.A.)	1.41 (0.86, 2.31)
> 10 mg/dl	27	6 (9)	6.00 (0.56, N.A.)	9 (18)	7.13 (1.64, N.A.)	
Not Reported	696	185 (353)	12.62 (8.71, 17.77)	192 (343)	8.15 (7.00, 9.79)	0.74 (0.61, 0.91)



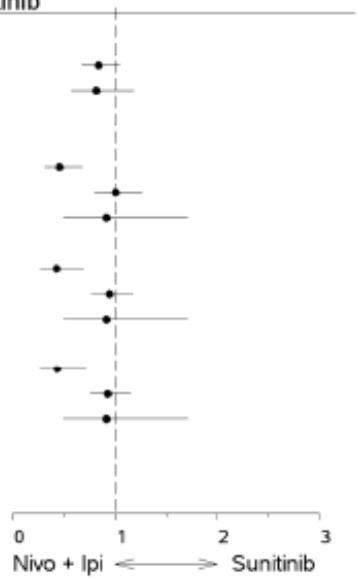
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.4.3-1］

図 2.7.3.3-16　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Alkaline phosphatase						
< ULN	642	174 (333)	15.31 (10.74, 18.30)	159 (309)	11.07 (8.28, 13.83)	0.84 (0.67, 1.04)
>= ULN	191	53 (89)	5.62 (4.01, 11.04)	64 (102)	5.55 (4.17, 7.00)	0.82 (0.57, 1.18)
Not Reported	14	1 (3)	2.20 (N.A., N.A.)	5 (11)	6.41 (0.89, N.A.)	
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	214	45 (100)	22.80 (9.40, N.A.)	66 (114)	5.85 (4.44, 7.13)	0.46 (0.31, 0.67)
No	562	160 (284)	11.01 (8.08, 14.92)	143 (278)	10.41 (7.52, 13.83)	1.00 (0.80, 1.26)
Not Reported	71	23 (41)	8.25 (3.91, 17.74)	19 (30)	9.76 (4.53, 13.01)	0.92 (0.49, 1.71)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	143	28 (63)	23.29 (6.28, N.A.)	51 (80)	5.72 (3.71, 7.00)	0.43 (0.27, 0.69)
No	633	177 (321)	11.20 (8.38, 15.44)	158 (312)	9.92 (7.26, 12.94)	0.95 (0.76, 1.17)
Not Reported	71	23 (41)	8.25 (3.91, 17.74)	19 (30)	9.76 (4.53, 13.01)	0.92 (0.49, 1.71)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	125	25 (55)	23.29 (5.55, N.A.)	46 (70)	5.72 (3.71, 7.00)	0.43 (0.26, 0.71)
No	651	180 (329)	11.56 (8.71, 15.51)	163 (322)	9.79 (7.26, 12.94)	0.93 (0.75, 1.15)
Not Reported	71	23 (41)	8.25 (3.91, 17.74)	19 (30)	9.76 (4.53, 13.01)	0.92 (0.49, 1.71)



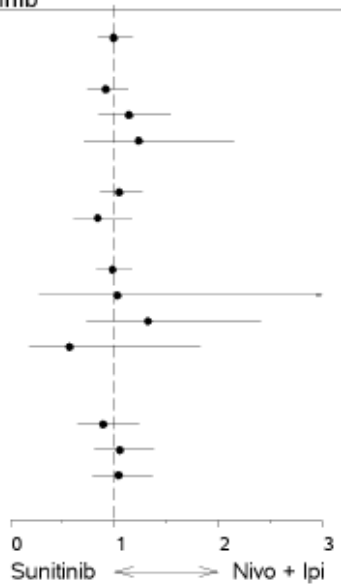
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.4.3-1］

図 2.7.3.3-17　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Overall	1096	296 (550)	12.42 (9.89, 16.53)	271 (546)	12.32 (9.79, 15.24)	1.00 (0.84, 1.17)
Age Categorization						
< 65	668	178 (340)	12.62 (9.40, 18.00)	163 (328)	10.84 (7.43, 15.18)	0.91 (0.74, 1.13)
>= 65 and < 75	342	89 (164)	12.45 (8.34, 17.77)	85 (178)	14.92 (10.41, 20.14)	1.14 (0.85, 1.54)
>= 75	86	29 (46)	10.74 (5.19, 21.52)	23 (40)	12.25 (7.03, 20.50)	1.23 (0.71, 2.15)
Gender						
Male	808	224 (413)	12.42 (8.71, 16.99)	198 (395)	13.01 (10.84, 16.95)	1.05 (0.87, 1.27)
Female	288	72 (137)	12.42 (9.89, 20.27)	73 (151)	8.74 (7.00, 19.15)	0.84 (0.61, 1.17)
Race						
White	969	260 (486)	12.25 (9.69, 16.53)	241 (483)	12.32 (9.46, 15.05)	0.98 (0.82, 1.17)
Black or African American	13	5 (7)	5.65 (1.74, N.A.)	4 (6)	11.30 (0.89, 19.35)	1.03 (0.27, 3.87)
Asian	93	25 (46)	16.99 (8.08, 23.49)	19 (47)	18.27 (9.79, N.A.)	1.33 (0.73, 2.41)
Other	20	5 (10)	8.34 (1.48, N.A.)	7 (10)	8.26 (2.79, 18.10)	0.57 (0.18, 1.83)
Not Reported	1	1 (1)	0.95 (N.A., N.A.)	0 (0)		
Region						
US	306	79 (154)	15.44 (8.34, 20.73)	68 (152)	9.79 (7.00, 19.35)	0.89 (0.64, 1.24)
Canada/W Europe/N Europe	401	110 (201)	11.10 (7.56, 17.97)	103 (200)	15.05 (9.89, 19.78)	1.05 (0.80, 1.38)
Rest of World	389	107 (195)	12.55 (8.94, 16.99)	100 (194)	12.25 (8.54, 16.49)	1.04 (0.79, 1.37)



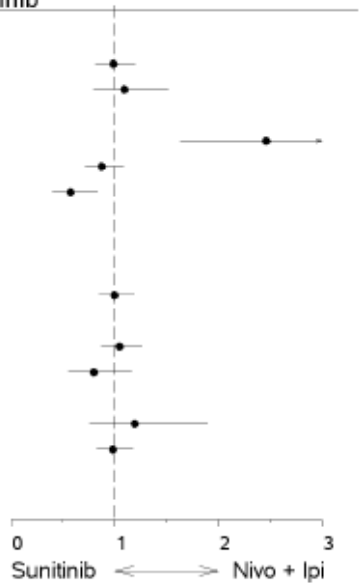
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.3C］

図 2.7.3.3-17　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib	
Karnofsky Performance Status							
90-100	808	221 (412)	14.98 (10.94, 17.97)	195 (396)	14.78 (11.04, 18.10)	0.99	(0.81, 1.20)
< 90	288	75 (138)	8.34 (5.52, 12.55)	76 (150)	8.74 (6.41, 12.71)	1.10	(0.79, 1.51)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)							
0	231	68 (120)	11.70 (8.51, 17.81)	35 (111)	26.28 (23.59, N.A.)	2.47	(1.63, 3.72)
1-2	665	173 (328)	14.98 (9.53, 18.17)	173 (337)	11.07 (8.38, 14.09)	0.88	(0.71, 1.09)
3-6	199	55 (102)	9.79 (4.21, 16.85)	62 (97)	5.22 (3.98, 6.24)	0.57	(0.40, 0.83)
Not Reported	1	0 (0)		1 (1)	11.04 (N.A., N.A.)		
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy							
Yes	13	2 (10)	18.00 (15.21, N.A.)	2 (3)	26.28 (6.77, 26.28)		
No	1083	294 (540)	12.22 (9.66, 16.13)	269 (543)	12.32 (9.79, 15.18)	1.00	(0.85, 1.18)
Prior Nephrectomy							
Yes	890	243 (453)	12.55 (10.32, 17.74)	211 (437)	14.85 (11.04, 19.15)	1.05	(0.87, 1.26)
No	206	53 (97)	9.40 (5.62, 20.99)	60 (109)	9.66 (5.75, 11.93)	0.80	(0.55, 1.16)
Prior Radiotherapy							
Yes	133	37 (63)	8.08 (4.76, 15.47)	38 (70)	9.76 (7.06, 15.44)	1.20	(0.76, 1.89)
No	963	259 (487)	13.17 (10.84, 17.74)	233 (476)	12.52 (9.89, 16.62)	0.98	(0.82, 1.17)



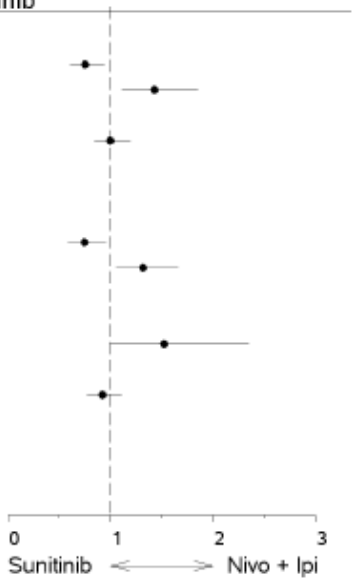
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.3C］

図 2.7.3.3-17　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	597	159 (297)	12.62 (8.34, 17.81)	166 (300)	7.00 (5.68, 9.69)	0.75 (0.61, 0.94)
>= 1 Year	499	137 (253)	12.42 (9.69, 17.77)	105 (246)	20.50 (17.97, 23.85)	1.43 (1.11, 1.85)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	1026	274 (513)	13.17 (10.84, 17.77)	256 (513)	12.71 (10.81, 16.62)	1.00 (0.84, 1.19)
> 1.5*ULN	47	18 (27)	5.19 (2.69, 8.38)	12 (20)	2.73 (1.64, 4.30)	
Not Reported	23	4 (10)	8.59 (2.20, N.A.)	3 (13)	3.40 (0.89, 3.98)	
Hemoglobin						
< LLN	470	115 (224)	12.42 (7.06, 20.99)	139 (246)	7.33 (6.24, 9.79)	0.74 (0.58, 0.95)
>= LLN	609	180 (322)	12.42 (10.32, 16.99)	129 (287)	19.35 (14.98, 22.21)	1.32 (1.05, 1.65)
Not Reported	17	1 (4)	2.20 (N.A., N.A.)	3 (13)	3.40 (0.89, 3.98)	
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	167	50 (87)	11.99 (5.45, 17.97)	36 (80)	19.22 (11.04, 26.28)	1.53 (0.99, 2.35)
> 10 mg/dl	29	7 (10)	5.36 (0.56, N.A.)	10 (19)	6.41 (2.69, N.A.)	
Not Reported	900	239 (453)	12.62 (9.89, 17.77)	225 (447)	11.93 (9.46, 14.92)	0.92 (0.77, 1.11)



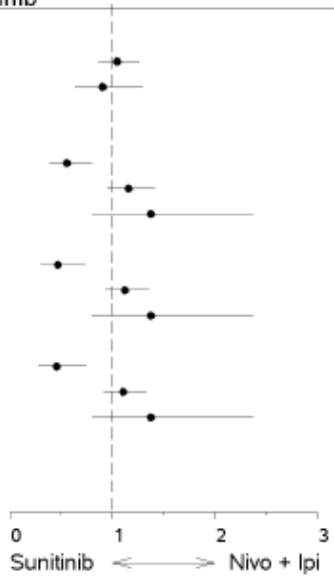
HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.3C］

図 2.7.3.3-17　PFS（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mPFS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Alkaline phosphatase						
< ULN	870	237 (451)	15.31 (11.01, 17.97)	199 (419)	15.24 (12.32, 19.91)	1.05 (0.87, 1.26)
>= ULN	206	58 (95)	6.05 (4.21, 11.99)	67 (111)	5.75 (4.53, 8.54)	0.91 (0.64, 1.29)
Not Reported	20	1 (4)	2.20 (N.A., N.A.)	5 (16)	6.41 (0.89, N.A.)	
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	240	54 (113)	21.42 (9.40, 23.56)	69 (127)	6.83 (5.55, 8.74)	0.56 (0.39, 0.80)
No	762	211 (386)	11.56 (8.74, 15.47)	179 (376)	15.24 (12.22, 19.35)	1.16 (0.95, 1.41)
Not Reported	94	31 (51)	10.32 (5.32, 16.99)	23 (43)	11.33 (8.28, 21.32)	1.38 (0.80, 2.37)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	158	32 (71)	21.42 (6.90, N.A.)	53 (87)	5.78 (4.07, 7.43)	0.47 (0.30, 0.74)
No	844	233 (428)	12.42 (9.53, 16.13)	195 (416)	14.98 (11.93, 19.35)	1.12 (0.93, 1.36)
Not Reported	94	31 (51)	10.32 (5.32, 16.99)	23 (43)	11.33 (8.28, 21.32)	1.38 (0.80, 2.37)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	132	27 (58)	23.29 (6.90, N.A.)	47 (74)	5.78 (4.01, 7.13)	0.46 (0.28, 0.75)
No	870	238 (441)	12.42 (9.66, 16.53)	201 (429)	14.98 (11.14, 19.22)	1.10 (0.91, 1.33)
Not Reported	94	31 (51)	10.32 (5.32, 16.99)	23 (43)	11.33 (8.28, 21.32)	1.38 (0.80, 2.37)



HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 21 subjects per treatment group.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.3C］

（3） ORR（部分集団解析）

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ける ORR（IRRC 判定）の部分集団解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.3-18 及び図 2.7.3.3-19 に示した．

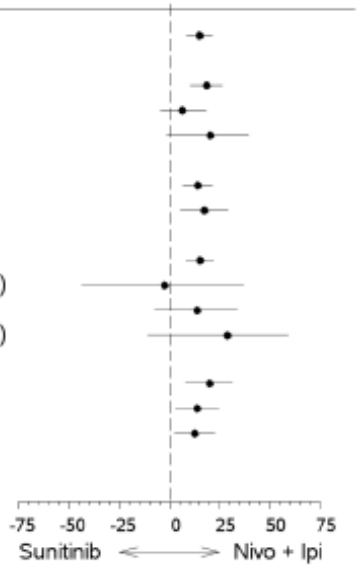
2 群間の重みづけをしない差及び両側 95%CI は Newcombe 法により算出した．ほとんどの部分集団において，ORR はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で高かった．黒人又はアフリカ系アメリカ人及び補正カルシウムが 10 mg/dL 以下の部分集団において，ORR はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で低かったが，これらの部分集団での ORR の群間差（NIVO＋IPI 併用群－スニチニブ群）の 95%CI はいずれも 0 を含んでいた．その他の部分集団では，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で ORR が高かった．大部分の部分集団で被験者数が少なく，ORR の群間差の 95%CI の幅が大きかった．なお，intermediate リスク（IMDC 予後スコアが 1～2）及び poor リスク（IMDC 予後スコアが 3～6）それぞれの部分集団での ORR の群間差はそれぞれ 11.4%［95%CI：3.9，18.8］及び 27.8%［95%CI：15.8，38.8］であった．

また，全リスクの被験者における部分集団解析では，ほとんど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，favorable リスク（IMDC 予後スコアが 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（年）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．その他の部分集団では，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で ORR が高かった．

図 2.7.3.3-18　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Overall	847	177(425)	41.6% (36.9, 46.5)	112(422)	26.5% (22.4, 31.0)	15.1% (8.7, 21.3)
Age Categorization						
< 65	524	118(265)	44.5% (38.4, 50.7)	67(259)	25.9% (20.6, 31.7)	18.7% (10.5, 26.5)
>= 65 and < 75	258	46(125)	36.8% (28.4, 45.9)	40(133)	30.1% (22.4, 38.6)	6.7% (-4.7, 18.0)
>= 75	65	13(35)	37.1% (21.5, 55.1)	5(30)	16.7% (5.6, 34.7)	20.5% (-1.5, 39.4)
Gender						
Male	615	130(314)	41.4% (35.9, 47.1)	82(301)	27.2% (22.3, 32.6)	14.2% (6.7, 21.4)
Female	232	47(111)	42.3% (33.0, 52.1)	30(121)	24.8% (17.4, 33.5)	17.5% (5.4, 29.1)
Race						
White	737	155(369)	42.0% (36.9, 47.2)	98(368)	26.6% (22.2, 31.5)	15.4% (8.5, 22.0)
Black or African American	13	1(7)	14.3% (0.4, 57.9)	1(6)	16.7% (0.4, 64.1)	-2.4% (-43.8, 37.1)
Asian	77	17(38)	44.7% (28.6, 61.7)	12(39)	30.8% (17.0, 47.6)	14.0% (-7.4, 33.7)
Other	19	4(10)	40.0% (12.2, 73.8)	1(9)	11.1% (0.3, 48.2)	28.9% (-10.9, 59.0)
Region						
US	222	46(112)	41.1% (31.9, 50.8)	23(110)	20.9% (13.7, 29.7)	20.2% (8.0, 31.5)
Canada/W Europe/N Europe	295	64(148)	43.2% (35.1, 51.6)	43(147)	29.3% (22.0, 37.3)	14.0% (3.0, 24.5)
Rest of World	330	67(165)	40.6% (33.0, 48.5)	46(165)	27.9% (21.2, 35.4)	12.7% (2.5, 22.6)



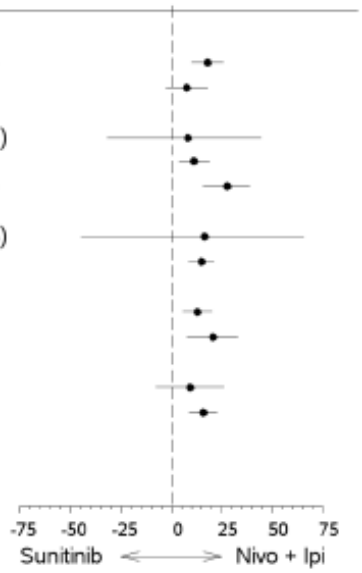
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.2.1.1-1］

図 2.7.3.3-18　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Karnofsky Performance Status						
90-100	581	141(295)	47.8% (42.0, 53.7)	85(286)	29.7% (24.5, 35.4)	18.1% (10.2, 25.7)
< 90	266	36(130)	27.7% (20.2, 36.2)	27(136)	19.9% (13.5, 27.6)	7.8% (-2.4, 17.9)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)						
0	17	3(9)	33.3% (7.5, 70.1)	2(8)	25.0% (3.2, 65.1)	8.3% (-31.8, 44.3)
1-2	631	133(314)	42.4% (36.8, 48.0)	98(317)	30.9% (25.9, 36.3)	11.4% (3.9, 18.8)
3-6	199	41(102)	40.2% (30.6, 50.4)	12(97)	12.4% (6.6, 20.6)	27.8% (15.8, 38.8)
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy						
Yes	5	2(3)	66.7% (9.4, 99.2)	1(2)	50.0% (1.3, 98.7)	16.7% (-44.6, 65.5)
No	842	175(422)	41.5% (36.7, 46.3)	111(420)	26.4% (22.3, 30.9)	15.0% (8.7, 21.2)
Prior Nephrectomy						
Yes	660	145(341)	42.5% (37.2, 48.0)	94(319)	29.5% (24.5, 34.8)	13.1% (5.7, 20.2)
No	187	32(84)	38.1% (27.7, 49.3)	18(103)	17.5% (10.7, 26.2)	20.6% (7.8, 32.9)
Prior Radiotherapy						
Yes	104	17(52)	32.7% (20.3, 47.1)	12(52)	23.1% (12.5, 36.8)	9.6% (-7.6, 26.1)
No	743	160(373)	42.9% (37.8, 48.1)	100(370)	27.0% (22.6, 31.9)	15.9% (9.0, 22.5)



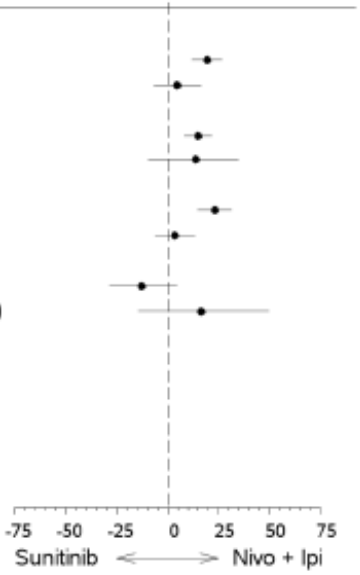
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.2.1.1-1］

図 2.7.3.3-18　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	590	127(294)	43.2% (37.5, 49.1)	70(296)	23.6% (18.9, 28.9)	19.5% (12.0, 26.8)
>= 1 Year	257	50(131)	38.2% (29.8, 47.1)	42(126)	33.3% (25.2, 42.3)	4.8% (-6.8, 16.3)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	787	169(393)	43.0% (38.0, 48.1)	110(394)	27.9% (23.5, 32.6)	15.1% (8.4, 21.6)
> 1.5*ULN	45	6(25)	24.0% (9.4, 45.1)	2(20)	10.0% (1.2, 31.7)	14.0% (-9.7, 34.7)
Hemoglobin						
< LLN	465	98(223)	43.9% (37.3, 50.7)	50(242)	20.7% (15.7, 26.3)	23.3% (14.9, 31.3)
>= LLN	371	79(199)	39.7% (32.8, 46.9)	62(172)	36.0% (28.9, 43.7)	3.7% (-6.2, 13.4)
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	124	19(63)	30.2% (19.2, 43.0)	26(61)	42.6% (30.0, 55.9)	-12.5% (-28.4, 4.4)
> 10 mg/dl	27	3(9)	33.3% (7.5, 70.1)	3(18)	16.7% (3.6, 41.4)	16.7% (-14.3, 49.7)



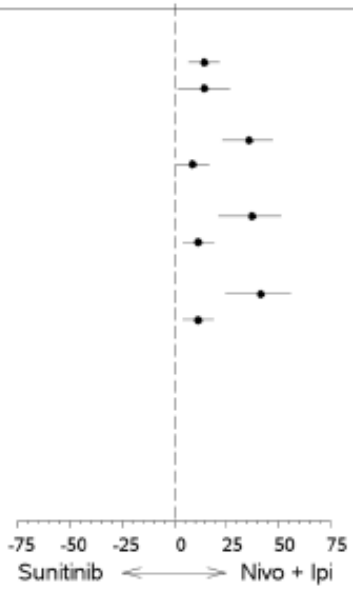
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.2.1.1-1］

図 2.7.3.3-18　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Alkaline phosphatase						
< ULN	642	145(333)	43.5% (38.1, 49.1)	90(309)	29.1% (24.1, 34.5)	14.4% (7.0, 21.6)
>= ULN	191	32(89)	36.0% (26.1, 46.8)	22(102)	21.6% (14.0, 30.8)	14.4% (1.6, 26.8)
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	214	58(100)	58.0% (47.7, 67.8)	25(114)	21.9% (14.7, 30.6)	36.1% (23.1, 47.4)
No	562	106(284)	37.3% (31.7, 43.2)	79(278)	28.4% (23.2, 34.1)	8.9% (1.1, 16.5)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	143	37(63)	58.7% (45.6, 71.0)	17(80)	21.3% (12.9, 31.8)	37.5% (21.5, 51.1)
No	633	127(321)	39.6% (34.2, 45.1)	87(312)	27.9% (23.0, 33.2)	11.7% (4.3, 18.9)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	125	34(55)	61.8% (47.7, 74.6)	14(70)	20.0% (11.4, 31.3)	41.8% (24.7, 55.8)
No	651	130(329)	39.5% (34.2, 45.0)	90(322)	28.0% (23.1, 33.2)	11.6% (4.3, 18.7)



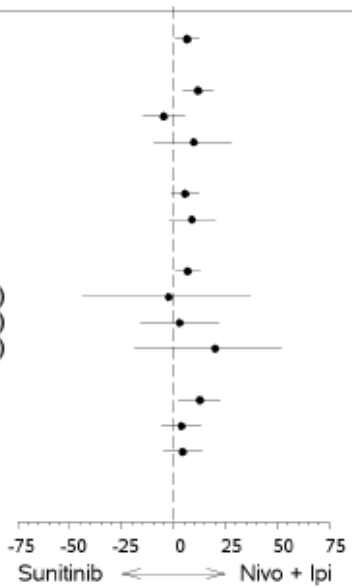
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.2.1.1-1］

図 2.7.3.3-19　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Overall	1096	213(550)	38.7% (34.6, 42.9)	176(546)	32.2% (28.3, 36.3)	6.5% (0.8, 12.1)
Age Categorization						
< 65	668	143(340)	42.1% (36.8, 47.5)	99(328)	30.2% (25.3, 35.5)	11.9% (4.6, 19.0)
>= 65 and < 75	342	54(164)	32.9% (25.8, 40.7)	67(178)	37.6% (30.5, 45.2)	-4.7% (-14.6, 5.4)
>= 75	86	16(46)	34.8% (21.4, 50.2)	10(40)	25.0% (12.7, 41.2)	9.8% (-9.6, 27.8)
Gender						
Male	808	158(413)	38.3% (33.5, 43.1)	129(395)	32.7% (28.1, 37.5)	5.6% (-1.0, 12.1)
Female	288	55(137)	40.1% (31.9, 48.9)	47(151)	31.1% (23.8, 39.2)	9.0% (-2.0, 19.8)
Race						
White	969	190(486)	39.1% (34.7, 43.6)	156(483)	32.3% (28.1, 36.7)	6.8% (0.8, 12.8)
Black or African American	13	1(7)	14.3% (0.4, 57.9)	1(6)	16.7% (0.4, 64.1)	-2.4% (-43.8, 37.1)
Asian	93	18(46)	39.1% (25.1, 54.6)	17(47)	36.2% (22.7, 51.5)	3.0% (-16.2, 21.8)
Other	20	4(10)	40.0% (12.2, 73.8)	2(10)	20.0% (2.5, 55.6)	20.0% (-18.7, 52.1)
Region						
US	306	57(154)	37.0% (29.4, 45.2)	37(152)	24.3% (17.8, 32.0)	12.7% (2.3, 22.6)
Canada/W Europe/N Europe	401	83(201)	41.3% (34.4, 48.4)	75(200)	37.5% (30.8, 44.6)	3.8% (-5.7, 13.2)
Rest of World	389	73(195)	37.4% (30.6, 44.6)	64(194)	33.0% (26.4, 40.1)	4.4% (-5.0, 13.8)



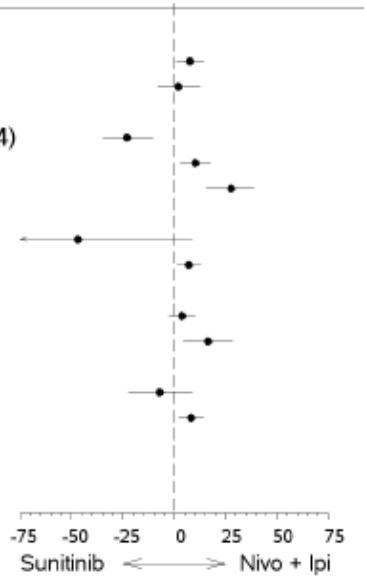
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.8B］

図 2.7.3.3-19　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Karnofsky Performance Status						
90-100	808	175(412)	42.5% (37.7, 47.4)	138(396)	34.8% (30.2, 39.8)	7.6% (0.9, 14.2)
< 90	288	38(138)	27.5% (20.3, 35.8)	38(150)	25.3% (18.6, 33.1)	2.2% (-7.9, 12.4)
Baseline IMDC Prognostic Score (CRF)						
0	231	34(120)	28.3% (20.5, 37.3)	57(111)	51.4% (41.7, 61.0)	-23.0% (-34.7, -10.4)
1-2	665	138(328)	42.1% (36.7, 47.6)	107(337)	31.8% (26.8, 37.0)	10.3% (3.0, 17.5)
3-6	199	41(102)	40.2% (30.6, 50.4)	12(97)	12.4% (6.6, 20.6)	27.8% (15.8, 38.8)
Prior Neo-adjuvant or Adjuvant Therapy						
Yes	13	2(10)	20.0% (2.5, 55.6)	2(3)	66.7% (9.4, 99.2)	-46.7% (-77.4, 8.7)
No	1083	211(540)	39.1% (34.9, 43.3)	174(543)	32.0% (28.1, 36.2)	7.0% (1.3, 12.7)
Prior Nephrectomy						
Yes	890	179(453)	39.5% (35.0, 44.2)	156(437)	35.7% (31.2, 40.4)	3.8% (-2.5, 10.1)
No	206	34(97)	35.1% (25.6, 45.4)	20(109)	18.3% (11.6, 26.9)	16.7% (4.6, 28.4)
Prior Radiotherapy						
Yes	133	18(63)	28.6% (17.9, 41.3)	25(70)	35.7% (24.6, 48.1)	-7.1% (-22.3, 8.7)
No	963	195(487)	40.0% (35.7, 44.5)	151(476)	31.7% (27.6, 36.1)	8.3% (2.3, 14.3)



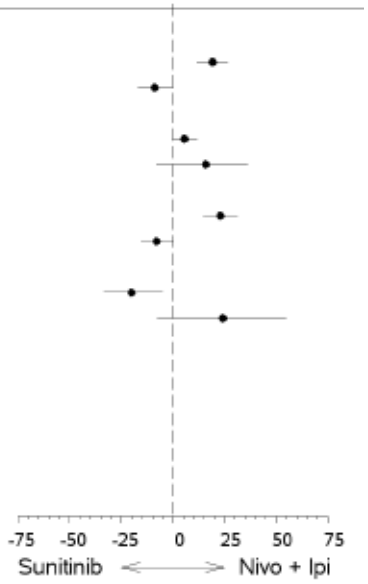
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.8B］

図 2.7.3.3-19　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Time From Initial Diagnosis To Randomization (Years)						
< 1 Year	597	127(297)	42.8% (37.1, 48.6)	71(300)	23.7% (19.0, 28.9)	19.1% (11.6, 26.3)
>= 1 Year	499	86(253)	34.0% (28.2, 40.2)	105(246)	42.7% (36.4, 49.1)	-8.7% (-17.1, -0.2)
LDH Level						
<= 1.5*ULN	1026	204(513)	39.8% (35.5, 44.1)	174(513)	33.9% (29.8, 38.2)	5.8% (-0.1, 11.7)
> 1.5*ULN	47	7(27)	25.9% (11.1, 46.3)	2(20)	10.0% (1.2, 31.7)	15.9% (-7.9, 36.0)
Hemoglobin						
< LLN	470	98(224)	43.8% (37.2, 50.5)	51(246)	20.7% (15.8, 26.3)	23.0% (14.6, 31.0)
>= LLN	609	115(322)	35.7% (30.5, 41.2)	125(287)	43.6% (37.7, 49.5)	-7.8% (-15.5, -0.1)
Corrected Calcium						
<= 10 mg/dl	167	24(87)	27.6% (18.5, 38.2)	38(80)	47.5% (36.2, 59.0)	-19.9% (-33.5, -5.2)
> 10 mg/dl	29	4(10)	40.0% (12.2, 73.8)	3(19)	15.8% (3.4, 39.6)	24.2% (-7.6, 54.7)



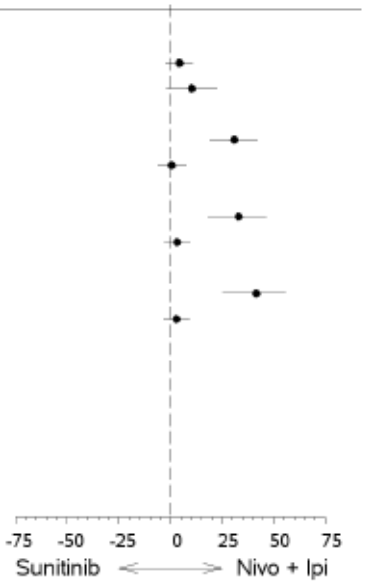
Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.8B］

図 2.7.3.3-19　ORR（IRRC 判定）に対する部分集団解析－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き 3）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of responses (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab ORR (95% Exact CI)	Sunitinib N of responses (N of subjects)	Sunitinib ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR Difference (95% CI)
Alkaline phosphatase						
< ULN	870	180(451)	39.9% (35.4, 44.6)	149(419)	35.6% (31.0, 40.4)	4.4% (-2.1, 10.7)
>= ULN	206	33(95)	34.7% (25.3, 45.2)	27(111)	24.3% (16.7, 33.4)	10.4% (-2.0, 22.6)
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	240	60(113)	53.1% (43.5, 62.5)	28(127)	22.0% (15.2, 30.3)	31.1% (18.9, 42.0)
No	762	139(386)	36.0% (31.2, 41.0)	133(376)	35.4% (30.5, 40.4)	0.6% (-6.1, 7.4)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	158	39(71)	54.9% (42.7, 66.8)	19(87)	21.8% (13.7, 32.0)	33.1% (18.0, 46.4)
No	844	160(428)	37.4% (32.8, 42.2)	142(416)	34.1% (29.6, 38.9)	3.2% (-3.2, 9.7)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	132	36(58)	62.1% (48.4, 74.5)	15(74)	20.3% (11.8, 31.2)	41.8% (25.2, 55.5)
No	870	163(441)	37.0% (32.4, 41.7)	146(429)	34.0% (29.6, 38.7)	2.9% (-3.4, 9.2)



Two-sided 95% confidence interval for un-weighted difference was calculated using Newcombe method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.8B］

2.7.3.3.3.1 PD-L1 の発現と有効性の関連性

1） PD-L1 の検査方法及び判定方法について

PD-L1 は，Bristol-Myers Squibb 社及び Dako North America 社が共同で開発した PD-L1 免疫組織化学アッセイを用いて測定した．本評価系では，ウサギ抗ヒト PD-L1 抗体を用いて，ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）された腫瘍組織検体中の PD-L1 を評価した．

上記アッセイによって細胞膜が染色された細胞（PD-L1 陽性細胞）数を計測した．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設定し，カットオフ値未満と以上に分けて部分集団解析を行った．

2） PD-L1 発現状況について

国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）で NIVO＋IPI 併用群に無作為化された被験者（550 名）の PD-L1 の発現状況は，ベースラインの PD-L1 発現状況が評価可能であった 499 名中，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満，1%以上，5%以上及び 10%以上であった被験者は，それぞれ 386 名（77.4%），113 名（22.6%），71 名（14.2%）及び 58 名（11.6%）であった．なお，PD-L1 発現状況が評価不能であった被験者は 47 名（腫瘍組織検体が得られた被験者 546 名中）（8.6%）であった．また，スニチニブ群でベースラインの PD-L1 発現状況が評価可能であった 503 名中，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満，1%以上，5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ，376 名（74.8%），127 名（25.2%），87 名（17.3%）及び 74 名（14.7%）であった．なお，PD-L1 発現状況が評価不能であった被験者は 38 名（腫瘍組織検体が得られた被験者 541 名中）（7.0%）であった．

3） PD-L1 発現状況別の有効性の結果

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ついて，PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-20～図 2.7.3.3-22 に示した．

なお，PD-L1 陽性細胞の割合が 5 及び 10%をカットオフ値とした部分集団解析においては，PD-L1 陽性細胞の割合が 5%以上及び 10%以上の被験者数が限られており，解釈が限定的なものになると考え，以下ではカットオフ値を 1%としたときについて記載した．

（1） OS

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ついて，PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の OS をそれぞれ図 2.7.3.3-20 及び図 2.7.3.3-21 に示した．

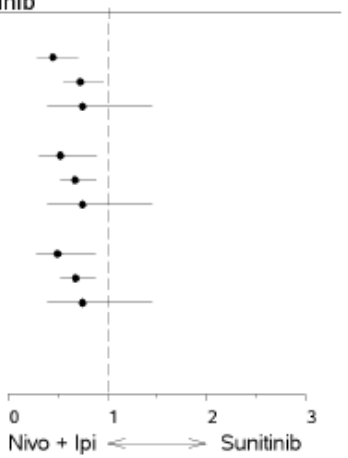
Intermediate リスク及び poor リスクの被験者について，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の OS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で未達及びスニチニブ群で 19.61 カ月であり，ハザード比は 0.45［95%CI：0.29，0.71］であった．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の OS（中央値）は，両群とも未達であり，ハザード比は 0.73［95%CI：0.56，0.96］であった．

全リスクの被験者について，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の 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．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の 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．

図 2.7.3.3-20　PD-L1 の発現状況別の OS－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

	N	Nivolumab + Ipilimumab N of events (N of subjects)	Nivolumab + Ipilimumab mOS (95% CI)	Sunitinib N of events (N of subjects)	Sunitinib mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	214	28 (100)	N.A.	57 (114)	19.61 (14.78, N.A.)	0.45 (0.29, 0.71)
No	562	93 (284)	N.A. (28.16, N.A.)	114 (278)	N.A. (23.98, N.A.)	0.73 (0.56, 0.96)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	143	21 (63)	N.A.	42 (80)	16.20 (11.04, N.A.)	0.53 (0.31, 0.89)
No	633	100 (321)	N.A. (28.16, N.A.)	129 (312)	N.A. (23.98, N.A.)	0.68 (0.52, 0.88)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	125	18 (55)	N.A. (22.97, N.A.)	38 (70)	15.80 (10.02, N.A.)	0.50 (0.28, 0.88)
No	651	103 (329)	N.A. (28.16, N.A.)	133 (322)	N.A. (23.98, N.A.)	0.68 (0.52, 0.88)
Not Reported	71	19 (41)	24.34 (10.12, N.A.)	17 (30)	15.70 (9.76, N.A.)	0.75 (0.39, 1.45)

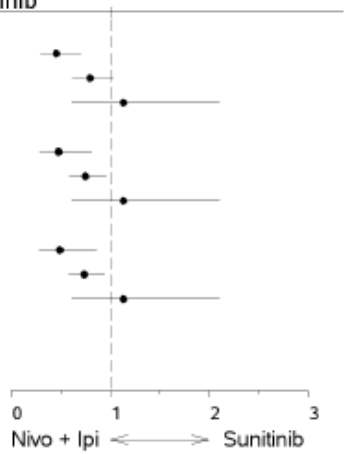


出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6A を改変］

図 2.7.3.3-21　PD-L1 の発現状況別の OS－全リスクの被験者（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Randomized Subjects

		Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib		Unstratified
	N	N of events (N of subjects)	mOS (95% CI)	N of events (N of subjects)	mOS (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Ipi vs Sunitinib
Baseline PD-L1 + Status 1% Cut Off						
Yes	240	30 (113)	N.A.	60 (127)	N.A. (15.47, N.A.)	0.46 (0.29, 0.71)
No	762	108 (386)	N.A.	126 (376)	32.92 (N.A., N.A.)	0.80 (0.62, 1.03)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)
Baseline PD-L1 + Status 5% Cut Off						
Yes	158	21 (71)	N.A.	44 (87)	19.61 (12.62, N.A.)	0.48 (0.29, 0.81)
No	844	117 (428)	N.A.	142 (416)	32.92 (N.A., N.A.)	0.75 (0.59, 0.96)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)
Baseline PD-L1 + Status 10% Cut Off						
Yes	132	18 (58)	N.A.	39 (74)	16.20 (11.70, N.A.)	0.49 (0.28, 0.86)
No	870	120 (441)	N.A.	147 (429)	32.92 (N.A., N.A.)	0.74 (0.58, 0.94)
Not Reported	94	23 (51)	24.34 (16.99, N.A.)	18 (43)	N.A. (15.70, N.A.)	1.13 (0.61, 2.10)



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure S.5.6B を改変］

（2） PFS

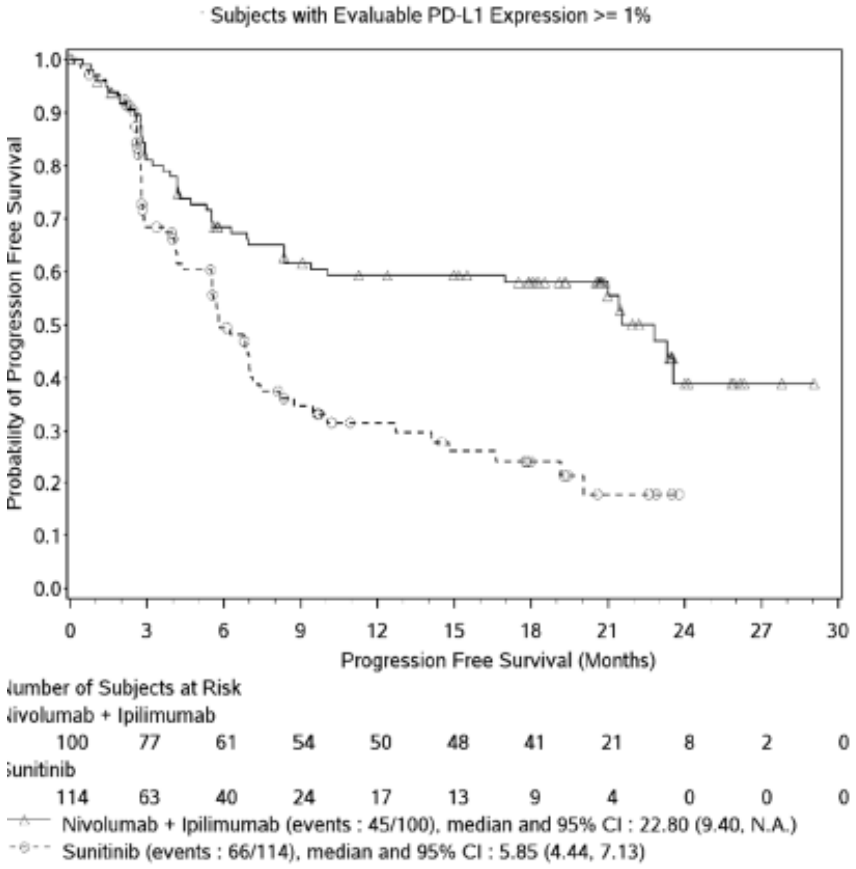
Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の PFS（IRRC 判定）を図 2.7.3.3-22 に示した．

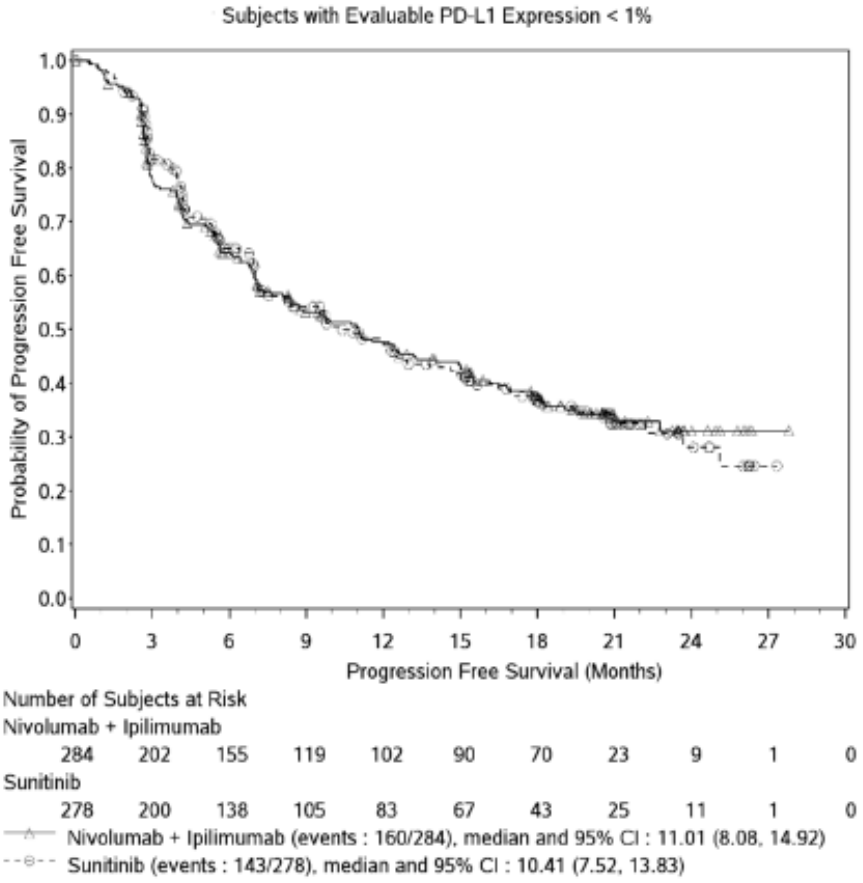
Intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の PFS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 22.80 カ月及びスニチニブ群で 5.85 カ月であり，ハザード比は 0.46［95%CI：0.31，0.67］であった．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の PFS（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で 11.01 カ月及びスニチニブ群で 10.41 カ月であり，ハザード比は 1.00［95%CI：0.80，1.26］であった（図 2.7.3.3-16）．

全リスクの被験者においては，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の 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．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の 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（全リスクの被験者については図 2.7.3.3-17 参照）．

図 2.7.3.3-22　PD-L1 の発現状況別の PFS（IRRC 判定）－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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Figure 7.5-1］

（3） ORR

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の ORR（IRRC 判定）を表 2.7.3.3-34 に示した.

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者において，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の 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．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の 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いては，PD-L1 発現が 1%以上の被験者の 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．PD-L1 発現が 1%未満の被験者の 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（図 2.7.3.3-19）.

表 2.7.3.3-34　PD-L1 の発現状況別の ORR（IRRC 判定）－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

PD-L1 Expression Result Group		Nivolumab + Ipilimumab N = 422	Sunitinib N = 420
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION >= 1%		100 (23.7)	114 (27.1)
	BEST OVERALL RESPONSE:		
	COMPLETE RESPONSE (CR)	16/100 (16.0)	1/114 (0.9)
	PARTIAL RESPONSE (PR)	42/100 (42.0)	24/114 (21.1)
	STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	19/100 (19.0)	46/114 (40.4)
	PROGRESSIVE DISEASE (PD)	14/100 (14.0)	28/114 (24.6)
	UNABLE TO DETERMINE (UTD)	9/100 (9.0)	15/114 (13.2)
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	58/100 (58.0%)	25/114 (21.9%)
	(95% CI)	(47.7, 67.8)	(14.7, 30.6)
	ODDS RATIO (2)	4.92	
	(95% CI)	(2.61, 9.34)	
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION < 1%		284 (67.3)	278 (66.2)
	BEST OVERALL RESPONSE:		
	COMPLETE RESPONSE (CR)	21/284 (7.4)	4/278 (1.4)
	PARTIAL RESPONSE (PR)	85/284 (29.9)	75/278 (27.0)
	STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	102/284 (35.9)	130/278 (46.8)
	PROGRESSIVE DISEASE (PD)	57/284 (20.1)	36/278 (12.9)
	UNABLE TO DETERMINE (UTD)	19/284 (6.7)	33/278 (11.9)
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	106/284 (37.3%)	79/278 (28.4%)
	(95% CI)	(31.7, 43.2)	(23.2, 34.1)
	ODDS RATIO (2)	1.50	
	(95% CI)	(1.04, 2.17)	

RECIST 1.1 response criteria.
PD-L1 expression results from validated assay.
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Ratio of Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.3.1-1］

表 2.7.3.3-34　PD-L1 発現状況別の ORR（IRRC 判定）－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（16/214 試験，全体）（続き）

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

PD-L1 Expression Result Group	Nivolumab + Ipilimumab N = 422	Sunitinib N = 420
SUBJECTS WITH AN INDETERMINATE OR NOT EVALUABLE PD-L1 RESULT	38 (9.0)	28 (6.7)
BEST OVERALL RESPONSE:		
COMPLETE RESPONSE (CR)	3/ 38 (7.9)	0/ 28
PARTIAL RESPONSE (PR)	10/ 38 (26.3)	8/ 28 (28.6)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	10/ 38 (26.3)	11/ 28 (39.3)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	11/ 38 (28.9)	7/ 28 (25.0)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	3/ 38 (7.9)	2/ 28 (7.1)
NOT REPORTED (NR)	1/ 38 (2.6)	0/ 28
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	13/38 (34.2%)	8/28 (28.6%)
(95% CI)	(19.6, 51.4)	(13.2, 48.7)
ODDS RATIO (2)	1.30	
(95% CI)	(0.40, 4.37)	

RECIST 1.1 response criteria.
PD-L1 expression results from validated assay.
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Ratio of Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 7.3.1-1］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

1） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）で評価した用法・用量の設定根拠

ニボルマブ単剤療法の未治療の RCC 患者に対する有効性及び安全性は海外第 I b 相試験（CA209009 試験）において予備的に検討しており，10 mg/kg，3 週間間隔投与の用法・用量で ORR は 12.5%であった［2.7.6.3］．また，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は海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）で 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 3 回投与，又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与）で評価しており，ORR はそれぞれ 5%及び 12.5%であり，3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した被験者のうち未治療の被験者では 21.4%であった［総括報告書 5.3.5.4-2, Appendix1.13］．一方，海外第 I 相試験（016 試験）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 の併用療法の RCC 患者に対する有効性を検討し，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群及びニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群において，両群ともに ORR は 40.4%であり，それぞれの単剤療法より有効性を上回ることが示唆された．また，安全性はニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群がニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群と比較して重篤な副作用，投与中止に至った有害事象及び副作用並びに Grade 3-4 の副作用の発現率が低く，安全性が優れていると判断した．

ニボルマブについては，国内及び海外の第 I 相試験の結果から，日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であった．また，イピリムマブについても，母集団薬物動態解析において日本人と日本人以外との間の民族間差は薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが明らかになっており，両剤とも日本人と非日本人の薬物動態に大きな違いは認められなかった．

以上の結果を踏まえ，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法を国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）の用法・用量として選択した．

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）の結果及び推奨用法・用量の設定根拠

16/214 試験では未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とし，ニボルマブ 3 mg/kg（静注時間：60 分）とイピリムマブ 1 mg/kg（静注時間：30 分）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（静注時間：60 分）を 2 週間間隔で投与した．16/214 試験の有効性の結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示したとおりであり，主要評価項目の OS を指標として主解析対象集団である intermediate リスク及び poor リスクの被験者及び副次的解析対象集団である全リスクの被験者でのスニチニブに対する優越性が検証され，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用療法の有効性はスニチニブを上回ることが検証された．主解析対象集団の ORR は 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た．副次的解析対象集団の ORR の 95%CI は両群で重なっていたが，ORR は NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．主解析対象集団の PFS はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で 3 カ月以上長かったが，優越性は検証されなかった．副次的解析対象集団の PFS の中央値は両群ともに約 12 カ月であった．

以上の結果から，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，また，日本人被験者でのデータから有効性は日本人患者でも同様に得られると考えた．

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安全性プロファイルは，イピリムマブ及び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いた．認められた事象は，臨床試験で用いた既存の有害事象の対処法アルゴリズムに従い，早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であったことから，安全性は許容可能と考えた．

ニボルマブの用量について，16/214 試験では上記のとおり体重換算用量（3 mg/kg）で投与した．しかしながら，体重換算用量による薬剤調製は固定用量の薬剤調製と比較すると煩雑であり，医療現場で人為的な誤調製あるいは投与過誤による医療事故の潜在的なリスクとなり得る．そのため，ニボルマブの用法・用量を体重換算用量である「3 mg/kg」ではなく，固定用量である「240 mg」へ変更するための検討が別途行われた．ニボルマブの母集団薬物動態モデル及び曝露反応モデルを利用したシミュレーションの結果から，イピリムマブとの併用投与時及び単剤投与時のニボルマブの用量を「240 mg」に変更した場合は，ニボルマブの曝露量は高くなると考えられたものの，安全性には大きな影響を及ぼさず，また有効性は維持できると判断されたため，根治切除不能又は転移性の RCC に対するニボルマブの用量は，併用投与時及び単剤投与時ともに「240 mg」とした．なお，イピリムマブとの併用投与時のシミュレーションの結果は 2.7.2.3.4 を，単剤投与時のシミュレーションの結果は用法・用量の変更に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201003）の CTD を参照のこと．

加えて，16/214 試験では既承認のがん腫と同様にニボルマブを 60 分かけて点滴静注した．しかしながら，長時間の点滴静注は，医療スタッフ及び患者の負担増につながり，利便性が低下することが懸念される．そのため，ニボルマブの点滴静注時間を「1 時間以上」から「30 分以上」に短縮するための検討が別途行われた．ニボルマブの母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションの結果から，ニボルマブの点滴静注時間を 60 分から 30 分へ短縮しても，ニボルマブの薬物動態には影響を及ぼさないと考えられた．さらに，切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者を対象に，ニボルマブを「240 mg，2 週間間隔（点滴静注時間：30 分）」で投与した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）では，ニボルマブを

「3 mg/kg，2 週間間隔（点滴静注時間：60 分）」で投与した既承認の適応がん腫を対象とした臨床試験と比較して安全性プロファイルに大きな違いは認めれらず，また，一定の抗腫瘍効果が確認されたため，根治切除不能又は転移性の RCC に対するイピリムマブ併用投与時及びイピリムマブ併用投与終了後のニボルマブの投与時間も「30 分以上」とした．なお，シミュレーションの結果及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）の結果は，それぞれ用法・用量の変更に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201003）及び悪性胸膜中皮腫に係る一変申請（eCTD 受付番号：291201002）の CTD を参照のこと．

以上の結果から，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」におけるニボルマブとイピリムマブの併用療法の推奨用法・用量は，ニボルマブ 240 mg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注し，その後ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注が適切と考えた．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

ニボルマブ及びイピリムマブの併用時の有効性の評価項目には，OS，PFS，奏効期間など，イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しているが，これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した．16/214 試験において，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における奏効期間（中央値）は，NIVO＋IPI 併用群で未達及びスニチニブ群で 18.17 カ月であった．なお，追跡期間の中央値は 25.2 カ月であった．全リスク被験者で奏効（IRRC 判定）が認められた被験者においても，NIVO＋IPI 併用群で未達及びスニチニブ群で 20.96 カ月であった．また，016 試験において奏効が認められた被験者の奏効期間（中央値）は NIVO3＋IPI1 併用群で 88.7 週（約 22 カ月）であった．