2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer. Version 2.2014	5.4-29
2）Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7 vii65-71	5.4-30
3）日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2011 年版　金原出版株式会社	5.4-2
4）Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma	5.4-8

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, 2009.	5.4-31
2）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010 May;49(5):295-310.	5.4-32

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1 A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209016）（評価資料） 14
2.7.6.2 A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209214）（評価資料） 63
2.7.6.3 An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC)（CA209009）（参考資料） 114
2.7.6.4 A Phase 2 Open-label Study of Single Agent Ipilimumab (MDX-010) for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer（MDX-010-11）（参考資料） 156
2.7.6.5 付録 171

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 12
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（CA209016 試験） 14
表 2.7.6.1-2 被験者状況の要約（CA209016 試験） 20
表 2.7.6.1-3 解析対象集団（CA209016 試験） 22
表 2.7.6.1-4 人口統計学的特性（CA209016 試験） 24
表 2.7.6.1-5 ベースライン時の疾患特性及び病変部位（CA209016 試験） 25
表 2.7.6.1-6 前治療の要約（CA209016 試験） 27
表 2.7.6.1-7 累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arm S） 29
表 2.7.6.1-8 累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arm P） 30
表 2.7.6.1-9 累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arms I-1, I-3, and IN-3） 31
表 2.7.6.1-10 有効性の結果の要約（CA209016 試験） 34
表 2.7.6.1-11 最良総合効果（実施医療機関の医師判定）（CA209016 試験） 35
表 2.7.6.1-12 サブグループ別の抗腫瘍効果（CA209016 試験） 38
表 2.7.6.1-13 安全性の結果の要約（CA209016 試験） 41

表 2.7.6.1-14　死亡の要約（CA209016 試験）..... 47
表 2.7.6.1-15　肝機能検査の異常値の要約（SI Units）（CA209016 試験）..... 53
表 2.7.6.1-16　治験薬投与期間中の甲状腺機能検査の異常値の要約（CA209016 試験）..... 55
表 2.7.6.1-17　抗薬物抗体評価の要約（CA209016 試験）..... 59
表 2.7.6.1-18　抗薬物抗体の発現状況別の最良総合効果及び ORR（CA209016 試験）..... 60
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 63
表 2.7.6.2-2　被験者状況の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 70
表 2.7.6.2-3　解析対象集団（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 71
表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 73
表 2.7.6.2-5　ベースライン時の疾患特性及び病変部位－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 74
表 2.7.6.2-6　人口統計学的特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 76
表 2.7.6.2-7　ベースライン時の疾患特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 77
表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 80
表 2.7.6.2-9　累積投与量及び RDI の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 86
表 2.7.6.2-10　有効性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 87
表 2.7.6.2-11　IRRC 評価による PFSR（主解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 92
表 2.7.6.2-12　全生存率（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 95
表 2.7.6.2-13　IRRC 評価による PFSR（副次解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 97
表 2.7.6.2-14　全生存率（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 99
表 2.7.6.2-15　安全性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 102
表 2.7.6.2-16　死亡の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 105
表 2.7.6.2-17　抗薬物抗体評価の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 108
表 2.7.6.2-18　抗薬物抗体発現状況別の IRRC 評価による BOR（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 109
表 2.7.6.2-19　抗薬物抗体発現状況別の過敏症／Infusion reaction に関する有害事象の発現状況（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 110

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209009 試験）.....114
表 2.7.6.3-2　治験薬初回投与前の被験者状況の要約（CA209009 試験）.....120
表 2.7.6.3-3　治療期終了時の被験者状況の要約（CA209009 試験）.....121
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（CA209009 試験）.....123
表 2.7.6.3-5　ベースライン時の病変部位の要約（CA209009 試験）.....124
表 2.7.6.3-6　前治療の要約（CA209009 試験）.....125
表 2.7.6.3-7　治験薬の投与状況の要約（CA209009 試験）.....127
表 2.7.6.3-8　最良総合効果の要約（CA209009 試験）.....130
表 2.7.6.3-9　奏効期間の要約（CA209009 試験）.....131
表 2.7.6.3-10　SD が持続した期間の要約（CA209009 試験）.....132
表 2.7.6.3-11　無増悪生存率の要約（CA209009 試験）.....135
表 2.7.6.3-12　全生存率の要約（CA209009 試験）.....138
表 2.7.6.3-13　安全性の結果の要約（CA209009 試験）.....140
表 2.7.6.3-14　死亡例の要約（CA209009 試験）.....142
表 2.7.6.3-15　留意すべき有害事象の要約（CA209009 試験）.....144
表 2.7.6.3-16　血清中 CXCL9 及び CXCL10 のベースラインからの変動及び変化率の中央値（CA209009 試験）.....147
表 2.7.6.3-17　サイクル 2 の Day 8（投与 168 時間後）における，特定の浸潤免疫細胞（CA209009 試験）.....148
表 2.7.6.3-18　治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の無増悪生存期間（CA209009 試験）.....149
表 2.7.6.3-19　治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の 1 年生存率及び 2 年生存率（CA209009 試験）.....150
表 2.7.6.3-20　特定の血清中可溶性因子の，サイクル 2 の Day 8（投与 168 時間後）時点のベースラインからの変動及び変化率の中央値及び範囲（CA209009 試験）.....152
表 2.7.6.3-21　抗薬物抗体評価の要約（CA209009 試験）.....154
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（MDX-010-11 試験）.....156
表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（MDX-010-11 試験）.....159
表 2.7.6.4-3　人口統計学的及び他の基準値の特性の要約（MDX-010-11 試験）.....160
表 2.7.6.4-4　ベースライン時の疾患特性の要約（MDX-010-11 試験）.....161
表 2.7.6.4-5　イピリムマブ投与に対する曝露量（MDX-010-11 試験）.....162
表 2.7.6.4-6　イピリムマブ最終投与後 70 日以内の安全性の要約（MDX-010-11 試験）.....163

表 2.7.6.4-7　イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した免疫関連有害事象の要約 - SOC 及び投与群別（MDX-010-11 試験）..... 166
表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 171
表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 181
表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）..... 198
表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）..... 215
表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）..... 239
表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）..... 262
表 2.7.6.5-7　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 273
表 2.7.6.5-8　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 274
表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）..... 277
表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）..... 280
表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）..... 285
表 2.7.6.5-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）..... 290
表 2.7.6.5-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 292
表 2.7.6.5-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）..... 293
表 2.7.6.5-15　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）..... 295

表 2.7.6.5-16　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）..... 296
表 2.7.6.5-17　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）..... 297
表 2.7.6.5-18　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）..... 299
表 2.7.6.5-19　死亡の叙述一覧（CA209016 試験）..... 300
表 2.7.6.5-20　重篤な副作用の叙述一覧（CA209016 試験）..... 301
表 2.7.6.5-21　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 302
表 2.7.6.5-22　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 361
表 2.7.6.5-23　死亡の叙述一覧（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 378
表 2.7.6.5-24　重篤な副作用の叙述一覧（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 379
表 2.7.6.5-25　有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209009 試験）..... 383
表 2.7.6.5-26　重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209009 試験）..... 431
表 2.7.6.5-27　投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度（CA209009 試験）..... 442
表 2.7.6.5-28　イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した有害事象の要約 - SOC 及び投与群別（MDX-010-11 試験）..... 446
表 2.7.6.5-29　イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した副作用の要約 - SOC 及び投与群別（MDX-010-11 試験）..... 465

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン - Arm S 及び Arm P -（CA209016 試験）..... 18
図 2.7.6.1-2　試験デザイン - Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 -（CA209016 試験）..... 19
図 2.7.6.2-1　試験デザイン（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 69
図 2.7.6.2-2　IRRC 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（主解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 91
図 2.7.6.2-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（主解析）（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 94
図 2.7.6.2-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（副次解析）（ONO-4538-16/CA209214 試験）..... 98
図 2.7.6.3-1　治験デザイン（CA209009 試験）..... 118
図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209009 試験）..... 134

図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209009 試験） 137
図 2.7.6.3-4　10 mg/kg 未治療群の被験者における，治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の標的病変のベースラインからの最大変化率（CA209009 試験） 151

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC（0-504）	Area under the concentration curve, 0 to 504 hours	投与後 504 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
BOR	Best overall response	最良総合効果
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
Ceoinf	End of infusion concentration	静脈内持続投与終了時の血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	Case report form	症例報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4	－
Ctrough	Trough observed concentration	トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	－
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	－
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FDG	Fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index	－
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HC	Hydroxycholesterol	ヒドロキシコレステロール
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン 2
IMAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	－

用語及び略号一覧（続き 1）

用語及び略号	英語	日本語
IRRC	Independent Radiology Review Committee	独立画像判定委員会
KPS	Karnofsky Performance Status	－
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIP	Macrophage inflammatory protein	－
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	－
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
mTOR	Mammalian target of rapamycin	－
mTPI	Modified toxicity probability interval	－
NA	Not available，not applicable	－
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NYHA	New York Heart Association	－
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球，末梢血単核細胞
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	病勢進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PET	Positron emission tomography	ポジトロン放出断層撮影法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PFSR	Progression-free survival rate	無増悪生存率
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMD	Progressive metabolic disease	前値より 25%以上の増加
PMR	Partial metabolic response	前値より 25%以上の減少
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
Q2 weeks	Every two weeks	2 週間間隔投与
Q3 weeks	Every three weeks	3 週間間隔投与
QoL	Quality of life	生活の質
QTcF	Fridericia corrected QT	Fridericia 補正 QT
RANK-L	Receptor activator of NF-κB ligand	－
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞がん
RCC	Metastatic renal cell cancer	転移性腎細胞がん（2.7.6.4）

用語及び略号一覧（続き 2）

用語及び略号	英語	日本語
RDI	Relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SI Units	International System of Units	－
SMD	Stable metabolic disease	前値から 25％未満の減少又は 25％未満の増加
SOC	System organ class	器官別大分類
SUVMax	Maximum standardized uptake value	standardized uptake value の最大値
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor 2	腫瘍壊死因子レセプター2
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TTR	Time to response	奏効に至るまでの期間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書番号（実施国）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
海外 第Ⅰ相試験 （評価資料）	CA209016 （米国及びカナダ）	5.3.5.1-1	安全性，忍容性，有効性	非盲検，非対照，用量漸増	進行性又は転移性の RCC 患者	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 mg1 日 1 回を 4 週間経口投与した後に 2 週間休薬するサイクルを継続 ⑤ニボルマブ 2 mg/kg Q3W，静脈内投与とパゾパニブ 800 mg1 日 1 回，経口投与	［治験薬を投与された被験者］ ①47 名 ②47 名 ③6 名 ④33 名 ⑤20 名	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続	継続中：完全な報告書
国際共同 第Ⅲ相試験 （評価資料）	ONO-4538-16/CA209214 （日本及び海外 27 カ国[a)]）	5.3.5.1-2.1 5.3.5.1-2.2	有効性，安全性	非盲検，実薬対照	未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	ニボルマブとイピリムマブ併用： 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	［無作為化された被験者（治験薬を投与された被験者）］ Intermediate リスク及び poor リスクの被験者 ニボルマブとイピリムマブ併用群：425 名（423 名） スニチニブ群：422 名（416 名） 全リスクの被験者 ニボルマブとイピリムマブ併用群：550 名（547 名） スニチニブ群：546 名（535 名）	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続	継続中：完全な報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書番号（実施国）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
海外 第Ⅰb相試験 （参考資料）	CA209009 （米国，スペイン及びフランス）	5.3.5.4-1	薬力学的評価， 安全性， 忍容性， 有効性の予備的評価	非盲検， 非対照	転移性の淡明細胞型RCC患者	血管新生阻害剤の治療歴あり： ニボルマブ 0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 血管新生阻害剤の治療歴なし： ニボルマブ 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	［治験薬を投与された被験者］ 血管新生阻害剤の治療歴あり： 0.3 mg/kg：22 名 2 mg/kg　：22 名 10 mg/kg　：23 名 血管新生阻害剤の治療歴なし： 10 mg/kg　：24 名	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続	継続中： 完全な報告書
海外 第Ⅱ相試験 （参考資料）	MDX010-11 （米国）	5.3.5.4-2	有効性， 安全性	非盲検	IL-2 抵抗性又は IL-2 療法に不適格のステージⅣの淡明細胞型RCC患者	パート 1： イピリムマブ 3 mg/kg を 1 回投与した後，1 mg/kg，Q3W，静脈内投与 パート 2： イピリムマブ 3 mg/kg，Q3W，静脈内投与	［治験薬を投与された被験者］ パート 1： 21 名 パート 2： 40 名	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続	完了： 完全な報告書

RCC：腎細胞がん，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

a）アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チリ，コロンビア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，メキシコ，オランダ，ポーランド，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，英国，米国

2.7.6.1 A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209016）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（CA209016 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Sunitinib, Pazopanib or Ipilimumab in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma
治験実施計画書番号	CA209016
治験実施医療機関	Dartmouth-Hitchcock Medical Center 他，計 14 施設（カナダ及び米国）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2012 年 2 月 9 日 治験終了日：継続中 総括報告書作成のためのデータベースロック日：：2016 年 3 月 16 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 転移性腎細胞がん（RCC）患者を対象として，ニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブのいずれかと併用投与した際の最大耐用量（MTD）及び第Ⅱ相試験の推奨用量を決定するために，ニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブと併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： 転移性 RCC 患者を対象として，ニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブのいずれかと併用投与した際の抗腫瘍効果を予備的に評価する． 主要な探索的目的： 転移性 RCC 患者にニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブのいずれかと併用投与した際のニボルマブの薬力学，予測されるバイオマーカー，薬物動態，免疫原性及び全生存期間（OS）を評価する．
治験デザイン	非盲検
治験方法	転移性 RCC 患者を以下の投与群（Arm）のいずれかに割付け，ニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブと併用投与した． ・ ニボルマブとスニチニブの併用（Arm S） ・ ニボルマブとパゾパニブの併用（Arm P） ・ ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用（Arm I-1） ・ ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用（Arm I-3） ・ ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用（Arm IN-3） 被験者を，進行性又は転移性 RCC に対する治療歴に基づき適切な Arm に非盲検で割付けた．Arm S 及び Arm P はそれぞれ 2 つのパートで構成され，1 つ目のパートは各 Arm 約 18 名の治療歴のある被験者に対してニボルマブ 2 mg/kg を開始用量として用量漸増して（もう一つの予定用量は 5 mg/kg）MTD を求めるパート，もう一つのパートはそれに続く各 Arm 約 20 名の治療歴のない被験者への用量拡大パートであった．治療歴のない被験者の組み入れは，modified toxicity probability interval（mTPI）デザインにより決定した MTD に基づき行った．Arm S 又は Arm P の用量漸増パートで決定したニボルマブの MTD が 5 mg/kg 未満であった場合は，その Arm では治療歴のない被験者への用量拡大パートは行わないこととした． Arm I-1 及び Arm I-3 も 2 つのパートで構成された．1 つ目のパートは，治療歴のある被験者及び治療歴のない被験者約 20 名で構成され，2 つ目のパートは，各 Arm の拡大パートである最小限の治療歴のある被験者（治療歴のない被験者を含む）約 25 名で構成された．Arm IN-3 は，最小限の治療歴のある被験者（前治療のない被験者を含む）約 25 名で構成された． Arm S 及び Arm P の被験者には，6 週間間隔の各サイクルの Day 1 及び Day 22 にニボルマブを静脈内投与し，スニチニブ又はパゾパニブと併用投与した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（CA209016 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 は，導入期（3 週間間隔でニボルマブとイピリムマブの併用投与を 4 サイクル）と，維持期（6 週間間隔の各サイクルにニボルマブを 2 週間間隔で投与）で構成された．被験者は，許容できない毒性若しくは病勢進行が認められる，又は同意撤回まで治療を継続した． 計画された最初の解析のため，2016 年 3 月 16 日に臨床データベースをロック（薬物動態のデータベースロックは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）した．本データに基づく結果を記載した総括報告書作成のための最終被験者の最終来院日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時 Arm S，Arm P：用量漸増パートは各 Arm 18 名， 用量拡大パートで各 Arm 20 名を追加 Arm I-1，Arm I-3：初期パートは各 Arm 20 名 拡大パートで各 Arm 25 名を追加 Arm IN-3：25 名 解析時 153 名（Arm S：33 名，Arm P：20 名，Arm I-1：47 名，Arm I-3：47 名，Arm IN-3：6 名）
対象	転移性 RCC
主な選択基準	1．同意説明文書への署名 2．対象集団 a）18 歳以上の男女 b）淡明細胞型 RCC であることが組織学的に確定診断された患者（Arm S 及び Arm P の用量漸増又は用量拡大パート，並びに Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3）又は乳頭状 RCC，嫌色素性 RCC 若しくは組織型が未分類の非淡明細胞型 RCC 患者（Arm S 及び Arm P の用量漸増パートのみ） c）進行性又は転移性の疾患である患者 d）固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を有する患者 e）Arm S 及び Arm P の用量漸増パートでは，進行性又は転移性の疾患に対する 1 レジメン以上の全身療法の治療歴を有する患者［1 種類以上のサイトカイン，血管新生阻害剤又は mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害剤による治療歴］ f）Arm S 及び Arm P の用量拡大パートでは，進行性又は転移性の疾患に対する全身療法の治療歴のない患者 g）Arm S 及び Arm P 並びに Arm I-1 及び Arm I-3 の初期パートでは，Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類が favorable 又は intermediate のリスクの患者（用量漸増パートの既治療患者ではリスク因子が 3 項目中 0～1 項目該当，用量拡大パートの未治療患者では，リスク因子が 5 項目中 0～2 項目該当）．Arm I-1 及び Arm I-3 の拡大パート並びに Arm IN-3 では，MSKCC リスク分類は問わない． h）Karnofsky Performance Status（KPS）が 80%以上 i）Arm I-1 及び Arm I-3 の初期パートでは，未治療の患者又は全身療法の治療歴を有する患者 j）Arm I-1 及び Arm I-3 の拡大パート，並びに Arm IN-3 では，以下の場合を除き，RCC に対する全身療法の治療歴がない患者とした． i）限局性又は局所進行性 RCC に対するアジュバント療法又はネオアジュバント療法による治療歴が 1 種のみの場合，アジュバント療法又はネオアジュバント療法の最終投与後 6 カ月以上経過後に再発した場合は許容する． ii）転移性 RCC に対するサイトカインによる治療歴（インターフェロンα又はインターロイキン 2）は許容する．
主な除外基準	1．対象外の疾患 a）治験登録前 30 日以内に，活動性の中枢神経系転移が認められた患者．転移のある患者は，割り付け後 30 日以内に，ベースライン時の画像診断を受けた．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（CA209016 試験）（続き 2）

項目	内容
主な除外基準（続き）	2．治療歴及び合併症 a）自己免疫疾患（疑いも含む）の合併又は最近の既往のある患者．副腎皮質ステロイドの全身投与（プレドニゾン換算で 10 mg／日超）又は免疫抑制剤の投与を必要とする症候群の最近の既往を有する患者（外部トリガーがない限り再発する恐れのない症候群を除く）．白斑，Ⅰ型糖尿病又はホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎に起因する甲状腺機能低下症が残存している患者は登録可能とする． b）過去にヒト免疫不全ウイルス検査が陽性であった患者又は後天性免疫不全症候群であることが判明している患者 c）B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス検査が陽性であり，急性又は慢性の感染を示す患者 d）症候性不整脈，コントロール不良の心房細動又は QTcF の延長（男性 450 msec 超，女性 470 msec 超）が認められる患者 e）治験登録前 12 カ月以内に心血管系に関する以下の状態が認められた患者：冠動脈形成術若しくは冠動脈ステント，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植術，症候性末梢血管障害又は New York Heart Association 分類で class Ⅲ若しくはⅣのうっ血性心不全 f）過去 12 カ月以内に一過性脳虚血発作を含む脳血管発作が認められた患者 g）過去 6 カ月以内に肺塞栓症又は深部静脈血栓症が認められた患者 h）過去 6 カ月以内に腹瘻，消化管穿孔又は腹腔内膿瘍が認められた患者 i） 重篤で治癒していない創傷，潰瘍又は骨折のある患者 j） 抗 Programmed cell death-1（PD-1）抗体，抗 Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体，抗 Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）抗体，抗 CD137 抗体，抗 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4（CTLA-4）抗体，又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を標的とした他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者 k）抗凝固薬の投与を必要とする患者（本治験で必要な処置のために短時間同じ姿勢を取り続けることで深部静脈血栓症の発症リスクが高くなる患者に対する短期間の予防投与を除く） l） 治験薬初回投与前 4 週間未満に大手術（例：腎摘除術，股関節手術又は脊椎手術）を受けた患者．治験薬初回投与前 2 週間未満に小手術（例：生検又は胸腔チューブ挿入）を受けた患者 m）治験薬初回投与前 21 日未満に抗がん療法を受けた患者（ベバシズマブの場合は初回投与前 28 日未満）．治験薬初回投与前 14 日未満に緩和目的の局所放射線療法，免疫抑制用量（プレドニゾン換算で 10 mg／日超）の副腎皮質ステロイド全身投与又は他の免疫抑制剤の投与を受けた患者 n）治験薬初回投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性（脱毛症又はホルモン補充療法を必要とする甲状腺機能低下症の残存を除く）が Grade 1［米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）v 4.0］又はベースライン時の状態に回復していない患者 o）治験への参加又は治験薬の投与によるリスクが増大する又は試験結果の解釈を妨げる医学的状態であると治験責任医師が判断する患者 p）Arm S 及び Arm P は，以下の基準に該当する患者 i）用量漸増パート：過去にスニチニブ又はパゾパニブの投与を受けたことがあり，毒性のため投与中止した患者又は投与開始後 12 週間以内に毒性のため減量若しくは投与延期した患者 ii）用量拡大パート：過去にスニチニブ又はパゾパニブの投与を受けた患者 iii）降圧剤の投与を受けているにもかかわらずコントロール不良の高血圧患者（収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上） iv）活動性の出血若しくは出血しやすい状態であることが確認されている患者，又は過去 30 日以内に医学的に重要な出血があった患者 v）強力な cytochrome P450（CYP）3A4 阻害薬及び／又は CYP3A4 誘導薬を投与している患者 vi）スニチニブ若しくはパゾパニブの吸収を著しく変化させる胃腸機能障害又は胃腸系疾患の患者

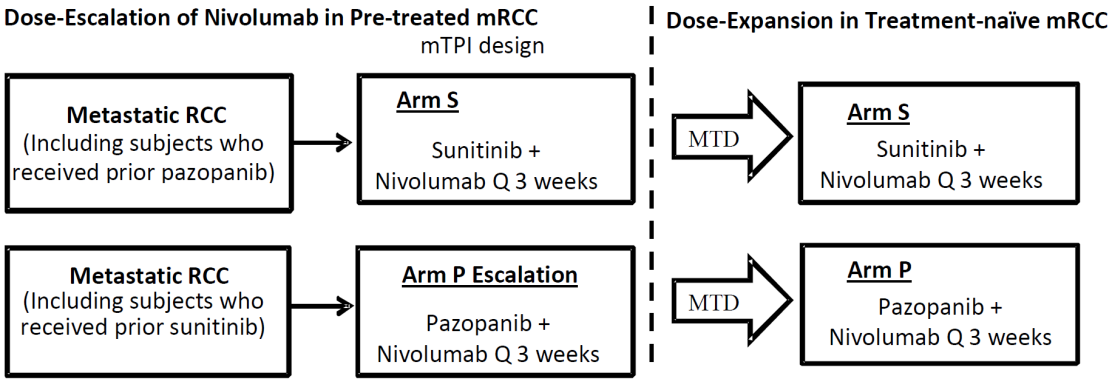
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（CA209016 試験）（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	3．理学的検査及び臨床検査所見 a）白血球数が 2000/μL 未満 b）好中球数が 1500/μL 未満 c）血小板数が 100000/μL 未満 d）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が施設基準値上限（ULN）の 3 倍超 e）総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満であれば登録可能） f）心室駆出分画が施設基準値下限（LLN）未満 g）血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超又はクレアチニンクリアランス（測定値又は Cockcroft-Gault 式を用いた算出値）が 40 mL/min 未満
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ニボルマブ Arm S：2 mg/kg 又は 5 mg/kg を 3 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与 Arm P：2 mg/kg を 3 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与 Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3：導入期は 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 3 週間間隔，維持期は 3 mg/kg を 2 週間間隔で，60 分かけて静脈内投与 ロット番号：[redacted] イピリムマブ Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3：1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で 90 分かけて静脈内投与 ロット番号：[redacted] スニチニブ及びパゾパニブ スニチニブは市販の 50 mg カプセルを各サイクルの Day 1～28 に経口投与，パゾパニブは市販の 800 mg 錠を各サイクルの Day 1～42 に経口投与
治療期間	許容できない毒性若しくは病勢進行が認められる，又は同意撤回されるまで治療を継続した．
治療及び併用療法	局所，点眼，関節内，経鼻及び吸入の副腎皮質ステロイドの使用は可能とした．生理的補充量の副腎皮質ステロイドの全身投与の使用は許容した（プレドニゾン換算で 10 mg／日以下）．造影剤アレルギーなどの予防，自己免疫疾患以外の疾患の治療又は治験薬によって引き起こされた有害事象の治療のための短期的な副腎皮質ステロイドの使用は許容した．
評価基準	有効性： 抗腫瘍効果の予備的な評価を副次評価項目とした．RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく実施医療機関の医師の判定により，最良総合効果，奏効率（ORR），奏効期間，奏効までの期間，無増悪生存率及び無増悪生存期間（PFS）を評価した．また，すべての奏効を確定診断することとした．探索的な有効性評価項目は，OS，PD-L1 と有効性の関連性，並びに血清中バイオマーカー及び腫瘍組織中の T 細胞浸潤の解析とした． 安全性： 安全性及び忍容性の評価を主要評価項目とした．安全性評価は，死亡の発現率，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象，全有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，肝機能検査及び甲状腺機能検査）及びバイタルサインに基づき実施した．免疫原性の評価は，ニボルマブに対する血清中の抗薬物抗体及び抗薬物抗体の中和活性により行った． 薬物動態： ニボルマブの血清中濃度を探索的評価項目とした． 薬力学的評価： 血清中バイオマーカー及び腫瘍組織中の T 細胞浸潤の解析を探索的評価項目とした．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（CA209016 試験）（続き 4）

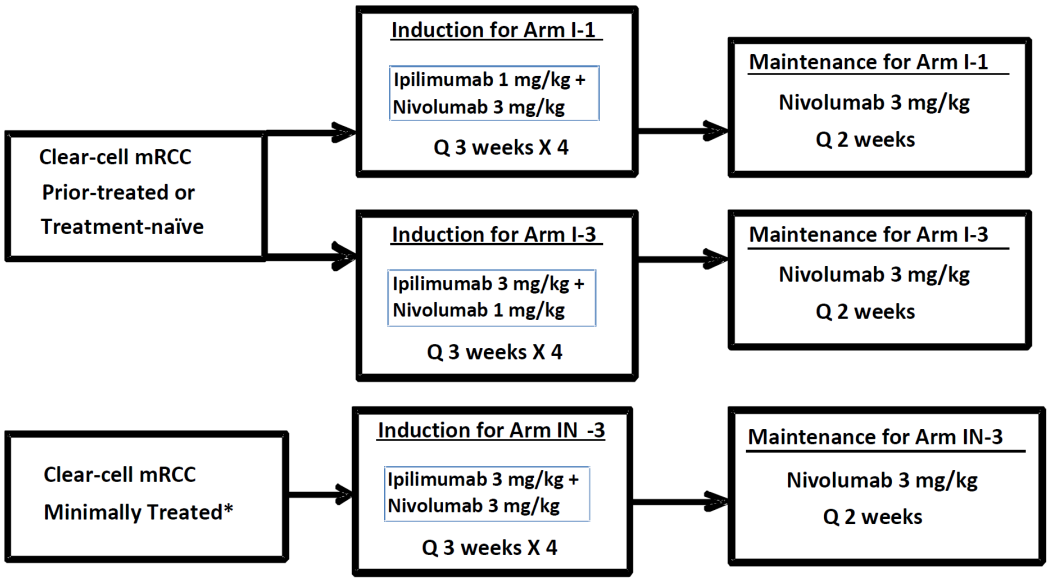
項目	内容
統計的手法	安全性の解析は，治験薬を投与されたすべての被験者を対象に Arm 及び投与量別に実施した．免疫原性の解析は，ニボルマブを投与され，ベースライン時及び治験薬投与後の抗薬物抗体評価が 1 つ以上存在するすべての被験者を対象に実施した．抗薬物抗体の存在が安全性及び有効性に与える潜在的な影響を評価するため事後的に解析を実施した． 標的病変の腫瘍測定（各来院日の標的病変の合計及び腫瘍径の最大変化率）並びに個々の被験者の最良総合効果，PFS 及び OS を Arm 及び投与量ごとに一覧で示した．腫瘍径の変化率は Spider plot により示した．病勢進行後に治験薬の投与を受けた被験者の腫瘍測定を一覧に示した． 被験者数に応じた有効性の探索的解析を実施した．ニボルマブの薬物動態（濃度）の要約統計量を，Arm 及び投与量別並びに投与日及び規定の検体採取時間別に表に示した．バイオマーカーの要約統計量及び対応するベースラインからの変化率，バイオマーカー測定値の経時変化，腫瘍生検の解析結果，並びに臨床成績との関連の可能性をデータの有用性に基づき検討した．

図 2.7.6.1-1　試験デザイン - Arm S 及び Arm P -（CA209016 試験）



出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Figure 3.1-1］

図 2.7.6.1-2　試験デザイン - Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 -（CA209016 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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Figure 3.1-2］

2.7.6.1.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者状況の要約を表 2.7.6.1-2 に示した．194 名が登録され，153 名（78.9%）に治験薬が投与された（Arm S : 33 名，Arm P : 20 名，Arm I-1 : 47 名，Arm I-3 : 47 名，Arm IN-3 : 6 名）．Arm S でスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg が併用投与された被験者は 7 名，スニチニブとニボルマブ 5 mg/kg が併用投与された被験者は 26 名であった．Arm P のすべての被験者にパゾパニブとニボルマブ 2 mg/kg が併用投与された．

表 2.7.6.1-2　被験者状況の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Enrolled, Randomized, and Treated Subjects

	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3	Total
	SUN + NIV2	SUN + NIV5	PAZ + NIV2	IPI1 + NIV3	IPI3 + NIV1	IPI3 + NIV3	
SUBJECTS ENROLLED							194
SUBJECTS NOT ENTERING THE TREATMENT PERIOD (%)							41 (21.1)
REASON FOR NOT ENTERING TREATMENT PERIOD (%)							
SUBJECT WITHDREW CONSENT							5 (2.6)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA							32 (16.5)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR							1 (0.5)
OTHER							3 (1.5)
SUBJECTS TREATED	7	26	20	47	47	6	153
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	1 (14.3)	4 (15.4)	1 (5.0)	8 (17.0)	9 (19.1)	0	
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	6 (85.7)	22 (84.6)	19 (95.0)	39 (83.0)	38 (80.9)	6(100.0)	
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)							
DISEASE PROGRESSION	4 (57.1)	10 (38.5)	12 (60.0)	31 (66.0)	22 (46.8)	3 (50.0)	
STUDY DRUG TOXICITY	2 (28.6)	9 (34.6)	4 (20.0)	6 (12.8)	13 (27.7)	2 (33.3)	
DEATH	0	0	0	0	1 (2.1)	0	
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	0	0	0	1 (2.1)	0	
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	3 (11.5)	1 (5.0)	1 (2.1)	0	0	
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0	0	0	1 (16.7)	
POOR/NON-COMPLIANCE	0	0	0	0	1 (2.1)	0	
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	1 (5.0)	0	0	0	
COMPLETED	0	0	0	1 (2.1)	0	0	
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	4 (57.1)	15 (57.7)	5 (25.0)	31 (66.0)	28 (59.6)	5 (83.3)	
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	3 (42.9)	11 (42.3)	15 (75.0)	16 (34.0)	19 (40.4)	1 (16.7)	

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.1-1］

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.1-3 に示した．治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性の主要な解析対象集団とした．

表 2.7.6.1-3　解析対象集団（CA209016 試験）

Population (N = Number of Subjects)	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3	Total
	SUN + NIV2 N	SUN + NIV5 N	N	N	N	N	N
Enrolled subjects: All subjects who signed an ICF and were registered into the IVRS. This is the population for pre-treatment disposition.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	194
Treated subjects: All subjects who received at least one dose of any study medication (nivolumab/sunitinib/pazopanib/ipilimumab). This is the population for the safety and dosing evaluation.	7	26	20	47	47	6	153
Efficacy Population: All subjects who received combination therapy (nivolumab + sunitinib or nivolumab + pazopanib or nivolumab + ipilimumab) and had measurable disease at baseline.	7	26	20	47	47	6	153
Response Evaluable Population: All subjects who received combination therapy, with measurable disease at baseline and one of the following: 1) at least one post-baseline tumor assessment, 2) clinical progression, or 3) death (if death happened within 100 days of last dose of nivolumab).	7	23	20	47	47	6	150
Pharmacokinetic Population: All subjects who received any nivolumab and had available time concentration data.	7	26	20	47	47	6	153
Immunogenicity (ADA evaluable) subjects: All nivolumab treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline assessment for ADA.	7	23	18	38	42	5	133
Biomarker subjects: All subjects who received nivolumab and had quantifiable PD-L1 expression at baseline	Arm S		Arm P	Arms I-1, I-3, and IN-3 (Pooled)			
	29		17	91			137

Treatment: SUN=Sunitinib; NIV=Nivolumab

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.2-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に，ベースライン時の疾患特性及び病変部位を表 2.7.6.1-5 に示した．治験薬の投与を受けた被験者のうち，大部分が 65 歳未満の白人男性であった．また，大部分の被験者はベースライン時に KPS が 90 又は 100 の淡明細胞型 RCC と診断されており，MSKCC リスク分類は favorable リスク又は intermediate リスク，PD-L1 値は 5%未満であった．多く報告された病変部位は，肺，リンパ節及び肝臓であった．

前治療の要約を表 2.7.6.1-6 に示した．手術歴のある被験者の割合は各群 97.9%以上であり，放射線療法の治療歴のある被験者の割合は各群 14.3～50.0%であった．

Arm S 及び Arm P の用量漸増パートの被験者はすべて全身療法の治療歴を有していた．Arm S の用量拡大パートの 73.1%（19/26 名）は未治療であった．また，Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 で未治療の被験者はそれぞれ 53.2%（25/47 名），44.7%（21/47 名）及び 50.0%（3/6 名）であった．全身療法の治療歴のある被験者のうち，多くの被験者の治療歴は 1 レジメンのみであった．

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3
	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
AGE (Units)						
MEAN	56.9	58.3	56.3	53.0	55.6	54.8
MEDIAN	63.0	56.5	56.0	54.0	56.0	55.0
MIN , MAX	38, 69	43, 75	40, 72	26, 68	20, 76	51, 59
STANDARD DEVIATION	11.36	8.62	8.52	8.97	11.58	2.71
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	5 (71.4)	19 (73.1)	17 (85.0)	43 (91.5)	36 (76.6)	6 (100.0)
>=65	2 (28.6)	7 (26.9)	3 (15.0)	4 (8.5)	11 (23.4)	0
GENDER (%)						
MALE	7 (100.0)	19 (73.1)	18 (90.0)	33 (70.2)	38 (80.9)	5 (83.3)
FEMALE	0	7 (26.9)	2 (10.0)	14 (29.8)	9 (19.1)	1 (16.7)
RACE (%)						
WHITE	6 (85.7)	22 (84.6)	18 (90.0)	44 (93.6)	45 (95.7)	6 (100.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (5.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0
ASIAN	0	1 (3.8)	0	2 (4.3)	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	1 (3.8)	0	0	0	0
OTHER	0	1 (3.8)	1 (5.0)	0	1 (2.1)	0
ETHNICITY (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	2 (7.7)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (16.7)
NOT HISPANIC OR LATINO	7 (100.0)	22 (84.6)	18 (90.0)	42 (89.4)	40 (85.1)	5 (83.3)
NOT REPORTED	0	2 (7.7)	2 (10.0)	4 (8.5)	5 (10.6)	0

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.6.1-5　ベースライン時の疾患特性及び病変部位（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3
	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
DISEASE DIAGNOSIS						
CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA	7 (100.0)	25 (96.2)	18 (90.0)	46 (97.9)	45 (95.7)	6 (100.0)
PAPILLARY NON-CLEAR CELL RCC	0	1 (3.8)	1 (5.0)	1 (2.1)	0	0
CHROMOPHOBE NON-CLEAR CELL RCC	0	0	1 (5.0)	0	0	0
UNCLASSIFIED NON-CLEAR CELL RCC	0	0	0	0	2 (4.3)	0
MSKCC SCORE						
FAVORABLE	3 (42.9)	13 (50.0)	4 (20.0)	21 (44.7)	21 (44.7)	5 (83.3)
INTERMEDIATE	4 (57.1)	12 (46.2)	14 (70.0)	23 (48.9)	23 (48.9)	1 (16.7)
POOR	0	1 (3.8)	2 (10.0)	3 (6.4)	3 (6.4)	0
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS						
<80	0	0	0	0	0	0
80	2 (28.6)	2 (7.7)	6 (30.0)	4 (8.5)	5 (10.6)	0
90	0	7 (26.9)	5 (25.0)	14 (29.8)	22 (46.8)	2 (33.3)
100	5 (71.4)	17 (65.4)	9 (45.0)	29 (61.7)	20 (42.6)	4 (66.7)
SMOKING HISTORY						
YES	6 (85.7)	16 (61.5)	10 (50.0)	16 (34.0)	26 (55.3)	1 (16.7)
NO	1 (14.3)	10 (38.5)	9 (45.0)	31 (66.0)	21 (44.7)	5 (83.3)
UNKNOWN	0	0	1 (5.0)	0	0	0
TIME FROM INITIANL DIAGNOSIS TO FIRST DOSING						
< 1 YEAR	1 (14.3)	13 (50.0)	5 (25.0)	26 (55.3)	13 (27.7)	1 (16.7)
>=1 YEAR	6 (85.7)	13 (50.0)	15 (75.0)	21 (44.7)	34 (72.3)	5 (83.3)
PD-L1						
< 1%	3 (42.9)	11 (42.3)	10 (50.0)	26 (55.3)	27 (57.4)	4 (66.7)
1% <= PD-L1 < 5%	3 (42.9)	7 (26.9)	5 (25.0)	9 (19.1)	10 (21.3)	0
5% <= PD-L1 < 10%	0	1 (3.8)	0	4 (8.5)	3 (6.4)	1 (16.7)
>= 10%	0	4 (15.4)	2 (10.0)	6 (12.8)	1 (2.1)	0
NOT REPORTED	1 (14.3)	3 (11.5)	3 (15.0)	2 (4.3)	6 (12.8)	1 (16.7)
TARGET LESION DISEASE SITE # (%)						
ADRENAL GLAND	0	1 (3.8)	1 (5.0)	5 (10.6)	7 (14.9)	1 (16.7)
BLADDER	0	0	0	0	1 (2.1)	0
BONE	0	1 (3.8)	2 (10.0)	2 (4.3)	3 (6.4)	0
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	0	0	0	1 (2.1)	0	0
CHEST WALL	0	2 (7.7)	0	0	1 (2.1)	0
ESOPHAGUS	1 (14.3)	0	1 (5.0)	0	0	0
INTESTINE	0	0	0	2 (4.3)	0	0
KIDNEY	1 (14.3)	4 (15.4)	2 (10.0)	5 (10.6)	10 (21.3)	1 (16.7)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.1-5　ベースライン時の疾患特性及び病変部位（CA209016 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3
	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
TARGET LESION DISEASE SITE # (%), continued						
LIVER	1 (14.3)	1 (3.8)	1 (5.0)	9 (19.1)	9 (19.1)	0
LUNG	2 (28.6)	12 (46.2)	12 (60.0)	24 (51.1)	27 (57.4)	5 (83.3)
LYMPH NODE	4 (57.1)	11 (42.3)	6 (30.0)	27 (57.4)	17 (36.2)	2 (33.3)
MEDIASTINUM	0	0	0	0	1 (2.1)	0
OTHER	0	1 (3.8)	1 (5.0)	5 (10.6)	4 (8.5)	0
PANCREAS	0	3 (11.5)	1 (5.0)	1 (2.1)	4 (8.5)	0
PELVIS	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
PERICARDIUM	0	0	0	1 (2.1)	0	0
PERITONEUM	0	2 (7.7)	2 (10.0)	6 (12.8)	1 (2.1)	0
PLEURA	1 (14.3)	0	1 (5.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0
PROSTATE	0	0	1 (5.0)	0	0	0
SKIN/SOFT TISSUE	0	3 (11.5)	4 (20.0)	7 (14.9)	7 (14.9)	0
TESTES	0	0	0	1 (2.1)	0	0
VISCERAL, OTHER	0	0	0	0	0	1 (16.7)
ALL LESION DISEASE SITE # (%)						
ADRENAL GLAND	0	2 (7.7)	2 (10.0)	5 (10.6)	8 (17.0)	2 (33.3)
ASCITES	0	0	0	1 (2.1)	0	0
BLADDER	0	0	0	0	1 (2.1)	0
BONE	0	4 (15.4)	11 (55.0)	9 (19.1)	12 (25.5)	0
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	0	0	2 (10.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	0
CHEST WALL	0	2 (7.7)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
EFFUSION	0	0	1 (5.0)	1 (2.1)	0	0
ESOPHAGUS	1 (14.3)	0	1 (5.0)	0	0	0
INTESTINE	0	0	0	2 (4.3)	0	0
KIDNEY	2 (28.6)	5 (19.2)	4 (20.0)	6 (12.8)	10 (21.3)	1 (16.7)
LIVER	2 (28.6)	3 (11.5)	5 (25.0)	13 (27.7)	10 (21.3)	1 (16.7)
LUNG	4 (57.1)	16 (61.5)	16 (80.0)	35 (74.5)	38 (80.9)	6 (100.0)
LYMPH NODE	4 (57.1)	13 (50.0)	9 (45.0)	32 (68.1)	23 (48.9)	2 (33.3)
MEDIASTINUM	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)	0
OTHER	1 (14.3)	2 (7.7)	1 (5.0)	8 (17.0)	6 (12.8)	0
PANCREAS	0	3 (11.5)	1 (5.0)	1 (2.1)	5 (10.6)	0
PELVIS	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
PERICARDIUM	0	1 (3.8)	0	1 (2.1)	0	0
PERITONEUM	0	2 (7.7)	3 (15.0)	6 (12.8)	1 (2.1)	0
PLEURA	1 (14.3)	0	3 (15.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	0
PROSTATE	0	0	1 (5.0)	0	0	0
SKIN/SOFT TISSUE	0	3 (11.5)	4 (20.0)	7 (14.9)	8 (17.0)	0
TESTES	0	0	0	1 (2.1)	0	0
VISCERAL, OTHER	0	0	0	0	0	1 (16.7)

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab. # Subjects may have disease disseminated in more than one site. Sources: Table S.3.1C (disease characteristics) and Table S.3.1D (disease site)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.1-6　前治療の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S		Arm P	Arm I-1	Arm I-3	Arm IN-3
	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
PRIOR SURGERY (%)	7 (100.0)	26 (100.0)	20 (100.0)	46 (97.9)	46 (97.9)	6 (100.0)
PRIOR RADIOTHERAPY (%)	1 (14.3)	4 (15.4)	10 (50.0)	15 (31.9)	12 (25.5)	1 (16.7)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY (%)	7 (100.0)	7 (26.9)	20 (100.0)	22 (46.8)	26 (55.3)	3 (50.0)
VEGFR TKI	2 (28.6)	3 (11.5)	17 (85.0)	9 (19.1)	16 (34.0)	1 (16.7)
ANTI ANGIOGENIC	2 (28.6)	5 (19.2)	17 (85.0)	10 (21.3)	16 (34.0)	1 (16.7)
CYTOKINE	5 (71.4)	4 (15.4)	10 (50.0)	17 (36.2)	13 (27.7)	2 (33.3)
MTOR INHIBITOR	0	0	3 (15.0)	5 (10.6)	7 (14.9)	0
OTHER	1 (14.3)	2 (7.7)	4 (20.0)	2 (4.3)	5 (10.6)	0
NUMBER OF REGIMEN (%)						
0	0	19 (73.1)	0	25 (53.2)	21 (44.7)	3 (50.0)
1	7 (100.0)	7 (26.9)	14 (70.0)	14 (29.8)	16 (34.0)	3 (50.0)
2	0	0	4 (20.0)	3 (6.4)	3 (6.4)	0
3	0	0	1 (5.0)	2 (4.3)	3 (6.4)	0
>=4	0	0	1 (5.0)	3 (6.4)	4 (8.5)	0
REGIMEN SETTING* (%)						
ADJUVANT	1 (14.3)	2 (7.7)	4 (20.0)	3 (6.4)	4 (8.5)	1 (16.7)
NEO-ADJUVANT	0	0	2 (10.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	0
METASTATIC	6 (85.7)	5 (19.2)	16 (80.0)	20 (42.6)	22 (46.8)	2 (33.3)
SUBJECTS ONLY RECEIVED IL-2 IN ADJUVANT/NEOADJUVANT SETTING (%)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	0

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab
* More than one setting per subject may be reflected in the frequency.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 5.3.2.2-1］

4） 治験薬の投与状況

Arm S 及び Arm P の被験者の治験薬の投与状況をそれぞれ表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-8 に，Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 の被験者の治験薬の投与状況を表 2.7.6.1-9 に示した．なお，ニボルマブと比較して，スニチニブ又はパゾパニブの RDI が 90%以上であった被験者の割合が低かったことは，治験実施計画書でスニチニブとパゾパニブの減量は認めていたが，ニボルマブの減量は認めていなかったことによると考える．

表 2.7.6.1-2 に示したとおり，データベースロック時点で大部分の被験者は治験薬の投与を中止しており（Arm S：84.8%，Arm P：95.0%，Arm I-1：83.0%，Arm I-3：80.9%，Arm IN-3：100%），主な治験薬の投与中止理由は病勢進行であった（Arm S：42.4%，Arm P：60.0%，Arm I-1：66.0%，Arm I-3：46.8%，Arm IN-3：50.0%）．治験薬の毒性により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，Arm S と比較して Arm P で低く（Arm S：33.3%，Arm P：20.0%），Arm I-3 及び Arm IN-3 と比較して Arm I-1 で低かった（Arm I-1：12.8%，Arm I-3：27.7%，Arm IN-3：33.3%）．

Arm IN-3 の被験者 1 名が，治験薬投与期間中に同意撤回により治験薬の投与を中止した．同意撤回理由は，「以前の毒性及びスキャン結果が安定していたことから，被験者がこれ以上の投与を望まなかったため」であった．

表 2.7.6.1-7　累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arm S）

解析対象集団：All Treated Subjects in Arm S

Treatment	N		Nivolumab	Sunitinib
SUN + NIV2	7	NUMBER OF DOSE		
		MEAN	18.4	248.1
		MEDIAN	12.0	156.0
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)		
		MEAN	54.53	52.51
		MEDIAN	36.14	32.14
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT		
		MEAN	36.42	11175.00
		MEDIAN	23.99	6300.00
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
		>= 110%	1 (14.3)	0
		90% -< 110%	6 (85.7)	5 (71.4)
		70% -< 90%	0	1 (14.3)
		50% -< 70%	0	1 (14.3)
		< 50%	0	0
SUN + NIV5	26	NUMBER OF DOSE		
		MEAN	20.8	208.8
		MEDIAN	15.0	88.5
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)		
		MEAN	62.16	46.60
		MEDIAN	46.21	19.07
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT		
		MEAN	104.75	8866.83
		MEDIAN	74.99	3975.00
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
		>= 110%	11 (42.3)	9 (34.6)
		90% -< 110%	13 (50.0)	3 (11.5)
		70% -< 90%	2 (7.7)	10 (38.5)
		50% -< 70%	0	4 (15.4)
		< 50%	0	0

Treatment: SUN=Sunitinib; NIV=Nivolumab.
Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received.
Relative dose intensity is defined as the actual dose received divided by planned dose.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 6.1-1］

表 2.7.6.1-8　累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arm P）

解析対象集団：All Treated Subjects in Arm P

Treatment	N		Nivolumab	Pazopanib
PAZ + NIV2	20	NUMBER OF DOSE		
		MEAN	14.8	211.6
		MEDIAN	5.5	95.5
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)		
		MEAN	43.33	36.80
		MEDIAN	15.14	13.86
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT		
		MEAN	29.42	142890.00
		MEDIAN	11.14	76400.00
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
		>= 110%	11 (55.0)	0
		90% -< 110%	8 (40.0)	13 (65.0)
		70% -< 90%	1 (5.0)	1 (5.0)
		50% -< 70%	0	2 (10.0)
		< 50%	0	4 (20.0)

Treatment: PAZ=Pazopanib; NIV=Nivolumab.
Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received.
Relative dose intensity is defined as the actual dose received divided by planned dose.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 6.1-2］

表 2.7.6.1-9　累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arms I-1, I-3, and IN-3）

解析対象集団：All Treated Subjects in Arms I-1, I-3, and IN-3

Study Drug	Phase		IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
NIVOLUMAB		NUMBER OF DOSE			
		MEAN	18.6	17.1	11.3
		MEDIAN	10.0	7.0	9.5
	INDUCTION	N	47	47	6
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)			
		MEAN	8.03	8.23	7.83
		MEDIAN	9.14	9.14	7.71
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT			
		MEAN	10.49	3.32	8.01
		MEDIAN	12.00	3.97	8.93
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
		>= 110%	42 (89.4)	37 (78.7)	3 (50.0)
		90% -< 110%	4 (8.5)	5 (10.6)	0
		70% -< 90%	1 (2.1)	2 (4.3)	2 (33.3)
		50% -< 70%	0	3 (6.4)	1 (16.7)
		< 50%	0	0	0
NIVOLUMAB	MAINTENANCE	N	30	33	4
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)			
		MEAN	50.53	41.50	25.11
		MEDIAN	39.64	20.86	18.07
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT			
		MEAN	71.08	58.31	39.10
		MEDIAN	54.02	30.02	30.01
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
		>= 110%	6 (20.0)	8 (24.2)	2 (50.0)
		90% -< 110%	19 (63.3)	15 (45.5)	2 (50.0)
		70% -< 90%	4 (13.3)	7 (21.2)	0
		50% -< 70%	0	1 (3.0)	0
		< 50%	1 (3.3)	2 (6.1)	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 6.1-3］

表 2.7.6.1-9　累積投与量及び RDI の要約（CA209016 試験－Arms I-1, I-3, and IN-3）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects in Arms I-1, I-3, and IN-3

Study Drug	Phase		IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
IPILIMUMAB	INDUCTION	N	47	47	6
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)			
		MEAN	8.03	8.23	7.83
		MEDIAN	9.14	9.14	7.71
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT			
		MEAN	3.50	9.94	8.01
		MEDIAN	4.00	11.90	8.93
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
		>= 110%	42 (89.4)	37 (78.7)	3 (50.0)
		90% -< 110%	4 (8.5)	5 (10.6)	0
		70% -< 90%	1 (2.1)	2 (4.3)	2 (33.3)
		50% -< 70%	0	3 (6.4)	1 (16.7)
		< 50%	0	0	0

Treatment: IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab.
Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received.
Relative dose intensity is defined as the actual dose received divided by planned dose.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 6.1-3］

2.7.6.1.3 有効性の評価

1） 有効性の結果の要約

有効性の結果の要約表 2.7.6.1-10 に示した.

Arm S 及び Arm P

- Arm S における ORR はスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 85.7%（6/7 名），スニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 42.3%（11/26 名）であった．そのうち奏効が持続している被験者は，それぞれ 33.3%（2/6 名）及び 36.4%（4/11 名）であり，奏効期間の中央値は，それぞれ 45.6 週［95%信頼区間（CI）：18.14，NA］及び 78.1 週［95%CI : 36.14，NA］であった．PFS の中央値は，それぞれ 11.3 カ月［95%CI : 7.62，NA］及び 12.7 カ月［95%CI : 5.55，19.38］であった．12 カ月時点の生存率はそれぞれ 100%及び 88.5%，24 カ月時点の生存率はそれぞれ 85.7%及び 80.0%であった.
- Arm P の ORR は 45.0%（9/20 名）であった．奏効が持続している被験者はおらず，奏効期間の中央値は 30.1 週［95%CI : 12.14，174.14］であった．PFS の中央値は 7.2 カ月［95%CI : 2.79，11.07］であった．12 カ月時点の生存率は 84.4%，24 カ月時点の生存率は 63.3%であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

- Arm I-1 及び Arm I-3 の ORR はいずれも 40.4%（19/47 名）であり，そのうち奏効が持続している被験者はそれぞれ 42.1%（8/19 名）及び 36.8%（7/19 名），奏効期間の中央値は，それぞれ 88.7 週［95%CI : 37.14，NA］及び 85.9 週［95%CI : 35.14，NA］であった．PFS の中央値は，それぞれ 7.7 カ月［95%CI : 3.71，14.29］及び 9.4 カ月［95%CI : 5.62，18.63］であった．12 カ月時点の生存率はそれぞれ 80.9%及び 85.0%，24 カ月時点の生存率はそれぞれ 67.3%及び 69.6%であった.

  Arm IN-3 は被験者数が 6 名であり，評価可能な有効性データが存在する被験者が少なく，確定された奏効は認められなかった.

表 2.7.6.1-10　有効性の結果の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S N = 33		Arm P PAZ + NIV2 N = 20	Arm I-1 IPI1 + NIV3 N = 47	Arm I-3 IPI3 + NIV1 N = 47	Arm IN-3 IPI3 + NIV3 N = 6
	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26				
SECONDARY ENDPOINTS						
Objective Response Rate (CR+PR)						
Number of Responders, n (%)[a]	6 (85.7)	11 (42.3)	9 (45.0)	19 (40.4)	19 (40.4)	0
95% CI	(42.1, 99.6)	(23.4, 63.1)	(23.1, 68.5)	(26.4, 55.7)	(26.4, 55.7)	--
Duration of Response						
Ongoing Response, n (%)[a]	2 (33.3)	4 (36.4)	0	8 (42.1)	7 (36.8)	0
Median (95% CI)[b] (weeks)	45.6 (18.14, NA)	78.1 (36.14, NA)	30.1 (12.14, 174.14)	88.7 (37.14, NA)	85.9 (35.14, NA)	--
Min, Max[b] (weeks)	18.1, 183.0+	36.0, 150.1+	12.1, 189.0	9.3, 140.0+	12.1+, 138.0+	--
Progression-free Survival (Primary Definition)						
Events[c], n (%)	5 (71.4)	16 (61.5)	17 (85.0)	37 (78.7)	34 (72.3)	4 (66.7)
Median (95% CI)[b] (months)	11.3 (7.62, N.A.)	12.7 (5.55, 19.38)	7.2 (2.79, 11.07)	7.7 (3.71, 14.29)	9.4 (5.62, 18.63)	8.5 (1.31, NA)
Min, Max[b] (months)	7.6, 43.4+	0.0+, 35.8+	1.0, 44.8	1.1+, 33.7+	1.0, 33.1+	1.3, 21.9+
6-Month Rate[b], % (95% CI)[d]	100 (100, 100)	72.9 (49.3, 86.8)	54.9 (29.4, 74.6)	55.6 (40.0, 68.6)	63.8 (48.4, 75.7)	NC
EXPLORATORY ENDPOINTS						
Overall Survival						
Death, n (%)	3 (42.9)	9 (34.6)	13 (65)	16 (34.0)	18 (38.3)	0
Median (95% CI)[b] (months)	43.8 (15.87, NA)	36.8 (30.92, NA)	27.9 (13.34, NA)	NR (26.68, NA)	32.6 (25.99, NA)	NR
Min, Max[b] (months)	15.9, 45.6+	8.1, 39.2+	7.0, 47.6+	3.5, 35.0+	1.1, 34.3+	4.2+, 23.0+

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab
+: censored; NC: Not calculated; 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.

[a] Confirmed Response only. Response assessments are defined by RECIST 1.1 Criteria. Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Response (%) is defined as response censored within 6 months of the data cutoff date (16-Mar-2016) and out of the number of responders.

[b] By Kaplan-Meier Method. [c] Events were progression or death. [d] The 95% CIs are derived from Greenwood's formula.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 7.1-1］

2） 奏効率（ORR）

最良総合効果を表 2.7.6.1-11 に示した.

Arm S 及び Arm P

ORR は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 85.7%，スニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 42.3%，Arm P で 45.0%であった．そのうち完全奏効（CR）の被験者は, Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 14.3%（1/7 名）, Arm P で 5.0%（1/20 名）であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

ORR は，Arm I-1 及び Arm I-3 いずれも 40.4%であり，そのうち CR の被験者は Arm I-1 の 10.6%（5/47 名）であった．Arm IN-3 では確定診断された奏効は認められず，83.3%（5/6 名）の被験者が安定（SD）と判定された.

表 2.7.6.1-11　最良総合効果（実施医療機関の医師判定）（CA209016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population

	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20
BEST OVERALL RESPONSE (%)			
COMPLETE RESPONSE	1 (14.3)	0	1 (5.0)
PARTIAL RESPONSE	5 (71.4)	11 (42.3)	8 (40.0)
STABLE DISEASE	1 (14.3)	11 (42.3)	7 (35.0)
PROGRESSIVE DISEASE	0	1 (3.8)	4 (20.0)
UNABLE TO DETERMINE	0	3 (11.5)	0
CONFIRMED ORR (A) (%)	6 (85.7)	11 (42.3)	9 (45.0)
95% CONFIDENCE LIMIT	(42.1, 99.6)	(23.4, 63.1)	(23.1, 68.5)

	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)	

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab
(A) Confirmed Response Only.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 7.2-1］

3） 奏効期間

Arm S 及び Arm P

奏効期間の中央値は Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 45.6 週，スニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 78.1 週，Arm P で 30.1 週であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

奏効期間の中央値は，Arm I-1 が 88.7 週，Arm I-3 が 85.9 週であった．Arm IN-3 では奏効が認められた被験者はいなかった．

4） 無増悪生存期間（PFS）

Arm S 及び Arm P

PFS の中央値は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 11.3 カ月，Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 12.7 カ月，Arm P で 7.2 カ月であった．

6 カ月時点の無増悪生存率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 100%，Arm P の被験者で 54.9%であった（12 カ月時点，18 カ月時点及び 24 カ月時点の無増悪生存率は算出していない）．Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群の無増悪生存率は，6 カ月時点，12 カ月時点，18 カ月時点及び 24 カ月時点でそれぞれ 72.9%，54.7%，34.8%及び 29.8%であった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

PFS の中央値は，Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 でそれぞれ 7.7 カ月，9.4 カ月及び 8.5 カ月であった．

Arm I-1 の無増悪生存率は，6 カ月時点，12 カ月時点，18 カ月時点及び 24 カ月時点でそれぞれ 55.6%，40.0%，28.9%及び 18.7%であった．Arm I-3 の無増悪生存率は，6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点でそれぞれ 63.8%，46.4%及び 37.6%であった（24 カ月時点は算出していない）．Arm IN-3 の無増悪生存率は算出していない．

5） 全生存期間（OS）

Arm S 及び Arm P

OS の中央値は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 43.8 カ月，Arm S でスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 36.8 カ月，Arm P の被験者で 27.9 カ月であった．Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群の生存率は，12 カ月時点で 100%，18 カ月時点及び 24 カ月時点で 85.7%であった．Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群の生存率は，12 カ月時点で 88.5%，18 カ月時点及び 24 カ月時点で 80.0%であった．Arm P の被験者の生存率は，12 カ月時点で 84.4%，18 カ月時点で 73.9%，24 カ月時点で 63.3%であった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

Arm I-3 の OS の中央値は 32.6 カ月であった．Arm I-1 及び Arm IN-3 では中央値に到達しなかった（十分な数のイベントが発生しなかった又はフォローアップ期間が短かったため，生存者の割合が 50%未満となる時点に到達しなかった）．

12 カ月時点，18 カ月時点及び 24 カ月時点の生存率は，Arm I-1 でそれぞれ 80.9%，74.5%及び 67.3%，Arm I-3 でそれぞれ 85.0%，80.6%及び 69.6%，Arm IN-3 でそれぞれ 100%，100%及び未算出であった．

6） 有効性のサブグループ解析

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 でイピリムマブとニボルマブを併用投与した際の抗腫瘍効果に関して，既治療の被験者及び未治療の被験者のサブグループで追加解析し，表 2.7.6.1-12 に示した．

Arm I-1 では，ORR（実施医療機関の医師判定）は，未治療の被験者と比較して既治療の被験者で数値的に高かったが，奏効期間の中央値及び PFS の中央値は既治療の被験者と比較して未治療の被験者で数値的に長く，6 カ月時点，12 カ月時点及び 18 カ月時点の無増悪生存率も高かった．死亡した被験者は既治療の被験者と比較して未治療の被験者で少なかった．OS の中央値はいずれのサブグループでも中央値に到達しなかった．

Arm I-3 では，ORR（実施医療機関の医師判定）は既治療の被験者と比較して未治療の被験者で数値的に高かった．また，未治療の被験者の死亡例はより少なく，奏効期間の中央値及び OS の中央値は到達しなかった．しかしながら，PFS の中央値は既治療の被験者で数値的に長く，6 カ月時点及び 18 カ月時点の無増悪生存率も高かった．12 カ月時点の無増悪生存率は未治療の被験者で数値的に高かった．

Arm IN-3 では，被験者数が少なかったこと及び打ち切りとなった被験者の割合が高かったことから，評価項目の多くは中央値が未算出又は未到達であった．

表 2.7.6.1-12　サブグループ別の抗腫瘍効果（CA209016 試験）

解析対象集団：Efficacy Population in Arms I-1, I-3, and IN-3

Treatment		I-1 - PT N = 22	I-1 - NT N = 25	I-3 - PT N = 26	I-3 - NT N = 21	IN-3 - PT N = 3	IN-3 - NT N = 3	IPI + NIV - PT N = 51	IPI + NIV - NT N = 49
Best Overall Response, n (%)	Complete response	3 (13.6)	2 (8.0)	0	0	0	0	3 (5.9)	2 (4.1)
	Partial response	7 (31.8)	7 (28.0)	10 (38.5)	9 (42.9)	0	0	17 (33.3)	16 (32.7)
	Stable disease	6 (27.3)	13 (52.0)	11 (42.3)	6 (28.6)	3 (100.0)	2 (66.7)	20 (39.2)	21 (42.9)
	Progressive disease	6 (27.3)	2 (8.0)	3 (11.5)	5 (23.8)	0	1 (33.3)	9 (17.6)	8 (16.3)
	Unable to determine	0	1 (4.0)	2 (7.7)	1 (4.8)	0	0	2 (3.9)	2 (4.1)
	Confirmed ORR[a] (%)	10 (45.5)	9 (36.0)	10 (38.5)	9 (42.9)	0	0	20 (39.2)	18 (36.7)
	95% Confidence limit	(24.4, 67.8)	(18.0, 57.5)	(20.2, 59.4)	(21.8, 66.0)			(25.8, 53.9)	(23.4, 51.7)
Duration of Response[b]	Responders Ongoing Response n (%)	4 (40.0)	4 (44.4)	2 (20.0)	5 (55.6)	0	0	6 (30.0)	9 (50.0)
	Median (95% CI)[c] (weeks)	60.1 (9.29, NA)	88.7 (30.00, 105.00)	74.4 (12.29, 108.29)	NR (23.57, NA)			69.4 (28.14, 108.29)	88.7 (50.71, NA)
	Range Min, Max[c]	9.3 , 140.0+	30.0 , 105.0	12.3 , 108.3	12.1+, 138.0+			9.3 , 140.0+	12.1+, 138.0+
Progression-free Survival	Number of Event n (%)	18 (81.8)	19 (76.0)	20 (76.9)	14 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	40 (78.4)	35 (71.4)
	Median (95% CI),[c] (months)	6.6 (1.41, 16.39)	8.3 (3.55, 19.29)	10.1 (5.42, 20.76)	8.5 (2.00, NA)	15.7 (2.63, NA)	8.5 (1.31, 8.54)	8.7 (5.36, 15.67)	8.5 (5.45, 16.39)
	Range Min, Max[c]	1.2 , 33.7+	1.1+, 32.7	1.1 , 32.7+	1.0 , 33.1+	2.6 , 21.9+	1.3 , 8.5	1.1 , 33.7+	1.0 , 33.1+
	6-Month Rate, % (95% CI)[c]	54.5 (32.1, 72.4)	56.5 (34.3, 73.8)	65.4 (44.0, 80.3)	61.9 (38.1, 78.8)	NC	NC	60.8 (46.1, 72.6)	59.5 (44.1, 72.0)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 7.5-1］

表 2.7.6.1-12　サブグループ別の抗腫瘍効果（CA209016 試験）（続き）

解析対象集団：Efficacy Population in Arms I-1, I-3, and IN-3

Treatment		I-1 - PT N = 22	I-1 - NT N = 25	I-3 - PT N = 26	I-3 - NT N = 21	IN-3 - PT N = 3	IN-3 - NT N = 3	IPI + NIV - PT N = 51	IPI + NIV - NT N = 49
	12-Month Rate, % (95% CI)[c]	31.8 (14.2, 51.1)	47.8 (26.8, 66.1)	46.2 (26.6, 63.6)	47.1 (25.1, 66.4)	NC	NC	41.2 (27.7, 54.2)	45.9 (31.1, 59.5)
	18-Month Rate, % (95% CI)[c]	22.7 (8.3, 41.4)	34.8 (16.6, 53.7)	38.5 (20.4, 56.3)	36.7 (16.9, 56.8)	NC	NC	31.4 (19.3, 44.2)	34.4 (21.1, 48.2)
	24-Month Rate, % (95% CI)[c]	NC	NC	NC	NC	NC	NC	21.5 (10.9, 34.5)	NC
Overall Survival	Number of Death (%)	9 (40.9)	7 (28.0)	11 (42.3)	7 (33.3)	0	0	20 (39.2)	14 (28.6)
	Median (95% CI)[c]	NR (10.02, NA)	NR (26.68, NA)	30.9 (25.99, NA)	NR (17.45, NA)	NR	NR	NR (27.53, NA)	NR (26.68, NA)

Treatment: PT=Prior Treated; NT=Treatment Naïve

[a] Confirmed Response Only

[b] Response assessments are defined by RECIST1.1 Criteria; Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Response (%) is defined as response censored within 6 months of the data cutoff date and out of the number of responders.

[c] 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; NC=Not calculated.

Due to high censoring percentage, median estimator may be misleading.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 7.5-1］

2.7.6.1.4 安全性の評価

治験薬の最終投与後 100 日以内（延長フォローアップ期間）に発現した有害事象及び重篤な有害事象は，すべての事象を因果関係及び Grade にかかわらず集計に加えた．ただし，留意すべき有害事象については，治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した事象を集計に加え，延長フォローアップ期間中の留意すべき有害事象は総括報告書に示した．

1） 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-13 に示した．安全性データから，転移性 RCC 患者に対して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際の安全性プロファイルは許容可能であることが示された．ニボルマブ併用療法による新たな安全性上の懸念は認められなかった．データベースロック時点で，治験薬の毒性による死亡例は認められなかった．有害事象（Grade 3-4），重篤な有害事象（Grade 3-4），副作用（Grade 3-4），重篤な副作用（全 Grade 及び Grade 3-4），中止に至った有害事象（Grade 3-4）及び中止に至った副作用（全 Grade 及び Grade 3-4）の発現率は，血管新生阻害剤とニボルマブ 5 mg/kg を併用投与した被験者と比較してニボルマブ 2 mg/kg を併用投与した被験者で低かった．有害事象（Grade 3-4），重篤な有害事象（全 Grade 及び Grade 3-4），副作用（全 Grade 及び Grade 3-4），重篤な副作用（全 Grade 及び Grade 3-4），中止に至った有害事象（全 Grade）及び中止に至った副作用（全 Grade）の発現率は，Arm I-3 又は Arm IN-3 と比較して Arm I-1 で低かった．

留意すべき有害事象及び免疫介在性有害事象（IMAE）の多くは Grade 1-2 であった．留意すべき有害事象及び IMAE の大部分は回復しており，推奨される治療ガイドラインに基づく早期の治療及び医療介入で管理可能であった．

血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査及び電解質の異常値は主に Grade 1-2 であった．

ニボルマブ併用療法による免疫原性は低く，抗薬物抗体陽性の被験者の割合は血管新生阻害剤とニボルマブを併用投与した被験者で 12.5%，イピリムマブとニボルマブを併用投与した被験者で 17.6%であった．Persistent-positive の被験者は，Arm I-1 の 1 名のみであり，中和抗体が陽性の被験者はいずれの Arm にも認められなかった．イピリムマブとニボルマブの併用療法を受け，抗薬物抗体が評価可能であった被験者のうち，9 名が過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象を発現したが，すべて抗薬物抗体陰性の被験者であった．同様に，血管新生阻害剤とニボルマブを併用投与した被験者で，過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象を発現した被験者は 3 名であったが，すべて抗薬物抗体陰性の被験者であった．

表 2.7.6.1-13　安全性の結果の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S N = 33				Arm P PAZ + NIV2 N = 20		Arm I-1 IPI1 + NIV3 N = 47		Arm I-3 IP13 + NIV1 N = 47		Arm IN-3 IPI3 + NIV3 N = 6	
	SUN + NIV2 N = 7		SUN + NIV5 N = 26									
Death, n (%)	3 (42.9)		9 (34.6)		13 (65.0)		16 (34.0)		18 (38.3)		0	
Within 30 Days of Last Dose	0		0		1 (5.0)		0		1 (2.1)		0	
Within 100 Days of Last Dose	0		1 (3.8)		2 (10.0)		3 (6.4)		4 (8.5)		0	
Due to Study Drug Toxicity	0		0		0		0		0		0	
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs, n (%)	3 (42.9)	1 (14.3)	16 (61.5)	14 (53.8)	13 (65.0)	10 (50.0)	29 (61.7)	20 (42.6)	30 (63.8)	24 (51.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
Drug-related SAEs, n (%)	2 (28.6)	0	12 (46.2)	10 (38.5)	2 (10.0)	2 (10.0)	11 (23.4)	9 (19.1)	16 (34.0)	16 (34.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
All-causality AEs Leading to Discontinuation, n (%)	3 (42.9)	2 (28.6)	10 (38.5)	9 (34.6)	5 (25.0)	4 (20.0)	5 (10.6)	3 (6.4)	15 (31.9)	11 (23.4)	2 (33.3)	0
Drug-related AEs Leading to Discontinuation, n (%)	3 (42.9)	2 (28.6)	10 (38.5)	9 (34.6)	5 (25.0)	4 (20.0)	5 (10.6)	3 (6.4)	13 (27.7)	9 (19.1)	2 (33.3)	0
All-causality AEs, n (%)	7 (100.0)	6 (85.7)	26 (100.0)	24 (92.3)	20 (100.0)	16 (80.0)	47 (100.0)	33 (70.2)	47 (100.0)	34 (72.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
Drug-related AEs, n (%)	7 (100.0)	5 (71.4)	26 (100.0)	22 (84.6)	20 (100.0)	14 (70.0)	43 (91.5)	18 (38.3)	45 (95.7)	29 (61.7)	6 (100.0)	5 (83.3)
All-causality Select AEs, within 30 Days of Last Dose, by Category, n (%)	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
Endocrine	3 (42.9)	0	9 (34.6)	0	5 (25.0)	2 (10.0)	14 (29.8)	3 (6.4)	19 (40.4)	0	6 (100.0)	0
Gastrointestinal	6 (85.7)	0	15 (57.7)	3 (11.5)	14 (70.0)	5 (25.0)	16 (34.0)	3 (6.4)	25 (53.2)	12 (25.5)	5 (83.3)	2 (33.3)
Hepatic	3 (42.9)	2 (28.6)	13 (50.0)	7 (26.9)	7 (35.0)	4 (20.0)	11 (23.4)	3 (6.4)	15 (31.9)	8 (17.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
Pulmonary	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	3 (6.4)	0	5 (10.6)	0	0	0
Renal	2 (28.6)	1 (14.3)	11 (42.3)	2 (7.7)	3 (15.0)	1 (5.0)	11 (23.4)	2 (4.3)	10 (21.3)	2 (4.3)	2 (33.3)	0
Skin	7 (100.0)	1 (14.3)	19 (73.1)	3 (11.5)	13 (65.0)	0	29 (61.7)	1 (2.1)	33 (70.2)	1 (2.1)	5 (83.3)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	0	0	1 (3.8)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	5 (10.6)	0	3 (6.4)	0	1 (16.7)	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.1-1］

表 2.7.6.1-13　安全性の結果の要約（CA209016 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm S N = 33				Arm P PAZ + NIV2 N = 20		Arm I-1 IPI1 + NIV3 N = 47		Arm I-3 IP13 + NIV1 N = 47		Arm IN-3 IPI3 + NIV3 N = 6	
	SUN + NIV2 N = 7		SUN + NIV5 N = 26									
Drug-related Select AEs, within 30 Days of Last Dose, by Category, n (%)	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
Endocrine	3 (42.9)	0	8 (30.8)	0	5 (25.0)	2 (10.0)	13 (27.7)	2 (4.3)	19 (40.4)	0	6 (100.0)	0
Gastrointestinal	6 (85.7)	0	15 (57.7)	3 (11.5)	12 (60.0)	4 (20.0)	12 (25.5)	2 (4.3)	21 (44.7)	11 (23.4)	3 (50.0)	2 (33.3)
Hepatic	3 (42.9)	2 (28.6)	12 (46.2)	6 (23.1)	7 (35.0)	4 (20.0)	9 (19.1)	3 (6.4)	13 (27.7)	8 (17.0)	3 (50.0)	1 (16.7)
Pulmonary	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	3 (6.4)	0	5 (10.6)	0	0	0
Renal	2 (28.6)	1 (14.3)	10 (38.5)	2 (7.7)	1 (5.0)	0	9 (19.1)	2 (4.3)	6 (12.8)	1 (2.1)	2 (33.3)	0
Skin	7 (100.0)	1 (14.3)	19 (73.1)	1 (3.8)	11 (55.0)	0	23 (48.9)	0	28 (59.6)	1 (2.1)	3(50.0)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	0	0	0	0	1 (5.0)	0	5 (10.6)	0	3 (6.4)	0	1 (16.7)	0
All-causality Immune-mediated AEs, by Category												
Immune-mediated AEs Treated with Immune-modulating medication	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
Diarrhea/Colitis	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (6.4)	2 (4.3)	12 (25.5)	10 (21.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Hepatitis	0	0	4 (15.4)	3 (11.5)	4 (20.0)	3 (15.0)	5 (10.6)	2 (4.3)	11 (23.4)	8 (17.0)	0	0
Pneumonitis	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	1 (2.1)	0	5 (10.6)	0	0	0
Nephritis and Renal Dysfunction	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (3.8)	0	0	0	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0
Rash	2 (28.6)	0	4 (15.4)	2 (7.7)	2 (10.0)	0	8 (17.0)	1 (2.1)	9 (19.1)	1 (2.1)	1 (16.7)	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
Immune-Mediated Endocrine AEs Treated with or without Immune-Modulating Medications	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
Adrenal Insufficiency	0	0	0	0	0	0	3 (6.4)	1 (2.1)	6 (12.8)	0	2 (33.3)	0
Hypophysitis	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (16.7)	0
Hypothyroidism/Thyroiditis	2 (28.6)	0	8 (30.8)	0	4 (20.0)	1 (5.0)	10 (21.3)	0	14 (29.8)	0	6 (100.0)	0
Hyperthyroidism	1 (14.3)	0	4 (15.4)	0	0	0	4 (8.5)	1 (2.1)	8 (17.0)	0	3 (50.0)	0
Diabetes Mellitus	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab
MedDRA version 18.1; CTC version 4.0. All events are within 100 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.1-1］

2） 有害事象の分析

有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.5-1（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-2（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-3（Arm P），表 2.7.6.5-4（Arm I-1），表 2.7.6.5-5（Arm I-3）及び表 2.7.6.5-6（Arm IN-3）に示した.

（1） Arm S 及び Arm P

a） 有害事象の Grade 別発現頻度

有害事象は，Arm S 及び Arm P で血管新生阻害剤とニボルマブの併用療法を受けたすべての被験者で認められた.

- Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で発現率が高かった有害事象は，下痢 85.7%（6/7 名），味覚異常，疲労，粘膜の炎症及び高血圧が各 71.4%（5/7 名），並びに胃食道逆流性疾患，悪心，頭痛，手掌・足底発赤知覚不全症候群，斑状丘疹状皮疹及び関節痛が各 57.1%（4/7 名）であった.
- Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で発現率が高かった有害事象は，疲労 92.3%（24/26 名），悪心及び味覚異常が各 61.5%（16/26 名），並びに下痢，咳嗽及び食欲減退が各 57.7%（15/26 名）であった.
- Arm P で発現率が高かった有害事象は，悪心 80.0%（16/20 名），疲労 75.0%（15/20 名），下痢 70.0%（14/20 名），咳嗽 65.0%（13/20 名），食欲減退 55.0%（11/20 名）及び味覚異常 50.0%（10/20 名）であった.

Grade 3-4 の有害事象の発現率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 85.7%（6/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 92.3%（24/26 名），Arm P で 80.0%（16/20 名）であった.

- Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 28.6%（2/7 名）であった.
- Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象は，高血圧及び低ナトリウム血症が各 23.1%（6/26 名），リンパ球数減少 19.2%（5/26 名），疲労，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脱水が各 15.4%（4/26 名），並びに下痢，血中アルカリホスファターゼ増加及びリパーゼ増加が各 11.5%（3/26 名）であった.

・ Arm P で 2 名以上に発現した Grade 3-4 の有害事象は，下痢 25.0%（5/20 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 20.0%（4/20 名），疲労 15.0%（3/20 名），並びに肺炎，関節痛，高血圧，高血糖，脱水及び高カリウム血症が各 10.0%（2/20 名）であった.

b） 副作用の Grade 別発現頻度

副作用は，Arm S 及び Arm P で併用療法を受けたすべての被験者に認められた.

・ Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で発現率が高かった副作用は，下痢 85.7%（6/7 名），味覚異常，疲労及び粘膜の炎症が各 71.4%（5/7 名），並びに悪心，手掌・足底発赤知覚不全症候群，斑状丘疹状皮疹及び高血圧が各 57.1%（4/7 名）であった.

・ Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で発現率が高かった副作用は，疲労 88.5%（23/26 名），味覚異常 61.5%（16/26 名），並びに下痢，悪心及び食欲減退が各 57.7%（15/26 名）であった.

・ Arm P で発現率が高かった副作用は，悪心 75.0%（15/20 名），下痢及び疲労が各 60.0%（12/20 名），並びに味覚異常 50.0%（10/20 名）であった.

Grade 3-4 の副作用の発現率は, Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 71.4%（5/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 84.6%（22/26 名），Arm P で 70.0%（14/20 名）であった.

・ Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 28.6%（2/7 名）であった.

・ Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，高血圧及び低ナトリウム血症が各 19.2%（5/26 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少が各 15.4%（4/26 名），並びに下痢，疲労，リパーゼ増加及び脱水が各 11.5%（3/26 名）であった.

・ Arm P で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 20.0%（4/20 名），疲労 15.0%（3/20 名），並びに高血圧及び高血糖が各 10.0%（2/20 名）であった.

（2） Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

a） 有害事象の Grade 別発現頻度

有害事象は，Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 でイピリムマブとニボルマブの併用療法を受けたすべての被験者で認められた．

- Arm I-1 で発現率が高かった有害事象は，疲労 66.0%（31/47 名），咳嗽 53.2%（25/47 名）及び関節痛 51.1%（24/47 名）であった．
- Arm I-3 で発現率が高かった有害事象は，疲労 74.5%（35/47 名），悪心 55.3%（26/47 名）及び下痢 53.2%（25/47 名）であった．
- Arm IN-3 で発現率が高かった有害事象は，疲労及び発熱が各 100%（6/6 名），下痢，関節痛，咳嗽，甲状腺機能低下症及び食欲減退が各 83.3%（5/6 名），悪心，頭痛，発疹，筋肉痛及び体重増加が各 66.7%（4/6 名），並びに嘔吐，そう痒症，多汗症，末梢性浮腫，悪寒，筋痙縮，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 甲状腺機能亢進症及び不眠症が各 50.0%（3/6 名）であった．

Grade 3-4 の有害事象の発現率は，Arm I-1 で 70.2%（33/47 名），Arm I-3 で 72.3%（34/47 名），Arm IN-3 で 100%（6/6 名）であった．

- Arm I-1 で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象はリパーゼ増加 19.1%（9/47 名）であった．
- Arm I-3 で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 34.0%（16/47 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10/47 名），下痢 17.0%（8/47 名），大腸炎 14.9%（7/47 名），並びに疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 12.8%（6/47 名）であった．
- Arm IN-3 で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，頭痛，高血圧，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 33.3%（2/6 名）であった．

b） 副作用の Grade 別発現頻度

副作用の発現率は，Arm I-1 で 91.5%（43/47 名），Arm I-3 で 95.7%（45/47 名），Arm IN-3 で 100%（6/6 名）であった．

- Arm I-1 で発現率が高かった副作用は，疲労 51.1%（24/47 名），発疹及びそう痒症が各 31.9%（15/47 名），悪心 27.7%（13/47 名），並びに関節痛 25.5%（12/47 名）であった．

- Arm I-3 で発現率が高かった副作用は，疲労 68.1%（32/47 名），下痢及び悪心が各 44.7%（21/47 名），そう痒症 36.2%（17/47 名），リパーゼ増加 34.0%（16/47 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31.9%（15/47 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退が各 29.8%（14/47 名），甲状腺機能低下症 27.7%（13/47 名），並びに発疹 25.5%（12/47 名）であった．
- Arm IN-3 で 2 名以上に認められた副作用は，疲労 100%（6/6 名），甲状腺機能低下症 83.3%（5/6 名），頭痛，発熱，関節痛，体重減少及び食欲減退が各 66.7%（4/6 名），悪心，発疹，そう痒症，多汗症，悪寒，筋肉痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症が各 50.0%（3/6 名），並びに下痢，錯感覚，低血圧，血中クレアチニン増加，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，副腎機能不全，呼吸困難，蛋白尿及び低アルブミン血症が各 33.3%（2/6 名）であった．

Grade 3-4 の副作用の発現率は，Arm I-1 で 38.3%（18/47 名），Arm I-3 で 61.7%（29/47 名），Arm IN-3 で 83.3%（5/6 名）であった．

- Arm I-1 で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 14.9%（7/47 名）であった．
- Arm I-3 で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 27.7%（13/47 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10/47 名），下痢及び大腸炎が各 14.9%（7/47 名），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12.8%（6/47 名）であった．
- Arm IN-3 で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，頭痛，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 33.3%（2/6 名）であった．

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡の要約を表 2.7.6.1-14 に示した．データベースロック時点で，治験薬の投与以降に死亡した被験者は，スニチニブとニボルマブを併用投与した被験者で 36.4%（12/33 名），パゾパニブとニボルマブを併用投与した被験者で 65.0%（13/20 名），イピリムマブとニボルマブを併用投与した被験者で 34.0%（34/100 名）であった．治験薬投与終了後 30 日以内及び 100 日以内の死亡で最も多かった死因は，いずれのグループも病勢進行であった．

治験薬の毒性により死亡したと判断された被験者は認められなかった．

表 2.7.6.1-14　死亡の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	SUN + NIV N = 33	PAZ + NIV2 N = 20	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6	IPI + NIV N = 100
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED(%)	3 (42.9)	9 (34.6)	12 (36.4)	13 (65.0)	16 (34.0)	18 (38.3)	0	34 (34.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)								
DISEASE	2 (28.6)	8 (30.8)	10 (30.3)	12 (60.0)	13 (27.7)	12 (25.5)	0	25 (25.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	1 (14.3)	1 (3.8)	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (6.4)	4 (8.5)	0	7 (7.0)
OTHER	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (2.0)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE(%)	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)								
DISEASE	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	0	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE(%)	0	1 (3.8)	1 (3.0)	2 (10.0)	3 (6.4)	4 (8.5)	0	7 (7.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)								
DISEASE	0	1 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	3 (6.4)	2 (4.3)	0	5 (5.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	2 (2.0)

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.2-1］

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5-7（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-8（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-9（Arm P），表 2.7.6.5-10（Arm I-1），表 2.7.6.5-11（Arm I-3）及び表 2.7.6.5-12（Arm IN-3）に示した．

Arm S 及び Arm P

重篤な有害事象及び Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 42.9%（3/7 名）及び 14.3%（1/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群でそれぞれ 61.5%（16/26 名）及び 53.8%（14/26 名），Arm P のパゾパニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 65.0%（13/20 名）及び 50.0%（10/20 名）であった．

- Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で認められた重篤な有害事象は，いずれも 1 名（14.3%）の発現であった．
- Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で発現率が高かった（10%以上）重篤な有害事象は，低ナトリウム血症 11.5%（3/26 名）であった．
- Arm P で発現率が高かった（10%以上）重篤な有害事象は，肺炎，下痢，発熱，悪性新生物進行及び脱水各 10.0%（2/20 名）であった．

重篤な副作用及び Grade 3-4 の重篤な副作用の発現率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 28.6%（2/7 名）及び 0%（0/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群でそれぞれ 46.2%（12/26 名）及び 38.5%（10/26 名），Arm P のパゾパニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群ではいずれも 10.0%（2/20 名）であった．

- Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群では，被験者数が少なかったこともあり，2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用はなかった．
- Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，低ナトリウム血症 11.5%（3/26 名）及び下痢 7.7%（2/26 名）であった．
- Arm P で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用はなかった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

重篤な有害事象及び Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現率は，Arm I-1 でそれぞれ 61.7%（29/47 名）及び 42.6%（20/47 名），Arm I-3 でそれぞれ 63.8%（30/47 名）及び 51.1%（24/47 名），Arm IN-3 ではいずれも 66.7%（4/6 名）であった．

- Arm I-1 で発現率が高かった重篤な有害事象は，悪性新生物進行 12.8%（6/47 名）であった．
- Arm I-3 で発現率が高かった重篤な有害事象は，大腸炎及び下痢で各 12.8%（6/47 名）であった．
- Arm IN-3 で最も発現率が高かった重篤な有害事象は，発熱 33.3%（2/6 名）であった．

重篤な副作用及び Grade 3-4 の重篤な副作用の発現率は，Arm I-1 でそれぞれ 23.4%（11/47 名）及び 19.1%（9/47 名），Arm I-3 ではいずれも 34.0%（16/47 名），Arm IN-3 ではいずれも 50.0%（3/6 名）であった．

- Arm I-1 で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，下痢 4.3%（2/47 名）であった．
- Arm I-3 で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，大腸炎 12.8%（6/47 名），下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 8.5%（4/47 名）並びにトランスアミナーゼ上昇及び脱水各 4.3%（2/47 名）であった．
- Arm IN-3 で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用はなかった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象及び副作用

投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5-13（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-14（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群），表 2.7.6.5-15（Arm P），表 2.7.6.5-16（Arm I-1），表 2.7.6.5-17（Arm I-3）及び表 2.7.6.5-18（Arm IN-3）に示した．

Arm S 及び Arm P

投与中止に至った有害事象及び Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象の発現率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 42.9%（3/7 名）及び 28.6%（2/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群でそれぞれ 38.5%（10/26 名）及び 34.6%

（9/26 名），Arm P のパゾパニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 25.0%（5/20 名）及び 20.0%（4/20 名）であった．

- Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群では，2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．
- Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び急性腎不全各 7.7%（2/26 名）であった．
- Arm P で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 15.0%（3/20 名）であった．

投与中止に至った副作用及び Grade 3-4 の投与中止に至った副作用の発現率は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 42.9%（3/7 名）及び 28.6%（2/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群でそれぞれ 38.5%（10/26 名）及び 34.6%（9/26 名），Arm P のパゾパニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群でそれぞれ 25.0%（5/20 名）及び 20.0%（4/20 名）であった．Arm S 及び Arm P のいずれにおいても，2 名以上に認められた投与中止に至った副作用の発現率は，投与中止に至った有害事象の発現率と同一であった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

投与中止に至った有害事象及び Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象の発現率は, Arm I-1 でそれぞれ 10.6%（5/47 名）及び 6.4%（3/47 名），Arm I-3 でそれぞれ 31.9%（15/47 名）及び 23.4%（11/47 名），Arm IN-3 でそれぞれ 33.3%（2/6 名）及び 0%（0/6 名）であった．

- Arm I-1 で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．
- Arm I-3 で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.6%（5/47 名），大腸炎 6.4%（3/47 名）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加及び下痢各 4.3%（2/47 名）であった．
- Arm IN-3 で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった．

投与中止に至った副作用及び Grade 3-4 の投与中止に至った副作用の発現率は，Arm I-1 でそれぞれ 10.6%（5/47 名）及び 6.4%（3/47 名），Arm I-3 でそれぞれ 27.7%（13/47 名）及び 19.1%（9/47 名），Arm IN-3 でそれぞれ 33.3%（2/6 名）及び 0%（0/6 名）であった．

b） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象は，免疫調整薬の投与の有無にかかわらず治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象について，副作用のカテゴリーに注目して解析及び要約した（表 2.7.6.1-13）．

すべての Arm において，大部分の留意すべき有害事象は Grade 1-2 であり，治験薬と因果関係があると判断された．発現率が高かった留意すべき副作用（全 Grade）は，下痢，発疹，そう痒症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．

留意すべき有害事象の全カテゴリーにおいて，大部分の事象は管理可能であり，免疫調整薬による治療（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）で回復した．内分泌障害のカテゴリーに属する留意すべき有害事象のいくつかは，ホルモン補充療法の継続が必要であったため回復とみなされなかった．

c） 免疫介在性有害事象（IMAE）

IMAE の分析には治験薬最終投与後 100 日以内（延長フォローアップ期間）に発現した事象を因果関係にかかわらず含めた．対象とする被験者は当該事象の治療のため免疫調整薬が投与された被験者のみとしたが，内分泌障害は通常免疫抑制剤が投与されないため，治療内容にかかわらず分析に含めた．

すべての Arm で発現率が高かった IMAE のカテゴリーは，甲状腺機能低下症／甲状腺炎及び発疹であった（表 2.7.6.1-13）．IMAE の大部分は Grade 1-2 であった．

IMAE の全カテゴリーにおいて，大部分の事象は管理可能であり，免疫調整薬（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療で回復した．内分泌障害のカテゴリーに属する IMAE のいくつかは，ホルモン補充療法の継続が必要であったため回復とみなされなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

a） 死亡の叙述

ニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群で治験薬の最終投与後 100 日以内に病勢進行以外の理由（治験薬の毒性，不明及びその他）で死亡した 2 名について，表 2.7.6.5-19 に示した．詳細は総括報告書 5.3.5.1-1 に記載した．事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

b） その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群で重篤な副作用が発現した NIVO＋IPI 併用群の 30 名のうち，死亡した 2 名を除く 28 名について表 2.7.6.5-20 に示した．詳細は総括報告書 5.3.5.1-1 に記載した．事象名は MedDRA 基本語にて記載した．

4） 臨床検査値の評価

（1） 血液学的検査

Arm S 及び Arm P

Arm S 及び Arm P で治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した血液学的検査の異常値の大部分は Grade 1-2 であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 で治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後 30 日以内に認められた血液学的検査の異常値は主に Grade1-2 であった.

（2） 血液生化学的検査

a） 肝機能検査

肝機能検査の異常値の要約を表 2.7.6.1-15 に示した.

Arm S 及び Arm P

Arm S 及び Arm P で認められた肝機能検査の異常値（すべて増加）は主に Grade 1-2 であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3 で認められた肝機能検査の異常値（すべて増加）は主に Grade 1-2 であった.

表 2.7.6.1-15　肝機能検査の異常値の要約（SI Units）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47		Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47		Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6		Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7		Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26		Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20	
	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
対象者数[a)]	47		47		6		7		26		20	
ALT or AST > 3xULN	6	(12.8)	12	(25.5)	1	(16.7)	2	(28.6)	11	(42.3)	5	(25.0)
ALT or AST > 5xULN	3	(6.4)	9	(19.1)			2	(28.6)	6	(23.1)	5	(25.0)
ALT or AST > 10xULN	1	(2.1)	2	(4.3)			1	(14.3)	1	(3.8)	3	(15.0)
ALT or AST > 20xULN	1	(2.1)							1	(3.8)	1	(5.0)
対象者数[b)]	46		47		6		7		26		20	
総ビリルビン > 2xULN			1	(2.1)	1	(16.7)			3	(11.5)		
対象者数[c)]	46		47		6		7		26		20	
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN			1	(2.1)	1	(16.7)			2	(7.7)		
ALT or AST > 3xULN かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN			1	(2.1)	1	(16.7)			3	(11.5)		
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN			1	(2.1)	1	(16.7)			2	(7.7)		

最終投与後30日までのデータを対象に集計した.

ULNはUpper Limit of Normalを示す.

a）治験薬投与後に1回以上，ALT又はASTを測定している被験者を対象とした.

b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

c）治験薬投与後に1回以上，ALT又はAST及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.11.2.1-1 より改変］

b） 腎機能検査

Arm S 及び Arm P

いずれの Arm においても，報告されたクレアチニン増加の異常値の大部分は Grade 1-2 であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

いずれの Arm においても，報告されたクレアチニン増加の異常値の大部分は Grade 1-2 であった.

c） 甲状腺機能検査

治験薬投与期間中の甲状腺機能検査の異常値の要約を表 2.7.6.1-16 に示した.

Arm S 及び Arm P

甲状腺刺激ホルモン（TSH）の ULN を超えるベースラインからの増加が認められた被験者の割合は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 57.1%（4/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 46.2%（12/26 名），Arm P で 50.0%（10/20 名）であった．TSH の LLN を下回るベースラインからの減少が認められた被験者の割合は，Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群で 57.1%（4/7 名），Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群で 30.8%（8/26 名），Arm P で 35.0%（7/20 名）であった.

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

TSH の ULN を超えるベースラインからの増加が認められた被験者の割合は，Arm I-1 で 23.4%（11/47 名），Arm I-3 で 46.8%（22/47 名），Arm IN-3 で 50.0%（3/6 名）であった．TSH の LLN を下回るベースラインからの減少が認められた被験者の割合は, Arm I-1 で 31.9%（15/47 名），Arm I-3 で 51.1%（24/47 名），Arm IN-3 で 50.0%（3/6 名）であった.

表 2.7.6.1-16　治験薬投与期間中の甲状腺機能検査の異常値の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	SUN + NIV2 N = 7	SUN + NIV5 N = 26	PAZ + NIV2 N = 20
TSH > ULN	6 (85.7)	15 (57.7)	14 (70.0)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	4 (57.1)	12 (46.2)	10 (50.0)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (a)	1 (14.3)	4 (15.4)	1 (5.0)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (a)	0	2 (7.7)	0
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	5 (71.4)	9 (34.6)	13 (65.0)
TSH < LLN	5 (71.4)	9 (34.6)	8 (40.0)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	4 (57.1)	8 (30.8)	7 (35.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (a)	0	4 (15.4)	1 (5.0)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (a)	0	0	0
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	5 (71.4)	5 (19.2)	7 (35.0)

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
TSH > ULN	17 (36.2)	29 (61.7)	5 (83.3)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	11 (23.4)	22 (46.8)	3 (50.0)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (a)	10 (21.3)	16 (34.0)	3 (50.0)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (a)	4 (8.5)	7 (14.9)	1 (16.7)
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	3 (6.4)	6 (12.8)	1 (16.7)
TSH < LLN	16 (34.0)	24 (51.1)	3 (50.0)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	15 (31.9)	24 (51.1)	3 (50.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (a)	10 (21.3)	13 (27.7)	2 (33.3)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (a)	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (16.7)
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	4 (8.5)	9 (19.1)	0

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab;
(a) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date
(b) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.11.2.3-1］

d） 電解質

Arm S 及び Arm P

いずれの Arm においても，大部分の被験者の電解質は治験薬投与期間を通して正常値であり，報告された電解質の異常値は主に Grade 1-2 であった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

いずれの Arm においても，大部分の被験者の電解質は治験薬投与期間を通して正常値であり，報告された電解質の異常値は主に Grade 1-2 であった．

5） 安全性に関連する他の観察項目

（1） 心電図

治験期間中に，単極誘導心電図で QT 間隔が 500 msec 以上を示した被験者はいなかった．安全性上の懸念は認められなかった．

6） 免疫原性

抗薬物抗体評価の要約を表 2.7.6.1-17 に示した．抗薬物抗体の発現状況別の最良総合効果及び ORR を表 2.7.6.1-18 に示した．

ニボルマブを血管新生阻害剤又はイピリムマブと併用投与した際のニボルマブに対する免疫原性は低かった．ベースライン時と比較して抗薬物抗体陽性となったサンプルが治療開始後のいずれかの時点で 1 つ以上存在する被験者の割合は，血管新生阻害剤とニボルマブを併用投与した被験者で 12.5%（6/48 名），イピリムマブとニボルマブを併用投与した被験者で 17.6%（15/85 名）であった．

ニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブと併用投与した際の抗薬物抗体の発現状況は安全性に影響を与えず，抗薬物抗体の存在と有効性との間に因果関係はないと思われた．

Arm S 及び Arm P

Arm S 及び Arm P でニボルマブ 2 mg/kg の併用療法を受けた被験者のうち抗薬物抗体が評価可能であった 25 名で，ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者は 4 名（16.0%），治療開始後に抗薬物抗体陽性であった被験者は 1 名（4.0%）であった．Arm S でニボルマブ 5 mg/kg の併用療法を受けた被験者のうち抗薬物抗体が評価可能であった 23 名で，ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者は 3 名（13.0%），治療開始後に抗薬物抗体陽性であった被験者は 5 名（21.7%）であった．

- 中和抗体陽性又は persistent positive の被験者は認められなかった．
- 抗体価は低かった．抗薬物抗体陽性であった被験者で測定された最も高い抗体価は 64 であり，Arm S でスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg を併用投与した 2 名の被験者で確認された．1 名は最終サンプルのみ抗薬物抗体陽性であり，もう 1 名は治験薬投与期間中に抗薬物抗体陽性となったものの，最終サンプルは抗薬物抗体陰性であった．その他の抗薬物抗体陽性被験者で確認された抗体価は 32 以下であった．

血管新生阻害剤とニボルマブの併用療法を受け，抗薬物抗体が評価可能であったすべての被験者のうち，3 名が過敏症／Infusion reaction のカテゴリーに属する留意すべき有害事象を発現した．しかしながら，過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象を発現した被験者はすべて抗薬物抗体陰性であり，当該事象を発現した抗薬物抗体陽性の被験者は認められな

かった．したがって，抗薬物抗体の存在と，過敏症／Infusion reaction の発現との間に関連はないと考えられる．

抗薬物抗体の発現状況別に最良総合効果及び ORR を解析したが, Arm S 及び Arm P では抗薬物抗体陽性の被験者数が少なく，中和抗体陽性又は persistent positive の被験者がいなかったことから，免疫原性が有効性に及ぼす影響について意味のある評価はできなかった．

Arm I-1，Arm I-3 及び Arm IN-3

Arm I-1 でイピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を併用投与し，抗薬物抗体が評価可能であった 38 名の被験者のうち，ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者は 3 名（7.9%），治療開始後に抗薬物抗体陽性であった被験者は 5 名（13.2%）であった．Arm I-3 でイピリムマブ 3 mg/kg とニボルマブ 1 mg/kg を併用投与し, 抗薬物抗体が評価可能であった 42 名の被験者のうち，ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者は 1 名（2.4%），治療開始後に抗薬物抗体陽性であった被験者は 10 名（23.8%）であった．Arm IN-3 でイピリムマブ 3 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を併用投与し, 抗薬物抗体が評価可能であった 5 名の被験者のうち，ベースライン時及び治療開始後に抗薬物抗体陽性であった被験者は認められなかった．

- 中和抗体陽性の被験者は認められなかった. イピリムマブとニボルマブの併用療法を受け，抗薬物抗体が評価可能であったすべての被験者のうち，persistent positive の被験者は Arm I-1 でイピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を併用投与された 1.2%（1/85 名）であった．
- 抗薬物抗体陽性であった被験者で測定された最も高い抗体価は 64 であり，1 名の被験者の最初のサンプルで確認された．当該被験者のその後のサンプルは，最終サンプルも含めすべて抗薬物抗体陰性であった. その他の抗薬物抗体陽性被験者で確認された抗体価は 32 以下であった．

イピリムマブとニボルマブとの併用療法を受け，抗薬物抗体が評価可能であったすべての被験者のうち，9 名で過敏症／Infusion reaction のカテゴリーに属する留意すべき有害事象が認められた．しかしながら，過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象が認められた被験者はすべて抗薬物抗体陰性であり，当該事象を発現した抗薬物抗体陽性の被験者は認められなかった．したがって，抗薬物抗体の存在と，過敏症／Infusion reaction の発現との間に関連はないと考えられる．

Arm I-1 の 1 名が persistent positive であり, 当該被験者の最良総合効果は SD であった. Arm I-3 で抗薬物抗体陽性であった 10 名の被験者の最良総合効果及び ORR は，Arm I-3 で抗薬物抗体陰性であった 32 名の被験者と同程度であった. Arm I-1 及び Arm IN-3 では抗薬物抗体陽

性の被験者数が少なく，中和抗体陽性の被験者がいなかったことから，免疫原性が有効性に及ぼす影響について意味のある評価はできなかった.

表 2.7.6.1-17　抗薬物抗体評価の要約（CA209016 試験）

解析対象集団：All Nivolumab Treated Subjects with Baseline and at Least 1 Post Baseline Assessment for ADA

	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.
Source: Table S.7.10

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.14.1-1］

表 2.7.6.1-18　抗薬物抗体の発現状況別の最良総合効果及び ORR（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Nivolumab Subjects with ADA Positive or ADA Negative

ADA Result Group		IPI1 + NIV3 N = 38	IPI3 + NIV1 N = 42	IPI3 + NIV3 N = 5	IPI + NIV N = 85
SUBJECTS WITH ADA POSITIVE	BEST OVERALL RESPONSE:				
	COMPLETE RESPONSE (CR)	0/5	0/10	0/0	0/15
	PARTIAL RESPONSE (PR)	1/5 (20.0)	4/10 (40.0)	0/0	5/15 (33.3)
	STABLE DISEASE	2/5 (40.0)	4/10 (40.0)	0/0	6/15 (40.0)
	PROGRESSIVE DISEASE (PD)	1/5 (20.0)	2/10 (20.0)	0/0	3/15 (20.0)
	UNABLE TO DETERMINE (UTD)	1/5 (20.0)	0/10	0/0	1/15 (6.7)
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	1/5 (20.0)	4/10 (40.0)	0/0	5/15 (33.3)
	(95% CI)	(0.5, 71.6)	(12.2, 73.8)		(11.8, 61.6)
SUBJECTS WITH ADA NEGATIVE	BEST OVERALL RESPONSE:				
	COMPLETE RESPONSE (CR)	3/33 (9.1)	0/32	0/5	3/70 (4.3)
	PARTIAL RESPONSE (PR)	12/33 (36.4)	13/32 (40.6)	0/5	25/70 (35.7)
	STABLE DISEASE	13/33 (39.4)	12/32 (37.5)	4/5 (80.0)	29/70 (41.4)
	PROGRESSIVE DISEASE (PD)	5/33 (15.2)	6/32 (18.8)	1/5 (20.0)	12/70 (17.1)
	UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0/33	1/32 (3.1)	0/5	1/70 (1.4)
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	15/33 (45.5)	13/32 (40.6)	0/5	28/70 (40.0)
	(95% CI)	(28.1, 63.6)	(23.7, 59.4)		(28.5, 52.4)

Treatment: IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab
RECIST 1.1 response criteria. ADA Positive Subject: Subject with at least one ADA positive sample relative to baseline at any time after initiation of treatment. ADA Negative Subject: A subject with no ADA positive sample after the initiation of treatment. (1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
Source: Table S.7.12

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209016 試験）Table 8.14.1.2-1］

2.7.6.1.5 薬物動態の結果

Arm S でニボルマブ 2 mg/kg 及び 5 mg/kg を投与した被験者における，サイクル 4 の Day 22 の治験薬投与前のニボルマブ濃度の幾何平均値は，それぞれ 27.1 μg/mL（変動係数 20%，n = 7）及び 68.5 μg/mL（変動係数 32%，n = 16）であった．Arm P でニボルマブ 2 mg/kg を投与した被験者における，サイクル 4 の Day 22 の治験薬投与前のニボルマブ濃度の幾何平均値は，18.8 μg/mL（変動係数 39%，n = 9）であった．

Arm I-1 及び Arm IN-3 のニボルマブの投与量は 3 mg/kg であった．これらの Arm における維持期サイクル 1 の Day 29 の治験薬投与前のニボルマブ濃度の幾何平均値は，それぞれ 48.6 μg/mL（変動係数 34%，n = 24）及び 34.0 μg/mL（変動係数 22%，n = 4）であった．Arm I-3 のニボルマブの投与量は 1 mg/kg であり，維持期サイクル 1 の Day 29 の治験薬投与前のニボルマブ濃度の幾何平均値は 35.0 μg/mL（変動係数 49%，n = 19）であった．

ニボルマブを反復投与したとき，ニボルマブの血清中投与前濃度の用量依存的な増加が認められた．

2.7.6.1.6 薬力学の結果

1） T 細胞の腫瘍への浸潤

いずれの Arm においても，治験薬投与前のリンパ球の腫瘍への浸潤の程度（CD3 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞により測定）に最良総合効果による違いは認められず，治験薬投与前の PD-1 発現レベルについても，最良総合効果による違いは認められなかった．

2.7.6.1.7 結論

転移性 RCC 患者に対して，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際の安全性及び忍容性は許容可能であり，本治験の主要目的を達成した．

<u>安全性</u>

本治験でニボルマブをスニチニブ，パゾパニブ又はイピリムマブと併用投与した際に認められた治験薬と因果関係のある有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，及び留意すべき有害事象又は IMAE のカテゴリーに属する有害事象の特性は，これまでに実施したニボルマブの臨床試験の安全性データと一致していた．これらは管理可能な既知の事象であり，観察された臨床活性に照らし合わせると許容可能と考えられた．

- Grade 3-4 の有害事象の発現率はニボルマブの単回投与時と比較して高かったが，新たな安全性上の懸念は認められなかった．
- Arm I-1 でイピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を併用投与した被験者における Grade 3-4 の副作用の発現率は他の Arm と比較して低かった．

- Arm P でパゾパニブとニボルマブを併用投与した被験者では，治験実施計画書で規定した用量制限毒性が認められたため，ニボルマブの 2 mg/kg 超への増量は行われなかった．
- Arm IN-3 の投与量であるイピリムマブ 3 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg は推奨用量を超えると判断した．

有効性

既治療又は未治療の転移性 RCC 患者に対し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結果，客観的かつ持続的な有効性が認められた．

- いずれの Arm においても早期に持続的な奏効が確認された．
- いずれの Arm においても PFS は同程度であり，CI の中央値は重なっていた．
- Arm I-1 でイピリムマブ 1 mg/kg とニボルマブ 3 mg/kg を併用投与した被験者では，Arm I-3 でイピリムマブ 3 mg/kg とニボルマブ 1 mg/kg を併用投与した被験者と比較して CR を示した被験者の割合が数値的に高かった．
- Arm I-1 及び Arm I-3 で，数値的に長期の奏効期間（中央値）が認められた．
- OS の中央値は，Arm S と Arm I-3 で同程度であった．Arm I-1 では中央値に到達せず，フォローアップ期間の中央値は 22.31 カ月であった．

2.7.6.2 A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma（CA209214）（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma
治験実施計画書番号	CA209214
治験実施医療機関	Memorial Sloan Kettering Cancer Center 他，計 174 施設（計 28 カ国：アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チリ，コロンビア，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，メキシコ，オランダ，ポーランド，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，英国及び米国）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2014 年 10 月 16 日 総括報告書作成のための最終被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 データベースロック日：2017 年 8 月 7 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	3 つの主要評価項目［intermediate リスク及び poor リスクの被験者における，独立画像判定委員会（IRRC）評価による奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）並びに全生存期間（OS）］及び副次的有効性評価項目［全リスクの被験者（無作為化されたすべての被験者）における，IRRC 評価による ORR 及び PFS 並びに OS］の結果を提示した．本治験の主要目的は，3 つの主要評価項目より評価した．また，治験薬が投与されたすべての被験者の安全性及び免疫原性のデータを提示し，潜在的な予測バイオマーカーとして腫瘍組織中の Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現状況を探索的に解析した結果についても提示した．母集団薬物動態解析の結果は他に示した． 本治験の目的のうち，結果を提示した目的を以下に記載した． 主要目的： ・ Intermediate リスク及び poor リスクの未治療の転移性腎細胞がん（RCC）患者において，IRRC 評価による ORR を指標として，ニボルマブとイピリムマブの併用療法及びスニチニブの単剤療法を評価する． ・ Intermediate リスク及び poor リスクの未治療の転移性 RCC 患者において，IRRC 評価による PFS を指標として，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． ・ Intermediate リスク及び poor リスクの未治療の転移性 RCC 患者において，OS を指標として，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． 副次目的： ・ 未治療の転移性 RCC 患者（全リスク）において，IRRC 評価よる PFS を指標として，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． ・ 未治療の転移性 RCC 患者（全リスク）において，OS を指標として，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． ・ 未治療の転移性 RCC 患者（全リスク）において，IRRC 評価による ORR を指標として，ニボルマブとイピリムマブの併用療法及びスニチニブの単剤療法を評価する． ・ 治験薬が投与されたすべての未治療の転移性 RCC 患者において，有害事象の発現率を指標として，ニボルマブとイピリムマブの併用療法及びスニチニブの単剤療法を評価する．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 1）

項目	内容
目的（続き）	探索的目的： ・ ニボルマブとイピリムマブの併用療法の全般的安全性及び忍容性をスニチニブの単剤療法と比較し評価する． ・ Favorable リスクの未治療の転移性 RCC 患者において，ORR 及び PFS（IRRC 評価）並びに OS を指標として，ニボルマブとイピリムマブの併用療法をスニチニブの単剤療法と比較し評価する． ・ 腫瘍組織標本及び血液検体を用いて免疫応答の制御に関与する蛋白質及び遺伝子［Programmed cell death-1（PD-1），PD-L1，Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）及び CXCL10 など］を解析し，ニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床効果を予測する潜在的なバイオマーカーを探索する． ・ Functional Assessment of Cancer Therapy-General（FACT-G）により，健康関連の生活の質（QoL）を評価する． ・ National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index（FKSI-19）により，各投与群の疾患関連症状を評価する． ・ EuroQoL の EQ-5D により，各投与群の全般的健康状態の変化を評価する．
治験デザイン	無作為化，実薬対照，非盲検
治験方法	本治験は，成人（18 歳以上）の未治療の進行性（治癒切除又は放射線療法の適応ではない）又は転移性［American Joint Committee on Cancer（AJCC）Ⅳ期］の RCC 被験者において，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を併用で 3 週間ごとに 4 回投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間ごとに投与する療法（NIVO＋IPI 併用群）と，既承認の用量及び投与スケジュール（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）によるスニチニブ単剤療法（スニチニブ群）を比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である．被験者が無作為割り付けを受けるためには，保存又は直近に採取された腫瘍組織を中央検査機関が受領していなければならない．International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）予後スコア（0 vs 1～2 vs 3～6）及び地域（米国 vs カナダ，西欧及び北欧 vs その他の地域）を層別因子として，被験者を 1：1 の比率で無作為に割り付けた． 本治験の対照薬としてスニチニブ単剤療法を選択した理由は，本治験の患者集団において標準治療薬として広く使われているためである．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時 約 1070 名 解析時 無作為化された被験者：1096 名 治験薬の投与を受けた被験者：1082 名
対象	進行性又は転移性 RCC
主な選択基準	1.　同意文書及び説明文書への署名 2.　対象集団 a）　淡明細胞型 RCC であることが組織学的に確定診断された患者 b）　進行性（治癒切除又は放射線療法の適応ではない）又は転移性（AJCC IV 期）RCC 患者 c）　RCC に対する全身療法の治療歴がない患者．ただし，以下を除く： i）　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 d）　Karnofsky Performance Status（KPS）が 70%以上である患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 2）

項目	内容
主な選択基準（続き）	e）　固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 f）　腫瘍組織のブロック又は未染色スライドが，無作為化までに中央検査機関によって受領されている患者（注：穿刺吸引及び骨転移病変の検体の提出は許容しない） g）　Favorable リスク，intermediate リスク及び poor リスクの患者を適格とする．登録時に患者のリスクステータスを favorable リスクと intermediate リスク及び poor リスクの 2 つに分類する． Intermediate リスク及び poor リスクのコホートとして適格となるためには IMDC による以下の予後因子が 1 つ以上認められなければならない： i）　KPS が 70% ii）　診断から無作為化まで 1 年未満 iii）　ヘモグロビンが基準値下限（LLN）未満 iv）　補正カルシウム濃度が 10 mg/dL を超える v）　好中球絶対数が基準値上限（ULN）を超える vi）　血小板数が ULN を超える 上記因子のいずれにも該当しない被験者は，favorable リスクのコホートにのみ適格とする．Favorable リスクのコホートは，intermediate リスク及び poor リスクのコホートよりも早く登録を終了する可能性がある． 3．　年齢 a）　18 歳以上の男女
主な除外基準	1．　対象外の疾患 a）　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．なお，核磁気共鳴画像法（MRI）（推奨）又はコンピュータ断層撮影（CT）によるベースライン時の脳の画像撮影は無作為化前 28 日以内に実施する． 2．　既往歴及び合併症 a）　VEGF 又は VEGF 受容体を標的とした全身療法の治療歴（スニチニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，tivozanib 及びベバシズマブを含むがこれらに限定しない）がある患者 b）　抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体若しくは抗 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4（CTLA-4）抗体による治療歴を有する患者，又は T 細胞共刺激経路若しくはチェックポイント経路を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者 c）　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，又は全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）若しく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．ただし，外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる症候群は除く．尋常性白斑症，Ⅰ型糖尿病又は自己免疫性甲状腺炎に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの）を有する患者は登録可能とする． d）　治験薬の初回投与前 14 日以内に全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者．ただし，吸入ステロイドの投与及び副腎皮質ホルモン補充療法（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）は活動性の自己免疫疾患がない場合には可能とする． e）　コントロール不良の副腎機能不全を有する患者 f）　症候性不整脈が認められる患者，コントロール不良の心房細動が認められる患者又は Fridericia 補正 QT（QTcF）（QTcF＝QT / $\sqrt[3]{RR}$）が男性は＞450 msec，女性は＞470 msec の QT 間隔延長を有する患者 g）　降圧療法にもかかわらずコントロール不良の高血圧症（収縮期血圧が 150 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上）を有する患者 h）　登録前 12 カ月以内に心血管系に関する以下の状態が認められた患者：心血管形成術，ステント留置，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス術，症候性の末梢血管障害又は New York Heart Association（NYHA）分類でⅢ若しくはⅣ度のうっ血性心不全

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	i）　過去 12 カ月以内に一過性脳虚血発作を含む脳血管発作の病歴を有する患者 j）　深部静脈血栓症の病歴を有する患者．ただし，低分子ヘパリンで適切に治療されている場合を除く． k）　過去 6 カ月以内に肺塞栓症の病歴を有する患者．ただし，安定しており，無症状でかつ低分子ヘパリンで 6 週間以上治療を受けている場合を除く． l）　過去 6 カ月以内に腹瘻，消化管穿孔又は腹腔内膿瘍の病歴を有する患者 m）　重篤で治癒していない創傷又は潰瘍を有する患者 n）　活動性出血若しくは易出血性の所見を有する患者，又は過去 30 日以内に医学的に重要な出血があった患者 o）　低分子ヘパリン以外の抗凝固療法を必要とする患者 p）　皮膚の基底若しくは扁平上皮細胞がん，表在性膀胱がん，又は前立腺，子宮頸部若しくは乳房の上皮内がんなど，治癒しているように見える局所の治癒可能ながんを除き，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 q）　過去にヒト免疫不全ウイルス検査が陽性であった又は後天性免疫不全症候群が確認されている患者 r）　B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルス検査のいずれかが陽性で，急性又は慢性感染が示唆される患者 s）　治験への参加若しくは治験薬の投与によってリスクが増大する，又は安全性の結果の解釈を妨げると治験責任医師が判断する既知の疾患（下痢又は急性憩室炎を伴う疾患など）を有する患者 t）　治験薬の初回投与前 28 日未満に大手術（腎摘出術など）を受けた患者 u）　治験薬の初回投与前 28 日未満に抗がん療法又は治験薬の初回投与前 14 日未満に局所放射線療法による緩和療法を受けた患者 v）　治験薬投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性（脱毛症を除く）が Grade 1［米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語基準（CTCAE）version 4.0］又はベースライン時の状態に回復していない患者 w）　Cytochrome P450（CYP）3A4 誘導剤又は強力な CYP3A4 阻害剤を併用している患者 x）　スニチニブの吸収を著しく変化させる可能性がある胃腸機能障害又は胃腸系疾患（吸収不良疾患，潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢又は小腸切除など）を有する患者 3．　理学的検査及び臨床検査所見 a）　心エコー検査又はマルチゲートスキャンによる評価で左室駆出率が LLN 未満の患者 b）　以下の臨床検査値のいずれかに該当する患者： i）　白血球数が 2000/mm^3 未満 ii）　好中球数が 1500/mm^3 未満 iii）　血小板数が 100000/mm^3 未満 iv）　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍超（肝転移を有する患者は ULN の 5 倍超） v）　総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ただし，総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満であるジルベール症候群の患者を除く） vi）　血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超又はクレアチニンクリアランス（CrCl）が 40 mL/min 未満（測定又は Cockcroft-Gault 式を用いて算出）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 4）

項目	内容
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を併用で 3 週間ごとに 4 回投与した後にニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間ごとに投与した． ニボルマブは 10 mL バイアルの注射剤として供給され，各バイアルにはニボルマブ 100 mg 相当の濃縮溶液が含まれていた（10 mg/mL）． ロット番号：[redacted] イピリムマブは 40 mL バイアルの注射剤として供給され，各バイアルにはイピリムマブ 200 mg 相当の濃縮溶液が含まれていた（5 mg/kg）． ロット番号：[redacted]
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	スニチニブリンゴ酸塩カプセル剤 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した． ロット番号：[redacted]
治療期間	RECIST ガイドライン 1.1 版に定義された進行若しくは許容できない毒性が認められる，又は同意撤回されるまで治療を継続した．なお，進行と評価された後であっても，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，再度進行と判定されるまで治験薬の投与を継続できることとした．
治療及び併用療法	すべての被験者に対して，疾患関連症状に対する支持療法を実施することを許可した．なお，治験薬の投与を開始した後で CYP3A4 誘導剤及び阻害剤の投与を開始することは禁止されていないが，スニチニブ群の被験者はスニチニブの用量変更の推奨法に従うこととした． 緩和的放射線療法（限定領域）及び緩和的外科切除術の施行は，以下の基準を満たしている場合に許可した． ・　緩和療法の施行時に進行したとみなされる被験者で，かつ進行後の投与継続の基準を満たしている． ・　当該被験者について，治験依頼者のメディカルモニター又は治験責任者との協議が行われている． 被験者には局所，眼，関節内，鼻腔内及び吸入で使用される副腎皮質ステロイド（全身吸収が極めて少ないもの）の使用を許可した．また，生理的補充量の全身性副腎皮質ステロイドの使用は，プレドニゾン換算で 10 mg/日超であっても許可した．更に，予防（造影剤アレルギーなど）又は自己免疫疾患以外の疾患（接触アレルゲンに起因する遅延型過敏症反応など）の治療のための副腎皮質ステロイドの短期的な使用も許可した．
評価基準	有効性： 本治験の主要評価項目は，intermediate リスク及び poor リスクの被験者にニボルマブとイピリムマブを併用投与又はスニチニブを単剤投与した際の IRRC 評価による ORR 及び PFS 並びに OS とし，副次的有効性評価項目は，全リスクの被験者における，IRRC 評価による ORR 及び PFS 並びに OS とした． 安全性： 安全性評価は，ニボルマブとイピリムマブの併用療法及びスニチニブの単剤療法を受けたすべての未治療の転移性 RCC 患者における死亡，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期に至った有害事象，及び特定の臨床検査値異常の発現率に基づき実施した．免疫原性の評価は，ニボルマブとイピリムマブの併用に対する血清中の抗薬物抗体及び抗薬物抗体の中和活性により行った．

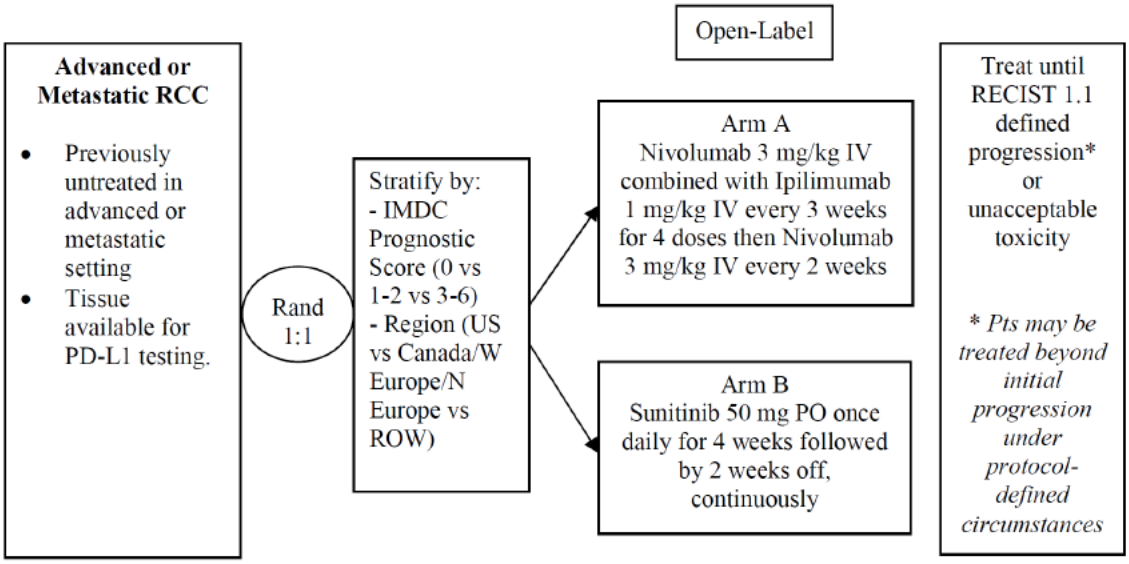
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 5）

項目	内容
統計的手法	本治験では 3 つの有効性の主要評価項目［intermediate リスク及び poor リスクの未治療の転移性 RCC 患者における ORR 及び PFS（IRRC 評価）並びに OS］を考慮して被験者数を設定した. 有意水準は全体で 0.05 とし, 0.001 を ORR 評価, 0.009 を PFS 評価及び 0.04 を OS 評価に配分して用いることとした. ORR は有意水準 0.001 で解析した．PFS は有意水準 0.009[redacted]，検出力 80%以上で薬剤効果を評価した．なお，PFS の中間解析は計画されていなかった．OS は有効性評価を目的とした 2 回の中間解析を考慮して, 有意水準 0.04（両側）, 検出力 90%で薬剤効果を評価した. 約 1070 名の未治療の転移性 RCC 患者を 1：1 の比率で無作為に割り付けるよう見積もった. このうち intermediate リスク及び poor リスクの被験者 820 名（76.6%）及び favorable リスク（IMDC 予後スコア＝0）の被験者約 250 名（23.4%）を無作為に割り付けることとした．スクリーニング時の不適格率を 21%と仮定すると，820 名の intermediate リスク及び poor リスクの被験者を無作為に割り付けるためには約 1355 名の登録が必要であった. OS の 1 回目の中間解析は，ORR 及び PFS の最終解析時に実施することとし，intermediate リスク及び poor リスクの被験者で約 465 件の PFS イベント及び 330 件の OS イベント（最終解析に必要な目標 OS イベント数の 52%）が観測されると予想した．OS の中間解析時の中止基準は，O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて，死亡数に基づいて算出した. 各投与群の ORR 推定値及び Clopper-Pearson 法によるその正確な両側 95%信頼区間（CI）を算出した．また，ORR の群間差の両側 95%CI も算出した．ORR の群間差の両側 95%CI は，無作為化されたすべての被験者について，層別因子で調整した固定効果モデルを用いた DerSimonian and Laird 法により算出した. PFS の主解析（IRRC 評価）は，intermediate リスク及び poor リスクの被験者について，両側 0.009 の層別 log-rank 検定を実施することで 2 群間の比較を行い，両側 log-rank 検定の p 値を示した. スニチニブ単剤療法に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の PFS ハザード比の推定値は，投与群のみを共変量とし，層別因子によって層別した Cox の比例ハザードモデルを用いて算出した．同等の場合は正確検定を用いた．ハザード比の両側 99.1%CI についても提示した. 各投与群の PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し, Kaplan-Meier 曲線を作成した. 各投与群について，PFS の中央値の両側 95%CI を二重対数変換により算出した. Kaplan-Meier 曲線に基づく 1 年時点の無増悪生存率（PFSR）の推定値及びその 95%CI を二重対数変換により算出した．なお，2 年時点の PFSR はフォローアップの最短期間に達しなかったため算出しなかった. データベースロック時点で，639 件のイベント総数のうち死亡は 328 件（51%）であった．O'Brien-Fleming 型の調整済み有意水準（α ＝0.002）が適用されたことを除き，OS も同様の方法で解析した．したがって，ハザード比の両側 99.8%CI についても提示した. 安全性は，ニボルマブとイピリムマブの併用療法群及びスニチニブの単剤療法群ついて要約した．ニボルマブとイピリムマブの併用療法群の安全性プロファイルは，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期に至った有害事象，全有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常の要約に基づき評価した．有害事象の管理のため併用薬として免疫調整薬の投与を受けた被験者の割合を提示した.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 6）

項目	内容
統計的手法（続き）	免疫原性の解析は，ニボルマブとイピリムマブを併用投与され，ベースライン時及び治験薬投与後の抗薬物抗体評価が 1 つ以上存在するすべての被験者を対象に実施した． 統計的手法の変更 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．

図 2.7.6.2-1　試験デザイン（ONO-4538-16/CA209214 試験）



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Figure 3.1-1］

2.7.6.2.2　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者状況の要約を表 2.7.6.2-2 に示した．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）であり，そのうち治験薬の投与を受けた被験者は 1082 名（NIVO＋IPI 併用群：547 名，スニチニブ群：535 名）であった．

表 2.7.6.2-2　被験者状況の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Randomized and Treated 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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 5.1-1］

2） 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.2-3 に示した．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者集団を有効性の主要な解析対象集団とし，有効性主要評価項目の解析に用いた．治験薬が投与されたすべての被験者を安全性の主要な解析対象集団とした．

表 2.7.6.2-3 解析対象集団（ONO-4538-16/CA209214 試験）

Population	Nivolumab + ipilimumab group N	Sunitinib group N	Total N
All enrolled subjects: All subjects who signed an ICF and were registered into the IVRS. This is the population for pre-treatment disposition.	NA	NA	1390
All randomized subjects: All subjects who were randomized to any treatment arm in the study. This population was considered as the secondary efficacy analysis population. Analysis of demography, protocol deviations, baseline characteristics, and secondary efficacy analysis were performed for this population.	550	546	1096
Intermediate/poor-risk subjects: All randomized subjects with baseline IMDC prognostic score ≥ 1 at the time of randomization (IVRS). This was the primary efficacy analysis population. Analysis of demography, protocol deviations, baseline characteristics and primary efficacy analysis will be performed for this population	425	422	847
All treated subjects: All subjects who received any dose of study therapy. This was the primary dataset for drug exposure and safety analysis.	547	535	1082
All treated intermediate/poor-risk subjects: All intermediate/poor-risk subjects who received any dose of study therapy.	423	416	839
PD-L1 evaluable subjects All treated subjects with evaluable tumor tissue specimens tested at baseline	500	504	1004
Immunogenicity (ADA evaluable) subjects: All nivolumab + ipilimumab-treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline assessment for ADA	411 nivolumab-treated subjects; 415 ipilimumab-treated subjects	NA	NA

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 5.2-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に，ベースライン時の疾患特性及び病変部位を表 2.7.6.2-5 に示した．Intermediate リスク及び poor リスクの被験者の人口統計学的特性並びにベースライン時の疾患特性及び病変部位について，両群で特筆すべき差異は認められなかった．年齢の中央値は 61.0 歳であり，大部分が白人，男性であった．ベースライン時に 2 つ以上の病変部位を持っていた被験者は 79.3%（672/847 名）であった．また，ベースライン時に PD-L1 確認用の腫瘍組織検体が得られていた被験者

において，ベースライン時の PD-L1 発現レベルが 1%以上であった被験者は NIVO＋IPI 併用群が 23.7%（100/422 名），スニチニブ群が 27.1%（114/420 名）であった．

全リスクの被験者（無作為化されたすべての被験者）の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-6 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.2-7 に，ベースライン時の病変部位を表 2.7.6.2-8 に示した．全リスクの被験者の人口統計学的特性並びにベースライン時の疾患特性及び病変部位について，両群で特筆すべき差異は認められなかった．

表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.6.2-5　ベースライン時の疾患特性及び病変部位－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.2-5　ベースライン時の疾患特性及び病変部位－Intermediate リスク及び poor リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.6.2-6　人口統計学的特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.1A］

表 2.7.6.2-7　ベースライン時の疾患特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.2A］

表 2.7.6.2-7　ベースライン時の疾患特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（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
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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.2A］

表 2.7.6.2-7　ベースライン時の疾患特性－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（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
HEIGHT (CM)			
N	547	541	1088
MEAN	171.19	171.16	171.17
MEDIAN	172.00	172.00	172.00
MIN , MAX	140.0 , 197.0	141.0 , 194.0	140.0 , 197.0
Q1 , Q3	165.00 , 178.00	164.00 , 178.00	165.00 , 178.00
STANDARD DEVIATION	9.805	10.030	9.913
WEIGHT (KG)			
N	550	546	1096
MEAN	82.49	82.50	82.49
MEDIAN	81.00	81.10	81.00
MIN , MAX	42.5 , 176.8	34.9 , 168.8	34.9 , 176.8
Q1 , Q3	69.00 , 93.00	69.00 , 93.00	69.00 , 93.00
STANDARD DEVIATION	19.011	19.631	19.314

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.2A］

表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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 (B) (%)	550 (100.0)	545 (99.8)	1095 (99.9)
SITE OF LESION (A) (B) (%)			
ADRENAL GLAND	69 (12.5)	55 (10.1)	124 (11.3)
ASCITES	0	4 (0.7)	4 (0.4)
BLADDER	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
BONE MARROW	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.5)
BONE WITH SOFT TISSUE COMPONENT	54 (9.8)	61 (11.2)	115 (10.5)
BONE, NO SOFT TISSUE COMPONENT	58 (10.5)	58 (10.6)	116 (10.6)
BREAST	0	2 (0.4)	2 (0.2)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
CHEST WALL	10 (1.8)	12 (2.2)	22 (2.0)
EFFUSION	6 (1.1)	12 (2.2)	18 (1.6)
ESOPHAGUS	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)
GASTRIC	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.5)
INTESTINE	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)
KIDNEY	133 (24.2)	136 (24.9)	269 (24.5)
LIVER	99 (18.0)	107 (19.6)	206 (18.8)
LUNG	381 (69.3)	373 (68.3)	754 (68.8)
LYMPH NODE	246 (44.7)	268 (49.1)	514 (46.9)
MEDIASTINUM	38 (6.9)	27 (4.9)	65 (5.9)
ORAL CAVITY	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
OTHER	85 (15.5)	77 (14.1)	162 (14.8)
OVARY	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
PANCREAS	45 (8.2)	44 (8.1)	89 (8.1)
PELVIS	14 (2.5)	9 (1.6)	23 (2.1)
PERICARDIUM	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.5)
PERITONEUM	29 (5.3)	31 (5.7)	60 (5.5)
PLEURA	30 (5.5)	26 (4.8)	56 (5.1)
SKIN/SOFT TISSUE	20 (3.6)	16 (2.9)	36 (3.3)
SOFT TISSUE	34 (6.2)	23 (4.2)	57 (5.2)
SPLEEN	9 (1.6)	7 (1.3)	16 (1.5)
URETER	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.3A］

表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
UTERUS	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
VISCERAL, OTHER	14 (2.5)	10 (1.8)	24 (2.2)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.3A］

表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)			
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)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.3A］

表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（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 TARGET LESION (%)	550 (100.0)	544 (99.6)	1094 (99.8)
SITE OF TARGET LESION (A) (%)			
ADRENAL GLAND	63 (11.5)	51 (9.3)	114 (10.4)
BONE MARROW	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
BONE WITH SOFT TISSUE COMPONENT	41 (7.5)	44 (8.1)	85 (7.8)
BREAST	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
CHEST WALL	9 (1.6)	10 (1.8)	19 (1.7)
ESOPHAGUS	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
GASTRIC	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
INTESTINE	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)
KIDNEY	120 (21.8)	123 (22.5)	243 (22.2)
LIVER	90 (16.4)	93 (17.0)	183 (16.7)
LUNG	298 (54.2)	296 (54.2)	594 (54.2)
LYMPH NODE	184 (33.5)	202 (37.0)	386 (35.2)
MEDIASTINUM	28 (5.1)	15 (2.7)	43 (3.9)
ORAL CAVITY	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
OTHER	58 (10.5)	48 (8.8)	106 (9.7)
PANCREAS	41 (7.5)	38 (7.0)	79 (7.2)
PELVIS	10 (1.8)	4 (0.7)	14 (1.3)
PERICARDIUM	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
PERITONEUM	20 (3.6)	19 (3.5)	39 (3.6)
PLEURA	20 (3.6)	15 (2.7)	35 (3.2)
SKIN/SOFT TISSUE	14 (2.5)	12 (2.2)	26 (2.4)
SOFT TISSUE	30 (5.5)	19 (3.5)	49 (4.5)
SPLEEN	6 (1.1)	6 (1.1)	12 (1.1)
URETER	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
VISCERAL, OTHER	9 (1.6)	9 (1.6)	18 (1.6)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.3A］

表 2.7.6.2-8　ベースライン時の病変部位－全リスクの被験者（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Randomized Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546	Total N = 1096
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) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.3.3A］

4） 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.2-9 に示した．NIVO＋IPI 併用群でニボルマブ及びイピリムマブの相対用量強度（RDI）が 90%以上であった被験者はそれぞれ 87.6%及び 80.3%であった．スニチニブ群でスニチニブの RDI が 90%以上であった被験者は 54.0%であった．スニチニブ群で RDI が低かったことは，治験実施計画書でスニチニブの減量は認めていたが，ニボルマブ及びイピリムマブの減量は認めていなかったことによると考える．

データベースロック時点で投与期間の中央値は，NIVO＋IPI 併用群で 7.85 カ月［95%CI：6.47，8.44］及びスニチニブ群で 7.82 カ月［95%CI：6.44，8.51］であった．

データベースロック時点で治験薬の投与を中止していた被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 76.6%，スニチニブ群で 81.9%であった．両群で最も多かった中止理由は，病勢進行であり（NIVO＋IPI 併用群：41.9%，スニチニブ群：55.3%），治験薬の毒性により中止した被験者は，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で多かった（NIVO＋IPI 併用群：24.5%，スニチニブ群：11.8%）（表 2.7.6.2-2）．

表 2.7.6.2-9　累積投与量及び RDI の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547		Sunitinib N = 535
	Nivolumab	Ipilimumab	Sunitinib
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	20.9 (18.69)	3.6 (0.81)	208.8 (163.92)
MEDIAN (MIN - MAX)	14.0 (1 - 63)	4.0 (1 - 4)	154.0 (1 - 838)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	62.39 (55.779)	3.63 (0.817)	8702.83 (6743.477)
MEDIAN (MIN - MAX)	41.03 (2.9 - 188.3)	4.00 (1.0 - 6.0)	7000.00 (50.0 - 41900.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	2 (0.4)	2 (0.4)	108 (20.2)
90% TO < 110%	477 (87.2)	437 (79.9)	181 (33.8)
70% TO < 90%	64 (11.7)	81 (14.8)	149 (27.9)
50% TO < 70%	4 (0.7)	23 (4.2)	87 (16.3)
< 50%	0	4 (0.7)	10 (1.9)
MISSING	0	0	0
AVERAGE DAILY DOSE (MG/DAY) (2)			
MEAN (SD)			31.26 (8.611)
MEDIAN (MIN - MAX)			31.33 (14.2 - 50.0)

(1) Dose units are mg for Sunitinib and mg/kg for Nivolumab/Ipilimumab.
(2) Only for Sunitinib.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 6.1-1］

2.7.6.2.3 有効性の評価

1） 有効性の結果の要約

有効性の結果の要約を表 2.7.6.2-10 に示した.

表 2.7.6.2-10 有効性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

	Intermediate/Poor-risk Subjects		All Randomized (Any-Risk) Subjects	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
IRRC-assessed Objective Response Rate (CR+PR)	*Co-primary objective*		*Secondary objective*	
N responders (%)	177 (41.6)	112 (26.5)	213 (38.7)	176 (32.2)
Exact 95% CI[a]	36.9, 46.5	22.4, 31.0	34.6, 42.9	28.3, 36.3
Difference in ORR (95% CI)[b,c]	16.0 (9.8, 22.2)		7.2 (1.8, 12.7)	
p-value[d]	<0.0001		0.0191	
Best Overall Response				
Complete Response (CR)	40 (9.4)	5 (1.2)	54 (9.8)	12 (2.2)
Partial Response (PR)	137 (32.2)	107 (25.4)	159 (28.9)	164 (30.0)
Stable Disease (SD)	133 (31.3)	188 (44.5)	199 (36.2)	232 (42.5)
Progressive Disease (PD)	83 (19.5)	72 (17.1)	99 (18.0)	78 (14.3)
Unable To Determine (UTD)	31 (7.3)	50 (11.8)	38 (6.9)	59 (10.8)
Time to Response				
Median (Min, Max), months	2.79 (0.9, 11.3)	3.04 (0.6, 15.0)	2.79 (0.9, 11.3)	4.01 (0.6, 20.8)
Duration of Response				
Median (95% CI), months[e]	N.A. (21.82, N.A.)	18.17 (14.82, N.A.)	N.A. (21.82, N.A.)	20.96 (18.17, N.A.)
Min, Max[f]	1.4+, 25.5+	1.3+, 23.6+	1.4+, 27.7+	1.3+, 26.3+
Objective Response Rate by PD-L1 Tumor Expression (1% tumor cell membrane expression)[g]				
Subjects with ≥ 1% PD-L1 Expression, n/N (%)	100/422 (23.7)	114/420 (27.1)	113/546 (20.7)	127/541 (23.5)
N responders (%) 95% CI	58 (58.0) 47.7, 67.8	25 (21.9) 14.7, 30.6	60 (53.1) 43.5, 62.5	28 (22.0) 15.2, 30.3
Subjects with < 1% PD-L1 Expression, n/N (%)	284/422 (67.3)	278/420 (66.2)	386/546 (70.7)	376/541 (69.5)
N responders (%) 95% CI	106 (37.3) 31.7, 43.2	79 (28.4) 23.2, 34.1	139 (36.0) 31.2, 41.0	133 (35.4) 30.5, 40.4

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 7.1-1］

表 2.7.6.2-10　有効性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 1）

	Intermediate/Poor-risk Subjects		All Randomized (Any-Risk) Subjects	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	**Sunitinib N = 422**	**Nivolumab + Ipilimumab N = 550**	**Sunitinib N = 546**
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n/N (%)	38/422 (9.0)	28/420 (6.7)	47/546 (8.6)	38/541 (7.0)
N responders (%) 95% CI	13 (34.2) 19.6, 51.4	8 (28.6) 13.2, 48.7	14 (29.8) 17.3, 44.9	14 (36.8) 21.8, 54.0
IRRC-assessed Progression-free Survival	***Co-primary objective***		***Secondary objective***	
N events (%)	228 (53.6)	228 (54.0)	296 (53.8)	271 (49.6)
Median PFS (months) [e]	11.56	8.38	12.42	12.32
Exact 95% CI	(8.71, 15.51)	(7.03, 10.81)	(9.89, 16.53)	(9.79, 15.24)
HR (99.1% CI)[h]	0.82 (0.64, 1.05)		0.98 (0.79, 1.23)	
p-value[i]	0.0331		0.8498	
PFS by PD-L1 Tumor Expression (1% tumor cell membrane expression)[j]				
Subjects with ≥ 1% PD-L1 Expression, n/N	45/100	66/114	54/113	69/127
Median (months) 95% CI	22.80 (9.40, N.A.	5.85 (4.44, 7.13)	21.42 (9.40, 23.56)	6.83 (5.55, 8.74)
Subjects with < 1% PD-L1 Expression, n/N (%)	160/284	143/278	211/386	179/376
Median (months) 95% CI	11.01 (8.08, 14.92)	10.41 (7.52, 13.83)	11.56 (8.74, 15.47)	15.24 (12.22, 19.35)
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n/N (%)	21/38	17/28	28/47	20/38
Median (months) 95% CI	8.25 (3.09, 23.49)	8.54 (4.53, 15.05)	10.84 (5.32, 16.99)	13.01 (7.00, 21.32)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 7.1-1］

表 2.7.6.2-10　有効性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き 2）

	Intermediate/Poor-risk Subjects		All Randomized (Any-Risk) Subjects	
	Nivolumab + Ipilimumab N = 425	Sunitinib N = 422	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
Overall Survival				
N events (%)	140 (32.9)	188 (44.5)	161 (29.3)	204 (37.4)
Median OS (months) [e]	N.A.	25.95	N.A.	32.92
Exact 95% CI	(28.16, N.A.)	(22.08, N.A.)	-	(N.A., N.A.)
HR (99.8% CI)[k]	0.63 (0.44, 0.89)		0.68 (0.49, 0.95)	
p-value[l]	<0.0001		0.0003	
Overall Survival by PD-L1 Tumor Expression (1% tumor cell membrane expression)				
Subjects with ≥ 1% PD-L1 Expression, n/N	28/100	57/114	30/113	60/127
Median (months) 95% CI	N.A.	19.61 (14.78, N.A)	N.A.	N.A. (15.47, N.A.)
Subjects with < 1% PD-L1 Expression, n/N (%)	93/284	114/278	108/386	126/376
Median (months) 95% CI	N.A. (28.16, N.A.)	N.A. (23.98, N.A)	N.A.	32.92 (N.A., N.A.)
Subjects with Non-quantifiable PD-L1 Expression, n/N (%)	19/41	17/30	23/51	18/43
Median (months) 95% CI	24.34 (10.12, N.A.)	15.70 (9.76, N.A.)	24.34 (16.99, N.A.)	N.A. (15.70, N.A.)

[a] CI based on the Clopper and Pearson method.

[b] Strata adjusted difference in ORR (nivolumab + ipilimumab – sunitinib) based on DerSimonian and Laird method.

[c] Stratified by IMDC prognostic risk score (0, 1-2, 3-6) and region (United States of America, Canada/western Europe/northern Europe, Rest of World) as entered into the IVRS.

[d] Two-sided p-value from DerSimonian and Laird Test.

[e] Median computed using Kaplan-Meier method.

[f] Symbol + indicates a censored value.

[g] PD-L1 tumor expression results from validated assay.

[h] Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.

[i] 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.

[j] PD-L1 tumor expression results from validated assay.

[k] Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab + Ipilimumab over Sunitinib.

[l] 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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 7.1-1］

2） Intermediate リスク及び poor リスクの被験者

（1） 奏効率（ORR）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく IRRC 評価による ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 41.6%［95%CI：36.9，46.5］，スニチニブ群で 26.5%［95%CI：22.4，31.0］であり，両群の 95%CI は重ならなかった．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 16.0%［95%CI：9.8，22.2］であり，NIVO＋IPI 併用群で統計学的に有意に高かった（DerSimonian and Laird 法：p＜0.0001）．完全奏効（CR）の被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 9.4%，スニチニブ群で 1.2%であった（表 2.7.6.2-10）．

NIVO＋IPI 併用群の奏効は早期に認められ［奏効に至るまでの期間（TTR）の中央値：2.79 カ月］，効果は持続的であった［データベースロック時点で奏効期間（DOR）の中央値に到達しなかった］．スニチニブ群では TTR の中央値は NIVO＋IPI 併用群と同程度であったが，DOR の中央値は 18.17 カ月であり，効果の持続期間は NIVO＋IPI 併用群よりも短かった（表 2.7.6.2-10）．

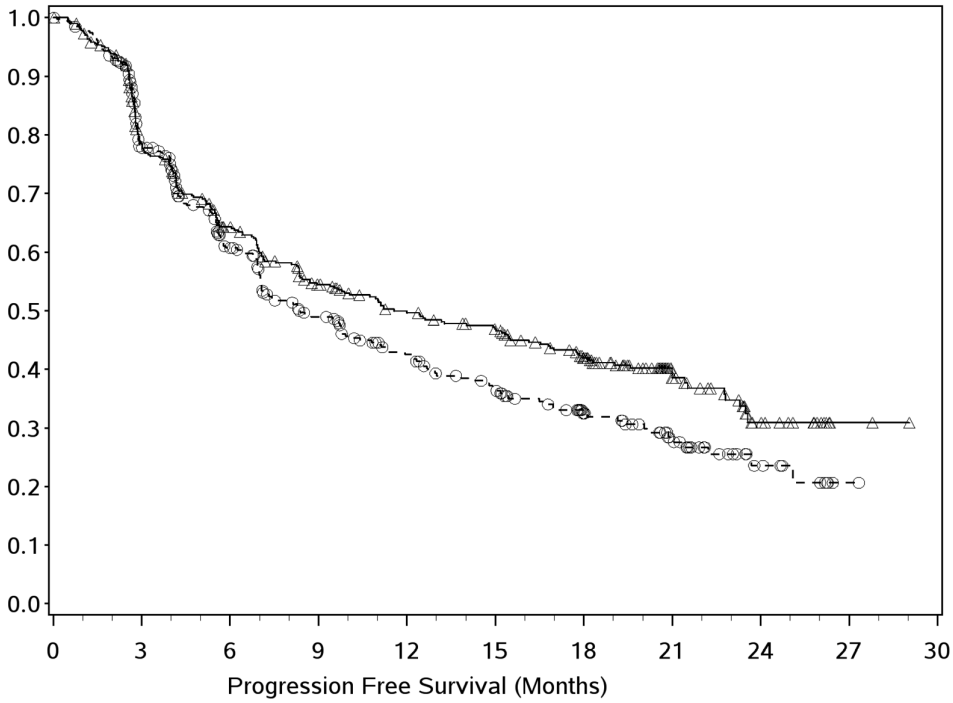
（2） 無増悪生存期間（PFS）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PFS（主要定義：後治療を開始した場合，開始前の抗腫瘍効果の最終評価日で打切り）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に示した．PFS のハザード比は 0.82［99.1%CI：0.64，1.05］，層別 log-rank 検定による両側 p 値は 0.0331 であり，事前に規定した有意水準（α＝0.009）は満たさなかった．しかしながら，NIVO＋IPI 併用群の IRRC 評価による PFS の中央値は，スニチニブ群と比較して 3 カ月超長かった（NIVO＋IPI 併用群：11.56 カ月，スニチニブ群：8.38 カ月）．Kaplan-Meier 解析による両群の PFS 曲線は，初めは重複していたが 6 カ月から間隔が開き始め NIVO＋IPI 併用群でより良好となった．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PFSR を表 2.7.6.2-11 に示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFSR は，1 年時点では 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．2 年時点の PFSR は，追跡期間の最小値が 2 年に達していないため推定できなかった．

図 2.7.6.2-2 IRRC 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（主解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	425	304	233	187	163	149	118	46	17	3	0
Sunitinib	422	282	191	139	107	86	57	33	11	1	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 228/425), median and 95% CI: 11.56 (8.71, 15.51)
Sunitinib (events: 228/422), median and 95% CI: 8.38 (7.03, 10.81)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.1% CI: 0.82 (0.64, 1.05); p-value: 0.0331

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Figure 7.4.1.1-1］

表 2.7.6.2-11　IRRC 評価による PFSR（主解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.5.2A］

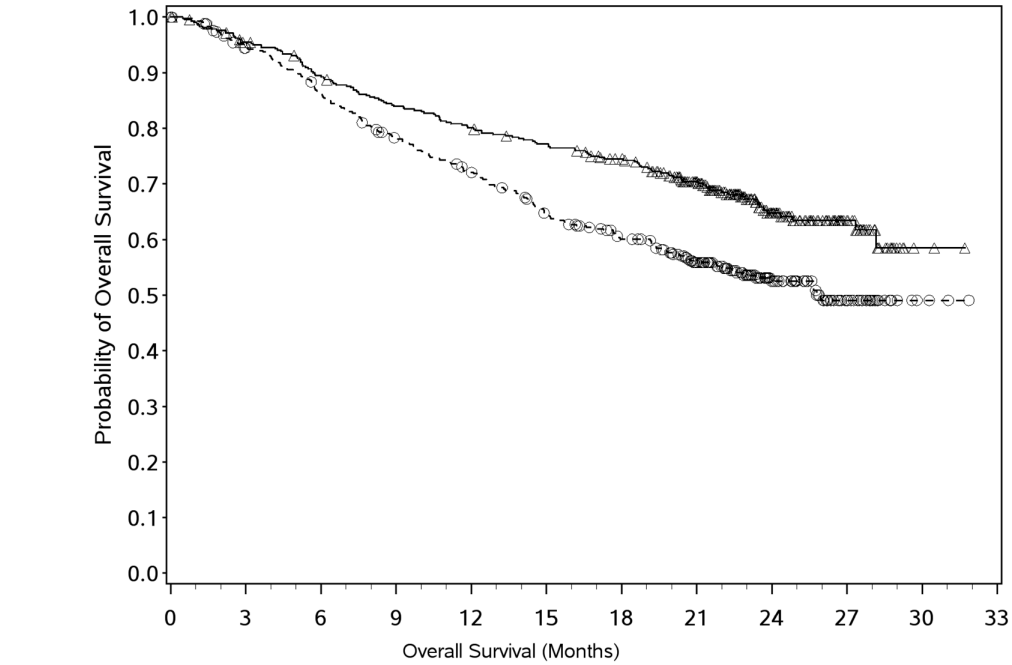
（3） 全生存期間（OS）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-3 に示した．OS の中間解析［調整済み有意水準（α＝0.002）を適用］の結果，NIVO＋IPI 併用群の OS はスニチニブ群と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.63［99.8% CI：0.44，0.89］，層別 log-rank 検定：p＜0.0001）．NIVO＋IPI 併用群はデータベースロック時点で OS の中央値に未達であったが，スニチニブ群の OS の中央値は 25.95 カ月であった．

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における全生存率を表 2.7.6.2-12 に示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は，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］，1 年時点ではそれぞれ 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．

図 2.7.6.2-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（主解析）（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

Nivolumab + Ipilimumab (events: 140/425), median and 95% CI: N.A. (28.16, N.A.)
Sunitinib (events: 188/422), median and 95% CI: 25.95 (22.08, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.8% CI: 0.63 (0.44, 0.89); p-value: <0.0001

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Figure 7.7-1］

表 2.7.6.2-12　全生存率（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.5.13A］

3） 全リスクの被験者

（1） 奏効率（ORR）

全リスクの被験者における ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 38.7%［95%CI：34.6，42.9］，スニチニブ群で 32.2%［95%CI：28.3，36.3］であり，NIVO＋IPI 併用群で数値的に高かった．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 の被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 9.8%，スニチニブ群で 2.2%であった（表 2.7.6.2-10）．

NIVO＋IPI 併用群の奏効は早期に認められ（TTR の中央値：2.79 カ月），効果は持続的であった（データベースロック時点で DOR の中央値に到達しなかった）．スニチニブ群では TTR の中央値は NIVO＋IPI 併用群と同程度であったが，効果の持続期間（DOR の中央値は 20.96 カ月）は NIVO＋IPI 併用群よりも短かった（表 2.7.6.2-10）．

（2） 無増悪生存期間（PFS）

全リスクの被験者に関しては，階層的な仮説検定を行うこととし，intermediate リスク及び poor リスクの被験者における PFS で統計学的な有意差は認められなかったため，全リスクの被験者における PFS 解析は質的評価を目的として行った．

全リスクの被験者における PFS のハザード比は 0.98［99.1%CI：0.79，1.23］，層別 log-rank 検定による両側 p 値は 0.8498 であった．PFS の中央値は，NIVO＋IPI 併用群が 12.42 カ月，スニチニブ群が 12.32 カ月であった（表 2.7.6.2-10）．

全リスクの被験者の PFSR を表 2.7.6.2-13 に示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFSR は，1 年時点では 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．2 年時点の PFSR は，追跡期間の最小値が 2 年に達していないため推定できなかった．

表 2.7.6.2-13　IRRC 評価による PFSR（副次解析，主要定義）（ONO-4538-16/CA209214 試験）

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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.5.2C］