2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 悪性胸膜中皮腫の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 悪性胸膜中皮腫に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 6
2.5.1.4 悪性胸膜中皮腫を対象とした本薬の臨床開発計画 7
2.5.1.5 規制当局からの助言の経緯 7
2.5.1.6 臨床データパッケージ 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 薬物動態 9
2.5.3.2 免疫原性 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 試験の概略 10
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 10
2.5.4.3 有効性成績 11
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 13
2.5.4.5 有効性のまとめ 14
2.5.5 安全性の概括評価 14
2.5.5.1 安全性評価の概観 14
2.5.5.2 全般的な曝露状況 14
2.5.5.3 有害事象 15
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 17
2.5.5.5 臨床検査値 18
2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 19
2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 19
2.5.5.9 市販後データ 19
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 20
2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク 20
2.5.6.2 結論 22
2.5.7 参考文献 23

表

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ 8
表 2.5.4.3-1　国内第Ⅱ相試験（41 試験）の主な有効性の結果の要約 11
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約 15
表 2.5.5.4-1　2 名以上に認められた留意すべき有害事象及び副作用 18

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
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
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル･マイヤーズ スクイブ
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IMS	Intercontinental Marketing Services	－
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	－
Q2W	－	2 週間間隔投与
Q6W	－	6 週間間隔投与
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SAF	Safety Set	－
SD	Stable Disease	安定
SpO_2	Oxyhemoglobin saturation measured by pulse oximetry	経皮的酸素飽和度
TNM	Tumor node metastasis	－
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper Limit of Normal	施設基準値上限
VC	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている [1)]．本薬は世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．一方，欧米では，米国で 2014 年 12 月に「OPDIVO is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor.」の効能・効果で迅速承認され，欧州では 2015 年 6 月に「OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」の効能・効果で承認された．その後も追加効能の開発を継続しており，本薬は 2018 年 4 月末時点で，悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん），腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん，尿路上皮がん，胃がん，肝細胞がん，大腸がんのいずれか若しくは複数の適応で，日本，米国及び EU を含む 60 カ国以上で承認されているが，「悪性胸膜中皮腫」に関する効能・効果で承認されている国又は地域はない．

2.5.1.2 悪性胸膜中皮腫の臨床的／病態生理学的側面

日本における中皮腫の死亡者数は年間 1504 人（2015 年）と報告されている [2)]．中皮腫は，胸腔，心嚢腔，腹腔及び精巣鞘膜腔において体腔表面を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する悪性腫瘍であり，発生部位によって悪性胸膜中皮腫，悪性心膜中皮腫，悪性腹膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫などに分類され，中皮腫の 80%以上は悪性胸膜中皮腫である [3)] [4)]．悪性胸膜中皮腫は診断から死亡に至るまでの生存期間の中央値は 7.9 カ月と報告されており [3)] [4)]，予後不良で悪性度の高い疾患であることから，悪性胸膜中皮腫の患者数は，死亡者数からも推察可能と考える．また，人口動態統計・患者調査（2014 年）では，悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2000 人と推計されている [5)]．正確な悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが，各種疫学情報などから，悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1200 人程度と推定されており，今後も増加することが予想されている [6)] [7)]．

日本における悪性胸膜中皮腫の治療は，NCCN ガイドライン [8)] や悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2016 年版 [9)] を参考に行われている．NCCN ガイドラインで推奨されている悪性

胸膜中皮腫に対する治療法は，TNM 病期分類，組織型あるいは医学的な手術可能性により異なる．肉腫型を除く医学的に手術可能な臨床病期Ⅰ～Ⅲ期の悪性胸膜中皮腫には集学的治療（化学療法＋手術＋放射線療法）が推奨され，手術不能，臨床病期Ⅳ期及び肉腫型には化学療法単独治療が推奨されている．

悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり，早期に診断された場合には外科的切除を中心に放射線療法，術後化学療法も治療選択肢として考えられるが，大半の症例が診断時には既に進行期に達しており，化学療法が第一選択となる．悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は，ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）であり [8]，NCCN ガイドラインにおいて，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対して PC 療法がカテゴリー1 として推奨されている．一方，PC 療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫に対して，NCCN ガイドラインにおいて，ビノレルビン単剤，ゲムシタビン単剤，ニボルマブ単剤，ニボルマブとイピリムマブの併用及びペムブロリズマブ単剤がカテゴリー2A として推奨されているが，ビノレルビンやゲムシタビンの治療効果は限定的であり [10] [11]，免疫チェックポイント阻害剤の有効性が期待されている [12] [13]．なお，日本で化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫を効能・効果として承認されている薬剤はない．

このように，PC 療法に不応又は不耐となった悪性胸膜中皮腫患者において標準的な治療法はなく，これらの患者に対する新たな治療法の開発が切望されている．

2.5.1.3　悪性胸膜中皮腫に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1 薬理学的分類に記載したとおり，本薬は PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がんに対する免疫反応を増強することで，抗腫瘍効果を示すと考えられている [1]．PD-1 リガンドはヒトの様々な腫瘍組織において発現し，複数のがん腫では，切除した腫瘍組織における PD-1 リガンドの発現と予後との間に負の相関関係があることが報告されている [14]．

悪性胸膜中皮腫の腫瘍組織における PD-L1 の発現率は 20%～70%であり，PD-L1 の発現率が悪性胸膜中皮腫における予後不良と相関するという複数の知見が報告されている [15]～[17]．

これらの知見は，悪性胸膜中皮腫ががんに対する免疫を回避する機序の一つとして，PD-1/PD-L1 経路が関与していることを示唆しており，PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤は，悪性胸膜中皮腫の新たな治療薬になり得るものと期待される．悪性胸膜中皮腫における医療ニーズは高く，加えて幅広いがん腫に対して本薬の有効性が認められていることから，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本薬の有効性及び安全性を検討す

ることを目的とした第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験，以下 41 試験）を実施することは妥当と考えた．

2.5.1.4 悪性胸膜中皮腫を対象とした本薬の臨床開発計画

本薬の国内外の第 I 相試験［ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験（既提出資料：eCTD251209002，5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-3）］では，悪性胸膜中皮腫に対する投与経験がないものの，幅広いがん腫において本薬の抗腫瘍効果が認められていることから，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした 41 試験を実施した．一方海外では，PC 療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）を実施中である．

なお，本申請の臨床データパッケージ（後述）には含めていないが，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者を対象に，本薬とイピリムマブの併用療法とペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法における有効性と安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（CA209743 試験）を国内において実施中である．

2.5.1.5 規制当局からの助言の経緯

41 試験の中間結果を踏まえ，平成[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した．本相談では，[redacted]について相談し，[redacted]と考える旨の見解を得た．

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した．

「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」を予定される効能・効果とする本申請の評価資料は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐の切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した 41 試験の 1 試験とした．なお，海外で実施中の PC 療法を含む 2 レジメン以下の化学療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした，本薬単剤及び本薬とイピリムマブの併用療法の有効性

及び安全性を検討する医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）については，日本人被験者が含まれていない探索的な試験であることから参考資料とした．

一方，国内外の第 I 相試験［ONO-4538-01 試験及び CA209003 試験（既提出資料：eCTD251209002，5.3.3.2-1 及び 5.3.3.2-3）］は，本薬の初期忍容性を確認した用量設定根拠となる試験であるが，悪性胸膜中皮腫が含まれていないこと及び既承認適応の臨床データパッケージを構成する試験として審査を完了していることから，今回の臨床データパッケージには含めなかった．

国内で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令に基づき実施した．

表 2.5.1.6-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路	予定被験者数 （治験薬が投与された被験者数）
国内試験				
第Ⅱ相 ONO-4538-41 評価資料	非盲検 非対照	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐の切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者	本薬 240 mg，Q2W， 静脈内投与	32 名 （34 名）
海外試験				
医師主導第Ⅱ相 MAPS2 参考資料	非盲検	ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法後に増悪した切除不能な悪性胸膜中皮腫患者	本薬群： 本薬 3 mg/kg，Q2W， 静脈内投与 イピリムマブ併用群 本薬 3 mg/kg，Q2W， 静脈内投与 イピリムマブ 1 mg/kg，Q6W，静脈内投与	単剤治療群： 57 名（63 名） イピリムマブ併用群： 57 名（62 名）

Q2W：2 週間間隔投与，Q6W：6 週間間隔投与

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では，悪性胸膜中皮腫患者に対する本薬単剤療法の根拠となる臨床薬理評価について要約する．

41 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用して母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，薬物動態を評価した．免疫原性については，41 試験のデータを利用して評価した．

本薬の製造販売承認及び既承認の製造販売承認事項一部変更承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり，再掲しなかった．

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 母集団薬物動態モデルの構築

41 試験を含む 9 試験から得られたデータを解析対象として PPK 解析を実施し，本薬の薬物動態を評価した．［2.7.2.3.1］

まず，これまでに構築していた本薬の PPK モデルを利用して基本構造を決定した．次に，41 試験のデータを含む解析対象について PPK パラメータを再推定することで基本モデルを構築した．その後，共変量としてがん腫の組み込みを検討してフルモデルを構築した．

フルモデルでは，全身クリアランス（CL）が時間依存的に低下し，共変量として CL には体重，推定糸球体濾過量，performance status，性別，人種及びがん腫が組み込まれ，中心コンパートメントの分布容積（VC）には体重及び性別が組み込まれた．各共変量が CL 及び VC に及ぼす影響をフルモデルにおける CL の個体間変動（35.4%）及び VC の個体間変動（31.1%）と比較したところ，共変量がパラメータに及ぼす影響の程度はいずれも個体間変動の範囲内であった．

2.5.3.1.2 悪性胸膜中皮腫患者の曝露量予測

フルモデルを利用して 41 試験の悪性胸膜中皮腫患者の曝露量を予測した．41 試験で本薬を 240 mg Q2W で投与したときの曝露量は，05 試験及び 06 試験で非小細胞肺がん患者に本薬を 3 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量と同程度若しくは上回っており，また，本薬を 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量を上回っていないことが示された．したがって，悪性胸膜中皮腫患者に本薬を 240 mg Q2W で投与したときの曝露量は，これまで忍容性が認められている 10 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量の範囲に収まると考えられた．［2.7.2.3.1.4］

2.5.3.1.3 がん腫の違いがニボルマブの薬物動態に及ぼす影響

41 試験で悪性胸膜中皮腫患者に本薬を 240 mg Q2W で投与したときの曝露量（体重当たりの投与量で補正したパラメータ）と，05 試験及び 06 試験で非小細胞肺がん患者に本薬を 3 mg/kg Q2W で投与したときの曝露量（体重当たりの投与量で補正したパラメータ）を比較したところ，両がん腫の曝露量の分布の範囲は概ね重なっており，両がん腫で曝露量に大きな違いはないと考えられた．［2.7.2.3.1.5］

2.5.3.2 免疫原性

41 試験において評価対象とした 34 名の被験者のうち，抗薬物抗体陽性被験者は 5 名（14.7%）認められたが，persistent positive の被験者は認められなかった．［2.7.2.4.1］

2.5.4 有効性の概括評価

ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫における本薬の有効性は，41 試験の結果に基づき評価し，有効性の概括評価には，本試験の成績について記述した．なお，参考資料とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）の有効性の成績は［2.7.3.2］に示した．

2.5.4.1 試験の概略

41 試験は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に，本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験である．用法・用量は，本薬 240 mg を 2 週間間隔で 30 分かけて静脈内投与した．2 週間を 1 サイクルとして，3 サイクル間隔で画像診断（CT/MRI など）を実施し，治験薬の投与中止基準に該当するまで，投与を継続した．

主要評価項目は奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）を設定した．本試験では標準的な治療法のない患者を対象とすることから，奏効率において自然経過を上回る必要があると考えた．抗がん剤領域で実施された複数の臨床試験におけるプラセボ効果を検討した結果，プラセボによる奏効率は 2.7%と報告されており [18]，これを自然経過の効果の目安と仮定し，閾値奏効率を 5.0%と設定した．また，本薬の他がん腫に対する有効性及び臨床的有用性，並びに化学療法治療歴を有する悪性胸膜中皮腫に対するビノレルビンやゲムシタビンの奏効率（2～16%）を踏まえ，これらの薬剤と同等以上の有効性が期待できる奏効率として，期待奏効率を 19.2%と設定した．

副次評価項目には，奏効率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）及び奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）のほか，病勢制御率，全生存期間，無増悪生存期間，奏効期間，奏効に至るまでの期間，最良総合効果，標的病変の腫瘍径和の変化率及び QOL（EQ-5D，LCSS-Meso）を設定した．有効性評価項目における解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

41 試験では，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした．一般状態が良好な患者を選択するため，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 2 以上の患者あるいは予後が不良な脳又は髄膜に転移巣を有する患者を対象から除外した．

被験者の性別は男性が 85.3%と多く，年齢（中央値）は 68.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 67.6%であった．また，アスベストへの曝露歴のある被験者の割合は 88.2%と多

かった．悪性胸膜中皮腫の診断日から登録日までの期間（中央値）は 303.5 日であった．試験開始時の病期はⅣ期の被験者が 79.4%と最も多かった．組織型分類は，上皮型が 79.4%，肉腫型が 8.8%，二相型が 11.8%であった．悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の総レジメン数は 1 レジメンが 70.6%，2 レジメンが 29.4%であった．

2.5.4.3 有効性成績

2.5.4.3.1 有効性成績の要約

41 試験の主な有効性の結果を表 2.5.4.3-1 に示した．

表 2.5.4.3-1 国内第Ⅱ相試験（41 試験）の主な有効性の結果の要約
解析対象集団：FAS

有効性評価項目	**ONO-4538** **N = 34**
主要評価項目： 奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	29.4%（10 名） ［16.8，46.2］
副次評価項目	
奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	29.4%（10 名） ［16.8，46.2］
奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）	
%（奏効を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	17.6%（6 名） ［8.3，33.5］
病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）	
%（CR，PR 又は SD を示した被験者数） ［95%CI］[a)]	67.6%（23 名） ［50.8，80.9］
全生存期間	
中央値［95%CI］[b)]	-［-，-］
無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	6.1 カ月［2.9，-］
奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値［95%CI］[b)]	5.8 カ月［3.5，-］
奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）	
中央値（最小値～最大値）	2.63 カ月（1.0～6.9）

CI：信頼区間
a）Wilson 法を用いて推定した．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2-1～7］

2.5.4.3.2 主要評価項目［奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）］の成績

34 名中 10 名が奏効と判定され，奏効率は 29.4%（95%CI［16.8，46.2］）であり（表 2.5.4.3-1），事前に設定した期待奏効率 19.2%を上回った．また，奏効率の 95%CI の下限は，事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．

2.5.4.3.3 副次評価項目の成績

1） 奏効率（実施医療機関の医師判定，Modified RECIST criteria）

34 名中 10 名が奏効と判定され，奏効率は 29.4%（95%CI［16.8，46.2］）であり，Modified RECIST criteria に基づいた中央判定による奏効率と同様の結果であった（表 2.5.4.3-1）．

2） 奏効率（中央判定，RECIST ガイドライン 1.1 版）

34 名中 6 名が奏効と判定され，奏効率は 17.6%（95%CI［8.3，33.5］）であった．

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいた中央判定による奏効率は，Modified RECIST criteria に基づいた中央判定による奏効率と比較して数値的に低かった（表 2.5.4.3-1）．評価判定基準により奏効率が異なった原因について，RECIST ガイドライン 1.1 版では測定可能病変の最長径を測定するのに対して，Modified RECIST criteria では胸壁又は縦隔面と直行する最も長い腫瘍径（厚み）を測定することから，胸膜の測定可能病変の測定方法の相違によるものと考えられた．

3） 病勢制御率（中央判定，Modified RECIST criteria）

病勢制御率は 67.6%（23/34 名）（95%CI［50.8，80.9］）であった（表 2.5.4.3-1）．

4） 全生存期間

Kaplan-Meier 法による全生存期間の中央値は推定できなかった（表 2.5.4.3-1）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は 3 カ月時点で 97.1%（95%CI［80.9，99.6］），6 カ月時点で 85.3%（95%CI［68.2，93.6］）であった．［2.7.3.3.2.2］

5） 無増悪生存期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間（中央判定）の中央値は 6.1 カ月（95%CI［2.9，-］）であった（表 2.5.4.3-1）．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 3 カ月時点で 63.6%（95%CI［44.9，77.5］），6 カ月時点で 50.9%（95%CI［32.7，66.5］）であった．［2.7.3.3.2.2］

6） 奏効期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 5.8 カ月（95%CI［3.5，-］）であった（表 2.5.4.3-1）．

データカットオフ時点で，奏効が持続していた被験者は 10 名中 8 名（80.0%）であった．［2.7.3.3.2.2］

7） 奏効に至るまでの期間（中央判定，Modified RECIST criteria）

奏効が認められた 10 名の被験者において，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.63（1.0～6.9）カ月であった（表 2.5.4.3-1）．

8） 最良総合効果（中央判定，Modified RECIST criteria）

Modified RECIST criteria に基づいて中央判定した最良総合効果は，34 名の被験者のうち CR が 0 名（0%），PR が 10 名（29.4%），SD が 13 名（38.2%），PD が 9 名（26.5%），NE が 2 名（5.9%）であり，1 名は中央判定にて測定可能病変なしと判定された．

9） 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関による医師判定，Modified RECIST criteria）

半数以上の被験者に腫瘍の縮小が認められた．また，腫瘍の縮小が認められた被験者において，抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった．［2.7.3.3.2.2］

10） QOL

EQ-5D index スコア，EQ-VAS スコア及び LCSS-Meso スコアの平均値は，いずれも投与開始前と比較して悪化傾向は認められなかった．［2.7.3.3.2.2］

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 内因性・外因性要因の検討

主要評価項目である奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）に対して，性別，年齢，アスベストへの曝露歴の有無，ECOG Performance Status，原疾患診断日から登録日までの期間，原発部位，TNM 分類，組織型分類，がんに対する治療歴（放射線治療歴），化学療法の総レジメン数，胸膜癒着術の有無，心膜癒着術の有無，標的病変の腫瘍径和，PD-L1 及び SMRP を層別因子として部分集団解析を実施した．

対象被験者が 1 名であった TNM 分類の T1a，標的病変の腫瘍径和の不明を除いて，いずれの部分集団においても奏効例が認められた．また，組織型分類別の奏効率は，上皮型 25.9%（7/27 名），肉腫型 66.7%（2/3 名）及び二相型 25.0%（1/4 名）であり，予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫においても本薬の抗腫瘍効果が示された．

2.5.4.5 有効性のまとめ

本薬の悪性胸膜中皮腫に対する有効性について，41 試験の主要評価項目である奏効率（中央判定，Modified RECIST criteria）は，事前に設定した期待奏効率 19.2%を上回り，また奏効率の 95%CI の下限は，事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．また，副次評価項目において，予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫においても本薬の抗腫瘍効果が示された．さらに，無増悪生存期間中央値は 6.1 カ月，全生存期間中央値は未達であった．なお，6 カ月時点の無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ 50.9%及び 85.3%であり，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫を対象とした PC 療法の 6 カ月時点の無増悪生存率 49%及び全生存率 76%と数値的に同程度であった [19)] ．

以上の結果より，本薬は悪性胸膜中皮腫に対して臨床的有効性を示すと判断した．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫における本薬の安全性は，41 試験の結果に基づき評価し，安全性の概括評価には，本試験の成績について記述した．安全性の評価方法については，［2.7.4.1.1.2］に記載した．

なお，参考資料とした医師主導第Ⅱ相試験（MAPS2 試験）の安全性の成績は［2.7.4.2.1.1］に示した．

2.5.5.2 全般的な曝露状況

投与回数の中央値（最小値～最大値）は 12.5（1～19）回であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 3000.0（240～4560）mg であった．相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 96.85（51.9～112.0）%であった．

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に示した.

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約

解析対象集団：SAF

	ONO-4538 N = 34		
	全Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
有害事象発現者数	32 (94.1)	13 (38.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った有害事象発現者数	11 (32.4)	8 (23.5)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現者数	0 (0.0)		
副作用発現者数	23 (67.6)	7 (20.6)	0 (0.0)
重篤な副作用発現者数	7 (20.6)	4 (11.8)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	2 (5.9)	1 (2.9)	0 (0.0)
休薬に至った副作用発現者数	9 (26.5)	6 (17.6)	0 (0.0)
死亡に至った副作用発現者数	0 (0.0)		

CTCAE ver 4.0日本語訳JCOG版
治験薬投与開始日から治験薬最終投与28日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現した事象を対象に集計した.
治験薬との因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に副作用として集計した.
出典［5.3.5.1-1 表 12.2.1-1］

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

2.5.5.3.2.1 全有害事象

発現率が高かった（10%以上）有害事象は，ウイルス性上気道感染 23.5%（8/34 名），発熱 17.6%（6/34 名），下痢及び口内炎各 14.7%（5/34 名）並びに悪心，リパーゼ増加，体重減少，関節痛及び発疹各 11.8%（4/34 名）であった．発現率が高かった（10%以上）副作用は，下痢，リパーゼ増加及び発疹各 11.8%（4/34 名）であった．［2.7.4.2.1.2］

2.5.5.3.2.2 Grade 3 以上の有害事象

Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 38.2%（13/34 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用は 20.6%（7/34 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，下痢及びリパーゼ増加が各 5.9%（2/34 名）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．［2.7.4.2.1.2］

2.5.5.3.3 死亡

本薬を投与された 34 名において，データカットオフ時点までに死亡した被験者は 23.5%（8 名）であった．死亡理由は，原疾患が 87.5%（7 名）及びその他の理由が 12.5%（1 名）であった．

治験薬投与開始日から治験薬最終投与 28 日後又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点まで認められた死亡は 5.9%（2 名）であった．死亡理由はいずれも原疾患であった．［2.7.4.2.1.3］

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 32.4%（11/34 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象はなかった．認められた重篤な有害事象は，貧血，甲状腺機能低下症，下痢，発熱，過敏症，気管支炎，胆道感染，食欲減退，1 型糖尿病，癌疼痛，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．重篤な副作用は 20.6%（7/34 名）に認められた．重篤な副作用は，甲状腺機能低下症，下痢，発熱，食欲減退，1 型糖尿病，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．［2.7.4.2.1.4］

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 5.9%（2/34 名）に認められた．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．認められた投与中止に至った有害事象は，間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．［2.7.4.2.1.5］

2.5.5.3.5.2 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は 32.4%（11/34 名）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 8.8%（3/34 名）及びリパーゼ増加 5.9%（2/34 名）であった．休薬

に至った副作用は 26.5%（9/34 名）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，下痢 8.8%（3/34 名）及びリパーゼ増加 5.9%（2/34 名）であった．［2.7.4.2.1.5］

2.5.5.3.5.3　悪性胸膜中皮腫と本薬の既承認の適応がん腫の患者における本薬の安全性プロファイルの比較検討

悪性胸膜中皮腫と本薬の既承認の適応がん腫（悪性黒色腫，非小細胞肺がん，腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん及び胃がん）の患者における本薬の安全性プロファイルの差異を検討するため，悪性胸膜中皮腫の患者を対象とした 41 試験及び既承認の適応がん腫の患者を対象とした臨床試験［悪性黒色腫（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がん（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がん（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15 試験），頭頸部がん（ONO-4538-11/CA209141 試験），胃がん（ONO-4538-12 試験）の併合集計］で発現した有害事象及び副作用を比較検討した．

既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，悪性胸膜中皮腫で 2 名以上に認められた新たな有害事象はなかった．悪性胸膜中皮腫で新たに認められた有害事象は，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症，黄斑変性，視神経乳頭陥凹，網膜浮腫，外傷性咬合及び遊離トリヨードチロニン異常各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの有害事象も Grade 1 又は 2 であった．悪性胸膜中皮腫患者で新たに認められた副作用は，遊離トリヨードチロニン異常，喉頭炎，網膜浮腫及び女性化乳房で各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった．［2.7.4.2.1.5］

2.5.5.4　器官別又は症候群別有害事象

本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction を設定した（定義は［表 2.7.4.7-3］参照）．

41 試験において，2 名以上に認められた留意すべき有害事象及び副作用を表 2.5.5.4-1 に示した．

2 名以上に認められた留意すべき有害事象は，胃腸毒性の下痢 14.7%（5/34 名），皮膚毒性の発疹 11.8%（4/34 名）及び斑状丘疹状皮疹 5.9%（2/34 名），並びに内分泌障害の甲状腺機能低下症 5.9%（2/34 名）であった．

重篤な留意すべき副作用は，内分泌障害の 1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症各 2.9%（1/34 名），胃腸障害の下痢 2.9%（1/34 名），並びに肺毒性の間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．投与中止に至った留意すべき副作用は，肺毒性の間質性肺疾患及び肺臓炎各 2.9%（1/34 名）であった．休薬に至った留意すべき副作用は，内分泌障害の

1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症各 2.9%（1/34 名），胃腸障害の下痢 8.8%（3/34 名），並びに肝毒性のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2.9%（1/34 名）であった．［2.7.4.2.1.6］

表 2.5.5.4-1　2 名以上に認められた留意すべき有害事象及び副作用
解析対象集団：SAF

項目	有害事象	副作用
解析対象例数	N=34	N=34
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	2（5.9）	2（5.9）
胃腸毒性		
下痢	5（14.7）	4（11.8）
皮膚毒性		
発疹	4（11.8）	4（11.8）
斑状丘疹状皮疹	2（5.9）	2（5.9）

例数（%）

2.5.5.5　臨床検査値

臨床検査値の測定結果について，シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）を示し，臨床検査値の変動について検討した．また，肝機能検査について，Hy's law[20] に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した．

投与期間を通じて，ヘモグロビン増加，白血球数減少，白血球数増加，好中球数減少，リンパ球数増加，血小板数減少及び総ビリルビン増加は 80%以上の被験者で Grade の変化が認められなかった．また，上記検査項目で認められた異常値についても，多くは Grade 1 又は 2 であった．

1）　肝機能検査

Hy's law［ALT 又は AST＞3×施設基準値上限（ULN）かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2×ULN かつ ALP＜2×ULN］に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．［2.7.4.3.1］

2）　甲状腺機能検査

ベースライン時の TSH が ULN 以下で TSH 増加（ULN 超）が認められた被験者は 17.6%（6/34 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少［基準値下限（LLN）未満］を伴う TSH 増加が認められた被験者は 14.7%（5/34 名）であった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 20.6%（7/34

名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（ULN 超）を伴う TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 8.8%（3/34 名）であった．［2.7.4.3.2］

2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温，体重，SpO_2，Performance Status（ECOG）などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は［2.7.4.2］に記述した．これらの観察項目において，本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

41 試験において，性別，年齢及び PD-L1 発現によるサブグループ解析を行った．各サブグループに含まれる被験者数が少なく対象者数に偏りがあることから，結果の解釈には限界があるものの，各サブグループにおける有害事象及び副作用の発現率に明らかな差は認められず，層別因子が有害事象及び副作用の発現率に与える影響はないものと考えられた．

2.5.5.8 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

本薬の重大な過量投与の報告はない．なお，本薬は日本第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが，用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は認められなかった（eCTD251209002，2.7.6.1）．

本薬の薬物乱用の報告はない．本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

離脱症状及び反跳現象の報告はない．なお，本薬の抗腫瘍効果は長期間維持される傾向が認められている．

2.5.5.9 市販後データ

日本における本薬の使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界における本薬の使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2017 年 3 月 31 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデータから，[redacted] 名と推定される．以上より，日本を含む全世界における本薬の使用患者数は [redacted] 名と推定される．

本薬について，2017 年 1 月 4 日から 2017 年 7 月 3 日までの調査期間データで，副作用は 11833 件（重篤な副作用：8154 件，非重篤な副作用：3679 件）が報告された．重篤な副作用のうち 5507 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2647 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

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

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

悪性胸膜中皮腫に対する標準的な治療法であるペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とした 41 試験のデータカットオフ時点（2017 年 4 月 21 日）において，有効性の解析対象集団となる 34 名中 10 名（29.4%）に奏効（中央判定）が認められ，設定した期待奏効率 19.2%を上回った．また，奏効率の 95%CI の下限（16.8%）は，プラセボの奏効率を自然経過の目安として設定した閾値奏効率 5.0%を上回った．

これまでに実施された標準治療後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫を対象とした複数の試験において，プラセボ又は支持療法（Best Supportive Care）の奏効率は 0～2%，被験薬の奏効率は 0～4.5%と報告されており [21)～23)]，治療成績は極めて悪い．このように，標準治療に不応又は不耐の治療選択肢が無くなった悪性胸膜中皮腫に対して本薬が奏効したことの臨床的意義は高いと考える．さらに，標準治療の PC 療法に対する反応性が乏しく [19) 24)]，かつ予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫に対し，肉腫型では 3 名中 PR が 2 名（66.7%），SD が 1 名（33.3%），二相型では 4 名中 PR が 1 名（25.0%），SD が 3 名（75.0%）という抗腫瘍効果が得られたことからも，本薬の臨床的有用性は高いと考える．

41 試験における本薬の無増悪生存期間中央値は 6.1 カ月，全生存期間中央値は未達であった．また，本薬投与後の 6 カ月時点の無増悪生存率及び全生存率はそれぞれ 50.9%及び 85.3%であり，化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫を対象とした PC 療法の 6 カ月時点の無増悪生存率 49%及び全生存率 76%と数値的に同程度であった [19)]．化学療法未治療の患者における PC 療法の無増悪生存期間は 5.7 カ月，全生存期間は 12.1 カ月 [19)]，標準治療に不応又

は不耐となった悪性胸膜中皮腫におけるビノレルビン単剤やゲムシタビン単剤の無増悪生存期間は 1.6 カ月～1.7 カ月，全生存期間は 4.9 カ月～9.6 カ月 [10) 11)] と報告されており，化学療法未治療患者と比べて化学療法既治療患者の予後は悪く，症状が進行し状態が悪化していると推測される．41 試験では症状が進行し状態が悪化した化学療法既治療患者を対象としているが，化学療法未治療患者における標準治療と同程度の 6 カ月時点の無増悪生存率及び全生存率を示していることは本薬の高い臨床的有用性を示唆するものと考える．

以上，本試験の成績を既報告の試験の奏効率，無増悪生存期間又は全生存期間と比較検討することには限界があるものの，標準治療に不応又は不耐となった患者集団において，本薬投与による腫瘍縮小効果が認められたこと，また標準治療に対する反応性が乏しい肉腫型や二相型の悪性胸膜中皮腫でも奏効が認められたこと，さらには本薬投与による無増悪生存率及び全生存率は化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対する標準治療の 6 カ月時点と遜色のない結果であったことは，本薬の高い臨床的有用性を示唆するものと考える．

2.5.6.1.2 リスク

本薬の特定されたリスクとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction について検討した．41 試験の悪性胸膜中皮腫において，これらの副作用のうち，死亡に至った副作用は認められなかった．重篤な副作用として内分泌障害（１型糖尿病及び甲状腺機能低下症），胃腸毒性（下痢）及び肺毒性（間質性肺疾患及び肺臓炎）が認められた．また，投与中止に至った副作用として肺毒性（間質性肺疾患及び肺臓炎）が認められた．［2.7.4.2.1.6］

これらの特定されているリスクへの対応については，既提出資料に示したとおりであり（eCTD270715002），臨床試験で定めた安全性アルゴリズムに従い，早期に診断及び適切な治療を行うことで管理可能であると考えられた．

一方，既承認の適応がん腫の日本人患者では認められておらず，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫で新たに認められた副作用は，遊離トリヨードチロニン異常，喉頭炎，網膜浮腫及び女性化乳房で各 2.9%（1/34 名）であった．いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった．

これらの悪性胸膜中皮腫において新たに認められた副作用は，現時点では発現者数が少なく，本薬の新たなリスクとして結論づけることは困難ではあるが，これまでに得られている安全性に関する情報を見る限りは管理可能と考える．

以上，41 試験において，悪性胸膜中皮腫に対する標準的な治療法であるペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫における本薬

の忍容性は良好であった．本薬の悪性胸膜中皮腫に対する安全性プロファイルは他のがん腫において確認されている安全性プロファイルと大きく異なるものではなく，悪性胸膜中皮腫に対する本薬の新たな安全性上のリスクは特定されていない．

本薬の作用によると考えられる免疫に関連した留意すべき有害事象（内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性など）が認められたが，臨床試験で定めた安全性アルゴリズムに従い，早期に診断し，早期に適切な治療を行うことで管理可能であったことから，悪性胸膜中皮腫においても大きな安全性の懸念なく本薬を使用できると考えられた．

2.5.6.2 結論

ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫において，本薬投与による腫瘍縮小効果が認められたこと，また標準治療に対する反応性が乏しい肉腫型や二相型の悪性胸膜中皮腫でも奏効が認められたこと，さらには化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者に対する標準治療と同程度の 6 カ月時点の無増悪生存率及び全生存率を示していることは，本薬の高い臨床的有用性を支持する結果であると考える．安全性に関しては，悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験及び ONO-4538-08 試験），非小細胞肺がんを対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），腎細胞がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験），古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験），頭頸部がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）及び胃がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）において認められた副作用（臨床検査値異常を含む）と比較し，41 試験にて新たに特定された本薬のリスクはなく，本薬の悪性胸膜中皮腫におけるリスク（内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性，皮膚毒性及び過敏症／Infusion reaction）は，既承認の適応がん腫で認められた本薬のリスクの範囲内であると考えられ，本薬の使用に際しては，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，管理可能な範囲であると考えられた．

以上より，切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する本薬のベネフィットはリスクを上回り，臨床的意義が高いと考えられることから，当該疾患に対して有益な治療選択肢になると考える．

2.5.7 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

2） 厚生労働省「都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成 7 年～27 年）人口動態統計（確定数）」

3） Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

4） Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

5） 厚生労働省大臣官房 統計情報部，平成 26 年患者調査

6） Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, et al. Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. Am J Ind Med. 2010;53:1081-7.

7） Myojin T, Azuma K, Okumura J and Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. Ind Health. 2012;50:197-204.

8） NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017.

9） 悪性胸膜中皮腫　診療ガイドライン　2016 年版

10） Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009; 63:94-7.

11） Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS and Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014;84:271-4.

12） Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Gervais R, Bylicki O, Monnet I, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. ASCO 2017

13） Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2017;18:623-30.

14） Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol. 2008;8:467-77.

15） Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol. 2014;9:1036-40.

16） Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One. 2015;10(3):e0121071.

17） Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Brahmer J and Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. [abstract] Lab Invest. 2014; 94:476A.

18） Chvetzoff G and Tannock IF. Placebo effects in oncology. J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29.

19） アリムタ注射用 500mg　申請資料概要

20） 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.

21） Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:447-56.

22） Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet Oncol. 2017;18:1261-73.

23） Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: A randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3:58-66.

24） 池田喬哉，中村洋一，福田実，福田正明，早田宏，河野茂．悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの実臨床における有用性の検討．肺癌．2012;52:371-74.