2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4
2.7.1.5 参考文献 4

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ニボルマブ（小児 cHL）

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請において、製剤開発過程の概観に関する新たな情報はない。

2.7.1.1.2 ヒト血清中ニボルマブ測定法

NCCH1606 試験におけるヒト血清中ニボルマブ濃度はバリデートされた ECLIA 法で測定した。測定には測定法番号 [redacted] を用いた（M5.3.1.4-1）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。

2.7.1.5 参考文献

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.4　特別な試験 9
2.7.2.5　付録 9
2.7.2.6　参考文献 9

表

表 2.7.2.1-1　小児がん患者を対象としたニボルマブの臨床試験の概要 4
表 2.7.2.2-1　小児がん患者におけるニボルマブの薬物動態パラメータ（3 mg/kg 単回投与時） 5

図

図 2.7.2.2-1　小児がん患者における血清中ニボルマブ濃度推移（3 mg/kg 単回投与時） 5
図 2.7.2.3-1　小児がん患者及び成人がん患者における血清中ニボルマブ濃度の箱髭図（3 mg/kg Q2W） 7

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AUCinf	Area under the curve from time 0 hours to infinity	投与開始から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC336h	Area under the curve from time 0 to 336 hours	投与開始から投与後 336 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
Cmin	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔投与
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔投与

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）の小児用法用量追加に関する臨床薬理評価について要約する。

ニボルマブの臨床薬理評価に用いた医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験）の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。NCCH1606 試験のデータを利用して小児がん患者におけるニボルマブの薬物動態を評価した。また、NCCH1606 試験とこれまでに実施した日本人成人がん患者の臨床試験の結果を比較することで、小児と成人のニボルマブの薬物動態の違いを評価した。ニボルマブの免疫原性については、NCCH1606 試験のデータを利用して評価した。

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

表 2.7.2.1-1 小児がん患者を対象としたニボルマブの臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	ニボルマブの用法及び用量
国内試験		
第 I 相 NCCH1606	難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫患者	3 mg/kg、2 週間間隔（Q2W）、静脈内投与

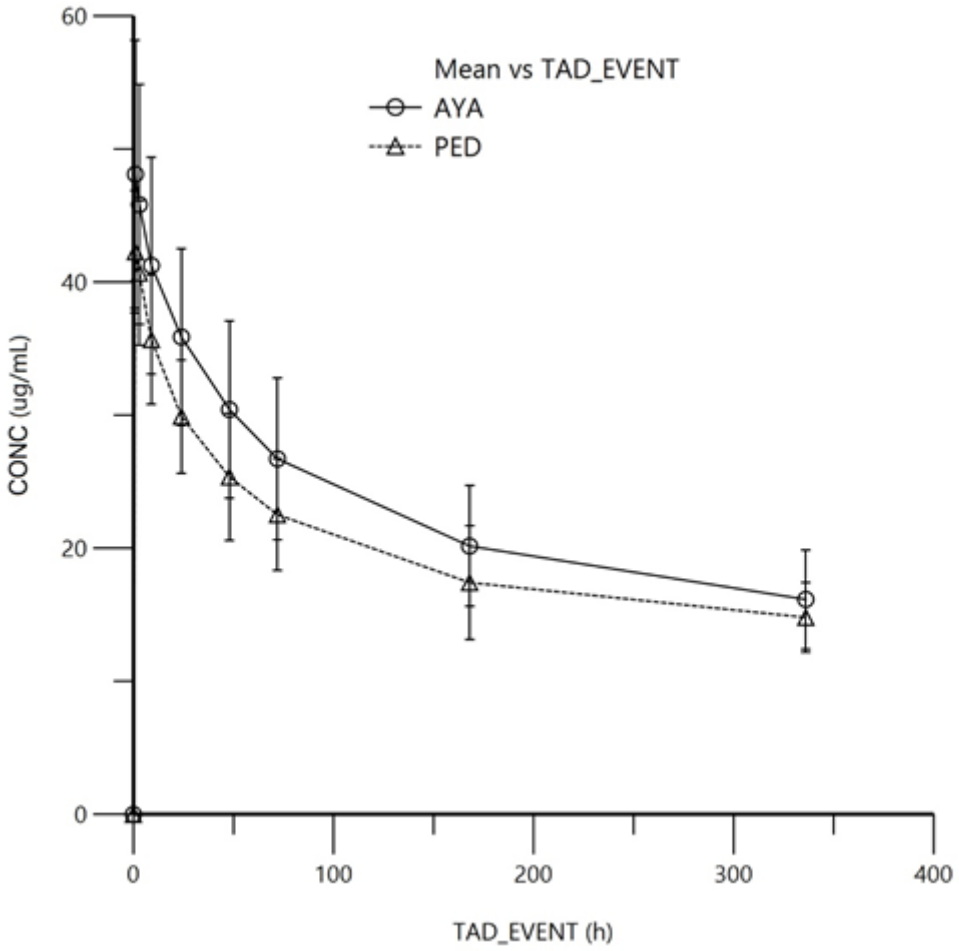
2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 NCCH1606 試験

NCCH1606 試験は、難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫を対象とした医師主導第Ⅰ相試験であり、ニボルマブ単剤投与時の小児推奨用量を決定するとともに、ニボルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討する試験である。本試験で得られた血清中ニボルマブ濃度を利用して、ニボルマブの薬物動態解析（ノンコンパートメント解析）を実施した。

小児がん患者 26 例（12 歳以上：16 例、11 歳以下：10 例）を対象としてニボルマブ 3 mg/kg Q2W を投与したときの初回投与後の血清中ニボルマブ濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。小児がん患者を年齢別（12 歳以上、11 歳以下）で区分して比較したところ、12 歳以上と比較して 11 歳以下の方が血清中濃度が若干低値を示す傾向があるものの、11 歳以下と 12 歳以上の小児がん患者における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

図 2.7.2.2-1　小児がん患者における血清中ニボルマブ濃度推移（3 mg/kg 単回投与時）



Mean±SD
AYA（12 歳以上）：N=16、PED（11 歳以下）：N=10

表 2.7.2.2-1　小児がん患者におけるニボルマブの薬物動態パラメータ（3 mg/kg 単回投与時）

	Cmax (ug/mL)	Tmax (h)	AUC336h (ug*h/mL)	AUCinf (ug*h/mL)	CL (mL/h/kg)
Overall	46.4 (8.7)	1.00 (0.92-3.05)	7224.0 (1634.9)	14935.3 (4443.9)	0.2270 (0.1036)
AYA	48.7 (10.0)	1.00 (0.97-3.05)	7643.4 (1690.2)	15065.0 (4408.8)	0.2208 (0.0873)
PED	42.7 (4.8)	1.00 (0.92-3.02)	6552.9 (1360.4)	14727.6 (4731.1)	0.2369 (0.1301)

Cmax、AUC336h、AUCinf、CL：Mean (SD)
Tmax：Median (Min-Max)
Overall（全体）：N=26、AYA（12 歳以上）：N=16、PED（11 歳以下）：N=10

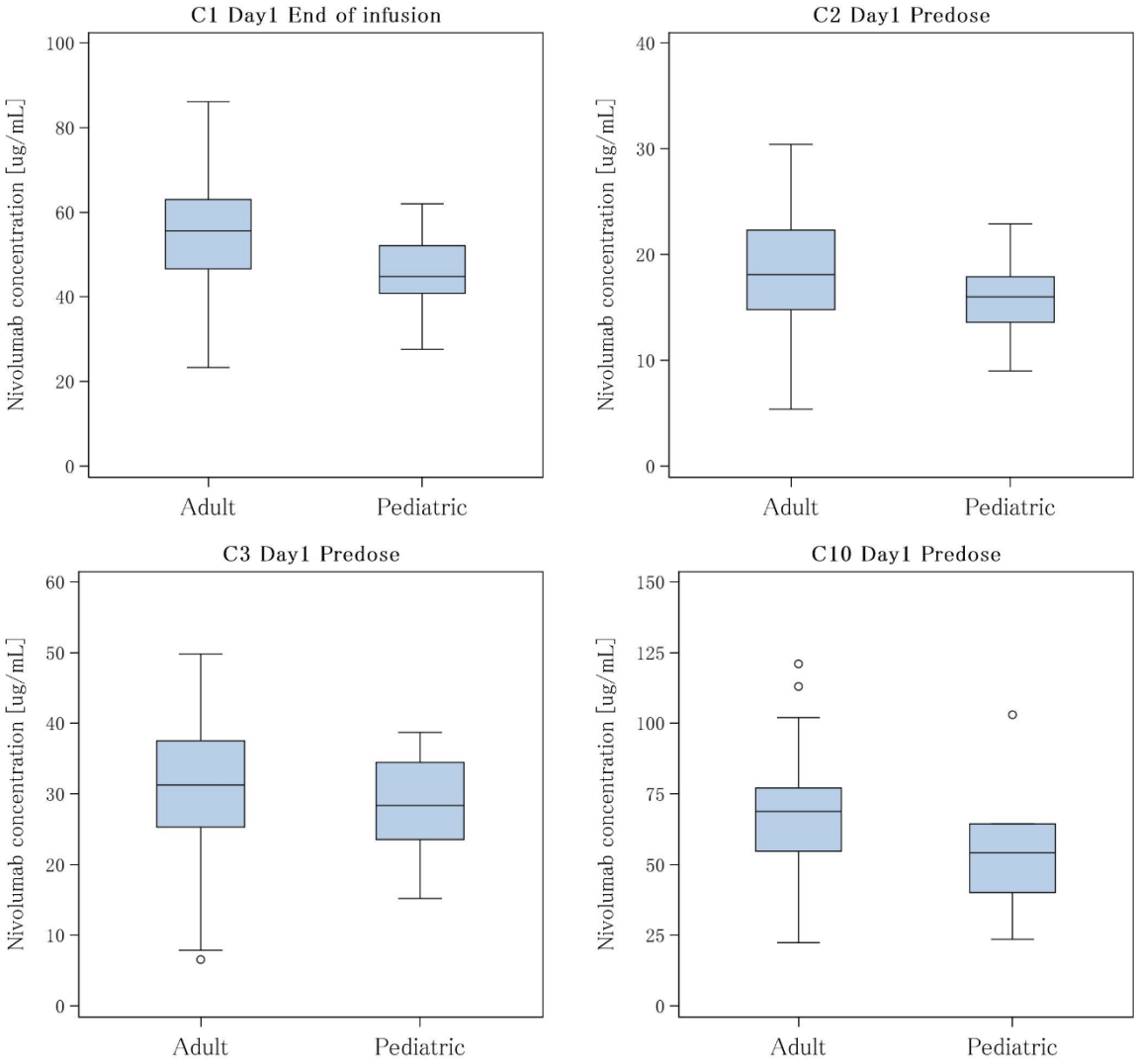
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 小児と成人の薬物動態比較

小児と成人におけるニボルマブの薬物動態を比較するために、NCCH1606 試験の小児がん患者と国内臨床試験の成人がん患者における血清中ニボルマブ濃度を比較した。［5.3.5.3-1］

成人がん患者については、これまでに実施されたニボルマブの国内臨床試験（ONO-4538-01 試験（固形がん）、ONO-4538-05 試験（扁平上皮非小細胞肺がん）、ONO-4538-06 試験（非扁平上皮非小細胞肺がん）及び ONO-4538-15 試験（cHL））において、ニボルマブ 3 mg/kg の単回投与若しくは Q2W 投与が行われ、血清中ニボルマブ濃度データが得られた被験者を比較対象とした。小児がん患者と成人がん患者の血清中ニボルマブ濃度を図 2.7.2.3-1 に示した。成人と比較して小児の方が血清中ニボルマブ濃度が若干低値を示す傾向があるものの、両者の分布の範囲は重なっていた。したがって、ニボルマブを 3 mg/kg で投与した場合、小児と成人の血清中ニボルマブ濃度に大きな違いは認められないと考えられた。

図 2.7.2.3-1　小児がん患者及び成人がん患者における血清中ニボルマブ濃度の箱髭図（3 mg/kg Q2W）



C1 Day1 End of infusion (Day 1): Adult: N=131, Pediatric: N=26
C2 Day1 Predose (Day 15): Adult: N=130, Pediatric: N=24
C3 Day1 Predose (Day 29): Adult: N=112, Pediatric: N=24
C10 Day1 Predose (Day 127): Adult: N=41, Pediatric: N=7

The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range or the most extreme value (whichever is closer to the median value).

2.7.2.3.2 12 歳以上の小児における用法用量設定

小児がん患者では、成人の臨床推奨用法用量である固定用量のニボルマブ（240 mg Q2W、480 mg Q4W）の投与経験はない。しかしながら、小児における抗悪性腫瘍剤の開発に関する FDA ガイダンス [1)] の記載を踏まえると、12 歳以上（体重 40 kg 以上）の小児については成人と同じ用法用量を投与することは可能であると考えられる。そこで、これまでに得られている成人のデータを踏まえて、12 歳以上（体重 40 kg 以上）の小児に固定用量のニボルマブを投与することの臨床的影響について検討した。

固定用量への用法用量変更及び用法用量追加に関する既提出 CTD（eCTD291201003、eCTD311106001）で示したように、日本人成人がん患者を対象としてニボルマブを体重換算用量（3 mg/kg Q2W）及び固定用量（240 mg Q2W、480 mg Q4W）で投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を予測した結果、3 mg/kg Q2W 投与時と比べて固定用量投与時には曝露量が高値になるものの、用法用量間で有効性及び安全性に大きな違いはないと予測された。

2.7.2.3.1 で示したように、ニボルマブを体重換算用量（3 mg/kg）で投与した場合、小児と成人の血清中ニボルマブ濃度に大きな違いは認められなかった。一方で、ニボルマブを固定用量で投与する場合は、体重が軽い被験者の方がニボルマブの曝露量が高値になると予測される。NCCH1606 試験における 12 歳以上の小児がん患者の体重の中央値は約 50 kg であり、これまでに実施したニボルマブの母集団薬物動態解析の解析対象に含まれた日本人成人がん患者（約 60 kg）と比較して若干体重が軽い。小児と成人の体重の違いを踏まえると、固定用量投与時は成人と比較して小児の方が曝露量は高値を示すと考えられる。ただし、既提出 CTD に示したように、特に体重が軽い集団（体重 33～50 kg）においても、固定用量投与時のニボルマブの曝露量は、これまでの臨床試験において忍容性が認められているニボルマブ 10 mg/kg Q2W 投与時の曝露量を超えない範囲内に収まると予測されている。体重が軽い集団での予測結果を踏まえると、体重 40 kg 以上の 12 歳以上の小児を対象とした場合、固定用量へ変更しても安全性に大きな影響を及ぼすほどの曝露量の上昇は認められないと考えられた。また、固定用量への変更に伴い曝露量が高くなることを踏まえると、3 mg/kg Q2W での有効性は固定用量投与時も維持できると考えられた。

以上のように、12 歳以上（体重 40 kg 以上）の小児については、成人と同様にニボルマブの用法用量を体重換算用量（3 mg/kg Q2W）から固定用量（240 mg Q2W、480 mg Q4W）へ変更したとしても、臨床的に意義のある影響は生じないと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

NCCH1606 試験におけるニボルマブの免疫原性を評価した。

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体測定法

NCCH1606 試験におけるヒト血清中抗ニボルマブ抗体は、バリデートされた ECLIA 法で測定した。測定には測定法番号 [redacted] を用いた［5.3.1.4-2］。

2.7.2.4.1.2 抗薬物抗体の発現状況

NCCH1606 試験における抗薬物抗体の評価対象とした 26 例の被験者のうち、投与後に少なくとも 1 つの陽性サンプルを有する抗薬物抗体陽性被験者は 1 例であった。

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

1） Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry. 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), Oncology Center of Excellence (OCE). Clinical/Medical. March 2019.

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 40
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 42
2.7.3.6 参考文献 43
2.7.3.7 付録 44

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 7
表 2.7.3.1-2 有効性評価項目及び解析対象集団 10
表 2.7.3.3-1 HL 患者の背景情報（1606 試験） 15
表 2.7.3.3-2 HL 患者の治験薬の投与状況及びプロトコール治療の中止理由（1606 試験） 16
表 2.7.3.3-3 治療期を終了した被験者の理由（15 試験） 17
表 2.7.3.3-4 治験の中止・脱落理由（15 試験） 19
表 2.7.3.3-5 主な選択基準及び除外基準（ホジキンリンパ腫）（1606 試験） 21
表 2.7.3.3-6 主な選択基準及び除外基準（15 試験） 22
表 2.7.3.3-7 cHL 患者の有効性の要約（1606 試験） 23
表 2.7.3.3-8 ORR（中央判定）（15 試験） 24
表 2.7.3.3-9 ORR（実施医療機関の医師判定）（15 試験） 25
表 2.7.3.3-10 奏効に至るまでの期間（中央判定）（15 試験） 25
表 2.7.3.3-11 奏効期間（中央判定）（15 試験） 26
表 2.7.3.3-12 奏効期間（実施医療機関の医師判定）（15 試験） 27
表 2.7.3.3-13 PFS（中央判定）（15 試験） 28
表 2.7.3.3-14 PFS（実施医療機関の医師判定）（15 試験） 28
表 2.7.3.3-15 各時点の無増悪生存率（中央判定）（15 試験） 29
表 2.7.3.3-16 各時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（15 試験） 29
表 2.7.3.3-17 OS（15 試験） 32
表 2.7.3.3-18 B 症状の消失率（15 試験） 34
表 2.7.3.3-19 B 症状の消失までの期間（15 試験） 34

表 2.7.3.3-20　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（15 試験）.....37
表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）.....44

図

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（15 試験）.....9
図 2.7.3.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）.....30
図 2.7.3.3-2　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）.....31
図 2.7.3.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）.....33
図 2.7.3.3-4　標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot（中央判定）（15 試験）.....35
図 2.7.3.3-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移図（中央判定）（15 試験）.....36

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	Autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AYA	Adolescent and young adult	思春期及び若年成人
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CR	Complete response (remission)	完全寛解
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EMR	Endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
ESD	Endoscopic submucosal dissection	内視鏡的粘膜下層剥離術
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDG-PET	Fleurodeoxyglucose - positron emission tomography	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HBc	Hepatitis B core protein	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	Hepatitis B surface protein	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
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
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus type 1	成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型
IWG criteria (2007)	Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)	－
IPS	International Prognostic Score	－
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response (remission)	部分寛解
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（小児 cHL）

用語及び略号	英語	日本語
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	Safety Set	－
SD	Stable Disease	安定
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

小児の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）におけるニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性は、難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫（HL）患者を対象に本薬 3 mg/kg 2 週間間隔投与の薬物動態、安全性及び有効性を検討した国内医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験、以下 1606 試験）の結果を中心に評価した。なお、特に断りのない限り、本概要では HL 患者（1 例）における有効性データを示し、悪性固形腫瘍を含む 1606 試験全体の有効性の結果は総括報告書［5.3.5.2-1］に示した。

また、小児 cHL に対する本薬の有効性の成績として外挿した、成人の再発又は難治性の HL 患者を対象に本薬 3 mg/kg 2 週間間隔投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験、以下 15 試験）（既提出資料：eCTD 受付番号 280316001）の結果も本概要で提示する。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	有効性 評価対象者数	有効性の 主な評価項目	データカットオフ日
国内医師主導 第Ⅰ相試験 NCCH1606 （評価資料）	難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者	非盲検 非対照	コホート 1 ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a) コホート 2（コホート 1 でニボルマブ 3 mg/kg の安全性が確認された場合） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a)	1 例（cHL 患者）b)	奏効割合 PFS OS	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
国内第Ⅱ相試験 ONO-4538-15 （参考資料）	再発又は難治性の HL 患者（成人）	非盲検 非対照	ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 c)	16 例（cHL 患者）	ORR （中央判定）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

HL：ホジキンリンパ腫、Q2W：2 週間間隔、cHL：古典的ホジキンリンパ腫、ORR：奏効率、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間
a）無効中止、治療継続困難な有害事象の発現又はその他のプロトコール治療中止規準に該当するまで継続可能（事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）
b）試験全体の有効性評価対象者数は固形腫瘍患者を含む26例である。
c）進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能（ただし、事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）

2.7.3.1.1 試験デザイン

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

本試験は、難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者を対象に、本薬の薬物動態、安全性及び有効性の検討を目的とした単一施設非盲検非対照試験である。なお、本試験で有効性評価の対象となった 1 例の HL 患者は cHL であった。

本試験は、少数例の小児患者を対象に本薬 3 mg/kg の安全性を確認し、本薬の小児推奨用量を決定するコホート 1、及び本薬の小児患者への拡大投与を目的とするコホート 2 で構成された。いずれのコホートにおいても本薬の用法は 2 週間間隔（Q2W）の静脈内投与とし、本薬 3 mg/kg を投与したコホート 1 の 6 例で用量制限毒性（DLT）が認められなかったため、コホート 2 も 3 mg/kg を投与した。本薬 1 回の投与を 1 コースとして、プロトコール治療中止規準に該当しない限り治療を継続することとした。ただし、画像による効果判定で進行（PD）と判断された場合でも、臨床的にプロトコール治療の継続が妥当と判断される場合には、プロトコール治療の継続を許容した。特に、16 週以前は画像で PD と判断された場合でも pseudoprogression の可能性があることから、明らかな病変の増大と判断される、あるいは原病の増悪に伴う症状の悪化が見られるまでは治療の継続を許容した。

本試験の HL 患者における抗腫瘍効果は Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］を参考に設定した手順により実施医療機関の医師が判定した。腫瘍縮小効果判定のための画像検査［コンピュータ断層撮影（CT）又は必要に応じて核磁気共鳴画像法（MRI）、フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法（FDG-PET）若しくはポジトロン断層法（PET）/CT］はコース開始の延期があった場合でも変更せず、プロトコール治療の開始から 24 週までは 8 週ごと、25 週以降は 12 週ごとに実施した。また、被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因の確認）や増悪の有無確認などは、6 カ月ごとを目安に実施することとした。

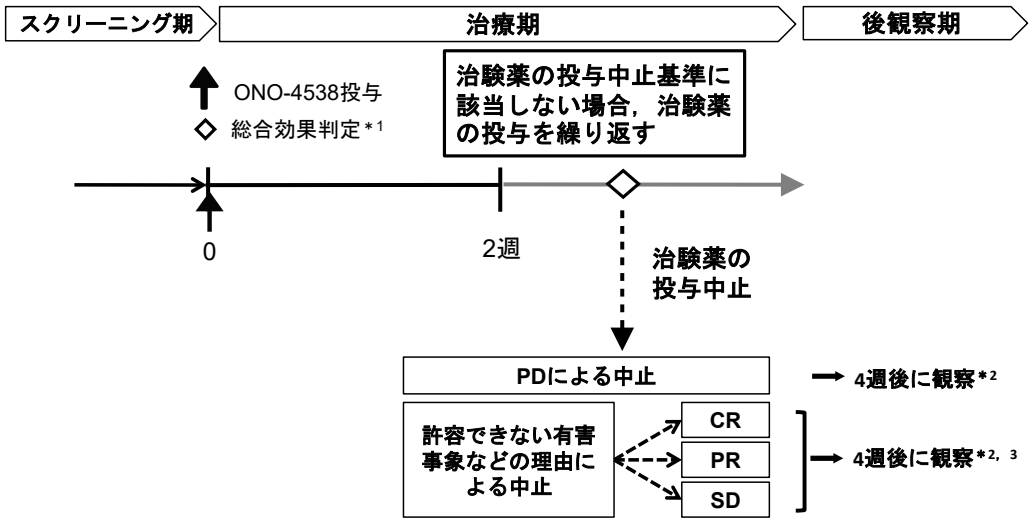
2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

本試験は、成人の再発又は難治性の HL を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態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。なお、本試験で有効性評価の対象となった HL 患者（16 例）はすべて cHL であった。本試験は、スクリーニング期、治療期及び後観察期から構成された。本薬の用法・用量は、3 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとした。治験薬の投与基準のすべてに合致し、治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しない被験者に本薬の投与継続を許容した。治験薬の投与中止基準のいずれかに該当した被験者は治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行することとした。ただし、治験薬の投

与中止基準に該当した場合でも、急速な病勢進行を認めず、本薬投与を継続することにより臨床的有用性が期待され、安全に本薬の投与継続が可能と判断される場合は、治験依頼者と協議の上、本薬の投与継続を許容した。主要評価項目は奏効率（ORR）（中央判定）とし、抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって IWG criteria (2007)に準じて判定された。また、副次評価項目の ORR（実施医療機関の医師判定）は実施医療機関の医師によって IWG criteria (2007)に準じて判定された。抗腫瘍効果の画像判定は、2 週間を 1 サイクルとし、コンピュータ断層撮影（CT）／核磁気共鳴画像法（MRI）はサイクル 4（8 週目）、8（16 週目）、12（24 週目）、18（36 週目）、24（48 週目）、32（64 週目）、40（80 週目）、48（96 週目）、61（122 週目）、サイクル 61 以降は 13 サイクル（26 週）ごとに実施し、フルオロデオキシグルコース－ポジトロン断層法（FDG-PET）スキャンはサイクル 8、12、24 及び完全寛解（CR）が示唆された CT/MRI 検査後 4 週以内に実施することとした。

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（15 試験）



＊1：CT又はMRIについてはサイクル4，8，12，18，24，32，40，48，61，以降は13サイクルごとにそのサイクルの15日目に実施する．FDG-PETについてはサイクル8，12，24の15日目に実施する．
＊2：サイクル1の1日目から治療期終了の28日後までに生じた治験薬との因果関係の否定できない有害事象又は中止の原因となった有害事象については，回復又は軽快するまで，あるいは症状安定又は永続的な事象により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査する．
＊3：ホジキンリンパ腫に対する後治療が開始されるまで又はPD若しくは再発が認められるまで可能な限り8～12週間隔を目安に画像診断を継続する．
ONO-4538：ニボルマブ

2.7.3.1.2　有効性評価項目及び解析方法

各試験の有効性評価項目及び解析対象集団を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　有効性評価項目及び解析対象集団

試験の種類 試験番号	有効性評価項目	有効性 解析対象集団
国内医師主導 第 I 相試験 NCCH1606	奏効割合 [a]、PFS、OS	コホート 2 の cHL 患者 1 例 [b]
国内第Ⅱ相試験 ONO-4538-15	主要評価項目：ORR（中央判定）[c] 副次評価項目：ORR（実施医療機関の医師判定）[c]、CR 率、PR 率、病勢制御率、奏効に至るまでの期間、奏効期間、PFS、OS、B 症状、標的病変の二方向積和の変化率及び標的病変の二方向積和の最大変化率	FAS （cHL 患者 16 例）

ORR：奏効率、CR：完全寛解、PR：部分寛解、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、FAS：Full Analysis Set、cHL：古典的ホジキンリンパ腫
a）IWG criteria (2007)を踏まえて作成した判定基準に基づき判定された。
b）試験全体の有効性解析対象集団は、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例（26 例）である。
c）IWG criteria (2007)に基づき判定された。

以下に、1606 試験及び 15 試験の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した。

1）　国内医師主導第 I 相試験（1606 試験）

（1）　奏効割合

総合効果は、PET、標的病変、非標的病変、骨髄浸潤及び新病変の判定の組合せより、総合効果判定規準に従って判定した。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、PET、標的病変、骨髄浸潤及び新病変により判定することとした。ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は、PET、非標的病変、骨髄浸潤及び新病変により判定したが、PR（部分寛解）と SD（安定）の区別が不明瞭となるため、PR と SD の代わりに Non-CR/non-PD とすることとした。

後治療を開始するまでに得られるすべての効果判定の結果を用い、総合効果は CR＞PR＞SD＞PD（又は CR＞Non-CR/non-PD＞PD）の順に良好であるとして最良総合効果を判定した。PD と判定された後の総合効果は最良総合効果の判定に用いないこととした。以下に最良総合効果判定の定義を示した。

・CR（Complete Response）：完全寛解

4 週（28 日）以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。なお、2 回目の総合効果 CR が確認され、最良総合効果 CR が確定した日を CR 確定日とする。

・PR（Partial Response）：部分寛解

4 週（28 日）以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果（CR 又は PR）が得られた場合。なお、2 回目の PR 以上の総合効果が確認され、最良総合効果が PR 以上であることが確定した日を PR 確定日とする。

・SD（Stable Disease）：安定

最良総合効果の CR も PR も得られず、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。ただし、SD の最短期間はプロトコール治療開始から 7 週とする。

・PD（Progressive Disease）：進行
最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せず、総合効果が PD となった場合。

・NE（Not Evaluable）：評価不能
総合効果がすべて NE であった場合。

なお、1606 試験では評価対象の HL 患者が 1 例であるため、本概要では「最良総合効果」の結果を記載する。

（2） 無増悪生存期間（PFS）

登録日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした。

・「増悪（progression）」は、画像検査に基づく PD と画像検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像検査に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とした。効果判定規準に従えば PD となるものの、腫瘍径が極めて小さくなった場合など臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とした（この場合の治験薬投与継続の可否については、臨床的判断が優先する）。また、効果判定規準に従えば PD とならないが、臨床的に「明らかに増悪」と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とした。
・増悪と判断されていない生存例では、臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打切りとした。
・毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、増悪と判断されずに後治療として他の治療が加えられた場合においても、イベントと打切りは同様に扱うこととし、治療中止時点や後治療開始日を打切りとしなかった。
・二次がん（異時性重複がん、異時性多発がんを含む）の発生は、イベント及び打切りのいずれにも該当せず、他のイベントが観察されるまでを無増悪生存期間とした。

（3） 全生存期間（OS）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とした。

・生存例では、最終生存確認日をもって打切りとした。
・追跡不能例では、追跡不能となる以前に生存が確認された最終日をもって打切りとした。

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

（1） 奏効率（ORR）（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

中央（画像中央解析機関）判定及び実施医療機関の医師判定による最良総合効果は、IWG criteria (2007)に基づき評価された画像診断結果とし、画像診断結果には臨床的増悪を含まないこととした。最良総合効果は本試験を終了するまでに判定された総合効果から判定した。また、HL に対する後治療の開始後又は調査終了後の総合効果、及び PD と判定された後の総合効果は最良総合効果の判定に用いないこととした。なお、本試験では、最良総合効果を SD と判定するのは、規定されたサイクル 4 以降の判定まで総合効果が PD ではなくかつ 1 回以上の SD 以上の評価が得られた場合とした。

ORR（中央判定）又は ORR（実施医療機関の医師判定）は、画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。

ORR に対して、割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。閾値奏効率は20%とした。なお、閾値奏効率は、自家造血幹細胞移植（ASCT）施行歴のある HL を対象としたブレンツキシマブ ベドチンの海外第Ⅱ相試験（SG035-0003 試験）[1)]、本薬の海外第Ⅱ相試験（CA209205 試験）及び既存治療の成績[2) 3)]を参考に設定した。

（2） 奏効に至るまでの期間（中央判定）

奏効に至るまでの期間は以下の式より算出した。

奏効に至るまでの期間（日）=「CR 又は PR の最初の判定日」－「治験薬投与開始日」＋1

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して、奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した。

（3） 奏効期間（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

奏効期間は以下の式より算出した。

奏効期間（日）=「奏効後初めて総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」－「CR 又は PR の最初の判定日」＋1

PD と判定されなかった被験者は最後の評価可能な画像診断が行われた日で、PD と判定されなかったが HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の評価可能な画像診断が行われた日で、それぞれ打切りとした。奏効後に評価可能な画像診断が行われておらずかつ死亡もしていない被験者は CR 又は PR の最初の判定日で打切りとした。

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して、Kaplan-Meier 曲線を表示し、奏効期間の中央値及びその両側 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

（4） 無増悪生存期間（PFS）（中央判定及び実施医療機関の医師判定）

無増悪生存期間（PFS）は以下の式より算出した。

PFS（日）=「総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日」
－「治験薬投与開始日」＋1

PD と判定されなかった被験者は最後の評価可能な画像診断が行われた日で、PD と判定されなかったが HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の評価可能な画像診断が行われた日で、それぞれ打切りとした。治験薬投与開始後に評価可能な画像診断が行われておらずかつ死亡もしていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした。ベースラインの画像診断が行われていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした。

PFS に対して、Kaplan-Meier 曲線を表示し、Kaplan-Meier 法を用いて PFS の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した。

（5） 全生存期間（OS）

全生存期間（OS）は以下の式より算出した。

OS（日）=「あらゆる原因による死亡日」－「治験薬投与開始日」＋1

追跡不能となった又はデータカットオフ日までに死亡していない被験者は最終生存確認日で打切りとした。

OS に対して、Kaplan-Meier 曲線を表示し、Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した。

（6） B 症状

B 症状の消失とは、ベースラインにおいていずれかの B 症状（発熱、体重減少及び盗汗）が認められ、治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した場合と定義した。また、B 症状の消失までの期間は以下の式より算出した。

B 症状の消失までの期間（日）=「すべての B 症状の消失が認められた最初の観察日」－
「治験薬投与開始日」＋1

治験薬投与後のいずれの時点においても、すべての B 症状の消失が認められていない被験者は最後の B 症状の観察日で打切りとした。B 症状の消失の前に HL に対する後治療を受けた又は後治療の調査を終了した被験者は後治療開始前又は後治療調査終了前の最後の B 症状の観察日でそれぞれ打切りとした。治験薬投与開始後に B 症状の観察が行われていない被験者は治験薬投与開始日で打切りとした。

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象に、B 症状の消失率及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。ベースラインにおいて B 症状が認められていなかった被験者を対象に、B 症状の発現率及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。また、B 症状の消失までの期間に対して、Kaplan-Meier 曲線を表示し、Kaplan-Meier 法を用いて B 症状の消失までの期間の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1606 試験に組み入れられた HL 患者は 1 例で、当該被験者は cHL であった。データカットオフ時点で当該被験者は治験を中止しており、観察期間は 15.4 カ月であった。

当該被験者の背景情報、有効性の結果等は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した。

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験に登録された被験者 17 例のうち、中央判定による病理診断で対象疾患外（非 HL）と診断された 1 例を除いた再発又は難治性の HL 患者 16 例が Full Analysis Set（FAS）に採用された。本試験の HL 患者（16 例）はすべて cHL であった。本試験では、データカットオフ時点で 16 例中 13 例（81.3%）が治療期を継続中であった。なお、FAS 16 例における観察期間の中央値は、4.9 カ月であった。

本試験の患者背景、有効性の結果等は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1606 試験に組み入れられた HL 患者 1 例の背景情報を表 2.7.3.3-1 に示した。

本試験の HL 患者は、1[redacted] 歳の男性で cHL であった。Performance Status（ECOG）は 0 であった。原疾患の初発診断日から登録日までの期間は 323 日で、手術歴、放射線治療歴及び移植歴はなかった。薬物療法は OEPA 療法（ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾロン、ドキソルビシン）及びブレンツキシマブ ベドチンの治療歴があった。

表 2.7.3.3-1　HL 患者の背景情報（1606 試験）

対象：HL 患者

項目	cHL 患者（1 例）
登録時年齢	1[redacted] 歳
性別	男性
Performance Status（ECOG）	0
組織学的分類 [Preferred Term]	Classical hodgkin lymphoma［ホジキン病］
初発診断日から登録日までの期間	323 日
初発時原発部位	左鎖骨上窩リンパ節
初発時転移	なし
手術歴／放射線治療歴／移植歴	なし
薬物療法歴	-OEPA 療法 -ブレンツキシマブ ベドチン
既往歴／合併症／重複がん 疾患名／症状／がん腫 [System Organ Class/Preferred Term]	合併症 爪白癬 ［感染症および寄生虫症／爪の皮膚糸状菌症］

2）　国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.7-1 に示した。

Safety Set（SAF）に採用された被験者 17 例（非 HL 患者 1 例を含む）において、年齢の中央値（最小値～最大値）は 63（29～83）歳であり、65 歳未満の被験者は 9 例（52.9%）、65 歳以上の被験者は 8 例（47.1%）であった。性別は男性 13 例（76.5%）、女性 4 例（23.5%）であった。

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 8 例（47.1%）、1 が 9 例（52.9%）であった。本試験の対象集団は cHL であり、HL の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 732（272～2710）日であった。

HL に対する化学療法レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 3（2～5）レジメンであり、2～3 レジメンが 11 例（64.7%）、4～5 レジメンが 6 例（35.3%）であった。すべての被験者がブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有しており、ASCT の治療歴を有する被験者は 5 例（29.4%）、ASCT 非適応の被験者は 12 例（70.6%）であった。

2.7.3.3.1.2　　試験の中止・脱落理由の内訳

1）　国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1606 試験に組み入れられた HL 患者 1 例の治験薬の投与状況及びプロトコール治療の中止理由を表 2.7.3.3-2 に示した。

本試験の HL 患者には、本薬が 20 回投与された。治験薬の投与開始から約 9 カ月後にプロトコール治療を中止したが、その理由は「無効中止」であった。

表 2.7.3.3-2　HL 患者の治験薬の投与状況及びプロトコール治療の中止理由（1606 試験）
対象：HL 患者

項目	
治験薬の投与回数	20 回
初回投与日からプロトコール治療中止までの日数	279 日
プロトコール治療の中止理由（詳細）	無効中止（プロトコール治療開始後に明らかな病変の増大が見られ治療変更を要すると判断された）

2）　国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.3.3-3 に、治験の中止・脱落理由を表 2.7.3.3-4 に示した。

本試験では、登録された被験者 17 例（非 HL 患者 1 例を含む）に本薬が投与された。そのうち 14 例（82.4%）は治療期を継続、2 例（11.8%）は治療期を終了し後観察期へ移行、1 例（5.9%）は治療期を終了し後観察期へ移行しなかった。

後観察期へ移行した被験者 2 例の移行理由は、「Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)に従い、治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため」、「治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため」が各 1 例であり、治療期を終了し後観察期へ移行しなかった 1 例の中止理由は「病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」であった。

表 2.7.3.3-3　治療期を終了した被験者の理由（15 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-4538
	n （%）
N	17
治療期の継続	14 (82.4)
治療期の終了（後観察期へ移行）	2 (11.8)
Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) に従い、治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため	1 (5.9)
病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化が認められたため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため	1 (5.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛又は視力低下が発現し、局所治療により Grade 1 以下に軽快しなかったため	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現したため	0 (0.0)
有害事象の発現などにより、治験薬の最終投与日から 6 週間以内に治験薬が投与されなかったため	0 (0.0)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	0 (0.0)

表 2.7.3.3-3　治療期を終了した被験者の理由（15 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

		ONO-4538
		n （%）
	N	17
中止（後観察期へ移行しない）		1 (5.9)
被験者より治験中止の申し出があったため		0 (0.0)
有害事象発現		0 (0.0)
症状悪化		0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出		0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため		0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため		0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため、治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		1 (5.9)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため		0 (0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)

出典［5.3.5.2-2 表 10.1-1］

表 2.7.3.3-4　治験の中止・脱落理由（15 試験）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538
	n （%）
N	17
後観察期の終了	1 (5.9)
治療期又は後観察期の中止	2 (11.8)
被験者より治験中止の申し出があったため	0 (0.0)
有害事象発現	0 (0.0)
症状悪化	0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため、治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	2 (11.8)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
治験を継続中	17 (100.0)
治験を終了	0 (0.0)

出典［5.3.5.2-2 表 10.1-2］

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

1606 試験及び 15 試験の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示した。

1606 試験と 15 試験の選択基準及び除外基準において、「ASCT の治療歴」、「ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴」及び「Performance Status（ECOG）」に関しては試験間で異なる基準が設定されていたが、その他は概して同様であった。よって、成人を対象とした「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の承認取得時、臨床パッケージに含まれた治験（15試験を含む）に組み入れられなかった患者に本薬が安易に投与されないよう設定された添付文書での注意喚起を鑑み、小児においても同様に必要と考えられる注意喚起を行う一方、試験間で異なる基準が設定されたことによる患者集団の差異と対応について以下に示す。

ASCT の治療歴については、小児の再発又は難治性の cHL に対して ASCT が標準治療として位置付けられていないことから、1606 試験では ASCT の治療歴に関する選択基準又は除外基準は設定されなかった。一方、15 試験では ASCT の治療歴のある患者、ASCT 非適応又は ASCT による治療を拒否した患者を選択することとした。海外試験の成績含め成人では ASCT 適応となる患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことから、ASCT 治療歴に関して添付文書で注意喚起したものの、ASCT の治療歴の有無による本薬の有効性への明確な差異は認められなかったことを踏まえ、小児では ASCT の治療歴に関する注意喚起は不要と判断した。

ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴については、1606 試験開始時に当該治療は小児を対象としては未承認であり、1606 試験では当該治療に関する選択基準又は除外基準は設定されなかった。しかし、既に当該治療の小児用法・用量が承認されていることから、当該治療の治療歴のある患者にも本薬が投与される可能性がある。一方、15 試験では当該治療歴のある患者又は当該治療が不適の患者を選択することとした。海外試験の成績含め成人では、当該治療が適応となる患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことから、当該治療歴に関して添付文書で注意喚起したものの、当該治療の治療歴の有無による本薬の有効性への明確な差異は認められておらず、1606 試験で CR が得られた小児 cHL の 1 例は当該治療の治験に参加して治療歴を有していたことも踏まえ、当該治療の治療歴のある小児に対しても本薬の有効性は期待できると考える。よって、小児では当該治療に関する注意喚起は不要と判断した。

また、Performance Status（ECOG）については、15 試験では 0 又は 1 の患者を選択することとしたが、1606 試験では 0～2 の患者を対象としており、15 試験よりも全身状態の悪い患者の組み入れが可能となっていた。しかし、1606 試験に登録された cHL の 1 例の Performance

Status（ECOG）は 0 であったことから、15 試験で組み入れられた成人患者よりも全身状態の悪い小児患者における本薬の有効性及び安全性は確認できていない。一方、既存の本薬の cHL を対象とした最適使用推進ガイドラインでは、本薬の投与が推奨されない患者として Performance Status（ECOG）が 3～4 であることが設定されており、小児に対しても成人と同様の注意喚起が必要と考えられることから、cHL に関する最適使用推進ガイドラインにおいて、小児に対しても同様の注意喚起を行うこととした。

また、1606 試験で組み入れられた cHL 患者が 1 例のみであり、市販後には異なる背景を有する cHL の小児患者に本薬が投与されることが想定される。小児への投与経験は非常に限られているものの、1606 試験の固形腫瘍を含む小児患者において、成人と同様、管理可能と判断できる安全性の結果が得られたこと等を踏まえ、通常の安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに追加のリスク最小化活動として現在実施している適正使用ガイド及び患者向け資材による注意喚起を予定している。

表 2.7.3.3-5　主な選択基準及び除外基準（ホジキンリンパ腫）（1606 試験）

主な選択基準
・ 同種造血幹細胞移植の治療歴がなく、2 種類以上のレジメンの化学療法を行った後に腫瘍が残存し、実施医療機関にて病理学的に HL と診断されている患者（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容する） ・ 以下のすべてを満たす 　✓ CT 又は MRI で腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない） 　✓ 少なくとも 1 個以上の FDG-PET 陽性の病変を有する 　✓ 骨髄浸潤及び中枢神経浸潤を有さない ・ 登録時の年齢がいずれのコホートでも 1 歳以上 14 歳以下。 ・ Performance Status（ECOG）が 0～2 ・ 以下のいずれも有さない 　✓ 症状のある脳転移 　✓ がん性髄膜炎 　✓ 放射線照射または外科的処置を要する脊椎転移 ・ 治療を要する、心嚢液・胸水・腹水の貯留を認めない ・ 抗 PD-1 抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブなど）、抗 PD-L1 抗体（atezolizumab、avelumab など）、抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブなど）又はその他の T 細胞制御を目的とした薬物療法の前治療歴を有さない ・ 登録前 14 日以内にプレドニゾロン相当で 10 mg/日を超える全身性副腎皮質ホルモン剤（検査や予防投与などを目的とした一時的な使用を除く）または免疫抑制剤の投与を受けていない ・ 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍薬や他の治験薬の投与を受けていない ・ 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない ・ 登録時に放射線治療の最終照射日から以下の期間が経過している 　① 6 脊椎以上、全腹部・全肺・全身を含む照射、骨盤の 50%以上の照射のいずれかを満たす場合：12 週以上 　② 上記①に該当せず、4～5 脊椎、骨盤の 25%以上 50%未満の照射のいずれかを満たす場合：6 週以上 　③ 上記①及び②に該当せず、3 脊椎以内、骨盤の 25%未満の照射、それ以外の部位への局所放射線照射のいずれかを満たす場合：14 日以上 ・ 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が以下のすべてを満たす。ただし、採血日前 14 日以内に G-CSF の投与又は輸血を受けていないこと。 　✓ 好中球数≧1000 /mm3 　✓ 血小板数≧5 x 10^4 /mm3

表 2.7.3.3-5　主な選択基準及び除外基準（ホジキンリンパ腫）（1606 試験）（続き）

主な選択基準（続き）
✓ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL ✓ ALT≦100 U/L ✓ 血清クレアチニン≦0.6 mg/dL（1 歳）、0.8 mg/dL（2～5 歳）、1.0 mg/dL（6～9 歳）、1.2mg/dL（10～12 歳）、1.5 mg/dL（13～15 歳）、1.7 mg/dL（16 歳以上） ・ 登録前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度（SpO2）が 94%以上
主な除外基準
・ 活動性の重複がんを有する（ただし、完全切除された、基底細胞癌、有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、ESD や EMR で治癒切除された消化管癌、又は 5 年以上再発が認められない他のがんは登録可） ・ 全身的治療を必要とする感染症を有する ・ 活動性の消化管潰瘍を合併している ・ 画像所見又は臨床所見により診断された肺臓炎若しくは肺線維症の合併又は既往を有する（ただし、放射線治療に伴う非活動性の瘢痕又は線維化は登録可） ・ 医薬品に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する ・ 活動性の自己免疫疾患を合併している、又は慢性的・再発性の同疾患の既往を有する（ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚障害、外的誘因がなければ再発しないと予想される症状の患者は登録可） ・ HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性（ただし、HCV 抗体が陽性であっても、HCV-RNA が検出されない患者は登録可） ・ HBs 抗原陰性で、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれか 1 つ以上が陽性、かつ HBV-DNA 定量が陽性（検出感度以下であれば登録可）

表 2.7.3.3-6　主な選択基準及び除外基準（15 試験）

主な選択基準
・ 病理組織学的に HL と診断された患者 ・ ASCT の治療歴のある患者、ASCT 非適応と判断された患者又は ASCT による治療を拒否した患者 ・ ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者。ただし、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療が臨床的に不適と判断された場合は、ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療を受けていなくても組み入れ可能とした。 ・ 直近の治療に対して以下のいずれかに該当する患者 　・ PD であった患者 　・ CR 若しくは PR が得られなかった患者 　・ CR 若しくは PR が得られたが、治療終了後に再発若しくは増悪した患者 ・ FDG-PET 陽性で CT 画像又は MRI 画像において長径 15 mm を超える測定可能病変を 1 個以上有し、直交する 2 方向で測定可能な病変を有する患者 ・ Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者
主な除外基準
・ 結節性リンパ球優位型 HL の患者 ・ 中枢神経系リンパ腫の患者 ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 ・ 憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 ・ 治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を実施した患者 ・ 治験薬投与開始前 42 日以内にニトロソ尿素化合物の投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に化学療法や免疫療法などの抗腫瘍療法を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内にブレンツキシマブ ベドチンの投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者。ただし胸部を対象とした放射線療法は 168 日以内とした。 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用及びプレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超えない使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者

表 2.7.3.3-6　主な選択基準及び除外基準（15 試験）（続き）

主な除外基準（続き）
・　脳内又は髄膜浸潤を有する患者 ・　重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可とした） ・　本試験への登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 ・　管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・　治療を必要とする全身性感染症を有する患者 ・　HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査、HTLV-1 抗体検査、HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・　重篤なアレルギーの既往がある患者 ・　臓器同種移植又は同種造血幹細胞移植の既往を有する患者 ・　管理不能な糖尿病を合併している患者 ・　抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者

2.7.3.3.2　　各試験の有効性の検討

1）　国内医師主導第 I 相試験（1606 試験）

1606 試験の cHL 患者における有効性の要約を表 2.7.3.3-7 に示した。

1606 試験の cHL 患者（1 例）はデータカットオフ時点で生存が確認されており、観察期間（OS）は 15.4 カ月であった。当該被験者の最良総合効果は CR で、PFS は 8.8 カ月であった。

また、プロトコールでは評価項目として設定していなかったが、15 試験との比較を目的として、cHL 患者の奏効に至るまでの期間、奏効期間、及び標的病変の二方向積和の最大変化率について、以下に示す。

奏効に至るまでの期間は 1.9 カ月及び奏効期間は 6.9 カ月であった。また、標的病変の二方向積和の本治験への登録前からの最大変化率は-67.3%であった。

表 2.7.3.3-7　cHL 患者の有効性の要約（1606 試験）

対象：cHL 患者

項目	N＝1
最良総合効果	CR
PFS[a)]	8.8 カ月
OS[a)]	15.4 カ月[+]
奏効に至るまでの期間[b)]	1.9 カ月
奏効期間[a) c)]	6.9 カ月
標的病変の二方向積和の最大変化率	-67.3%

1 カ月は 30.4375 日とした。
a）打切りデータであれば「＋」を表示した。
b）奏効に至るまでの期間（日）＝「CR 又は PR の最初の判定日」－「登録日」＋1
c）奏効期間（日）
　＝「奏効後初めて PD と判定された日」－「CR 又は PR の最初の判定日」＋1

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の FAS における観察期間の中央値は、16 例で 4.9 カ月であった。

（1） 主要評価項目

a） 奏効率（ORR）（中央判定）

中央判定での ORR を表 2.7.3.3-8 に示した。

中央判定では cHL 患者 16 例中 12 例が奏効と判定され、ORR（中央判定）は 75.0%（95%信頼区間［47.6，92.7］）であった。その 95%信頼区間の下限は、事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った。

表 2.7.3.3-8 ORR（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
奏効率（CR+PR）		12 (75.0)
［95%信頼区間］[a)]		[47.6, 92.7]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.1-1］

（2） 副次評価項目

a） 奏効率（ORR）（実施医療機関の医師判定）

実施医療機関の医師判定での ORR を表 2.7.3.3-9 に示した。

実施医療機関の医師判定では、cHL 患者 16 例中 9 例が奏効と判定され、ORR（実施医療機関の医師判定）は 56.3%（95%信頼区間［29.9，80.2］）であった。

表 2.7.3.3-9　ORR（実施医療機関の医師判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n （%）
	N	16
ORR（CR+PR）		9 (56.3)
［95%信頼区間］[a)]		[29.9, 80.2]

最良総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-1 を改変］

中央判定において奏効と判定された 12 例の被験者のうち、実施医療機関の医師判定において奏効と判定されなかった被験者は 3 例であった。判定結果が異なる主な原因は標的病変の選択の違い及び腫瘍の計測方法の微妙な差によるものと考えられるが、この 3 例の実施医療機関の医師判定の最良総合効果はいずれの被験者も SD であり、腫瘍量は減少していた。

b） 奏効に至るまでの期間

中央判定での奏効に至るまでの期間を表 2.7.3.3-10 に示した。

奏効が認められた cHL 患者 12 例において、奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.84（1.6～3.7）カ月であった。

表 2.7.3.3-10　奏効に至るまでの期間（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

要約統計量	ONO-4538
対象者数	12
平均値 ± 標準偏差	2.14 ± 0.74
中央値	1.84
最小値 ～ 最大値	1.6 ～ 3.7

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした。
奏効に至るまでの期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-5］

c） 奏効期間

中央判定及び実施医療機関の医師判定での奏効期間をそれぞれ表 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-12 に示した。

中央判定では、12 例中 11 例（91.7%）で奏効が持続しており、Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった。

実施医療機関の医師判定では、9 例中 9 例（100.0%）で奏効が持続しており、Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかった。

表 2.7.3.3-11　奏効期間（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	12
イベント数	1 (8.3)
PD[a)]	1 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	11 (91.7)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [3.71, -]
25%点, 75%点 [b)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 3.9^{+}

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
c）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-4］

表 2.7.3.3-12　奏効期間（実施医療機関の医師判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

		ONO-4538
		n （%）
	N	9
イベント数		0 (0.0)
PD[a)]		0
死亡		0
打切り数		9 (100.0)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]		- [-, -]
25%点, 75%点 [b)]		-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]		0.0^{+} ～ 3.8^{+}

最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者を対象とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
c）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 14.2.2-5］

d） 無増悪生存期間（PFS）

中央判定及び実施医療機関の医師判定での PFS をそれぞれ表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に示した。また、中央判定及び実施医療機関の医師判定での各時点の無増悪生存率を表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-16 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示した。

中央判定では、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8 週時点、16 週時点及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ、93.3%（95%信頼区間［61.3，99.0］）、83.0%（95%信頼区間［45.7，95.6］）、及び 69.1%（95%信頼区間［29.0，89.6］）であった。

実施医療機関の医師判定では、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8 週時点、16 週時点及び 24 週時点の無増悪生存率はいずれの時点においても 86.7%（95%信頼区間［56.4，96.5］）であった。

表 2.7.3.3-13　PFS（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	16
イベント数	3 (18.8)
PD[a)]	3 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	13 (81.3)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [3.58, -]
25%点, 75%点 [b)]	5.36, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 5.9^{+}

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
c）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-6］

表 2.7.3.3-14　PFS（実施医療機関の医師判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538
	n （%）
N	16
イベント数	2 (12.5)
PD[a)]	2 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打切り数	14 (87.5)
中央値 ［95%信頼区間］[b)]	- [-, -]
25%点, 75%点 [b)]	-, -
最小値 ～ 最大値 [c)]	0.0^{+} ～ 5.9^{+}

無増悪生存期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）総合効果は実施医療機関の医師によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
c）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 14.2.2-8］

表 2.7.3.3-15　各時点の無増悪生存率（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

		ONO-4538
	N	16
8 週時点の無増悪生存率		93.3
［95%信頼区間］		[61.3, 99.0]
16 週時点の無増悪生存率		83.0
［95%信頼区間］		[45.7, 95.6]
24 週時点の無増悪生存率		69.1
［95%信頼区間］		[29.0, 89.6]

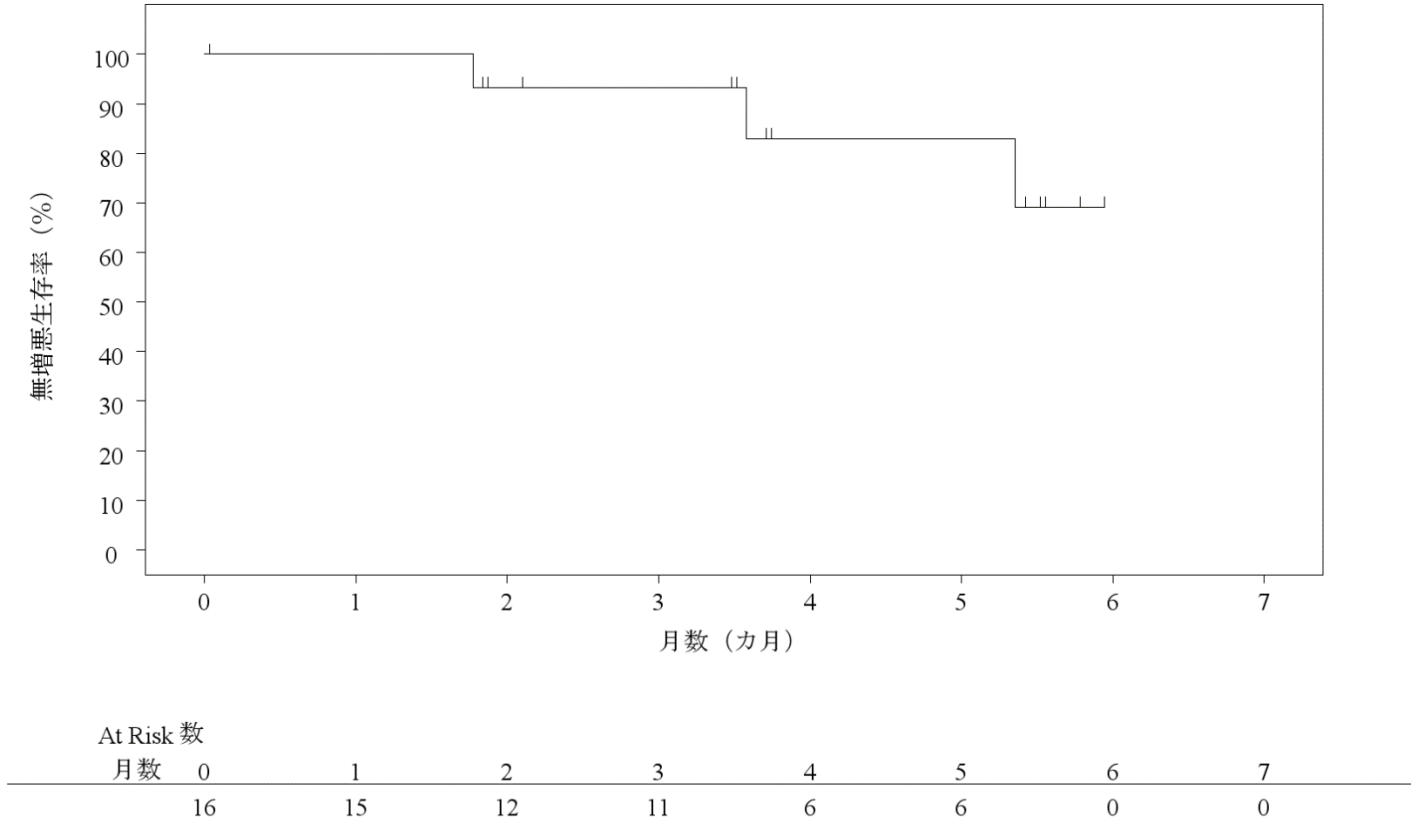
Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-7］

表 2.7.3.3-16　各時点の無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS

		ONO-4538
	N	16
8 週時点の無増悪生存率		86.7
［95%信頼区間］		[56.4, 96.5]
16 週時点の無増悪生存率		86.7
［95%信頼区間］		[56.4, 96.5]
24 週時点の無増悪生存率		86.7
［95%信頼区間］		[56.4, 96.5]

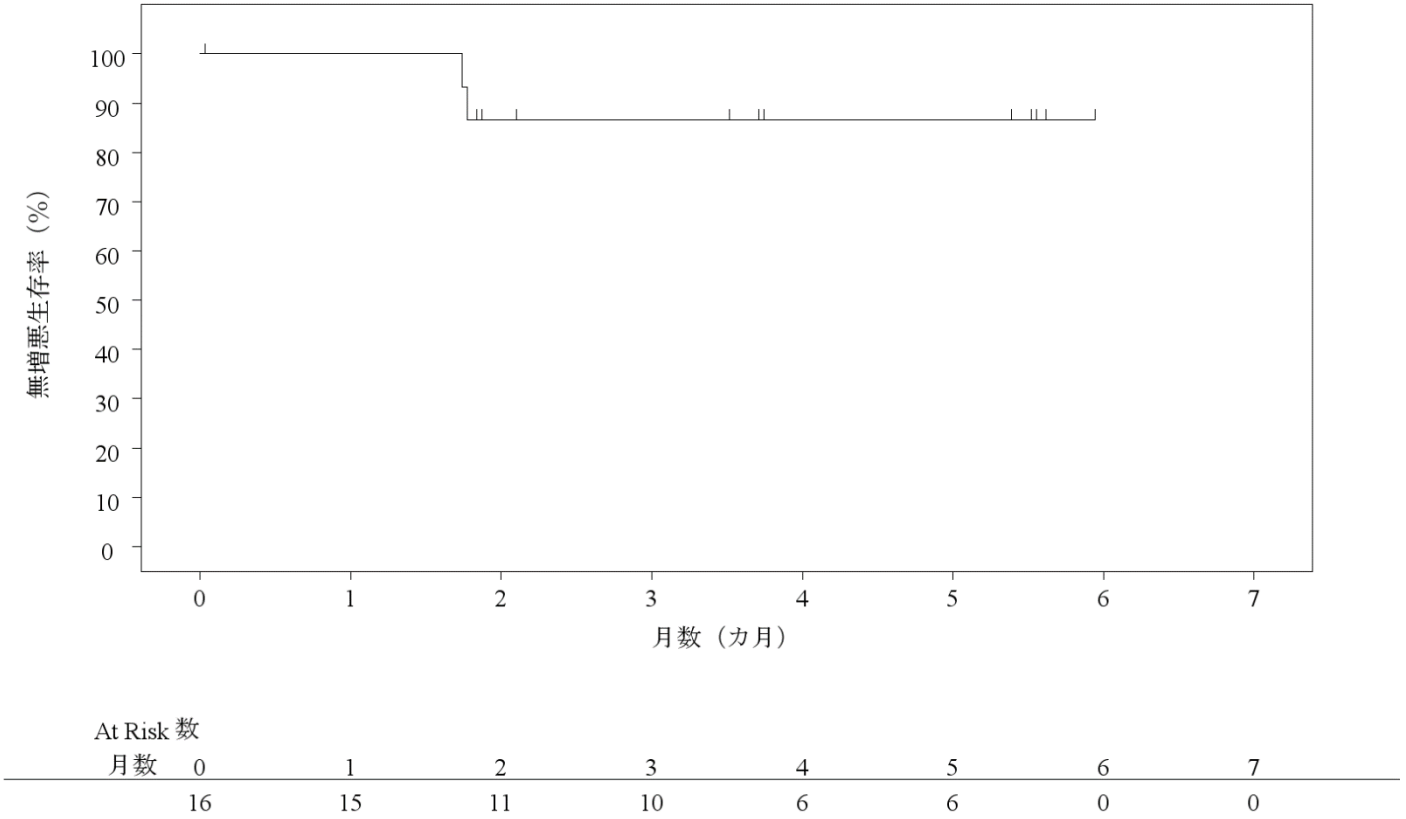
Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
出典［5.3.5.2-2 表 14.2.2-10］

図 2.7.3.3-1　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-1］

図 2.7.3.3-2　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 14.2.2-4］

e） 全生存期間（OS）

OS を表 2.7.3.3-17 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。

Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった。

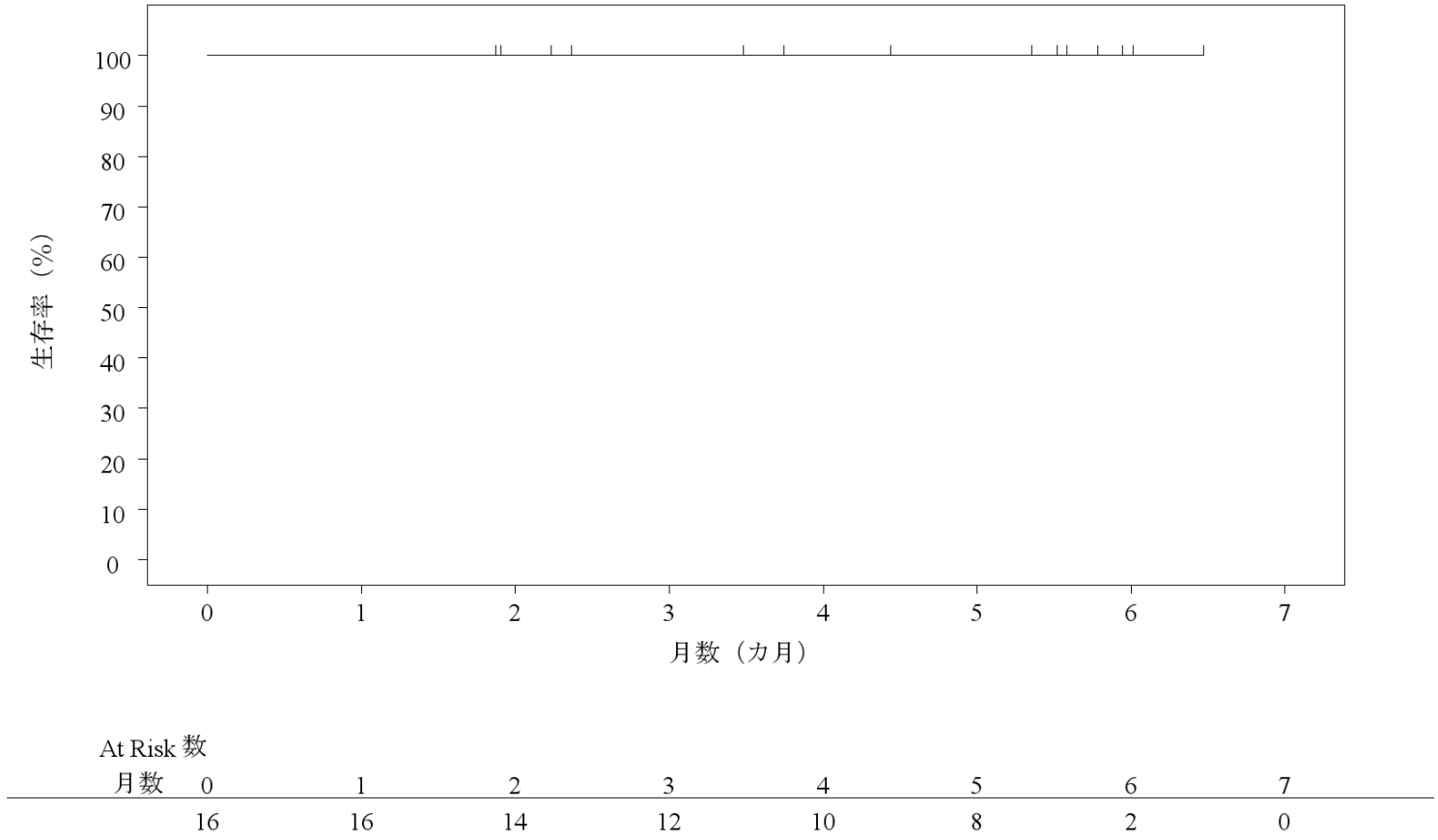
表 2.7.3.3-17　OS（15 試験）
解析対象集団：FAS

		ONO-4538
		n （%）
	N	16
イベント数		0 (0.0)
打切り数		16 (100.0)
中央値 ［95%信頼区間］[a)]		- [-, -]
25%点, 75%点 [a)]		-, -
最小値 ～ 最大値 [b)]		1.9^{+} ～ 6.5^{+}

全生存期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
b）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-8］

図 2.7.3.3-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）

解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-2］

f） B 症状

B 症状の消失率を表 2.7.3.3-18 に、B 症状の消失までの期間を表 2.7.3.3-19 に示した。

ベースライン時にいずれかの B 症状（発熱、体重減少及び盗汗）が認められた被験者 4 例のうち、治験薬投与後のいずれかの時点ですべての B 症状が消失した被験者は 3 例（75.0%、95%信頼区間［19.4，99.4］）であった。これら 3 例の被験者における B 症状の消失までの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.87（0.0+～1.9）カ月であった。なお、B 症状の消失が認められていない被験者 1 例は、データカットオフ時点で治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった。

表 2.7.3.3-18 B 症状の消失率（15 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538 n （%）
N	4
B 症状の消失率	3 (75.0)
［95%信頼区間］[a)]	[19.4, 99.4]

ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象とした。
なお、1 名の被験者において、治験薬投与後の B 症状の観察が行われなかった。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-9］

表 2.7.3.3-19 B 症状の消失までの期間（15 試験）
解析対象集団：FAS

	ONO-4538 n （%）
N	4
イベント数	3 (75.0)
打切り数	1 (25.0)
中央値 ［95%信頼区間］[a)]	1.87 [0.53, 1.87]
25%点, 75%点 [a)]	0.53, 1.87
最小値 ～ 最大値 [b)]	0.0^{+} ～ 1.9

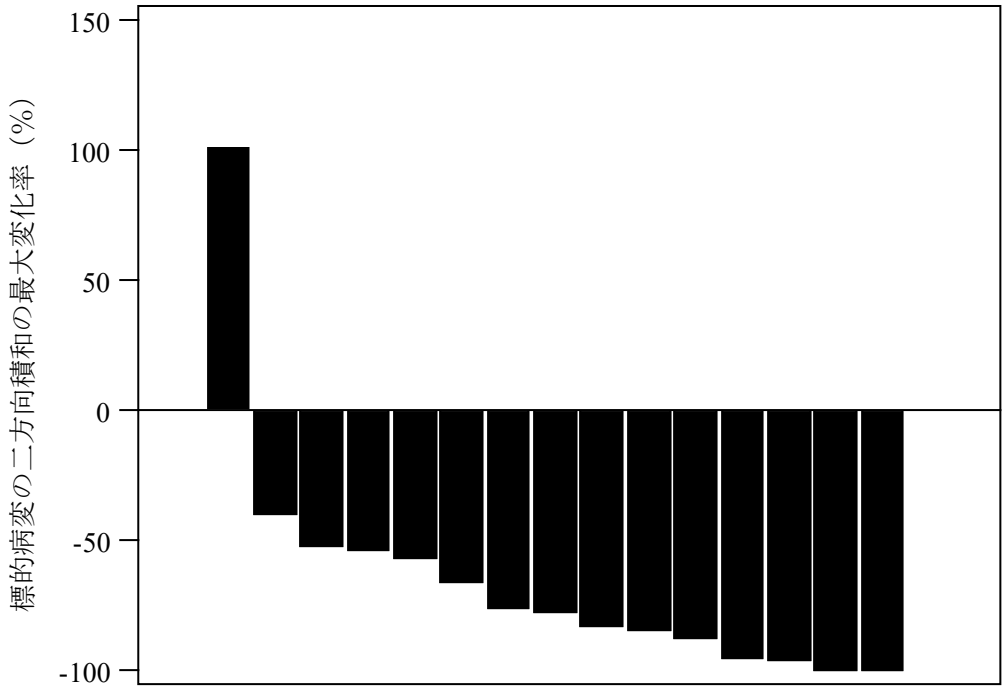
ベースラインにおいていずれかの B 症状が認められていた被験者を対象とした。
B 症状の消失までの期間の単位は月数とした。なお、1 カ月は 30.4375 日とした。
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
b）打切りデータであれば「＋」を表示した。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.1.2-10］

g） 標的病変の二方向積和の変化率及び最大変化率

中央判定での標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot を図 2.7.3.3-4 に、標的病変の二方向積和の変化率の推移図を図 2.7.3.3-5 に示した。

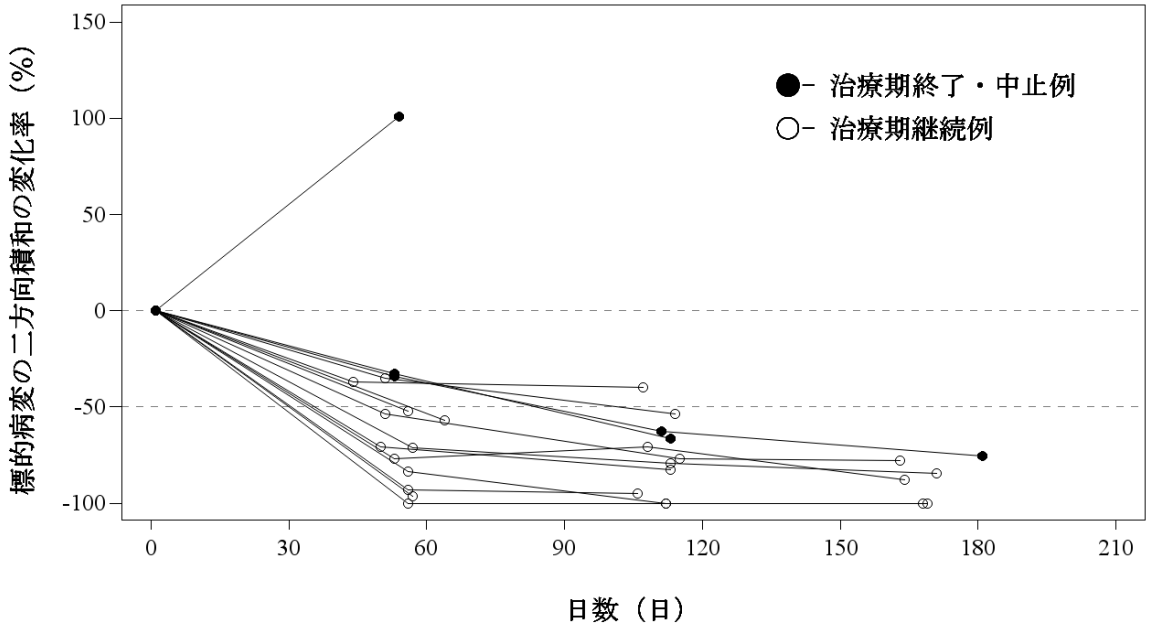
大部分の被験者に腫瘍の縮小が認められた。また、腫瘍の縮小が認められた被験者において、抗腫瘍効果は持続的であることが示唆された。

図 2.7.3.3-4　標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-4］

図 2.7.3.3-5　標的病変の二方向積和の変化率の推移図（中央判定）（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-5］

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

1606 試験の HL 患者は 1 例のみであったことから、内因性要因及び外因性要因の影響を検討することはできなかった。本項では 15 試験の部分集団における結果を示す。15 試験の主要評価項目である ORR（中央判定）に対して、層別因子によるサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3-20 に示した。

性別、年齢、ベースライン時の Performance Status（ECOG）、HL の診断日から登録日までの期間、再発・難治性の別、骨髄浸潤の有無、ベースライン時の B 症状、HL に対する化学療法レジメン数、HL に対する治療歴（ASCT）、ベースライン時の International Prognostic Score（IPS）、標的病変の二方向積和（中央判定）及び抗 ONO-4538 抗体を層別因子として、サブグループ解析を実施した。サブグループ間で ORR に差が認められる層別因子はあるものの、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、層別因子が有効性評価に与える明らかな影響は特定できなかった。

表 2.7.3.3-20　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（15 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
性別		
男性		9 / 13 (69.2) [38.6, 90.9]
女性		3 / 3 (100.0) [29.2, 100.0]
年齢（歳）		
<65		7 / 8 (87.5) [47.3, 99.7]
>=65		5 / 8 (62.5) [24.5, 91.5]
Performance Status（ECOG）		
0		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
1		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
ホジキンリンパ腫の診断日から登録日までの期間（年[b)]）		
<2		6 / 8 (75.0) [34.9, 96.8]
2 - <3		2 / 2 (100.0) [15.8, 100.0]
>=3		4 / 6 (66.7) [22.3, 95.7]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
b）1 年は 365.25 日とした。

表 2.7.3.3-20　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（15 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
再発・難治性の別		
再発		1 / 1 (100.0) [2.5, 100.0]
難治性		11 / 15 (73.3) [44.9, 92.2]
骨髄浸潤の有無		
無		11 / 14 (78.6) [49.2, 95.3]
有		0 / 0 [-, -]
不明		1 / 2 (50.0) [1.3, 98.7]
B 症状		
無		9 / 12 (75.0) [42.8, 94.5]
有		3 / 4 (75.0) [19.4, 99.4]
ホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン数		
2 - 3		8 / 11 (72.7) [39.0, 94.0]
4 - 5		4 / 5 (80.0) [28.4, 99.5]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

表 2.7.3.3-20　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（15 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（自家造血幹細胞移植）		
無（非適応）		7 / 11 (63.6) [30.8, 89.1]
有		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
IPS		
0 - 2		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
3		4 / 6 (66.7) [22.3, 95.7]
4 - 5		3 / 5 (60.0) [14.7, 94.7]
標的病変の二方向積和（中央判定）（mm^2）		
<1000		5 / 5 (100.0) [47.8, 100.0]
1000 - <3000		5 / 9 (55.6) [21.2, 86.3]
>=3000		2 / 2 (100.0) [15.8, 100.0]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間

表 2.7.3.3-20　ORR（中央判定）に対するサブグループ解析（15 試験）（続き 3）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-4538 n/N （%） ［95%信頼区間］[a)]
	N	16
抗 ONO-4538 抗体		
ベースライン陽性被験者 [c)]		0 / 1 (0.0) [0.0, 97.5]
抗 ONO-4538 抗体陽性被験者 [d)]		0 / 0 [-, -]
抗 ONO-4538 抗体陰性被験者 [e)]		11 / 15 (73.3) [44.9, 92.2]
不明		1 / 1 (100.0) [2.5, 100.0]

最良総合効果は画像中央解析機関によって Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（Cheson, 2007）に準じて判定された。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
c）ベースライン陽性サンプルを有する被験者とした。
d）治験薬投与後に少なくとも 1 つの抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者とした。
e）治験薬投与後に抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有さない被験者とした。
出典［5.3.5.2-2 表 11.4.2.8-1］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

1606 試験の小児を対象とした本薬の用法・用量は、以下の根拠より人種間や成人と小児の間で安全性に関する差異が存在する可能性は低いと考えられたことから、3 mg/kg Q2W と設定した。

- 成人において、日本人では 20 mg/kg までの忍容性が確認され、当初の悪性黒色腫の承認用量は 2 mg/kg であったものの、他の疾患では 3 mg/kg が推奨用量とされた。
- 成人において、海外で 10 mg/kg までの用量で DLT が認められていない。
- 成人において、国内外で毒性に差は認められていない。
- 米国で実施中の小児／AYA 世代の難治悪性固形腫瘍を対象（悪性リンパ腫も対象に含む）とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（CA209070 試験）の推奨用量決定コホートで決定された小児用量 3 mg/kg は、日本人成人の承認用量と同じである。

1606 試験のコホート 1 で本薬 3 mg/kg を Q2W で投与した結果、投与された 6 例に DLT は認められず、本薬の推奨用量は 3 mg/kg と決定した。よって、コホート 2 では当該用量が Q2W で投与された。

1606 試験では、2.7.3.3.2 各試験の有効性の検討に示したように、1 例のみではあるものの cHL 患者で本薬投与による有効性が確認された。

1606 試験の安全性は、コホート 1 及びコホート 2 で本薬 3 mg/kg を投与した 26 例で評価した。前述のように、コホート 1 の 6 例では DLT 相当の有害事象は認められなかった。コホート 1 及びコホート 2 を合わせた 26 例中 23 例（88.5%）に副作用が認められた。Grade 3 以上の副作用が 10 例（38.5%）、重篤な副作用及び投与延期に至った副作用がそれぞれ 3 例（11.5%）に認められたが、これらの副作用のうち 2 例以上で認められた事象のほとんどが臨床検査に関連するものであった。全体的に副作用は概ね Grade 1-2 であり、投与中止に至った副作用も認められなかったことから、本薬 3 mg/kg は小児において忍容であると考えられた［2.7.4.2～2.7.4.5］。なお、臨床検査に関する副作用が多く認められた理由に、1606 試験は 3 次治療以降の小児が対象であったこと、小児がんは殺細胞性抗悪性腫瘍剤に対する感受性が高く、強度の高い化学療法が実施される治療背景があることが一因として考えられた。

1606 試験で得られたデータから、内因性要因として年齢（11 歳以下、12 歳以上）による安全性と薬物動態への影響を検討した。安全性について、臨床検査に関連する事象の発現率に年齢間で差異が認められたが、各年齢層の対象者数は限定的であり、年齢が安全性評価に与える明らかな影響は特定できなかった［2.7.4.5.1］。薬物動態について、本薬の血清中濃度は 12 歳以上と比較して 11 歳以下で若干低値を示す傾向があるものの、薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった［2.7.2.2.1］。

1606 試験（コホート 1 及びコホート 2 を合わせた 26 例）と成人 HL を対象とした 15 試験の安全性の比較において、小児で臨床検査に関する副作用の発現率が高い傾向があり、臨床検査関連以外にも斑状丘疹状皮疹の副作用も認められたが［2.7.4.2.1.7］、斑状丘疹状皮疹の副作用はいずれも治験薬の投与中止に至るものではなく［2.7.4.2.1.4 1）］、緊急時に十分対応できる医療機関で小児がんに対するがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって本薬が適正に使用される環境下であれば、成人と同様に管理可能な範囲であると考えられた。また、1606 試験（コホート 1 及びコホート 2 を合わせた 26 例）とこれまでに成人を対象に本薬 3 mg/kg を単回又は Q2W で投与した臨床試験の薬物動態を比較したところ、大きな違いはないと考えられた［2.7.2.3.1］。

以上より、小児における本薬の推奨用法・用量として 3 mg/kg Q2W は妥当であると判断した。

さらに、成人では、本薬を固定用量の「240 mg、Q2W」及び「480 mg、4 週間間隔（Q4W）」で投与したときの有効性及び安全性が体重換算用量の「3 mg/kg、Q2W」で投与したときと同様と判断されたことから、「3 mg/kg、Q2W」から「240 mg、Q2W」への変更

（eCTD 受付番号：291201003）及び「480 mg、Q4W」への変更（eCTD 受付番号：311106001）が承認されている。一般的に、有効性及び安全性に大きな違いがなければ、投与間隔の長い方が患者の時間的負担及び投薬に伴う侵襲や拘束に対する負担を軽減できるとされており、小児においても利便性の向上等に有効と考えられる。また、家族への経済的な寄与も期待できる。「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（医薬審第 1334 号）[4]」では、12 歳以上の青少年と分類される小児集団は、成人を対象とした臨床試験への組み入れが可能であることが示されており、「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（事務連絡 令和 2 年 6 月 30 日）[5]」においても、成人と合わせて評価可能とされる年齢として 12 歳以上が妥当との記載がある。また、前述のように小児における本薬投与時の安全性についても成人と同様に管理可能と考えられたこと、並びに本薬 3 mg/kg 投与時の薬物動態で小児と成人に大きな違いはないと考えられたことから、成人と同じ用法・用量による 12 歳以上の小児への投与は可能と判断した。ただし、12～15 歳の小児では成人と比較して低体重の患者が存在する。成人では本薬の固定用量投与に対する体重制限は設けられていないが、固定用量投与時には低体重の患者で曝露量が高値になることから、12 歳以上の小児に対して一律の固定用量の設定は適切ではないと考えられた。そこで、小児における抗悪性腫瘍剤の開発に関する FDA ガイダンス[6]を踏まえ、体重 40 kg のカットオフ値を設けることとした。［2.7.2.3.2］に示すように、これまでに成人を対象として評価した本薬の薬物動態プロファイルを踏まえると、12 歳以上（体重 40 kg 以上）の小児については、成人と同様に本薬の用法用量を体重換算用量（3 mg/kg Q2W）から固定用量（240 mg Q2W、480 mg Q4W）に変更することで臨床的に意義のある影響は生じないと考えられたため、成人と同様の「240 mg Q2W」及び「480 mg Q4W」の固定用量による本薬の投与は可能と判断した。

以上より、小児 cHL における本薬の用法及び用量（案）は以下を設定した。

通常、成人及び体重 40 kg 以上で 12 歳以上の小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

通常、幼児及び体重 40 kg 未満又は 12 歳未満の小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。

なお、臨床試験による投与経験がないことから、低出生体重児、新生児又は乳児への本薬の投与は推奨しないこととし、添付文書にもその旨を記載して注意喚起する。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.3.2 各試験の有効性の検討に示したように、1606 試験の cHL 患者 1 例はデータカットオフ時点で生存が確認され（OS：15.4 カ月）、PFS が 8.8 カ月及び奏効期間が 6.9 カ月で

あり、15 試験では OS、PFS 及び奏効期間（中央判定及び実施医療機関の医師判定）の中央値はいずれも推定できなかった。これらの結果より、本薬の有効性の特徴として認められている効果の持続が小児 cHL においても期待できると考えられる。

2.7.3.6 参考文献

1） Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30:2183-9.

2） Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:326-33.

3） Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012;30:2197-203.

4） 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて　医薬審 1334 号　平成 12 年 12 月 15 日

5） 成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について　厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課　事務連絡　令和 2 年 6 月 30 日

6） Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials Guidance for Industry. 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), Oncology Center of Excellence (OCE). Clinical/Medical. March 2019.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
性別		
男性		13 (76.5)
女性		4 (23.5)
年齢（歳）		
<65		9 (52.9)
>=65		8 (47.1)
平均値 ± 標準偏差		56.1 ± 19.8
中央値		63.0
最小値 ～ 最大値		29 ～ 83
身長（cm）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		163.66 ± 10.59
中央値		163.50
最小値 ～ 最大値		150.3 ～ 185.3
体重（kg）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		57.86 ± 7.98
中央値		59.40
最小値 ～ 最大値		45.1 ～ 71.8
BMI（kg/m^2）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		21.56 ± 1.89
中央値		20.91
最小値 ～ 最大値		18.9 ～ 25.5

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
Performance Status（ECOG）		
0		8 (47.1)
1		9 (52.9)
飲酒状況		
飲まない		7 (41.2)
月に数回		4 (23.5)
週に 3～4 回		1 (5.9)
ほぼ毎日		5 (29.4)
喫煙状況		
吸わない		13 (76.5)
5 本/日未満		0 (0.0)
5 本/日以上　20 本/日未満		1 (5.9)
20 本/日以上		3 (17.6)
ホジキンリンパ腫の診断日から登録日までの期間（日）		
<1 年 a)		2 (11.8)
1 年 - <2 年 a)		6 (35.3)
2 年 - <3 年 a)		3 (17.6)
3 年 - <4 年 a)		4 (23.5)
>=4 年 a)		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		934.4 ± 608.3
中央値		732.0
最小値 ～ 最大値		272 ～ 2710
ホジキンリンパ腫の準疾患単位（診断時）		
結節硬化型		8 (47.1)
リンパ球豊富型		0 (0.0)
混合細胞型		6 (35.3)
リンパ球減少型		2 (11.8)
Unclassified		1 (5.9)

a）1 年は 365.25 日とした。

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
病期分類（治験開始時）		
ステージⅠ		0 (0.0)
ステージⅡ		4 (23.5)
ステージⅢ		5 (29.4)
ステージⅣ		8 (47.1)
不明		0 (0.0)
その他		0 (0.0)
再発・難治性の別		
再発		1 (5.9)
難治性		16 (94.1)
骨髄浸潤の有無		
無		15 (88.2)
有		0 (0.0)
不明		2 (11.8)
B 症状		
無		12 (70.6)
有		5 (29.4)
発熱		
無		14 (82.4)
有		3 (17.6)
体重減少		
無		16 (94.1)
有		1 (5.9)
盗汗		
無		15 (88.2)
有		2 (11.8)

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
既往歴		
無		9 (52.9)
有		8 (47.1)
合併症		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
ホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン数		
1		0 (0.0)
2 - 3		11 (64.7)
4 - 5		6 (35.3)
平均値 ± 標準偏差		3.2 ± 1.1
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		2 ～ 5
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）		
無		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（ブレンツキシマブ ベドチン）		
無（非適応）		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ブレンツキシマブ ベドチンの最良総合効果 [b)]		
CR		2 (11.8)
PR		5 (29.4)
SD		4 (23.5)
PD		5 (29.4)
NE		0 (0.0)
評価未実施		1 (5.9)

b）ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある被験者を対象とする。ブレンツキシマブ ベドチンを含む多剤併用化学療法も併せて集計した。

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
1st line で実施された化学療法レジメン		
ABVD[c)]		13 (76.5)
CHOP[d)]		3 (17.6)
BEACOPP[e)]		1 (5.9)
2nd line で実施された化学療法レジメン		
ブレンツキシマブ ベドチン		5 (29.4)
CHASE[f)]		2 (11.8)
ESHAP[g)]		2 (11.8)
GDP[h)]		2 (11.8)
ABVD[e)]		1 (5.9)
ACES[i)]		1 (5.9)
DeVIC[j)]		1 (5.9)
ICE[k)]		1 (5.9)
VIP[l)]		1 (5.9)
ブレンツキシマブ ベドチン - ダカルバジン - ビンブラスチン - デキサメタゾン - プレドニゾロン		1 (5.9)

c）ドキソルビシン - ブレオマイシン - ビンブラスチン - ダカルバジン
d）シクロホスファミド - ドキソルビシン - ビンクリスチン - プレドニゾロン
e）ブレオマイシン - エトポシド - ドキソルビシン - シクロホスファミド - ビンクリスチン - プロカルバジン - プレドニゾロン
f）シクロホスファミド - シタラビン - エトポシド - デキサメタゾン
g）エトポシド - メチルプレドニゾロン - シタラビン - シスプラチン
h）ゲムシタビン - デキサメタゾン - シスプラチン
i）エトポシド - カルボプラチン - メチルプレドニゾロン - シタラビン
j）エトポシド - イホスファミド - カルボプラチン - デキサメタゾン
k）イホスファミド - カルボプラチン - エトポシド
l）エトポシド - イホスファミド - シスプラチン

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（自家造血幹細胞移植）		
無（非適応）		12 (70.6)
無（同意拒否）		0 (0.0)
有		5 (29.4)
自家造血幹細胞移植前の化学療法レジメンの最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植の最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植後の化学療法レジメンの最良総合効果 n)		
CR		1 (33.3)
PR		0 (0.0)
SD		2 (66.7)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（放射線療法）		
無		8 (47.1)
有		9 (52.9)

m）自家造血幹細胞移植の治療歴がある被験者を対象とする。
n）自家造血幹細胞移植後にホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）がある被験者を対象とする。

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメンの最良総合効果		
CR		1 (5.9)
PR		5 (29.4)
SD		6 (35.3)
PD		3 (17.6)
NE		0 (0.0)
評価未実施		2 (11.8)
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン終了日から登録日までの期間（日）		
<60		11 (64.7)
60 - <180		4 (23.5)
>=180		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		118.3 ± 204.9
中央値		46.0
最小値 ～ 最大値		34 ～ 889
IPS		
0 - 2		5 (29.4)
3		6 (35.3)
4		4 (23.5)
5		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		3.0 ± 1.3
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		1 ～ 5
標的病変の二方向積和（中央判定）（mm^2）		
<1000		5 (29.4)
1000 - <3000		9 (52.9)
>=3000		3 (17.6)
平均値 ± 標準偏差		2087.375 ± 1553.160
中央値		1491.812
最小値 ～ 最大値		223.30 ～ 5975.96

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（15 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
治験薬投与後の鎮痛薬併用の有無		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
治験薬投与後の副腎皮質ステロイド併用の有無		
無		7 (41.2)
有		10 (58.8)

出典［5.3.5.2-2 表 11.2-1］

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.7.4.6 市販後データ 49
2.7.4.7 参考文献 50
2.7.4.8 付録 51

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2.7.4.1-2 治験薬の投与回数（1606 試験） 9
表 2.7.4.1-3 治験薬の投与期間（1606 試験） 10
表 2.7.4.1-4 治験薬の累積投与量（1606 試験） 10
表 2.7.4.1-5 治験薬の曝露及び投与状況（15 試験） 11
表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（1606 試験） 14
表 2.7.4.2-1 DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験） 15
表 2.7.4.2-2 DLT 相当の有害事象の発現頻度（DLT 評価不能例を除く）（1606 試験） 15
表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約（1606 試験） 16
表 2.7.4.2-4 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験） 18
表 2.7.4.2-5 死亡の要約（1606 試験） 27
表 2.7.4.2-6 死亡例の一覧表（1606 試験） 28
表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の一覧表（1606 試験） 30
表 2.7.4.2-8 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（1606 試験） 32
表 2.7.4.2-9 投与延期に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験） 34
表 2.7.4.2-10 留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度（1606 試験） 37
表 2.7.4.2-11 有害事象及び副作用の要約（15 試験） 43
表 2.7.4.2-12 留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度（15 試験） 44

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義 51
表 2.7.4.8-2　その他の留意すべき有害事象の定義 55
表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人） 57
表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人） 66
表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）
（1606 試験） 72
表 2.7.4.8-6　年齢別の副作用の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）
（1606 試験） 80

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CRF	Case report form	症例報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
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
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety set	－
SOC	System organ class	器官別大分類
SD	Standard deviation	標準偏差

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

小児の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）におけるニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の安全性は、難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫（HL）患者を対象に本薬 3 mg/kg 2 週間間隔投与の薬物動態、安全性及び有効性を検討した国内医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験、以下 1606 試験）の結果を中心に評価した。なお、特に断りのない限り、本概要では 1606 試験より得られた悪性固形腫瘍患者及び HL 患者の安全性データを示す。

また、成人の再発又は難治性の HL 患者を対象に本薬 3 mg/kg 2 週間間隔投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験、以下 15 試験）（既提出資料：eCTD 受付番号 280316001）を参考資料とした。本概要では安全性に関する結果の要約を 2.7.4.2.3 国内第Ⅱ相試験（15 試験）の安全性の要約で示し、詳細は総括報告書［5.3.5.2-2］に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	安全性 評価対象者数	データカットオフ日
国内医師主導 第 I 相試験 NCCH1606 （評価資料）	難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者	非盲検 非対照	コホート 1 ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a) コホート 2（コホート 1 でニボルマブ 3 mg/kg の安全性が確認された場合） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 a)	26 例 コホート 1： 6 例（悪性固形腫瘍患者 6 例） コホート 2： 20 例（悪性固形腫瘍患者：19 例、cHL 患者：1 例）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
国内第 II 相試験 ONO-4538-15 （参考資料）	再発又は難治性の HL 患者（成人）	非盲検 非対照	ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 b)	17 例 （cHL 患者：16 例、非 HL 患者：1 例）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

HL：ホジキンリンパ腫、Q2W：2 週間間隔、cHL：古典的ホジキンリンパ腫
a）無効中止、治療継続困難な有害事象の発現又はその他のプロトコール治療中止規準に該当するまで継続可能（事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）
b）進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能（ただし、事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

1）　国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1. 用量制限毒性相当の有害事象の発現率（Primary endpoint）

1606 試験の Primary endpoint である用量制限毒性（DLT）相当の有害事象の発現率の評価対象は、治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち、治験責任医師が決定する不適格例に該当しない被験者とした。なお、主たる解析はコホート 1 を対象とし、コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全適格例を対象とした補足的解析も行った。

本薬投与開始日から 28 日間の早期安全性評価期間に発現した本薬との因果関係が否定できない以下の有害事象を DLT 相当の有害事象とした。

1. 7 日を超えて持続する Grade 4 の好中球数減少
2. 7 日を超えて持続する Grade 4 の血小板数減少又は輸血を要する Grade 3 の血小板数減少
3. Grade 3 以上の非血液毒性［ただし、Grade 3 以上が 7 日を超えて持続しない一過性の臨床検査値異常は除く。非血液毒性は、米国国立がん研究所（NCI）－有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版（CTCAE v4.0-JCOG）における「貧血」、「骨髄細胞減少」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「血小板数減少」及び「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象とする］
4. Grade 2 以上の肺臓炎又は肺線維症
5. Grade 2 以上の眼痛又は視力低下を伴う眼障害
6. コース開始規準に抵触する他の臨床的に問題となる有害事象

2. 安全性（Secondary endpoint）

安全性の評価対象は、コホート 1 又はコホート 2 に登録され治験薬が 1 回以上投与された被験者（全治療例）とした。

安全性の評価項目は、有害事象発現率、Grade 4 の非血液毒性発現率、早期死亡率及び治療関連死亡率とした。

有害事象は、特に断りのない限り、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 22.1 を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）による分類を行った。有害事象の Grade は、CTCAE v4.0-JCOG を用いて評価した。なお、プロトコール治療に関連する死亡の場合、有害事象共通用語規準（CTCAE）ではその原因となった有害事象を Grade 5 とすることとされているが、重篤な有害事象の転帰は詳細に検討され、施設担当医の Grade 5 該当性の判断が最終的に変更される可能性が少なからずあること、及び有害事象の Grade 別の頻度集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいとの考えから、本試験の症例報告書（CRF）

への記録、データベース上のデータ及び有害事象の頻度集計において Grade 5 は Grade 4 にまとめられた。また、本試験では、プロトコール治療開始前の CTCAE v4.0-JCOG に準じた Grade より 1 段階以上悪化した場合に、有害事象として CRF に記載された。

臨床検査値異常は、小児臨床検査基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表を用いて評価することとし、各コース開始時の年齢の臨床検査基準範囲を用いた。

プロトコール治療との因果関係は、NCI のガイドラインの以下の 5 分類を参考に分類し、definite、probable、possible を「因果関係あり」、unlikely、not related を「因果関係なし」とした。

1. definite（明確に）：有害事象が、プロトコール治療により生じた／重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（合併症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される。
2. probable（おそらく）：有害事象が、原病の増悪や他の要因（合併症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される。
3. possible（ありうる）：有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた／重症化したと考える方がもっともらしく（plausible）、原病の増悪や他の要因（合併症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される。
4. unlikely（ありそうにない）：有害事象が、プロトコール治療により生じた／重症化した可能性よりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（合併症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしい（plausible）と判断される。
5. not related（関係ない）：有害事象が、原病の増悪や他の要因（合併症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた／重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される。

有害事象の集計期間は、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い時点までとした。

なお、臨床検査の基準値は「小児臨床検査基準範囲」を用いた。20 歳以上の被験者に対しては同基準範囲の 20 歳の値を基準値として用いた。同基準範囲に記載のない項目は「日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）共用基準範囲」を用いた。

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

安全性の評価対象は、治験薬が 1 回以上投与された被験者［Safety set（SAF）］とした。

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線及び Performance status（PS）［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）］とした。

有害事象名は、特に断りのない限り MedDRA ver 18.1J に従い PT に読み替え、SOC による分類を行った。有害事象の Grade は、CTCAE v4.0-JCOG を用いて評価した。

治験薬との因果関係は、2 段階［1．否定できる：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がない、2．否定できない：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がある。合理的な可能性とは、確実性の大小にかかわらず、治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由があることをさす］で判定することとした。有害事象の集計期間は、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1606 試験の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2、表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示した。

本薬が投与された 26 例の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 4.5（1～53）回であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 52.0（1～753）日であった。累積投与量の中央値（最小値～最大値）は 716.0（70～7314）mg であった。

表 2.7.4.1-2 治験薬の投与回数（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Number of administration (times)	N (%)
median	4.5
25% - 75%	4.0 - 12.0
min - max	1 - 53
mean	10.7
SD	13.2
≤ 7 times	18 (69.2)
≥ 8, ≤ 11 times	1 (3.8)
≥ 12 times	7 (26.9)

N=26
出典［5.3.5.2-1 表 12.1-1］

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与期間（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Duration of administration (days)	N (%)
median	52.0
25% - 75%	43.0 - 154.0
min - max	1 - 753
mean	140.0
SD	190.2
≤ 89 days	17 (65.4)
≥ 90 days, ≤ 149 days	2 (7.7)
≥ 150 days	7 (26.9)

N=26
出典［5.3.5.2-1 表 12.1-2］

表 2.7.4.1-4　治験薬の累積投与量（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Agent	N	min	25%	median	75%	max	mean	SD
ニボルマブ	26	70	290.0	716.0	1260.0	7314	1325.5	1891.2

単位：mg
出典［5.3.5.2-1 表 12.1-3］

2）　国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

本薬が投与された 17 例の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 9.0（4～14）回であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 121.0（43～183）日であった。総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26.78（11.9～42.6）mg/kg であった。

表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露及び投与状況（15 試験）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
投与回数（回）		
<8		6 (35.3)
8 - <12		6 (35.3)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		8.8 ± 3.4
中央値		9.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14
投与期間（日）[a)]		
<90		5 (29.4)
90 - <150		7 (41.2)
>=150		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		113.5 ± 47.4
中央値		121.0
最小値 ～ 最大値		43 ～ 183
サイクル数 [b)]		
<8		5 (29.4)
8 - <12		7 (41.2)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		9.2 ± 3.3
中央値		10.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14

a）投与期間（日）＝「治験薬最終投与日」－「治験薬投与開始日」＋1
b）サイクル数は移行したサイクル数とし、サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とする。

表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露及び投与状況（15 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
総投与量（mg/kg）[c)]		
<24		8 (47.1)
24 - <36		5 (29.4)
>=36		4 (23.5)
平均値 ± 標準偏差		26.37 ± 10.43
中央値		26.78
最小値 ～ 最大値		11.9 ～ 42.6
相対用量強度（%）[d)]		
<50		0 (0.0)
50 - <70		0 (0.0)
70 - <90		2 (11.8)
90 - <110		15 (88.2)
>=110		0 (0.0)
平均値 ± 標準偏差		96.92 ± 5.98
中央値		98.59
最小値 ～ 最大値		78.7 ～ 103.5

c）総投与量（mg/kg）は、各時点の投与量の総和とする。
各時点の投与量（mg/kg）=「実投与量（mg）」／「直前の体重（kg）」
d）相対用量強度（%）＝「総投与量（mg/kg）」／「｛最終投与日－初回投与日＋14（日）｝×3（mg/kg）／14（日）」×100
出典［5.3.5.2-2 表 11.3-1］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1） 国内医師主導第Ⅰ相試験（1606 試験）

1606 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-6 に示した。

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例 26 例において、年齢の中央値（最小値～最大値）は 13.5（10.0～16.0）歳であり、11 歳以下の被験者は 10 例（38.5%）、12 歳以上 17 歳以下の被験者は 13 例（50.0%）、18 歳以上の被験者は 3 例（11.5%）であった。性別は男性 17 例（65.4%）、女性 9 例（34.6%）であった。

組織学的分類は、神経芽腫及び神経節芽腫が 2 例（7.7%）、横紋筋肉腫が 4 例（15.4%）、ユーイング肉腫が 3 例（11.5%）、骨肉腫が 1 例（3.8%）、古典的ホジキンリンパ腫が 1 例（3.8%）及びその他が 15 例（57.7%）であり、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の被験者はいなかった。原疾患の初発診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 658.5（155～3250）日であった。ベースライン時の PS（ECOG）は 0 が 19 例（73.1%）、1 が 6 例（23.1%）及び 2 が 1 例（3.8%）であり、3 及び 4 の被験者はいなかった。移植歴ありの被験者が 4 例（15.4%）であり、いずれも自家造血幹細胞移植であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（小児 cHL）

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例

	N (%)
登録時年齢 (years)	
median	13.5
25% - 75%	10.0 - 16.0
min - max	2 - 20
mean	12.4
SD	5.1
≤ 11 years	10 (38.5)
≥ 12 , ≤ 17 years	13 (50.0)
≥ 18 years	3 (11.5)
性別	
男性	17 (65.4)
女性	9 (34.6)
原疾患の初発診断日から登録日までの期間 (days)	
median	658.5
25% - 75%	389.5 - 1247.5
min - max	155 - 3250
mean	1019.6
SD	900.5
不明	2
組織学的分類	
神経芽腫及び神経節芽腫	2 (7.7)
横紋筋肉腫	4 (15.4)
ユーイング肉腫	3 (11.5)
骨肉腫	1 (3.8)
結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	0 (0.0)
古典的ホジキンリンパ腫	1 (3.8)
その他	15 (57.7)
手術歴	
なし	9 (34.6)
あり	17 (65.4)
放射線治療歴	
なし	10 (38.5)
あり	16 (61.5)
移植歴	
なし	22 (84.6)
あり	4 (15.4)
【内容：「あり」を分母】	
①同種造血幹細胞移植	
なし	4 (100.0)
あり	0 (0.0)
②自家造血幹細胞移植	
なし	0 (0.0)
あり	4 (100.0)

	N (%)
薬物療法歴	
なし	0 (0.0)
あり	26 (100.0)
既往歴	
なし	15 (57.7)
あり	11 (42.3)
合併症	
なし	0 (0.0)
あり	26 (100.0)
重複がん	
なし	26 (100.0)
あり	0 (0.0)
身長 (cm)	
median	157.0
25% - 75%	132.0 - 162.0
min - max	85 - 177
mean	145.8
SD	26.2
体重 (kg)	
median	40.70
25% - 75%	23.10 - 56.40
min - max	10.0 - 78.8
mean	40.35
SD	19.26
BMI	
median	17.54
25% - 75%	14.47 - 19.65
min - max	11.0 - 28.9
mean	17.65
SD	4.32
PS (ECOG)	
0	19 (73.1)
1	6 (23.1)
2	1 (3.8)
3	0 (0.0)
4	0 (0.0)

max：最大値、min：最小値、SD：標準偏差
BMI：体格指数

N＝26
出典［5.3.5.2-1 表 11.2-1］

2） 国内第Ⅱ相試験（15 試験）

15 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を［2.7.3.3.1.1 2)］に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1） 有害事象の要約

（1） 用量制限毒性（DLT）

1606 試験の Primary endpoint である DLT 相当の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。

主たる解析の対象であるコホート 1 の 6 例では、DLT 評価不能と判定された被験者はおらず、DLT 相当の有害事象も認められなかった。

コホート 2 では 20 例中 2 例が DLT 評価不能と判定された。コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全適格例における評価対象被験者は 24 例であり、DLT 相当の有害事象が認められた被験者はいなかった。なお、DLT 評価不能となった 2 例はいずれも、初回投与後に原病の増悪でプロトコール治療の継続が困難となり、DLT 評価期間を満たさずに中止となったために評価不能とされた。

表 2.7.4.2-1 DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験）
解析対象集団：全適格例

	コホート 1	コホート 1 及び コホート 2
	N＝6	N＝26
項目	n（%）	n（%）
DLT	0 (0.0)	0 (0.0)
95%信頼区間 a)	［0.0, 45.9］	［0.0, 13.2］

a）Clopper and Pearson 法

表 2.7.4.2-2 DLT 相当の有害事象の発現頻度（DLT 評価不能例を除く）（1606 試験）
解析対象集団：DLT 評価不能例を除いた全適格例

	コホート 1	コホート 1 及び コホート 2
	N＝6	N＝24
項目	n（%）	n（%）
DLT	0 (0.0)	0 (0.0)
95%信頼区間 a)	［0.0, 45.9］	［0.0, 14.2］

a）Clopper and Pearson 法

（2） 有害事象及び副作用の要約

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

項目	ニボルマブ n（%） N＝26
有害事象	25 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)
重篤な有害事象	8 (30.8)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)
投与延期に至った有害事象	5 (19.2)
副作用	23 (88.5)
Grade 3 以上の副作用	10 (38.5)
重篤な副作用	3 (11.5)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)
投与延期に至った副作用	3 (11.5)
死亡	
早期死亡 （最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡）	1 (3.8)
治療関連死亡	0 (0.0)
データカットオフ日までの死亡	17 (65.4)

集計は「早期死亡」及び「データカットオフ日までの死亡」を除き、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い時点までに発現した有害事象を対象に行った。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1） 全 Grade の有害事象

1606 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、有害事象は 96.2%（25 例）に、副作用は 88.5%（23 例）に認められた。

発現率が高かった（10%以上）有害事象は、リンパ球数減少 57.7%（15 例）、貧血 50.0%（13 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、発熱及び低アルブミン血症各 34.6%（9 例）、白血球数減少及び血小板数減少各 30.8%（8 例）、好中球数減少、斑状丘疹状皮疹及び悪心各 26.9%（7 例）、蛋白尿 23.1%（6 例）、血中ビリルビン増加、そう痒症及び咳嗽各 19.2%（5 例）、γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症及び腹痛各 15.4%（4 例）、並びに体重減少、血中ク

レアチニン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胸痛、低カリウム血症、食欲減退、嘔吐、四肢痛、背部痛、上気道感染及び塞栓症各 11.5%（3 例）であった。

発現率が高かった（10%以上）副作用は、リンパ球数減少 53.8%（14 例）、貧血 46.2%（12 例）、白血球数減少及び血小板数減少各 30.8%（8 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 23.1%（6 例）、発熱及び低アルブミン血症各 19.2%（5 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、そう痒症及び蛋白尿各 11.5%（3 例）であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	25	(96.2)	15	(57.7)	23	(88.5)	10	(38.5)
臨床検査	23	(88.5)	11	(42.3)	21	(80.8)	10	(38.5)
リンパ球数減少	15	(57.7)	7	(26.9)	14	(53.8)	6	(23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(34.6)	1	(3.8)	6	(23.1)	1	(3.8)
白血球数減少	8	(30.8)	1	(3.8)	8	(30.8)	1	(3.8)
血小板数減少	8	(30.8)	0		8	(30.8)	0	
好中球数減少	7	(26.9)	2	(7.7)	6	(23.1)	2	(7.7)
血中ビリルビン増加	5	(19.2)	1	(3.8)	2	(7.7)	1	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	1	(3.8)	3	(11.5)	0	
体重減少	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	
血中クレアチニン増加	3	(11.5)	0		2	(7.7)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	
体重増加	2	(7.7)	0		0		0	
リンパ球数増加	1	(3.8)	0		0		0	
国際標準比増加	1	(3.8)	0		0		0	
尿蛋白	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 1）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(53.8)	2	(7.7)	7	(26.9)	2	(7.7)
発熱	9	(34.6)	1	(3.8)	5	(19.2)	1	(3.8)
胸痛	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	
疼痛	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	
カテーテル留置部位疼痛	1	(3.8)	0		0		0	
倦怠感	1	(3.8)	0		0		0	
歩行障害	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
疲労	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	13	(50.0)	2	(7.7)	8	(30.8)	2	(7.7)
斑状丘疹状皮疹	7	(26.9)	2	(7.7)	6	(23.1)	2	(7.7)
そう痒症	5	(19.2)	0		3	(11.5)	0	
皮膚乾燥	2	(7.7)	0		0		0	
蕁麻疹	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	
接触皮膚炎	1	(3.8)	0		0		0	
発疹	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
皮膚線条	1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 2）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	13	(50.0)	5	(19.2)	12	(46.2)	4	(15.4)
貧血	13	(50.0)	5	(19.2)	12	(46.2)	4	(15.4)
代謝および栄養障害	12	(46.2)	2	(7.7)	8	(30.8)	1	(3.8)
低アルブミン血症	9	(34.6)	1	(3.8)	5	(19.2)	1	(3.8)
低ナトリウム血症	4	(15.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	0	
低カリウム血症	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	
食欲減退	3	(11.5)	0		2	(7.7)	0	
低血糖	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	
高カリウム血症	1	(3.8)	0		0		0	
高カルシウム血症	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
高ナトリウム血症	1	(3.8)	0		0		0	
高血糖	1	(3.8)	0		0		0	
胃腸障害	12	(46.2)	4	(15.4)	2	(7.7)	0	
悪心	7	(26.9)	0		1	(3.8)	0	
腹痛	4	(15.4)	0		2	(7.7)	0	
嘔吐	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 3）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
イレウス	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
下痢	1	(3.8)	0		0		0	
便秘	1	(3.8)	0		0		0	
小腸出血	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
歯痛	1	(3.8)	0		0		0	
直腸閉塞	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胃炎	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
腹水	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
腹部膨満	1	(3.8)	0		0		0	
腎および尿路障害	10	(38.5)	0		3	(11.5)	0	
蛋白尿	6	(23.1)	0		3	(11.5)	0	
尿閉	2	(7.7)	0		0		0	
急性腎障害	1	(3.8)	0		0		0	
血尿	1	(3.8)	0		0		0	
頻尿	1	(3.8)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(26.9)	1	(3.8)	2	(7.7)	0	
咳嗽	5	(19.2)	0		2	(7.7)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 4）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アレルギー性鼻炎	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	
低酸素症	2	(7.7)	0		0		0	
口腔咽頭痛	2	(7.7)	0		0		0	
胸水	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
鼻痛	1	(3.8)	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(26.9)	1	(3.8)	2	(7.7)	0	
四肢痛	3	(11.5)	0		2	(7.7)	0	
背部痛	3	(11.5)	0		0		0	
筋力低下	2	(7.7)	1	(3.8)	1	(3.8)	0	
頚部痛	2	(7.7)	0		0		0	
筋肉痛	1	(3.8)	0		0		0	
筋骨格痛	1	(3.8)	0		0		0	
神経系障害	6	(23.1)	0		4	(15.4)	0	
頭痛	2	(7.7)	0		2	(7.7)	0	
アカシジア	1	(3.8)	0		0		0	
浮動性めまい	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
舌下神経障害	1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 5）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錯感覚	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
顔面神経障害	1	(3.8)	0		0		0	
感染症および寄生虫症	5	(19.2)	2	(7.7)	0		0	
上気道感染	3	(11.5)	0		0		0	
咽頭炎	1	(3.8)	0		0		0	
尿路感染	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
尿道炎	1	(3.8)	0		0		0	
歯肉炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血管障害	4	(15.4)	1	(3.8)	2	(7.7)	1	(3.8)
塞栓症	3	(11.5)	0		1	(3.8)	0	
高血圧	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
内分泌障害	3	(11.5)	0		3	(11.5)	0	
甲状腺機能亢進症	2	(7.7)	0		2	(7.7)	0	
甲状腺機能低下症	2	(7.7)	0		2	(7.7)	0	
精神障害	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 6）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不安	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
不眠症	1	(3.8)	0		0		0	
耳および迷路障害	2	(7.7)	0		0		0	
外耳の炎症	1	(3.8)	0		0		0	
耳鳴	1	(3.8)	0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
腫瘍疼痛	1	(3.8)	0		0		0	
髄膜転移	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
心臓障害	1	(3.8)	0		0		0	
洞性徐脈	1	(3.8)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	(3.8)	0		0		0	
腟出血	1	(3.8)	0		0		0	
眼障害	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
ドライアイ	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き 7）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胆管狭窄	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	

MedDRA ver 22.1J

出典［5.3.5.2-1 表 12.2-1 及び表 12.2-2 を改変］

2） Grade 3 以上の有害事象

1606 試験の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。また、本試験の Secondary endpoint とした Grade 4 の非血液毒性発現率について、Grade 4 の非血液毒性の一覧を総括報告書［5.3.5.2-1 表 12.2-11］に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、Grade 3 以上の有害事象は 57.7%（15 例）に認められた。その内訳は、リンパ球数減少 26.9%（7 例）、貧血 19.2%（5 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 11.5%（3 例）、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 7.7%（2 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿蛋白、発熱、歩行障害、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、イレウス、小腸出血、直腸閉塞、腹水、胸水、筋力低下、尿路感染、歯肉炎、高血圧、髄膜転移及び胆管狭窄各 3.8%（1 例）であった。

Grade 3 以上の副作用は 38.5%（10 例）に認められた。その内訳は、リンパ球数減少 23.1%（6 例）、貧血 15.4%（4 例）、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹各 7.7%（2 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、血中ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿蛋白、発熱、歩行障害、低アルブミン血症及び高血圧各 3.8%（1 例）であった。

Grade 4 の非血液毒性の有害事象は、7.7%（2 例）に認められ、髄膜転移［医師記載：良性、悪性および詳細不明の新生物その他（癌性髄膜炎）］及び小腸出血（医師記載：十二指腸出血）が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2 死亡

1606 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-5 に、死亡例の一覧表を表 2.7.4.2-6 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日以内に死亡した被験者は 1 例であった。この 1 例の死因は PRIMARY DISEASE で、死亡に至った有害事象は髄膜転移であった。治療に関連して死亡した被験者はいなかった。また、データカットオフ日までに死亡した被験者は 17 例で、いずれも死因は PRIMARY DISEASE であった。

表 2.7.4.2-5　死亡の要約（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ
	N＝26
項目	n（%）
早期死亡	1 (3.8)
（最終プロトコール治療後 30 日以内の死亡）	［0.1, 19.6］
［95%信頼区間 a)］	
死因	
PRIMARY DISEASE	1 (3.8)
治療関連死亡	0 (0.0)
［95%信頼区間 a)］	［0.0, 13.2］
データカットオフ日までの死亡	17 (65.4)
死因	
PRIMARY DISEASE	17 (65.4)

a）Clopper and Pearson 法

表 2.7.4.2-6　死亡例の一覧表（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

登録番号	年齢	AE term	System Organ Class/ Preferred Term	最悪 Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係	days from treatment start
1606-[redacted]	[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物その他（癌性髄膜炎）	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／髄膜転移	4	DRUG WITHDRAWN	FATAL	NOT RELATED	67

出典［5.3.5.2-1 表 12.3-1 及び表 14.3.2.1 を改変］

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

1606 試験の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.2-7 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、重篤な有害事象は 8 例（30.8%）に認められた。その内訳は、尿閉 2 例（7.7%）、髄膜転移、発熱、胸水、腹水、イレウス、歩行障害、塞栓症、歯肉炎及び血中ビリルビン増加各 1 例（3.8%）であり、このうち、発熱、歩行障害及び塞栓症各 1 例（3.8%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の一覧表（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

登録番号	年齢	AE term	System Organ Class/ Preferred Term	最悪 Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係	days from treatment start
1606-[redacted]	[redacted]	良性、悪性および詳細不明の新生物その他（癌性髄膜炎）	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／髄膜転移	4	DRUG WITHDRAWN	FATAL	NOT RELATED	67
1606-[redacted]	1[redacted]	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態／発熱	3	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED	45
		胸水	呼吸器、胸郭および縦隔障害／胸水	3	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED	314
1606-[redacted]	1[redacted]	腹水	胃腸障害／腹水	3	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED	14
1606-[redacted]	[redacted]	尿閉	腎および尿路障害／尿閉	2	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED	5
		イレウス	胃腸障害／イレウス	3	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED	28
1606-[redacted]	1[redacted]	尿閉	腎および尿路障害／尿閉	2	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED	40
1606-[redacted]	1[redacted]	歩行障害	一般・全身障害および投与部位の状態／歩行障害	3	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED	34
1606-[redacted]	1[redacted]	血栓塞栓症	血管障害／塞栓症	2	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING/ RESOLVING	RELATED	55
		歯肉感染	感染症および寄生虫症／歯肉炎	3	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED	111
1606-[redacted]	2[redacted]	血中ビリルビン増加	臨床検査／血中ビリルビン増加	2	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED	35

出典［5.3.5.2-1 表 12.3-1、表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.2 を改変］

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

1）　投与中止に至った有害事象

1606 試験の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 2.7.4.2-8 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、投与中止に至った有害事象は 3 例（11.5%）に認められた。その内訳は、小腸出血、腹水、髄膜転移及び貧血各 1 例（3.8%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-8　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（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	3	(11.5)	3	(11.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
小腸出血	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
腹水	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
髄膜転移	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血液およびリンパ系障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
貧血	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	

MedDRA ver 22.1J

2） 投与延期に至った有害事象

1606 試験の投与延期に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した。

コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、投与延期に至った有害事象は 5 例（19.2%）に認められた。その内訳は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例（7.7%）、アレルギー性鼻炎、胸水、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、発熱、斑状丘疹状皮疹、胆管狭窄、イレウス及び塞栓症各 1 例（3.8%）であった。

投与延期に至った副作用は 3 例（11.5%）に認められ、その内訳はアレルギー性鼻炎、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、発熱、斑状丘疹状皮疹及び塞栓症各 1 例（3.8%）であった。

表 2.7.4.2-9　投与延期に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	5	(19.2)	3	(11.5)	3	(11.5)	1	(3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(7.7)	1	(3.8)	1	(3.8)	0	
アレルギー性鼻炎	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
胸水	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
臨床検査	2	(7.7)	2	(7.7)	1	(3.8)	1	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(7.7)	2	(7.7)	1	(3.8)	1	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
発熱	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
斑状丘疹状皮疹	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(3.8)
肝胆道系障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胆管狭窄	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-9　投与延期に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（1606 試験）（続き）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
	有害事象				副作用			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
胃腸障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
イレウス	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血管障害	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
塞栓症	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本薬投与に関連する臨床的に特に注目すべき有害事象を検討するため、以下の 4 つの基準を考慮し、留意すべき有害事象を特定した。

- 非免疫療法によって引き起こされる有害事象と比較して、種類、頻度又は重症度が異なると思われる有害事象
- 管理の一環として、免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象
- 早期に発見し管理することにより、重度の毒性が軽減されると思われる有害事象
- 1 種類の有害事象を表す場合に複数の事象名が使用され、特徴を十分に明らかにするために、用語を統合する必要があると考えられる有害事象

これらの基準及びこれまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果、内分泌障害、下痢／大腸炎、肝炎、肺臓炎、間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた。これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象のカテゴリーとして、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性、腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた。さらに、過敏症／Infusion reaction も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した。各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定義）は表 2.7.4.8-1 に示した。

1606 試験の留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。

表 2.7.4.2-10　留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
Category	有害事象				副作用			
Subcategory	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	3	(11.5)	0	(0.0)	3	(11.5)	0	(0.0)
甲状腺障害	3	(11.5)	0		3	(11.5)	0	
甲状腺機能亢進症	2	(7.7)	0		2	(7.7)	0	
甲状腺機能低下症	2	(7.7)	0		2	(7.7)	0	
胃腸毒性	1	(3.8)	0		0		0	
下痢	1	(3.8)	0		0		0	
肝毒性	10	(38.5)	4	(15.4)	7	(26.9)	2	(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(34.6)	1	(3.8)	6	(23.1)	1	(3.8)
血中ビリルビン増加	5	(19.2)	1	(3.8)	2	(7.7)	1	(3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	1	(3.8)	3	(11.5)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
腎毒性	4	(15.4)	0		2	(7.7)	0	
血中クレアチニン増加	3	(11.5)	0		2	(7.7)	0	
急性腎障害	1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.2-10　留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度（1606 試験）（続き）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ N = 26							
Category	有害事象				副作用			
Subcategory	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚毒性	11	(42.3)	2	(7.7)	8	(30.8)	2	(7.7)
斑状丘疹状皮疹	7	(26.9)	2	(7.7)	6	(23.1)	2	(7.7)
そう痒症	5	(19.2)	0		3	(11.5)	0	
蕁麻疹	2	(7.7)	0		1	(3.8)	0	
発疹	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、内分泌障害の留意すべき有害事象は 3 例（11.5%）に認められた。その内訳は、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症各 2 例（7.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の内分泌障害の留意すべき有害事象は認められなかった。

2） 胃腸毒性の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、胃腸毒性の留意すべき有害事象は 1 例（3.8%）に認められた。この 1 例は下痢で、治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の胃腸毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

3） 肝毒性の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、肝毒性の留意すべき有害事象は 10 例（38.5%）に認められた。その内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 9 例（34.6%）、血中ビリルビン増加 5 例（19.2%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 4 例（15.4%）、並びに血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（3.8%）であった。肝毒性の留意すべき副作用は 7 例（26.9%）に認められ、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例（23.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（11.5%）、血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 例（7.7%）、並びに血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（3.8%）であった。Grade 3 以上の肝毒性の留意すべき有害事象は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（11.5%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例（3.8%）であり（いずれも Grade 3［5.3.5.2-1　表 12.2-1］）、このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例（3.8%）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

Grade 3 の肝毒性の留意すべき有害事象のうち、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加 1 例の転帰は未回復であったが、4 件の未回復の事象のうち 3 件で治験薬の投与は継続された［5.3.5.2-1　Listing 16.2.7］。

4） 肺毒性の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、肺毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

5） 腎毒性の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、腎毒性の留意すべき有害事象は 4 例（15.4%）に認められ、その内訳は血中クレアチニン増加 3 例（11.5%）及び急性腎障害 1 例（3.8%）であった。このうち、血中クレアチニン増加 2 例（7.7%）は治験薬との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の腎障害の留意すべき有害事象は認められなかった。

6） 皮膚毒性の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、皮膚毒性の留意すべき有害事象は 11 例（42.3%）に認められた。その内訳は、斑状丘疹状皮疹 7 例（26.9%）、そう痒症 5 例（19.2%）、蕁麻疹 2 例（7.7%）及び発疹 1 例（3.8%）であった。皮膚毒性の留意すべき副作用は 8 例（30.8%）に認められた。その内訳は、斑状丘疹状皮疹 6 例（23.1%）、そう痒症 3 例（11.5%）、蕁麻疹及び発疹各 1 例（3.8%）であった。Grade 3 以上の皮膚毒性の留意すべき有害事象は斑状丘疹状皮疹 2 例（7.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（いずれも Grade 3［5.3.5.2-1　表 12.2-1］）。Grade 3 以上の斑状丘疹状皮疹の 2 例の転帰はいずれも回復であった［5.3.5.2-1　Listing 16.2.7］。

7） 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例 26 例において、過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の留意すべき有害事象

その他の留意すべき有害事象のカテゴリーとして、脱髄、脳炎、移植片対宿主病、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、心筋炎、筋炎、膵炎、横紋筋融解症及びぶどう膜炎を設定した［その他の留意すべき有害事象のカテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧は表 2.7.4.8-2 参照］。

1606 試験において、上記のその他の留意すべき有害事象のカテゴリーに該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 小児へのニボルマブ単剤療法における安全性プロファイルの成人との比較検討

本薬単剤療法の小児における安全性プロファイルを成人と比較検討するため、1606 試験の cHL 患者及びコホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（以下、全治療例）と 15 試験の成人患者で認められた有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-3 及び表 2.7.4.8-4 に示した。

有害事象の発現率は、1606 試験の cHL 患者で 100.0%（1/1 例）及び全治療例で 96.2%（25/26 例）、15 試験の成人患者で 100.0%（17/17 例）、副作用の発現率はそれぞれ 100.0%（1/1 例）、88.5%（23/26 例）及び 100.0%（17/17 例）であった。

15 試験の成人患者で認められておらず、1606 試験の小児 cHL 患者で認められた有害事象は、嘔吐、上気道感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、接触皮膚炎及び蕁麻疹であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を除くすべての事象で治験薬との因果関係は否定された。

15 試験の成人患者と比較して 1606 試験の全治療例で 10%以上高い発現率で認められた有害事象は、リンパ球数減少［1606 試験の全治療例 57.7%（15/26 例）、15 試験の成人患者 0%（0/17 例）、以下同順］、貧血［50.0%（13/26 例）、5.9%（1/17 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症［いずれも 34.6%（9/26 例）、0%（0/17 例）］、血小板数減少及び白血球数減少［いずれも 30.8%（8/26 例）、5.9%（1/17 例）］、悪心［26.9%（7/26 例）、5.9%（1/17 例）］、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹［いずれも 26.9%（7/26 例）、0%（0/17 例）］、蛋白尿［23.1%（6/26 例）、0%（0/17 例）］、血中ビリルビン増加及び咳嗽［いずれも 19.2%（5/26 例）、0%（0/17 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［いずれも 15.4%（4/26 例）、0%（0/17 例）］、並びに嘔吐、胸痛、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、体重減少、四肢痛及び塞栓症［いずれも 11.5%（3/26 例）、0%（0/17 例）］であった。

15 試験の成人患者と比較して 1606 試験の全治療例で 10%以上高い発現率で認められた副作用は、リンパ球数減少［53.8%（14/26 例）、0%（0/17 例）］、貧血［46.2%（12/26 例）、5.9%（1/17 例）］、血小板数減少及び白血球数減少［いずれも 30.8%（8/26 例）、5.9%（1/17 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹［いずれも 23.1%（6/26 例）、0%（0/17 例）］、低アルブミン血症［19.2%（5/26 例）、0%（0/17 例）］、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿［いずれも 11.5%（3/26 例）、0%（0/17 例）］であった。

また、1606 試験の全治療例における Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 57.7%（15/26 例）及び 38.5%（10/26 例）であり、15 試験の成人患者における Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率はいずれも 11.8%（2/17 例）であった。なお、1606 試験の cHL 患者で Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

15 試験の成人患者と比較して 1606 試験の全治療例で 5%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少［26.9%（7/26 例）、0%（0/17 例）］、貧血［19.2%（5/26 例）、5.9%（1/17 例）］、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［11.5%（3/26 例）、0%（0/17 例）］、並びに好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹［いずれも 7.7%（2/26 例）、0%（0/17 例）］であった。

15 試験の成人患者と比較して 1606 試験の全治療例で 5%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の副作用は、リンパ球数減少［23.1%（6/26 例）、0%（0/17 例）］、貧血［15.4%（4/26 例）、5.9%（1/17 例）］、並びに好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹［いずれも 7.7%（2/26 例）、0%（0/17 例）］であった。

15 試験の成人患者と比較して 1606 試験の全治療例で高い発現率で認められた有害事象は臨床検査に関連するものが多く、副作用は臨床検査に関する事象（貧血含む）以外に斑状丘疹状皮疹の発現率が高かった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用においても、臨床検査に関する事象（貧血含む）及び斑状丘疹状皮疹の発現率が高かった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

1606 試験における死亡例及び重篤な副作用の詳細は総括報告書［5.3.5.2-1　14.3.3］に示した。

2.7.4.2.3 国内第Ⅱ相試験（15 試験）の安全性の要約

15 試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-11 に、留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した。なお、留意すべき有害事象及び副作用は、1606 試験と同様に 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析で提示した考え方に基づき集計した結果であるが、使用した MedDRA 用語のバージョンは 1606 試験とは異なる（1606 試験：ver 22.1、15 試験：ver 18.1）。

表 2.7.4.2-11　有害事象及び副作用の要約（15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n (%)
	N	17
有害事象発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数		2 (11.8)
重篤な有害事象発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った有害事象発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった有害事象発現者数		0 (0.0)
副作用発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の副作用発現者数		2 (11.8)
重篤な副作用発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った副作用発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった副作用発現者数		0 (0.0)
死亡者数		0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。
死亡者数は、治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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死亡した被験者について集計を行った。

出典［5.3.5.2-2 表 12.2.1-1］

表 2.7.4.2-12　留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリー別発現頻度（15 試験）
解析対象集団：SAF

カテゴリー サブカテゴリー PT	有害事象 N＝17			副作用 N＝17		
	全 Grade n（%）	Grade 3-4 n（%）	Grade 5 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3-4 n（%）	Grade 5 n（%）
内分泌障害	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸毒性	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺毒性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (35.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症／Infusion reaction	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた。
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。
出典［5.3.5.2-2 表 14.3.1.1-14～20］

- 治験薬が投与された 17 例の被験者すべてに有害事象及び副作用が認められた。
- 発現率が高かった有害事象（20%以上）は、発熱 41.2%（7/17 例）、そう痒症 29.4%（5/17 例）並びに頭痛及び発疹が各 23.5%（4/17 例）であり、発現率が高かった副作用（15%以上）は、発熱 41.2%（7/17 例）、そう痒症 29.4%（5/17 例）、発疹 23.5%（4/17 例）及び甲状腺機能低下症 17.6%（3/17 例）であった。［5.3.5.2-2］
- 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 2/17 例（11.8%）に認められ、貧血、リンパ球減少症、低ナトリウム血症及び間質性肺疾患が各 1/17 例（5.9%）であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。［5.3.5.2-2］
- 治験薬の初回投与から最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象は、低ナトリウム血症（Grade 4）及び間質性肺疾患（Grade 3）が 1/17 例（5.9%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。［5.3.5.2-2］

- 投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患が 1/17 例（5.9%）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。［5.3.5.2-2］
- 休薬に至った有害事象は 4/17 例（23.5%）に認められ、腸炎、肺炎、リンパ球減少症、気管支炎及び低ナトリウム血症が各 1/17 例（5.9%）であった。このうち気管支炎を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。［5.3.5.2-2］
- 発現率が高かった（10%以上）留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリーは、皮膚毒性、内分泌障害及び胃腸毒性であった。Grade 3 以上の留意すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1606 試験では、臨床検査の基準値範囲（小児臨床検査基準範囲又は JCOG 共用基準範囲）から外れた検査値が多く確認された。有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査

1606 試験において、SOC の「臨床検査」に含まれる血液学的検査に関連した有害事象は、リンパ球数減少 57.7%（15/26 例）、白血球数減少及び血小板数減少各 30.8%（8/26 例）、好中球数減少 26.9%（7/26 例）、並びにリンパ球数増加 3.8%（1/26 例）であった。このうち副作用は、リンパ球数減少 53.8%（14/26 例）、白血球数減少及び血小板数減少各 30.8%（8/26 例）、並びに好中球数減少 23.1%（6/26 例）であった。また、器官別大分類の「臨床検査」には含まれないが、血液学的検査に関連した有害事象として貧血（CTCAE v4.0-JCOG のヘモグロビン値に基づく Grade 評価）50.0%（13/26 例）が認められ、13 例中 12 例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.4.3.2 生化学的検査

2.7.4.3.2.1 生化学的検査

1606 試験において、SOC の「臨床検査」に含まれる生化学的検査に関連した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 34.6%（9/26 例）、血中ビリルビン増加 19.2%（5/26 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 15.4%（4/26 例）、血中クレアチニン増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 11.5%（3/26 例）、並びに血中アルカリホスファターゼ増加、国際標準比増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び尿蛋白各 3.8%（1/26 例）であった。このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 23.1%（6/26 例）、アラニンアミノトランス

フェラーゼ増加 11.5%（3/26 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及び血中クレアチニン増加各 7.7%（2/26 例）、並びに尿蛋白、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 3.8%（1/26 例）で治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.4.3.2.2 代謝機能

1606 試験において、SOC の「代謝および栄養障害」に含まれる有害事象は、低アルブミン血症 34.6%（9/26 例）、低ナトリウム血症 15.4%（4/26 例）、低カリウム血症 11.5%（3/26 例）、低血糖 7.7%（2/26 例）、並びに高カリウム血症、高カルシウム血症、高ナトリウム血症及び高血糖各 3.8%（1/26 例）であった。このうち、低アルブミン血症 19.2%（5/26 例）、並びに低ナトリウム血症、低カリウム血症、低血糖及び高カルシウム血症各 3.8%（1/26 例）で治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.4.3.2.3 甲状腺機能

1606 試験において、甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン及び遊離サイロキシンの基準範囲から外れた検査値が認められた。有害事象として甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症各 7.7%（2/26 例）が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1606 試験において、バイタルサイン［身長、体重、PS（ECOG）、血圧、脈拍数、体温及び経皮的酸素飽和度］に関連する有害事象は、体重減少 11.5%（3/26 例）、体重増加 7.7%（2/26 例）及び高血圧 3.8%（1/26 例）であった。このうち、体重減少及び高血圧各 3.8%（1/26 例）で治験薬との因果関係は否定されなかった。

12 誘導心電図で異常所見はほとんどなかったが、有害事象として洞性徐脈 3.8%（1/26 例）が認められた。

胸部 X 線検査で異常所見はほとんどなかったが、1 例で認められた胸水貯留が有害事象［胸水 3.8%（1/26 例）］とされ、重篤な有害事象であった。

洞性徐脈及び胸水はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例における、年齢別（11 歳以下、12 歳以上）の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.8-5 及び表 2.7.4.8-6 に示した。

有害事象及び副作用の発現率は、11 歳以下で 90.0%（9/10 例）及び 80.0%（8/10 例）、12 歳以上で 100.0%（16/16 例）及び 93.8%（15/16 例）であった。

12 歳以上と比較して 11 歳以下で 20%以上高い発現率で認められた有害事象は、好中球数減少［11 歳以下 40.0%（4/10 例）、12 歳以上 18.8%（3/16 例）、以下同順］並びに皮膚乾燥、低血糖及び尿閉［いずれも 20.0%（2/10 例）、0%（0/16 例）］であり、11 歳以下と比較して 12 歳以上で 20%以上高い発現率で認められた有害事象は、リンパ球数減少［30.0%（3/10 例）、75.0%（12/16 例）］、貧血［20.0%（2/10 例）、68.8%（11/16 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［20.0%（2/10 例）、43.8%（7/16 例）］、蛋白尿［0%（0/10 例）、37.5%（6/16 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び腹痛［0%（0/10 例）、25.0%（4/16 例）］であった。

12 歳以上と比較して 11 歳以下で 15%以上高い発現率で認められた副作用は、白血球数減少［40.0%（4/10 例）、25.0%（4/16 例）］、及び好中球数減少［40.0%（4/10 例）、12.5%（2/16 例）］であり、11 歳以下と比較して 12 歳以上で 15%以上高い発現率で認められた副作用は、リンパ球数減少［30.0%（3/10 例）、68.8%（11/16 例）］、貧血［20.0%（2/10 例）、62.5%（10/16 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び斑状丘疹状皮疹［いずれも 10.0%（1/10 例）、31.3%（5/16 例）］、低アルブミン血症［0%（0/10 例）、31.3%（5/16 例）］並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿［いずれも 0%（0/10 例）、18.8%（3/16 例）］であった。

また、Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は、11 歳以下で 60.0%（6/10 例）及び 30.0%（3/10 例）、12 歳以上で 56.3%（9/16 例）及び 43.8%（7/16 例）であった。

12 歳以上と比較して 11 歳以下で 10%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少［20.0%（2/10 例）、0%（0/16 例）］並びに白血球数減少、イレウス、腹水、尿路感染、筋力低下及び髄膜転移［いずれも 10.0%（1/10 例）、0%（0/16 例）］であり、11 歳以下と比較して 12 歳以上で 10%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少［10.0%（1/10 例）、37.5%（6/16 例）］、貧血［10.0%（1/10 例）、25.0%（4/16 例）］、並びに斑状丘疹状皮疹［0%（0/10 例）、12.5%（2/16 例）］であった。

12 歳以上と比較して 11 歳以下で 10%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の副作用は、好中球数減少［20.0%（2/10 例）、0%（0/16 例）］及び白血球数減少［10.0%（1/10 例）、0%（0/16 例）］であり、11 歳以下と比較して 12 歳以上で 10%以上高い発現率で認められた Grade 3 以上の副作用は、リンパ球数減少［10.0%（1/10 例）、31.3%（5/16 例）］及び斑状丘疹状皮疹［0%（0/10 例）、12.5%（2/16 例）］であった。

年齢を層別因子とした有害事象及び副作用の発現状況において、年齢間で発現率に差がある事象の多くは臨床検査に関連するものであったが、各年齢層の対象者数は限定的であり、年齢が安全性評価に与える明らかな影響は特定できなかった。なお、12 歳以上のみで Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が 2 例に発現したが、いずれも転帰は回復であった［5.3.5.2-1　Listing 16.2.7］。

2.7.4.5.2　　薬物相互作用

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品である本薬は、チトクロム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため、併用薬と相互作用しないと考えられた。しかし、モノクローナル抗体のうち、サイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [1)]。本薬を 0.3～10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与量によらず、いずれのサイトカインにおいても本薬投与後の明確な変動は認められなかった。このことから、本薬が CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く、CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた。

2.7.4.5.3　　妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦、妊娠する可能性のある女性、授乳婦を治験の対象患者から除外しており、妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている。また、本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト免疫グロブリン G（IgG）は乳汁中に移行するため、本薬も移行する可能性がある。

以上を踏まえ、本薬の添付文書では「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項に以下を記載し、注意喚起している。

「9.4 生殖能を有する者」

・ 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

「9.5 妊婦」

・ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10 mg/kg の週 2 回投与［濃度時間曲線下面積（AUC）比較で臨床曝露量の約 6 倍に相当する］により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。

「9.6 授乳婦」

・ 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

2.7.4.5.4 過量投与

本薬の重大な過量投与の報告はない。なお、本薬は国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大20 mg/kgの投与経験があるが、DLTに該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.5 薬物乱用

薬物乱用の報告はない。また、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。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の報告はない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え、これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない。一方、既承認がん腫を対象としたこれまでの臨床試験では、比較的よく見られる副作用として疲労が報告されている。疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため、疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある。

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られた本薬の市販後安全性情報を、Bristol-Myers Squibb 社による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1］及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［5.3.6-2］に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

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 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 例であった。また、2018 年 7 月から 2019 年 3 月及び 2019 年 4 月から 2020 年 3 月までの IQVIA のデータから算出した推定使用患者数を加えると、2020 年 3 月 31 日までの使用患者数は、[redacted] 例と推定される。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 2020 年 3 月 31 日までの IQVIA のデータから、[redacted] 例と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted] 例と推定される（小野薬品工業株式会社及び Bristol-Myers Squibb 社主導の臨床試験、並びに拡大アクセスプログラム／コンパッショネートユースプログラムによる投与患者は除く）。

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

本薬について、2019 年 7 月 4 日から 2020 年 7 月 3 日までの調査期間データで、副作用は 27,591 件（重篤な副作用：19,348 件、非重篤な副作用：8,243 件）が報告された。重篤な副作用のうち 11,216 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、8,132 件が市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2020 年 7 月 3 日までの累積データで、副作用は 123,454 件（重篤な副作用：84,161 件、非重篤な副作用：39,293 件）報告され、重篤な副作用のうち 53,361 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、30,800 件が市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（Solicited Sources）からの報告であった。非重篤な副作用はすべて自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2.7.4.7 参考文献

1） 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;49:295-310.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 留意すべき有害事象の定義

カテゴリー	サブカテゴリー	PT名
内分泌障害	副腎障害	副腎機能不全
		副腎抑制
		急性副腎皮質機能不全
		血中コルチコトロピン減少
		血中コルチコトロピン増加
		続発性副腎皮質機能不全
		原発性副腎機能不全
		視床下部－下垂体－副腎系抑制
	糖尿病	糖尿病
		糖尿病性ケトアシドーシス
		糖尿病性ケトーシス
		成人潜在性自己免疫性糖尿病
		１型糖尿病
		劇症１型糖尿病
	下垂体障害	下垂体機能低下症
		性腺機能低下
		下垂体炎
		リンパ球性下垂体炎
	甲状腺障害	バセドウ病
		血中甲状腺刺激ホルモン減少
		血中甲状腺刺激ホルモン増加
		甲状腺機能亢進症
		副甲状腺機能低下症
		甲状腺機能低下症
		原発性甲状腺機能低下症
		甲状腺機能検査異常
		甲状腺炎
		急性甲状腺炎
		サイロキシン減少
		サイロキシン増加
		トリヨードチロニン摂取増加
		自己免疫性甲状腺炎
		遊離サイロキシン減少
		遊離サイロキシン増加
		甲状腺ホルモン増加
		甲状腺ホルモン減少
		原発性甲状腺機能亢進症
		自己免疫性甲状腺機能低下症
		萎縮性甲状腺炎
		無痛性甲状腺炎
		自己免疫性甲状腺障害
		免疫性甲状腺炎
		免疫性甲状腺機能低下症
胃腸毒性		大腸炎

本リストは2020/1/6作成の定義を使用し作成した。
MedDRA version 22.1を用いて読み替えた。

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（続き 1）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT名
		潰瘍性大腸炎
		下痢
		十二指腸穿孔
		小腸炎
		腸炎
		出血性腸炎
		排便回数増加
		消化管穿孔
		自己免疫性大腸炎
		上部消化管穿孔
		下部消化管穿孔
		免疫性腸炎
		潰瘍性十二指腸炎
		自己免疫性腸症
肝毒性		急性肝不全
		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
		自己免疫性肝炎
		胆汁性肝硬変
		抱合ビリルビン増加
		血中ビリルビン増加
		胆管炎
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
		肝不全
		肝炎
		急性肝炎
		肝毒性
		高ビリルビン血症
		肝障害
		肝機能検査異常
		トランスアミナーゼ上昇
		血中アルカリホスファターゼ増加
		肝酵素上昇
		肝損傷
		薬物性肝障害
		抱合ビリルビン減少
		慢性肝不全の急性増悪
		肝機能検査値上昇
		免疫性肝炎
過敏症／注入反応		アナフィラキシー反応
		アナフィラキシーショック
		気管支痙攣
		過敏症
		注入に伴う反応
		輸注関連過敏反応

本リストは2020/1/6作成の定義を使用し作成した。
MedDRA version 22.1を用いて読み替えた。

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（続き 2）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT名
肺毒性		急性呼吸窮迫症候群
		急性呼吸不全
		間質性肺疾患
		肺浸潤
		肺臓炎
		特発性間質性肺炎
		自己免疫性肺疾患
		過敏性肺臓炎
		免疫性肺臓炎
腎毒性		血中クレアチニン増加
		血中尿素増加
		腎クレアチニン・クリアランス減少
		急速進行性糸球体腎炎
		腎炎
		アレルギー性腎炎
		腎不全
		腎尿細管壊死
		尿細管間質性腎炎
		尿量減少
		高クレアチニン血症
		急性腎障害
		腫瘍随伴性糸球体腎炎
		自己免疫性腎炎
		末期腎疾患
		亜急性腎障害
		免疫性腎炎
皮膚毒性		水疱
		皮膚炎
		ざ瘡様皮膚炎
		アレルギー性皮膚炎
		アトピー性皮膚炎
		剥脱性皮膚炎
		薬疹
		湿疹
		粘膜疹
		紅斑
		多形紅斑
		固定疹
		滴状乾癬
		粘膜小水疱
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		類天疱瘡
		天疱瘡
		光線過敏性反応
		そう痒症
		乾癬

本リストは2020/1/6作成の定義を使用し作成した。
MedDRA version 22.1を用いて読み替えた。

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の定義（続き 3）

カテゴリー	サブカテゴリー	PT名
		膿疱性乾癬
		膿疱
		発疹
		紅斑性皮疹
		斑状皮疹
		斑状丘疹状皮疹
		麻疹様発疹
		丘疹性皮疹
		そう痒性皮疹
		膿疱性皮疹
		小水疱性皮疹
		皮膚剥脱
		皮膚色素減少
		皮膚刺激
		スティーヴンス・ジョンソン症候群
		中毒性表皮壊死融解症
		蕁麻疹
		尋常性白斑
		陰嚢湿疹
		中毒性皮疹
		アレルギー性そう痒症
		剥脱性発疹
		外陰部湿疹
		自己免疫性皮膚炎
		結節性発疹
		肛門湿疹
		蕁麻疹性皮膚炎
		陰嚢発疹
		皮膚粘膜障害
		紅皮症型アトピー性皮膚炎
		免疫性皮膚炎
		ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ

本リストは2020/1/6作成の定義を使用し作成した。
MedDRA version 22.1を用いて読み替えた。

表 2.7.4.8-2　その他の留意すべき有害事象の定義

カテゴリー	PT名
脱髄	抗ＭＡＧ抗体関連多発ニューロパチー
	自己免疫性脱髄性疾患
	脱髄性多発ニューロパチー
	脱髄
脳炎	急性散在性脳脊髄炎
	難治頻回部分発作重積型急性脳炎
	ビッカースタッフ型脳炎
	脳炎
	アレルギー性脳炎
	自己免疫性脳炎
	脳幹脳炎
	出血性脳炎
	嗜眠性脳炎
	中毒性脳炎
	免疫性脳炎
	辺縁系脳炎
	ループス脳炎
	非感染性脳炎
	汎脳炎
	ラスムッセン脳炎
	亜急性硬化性全脳炎
移植片対宿主病	急性移植片対宿主病
	急性腸管移植片対宿主病
	急性肝移植片対宿主病
	急性皮膚移植片対宿主病
	慢性移植片対宿主病
	慢性腸管移植片対宿主病
	慢性肝移植片対宿主病
	慢性皮膚移植片対宿主病
	移植片対宿主病
	眼移植片対宿主病
	消化管移植片対宿主病
	肝移植片対宿主病
	肺移植片対宿主病
	皮膚移植片対宿主病
ギラン・バレー症候群	ギラン・バレー症候群
	ミラー・フィッシャー症候群
筋無力症候群	重症筋無力症
	重症筋無力症クリーゼ
	筋無力症候群
	眼筋無力症
心筋炎	自己免疫性心筋炎

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-2　その他の留意すべき有害事象の定義（続き）

カテゴリー	PT名
	好酸球性心筋炎
	過敏性心筋症
	免疫性心筋炎
	心筋炎
筋炎	自己免疫性筋炎
	皮膚筋炎
	免疫性筋炎
	封入体筋炎
	筋炎
	壊死性筋炎
	腫瘍随伴性皮膚筋炎
	多発性筋炎
膵炎	自己免疫性膵炎
	出血性壊死性膵炎
	免疫性膵炎
	膵炎
	急性膵炎
	壊死性膵炎
横紋筋融解症	横紋筋融解症
ぶどう膜炎	自己免疫性ぶどう膜炎
	脈絡網膜炎
	毛様体炎
	免疫回復ぶどう膜炎
	免疫性ぶどう膜炎
	虹彩毛様体炎
	虹彩炎
	角膜ぶどう膜炎
	ぶどう膜炎
	フォークト・小柳・原田病

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	1	(100.0)	0		25	(96.2)	15	(57.7)	17	(100.0)	2	(11.8)
血液およびリンパ系障害	0		0		13	(50.0)	5	(19.2)	2	(11.8)	2	(11.8)
貧血	0		0		13	(50.0)	5	(19.2)	1	(5.9)	1	(5.9)
リンパ球減少症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)
心臓障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
洞性徐脈	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
耳および迷路障害	0		0		2	(7.7)	0		2	(11.8)	0	
難聴	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
耳鳴	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
頭位性回転性めまい	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
外耳の炎症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
内分泌障害	0		0		3	(11.5)	0		3	(17.6)	0	
甲状腺機能亢進症	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
甲状腺機能低下症	0		0		2	(7.7)	0		3	(17.6)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 1）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
ドライアイ	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
胃腸障害	1	(100.0)	0		12	(46.2)	4	(15.4)	6	(35.3)	0	
腹部膨満	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
腹痛	0		0		4	(15.4)	0		1	(5.9)	0	
腹水	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
便秘	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
下痢	1	(100.0)	0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
腸炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
胃炎	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
イレウス	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
悪心	1	(100.0)	0		7	(26.9)	0		1	(5.9)	0	
歯痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
嘔吐	1	(100.0)	0		3	(11.5)	0		0		0	
小腸出血	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
直腸閉塞	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		14	(53.8)	2	(7.7)	10	(58.8)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 2）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸痛	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
疲労	0		0		1	(3.8)	0		2	(11.8)	0	
歩行障害	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
注射部位反応	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
倦怠感	0		0		1	(3.8)	0		2	(11.8)	0	
浮腫	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
疼痛	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
発熱	0		0		9	(34.6)	1	(3.8)	7	(41.2)	0	
カテーテル留置部位疼痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
硬結	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
肝胆道系障害	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胆管狭窄	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
感染症および寄生虫症	1	(100.0)	0		5	(19.2)	2	(7.7)	4	(23.5)	0	
気管支炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
歯肉炎	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
中耳炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
咽頭炎	0		0		1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 3）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
鼻炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
上気道感染	1	(100.0)	0		3	(11.5)	0		0		0	
尿道炎	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
尿路感染	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
挫傷	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
注入に伴う反応	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
臨床検査	1	(100.0)	0		23	(88.5)	11	(42.3)	4	(23.5)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		4	(15.4)	1	(3.8)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(100.0)	0		9	(34.6)	1	(3.8)	0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		5	(19.2)	1	(3.8)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		4	(15.4)	3	(11.5)	0		0	
国際標準比増加	0		0		1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 4）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能検査異常	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
リンパ球数減少	0		0		15	(57.7)	7	(26.9)	0		0	
リンパ球数増加	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
好中球数減少	0		0		7	(26.9)	2	(7.7)	0		0	
血小板数減少	0		0		8	(30.8)	0		1	(5.9)	0	
尿蛋白	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
体重減少	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
体重増加	0		0		2	(7.7)	0		1	(5.9)	0	
白血球数減少	0		0		8	(30.8)	1	(3.8)	1	(5.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		12	(46.2)	2	(7.7)	4	(23.5)	1	(5.9)
高カルシウム血症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
高血糖	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
高カリウム血症	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
高ナトリウム血症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
低アルブミン血症	0		0		9	(34.6)	1	(3.8)	0		0	
低血糖	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
低カリウム血症	0		0		3	(11.5)	0		1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 5）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低ナトリウム血症	0		0		4	(15.4)	1	(3.8)	1	(5.9)	1	(5.9)
食欲減退	0		0		3	(11.5)	0		1	(5.9)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		7	(26.9)	1	(3.8)	5	(29.4)	0	
関節痛	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
背部痛	0		0		3	(11.5)	0		2	(11.8)	0	
筋痙縮	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
筋力低下	0		0		2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
筋骨格痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
筋肉痛	0		0		1	(3.8)	0		2	(11.8)	0	
頚部痛	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
四肢痛	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
腫瘍疼痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
髄膜転移	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
神経系障害	0		0		6	(23.1)	0		6	(35.3)	0	
アカシジア	0		0		1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 6）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
浮動性めまい	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
頭痛	0		0		2	(7.7)	0		4	(23.5)	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
錯感覚	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
舌下神経障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
顔面神経障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
精神障害	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
不安	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
不眠症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		10	(38.5)	0		0		0	
血尿	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
頻尿	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
蛋白尿	0		0		6	(23.1)	0		0		0	
尿閉	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
急性腎障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 7）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腟出血	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		7	(26.9)	1	(3.8)	3	(17.6)	1	(5.9)
咳嗽	0		0		5	(19.2)	0		0		0	
低酸素症	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
間質性肺疾患	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)
胸水	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
アレルギー性鼻炎	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
上気道の炎症	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
鼻痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
口腔咽頭痛	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(100.0)	0		13	(50.0)	2	(7.7)	8	(47.1)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
皮膚嚢腫	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
ざ瘡様皮膚炎	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
接触皮膚炎	1	(100.0)	0		1	(3.8)	0		0		0	
皮膚乾燥	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
そう痒症	0		0		5	(19.2)	0		5	(29.4)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-3　有害事象の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 8）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	0		0		1	(3.8)	0		4	(23.5)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		7	(26.9)	2	(7.7)	0		0	
皮膚線条	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
蕁麻疹	1	(100.0)	0		2	(7.7)	0		0		0	
血管障害	0		0		4	(15.4)	1	(3.8)	0		0	
高血圧	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
塞栓症	0		0		3	(11.5)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	1	(100.0)	0		23	(88.5)	10	(38.5)	17	(100.0)	2	(11.8)
血液およびリンパ系障害	0		0		12	(46.2)	4	(15.4)	2	(11.8)	2	(11.8)
貧血	0		0		12	(46.2)	4	(15.4)	1	(5.9)	1	(5.9)
リンパ球減少症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)
耳および迷路障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
難聴	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
内分泌障害	0		0		3	(11.5)	0		3	(17.6)	0	
甲状腺機能亢進症	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
甲状腺機能低下症	0		0		2	(7.7)	0		3	(17.6)	0	
眼障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
ドライアイ	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
胃腸障害	0		0		2	(7.7)	0		5	(29.4)	0	
腹痛	0		0		2	(7.7)	0		1	(5.9)	0	
便秘	0		0		0		0		1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 1）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
腸炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
胃炎	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
悪心	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
嘔吐	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		7	(26.9)	2	(7.7)	9	(52.9)	0	
胸痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
疲労	0		0		1	(3.8)	0		2	(11.8)	0	
歩行障害	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
注射部位反応	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
倦怠感	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
疼痛	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
発熱	0		0		5	(19.2)	1	(3.8)	7	(41.2)	0	
硬結	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
感染症および寄生虫症	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
中耳炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
肺炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 2）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
注入に伴う反応	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
臨床検査	1	(100.0)	0		21	(80.8)	10	(38.5)	4	(23.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(100.0)	0		6	(23.1)	1	(3.8)	0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
肝機能検査異常	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
リンパ球数減少	0		0		14	(53.8)	6	(23.1)	0		0	
好中球数減少	0		0		6	(23.1)	2	(7.7)	0		0	
血小板数減少	0		0		8	(30.8)	0		1	(5.9)	0	
尿蛋白	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
体重減少	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
体重増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
白血球数減少	0		0		8	(30.8)	1	(3.8)	1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 3）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		8	(30.8)	1	(3.8)	3	(17.6)	1	(5.9)
高カルシウム血症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
低アルブミン血症	0		0		5	(19.2)	1	(3.8)	0		0	
低血糖	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
低カリウム血症	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	1	(5.9)
食欲減退	0		0		2	(7.7)	0		1	(5.9)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		2	(7.7)	0		3	(17.6)	0	
関節痛	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
筋痙縮	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
筋力低下	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
筋肉痛	0		0		0		0		2	(11.8)	0	
四肢痛	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
神経系障害	0		0		4	(15.4)	0		3	(17.6)	0	
浮動性めまい	0		0		1	(3.8)	0		1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 4）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頭痛	0		0		2	(7.7)	0		1	(5.9)	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
錯感覚	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
精神障害	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
不安	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
蛋白尿	0		0		3	(11.5)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		2	(7.7)	0		2	(11.8)	1	(5.9)
咳嗽	0		0		2	(7.7)	0		0		0	
間質性肺疾患	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)
アレルギー性鼻炎	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
上気道の炎症	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		8	(30.8)	2	(7.7)	7	(41.2)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
皮膚嚢腫	0		0		0		0		1	(5.9)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-4　副作用の発現頻度の比較（小児 vs 成人）（続き 5）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例（1606 試験）、SAF（15 試験）

	NCCH1606試験 cHL N = 1				NCCH1606試験 全治療例 N = 26				ONO-4538-15試験 N = 17			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3以上	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ざ瘡様皮膚炎	0		0		0		0		1	(5.9)	0	
そう痒症	0		0		3	(11.5)	0		5	(29.4)	0	
発疹	0		0		1	(3.8)	0		4	(23.5)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		6	(23.1)	2	(7.7)	0		0	
蕁麻疹	0		0		1	(3.8)	0		0		0	
血管障害	0		0		2	(7.7)	1	(3.8)	0		0	
高血圧	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
塞栓症	0		0		1	(3.8)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	9	(90.0)	6	(60.0)	16	(100.0)	9	(56.3)
臨床検査	8	(80.0)	3	(30.0)	15	(93.8)	8	(50.0)
好中球数減少	4	(40.0)	2	(20.0)	3	(18.8)	0	
白血球数減少	4	(40.0)	1	(10.0)	4	(25.0)	0	
リンパ球数減少	3	(30.0)	1	(10.0)	12	(75.0)	6	(37.5)
血小板数減少	3	(30.0)	0		5	(31.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(20.0)	0		7	(43.8)	1	(6.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(10.0)	1	(10.0)	3	(18.8)	2	(12.5)
リンパ球数増加	1	(10.0)	0		0		0	
体重増加	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
血中ビリルビン増加	1	(10.0)	0		4	(25.0)	1	(6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		4	(25.0)	1	(6.3)
体重減少	0		0		3	(18.8)	0	
国際標準比増加	0		0		1	(6.3)	0	
尿蛋白	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		1	(6.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(6.3)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 1）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	0		0		3	(18.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	5	(50.0)	0		8	(50.0)	2	(12.5)
斑状丘疹状皮疹	2	(20.0)	0		5	(31.3)	2	(12.5)
皮膚乾燥	2	(20.0)	0		0		0	
そう痒症	1	(10.0)	0		4	(25.0)	0	
接触皮膚炎	1	(10.0)	0		0		0	
蕁麻疹	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
発疹	0		0		1	(6.3)	0	
皮膚線条	0		0		1	(6.3)	0	
胃腸障害	5	(50.0)	2	(20.0)	7	(43.8)	2	(12.5)
悪心	2	(20.0)	0		5	(31.3)	0	
イレウス	1	(10.0)	1	(10.0)	0		0	
下痢	1	(10.0)	0		0		0	
便秘	1	(10.0)	0		0		0	
嘔吐	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
腹水	1	(10.0)	1	(10.0)	0		0	
小腸出血	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 2）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯痛	0		0		1	(6.3)	0	
直腸閉塞	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
胃炎	0		0		1	(6.3)	0	
腹痛	0		0		4	(25.0)	0	
腹部膨満	0		0		1	(6.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(40.0)	0		10	(62.5)	2	(12.5)
発熱	4	(40.0)	0		5	(31.3)	1	(6.3)
胸痛	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
カテーテル留置部位疼痛	0		0		1	(6.3)	0	
倦怠感	0		0		1	(6.3)	0	
歩行障害	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
疲労	0		0		1	(6.3)	0	
疼痛	0		0		2	(12.5)	0	
代謝および栄養障害	4	(40.0)	0		8	(50.0)	2	(12.5)
低アルブミン血症	3	(30.0)	0		6	(37.5)	1	(6.3)
低ナトリウム血症	2	(20.0)	0		2	(12.5)	1	(6.3)
低血糖	2	(20.0)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 3）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低カリウム血症	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
高カリウム血症	1	(10.0)	0		0		0	
食欲減退	0		0		3	(18.8)	0	
高カルシウム血症	0		0		1	(6.3)	0	
高ナトリウム血症	0		0		1	(6.3)	0	
高血糖	0		0		1	(6.3)	0	
腎および尿路障害	3	(30.0)	0		7	(43.8)	0	
尿閉	2	(20.0)	0		0		0	
急性腎障害	1	(10.0)	0		0		0	
蛋白尿	0		0		6	(37.5)	0	
血尿	0		0		1	(6.3)	0	
頻尿	0		0		1	(6.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(20.0)	0		5	(31.3)	1	(6.3)
低酸素症	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
咳嗽	1	(10.0)	0		4	(25.0)	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		2	(12.5)	0	
口腔咽頭痛	0		0		2	(12.5)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 4）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸水	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
鼻痛	0		0		1	(6.3)	0	
感染症および寄生虫症	2	(20.0)	1	(10.0)	3	(18.8)	1	(6.3)
上気道感染	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
尿路感染	1	(10.0)	1	(10.0)	0		0	
尿道炎	1	(10.0)	0		0		0	
咽頭炎	0		0		1	(6.3)	0	
歯肉炎	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
血液およびリンパ系障害	2	(20.0)	1	(10.0)	11	(68.8)	4	(25.0)
貧血	2	(20.0)	1	(10.0)	11	(68.8)	4	(25.0)
内分泌障害	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
甲状腺機能低下症	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
甲状腺機能亢進症	0		0		2	(12.5)	0	
眼障害	1	(10.0)	0		0		0	
ドライアイ	1	(10.0)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 5）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	1	(10.0)	0		5	(31.3)	0	
舌下神経障害	1	(10.0)	0		0		0	
アカシジア	0		0		1	(6.3)	0	
浮動性めまい	0		0		1	(6.3)	0	
錯感覚	0		0		1	(6.3)	0	
頭痛	0		0		2	(12.5)	0	
顔面神経障害	0		0		1	(6.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(10.0)	1	(10.0)	6	(37.5)	0	
筋力低下	1	(10.0)	1	(10.0)	1	(6.3)	0	
四肢痛	0		0		3	(18.8)	0	
筋肉痛	0		0		1	(6.3)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(6.3)	0	
背部痛	0		0		3	(18.8)	0	
頚部痛	0		0		2	(12.5)	0	
耳および迷路障害	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
外耳の炎症	1	(10.0)	0		0		0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 6）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳鳴	0		0		1	(6.3)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(10.0)	1	(10.0)	1	(6.3)	0	
髄膜転移	1	(10.0)	1	(10.0)	0		0	
腫瘍疼痛	0		0		1	(6.3)	0	
心臓障害	0		0		1	(6.3)	0	
洞性徐脈	0		0		1	(6.3)	0	
生殖系および乳房障害	0		0		1	(6.3)	0	
腟出血	0		0		1	(6.3)	0	
精神障害	0		0		2	(12.5)	0	
不安	0		0		1	(6.3)	0	
不眠症	0		0		1	(6.3)	0	
肝胆道系障害	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
胆管狭窄	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-5　年齢別の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）（続き 7）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0		0		4	(25.0)	1	(6.3)
塞栓症	0		0		3	(18.8)	0	
高血圧	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-6　年齢別の副作用の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	8	(80.0)	3	(30.0)	15	(93.8)	7	(43.8)
臨床検査	7	(70.0)	3	(30.0)	14	(87.5)	7	(43.8)
好中球数減少	4	(40.0)	2	(20.0)	2	(12.5)	0	
白血球数減少	4	(40.0)	1	(10.0)	4	(25.0)	0	
リンパ球数減少	3	(30.0)	1	(10.0)	11	(68.8)	5	(31.3)
血小板数減少	3	(30.0)	0		5	(31.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(10.0)	0		5	(31.3)	1	(6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(10.0)	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		2	(12.5)	1	(6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		3	(18.8)	0	
体重減少	0		0		1	(6.3)	0	
尿蛋白	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(6.3)	0	
血中クレアチニン増加	0		0		2	(12.5)	0	
血中ビリルビン増加	0		0		2	(12.5)	1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(20.0)	0		5	(31.3)	2	(12.5)
発熱	2	(20.0)	0		3	(18.8)	1	(6.3)

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-6　年齢別の副作用の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（NCCH1606 試験）（続き 1）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歩行障害	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)
疲労	0		0		1	(6.3)	0	
疼痛	0		0		1	(6.3)	0	
胸痛	0		0		1	(6.3)	0	
血液およびリンパ系障害	2	(20.0)	1	(10.0)	10	(62.5)	3	(18.8)
貧血	2	(20.0)	1	(10.0)	10	(62.5)	3	(18.8)
代謝および栄養障害	1	(10.0)	0		7	(43.8)	1	(6.3)
低血糖	1	(10.0)	0		0		0	
低アルブミン血症	0		0		5	(31.3)	1	(6.3)
低カリウム血症	0		0		1	(6.3)	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	(6.3)	0	
食欲減退	0		0		2	(12.5)	0	
高カルシウム血症	0		0		1	(6.3)	0	
内分泌障害	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
甲状腺機能低下症	1	(10.0)	0		1	(6.3)	0	
甲状腺機能亢進症	0		0		2	(12.5)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-6　年齢別の副作用の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（NCCH1606 試験）（続き 2）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	1	(10.0)	0		7	(43.8)	2	(12.5)
そう痒症	1	(10.0)	0		2	(12.5)	0	
斑状丘疹状皮疹	1	(10.0)	0		5	(31.3)	2	(12.5)
発疹	0		0		1	(6.3)	0	
蕁麻疹	0		0		1	(6.3)	0	
眼障害	1	(10.0)	0		0		0	
ドライアイ	1	(10.0)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		2	(12.5)	0	
アレルギー性鼻炎	0		0		1	(6.3)	0	
咳嗽	0		0		2	(12.5)	0	
神経系障害	0		0		4	(25.0)	0	
浮動性めまい	0		0		1	(6.3)	0	
錯感覚	0		0		1	(6.3)	0	
頭痛	0		0		2	(12.5)	0	

MedDRA ver 22.1J

表 2.7.4.8-6　年齢別の副作用の SOC・PT 別発現頻度（11 歳以下、12 歳以上）（NCCH1606 試験）（続き 3）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

	ニボルマブ							
	11歳以下 N = 10				12歳以上 N = 16			
SOC	全Grade		Grade 3-4		全Grade		Grade 3-4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0		0		2	(12.5)	0	
四肢痛	0		0		2	(12.5)	0	
筋力低下	0		0		1	(6.3)	0	
精神障害	0		0		1	(6.3)	0	
不安	0		0		1	(6.3)	0	
胃腸障害	0		0		2	(12.5)	0	
嘔吐	0		0		1	(6.3)	0	
悪心	0		0		1	(6.3)	0	
胃炎	0		0		1	(6.3)	0	
腹痛	0		0		2	(12.5)	0	
腎および尿路障害	0		0		3	(18.8)	0	
蛋白尿	0		0		3	(18.8)	0	
血管障害	0		0		2	(12.5)	1	(6.3)
塞栓症	0		0		1	(6.3)	0	
高血圧	0		0		1	(6.3)	1	(6.3)

MedDRA ver 22.1J

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5　　参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当資料なし

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

［2.7.2.6］に示した。

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.6］に示した。

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

［2.7.4.7］に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　難治小児悪性固形腫瘍およびホジキンリンパ腫患者を対象としたニボルマブの医師主導第I相試験（Phase I trial of nivolumab in pediatric patients with malignant solid tumors or Hodgkin lymphoma; PENGUIN trial）（NCCH1606）（評価資料） 8
2.7.6.2　第II相試験　再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-15）（参考資料） 27
2.7.6.3　Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412):a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial（CA209070）（参考資料） 45
2.7.6.4　付録 57

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 7
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験） 8
表 2.7.6.1-2　プロトコール治療中止の内訳（1606 試験） 15
表 2.7.6.1-3　解析対象集団の内訳（1606 試験） 16
表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性及び基準値の要約（1606 試験） 17
表 2.7.6.1-5　投与回数の要約（1606 試験） 18
表 2.7.6.1-6　投与期間の要約（1606 試験） 19
表 2.7.6.1-7　投与中止までのニボルマブの累積投与量（1606 試験） 19
表 2.7.6.1-8　cHL 患者の有効性の要約（1606 試験） 20
表 2.7.6.1-9　DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験） 21
表 2.7.6.1-10　DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験、DLT 評価不能例を除く） 21
表 2.7.6.1-11　安全性の結果の要約（1606 試験） 23
表 2.7.6.1-12　単回投与時のニボルマブの薬物動態パラメータ（1606 試験） 24
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（15 試験） 27
表 2.7.6.2-2　解析対象集団の内訳（15 試験） 32
表 2.7.6.2-3　治療期を終了した被験者の理由（15 試験） 33
表 2.7.6.2-4　治験の中止・脱落理由（15 試験） 35
表 2.7.6.2-5　治験薬の曝露及び投与状況（15 試験） 37

表 2.7.6.2-6　有効性の結果の要約（15 試験）..... 40
表 2.7.6.2-7　有害事象及び副作用の要約（15 試験）..... 43
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（070 試験）..... 45
表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性（070 試験）..... 50
表 2.7.6.3-3　PD-L1 発現状況（070 試験）..... 53
表 2.7.6.3-4　有害事象の発現頻度（070 試験）..... 55
表 2.7.6.3-5　免疫関連の有害事象の発現頻度（070 試験）..... 56
表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び基準値の要約（15 試験）..... 57
表 2.7.6.4-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（15 試験）..... 65

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（1606 試験）..... 13
図 2.7.6.1-2　被験者の内訳（1606 試験）..... 14
図 2.7.6.1-3　単回投与時の血清中ニボルマブ濃度推移（平均値±標準偏差）（1606 試験）..... 24
図 2.7.6.1-4　反復投与時の血清中ニボルマブ濃度推移（平均値±標準偏差）（1606 試験）..... 25
図 2.7.6.2-1　試験デザイン（15 試験）..... 31
図 2.7.6.2-2　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）..... 41
図 2.7.6.2-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）..... 41
図 2.7.6.3-1　被験者ごとの腫瘍反応（070 試験）..... 52

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ASCT	Autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC0-t	Area under the concentration against time curve from time 0 to time t	投与開始0時間から投与開始t時間後までの血中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the concentration against time curve from time 0 to infinity	投与開始0時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC336h	Area under the concentration against time curve from time 0 to 336 hours	投与開始0時間から投与後336時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AYA	Adolescent and young adult	思春期及び若年成人
BMI	Body mass index	体格指数
cHL	classical Hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CL	Total clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximal blood concentration	最高血中濃度
Cmin	Minimum blood concentration	最低血中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response (remission)	完全寛解
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
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	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
ENR	Enrolled Set	登録された被験者集団
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDG-PET	Fleurodeoxyglucose - positron emission tomography	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HBc	Hepatitis B core protein	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	Hepatitis B surface protein	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス

用語及び略号	英語	日本語
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
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus type 1	成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型
IWG criteria (2007)	Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma（2007）	－
IPS	International Prognostic Score	－
IQR	Interquartile range	四分位範囲
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NE	Not evaluable	評価不能
NOS	Not otherwise specified	－
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2	－
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response (remission)	部分寛解
PT	Preferred term	基本語
RD	Recommended dose	推奨用量
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定基準
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	Safety Set	－
SD	Stable Disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Percutaneous oxygen saturation	経皮的酸素飽和度
Tmax	Time to reach the peak concentration	最高血中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	正常値上限

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
国内試験									
医師主導 第Ⅰ相試験 （評価資料）	NCCH1606 （日本）	5.3.5.2-1	安全性 薬物動態 有効性	非盲検 非対照	難治小児悪性固形腫瘍及びHL患者	コホート1 ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 コホート2（コホート1でニボルマブ 3 mg/kg の安全性が確認された場合） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与	【有効性】 1 例［cHL 患者（コホート 2）］[a)] 【安全性】 26 例 ［コホート 1：6 例（悪性固形腫瘍患者 6 例）、コホート 2：20 例（悪性固形腫瘍患者：19 例）、cHL 患者：1 例］	無効中止、治療継続困難な有害事象の発現又はその他のプロトコール治療中止規準に該当するまで継続可能 （事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）	継続中： 完全な 報告書
第Ⅱ相試験 （参考資料）	ONO-4538-15 （日本）	5.3.5.2-2	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 非対照	再発又は難治性の HL 患者	ニボルマブ（ONO-4538） 3 mg/kg Q2W、静脈内投与	【有効性】 16 例（cHL 患者） 【安全性】 17 例 （cHL 患者：16 例、非 HL 患者：1 例）	PD、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで継続可能 （事前に定めた条件下では進行後の投与継続も許容）	完了： 完全な 報告書
海外試験									
医師主導 第Ⅰ／Ⅱ相試験 （参考資料）	CA209070 （米国）	5.3.5.2-3	安全性 薬物動態 有効性	非盲検 非対照	PartA: 再発又は難治性の固形がん患者 PartB: 再発又は難治性のがん[b)]患者、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者	PartA ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与 PartB（PartA で推奨用量を確認後） ニボルマブ 3 mg/kg Q2W、静脈内投与	85 例 （PartA：13 例、PartB：72 例）	PD、投与中止を要する有害事象又はその他の理由が生じるまで最大 2 年間継続可能	継続中： 論文

Q2W：2 週間間隔、PD：進行、HL：ホジキンリンパ腫、cHL：古典的ホジキンリンパ腫
a）試験全体の有効性解析対象集団は、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例である。
b）次のがん種を含む：横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、HL、非 HL 及び悪性黒色腫

2.7.6.1 難治小児悪性固形腫瘍およびホジキンリンパ腫患者を対象としたニボルマブの医師主導第Ⅰ相試験（Phase I trial of nivolumab in pediatric patients with malignant solid tumors or Hodgkin lymphoma; PENGUIN trial）（NCCH1606）（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（1606 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	難治小児悪性固形腫瘍およびホジキンリンパ腫患者を対象としたニボルマブの医師主導第 I 相試験（Phase I trial of nivolumab in pediatric patients with malignant solid tumors or Hodgkin lymphoma; PENGUIN trial）
治験実施計画書番号	NCCH1606
治験実施医療機関	1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	難治小児悪性固形腫瘍及びホジキンリンパ腫（HL）患者において、ニボルマブ単独投与の安全性を確認し、ニボルマブの小児推奨用量（RD）を決定する。また、思春期及び若年成人（AYA）を含む難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者におけるニボルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討する。
治験方法	本試験（NCCH1606、以下 1606 試験）は、難治小児悪性固形及び HL 患者において、ニボルマブ単独投与の安全性の確認及びニボルマブの小児 RD の決定（コホート 1）、並びに AYA を含む同患者におけるニボルマブの薬物動態、安全性及び有効性を検討する（コホート 2）、非盲検、単施設、2 コホート、固定用量の医師主導第 I 相試験である（図 2.7.6.1-1）。 コホート 1 は、対象患者を年齢 1～18 歳の難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者［ただし、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、その他成人においてニボルマブが既承認のがん種の患者では 1～14 歳］とし、プロトコール治療（ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与）を行った。ニボルマブの投与開始日から 28 日間を早期安全性評価期間とし、用量制限毒性（DLT）相当の有害事象を評価した。コホート 1 の 6 例の早期安全性評価期間が終了した時点で DLT 相当の有害事象の発生が 0 例の場合、小児 RD を 3 mg/kg と決定しコホート 2 に進むこととした。DLT 相当の有害事象の発生が 1 例以上認められた場合、効果・安全性評価委員会に諮問し、コホート 2 への登録可否の判断を仰ぐこととした。DLT 相当の有害事象が 2 例以上認められた場合には、成人と海外のデータを参考に検討し、試験の一時中断、治験実施計画書の改訂などを検討することとした。 コホート 2 は、対象患者を年齢 1～24 歳の難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者（ただし、cHL、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、その他成人においてニボルマブが既承認のがん種の患者では 1～14 歳）とし、プロトコール治療（ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与）を行った。コホート 2 の予定登録数は 20 例とした。ただし、12 歳未満の患者が最低 6 例、12 歳以上の患者が最低 6 例登録されなかった場合、当該条件を満たしていない方の患者集団のみ、当該条件を満たすまで追加登録を可とした。 コホート 1、コホート 2 のいずれにおいても、プロトコール治療中止規準に該当しない限り治療を継続することとし、薬物動態、安全性及び有効性を評価した。 プロトコール治療中止後、被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因を確認）、増悪の有無の確認などについて、6 カ月ごとを目安に追跡調査を行った。追跡調査期間は登録終了後約 2 年とした。 コホート 1 の登録が終了し、コホート 1 の最後の症例の早期安全性評価期間の有害事象のデータが固定された後、Primary endpoint を中心とする解析をコホート 1 に対する主たる解析として行った。コホート 1 に対する主たる解析の結果から試

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	験が継続された場合、コホート 2 登録終了後、追跡約 6 カ月時点までのデータを確定した後に、Primary endpoint を中心とする解析をコホート 1＋コホート 2 に対する主たる解析として行うこととした。また、追跡期間が終了しすべてのデータが確定した後に最終解析を行うこととした。本項は、追跡約 6 カ月時点（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを確定（データ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）した後の、コホート 1＋コホート 2 に対する主たる解析結果に基づく。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：26 例（ただし、追加登録により最大 32 例） 解析時：26 例（コホート 1：6 例、コホート 2：20 例）
対象	難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者
主な選択基準	1. 以下のいずれかに該当する難治小児悪性腫瘍患者 1） 同種造血幹細胞移植の治療歴がなく、2 種類以上のレジメンの化学療法を行った後に腫瘍が残存し、実施医療機関にて病理学的に以下の組織型のいずれかに診断されている固形腫瘍の患者（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容する） ・ 神経芽腫、神経節芽腫 ・ 網膜芽細胞腫 ・ 腎芽腫、腎ラブドイド腫瘍、腎原発肉腫、腎末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍、腎細胞癌 ・ 肝芽腫、肝細胞癌 ・ 骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍、骨悪性線維性腫瘍、悪性軟骨腫 ・ 横紋筋肉腫、線維肉腫、悪性線維芽性細胞腫瘍、筋線維芽性細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、ユーイング肉腫、ユーイング類縁肉腫、軟部組織末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍、腎外ラブドイド腫瘍、脂肪肉腫、線維組織球腫瘍、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、血管肉腫、軟部組織原発悪性骨・軟骨性腫瘍、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類上皮肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、未分化肉腫、分類不能肉腫、他の悪性軟部腫瘍（国際小児がん分類第 3 版の「Miscellaneous soft tissue sarcomas」に該当するもの） ・ 頭蓋外原発悪性胚細胞性腫瘍（性腺原発及び性腺外原発）、性腺原発上皮性悪性腫瘍 ・ 副腎皮質癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、悪性黒色腫、皮膚癌、他の上皮性悪性腫瘍（国際小児がん分類第 3 版の「Other and unspecified carcinomas」に該当するもの） 2） 同種造血幹細胞移植の治療歴がなく、2 種類以上のレジメンの化学療法を行った後に腫瘍が残存し、実施医療機関にて病理学的にホジキンリンパ腫と診断されている患者（自家造血幹細胞移植の治療歴は許容する） 2. 固形腫瘍の患者においては、以下のうち 1 つ以上を満たす ・ コンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像法（MRI）で腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない） ・ 骨髄検査で腫瘍の浸潤を認める 3. HL の患者においては、以下のすべてを満たす ・ CT又はMRIで腫瘍を確認できる（測定可能病変の有無を問わない） ・ 少なくとも1個以上のフルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層法（FDG-PET）陽性の病変を有する ・ 骨髄浸潤及び中枢神経浸潤を有さない 4. 登録時の年齢がコホート 1 では 1 歳以上 18 歳以下、コホート 2 では 1 歳以上 24 歳以下。ただし、cHL、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、その他成人において既承認のがん種の患者においては、登録時の年齢がいずれのコホートでも 1 歳以上 14 歳以下

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験）（続き 2）

項目	内容
主な選択基準（続き）	5. Performance Status［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）］が 0～2 6. 以下のいずれも有さない ・ 症状のある脳転移 ・ がん性髄膜炎 ・ 放射線照射又は外科的処置を要する脊椎転移 7. 治療を要する、心嚢液・胸水・腹水の貯留を認めない 8. 抗 programmed cell death 1（PD-1）抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブなど）、抗 programmed cell death ligand 1（PD-L1）抗体（アテゾリズマブ、アベルマブなど）、抗 cytotoxicT-lymphocyte-associated protein 4（CTLA-4）抗体（イピリムマブなど）又はその他の T 細胞制御を目的とした薬物療法の前治療歴を有さない 9. 登録前 14 日以内にプレドニゾロン相当で 10 mg/日を超える全身性副腎皮質ホルモン剤（検査や予防投与などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けていない 10. 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍薬や他の治験薬の投与を受けていない 11. 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない 12. 登録時に放射線治療の最終照射日から以下の期間が経過している 1） 6 脊椎以上、全腹部・全肺・全身を含む照射、骨盤の 50%以上の照射のいずれかを満たす場合：12 週以上 2） 上記 1）に該当せず、4～5 脊椎、骨盤の 25%以上 50%未満の照射のいずれかを満たす場合：6 週以上 3） 上記 1）及び 2）に該当せず、3 脊椎以内、骨盤の 25%未満の照射、それ以外の部位への局所放射線照射のいずれかを満たす場合：14 日以上 13. 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が以下のすべてを満たす。ただし、採血日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与又は輸血を受けていないこと ・ 好中球数≧1000 /mm^3 ・ 血小板数≧5×10^4 /mm^3 ・ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL ・ ALT≦100 U/L ・ 血清クレアチニン≦0.6 mg/dL（1 歳）、0.8 mg/dL（2～5 歳）、1.0 mg/dL（6～9 歳）、1.2mg/dL（10～12 歳）、1.5 mg/dL（13～15 歳）、1.7 mg/dL（16 歳以上） 14. 登録前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度（SpO_2）が 94%以上 15. 妊娠可能な女性の場合、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 5 カ月間の避妊に同意している。授乳中の患者の場合、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないことに同意している。妊娠させる可能性がある男性の場合、治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 7 カ月間の避妊に同意している 16. 試験参加について、患者が 19 歳以下の場合は代諾者から、患者が 20 歳以上の場合は本人から文書で同意が得られている
主な除外基準	1. 活動性の重複がんを有する（ただし、完全切除された、基底細胞癌、有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、内視鏡的粘膜下層剥離術や内視鏡的粘膜切除術で治癒切除された消化管癌、又は 5 年以上再発が認められない他のがんは登録可） 2. 全身的治療を必要とする感染症を有する 3. 活動性の消化管潰瘍を合併している 4. 画像所見又は臨床所見により診断された肺臓炎若しくは肺線維症の合併又は既往を有する（ただし、放射線治療に伴う非活動性の瘢痕又は線維化は登録可） 5. 医薬品に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験）（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	6.　活動性の自己免疫疾患を合併している、又は慢性的・再発性の同疾患の既往を有する（ただし、1 型糖尿病、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚障害、外的誘因がなければ再発しないと予想される症状の患者は登録可） 7.　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）抗体、B 型肝炎ウイルス表面蛋白（HBs）抗原、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体のいずれかが陽性［ただし、HCV 抗体が陽性であっても、HCV リボ核酸（RNA）が検出されない患者は登録可］ 8.　HBs 抗原陰性で、HBs 抗体、B 型肝炎ウイルスコア蛋白（HBc）抗体のいずれか 1 つ以上が陽性、かつ B 型肝炎ウイルスデオキシリボ核酸（HBV-DNA）定量が陽性（検出感度以下であれば登録可） 9.　妊娠中、授乳中（授乳中断に同意しない場合）又は妊娠している可能性のある女性 10.　精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
被験薬 用量及び投与方法	コホート 1、コホート 2 のいずれにおいてもニボルマブの開始用量は 3 mg/kg とした（コホート 2 の用量はコホート 1 での DLT 評価後に決定した）。生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて用時希釈（溶液の薬物濃度は 0.35 mg/mL 以上）、全量を約 60 分かけて静脈内投与した。ただし、体重が 40 kg 未満の患者には、合計注入量が 4 mL/kg 患者体重を超えないこととした。ニボルマブは 2 週間間隔で点滴静注で投与することとした。ニボルマブの減量又は増量は行わないこととした。
対照薬 用量及び投与方法	該当なし
治療期間	ニボルマブ 1 回の投与を 1 コースとし、「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療継続を許容した。
評価項目と評価基準	有効性（Secondary endpoints） 1.　奏効割合 奏効割合は、測定可能病変を有する適格例のうち、最良総合効果が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）のいずれかである患者の割合 2.　無増悪生存期間（PFS） 登録日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間 3.　全生存期間（OS） 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間 安全性 Primary endpoint：DLT 相当の有害事象の発現率 Secondary endpoints： 1.　有害事象発現率 各有害事象を発現した患者の割合 2.　Grade 4 の非血液毒性発現率 Grade 4 の非血液毒性が 1 つ以上認められた患者の割合 3.　早期死亡率 プロトコール治療中又は最終プロトコール治療日から 30 日以内に死亡した患者の割合。プロトコール治療との因果関係を問わない。 4.　治療関連死亡率 プロトコール治療との因果関係が否定できない有害事象により死亡した患者の割合 薬物動態 投与開始 0 時間から投与開始 t 時間後までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC0-t）、投与開始 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）、最高血中濃度（Cmax）、最高血中濃度到達時間（Tmax）、半減期（T1/2）、全身クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（Vss）

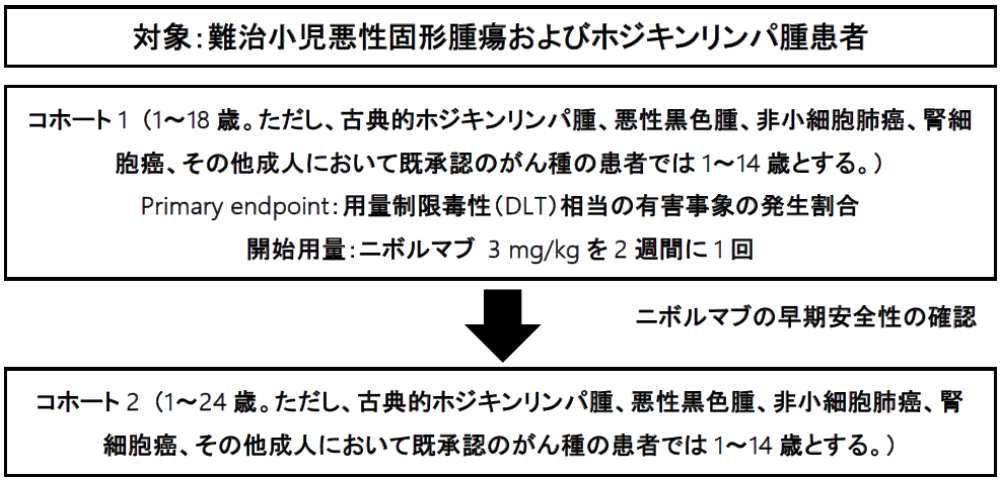
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法	解析対象集団 全登録例：「登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団 全治療例：全登録例のうち、治験薬が 1 回以上投与された患者の集団 全適格例：全治療例のうち、「適格規準」を満たさない又は「除外規準」のいずれかに該当することが事後的に確認された患者など、治験責任医師により決定された不適格例を除いた集団 薬物動態解析対象集団：治験薬が投与され、評価可能な血中濃度データを有する患者の集団 有効性の解析 1.　奏効割合 主たる解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例のうち測定可能病変を有する適格例を対象に、奏効割合と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いてその 95%信頼区間を求めた。 補足的解析として、以下の割合と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いてその 95%信頼区間を求めた。 ・　コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例のうち、測定可能病変を有する適格例を対象とした病勢制御割合［CR/PR/安定（SD）の割合］ ・　コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例を対象とした奏効割合（non-CR/non-PD 例は分母に含め、分子に含めない） ・　コホート 1 とコホート 2 を合わせた全登録例のうち、測定可能病変を有する例を対象とした奏効割合 ・　コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例のうち、測定可能病変を有する例を対象とした奏効割合 2.　PFS 主たる解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線を描き、3 カ月ごとのリスク集合（at risk）の人数及び各期間内の打ち切り数を求めた。さらに、6 カ月、1 年、2 年無増悪生存割合と Greenwood の公式を用いてその 95%信頼区間を求めた。PFS 中央値と Brookmeyer and Crowley の方法を用いてその 95%信頼区間を求めた。 補足的解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全登録例及びコホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例を対象に主たる解析と同様の解析を行った。 3.　OS 主たる解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を描き、3 カ月ごとのリスク集合（at risk）の人数及び各期間内の打ち切り数を求めた。さらに、6 カ月、1 年、2 年生存割合と Greenwood の公式を用いてその 95%信頼区間、生存期間中央値と Brookmeyer and Crowley の方法を用いてその 95%信頼区間を求めた。各被験者の観察期間を「観察期間（日）＝｛死亡日（イベント例）又は最終生存確認日（生存例）｝－登録日＋1」と定義し、その要約統計量を算出した。 補足的解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全登録例及びコホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例を対象に主たる解析と同様の解析を行った。 4.　サブグループ解析 奏効割合、PFS、OS について、組織学的分類及び年齢のサブグループごとにそれぞれの主たる解析と同様の解析を行った。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（1606 試験）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	安全性の解析 1.　Primary endpoint：DLT 相当の有害事象の発現率 主たる解析として、コホート 1 の全適格例を対象に、DLT 相当の有害事象の発現頻度を集計し、必要に応じてその割合と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いて 95%信頼区間を求めた。 補足的解析として、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例を対象に DLT 相当の有害事象の発現頻度、その割合と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いて 95%信頼区間を求めた。 2.　Secondary endpoints コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例を対象に、以下の集計・解析を行った。 ・　各有害事象の頻度を集計し、Grade 1 以上の発現率、Grade 3 以上の発現率、Grade 4 の発現率を求めた。 ・　年齢層（11 歳以下、12 歳以上 17 歳以下、18 歳以上）ごとに、各有害事象の頻度を集計し、Grade 1 以上の発現率、Grade 3 以上の発現率、Grade 4 の発現率を求めた。 ・　重篤な有害事象発現率と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いてその 95%信頼区間を求めた。 さらに、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡について、それぞれの発現率と二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた 95%信頼区間を求めた。 薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団を対象とし、全例及び年齢別（11 歳以下、12 歳以上、以下同じ）に採血ポイントごとの血中薬物濃度の要約統計量を算出し、単回投与、複数回投与それぞれについて平均値±標準偏差の推移図（線形プロット）で示した。さらに、単回投与時の血中薬物濃度については、被験者別の血中薬物濃度の推移図並びに全例及び年齢別に採血ポイントごとの血中薬物濃度の散布図を示した。薬物動態パラメータについて、全例及び年齢別に要約統計量を算出した。AUC0-t 及び Cmax については年齢別に箱ひげ図を示した。AUC0-t 及び Cmax について年齢別の関係を確認した。

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（1606 試験）



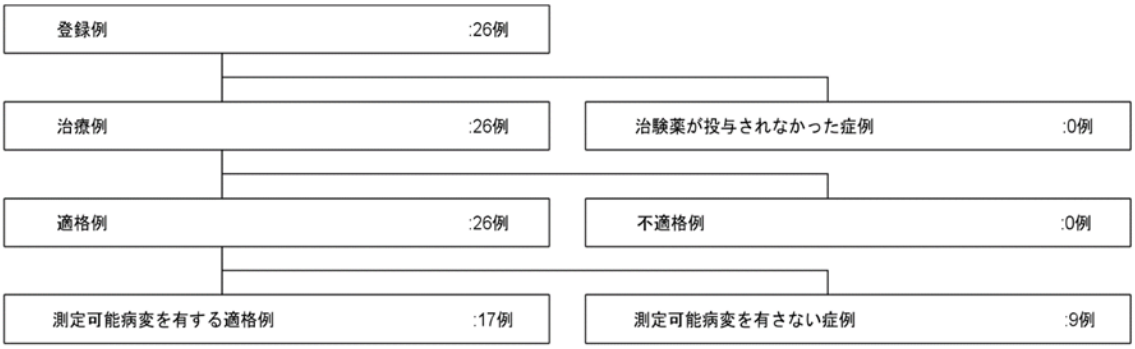
2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に、プロトコール治療中止の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

日本人難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者がコホート 1 とコホート 2 合わせて 26 例登録され、全例がプロトコール治療（治験薬の投与）を受けた。内訳は、コホート 1 が 6 例、コホート 2 が 20 例であった。データカットオフ時点で、このうち 2 例がプロトコール治療を継続しており、24 例がプロトコール治療を中止していた。プロトコール治療中止の内訳は「無効中止」が 22 例、「有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療中止を申し出た」が 1 例、「プロトコール治療中の死亡」が 1 例であった。プロトコール治療を中止した 24 例のうち、17 例が死亡し、7 例が追跡調査を実施中であった。

図 2.7.6.1-2 被験者の内訳（1606 試験）



出典［5.3.5.2-1 図 10.1-1］

表 2.7.6.1-2　プロトコール治療中止の内訳（1606 試験）

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

プロトコール治療中止理由	N
プロトコール治療中	2
プロトコール治療中止理由	
1.　無効中止	22
①　プロトコール治療開始後に明らかな病変の増大が見られ治療変更を要すると判断された	15
②　病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められた	7
2.　AE 中止	0
①　Grade 4 の有害事象が発生	0
②　プロトコール治療との因果関係の有無によらず Grade 2 以上の肺臓炎または肺線維症が発生	0
③　局所治療により Grade 1 以下に改善しない、プロトコール治療との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛または視力低下を伴う眼障害が発生	0
④　プロトコール治療との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣、アレルギー反応、注入に伴う反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒または発疹など）、ブドウ膜炎が発生	0
⑤　プロトコール治療休止規準（CR）に該当する場合を除き、有害事象により、前回投与日から 6 週間を超えてコース開始ができなかった	0
⑥　上記以外の有害事象により、プロトコール治療中止を要すると判断された	0
3.　CR によりプロトコール治療休止し、再発がないまま、本試験の最後の患者の登録後 2 年経過または本試験を中止することが決定した	0
4.　有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た	0
5.　有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た	1
6.　プロトコール治療中の死亡	1
7.　その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更したなど	0

N＝26

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

2） 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した。

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全登録例、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例及びコホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例はいずれも 26 例で、コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例のうち、測定可能病変を有する適格例は 17 例であった。

表 2.7.6.1-3 解析対象集団の内訳（1606 試験）

Analysis population	Number of pts.
コホート 1 と 2 を合わせた全登録例	26
コホート 1 と 2 を合わせた全治療例	26
コホート 1 と 2 を合わせた全適格例	26
コホート 1 と 2 を合わせた全適格例のうち、測定可能病変を有する適格例	17

出典［5.3.5.2-1 表 11.1-1］

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例における人口統計学的特性及び基準値の要約を表 2.7.6.1-4 に示した。

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例の 26 例における性別の内訳は、男性が 17 例（65.4%）、女性が 9 例（34.6%）、年齢の中央値（最小値～最大値）は 13.5（2～20）歳で、11 歳以下が 10 例（38.5%）、12 歳以上 17 歳以下が 13 例（50.0%）、18 歳以上が 3 例（11.5%）であった。全例が日本人であった。

最も多かった原疾患は、横紋筋肉腫が 4 例（15.4%）、次いでユーイング肉腫が 3 例（11.5%）、神経芽腫及び神経節芽腫が 2 例（7.7%）で、他の原疾患はすべて 1 例であった。原疾患の初発診断日から登録までの期間の中央値（最小値～最大値）は 658.5（155～3250）日であった。

26 例全例に薬物治療歴があり、半数以上に手術歴［17 例（65.4%）］又は放射線治療歴［16 例（61.5%）］があったが、移植歴があった患者は 4 例（15.4%）と少なかった。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性及び基準値の要約（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全適格例

	N (%)
登録時年齢 (years)	
median	13.5
25% - 75%	10.0 - 16.0
min - max	2 - 20
mean	12.4
SD	5.1
≤ 11 years	10 (38.5)
≥ 12 , ≤ 17 years	13 (50.0)
≥ 18 years	3 (11.5)
性別	
男性	17 (65.4)
女性	9 (34.6)
原疾患の初発診断日から登録日までの期間 (days)	
median	658.5
25% - 75%	389.5 - 1247.5
min - max	155 - 3250
mean	1019.6
SD	900.5
不明	2
組織学的分類	
神経芽腫及び神経節芽腫	2 (7.7)
横紋筋肉腫	4 (15.4)
ユーイング肉腫	3 (11.5)
骨肉腫	1 (3.8)
結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫	0 (0.0)
古典的ホジキンリンパ腫	1 (3.8)
その他	15 (57.7)
手術歴	
なし	9 (34.6)
あり	17 (65.4)
放射線治療歴	
なし	10 (38.5)
あり	16 (61.5)
移植歴	
なし	22 (84.6)
あり	4 (15.4)
【内容：「あり」を分母】	
①同種造血幹細胞移植	
なし	4 (100.0)
あり	0 (0.0)
②自家造血幹細胞移植	
なし	0 (0.0)
あり	4 (100.0)
薬物療法歴	
なし	0 (0.0)
あり	26 (100.0)
既往歴	
なし	15 (57.7)
あり	11 (42.3)
合併症	
なし	0 (0.0)
あり	26 (100.0)
重複がん	
なし	26 (100.0)
あり	0 (0.0)
身長 (cm)	
median	157.0
25% - 75%	132.0 - 162.0
min - max	85 - 177
mean	145.8
SD	26.2
体重 (kg)	
median	40.70
25% - 75%	23.10 - 56.40
min - max	10.0 - 78.8
mean	40.35
SD	19.26
BMI	
median	17.54
25% - 75%	14.47 - 19.65
min - max	11.0 - 28.9
mean	17.65
SD	4.32
PS (ECOG)	
0	19 (73.1)
1	6 (23.1)
2	1 (3.8)
3	0 (0.0)
4	0 (0.0)

N＝26

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-1］

4）　治験薬の投与状況

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例の 26 例における治験薬の投与回数の要約を表 2.7.6.1-5、治験薬の投与期間の要約を表 2.7.6.1-6 及び投与中止までのニボルマブの累積投与量の要約を表 2.7.6.1-7 に示した。

治験薬の投与回数の中央値（最小値～最大値）は 4.5（1～53）回であった。

治験薬の投与期間の中央値（最小値～最大値）は 52.0（1～753）日であった。

ニボルマブの累積投与量の中央値（最小値～最大値）は 716.0（70～7314）mg であった。

表 2.7.6.1-5　投与回数の要約（1606 試験）

解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Number of administration (times)	N (%)
median	4.5
25% - 75%	4.0 - 12.0
min - max	1 - 53
mean	10.7
SD	13.2
≤ 7 times	18 (69.2)
≥ 8, ≤ 11 times	1 (3.8)
≥ 12 times	7 (26.9)

N＝26

出典［5.3.5.2-1 表 12.1-1］

表 2.7.6.1-6　投与期間の要約（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Duration of administration (days)	N (%)
median	52.0
25% - 75%	43.0 - 154.0
min - max	1 - 753
mean	140.0
SD	190.2
≤ 89 days	17 (65.4)
≥ 90 days, ≤ 149 days	2 (7.7)
≥ 150 days	7 (26.9)

N＝26
出典［5.3.5.2-1 表 12.1-2］

表 2.7.6.1-7　投与中止までのニボルマブの累積投与量（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

Agent	N	min	25%	median	75%	max	mean	SD
ニボルマブ	26	70	290.0	716.0	1260.0	7314	1325.5	1891.2

N＝26、投与量の単位：mg
出典［5.3.5.2-1 表 12.1-3］

2.7.6.1.3　有効性の結果

本項では、1606 試験の cHL 患者（1 例）における有効性の結果を示した。悪性固形腫瘍を含む本試験全体の有効性の結果は総括報告書［5.3.5.2-1］に示した。

本試験の HL に対する抗腫瘍効果は Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007)［IWG criteria (2007)］を参考に設定した手順により実施医療機関の医師が判定した。

本試験の cHL 患者における有効性の要約を表 2.7.6.1-8 に示した。

本試験の cHL 患者はデータカットオフ時点で生存が確認されており、観察期間（OS）は 15.4 カ月であった。当該被験者の最良総合効果は CR で、PFS は 8.8 カ月であった。

また、プロトコールでは評価項目として設定していなかったが、ONO-4538-15 試験との比較を目的として、cHL 患者の奏効に至るまでの期間、奏効期間及び標的病変の二方向積和の最大変化率について、以下に示す。

奏効に至るまでの期間は 1.9 カ月及び奏効期間は 6.9 カ月であった。また、標的病変の二方向積和の本治験への登録前からの最大変化率は-67.3%であった。

表 2.7.6.1-8　cHL 患者の有効性の要約（1606 試験）

対象：cHL 患者

項目	N＝1
最良総合効果	CR
PFS	8.8 カ月
OS [a)]	15.4 カ月＋
奏効に至るまでの期間 [b)]	1.9 カ月
奏効期間 [c)]	6.9 カ月
標的病変の二方向積和の最大変化率	-67.3%

1 カ月は 30.4375 日とした。
a）打切りデータであれば「＋」を表示した。
b）奏効に至るまでの期間（日）
　＝「CR 又は PR の最初の判定日」－「登録日」＋1
c）奏効期間（日）
　＝「奏効後初めて PD と判定された日」－「CR 又は PR の最初の判定日」＋1

2.7.6.1.4　　安全性の結果

1）　安全性の結果の要約

（1）　用量制限毒性（DLT）

1606 試験の Primary endpoint である DLT 相当の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した。

主たる解析の対象であるコホート 1 の 6 例では、DLT 評価不能と判定された被験者はおらず、DLT 相当の有害事象も認められなかったことから、本試験における小児 RD は 3 mg/kg と決定した。

コホート 2 では 20 例中 2 例が DLT 評価不能と判定された。コホート 1 及びコホート 2 を合わせた全適格例における評価対象被験者は 24 例であり、DLT 相当の有害事象が認められた被験者はいなかった。なお、DLT 評価不能となった 2 例はいずれも、初回投与後に原病の増悪でプロトコール治療の継続が困難となり、DLT 評価期間を満たさずに中止となったために評価不能とされた。

表 2.7.6.1-9　DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験）
解析対象集団：全適格例

	コホート 1	コホート 1 及び コホート 2
	N＝6	N＝26
項目	n（%）	n（%）
DLT 発現頻度	0 (0.0)	0 (0.0)
95%信頼区間 a)	［0.0, 45.9］	［0.0, 13.2］

a）Clopper and Pearson 法

表 2.7.6.1-10　DLT 相当の有害事象の発現頻度（1606 試験、DLT 評価不能例を除く）
解析対象集団：DLT 評価不能例を除いた全適格例

	コホート 1	コホート 1 及び コホート 2
	N＝6	N＝24
項目	n（%）	n（%）
DLT 発現頻度	0 (0.0)	0 (0.0)
95%信頼区間 a)	［0.0, 45.9］	［0.0, 14.2］

a）Clopper and Pearson 法

（2）　有害事象及び副作用の要約

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 22.1J に従い基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）による分類を行った。本試験では、有害事象の重症度の指標に用いた有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ版（CTCAE v4.0-JCOG）の Grade について、Grade 5（有害事象による死亡）は Grade 4（生命を脅かす。緊急処置を要する）と区別する意義が乏しいとの考えから、Grade 4 として集計された。

1606 試験のコホート 1 及びコホート 2 を合わせた全治療例における安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-11 に示した。また、有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.2-4］に示した。死亡に至った重篤な有害事象及び死亡以外の重篤な有害事象については、総括報告書［5.3.5.2-1］に叙述した。

（1）　用量制限毒性（DLT）及び以下の各結果より、本試験で決定したニボルマブの小児 RD（3 mg/kg 2 週間間隔）の忍容性が示された。

- 有害事象及び副作用の発現率は 96.2%（25/26 例）及び 88.5%（23/26 例）であった。
- 最も発現率が高かった有害事象はリンパ球数減少［57.7%（15/26 例）］であり、次いで貧血［50.0%（13/26 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、発熱及び低アルブミン血症［各 34.6%（9/26 例）］、白血球数減少及び血小板数減少［各 30.8%（8/26 例）］、好中球数減少、斑状丘疹状皮疹及び悪心［各 26.9%（7/26 例）］並びに蛋白尿［23.1%（6/26 例）］であった。

- 有害事象の重症度は Grade 3 以上が 57.7%（15/26 例）で、このうち Grade 4 が 19.2%（5/26 例）であった。
- 年齢のサブグループごとにおける有害事象の発現率は、11 歳以下で 90.0%（9/10 例）、12 歳以上 17 歳以下で 100.0%（13/13 例）、18 歳以上で 100.0%（3/3 例）であった。副作用の発現率は 11 歳以下で 80.0%（8/10 例）、12 歳以上 17 歳以下で 92.3%（12/13 例）、18 歳以上で 100.0%（3/3 例）であった。各サブグループで発現した有害事象及び副作用の種類、発現率、重症度は類似しており、年齢による特異的な傾向は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 30.8%（8/26 例）に認められ、このうち 1 例は死亡に至った重篤な有害事象であった。
- 治験薬の投与延期に至った有害事象は 19.2%（5/26 例）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は 11.5%（3/26 例）に認められた。
- Grade 4 の非血液毒性の発現率は 7.7%（2/26 例）であった。
- 臨床検査値に関連した有害事象で最も発現率が高かった有害事象は、リンパ球数減少［57.7%（15/26 例）］で、次いで貧血［50.0%（13/26 例）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［34.6%（9/26 例）］、白血球数減少及び血小板数減少［各 30.8%（8/26 例）］であった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、胸部 X 線検査に関連する有害事象は 1～3 例に認められた。

表 2.7.6.1-11　安全性の結果の要約（1606 試験）
解析対象集団：コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例

項目	ニボルマブ n（%） N＝26
有害事象	25 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)
重篤な有害事象	8 (30.8)
投与中止に至った有害事象	3 (11.5)
投与延期に至った有害事象	5 (19.2)
副作用	23 (88.5)
Grade 3 以上の副作用	10 (38.5)
重篤な副作用	3 (11.5)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)
投与延期に至った副作用	3 (11.5)
死亡	
早期死亡 （最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡）	1 (3.8)
治療関連死亡	0 (0.0)
データカットオフ日までの死亡	17 (65.4)

集計は「早期死亡」及び「データカットオフ日までの死亡」を除き、プロトコール治療開始から最終プロトコール治療後 30 日又は後治療開始日のいずれか早い時点までに発現した有害事象を対象に行った。

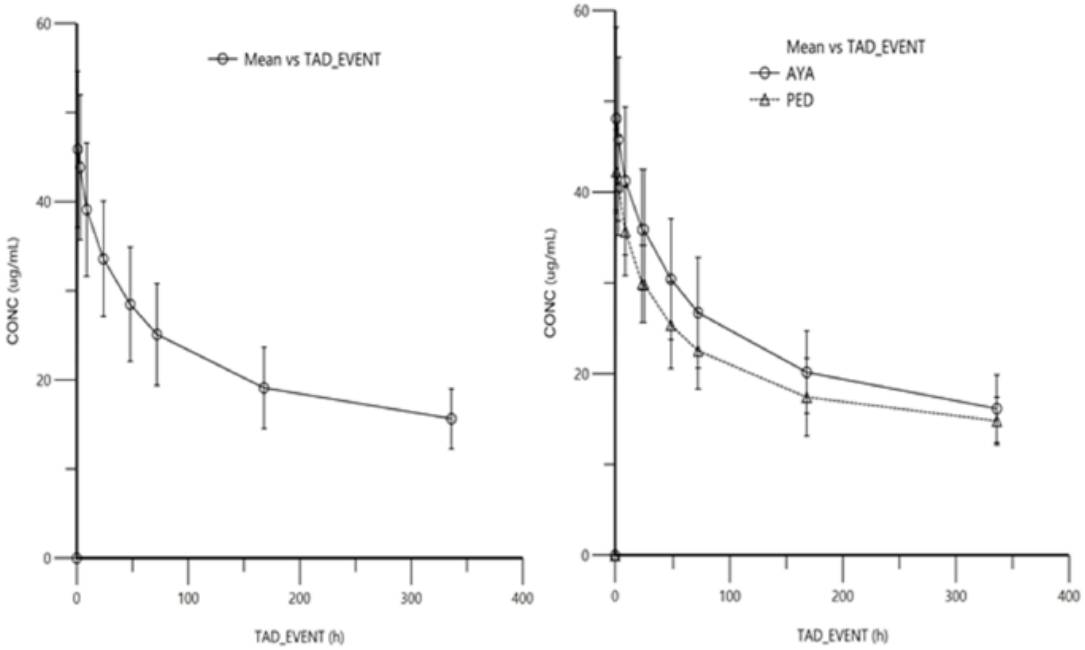
2.7.6.1.5　　薬物動態の結果

単回投与時の血清中ニボルマブ濃度推移を図 2.7.6.1-3 に、単回投与時のニボルマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に示した。また、反復投与時の血清中ニボルマブ濃度（トラフ濃度）の推移を図 2.7.6.1-4 に示した。

3 mg/kg 単回投与時の血清中ニボルマブの Cmax の平均値（標準偏差）は全例で 46.4（8.7）μg/mL、12 歳以上で 48.7（10.0）μg/mL 及び 11 歳以下で 42.7（4.8）μg/mL であり、AUC336h の平均値（標準偏差）は全例で 7224.0（1634.9）h･μg/mL、12 歳以上で 7643.4（1690.2）h･μg/mL 及び 11 歳以下で 6552.9（1360.4）h･μg/mL であった。Cmax 及び AUC336h は、12 歳以上と比較して 11 歳以下で若干低値を示したが、大きな違いはなかった。また、体重当たりの CL は 12 歳以上と 11 歳以下で概ね同様の値を示した。

反復投与時におけるトラフ値は、12 歳以上で 19 週目、11 歳以下で 13 週目以降横ばいで定常状態に達していると考えられた。12 歳以上においても 13 週目では定常状態の 90%に達していた。

図 2.7.6.1-3　単回投与時の血清中ニボルマブ濃度推移（平均値±標準偏差）（1606 試験）



全例（n=26）　　年齢別［PED（n=10）、AYA（n=16）］

AYA：12 歳以上、PED：11 歳以下

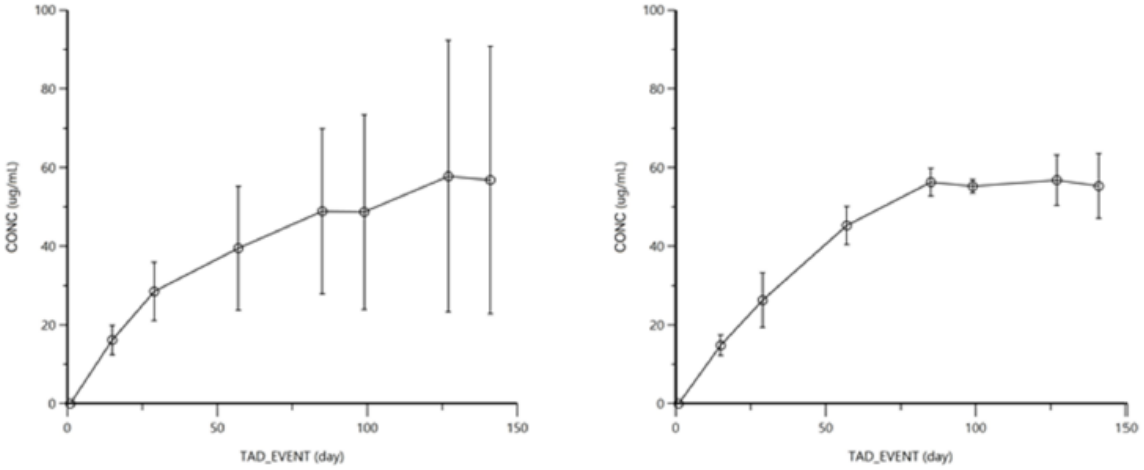
出典［5.3.5.2-1 図 11.4-11］

表 2.7.6.1-12　単回投与時のニボルマブの薬物動態パラメータ（1606 試験）

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC336h (μg･h/mL)	AUCinf (μg･h/mL)	CL (mL/h/kg)
Overall	46.4 (8.7)	1.00 (0.92-3.05)	7224.0 (1634.9)	14935.3 (4443.9)	0.2270 (0.1036)
AYA	48.7 (10.0)	1.00 (0.97-3.05)	7643.4 (1690.2)	15065.0 (4408.8)	0.2208 (0.0873)
PED	42.7 (4.8)	1.00 (0.92-3.02)	6552.9 (1360.4)	14727.6 (4731.1)	0.2369 (0.1301)

Cmax、AUC336h、AUCinf、CL：Mean (SD)
Tmax：Median (Min-Max)
Overall（全例）：N=26、AYA（12 歳以上）：N=16、PED（11 歳以下）：N=10

図 2.7.6.1-4　反復投与時の血清中ニボルマブ濃度推移（平均値±標準偏差）（1606 試験）



AYA：12 歳以上（n=16）、PED：11 歳以下（n=10）
出典［5.3.5.2-1 図 11.4-14］

2.7.6.1.6　　免疫原性の結果

コホート 1 とコホート 2 を合わせた全治療例において、抗ニボルマブ抗体が 2/26 例（7.7%）に認められた。このうち 1 例は、コース 1 Day1 の治験薬投与前の採血で抗ニボルマブ抗体の陽性が確認されたが、以降の測定ではいずれも陰性であった。また、別の 1 例はプロトコール治療中止時検査で抗ニボルマブ抗体の陽性が確認されたが、コース 1 Day 1 のプロトコール治療を受けた 22 日後に無効中止となり、その後のデータは得られなかった。

2.7.6.1.7　　結論

本試験の Primary endpoint である DLT 相当の有害事象がコホート 1 の 6 例で認められなかったことから、ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与する用法・用量を小児 RD と決定した。

有効性については、cHL 患者で最良総合効果が CR と判定された。1 例のみの結果ではあるものの、成人を対象とした cHL の適応が既に承認されていること、cHL の病態は成人患者と小児患者で大きな差異はないと考えられることから、小児の cHL 患者に対してもニボルマブの有効性が期待される。

安全性については、1 例を除く全例［96.2%（25/26 例）］で Grade 1 以上の有害事象が認められたが、重篤な有害事象の発現率は 30.8%（8/26 例）、治験薬の投与延期に至った有害事象の発現率は 19.2%（5/26 例）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.5%（3/26 例）であり、忍容可能と考えられた。また、本試験の症例数（26 例）が少ないため比較は難

しいが、ニボルマブの添付文書で重大な副作用として記載されている事象の小児患者での発現状況を検討すると、成人と大きな差異はないと考えられた。これまでの成人での知見と大きな差異は認められなかったことに加え、本試験での年齢別（11 歳以下、12 歳以上 17 歳以下、18 歳以上）の評価でも大きな差異は認められなかった。

年齢別（11 歳以下及び 12 歳以上）に血清中ニボルマブ濃度を比較したところ、12 歳以上と比較して 11 歳以下で若干低値を示す傾向があるものの、薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。また、本試験の単回投与後の体重当たりの CL の平均値（標準偏差）は 0.2270（0.1036）mL/h/kg であり、日本人の成人悪性腫瘍患者を対象とした ONO-4538-01 試験（3 mg/kg 単回投与 n=5）の体重当たりの CL の平均値（標準偏差）は 0.21（0.152）mL/h/kg であった。本試験と ONO-4538-01 試験では単回投与後の観察期間が異なるため比較評価には限界はあるものの、小児と成人でニボルマブの薬物動態に大きな違いはないと考えられる。

以上より、コホート 1 の 6 例において DLT 相当の有害事象が認められなかったこと、また、コホート 2 を含めた 26 例の安全性プロファイルは忍容可能と考えられることから、小児患者に対するニボルマブの RD は 3 mg/kg と判断した。ただし、本試験には 2 歳未満の小児患者が組み入れられていないことに注意が必要である。

2.7.6.2 第Ⅱ相試験　再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-15）（参考資料）

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（15 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	ONO-4538 第Ⅱ相試験　再発又は難治性のホジキンリンパ腫を対象とした多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-4538-15
治験実施医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院　血液腫瘍科　他　計 13 施設
公表文献	・ Maruyama D, Hatake K, Kinoshita T, Fukuhara N, Choi I, Taniwaki M, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Cancer Sci. 2017;108:1007-12.（データカットオフ日：2016 年 3 月 16 日） ・ Maruyama D, Terui Y, Yamamoto K, Fukuhara N, Choi I, Kuroda J, et al. Final results of a phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Jpn J Clin Oncol. 2020;50:1265-73.（最終被験者の最終観察日：2018 年 11 月 22 日）
治験期間	治験開始日：2015 年 3 月 18 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	再発又は難治性の HL に対する ONO-4538 の有効性、安全性及び薬物動態について検討した。
治験方法	本試験（ONO-4538-15、以下 15 試験）はスクリーニング期、治療期及び後観察期から構成された（図 2.7.6.2-1）。被験者の選択基準を満たし、かつ被験者の除外基準に抵触せず、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適当と判断した患者を組み入れた。治療期では、14 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目に治験薬を投与した。治験薬の投与基準のすべてに合致し、治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しない被験者は治験薬の投与を繰り返すことを可能とした。治験薬を投与したすべての被験者のうち、治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行した。 本項は、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られたデータを基に行った解析結果に基づく。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：15 例 解析時：17 例
対象	再発又は難治性の HL
主な選択基準	1. 性別：不問 2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 3. 病理組織学的に HL と診断された患者 4. 自家造血幹細胞移植（ASCT）の治療歴のある患者，ASCT 非適応と判断された患者又は ASCT による治療を拒否した患者 5. ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴のある患者。ただし、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療が臨床的に不適と判断された場合は、ブレンツキシマブ ベドチンによる前治療を受けていなくても組み入れ可能とした 6. 直近の治療に対して以下のいずれかに該当する患者 ・ 進行（PD）であった患者 ・ 完全寛解（CR）若しくは部分寛解（PR）が得られなかった患者 ・ CR 若しくは PR が得られたが、治療終了後に再発若しくは増悪した患者 7. FDG-PET 陽性で CT 画像又は MRI 画像において長径 15 mm を超える測定可能病変を 1 個以上有し、直交する 2 方向で測定可能な病変を有する患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（15 試験）（続き 1）

項目	内容
主な選択基準（続き）	8. Performance Status（ECOG）が 0 又は 1 の患者 9. 3 カ月以上の生存が期待される患者 10. 本試験への登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査結果が下記の基準を満たす患者。ただし、登録時の臨床検査の検査日が治験薬の初回投与前 7 日以内に含まれない場合は、治験薬の初回投与前 7 日以内に再検査を実施し、治験薬の初回投与前の最新の臨床検査結果が下記の基準を満たすことを再確認することとした ・ 好中球数が 750/mm^3 以上［検査日前 14 日（検査日を含む）以内に G-CSF 製剤の投与を受けていない臨床検査値］ ・ 血小板数が 50000/mm^3 以上［検査日前 14 日（検査日を含む）以内に血小板輸血を受けていない臨床検査値］ ・ ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上［検査日前 7 日（検査日を含む）以内に赤血球輸血を受けていない臨床検査値］ ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）［AST（GOT）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）［ALT（GPT）］が施設正常値上限の 3.0 倍以下 ・ 総ビリルビンが施設正常値上限の 2.0 倍以下 ・ クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 40 mL/min 以上 11. 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の二重避妊に同意した患者。また、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間授乳しないことに同意した患者 12. 男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の二重避妊に同意した患者
主な除外基準	1. 結節性リンパ球優位型 HL の患者 2. 中枢神経系リンパ腫の患者 3. 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 4. 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者。ただし、放射線性肺臓炎については、線維化による安定化が確認され、再発の懸念がない患者は登録可能とした。 5. 憩室炎又は治療を必要とする症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 6. 治験薬投与開始前 90 日以内に ASCT を実施した患者 7. 治験薬投与開始前 42 日以内にニトロソ尿素化合物の投与を受けた患者 8. 治験薬投与開始前 28 日以内に化学療法や免疫療法などの抗腫瘍療法を受けた患者 9. 治験薬投与開始前 28 日以内にブレンツキシマブ ベドチンの投与を受けた患者 10. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者。ただし胸部を対象とした放射線療法は 168 日以内とした。 11. 治験薬投与開始前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査又はアレルギー反応に対する予防投与などを目的とした一時的な使用及びプレドニゾロン換算で 1 日投与量 10 mg を超えない使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者 12. 脳内又は髄膜浸潤を有する患者 13. 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可とした） 14. 本試験への登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者

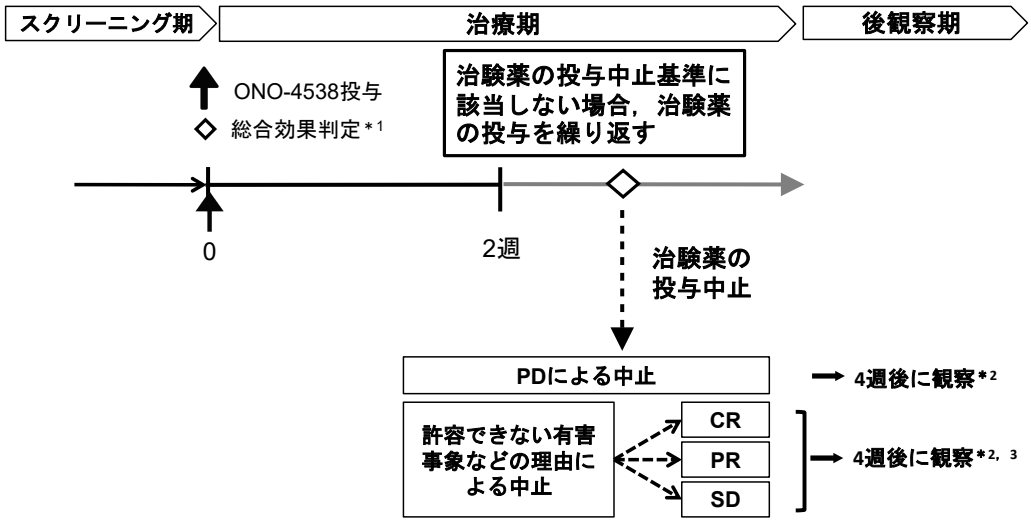
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（15 試験）（続き 2）

項目	内容
主な除外基準（続き）	15. 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 ・ 本試験への登録前 180 日以内の心筋梗塞 ・ 本試験への登録前 180 日以内の管理不能な狭心症 ・ New York Heart Association（NYHA）心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全 ・ 適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上が 24 時間以上持続するなど） ・ 治療を必要とする不整脈 16. 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 17. HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査、HTLV-1 抗体検査、HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 18. 重篤なアレルギーの既往がある患者 19. 臓器同種移植又は同種造血幹細胞移植の既往を有する患者 20. 管理不能な糖尿病を合併している患者 21. 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 programmed cell death ligand 2（PD-L2）抗体、抗分化抗原群（CD）137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
被験薬 用量及び投与方法	1 バイアル中（10 mL）に ONO-4538 として 100 mg を含む水溶性の注射剤である。 14 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目に ONO-4538 を 3 mg/kg の用量で静脈内投与した。本試験では ONO-4538 の増量及び減量は実施しなかった。ただし、各々の投与時において、登録時より 10%以上の体重変動が認められた場合には投与量を変更することとした。以降、変更時体重より更に 10%以上の体重変動を認めた場合、同様の対応を行うこととした。ONO-4538 は生理食塩液又は 5%ブドウ糖液を用いて総液量約 60 mL を目安に用時希釈し（溶液の薬物濃度は 0.35 mg/mL 以上とした）、0.2～1.2 μm のインラインフィルターを通して全量を約 60 分かけて静脈内投与した。静脈内投与終了後は十分量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液によりフラッシュした。なお、投与時間の下限は 30 分、上限は 90 分を目安とした。なお、ONO-4538 の静脈内持続投与は、投与液の調製後 24 時間以内に完了しなければならないこととした。調製後すぐに使用しない場合は、投与液を冷蔵（2～8℃）で最長 24 時間保存することが可能であり、そのうち最長 4 時間まで室温（20～25℃）及び室内光下で保存することを可能とした。なお、室温、室内光下で保存する場合、製剤の投与時間も含んで 4 時間以内に使用することとした。
対照薬 用量及び投与方法	該当なし
治療期間	毎回の治験薬投与開始時において、治験薬の投与基準のすべてに合致し、治験薬の投与中止基準のいずれにも該当しなかった被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能とした。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（15 試験）（続き 3）

項目	内容
評価項目と評価基準	有効性 主要評価項目： 奏効率（ORR）（中央判定） 副次評価項目： ORR（実施医療機関の医師判定）、CR 率、PR 率、病勢制御率、奏効期間、奏効に至るまでの期間、PFS、OS、B 症状、標的病変の二方向積和の変化率、標的病変の二方向積和の最大変化率 安全性 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線、Performance Status（ECOG） 薬物動態 血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体 抗 ONO-4538 抗体 バイオマーカー探索 リンパ球サブセット解析、血中サイトカイン、可溶性因子、ヒト白血球型抗原（HLA）検査、血清中マイクロ RNA 発現解析、遺伝子検査（血液）（任意）、遺伝子及びタンパク質発現解析、腫瘍組織（任意）
統計的手法	解析対象集団 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。 安全性評価項目における解析対象集団は、Safety Set（SAF）とした。 抗薬物抗体評価における解析対象集団は、抗薬物抗体評価対象集団とした。 有効性の解析 1. 主要評価項目：ORR（中央判定） ORR（中央判定）及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。 2. 副次評価項目： ORR（実施医療機関の医師判定）、CR 率、PR 率及び病勢制御率に対して、割合及びその 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。奏効期間、PFS 及び OS に対して、Kaplan-Meier 曲線を表示し、Kaplan-Meier 法を用いて各解析項目の中央値及びその 95%信頼区間を推定した。奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した。B 症状の有無について頻度分布を算出した。標的病変の二方向積和の変化率の被験者ごとの推移図を作成した。標的病変の二方向積和の最大変化率の waterfall plot を作成した。 安全性の解析 有害事象及び副作用の発現者数について、集計を行った。有害事象及び副作用は、SOC 別、PT 別、Grade 別などの集計を行った。臨床検査について、評価時期別に連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度分布を作成した。また、臨床検査の異常値の頻度分布を算出した。バイタルサインについて、評価時期別に要約統計量を算出した。12 誘導心電図について、評価時期別に異常所見の割合を算出した。また、12 誘導心電図パラメータ（RR 間隔、QT 時間など）は、評価時期別に要約統計量の算出及び頻度分布を作成した。Performance Status（ECOG）について、評価時期別に頻度分布を作成した。 抗薬物抗体の解析 ベースライン陽性被験者、抗 ONO-4538 抗体陽性被験者及び抗 ONO-4538 抗体陰性被験者の割合を算出した。抗 ONO-4538 抗体陽性被験者については、persistent positive（pp）、not pp - last sample positive 及び other positive の被験者の割合も併せて算出した。

図 2.7.6.2-1　試験デザイン（15 試験）



＊1：CT又はMRIについてはサイクル4，8，12，18，24，32，40，48，61，以降は13サイクルごとにそのサイクルの15日目に実施する．FDG-PETについてはサイクル8，12，24の15日目に実施する．
＊2：サイクル1の1日目から治療期終了の28日後までに生じた治験薬との因果関係の否定できない有害事象又は中止の原因となった有害事象については，回復又は軽快するまで，あるいは症状安定又は永続的な事象により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査する．
＊3：ホジキンリンパ腫に対する後治療が開始されるまで又はPD若しくは再発が認められるまで可能な限り8～12週間隔を目安に画像診断を継続する．

2.7.6.2.2　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。登録された被験者集団（ENR）のうち、人口統計学的データ及び他の基準値の解析対象集団並びに安全性の解析対象集団は SAF とした。有効性の解析対象集団は FAS とした。抗薬物抗体の解析は抗薬物抗体評価対象集団にて実施した。

登録された 17 例の被験者すべてが SAF に採用された。SAF から中央判定による病理診断で対象疾患外（非ホジキンリンパ腫）と診断された 1 例を除外した 16 例が FAS に採用された。SAF から抗薬物抗体データが不完備であった 1 例を除外した 16 例が抗薬物抗体評価対象集団に採用された。

表 2.7.6.2-2　解析対象集団の内訳（15 試験）

	ONO-4538
ENR	17
SAF	17
未投与例	0
FAS	16
不適格例	0
GCP 不遵守例	0
対象疾患外例	1
抗薬物抗体評価対象集団	16
抗薬物抗体データ不完備例	1
GCP 不遵守例	0

出典［5.3.5.2-2 表 11.1-1］

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.6.2-3 に、治験の中止・脱落理由を表 2.7.6.2-4 に示した。

本試験に登録された 17 例（非 HL 患者 1 例を含む）の被験者すべてに ONO-4538 が投与された。そのうち 14 例（82.4%）はデータカットオフ時点で治療期を継続、2 例（11.8%）は治療期を終了し後観察期へ移行、1 例（5.9%）は治療期を終了し後観察期へ移行しなかった。

後観察期へ移行した被験者 2 例の移行理由は、「Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)に従い、治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため」、「治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため」が各 1 例であり、治療期を終了し後観察期へ移行しなかった 1 例の中止理由は「病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」であった。

データカットオフ時点ですべての被験者が治験を継続中（治療期継続中又は転帰調査継続中）であった。なお、本試験の観察期間の中央値は、SAF 17 例で 5.1 カ月、FAS 16 例で 4.9 カ月であった。

表 2.7.6.2-3　治療期を終了した被験者の理由（15 試験）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538
	n （%）
N	17
治療期の継続	14 (82.4)
治療期の終了（後観察期へ移行）	2 (11.8)
Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) に従い、治験責任医師又は治験分担医師により総合効果が PD と判定されたため	1 (5.9)
病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化が認められたため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず Grade 2 以上の間質性肺疾患が発現したため	1 (5.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の眼痛又は視力低下が発現し、局所治療により Grade 1 以下に軽快しなかったため	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現したため	0 (0.0)
有害事象の発現などにより、治験薬の最終投与日から 6 週間以内に治験薬が投与されなかったため	0 (0.0)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	0 (0.0)

表 2.7.6.2-3　治療期を終了した被験者の理由（15 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

		ONO-4538
		n （%）
	N	17
中止（後観察期へ移行しない）		1 (5.9)
被験者より治験中止の申し出があったため		0 (0.0)
有害事象発現		0 (0.0)
症状悪化		0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出		0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため		0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため		0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため、治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		1 (5.9)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため		0 (0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため		0 (0.0)

出典［5.3.5.2-2 表 10.1-1］

表 2.7.6.2-4　治験の中止・脱落理由（15 試験）
解析対象集団：SAF

	ONO-4538
	n （%）
N	17
後観察期の終了	1 (5.9)
治療期又は後観察期の中止	2 (11.8)
被験者より治験中止の申し出があったため	0 (0.0)
有害事象発現	0 (0.0)
症状悪化	0 (0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	0 (0.0)
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0 (0.0)
被験者の除外基準に抵触することが判明したため	0 (0.0)
治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため、治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	2 (11.8)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0 (0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0 (0.0)
治験を継続中	17 (100.0)
治験を終了	0 (0.0)

出典［5.3.5.2-2 表 10.1-2］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び基準値の要約を表 2.7.6.4-1 に示した。

SAF に採用された被験者 17 例（非 HL 患者 1 例を含む）において、年齢の中央値（最小値～最大値）は 63（29～83）歳であり、65 歳未満の被験者は 9 例（52.9%）、65 歳以上の被験者は 8 例（47.1%）であった。性別は男性 13 例（76.5%）、女性 4 例（23.5%）であった。

ベースライン時の Performance Status（ECOG）は 0 が 8 例（47.1%）、1 が 9 例（52.9%）であった。本試験の対象集団は cHL であり、実施医療機関での診断時の HL の準疾患単位は、結節硬化型が 8 例（47.1%）、混合細胞型が 6 例（35.3%）、リンパ球減少型が 2 例（11.8%）及び Unclassified が 1 例（5.9%）であった。治験開始時の病期はⅣ期の被験者が 8 例（47.1%）と最も多かった。ベースライン時に B 症状を有していた被験者は 5 例（29.4%）であった。HL の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 732（272～2710）日であった。

HL に対する化学療法レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 3（2～5）レジメンであり、2～3 レジメンが 11 例（64.7%）、4～5 レジメンが 6 例（35.3%）であった。すべての被験者が HL に対するブレンツキシマブ ベドチンの治療歴を有しており、ASCT の治療歴を有する被験者は 5 例（29.4%）、ASCT 非適応の被験者は 12 例（70.6%）であった。

3） 治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.2-5 に示した。

投与回数の中央値（最小値～最大値）は 9（4～14）回であった。

サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 10（4～14）サイクルであった。サイクル数が 8 未満の被験者は 5 例（29.4%）、8 以上 12 未満の被験者は 7 例（41.2%）、12 以上の被験者は 5 例（29.4%）であった。

投与期間の中央値（最小値～最大値）は 121（43～183）日であった。

総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26.78（11.9～42.6）mg/kg であった。

相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は 98.59（78.7～103.5）%であった。

表 2.7.6.2-5　治験薬の曝露及び投与状況（15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
投与回数（回）		
<8		6 (35.3)
8 - <12		6 (35.3)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		8.8 ± 3.4
中央値		9.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14
投与期間（日）[a)]		
<90		5 (29.4)
90 - <150		7 (41.2)
>=150		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		113.5 ± 47.4
中央値		121.0
最小値 ～ 最大値		43 ～ 183
サイクル数 [b)]		
<8		5 (29.4)
8 - <12		7 (41.2)
>=12		5 (29.4)
平均値 ± 標準偏差		9.2 ± 3.3
中央値		10.0
最小値 ～ 最大値		4 ～ 14

a）投与期間（日）＝「治験薬最終投与日」－「治験薬投与開始日」＋1
b）サイクル数は移行したサイクル数とし、サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とする。

表 2.7.6.2-5　治験薬の曝露及び投与状況（15 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
総投与量（mg/kg）[c)]		
<24		8 (47.1)
24 - <36		5 (29.4)
>=36		4 (23.5)
平均値 ± 標準偏差		26.37 ± 10.43
中央値		26.78
最小値 ～ 最大値		11.9 ～ 42.6
相対用量強度（%）[d)]		
<50		0 (0.0)
50 - <70		0 (0.0)
70 - <90		2 (11.8)
90 - <110		15 (88.2)
>=110		0 (0.0)
平均値 ± 標準偏差		96.92 ± 5.98
中央値		98.59
最小値 ～ 最大値		78.7 ～ 103.5

c）総投与量（mg/kg）は、各時点の投与量の総和とする。
各時点の投与量（mg/kg）=「実投与量（mg）」／「直前の体重（kg）」
d）相対用量強度（%）＝「総投与量（mg/kg）」／「｛最終投与日－初回投与日＋14（日）｝×3（mg/kg）／14（日）」×100

出典［5.3.5.2-2 表 11.3-1］

2.7.6.2.3 有効性の結果

有効性の結果の要約を表 2.7.6.2-6 に、PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-3 に示した。

有効性の解析対象集団は FAS とし、総合効果及び最良総合効果は画像中央解析機関又は実施医療機関の医師によって IWG criteria (2007)に準じて判定された。

主要評価項目である奏効率（中央判定）は 75.0%（12/16 例）であり、その 95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値奏効率 20%を上回った（95%信頼区間［47.6，92.7］）。

副次評価項目である奏効率（実施医療機関の医師判定）は、56.3%（9/16 例）であった。中央判定による最良総合効果は、16 例の被験者のうち CR が 4 例（25.0%）、PR が 8 例（50.0%）、SD が 2 例（12.5%）、PD が 1 例（6.3%）及び評価不能（NE）が 1 例（6.3%）であり、病勢制御率は 87.5%（95%信頼区間［61.7，98.4］）であった。奏効に至るまでの期間（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は 1.84（1.6～3.7）カ月であり、Kaplan-Meier 法による奏効期間（中央判定）の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 法による PFS（中央判定）の中央値は推定できなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 8，16 及び 24 週時点の無増悪生存率（中央判定）は、それぞれ 93.3%、83.0%及び 69.1%であった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかった。

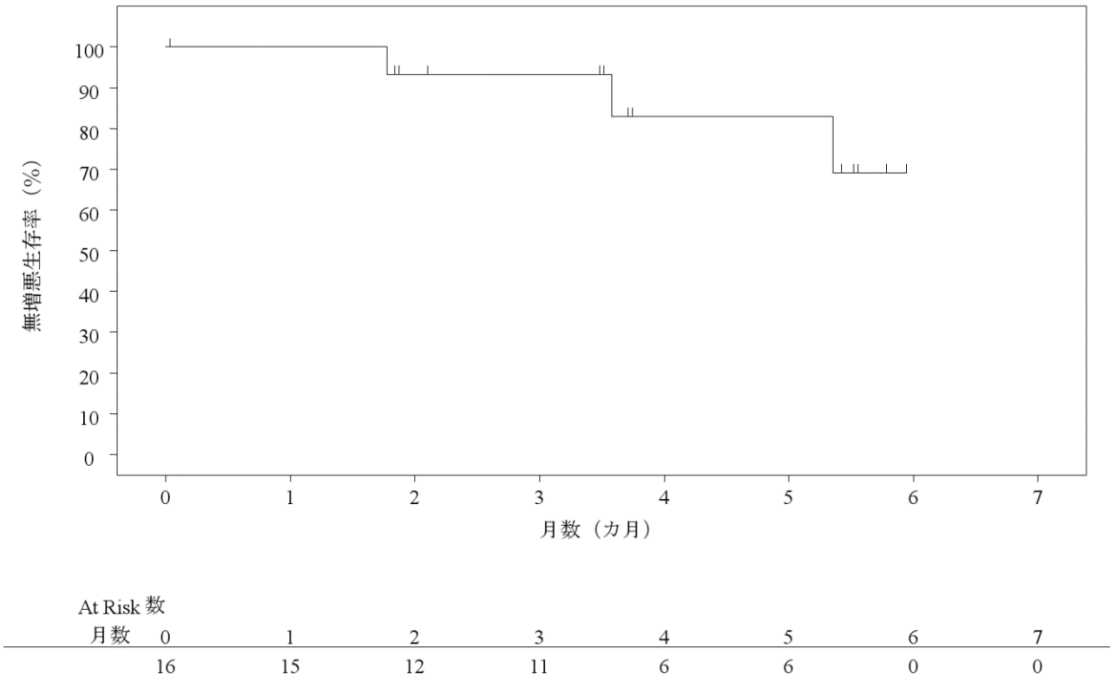
表 2.7.6.2-6　有効性の結果の要約（15 試験）

解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538 N＝16
主要評価項目	
ORR（CR+PR）（中央判定）、n（%）	12 (75.0)
［95%信頼区間］[a]	[47.6, 92.7]
副次評価項目	
ORR（CR+PR）（実施医療機関の医師判定）、n（%）	9 (56.3)
［95%信頼区間］[a]	[29.9, 80.2]
最良総合効果（中央判定）	
CR、n（%）	4 (25.0)
［95%信頼区間］[a]	[7.3, 52.4]
PR、n（%）	8 (50.0)
［95%信頼区間］[a]	[24.7, 75.3]
SD、n（%）	2 (12.5)
［95%信頼区間］[a]	[1.6, 38.3]
PD、n（%）	1 (6.3)
NE、n（%）	1 (6.3)
病勢制御率（CR+PR+SD）（中央判定）、n（%）	14 (87.5)
［95%信頼区間］[a]	[61.7, 98.4]
奏効期間（中央判定）（カ月）[b]	
中央値［95%信頼区間］[c]	- [3.71, -]
最小値～最大値 [d]	0.0+～3.9+
奏効に至るまでの期間（中央判定）（カ月）[b]	
平均値±標準偏差	2.14±0.74
中央値	1.84
最小値～最大値	1.6～3.7
PFS（中央判定）（カ月）	
中央値［95%信頼区間］[c]	- [3.58, -]
最小値～最大値 [d]	0.0+～5.9+
無増悪生存率（%）	
8 週時点［95%信頼区間］[c]	93.3 [61.3, 99.0]
16 週時点［95%信頼区間］[c]	83.0 [45.7, 95.6]
24 週時点［95%信頼区間］[c]	69.1 [29.0, 89.6]
OS（カ月）	
中央値［95%信頼区間］[c]	- [-, -]
最小値～最大値 [d]	1.9+～6.5+
B 症状 [e]	
消失率、n（%）	3 (75.0)
［95%信頼区間］[a]	[19.4, 99.4]
消失までの期間（カ月）	
中央値［95%信頼区間］[c]	1.87 [0.53, 1.87]
最小値～最大値 [d]	0.0+～1.9

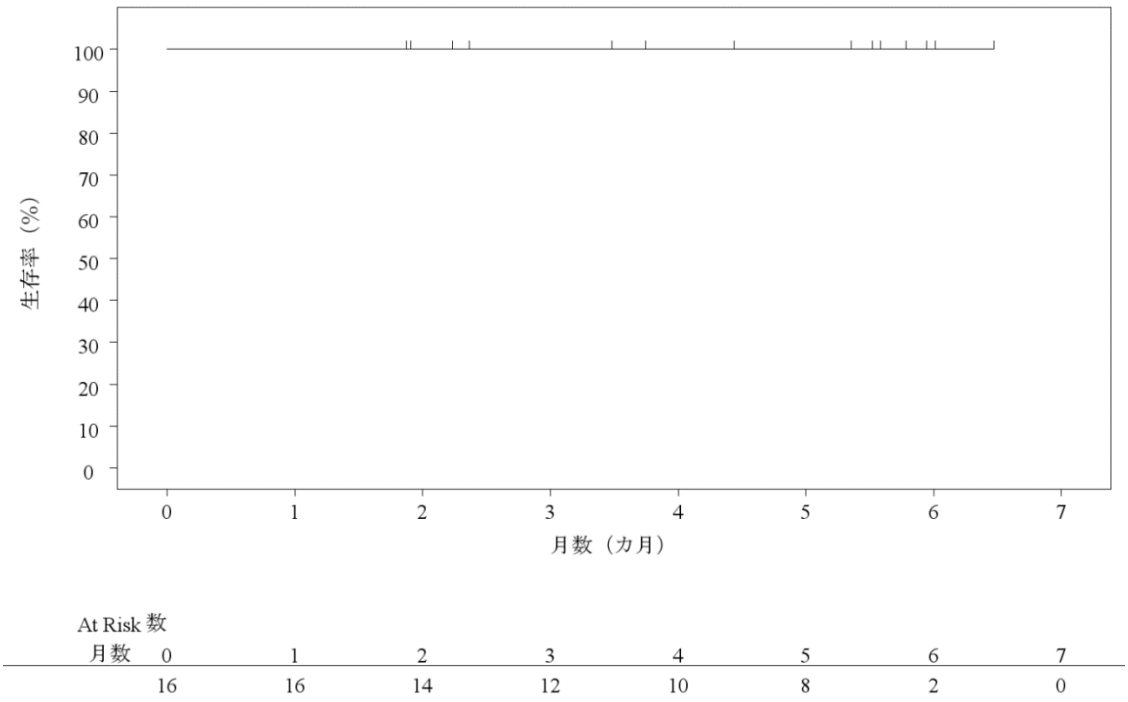
1 カ月は 30.4375 日とした。
a）Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間
b）奏効が認められた 12 例を対象とした。
c）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
d）打切りデータであれば「＋」を表示した。
e）B 症状の解析に含まれたのは 4 例であった。

図 2.7.6.2-2　PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-1］

図 2.7.6.2-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（15 試験）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-2 図 11.4.1.2-2］

2.7.6.2.4 安全性の結果

1） 安全性の結果の要約

有害事象名は、MedDRA ver 18.1J に従い PT に読み替え、SOC による分類を行った。有害事象の Grade は、CTCAE v4.0-JCOG を用いて判定した。

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.2-7 に示した。また、有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-2 に示した。重篤な有害事象については、総括報告書［5.3.5.2-2］に叙述した。

17 例の被験者すべてに有害事象及び副作用が認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は発熱 41.2%（7 例）、そう痒症 29.4%（5 例）、頭痛及び発疹が各 23.5%（4 例）、甲状腺機能低下症 17.6%（3 例）並びに背部痛、ざ瘡様皮膚炎、疲労、倦怠感、筋肉痛、浮腫及び上気道の炎症が各 11.8%（2 例）であった。発現率が 10%以上の副作用は発熱 41.2%（7 例）、そう痒症 29.4%（5 例）、発疹 23.5%（4 例）、甲状腺機能低下症 17.6%（3 例）並びに疲労、倦怠感及び筋肉痛が各 11.8%（2 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 2 例（11.8%）に認められ、その内訳は 1 例に Grade 3 のリンパ球減少症、他の 1 例に Grade 3 の貧血及び間質性肺疾患並びに Grade 4 の低ナトリウム血症が認められた。これらの事象はいずれも副作用と判断された。

治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（5.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は低ナトリウム血症及び間質性肺疾患であり、いずれも副作用と判断された。また、これらの事象は治験薬の投与中止及び副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法を含む適切な治療により回復又は軽快した。

投与中止に至った有害事象は 1 例（5.9%）に認められ、副作用と判断された。休薬に至った有害事象及び副作用はそれぞれ 4 例（23.5%）及び 3 例（17.6%）に認められた。

再発又は難治性の cHL 患者において、注意すべき重篤な副作用は認められたものの、早期に診断し、早期に適切な処置を行うことで管理可能と考えられた。

表 2.7.6.2-7　有害事象及び副作用の要約（15 試験）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n (%)
	N	17
有害事象発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数		2 (11.8)
重篤な有害事象発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った有害事象発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった有害事象発現者数		0 (0.0)
副作用発現者数		17 (100.0)
Grade 3 以上の副作用発現者数		2 (11.8)
重篤な副作用発現者数		1 (5.9)
投与中止に至った副作用発現者数		1 (5.9)
死亡の原因となった副作用発現者数		0 (0.0)
死亡者数		0 (0.0)

集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。
死亡者数は、治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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死亡した被験者について集計を行った。

出典［5.3.5.2-2 表 12.2.1-1］

2.7.6.2.5　免疫原性の結果

薬物抗体評価対象集団 16 例では、抗 ONO-4538 抗体陽性被験者は認められなかった。

2.7.6.2.6　結論

ONO-4538 は、ASCT 施行後又は非適応であるブレンツキシマブ ベドチンの治療後の cHL において、奏効が 16 例中 12 例に認められ、奏効率（中央判定）は、75.0%（95%信頼区間［47.6、92.7］）であった。奏効率の 95%信頼区間の下限値（47.6%）は事前に設定した閾値奏効率 20%を上回っていた。安全性については、ONO-4538 による副作用は認められたものの、早期に診断及び処置を行うことで管理可能と考えられた。また、本試験で認められた副作用は、既承認の適応がん腫（悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）と比較して、新たな副作用が認められたものの、いずれも重大な副作用ではなく Grade 2 以下であったことから、再発又は難治性の cHL 患者に対する ONO-4538 の新たな安全性上のリスクは認められないと考えられた。

以上より、ONO-4538 は再発又は難治性の cHL 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考えた。

2.7.6.3 Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412):a multicentre, open-label, single-arm, phase 1‐2 trial（CA209070）（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（070 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412):a multicentre, open-label, single-arm, phase 1‐2 trial
治験実施計画書番号	CA209070
治験実施医療機関	Children's Healthcare of Atlanta - Egleston　他　米国の計 23 施設
公表文献	Davis KL, Fox E, Merchant MS, Reid JM, Kudgus RA, Liu X, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412):a multicentre, open-label, single-arm, phase 1‐2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:541-50.
治験期間	登録開始日：2015 年 2 月 22 日 データカットオフ日：2018 年 12 月 31 日
開発フェーズ	第Ⅰ／Ⅱ相
目的	主要目的は、再発又は難治性の固形がん又はリンパ腫を有する小児及び若年成人を対象にニボルマブの成人 RD である 3 mg/kg の忍容性及び毒性を検討すること、小児におけるニボルマブの全身曝露量を成人と比較検討すること、小児におけるニボルマブの最大耐量を決定すること、特定の小児固形がん又はリンパ腫を対象とした拡大コホートにおいてニボルマブの抗腫瘍活性を明らかにすることであった。 副次目的は、患者の腫瘍標本における浸潤リンパ球の存在及び PD-L1 の発現を探索することであった。
治験方法	本試験（CA209070 試験、以下 070 試験）は、多施設共同、非盲検、単群、用量確認及び用量拡大の第Ⅰ／Ⅱ相試験である。 本試験はイピリムマブ併用パートを含む Part A-E で構成されたが、本項ではニボルマブ単剤の最大耐量及び第Ⅱ相試験での RD を確認した Part A 及び拡大コホートにおいて Part A で確認された RD による腫瘍活性を評価した Part B について記載した。 各 Part では、登録時に割り付けられた治療を投与中止基準又は治験中止基準に該当するまで継続することとした。画像による腫瘍評価は、サイクル 1 及び 2 の後、それ以降は 1 サイクルおきに実施することとした。腫瘍評価は固形がんの治療効果判定基準（RECIST）（第 1.1 版）を用いることとしたが、メタヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチグラフィでのみ腫瘍評価可能な神経芽細胞腫では、Curie スコアを用いた。 <u>Part A</u> ニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて各サイクル（1 サイクル 28 日）の 1 及び 15 日目に静脈内投与した。サイクル 1 の期間中 6 例中 2 例に DLT が発現した場合、1 mg/kg に減量することとした。Part A で DLT が発現した被験者が 2 例未満であった場合、最低血中濃度（Cmin）が 10 μg/mL 以上の被験者が少なくとも 5 例認められ、その被験者の Cmin をサイクル 1 の 15 日目の投与前濃度とし、標準用量である 240 mg を 14 日ごとに投与した成人と類似した曝露量であることが確認された場合には、3 mg/kg を Part B で検討する RD とすることとした。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（070 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	Part B Part B は、Part A で決定した RD の検討、活性シグナルの特定及び疾患別コホート（横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、HL 及び非 HL）でのニボルマブの毒性に関する情報収集を目的とした。MIBG シンチグラフィでのみ検出される測定不能神経芽細胞腫のコホートも設定した。成人の黒色腫患者に対するニボルマブの有効性を踏まえ、18 歳未満の再発で測定可能な黒色腫患者を非統計的検出力コホートの一部として Part B に組み入れることを可能とした。
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時 Part A：4～36 例（20%が評価不能の場合） Part B：60～170 例（10%が評価不能の場合） 解析時 Part A：13 例 Part B：72 例
対象	Part A：再発又は難治性の固形がん。ただし、中枢神経系（CNS）腫瘍又は既知の CNS 転移は除く Part B：再発又は難治性の横紋筋肉腫、ユーイング肉腫（末梢性未分化神経外肺葉性腫瘍を含む）、骨肉腫、神経芽細胞腫（MIBGシンチグラフィでのみ検出される測定不能神経芽細胞腫も可）、HL、非HL及び悪性黒色腫、並びに切除不能又は転移性の悪性黒色腫
主な選択基準	Part A 1. 12 カ月以上 18 歳未満 2. 最初の診断時又は再発時に、組織学的に再発又は難治性の固形がんと診断された患者。ただし、CNS 腫瘍又は既知の CNS 転移は除く 3. 測定可能病変又は評価可能病変のいずれかを有する患者 Part B 1. 12 カ月以上 30 歳以下。ただし、黒色腫患者は 12 カ月以上 18 歳未満 2. 最初の診断時又は再発時に、組織学的に以下の腫瘍のいずれかと診断された患者 横紋筋肉腫、ユーイング肉腫（末梢性未分化神経外肺葉性腫瘍を含む）、骨肉腫、神経芽細胞腫（MIBG シンチグラフィでのみ検出される測定不能神経芽細胞腫も可）、HL、非 HL 及び黒色腫 3. 測定可能病変を有する患者。ただし、黒色腫患者では、測定可能病変又は評価可能病変のいずれかを有する患者。また、神経芽細胞腫患者では、RECIST の測定可能病変がない場合、MIBG シンチグラフィの評価が可能であること Part A 及び Part B 共通 1. 既知の治療法や許容できる生活の質で生存期間の延長が示された根本的治療法がない状態 2. 16 歳超の患者では Karnofsky Performance Status が 50%以上、16 歳以下の患者では Lansky Performance Status が 60 以上 3. 過去に受けたすべての抗がん剤治療の急性毒性から完全に回復していることとし、登録前の抗がん剤治療の実施から治療ごとに規定された最短期間が経過していること。規定された最短時間の後、適格性の基準（血球数など）を満たした場合に患者は適切に回復したとみなされる 4. 骨髄機能について以下の基準を満たす患者 1) 骨髄浸潤が確認されていない固形がん患者の場合: ・ 末梢血好中球絶対数（ANC）が 750/mm^3 以上 ・ 血小板数 75,000/mm ^{3} 以上［輸血非依存性（登録前 7 日間以上血小板輸血を受けていない）］

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（070 試験）（続き 2）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主な選択基準（続き）</td><td>2) 骨髄転移が確認された患者で、規定された血球数を満たす患者（赤血球又は血小板輸血に不応性であることが判明していない場合は、輸血を受けてもよい）を適格とする。これらの患者では血液学的毒性の評価はできない

5. 腎機能について以下のいずれかの基準を満たす患者
・ クレアチニンクリアランス又は放射性同位元素糸球体濾過量（GFR）が 70 ml/min/1.73m^2 以上
・ 年齢及び性別に基づく血清クレアチニンが以下に該当する
<table><tr><th>Age</th><th colspan="2">Maximum Serum Creatinine (mg/dL)</th></tr><tr><th></th><th>Male</th><th>Female</th></tr><tr><td>1 to < 2 years</td><td>0.6</td><td>0.6</td></tr><tr><td>2 to < 6 years</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr><tr><td>6 to < 10 years</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>10 to < 13 years</td><td>1.2</td><td>1.2</td></tr><tr><td>13 to < 16 years</td><td>1.5</td><td>1.4</td></tr><tr><td>≥ 16 years</td><td>1.7</td><td>1.4</td></tr></table>The threshold creatinine values in this Table were derived from the Schwartz formula for estimating GFR (Schwartz et al. J. Peds, 106:522, 1985) utilizing child length and stature data published by the CDC.

6. 肝機能について以下の基準を満たす患者
・ ビリルビン（抱合+非抱合の和）が年齢の正常値上限（ULN）の 1.5 倍以下
・ SGPT（ALT）が 135 U/L 以下。本試験では、SGPT の ULN を 45 U/L とする
7. 呼吸機能について以下の基準を満たす患者
・ 安静時に呼吸困難の所見がない、肺機能不全による運動耐容能低下がない、及び室内気呼吸下で SpO_2 が 92%を超える
8. 膵機能について以下の基準を満たす患者
・ ベースライン時の血清リパーゼが ULN 以下。耐糖能異常のある患者は安定したレジメンで治療され、観察されるべきである</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1. 全身コルチコステロイドの連日投与を必要とする患者。登録前 7 日以内にコルチコステロイドの全身投与を受けた患者。前治療に関連する免疫系の有害事象を軽減するために使用する場合は、コルチコステロイドの最終投与後 14 日以上経過していなければならない。なお、コルチコステロイドの局所投与又は吸入投与は許容する
2. 他の抗悪性腫瘍剤による治療中の患者
3. CNS 腫瘍又は既知の CNS 転移を有する患者。ただし、体軸外病変［硬膜に浸潤していない頭蓋（骨）転移など］を有する患者は、病変に関連する CNS 浮腫の形跡がなければ登録を可とする。
4. 自己免疫疾患の既往がある患者。ただし、無症候性の臨床検査値異常［抗核抗体（ANA）、リウマトイド因子、甲状腺機能変化試験など］があっても、自己免疫疾患と診断されていなければ登録を可とする
5. 自己免疫疾患の既往による Grade 2 以上の甲状腺機能低下症の患者。ただし、過去の放射線照射又は甲状腺切除による甲状腺機能低下症は適格性に影響しない
6. コントロール不良の感染症を有する患者
7. うっ血性心不全の既往がある患者、基礎心血管疾患又は心毒性を有する薬剤への曝露によりうっ血性心不全のリスクがある患者の場合、以下の臨床的に十分な心機能を有していない
・ QT_C が 480 msec 以下
・ 心エコーで駆出率が 27%以上低下、又は放射性核種同期試験により駆出率が 50%以上低下</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（070 試験）（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	8.　HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎が確認された患者 9.　過去に固形臓器移植を受けた患者 10.　過去に抗 PD-1 抗体による治療を受けた患者
被験薬 用量及び投与方法	Part A ニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与した。 毒性が発現した場合には本薬の用量調節を可能とした。 Part B（Part A で決定した用量） ニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与した。 毒性が発現した場合には本薬の用量調節を可能とした。
対照薬 用量及び投与方法	該当なし
治療期間	疾患進行（臨床評価又は画像評価）が認められた場合、治療中止を要する有害事象が発現した場合、以降の治療を拒否した場合、治療を遵守しなかった場合、又は治験参加の継続を拒否した場合を除き、最長 2 年間治験を継続できることとした。最初の進行後、遅延反応の可能性があるため、予め設定された条件下では、より頻繁な疾患モニタリングを行うことにより最長 12 週間の治験継続を可能とした。治験実施計画書の規定に基づき、一部の有害事象の発現による投与中断を許容した。
評価項目と評価基準	有効性 安全性（DLT の発現者数含む） 薬物動態
統計的手法	Part A 第 I 相用量設定試験であり、rolling 6 デザインを用いた。評価可能な患者 6 例のうち、用量制限毒性が発現した患者が 1 例以下であり、少なくとも 5 例で 10 μg/mL 以上の Cmin となった場合、3 mg/kg は忍容性が良好であり、成人での臨床効果に関連する Cmin に達することから、ニボルマブ 3 mg/kg を第Ⅱ相試験の RD とする。3 mg/kg で用量制限毒性が 2 例以上に認められた場合は、最大耐量を超えたこととなり、1 mg/kg での評価を行う。1 mg/kg のニボルマブを投与したときに用量制限毒性が発現した患者が 1 例以下であり、少なくとも 5 例で 10 μg/mL 以上の Cmin となった場合、1 mg/kg を第Ⅱ相試験の RD とする。 Part B 疾患コホートごとに Simon の 2 段階デザインを用いた。疾患カテゴリーにおいて、ニボルマブの更なる評価に十分な期待値があるかどうかを確認するため、Part B では、更なる評価に対して不十分な期待値として 5%の奏効率、十分な期待値として 25%の奏効率を定義した。ステージ I で各コホートに 10 例の患者を登録する Simon の最適 2 段階デザイン（第 1 種の過誤確率 0.07、検出力 88%）を用いた。奏効が認められなかった場合、ステージを終了し、ニボルマブは無効と判断することとした。ステージ I で 1 例以上の被験者に客観的奏効が認められた場合、ステージ II に進み、更に 10 例の被験者を登録することとした。評価可能な被験者 20 例のうち、3 例以上に奏効が認められた場合、更なる試験を実施するのに十分な結果と考えられた。 本試験のすべての Part において、少なくとも一回ニボルマブの投与を受けた被験者、及びサイクル 1 の期間中に DLT が発現したすべての被験者を、有害事象の評価対象とみなした。さらに、Part A では、サイクル 1 の期間中に、DLT の評価のための適切な毒性モニタリングを実施することとした。Part A では、DLT が認められず、最初の 28 日間（DLT の観察期間）に毒性以外の理由（疾患進行など）で処方量の 85%以上が投与されなかった被験者は、毒性の評価対象とは扱わず、データは総括報告書にも含めないこととし、同じ用量で追加した被験者と入れ替えることとした。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（070 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	本試験に登録されて Part B の適格基準を満たし、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者は、治験実施計画書に規定された治療中に病勢進行又は死亡が認められた場合、1 サイクル以上の治験実施計画書に規定された治療を受け、CR 又は PR が確認される前に腫瘍を外科的に切除しなかった場合、又は治験実施計画書の規定に従って CR 又は PR が確認された場合に、腫瘍評価が可能とみなした。2 回の客観的状態の判定によって最良効果を確認した。その他の被験者はすべて非奏効例と判定された。奏効（CR 又は PR）が認められたすべての被験者は、中央検査機関による画像評価を受けた。中央判定を奏効の最終判定とした。腫瘍評価ができなかった被験者のデータは総括報告書に含められず、代わりに同じ用量で被験者を追加して組み入れた。 主要評価項目及び副次的評価項目の解析には、rolling 6 デザイン及び Simon の 2 段階デザインを用いた。rolling 6 デザインでは、用量を増量するか減量するか、若しくは最大耐量又は第Ⅱ相試験の RD の決定のために中間解析を実施する。中間解析は、評価可能な被験者 6 例（場合によっては 3 例）のコホートを評価した後に実施する。Simon の 2 段階デザインでは中間解析を実施し、本試験のステージⅡへの患者登録を継続するかどうかを決定した。カテゴリー変数は頻度別に要約し、連続変数は中央値［四分位範囲（IQR）］別に要約する。

2.7.6.3.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

データカットオフ時点で治験実施計画書に規定された治療を継続しているのは 2 例であった。Part A に組み入れられたのは 13 例で、そのうち 12 例が毒性評価の対象とされた。1 例は疾患進行のため治験担当医師により治験薬投与前に試験から除外された。Part B に組み入れられたのは 72 例で、そのうち 63 例（88%）が毒性評価の対象とされた。

2）　人口統計学的特性

Part A 及び Part B に組み入れられた被験者全体の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性（070 試験）
解析対象集団：All patients

	All patients (n=85)
Age, years	14 (8–17)
Sex	
Male	51 (60%)
Female	34 (40%)
Race	
White	64 (75%)
Asian	5 (6%)
American Indian or Alaska Native	0 (0%)
Black or African American	8 (10%)
Mixed	2 (2%)
Unknown	6 (7%)
Ethnicity	
Non-Hispanic	70 (82%)
Hispanic	13 (15%)
Unknown	2 (2%)
Diagnosis	
Epithelioid sarcoma	2 (2%)
Ewing sarcoma	11 (13%)
Hodgkin lymphoma	12 (14%)
Non-Hodgkin lymphoma	
Diffuse large B cell	3 (4%)
Non-Hodgkin, NOS	1 (1%)
Burkitt lymphoma	3 (4%)
Mediastinal large B-cell lymphoma	3 (4%)
Melanoma	1 (1%)
Neuroblastoma, NOS	22 (6%)
Osteosarcoma, NOS	13 (15%)
Rhabdomyosarcoma, NOS	12 (14%)
Sarcoma, NOS	1 (1%)
Undifferentiated sarcoma	1 (1%)
Previous therapy	
Chemotherapy regimens*	3 (1–4)
Radiotherapy†	1 (1–2)

Data are median (IQR) or n (%). NOS=not otherwise specified. *Measured in 84 patients. †Measured in 56 patients.

Table 1: **Baseline characteristics**

出典［5.3.5.2-3 Table 1］

2.7.6.3.3 有効性の結果

1） 有効性の結果の要約

Part A 及び Part B で評価が可能な被験者ごとの腫瘍反応を図 2.7.6.3-1 に、PD-L1 の発現状況を表 2.7.6.3-3 に示した。

本試験に組み入れられた HL 患者は 12 例でいずれも cHL であり、そのうち 6 例は結節硬化サブタイプであった。HL 患者 12 例のうち 2 例では登録後に疾患状態が変化して治療を開始しなかったため、評価できなかった。治療効果判定が可能であった HL 患者 10 例のうち、1 例が CR、2 例が PR、5 例が SD［サイクル数の中央値 12.8（IQR 6 - 18）］であり、Mixed response を示した 2 例では試験中に標的病変の縮小は認められたが新病変が出現した。2 例は治験担当医師の判断で試験から除外された。HL 患者のサイクル数の中央値は 4.5（IQR 2 - 8）であった。

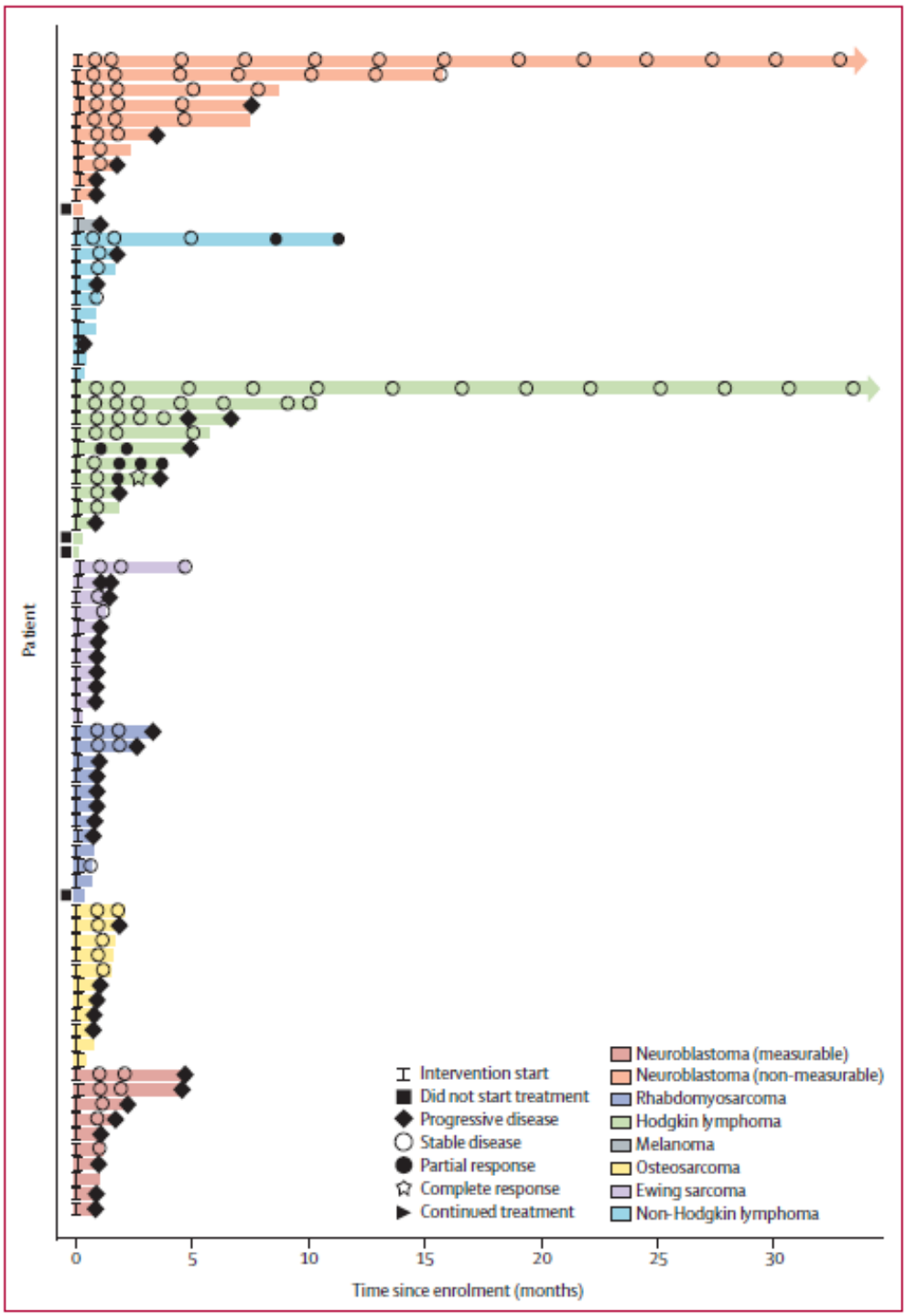
本試験に組み入れられた非ホジキンリンパ腫患者 10 例はいずれも腫瘍評価が可能であった。縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の 1 例は、PET による代謝的 CR 及び RECIST（第 1.1 版）による PR と判定され、治療を 11 サイクル継続した。

固形がん患者では、客観的奏効は認められなかった。肉腫コホートの 11/33 例（33%）及び神経細胞芽腫（測定可能）コホートの 5/10 例（50%）で SD が最良効果として報告された。神経細胞芽腫－MIBG コホートに登録された被験者のうち、4/10 例（40%）が、治療の 2 サイクル後に SD（中央判定）と判定された。低分化型黒色腫患者（BRAF V600E 陰性）は 1 例が登録され、無効であった。この被験者はこれまでに 3 回の外科的切除及びインターフェロンα及び樹状細胞療法による前治療にもかかわらず、登録時に転移性疾患を有していた。

腫瘍細胞及び腫瘍浸潤白血球における PD-L1 発現状況を評価するために、64/85 例（75%）から腫瘍細胞を採取した。PD-L1 発現状況の陽性の定義を保守的なカットオフ値として 1%と設定したところ、非リンパ腫コホートで陽性となったのは 7～50%（7/47 例）のみであった。一方、HL コホートでは評価した 9 例すべてが陽性であり、腫瘍細胞の 30～100%で発現が認められた。非 HL コホートでは、8/10 例（80%）で陽性であり腫瘍細胞の 1～100%で発現が認められた。腫瘍細胞の 100%で PD-L1 発現が認められた被験者は PR であった。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の被験者では、PD-L1 の 99%の腫瘍陽性と PD-L1 を発現する浸潤リンパ球が認められたが、ニボルマブへの反応は示されなかった。利用可能な組織を有する 56/64 例（88%）の被験者で、浸潤免疫細胞が認められた。PD-L1 膜染色は腫瘍関連マクロファージで最も一般的に観察されたが、9/58 例（16%）では様々な組織型（非 HL3 例、神経細胞芽腫 2 例、肉腫 4 例）にわたって、PD-L1 を発現するリンパ球の顕著な浸潤が認められた。これらの結果は、本試験で評価した一般的な小児固形腫瘍（リンパ腫を除く）におけ

る PD-L1 発現の全体的な不足と、腫瘍微小環境における PD-L1 発現マクロファージの優位性を示している。

図 2.7.6.3-1　被験者ごとの腫瘍反応（070 試験）
解析対象集団：Evaluable patients for response



出典［5.3.5.2-3 Figure］

表 2.7.6.3-3　PD-L1 発現状況（070 試験）
解析対象集団：Patients who had tumour PD-L1 testing

	Patients who had tumour PD-L1 testing	PD-L1-positive tumour*	Range of PD-L1-positive tumour cells	Tumours with infiltrating immune cells	Predominant PD-L1-positive immune cell
Hodgkin lymphoma	9/12 (75%)	9/9 (100%)	30-100%	9/9 (100%)	Macrophages
Non-Hodgkin lymphoma	8/10 (80%)	7/8 (88%)	1-100%	8/8 (100%)	Macrophages or lymphocytes
Neuroblastoma	15/22 (68%)	1/15 (7%)	1%	14/15 (93%)	Macrophages or lymphocytes
Osteosarcoma	9/13 (69%)	2/9 (22%)	1-3%	7/9 (78%)	Macrophages or lymphocytes
Rhabdomyosarcoma	9/12 (75%)	1/9 (11%)	1%	8/9 (89%)	Macrophages or lymphocytes
Ewing sarcoma	10/11 (91%)	1/10 (10%)	1%	8/10 (80%)	Macrophages
Malignant melanoma	0	..	..	..	..
Other sarcoma†	4/4 (100%)	2/4 (50%)	5-70%	4/4 (100%)	Macrophages

Data are n/N (%) or %. *Positive tumours are those expressing PD-L1 on ≥1% of tumour cells. †Malignant spindle cell and epithelioid neoplasm with focally rhabdoid features (n=1), treated spindle and pleomorphic sarcoma (n=1), proximal type epithelial sarcoma (n=1), and metastatic epithelioid sarcoma (n=1).

Table 5: PD-L1 expression on tumour cells and infiltrating immune cells

出典［5.3.5.2-3 Table 5］

2.7.6.3.4　　安全性の結果

1）　安全性の結果の要約

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-4 に示した。また、免疫関連の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-5 に示した。

Part A においてニボルマブ 3 mg/kg の忍容性は良好で、減量が必要となることはなく、DLT も認められなかったことから、小児に対する第Ⅱ相試験の RD とした。Part B では DLT が 5 例（7%）に認められ、その内訳は、Grade 3 のリパーゼ増加が 7 日間を超えて発現した 1 例、Grade 4 の好中球減少症が発現した 1 例、Grade 3 の腫瘍部位疼痛が発現した 1 例、Grade 3 の上部消化管出血が発現した 1 例、並びに Grade 2 の感染性腸炎及び Grade 4 のリパーゼ増加（治験実施計画書に規定されていなかった）が発現した 1 例であった。

Part B では、2 例（3%）で用量の調節が必要となる有害事象が認められた。1 例は回復した Grade 2 の喘鳴であり、治験薬投与を 1 回延期した後は投与を継続することができた。もう 1 例は Grade 2 の transaminitis であり、最終的に治験実施計画書からの逸脱を余儀なくされた。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3-4 の有害事象は、27/75 例（36%）に認められた。毒性評価が可能であったすべての被験者において、治療に起因する最もよくみられた毒性は血液学的毒性であり、貧血［35/75 例（47%）、このうち 5 例が Grade 3 以上］、白血球減少［24/75 例（32%）、このうち 3 例が Grade 3 以上］、リンパ球減少［22/75 例（29%）、このうち 10 例が Grdae 3 以上］及び血小板減少［14/75 例（19%）、このうち 2 例が Grade 3 以上］であった。最もよくみられた非血液学的毒性は、疲労［28/75 例（37%）、Grade 3-4 の事象なし］であった。主な免疫関連の有害事象は、肝毒性［AST 増加 22/75 例（29%）及び ALT 増加 18/75 例（24%）］であった。胸水又は心嚢液貯留が 11/75 例（15%）に認められ、そのうち 3 例には両事象とも発現していた（治験薬との因果関係が「多分関連なし」又は「関

連なし」と判断された被験者も含めた。4 例が治験薬と関連ありと判定された）。サイクル 1 で 7 例に滲出が認められ、同様にサイクル 2 で 2 例、投与中止後に 3 例で認められた。重症度は中等度（Grade 2 以下が 6 例）から重度（Grade 3 が 4 例）及び生命を脅かすもの（Grade 4 が 1 例）であった。胸水の 1 例では悪性細胞の痕跡がないことから、炎症性の滲出が疑われた。

全体で、Part B の 7/72 例（10%）で有害事象により治験薬の投与を中止した（持続性の肝酵素上昇 2 例、持続性のリパーゼ増加 1 例、持続性の発熱 1 例、消化管出血 1 例、感染症 1 例、並びに甲状腺炎、クレアチンキナーゼ増加及びクレアチニン増加を含む自己免疫疾患 1 例）。

試験期間中又は追跡期間中に 37/85 例（44%）が死亡したが、いずれも試験治療に起因するものではなかった。

表 2.7.6.3-4　有害事象の発現頻度（070 試験）

	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4
White blood cell decreased	21 (28%)	2 (3%)	1 (1%)
Neutrophil count decreased	18 (37%)	1 (1%)	3 (4%)
Anaemia	30 (40%)	5 (7%)	..
Lymphocyte count decreased	12 (16%)	7 (9%)	3 (4%)
Platelet count decreased	12 (16%)	0	2 (3%)
Investigations - Other, specify	20 (26%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	21 (28%)	1 (1%)	0
Fatigue	28 (37%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	17 (23%)	1 (1%)	0
Nausea	14 (19%)	0	0
Anorexia	14 (19%)	0	0
Hypoalbuminemia	8 (11%)	1 (1%)	0
Fever	11 (15%)		0
Hypokalaemia	8 (11%)	1 (1%)	0
Vomiting	9 (12%)		0
Abdominal pain	7 (9%)	1 (1%)	0
Headache	11 (15%)	0	0
Hypothyroidism	10 (13%)	0	0
Hypocalcaemia	10 (13%)	0	0
Hyponatremia	10 (13%)	0	0
Hypophosphatemia	8 (11%)	0	0
Rash maculopapular	8 (11%)	0	0
Cough	8 (11%)	0	0
Sinus tachycardia	7 (9%)	0	0
Lipase increased	0	2 (3%)	1 (1%)
Febrile neutropenia	0	1 (1%)	1 (1%)
Pleural effusion	0	2 (3%)	0
Arthralgia	0	1 (1%)	0
Autoimmune disorder	0	1 (1%)	0
Dyspnoea	0	1 (1%)	0
Gastritis	0	1 (1%)	0
Mucositis oral	0	1 (1%)	0
Central nervous system dysfunction	0	1 (1%)	0
Stevens-Johnson syndrome	0	0	1 (1%)
Tumour pain	0	1 (1%)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1%)	0

Adverse events that were definitely, possibly, and probably related to study treatment are presented. Grade 1 and 2 adverse events occurring in ≥10% of patients, and all grade 3–4 events are listed. No deaths due to adverse events were reported.

Table 2: **Haematological and non-haematological adverse events**

出典［5.3.5.2-3 Table 2］

表 2.7.6.3-5　免疫関連の有害事象の発現頻度（070 試験）

	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4
Aspartate aminotransferase increased	21 (28%)	1 (1%)	0
Alanine aminotransferase increased	17 (23%)	1 (1%)	0
Lipase increased	3 (4%)	2 (3%)	1 (1%)
Hypothyroidism	10 (13%)	0	0
Maculopapular rash	9 (12%)	0	0
Diarrhoea	6 (8%)	0	0
Hyperthyroidism	6 (8%)	0	0
Serum amylase increased	3 (4%)	0	0
Pleural effusion	2 (3%)	2 (3%)	0
Pericardial effusion	3 (4%)	0	0
Pancreatitis	2 (3%)	0	0
Rash acneiform	1 (1%)	0	0
Oesophagitis	1 (1%)	0	0
Autoimmune disorder	0	1 (1%)	0
Gastritis	0	1 (1%)	0

Adverse events that were definitely, possibly, and probably related to study treatment are presented. Grade 1 and 2 adverse events occurring in ≥10% of patients, and all grade 3–4 events are listed. No deaths due to adverse events were reported.

Table 3: **Immune-related haematological and non-haematological adverse events**

出典［5.3.5.2-3 Table 3］

2.7.6.3.5　　薬物動態の結果

Part A の 12 例及び Part B の 64 例で薬物動態を評価し、結果の要約を論文［5.3.5.2-3 Supplementary appendix Table S4］に示した。小児とこれまでに報告されている成人の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

2.7.6.3.6　　結論

小児に対するニボルマブ 3 mg/kg の 14 日間間隔投与の忍容性が示された。抗腫瘍活性が HL と非 HL で認められたが、本試験で検討した一般的な非リンパ腫や非 CNS 小児固形腫瘍ではニボルマブ単剤による抗腫瘍活性は認められなかった。ニボルマブ若しくは他の PD-1 又は PD-L1 阻害薬を単独又は他の免疫調節薬と併用して評価する今後の試験は、腫瘍の変異量が多い、又は腫瘍の免疫原性を高める他のバイオマーカーを示す小児固形腫瘍患者の特定の集団において実施されるべきと考えられた。

2.7.6.4 付録

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性及び基準値の要約（15 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
性別		
男性		13 (76.5)
女性		4 (23.5)
年齢（歳）		
<65		9 (52.9)
>=65		8 (47.1)
平均値 ± 標準偏差		56.1 ± 19.8
中央値		63.0
最小値 ～ 最大値		29 ～ 83
身長（cm）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		163.66 ± 10.59
中央値		163.50
最小値 ～ 最大値		150.3 ～ 185.3
体重（kg）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		57.86 ± 7.98
中央値		59.40
最小値 ～ 最大値		45.1 ～ 71.8
BMI（kg/m^2）		
対象者数		17
平均値 ± 標準偏差		21.56 ± 1.89
中央値		20.91
最小値 ～ 最大値		18.9 ～ 25.5

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
Performance Status（ECOG）		
0		8 (47.1)
1		9 (52.9)
飲酒状況		
飲まない		7 (41.2)
月に数回		4 (23.5)
週に 3～4 回		1 (5.9)
ほぼ毎日		5 (29.4)
喫煙状況		
吸わない		13 (76.5)
5 本/日未満		0 (0.0)
5 本/日以上　20 本/日未満		1 (5.9)
20 本/日以上		3 (17.6)
ホジキンリンパ腫の診断日から登録日までの期間（日）		
<1 年 a)		2 (11.8)
1 年 - <2 年 a)		6 (35.3)
2 年 - <3 年 a)		3 (17.6)
3 年 - <4 年 a)		4 (23.5)
>=4 年 a)		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		934.4 ± 608.3
中央値		732.0
最小値 ～ 最大値		272 ～ 2710
ホジキンリンパ腫の準疾患単位（診断時）		
結節硬化型		8 (47.1)
リンパ球豊富型		0 (0.0)
混合細胞型		6 (35.3)
リンパ球減少型		2 (11.8)
Unclassified		1 (5.9)

a）1 年は 365.25 日とした。

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
病期分類（治験開始時）		
ステージⅠ		0 (0.0)
ステージⅡ		4 (23.5)
ステージⅢ		5 (29.4)
ステージⅣ		8 (47.1)
不明		0 (0.0)
その他		0 (0.0)
再発・難治性の別		
再発		1 (5.9)
難治性		16 (94.1)
骨髄浸潤の有無		
無		15 (88.2)
有		0 (0.0)
不明		2 (11.8)
B 症状		
無		12 (70.6)
有		5 (29.4)
発熱		
無		14 (82.4)
有		3 (17.6)
体重減少		
無		16 (94.1)
有		1 (5.9)
盗汗		
無		15 (88.2)
有		2 (11.8)

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
既往歴		
無		9 (52.9)
有		8 (47.1)
合併症		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
ホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン数		
1		0 (0.0)
2 - 3		11 (64.7)
4 - 5		6 (35.3)
平均値 ± 標準偏差		3.2 ± 1.1
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		2 ～ 5
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）		
無		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（ブレンツキシマブ ベドチン）		
無（非適応）		0 (0.0)
有		17 (100.0)
ブレンツキシマブ ベドチンの最良総合効果 [b)]		
CR		2 (11.8)
PR		5 (29.4)
SD		4 (23.5)
PD		5 (29.4)
NE		0 (0.0)
評価未実施		1 (5.9)

b）ブレンツキシマブ ベドチンの治療歴がある被験者を対象とする。ブレンツキシマブ ベドチンを含む多剤併用化学療法も併せて集計した。

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
1st line で実施された化学療法レジメン		
ABVD[c)]		13 (76.5)
CHOP[d)]		3 (17.6)
BEACOPP[e)]		1 (5.9)
2nd line で実施された化学療法レジメン		
ブレンツキシマブ ベドチン		5 (29.4)
CHASE[f)]		2 (11.8)
ESHAP[g)]		2 (11.8)
GDP[h)]		2 (11.8)
ABVD[c)]		1 (5.9)
ACES[i)]		1 (5.9)
DeVIC[j)]		1 (5.9)
ICE[k)]		1 (5.9)
VIP[l)]		1 (5.9)
ブレンツキシマブ ベドチン - ダカルバジン - ビンブラスチン - デキサメタゾン - プレドニゾロン		1 (5.9)

c）ドキソルビシン - ブレオマイシン - ビンブラスチン - ダカルバジン
d）シクロホスファミド - ドキソルビシン - ビンクリスチン - プレドニゾロン
e）ブレオマイシン - エトポシド - ドキソルビシン - シクロホスファミド - ビンクリスチン - プロカルバジン - プレドニゾロン
f）シクロホスファミド - シタラビン - エトポシド - デキサメタゾン
g）エトポシド - メチルプレドニゾロン - シタラビン - シスプラチン
h）ゲムシタビン - デキサメタゾン - シスプラチン
i）エトポシド - カルボプラチン - メチルプレドニゾロン - シタラビン
j）エトポシド - イホスファミド - カルボプラチン - デキサメタゾン
k）イホスファミド - カルボプラチン - エトポシド
l）エトポシド - イホスファミド - シスプラチン

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（自家造血幹細胞移植）		
無（非適応）		12 (70.6)
無（同意拒否）		0 (0.0)
有		5 (29.4)
自家造血幹細胞移植前の化学療法レジメンの最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植の最良総合効果 m)		
CR		3 (60.0)
PR		1 (20.0)
SD		1 (20.0)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
自家造血幹細胞移植後の化学療法レジメンの最良総合効果 n)		
CR		1 (33.3)
PR		0 (0.0)
SD		2 (66.7)
PD		0 (0.0)
NE		0 (0.0)
評価未実施		0 (0.0)
ホジキンリンパ腫に対する治療歴（放射線療法）		
無		8 (47.1)
有		9 (52.9)

m）自家造血幹細胞移植の治療歴がある被験者を対象とする。
n）自家造血幹細胞移植後にホジキンリンパ腫に対する治療歴（化学療法）がある被験者を対象とする。

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメンの最良総合効果		
CR		1 (5.9)
PR		5 (29.4)
SD		6 (35.3)
PD		3 (17.6)
NE		0 (0.0)
評価未実施		2 (11.8)
直近のホジキンリンパ腫に対する化学療法レジメン終了日から登録日までの期間（日）		
<60		11 (64.7)
60 - <180		4 (23.5)
>=180		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		118.3 ± 204.9
中央値		46.0
最小値 ～ 最大値		34 ～ 889
IPS		
0 - 2		5 (29.4)
3		6 (35.3)
4		4 (23.5)
5		2 (11.8)
平均値 ± 標準偏差		3.0 ± 1.3
中央値		3.0
最小値 ～ 最大値		1 ～ 5
標的病変の二方向積和（中央判定）（mm^2）		
<1000		5 (29.4)
1000 - <3000		9 (52.9)
>=3000		3 (17.6)
平均値 ± 標準偏差		2087.375 ± 1553.160
中央値		1491.812
最小値 ～ 最大値		223.30 ～ 5975.96

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性及び観察基準値の要約（15 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538 n （%）
	N	17
治験薬投与後の鎮痛薬併用の有無		
無		2 (11.8)
有		15 (88.2)
治験薬投与後の副腎皮質ステロイド併用の有無		
無		7 (41.2)
有		10 (58.8)

出典［5.3.5.2-2 表 11.2-1］

表 2.7.6.4-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（15 試験）
解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
全体		17 (100.0)	17 (100.0)
血液およびリンパ系障害		2 (11.8)	2 (11.8)
貧血		1 (5.9)	1 (5.9)
リンパ球減少症		1 (5.9)	1 (5.9)
耳および迷路障害		2 (11.8)	1 (5.9)
難聴		1 (5.9)	1 (5.9)
頭位性回転性めまい		1 (5.9)	
内分泌障害		3 (17.6)	3 (17.6)
甲状腺機能低下症		3 (17.6)	3 (17.6)
胃腸障害		6 (35.3)	5 (29.4)
腹痛		1 (5.9)	1 (5.9)
便秘		1 (5.9)	1 (5.9)
下痢		1 (5.9)	1 (5.9)
腸炎		1 (5.9)	1 (5.9)
胃炎		1 (5.9)	
悪心		1 (5.9)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた。
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。

表 2.7.6.4-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（15 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態		10 (58.8)	9 (52.9)
疲労		2 (11.8)	2 (11.8)
注射部位反応		1 (5.9)	1 (5.9)
倦怠感		2 (11.8)	2 (11.8)
浮腫		2 (11.8)	
発熱		7 (41.2)	7 (41.2)
硬結		1 (5.9)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症		4 (23.5)	2 (11.8)
気管支炎		1 (5.9)	
中耳炎		1 (5.9)	1 (5.9)
肺炎		1 (5.9)	1 (5.9)
鼻炎		1 (5.9)	
傷害、中毒および処置合併症		2 (11.8)	1 (5.9)
挫傷		1 (5.9)	
注入に伴う反応		1 (5.9)	1 (5.9)
臨床検査		4 (23.5)	4 (23.5)
肝機能検査異常		1 (5.9)	1 (5.9)
血小板数減少		1 (5.9)	1 (5.9)
体重増加		1 (5.9)	1 (5.9)
白血球数減少		1 (5.9)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた。
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。

表 2.7.6.4-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（15 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
代謝および栄養障害		4 (23.5)	3 (17.6)
高カリウム血症		1 (5.9)	
低カリウム血症		1 (5.9)	1 (5.9)
低ナトリウム血症		1 (5.9)	1 (5.9)
食欲減退		1 (5.9)	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害		5 (29.4)	3 (17.6)
関節痛		1 (5.9)	1 (5.9)
背部痛		2 (11.8)	
筋痙縮		1 (5.9)	1 (5.9)
筋肉痛		2 (11.8)	2 (11.8)
神経系障害		6 (35.3)	3 (17.6)
浮動性めまい		1 (5.9)	1 (5.9)
頭痛		4 (23.5)	1 (5.9)
末梢性ニューロパチー		1 (5.9)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (17.6)	2 (11.8)
間質性肺疾患		1 (5.9)	1 (5.9)
上気道の炎症		2 (11.8)	1 (5.9)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた。
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。

表 2.7.6.4-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（15 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC		ONO-4538	
		有害事象	副作用
PT		n （%）	n （%）
	N	17	17
皮膚および皮下組織障害		8 (47.1)	7 (41.2)
脱毛症		1 (5.9)	1 (5.9)
皮膚嚢腫		1 (5.9)	1 (5.9)
ざ瘡様皮膚炎		2 (11.8)	1 (5.9)
そう痒症		5 (29.4)	5 (29.4)
発疹		4 (23.5)	4 (23.5)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA version 18.1J を用いて読み替えた。
集計は治療期開始から治験薬最終投与後 28 日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有害事象を対象に行った。
副作用は治験薬との因果関係が「否定できない」と判定された有害事象とした。
出典［5.3.5.2-2 表 14.3.1.1-3］