2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.2 有効性評価項目及び解析方法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 27
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 39
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 40
2.7.3.6 参考文献 40
2.7.3.7 付録 41

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 13
表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 14
表 2.7.3.3-3 原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法（化学療法既治療例） 17
表 2.7.3.3-4 原発不明がんの予後良好群とその治療方針 18
表 2.7.3.3-5 奏効率及び最良総合効果（中央判定） 19
表 2.7.3.3-6 奏効率及び最良総合効果（実施医療機関の医師判定） 20
表 2.7.3.3-7 奏効期間（中央判定） 21
表 2.7.3.3-8 病勢制御率（中央判定） 23
表 2.7.3.3-9 全生存期間 24
表 2.7.3.3-10 無増悪生存期間（中央判定） 26
表 2.7.3.3-11 PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定） 29
表 2.7.3.3-12 組織型別の奏効率（中央判定） 36
表 2.7.3.3-13 転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの奏効率（中央判定） 38
表 2.7.3.7-1 被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果） 41

図

図 2.7.3.1-1　医師主導国内第II相試験（NM-K2002 試験）の試験デザインの概略 9
図 2.7.3.3-1　奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 21
図 2.7.3.3-2　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：最良総合効果別） 22
図 2.7.3.3-3　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：化学療法既治療／未治療別） 22
図 2.7.3.3-4　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移（全体集団） 23
図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 25
図 2.7.3.3-6　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 27
図 2.7.3.3-7　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（化学療法既治療例：TPS による PD-L1 発現状況別） 32
図 2.7.3.3-8　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（化学療法既治療例：CPS による PD-L1 発現状況別） 34

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AFP	α-Fetoprotein	α-フェトプロテイン
β-hCG	Human chorionic gonadotropin beta-subunit	ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ鎖
CI	Confidence interval	信頼区間
CPS	Combined positive score	－
CR	Complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FAS	Full analysis set	－
FDG-PET	18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron emission tomography	F-18 標識フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いた PET 検査
NE	Not evaluable	評価不能
OS	Overall survival	全生存期間
PET	Positron emission tomography	陽電子放射断層撮像法
PD	Progressive disease	進行
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours	固形がんの治療効果判定基準
SD	Stable disease	安定
TPS	Tumor proportion score	－

2.7.3.1 背景及び概観

原発不明がんに対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）の有効性は、原発不明がん患者を対象にニボルマブの有効性及び安全性を検討した医師主導国内第 II 相試験（NM-K2002 試験）の結果に基づき評価した。NM-K2002 試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 ［実施国］ （評価／参考）	対象患者	試験 デザイン	用法・用量	投与期間	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
医師主導 第 II 相試験 NM-K2002 ［日本］ （評価資料）	原発不明がん患者	非盲検 非対照	ニボルマブ 240 mg、 Q2W、静脈内投与	2 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル以上、最大 52 サイクル（約 2 年）	56 例	【主要評価項目】 奏効率 【副次評価項目】 病勢制御率 OS PFS 奏効期間	2020 年 2 月 9 日

Q2W：2 週間間隔、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間

2.7.3.1.1 試験デザイン

NM-K2002 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

NM-K2002 試験は、化学療法既治療及び未治療の原発不明がん患者（予後不良群）に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同、非盲検、非対照の第 II 相試験であり、国内医師主導治験として実施されている。

NM-K2002 試験の対象患者について、原発不明がん診療ガイドライン（日本臨床腫瘍学会、2010 年版）[1] などにおける原発不明がんの診断基準を参考に、転移性の腫瘍であることが免疫組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤 CT などの画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により十分な全身検索を実施したにもかかわらず、原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者が対象とされた。一方、原発不明がんのうち以下に該当する患者は、他に適切と考えられる治療法があり、予後も良好と考えられている（予後良好群）ことから、本治験の対象から除外された。

1) 腋窩リンパ節腫大のみ存在している女性の原発不明の腺がん
2) 腹膜播種（腹水）のみ認める女性の腺がん
3) 頚部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮がん
4) 鼠径部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮がん
5) 胚細胞腫瘍あるいは神経内分泌腫瘍の特徴を有している症例
6) 骨硬化性の骨転移のみを有する男性で血清若しくは腫瘍内の腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す症例

原発不明がんに対し、国内診療ガイドラインでは一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されており、実地医療ではカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法が頻用されているが、二次治療として確立された治療はない。また、一次治療についても生存期間の延長は証明されておらず、原発不明がんは希少な疾患であることを踏まえ、NM-K2002 試験では化学療法既治療原発不明がん患者に加えて化学療法未治療原発不明がん患者も対象とされた。

対照群について、比較対照となる標準治療がないことから、プラセボの奏効率を自然経過の目安と仮定した閾値奏効率として 5%を設定し、非盲検、非対照の試験デザインとされた。なお、抗がん剤領域で実施された複数の臨床試験におけるプラセボ効果が検討された論文では、プラセボによる奏効率は 2.7%であったと報告 [2] されており、プラセボ効果により腫瘍縮小効果が得られることはほとんどないことが示されている。また、期待奏効率については、原発不明がんに対するニボルマブの有効性データは得られていなかったため、ニボルマブの他がん腫に対する有効性から設定された。NM-K2002 試験の計画時点において、ニボルマブ

単独投与は悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がんなどにおいて、既存治療を対照群とした第 III 相試験で有効性が確認されていた[3) ~7)]。これらの試験におけるニボルマブ群の奏効率は約 20～30%であったことから、原発不明がんに対しても同程度の有効性を有するとの仮定のもと、期待奏効率は 20%に設定された。

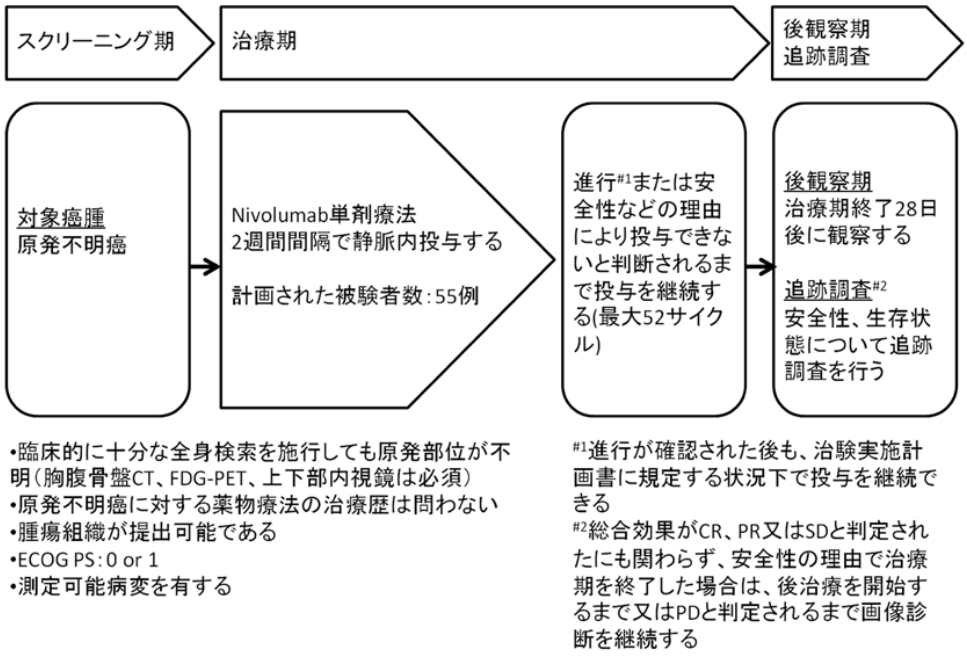
目標症例数の設定について、主要評価項目である化学療法既治療原発不明がんに対する閾値奏効率は 5%、期待奏効率は 20%に設定された。これらを用いて、片側有意水準 2.5%で二項分布に基づく正確な方法を適用した際に検出力 80%以上を担保するために必要な症例数として 38 例と設定された。一方、[redacted]に実施された医薬品[redacted]相談における医薬品医療機器総合機構からの助言［2.5.1.5］を踏まえ、[redacted]することとされた。最終的に目標被験者数は、解析対象から除外される被験者を考慮し、化学療法既治療例及び未治療例を合わせて 55 例に設定された。

NM-K2002 試験はスクリーニング期、治療期、後観察期及び追跡調査期からなる。治療期は 2 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目にニボルマブ 240 mg を 30 分かけて静脈内投与し、病勢進行、許容できない毒性の発現など、治験の中止に関する基準［5.3.5.2-1 9.3.3］に該当するまで最大 52 サイクル（約 2 年）、投与を継続することとされた。

画像診断（標的病変、非標的病変及び新病変の評価と総合効果の判定）は、スクリーニング期（本治験への登録前 28 日以内の最新の結果）、治療期のサイクル 4 及びそれ以降 3 サイクルごと（サイクル 4、7、10、・・・）の 1 日目、治療期終了時（中止時）、後観察期（治療期終了後 28 日）並びに追跡調査期（6～12 週間間隔）に、胸部、腹部及び骨盤における CT/MRI 撮影を実施し、response evaluation criteria in solid tumours（RECIST）1.1 版の日本語訳（日本臨床腫瘍研究グループ［JCOG］版）に準じた画像診断を行うこととされた。なお、総合効果が CR、PR 又は SD と判定されたにもかかわらず、安全性などの理由により治療期を終了した被験者については、原発不明がんに対する後治療を開始するまで又は PD と判定されるまで、可能な限り 6～12 週間間隔を目安に画像診断を実施し、総合効果の評価を継続することとされた。治験期間中に実施した CT/MRI などから得られた画像データは画像中央解析機関へ提出することとされた。

NM-K2002 試験の主な選択基準及び除外基準は［表 2.7.6.1-1］に、詳細は［5.3.5.2-1　9.3］に示した。

図 2.7.3.1-1　医師主導国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）の試験デザインの概略



2.7.3.1.2　　有効性評価項目及び解析方法

1）　有効性評価項目

NM-K2002 試験の有効性の解析対象集団は full analysis set（FAS）とし、以下の評価項目について検討した。なお、FAS は治験薬が 1 回以上投与された被験者集団から、登録後に不適格であることが判明した被験者を除いた集団と定義された。

	対象集団	評価項目
主要評価項目	化学療法既治療例	奏効率（中央判定）
副次評価項目	化学療法既治療例	奏効率（実施医療機関の医師判定）
	治療歴を問わない（全体集団）	奏効率*
	化学療法既治療例 治療歴を問わない（全体集団）	病勢制御率*、OS、全生存率、PFS*、無増悪生存率*、奏効期間*、奏効に至るまでの期間*、最良総合効果*、標的病変の腫瘍径和の変化*
探索的評価項目	化学療法未治療例	奏効率*、病勢制御率*、OS、全生存率、PFS*、無増悪生存率*、奏効期間*、奏効に至るまでの期間*、最良総合効果*、標的病変の腫瘍径和の変化*

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間
*：中央判定及び実施医療機関の医師判定

2）　有効性評価項目の評価方法及び統計的手法

NM-K2002 試験の有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を以下に示す。

最良総合効果は治験終了又は後治療開始前までに記録された最も良好な総合効果とした。最良総合効果は RECIST 1.1 版に基づく画像診断評価とし、臨床的増悪は含まないこととし

た。Not evaluable（NE）以外の総合効果が判定されている画像診断を評価可能な画像診断とした。

本治験では RECIST 1.1 版に基づく最良総合効果の確定を必要とした。総合効果及び最良総合効果の評価方法の詳細は［5.3.5.2-1　9.5.2.2］に示した。

（1）　奏効率

奏効率は、最良総合効果が complete response（CR）又は partial response（PR）と判定された被験者の割合とした。

割合及びその 95%信頼区間（二項分布に基づく正確な方法）を算出した。加えて、事前分布をベータ分布 Beta (1,1)として、事後分布 Beta (1+x,1+y)（x：奏効した例数、y：奏効しなかった例数）を求め、モードと 95%信用区間を算出した。

主要評価項目の奏効率（中央判定）の解析方法について、閾値奏効率である 5%を帰無仮説として、二項分布に基づく正確な方法を用いて片側 p 値を算出した。有意水準は 2.5%（片側）とした。

（2）　病勢制御率

病勢制御率は最良総合効果が CR、PR 又は stable disease（SD）と判定された被験者の割合とした。

割合及びその 95%信頼区間（二項分布に基づく正確な方法）を算出した。加えて、事前分布をベータ分布 Beta (1,1)として、事後分布 Beta (1+x,1+y)（x：奏効した例数、y：奏効しなかった例数）を求め、モードと 95%信用区間を算出した。

（3）　全生存期間

全生存期間は、以下の式から算出した。なお、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、最終生存確認日を打切り日とした。

全生存期間（日）=「あらゆる原因による死亡日」−「治験薬投与開始日」+1

Kaplan-Meier 曲線を表示した。また、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその両側 95%信頼区間を算出し、追跡期間に応じて、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存率及びその両側 95%信頼区間を算出した。中央値の信頼区間の算出には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、各時点の全生存率の信頼区間の算出には Greenwood の方法を用いた。

（4） 無増悪生存期間

無増悪生存期間は、以下の式から算出した。なお、総合効果が progressive disease（PD）と判定されておらず、かつ死亡もしていない被験者は、最後の評価可能な画像診断が行われた日を打切り日とした。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、治験薬投与開始日を打切り日とした。総合効果が PD と判定される、又は死亡する前に、がんに対する後治療を受けた被験者は、がんに対する後治療開始前における最後の評価可能な画像診断が行われた日を打切り日とした。画像所見を伴わない病状悪化は、無増悪生存期間の決定に用いられる PD とはみなさないこととした。

無増悪生存期間（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

Kaplan-Meier 曲線を表示した。また、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその両側 95%信頼区間を算出し、追跡期間に応じて、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での無増悪生存率及びその両側 95%信頼区間を算出した。中央値の信頼区間の算出には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、各時点の無増悪生存率の信頼区間の算出には Greenwood の方法を用いた。

（5） 奏効期間

奏効期間は、以下の式から算出した。なお、評価対象は治験を通じて確定された CR 又は PR を示した被験者とした。

奏効期間（日）=「奏効確定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」−「確定された CR 又は PR の最初の判定日」+1

Kaplan-Meier 曲線を表示した。また、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその両側 95%信頼区間を算出した。中央値の信頼区間の算出には Brookmeyer and Crowley の方法を用いた。

（6） 奏効に至るまでの期間

奏効に至るまでの期間は、以下の式から算出した。奏効を示さなかった被験者の奏効に至るまでの期間は、奏効を示した被験者の奏効に至るまでの期間の最大値＋1 日目で打切りとした。

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

Kaplan-Meier 曲線を表示した。また、最良総合効果が CR 又は PR である被験者を対象に、要約統計量を算出した。

（7） 標的病変の腫瘍径和の変化率

標的病変の腫瘍径和の変化率は、標的病変を有する被験者を対象に算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は各評価時点の標的病変の径和を治験薬投与前の標的病変の径和で除した数値から 1 を引いたものを%で算出した。ただし、総合効果が PD と判定された後の腫瘍径和の変化率は算出したが、がんに対する後治療が行われた後又は後治療の有無の調査終了後の腫瘍径和の変化率は算出しなかった。

被験者ごとの推移図及び被験者ごとの標的病変の腫瘍径和の最良の変化率を降順に並べたグラフ（Waterfall plot）を作成した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

NM-K2002 試験の有効性の結果の要約は［2.5.4.3.1］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

1） 被験者の内訳及び解析対象集団

NM-K2002 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

NM-K2002 試験に登録された被験者は 56 例（化学療法既治療例：45 例、未治療例：11 例）であり、すべての被験者にニボルマブが投与された。

データカットオフ時点で 87.5%（49 例）の被験者がニボルマブの投与を中止しており、ニボルマブの投与中止理由として最も多かったのは「RECIST に基づく進行」55.4%（31 例）であった。

ニボルマブが投与された 56 例のすべての被験者を safety set（SAF）及び FAS に採用した。2.7.3 では特に断りのない限り、有効性の解析対象集団である FAS の結果を示す。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

Number of subjects	Statistic	Pretreated	Untreated	All
Enrolled	N	45	11	56
Treated with Nivolumab	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
Still on treatment	n (%)	7 (15.6%)	0 (0.0%)	7 (12.5%)
Completed study treatment	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinued from study treatment	n (%)	38 (84.4%)	11 (100.0%)	49 (87.5%)
Reason for discontinuation				
Adverse event	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Disease progression according to RECIST	n (%)	25 (55.6%)	6 (54.5%)	31 (55.4%)
Lack of clinical efficacy	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Clinical progressive disease	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Further progressive disease	n (%)	3 (6.7%)	2 (18.2%)	5 (8.9%)
Death	n (%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (1.8%)

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

2）　患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性

NM-K2002 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に、原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法を表 2.7.3.3-3 に示した。また、被験者ごとの腫瘍の存在部位及び病理組織診断結果の一覧を表 2.7.3.7-1 に示した。

全体集団の年齢の中央値は 65.5 歳であり、女性（60.7%）が多かった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status（PS）は 0 が 28.6%、1 が 71.4%であった。病理診断による組織型は、腺がん（分化度不明）（26.8%）が最も多く、次いで低分化腺がん（23.2%）、高分化又は中分化腺がん及びその他（各 14.3%）の順に多かった。なお、病理組織診断においてその他と判定された被験者 8 例の具体的な内訳は、低分化がん 4 例、ミュラー管由来がん、低分化悪性上皮性腫瘍、粘液性腺がん及び分化不明がん各 1 例であった。転移臓器数は 1、2 及び 3 以上がそれぞれ 46.4%、21.4%及び 32.1%であった。転移臓器はリンパ節（75.0%）が最も多かったが、転移臓器がリンパ節のみの被験者は 33.9%であった。リンパ節以外の転移臓器は、肺（32.1%）、肝臓（21.4%）の順に多かった。なお、転移臓器及びリンパ節転移においてその他と判定された被験者 15 例の内訳は、単一臓器に転移を認めた被験者が 10 例、複数臓器に転移を認めた被験者が 5 例であった。単一臓器に転移を認めた 10 例の内訳は、多発性リンパ節転移及び骨盤腔内腫瘤各 2 例、胸壁、右大腿部、心嚢液貯留、虫垂、縦隔及び多発性筋転移各 1 例であり、複数臓器に転移を認めた 5 例の内訳は卵巣／脾臓、左乳房／左大胸筋、胸壁／上肩甲骨、骨盤内腫瘍／骨盤内腫瘍及び胃粘膜下腫瘤／腎門部各 1 例であった。

化学療法既治療例及び未治療例別の患者背景について、いずれも母集団が少ないため、集団間の差異について言及することは困難であるが、化学療法既治療例で PS が 1 の被験者及

び転移部位数が 3 以上の被験者の割合がやや高いことを除いては、概ね類似していると考える。

化学療法既治療例はすべての被験者がプラチナ製剤を含む化学療法歴を有し、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法（CBDCA＋PTX）（62.2%）の治療歴を有する被験者が最も多かった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Age (years)	n	45	11	56
	Mean	62.4	64.6	62.8
	SD	11.9	7.2	11.1
	Min	39	52	39
	Median	66.0	64.0	65.5
	Max	80	80	80
Age category (years)				
20-29	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30-39	n (%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
40-49	n (%)	8 (17.8%)	0 (0.0%)	8 (14.3%)
50-59	n (%)	7 (15.6%)	2 (18.2%)	9 (16.1%)
60-69	n (%)	16 (35.6%)	7 (63.6%)	23 (41.1%)
70-79	n (%)	12 (26.7%)	1 (9.1%)	13 (23.2%)
>=80	n (%)	1 (2.2%)	1 (9.1%)	2 (3.6%)
Age category (years)				
<=69	n (%)	32 (71.1%)	9 (81.8%)	41 (73.2%)
>=70	n (%)	13 (28.9%)	2 (18.2%)	15 (26.8%)
Age category (years)				
<=74	n (%)	37 (82.2%)	10 (90.9%)	47 (83.9%)
>=75	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Sex				
Male	n (%)	17 (37.8%)	5 (45.5%)	22 (39.3%)
Female	n (%)	28 (62.2%)	6 (54.5%)	34 (60.7%)
Height (cm)	n	45	11	56
	Mean	159.50	162.05	160.01
	SD	9.03	8.18	8.86
	Min	142.0	148.0	142.0
	Median	159.70	158.10	159.35
	Max	175.5	175.2	175.5
Weight at screening (kg)	n	45	11	56
	Mean	58.58	57.12	58.29
	SD	10.66	10.07	10.47
	Min	42.1	43.3	42.1
	Median	55.50	57.10	55.50

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（原発不明がん）

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
	Max	81.4	71.3	81.4
Weight category				
<50 kg	n (%)	12 (26.7%)	5 (45.5%)	17 (30.4%)
50 - <60 kg	n (%)	16 (35.6%)	1 (9.1%)	17 (30.4%)
60 - <70 kg	n (%)	9 (20.0%)	4 (36.4%)	13 (23.2%)
>=70 kg	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
BMI at screening (kg/m^2)	n	45	11	56
	Mean	23.06	21.64	22.78
	SD	4.00	2.65	3.79
	Min	15.5	17.4	15.5
	Median	21.67	22.09	21.69
	Max	33.7	25.9	33.7
ECOG Performance status				
0	n (%)	10 (22.2%)	6 (54.5%)	16 (28.6%)
1	n (%)	35 (77.8%)	5 (45.5%)	40 (71.4%)
Has the patient ever smoked?				
Current	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Former	n (%)	17 (37.8%)	6 (54.5%)	23 (41.1%)
Never	n (%)	23 (51.1%)	4 (36.4%)	27 (48.2%)
Medical history				
Yes	n (%)	24 (53.3%)	2 (18.2%)	26 (46.4%)
No	n (%)	21 (46.7%)	9 (81.8%)	30 (53.6%)
Complications				
Yes	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
No	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pathological diagnosis				
Well or moderately differentiated adenocarcinoma	n (%)	6 (13.3%)	2 (18.2%)	8 (14.3%)
Poorly differentiated adenocarcinoma	n (%)	11 (24.4%)	2 (18.2%)	13 (23.2%)
Undifferentiated carcinoma	n (%)	5 (11.1%)	0 (0.0%)	5 (8.9%)
Squamous cell carcinoma	n (%)	6 (13.3%)	1 (9.1%)	7 (12.5%)
Adenocarcinoma (differentiation unknown)	n (%)	12 (26.7%)	3 (27.3%)	15 (26.8%)
Other	n (%)	5 (11.1%)	3 (27.3%)	8 (14.3%)
Number of metastatic sites				
1 site	n (%)	20 (44.4%)	6 (54.5%)	26 (46.4%)
2 sites	n (%)	8 (17.8%)	4 (36.4%)	12 (21.4%)
>=3 sites	n (%)	17 (37.8%)	1 (9.1%)	18 (32.1%)
Number of metastatic sites	n	45	11	56
	Mean	2.4	1.6	2.2
	SD	1.6	0.9	1.5
	Min	1	1	1
	Median	2.0	1.0	2.0
	Max	7	4	7
Location of metastatic sites				

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（原発不明がん）

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Lymph node only	n (%)	14 (31.1%)	5 (45.5%)	19 (33.9%)
Not limited to lymph node	n (%)	31 (68.9%)	6 (54.5%)	37 (66.1%)
Metastatic sites				
Liver	n (%)	12 (26.7%)	0 (0.0%)	12 (21.4%)
Lung	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Bone	n (%)	9 (20.0%)	0 (0.0%)	9 (16.1%)
Pleura	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Peritoneum	n (%)	10 (22.2%)	1 (9.1%)	11 (19.6%)
Skin	n (%)	1 (2.2%)	1 (9.1%)	2 (3.6%)
Brain	n (%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)
Adrenal gland	n (%)	4 (8.9%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Lymph node	n (%)	33 (73.3%)	9 (81.8%)	42 (75.0%)
Other	n (%)	11 (24.4%)	2 (18.2%)	13 (23.2%)
Metastatic site: location of lymph nodes				
Neck	n (%)	4 (8.9%)	5 (45.5%)	9 (16.1%)
Supraclavicular	n (%)	9 (20.0%)	6 (54.5%)	15 (26.8%)
Axillary	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Mediastinal	n (%)	12 (26.7%)	6 (54.5%)	18 (32.1%)
Intraperitoneal (abdominal)	n (%)	23 (51.1%)	6 (54.5%)	29 (51.8%)
Inguinal	n (%)	7 (15.6%)	2 (18.2%)	9 (16.1%)
Retroperitoneal	n (%)	4 (8.9%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Other	n (%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-1］

表 2.7.3.3-3　原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法（化学療法既治療例）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	
Number of regimens			
1	n (%)	26 (57.8%)	
2	n (%)	9 (20.0%)	
>=3	n (%)	10 (22.2%)	
	n	45	
	Mean	1.7	
	SD	0.9	
	Min	1	
	Median	1.0	
	Max	4	
Regimen name			
CBDCA+PTX	n (%), Cumulative total cases	28 (62.2%)	28
CDDP+DTX	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
CBDCA+DTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CDDP+S-1	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
XELOX	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
FOLFOX	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
FP	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
Other platinum based regimen	n (%), Cumulative total cases	13 (28.9%)	14
CBDCA+5FU+Cmab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+PEM	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
CBDCA+PEM+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+PTX+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+nabPTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CDDP+DOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	2
CDDP+GEM	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
FOLFOX+Bev	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
SOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
XELOX+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
mFOLFIRINOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Other anti-cancer chemotherapy	n (%), Cumulative total cases	16 (35.6%)	26
CPT-11	n (%), Cumulative total cases	4 (8.9%)	4
CPT-11+Panitumumab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Capecitabine	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
DTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	3
FOLFIRI+Bev	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
GEM	n (%), Cumulative total cases	4 (8.9%)	4
GEM+nabPTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
PEM+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
PLD	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
PTX+Cmab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
S-1	n (%), Cumulative total cases	5 (11.1%)	5

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（原発不明がん）

	Statistic	Pretreated (N=45)	
THP+COP21	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Other	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	3
Pazopanib	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Study Drug	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	2

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-2］
Bev：ベバシズマブ、CBDCA：カルボプラチン、CAP：カペシタビン、CDDP：シスプラチン、Cmab：セツキシマブ、CPT-11：イリノテカン、DOX：ドキソルビシン、DTX：ドセタキセル、5FU：フルオロウラシル、GEM：ゲムシタビン、I-LV：レボホリナート、L-OHP：オキサリプラチン、nabPTX：アルブミン懸濁型パクリタキセル、PEM：ペメトレキセド、PLD：リポソーム化ドキソルビシン、PTX：パクリタキセル、S-1：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム、FP：5FU＋CDDP、SOX：S-1＋L-OHP、XELOX：CAP＋L-OHP、FOLFIRI：5FU＋I-LV＋CPT-11、FOLFOX：5FU＋I-LV＋L-OHP、mFOLFIRINOX：L-OHP＋5FU＋I-LV＋CPT-11、THP＋COP：ピラルビシン＋シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン

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

NM-K2002 試験では、原発不明がん診療ガイドライン（日本臨床腫瘍学会、2010 年版）などにおける原発不明がんの診断基準を参考に、転移性の腫瘍であることが免疫組織学的検査で確認され、画像検索及び必要に応じた専門的な診察により十分な全身検索を実施したにもかかわらず、原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者が対象とされた。ただし、同ガイドラインには、表 2.7.3.3-4 に示す予後良好群が規定されており、これらに該当する患者は特定の治療方針で治療することにより、一定の良好な予後が期待されていることから、本治験ではこれらの予後良好群に該当する患者は対象から除外され、実際に登録された患者もいなかった。したがって、市販後にも上記に該当する患者に投与されることがないよう、適宜、添付文書や適正使用ガイド等の資材により注意喚起する。

表 2.7.3.3-4　原発不明がんの予後良好群とその治療方針

予後良好群	治療方針
低・未分化がん、正中線上に病変が分布（縦隔、後腹膜リンパ節、肺転移）、50 歳未満の男性、ß-hCG/AFP の上昇、（性腺外胚細胞腫瘍）	Poor リスクの性腺外胚細胞腫瘍の治療（シスプラチン併用療法：ブレオマイシン＋エトポシド＋シスプラチン［BEP］）
漿液性腺がん、女性、がん性腹膜炎、CA125 上昇	臨床病期 III 期の卵巣がんに準じた治療（外科切除／化学療法）
腺がん、女性、腋窩リンパ節転移のみ	腋窩リンパ節転移陽性の乳がんに準じた治療（乳房切除あるいは放射線照射／腋窩リンパ節郭清、術後化学療法／ホルモン療法）
腺がん、男性、PSA 上昇、造骨性骨転移	進行性前立腺がんの治療（内分泌療法）
扁平上皮がん、頸部リンパ節転移	頭頸部がんの治療（外科切除／放射線照射）
扁平上皮がん、鼠径リンパ節転移	局所療法（外科切除又は放射線療法）
低分化（高悪性度）神経内分泌腫瘍	小細胞肺がんの治療（シスプラチン＋エトポシド併用療法）
高分化（低悪性度）神経内分泌腫瘍	カルチノイドに準じた治療

一方、本治験では化学療法既治療例及び未治療例を問わず、患者が組み入れられた。既承認のニボルマブの添付文書を踏まえ、安全性を考慮して除外した患者や有効性評価の観点から選択基準又は除外基準の規定により除外した患者はいるものの、基本的には本治験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団に大きな差異はないと考える。ただし、本治験に組み入れられた被験者は化学療法既治療例及び未治療例を合わせた全体集団でも 56 例と限られており、引き続き市販後にも情報収集を行う必要があると考える。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1） 主要評価項目［化学療法既治療例における奏効率（中央判定）］

NM-K2002 試験の奏効率及び最良総合効果（中央判定）を表 2.7.3.3-5 に示した。主要評価項目の化学療法既治療例におけるニボルマブの奏効率（中央判定）は 22.2%（95%信頼区間（CI）［11.2, 37.1］）であり、奏効率の 95%CI の下限値は、プラセボの奏効率を自然経過の目安として設定した閾値奏効率 5.0%を上回った。

表 2.7.3.3-5 奏効率及び最良総合効果（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of Responders	n (%)	10 (22.2%)	2 (18.2%)	12 (21.4%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Number of Non-Responders	n (%)	35 (77.8%)	9 (81.8%)	44 (78.6%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Binomial distribution p-value	p-value	0.0001	0.0327	<0.0001
95% confidence interval of Response rate	[lower-CI;upper-CI]	[11.2;37.1]	[2.3;51.8]	[11.6;34.4]
Posterior distribution	mode (%)	22.2	18.2	21.4
Beta (1+Responder,1+Non-Responder)	95% credible interval	[12.6;36.4]	[5.5;48.4]	[12.7;33.9]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1］

2） 副次評価項目

（1） 奏効率及び最良総合効果（中央判定）

NM-K2002 試験の奏効率及び最良総合効果（中央判定）は表 2.7.3.3-5 に示した。全体集団におけるニボルマブの奏効率は 21.4%（95%CI［11.6, 34.4］）であり、化学療法既治療例と類似した成績であった。

最良総合効果（中央判定）は、化学療法既治療例 45 例では CR が 2 例（4.4%）、PR が 8 例（17.8%）、SD が 14 例（31.1%）、PD が 18 例（40.0%）、NE が 3 例（6.7%）、全体集団 56 例では CR が 3 例（5.4%）、PR が 9 例（16.1%）、SD が 18 例（32.1%）、PD が 22 例（39.3%）、NE が 4 例（7.1%）であった。

奏効率及び最良総合効果（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-6 に示したが、化学療法既治療例及び全体集団のいずれにおいても中央判定と概ね一致する結果であった。

表 2.7.3.3-6　奏効率及び最良総合効果（実施医療機関の医師判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of Responders	n (%)	11 (24.4%)	1 (9.1%)	12 (21.4%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Partial Response (PR)	n (%)	9 (20.0%)	1 (9.1%)	10 (17.9%)
Number of Non-Responders	n (%)	34 (75.6%)	10 (90.9%)	44 (78.6%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	6 (54.5%)	20 (35.7%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	17 (37.8%)	3 (27.3%)	20 (35.7%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Binomial distribution p-value	p-value	0.0004	0.0059	<0.0001
95% confidence interval of Response rate	[lower-CI;upper-CI]	[12.9;39.5]	[0.2;41.3]	[11.6;34.4]
Posterior distribution	mode (%)	24.4	9.1	21.4
Beta (1+Responder,1+Non-Responder)	95% credible interval	[14.3;38.8]	[2.1;38.5]	[12.7;33.9]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-2］

（2）　奏効期間及び標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）

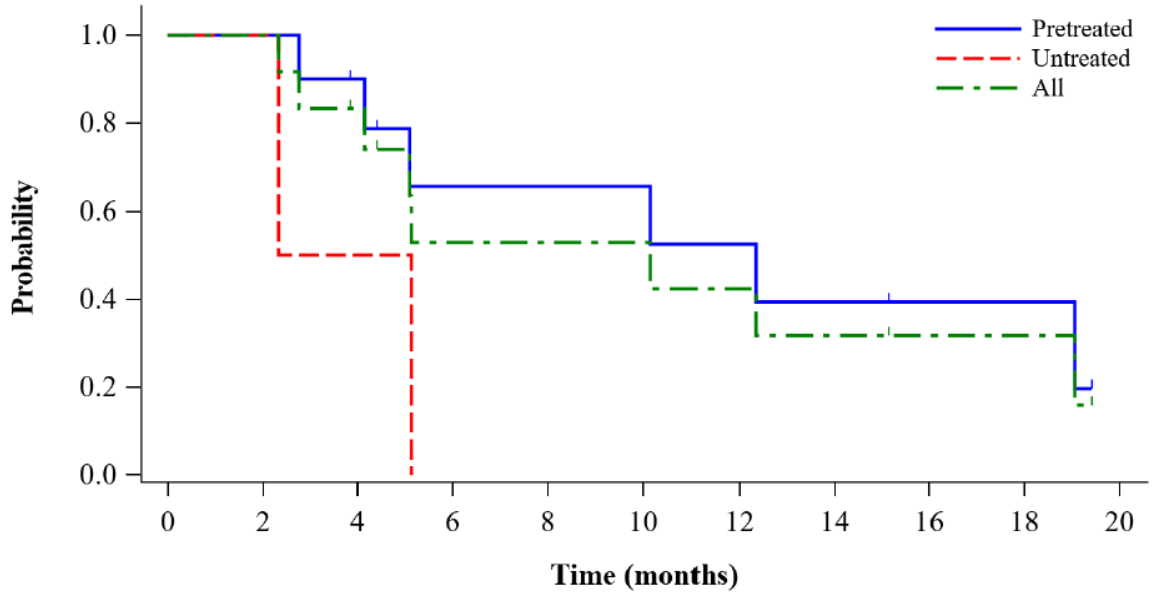
NM-K2002 試験の奏効期間（中央判定）を表 2.7.3.3-7 に、奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。また、全体集団における標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）を最良総合効果別及び化学療法既治療／未治療別に色分けし、それぞれ図 2.7.3.3-2 及び図 2.7.3.3-3 に、標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移を図 2.7.3.3-4 に示した。奏効例（CR 又は PR）における奏効期間の中央値は、化学療法既治療例（10 例）で 12.4 カ月（95%CI［2.8, -］）、全体集団（12 例）で 10.2 カ月（95%CI［2.8, 19.1］）であった。奏効例における標的病変の縮小は持続的であった。

表 2.7.3.3-7　奏効期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Analyzed number of subjects (Responders)	n (%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	12 (100.0%)
Number of subjects with progression events	n (%)	6 (60.0%)	2 (100.0%)	8 (66.7%)
Duration of response				
Time to event (months)	Median of Kaplan-Meier estimate	12.4	3.7	10.2
	95% confidence interval	[2.8;-]	[2.3;5.1]	[2.8;19.1]
	25 percentile, 75 percentile	5.1;19.1	2.3;5.1	4.1;19.1
	Range	2.8-19.1	2.3-5.1	2.3-19.1

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.5-1］

図 2.7.3.3-1　奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS

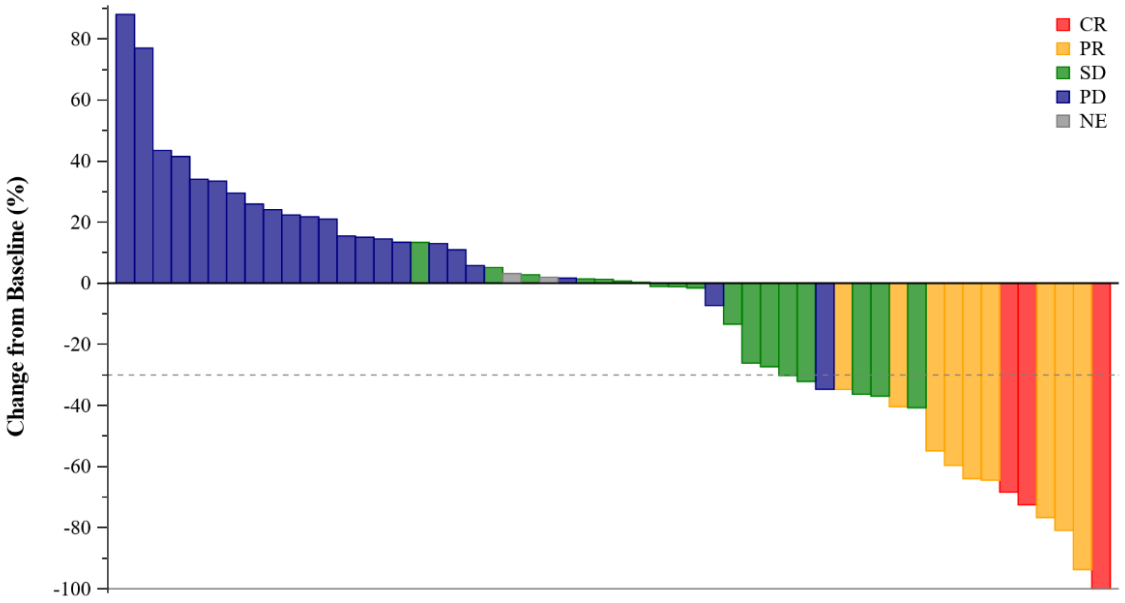


Number at risk

Pretreated	10	10	8	5	5	5	4	3	2	2	0
Untreated	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
All	12	12	9	5	5	5	4	3	2	2	0

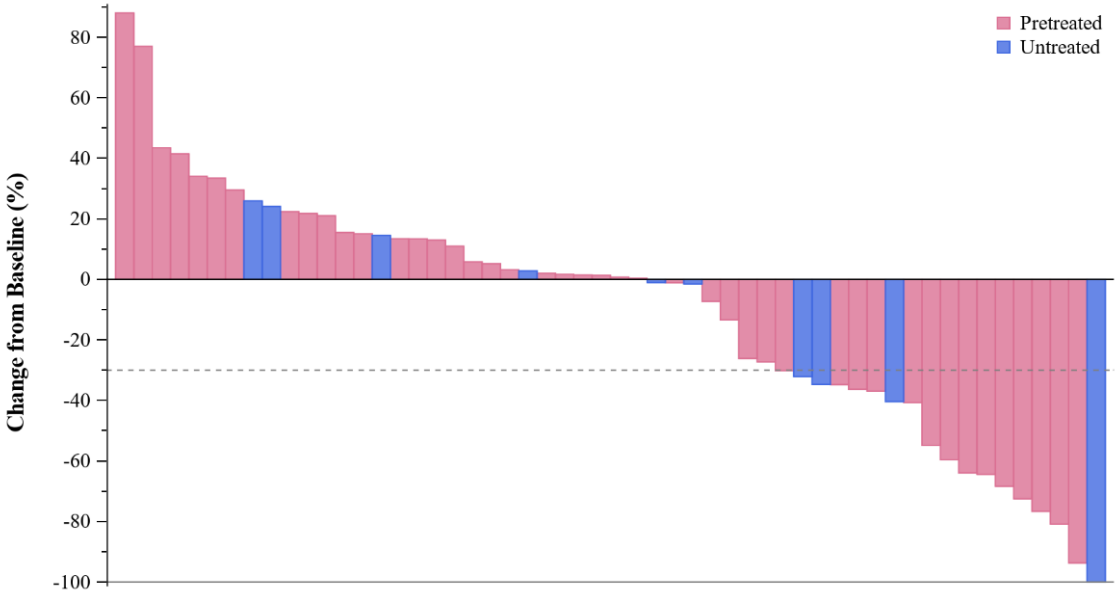
出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-4］

図 2.7.3.3-2　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：最良総合効果別）
解析対象集団：FAS



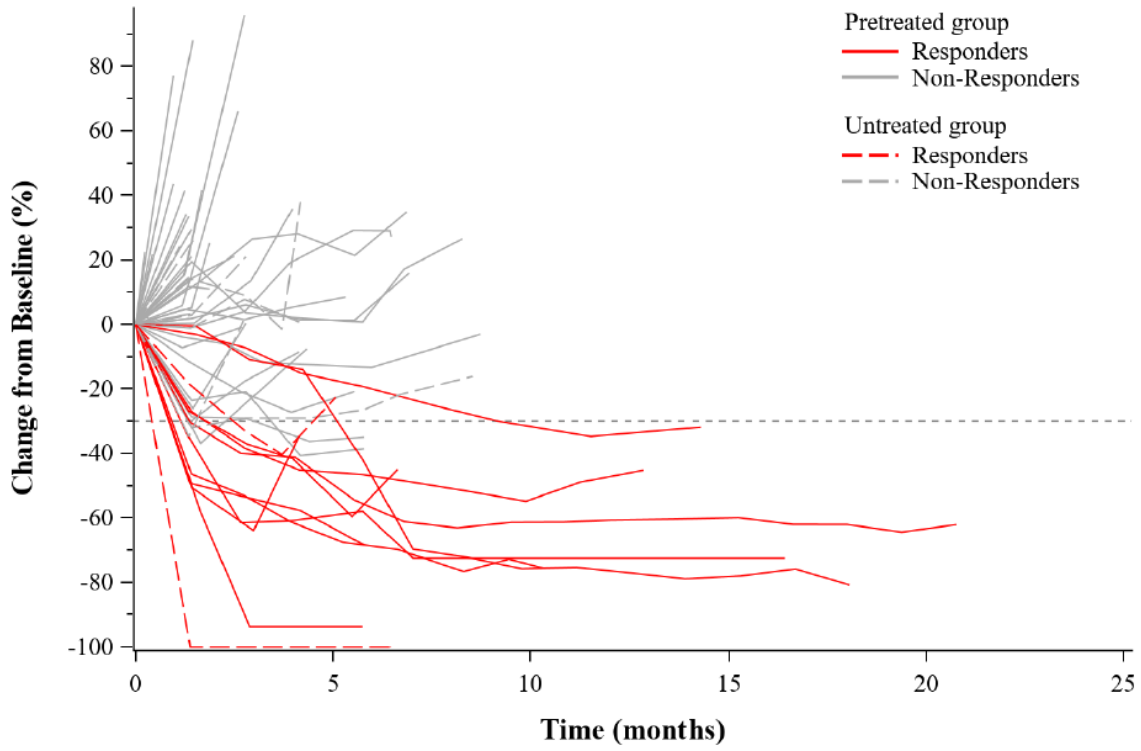
出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.7-5］

図 2.7.3.3-3　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：化学療法既治療／未治療別）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.7-6］

図 2.7.3.3-4　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移（全体集団）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-11］

（3）　病勢制御率（中央判定）

NM-K2002 試験の病勢制御率（中央判定）を表 2.7.3.3-8 に示した。病勢制御率は、化学療法既治療例で 53.3%（95%CI［37.9, 68.3］）、全体集団で 53.6%（95%CI［39.7, 67.0］）であった。

表 2.7.3.3-8　病勢制御率（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with Disease control	n (%)	24 (53.3%)	6 (54.5%)	30 (53.6%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Number of subjects without Disease control	n (%)	21 (46.7%)	5 (45.5%)	26 (46.4%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
95% confidence interval of Disease control rate	[lower-CI;upper-CI]	[37.9;68.3]	[23.4;83.3]	[39.7;67.0]
Posterior distribution Beta (1+Disease control, 1+Non-Disease control)	mode (%)	53.3	54.5	53.6
	95% credible interval	[39.0;67.1]	[27.7;78.9]	[40.7;66.0]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-1］

（4） 全生存期間

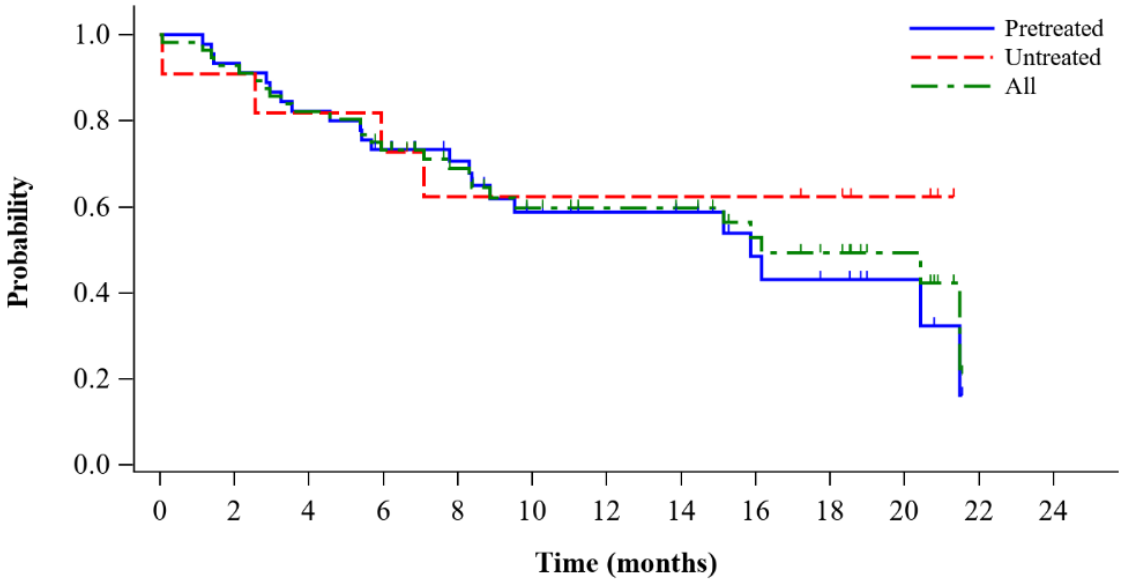
NM-K2002 試験の全生存期間を表 2.7.3.3-9 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は、化学療法既治療例で 15.9 カ月（95%CI［8.4, 21.5］）、全体集団で 16.2 カ月（95%CI［8.4, -］）であった。各評価時点における化学療法既治療例及び全体集団の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 73.3%（95%CI［57.8, 83.9］）及び 73.2%（95%CI［59.5, 82.9］）、12 カ月時点ではそれぞれ 58.8%（95%CI［41.8, 72.3］）及び 59.7%（95%CI［44.8, 71.8］）、18 カ月時点ではそれぞれ 43.1%（95%CI［24.2, 60.7］）及び 49.3%（95%CI［33.2, 63.6］）であった。

表 2.7.3.3-9 全生存期間
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with death events	n (%)	22 (48.9)	4 (36.4)	26 (46.4)
Number of subjects without death events	n (%)	23 (51.1)	7 (63.6)	30 (53.6)
Overall survival				
Time to event (month)	Median of Kaplan-Meier estimate	15.9	-	16.2
	95% confidence interval	[8.4 ; 21.5]	[2.6 ; -]	[8.4 ; -]
	25 percentile, 75 percentile	5.7 ; 21.5	5.9 ; -	5.8 ; 21.5
	Range	1.1 - 21.5	0.1 - 7.1	0.1 - 21.5
Event-free proportion at 6 months	Patients remaining at risk	32	8	40
	Event-free proportion	73.3%	72.7%	73.2%
	95% confidence interval	[57.8 ; 83.9]	[37.1 ; 90.3]	[59.5 ; 82.9]
Event-free proportion at 12 months	Patients remaining at risk	15	6	21
	Event-free proportion	58.8%	62.3%	59.7%
	95% confidence interval	[41.8 ; 72.3]	[27.7 ; 84.0]	[44.8 ; 71.8]
Event-free proportion at 18 months	Patients remaining at risk	7	5	12
	Event-free proportion	43.1%	62.3%	49.3%
	95% confidence interval	[24.2 ; 60.7]	[27.7 ; 84.0]	[33.2 ; 63.6]
Event-free proportion at 24 months	Patients remaining at risk	0	0	0
	Event-free proportion	-	-	-
	95% confidence interval	[-]	[-]	[-]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-1 改変］

図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS



Number at risk

Pretreated	45	42	37	32	25	18	15	14	9	7	4	0	0
Untreated	11	10	9	8	6	6	6	6	6	5	3	0	0
All	56	52	46	40	31	24	21	20	15	12	7	0	0

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.3-1］

（5）　無増悪生存期間（中央判定）

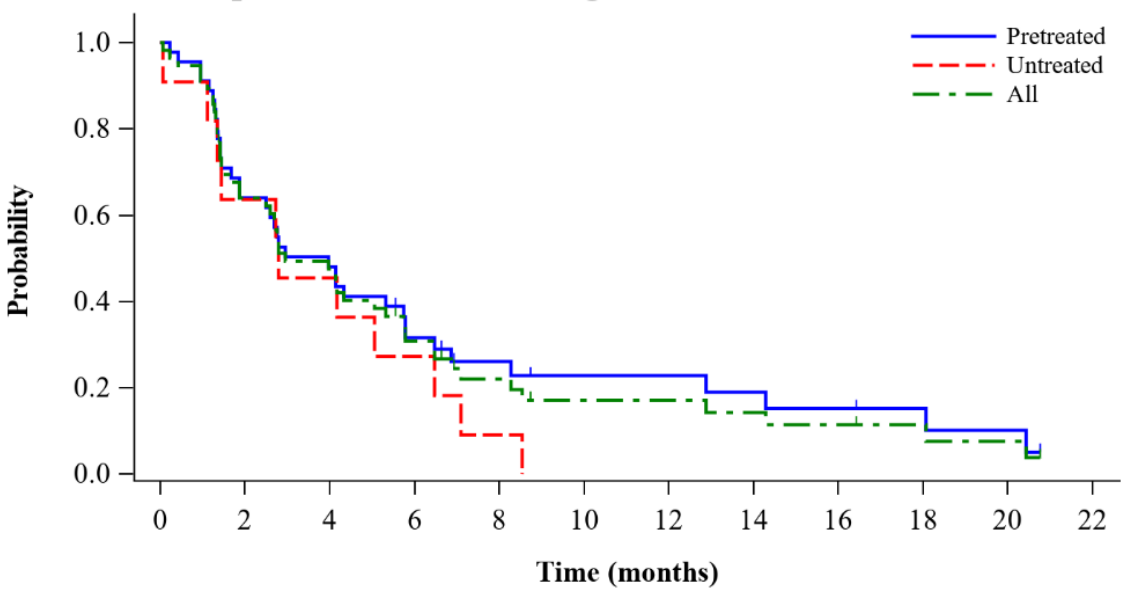
NM-K2002 試験の無増悪生存期間（中央判定）を表 2.7.3.3-10 に、無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間の中央値は、化学療法既治療例で 4.0 カ月（95%CI［1.9, 5.8］）、全体集団で 3.0 カ月（95%CI［1.9, 5.3］）であった。各評価時点における化学療法既治療例及び全体集団の無増悪生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 31.6%（95%CI［18.5, 45.5］）及び 30.8%（95%CI［19.1, 43.2］）、12 カ月時点ではそれぞれ 22.8%（95%CI［11.3, 36.8］）及び 17.1%（95%CI［8.1, 29.0］）、18 カ月時点ではそれぞれ 15.2%（95%CI［5.5, 29.3］）及び 11.4%（95%CI［4.1, 23.0］）であった。

表 2.7.3.3-10　無増悪生存期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with progression events	n (%)	37 (82.2)	11 (100.0)	48 (85.7)
Number of subjects without progression events	n (%)	8 (17.8)	0 (0.0)	8 (14.3)
Progression-free survival				
Time to event (month)	Median of Kaplan-Meier estimate	4.0	2.8	3.0
	95% confidence interval	[1.9 ; 5.8]	[1.1 ; 6.5]	[1.9 ; 5.3]
	25 percentile, 75 percentile	1.4 ; 8.3	1.3 ; 6.5	1.4 ; 6.9
	Range	0.2 - 20.4	0.1 - 8.5	0.1 - 20.4
Event-free proportion at 6 months	Patients remaining at risk	12	3	15
	Event-free proportion	31.6%	27.3%	30.8%
	95% confidence interval	[18.5 ; 45.5]	[6.5 ; 53.9]	[19.1 ; 43.2]
Event-free proportion at 12 months	Patients remaining at risk	6	0	6
	Event-free proportion	22.8%	0.0%	17.1%
	95% confidence interval	[11.3 ; 36.8]	[0.0 ; 0.0]	[8.1 ; 29.0]
Event-free proportion at 18 months	Patients remaining at risk	3	0	3
	Event-free proportion	15.2%	0.0%	11.4%
	95% confidence interval	[5.5 ; 29.3]	[0.0 ; 0.0]	[4.1 ; 23.0]
Event-free proportion at 24 months	Patients remaining at risk	0	0	0
	Event-free proportion	-	0.0%	-
	95% confidence interval	[-]	[0.0 ; 0.0]	[-]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.4-1 改変］

図 2.7.3.3-6　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS



Number at risk

Pretreated	45	28	21	12	8	6	6	5	4	3	2	0
Untreated	11	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0
All	56	35	26	15	9	6	6	5	4	3	2	0

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.4-1］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1）　Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）の発現状況別の奏効率（中央判定）

NM-K2002 試験の PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）を表 2.7.3.3-11 に示した。Tumor proportion score（TPS）及び combined positive score（CPS）による PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）について、いずれのカットオフ値（1%、10%、50%）でも、PD-L1 陰性の集団に比べ PD-L1 陽性の集団の奏効率（中央判定）が数値的に上回っていたが、PD-L1 陰性の集団においても奏効例が認められた。

（1）　TPS による PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）

TPS とは、組織検体中の全腫瘍細胞に対し、部分的又は完全な細胞膜染色を呈する腫瘍細胞（PD-L1 発現腫瘍細胞）の割合である。

化学療法既治療例について、PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）は、カットオフ値を 1%とした場合には PD-L1 陽性被験者で 42.9%（95%CI［17.7, 71.1］）、陰性被験者で 13.3%（95%CI［3.8, 30.7］）、カットオフ値を 10%とした場合にはそれぞれ 42.9%（95%CI

［17.7, 71.1］）及び 13.3%（95%CI［3.8, 30.7］）、カットオフ値を 50%とした場合にはそれぞれ 57.1%（95%CI［18.4, 90.1］）及び 16.2%（95%CI［6.2, 32.0］）であった。

全体集団について、PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）は、カットオフ値を 1%とした場合には PD-L1 陽性被験者で 41.2%（95%CI［18.4, 67.1］）、陰性被験者で 13.2%（95%CI［4.4, 28.1］）、カットオフ値を 10%とした場合にはそれぞれ 46.7%（95%CI［21.3, 73.4］）及び 12.5%（95%CI［4.2, 26.8］）、カットオフ値を 50%とした場合にはそれぞれ 57.1%（95%CI［18.4, 90.1］）及び 16.7%（95%CI［7.5, 30.2］）であった。

（2） CPS による PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）

CPS とは、組織検体中の全腫瘍細胞に対し、部分的又は完全な細胞膜染色を呈する細胞（PD-L1 発現腫瘍細胞及び PD-L1 発現免疫細胞）の割合である。

化学療法既治療例について、PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）は、カットオフ値を 1%とした場合には PD-L1 陽性被験者で 31.3%（95%CI［16.1, 50.0］）、陰性被験者で 0%（95%CI［0.0, 26.5］）、カットオフ値を 10%とした場合にはそれぞれ 37.5%（95%CI［18.8, 59.4］）及び 5.0%（95%CI［0.1, 24.9］）、カットオフ値を 50%とした場合にはそれぞれ 50.0%（95%CI［21.1, 78.9］）及び 12.5%（95%CI［3.5, 29.0］）であった。

全体集団について、PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）は、カットオフ値を 1%とした場合には PD-L1 陽性被験者で 27.9%（95%CI［15.3, 43.7］）、陰性被験者で 0%（95%CI［0.0, 26.5］）、カットオフ値を 10%とした場合にはそれぞれ 31.3%（95%CI［16.1, 50.0］）及び 8.7%（95%CI［1.1, 28.0］）、カットオフ値を 50%とした場合にはそれぞれ 40.0%（95%CI［16.3, 67.7］）及び 15.0%（95%CI［5.7, 29.8］）であった。

表 2.7.3.3-11　PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）

解析対象集団：Biomarker subjects

Pretreated

		Pretreated (N=44)								
			Best Overall Response					Response Rate		Posterior distribution Beta (1+Responder, 1+Non-Responder)	
	Level	N	CR	PR	SD	PD	NE	Number of responders	95% CI of response rate	mode (%)	95% CI
PD-L1 (TPS) category1	<1%	30	0 (0.0%)	4 (13.3%)	9 (30.0%)	14 (46.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	[3.8;30.7]	13.3	[5.5;29.8]
	>=1%	14	2 (14.3%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	[17.7;71.1]	42.9	[21.3;67.7]
PD-L1 (TPS) category2	<10%	30	0 (0.0%)	4 (13.3%)	9 (30.0%)	14 (46.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	[3.8;30.7]	13.3	[5.5;29.8]
	>=10%	14	2 (14.3%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	[17.7;71.1]	42.9	[21.3;67.7]
PD-L1 (TPS) category3	<50%	37	2 (5.4%)	4 (10.8%)	11 (29.7%)	17 (45.9%)	3 (8.1%)	6 (16.2%)	[6.2;32.0]	16.2	[7.7;31.3]
	>=50%	7	0 (0.0%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)	[18.4;90.1]	57.1	[24.5;84.3]
PD-L1 (CPS) category1	<1%	12	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	9 (75.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	[0.0;26.5]	0.0	[0.2;24.7]
	>=1%	32	2 (6.3%)	8 (25.0%)	11 (34.4%)	9 (28.1%)	2 (6.3%)	10 (31.3%)	[16.1;50.0]	31.3	[18.0;48.7]
PD-L1 (CPS) category2	<10%	20	0 (0.0%)	1 (5.0%)	5 (25.0%)	11 (55.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	[0.1;24.9]	5.0	[1.2;23.8]
	>=10%	24	2 (8.3%)	7 (29.2%)	8 (33.3%)	7 (29.2%)	0 (0.0%)	9 (37.5%)	[18.8;59.4]	37.5	[21.1;57.5]
PD-L1 (CPS) category3	<50%	32	1 (3.1%)	3 (9.4%)	10 (31.3%)	15 (46.9%)	3 (9.4%)	4 (12.5%)	[3.5;29.0]	12.5	[5.1;28.2]
	>=50%	12	1 (8.3%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)	6 (50.0%)	[21.1;78.9]	50.0	[25.1;74.9]

Untreated

		Untreated (N=11)								
			Best Overall Response					Response Rate		Posterior distribution Beta (1+Responder, 1+Non-Responder)	
	Level	N	CR	PR	SD	PD	NE	Number of responders	95% CI of response rate	mode (%)	95% CI
PD-L1 (TPS) category1	<1%	8	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	[0.3;52.7]	12.5	[2.8;48.2]
	>=1%	3	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	[0.8;90.6]	33.3	[6.8;80.6]
PD-L1 (TPS) category2	<10%	10	0 (0.0%)	1 (10.0%)	4 (40.0%)	4 (40.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	[0.3;44.5]	10.0	[2.3;41.3]
	>=10%	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	[2.5;100.0]	100.0	[15.8;98.7]
PD-L1 (TPS) category3	<50%	11	1 (9.1%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	[2.3;51.8]	18.2	[5.5;48.4]
	>=50%	0	0	0	0	0	0	0	[-]	-	[2.5;97.5]
PD-L1 (CPS) category1	<1%	0	0	0	0	0	0	0	[-]	-	[2.5;97.5]
	>=1%	11	1 (9.1%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	[2.3;51.8]	18.2	[5.5;48.4]
PD-L1 (CPS) category2	<10%	3	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	[0.8;90.6]	33.3	[6.8;80.6]
	>=10%	8	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	[0.3;52.7]	12.5	[2.8;48.2]
PD-L1 (CPS) category3	<50%	8	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	[3.2;65.1]	25.0	[7.5;60.0]
	>=50%	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	[0.0;70.8]	0.0	[0.6;60.2]

All

	Level	All (N=55)								
		N	Best Overall Response					Response Rate		Posterior distribution Beta (1+Responder, 1+Non-Responder)	
			CR	PR	SD	PD	NE	Number of responders	95% CI of response rate	mode (%)	95% CI
PD-L1 (TPS) category1	<1%	38	0 (0.0%)	5 (13.2%)	11 (28.9%)	18 (47.4%)	4 (10.5%)	5 (13.2%)	[4.4;28.1]	13.2	[5.9;27.4]
	>=1%	17	3 (17.6%)	4 (23.5%)	6 (35.3%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)	7 (41.2%)	[18.4;67.1]	41.2	[21.5;64.3]
PD-L1 (TPS) category2	<10%	40	0 (0.0%)	5 (12.5%)	13 (32.5%)	18 (45.0%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)	[4.2;26.8]	12.5	[5.6;26.2]
	>=10%	15	3 (20.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	7 (46.7%)	[21.3;73.4]	46.7	[24.7;70.1]
PD-L1 (TPS) category3	<50%	48	3 (6.3%)	5 (10.4%)	15 (31.3%)	21 (43.8%)	4 (8.3%)	8 (16.7%)	[7.5;30.2]	16.7	[8.8;29.7]
	>=50%	7	0 (0.0%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)	[18.4;90.1]	57.1	[24.5;84.3]
PD-L1 (CPS) category1	<1%	12	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	9 (75.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	[0.0;26.5]	0.0	[0.2;24.7]
	>=1%	43	3 (7.0%)	9 (20.9%)	15 (34.9%)	13 (30.2%)	3 (7.0%)	12 (27.9%)	[15.3;43.7]	27.9	[16.8;42.8]
PD-L1 (CPS) category2	<10%	23	0 (0.0%)	2 (8.7%)	7 (30.4%)	11 (47.8%)	3 (13.0%)	2 (8.7%)	[1.1;28.0]	8.7	[2.7;27.0]
	>=10%	32	3 (9.4%)	7 (21.9%)	10 (31.3%)	11 (34.4%)	1 (3.1%)	10 (31.3%)	[16.1;50.0]	31.3	[18.0;48.7]
PD-L1 (CPS) category3	<50%	40	2 (5.0%)	4 (10.0%)	12 (30.0%)	18 (45.0%)	4 (10.0%)	6 (15.0%)	[5.7;29.8]	15.0	[7.2;29.2]
	>=50%	15	1 (6.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	[16.3;67.7]	40.0	[19.8;64.6]

出典［5.3.5.2-1 Table 14.2-17］

2） TPS 又は CPS による標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）

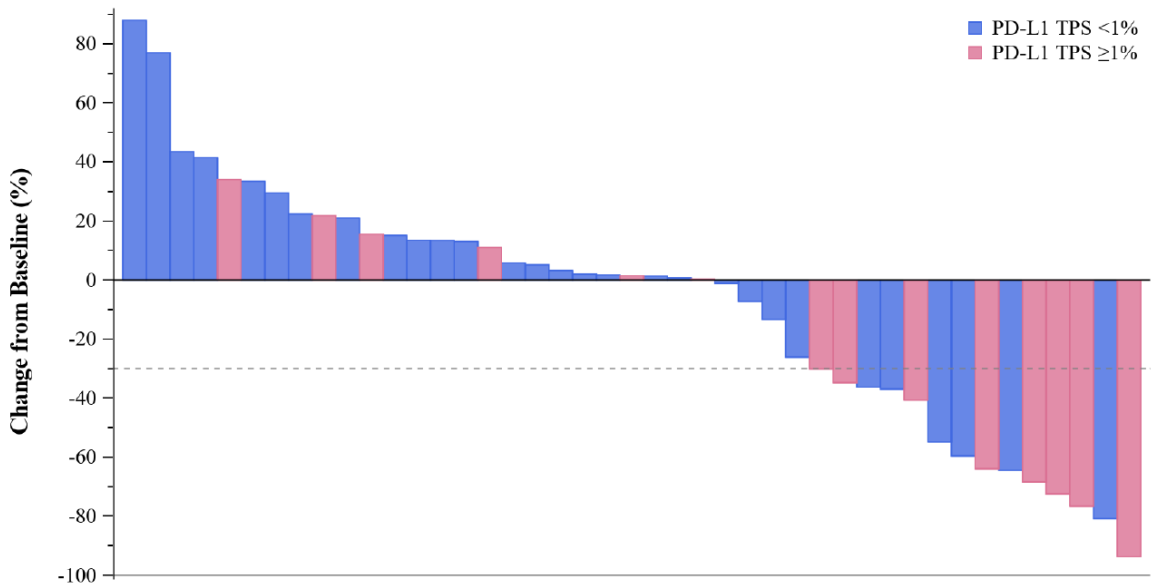
NM-K2002 試験の化学療法既治療例における、TPS 及び CPS による PD-L1 の発現状況別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）について、カットオフ値（1%、10%、50%）別に陰性例／陽性例に色分けし、それぞれ図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 に示した。なお、全体集団及び化学療法未治療例の結果は［5.3.5.2-1 Figure 14.2-18］に示した。

いずれのカットオフ値（1%、10%、50%）でも、PD-L1 陽性例及び陰性例ともに標的病変の縮小例が認められた。

図 2.7.3.3-7 標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（化学療法既治療例：TPS による PD-L1 発現状況別）

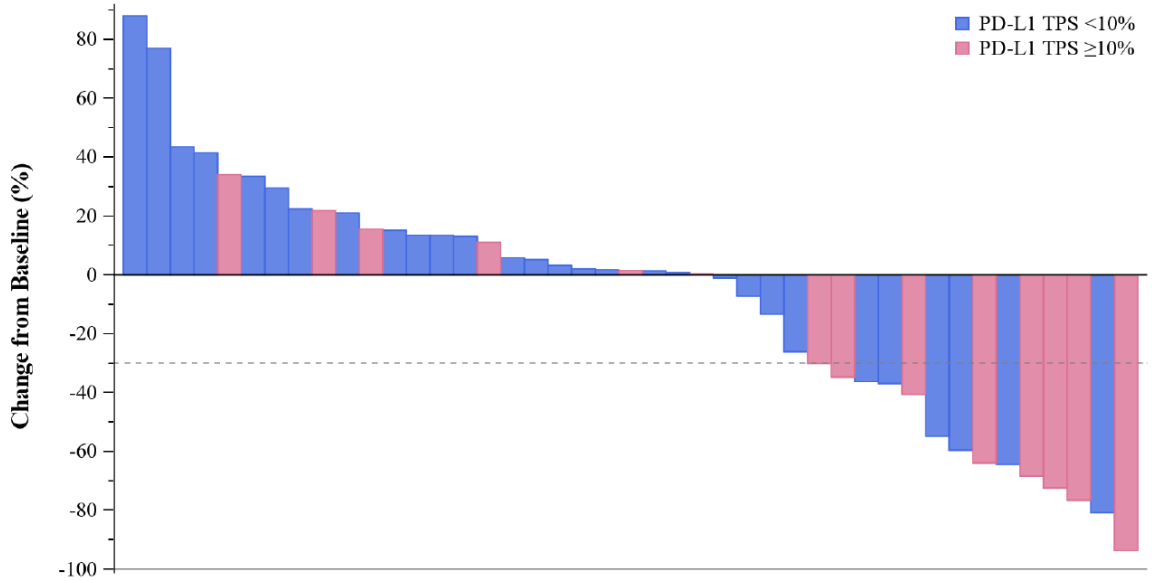
解析対象集団：Biomarker subjects

カットオフ値 1%

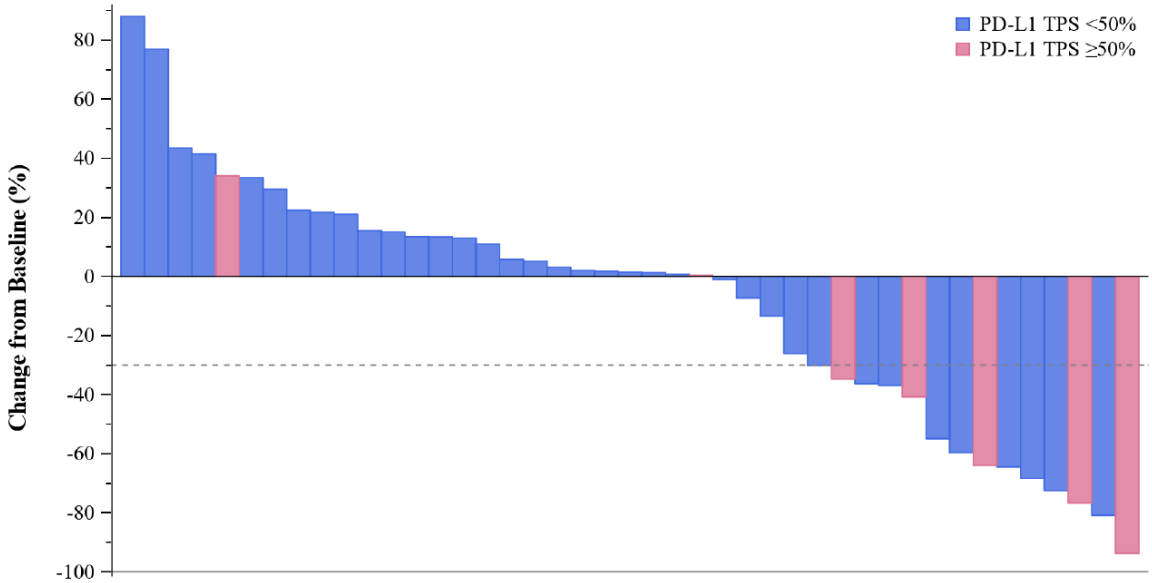


2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（原発不明がん）

カットオフ値 10%



カットオフ値 50%

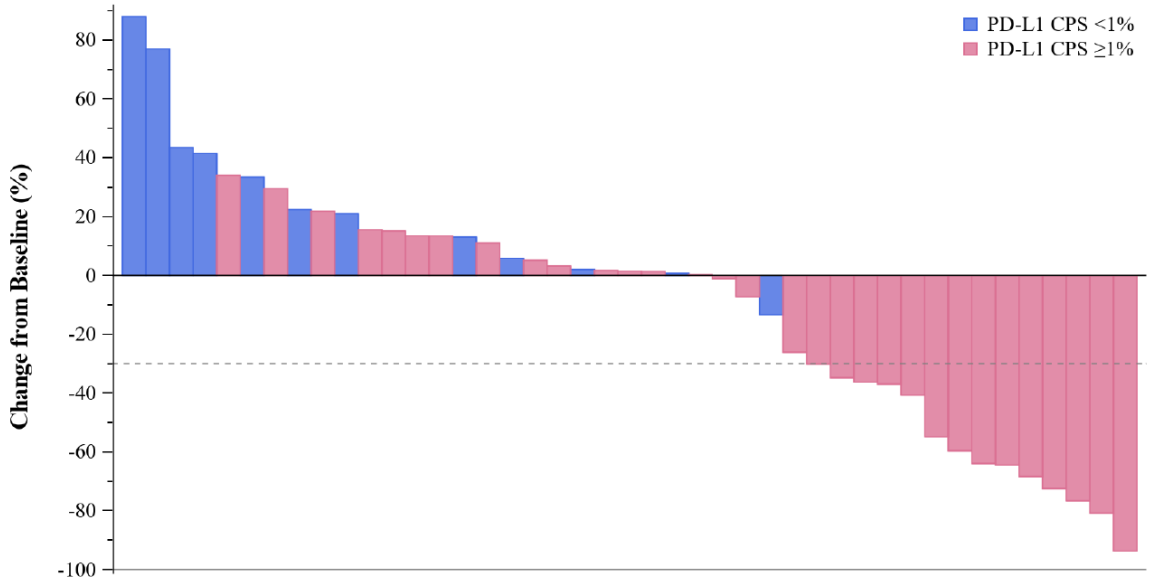


出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-18］

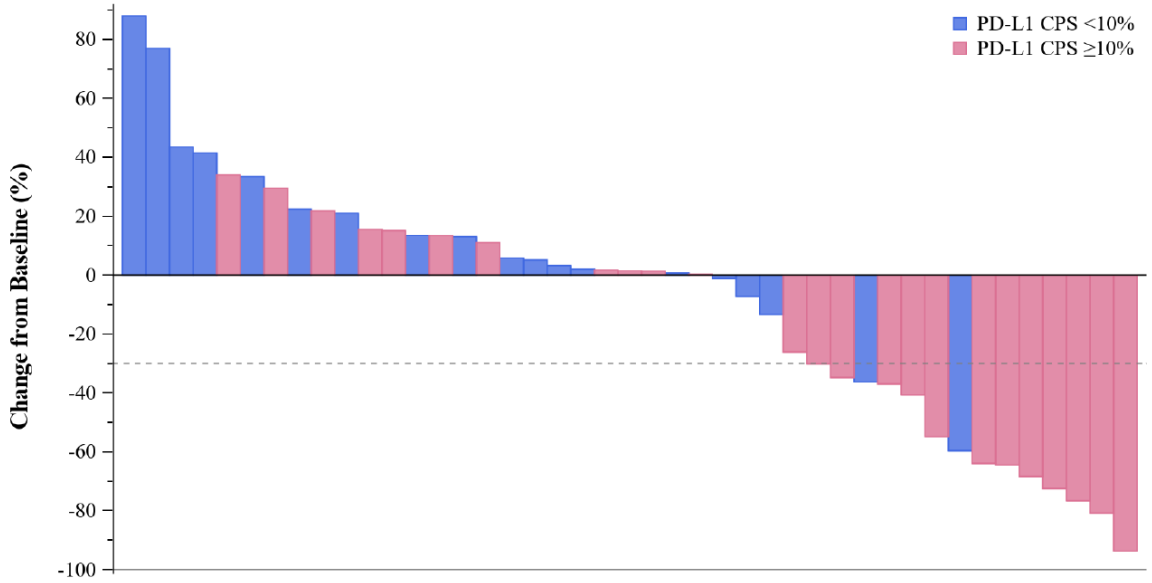
図 2.7.3.3-8　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（化学療法既治療例：CPS による PD-L1 発現状況別）

解析対象集団：Biomarker subjects

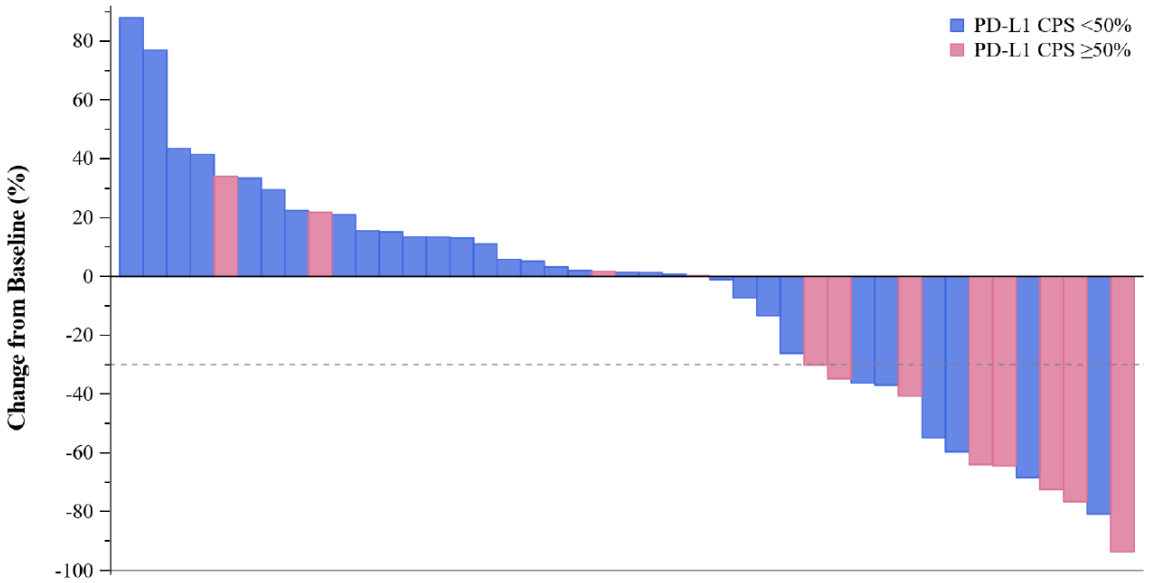
カットオフ値 1%



カットオフ値 10%



カットオフ値 50%



出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-18］

3） 組織型別の奏効率（中央判定）

NM-K2002 試験の組織型別の奏効率（中央判定）を表 2.7.3.3-12 に示した。組織型別の奏効率（中央判定）は、化学療法既治療例 45 例では、高分化又は中分化腺がん 16.7%（1/6 例）、低分化腺がん 27.3%（3/11 例）、未分化がん 20.0%（1/5 例）、扁平上皮がん 33.3%（2/6 例）、腺がん（分化度不明）16.7%（2/12 例）、その他 20.0%（1/5 例）であった。また、全体集団 56 例では、高分化又は中分化腺がん 25.0%（2/8 例）、低分化腺がん 23.1%（3/13 例）、未分化がん 20.0%（1/5 例）、扁平上皮がん 28.6%（2/7 例）、腺がん（分化度不明）13.3%（2/15 例）、その他 25.0%（2/8 例）であった。化学療法既治療例及び全体集団のいずれにおいても、組織型を問わず奏効が認められた。

表 2.7.3.3-12　組織型別の奏効率（中央判定）
解析対象集団：FAS

Pretreated

		Pretreated (N=45)						
		Best Overall Response					Overall Response Rate	
Pathological Diagnosis	N	CR	PR	SD	PD	NE	# Responders	95% CI[a)] of ORR (%)
Well or moderately differentiated adenocarcinoma	6	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	[0.4, 64.1]
Poorly differentiated adenocarcinoma	11	0 (0.0%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	[6.0, 61.0]
Undifferentiated carcinoma	5	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	[0.5, 71.6]
Squamous cell carcinoma	6	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	[4.3, 77.7]
Adenocarcinoma (differentiation unknown)	12	0 (0.0%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	[2.1, 48.4]
Other	5	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	[0.5, 71.6]

a) Clopper-Pearson

Untreated

		Untreated (N=11)						
		Best Overall Response					Overall Response Rate	
Pathological Diagnosis	N	CR	PR	SD	PD	NE	# Responders	95% CI[a)] of ORR (%)
Well or moderately dif ferentiated adenocarcinoma	2	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	[1.3, 98.7]
Poorly differentiated adenocarcinoma	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	[0.0, 84.2]
Undifferentiated carcinoma	0							
Squamous cell carcinoma	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	[0.0, 97.5]
Adenocarcinoma (differentiation unknown)	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	[0.0, 70.8]
Other	3	0 (0 .0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	[0.8, 90.6]

a) Clopper-Pearson

All

		All (N=56)						
		Best Overall Response					Overall Response Rate	
Pathological Diagnosis	N	CR	PR	SD	PD	NE	# Responders	95% CI[a] of ORR (%)
Well or moderately differentiated adenocarcinoma	8	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	[3.2, 65.1]
Poorly differentiated adenocarcinoma	13	0 (0.0%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	[5.0, 53.8]
Undifferentiated carcinoma	5	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	[0.5, 71.6]
Squamous cell carcinoma	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	[3.7, 71.0]
Adenocarcinoma (differentiation unknown)	15	0 (0.0%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	[1.7, 40.5]
Other	8	0 (0.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	[3.2, 65.1]

a) Clopper-Pearson

4） 転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの奏効率（中央判定）

NM-K2002 試験の転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの奏効率（中央判定）を表 2.7.3.3-13 に示した。転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの全体集団の奏効率（中央判定）について、いずれの転位部位も母集団が少ないが、胸膜、脳、副腎、後腹膜を除く部位では奏効例が認められた。

表 2.7.3.3-13 転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの奏効率（中央判定）

解析対象集団：FAS

			未治療 N = 11 # Responder / N (%)	既治療 N = 45 # Responder / N (%)	全体 N = 56 # Responder / N (%)
	部位	有無			
リンパ節以外	Liver	あり	- / 0	2 / 12 (16.7%)	2 / 12 (16.7%)
		なし	2 / 11 (18.2%)	8 / 33 (24.2%)	10 / 44 (22.7%)
	Lung	あり	1 / 4 (25.0%)	1 / 14 (7.1%)	2 / 18 (11.1%)
		なし	1 / 7 (14.3%)	9 / 31 (29.0%)	10 / 38 (26.3%)
	Bone	あり	- / 0	2 / 9 (22.2%)	2 / 9 (22.2%)
		なし	2 / 11 (18.2%)	8 / 36 (22.2%)	10 / 47 (21.3%)
	Pleura	あり	0 / 1	0 / 5	0 / 6
		なし	2 / 10 (20.0%)	10 / 40 (25.0%)	12 / 50 (24.0%)
	Peritoneum	あり	0 / 1	1 / 10 (10.0%)	1 / 11 (9.1%)
		なし	2 / 10 (20.0%)	9 / 35 (25.7%)	11 / 45 (24.4%)
	Skin	あり	0 / 1	1 / 1 (100%)	1 / 2 (50.0%)
		なし	2 / 10 (20.0%)	9 / 44 (20.5%)	11 / 54 (20.4%)
	Brain	あり	- / 0	0 / 3	0 / 3
		なし	2 / 11 (18.2%)	10 / 42 (23.8%)	12 / 53 (22.6%)
	Adrenal gland	あり	- / 0	0 / 4	0 / 4
		なし	2 / 11 (18.2%)	10 / 41 (24.4%)	12 / 52 (23.1%)
	Other	あり	0 / 2	3 / 11 (27.3%)	3 / 13 (23.1%)
		なし	2 / 9 (22.2%)	7 / 34 (20.6%)	9 / 43 (20.9%)
リンパ節	Neck	あり	1 / 5 (20.0%)	0 / 4	1 / 9 (11.1%)
		なし	1 / 6 (16.7%)	10 / 41 (24.4%)	11 / 47 (23.4%)
	Supraclavicular	あり	0 / 6	2 / 9 (22.2%)	2 / 15 (13.3%)
		なし	2 / 5 (40.0%)	8 / 36 (22.2%)	10 / 41 (24.4%)
	Axillary	あり	1 / 1 (100%)	1 / 5 (20.0%)	2 / 6 (33.3%)
		なし	1 / 10 (10.0%)	9 / 40 (22.5%)	10 / 50 (20.0%)
	Mediastinal	あり	1 / 6 (16.7%)	5 / 12 (41.7%)	6 / 18 (33.3%)
		なし	1 / 5 (20.0%)	5 / 33 (15.2%)	6 / 38 (15.8%)
	Intraperitoneal (abdominal)	あり	0 / 6	6 / 23 (26.1%)	6 / 29 (20.7%)
		なし	2 / 5 (40.0%)	4 / 22 (18.2%)	6 / 27 (22.2%)
	Inguinal	あり	0 / 2	2 / 7 (28.6%)	2 / 9 (22.2%)
		なし	2 / 9 (22.2%)	8 / 38 (21.1%)	10 / 47 (21.3%)
	Retroperitoneal	あり	- / 0	0 / 4	0 / 4
		なし	2 / 11 (18.2%)	10 / 41 (24.4%)	12 / 52 (23.1%)
	Other	あり	- / 0	0 / 3	0 / 3
		なし	2 / 11 (18.2%)	10 / 42 (23.8%)	12 / 53 (22.6%)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

NM-K2002 試験の立案段階において、非小細胞肺がん、悪性黒色腫、腎細胞がんなどを対象としたニボルマブの第 II 相試験又は第 III 相試験が実施されており、これらの試験におけるニボルマブの用法・用量は主に 3 mg/kg、2 週間間隔投与であった。一方、利便性を考慮し、ニボルマブの投与量を体重で補正しない一定用量（mg）を投与する用法も検討されており、240 mg、2 週間間隔投与の用法・用量を用いて卵巣がんや食道がんなどを対象とした第 II 相試験又は第 III 相試験が実施されていた。

ニボルマブの用量について、母集団薬物動態（PPK）解析により検討した結果、ニボルマブの薬物動態は線形であり、曝露量は 0.1～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加することが示され、またがん腫による薬物動態の違いは認められなかった。ニボルマブのクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴い大きくなることが示されたが、その程度は体重の増加に比べると小さかった。非小細胞肺がん患者のデータを用いてこれまでに構築した PPK モデルを、悪性黒色腫、非小細胞肺がん及び腎細胞がんを対象としたニボルマブの 7 つの試験における 1544 名のデータを利用して更新した。このデータセットにおいて、体重の中央値（最小値～最大値）は 77 kg（35～160 kg）であったため、80 kg の被験者への 3 mg/kg の投与とほぼ同等の用量として、ニボルマブ 240 mg の 2 週間間隔投与を選択した。ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの曝露量を予測するため、この PPK モデルを用いて、ニボルマブ 3 mg/kg の 2 週間間隔投与及び 240 mg の 2 週間間隔投与をシミュレーションした。シミュレーションの際には、上述のがん患者のデータから無作為抽出した 1000 名ずつの患者集団で各投与群を構成した。民族及びがん腫による薬物動態の違いは認められていないため、これらの悪性黒色腫、非小細胞肺がん及び腎細胞がんについてのシミュレーション結果は他のがん腫の被験者にも当てはまると考えた。曝露量の指標である 240 mg を 2 週間間隔で投与したときの定常状態における平均血中濃度（Cavgss）は、被験者全体では、80 kg の被験者に 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときと同様であると予測された。さらに、臨床試験の結果から、ニボルマブは 10 mg/kg の用量まで安全性と忍容性が確認されており、また 3 mg/kg を投与したときの曝露量と有効性の関係は比較的一定であったことから、ニボルマブを 240 mg の用量で投与したときの安全性及び有効性プロファイルは、ニボルマブを 3 mg/kg の用量で投与したときと同様と考えられた。これらの情報を総合的に勘案し、NM-K2002 試験の用法・用量は 240 mg（2 週間間隔投与）を選択した。

NM-K2002 試験の有効性の結果は 2.7.3.3 に示したとおりであり、ニボルマブは原発不明がんに対して臨床的に意義のある有効性を有していることが示された。

ニボルマブの原発不明がん患者における安全性の結果は［2.7.4］に示したが、原発不明がん患者で認められた副作用は、ニボルマブの既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であると判断した。

NM-K2002 試験のニボルマブの用法・用量は「240 mg、2 週間間隔投与」であったが、用法・用量（投与間隔）に複数の選択肢があれば、病状や臨床経過及びニボルマブ投与時の副作用発現状況を考慮した上で、患者のライフスタイルに合わせた柔軟な治療計画を設計することが可能となり、患者のみならず、医療スタッフ及び患者の治療に付き添う家族の負担の軽減につながる。そのため、既承認の効能又は効果に対するニボルマブ単独投与時の用法・用量については、PPK モデル及び曝露反応モデルを利用したシミュレーションによる検討結果を基に、2020 年 9 月に「480 mg、4 週間間隔投与」の追加が承認された。原発不明がんと既承認がん腫の有効性及び安全性プロファイルに大きな違いは認められないため、既承認がん腫と同様の用法・用量を設定することとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ニボルマブの有効性の評価項目には奏効期間、全生存期間及び無増悪生存期間など、イベント発現までの時間を指標とした評価項目並びに腫瘍径和の最大変化率の推移を設定しており、2.7.3.3.2 に示した NM-K2002 試験の結果より、ニボルマブの有効性の特徴として効果の持続が示されている。

2.7.3.6 参考文献

1） 日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 2010 年版. 2010.

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

3） Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:375-84.

4） Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-13.

5） Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2016;375:1856-67.

6） Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373:123-35.

7） Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373:1627-39.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
01-01	6[redacted]	Female		Intraperitoneal (abdominal)	Squamous cell carcinoma	Yes	No
				Retroperitoneal			
01-02	5[redacted]	Male		Neck	Other [Poorly differentiated carcinoma]	Yes	No
				Neck			
				Axillary			
				Mediastinal			
				Mediastinal			
01-03	7[redacted]	Female		Intraperitoneal (abdominal)	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
01-04	7[redacted]	Female		Mediastinal	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Mediastinal			
				Mediastinal			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
01-05*	6[redacted]	Female		Supraclavicular	Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Mediastinal			
				Intraperitoneal (abdominal)			
01-06	4[redacted]	Male	Pleura	Supraclavicular	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Brain	Supraclavicular			
				Mediastinal			
				Mediastinal			
				Intraperitoneal (abdominal)			
01-07*	6[redacted]	Female	Peritoneum	Supraclavicular	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
01-08	7[redacted]	Male		Mediastinal	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
				Retroperitoneal			
01-09	6[redacted]	Female		Intraperitoneal (abdominal)	Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
01-11	4[redacted]	Female	Liver	Neck	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Liver	Supraclavicular			
			Other [Ovary]	Intraperitoneal (abdominal)			

表 2.7.3.7-1　被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）（続き 1）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
			Other [spleen]				
01-12	8[redacted]	Female	Other [left breast]	Neck	Undifferentiated carcinoma	Yes	No
			Other [left pectoral major muscle]	Axillary			
				Axillary			
				Mediastinal			
01-13	7[redacted]	Male	Liver		Undifferentiated carcinoma	Yes	No
			Liver				
			Lung				
			Lung				
			Peritoneum				
			Peritoneum				
01-14	6[redacted]	Female		Inguinal	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Inguinal			
01-15	6[redacted]	Male	Other [Chest wall]		Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
01-16	8[redacted]	Male		Intraperitoneal (abdominal)	Squamous cell carcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
				Inguinal			
01-17	6[redacted]	Female		Supraclavicular	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
				Inguinal			
				Retroperitoneal			
02-01	6[redacted]	Male	Lung	Neck	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Neck			
				Supraclavicular			
				Supraclavicular			
				Mediastinal			
02-02	6[redacted]	Female	Liver	Mediastinal	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Lung				
03-01	6[redacted]	Female	Peritoneum		Other [pan-mullerian carcinoma]	Yes	No
03-02	6[redacted]	Female	Other [Right thigh]	Intraperitoneal (abdominal)	Squamous cell carcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
04-01	6[redacted]	Female	Lung	Neck	Other [carcinoma(differentiation unknown)]	Yes	No
			Lung	Supraclavicular			

表 2.7.3.7-1　被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）（続き 2）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
			Lung	Mediastinal			
			Pleura	Intraperitoneal (abdominal)			
			Other [Pericardial effusion]	Intraperitoneal (abdominal)			
04-02	4[redacted]	Female	Lung		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Lung				
			Lung				
04-03	6[redacted]	Female	Pleura	Supraclavicular	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Peritoneum	Mediastinal			
			Brain	Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Retroperitoneal			
04-04	6[redacted]	Female		Supraclavicular	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
05-02	7[redacted]	Female	Peritoneum	Intraperitoneal (abdominal)	Undifferentiated carcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
05-03	7[redacted]	Male	Lung		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Lung				
			Pleura				
			Pleura				
05-04	7[redacted]	Female	Pleura	Neck	Undifferentiated carcinoma	Yes	No
				Axillary			
				Intraperitoneal (abdominal)			
05-05	7[redacted]	Male		Mediastinal	Squamous cell carcinoma	Yes	No
06-01	6[redacted]	Female	Lung		Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Lung				
			Lung				
			Lung				
06-02	7[redacted]	Male	Liver	Axillary	Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Liver	Mediastinal			
			Liver				
			Bone				
			Bone				
			Brain				
			Adrenal gland				
			Adrenal gland				
06-03	5[redacted]	Female	Peritoneum		Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Other [vermiform appendix]				

表 2.7.3.7-1　被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）（続き 3）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
06-04	6[redacted]	Female		Intraperitoneal (abdominal)	Squamous cell carcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
07-01	6[redacted]	Male	Lung	Mediastinal	Other [Malignant epithelial tumor.Poorly differentiated]	Yes	No
			Bone				
			Adrenal gland				
			Adrenal gland				
07-02	5[redacted]	Female		Mediastinal	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Inguinal			
07-03	5[redacted]	Male	Liver	Intraperitoneal (abdominal)	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Lung				
			Lung				
			Bone				
			Peritoneum				
			Adrenal gland				
07-04	5[redacted]	Female	Liver	Mediastinal	Other [Poorly differentiated carcinoma]	Yes	No
			Bone				
			Other [Mediastinal]				
07-05	6[redacted]	Female	Liver		Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Liver				
			Liver				
07-06	5[redacted]	Male	Other [Chest wall]	Neck	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Other [upper scapula]	Neck			
				Supraclavicular			
				Axillary			
08-01	7[redacted]	Male		Neck	Other [poorly differentiated carcinoma]	Yes	No
				Supraclavicular			
				Mediastinal			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
08-02	7[redacted]	Male		Intraperitoneal (abdominal)	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			

表 2.7.3.7-1　被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）（続き 4）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
08-03	5[redacted]	Female	Other [intrapelvic tumor (1)]		Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
			Other [intrapelvic tumor (2)]				
08-04	7[redacted]	Male	Lung		Squamous cell carcinoma	Yes	No
			Lung				
			Lung				
			Bone				
08-05	4[redacted]	Female		Intraperitoneal (abdominal)	Undifferentiated carcinoma	Yes	No
				Intraperitoneal (abdominal)			
08-06	7[redacted]	Male		Intraperitoneal (abdominal)	Well or moderately differentiated adenocarcinoma	Yes	No
09-01	4[redacted]	Female	Liver	Supraclavicular	Squamous cell carcinoma	Yes	No
			Lung	Mediastinal			
			Lung	Intraperitoneal (abdominal)			
			Bone	Intraperitoneal (abdominal)			
			Skin				
			Other [Multiple Muscle metastases]				
10-02	6[redacted]	Male	Skin	Neck	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
				Neck			
				Neck			
				Supraclavicular			
				Supraclavicular			
10-04	6[redacted]	Female	Lung		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Lung				
			Lung				
10-05	4[redacted]	Male	Liver	Supraclavicular	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Liver	Intraperitoneal (abdominal)			
			Liver				
			Lung				
			Lung				
			Lung				
			Bone				
10-06	6[redacted]	Female		Axillary	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
				Axillary			
				Intraperitoneal (abdominal)			
				Intraperitoneal (abdominal)			
10-08	4[redacted]	Male	Liver	Other [Multiple lymph node metastases(Mediastinal.Hilar.Celiac)]	Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Liver				
			Liver				

表 2.7.3.7-1　被験者一覧（性別、腫瘍の存在部位、病理組織診断結果）（続き 5）

Population: FAS

被験者			腫瘍の存在部位［その他詳細］		病理組織診断結果	選択	除外
ID	年齢	性別	リンパ節以外	リンパ節	［その他詳細］	基準（1）	基準（2）
			Lung				
			Bone				
			Pleura				
			Peritoneum				
			Peritoneum				
			Adrenal gland				
10-09	4[redacted]	Male	Liver		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Liver				
			Lung				
			Lung				
			Lung				
10-10	6[redacted]	Female	Lung		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Other [Pelvic mass]				
10-11	3[redacted]	Male	Liver	Intraperitoneal (abdominal)	Other [Poorly differentiated carcinoma]	Yes	No
			Other [Gastric submucosal tumor]	Other [hilus of kidney]			
10-12	5[redacted]	Female	Peritoneum	Supraclavicular	Poorly differentiated adenocarcinoma	Yes	No
				Mediastinal			
10-13	6[redacted]	Female	Lung	Intraperitoneal (abdominal)	Other [Mucinous adenocarcinoma]	Yes	No
			Peritoneum	Intraperitoneal (abdominal)			
				Other [Multiple lymph node(neck.axila.chest.abdomen)]			
10-14	5[redacted]	Female	Lung		Adenocarcinoma (differentiation unknown)	Yes	No
			Bone				
			Peritoneum				
			Other [Pelvic mass]				

*：本治験の登録後に原発巣が判明した症例（いずれも未治療例であり、原発部位は 01-05 が Other [duodenum]、01-07 が Peritoneum）

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 5
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 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
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 7
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.2.1 有害事象の解析 8
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 30
2.7.4.3 臨床検査値の評価 30
2.7.4.3.1 血液学的検査 30
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 30
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 31
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 32
2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因 32
2.7.4.5.2 薬物相互作用 37
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.4 過量投与 37
2.7.4.5.5 薬物乱用 37
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 37
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 38
2.7.4.6 市販後データ 38
2.7.4.6.1 使用患者数の推計 38
2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象 38
2.7.4.7 参考文献 39
2.7.4.8 付録 40

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
表 2.7.4.1-2 ニボルマブの曝露及び投与状況 7
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約 8
表 2.7.4.2-2 有害事象の PT 別発現頻度 9
表 2.7.4.2-3 副作用の PT 別発現頻度 13
表 2.7.4.2-4 Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度 15

表 2.7.4.2-5　Grade 3 以上の副作用の PT 別発現頻度 17
表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度 18
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の PT 別発現頻度 19
表 2.7.4.2-8　重篤な副作用の PT 別発現頻度 20
表 2.7.4.2-9　投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度 21
表 2.7.4.2-10　投与中止に至った副作用の PT 別発現頻度 21
表 2.7.4.2-11　休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度 22
表 2.7.4.2-12　休薬に至った副作用の PT 別発現頻度 24
表 2.7.4.2-13　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度 26
表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象の発現頻度の要約 33
表 2.7.4.5-2　各サブグループの副作用の発現頻度の要約 35
表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）
の一覧（留意すべき有害事象の定義） 40
表 2.7.4.8-2　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 PT）の一覧（その他の留意すべき有害事象の定義） 44

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
Alb	Albumin	アルブミン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPS	Combined positive score	－
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
GTP	Glutamyl transpeptidase	グルタミルトランスペプチダーゼ
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
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
SAF	Safety set	－
SOC	System organ class	器官別大分類
TPS	Tumor proportion score	－

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

原発不明がん患者におけるニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）の安全性は、原発不明がん患者を対象にニボルマブの有効性及び安全性が検討された医師主導国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）の結果（データカットオフ日：2020 年 2 月 9 日）に基づき評価した。NM-K2002 試験の概要を表 2.7.4.1-1 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 ［実施地域］ （評価／参考）	対象患者	試験 デザイン	用法・用量 投与期間	安全性 評価対象者数
医師主導 第Ⅱ相試験 NM-K2002 ［日本］ （評価資料）	原発不明がん患者	非盲検 非対照	ニボルマブ 240 mg、Q2W、静脈内投与 2 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル以上、最大 52 サイクル（約 2 年）	56 例

Q2W：2 週間間隔

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

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の集団（SAF）とされた。

安全性の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常等とされ、安全性の観察項目として、有害事象、身体／理学的所見、臨床検査、ホルモン検査／免疫学的検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）等の測定、検査又は調査が実施された。

有害事象名は、特に断りのない限り 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）による分類が行われた。有害事象は、National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events（NCI-CTCAE）v4.0 日本語訳に記載された複数の Grade の定義に該当する場合は、総合的に判断して Grade 1～5 の定義内容に最も近いものに Grading することとされた。なお、死亡例について CTCAE カテゴリーのいずれかの有害事象が Grade 5 として報告された場合、その他の死亡時に観察されていた有害事象の Grade は、治験責任医師等の臨床的な判断に基づき判定することとされ、必ずしも CTCAE の「一つの有害事象だけに Grade 5 を適用する」に従う必要はないとされた。なお、CTCAE に記載のない有害事象の Grade は以下の基準を参考に分類された。

Grade 1	軽症	症状がない、又は軽度の症状がある。 臨床所見又は検査所見のみ。 治療を要さない。
Grade 2	中等症	最小限／局所的／非侵襲的治療を要する。 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、 直ちに生命を脅かすものではない	入院又は入院期間の延長を要する。 活動不能／動作不能 身の回りの日常生活動作の制限**
Grade 4	生命を脅かす	緊急処置を要する。
Grade 5	有害事象による死亡	

* ：身の回り以外の日常生活動作（instrumental ADL）とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。
** ：身の回りの日常生活動作（self care ADL）とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態を指す。

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指す］で判定することとされた。有害事象の観察期間について、治験責任医師等は、治療期（治験薬の投与期間中）及び後観察期（治療期終了 28 日後又は後治療の開始まで）にわたり有害事象に関して被験者を観察することとされたが、有害事象の集計は eCRF によって収集された全ての有害事象が対象とされた。有害事象の例数は、SOC 及び PT で定義された事象ごとに集計され、同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、その事象を 1 例として集計された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

NM-K2002 試験では 56 例（化学療法既治療例：45 例、化学療法未治療例：11 例）の原発不明がん患者にニボルマブ（240 mg、2 週間間隔）が投与された。ニボルマブの曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した。投与期間の中央値（最小値～最大値）は化学療法既治療例で 106.0（1～651）日、化学療法未治療例で 99.0（1～498）日であった。相対用量強度の平均値±標準偏差は、化学療法既治療例で 93.24±11.69%、化学療法未治療例で 91.69±15.51%であった。

表 2.7.4.1-2　ニボルマブの曝露及び投与状況
解析対象集団：SAF

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Cumulative dose (mg)	n	45	11	56
	Mean	2533.3	2247.3	2477.1
	SD	2470.7	2200.4	2403.5
	Min	240	240	240
	Median	1920.0	1680.0	1680.0
	Max	10800	8400	10800
Duration of administration (days)	n	45	11	56
	Mean	148.6	138.4	146.6
	SD	152.7	144.9	149.9
	Min	1	1	1
	Median	106.0	99.0	99.0
	Max	651	498	651
Relative dose intensity (%)	n	45	11	56
	Mean	93.24	91.69	92.93
	SD	11.69	15.51	12.39
	Min	57.1	51.4	51.4
	Median	97.67	100.00	99.02
	Max	105.0	100.0	105.0
Number of administration	n	45	11	56
	Mean	10.6	9.4	10.4
	SD	10.3	9.2	10.1
	Min	1	1	1
	Median	8.0	7.0	7.0
	Max	45	35	45
Subjects with administration skip	n (%)	24 (53.3%)	7 (63.6%)	31 (55.4%)
Number of administration skips	n	24	7	31
	Mean	2.7	3.7	2.9
	SD	2.1	4.6	2.8
	Min	1	1	1
	Median	2.0	2.0	2.0
	Max	8	14	14
Subjects with administration interrupted	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Number of administration interrupted	n	2	0	2
	Mean	1.0	-	1.0
	SD	0.0	-	0.0
	Min	1	-	1
	Median	1.0	-	1.0
	Max	1	-	1

出典［5.3.5.2-1 表 12.1-1］

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

NM-K2002 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1　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

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

NM-K2002 試験の有害事象及び副作用の発現率の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約
解析対象集団：SAF

項目	Pretreated n (%) N=45	Untreated n (%) N=11	All n (%) N=56
有害事象	42 (93.3)	11 (100.0)	53 (94.6)
Grade 3以上の有害事象	28 (62.2)	6 (54.5)	34 (60.7)
死亡に至った有害事象	5 (11.1)	1 (9.1)	6 (10.7)
重篤な有害事象	21 (46.7)	6 (54.5)	27 (48.2)
投与中止に至った有害事象	4 (8.9)	2 (18.2)	6 (10.7)
休薬に至った有害事象	19 (42.2)	7 (63.6)	26 (46.4)
副作用	27 (60.0)	8 (72.7)	35 (62.5)
Grade 3以上の副作用	9 (20.0)	2 (18.2)	11 (19.6)
死亡に至った副作用	0	0	0
重篤な副作用	7 (15.6)	2 (18.2)	9 (16.1)
投与中止に至った副作用	4 (8.9)	1 (9.1)	5 (8.9)
休薬に至った副作用	11 (24.4)	4 (36.4)	15 (26.8)
死亡者数	2 (4.4)	1 (9.1)	3 (5.4)

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［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1 改変］

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

1） 全 Grade の有害事象

NM-K2002 試験で認められた有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示した。

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、有害事象の発現率は 94.6%（53 例）、副作用の発現率は 62.5%（35 例）であった。

発現率が高かった（10%以上）有害事象は、便秘 23.2%（13 例）、貧血及び下痢各 17.9%（10 例）、甲状腺機能低下症及び発疹各 16.1%（9 例）並びに食欲減退、皮膚乾燥及びそう痒症各 10.7%（6 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）副作用は、甲状腺機能低下症及び発疹各 16.1%（9 例）、そう痒症 10.7%（6 例）、下痢 8.9%（5 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

7.1%（4 例）並びに好中球減少症、甲状腺機能亢進症、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 5.4%（3 例）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	42	(93.3)	11	(100.0)	53	(94.6)
感染症および寄生虫症	16	(35.6)	4	(36.4)	20	(35.7)
上咽頭炎	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
上気道感染	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
膀胱炎	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
口腔カンジダ症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
肺炎	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
尿路感染	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
気管支炎	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
帯状疱疹	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
インフルエンザ	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
菌血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆道感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
蜂巣炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
急性中耳炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
咽頭炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
細菌性肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
膿疱性皮疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
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）	11	(24.4)	1	(9.1)	12	(21.4)
癌疼痛	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
悪性新生物進行	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
腫瘍疼痛	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
腫瘍熱	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
血液およびリンパ系障害	12	(26.7)	0	(0.0)	12	(21.4)
貧血	10	(22.2)	0	(0.0)	10	(17.9)
好中球減少症	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
白血球減少症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
血小板減少症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
内分泌障害	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
甲状腺機能亢進症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
代謝および栄養障害	20	(44.4)	4	(36.4)	24	(42.9)
食欲減退	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
高クレアチニン血症	2	(4.4)	2	(18.2)	4	(7.1)
低アルブミン血症	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
低ナトリウム血症	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
高アミラーゼ血症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
高血糖	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
高尿酸血症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
低カリウム血症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
脱水	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高カルシウム血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高カリウム血症	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
高リパーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高アンモニア血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高コレステロール血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
精神障害	4	(8.9)	2	(18.2)	6	(10.7)
不眠症	3	(6.7)	2	(18.2)	5	(8.9)
譫妄	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
落ち着きのなさ	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
神経系障害	5	(11.1)	2	(18.2)	7	(12.5)
味覚不全	4	(8.9)	1	(9.1)	5	(8.9)
運動失調	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
構語障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
頭痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
ヘルペス後神経痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
眼障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
霧視	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
耳および迷路障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
回転性めまい	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血管障害	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
高血圧	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
血栓性静脈炎	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(26.7)	3	(27.3)	15	(26.8)
咳嗽	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
低酸素症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
びまん性汎細気管支炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
呼吸困難	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
しゃっくり	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
鼻粘膜びらん	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胸水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
アレルギー性鼻炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上気道咳症候群	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胃腸障害	24	(53.3)	5	(45.5)	29	(51.8)
便秘	11	(24.4)	2	(18.2)	13	(23.2)
下痢	7	(15.6)	3	(27.3)	10	(17.9)
悪心	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
口内炎	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
腹痛	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
腹水	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
嘔吐	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
上腹部痛	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
口内乾燥	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
胃炎	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
イレウス	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹部不快感	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腹部膨満	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肛門失禁	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
大腸炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
十二指腸潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
舌炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
痔核	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
食道不快感	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
直腸炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	4	(8.9)	1	(9.1)	5	(8.9)
肝不全	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
胆管狭窄	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝機能異常	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	20	(44.4)	6	(54.5)	26	(46.4)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
皮膚乾燥	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
斑状丘疹状皮疹	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
紅斑	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
丘疹性皮疹	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
接触皮膚炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
湿疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
表皮融解	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
ばら色粃糠疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚びらん	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚亀裂	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
関節痛	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
関節炎	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
背部痛	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
筋骨格痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格硬直	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	5	(11.1)	3	(27.3)	8	(14.3)
蛋白尿	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
急性腎障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
尿路結石	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
血尿	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
水腎症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
腎血腫	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
生殖系および乳房障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
性器出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(22.2)	4	(36.4)	14	(25.0)
倦怠感	3	(6.7)	2	(18.2)	5	(8.9)
末梢性浮腫	2	(4.4)	2	(18.2)	4	(7.1)
顔面浮腫	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
発熱	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
疲労	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
医療機器使用部位疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
活動状態低下	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
血管穿刺部位疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	14	(31.1)	0	(0.0)	14	(25.0)
体重減少	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
尿中血陽性	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
アミラーゼ減少	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
フィブリン D ダイマー増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	5	(11.1)	2	(18.2)	7	(12.5)
肋骨骨折	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
挫傷	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
股関節部骨折	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
注入に伴う反応	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
四肢骨折	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
処置による疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚擦過傷	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
製品の問題	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
医療機器閉塞	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.2-1］

表 2.7.4.2-3　副作用の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	27	(60.0)	8	(72.7)	35	(62.5)
感染症および寄生虫症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
急性中耳炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上気道感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
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	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腫瘍熱	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血液およびリンパ系障害	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
好中球減少症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
貧血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
白血球減少症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血小板減少症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
内分泌障害	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
甲状腺機能亢進症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
代謝および栄養障害	5	(11.1)	2	(18.2)	7	(12.5)
高アミラーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高クレアチニン血症	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
高リパーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高尿酸血症	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
食欲減退	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
低カリウム血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
神経系障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
味覚不全	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
頭痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.9)	1	(9.1)	5	(8.9)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
びまん性汎細気管支炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胸水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胃腸障害	10	(22.2)	0	(0.0)	10	(17.9)
下痢	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
口内炎	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹部不快感	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
大腸炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
便秘	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
直腸炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	15	(33.3)	4	(36.4)	19	(33.9)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
斑状丘疹状皮疹	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
紅斑	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
丘疹性皮疹	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
接触皮膚炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
ばら色粃糠疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
関節炎	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腎および尿路障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
急性腎障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
倦怠感	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
臨床検査	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
フィブリン D ダイマー増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
注入に伴う反応	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1］

2） Grade 3 以上の有害事象

NM-K2002 試験で認められた Grade 3 以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示した。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 60.7%（34 例）、Grade 3 以上の副作用の発現率は 19.6%（11 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）Grade 3 以上の有害事象は、貧血 14.3%（8 例）、悪性新生物進行及び低ナトリウム血症各 7.1%（4 例）並びに好中球減少症、高アミラーゼ血症、高血糖及び腹水各 5.4%（3 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）Grade 3 以上の副作用は認められなかった。最も発現率が高かった Grade 3 以上の副作用は、好中球減少症、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加各 3.6%（2 例）であった。

表 2.7.4.2-4　Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	28	(62.2)	6	(54.5)	34	(60.7)
感染症および寄生虫症	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
尿路感染	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
菌血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆道感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
蜂巣炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
細菌性肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
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）	7	(15.6)	1	(9.1)	8	(14.3)
悪性新生物進行	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
腫瘍疼痛	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
癌疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腫瘍熱	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血液およびリンパ系障害	9	(20.0)	0	(0.0)	9	(16.1)
貧血	8	(17.8)	0	(0.0)	8	(14.3)
好中球減少症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
白血球減少症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血小板減少症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
代謝および栄養障害	14	(31.1)	1	(9.1)	15	(26.8)
低ナトリウム血症	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
高アミラーゼ血症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
高血糖	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
高リパーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高尿酸血症	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
低アルブミン血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
食欲減退	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高カルシウム血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高カリウム血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
低カリウム血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
精神障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
不眠症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
神経系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
運動失調	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
血管障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高血圧	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.2)	2	(18.2)	3	(5.4)
呼吸困難	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
低酸素症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
胃腸障害	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
腹水	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
イレウス	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
口内乾燥	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
悪心	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
胆管狭窄	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能異常	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
背部痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
急性腎障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
蛋白尿	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
臨床検査	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
体重減少	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
製品の問題	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
医療機器閉塞	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.2.2-1］

表 2.7.4.2-5　Grade 3 以上の副作用の PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45) n	(%)	Untreated (N=11) n	(%)	All (N=56) n	(%)
全ての副作用	9	(20.0)	2	(18.2)	11	(19.6)
血液およびリンパ系障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
好中球減少症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
代謝および栄養障害	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
高アミラーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
高リパーゼ血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
食欲減退	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
胃腸障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
急性腎障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
臨床検査	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

2.7.4.2.1.3　　死亡

NM-K2002 試験で認められた死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に、死亡に至った有害事象の一覧表を［5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-2］に示した。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、死亡に至った有害事象の発現率は 10.7%（6 例）、死亡に至った副作用は認められなかった。

認められた死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行 7.1%（4 例）並びに肺塞栓症及び胆汁うっ滞性黄疸各 1.8%（1 例）であった。

表 2.7.4.2-6　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
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）	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
悪性新生物進行	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝胆道系障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.1-1］

2.7.4.2.1.4　　その他の重篤な有害事象

NM-K2002 試験で認められた重篤な有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に、重篤な有害事象の一覧表を［5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-2］に示した。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、重篤な有害事象の発現率は 48.2%（27 例）、重篤な副作用の発現率は 16.1%（9 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）重篤な有害事象は、悪性新生物進行 7.1%（4 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）重篤な副作用は認められなかった。最も発現率が高かった重篤な副作用は、肺臓炎 3.6%（2 例）であった。肺臓炎（Grade 2）の 1 例は、ニボルマブによる薬剤性の間質性肺炎の可能性があり、因果関係は否定できないと判断された。当該症例は肺臓炎の回復後にニボルマブが再投与され、肺臓炎の再燃（Grade 2）が認められた。初発、再燃のいずれの肺臓炎もニボルマブの休薬及び薬剤処置（ステロイド）等により回復した。もう 1 例の肺臓炎（Grade 2、医師記載名：間質性肺炎）は、ニボルマブによる間質性肺炎は一定の頻度で報告されており、今回の間質性肺炎の経過も踏まえ、因果関係があると判断された。肺臓炎はニボルマブの休薬及び薬剤処置（ステロイド）等により回復した。

表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	21	(46.7)	6	(54.5)	27	(48.2)
感染症および寄生虫症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
菌血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
蜂巣炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
細菌性肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿路感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
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）	7	(15.6)	0	(0.0)	7	(12.5)
悪性新生物進行	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
癌疼痛	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腫瘍熱	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
代謝および栄養障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高カルシウム血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
神経系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
運動失調	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.2)	3	(27.3)	4	(7.1)
肺臓炎	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
低酸素症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
胃腸障害	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
イレウス	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
胆管狭窄	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝機能異常	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
急性腎障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
腎血腫	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(18.2)	2	(3.6)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
活動状態低下	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
注入に伴う反応	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
製品の問題	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
医療機器閉塞	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-1］

表 2.7.4.2-8　重篤な副作用の PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45) n	(%)	Untreated (N=11) n	(%)	All (N=56) n	(%)
全ての副作用	7	(15.6)	2	(18.2)	9	(16.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
肺臓炎	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
胃腸障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
上部消化管出血	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
急性腎障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
注入に伴う反応	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

1）　投与中止に至った有害事象

NM-K2002 試験で認められた投与中止に至った有害事象及び副作用の PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示した。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、投与中止に至った有害事象の発現率は 10.7%（6 例）、投与中止に至った副作用の発現率は 8.9%（5 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）投与中止に至った有害事象及び副作用は認められず、認められた事象の発現例数はいずれも 1 例であった。

表 2.7.4.2-9　投与中止に至った有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	4	(8.9)	2	(18.2)	6	(10.7)
代謝および栄養障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
食欲減退	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高クレアチニン血症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
胃腸障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
下痢	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
関節炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
急性腎障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.3.1-1］

表 2.7.4.2-10　投与中止に至った副作用の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	4	(8.9)	1	(9.1)	5	(8.9)
代謝および栄養障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
食欲減退	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高クレアチニン血症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
胃腸障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
下痢	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
関節炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
急性腎障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

2）　休薬に至った有害事象

ニボルマブの投与の中断又はスキップに至った有害事象を休薬に至った有害事象として集計した。NM-K2002 試験で認められた休薬に至った有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を

それぞれ表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示した。なお、ニボルマブの減量は許容されていなかった。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、休薬に至った有害事象の発現率は 46.4%（26 例）、休薬に至った副作用の発現率は 26.8%（15 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）休薬に至った有害事象及び副作用は、いずれも肺臓炎 5.4%（3 例）であった。

表 2.7.4.2-11　休薬に至った有害事象の PT 別発現頻度
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	19	(42.2)	7	(63.6)	26	(46.4)
感染症および寄生虫症	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
菌血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆道感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
蜂巣炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
帯状疱疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
インフルエンザ	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
尿路感染	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
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	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腫瘍熱	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血液およびリンパ系障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
好中球減少症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
代謝および栄養障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
高クレアチニン血症	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
神経系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
運動失調	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
びまん性汎細気管支炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胃腸障害	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
下痢	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
イレウス	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝機能異常	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
ばら色粃糠疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（原発不明がん）

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
倦怠感	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
医療機器使用部位疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血管穿刺部位疼痛	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
製品の問題	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
医療機器閉塞	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.3.1.3.2-1］

表 2.7.4.2-12　休薬に至った副作用の PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Pretreated (N=45) n	(%)	Untreated (N=11) n	(%)	All (N=56) n	(%)
全ての副作用	11	(24.4)	4	(36.4)	15	(26.8)
感染症および寄生虫症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肺炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
血液およびリンパ系障害	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
好中球減少症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
代謝および栄養障害	1	(2.2)	1	(9.1)	2	(3.6)
高クレアチニン血症	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(6.7)	1	(9.1)	4	(7.1)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
びまん性汎細気管支炎	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
胃腸障害	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(3.6)
腹水	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
下痢	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
肝不全	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.8)
皮膚および皮下組織障害	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
薬疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
ばら色粃糠疹	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)
皮膚潰瘍	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

ニボルマブ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、留意すべき有害事象を特定し、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、過敏症／注入反応、肺毒性、腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた。各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）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。NM-K2002 試験で認められた留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した。

表 2.7.4.2-13　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度

解析対象集団：SAF

Category Subcategory Preferred Term	Pretreated (N=45)				Untreated (N=11)				All (N=56)			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	23	(51.1)	2	(4.4)	10	(90.9)	2	(18.2)	33	(58.9)	4	(7.1)
内分泌障害	6	(13.3)	0	(0.0)	3	(27.3)	0	(0.0)	9	(16.1)	0	(0.0)
甲状腺障害	6	(13.3)	0	(0.0)	3	(27.3)	0	(0.0)	9	(16.1)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	0	(0.0)	3	(27.3)	0	(0.0)	9	(16.1)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	3	(5.4)	0	(0.0)
胃腸毒性	7	(15.6)	0	(0.0)	3	(27.3)	0	(0.0)	10	(17.9)	0	(0.0)
下痢	7	(15.6)	0	(0.0)	3	(27.3)	0	(0.0)	10	(17.9)	0	(0.0)
大腸炎	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
肝毒性	6	(13.3)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(9.1)	7	(12.5)	1	(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)
肝不全	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(9.1)	2	(3.6)	1	(1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
過敏症／注入反応	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
肺毒性	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	3	(5.4)	0	(0.0)
肺臓炎	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	3	(5.4)	0	(0.0)
腎毒性	3	(6.7)	1	(2.2)	3	(27.3)	1	(9.1)	6	(10.7)	2	(3.6)
高クレアチニン血症	2	(4.4)	0	(0.0)	2	(18.2)	0	(0.0)	4	(7.1)	0	(0.0)
急性腎障害	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(9.1)	1	(9.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
尿細管間質性腎炎	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)

Category Subcategory Preferred Term	Pretreated (N=45)				Untreated (N=11)				All (N=56)			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚毒性	12	(26.7)	1	(2.2)	5	(45.5)	0	(0.0)	17	(30.4)	1	(1.8)
発疹	5	(11.1)	0	(0.0)	4	(36.4)	0	(0.0)	9	(16.1)	0	(0.0)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(10.7)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3	(6.7)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	4	(7.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)
紅斑	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)
湿疹	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
薬疹	1	(2.2)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.3.2-1］

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、内分泌障害の留意すべき有害事象の発現率は 16.1%（9 例）であった。

発現率が高かった（5%以上）内分泌障害の留意すべき有害事象は、甲状腺機能低下症 16.1%（9 例）及び甲状腺機能亢進症 5.4%（3 例）であった。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

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、胃腸毒性の留意すべき有害事象の発現率は 17.9%（10 例）であった。発現率が高かった（5%以上）胃腸毒性の留意すべき有害事象は、下痢 17.9%（10 例）であった。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

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、肝毒性の留意すべき有害事象の発現率は 12.5%（7 例）であった。発現率が高かった（5%以上）肝毒性の留意すべき有害事象は、アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加 7.1%（4 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.4%（3 例）であった。Grade 3 以上の肝毒性の留意すべき有害事象は肝不全 1.8%（1 例）であった。肝不全（Grade 3）はニボルマブの副作用報告として既知の事象であり、治験薬投与との時間的関係からも因果関係は否定できないと判断された。ニボルマブの休薬及び薬剤処置（フロセミド、ナプロキセン及びグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤）により回復した。

4） 過敏症／注入反応の留意すべき有害事象

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、過敏症／注入反応の留意すべき有害事象の発現率は 1.8%（1 例）であった。発現率が高かった（5%以上）過敏症／注入反応の留意すべき有害事象、及び Grade 3 以上の過敏症／注入反応の留意すべき有害事象は認められなかった。

5） 肺毒性の留意すべき有害事象

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、肺毒性の留意すべき有害事象の発現率は 5.4%（3 例）であった。発現率が高かった（5%以上）肺毒性の留意すべき有害事象は、

肺臓炎 5.4%（3 例）であった。Grade 3 以上の肺毒性の留意すべき有害事象は認められなかった。

6） 腎毒性の留意すべき有害事象

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、腎毒性の留意すべき有害事象の発現率は 10.7%（6 例）であった。発現率が高かった（5%以上）腎毒性の留意すべき有害事象は、高クレアチニン血症 7.1%（4 例）であった。Grade 3 以上の腎毒性の留意すべき有害事象は急性腎障害 3.6%（2 例）であった。急性腎障害（Grade 3）の 1 例はジクロフェナクの頻用及び尿管結石に起因する事象と判断され、ニボルマブとの因果関係は否定された。もう 1 例の急性腎障害（Grade 3）はニボルマブ投与後に発現した事象であり時間的関連性及びステロイドに速やかに反応した経過からも矛盾しないと考えられ、ニボルマブとの因果関係は否定できないと判断された。急性腎障害は補液とステロイド治療にて一度改善傾向であったが、原病進行による播種性血管内凝固症候群（DIC）にて腎梗塞となり腎障害の進行を認め腎障害に関しては未回復であった。当該被験者は原病進行に伴う DIC にて死亡に至ったと判断され、本有害事象による死亡ではないと判断された。

7） 皮膚毒性の留意すべき有害事象

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において皮膚毒性の留意すべき有害事象の発現率は 30.4%（17 例）であった。発現率が高かった（5%以上）皮膚毒性の留意すべき有害事象は、発疹 16.1%（9 例）、そう痒症 10.7%（6 例）及び斑状丘疹状皮疹 7.1%（4 例）であった。Grade 3 以上の皮膚毒性の留意すべき有害事象は薬疹 1.8%（1 例）であった。薬疹（Grade 3）はニボルマブの副作用報告として既知の事象であることから因果関係は否定できないと判断された。ニボルマブの休薬及び薬剤処置（抗ヒスタミン薬及びステロイド）により回復した。

2.7.4.2.1.7 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、膵炎、ぶどう膜炎、筋炎、心筋炎及び横紋筋融解症を設定した。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 PT）の一覧（その他の留意すべき有害事象の定義）は表 2.7.4.8-2 に示した。

NM-K2002 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。

2.7.4.2.1.8 ニボルマブ単独投与時の安全性プロファイルについて、原発不明がん患者と既承認効能又は効果の患者との比較検討

既承認の適応がん腫のニボルマブ単独投与の治験（悪性黒色腫：ONO-4538-02 試験、ONO-4538-08 試験、CA209037 試験、CA209066 試験及び ONO-4538-21 試験、非小細胞肺がん：ONO-4538-05 試験、ONO-4538-06 試験、CA209017 試験及び CA209057 試験、古典的ホジキンリンパ腫：ONO-4538-15 試験及び CA209205 試験、腎細胞がん：ONO-4538-03 試験、頭頚部がん：ONO-4538-11 試験、胃がん：ONO-4538-12 試験、悪性胸膜中皮腫：ONO-4538-41 試験、MSI-High を有する結腸・直腸がん：CA209142 試験、食道がん：ONO-4538-24）では認められておらず、NM-K2002 試験の原発不明がん患者で新たに認められた副作用（MedDRA PT）は、高クレアチニン血症及び高リパーゼ血症各 2 例（3.6%）並びに腫瘍熱、びまん性汎細気管支炎、直腸炎、肝不全、ばら色粃糠疹、皮膚潰瘍及びフィブリン D ダイマー増加各 1 例（1.8%）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

NM-K2002 試験で認められた死亡例及び重篤な副作用の詳細は［5.3.5.2-1 14.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述］に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

NM-K2002 試験における NCI-CTCAE v4.0 日本語訳による Grade 判定が可能な臨床検査値異常（ヘモグロビン増加・減少、血小板数減少、白血球数増加・減少、好中球数減少、リンパ球数増加・減少）について、ニボルマブの投与前後における Grade のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 Table 14.3-18］に示した。ニボルマブが投与された 56 例のうち、ニボルマブの投与開始後に Grade が 2 段階悪化した被験者は、ヘモグロビン減少が 6 例、白血球数減少が 1 例、好中球数減少が 3 例、リンパ球数減少が 16 例、血小板数減少が 3 例、3 段階悪化した被験者は、好中球数減少が 2 例、リンパ球数減少が 1 例、4 段階悪化した被験者は、リンパ球数減少が 1 例であった。

血液学的検査に関連する発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 14.3%（8 例）及び好中球減少症 5.4%（3 例）であった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

NM-K2002 試験における NCI-CTCAE v4.0 日本語訳による Grade 判定が可能な臨床検査値異常（アルブミン減少、グルコース増加・減少、AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、γ-GTP

増加、CPK 増加、血清クレアチニン増加、総ビリルビン増加、血清アミラーゼ増加、Na 増加・減少、K 増加・減少、Ca（Alb 補正値）増加・減少）について、ニボルマブの投与前後における Grade のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 Table 14.3-18］に示した。ニボルマブが投与された 56 例のうち、ニボルマブの投与開始後に Grade が 2 段階悪化した被験者は、アルブミン減少が 3 例、グルコース増加が 6 例、ALP 増加が 3 例、AST 増加が 2 例、ALT 増加が 3 例、γ-GTP 増加が 3 例、血清クレアチニン増加が 3 例、総ビリルビン増加が 1 例、血清アミラーゼ増加が 1 例、Na 増加が 1 例、Na 減少が 5 例、K 増加が 3 例、K 減少が 1 例、Ca（Alb 補正値）増加が 1 例、3 段階悪化した被験者は、グルコース増加が 1 例、ALP 増加が 2 例、AST 増加が 1 例、ALT 増加が 1 例、γ-GTP 増加が 2 例、CPK 増加が 2 例、血清クレアチニン増加が 4 例、総ビリルビン増加が 2 例、血清アミラーゼ増加が 2 例、Na 減少が 2 例、K 増加が 2 例、4 段階悪化した被験者は、γ-GTP 増加が 2 例であった。

血液生化学的検査に関連する発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症 7.1%（4 例）並びに高アミラーゼ血症及び高血糖各 5.4%（3 例）であった。

2.7.4.3.2.1 その他の臨床検査項目（尿検査、ホルモン検査/免疫学的検査）

尿検査の臨床検査値の変動及びホルモン検査/免疫学的検査の臨床検査値の変動についてニボルマブの投与前後に特筆すべき傾向はみられなかった［5.3.5.2-1 12.4.2.1 (3) 尿検査、(4) ホルモン検査/免疫学的検査参照］。

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

NM-K2002 試験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、身体／理学的所見、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査及び ECOG PS 等についてモニタリングされた。

収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度、体温及び体重の変動［5.3.5.2-1 12.5.1 バイタルサイン、体重参照］、12 誘導心電図（HR、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔）の変動［5.3.5.2-1 12.5.2 12 誘導心電図参照］並びに胸部 X 線の検査結果の変動［5.3.5.2-1 12.5.3 胸部 X 線参照］についてニボルマブの投与前後に特筆すべき傾向はみられなかった。

ニボルマブが投与された 56 例の被験者について、スクリーニング時の ECOG PS は 0 の被験者が 16 例、1 の被験者が 39 例であった。ニボルマブの投与開始後に ECOG PS が 1 段階悪化した被験者は 10 例、2 段階悪化した被験者は 9 例、3 段階悪化した被験者は 3 例であった。

これらの観察項目の結果について、臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された。その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した。

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

NM-K2002 試験でニボルマブが投与された被験者について、年齢、性別、組織型、PD-L1 の発現状況（TPS 及び CPS）を層別因子としたサブグループにおける有害事象及び副作用の発現頻度の要約をそれぞれ表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示した。

全体集団でみた場合でも、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、あるいは認められた事象の発現数が少ないことから、結果の解釈には限界があるが、有害事象及び副作用の発現率についてニボルマブ投与時の安全性に懸念のある因子は認められていないと考えた。

表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象の発現頻度の要約

解析対象集団：SAF

	Pretreated				Untreated				All			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
年齢												
65歳未満	20/21	(95.2)	12/21	(57.1)	6/6	(100.0)	3/6	(50.0)	26/27	(96.3)	15/27	(55.6)
65歳以上	22/24	(91.7)	16/24	(66.7)	5/5	(100.0)	3/5	(60.0)	27/29	(93.1)	19/29	(65.5)
性別												
男性	16/17	(94.1)	9/17	(52.9)	5/5	(100.0)	5/5	(100.0)	21/22	(95.5)	14/22	(63.6)
女性	26/28	(92.9)	19/28	(67.9)	6/6	(100.0)	1/6	(16.7)	32/34	(94.1)	20/34	(58.8)
組織型												
高分化又は中分化腺がん	6/6	(100.0)	4/6	(66.7)	2/2	(100.0)	0/2	(0.0)	8/8	(100.0)	4/8	(50.0)
低分化型腺がん	10/11	(90.9)	8/11	(72.7)	2/2	(100.0)	1/2	(50.0)	12/13	(92.3)	9/13	(69.2)
未分化がん	5/5	(100.0)	4/5	(80.0)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	5/5	(100.0)	4/5	(80.0)
扁平上皮がん	5/6	(83.3)	3/6	(50.0)	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)	6/7	(85.7)	4/7	(57.1)
腺がん （分化状態不明）	11/12	(91.7)	6/12	(50.0)	3/3	(100.0)	1/3	(33.3)	14/15	(93.3)	7/15	(46.7)
その他	5/5	(100.0)	3/5	(60.0)	3/3	(100.0)	3/3	(100.0)	8/8	(100.0)	6/8	(75.0)
PD-L1 （TPS）												
1%未満	28/30	(93.3)	20/30	(66.7)	8/8	(100.0)	4/8	(50.0)	36/38	(94.7)	24/38	(63.2)
1%以上	13/14	(92.9)	8/14	(57.1)	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)	16/17	(94.1)	10/17	(58.8)
10%未満	28/30	(93.3)	20/30	(66.7)	10/10	(100.0)	6/10	(60.0)	38/40	(95.0)	26/40	(65.0)
10%以上	13/14	(92.9)	8/14	(57.1)	1/1	(100.0)	0/1	(0.0)	14/15	(93.3)	8/15	(53.3)
50%未満	34/37	(91.9)	23/37	(62.2)	11/11	(100.0)	6/11	(54.5)	45/48	(93.8)	29/48	(60.4)

表 2.7.4.5-1　各サブグループの有害事象の発現頻度の要約（続き）

解析対象集団：SAF

	Pretreated				Untreated				All			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
50%以上	7/7	(100.0)	5/7	(71.4)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	7/7	(100.0)	5/7	(71.4)
PD-L1 （CPS）												
1%未満	11/12	(91.7)	8/12	(66.7)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	11/12	(91.7)	8/12	(66.7)
1%以上	30/32	(93.8)	20/32	(62.5)	11/11	(100.0)	6/11	(54.5)	41/43	(95.3)	26/43	(60.5)
10%未満	19/20	(95.0)	14/20	(70.0)	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)	22/23	(95.7)	16/23	(69.6)
10%以上	22/24	(91.7)	14/24	(58.3)	8/8	(100.0)	4/8	(50.0)	30/32	(93.8)	18/32	(56.3)
50%未満	29/32	(90.6)	20/32	(62.5)	8/8	(100.0)	4/8	(50.0)	37/40	(92.5)	24/40	(60.0)
50%以上	12/12	(100.0)	8/12	(66.7)	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)	15/15	(100.0)	10/15	(66.7)

表 2.7.4.5-2　各サブグループの副作用の発現頻度の要約

解析対象集団：SAF

	Pretreated				Untreated				All			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
年齢												
65歳未満	11/21	(52.4)	3/21	(14.3)	4/6	(66.7)	0/6	(0.0)	15/27	(55.6)	3/27	(11.1)
65歳以上	16/24	(66.7)	6/24	(25.0)	4/5	(80.0)	2/5	(40.0)	20/29	(69.0)	8/29	(27.6)
性別												
男性	9/17	(52.9)	2/17	(11.8)	2/5	(40.0)	1/5	(20.0)	11/22	(50.0)	3/22	(13.6)
女性	18/28	(64.3)	7/28	(25.0)	6/6	(100.0)	1/6	(16.7)	24/34	(70.6)	8/34	(23.5)
組織型												
高分化又は中分化腺がん	5/6	(83.3)	0/6	(0.0)	2/2	(100.0)	0/2	(0.0)	7/8	(87.5)	0/8	(0.0)
低分化型腺がん	7/11	(63.6)	4/11	(36.4)	2/2	(100.0)	0/2	(0.0)	9/13	(69.2)	4/13	(30.8)
未分化がん	2/5	(40.0)	1/5	(20.0)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	2/5	(40.0)	1/5	(20.0)
扁平上皮がん	4/6	(66.7)	1/6	(16.7)	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)	5/7	(71.4)	2/7	(28.6)
腺がん （分化状態不明）	5/12	(41.7)	1/12	(8.3)	2/3	(66.7)	0/3	(0.0)	7/15	(46.7)	1/15	(6.7)
その他	4/5	(80.0)	2/5	(40.0)	1/3	(33.3)	1/3	(33.3)	5/8	(62.5)	3/8	(37.5)
PD-L1 （TPS）												
1%未満	17/30	(56.7)	7/30	(23.3)	5/8	(62.5)	0/8	(0.0)	22/38	(57.9)	7/38	(18.4)
1%以上	9/14	(64.3)	2/14	(14.3)	3/3	(100.0)	2/3	(66.7)	12/17	(70.6)	4/17	(23.5)
10%未満	17/30	(56.7)	7/30	(23.3)	7/10	(70.0)	2/10	(20.0)	24/40	(60.0)	9/40	(22.5)
10%以上	9/14	(64.3)	2/14	(14.3)	1/1	(100.0)	0/1	(0.0)	10/15	(66.7)	2/15	(13.3)
50%未満	20/37	(54.1)	7/37	(18.9)	8/11	(72.7)	2/11	(18.2)	28/48	(58.3)	9/48	(18.8)

表 2.7.4.5-2　各サブグループの副作用の発現頻度の要約（続き）

解析対象集団：SAF

	Pretreated				Untreated				All			
	Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3		Any Grade		Grade>=3	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
50%以上	6/7	(85.7)	2/7	(28.6)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	6/7	(85.7)	2/7	(28.6)
PD-L1 （CPS）												
1%未満	6/12	(50.0)	1/12	(8.3)	0/0	(0.0)	0/0	(0.0)	6/12	(50.0)	1/12	(8.3)
1%以上	20/32	(62.5)	8/32	(25.0)	8/11	(72.7)	2/11	(18.2)	28/43	(65.1)	10/43	(23.3)
10%未満	10/20	(50.0)	4/20	(20.0)	2/3	(66.7)	1/3	(33.3)	12/23	(52.2)	5/23	(21.7)
10%以上	16/24	(66.7)	5/24	(20.8)	6/8	(75.0)	1/8	(12.5)	22/32	(68.8)	6/32	(18.8)
50%未満	17/32	(53.1)	6/32	(18.8)	5/8	(62.5)	1/8	(12.5)	22/40	(55.0)	7/40	(17.5)
50%以上	9/12	(75.0)	3/12	(25.0)	3/3	(100.0)	1/3	(33.3)	12/15	(80.0)	4/15	(26.7)

2.7.4.5.2 薬物相互作用

既提出資料に示したとおり、抗体医薬品であるニボルマブは、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。なお、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)]。しかしながら、ニボルマブを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ニボルマブ投与後の明確な変動は認められなかった。このことから、ニボルマブが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、ニボルマブ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、ニボルマブも移行する可能性がある。

以上を踏まえ、ニボルマブの添付文書では「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」の項において注意喚起している。

2.7.4.5.4 過量投与

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

2.7.4.5.5 薬物乱用

ニボルマブに関する薬物乱用の報告はない。また、ニボルマブ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

ニボルマブに関する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

ニボルマブが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、NM-K2002 試験で認められた副作用に疲労の報告はなかったが、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ニボルマブの市販後安全性情報を、新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及び 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 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

日本におけるニボルマブの使用患者数について、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 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ニボルマブの使用患者数は、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

ニボルマブについて、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。非重篤な副作用は全て自発報告、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。非重篤な副作用は全て自発報告、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各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（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
		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
		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

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（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
		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
胃腸毒性		大腸炎
		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
		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
		抱合ビリルビン増加
		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
		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
		慢性肝不全の急性増悪

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（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
		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
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
		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
		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
		亜急性腎障害
皮膚毒性		水疱
		皮膚炎
		アレルギー性皮膚炎
		剥脱性皮膚炎
		薬疹
		湿疹
		紅斑

表 2.7.4.8-1　留意すべき有害事象の各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（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
		多形紅斑
		固定疹
		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
		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
		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
		中毒性皮疹
		アレルギー性そう痒症
		剥脱性発疹
		自己免疫性皮膚炎
		結節性発疹
		蕁麻疹性皮膚炎

MedDRA version 22.1の PT を使用.
本リストは 2019 年 5 月 24 日作成の定義を使用.

表 2.7.4.8-2　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 PT）の一覧（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カテゴリーに分類した事象名（MedDRA PT）の一覧（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

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献
ニボルマブ（原発不明がん）

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

2.7.6.1　原発不明癌に対する Nivolumab（ONO-4538）の有効性を検討する第 II 相試験（評価資料）.....5

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表.....4
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要.....5
表 2.7.6.1-2　被験者の内訳.....8
表 2.7.6.1-3　解析対象集団.....8
表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性.....9
表 2.7.6.1-5　原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法（化学療法既治療例）.....11
表 2.7.6.1-6　ニボルマブの投与状況.....12
表 2.7.6.1-7　奏効率及び最良総合効果（中央判定）.....13
表 2.7.6.1-8　奏効率及び最良総合効果（医師判定）.....14
表 2.7.6.1-9　病勢制御率（中央判定）.....14
表 2.7.6.1-10　全生存期間及び全生存率.....15
表 2.7.6.1-11　無増悪生存期間及び無増悪生存率（中央判定）.....17
表 2.7.6.1-12　奏効期間（中央判定）.....18
表 2.7.6.1-13　奏効に至るまでの期間（中央判定）.....18
表 2.7.6.1-14　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）.....19
表 2.7.6.1-15　安全性の結果の要約.....21
表 2.7.6.1-16　発現率が 10%以上の有害事象.....21
表 2.7.6.1-17　発現率が 5%以上の副作用.....22

図

図 2.7.6.1-1　試験デザインの概略.....7
図 2.7.6.1-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線.....16
図 2.7.6.1-3　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線.....17
図 2.7.6.1-4　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：最良総合効果別）.....19
図 2.7.6.1-5　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：化学療法既治療／未治療別）.....20
図 2.7.6.1-6　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移（全体集団）.....20

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
BMI	Body mass index	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FAS	Full analysis set	－
FDG-PET	18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron emission tomography	F-18 標識フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いた PET 検査
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
NE	Not evaluable	評価不能
PD	Progressive disease	進行
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PT	Preferred term	基本語
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours	固形がんの治療効果判定基準
SAF	Safety set	－
SD	Stable disease	安定

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

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
医師主導 第 II 相試験 （評価資料）	NM-K2002 （NivoCUP） ［日本］	5.3.5.2-1	有効性 安全性	非盲検 非対照	原発不明がん	ニボルマブ 240 mg、Q2W、静脈内投与	56 例	2 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル以上、最大 52 サイクル（約 2 年）	継続中 完全な報告書

Q2W：2 週間間隔

2.7.6.1 原発不明癌に対する Nivolumab（ONO-4538）の有効性を検討する第 II 相試験（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

項目	内容
治験実施計画書番号	NM-K2002
治験実施医療機関	近畿大学病院　他／計 10 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：2018 年 2 月 19 日 治験継続中（データカットオフ日）：2020 年 2 月 9 日
開発フェーズ	第 II 相
目的	本治験は、ニボルマブが原発不明がんにおいて有用であるかを検討するための医師主導治験である。化学療法既治療の原発不明がん患者に対して、ニボルマブを投与した際の有効性を奏効率（独立した中央判定、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST］1.1 版）を主要評価項目として検討する。加えて、化学療法未治療原発不明がん患者におけるニボルマブの有効性も探索的に検討する。
治験方法	試験デザインの概略を図 2.7.6.1-1 に示した。 化学療法既治療及び未治療の原発不明がん患者を対象として、投与中止基準に抵触しないかぎり原則として 2 週間間隔でニボルマブを静脈内投与した。病勢進行、許容できない毒性の発現又は治験実施計画書に規定するその他の理由に該当するまで最大 52 サイクル（約 2 年）投与を継続し、治験責任医師等が RECIST 1.1 版日本語訳 JCOG 版に基づき、一度目の進行と評価した場合でも、臨床的有用性が確認され、かつニボルマブに対する忍容性があると治験責任医師等が判断した被験者については、ニボルマブの投与継続を許容した。 有害事象の観察期間は、治験薬投与開始後から観察期間終了時（治療期終了 28 日後）までとし、治療期終了 28 日後までに後治療を開始した場合は後治療開始までとした。後観察期終了時にニボルマブとの因果関係が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がある場合は、回復、軽快又は症状安定により追跡調査の必要がないと判断されるまで調査を継続した。 総合効果が CR、PR 又は SD と判定されたにもかかわらず、安全性などの理由により治療期を終了した被験者については、原発不明がんに対する後治療を開始するまで又は PD と判定されるまで、可能な限り 6～12 週間間隔を目安に画像診断を実施し、総合効果の評価を継続した。追跡調査期では、3 カ月ごとに生存状況、後治療について調査を行った。
被験者数	計画時：55 例 解析時：56 例 （化学療法既治療の原発不明がん患者：45 例、化学療法未治療の原発不明がん患者：11 例）
対象	原発不明がん
主な選択基準	1）転移性腫瘍の存在が組織学的に確認されており[#1]、かつ臨床的に十分な全身検索[#2, #3]を施行しても原発部位が不明な上皮性がんの患者（組織学的に悪性黒色腫、悪性リンパ腫、肉腫の診断がついた場合は除外とする）。 #1：免疫組織化学検査が実施されている必要がある。 #2：十分な全身検索のため胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡は必須とする。 #3：以下の場合は他科診察を必須とする。 ・ 女性患者における婦人科診察 ・ 女性の腺がん患者における乳房診察 ・ 腹膜・後腹膜又は鼠径部が主たる病変である患者の泌尿器科診察 ・ 扁平上皮がん患者における耳鼻科診察

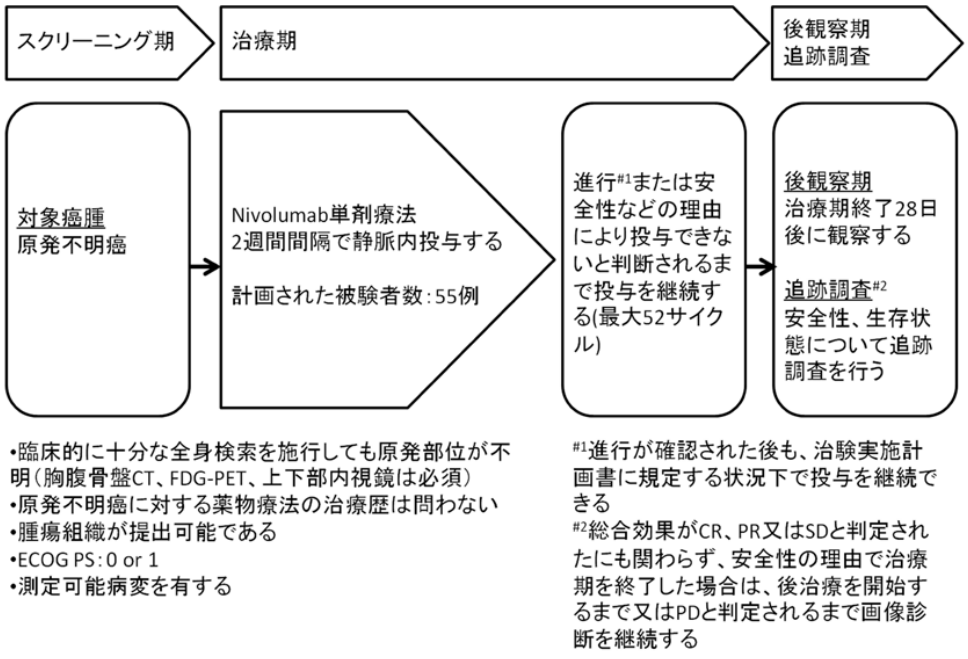
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 1）

項目	内容
主な選択基準（続き）	2）原発不明がんに対する薬物療法の治療歴の有無は問わない。ただし既治療症例では原則としてプラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の化学療法歴をもち、それらに不応又は不耐である原発不明がん患者とする。 3）20 歳以上の男女 4）Eastern Cooperative Oncology Group performance status が 0 又は 1 である患者 5）90 日以上の生存が期待できる患者
主な除外基準	1）根治手術や根治放射線照射の適応があると考えられる患者 2）原発不明がんには予後良好と考えられる集団が存在するとされ、これらの症例には標準的治療法が存在すると考えられている。したがって、本治験では以下の患者群は除外することとした。 （1）腋窩リンパ節腫大のみ存在している女性の原発不明の腺がん （2）腹膜播種（腹水）のみ認める女性の腺がん （3）頚部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮がん （4）鼠径部リンパ節腫大のみ存在している扁平上皮がん （5）胚細胞腫瘍あるいは神経内分泌腫瘍の特徴を有している症例 （6）骨硬化性の骨転移のみを有する男性で血清若しくは腫瘍内の腫瘍マーカーである PSA が高値を示す症例 3）本治験登録前に原発巣が判明した患者
被験薬 用量及び投与方法	ニボルマブ（ONO-4538） ニボルマブ 240 mg を 30 分かけて静脈内投与（2 週間間隔投与）
主な評価項目	1）主要評価項目 化学療法既治療の原発不明がん患者における奏効率（独立した中央判定、RECIST 1.1 版） 2）副次評価項目 ・ 化学療法既治療の原発不明がん患者における奏効率（実施医療機関による医師判定、RECIST 1.1 版） ・ 原発不明がん患者（治療歴を問わない全体集団）における奏効率* ・ 原発不明がん患者（治療歴を問わない全体集団及び化学療法既治療例）における病勢制御率*、全生存期間、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存率、無増悪生存率*、無増悪生存期間*、奏効期間*、奏効に至るまでの期間*、最良総合効果*、標的病変の腫瘍径和の変化* *独立した中央判定及び実施医療機関による医師判定、RECIST 1.1 版 ・ 原発不明がん患者（治療歴を問わない全体集団及び化学療法既治療例）における有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常 3）探索的評価項目 ・ 原発不明がん患者（化学療法未治療例）における奏効率*、病勢制御率*、全生存期間、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存率、無増悪生存率*、無増悪生存期間*、奏効期間*、奏効に至るまでの期間*、最良総合効果*、標的病変の腫瘍径和の変化* *独立した中央判定及び実施医療機関による医師判定、RECIST 1.1 版 ・ 化学療法未治療の原発不明がん患者における有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常
症例数の設定根拠	主要評価項目である化学療法既治療の原発不明がんの閾値奏効率を 5%、期待奏効率を 20%と設定した上で、片側有意水準 2.5%及び検出力 80%を満たすために必要な症例数を 38 例と設定した。[redacted]については医薬品[redacted]相談（オーファン以外）にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に相談し、[redacted]との見解を確認した。さらに本相談において、[redacted]したが、[redacted]との助言を機構より得たため、[redacted]する設定とした。解析対象から除外される

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 2）

項目	内容
症例数の設定根拠（続き）	被験者がいる可能性を考慮して、化学療法既治療例及び未治療例を合わせて目標被験者数を 55 例と設定した。
統計的手法	有効性評価項目における解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とし、安全性評価項目における解析対象集団は Safety Set（SAF）とした。SAF は治験薬が 1 回以上投与された集団、FAS は SAF から、登録後に不適格であることが判明した被験者を除いた集団、Biomarker subjects は治験薬が 1 回以上投与され、利用可能なデータが得られた集団と定義した。 1）有効性評価項目 ・ 奏効率、病勢制御率：割合及びその 95%信頼区間（二項分布に基づく正確な方法）を算出し、事前分布をベータ分布 Beta(1,1)として、事後分布 Beta(1+x,1+y)（x：奏効した例数、y：奏効しなかった例数）を求め、モードと 95%信用区間を算出した。 ・ 全生存率、無増悪生存率、無増悪生存期間、奏効期間：Kaplan-Meier 曲線を表示した。また、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその両側 95%信頼区間を算出し、追跡期間に応じて、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存率、無増悪生存率及びその両側 95%信頼区間を算出した。中央値の信頼区間の算出には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、各時点の生存率の信頼区間の算出には Greenwood の方法を用いた。 ・ 奏効に至るまでの期間：Kaplan-Meier 曲線を表示し、最良総合効果が CR 又は PR である被験者を対象に要約統計量を算出した。 ・ 最良総合効果：CR、PR、SD、PD 及び NE の例数及び割合を算出した。 ・ 標的病変の腫瘍径和の変化率：被験者ごとの推移図を作成した。 2）安全性評価項目 有害事象及び副作用の発現者数について集計した。有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 に Grade が定義されている検査項目について、投与前 Grade と投与開始後における最悪 Grade のシフトテーブルを作成した。また、免疫関連有害事象の発現者数について集計した。

図 2.7.6.1-1　試験デザインの概略



2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に、解析対象集団を表 2.7.6.1-3 に示した。

本治験に登録された被験者は 56 例（化学療法既治療例：45 例、未治療例：11 例）であり、すべての被験者にニボルマブが投与された。

データカットオフ時点で 12.5%（7/56 例）の被験者がニボルマブの投与を継続しており、87.5%（49/56 例）の被験者がニボルマブの投与を中止していた。ニボルマブの投与中止理由として最も多かったのは「RECIST に基づく進行」55.4%（31/56 例）であった。

ニボルマブが投与された 56 例のすべての被験者を SAF 及び FAS に採用した。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳

Number of subjects	Statistic	Pretreated	Untreated	All
Enrolled	N	45	11	56
Treated with Nivolumab	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
Still on treatment	n (%)	7 (15.6%)	0 (0.0%)	7 (12.5%)
Completed study treatment	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinued from study treatment	n (%)	38 (84.4%)	11 (100.0%)	49 (87.5%)
Reason for discontinuation				
Adverse event	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Disease progression according to RECIST	n (%)	25 (55.6%)	6 (54.5%)	31 (55.4%)
Lack of clinical efficacy	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Clinical progressive disease	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Further progressive disease	n (%)	3 (6.7%)	2 (18.2%)	5 (8.9%)
Death	n (%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (1.8%)

出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

表 2.7.6.1-3 解析対象集団

Number of subjects	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Enrolled	N	45	11	56
Included in Safety Set (SAF)	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
Included in Full Analysis Set (FAS)	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
Included in Biomarker subjects	n (%)	44 (97.8%)	11 (100.0%)	55 (98.2%)
Reasons for exclusion from Biomarker subjects				
Excluded from Biomarker subjects because the data of PD-L1 was not available.	n (%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)

出典［5.3.5.2-1 表 11.1-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-4 に示した。全体集団の 56 例について、男性が 39.3%（22 例）、女性が 60.7%（34 例）であり、平均年齢は 62.8 歳（範囲：39～80 歳）であった。スクリーニング時の ECOG PS は、0 が 28.6%（16 例）、1 が 71.4%（40 例）であった。治験開始前の病理診断では、分化度不明の腺がんが 26.8%（15 例）で最も多く、次いで低分化腺がんが 23.2%（13 例）、高・中分化腺がんが 14.3%（8 例）、扁平上皮がん

が 12.5%（7 例）、未分化がんが 8.9%（5 例）、その他が 14.3%（8 例）であった。その他に分類された 8 例の内訳は、低分化がんが 4 例、ミュラー管由来がん、低分化悪性上皮性腫瘍、粘液性腺がん、分化不明がんが各 1 例であった。

スクリーニング時の転移臓器数の平均は 2.2（範囲：1～7）であり、10%以上の被験者に認められた転移臓器は、肺 32.1%（18 例）、肝臓 21.4%（12 例）、腹膜 19.6%（11 例）、骨 16.1%（9 例）、胸膜 10.7%（6 例）であった。リンパ節転移は 75.0%（42 例）に認められ、リンパ節転移のみの被験者は 33.9%（19 例）であった。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Age (years)	n	45	11	56
	Mean	62.4	64.6	62.8
	SD	11.9	7.2	11.1
	Min	39	52	39
	Median	66.0	64.0	65.5
	Max	80	80	80
Age category (years)				
20-29	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30-39	n (%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
40-49	n (%)	8 (17.8%)	0 (0.0%)	8 (14.3%)
50-59	n (%)	7 (15.6%)	2 (18.2%)	9 (16.1%)
60-69	n (%)	16 (35.6%)	7 (63.6%)	23 (41.1%)
70-79	n (%)	12 (26.7%)	1 (9.1%)	13 (23.2%)
>=80	n (%)	1 (2.2%)	1 (9.1%)	2 (3.6%)
Age category (years)				
<=69	n (%)	32 (71.1%)	9 (81.8%)	41 (73.2%)
>=70	n (%)	13 (28.9%)	2 (18.2%)	15 (26.8%)
Age category (years)				
<=74	n (%)	37 (82.2%)	10 (90.9%)	47 (83.9%)
>=75	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Sex				
Male	n (%)	17 (37.8%)	5 (45.5%)	22 (39.3%)
Female	n (%)	28 (62.2%)	6 (54.5%)	34 (60.7%)
Height (cm)	n	45	11	56
	Mean	159.50	162.05	160.01
	SD	9.03	8.18	8.86
	Min	142.0	148.0	142.0
	Median	159.70	158.10	159.35
	Max	175.5	175.2	175.5
Weight at screening (kg)	n	45	11	56
	Mean	58.58	57.12	58.29
	SD	10.66	10.07	10.47
	Min	42.1	43.3	42.1
	Median	55.50	57.10	55.50
	Max	81.4	71.3	81.4
Weight category				
<50 kg	n (%)	12 (26.7%)	5 (45.5%)	17 (30.4%)
50 - <60 kg	n (%)	16 (35.6%)	1 (9.1%)	17 (30.4%)
60 - <70 kg	n (%)	9 (20.0%)	4 (36.4%)	13 (23.2%)
>=70 kg	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
BMI at screening (kg/m^2)	n	45	11	56
	Mean	23.06	21.64	22.78

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（原発不明がん）

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
	SD	4.00	2.65	3.79
	Min	15.5	17.4	15.5
	Median	21.67	22.09	21.69
	Max	33.7	25.9	33.7
ECOG Performance status				
0	n (%)	10 (22.2%)	6 (54.5%)	16 (28.6%)
1	n (%)	35 (77.8%)	5 (45.5%)	40 (71.4%)
Has the patient ever smoked?				
Current	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Former	n (%)	17 (37.8%)	6 (54.5%)	23 (41.1%)
Never	n (%)	23 (51.1%)	4 (36.4%)	27 (48.2%)
Medical history				
Yes	n (%)	24 (53.3%)	2 (18.2%)	26 (46.4%)
No	n (%)	21 (46.7%)	9 (81.8%)	30 (53.6%)
Complications				
Yes	n (%)	45 (100.0%)	11 (100.0%)	56 (100.0%)
No	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pathological diagnosis				
Well or moderately differentiated adenocarcinoma	n (%)	6 (13.3%)	2 (18.2%)	8 (14.3%)
Poorly differentiated adenocarcinoma	n (%)	11 (24.4%)	2 (18.2%)	13 (23.2%)
Undifferentiated carcinoma	n (%)	5 (11.1%)	0 (0.0%)	5 (8.9%)
Squamous cell carcinoma	n (%)	6 (13.3%)	1 (9.1%)	7 (12.5%)
Adenocarcinoma (differentiation unknown)	n (%)	12 (26.7%)	3 (27.3%)	15 (26.8%)
Other	n (%)	5 (11.1%)	3 (27.3%)	8 (14.3%)
Number of metastatic sites				
1 site	n (%)	20 (44.4%)	6 (54.5%)	26 (46.4%)
2 sites	n (%)	8 (17.8%)	4 (36.4%)	12 (21.4%)
>=3 sites	n (%)	17 (37.8%)	1 (9.1%)	18 (32.1%)
Number of metastatic sites	n	45	11	56
	Mean	2.4	1.6	2.2
	SD	1.6	0.9	1.5
	Min	1	1	1
	Median	2.0	1.0	2.0
	Max	7	4	7
Location of metastatic sites				
Lymph node only	n (%)	14 (31.1%)	5 (45.5%)	19 (33.9%)
Not limited to lymph node	n (%)	31 (68.9%)	6 (54.5%)	37 (66.1%)
Metastatic sites				
Liver	n (%)	12 (26.7%)	0 (0.0%)	12 (21.4%)
Lung	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Bone	n (%)	9 (20.0%)	0 (0.0%)	9 (16.1%)
Pleura	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Peritoneum	n (%)	10 (22.2%)	1 (9.1%)	11 (19.6%)
Skin	n (%)	1 (2.2%)	1 (9.1%)	2 (3.6%)
Brain	n (%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)
Adrenal gland	n (%)	4 (8.9%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Lymph node	n (%)	33 (73.3%)	9 (81.8%)	42 (75.0%)
Other	n (%)	11 (24.4%)	2 (18.2%)	13 (23.2%)
Metastatic site: location of lymph nodes				
Neck	n (%)	4 (8.9%)	5 (45.5%)	9 (16.1%)
Supraclavicular	n (%)	9 (20.0%)	6 (54.5%)	15 (26.8%)
Axillary	n (%)	5 (11.1%)	1 (9.1%)	6 (10.7%)
Mediastinal	n (%)	12 (26.7%)	6 (54.5%)	18 (32.1%)
Intraperitoneal (abdominal)	n (%)	23 (51.1%)	6 (54.5%)	29 (51.8%)
Inguinal	n (%)	7 (15.6%)	2 (18.2%)	9 (16.1%)
Retroperitoneal	n (%)	4 (8.9%)	0 (0.0%)	4 (7.1%)
Other	n (%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)

出典［5.3.5.2-1 表 11.2.1］

化学療法既治療例の原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法を表 2.7.6.1-5 に示した。1 レジメンの前治療が実施されていた被験者が 57.8%（26 例）、2 レジメンの前治療が実施されていた被験者が 20.0%（9 例）、3 レジメン以上の前治療が実施されていた被験者が 22.2%（10 例）であった。すべての化学療法既治療例がプラチナ製剤を含む化学療法歴を有し、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法（CBDCA＋PTX）を実施した被験者が 62.2%（28 例）で最も多かった。

表 2.7.6.1-5　原発不明がんに対して施行された前治療の化学療法（化学療法既治療例）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	
Number of regimens			
1	n (%)	26 (57.8%)	
2	n (%)	9 (20.0%)	
>=3	n (%)	10 (22.2%)	
	n	45	
	Mean	1.7	
	SD	0.9	
	Min	1	
	Median	1.0	
	Max	4	
Regimen name			
CBDCA+PTX	n (%), Cumulative total cases	28 (62.2%)	28
CDDP+DTX	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
CBDCA+DTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CDDP+S-1	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
XELOX	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
FOLFOX	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
FP	n (%), Cumulative total cases	0 (0.0%)	0
Other platinum based regimen	n (%), Cumulative total cases	13 (28.9%)	14
CBDCA+5FU+Cmab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+PEM	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
CBDCA+PEM+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+PTX+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CBDCA+nabPTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
CDDP+DOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	2
CDDP+GEM	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
FOLFOX+Bev	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
SOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
XELOX+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
mFOLFIRINOX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Other anti-cancer chemotherapy	n (%), Cumulative total cases	16 (35.6%)	26
CPT-11	n (%), Cumulative total cases	4 (8.9%)	4
CPT-11+Panitumumab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Capecitabine	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
DTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	3
FOLFIRI+Bev	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
GEM	n (%), Cumulative total cases	4 (8.9%)	4
GEM+nabPTX	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
PEM+Bev	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
PLD	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	2
PTX+Cmab	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
S-1	n (%), Cumulative total cases	5 (11.1%)	5
THP+COP21	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Other	n (%), Cumulative total cases	2 (4.4%)	3

	Statistic	Pretreated (N=45)	
Pazopanib	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	1
Study Drug	n (%), Cumulative total cases	1 (2.2%)	2

出典［5.3.5.2-1 表 11.2-2］

2.7.6.1.3 全般的な曝露状況

ニボルマブの投与状況を表 2.7.6.1-6 に示した。Relative dose intensity は累積投与量の予定投与量に対する割合と定義した。予定投与量は 240 mg に予定投与回数（ニボルマブの投与期間を 14 で除して 1 を加えた値）を乗じて算出した。

表 2.7.6.1-6 ニボルマブの投与状況
解析対象集団：SAF

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Cumulative dose (mg)	n	45	11	56
	Mean	2533.3	2247.3	2477.1
	SD	2470.7	2200.4	2403.5
	Min	240	240	240
	Median	1920.0	1680.0	1680.0
	Max	10800	8400	10800
Duration of administration (days)	n	45	11	56
	Mean	148.6	138.4	146.6
	SD	152.7	144.9	149.9
	Min	1	1	1
	Median	106.0	99.0	99.0
	Max	651	498	651
Relative dose intensity (%)	n	45	11	56
	Mean	93.24	91.69	92.93
	SD	11.69	15.51	12.39
	Min	57.1	51.4	51.4
	Median	97.67	100.00	99.02
	Max	105.0	100.0	105.0
Number of administration	n	45	11	56
	Mean	10.6	9.4	10.4
	SD	10.3	9.2	10.1
	Min	1	1	1
	Median	8.0	7.0	7.0
	Max	45	35	45
Subjects with administration skip	n (%)	24 (53.3%)	7 (63.6%)	31 (55.4%)
Number of administration skips	n	24	7	31
	Mean	2.7	3.7	2.9
	SD	2.1	4.6	2.8
	Min	1	1	1
	Median	2.0	2.0	2.0
	Max	8	14	14
Subjects with administration interrupted	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Number of administration interrupted	n	2	0	2
	Mean	1.0	-	1.0
	SD	0.0	-	0.0
	Min	1	-	1
	Median	1.0	-	1.0
	Max	1	-	1

出典［5.3.5.2-1 表 12.1-1］

2.7.6.1.4 有効性の結果

本治験では、独立した中央判定（以下、中央判定）による化学療法既治療例における奏効率を主要評価とし、副次的評価として中央判定による化学療法既治療例における最良総合効果、実施医療機関による医師判定（以下、医師判定）による化学療法既治療例における奏効率及び最良総合効果、中央判定及び医師判定による治療歴を問わない全体集団における奏効率及び最良総合効果を評価した。また、中央判定及び医師判定による化学療法未治療例における奏効率及び最良総合効果を探索的評価として評価した。腫瘍の評価には、RECIST 1.1 版を使用した。

1） 奏効率及び最良総合効果

奏効率及び最良総合効果（中央判定）を表 2.7.6.1-7 に示した。化学療法既治療例（45 例）の中央判定では、奏効例が 10 例（CR：2 例、PR：8 例）に認められ、奏効率は 22.2%（95%信頼区間（CI）［11.2, 37.1］）であった。奏効率の 95%CI の下限値は事前に設定した閾値奏効率 5.0%を上回り、統計仮説を満たす結果であった。

全体集団（56 例）の中央判定では、奏効例が 12 例（CR：3 例、PR：9 例）に認められ、奏効率は 21.4%（95%CI［11.6, 34.4］）であった。

表 2.7.6.1-7 奏効率及び最良総合効果（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of Responders	n (%)	10 (22.2%)	2 (18.2%)	12 (21.4%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Number of Non-Responders	n (%)	35 (77.8%)	9 (81.8%)	44 (78.6%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Binomial distribution p-value	p-value	0.0001	0.0327	<0.0001
95% confidence interval of Response rate	[lower-CI;upper-CI]	[11.2;37.1]	[2.3;51.8]	[11.6;34.4]
Posterior distribution	mode (%)	22.2	18.2	21.4
Beta (1+Responder,1+Non-Responder)	95% credible interval	[12.6;36.4]	[5.5;48.4]	[12.7;33.9]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1］

奏効率及び最良総合効果（医師判定）を表 2.7.6.1-8 に示した。化学療法既治療例（45 例）の医師判定では、奏効例が 11 例（CR：2 例、PR：9 例）に認められ、奏効率は 24.4%（95%CI［12.9, 39.5］）であった。

全体集団（56 例）の医師判定では、奏効例が 12 例（CR：2 例、PR：10 例）に認められ、奏効率は 21.4%（95%CI［11.6, 34.4］）であった。

表 2.7.6.1-8　奏効率及び最良総合効果（医師判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of Responders	n (%)	11 (24.4%)	1 (9.1%)	12 (21.4%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Partial Response (PR)	n (%)	9 (20.0%)	1 (9.1%)	10 (17.9%)
Number of Non-Responders	n (%)	34 (75.6%)	10 (90.9%)	44 (78.6%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	6 (54.5%)	20 (35.7%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	17 (37.8%)	3 (27.3%)	20 (35.7%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
Binomial distribution p-value	p-value	0.0004	0.0059	<0.0001
95% confidence interval of Response rate	[lower-CI;upper-CI]	[12.9;39.5]	[0.2;41.3]	[11.6;34.4]
Posterior distribution Beta (1+Responder,1+Non-Responder)	mode (%)	24.4	9.1	21.4
	95% credible interval	[14.3;38.8]	[2.1;38.5]	[12.7;33.9]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-2］

2）　病勢制御率（中央判定）

病勢制御率（中央判定）を表 2.7.6.1-9 に示した。病勢制御率は、化学療法既治療例で 53.3%（95%CI［37.9, 68.3］）、全体集団で 53.6%（95%CI［39.7, 67.0］）であった。

表 2.7.6.1-9　病勢制御率（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with Disease control	n (%)	24 (53.3%)	6 (54.5%)	30 (53.6%)
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Number of subjects without Disease control	n (%)	21 (46.7%)	5 (45.5%)	26 (46.4%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
95% confidence interval of Disease control rate	[lower-CI;upper-CI]	[37.9;68.3]	[23.4;83.3]	[39.7;67.0]
Posterior distribution Beta (1+Disease control, 1+Non-Disease control)	mode (%)	53.3	54.5	53.6
	95% credible interval	[39.0;67.1]	[27.7;78.9]	[40.7;66.0]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.2-1］

3）　全生存期間及び全生存率

全生存期間及び全生存率を表 2.7.6.1-10 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-2 に示した。化学療法既治療例（45 例）において、全生存期間及び全生存率のイベントが 22 例（48.9%）に認められ、Kaplan-Meier 推定値による全生存期間の中央値は 15.9 カ月（95%CI［8.4, 21.5］）であった。また、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存

率はそれぞれ、0.73（95%CI［0.58, 0.84］）、0.59（95%CI［0.42, 0.72］）、0.43（95%CI［0.24, 0.61］）、未到達であった。

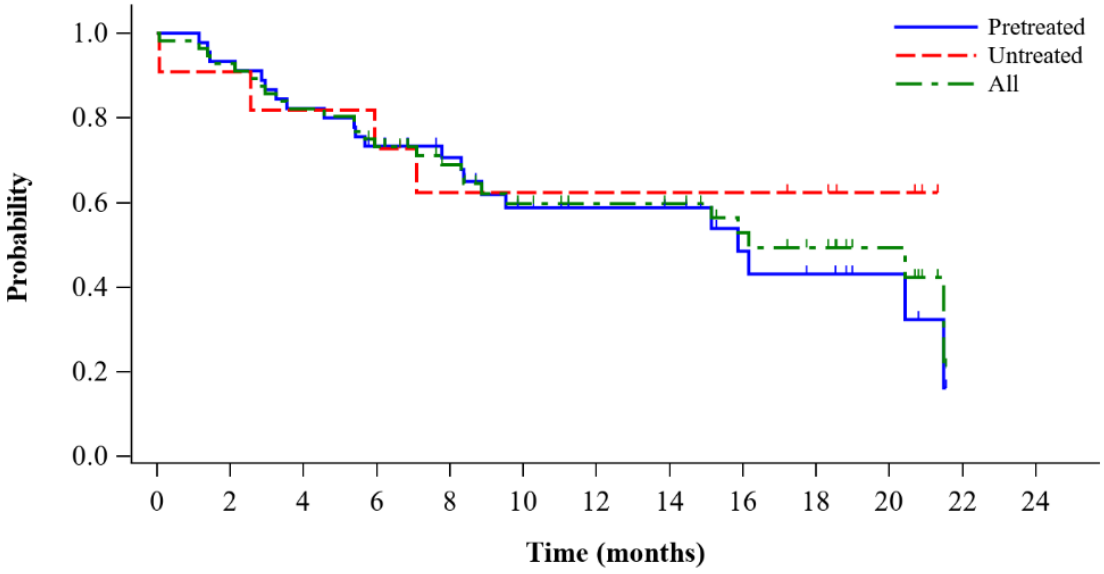
全体集団（56 例）において、全生存期間及び全生存率のイベントが 26 例（46.4%）に認められ、Kaplan-Meier 推定値による全生存期間の中央値は 16.2 カ月（95%CI［8.4, -］）であった。また、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での全生存率はそれぞれ、0.73（95%CI［0.59, 0.83］）、0.60（95%CI［0.45, 0.72］）、0.49（95%CI［0.33, 0.64］）、未到達であった。

表 2.7.6.1-10　全生存期間及び全生存率
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with death events	n (%)	22 (48.9%)	4 (36.4%)	26 (46.4%)
Number of subjects without death events	n (%)	23 (51.1%)	7 (63.6%)	30 (53.6%)
Overall survival				
Time to event (months)	Median of Kaplan-Meier estimate	15.9	-	16.2
	95% confidence interval	[8.4;21.5]	[2.6;-]	[8.4;-]
	25 percentile, 75 percentile	5.7;21.5	5.9;-	5.8;21.5
	Range	1.1-21.5	0.1-7.1	0.1-21.5
Event-free proportion at 6 months	Patients remaining at risk	32	8	40
	Event-free proportion	0.73	0.73	0.73
	95% confidence interval	[0.58;0.84]	[0.37;0.90]	[0.59;0.83]
Event-free proportion at 12 months	Patients remaining at risk	15	6	21
	Event-free proportion	0.59	0.62	0.60
	95% confidence interval	[0.42;0.72]	[0.28;0.84]	[0.45;0.72]
Event-free proportion at 18 months	Patients remaining at risk	7	5	12
	Event-free proportion	0.43	0.62	0.49
	95% confidence interval	[0.24;0.61]	[0.28;0.84]	[0.33;0.64]
Event-free proportion at 24 months	Patients remaining at risk	0	0	0
	Event-free proportion	-	-	-
	95% confidence interval	[-]	[-]	[-]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-1］

図 2.7.6.1-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS



Number at risk

Pretreated	45	42	37	32	25	18	15	14	9	7	4	0	0
Untreated	11	10	9	8	6	6	6	6	6	5	3	0	0
All	56	52	46	40	31	24	21	20	15	12	7	0	0

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.3-1］

4）　無増悪生存期間及び無増悪生存率（中央判定）

無増悪生存期間及び無増悪生存率（中央判定）を表 2.7.6.1-11 に、無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-3 に示した。化学療法既治療例（45 例）において、無増悪生存期間及び無増悪生存率のイベントが 37 例（82.2%）に認められ、Kaplan-Meier 推定値による無増悪生存期間の中央値は 4.0 カ月（95%CI［1.9, 5.8］）であった。また、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での無増悪生存率はそれぞれ、0.32（95%CI［0.19, 0.46］）、0.23（95%CI［0.11, 0.37］）、0.15（95%CI［0.06, 0.29］）、未到達であった。

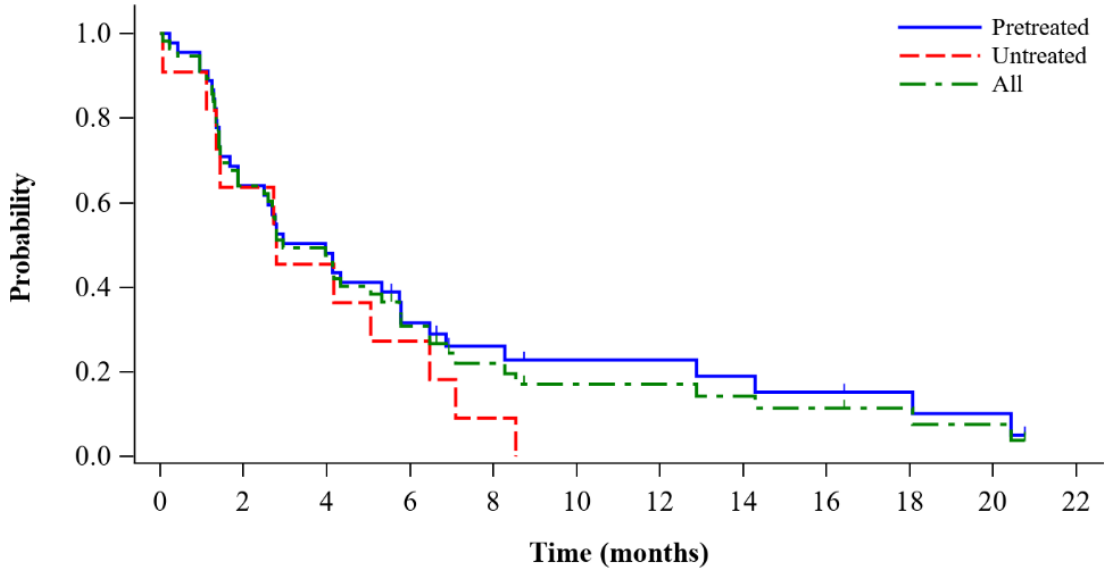
全体集団（56 例）において、無増悪生存期間及び無増悪生存率のイベントが 48 例（85.7%）に認められ、Kaplan-Meier 推定値による無増悪生存期間の中央値は 3.0 カ月（95%CI［1.9, 5.3］）であった。また、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月時点での無増悪生存率はそれぞれ、0.31（95%CI［0.19, 0.43］）、0.17（95%CI［0.08, 0.29］）、0.11（95%CI［0.04, 0.23］）、未到達であった。

表 2.7.6.1-11　無増悪生存期間及び無増悪生存率（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Number of subjects with progression events	n (%)	37 (82.2%)	11 (100.0%)	48 (85.7%)
Number of subjects without progression events	n (%)	8 (17.8%)	0 (0.0%)	8 (14.3%)
Progression-free survival				
Time to event (months)	Median of Kaplan-Meier estimate	4.0	2.8	3.0
	95% confidence interval	[1.9;5.8]	[1.1;6.5]	[1.9;5.3]
	25 percentile, 75 percentile	1.4;8.3	1.3;6.5	1.4;6.9
	Range	0.2-20.4	0.1-8.5	0.1-20.4
Event-free proportion at 6 months	Patients remaining at risk	12	3	15
	Event-free proportion	0.32	0.27	0.31
	95% confidence interval	[0.19;0.46]	[0.07;0.54]	[0.19;0.43]
Event-free proportion at 12 months	Patients remaining at risk	6	0	6
	Event-free proportion	0.23	0.00	0.17
	95% confidence interval	[0.11;0.37]	[0.00;0.00]	[0.08;0.29]
Event-free proportion at 18 months	Patients remaining at risk	3	0	3
	Event-free proportion	0.15	0.00	0.11
	95% confidence interval	[0.06;0.29]	[0.00;0.00]	[0.04;0.23]
Event-free proportion at 24 months	Patients remaining at risk	0	0	0
	Event-free proportion	-	0.00	-
	95% confidence interval	[-]	[0.00;0.00]	[-]

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.4-1］

図 2.7.6.1-3　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS



Number at risk

Pretreated	45	28	21	12	8	6	6	5	4	3	2	0
Untreated	11	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0
All	56	35	26	15	9	6	6	5	4	3	2	0

出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.4-1］

5） 奏効期間（中央判定）

奏効（CR 又は PR）を認めた被験者の奏効期間（中央判定）を表 2.7.6.1-12 に示した。奏効期間の中央値は、化学療法既治療例（10 例）で 12.4 カ月（95%CI［2.8, -］）、全体集団（12 例）で 10.2 カ月（95%CI［2.8, 19.1］）であった。

表 2.7.6.1-12 奏効期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Analyzed number of subjects (Responders)	n (%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	12 (100.0%)
Number of subjects with progression events	n (%)	6 (60.0%)	2 (100.0%)	8 (66.7%)
Duration of response				
Time to event (months)	Median of Kaplan-Meier estimate	12.4	3.7	10.2
	95% confidence interval	[2.8;-]	[2.3;5.1]	[2.8;19.1]
	25 percentile, 75 percentile	5.1;19.1	2.3;5.1	4.1;19.1
	Range	2.8-19.1	2.3-5.1	2.3-19.1

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.5-1］

6） 奏効に至るまでの期間（中央判定）

奏効（CR 又は PR）を認めた被験者の奏効に至るまでの期間（中央判定）を表 2.7.6.1-13 に示した。奏効に至るまでの期間の中央値は、化学療法既治療例（10 例）で 1.53 カ月（範囲：1.3～9.2 カ月）、全体集団（12 例）で 1.53 カ月（範囲：1.3～9.2 カ月）であった。

表 2.7.6.1-13 奏効に至るまでの期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Analyzed number of subjects (Responders)	n (%)	10 (22.2%)	2 (18.2%)	12 (21.4%)
Time to response				
Time to event (months)	n	10	2	12
	Mean	2.91	2.07	2.77
	SD	2.61	0.98	2.40
	Min	1.3	1.4	1.3
	Median	1.53	2.07	1.53
	Max	9.2	2.8	9.2

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.6-1］

7） 標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）

治験薬投与後に標的病変の腫瘍径和を測定した被験者の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）を表 2.7.6.1-14 に示した。全体集団で治験薬投与後に標的病変の腫瘍径和が測定された 54 例の治験薬投与前からの標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）の平均値は-9.566%、中央値は 1.020%（範囲：-100.00～88.02%）であった。

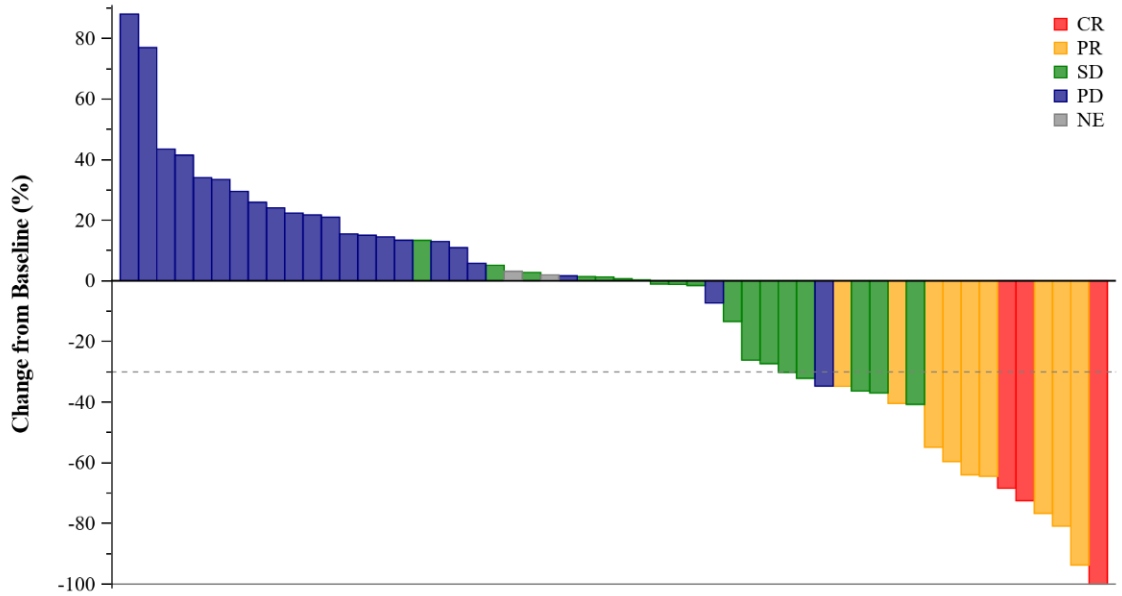
表 2.7.6.1-14　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
Analyzed number of subjects	n (%)	44 (97.8%)	10 (90.9%)	54 (96.4%)
Best percentage change from baseline in tumor size (%)	n	44	10	54
	Mean	-8.502	-14.245	-9.566
	SD	41.464	38.463	40.635
	Min	-93.71	-100.00	-100.00
	Median	1.371	-1.282	1.020
	Max	88.02	25.93	88.02

出典［5.3.5.2-1 表 11.4.1.7-1］

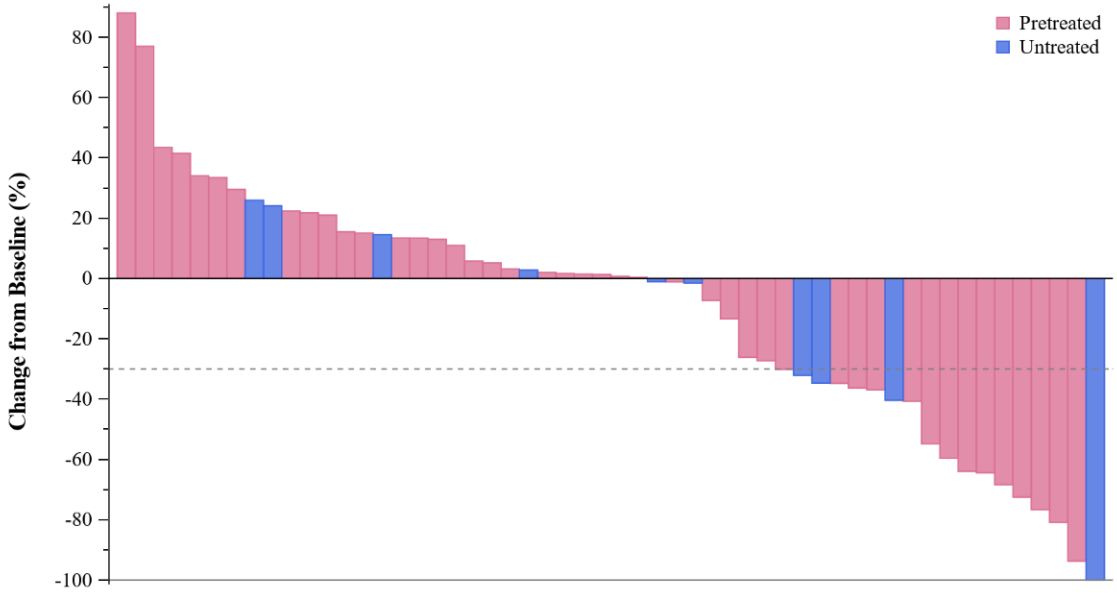
全体集団における標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）を最良総合効果別及び化学療法既治療／未治療別に色分けし、それぞれ図 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-5 に、標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移を図 2.7.6.1-6 に示した。

図 2.7.6.1-4　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：最良総合効果別）
解析対象集団：FAS



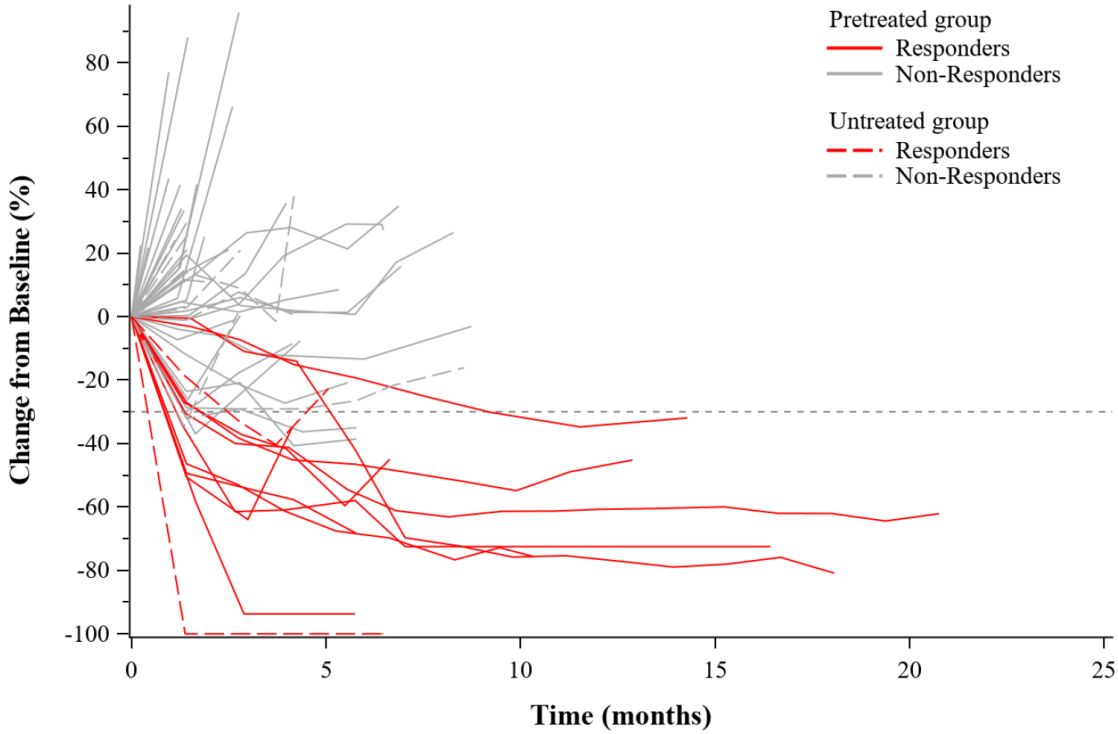
出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.7-5］

図 2.7.6.1-5　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）（全体集団：化学療法既治療／未治療別）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 図 11.4.1.7-6］

図 2.7.6.1-6　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移（全体集団）
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-11］

2.7.6.1.5 安全性の結果

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-15 に示した。安全性の解析対象集団はニボルマブが 1 回以上投与された被験者の集団（SAF）の 56 例とした。

表 2.7.6.1-15 安全性の結果の要約
解析対象集団：SAF

	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of subjects with						
Any adverse event	42	(93.3)	11	(100.0)	53	(94.6)
Any adverse event CTCAE grade 3 or higher	28	(62.2)	6	(54.5)	34	(60.7)
Any adverse event with outcome of death	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
Any adverse event related to investigational product	27	(60.0)	8	(72.7)	35	(62.5)
Any serious adverse event	21	(46.7)	6	(54.5)	27	(48.2)
Any adverse event leading to discontinuation of Nivolumab	4	(8.9)	2	(18.2)	6	(10.7)
Any adverse event leading to interruption or skip of Nivolumab	19	(42.2)	7	(63.6)	26	(46.4)
Any related adverse event with outcome of death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any related adverse event leading to discontinuation of Nivolumab	4	(8.9)	1	(9.1)	5	(8.9)

出典［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1］

全体集団の 56 例において、有害事象は 53 例（94.6%）に認められた。全体集団で認められた発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.1-16 に示した。なお、すべての有害事象の preferred term（PT）別発現頻度は［表 2.7.4.2-2］に示した。

表 2.7.6.1-16 発現率が 10%以上の有害事象
解析対象集団：SAF

Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	42	(93.3)	11	(100.0)	53	(94.6)
便秘	11	(24.4)	2	(18.2)	13	(23.2)
貧血	10	(22.2)	0	(0.0)	10	(17.9)
下痢	7	(15.6)	3	(27.3)	10	(17.9)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
食欲減退	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
皮膚乾燥	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 Table 14.3-9 改変］

全体集団の 56 例において、副作用は 35 例（62.5%）に認められた。全体集団で認められた発現率が 5%以上の副作用を表 2.7.6.1-17 に示した。なお、すべての副作用の PT 別発現頻度は［表 2.7.4.2-3］に示した。

表 2.7.6.1-17　発現率が 5%以上の副作用
解析対象集団：SAF

Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	27	(60.0)	8	(72.7)	35	(62.5)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
下痢	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
好中球減少症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
甲状腺機能亢進症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
斑状丘疹状皮疹	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 改変］

全体集団の 56 例において、6 例（10.7%）に死亡に至った有害事象が認められた。有害事象と判断された悪性新生物進行による死亡が 4 例（7.1%）に認められ、肺塞栓症及び胆汁うっ滞性黄疸による死亡が各 1 例（1.8%）に認められた。肺塞栓症による死亡はニボルマブの投与開始後 24 時間以内に認められたが、ニボルマブによる致死的な急性塞栓症が 24 時間以内に生じることは考えにくく、ニボルマブとの因果関係はないと担当医は判断した。本事象についてはニボルマブ投与後の急激な状態悪化からの死亡であったため、効果安全性評価委員会による評価が行われ、治験調整委員会は当初ニボルマブとの因果関係は完全には否定できないと判断した。その後剖検結果が得られ、当該結果を基に効果安全性評価委員会及び治験調整委員会もニボルマブとの因果関係はないとする担当医の判断を支持した。

全体集団の 56 例において、27 例（48.2%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 4 例（7.1%）並びに癌疼痛、肺臓炎、イレウス、急性腎障害及び医療機器閉塞各 2 例（3.6%）であった。

全体集団の 56 例において、6 例（10.7%）にニボルマブの中止に至った有害事象が認められた。認められたニボルマブの中止に至った有害事象は、食欲減退、高クレアチニン血症、肺塞栓症、下痢、関節炎、急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例（1.8%）であった。

全体集団の 56 例において、26 例（46.4%）にニボルマブの投与中断又はスキップに至った有害事象が認められた。2 例以上に認められたニボルマブの投与中断又はスキップに至った有害事象は、肺臓炎 3 例（5.4%）並びに好中球減少症及び高クレアチニン血症各 2 例（3.6%）であった。

1） 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

（1） 死亡の叙述

ニボルマブとの因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象に関する分析及び考察は［5.3.5.2-1 12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察］に記載した。

2.7.6.1.6 結論

原発不明がん患者におけるニボルマブの全般的な安全性プロファイルは良好であった。化学療法既治療例においてニボルマブの投与による腫瘍縮小効果が認められ、さらに化学療法未治療例を含む全体集団においても大きく差異のない奏効を示した。また、原発不明がん診療ガイドラインでは、一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されているが、その治療による全生存期間は 8～11 カ月程度であり、本治験でこれらを数値上で上回る全生存期間を示したことは、ニボルマブの高い臨床的有用性を推測する根拠となり得る。