2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 悪性中皮腫に対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 悪性中皮腫を対象としたニボルマブの臨床開発計画 8
2.5.1.5 規制当局からの助言の経緯 8
2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について 9
2.5.1.7 臨床データパッケージ 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 試験の概略 10
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 11
2.5.4.3 有効性成績 12
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 14
2.5.5 安全性の概括評価 16
2.5.5.1 安全性評価の概観 16
2.5.5.2 全般的な曝露状況 16
2.5.5.3 有害事象 16
2.5.5.4 臨床検査値 19
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 19
2.5.5.6 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 20
2.5.5.7 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク 20
2.5.5.8 市販後データ 20
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 治療の背景 21
2.5.6.2 ベネフィット 22
2.5.6.3 リスク 23
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 24
2.5.7 参考文献 25

表

表 2.5.1.7-1　臨床データパッケージ 10
表 2.5.4.3-1　医師主導第II相試験（HCM-002 試験）の主な有効性の結果の要約 12
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約 16

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル･マイヤーズ スクイブ
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
LLN	Lower limit of normal	施設基準値下限
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NE	Not evaluable	評価不能
PC	Pemetrexed plus cisplatin	ペメトレキセドとシスプラチンの併用
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	－
SAS	Safety Analysis Set	安全性評価項目における解析対象集団
SD	Stable disease	安定
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	施設基準値上限

2.5.1 製品開発の根拠

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）は、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認され、その後、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がん、食道がん、原発不明がん及び尿路上皮がんに関する効能又は効果が承認された。また、2018 年 9 月に「オプジーボ点滴静注 240mg」、更に 2020 年 8 月に「オプジーボ点滴静注 120mg」が製造販売承認された。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、ニボルマブの効能又は効果に「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を追加することを目的としている。なお、海外で悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に関する効能又は効果で申請中又は承認されている国又は地域はない。

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国 Medarex 社（現、Bristol-Myers Squibb 社［以下、BMS 社］）が作製した、ヒト Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である。ニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより、抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]。

2.5.1.2 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の疫学

悪性中皮腫は、胸腔、心嚢腔、腹腔及び精巣鞘膜腔において体腔表面を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する悪性腫瘍であり、発生部位によって悪性胸膜中皮腫、悪性心膜中皮腫、悪性腹膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫に分類される悪性腫瘍の総称である[2) 3)]。組織型は、上皮型、肉腫型及び両者が混在する二相型に分類される。悪性中皮腫の国内の罹患者数は年間 2,283 人と推計されており[4)]、国内の死亡者数は年間 1,605 人（2020 年）と報告されている[5)]。

悪性中皮腫の部位別の患者割合は、Gemba K らによる 2012 年の報告において、悪性胸膜中皮腫 85.5%、悪性腹膜中皮腫 13.2%、悪性心膜中皮腫 0.8%、悪性精巣鞘膜中皮腫 0.5%[6)]と報告されている。また、独立行政法人環境再生保全機構による 2020 年（令和 2 年）度 中皮腫登録事業において、2020 年 1 月から 12 月までに悪性中皮腫と認定された 406 人の部位別

の患者割合は、胸膜 89.2%（362 人）、腹膜 8.1%（33 人）、その他（胸膜・腹膜、心膜、精巣鞘膜など）2.7%（11 人）と報告されている[7]。

悪性胸膜中皮腫の総患者数が 3,000 人[8]であること及び上記の部位別の患者割合を踏まえると、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の総患者数は 450 人程度と推計される。

＜予後＞

悪性中皮腫の生存期間の中央値及び平均値は 7.7 カ月[9]及び 8.6 カ月[10]、3 年生存率及び 5 年生存率はそれぞれ 18.6%及び 9.9%[11]と報告されており、予後の悪い疾患である。部位別にみると、悪性胸膜中皮腫の診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 カ月[6] [9]と報告されている一方、悪性腹膜中皮腫の上皮型には 4 年以上の長期生存例が少なからず存在するが[12] [13]、悪性腹膜中皮腫全体の生存期間の中央値は 1 年未満である[9] [13]~[15]。なお、悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫は極めて希少のため報告自体が乏しく、生存期間の中央値等に関して言及することはできない。

＜原因＞

悪性中皮腫の発症原因の大部分は石綿曝露によるものであり、悪性中皮腫症例の 8 割は何らかの職業的石綿曝露によるものであるとされている[16]。悪性胸膜中皮腫の発症と石綿曝露に因果関係があることは既知であるが、悪性腹膜中皮腫の患者も 75%程度が石綿曝露歴を有しているとの報告があり[17]、石綿曝露が悪性腹膜中皮腫による死亡のリスクを上昇させることも証明されている（石綿消費量の 1 kg 増加あたり、男性では 2.2 倍、女性では 1.4 倍）[18]。また、悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫でも、石綿曝露歴を有する患者が報告されている[19]~[21]。

悪性腹膜中皮腫の石綿以外の発症原因として、鉱物由来の線維、生殖細胞系の BAP1 変異、放射線曝露（放射線治療の既往及び職業的曝露）、反復する腹膜炎（たとえばクローン病により繰り返す憩室炎、水頭症治療の脳室腹膜シャント）なども知られているが、一方で原因を特定できない症例も少なからず存在する[22] [23]。悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）のうち、悪性腹膜中皮腫以外の悪性心膜中皮腫、及び悪性精巣鞘膜中皮腫については、極めて希少であるため報告自体が乏しく石綿曝露以外の原因は不明である[24]~[26]。

2.5.1.2.2 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の治療の現状

2.5.1.2.2.1 国内における治療法

国内では、2023 年 7 月時点で、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に関する効能又は効果を有する薬剤はない。また、適応外使用においても悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する保険償還が認められている薬剤はない[27)]。

なお、悪性腹膜中皮腫の治療について、中皮腫取扱い規約では「胸膜中皮腫に準じて全身化学療法としてシスプラチンとペメトレキセド（以下、PC 療法）の併用療法が施行される」[12)]と記載されており、また新臨床腫瘍学でも「腹膜中皮腫や心膜中皮腫は発症がまれであることから、薬物療法、外科的治療含め前向きに検討されたエビデンスはほとんどなく、胸膜中皮腫に準じて治療が行われる」[2)]と記載されている。すなわち、悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫の治療について、悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫は患者数が少なく疾患特異的な治療体系の確立が困難であるため、実臨床では悪性胸膜中皮腫に準じた治療がなされているという状況であり、更に悪性精巣鞘膜中皮腫にいたっては治療に関する記載さえないという状況である。

2.5.1.2.2.2 海外における治療法

国内と同様に海外でも、2023 年 7 月時点で、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する効能又は効果を有する薬剤はない。悪性腹膜中皮腫に対する NCCN のガイドライン（NCCN Guidelines, Mesothelioma: Peritoneal. Version 1. 2023）[28)]では、組織型（上皮型、肉腫型及び二相型）別に治療方針が記載されている。腹腔内に限局する上皮型の腹膜中皮腫に対しては腫瘍量減量手術及び温熱化学療法が推奨され（カテゴリー2A）、それ以外の悪性腹膜中皮腫に対しては悪性胸膜中皮腫の治療に準じてペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法、ペメトレキセド、シスプラチン又はカルボプラチン及びベバシズマブの併用療法並びにニボルマブとイピリムマブの併用療法が推奨されている（カテゴリー2A Preferred）。悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫は非常に希少であるため治療体系が確立しておらず、悪性胸膜中皮腫に対する NCCN のガイドライン（NCCN Guidelines, Mesothelioma: Pleural. Version 1.2023）[3)]に「悪性胸膜中皮腫に用いるレジメンを悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫にも使用できる」と記載されるにとどまっている。

2.5.1.3 悪性中皮腫に対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景

ニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンド（Programmed cell death-ligand 1［PD-L1］及び Programmed cell death-ligand 2［PD-L2］）との結合を阻害することで有効性が示されるものと考えられている。胸膜の中皮細胞が悪性化する悪性胸膜中皮腫における PD-L1 の発現率は

20～70%と報告されていることから[29)～31)]、ニボルマブは悪性胸膜中皮腫に対する有効性が期待できると考えられ、PC 療法を含む 2 レジメン以下の治療歴がある進行又は転移性悪性胸膜中皮腫患者を対象とした非盲検非対照の第II相試験として MERIT 試験が行われた[32)]。MERIT 試験の有効性、安全性の結果を受けて、2018 年 8 月に国内において、ニボルマブはがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する適応の承認を世界で初めて取得した。

悪性胸膜中皮腫と同様に、悪性腹膜中皮腫にも PD-L1 発現が認められており[31) 33) 34)]、悪性腹膜中皮腫に対しても PD-1/PD-L1 を介した有効性が期待できると考えた。

以上、未だ標準的治療法が確立されていない悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）は、悪性胸膜中皮腫と同じく中皮細胞ががん化するという点で共通しており、また悪性腹膜中皮腫にも悪性胸膜中皮腫と同様に PD-L1 発現が認められていることから、PD-1/PD-L1 を介したニボルマブによる有効性が悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫においても期待できると考え、「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」の治療薬としてニボルマブの有効性及び安全性を検討することを目的に医師主導第II相試験（HCM-002 試験、以下、本試験）が計画された。

2.5.1.4　悪性中皮腫を対象としたニボルマブの臨床開発計画

ニボルマブの臨床開発計画について、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）を対象に兵庫医科大学を主幹施設として本試験が実施された。その他、国内において実施中の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）を対象としたニボルマブの臨床試験はないが、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和 4 年 8 月 31 日薬生審査発 0831 第 3 号）に基づき、兵庫医科大学を主幹施設として、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象としたニボルマブの人道的見地から実施される治験（拡大治験）の実施が計画されている。

なお、2023 年 7 月現在、小野薬品及び BMS 社が実施、若しくは支援する悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する国内外でのニボルマブの開発は、本試験のみである。

2.5.1.5　規制当局からの助言の経緯

[redacted]に先立ち、兵庫医科大学病院の[redacted]ら（以下、相談者）により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第[redacted]号）で[redacted]について相談された。その結果、相談者の提示した「[redacted]、また、[redacted]こと等から、[redacted]」という考えについて、機構より「[redacted]

[redacted]において、相談者が提示する[redacted]。ただし、[redacted]」との見解が得られた。また、[redacted]について、相談者の提示した「[redacted]こと等から、[redacted]」との考えについて、機構より「[redacted]」との見解が得られた。

小野薬品は、本試験のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における成績に基づき、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第[redacted]号）を実施し、[redacted]について相談した。その結果、機構より「相談者の提示する[redacted]」との見解が得られた。

2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について

ニボルマブは、本試験の試験成績に基づき、2023 年 2 月 22 日付で「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された［指定番号（R5 薬）第 557 号］。

2.5.1.7 臨床データパッケージ

本一変申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.7-1 に示した。

「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を予定される効能又は効果とする本一変申請の評価資料は、医師主導第II相試験（HCM-002 試験）とした。本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令を遵守して実施された。

表 2.5.1.7-1 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	治験薬が投与された被験者数
医師主導 第II相試験 HCM-002 （評価資料）	非盲検 非対照	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者[*1]	ニボルマブ 240 mg、 2 週間間隔、 静脈内投与	20 例[*2]

*1：薬物治療歴の有無を問わない。
*2：医師判定により、測定可能病変を有する被験者 20 例のほか、測定可能病変のない被験者（悪性腹膜中皮腫を除く）を最大 3 例登録可能としたが、測定可能病変のない被験者は登録されなかった。なお、医師判定により登録された 20 例のうち 6 例は、中央判定により測定可能病変を有さないと判定された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本一変申請において評価すべき臨床薬理に関する新たな情報はない。

2.5.4 有効性の概括評価

ニボルマブの悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する有効性は、本試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1 試験の概略

本試験は、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象に、ニボルマブの有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験であり、医師主導治験として実施されている。本試験の試験デザインの詳細は［2.7.3.1.1］に記載した。

本試験は、スクリーニング期、治療期及び後観察期から構成された。被験者の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当せず、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適格と判断した患者が組み入れられた。被験者にはニボルマブ 240 mg が 2 週間間隔で 30 分以上かけて静脈内投与された。2 週間を 1 サイクルとして、3 サイクル間隔で画像診断（コンピュータ断層撮影［CT］／核磁気共鳴画像法［MRI］等）を実施し、治験薬の投与中止基

準に該当するまで、投与を継続することとされた。治験薬の投与中止基準のいずれかに該当した場合には、治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行することとされた。主要評価項目は奏効率（中央判定）とし、固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果が評価された。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

本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。

Safety Analysis Set（SAS）に採用された被験者 20 例において、性別は男性 11 例（55.0%）、女性 9 例（45.0%）、年齢の中央値（最小値～最大値）は 63.5（31～77）歳、65 歳以上の被験者は 9 例（45.0%）であった。

アスベストへの曝露歴のない被験者は 11 例（55.0%）、曝露歴のある被験者は 9 例（45.0%）であった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）は 0 が 13 例（65.0%）、1 が 7 例（35.0%）であった。悪性中皮腫の診断日から登録日までの期間の中央値（最小値～最大値）は 55.5（12～1610）日であった。原発部位は腹膜が 19 例（95.0%）、心膜が 1 例（5.0%）であった。組織型分類は、上皮型が 18 例（90.0%）、肉腫型が 2 例（10.0%）であった。悪性中皮腫に対する薬物治療歴のない被験者は 11 例（55.0%）、薬物治療歴のある被験者は 9 例（45.0%）であった。悪性中皮腫に対する薬物治療歴のある被験者 9 例のうち、化学療法の総レジメン数は 1 レジメンが 3 例（33.3%）、2 レジメンが 5 例（55.6%）、4 レジメン以上が 1 例（11.1%）であった。PD-L1 発現状況（PD-L1 の検査値が 1%以上の症例を発現有、1%未満の症例を発現無とした）は、発現有が 5 例（25.0%）、発現無が 5 例（25.0%）及び検査未実施が 10 例（50.0%）であった。

2.5.4.3 有効性成績

2.5.4.3.1 有効性成績の要約

本試験の主な有効性の結果の要約を表 2.5.4.3-1 に示した。

表 2.5.4.3-1 医師主導第Ⅱ相試験（HCM-002 試験）の主な有効性の結果の要約

有効性評価項目		結果
解析対象集団：FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団		**対象被験者数：14 例（奏効期間は奏効例 5 例）**
主要評価項目		
奏効率（中央判定）	%（CR 又は PR と判定された被験者数）［95%CI］*1	35.7%（5 例）［12.760, 64.862］
副次評価項目		
病勢制御率（中央判定）	%（CR、PR 又は SD と判定された被験者数）［95%CI］*1	92.9%（13 例）［66.132, 99.819］
奏効期間（中央判定）	中央値［95%CI］*2	12.5 カ月［6.932, -］
奏効に至るまでの期間（中央判定）	中央値［95%CI］*2	-［2.300, -］
解析対象集団：FAS		**対象被験者数：20 例**
副次評価項目		
奏効率（実施医療機関の医師判定）	%（CR 又は PR と判定された被験者数）［95%CI］*1	30.0%（6 例）［11.893, 54.279］
全生存期間	中央値［95%CI］*2	-［-, -］
無増悪生存期間（中央判定）	中央値［95%CI］*2	9.2 カ月［4.172, 13.832］

CI：信頼区間、CR：完全奏効、FAS：Full Analysis Set、PR：部分奏効、SD：安定
*1：信頼区間は、Exact 法により算出した。
*2：Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-1、表 11.4-3、表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9］

2.5.4.3.2 主要評価項目の成績：奏効率（中央判定）

Full Analysis Set（FAS）のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、14 例中 5 例が奏効と判定され、奏効率は 35.7%（95%CI［12.760, 64.862］）であり、95%CI の下限（12.760%）は、事前に設定した閾値奏効率 3.0%を上回った。また、奏効率は、事前に設定した期待奏効率 20.0%を上回った。

なお、主要評価項目の解析対象集団とされた「FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団」は 14 例であったが、FAS（20 例）を解析対象集団とした場合においても、奏効率は 25.0%（20 例中 5 例）（95%CI［8.657, 49.105］）であり、奏効率の 95%CI の下限（8.657%）は、閾値奏効率 3.0%を上回った。［2.7.3.3.2.1］

2.5.4.3.3　副次評価項目の成績

1）　奏効率（実施医療機関の医師判定）

FAS において、20 例中 6 例が奏効と判定され、奏効率は 30.0%（95%CI［11.893, 54.279］）であった。［2.7.3.3.2.2　1）］

2）　病勢制御率（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、病勢制御率は 92.9%（13/14 例）（95%CI［66.132, 99.819］）であった。［2.7.3.3.2.2　2）］

3）　全生存期間

FAS において、全生存期間の中央値は未達（95%CI［-, -］）であった。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は、6 カ月時点及び 12 カ月時点でいずれも 90.0%（95%CI［65.603, 97.401］）であった。［2.7.3.3.2.2　3）］

4）　無増悪生存期間（中央判定）

FAS において、Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間（中央判定）の中央値は 9.2 カ月（95%CI［4.172, 13.832］）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 6 カ月時点で 58.2%（95%CI［33.541, 76.521］）、12 カ月時点で 31.8%（95%CI［11.466, 54.485］）であった。［2.7.3.3.2.2　4）］

5）　奏効期間（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団、かつ奏効が認められた 5 例の被験者において、Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間の中央値は 12.5 カ月（95%CI［6.932, -］）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した累積非イベント発現率は 6 カ月時点で 100.0%（95%CI［100.000, 100.000］）、12 カ月時点で 66.7%（95%CI［5.407, 94.521］）であった。［2.7.3.3.2.2　5）］

6）　奏効に至るまでの期間（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効に至るまでの期間の中央値は未達（95%CI［2.300, -］）であった。奏効が認められた 5 例の被験者を対象とした奏効に至るまでの期間の中央値は 2.3 カ月であった。［2.7.3.3.2.2　6）］

7）　最良総合効果（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて中央判定した最良総合効果は、14 例の被験者のうち完全奏効（CR）が 1 例（7.1%）、部分奏効（PR）が 4 例（28.6%）、安定（SD）が 8 例（57.1%）、進行（PD）が 1 例（7.1%）、NE が 0 例（0.0%）であった。［2.7.3.3.2.2　7）］

8）　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、半数以上の被験者に腫瘍の縮小が認められた。また、腫瘍の縮小が認められた被験者において、抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった。［2.7.3.3.2.2　8）］

2.5.4.4　有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

主要評価項目である奏効率（中央判定）に対して、背景因子別（計 29 背景因子、計 113 部分集団）の部分集団解析を行った。対象被験者が 1 例以上であった 68 部分集団のうち、16 部分集団（年齢［75 歳以上］、身長［160.0 cm 以上 170.0 cm 未満］、合併症［無］、ブリンクマン指数［400 以上］、アスベスト曝露期間［5 年以上 10 年未満、20 年以上、不明］、アスベストへの曝露開始時期から原疾患診断日までの期間［50 年以上、不明］、原疾患診断日から登録日までの期間［180 日以上 360 日未満、360 日以上 540 日未満］、転移部位［肺、卵巣］、転移臓器数［4 以上］、悪性中皮腫に対する手術歴［有］及び PD-L1 発現有無［無］）を除き、奏効例が認められた。なお、奏効例が認められなかった 16 部分集団は、いずれも対象被験者が 1～5 例であり、例数が限られていた。［2.7.3.3.3］

2.5.4.4.1　原発部位別の有効性の結果

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、原発部位別の奏効率（中央判定）は、悪性腹膜中皮腫で 30.8%（4/13 例）、悪性心膜中皮腫で 100.0%（1/1 例）であり、原発部位を問わず奏効例が確認された。なお、精巣鞘膜中皮腫患者の組み入れはなかった。［2.7.3.3.3.1］

2.5.4.4.2　悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の有効性の結果

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、悪性中皮腫に対する薬物治療歴の有無別の奏効率（中央判定）は、薬物治療歴無で 42.9%（3/7 例）、薬物治療歴有で 28.6%（2/7 例）であり、薬物治療歴の有無によらず奏効例が確認された。［2.7.3.3.3.2］

2.5.4.4.3 PD-L1 発現状況別の有効性の結果

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、PD-L1 の発現状況を確認できた被験者は 6 例であり、PD-L1 発現有及び発現無の症例はそれぞれ 2 例及び 4 例であった。PD-L1 の発現状況は、「PD-L1 IHC 28-8 PharmDx」を用いて検査した。PD-L1 発現有及び発現無の集団の奏効率（中央判定）は、それぞれ 100.0%（2/2 例）及び 0.0%（0/4 例）であった。PD-L1 発現無の集団で奏効例は確認されなかったものの、4 例中 3 例で腫瘍の縮小（標的病変の最大縮小率はそれぞれ、21.4%、7.2%及び 2.7%）が認められ、これら 3 例の最良総合効果は SD であり、一定の有効性は確認されたと考える。

無増悪生存期間（中央判定）及び全生存期間の解析対象集団（FAS：20 例）において、PD-L1 の発現状況を確認できた被験者は 10 例であり、PD-L1 発現有及び発現無の症例はそれぞれ 5 例及び 5 例であった。PD-L1 発現有及び発現無の集団における無増悪生存期間（中央判定）の中央値は、それぞれ 9.2 カ月（95%CI［1.216, -］）及び 5.3 カ月（95%CI［1.216, -］）であった。PD-L1 発現有及び発現無の集団における全生存期間の中央値は、それぞれ未達（95%CI［3.055, -］）及び未達（95%CI［-, -］）であった。

PD-L1 の発現状況を確認できた被験者が限定的であり奏効率（中央判定）、無増悪生存期間（中央判定）及び全生存期間の結果に基づく考察には限界があるものの、PD-L1 発現無の集団でも腫瘍の縮小が認められたことを踏まえると、PD-L1 の発現状況に関わらずニボルマブの有効性は期待できると考える。［2.7.3.3.3.3］

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

ニボルマブの悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する安全性は、本試験の結果に基づき評価した。安全性の評価方法は［2.7.4.1.1.2］に記載した。安全性評価項目における解析対象集団（SAS）は、治験薬（ニボルマブ）が 1 回以上投与された被験者の集団とされた。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

総投与期間の中央値（最小値～最大値）は 38.857（4.14～68.14）週であった。総投与量の中央値（最小値～最大値）は 4800.0（720～7920）mg であった。投与サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 20.0（3～33）サイクルであった。［2.7.4.1.2］

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に示した。

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約

解析対象集団：SAS

	対象例数	発現例数	発現頻度(%)
有害事象	20	19	95.0
副作用	20	16	80.0
重篤な有害事象	20	2	10.0
重篤な副作用	20	2	10.0
投与中止に至った有害事象	20	1	5.0
投与中止に至った副作用	20	1	5.0
休薬に至った有害事象	20	4	20.0
休薬に至った副作用	20	4	20.0
死亡に至った有害事象	20	0	0.0
死亡に至った副作用	20	0	0.0

出典［5.3.5.2-1 表 12.2-1 改変］

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.2.1 全有害事象

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、有害事象は 19 例（95.0%）に、副作用は 16 例（80.0%）に認められた。

2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2　1）］

・ 有害事象：発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症及び発熱各 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）並びに外陰部腟カンジダ症、不眠症、腹部不快感、下痢、接触皮膚炎、そう痒症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 例（10.0%）

・ 副作用：発疹 5 例（25.0%）、甲状腺機能低下症 4 例（20.0%）、便秘 3 例（15.0%）、並びに下痢及びそう痒症各 2 例（10.0%）

2.5.5.3.2.2 Grade 3 以上の有害事象

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、Grade 3 以上の有害事象及び副作用はいずれも 2 例（10.0%）に認められた。

認められた Grade 3 以上の有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.2 2）］

・ 有害事象：副腎機能不全及び皮膚障害各 1 例（5.0%）

・ 副作用：副腎機能不全及び皮膚障害各 1 例（5.0%）

2.5.5.3.3 死亡

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、データカットオフ時点までに死亡は 2 例（10.0%）に認められた。いずれも後観察期における死亡であり、死亡理由は原疾患の悪化であった。死亡に至った有害事象及び副作用は認められなかった。［2.7.4.2.1.3］

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、重篤な有害事象及び副作用はいずれも 2 例（10.0%）に認められた。

認められた重篤な有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.4］

・ 有害事象：副腎機能不全及び視神経炎各 1 例（5.0%）

・ 副作用：副腎機能不全及び視神経炎各 1 例（5.0%）

副腎機能不全は、ニボルマブの休薬及び薬剤処置により軽快した。また、視神経炎は、ニボルマブの投与中止及び薬剤処置により回復した。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止に至った有害事象

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、投与中止に至った有害事象及び副作用はいずれも 1 例（5.0%）に認められた。

認められた投与中止に至った有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5　1）］

- 有害事象：視神経炎 1 例（5.0%）
- 副作用：視神経炎 1 例（5.0%）

2.5.5.3.5.2 休薬に至った有害事象

ニボルマブが投与された 20 例の被験者において、休薬に至った有害事象及び副作用はいずれも 4 例（20.0%）に認められた。

認められた休薬に至った有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。［2.7.4.2.1.5　2）］

- 有害事象：副腎機能不全、甲状腺機能低下症、皮膚障害、多発性関節炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例（5.0%）
- 副作用：副腎機能不全、甲状腺機能低下症、皮膚障害、多発性関節炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例（5.0%）

2.5.5.3.5.3 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者で新たに認められたニボルマブ単独投与時の未知の副作用の検討

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象とした本試験で認められた副作用、及びニボルマブ単独投与の既承認適応症の主たる治験［2.7.4.2.1.6 参照］で報告された副作用を比較し、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者で新たに認められたニボルマブの副作用を確認した。既承認適応症では認められておらず、本試験で 2 例以上に認められた新たな副作用はなかった。本試験で新たに認められた副作用は、視神経炎、結膜沈着物、歯周病及び汗腺炎各 1 例（5.0%）であり、いずれの副作用も Grade 1 又は 2 であった。これらの事象については、既承認適応症の主たる治験で報告はなく、本試験でも 1 例の報告であることから、添付文書（案）には反映しないこととした。

2.5.5.4 臨床検査値

臨床検査値の測定結果について、シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し、臨床検査値の変動について検討した。また、肝機能検査について、Hy's law[35] に従って集計し、肝機能障害のリスクについて検討した。

投与期間を通じて、ヘモグロビン増加、白血球増加症、白血球減少、好中球数減少、リンパ球数増加、リンパ球数減少、血小板数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、血清アミラーゼ増加、低血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、高カリウム血症及び低カリウム血症は 80%以上の被験者で Grade の変化が認められなかった。また、上記検査項目で認められた異常値についても、多くは Grade 1 又は 2 であった。［2.7.4.3.1］

1） 肝機能検査

ニボルマブが投与された 20 例の被験者のうち、Hy's law（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が施設基準値上限［ULN］の 3 倍を超え、かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつアルカリホスファターゼ［ALP］が ULN の 2 倍未満）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった。［2.7.4.3.1］

2） 甲状腺機能検査

ニボルマブが投与された 20 例の被験者のうち、ベースラインにおいて甲状腺刺激ホルモン（TSH）が ULN 以下で TSH 増加（ULN 超）が認められた被験者は 6 例（30.0%）であった。少なくとも 1 時点において遊離トリヨードサイロニン（free T3）減少又は遊離サイロキシン（free T4）減少（施設基準値下限［LLN］未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 2 例（10.0%）であった。ベースラインにおいて TSH が LLN 以上で TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 5 例（25.0%）であった。少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（ULN 超）を伴う TSH 減少（LLN 未満）が認められた被験者は 3 例（15.0%）であった。［2.7.4.3.2］

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度（SpO_2）、体温、体重、ECOG PS などについてモニタリングした。これらの観察項目の結果について、臨床的に問題となる変動あるいは変化は

有害事象として報告された。その結果は［2.7.4.2］に記述した。これらの観察項目において、ニボルマブの安全性上の問題を示唆する結果は得られていない。［2.7.4.4］

2.5.5.6　　安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

性別、年齢、原発部位、悪性中皮腫に対する薬物治療歴等の背景因子別の有害事象の発現状況について集計を行った。各部分集団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頻度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なかった。［2.7.4.5.1］

2.5.5.7　　過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク

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

ニボルマブに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。

2.5.5.8　　市販後データ

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] 名であった。また、2018 年 7 月から 2021 年 3 月及び 2021 年 4 月から 2022 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、2022 年 3 月 31 日までの使用患者数は、[redacted] 名と推定される。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 2022 年 3 月 31 日までの IQVIA のデータから、[redacted] 名と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted] 名と推定される（小野薬品及び BMS 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）。

ニボルマブについて、2021 年 7 月 4 日から 2022 年 7 月 3 日までの調査期間データで、副作用は 41,238 件（重篤な副作用：28,159 件、非重篤な副作用：13,079 件）が報告された。重篤な副作用のうち 16,858 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、11,301 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。

2022 年 7 月 3 日までの累積データで、副作用は 199,005 件（重篤な副作用：139,301 件、非重篤な副作用：59,704 件）報告され、重篤な副作用のうち 78,278 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、61,023 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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2 で記載した通り、悪性中皮腫の国内の罹患者数は年間 2,283 人と推計されており[4)]、国内の死亡者数は年間 1,605 人（2020 年）と報告されている[5)]。悪性中皮腫の部位別の患者割合は、Gemba K らによる 2012 年の報告において、悪性胸膜中皮腫 85.5%、悪性腹膜中皮腫 13.2%、悪性心膜中皮腫 0.8%、悪性精巣鞘膜中皮腫 0.5%[6)] と報告されている。また、独立行政法人環境再生保全機構による 2020 年（令和 2 年）度 中皮腫登録事業において、2020 年 1 月から 12 月までに悪性中皮腫と認定された 406 人の部位別の患者割合は、胸膜 89.2%（362 人）、腹膜 8.1%（33 人）、その他（胸膜・腹膜、心膜、精巣鞘膜など）2.7%（11 人）と報告されている[7)]。悪性胸膜中皮腫の総患者数が 3,000 人[8)] であること及び上記の部位別の患者割合を踏まえると、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の総患者数は 450 人程度と推計される。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.2 で記載した通り、国内では、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に関する効能又は効果を有する薬剤はない。また、適応外使用においても悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する保険償還が認められている薬剤はない[27)]。

悪性腹膜中皮腫の治療について、中皮腫取扱い規約では「胸膜中皮腫に準じて全身化学療法として PC 療法が施行される」[12)] と記載されており、また新臨床腫瘍学でも「腹膜中皮腫や心膜中皮腫は発症がまれであることから、薬物療法、外科的治療含め前向きに検討されたエビデンスはほとんどなく、胸膜中皮腫に準じて治療が行われる」[2)] と記載されている。すなわち、悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫の治療について、悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫は患者数が少なく疾患特異的な治療体系の確立が困難であるため、実臨床では悪性胸膜中皮腫に準じた治療がなされており、さらに悪性精巣鞘膜中皮腫にいたっては治療に関する記載さえないという状況である。

なお、国内と同様に海外でも、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する効能又は効果を有する薬剤はない。

2.5.6.2 ベネフィット

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）を対象とした本試験において、以下に示す有効性が確認された。

2.5.4.3.2 に示したように、主要評価項目である中央判定における奏効率は 35.7%（95%CI［12.760, 64.862］）であり、奏効率の 95%CI の下限（12.760%）は、プラセボの奏効率を自然経過の目安として事前に設定した閾値奏効率 3.0%を上回った。

2.5.4.4.1 に示したように、原発部位別の奏効率は、中央判定において測定可能病変を有していた症例において、悪性腹膜中皮腫が 30.8%（4/13 例）、悪性心膜中皮腫が 100%（1/1 例）であり、原発部位によらず奏効例が認められた。一方、悪性精巣鞘膜中皮腫については、症例が組み入れられなかったものの、胸腔、心嚢腔、腹腔に発生する悪性中皮腫と同様、発がんには石綿曝露が関与することが考えられ、中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する悪性腫瘍であることを踏まえると、ニボルマブの一定の有効性は期待できると考えられる。

本試験では、患者選択に際して薬物治療歴の有無は不問としていた。2.5.4.4.2 に示したように、中央判定において測定可能病変を有していた症例は、薬物治療歴の有無ともに 7 例で、奏効率は薬物治療歴無で 42.9%（3/7 例）、薬物治療歴有で 28.6%（2/7 例）であり、いずれの集団においても奏効例が認められ、薬物治療歴の有無で大きな差異は認められなかった。また、2.5.4.4.3 に示したように、PD-L1 発現有の集団では奏効例が確認され、PD-L1 発現無の集団では奏効例が確認されなかったものの、PD-L1 発現無の被験者 4 例中 3 例において腫瘍の縮小が認められたことから、PD-L1 の発現状況に関わらずニボルマブの一定の有効性は確認できたと考える。

以上のように、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して原発部位、薬物治療歴の有無、及び PD-L1 の発現有無を問わず、ニボルマブ投与により幅広く奏効が認められた。

次に、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）において奏効が得られることの意義について、臨床症状の改善の観点から説明する。

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の主症状として、腫瘍及び腹水貯留に伴う腹部膨満感、腹痛、呼吸困難等が報告されている[12) 20) 40) 41)]。疾患が進行すると腹水貯留に伴う腹部膨満感、腹痛や呼吸困難などの症状が悪化するが、全身化学療法の施行によりこれらの症状の改善が報告されている[42) ~45)]。また、本試験では、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を

除く）の転移部位として肺（1 例）、リンパ節（4 例）などが挙げられていた（表 2.7.3.7-1）。肺病変は、非小細胞肺がんにおいて最も多く認められる病変部位の一つであるが、肺病変を有することによる随伴症状として胸痛や呼吸困難等の症状を来すことが知られている[2)]。また、リンパ節病変については、リンパ腫で認められる疼痛や浮腫[46) 47)]などの随伴症状と同様の症状をもたらすと考えられる。これら随伴症状の発現は、腫瘍の占拠部位に依存するところが大きいと考えられ、がん腫が異なったとしても、同様の症状が認められるものと考えられる。一方、これらの随伴症状は奏効が得られることで緩和されることが報告されている[48) 49)]ことから、ニボルマブ投与により病変部位の腫瘍縮小が認められることは悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者の症状の改善に繋がり、奏効が得られること自体に臨床的意義があると考えられる。

なお、ニボルマブの特徴として、長期にわたる腫瘍縮小効果の持続が知られている[50)]。他のがん腫ではあるものの、ニボルマブによる全生存期間の延長効果を検証した試験の解析において、奏効例ではより高い全生存期間の延長効果が示されている[51)~53)]。本試験では、中央判定において測定可能病変を有すると判断された 14 例中 5 例に奏効が認められ、奏効期間（中央判定）中央値は 12.5 カ月（95%CI［6.932, -］）であった。これらを踏まえると、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）においても、奏効例ではニボルマブによる腫瘍縮小効果の持続とより高い延命効果が期待できると考えられる。

以上より、本試験において悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対して原発部位、薬物治療歴の有無、及び PD-L1 の発現有無を問わず、ニボルマブ投与による一定の有効性が確認されたと考える。

2.5.6.3 リスク

ニボルマブは日本では 2014 年 7 月に承認され、現在、悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、MSI-High を有する結腸・直腸がん、食道がん、原発不明がん及び尿路上皮がんに関する効能又は効果が承認されている。

これまでに得られた臨床試験及び市販後のデータから重要な特定されたリスクとして、間質性肺疾患、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害・下垂体機能障害・副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用が特定されて

いる。また、重要な潜在的リスクとして、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、及びニボルマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加（造血器腫瘍）が特定されている。

本試験において、上記のニボルマブのリスクに関連する死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用として副腎機能不全及び視神経炎各 1 例が認められたが、いずれも既知の有害事象であり、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

また、既承認の適応がん腫の主たる試験では認められておらず、本試験で 2 例以上に認められた新たな副作用はなかった。

以上、本試験において、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者を対象とした本試験において、ニボルマブは悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して原発部位及び薬物治療歴の有無を問わず一定の奏効が認められた。ニボルマブ投与により病変部位の腫瘍縮小が認められることは悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者の症状の改善に繋がり、奏効が得られること自体に臨床的意義があると考える。

本試験におけるニボルマブの安全性プロファイルは、これまでに報告されているニボルマブの臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫しており、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことでニボルマブ投与時の安全性リスクは管理可能と考えた。

以上より、薬事承認された薬剤が存在しないアンメットニーズが高い悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して、ニボルマブのベネフィットはリスクを上回ると考えた。ニボルマブは悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対する治療において、新たな治療選択肢の一つになると考える。

2.5.7 参考文献

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

2） 日本臨床腫瘍学会　新臨床腫瘍学　改訂第 6 版　2021 年 5 月

3） NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Pleural. Version 1.2023.

4） WHO GLOBOCAN 2020.

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

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

7） 独立行政法人環境再生保全機構　令和 2 年度中皮腫登録事業報告書

8） 厚生労働省　令和 2 年患者調査

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

10） Solomons K. Malignant mesothelioma--clinical and epidemiological features. A report of 80 cases. S Afr Med J. 1984;66:407-12.

11） 全国がんセンター協議会：全がん協生存率調査（2021 年 11 月集計），http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/index.html.

12） 石綿・中皮腫研究会、日本中皮腫研究機構、日本肺癌学会　中皮腫瘍取扱い規約　第 1 版　2018 年 11 月

13） Mirabelli D, Roberti S, Gangemi M, et al. Survival of peritoneal malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. Int J Cancer. 2009;124:194-200.

14） Shavelle R, Vavra-Musser K, Lee J, Brooks J. Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma. Lung Cancer Int. 2017;2017:2782590.

15） Le Stang N, Bouvier V, Glehen O, et al. Incidence and survival of peritoneal malignant mesothelioma between 1989 and 2015: A population-based study. Cancer Epidemiol. 2019;60:106-11.

16） Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health. 1997;23:311-6.

17） Fujimoto E, Kijima T, Kuribayashi K, et al. First-line chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17:865-72.

18） Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. Lancet. 2007;369:844-9.

19） Rizzardi C, Barresi E, Brollo A, Cassetti P, Schneider M, Melato M. Primary Pericardial Mesothelioma in an Asbestos-exposed Patient with Previous Heart Surgery. Anticancer Res. 2010;30:1323-5.

20） Thomason R, Schlegel W, Lucca M, Cummings S, Lee S. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review. Tex Heart Inst J. 1994;21:170-4.

21） Vimercati L, Cavone D, Delfino MC, et al. Asbestos exposure and malignat mesthelioma of the tunica vaginalis testis: a systematic review and the experience of the Apulia (southern Italty) mesothelioma register. Environ Health. 2019;18:78.

22） Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Roggli VL. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:753-60.

23） Leblay N, Leprêtre F, Le Stang N, et al. BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2017;12:724-33.

24） Godar M, Liu J, Zhang P, Xia Y, Yuan Q. Primary Pericardial Mesothelioma: A Rare Entity. Case Rep Oncol Med. 2013;2013:283601.

25） Butz T, Faber L, Langer C, et al. Primary malignant pericardial mesothelioma – a rare cause of pericardial effusion and consecutive constrictive pericarditis: a case report. J Med Case Rep. 2009;3:9256.

26） Zhang N, Fu N, Peng S, Luo X. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: A case report and literature review. Mol Clin Oncol. 2017;7:1053-6.

27） 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発 0915 第 1 号　平成 21 年 9 月 15 日）

28） NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Mesothelioma: Peritoneal. Version 1. 2023.

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

30） Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1(PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One. 2015;10:e0121071.

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

32） Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res. 2019;25:5485-92.

33） Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, et al. Malignant Mesothelioma Effusions Are Infiltrated by CD3+ T Cells Highly Expressing PD-L1 and the PD-L1+ Tumor Cells within These Effusions Are Susceptible to ADCC by the Anti-PD-L1 Antibody Avelumab. J Thorac Oncol. 2016;11:1993-2005.

34） Chapel DB, Stewart R, Furtado LV, Husain AN, Krausz T, Deftereos G. Tumor PD-L1 expression in malignant pleural and peritoneal mesothelioma by Dako PD-L1 22C3 pharmaDx and Dako PD-L1 28-8 PharmaDx assays. Hum Pathol. 2019;87:11-7.

35） U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.

36） Simon GR, Verschraegen CF, Jänne PA, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. J Clin Oncol. 2008;26:3567-72.

37） Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer. 2005;7:40-6.

38） Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer. 2009;64:211-8.

39） Raghav K, Liu S, Overman MJ, et al. Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of Combined PD-L1 (Atezolizumab) and VEGF (Bevacizumab) Blockade in Advanced Malignant Peritoneal Mesothelioma. Cancer Discov. 2021;11:2738-47.

40） Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. Ann Trans Med. 2017;5:236.

41） Munkholm-Larsen S, Cao CQ, Yan TD. Malignant peritoneal mesothelioma. World J Gastrointest Surg. 2009;1:38-48.

42） Tanaka T, Miyamoto Y, Sakai A, Fujimoto N. Nivolumab for malignant peritoneal mesothelioma. BMJ Case Rep. 2020;13:e237721.

43） Študentova H, Vitaskova D, Čtvrtlik F, Melichar B, Havlík R. Prolonged response to pemetrexed-based chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. Pteridines. 2016;27:1-5.

44） 五十嵐健太郎、林雅博、佐藤宗広、他．全身化学療法が奏効した悪性腹膜中皮腫の 1 例．日消誌．2012:109:451-9.

45） 西　英行、清水　信義．原発性悪性心膜中皮腫 2 例の検討．日呼外会誌．2014;28:108-16.

46） Spinner MA, Mou E, Advani RH. Chapter 96: Hodgkin Lymphoma. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2021:1683-711.

47） Dickinson M, Seymour JF. Chapter 97: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Diseases. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2021:1713-29.

48） Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2149-58.

49） Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol. 2006;24:3831-7.

50） Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol. 2018;36:1675-84.

51） Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. Lancet Oncol. 2019;20:1395-408.

52） Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. Gastric Cancer. 2020;23:510-9.

53） Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020;38:3937-46.