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
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 29
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 29
2.7.3.6　参考文献 30
2.7.3.7　付録 31

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 2.7.3.1-2　医師主導第II相試験（HCM-002 試験）の主な有効性評価項目及び解析対象集団 9
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳 14
表 2.7.3.3-2　解析対象集団 14
表 2.7.3.3-3　奏効率（中央判定） 17
表 2.7.3.3-4　奏効率（実施医療機関の医師判定） 18
表 2.7.3.3-5　病勢制御率（中央判定） 18
表 2.7.3.3-6　全生存期間 19
表 2.7.3.3-7　無増悪生存期間（中央判定） 20
表 2.7.3.3-8　奏効期間（中央判定） 21
表 2.7.3.3-9　奏効に至るまでの期間（中央判定） 22
表 2.7.3.3-10　最良総合効果（中央判定） 23
表 2.7.3.3-11　原発部位別の有効性の結果 26
表 2.7.3.3-12　悪性中皮腫に対する薬物治療歴有無別の有効性の結果 27
表 2.7.3.3-13　PD-L1 発現状況別の有効性の結果 28
表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 31
表 2.7.3.7-2　奏効率（中央判定）に対する背景因子別の部分集団解析 34

図

図 2.7.3.1-1　医師主導第II相試験（HCM-002 試験）の試験デザインの概略 9
図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 19
図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 20

図 2.7.3.3-3　奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 21
図 2.7.3.3-4　奏効に至るまでの期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線 22
図 2.7.3.3-5　標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）の waterfall plot 24
図 2.7.3.3-6　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定） 24

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
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
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	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
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

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

2.7.3.1 背景及び概観

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（ONO-4538、以下、ニボルマブ）の有効性は、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が検討された医師主導第II相試験（HCM-002 試験、以下、本試験）の結果に基づき評価した。本試験の概要を表 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	有効性評価 対象者数	主要評価項目	データカットオフ日
医師主導 第II相試験 HCM-002 ［日本］ （評価資料）	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者[*1]	非盲検 非対照	ニボルマブ 240 mg、 2 週間間隔、静脈内投与	20 例[*2]	奏効率 （中央判定）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

*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。

2.7.3.1.1 試験デザイン

本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。

本試験は、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る。

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。ただし、治験薬の投与中止基準に該当した場合でも、急速な病勢進行を認めず、ニボルマブの投与を継続することにより臨床的有用性が期待され、安全にニボルマブの投与を継続することが可能と判断される場合は、治験調整医師と協議の上、ニボルマブの投与を継続することが許容された。

対照群の設定について、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する標準治療は確立されていないこと、対象疾患の重篤性と希少性、及び被験者に対する倫理面を考慮し、本試験では対照群は設定されず、非盲検非対照のデザインで実施された。

目標症例数は、以下に示す疫学データ（環境省　中皮腫登録データ）及び兵庫医科大学病院における患者数、並びに以下に示す統計学的検討により、測定可能病変を有する被験者：20 例、測定可能病変のない被験者（悪性腹膜中皮腫を除く）：最大 3 例（いずれも治験責任医師又は治験分担医師の判定に基づく例数であり、治験薬投与例として最大 23 例）と設定された。

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。本試験は標準的な治療法のない患者を対象とすることを考慮し、閾値奏効率を 3.0%、期待奏効率を 20.0%と設定された。奏効率の分布に二項分布を仮定し、測定可能病変を有する悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者における閾値奏効率を$p_0 = 0.03$（3%）、期待奏効率を$p_1 = 0.20$（20%）と想定した。主要評価項目の評価可能例数が 20 例のとき、閾値奏効率$p_0 = 0.03$のもとで 2 例以上の奏効例数が得られる確率は 0.11984（11.984%）、3 例以上の奏効例数が得られる確率は 0.02101（2.101%）であった。したがって、pを真の奏効率とするとき、帰無仮説 $H_0: p = p_0$の有意水準片側（上側）2.5%の正確な検定の上側棄却限界値（帰無仮説を棄却する最小の奏効例数）は 3 例で

あった。このとき、期待奏効率$p_1 = 0.20$のもとで、3 例以上の奏効例数を観測する確率（検出力）は 79.464%（約 80%）であった。

＜閾値奏効率が 3.0%と設定された根拠＞

悪性腹膜中皮腫を対象とした少数例の臨床成績の報告はあるものの、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して承認されている治療薬はないことから、プラセボの奏効率が閾値奏効率の設定に用いられた。抗癌剤領域の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、プラセボ効果により痛みや食欲などの症状が改善する可能性はあるが、腫瘍縮小効果が得られることはほとんどなく、プラセボによる奏効率は 2.7%であったと報告されている[1)]。よって、プラセボの奏効率を自然経過の効果の目安と仮定し、本試験における閾値奏効率は 3.0%と設定された。

＜期待奏効率が 20.0%と設定された根拠＞

本試験の対象とした悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対するニボルマブ単剤治療の有効性データは得られていないため、ニボルマブの他がん腫に対する有効性及び臨床的有用性の観点から期待奏効率が検討された。これまでにニボルマブ単剤治療は、悪性黒色腫、非小細胞肺がん及び腎細胞がんに対し、既存治療を対照群とした第III相試験において有効性が確認されている[2)~6)]。全身性の化学療法歴を有する患者を対象としたニボルマブ単剤治療の臨床試験としては、悪性黒色腫患者を対象とした第III相試験（CA209037）[3)]、扁平上皮非小細胞肺がん患者を対象とした第III相試験（CA209017）[4)]、非扁平上皮非小細胞肺がん患者を対象とした第III相試験（CA209057）[5)]、淡明細胞型腎細胞がん患者を対象とした第III相試験（CA209025）[6)]、胃がん・食道胃接合部がん患者を対象とした第III相試験（ONO-4538-12）[7)]、及び悪性胸膜中皮腫を対象とした第II相試験（MERIT 試験）[8)]がある。これらの試験におけるニボルマブ群の奏効率は、CA209037 試験で 31.7%（95%信頼区間［CI］：[23.5, 40.8]）、CA209017 試験で 20.0%（95%CI：[13.6, 27.7]）、CA209057 試験で 19.2%（95%CI：[14.8, 24.2]）、CA209025 試験で 25.1%（95%CI：[21.0, 29.6]）、ONO-4538-12 試験で 11.2%（95%CI：[7.7, 15.6]）及び MERIT 試験で 29.4%（95%CI：[16.8, 46.2]）であった。

以上のとおり、他がん腫を対象としたニボルマブ単剤治療の奏効率は 11.2～31.7%であったことから、期待奏効率は 20.0%と設定された。

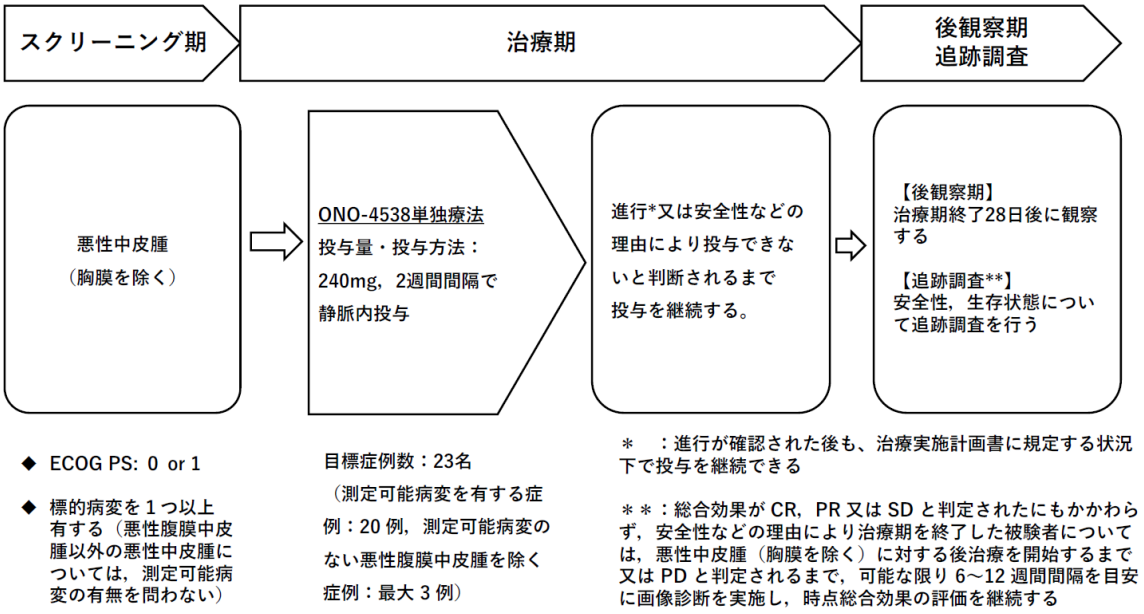
2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

＜環境省　中皮腫登録データ＞

平成30年度に登録された中皮腫認定症例 586 件の内訳

部位	胸膜	胸膜・腹膜	胸膜・心膜	胸膜・その他	腹膜	心膜	精巣鞘膜	原発特定不能
件数	516	3	3	4	53	5	1	1

図 2.7.3.1-1　医師主導第II相試験（HCM-002 試験）の試験デザインの概略



2.7.3.1.2　　有効性評価項目

本試験の有効性の主な評価項目及び解析対象集団を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　医師主導第II相試験（HCM-002 試験）の主な有効性評価項目及び解析対象集団

評価項目*1		有効性解析対象集団
主要評価項目	奏効率（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
副次評価項目	・病勢制御率（中央判定） ・奏効期間（中央判定） ・奏効に至るまでの期間（中央判定） ・最良総合効果（中央判定） ・標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）	
	・奏効率（実施医療機関の医師判定） ・全生存期間 ・無増悪生存期間（中央判定）	FAS

FAS：Full Analysis Set
*1：全生存期間を除き、いずれの項目も RECIST ガイドライン 1.1 版に従い評価された。

以下に、本試験の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した。

最良総合効果は、RECIST ガイドライン 1.1 版に従い評価された画像診断結果とされ、画像診断結果には臨床的増悪は含まないこととされた。また、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することとされた。

1） 主要評価項目：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を対象として、中央判定により最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は中央判定により最良総合効果が CR、PR、安定（SD）、進行（PD）又は評価不能（NE）のいずれかに判定された被験者とされた（ただし、中央判定により「測定可能病変を持たないために NE」と判定された被験者を除く）。また、二項分布に基づく一標本検定（Exact 法）が実施され、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。

2） 副次評価項目

（1） 奏効率（実施医療機関の医師判定）

FAS を対象として、実施医療機関の医師による最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が CR 又は PR と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は実施医療機関の医師による最良総合効果が CR、PR、SD、PD 又は NE のいずれかに判定された被験者とされた。また、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。

（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を対象として、中央判定により最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は中央判定により最良総合効果が CR、PR、SD、PD 又は NE のいずれかに判定された被験者とされた（ただし、中央判定により「測定可能病変を持たないために NE」と判定された被験者を除く）。また、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。

（3） 全生存期間

FAS を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて全生存期間の 25%点、中央値、及び 75%点並びにその両側 95%CI が推定された。また、Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月及び 12 カ月時点の生存率及びその両側 95%CI が推定された。

全生存期間は以下の式より算出された。

・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
・打ち切りまでの期間（日）=「打ち切り日」－「治験薬投与開始日」＋1

追跡不能となった又はデータカットオフ日までに死亡していない被験者は、生存が確認されている場合は転帰調査日、転帰調査結果が不明の場合は最終生存確認日を打ち切り日とし、最も早いイベント又は打ち切りまでの期間を全生存期間として取り扱うこととされた。

（4） 無増悪生存期間（中央判定）

FAS を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存期間の 25%点、中央値、及び 75%点並びにその両側 95%CI が推定された。また、Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存率及びその両側 95%CI が推定された。

無増悪生存期間は以下の式より算出された。

・無増悪生存期間（日）＝「中央判定による総合効果が 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
・打ち切りまでの期間（日）=「打ち切り日」－「治験薬投与開始日」＋1

スクリーニング期の評価可能な画像診断、又は治験薬投与開始後の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ち切り日として取り扱うこととされた。総合効果が 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ち切り日として取り扱うこととされた。中央判定により総合効果が PD と判定される前に、後治療が開始された被験者は、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ち切り日として取り扱うこととされた。なお、イベント及び打ち切りについて、複数の条件に当てはまる場合、最も早いイベント又は打ち切りまでの期間を無増悪生存期間として取り扱うこととされた。

（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を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて奏効期間の 25%点、中央値、及び 75%点並びにその両側 95%CI が推定された。また、Kaplan-Meier 法を用いて初回奏効時点から 6 カ月及び 12 カ月時点の累積非イベント発現率及びその両側 95%CI が推定された。奏効期間は以下の式より算出された。

・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
・打ち切りまでの期間（日）=「打ち切り日」－「確定された CR 又は PR の最初の判定日」＋1

評価対象は試験を通じて確定された CR 又は PR を示した被験者とされた。総合効果が 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ち切り日として取り扱うこととされた。中央判定により総合効果が PD と判定される前に、後治療が開始された被験者は、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ち切り日として取り扱うこととされた。なお、イベント及び打ち切りについて、複数の条件に当てはまる場合、最も早いイベント又は打ち切りまでの期間を奏効期間として取り扱うこととされた。

（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を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて奏効に至るまでの期間の 25%点、中央値、及び 75%点並びにその両側 95%CI が推定された。また、Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月及び 12 カ月時点のイベント発生率及びその両側 95%CI が推定された。奏効に至るまでの期間は以下の式より算出された。

・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
・打ち切りまでの期間（日）=「打ち切り日」－「治験薬投与開始日」＋1

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 日目で打ち切りとして取り扱うこととされた。

（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を対象として、最良総合効果に対して、CR、PR、SD、PD 及び NE の割合が算出された。また、CR、PR 及び SD の割合に対して、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。

（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を対象として、標的病変の腫瘍径和の変化率が以下の計算式を用いて算出され、要約統計量の算出及び平均値±標準偏差の

推移図が作成された。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、並びに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されなかった。

$$\text{標的病変の腫瘍径和の変化率（\%）} = \left(\frac{\text{「各評価時点の標的病変の径和」}}{\text{「治験薬投与前の標的病変の径和」}} - 1\right) \times 100$$

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本試験の主な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

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に、解析対象集団を表 2.7.3.3-2 に示した。

本試験に登録された被験者は 20 例（未投与例の 2 例は登録前脱落例）であり、全例がニボルマブが 1 回以上投与された被験者の集団（Safety Analysis Set［SAS］）に含まれた。また、SAS のうち、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例でなく、主要な登録基準（有効性評価に影響を及ぼす選択基準・除外基準など）を満たした被験者の集団（FAS）は 20 例であった。FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者は 14 例であった。

なお、本試験では、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 例登録可能としていたが、医師判定により測定可能病変を有さない被験者は登録されなかった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

	例数
同意取得集団	22
登録前脱落例	2
ENR	20
治験薬投与例	20
未投与例	2
中止例	8
不適格例	2
GCP 不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0

ENR＝Enrolled Set，登録被験者集団
出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

表 2.7.3.3-2　解析対象集団

	例数
ENR	20
SAS 採用症例	20
SAS 除外症例	0
FAS 採用症例	20
FAS 除外症例	0
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：採用	14
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：除外	6
FAS のうち，中央判定による測定可能病変を有しない被験者	6

ENR＝Enrolled Set，登録被験者集団
出典［5.3.5.2-1 表 11.1-1］

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.7-1 に示した。

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%）であり、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。Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）の発現状況（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。

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

本試験における被験者の主な選択基準及び除外基準を［表 2.7.6.1-1］に示した。

本試験では、組織診断により悪性中皮腫と診断され、他の臨床情報から悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫と診断された患者が対象とされた。登録前 14 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有すると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者が対象とされ、20 例が組み入れられた。また、心膜・精巣鞘膜等の悪性腹膜中皮腫以外の悪性中皮腫については、測定可能病変のない被験者を最大 3 例登録可能とされていたが、当該被験者の登録はなかった。

奏効率（中央判定）を主要評価項目とし、FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者 14 例（悪性腹膜中皮腫 13 例及び悪性心膜中皮腫 1 例）を対象として、有効性が評価された。また、FAS（中央判定において測定可能病変を有すると判定されなかった被験者 6 例［悪性腹膜中皮腫 6 例］を含む計 20 例）を対象として有効性（奏効率［実施医療機関の医師判定］、全生存期間及び無増悪生存期間）が評価された。本試験では悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫の患者が組み入れられたものの、悪性精巣鞘膜中皮腫の患者は組み入れられなかった。しかしながら、悪性精巣鞘膜中皮腫については、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、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して薬物治療歴の有無を問わず、患者が組み入れられた。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、基本的には本試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、本試験に組み入れられた被験者は 20 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

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：奏効率（中央判定）

奏効率（中央判定）を表 2.7.3.3-3 に示した。

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、3.0%を上回った。

表 2.7.3.3-3 奏効率（中央判定）
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

	例数(%)	95%信頼区間*2	p 値*3
解析対象症例	14	－	－
腫瘍縮小効果(奏効割合)*1	5 (35.7)	12.760 ～ 64.862	<0.001

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された症例
*2：信頼区間は，Exact 法により算出した
*3：帰無仮説：p<=0.03（真の奏効割合が 3%以下）に対する，二項比率に基づく一標本検定(Exact test)
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-1］

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

1） 奏効率（実施医療機関の医師判定）

奏効率（実施医療機関の医師判定）を表 2.7.3.3-4 に示した。

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。

表 2.7.3.3-4 奏効率（実施医療機関の医師判定）
解析対象集団：FAS

	例数(%)	95%信頼区間*2
解析対象症例	20	―
腫瘍縮小効果(奏効割合)*1	6 (30.0)	11.893 ～ 54.279

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された症例
*2：信頼区間は，Exact 法により算出した
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-3］

2） 病勢制御率（中央判定）

病勢制御率（中央判定）を表 2.7.3.3-5 に示した。

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。

表 2.7.3.3-5 病勢制御率（中央判定）
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

	例数(%)	95%信頼区間*2
解析対象症例	14	―
腫瘍縮小効果(病勢制御割合)*1	13 (92.9)	66.132 ～ 99.819

*1：最良総合効果が CR，PR 又は SD と判定された症例
*2：信頼区間は，Exact 法により算出した
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-5］

3） 全生存期間

全生存期間を表 2.7.3.3-6 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。

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。

表 2.7.3.3-6 全生存期間

解析対象集団：FAS

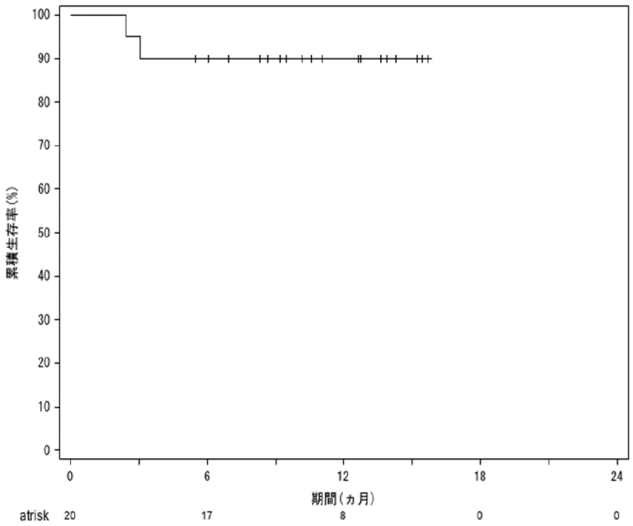
項目			95%信頼区間
症例数	イベント	2	－
	打ち切り	18	－
全生存期間(ヵ月)*1	25%点	－	2.431 ～ －
	中央値	－	－ ～ －
	75%点	－	－ ～ －
リスク集合(累積生存率(%))	治験薬投与開始時	20 (100.0)	－
	6 ヵ月	17 (90.0)	65.603 ～ 97.401
	12 ヵ月	8 (90.0)	65.603 ～ 97.401
	18 ヵ月	－ (－)	－ ～ －
	24 ヵ月	－ (－)	－ ～ －

*1：全生存期間(ヵ月)＝ 全生存期間(日)÷30.4375 とし，95%信頼区間にも同様の換算を実施した。

出典［5.3.5.2-1 表 11.4-6］

図 2.7.3.3-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-1］

4） 無増悪生存期間（中央判定）

無増悪生存期間（中央判定）を表 2.7.3.3-7 に、無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

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。

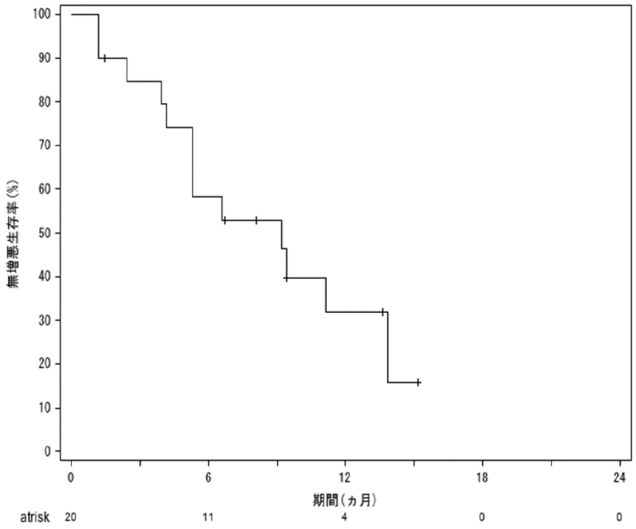
Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存率は 6 カ月時点で 58.2%（95%CI［33.541, 76.521］）、12 カ月時点で 31.8%（95%CI［11.466, 54.485］）であった。

表 2.7.3.3-7 無増悪生存期間（中央判定）
解析対象集団：FAS

項目			95%信頼区間
症例数	イベント	13	－
	打ち切り	7	－
無増悪生存期間(ヵ月)*1	25%点	4.2	1.216 ～ 6.604
	中央値	9.2	4.172 ～ 13.832
	75%点	13.8	9.199 ～ －
リスク集合(無増悪生存率(%))	治験薬投与開始時	20 (100.0)	－
	6 ヵ月	11 (58.2)	33.541 ～ 76.521
	12 ヵ月	4 (31.8)	11.466 ～ 54.485
	18 ヵ月	－ (－)	－ ～ －
	24 ヵ月	－ (－)	－ ～ －

*1：無増悪生存期間(ヵ月)＝ 無増悪生存期間(日)÷30.4375 とし，95%信頼区間にも同様の換算を実施した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-7］

図 2.7.3.3-2 無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
解析対象集団：FAS



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-2］

5） 奏効期間（中央判定）

奏効期間（中央判定）を表 2.7.3.3-8 に、奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。

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において、奏効が認められた 5 例の被験者を対象とした Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は 12.5 カ月（95%CI［6.932, -］）であった。

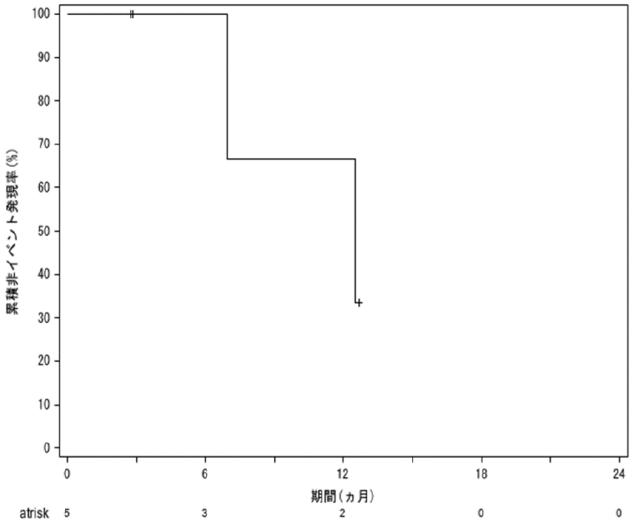
Kaplan-Meier 法を用いて推定した累積非イベント発現率は 6 カ月時点で 100.0%（95%CI［100.000, 100.000］）、12 カ月時点で 66.7%（95%CI［5.407, 94.521］）であった。

表 2.7.3.3-8 奏効期間（中央判定）
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

項目			95%信頼区間
症例数	イベント	2	―
	打ち切り	3	―
奏効期間(ヵ月)[*1]	25%点	6.9	6.932 ～ ―
	中央値	12.5	6.932 ～ ―
	75%点	―	6.932 ～ ―
リスク集合(累積非イベント発現率(%))	初回奏効時点	5 (100.0)	―
	6 ヵ月	3 (100.0)	100.000 ～ 100.000
	12 ヵ月	2 (66.7)	5.407 ～ 94.521
	18 ヵ月	― (―)	― ～ ―
	24 ヵ月	― (―)	― ～ ―

*1：奏効期間(ヵ月)＝奏効期間(日)÷30.4375 とし，95%信頼区間にも同様の換算を実施した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-8］

図 2.7.3.3-3 奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
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



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-3］

6） 奏効に至るまでの期間（中央判定）

奏効に至るまでの期間（中央判定）を表 2.7.3.3-9 に、奏効に至るまでの期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した。

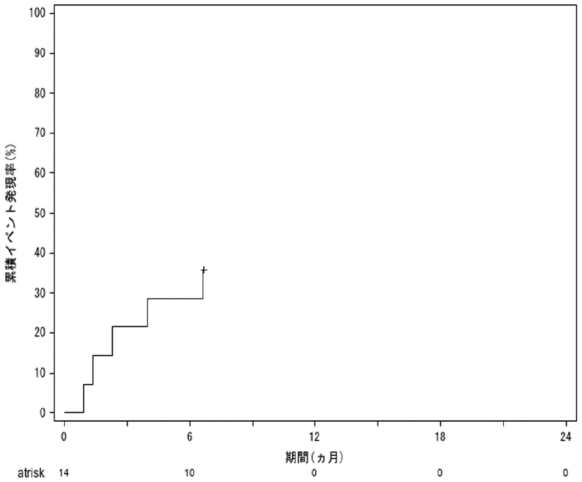
FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効に至るまでの期間の中央値は未達（95%CI［2.300, -］）であった。奏効が認められた 5 例の被験者を対象とした奏効に至るまでの期間の中央値は 2.3 カ月であった。

表 2.7.3.3-9　奏効に至るまでの期間（中央判定）
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

項目			95%信頼区間
症例数	イベント	5	—
	打ち切り	9	—
奏効に至るまでの期間(ヵ月)*1	25%点	4.0	0.953 ～ —
	中央値	—	2.300 ～ —
	75%点	—	— ～ —
奏効に至るまでの期間(ヵ月)*1*2 要約統計量	例数	5	—
	平均値(標準偏差)	3.0 (2.3)	—
	中央値	2.3	—
	第 1 四分位値，第 3 四分位値	1.4, 4.0	—
	最小値，最大値	1, 7	—
リスク集合(累積イベント発現率(%))	治験薬投与開始時	14 (0.0)	—
	6 ヵ月	10 (28.6)	11.812 ～ 59.370
	12 ヵ月	— (—)	— ～ —
	18 ヵ月	— (—)	— ～ —
	24 ヵ月	— (—)	— ～ —

*1：奏効に至るまでの期間(ヵ月)＝ 奏効に至るまでの期間(日)÷30.4375 とし，95%信頼区間にも同様の換算を実施した。
*2：イベント症例のみを集計対象とした。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-9］

図 2.7.3.3-4　奏効に至るまでの期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線
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



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-4］

7） 最良総合効果（中央判定）

最良総合効果（中央判定）を表 2.7.3.3-10 に示した。

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 CR が 1 例（7.1%）、PR が 4 例（28.6%）、SD が 8 例（57.1%）、PD が 1 例（7.1%）、NE が 0 例（0.0%）であった。なお、FAS（20 例）のうち、6 例は中央判定にて測定可能病変なしと判定された。

表 2.7.3.3-10 最良総合効果（中央判定）

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

	例数(%)	95%信頼区間*1
解析対象症例	14	－
CR	1 (7.1)	0.181 ～ 33.868
PR	4 (28.6)	8.389 ～ 58.104
SD	8 (57.1)	28.861 ～ 82.339
PD	1 (7.1)	
NE	0 (0.0)	

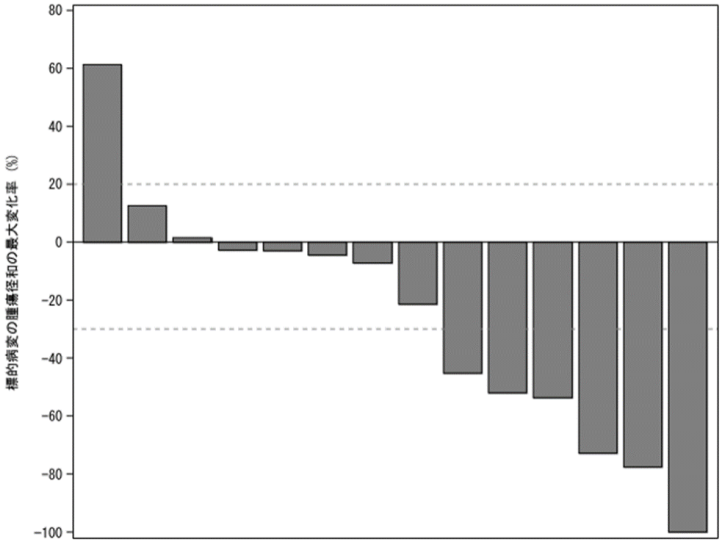
*1：信頼区間は，Exact 法により算出した
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-2］

8） 標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）

標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）の waterfall plot を図 2.7.3.3-5 に、標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移を図 2.7.3.3-6 に示した。

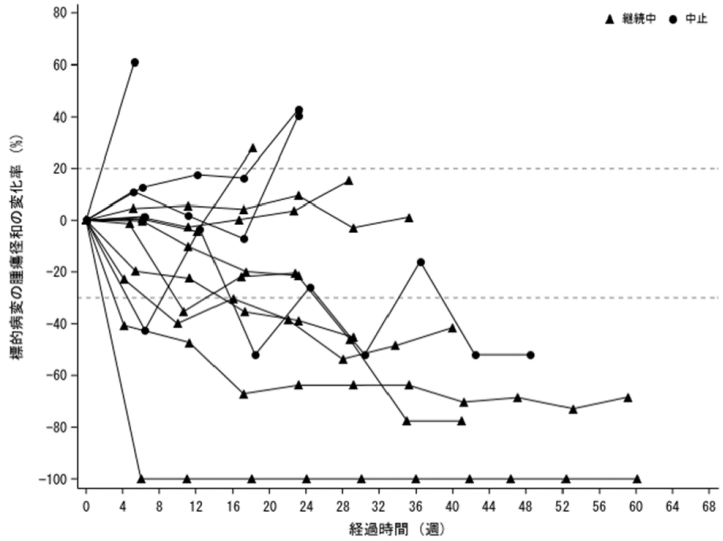
FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者集団において、半数以上の被験者に腫瘍の縮小が認められた。また、腫瘍の縮小が認められた被験者において、抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった。

図 2.7.3.3-5 標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）の waterfall plot
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



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-7］

図 2.7.3.3-6 標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）
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



出典［5.3.5.2-1 図 11.4-6］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目である奏効率（中央判定）に対して、背景因子別の部分集団解析を行った結果を表 2.7.3.7-2 に示した。

性別、人種、年齢、身長、体重、Body Mass Index（BMI）、既往歴、合併症、入院・外来、喫煙歴、ブリンクマン指数、アスベストへの曝露歴、アスベスト曝露期間、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、ECOG PS、原疾患診断日から登録日までの期間、原発部位、組織型分類、転移の有無、転移部位、転移臓器数、標的病変の有無（中央判定）、標的病変の腫瘍径和（中央判定）、非標的病変の有無（中央判定）、悪性中皮腫に対する手術歴、悪性中皮腫に対する放射線治療歴、悪性中皮腫に対する薬物治療歴、化学療法の総レジメン数及び PD-L1 発現有無（計 29 背景因子、計 113 部分集団）について、背景因子別の部分集団解析を実施した。

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］）を除いて、いずれの部分集団においても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 例であった。

2.7.3.3.3.1 原発部位別の有効性の結果

原発部位別の奏効率（中央判定）、無増悪生存期間（中央判定）及び全生存期間の解析結果を表 2.7.3.3-11 に示した。

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。

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、原発部位が悪性腹膜中皮腫の被験者は 19 例であり、悪性心膜中皮腫の被験者は 1 例であった。悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫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［4.172, 13.832］）及び未達（95%CI［-, -］）であった。悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫の集団における全生存期間の中央値は、いずれも未達（95%CI［-, -］）であった。

表 2.7.3.3-11　原発部位別の有効性の結果

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			
	悪性腹膜中皮腫 （N = 13）	悪性心膜中皮腫 （N = 1）	全体 （N = 14）
奏効率（中央判定） %（奏効を示した被験者数）[*1] ［95%CI］[*2]	30.8（4 例） ［9.092, 61.426］	100.0（1 例） ［2.500, 100.000］	35.7（5 例） ［12.760, 64.862］
解析対象集団：FAS			
	悪性腹膜中皮腫 （N = 19）	悪性心膜中皮腫 （N = 1）	全体 （N = 20）
無増悪生存期間（中央判定） 中央値（カ月）[*3] ［95%CI］	9.2 ［4.172, 13.832］	- ［-, -］	9.2 ［4.172, 13.832］
全生存期間 中央値（カ月）[*4] ［95%CI］	- ［-, -］	- ［-, -］	- ［-, -］

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者
*2：信頼区間は、Exact 法により算出した。
*3：無増悪生存期間（カ月） = 無増悪生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
*4：全生存期間（カ月） = 全生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-6、表 11.4-7、表 14.2-25、表 14.2-26、表 14.2-27］

2.7.3.3.3.2　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

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）、無増悪生存期間（中央判定）及び全生存期間の解析結果を表 2.7.3.3-12 に示した。

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、いずれの集団においても奏効例が確認された。

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、悪性中皮腫に対する薬物治療歴無の被験者は 11 例であり、薬物治療歴有の被験者は 9 例であった。薬物治療歴無及び薬物治療歴有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 9.4 カ月（95%CI［3.943, -］）及び 9.2 カ月（95%CI［1.216, -］）であった。薬物治療歴無及び薬物治療歴有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［-, -］）及び未達（95%CI［2.431, -］）であった。

表 2.7.3.3-12　悪性中皮腫に対する薬物治療歴有無別の有効性の結果

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			
	薬物治療歴無 （N = 7）	薬物治療歴有 （N = 7）	全体 （N = 14）
奏効率（中央判定） %（奏効を示した被験者数）*1 ［95%CI］*2	42.9（3 例） ［9.899, 81.595］	28.6（2 例） ［3.669, 70.958］	35.7（5 例） ［12.760, 64.862］
解析対象集団：FAS			
	薬物治療歴無 （N = 11）	薬物治療歴有 （N = 9）	全体 （N = 20）
無増悪生存期間（中央判定） 中央値（カ月）*3 ［95%CI］	9.4 ［3.943, -］	9.2 ［1.216, -］	9.2 ［4.172, 13.832］
全生存期間 中央値（カ月）*4 ［95%CI］	- ［-, -］	- ［2.431, -］	- ［-, -］

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者
*2：信頼区間は、Exact 法により算出した。
*3：無増悪生存期間（カ月） = 無増悪生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
*4：全生存期間（カ月） = 全生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-6、表 11.4-7、表 14.2-25、表 14.2-26、表 14.2-27］

2.7.3.3.3.3 PD-L1 発現状況別の有効性の結果

PD-L1 発現状況別の奏効率（中央判定）、無増悪生存期間（中央判定）及び全生存期間の解析結果を表 2.7.3.3-13 に示した。本試験では PD-L1 ≥ 1%を発現有、PD-L1 < 1%を発現無と定義付けている。なお、本試験で PD-L1 の検査は任意項目であった。PD-L1 の発現状況は、「PD-L1 IHC 28-8 PharmDx」を用いて検査した。

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者 14 例のうち、PD-L1 の発現状況を確認できた被験者は 6 例（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 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 であった。

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（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。

表 2.7.3.3-13 PD-L1 発現状況別の有効性の結果

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				
	PD-L1 の 発現有 (N = 2)	PD-L1 の 発現無 (N = 4)	PD-L1 の 検査未実施 (N = 8)	全体 (N = 14)
奏効率（中央判定） %（奏効を示した被験者数）[*1] ［95%CI］[*2]	100.0%（2 例） ［15.811, 100.000］	0.0%（0 例） ［0.000, 60.236］	37.5%（3 例） ［8.523, 75.514］	35.7%（5 例） ［12.760, 64.862］
解析対象集団：FAS				
	PD-L1 の 発現有 (N = 5)	PD-L1 の 発現無 (N = 5)	PD-L1 の 検査未実施 (N = 10)	全体 (N = 20)
無増悪生存期間（中央判定） 中央値（カ月）[*3] ［95%CI］	9.2 ［1.216, -］	5.3 ［1.216, -］	12.5 ［2.431, -］	9.2 ［4.172, 13.832］
全生存期間 中央値（カ月）[*4] ［95%CI］	- ［3.055, -］	- ［-, -］	- ［2.431, -］	- ［-, -］

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者
*2：信頼区間は、Exact 法により算出した。
*3：無増悪生存期間（カ月） = 無増悪生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
*4：全生存期間（カ月） = 全生存期間（日）÷30.4375 とし、95%CI にも同様の換算を実施した。
出典［5.3.5.2-1 表 11.4-1、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-10（補遺）、表 14.2-11（補遺）、表 14.2-12（補遺）］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本試験におけるニボルマブの用法・用量は、既に「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」に対して承認されている用法・用量と同様の「240 mg、2 週間間隔投与」に設定された。

本試験の有効性の結果は 2.7.3.3 に示したとおりであり、ニボルマブは悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

ニボルマブの悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）における安全性の結果は［2.7.4］に示したが、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

本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、母集団薬物動態（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。悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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

本試験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変化率の推移を設定しており、2.7.3.3.2 に示した本試験の結果より、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） Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29.

2） Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372:320-30.

3） Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, 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） Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:123-35.

5） Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:1627-39.

6） 社内資料：A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) versus Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy (CheckMate 025, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation). Final Clinical Study Report, CA209025

7） Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390:2461-71.

8） 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.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	例数(%)
解析対象症例	—	20
性別	男性	11 (55.0)
	女性	9 (45.0)
人種	アジア人	20 (100.0)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0 (0.0)
	白人	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
年齢(歳)	65歳未満	11 (55.0)
	65歳以上75歳未満	7 (35.0)
	75歳以上	2 (10.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	61.5(11.5)
	中央値	63.5
	第1四分位値，第3四分位値	54.5, 70.0
	最小値, 最大値	31, 77
身長(cm)	160.0cm未満	8 (40.0)
	160.0cm以上，170.0cm未満	7 (35.0)
	170.0cm以上	5 (25.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	163.26(9.88)
	中央値	164.10
	第1四分位値，第3四分位値	157.50, 169.90
	最小値, 最大値	146.0, 179.9
体重(kg)	55.0kg未満	4 (20.0)
	55.0kg以上，65.0kg未満	10 (50.0)
	65.0kg以上	6 (30.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	62.65(10.68)
	中央値	61.80
	第1四分位値，第3四分位値	55.35, 68.95
	最小値, 最大値	41.9, 79.8
BMI(kg/m^2)	18.5未満	0 (0.0)
	18.5以上，25.0未満	13 (65.0)
	25.0以上	7 (35.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	23.48(3.36)
	中央値	22.80
	第1四分位値，第3四分位値	20.58, 26.29
	最小値, 最大値	18.7, 30.0
既往歴	無	7 (35.0)
	有	13 (65.0)
合併症	無	1 (5.0)
	有	19 (95.0)
入院・外来	入院	4 (20.0)
	外来	16 (80.0)
喫煙歴	無	5 (25.0)
	有	15 (75.0)
ブリンクマン指数[*1]	400未満	8 (53.3)
	400以上	7 (46.7)
アスベストへの曝露歴	無	11 (55.0)
	有	9 (45.0)
アスベスト曝露期間(年)[*2*3]	5年未満	3 (33.3)
	5年以上10年未満	1 (11.1)
	10年以上20年未満	1 (11.1)
	20年以上	2 (22.2)
	不明	2 (22.2)
	例数	7
	平均値(標準偏差)	17.045(18.940)
	中央値	8.750
	第1四分位値，第3四分位値	2.982, 36.999
	最小値, 最大値	1.00, 49.59

表 2.7.3.7-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き 1）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	例数(%)
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[*2*3]	30年未満	0 (0.0)
	30年以上40年未満	0 (0.0)
	40年以上50年未満	3 (33.3)
	50年以上	4 (44.4)
	不明	2 (22.2)
ECOG Performance Status	0	13 (65.0)
	1	7 (35.0)
原疾患診断日から登録日までの期間(日)[*2]	180日未満	13 (65.0)
	180日以上360日未満	1 (5.0)
	360日以上540日未満	2 (10.0)
	540日以上720日未満	1 (5.0)
	720日以上	3 (15.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	310.0(483.2)
	中央値	55.5
	第1四分位値，第3四分位値	32.0, 395.0
	最小値, 最大値	12, 1610
原発部位	腹膜	19 (95.0)
	心膜	1 (5.0)
	精巣鞘膜	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
組織型分類	上皮型	18 (90.0)
	肉腫型	2 (10.0)
	二相型	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
転移の有無	無	10 (50.0)
	有	10 (50.0)
転移部位[*4]	腹腔	0 (0.0)
	副腎	0 (0.0)
	膀胱	0 (0.0)
	骨	0 (0.0)
	脳	0 (0.0)
	乳房	0 (0.0)
	中枢神経	0 (0.0)
	結腸	0 (0.0)
	子宮頚部	0 (0.0)
	食道	0 (0.0)
	眼	0 (0.0)
	卵管	0 (0.0)
	胆嚢	0 (0.0)
	胃	0 (0.0)
	腎	0 (0.0)
	大腸	0 (0.0)
	肝臓	0 (0.0)
	肺	1 (10.0)
	リンパ節	4 (40.0)
	卵巣	1 (10.0)
	膵臓	0 (0.0)
	前立腺	0 (0.0)
	直腸	0 (0.0)
	皮膚	0 (0.0)
	小腸	0 (0.0)
	脾臓	0 (0.0)
	精巣	0 (0.0)
	甲状腺	0 (0.0)
	子宮	0 (0.0)
	その他	7 (70.0)

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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

背景因子	区分	例数(%)
転移臓器数	0	10 (50.0)
	1	5 (25.0)
	2	4 (20.0)
	3	0 (0.0)
	4以上	1 (5.0)
標的病変の有無(中央判定)	無	6 (30.0)
	有	14 (70.0)
標的病変の腫瘍径和(mm) (中央判定，RECISTガイドライン 1.1版)	中央値(34.235)*5以下	7 (35.0)
	中央値(34.235)*5より大きい	7 (35.0)
	不明	6 (30.0)
	例数	14
	平均値(標準偏差)	34.373(18.464)
	中央値	34.235
	第1四分位値，第3四分位値	19.370, 44.870
	最小値, 最大値	10.42, 67.85
非標的病変の有無(中央判定)	無	3 (15.0)
	有	17 (85.0)
悪性中皮腫に対する手術歴	無	18 (90.0)
	有	2 (10.0)
悪性中皮腫に対する放射線治療歴	無	20 (100.0)
	有	0 (0.0)
悪性中皮腫に対する薬物治療歴	無	11 (55.0)
	有	9 (45.0)
化学療法の総レジメン数*6	1	3 (33.3)
	2	5 (55.6)
	3	0 (0.0)
	4以上	1 (11.1)
PD-L1発現有無*7	無	5 (25.0)
	有	5 (25.0)
	未実施	10 (50.0)

*1 割合の分母は喫煙歴：有の症例数とした.
*2 不完全日付については，開始日と終了日に対して以下のルールで補完を実施した.
・開始日
年月日が欠測の場合：欠測として取り扱った.
年が欠測でなく，月日が欠測の場合：1月1日を補完した.
年月が欠測でなく，日が欠測の場合：1日を補完した.
・終了日
年月日が欠測の場合：欠測として取り扱った.
年が欠測でなく，月日が欠測の場合：12月31日を補完した.
年月が欠測でなく，日が欠測の場合：月の末日を補完した.
*3 割合の分母はアスベストへの曝露歴：有の症例数とした.
*4 割合の分母は転移の有無：有の症例数とした.
*5 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ける中央値とする.
*6 割合の分母は悪性中皮腫に対する薬物治療歴：有の症例数とした.
*7 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.
出典［5.3.5.2-1 表 14.1.2-1（補遺）］

表 2.7.3.7-2　奏効率（中央判定）に対する背景因子別の部分集団解析

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

背景因子	区分	対象例数	腫瘍縮小効果(奏効割合)*1	95%信頼区間*2
解析対象症例	－	14	5 (35.7)	12.760 ～ 64.862
性別	男性	7	2 (28.6)	3.669 ～ 70.958
	女性	7	3 (42.9)	9.899 ～ 81.595
人種	アジア人	14	5 (35.7)	12.760 ～ 64.862
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0 (－)	－ ～ －
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0 (－)	－ ～ －
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0 (－)	－ ～ －
	白人	0	0 (－)	－ ～ －
	その他	0	0 (－)	－ ～ －
年齢(歳)	65歳未満	9	3 (33.3)	7.485 ～ 70.070
	65歳以上75歳未満	3	2 (66.7)	9.430 ～ 99.160
	75歳以上	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
身長(cm)	160.0cm未満	8	4 (50.0)	15.701 ～ 84.299
	160.0cm以上，170.0cm未満	3	0 (0.0)	0.000 ～ 70.760
	170.0cm以上	3	1 (33.3)	0.840 ～ 90.570
体重(kg)	55.0kg未満	2	2 (100.0)	15.811 ～ 100.000
	55.0kg以上，65.0kg未満	7	2 (28.6)	3.669 ～ 70.958
	65.0kg以上	5	1 (20.0)	0.505 ～ 71.642
BMI(kg/m^2)	18.5未満	0	0 (－)	－ ～ －
	18.5以上，25.0未満	7	3 (42.9)	9.899 ～ 81.595
	25.0以上	7	2 (28.6)	3.669 ～ 70.958
既往歴	無	5	1 (20.0)	0.505 ～ 71.642
	有	9	4 (44.4)	13.700 ～ 78.799
合併症	無	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	有	13	5 (38.5)	13.858 ～ 68.422
入院・外来	入院	4	1 (25.0)	0.631 ～ 80.588
	外来	10	4 (40.0)	12.155 ～ 73.762
喫煙歴	無	3	2 (66.7)	9.430 ～ 99.160
	有	11	3 (27.3)	6.022 ～ 60.974
ブリンクマン指数	400未満	6	3 (50.0)	11.812 ～ 88.188
	400以上	5	0 (0.0)	0.000 ～ 52.182
アスベストへの曝露歴	無	9	4 (44.4)	13.700 ～ 78.799
	有	5	1 (20.0)	0.505 ～ 71.642
アスベスト曝露期間(年)	5年未満	1	1 (100.0)	2.500 ～ 100.000
	5年以上10年未満	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	10年以上20年未満	0	0 (－)	－ ～ －
	20年以上	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	不明	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
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	30年未満	0	0 (－)	－ ～ －
	30年以上40年未満	0	0 (－)	－ ～ －
	40年以上50年未満	1	1 (100.0)	2.500 ～ 100.000
	50年以上	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
	不明	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
ECOG Performance Status	0	8	1 (12.5)	0.316 ～ 52.651
	1	6	4 (66.7)	22.278 ～ 95.673
原疾患診断日から登録日までの期間(日)	180日未満	9	4 (44.4)	13.700 ～ 78.799
	180日以上360日未満	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	360日以上540日未満	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
	540日以上720日未満	0	0 (－)	－ ～ －
	720日以上	2	1 (50.0)	1.258 ～ 98.742
原発部位	腹膜	13	4 (30.8)	9.092 ～ 61.426
	心膜	1	1 (100.0)	2.500 ～ 100.000
	精巣鞘膜	0	0 (－)	－ ～ －
	その他	0	0 (－)	－ ～ －
組織型分類	上皮型	12	4 (33.3)	9.925 ～ 65.112
	肉腫型	2	1 (50.0)	1.258 ～ 98.742
	二相型	0	0 (－)	－ ～ －
	その他	0	0 (－)	－ ～ －
転移の有無	無	6	1 (16.7)	0.421 ～ 64.123
	有	8	4 (50.0)	15.701 ～ 84.299

表 2.7.3.7-2　奏効率（中央判定）に対する背景因子別の部分集団解析（続き）

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

背景因子	区分	対象例数	腫瘍縮小効果 (奏効割合)[*1]	95%信頼区間[*2]
転移部位	腹腔	0	0 (－)	－ ～ －
	副腎	0	0 (－)	－ ～ －
	膀胱	0	0 (－)	－ ～ －
	骨	0	0 (－)	－ ～ －
	脳	0	0 (－)	－ ～ －
	乳房	0	0 (－)	－ ～ －
	中枢神経	0	0 (－)	－ ～ －
	結腸	0	0 (－)	－ ～ －
	子宮頚部	0	0 (－)	－ ～ －
	食道	0	0 (－)	－ ～ －
	眼	0	0 (－)	－ ～ －
	卵管	0	0 (－)	－ ～ －
	胆嚢	0	0 (－)	－ ～ －
	胃	0	0 (－)	－ ～ －
	腎	0	0 (－)	－ ～ －
	大腸	0	0 (－)	－ ～ －
	肝臓	0	0 (－)	－ ～ －
	肺	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	リンパ節	4	2 (50.0)	6.759 ～ 93.241
	卵巣	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
	膵臓	0	0 (－)	－ ～ －
	前立腺	0	0 (－)	－ ～ －
	直腸	0	0 (－)	－ ～ －
	皮膚	0	0 (－)	－ ～ －
	小腸	0	0 (－)	－ ～ －
	脾臓	0	0 (－)	－ ～ －
	精巣	0	0 (－)	－ ～ －
	甲状腺	0	0 (－)	－ ～ －
	子宮	0	0 (－)	－ ～ －
	その他	5	3 (60.0)	14.663 ～ 94.726
転移臓器数	0	6	1 (16.7)	0.421 ～ 64.123
	1	3	1 (33.3)	0.840 ～ 90.570
	2	4	3 (75.0)	19.412 ～ 99.369
	3	0	0 (－)	－ ～ －
	4以上	1	0 (0.0)	0.000 ～ 97.500
標的病変の有無(中央判定)	無	0	0 (－)	－ ～ －
	有	14	5 (35.7)	12.760 ～ 64.862
標的病変の腫瘍径和(mm) (中央判定，RECISTガイドライン 1.1版)	中央値(34.235)[*3]以下	7	3 (42.9)	9.899 ～ 81.595
	中央値(34.235)[*3]より大きい	7	2 (28.6)	3.669 ～ 70.958
非標的病変の有無(中央判定)	無	3	1 (33.3)	0.840 ～ 90.570
	有	11	4 (36.4)	10.926 ～ 69.210
悪性中皮腫に対する手術歴	無	12	5 (41.7)	15.165 ～ 72.333
	有	2	0 (0.0)	0.000 ～ 84.189
悪性中皮腫に対する放射線治療歴	無	14	5 (35.7)	12.760 ～ 64.862
	有	0	0 (－)	－ ～ －
悪性中皮腫に対する薬物治療歴	無	7	3 (42.9)	9.899 ～ 81.595
	有	7	2 (28.6)	3.669 ～ 70.958
化学療法の総レジメン数	1	2	1 (50.0)	1.258 ～ 98.742
	2	5	1 (20.0)	0.505 ～ 71.642
	3	0	0 (－)	－ ～ －
	4以上	0	0 (－)	－ ～ －
PD-L1発現有無[*4]	無	4	0 (0.0)	0.000 ～ 60.236
	有	2	2 (100.0)	15.811 ～ 100.000
	未実施	8	3 (37.5)	8.523 ～ 75.514

*1：最良総合効果が CR 又は PR と判定された症例
*2：信頼区間は，Exact法により算出した
*3：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ける中央値とする．
*4：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．

出典［5.3.5.2-1 表 14.2-25（補遺）］

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
2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
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 7
2.7.4.2.1 有害事象の解析 7
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 7
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 8
2.7.4.2.1.3 死亡 13
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 14
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 15
2.7.4.2.1.6 ニボルマブ単独投与時の安全性プロファイルについて、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者と既承認効能又は効果の患者との比較検討 17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 17
2.7.4.3 臨床検査値の評価 18
2.7.4.3.1 血液学的検査及び血液生化学的検査 18
2.7.4.3.2 甲状腺機能検査 19
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 20
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 20
2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因 20
2.7.4.5.2 薬物相互作用 20
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 20
2.7.4.5.4 過量投与 21
2.7.4.5.5 薬物乱用 21
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 21
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 22
2.7.4.6 市販後データ 22
2.7.4.6.1 使用患者数の推計 22
2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象 22

2.7.4.7　参考文献 23
2.7.4.8　付録 24

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 7
表 2.7.4.2-2　有害事象の Grade 別発現頻度 9
表 2.7.4.2-3　副作用の Grade 別発現頻度 12
表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度 14
表 2.7.4.2-5　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度 14
表 2.7.4.2-6　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度 15
表 2.7.4.2-7　投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度 15
表 2.7.4.2-8　休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度 16
表 2.7.4.2-9　休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度 17
表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現頻度 19
表 2.7.4.3-2　甲状腺機能検査値異常の発現頻度 19
表 2.7.4.8-1　背景因子別の有害事象発現状況 24
表 2.7.4.8-2　背景因子別の副作用発現状況 27

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル･マイヤーズ スクイブ
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
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
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LLN	Lower limit of normal	施設基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準
PS	Performance Status	－
PT	Preferred term	基本語
SAS	Safety Analysis Set	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
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

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（ONO-4538、以下、ニボルマブ）の安全性は、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が検討された医師主導第II相試験（HCM-002 試験、以下、本試験）の結果に基づき評価した。本試験の概要を表 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	安全性評価 対象者数
医師主導 第II相試験 HCM-002 ［日本］ （評価資料）	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者*1	非盲検 非対照	ニボルマブ 240 mg、 2 週間間隔、静脈内投与	20 例

*1：薬物治療歴の有無を問わない。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

本試験の安全性評価項目における解析対象集団（Safety Analysis Set［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。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、胸部 X 線及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）等とされた。

安全性評価における有害事象名は、特に断りのない限り、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver. 25.0 の基本語（PT）に読み替えられ、器官別大分類（SOC）による分類が行われた。有害事象の Grade は、米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver. 5.0 日本語訳を用いて判定され、NCI-CTCAE の項目にない徴候又は症状等は、以下の基準を参考に判定された。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。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

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、金銭の管理等を指す。
**：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、被験者の状態、既往歴、併用薬剤及び発症の時間的関係等を考慮し、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。このうち、2.と判定されたものを「副作用」として取り扱うこととされた。

有害事象の集計は、治験薬投与開始後から後観察終了（治療期終了 28 日±7 日後）における最も遅い検査日又は後治療開始までのいずれか早い日までに発現した有害事象を対象に実施された。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、発現回数にかかわらず 1 例として集計された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本試験では 20 例の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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。

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。

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：SAS

	要約統計量							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位値	中央値	第 3 四分位値	最大値
総投与期間(週)	20	37.650	20.617	4.14	20.071	38.857	54.214	68.14
総投与量(mg)	20	4560.0	2308.6	720	2640.0	4800.0	6360.0	7920
投与サイクル数	20	19.0	9.6	3	11.0	20.0	26.5	33

出典［5.3.5.2-1 表 11.3-1］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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 人口統計学的特性及び他の基準値の特性］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

本試験における有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 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：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］

2.7.4.2.1.2　　比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に、副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。

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。

- 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）　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。

- 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%）

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.4.2-2　有害事象の Grade 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	Grade	
	Grade3-5	Any Grade
	例数(%)	例数(%)
解析対象症例	20	
発現症例	2 (10.0)	19 (95.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	8 (40.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (5.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (5.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (5.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (5.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (5.0)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	2 (10.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (5.0)
内分泌障害	1 (5.0)	5 (25.0)
副腎機能不全	1 (5.0)	1 (5.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	4 (20.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)
低リン血症	0 (0.0)	1 (5.0)
精神障害	0 (0.0)	3 (15.0)
不眠症	0 (0.0)	2 (10.0)
不安障害	0 (0.0)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (10.0)
視神経炎	0 (0.0)	1 (5.0)
味覚障害	0 (0.0)	1 (5.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (5.0)
結膜沈着物	0 (0.0)	1 (5.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (5.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (5.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (5.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (10.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (5.0)
胸水	0 (0.0)	1 (5.0)

表 2.7.4.2-2　有害事象の Grade 別発現頻度（続き 1）
解析対象集団：SAS

	Grade	
	Grade3-5	Any Grade
	例数(%)	例数(%)
胃腸障害	0 (0.0)	9 (45.0)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (10.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (5.0)
便秘	0 (0.0)	3 (15.0)
下痢	0 (0.0)	2 (10.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (5.0)
悪心	0 (0.0)	1 (5.0)
歯周病	0 (0.0)	1 (5.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (5.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (5.0)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	12 (60.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	2 (10.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (5.0)
汗腺炎	0 (0.0)	1 (5.0)
汗疹	0 (0.0)	1 (5.0)
爪の障害	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒症	0 (0.0)	2 (10.0)
発疹	0 (0.0)	5 (25.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚障害	1 (5.0)	1 (5.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)
多発性関節炎	0 (0.0)	1 (5.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (5.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (5.0)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (5.0)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	7 (35.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (5.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (5.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (5.0)
発熱	0 (0.0)	4 (20.0)

表 2.7.4.2-2　有害事象の Grade 別発現頻度（続き 2）

	Grade	
	Grade3-5	Any Grade
	例数(%)	例数(%)
臨床検査	0 (0.0)	5 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
血中コルチコトロピン減少	0 (0.0)	1 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (5.0)
コルチゾール減少	0 (0.0)	1 (5.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (5.0)
圧迫骨折	0 (0.0)	1 (5.0)
転倒	0 (0.0)	1 (5.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-4］

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.4.2-3　副作用の Grade 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	Grade	
	Grade3-5	Any Grade
	例数(%)	例数(%)
解析対象症例	20	
発現症例	2 (10.0)	16 (80.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (5.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (5.0)
内分泌障害	1 (5.0)	5 (25.0)
副腎機能不全	1 (5.0)	1 (5.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	4 (20.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)
低リン血症	0 (0.0)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (10.0)
視神経炎	0 (0.0)	1 (5.0)
味覚障害	0 (0.0)	1 (5.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (5.0)
結膜沈着物	0 (0.0)	1 (5.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (5.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (5.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (5.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (5.0)
胸水	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害	0 (0.0)	6 (30.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (5.0)
便秘	0 (0.0)	3 (15.0)
下痢	0 (0.0)	2 (10.0)
歯周病	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	11 (55.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (5.0)
汗腺炎	0 (0.0)	1 (5.0)
爪の障害	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒症	0 (0.0)	2 (10.0)
発疹	0 (0.0)	5 (25.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (5.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚障害	1 (5.0)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)
多発性関節炎	0 (0.0)	1 (5.0)

表 2.7.4.2-3　副作用の Grade 別発現頻度（続き 1）
解析対象集団：SAS

	Grade	
	Grade3-5	Any Grade
	例数(%)	例数(%)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (5.0)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (10.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (5.0)
発熱	0 (0.0)	1 (5.0)
臨床検査	0 (0.0)	3 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)
血中コルチコトロピン減少	0 (0.0)	1 (5.0)
コルチゾール減少	0 (0.0)	1 (5.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-5］

2.7.4.2.1.3　　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。

2.7.4.2.1.4　　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に、重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に、重篤な有害事象の一覧表を［5.3.5.2-1 表 14.3.2-1］に示した。

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。

- 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。

表 2.7.4.2-4　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	例数(%)
解析対象症例	20
発現症例	2 (10.0)
内分泌障害	1 (5.0)
副腎機能不全	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
視神経炎	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-8 改変］

表 2.7.4.2-5　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	例数(%)
解析対象症例	20
発現症例	2 (10.0)
内分泌障害	1 (5.0)
副腎機能不全	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
視神経炎	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-9 改変］

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

本試験で認められた投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に、投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。

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。

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

表 2.7.4.2-6　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	例数(%)
解析対象症例	20
発現症例	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
視神経炎	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-10］

表 2.7.4.2-7　投与中止に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度
解析対象集団：SAS

	例数(%)
解析対象症例	20
発現症例	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
視神経炎	1 (5.0)

MedDRA/J version 25.0

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-11］

2） 休薬に至った有害事象

本試験で認められた休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に、休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した。

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。

- 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%）

表 2.7.4.2-8 休薬に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAS

SOC	解析対象症例 = 20	
PT	例数	(%)
発現症例	4	(20.0)
内分泌障害	2	(10.0)
副腎機能不全	1	(5.0)
甲状腺機能低下症	1	(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0)
皮膚障害	1	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.0)
多発性関節炎	1	(5.0)
臨床検査	1	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)

MedDRA/J version 25.0

表 2.7.4.2-9　休薬に至った副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：SAS

SOC PT	解析対象症例 ＝20 例数	 (%)
発現症例	4	(20.0)
内分泌障害	2	(10.0)
副腎機能不全	1	(5.0)
甲状腺機能低下症	1	(5.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0)
皮膚障害	1	(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.0)
多発性関節炎	1	(5.0)
臨床検査	1	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)

MedDRA/J version 25.0

2.7.4.2.1.6　ニボルマブ単独投与時の安全性プロファイルについて、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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、CA209205 試験及び NCCH1606 試験、腎細胞がん：ONO-4538-03 試験、頭頸部がん：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、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：CA209142 試験、食道がん：ONO-4538-24 試験、食道がんにおける術後補助療法：ONO-4538-43 試験、原発不明がん：NM-K2002 試験、尿路上皮がんにおける術後補助療法：ONO-4538-33 試験）では認められておらず、本試験の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者で新たに認められた副作用（MedDRA PT）は、視神経炎、結膜沈着物、歯周病及び汗腺炎各 1 例（5.0%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 であった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

本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 12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他のいくつか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 血液学的検査及び血液生化学的検査

被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として報告され、その結果は 2.7.4.2 有害事象に示した。

本項では、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[1)] に従って集計し、肝機能障害のリスクについて検討した。

本試験におけるベースラインに対する投与開始後の臨床検査値の Grade（最悪値）のシフトテーブルを［5.3.5.2-1 表 14.3.4-2］に、肝機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した。

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。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が認められた検査項目は、リンパ球数減少 1 例（Grade 0→3）及び低アルブミン血症 1 例（Grade 1→3）であった。

ニボルマブが投与された 20 例の被験者のうち、施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超える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）が認められた被験者は 1 例（5.0%）であった。ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST が認められた被験者、及び ULN の 2 倍を超える総ビリルビンが認められた被験者はいずれもいなかった。また、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、かつ測定日前後 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 倍未満に該当する被験者はいなかった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現頻度
解析対象集団：SAS

カテゴリ	例数　(%)
ALT又はAST > 3 x ULN[*1]	1 (5.0)
ALT又はAST > 5 x ULN	0 (0.0)
ALT又はAST > 10 x ULN	0 (0.0)
ALT又はAST > 20 x ULN	0 (0.0)
総ビリルビン > 2 x ULN	0 (0.0)
ALT又はAST > 3 x ULNかつ，測定日前後1日以内での総ビリルビン > 2 x ULN	0 (0.0)
ALT又はAST > 3 x ULNかつ，測定日前後30日以内での総ビリルビン > 2 x ULN	0 (0.0)
ALT又はAST > 3 x ULNかつ，測定日前後1日以内での総ビリルビン >= 2 x ULNかつALP < 2 x ULN	0 (0.0)

*1 ULN : Upper Limit of Nomal
本治験中において少なくとも1回以上，上記の条件を満たす症例数を集計した．
出典［5.3.5.2-1 表 14.3.4-10］

2.7.4.3.2　甲状腺機能検査

本試験における甲状腺機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した。

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。

表 2.7.4.3-2　甲状腺機能検査値異常の発現頻度
解析対象集団：SAS

カテゴリ	例数　(%)
TSH > ULN[*1]	6 (30.0)
TSH > ULNかつベースラインにおいてTSH <= ULN	6 (30.0)
TSH > ULNかつ少なくとも1時点においてfree T3又はfree T4 < LLN[*2]	2 (10.0)
TSH > ULNかつ全ての時点においてfree T3及びfree T4 >= LLN	4 (20.0)
TSH > ULNかつfree T3又はfree T4が欠測	2 (10.0)
TSH < LLN	6 (30.0)
TSH < LLNかつベースラインにおいてTSH >= LLN	5 (25.0)
TSH < LLNかつ少なくとも1時点においてfree T3又はfree T4 > ULN	3 (15.0)
TSH < LLNかつ全ての時点においてfree T3及びfree T4 <= ULN	3 (15.0)
TSH < LLNかつfree T3又はfree T4が欠測	1 (5.0)

*1 ULN : Upper Limit of Nomal
*2 LLN : Lower Limit of Nomal
本治験中において少なくとも1回以上，上記の条件を満たす症例数を集計した．
出典［5.3.5.2-1 表 14.3.4-11］

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

本試験では、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、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 等についてモニタリングした。これらの観察項目について、異常変動が認められた場合は有害事象として報告された。2.7.4.2 有害事象に示したとおり、これらの観察項目について、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。

2.7.4.5 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

本試験では、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。背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.8-1 に、背景因子別の副作用発現状況を表 2.7.4.8-2 に示した。

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。

2.7.4.5.2 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。しかし、モノクローナル抗体のうち、サイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある[2)]。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」の項に以下を記載し、注意喚起している。

「9.4 生殖能を有する者」

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

「9.5 妊婦」

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

「9.6 授乳婦」

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

2.7.4.5.4 過量投与

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。

2.7.4.5.5 薬物乱用

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。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

ニボルマブに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。ニボルマブ投与時に比較的よく見られる副作用として倦怠感及び疲労があり、本試験でも倦怠感が報告されている（2.7.4.2.1.2）。倦怠感及び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、倦怠感及び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、Bristol-Myers Squibb 社（BMS 社）による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1］及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［5.3.6-2］に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

日本における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（小野薬品工業株式会社及び 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）。

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、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。

2.7.4.7　　参考文献

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

2） Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 背景因子別の有害事象発現状況

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
解析対象症例	—	20	19 (95.0)
性別	男性	11	10 (90.9)
	女性	9	9 (100.0)
人種	アジア人	20	19 (95.0)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0 —
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0 —
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0 —
	白人	0	0 —
	その他	0	0 —
年齢(歳)	65歳未満	11	10 (90.9)
	65歳以上75歳未満	7	7 (100.0)
	75歳以上	2	2 (100.0)
身長(cm)	160.0cm未満	8	8 (100.0)
	160.0cm以上，170.0cm未満	7	7 (100.0)
	170.0cm以上	5	4 (80.0)
体重(kg)	55.0kg未満	4	4 (100.0)
	55.0kg以上，65.0kg未満	10	10 (100.0)
	65.0kg以上	6	5 (83.3)
BMI(kg/m^2)	18.5未満	0	0 —
	18.5以上，25.0未満	13	13 (100.0)
	25.0以上	7	6 (85.7)
既往歴	無	7	7 (100.0)
	有	13	12 (92.3)
合併症	無	1	1 (100.0)
	有	19	18 (94.7)
入院・外来	入院	4	4 (100.0)
	外来	16	15 (93.8)
喫煙歴	無	5	5 (100.0)
	有	15	14 (93.3)
ブリンクマン指数	400未満	8	8 (100.0)
	400以上	7	6 (85.7)
アスベストへの曝露歴	無	11	11 (100.0)
	有	9	8 (88.9)
アスベスト曝露期間(年)	5年未満	3	3 (100.0)
	5年以上10年未満	1	1 (100.0)
	10年以上20年未満	1	1 (100.0)
	20年以上	2	2 (100.0)
	不明	2	1 (50.0)
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	30年未満	0	0 —
	30年以上40年未満	0	0 —
	40年以上50年未満	3	3 (100.0)
	50年以上	4	4 (100.0)
	不明	2	1 (50.0)
ECOG Performance Status	0	13	13 (100.0)
	1	7	6 (85.7)

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.4.8-1　背景因子別の有害事象発現状況（続き 1）
解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
原疾患診断日から登録日までの期間(日)	180日未満	13	13 (100.0)
	180日以上360日未満	1	1 (100.0)
	360日以上540日未満	2	2 (100.0)
	540日以上720日未満	1	1 (100.0)
	720日以上	3	2 (66.7)
原発部位	腹膜	19	18 (94.7)
	心膜	1	1 (100.0)
	精巣鞘膜	0	0 —
	その他	0	0 —
組織型分類	上皮型	18	17 (94.4)
	肉腫型	2	2 (100.0)
	二相型	0	0 —
	その他	0	0 —
転移の有無	無	10	9 (90.0)
	有	10	10 (100.0)
転移部位	腹腔	0	0 —
	副腎	0	0 —
	膀胱	0	0 —
	骨	0	0 —
	脳	0	0 —
	乳房	0	0 —
	中枢神経	0	0 —
	結腸	0	0 —
	子宮頸部	0	0 —
	食道	0	0 —
	眼	0	0 —
	卵管	0	0 —
	胆嚢	0	0 —
	胃	0	0 —
	腎	0	0 —
	大腸	0	0 —
	肝臓	0	0 —
	肺	1	1 (100.0)
	リンパ節	4	4 (100.0)
	卵巣	1	1 (100.0)
	膵臓	0	0 —
	前立腺	0	0 —
	直腸	0	0 —
	皮膚	0	0 —
	小腸	0	0 —
	脾臓	0	0 —
	精巣	0	0 —
	甲状腺	0	0 —
	子宮	0	0 —
	その他	7	7 (100.0)

表 2.7.4.8-1　背景因子別の有害事象発現状況（続き 2）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
転移臓器数	0	10	9 (90.0)
	1	5	5 (100.0)
	2	4	4 (100.0)
	3	0	0 －
	4以上	1	1 (100.0)
標的病変の有無(中央判定)	無	6	6 (100.0)
	有	14	13 (92.9)
標的病変の腫瘍径和(mm) (中央判定，RECISTガイドライン 1.1版)	中央値(34.235)[*2]以下	7	7 (100.0)
	中央値(34.235)[*2]より大きい	7	6 (85.7)
	不明	6	6 (100.0)
非標的病変の有無(中央判定)	無	3	3 (100.0)
	有	17	16 (94.1)
悪性中皮腫に対する手術歴	無	18	17 (94.4)
	有	2	2 (100.0)
悪性中皮腫に対する放射線治療歴	無	20	19 (95.0)
	有	0	0 －
悪性中皮腫に対する薬物治療歴	無	11	11 (100.0)
	有	9	8 (88.9)
化学療法の総レジメン数	1	3	3 (100.0)
	2	5	4 (80.0)
	3	0	0 －
	4以上	1	1 (100.0)
PD-L1発現有無[*3]	無	5	5 (100.0)
	有	5	5 (100.0)
	未実施	10	9 (90.0)

*1 発現例数割合の分母は、背景因子別の対象例数とした．
MedDRA/J version 25.0
*2 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ける中央値とする．
*3 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．

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-14（補遺）］

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.4.8-2　背景因子別の副作用発現状況
解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
解析対象症例	—	20	16 (80.0)
性別	男性	11	7 (63.6)
	女性	9	9 (100.0)
人種	アジア人	20	16 (80.0)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0 —
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0 —
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0 —
	白人	0	0 —
	その他	0	0 —
年齢(歳)	65歳未満	11	8 (72.7)
	65歳以上75歳未満	7	6 (85.7)
	75歳以上	2	2 (100.0)
身長(cm)	160.0cm未満	8	7 (87.5)
	160.0cm以上，170.0cm未満	7	7 (100.0)
	170.0cm以上	5	2 (40.0)
体重(kg)	55.0kg未満	4	4 (100.0)
	55.0kg以上，65.0kg未満	10	8 (80.0)
	65.0kg以上	6	4 (66.7)
BMI(kg/m^2)	18.5未満	0	0 —
	18.5以上，25.0未満	13	12 (92.3)
	25.0以上	7	4 (57.1)
既往歴	無	7	6 (85.7)
	有	13	10 (76.9)
合併症	無	1	1 (100.0)
	有	19	15 (78.9)
入院・外来	入院	4	4 (100.0)
	外来	16	12 (75.0)
喫煙歴	無	5	4 (80.0)
	有	15	12 (80.0)
ブリンクマン指数	400未満	8	7 (87.5)
	400以上	7	5 (71.4)
アスベストへの曝露歴	無	11	10 (90.9)
	有	9	6 (66.7)
アスベスト曝露期間(年)	5年未満	3	2 (66.7)
	5年以上10年未満	1	1 (100.0)
	10年以上20年未満	1	1 (100.0)
	20年以上	2	2 (100.0)
	不明	2	0 (0.0)
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	30年未満	0	0 —
	30年以上40年未満	0	0 —
	40年以上50年未満	3	2 (66.7)
	50年以上	4	4 (100.0)
	不明	2	0 (0.0)
ECOG Performance Status	0	13	13 (100.0)
	1	7	3 (42.9)

表 2.7.4.8-2　背景因子別の副作用発現状況（続き 1）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
原疾患診断日から登録日までの期間(日)	180日未満	13	11 (84.6)
	180日以上360日未満	1	1 (100.0)
	360日以上540日未満	2	2 (100.0)
	540日以上720日未満	1	0 (0.0)
	720日以上	3	2 (66.7)
原発部位	腹膜	19	15 (78.9)
	心膜	1	1 (100.0)
	精巣鞘膜	0	0 —
	その他	0	0 —
組織型分類	上皮型	18	14 (77.8)
	肉腫型	2	2 (100.0)
	二相型	0	0 —
	その他	0	0 —
転移の有無	無	10	7 (70.0)
	有	10	9 (90.0)
転移部位	腹腔	0	0 —
	副腎	0	0 —
	膀胱	0	0 —
	骨	0	0 —
	脳	0	0 —
	乳房	0	0 —
	中枢神経	0	0 —
	結腸	0	0 —
	子宮頚部	0	0 —
	食道	0	0 —
	眼	0	0 —
	卵管	0	0 —
	胆嚢	0	0 —
	胃	0	0 —
	腎	0	0 —
	大腸	0	0 —
	肝臓	0	0 —
	肺	1	1 (100.0)
	リンパ節	4	3 (75.0)
	卵巣	1	1 (100.0)
	膵臓	0	0 —
	前立腺	0	0 —
	直腸	0	0 —
	皮膚	0	0 —
	小腸	0	0 —
	脾臓	0	0 —
	精巣	0	0 —
	甲状腺	0	0 —
	子宮	0	0 —
	その他	7	7 (100.0)

表 2.7.4.8-2　背景因子別の副作用発現状況（続き 2）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	対象例数	発現例数(%)[*1]
転移臓器数	0	10	7 (70.0)
	1	5	5 (100.0)
	2	4	3 (75.0)
	3	0	0 －
	4以上	1	1 (100.0)
標的病変の有無(中央判定)	無	6	5 (83.3)
	有	14	11 (78.6)
標的病変の腫瘍径和(mm) (中央判定，RECISTガイドライン 1.1版)	中央値(34.235)[*2]以下	7	6 (85.7)
	中央値(34.235)[*2]より大きい	7	5 (71.4)
	不明	6	5 (83.3)
非標的病変の有無(中央判定)	無	3	3 (100.0)
	有	17	13 (76.5)
悪性中皮腫に対する手術歴	無	18	14 (77.8)
	有	2	2 (100.0)
悪性中皮腫に対する放射線治療歴	無	20	16 (80.0)
	有	0	0 －
悪性中皮腫に対する薬物治療歴	無	11	11 (100.0)
	有	9	5 (55.6)
化学療法の総レジメン数	1	3	1 (33.3)
	2	5	4 (80.0)
	3	0	0 －
	4以上	1	0 (0.0)
PD-L1発現有無[*3]	無	5	5 (100.0)
	有	5	4 (80.0)
	未実施	10	7 (70.0)

*1 発現例数割合の分母は、背景因子別の対象例数とした．
MedDRA/J version 25.0
*2 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ける中央値とする．
*3 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．

出典［5.3.5.2-1 表 14.3.1-15（補遺）］

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5　　参考文献

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.6］に示した。

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

［2.7.4.7］に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　ONO-4538　第II相試験　悪性中皮腫（胸膜を除く）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（VIOLA）（評価資料） 6
2.7.6.2　付録 16

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 5
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要 6
表 2.7.6.1-2　被験者の内訳 10
表 2.7.6.1-3　解析対象集団 10
表 2.7.6.1-4　ニボルマブの曝露及び投与状況 11
表 2.7.6.1-5　有効性の結果の要約 13
表 2.7.6.1-6　安全性の結果の要約 15
表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 16

図

図 2.7.6.1-1　試験デザイン 9

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
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	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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	対象患者	用法・用量	被験者数	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）	HCM-002 ［日本］	5.3.5.2-1	有効性 安全性	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]	継続 完全な報告書

*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。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

2.7.6.1 ONO-4538 第Ⅱ相試験 悪性中皮腫（胸膜を除く）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（VIOLA）（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	HCM-002
治験実施医療機関	兵庫医科大学病院 他／計 5 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）：2020 年 10 月 [redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第II相
目的	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を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験であり、医師主導試験として実施されている。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
治験方法	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（図 2.7.6.1-1）。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 を 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。ただし、治験薬の投与中止基準に該当した場合でも、急速な病勢進行を認めず、ニボルマブの投与を継続することにより臨床的有用性が期待され、安全にニボルマブの投与を継続することが可能と判断される場合は、治験調整医師と協議の上、ニボルマブの投与を継続することが許容された。 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。
被験者数	計画時： 治験責任医師又は治験分担医師の判定（以下、実施医療機関の医師判定）による測定可能病変を有する被験者：20 例 測定可能病変のない被験者（悪性腹膜中皮腫を除く）：最大 3 例 解析時： 本登録例：20 例（実施医療機関の医師判定による測定可能病変のない被験者［悪性腹膜中皮腫を除く］はいなかった。） 有効性評価項目における解析対象集団： 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：14 例 FAS：20 例 安全性評価項目における解析対象集団： Safety Analysis Set（SAS）：20 例
対象疾患	悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
主な選択基準	・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 ・ 組織診断により悪性中皮腫と診断され、他の臨床情報から胸膜以外の悪性中皮腫と診断された患者 ・ 登録前 14 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有すると治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者。ただし、心膜・精巣鞘膜等の悪性腹膜中皮腫以外の悪性中皮腫については、測定可能病変の有無を問わない。 ・ 悪性中皮腫（胸膜を除く）に対する治療歴は問わない。 ・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者

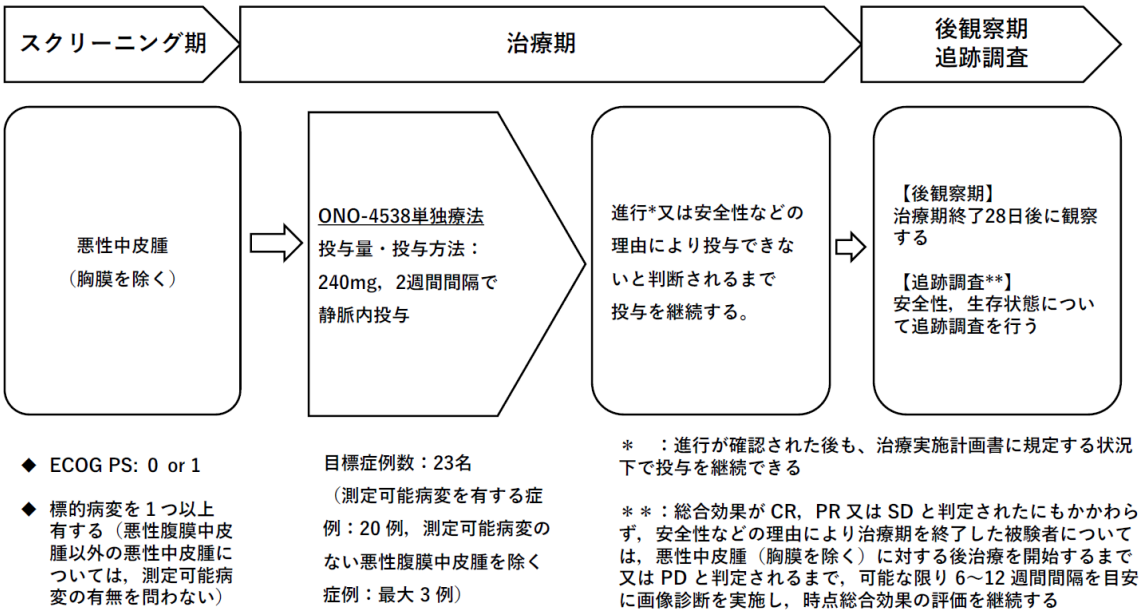
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 1）

主な選択基準（続き）	・ 90 日以上の生存が期待される患者
主な除外基準	・ 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 ・ 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 ・ 重複がんを有する患者 ・ 脳又は髄膜に転移巣を有する患者 ・ 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 ・ 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 ・ 過去にニボルマブ（ONO-4538、MDX-1106 又は BMS-936558）、抗 Programmed cell death-1（PD-1）抗体、抗 Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体、抗 Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）抗体、抗 Cluster of differentiation（CD）137 抗体、抗 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
被験薬 用量及び投与方法	ニボルマブ（ONO-4538） ニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で 30 分以上かけて静脈内投与した。
主な評価項目	有効性： 主要評価項目： ・ 奏効率（中央判定） 副次評価項目： ・ 奏効率（実施医療機関の医師判定） ・ 病勢制御率（中央判定） ・ 全生存期間 ・ 無増悪生存期間（中央判定） ・ 奏効期間（中央判定） ・ 奏効に至るまでの期間（中央判定） ・ 最良総合効果（中央判定） ・ 標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定） 安全性： ・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ バイタルサイン ・ 12 誘導心電図 ・ 胸部 X 線 ・ ECOG PS
症例数の設定根拠	本試験は標準的な治療法のない患者を対象とすることを考慮し、閾値奏効率を 3.0%、期待奏効率を 20.0%と設定された。目標症例数は、疫学データ（環境省中皮腫登録データ）及び兵庫医科大学病院における患者数を踏まえ、最大 23 例（うち、測定可能病変を有する被験者は 20 例）と設定された。
統計的手法	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ時点として解析が実施された。 1. 有効性の解析 主要評価項目：奏効率（中央判定） 解析方法： FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定による最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は中央判定による最良総合効果が CR、PR、安定（SD）、進行（PD）又は評価不能（NE）のいずれかに判定された被験者とされた（中央判定により「測定可能病変を持たないために NE」と判定された被験者を除く）。また、二項分布に基づく一標本検定（Exact 法）が実施され、Exact 法（Clopper and

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き 2）

統計的手法（続き）	Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いた両側 95%信頼区間（CI）が算出された。 副次評価項目： （1）奏効率（実施医療機関による医師判定） （2）病勢制御率（中央判定） （3）全生存期間 （4）無増悪生存期間（中央判定） （5）奏効期間（中央判定） （6）奏効に至るまでの期間（中央判定） （7）最良総合効果（中央判定） （8）標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定） 解析方法： （1）について、FAS を対象として、実施医療機関の医師による最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が CR 又は PR と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は実施医療機関の医師による最良総合効果が CR、PR、SD、PD 又は NE のいずれかに判定された被験者とされた。また、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。 （2）について、FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、中央判定により最良総合効果（RECIST ガイドライン 1.1 版）が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合が算出された。なお、割合の分母は中央判定により最良総合効果が CR、PR、SD、PD 又は NE のいずれかに判定された被験者とされた（中央判定により「測定可能病変を持たないために NE」と判定された被験者を除く）。また、Exact 法（Clopper and Pearson(1934)の F 分布に基づく方法）を用いて両側 95%CI が算出された。 （3）及び（4）は FAS を対象として、また（5）及び（6）は FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその両側 95%CI が推定された。また、生存率、無増悪生存率、奏効期間における累積非イベント発現率及び奏効に至るまでの期間における累積非イベント発現率の集計時点は、6 カ月及び 12 カ月時点とされた。 （7）について、FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として、最良総合効果に対して、CR、PR、SD、PD 及び NE の割合が算出された。また、CR、PR 及び SD の割合に対して、両側 95%CI（Exact 法）が算出された。 （8）について、FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象として標的病変の腫瘍径和の変化率が算出された。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、並びに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されなかった。 2. 安全性の解析 有害事象及び副作用の発現者数について集計された。有害事象及び副作用は、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別及び Grade 別の集計が行われた。有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 5.0 に Grade が定義されている臨床検査項目について、投与前 Grade と投与開始後における最悪 Grade のシフトテーブルが作成された。また、肝機能異常及び甲状腺機能異常の発現者数について集計された。

図 2.7.6.1-1　試験デザイン



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

本試験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に、解析対象集団を表 2.7.6.1-3 に示した。

文書による同意取得例 22 例のうち、スクリーニングで不適格となった登録前脱落例 2 例を除く 20 例が本試験に登録され、治験薬を投与された。このうち 8 例が治療期に本試験を中止した。中止理由の内訳は、病勢進行による中止が 6 例、有害事象による中止及び治験薬投与間隔超過による中止が各 1 例であった。GCP 不遵守例及び主要登録基準不適格例はなかった。

Enrolled Set（ENR）の 20 例全例が SAS 及び FAS に採用された。FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者は 14 例、有しない被験者は 6 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く））

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳

	例数
同意取得集団	22
登録前脱落例	2
ENR	20
治験薬投与例	20
未投与例	2
中止例	8
不適格例	2
GCP 不遵守例	0
主要登録基準不適格例	0

ENR＝Enrolled Set，登録被験者集団
出典［5.3.5.2-1 表 10.1-1］

表 2.7.6.1-3　解析対象集団

	例数
ENR	20
SAS 採用症例	20
SAS 除外症例	0
FAS 採用症例	20
FAS 除外症例	0
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：採用	14
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：除外	6
FAS のうち，中央判定による測定可能病変を有しない被験者	6

ENR＝Enrolled Set，登録被験者集団
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

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-1 に示した。

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 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 の発現状況（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。

2.7.6.1.3 全般的な曝露状況

本試験では 20 例の悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）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 2.7.6.1-4 に示した。

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。

表 2.7.6.1-4 ニボルマブの曝露及び投与状況
解析対象集団：SAS

	要約統計量							
	例数	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位値	中央値	第 3 四分位値	最大値
総投与期間(週)	20	37.650	20.617	4.14	20.071	38.857	54.214	68.14
総投与量(mg)	20	4560.0	2308.6	720	2640.0	4800.0	6360.0	7920
投与サイクル数	20	19.0	9.6	3	11.0	20.0	26.5	33

出典［5.3.5.2-1 表 11.3-1］

2.7.6.1.4 有効性の結果

有効性の結果の要約を表 2.7.6.1-5 に示した。

FAS 20 例のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者は 14 例であった。最良総合効果の内訳は、CR が 1 例（7.1%）、PR が 4 例（28.6%）、SD が 8 例（57.1%）、PD が 1 例（7.1%）であり、主要評価項目の奏効率は 35.7%（95%CI［12.760, 64.862］）であった。

FAS を対象とした実施医療機関の医師判定に基づく最良総合効果の内訳は、CR が 0 例（0.0%）、PR が 6 例（30.0%）、SD が 11 例（55.0%）、PD が 3 例（15.0%）であり、奏効率は 30.0%（95%CI［11.893, 54.279］）であった。

FAS のうち、中央判定による測定可能病変を有する被験者を対象とした、中央判定委員会の評価による最良総合効果に基づく病勢制御率は 92.9%（95%CI［66.132, 99.819］）であった。

FAS を対象とした全生存期間の中央値は、20 例中 18 例が打ち切りとなったため算出できなかった。Kaplan-Meier 法による累積生存率は 6 カ月及び 12 カ月時点でいずれも 90.0%（95%CI［65.603, 97.401］）と推定された。同対象集団での無増悪生存期間の中央値は 9.2 カ月（95%CI［4.172, 13.832］）であり、Kaplan-Meier 法による無増悪生存率は 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］）と推定された。

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において、奏効が認められた 5 例の被験者を対象とした Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は 12.5 カ月であった。Kaplan-Meier 法による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］）と推定された。

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において、Kaplan-Meier 法による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。

表 2.7.6.1-5　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］

2.7.6.1.5 安全性の結果

安全性の結果の要約を表 2.7.6.1-6 に、有害事象及び副作用の発現頻度を［2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象］に示した。

SAS 20 例において、有害事象は 95.0%（19/20 例）、副作用は 80.0%（16/20 例）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は各 5.0%（1/20 例）に発現し、転帰が死亡の有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象は 10.0%（2/20 例）に発現し、いずれも副作用であった。後観察期に発現した有害事象はなく、すべての有害事象は治療期に発現した。

発現頻度の高かった有害事象は、発疹が 25.0%（5/20 例）、甲状腺機能低下症及び発熱が各 20.0%（4/20 例）、便秘が 15.0%（3/20 例）、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が各 10.0%（2/20 例）であった。重症度別の有害事象発現状況は、副腎機能不全及び皮膚障害の各 1 例が Grade 3 であり、他の事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。発現した有害事象との関連を示唆する背景因子は認められなかった。

発現頻度の高かった副作用は、発疹が 25.0%（5/20 例）、甲状腺機能低下症が 20.0%（4/20 例）、便秘が 15.0%（3/20 例）、下痢及びそう痒症が各 10.0%（2/20 例）であった。特筆すべき副作用の発現は認められなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は 10.0%（2/20 例）であり、副腎機能不全及び視神経炎が各 1 例（5%）であった。転帰は軽快及び回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

臨床検査値、副腎機能、甲状腺機能及び肝機能について、異常値を示した被験者はみられたものの、治験期間を通して平均的に大きな変化はみられなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果でも、治験薬の投与回数の増加に伴い異常値が増加する傾向はみられなかった。

表 2.7.6.1-6　安全性の結果の要約
解析対象集団：SAS

	対象例数	発現例数	発現割合(%)	95%信頼区間*1
有害事象	20	19	95.0	75.1 ～ 99.9
副作用	20	16	80.0	56.3 ～ 94.3
重篤な有害事象	20	2	10.0	1.2 ～ 31.7
重篤な副作用	20	2	10.0	1.2 ～ 31.7
投与中止に至った有害事象	20	1	5.0	0.1 ～ 24.9
投与中止に至った副作用	20	1	5.0	0.1 ～ 24.9
転帰が死亡である有害事象	20	0	0.0	0.0 ～ 16.8
転帰が死亡である副作用	20	0	0.0	0.0 ～ 16.8

*1：信頼区間は，Exact 法により算出した
出典［5.3.5.2-1 表 12.2-1］

2.7.6.1.5.1　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

1）　死亡の叙述

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ついては［5.3.5.2-1 12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他のいくつかの重要な有害事象の叙述］に記載した。

2.7.6.1.6　結論

悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対してニボルマブ 240 mg を 2 週間間隔で静脈内投与したとき、主要評価項目である奏効率（中央判定）において、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に対する有効性が示された。

安全性についても、全身状態に影響を及ぼす有害事象の発現は少なく、許容できると考えられた。本治験総括報告書作成時点（20[redacted] 年 [redacted] 月）で、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対して根治的治療法は存在せず、標準的治療法（外科治療、内科治療）も確立されておらず、予後が不良である点を考慮すると、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対するニボルマブのベネフィットは治療に伴うリスクを上回ることが示唆された。

2.7.6.2 付録

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	例数(%)
解析対象症例	—	20
性別	男性	11 (55.0)
	女性	9 (45.0)
人種	アジア人	20 (100.0)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0 (0.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0 (0.0)
	白人	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
年齢(歳)	65歳未満	11 (55.0)
	65歳以上75歳未満	7 (35.0)
	75歳以上	2 (10.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	61.5(11.5)
	中央値	63.5
	第1四分位値，第3四分位値	54.5, 70.0
	最小値, 最大値	31, 77
身長(cm)	160.0cm未満	8 (40.0)
	160.0cm以上，170.0cm未満	7 (35.0)
	170.0cm以上	5 (25.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	163.26(9.88)
	中央値	164.10
	第1四分位値，第3四分位値	157.50, 169.90
	最小値, 最大値	146.0, 179.9
体重(kg)	55.0kg未満	4 (20.0)
	55.0kg以上，65.0kg未満	10 (50.0)
	65.0kg以上	6 (30.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	62.65(10.68)
	中央値	61.80
	第1四分位値，第3四分位値	55.35, 68.95
	最小値, 最大値	41.9, 79.8
BMI(kg/m^2)	18.5未満	0 (0.0)
	18.5以上，25.0未満	13 (65.0)
	25.0以上	7 (35.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	23.48(3.36)
	中央値	22.80
	第1四分位値，第3四分位値	20.58, 26.29
	最小値, 最大値	18.7, 30.0
既往歴	無	7 (35.0)
	有	13 (65.0)
合併症	無	1 (5.0)
	有	19 (95.0)
入院・外来	入院	4 (20.0)
	外来	16 (80.0)
喫煙歴	無	5 (25.0)
	有	15 (75.0)
ブリンクマン指数[*1]	400未満	8 (53.3)
	400以上	7 (46.7)
アスベストへの曝露歴	無	11 (55.0)
	有	9 (45.0)
アスベスト曝露期間(年)[*2*3]	5年未満	3 (33.3)
	5年以上10年未満	1 (11.1)
	10年以上20年未満	1 (11.1)
	20年以上	2 (22.2)
	不明	2 (22.2)
	例数	7
	平均値(標準偏差)	17.045(18.940)
	中央値	8.750
	第1四分位値，第3四分位値	2.982, 36.999
	最小値, 最大値	1.00, 49.59

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き 1）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	例数(%)
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[*2*3]	30年未満	0 (0.0)
	30年以上40年未満	0 (0.0)
	40年以上50年未満	3 (33.3)
	50年以上	4 (44.4)
	不明	2 (22.2)
ECOG Performance Status	0	13 (65.0)
	1	7 (35.0)
原疾患診断日から登録日までの期間(日)[*2]	180日未満	13 (65.0)
	180日以上360日未満	1 (5.0)
	360日以上540日未満	2 (10.0)
	540日以上720日未満	1 (5.0)
	720日以上	3 (15.0)
	例数	20
	平均値(標準偏差)	310.0(483.2)
	中央値	55.5
	第1四分位値，第3四分位値	32.0, 395.0
	最小値, 最大値	12, 1610
原発部位	腹膜	19 (95.0)
	心膜	1 (5.0)
	精巣鞘膜	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
組織型分類	上皮型	18 (90.0)
	肉腫型	2 (10.0)
	二相型	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)
転移の有無	無	10 (50.0)
	有	10 (50.0)
転移部位[*4]	腹腔	0 (0.0)
	副腎	0 (0.0)
	膀胱	0 (0.0)
	骨	0 (0.0)
	脳	0 (0.0)
	乳房	0 (0.0)
	中枢神経	0 (0.0)
	結腸	0 (0.0)
	子宮頚部	0 (0.0)
	食道	0 (0.0)
	眼	0 (0.0)
	卵管	0 (0.0)
	胆嚢	0 (0.0)
	胃	0 (0.0)
	腎	0 (0.0)
	大腸	0 (0.0)
	肝臓	0 (0.0)
	肺	1 (10.0)
	リンパ節	4 (40.0)
	卵巣	1 (10.0)
	膵臓	0 (0.0)
	前立腺	0 (0.0)
	直腸	0 (0.0)
	皮膚	0 (0.0)
	小腸	0 (0.0)
	脾臓	0 (0.0)
	精巣	0 (0.0)
	甲状腺	0 (0.0)
	子宮	0 (0.0)
	その他	7 (70.0)

表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き 2）

解析対象集団：SAS

背景因子	区分	例数(%)
転移臓器数	0	10 (50.0)
	1	5 (25.0)
	2	4 (20.0)
	3	0 (0.0)
	4以上	1 (5.0)
標的病変の有無(中央判定)	無	6 (30.0)
	有	14 (70.0)
標的病変の腫瘍径和(mm) (中央判定，RECISTガイドライン 1.1版)	中央値(34.235)*5以下	7 (35.0)
	中央値(34.235)*5より大きい	7 (35.0)
	不明	6 (30.0)
	例数	14
	平均値(標準偏差)	34.373(18.464)
	中央値	34.235
	第1四分位値，第3四分位値	19.370, 44.870
	最小値, 最大値	10.42, 67.85
非標的病変の有無(中央判定)	無	3 (15.0)
	有	17 (85.0)
悪性中皮腫に対する手術歴	無	18 (90.0)
	有	2 (10.0)
悪性中皮腫に対する放射線治療歴	無	20 (100.0)
	有	0 (0.0)
悪性中皮腫に対する薬物治療歴	無	11 (55.0)
	有	9 (45.0)
化学療法の総レジメン数*6	1	3 (33.3)
	2	5 (55.6)
	3	0 (0.0)
	4以上	1 (11.1)
PD-L1発現有無*7	無	5 (25.0)
	有	5 (25.0)
	未実施	10 (50.0)

*1 割合の分母は喫煙歴：有の症例数とした.
*2 不完全日付については，開始日と終了日に対して以下のルールで補完を実施した.
・開始日
年月日が欠測の場合：欠測として取り扱った.
年が欠測でなく，月日が欠測の場合：1月1日を補完した.
年月が欠測でなく，日が欠測の場合：1日を補完した.
・終了日
年月日が欠測の場合：欠測として取り扱った.
年が欠測でなく，月日が欠測の場合：12月31日を補完した.
年月が欠測でなく，日が欠測の場合：月の末日を補完した.
*3 割合の分母はアスベストへの曝露歴：有の症例数とした.
*4 割合の分母は転移の有無：有の症例数とした.
*5 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ける中央値とする.
*6 割合の分母は悪性中皮腫に対する薬物治療歴：有の症例数とした.
*7 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.

出典［5.3.5.2-1 表 14.1.2-1（補遺）］