

2016 年度 薬物治療塾 D コース後期第 1 回勉強会要旨

開始日時:2017 年 5 月 28 日(日)13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:ニボルマブ(オプジーボ点滴静注)

主な検討資料:

医薬品インタビューフォーム(オプジーボ点滴静注 2017 年 3 月改訂(第 13 版))

審査報告書(オプジーボ点滴静注 平成 26 年 6 月 26 日)

論文名 Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.

N Engl J Med 2015;373:1627-39.

## ニボルマブ PK 特徴づけシート

医薬品名:オプジーボ点滴静注

参照資料:①IF:2017 年 3 月改訂(第 13 版) ②審査報告書:平成 26 年 6 月 26 日 ③申請資料概要(悪性黒色腫)

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	1.0	
Ae(%)	(-)	① P78 代謝に関する検討は実施されていない。ヒト型 IgG4 モノクローナル抗体なので、生体内ではペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられている。
CLtot(mL/min)	0.21 (日本人 腫瘍患者)	① P77 5)クリアランス 日本人悪性腫瘍患者に本剤 1~20mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの全身クリアランス(CL)は 0.126~0.210mL/hr/kg であった。 →CLtot=(0.126~0.210mL/hr/kg)*60kg = 0.126~0.210mL/min 臨床用量:3mg/kg CLtot=0.21mL/min
Vss(L)	4.2 L (日本人 腫瘍患者)	① P77 6)分布容積 日本人悪性腫瘍患者に本剤 1~20mg/kg を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの定常状態分布容積(Vss)は 64.6~96.8mL/kg であった →(64.6~96.8mL) * 60=3876~5808ml 臨床用量:3mg/Kg Vdss=69.7ml/Kg →69.7*60=4.182L
fuB	(-)	該当資料なし ヒト型 IgG4モノクローナル抗体製剤なので、タンパク結合はしないと考えられる。
B/P	(-)	該当資料なし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	( 0% )	≤ 30%	腎外消失型※
Vd'	< (4.2 L)/0.5=8.4 L	≤ 20%	細胞外分布型
EeR'	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できないが、CLtot 値は非常に小さいため、全体としても、消失能依存的な特徴を示すと考えられる。		消失能依存性
ER	(-)		
fuB	(1.0) ヒト化モノクローナル抗体で血漿蛋白と結合する可能性は低い。	0.2-1.0	binding insensitive

※ヒトモノクローナル抗体であり、生体の異化による消失と考えられる

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】 ※binding-insensitive 薬剤の為、fuB の変化の影響は少ない。

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	Vp		Vdf	Vp/fuB
	CLtot	fuB*CLinteR		CLtotf	CLinteR
	AUCiv	D/(fuB*CLinteR)		AUCivf	D/CLinteR
	Cpssaveiv	D/τ/(fuB*CLinteR)		Cpssaveivf	D/τ/CLinteR
	t1/2	0.693*Vp/(fuB*CLinteR)		t1/2	0.693*Vp/(fuB*CLinteR)

【各パラメータの変動因子による変化】※binding-insensitive 薬剤の為、fuB の変化の影響は小さい。

総濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で 記載)
		CLinteR ↓
	Vd	⇔
	CLtot	↓
	AUCiv	↑
	Cpssaveiv	↑
	T1/2	↑
遊離形濃度	パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で 記載)
		CLinteR ↓
	Vdf	⇔
	CLtotf	↓
	AUCivf	↑
	Cpssaveivf	↑
	T1/2	↑

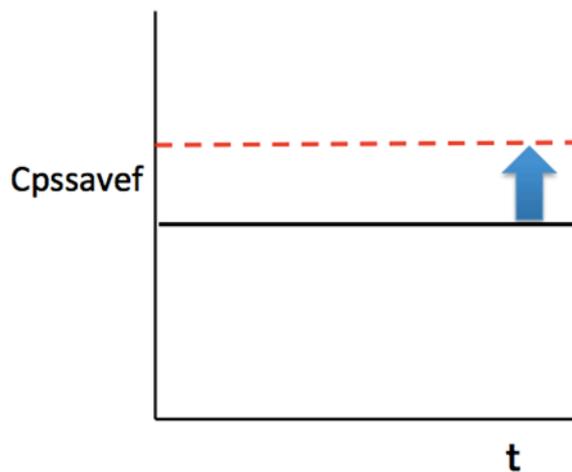
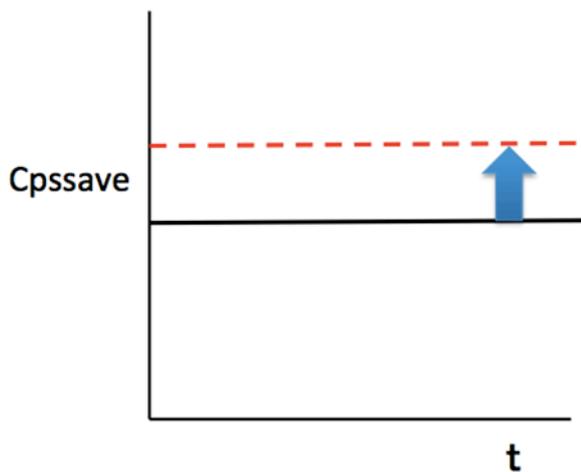
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

### 【薬物動態のグラフ】

病態変化時に予測される決定因子の変化が総薬物濃度と遊離形薬物濃度に与える変化を予測する。

検討薬剤の投与方法(静注、経口、皮下、貼付など)、病態変化にあう因子を含めて作成すること

②CLinteR の低下



【蓄積率】薬剤の性質上、健康成人のパラメータ得られないことから、担癌患者のパラメータを使用する。

①

P74-75

日本人悪性腫瘍患者における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)	
Cmax (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68	
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)	
AUC <sub>0-504</sub> (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500	
T <sub>1/2</sub>	(hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
	(day)	15±0	13±7	21±11	17±9
CL (mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143	
Vss (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1	

平均値±標準偏差、Tmax:中央値(範囲)

外国人悪性腫瘍患者における単回静脈内持続投与の薬物動態パラメータ

投与量	0.3mg/kg (n=6)	1mg/kg (n=6)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=21)
Cmax (μg/mL)	6.7 (21.6)	16.0 (32.1)	60.0 (27.6)	196.3 (19.5)
Tmax (hr)	3.0 (1.0-6.8)	1.9 (1.0-7.0)	3.1 (1.0-5.0)	1.6 (0.9-7.0)
AUC <sub>0-2016</sub> (μg·hr/mL)	970 (47)	3244 (62)	13909 (44)	55324 (39)
T <sub>1/2</sub> (day)	18.9±7.05	17.0±2.36	17.0±4.70	24.8±7.22
	18.9±7.05	17.0±2.36	17.0±4.70	24.8±7.22
CL (mL/hr/kg)	0.13 (16.93)	0.17 (29.80)	0.19 (42.66)	0.13 (28.42)
Vz (mL/kg)	82.8±27.19	99.6±23.04	112.7±39.50	109.4±26.70

幾何平均値(変動係数%), Tmax:中央値(範囲)、T<sub>1/2</sub>及びVzは平均値±標準偏差

投与間隔  $\tau = 14$ days

kel= CL/Vd or T<sub>1/2</sub> の値を使用して算出 ①P74 3mg/Kg 投与の値を使用(日本人)

(q2W)

T<sub>1/2</sub>=13days  $\tau = n \cdot T_{1/2}$  より  $n = 1.08$  蓄積係数 =  $1 / [1 - (1/2)^n] = 1.9 \approx 2$

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 =  $(4 \sim 5) \times T_{1/2} = 13 * (4 \sim 5) = 52 \sim 65$ days = 7.4 ~ 9.3W

③ 2.7.2 臨床薬理試験: <http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400114/index.html>

2.7.2 臨床薬理試験  
ONO-4538

#### 2.7.2.2.2.3 海外第 I 相反復投与試験 (CA209003)

海外第 I 相反復投与試験 (CA209003) では、ONO-4538 を計 306 名 (0.1 mg/kg 群: 17 名, 0.3 mg/kg 群: 18 名, 1 mg/kg 群: 86 名, 3 mg/kg 群: 54 名, 10 mg/kg 群: 131 名) の既存治療抵抗性の進行性又は再発性の悪性腫瘍 (非小細胞肺癌, 悪性黒色腫, 腎細胞がん, 前立腺がん及び大腸がん) 患者に反復静脈内投与し、薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の被験者数は 305 名であった。本試験は ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間で 1 サイクルとし、最大 12 サイクル繰り返すことが可能なデザインとした。

非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの、サイクル 1 及びサイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。ONO-4538 の投与量に対してサイクル 1 及びサイクル 3 で得られた AUC<sub>tau</sub> をプロットした結果を、それぞれ図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-8 に示した。薬物動態プロファイルが適切に評価可能な血清中 ONO-4538 濃度データを有する被験者のみ、要約統計量の算出及び統計解析に含めた。サイクル 1 の初回投与後の Tmax の中央値は 1.1~3.9 時間であった。ONO-4538 の Cmax と AUC<sub>tau</sub> はサイクル 1 及びサイクル 3 いずれにおいても用量に比例して増加した。また Cmax 及び AUC<sub>tau</sub> の累積係数は、それぞれ 2.0~2.4 及び 2.9~3.3 であり、投与量に依らず同様であった。CL の平均値は 0.089~0.105 mL/h/kg であり、投与量に依らず同様であった。

表 2.7.2.2-3 非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1~10 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの、サイクル 1 及びサイクル 3 における薬物動態パラメータ

投与量	時期 <sup>a)</sup>	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau (μg·h/mL)	AI Cmax	AI AUCtau	CL (mL/h/kg) <sup>b)</sup>	Effective T1/2 (h)
0.1 mg/kg	サイクル 1	1.9 (23.6) [15]	1.1 (0.3-51.0) [15]	279.4 (32.5) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	3.7 (42.2) [5]	8.0 (0.6-24.0) [5]	1104.4 (26.6) [4]	2.3 (13.0) [4]	3.1 (31.0) [4]	0.093 (0.0299) [4]	622 (235) [4]
0.3 mg/kg	サイクル 1	7.0 (32.3) [17]	1.2 (0.9-24.3) [17]	954.7 (26.9) [15]	-	-	-	-
	サイクル 3	17.8 (26.6) [2]	24.7 (1.3-48.0) [2]	3406.1 (12.8) [2]	2.0 (26.7) [2]	2.9 (6.1) [2]	0.089 (0.0113) [2]	555 (42) [2]
1 mg/kg	サイクル 1	19.6 (29.5) [17]	1.2 (0.9-48.0) [17]	3589.6 (23.8) [10]	-	-	-	-
	サイクル 3	46.9 (26.1) [10]	1.0 (0.9-24.1) [10]	10190.4 (25.8) [9]	2.4 (21.4) [9]	3.1 (34.7) [9]	0.101 (0.0264) [9]	636 (267) [9]
3 mg/kg	サイクル 1	61.3 (26.4) [13]	2.1 (0.8-8.0) [13]	8785.8 (22.7) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	132.0 (19.8) [7]	4.0 (1.0-8.0) [7]	30640.3 (17.5) [5]	2.4 (13.6) [5]	3.3 (25.5) [5]	0.101 (0.0141) [5]	661 (202) [5]
10 mg/kg	サイクル 1	191.2 (40.0) [14]	3.9 (1.0-48.2) [14]	31095.1 (25.4) [12]	-	-	-	-
	サイクル 3	475.0 (24.6) [5]	22.3 (1.0-24.5) [5]	99621.7 (26.0) [3]	2.4 (12.6) [3]	3.1 (11.0) [3]	0.105 (0.0259) [3]	595 (80) [3]

<sup>a)</sup> ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間で 1 サイクルとした。  
<sup>b)</sup> CL (mL/h) 及び体重より、体重あたりの CL (mL/h/kg) の要約統計量を示した。  
 幾何平均値 (CV%)  
 Tmax については中央値 (範囲)、CL 及び Effective T1/2 については平均値 (標準偏差) を示した。[]内の数値は被験者数を示した。

※3mg/Kg の項を参照

3 クール目の Cmax/1 クール目の Cmax=2.0~2.4 →算出した値とほぼ一致する。

3 クール目には既に定常に到達している。

表 2.7.2.5-1 母集団薬物動態 (PPK) 解析の要約

解析対象とした試験、被験者、 被験者数、採血点数				測定対象	検討した共変量候補	最終モデル式						
治験実施 計画書番号	被験者の種類	被験 者数	採血 点数									
ONO-4538-01	悪性腫瘍患者	17	268	ONO-4538	LDH 濃度、血清アルブミン濃度、体重、 年齢、性別、人種、日本人と非日本人の別、 eGFR、ECOG performance status、CRP 濃度、 総リンパ球数、NCI Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能、がん腫	$CL (L/h) = \theta_1 \times (CRP/0.97)^{\theta_6} \times (BW/76.5)^{\theta_7}$ $\times (ALB/4.0)^{\theta_8} \times (ALC/1.26)^{\theta_9}$ $V1 (L) = \theta_2 \times (BW/76.5)^{\theta_5}$ $Q (L/h) = \theta_3$ $V2 (L) = \theta_4$						
ONO-4538-02	悪性黒色腫患者	35	740									
ONO-4538-05	非小細胞肺癌患者	35	238									
ONO-4538-06	非小細胞肺癌患者	76	486									
ONO-4538-08	悪性黒色腫患者	24	160				PPK パラメータの推定値 (相対標準誤差 (%)) (個体間変動及び残差変動は CV%)					
CA209001	悪性腫瘍患者	39	800				$\theta_1$	0.00913 (1.7)	$\theta_6$	0.0832 (14.1)	個体間変動	
CA209003	悪性腫瘍患者	304	3220				$\theta_2$	4.06 (1.1)	$\theta_7$	0.679 (7.9)	$\omega_{CL}^2$	41.2%
CA209010	腎細胞がん患者	167	1509				$\theta_3$	0.0282 (6.8)	$\theta_8$	-0.560 (21.8)	$\omega_{V1}^2$	28.0%
CA209037	悪性黒色腫患者	232	773				$\theta_4$	3.56 (3.0)	$\theta_9$	-0.0799 (45.2)	残差変動	
CA209063	非小細胞肺癌患者	115	430				$\theta_5$	0.765 (5.2)			$\sigma^2$	27.6%

CL: 全身クリアランス、V1: 中心コンパートメントの分布容積、Q: コンパートメント間の移行クリアランス、V2: 末梢コンパートメントの分布容積、  
 CRP: CRP 濃度 (mg/dL)、BW: 体重 (kg)、ALB: 血清アルブミン濃度 (g/dL)、ALC: 総リンパ球数 ( $\times 10^3$  c/ $\mu$ L)

## 【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

上記で検討したパラメータの決定因子をもとに病態変化時に予想される動態変化を実データと比較検証し、考察を行う

### ② P28

#### (9) 肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の理由から、本薬の PK に肝機能及び腎機能の低下が影響を及ぼす可能性は低い、と説明している。

- 本薬はヒト IgG4 であり、肝臓以外の組織にも広く存在する細網内皮系の細胞においてペプチド及びアミノ酸に分解されると考えること (Drug Discov Today 2006; 11: 81-8、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-58)。
- 本薬は高分子化合物 (分子量: 約 145,000) であり、未変化体として腎排泄される可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、NCI Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能分類及び腎機能の指標と考えられるベースライン時の eGFR は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

PPK 解析において有意な共変量として選択されなかったことを理由に、実態を推定することは危険である(解析の検出力が小さい可能性がある)

#### (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

ONO-4538-01 試験、ONO-4538-02 試験、CA209001 試験及び CA209003 試験から得られた PK データ (395 例、5,028 測定時点) を基に、非線形混合効果モデル (NONMEM、ver 7.1.2) により母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、本薬の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の PK パラメータ (CL 及び  $V_1$ ) に対する共変量として、体重、人種、年齢、性別、ベースライン時の血中乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 濃度、血清アルブミン濃度、推定糸球体濾過量 (以下、「eGFR」)、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)、C 反応性タンパク (以下、「CRP」) 濃度、総リンパ球数、米国 National Cancer Institute (以下、「NCI」) Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能分類、投与量及びがん種が検討された。その結果、本薬の CL に対する有意な共変量として、体重、性別、血清アルブミン濃度及び CRP 濃度が選択された。また、 $V_1$  に有意な影響を及ぼす共変量として、体重及び性別が選択された。

申請者は、本解析結果を基に、以下のように説明している。

- 本薬の CL に及ぼす体重、性別、血清アルブミン濃度及び CRP 濃度の影響はいずれも、CL の個体間変動 (変動係数: 42.0%) の範囲内であったことから、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考えられる。
- 体重が母集団の 5%点 (50.0kg)、中央値 (77.0kg) 及び 95%点 (115.8kg) である患者での  $V_1$  はそれぞれ 3.82、4.89 及び 6.17L であることが推定され、 $V_1$  に及ぼす体重の影響は  $V_1$  の個体間変動 (変動係数: 24.9%) と比較して大きかった。本薬は主に循環血液中に分布し (「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 単回投与」の項参照)、体重の増加に伴い循環血液量が増加すると考えられることから、体重の増加により本薬の  $V_1$  が大きくなる結果が得られたと考える。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

<考察>

前述

<腎機能低下患者における薬物動態>

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<考察>

前述

## 文献評価シート

**論文名 : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39.**

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。  P1628 Introduction comparing nivolumab with docetaxel in previously treated patients with advanced nonsquamous NSCLC.  研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1628 Introduction ・明確に何について（安全性や効果について）を比較するの記載がない。
<b>Introduction の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薬品の効果と PDL1 の発現状況との薬剤の効果についての知見について記載があってもよかったのではないか。</li> <li>・ 非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）は遺伝子変異等の違いで治療方針が異なることから、nivolumab についても PDL1 を含め、様々な要因について、予後因子、影響予測因子を探索することが目的であるように思われるが、そのような記載は特にない。</li> <li>・ 明記はされていないが、2<sup>nd</sup> Line で他剤は docetaxel より OS で優越性を示された薬剤がないことから、OS での優越性を狙った試験にも読める。</li> <li>・ open-label とのみ記載されているが、細胞毒性のある docetaxel との比較試験であることから非盲検試験（オープン）であることは止むを得ないと考える。評価項目によっては、バイアスは避けられず、注意して評価する必要あり。</li> </ul>		

<b>Method</b>		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設  randomized, open-label, international phase 3 study	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1628 Intorduction
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 P1628 Patients Eligible stage IIIB or IV or recurrent nonsquamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection had also had disease recurrence or progression during or after one prior platinum-based doublet chemotherapy regimen. Patients had to be 18 years of age or older, have an Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance-status score of 0 or 1 have adequate hematologic, hepatic, and renal function; patients with central nervous system metastases were eligible if the metastases had been treated and were stable. <b>Exclusion</b> autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, systemic immunosuppression, prior treatment with immune-stimulatory antitumor agents including checkpoint-targeted agents, and prior	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Methods: Patients  プロトコールも参照する必要あり。  組み入れ基準： ・ステージIIIBまたはIV ・放射線療法または外科的切除術後、白金製剤を含む2剤レジメン1クール施行中または施行後に進行または再発が認められた非扁平上皮癌 ・EGFR 変異または、ALK 転置が確認できている患者は、TKIs 阻害薬の使用可（投与歴あるいは、継続） ・pemetrexed, bevacizumab, erlotinib の維持治療にスイッチ可：すべての被験者に適応。 ・18 歳以上 ・PS0-1

<p>use of docetaxel 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・適正な血液・肝・腎機能（ランダム化 14 日以内の L/D）</li> <li>・脳メタ可（治療されて安定している場合に限る）</li> <li>・治療前のがん細胞の採取を行っている（バイオマーカーの解析目的にのみ使用）</li> <li>・ランダム化 28 日以内に</li> </ul> <p>RECIST 1.1 criteria にのっとり、CT または MRI で測定可能病変を持っていること。</p> <p>除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・自己免疫疾患</li> <li>・症状を有する肺間質疾患</li> <li>・checkpoint-targeted agents の使用歴</li> <li>・doc 使用歴</li> <li>・活動性の中枢神経系への転移</li> </ul> <p>* 本文に記載はないが、全身作用目的のステロイド（プレドニン換算 &gt;10mg）使用を除外している。</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコル）についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>nivolumab at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks, docetaxel at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks Patients were treated until disease progression or discontinuation of treatment owing to toxic effects or for other reasons Requirements for treatment delay or discontinuation because of treatment-related adverse events were specified in the protocol, as were requirements regarding reductions in the docetaxel dose owing to toxic effects, which conformed with the prescribing information on the product label. Reductions in the nivolumab dose were not permitted</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>P1628 Study design and treatments</p> <p>ニボルマブ群：3mg/kg, q14d ・Doc 群：75mg/m<sup>2</sup>, q21d ・進行、または有害事象などで投与継続できないと判断されるまで投与。 ・ニボルマブの継続は、試験者の判断。 ・ニボルマブに減量・休業規定なし。 ・doc に、減量・休業規定あり。 ・治療終了後、3 か月ごとにアセスメントを行う。 ・同意撤回、追跡不能になった被験者の生死については、可能な限り、公共の情報源から情報を得る。</p> <p>※ランダム化は層別：メンテナンススレジメン有無、second-line vs third-line</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>Primary endpoint ⇒ overall survival Secondary endpoint rate of investigator-assessed confirmed objective response, progression-free survival, efficacy according to tumor PD-L1 expression level, and patient-reported outcomes 効果判定 RESIST ver 1.1,11 week 9 and every 6 weeks thereafter until disease progression. 安全性評価 evaluation of the incidence of clinical adverse events and laboratory variables, which were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>P1269 End points and assessments</p> <p>主要評価項目：OS 試験終了後 3 カ月毎 副次評価項目： ・医師判定による confirmed objective response（最良総合効果） ・無増悪期間（PFS） ・腫瘍の PD-1L 発現レベル：別項目あり 1%以上、5%以上、10%以上 ・patient-reported outcomes（LCSS 評価等）</p> <p>安全性： 臨床的有害事象、L/D の変動（the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. 使用） ・免疫が関与する可能性のある有害事象は、あらかじめ設定したカテゴリーで分類</p>

<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1631 Table1</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>アウトカムの変更はないが、本文中での OS の結果に「At the time of the interim analysis (minimum follow-up for overall survival, 13.2 months)」とあり、中間解析の結果報告と読み取れるが明確でない。  ・プロトコルに記載の中間解析で予定していた 262 例の死亡数と実際の中間解析時の死亡数 (413 例) が大きく異なる→プロトコル変更の可能性</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>プロトコール P5  Approximately 574 subjects will be randomized to the two arms in a 1:1 ratio in order to obtain at least 403 deaths. 403 deaths ensure that a two-sided 5% significance level sequential test procedure with one interim analysis after 262 deaths (65% of total deaths) will have 90% power if the median OS times in docetaxel and BMS-936558 are 8 and 11.1 months (HR=0.72). Assuming a piecewise constant accrual rate (3 subjects/month</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・本文中には記載なし  ・プロトコールに記載あり。  プロトコールのみに記載あり。  必要サンプルサイズ：  おおよそ 574 名  振り分け 1:1  想定イベント数 (死亡数) : 403  <math>\Delta</math> : OS の中央値として doc vs nivolumab = 8ms vs 11.1ms (HR0.72)  <math>\alpha</math> : 5%(両側)  1-<math>\beta</math> : 90% (最終解析時)  ・HR0.82 以下、2 群間 1.8 カ月 (8 vs 9.8ms) であれば、最終解析で nivolumab が統計学的有意になる見込み  ・予定の中間解析で 262 名の死亡は試験開始からおおよそ 17 カ月と見込んでいた。</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>プロトコール P5  It is projected that an observed hazard ratio of 0.82 or less, which corresponds to a 1.8 months or greater improvement in median OS (8 vs 9.8 months) would result in a statistically significant improvement in the final analysis of OS for the BMS-9</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・論文本文中に記載なし。  ・プロトコール P5 に記載あるものの、臨床的意義について言及なし</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>P1630 Statistical analysis  At the time of the interim analysis, 413 patients had died (93% of the 442 deaths required for the final analysis).  The boundary for declaring superiority with respect to overall survival at the interim analysis was a P value of less than 0.0408, on the basis of the O'Brien-Fleming alpha-spending function</p> <p>プロトコールの記載  This formal comparison of OS will allow for early stopping for superiority and the boundaries for declaring superiority will be derived based on the actual number of deaths using Lan-DeMets a spending function with O'Brien and Fleming type of boundary in EAST v5.4. If the analysis were performed exactly at 262 deaths, the boundary for declaring superiority would be 0.011 (or 0.73 with regard to HR boundary, which corresponds to 3 months improvement in median OS under the assumed control arm hazard function). The boundary for declaring superiority for the final analysis after 403 deaths would be 0.047.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1630 Statistical analysis  中間解析の記述が本文とプロトコールで異なる。</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ Introduction  →オープンラベル  第三者機関による評価などについて記載なし。</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。  OS、PFS の検定：ログランク検定 (両側) メンテナンス前治療有無、second line 対 third line で層別  ハザード比の推定：Cox 比例ハザードモデル  生存曲線： Kaplan-Meier 曲線</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1629 Statistical analysis</p>

客観的反応率：層別化した両側 Cochran-Mantel-Haenszel test		
進行があるが、nivolumab の投与を継続した被験者の非慣習的効果は、客観的反応率や PFS の解析には含まない。		
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1623 Study oversight
Medicalwriting support, funded by the sponsor, was provided by StemScientific.		
<b>Method の限界点</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>論文の詳細の多くが appendix やプルトコールを参照しないとわからない。NEJM の特徴ともいえる。</li> <li>オープンラベルで行われた試験であるため、医師や患者の意向が影響を与えやすい試験と考えられる。患者設定において、治療効果の見積もりが過去の試験からとなっており、臨床的意義の検討が十分とは言えない。</li> <li>nivolumab 群では、進行が認められても継続している被験者がいる。OS の解析にはその患者が含まれる。</li> <li>nivolumab 群では、進行がみられても、被験者に有効と試験者が判断した場合には継続できる条件。</li> <li>非盲検試験でスポンサーがデータ収集・解析に関与しており、バイアスが排除できない。</li> <li>早期臨床試験で認められているからか、原疾患、過去の治療歴の要因を除外するためか、間質性肺疾患の患者を除外している。</li> </ul>		

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>P1630 result</li> <li>appendix TableS1</li> </ul>
<p>Of the 582 patients who underwent randomization, 287 were treated with nivolumab and 268 were treated with docetaxel. Five patients in the nivolumab group and 22 in the docetaxel group did not receive the assigned study drug (Fig. S1 in the Supplementary Appendix).</p> <p>Appendix TableS1</p> <p>Figure S1A. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Diagram of Patient Disposition.</p> <pre> graph TD     A[Assessed for eligibility N = 792] --&gt; B[Randomized N = 582]     A --&gt; C[Excluded n = 210]     C --&gt; C1[Adverse event n = 4]     C --&gt; C2[Patient withdrew consent n = 24]     C --&gt; C3[Death n = 5]     C --&gt; C4[Lost to follow-up n = 1]     C --&gt; C5[Patient no longer met study criteria n = 163]     C --&gt; C6[Administrative reasons by sponsor n = 1]     C --&gt; C7[Other n = 12]     B --&gt; D[Allocated to nivolumab n = 292]     B --&gt; E[Allocated to docetaxel n = 290]     D --&gt; F[Still on treatment n = 43]     D --&gt; G[In post-treatment follow-up n = 55]     D --&gt; H[Lost to follow-up n = 1]     D --&gt; I[Patient withdrew consent n = 3]     D --&gt; J[Death n = 190]     E --&gt; K[Still on treatment n = 0]     E --&gt; L[In post-treatment follow-up n = 63]     E --&gt; M[Patient withdrew consent n = 4]     E --&gt; N[Death n = 223]     D --&gt; O[Efficacy n = 292]     D --&gt; P[Safety n = 287; did not receive intervention: n = 5]     E --&gt; Q[Efficacy n = 290]     E --&gt; R[Safety n = 268; did not receive intervention: n = 22]   </pre>		
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>論文中には図の表記なし。</li> <li>appendix の Fig S1A として記載</li> <li>ドセタキセル群で 22 例の治療薬を投与していない患者がいる。ニボルマブの 5 人と比較して差が大きい。</li> </ul>
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 November 2012 through December 2013, we enrolled 792 patients	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Methods: Study design and treatments</p> <p>参加者募集期間: 2012.11~2013.12</p>
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1629 Study Oversight

<p>があるか。</p> <p>We report here the results of the interim analysis, including overall survival, objective response rate, progressionfree survival, and safety, which are based on data from a March 18, 2015, database lock</p>	<p>NA</p>	
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1631 Table1</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか</p> <p>Demographic and efficacy analyses included all the patients who underwent randomization. →ITT Safety analyses included all the treated patients (those who received at least one dose of study drug). →FAS</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1630 Statistical analysy ・ITT、FAS として明確に記載はされていないが、定義の記載あり。</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>Overall survival was significantly longer with nivolumab than with docetaxel (Fig. 1A). At the time of the interim analysis (minimum followup for overall survival, 13.2 months), the median overall survival was 12.2 months (95% confidence interval [CI], 9.7 to 15.0) with nivolumab and 9.4 months (95% CI, 8.1 to 10.7) with docetaxel, representing a 27% lower risk of death with nivolumab (hazard ratio, 0.73; 96% CI, 0.59 to 0.89; P = 0.002).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1633 Fig 1 A、1 C P1634 Fig 2 P1630 results patient-reported outcomes の結果は本論文に含まれていない</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1633 Fig1A、1 C</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P1635 Table3 appendix S7-S14</p> <p>AppenixS7. : 出現率 5%以上 Table3. : 出現率 10%以上 AppendixS10. : 2.5%以上の頻度が高い ADE (選んで記載)</p>
<p><b>Result の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・オープンラベルの試験である。</li> <li>・オープンラベルの試験の影響か、治験薬の投与が行われなかった患者がドセタキセル群で 22 名とニボルマブの 5 名と比較して差が大きくなっている。</li> <li>・PFS、OS の Kaplan-Meier 曲線が途中でクロスしていることから、治療効果について差がみられる集団があることが予想される。サブ解析でも PDL1 の発現状況などが治療効果に影響を与えていることが示唆されており、試験の組み込みとして PDL1 の発現状況が規定されていないことからこれらの影響について本試験では十分な検証が行えない。</li> <li>・頻回に Appendix・protocol を参照する必要がある。</li> <li>・中間解析時点で、doc 群に治療継続者は 0 名であったが、nivolumab 群の 15%は継続していた。</li> <li>・進行がみられる、有害事象出現または、プロトコル定めた理由で中止するまで投与。</li> <li>・しかし、nivolumab 群の 24%が進行確認後も投与継続。そのうち 23%(nivolumab 群 5%)に非慣習的な臨床効果が得られている。</li> <li>・進行後の nivolumab 継続の判断は試験施行者で、臨床的効果が得られており、継続できない有害事象が認められない場合としている。臨床的効果の客観性と透明性が不明。</li> <li>・本試験結果は中間解析時点での報告であり、事前の設定された P=0.0408 を下回ったことから OS の統計的有意差が示された結果である。αエラーは制御されているが、実際の結果（HR0.73 ; 96% CI, 0.59 to 0.89）に着目する必要あり</li> </ul>		

Discussion		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>	<p>■Y ■N □NA</p>	<p>治療効果の差を OS の中央値で比較を行っている。</p> <p>中間解析時点で 2.8 カ月の差 HR0.73 文章の中で、Δを明確に記していないので判断困難。 参考論文：少なくとも OS20%の差が臨床的な有意差*<sup>1</sup> →臨床的有意差がえられているといえる</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>・PDL1の発現状況と効果について検討が行われている。 ・副作用の観点から患者適応について検討</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>Additional research is warranted to characterize subgroups of patients whose disease progresses early and who may benefit from combination therapies</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>・限界点として明確に記載なし。</p> <p>一部あり。 Immune-checkpoint inhibitorsの感受性は、変異のある腫瘍がより高いと予備的試験で示唆されているが、現行試験はその目的ではされていない。</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>nivolumab led to a statistically superior survival benefit over docetaxel in unselected patients with advanced, previously treated nonsquamous NSCLC.</p>	<p>■Y ■N □NA</p>	<p>OSとは記載していないが、nivolumabの survival benefitが、患者層を選ばない旨が最後に記載されている。 患者層を選ばないの言い過ぎ。</p>
<p>Discussionの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PDL1の発現状況と効果の間に関連性が示唆される結果となっているが、試験デザインとしてその部分について明確に規定をしていなかったため、本試験ではPDL1の発現状況に応じた患者選択ができない試験である。</li> <li>・本文中にドセタキセルとニボルマブの比較において有意差がないことを同等であると議論しているところが認められる。しかし本試験が優越性試験であることから、有意差がないことが同等であると主張できないと考えられる。</li> <li>・患者満足度（?死亡しているのでわからない）の程度が不明。苦痛は緩和されているのかどうか。</li> <li>・結論に nivolumab の投与は患者層を選ばす有用であるかのように記載されているが、PD-L1出現率に有効性（OS）が左右されることが示唆されている。</li> <li>・また、サブグループ解析結果によると、患者層を選ぶ必要がある可能性を示唆する。</li> <li>・US/Canada人以外は効果得られない結果で（ヨーロッパも含む）、日本人に結果をそのまま適応しにくい。人種差や治療方法が関係するのかわかるのか。</li> <li>・進行後いつまでニボルマブを継続すればよいかの指標がない。プロトコルに継続の規定が具体的でなく、維持治療としての位置付けにも当てはまらない（?）</li> <li>・OSの点推定値(HR)、統計的有意差のみでなく、K-M曲線の推定から後半の打ち切り例等も考慮し、臨床的な有効性を慎重に考察すべきではないか?</li> </ul> <p>※1 参考論文：</p> <p>Ellis LM et al. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. J Clin Oncol. 2014 ;32:1277-80</p> <p>Klaus Fenchel et al. Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful? Transl Lung Cancer Res 2016;5(1):115-119</p>		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
ニボルマブ	190 a	102 b	292 a+b
ドセタキセル	223 c	67 d	290 c+d
	413	169	582

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=0.65$	$65\%=EER$
対照群の発生率： $c/(c+d)=0.77$	$77\%=CER$
<b>RR (相対リスク) = <math>EER/CER=0.84</math></b>	
RR < 1 : 介入群の方が効果大    RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)	
<b>RRR(相対リスク減少率) = <math>1-RR=0.16</math></b>	
<b>ARR(絶対リスク減少率) = <math>CER-EER=0.12</math></b>	
<b>NNT(治療必要数) = <math>1/ARR=8</math></b>	
⑩NNTは必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)	
NNT2桁で有用性あり    1桁でかなり効果期待できる	