2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 非小細胞肺がん（NSCLC）の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 NSCLC に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 8
2.5.1.5 臨床開発の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 薬物間相互作用 11
2.5.3.2 日本人及び非日本人における薬物動態の比較 11
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 11
2.5.3.4 曝露反応解析 12
2.5.3.5 QT 延長の可能性 12
2.5.3.6 免疫原性 12
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 13
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 15
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 16
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 23
2.5.4.5 有効性のまとめ 28
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 安全性評価の概観 29
2.5.5.2 全般的な曝露状況 31
2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 46
2.5.5.5 臨床検査値 68
2.5.5.6 抗 ONO-4538 抗体の安全性への影響 70
2.5.5.7 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 71
2.5.5.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 71
2.5.5.9 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 71
2.5.5.10 市販後データ 71
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 72

2.5.6.1　本薬のベネフィットとリスク 72
2.5.6.2　結論 78
2.5.7　参考文献 78

表

表 2.5.1.4-1　切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC に対するニボルマブの臨床データパッケージ 9
表 2.5.4.1-1　有効性を裏付ける試験 13
表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目 16
表 2.5.4.3-1　SQ-NSCLC 患者での OS の結果 17
表 2.5.4.3-2　NSQ-NSCLC 患者での OS の結果 17
表 2.5.4.3-3　SQ-NSCLC 患者での ORR の結果 18
表 2.5.4.3-4　NSQ-NSCLC 患者での ORR の結果 19
表 2.5.4.3-5　SQ-NSCLC 患者での PFS の結果 20
表 2.5.4.3-6　NSQ-NSCLC 患者での PFS の結果 21
表 2.5.4.3-7　SQ-NSCLC 患者での DOR の結果 21
表 2.5.4.3-8　NSQ-NSCLC 患者での DOR の結果 22
表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 30
表 2.5.5.1-2　有害事象名の読替えに利用した MedDRA のバージョン 31
表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数，累積投与量及び相対用量強度 32
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の要約（ONO-4538-05 試験） 33
表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の要約（CA209063 試験） 34
表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用の要約（CA209017 試験） 35
表 2.5.5.3-4　有害事象及び副作用の要約（ONO-4538-06 試験） 36
表 2.5.5.3-5　有害事象及び副作用の要約（CA209057 試験） 37
表 2.5.5.4-1　内分泌障害の有害事象及び副作用の要約 48
表 2.5.5.4-2　胃腸毒性の有害事象及び副作用の要約 51
表 2.5.5.4-3　肝毒性の有害事象及び副作用の要約 54
表 2.5.5.4-4　肺毒性の有害事象及び副作用の要約 57
表 2.5.5.4-5　腎毒性の有害事象及び副作用の要約 60
表 2.5.5.4-6　皮膚毒性の有害事象及び副作用の要約 63
表 2.5.5.4-7　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用の要約 66

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC21day	投与後 21 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度ー時間曲線下面積
BOR	最良総合効果
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血清中濃度
CR	完全奏効
CRC	大腸がん
CRP	C 反応性蛋白
CYP	チトクローム P450
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床研究グループ）
free T3	遊離トリヨードサイロニン
free T4	遊離サイロキシン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IRC	独立画像評価委員会
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MEL	悪性黒色腫
NA	Not Available
NCI-CTCAE	米国 National Cancer Institute -有害事象共通用語規準
NSCLC	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	非扁平上皮非小細胞肺がん
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PC	前立腺がん
PD	進行
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD-1	Programmed cell death-1
persistent positive	2 つ以上の連続した測定時点において陽性
PFS	無増悪生存期間
PPK	母集団薬物動態
PR	部分奏効
PS	Performance Status
PT	基本語
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
Q2W	2 週間間隔投与
Q3W	3 週間間隔投与

2.5 臨床に関する概括評価
ニボルマブ（NSCLC）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
RCC	腎細胞がん
RECIST	固形がんの効果判定基準
SAF	安全性解析対象集団
SD	安定
SOC	器官別大分類
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺がん
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper Limit of Normal（正常値上限）
UTD	評価不能／判定不能
V1	中心コンパートメントの分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）［以下，本薬］は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている．本薬は，国内では 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認されている．一方，欧米では，米国で 2014 年 12 月に「OPDIVO」の販売名で「イピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合は BRAF 阻害剤による治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性悪性黒色腫」の効能・効果で迅速承認され，2015 年 3 月に「プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺癌」，2015 年 10 月に「プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌」の効能・効果で追加承認されている．また，欧州で 2015 年 6 月に「BRAF 変異の有無にかかわらず，成人の進行期（切除不能または転移性）悪性黒色腫」の効能・効果で承認され，2015 年 7 月に「化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌」が効能・効果として追加承認されている．本薬は，2015 年 10 月 9 日現在，非小細胞肺がん又は扁平上皮非小細胞肺がんを適応として，米国及び EU を含め 35 カ国で承認されている．

2.5.1.2 非小細胞肺がん（NSCLC）の臨床的／病態生理学的側面

国内における悪性腫瘍による死亡数は 364872 人（2013 年）であり，国内の死亡原因の第 1 位とされている [1]．肺の悪性新生物（全体の 15～20%を占める小細胞肺がんを含む）の罹患数は 111858 人（2011 年）[2]，死亡数は 72734 人（2013 年）であり，いずれも年々増加する傾向を示している [1]．肺がんは，気管，気管支及び肺胞の細胞が悪性化した腫瘍であると考えられている．肺がん発症の主たる原因は喫煙（副流煙も含めて，原因の 85～90%を占める）であるが，喫煙以外にも慢性閉塞性肺疾患（肺気腫及び慢性気管支炎）並びにラドン，クロム化合物及び石綿に含まれるアスベストなどの発がん物質も原因として考えられている [3]．肺がんの約 85%は非小細胞肺がん（NSCLC）であり，そのうち約 80%が非扁平上皮がん（NSQ），約 20%が扁平上皮がん（SQ）である [4]．

国内外の治療ガイドライン（日本肺癌学会　肺癌診療ガイドライン [5] 及び National Comprehensive Cancer Network Guidelines[6]）では，EGFR 遺伝子変異及び ALK 遺伝子転座がいずれも不明又は陰性かつ PS（ECOG）が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の薬

物療法の 1 次治療として，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法が推奨されている（カルボプラチン／パクリタキセル，シスプラチン／ゲムシタビン，及びシスプラチン／ペメトレキセドなど）．一方，EGFR 遺伝子変異が陽性かつ PS（ECOG）が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の 1 次治療としては，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法，又はエルロチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の単剤投与が推奨されている．更に，ALK 遺伝子転座が陽性かつ PS（ECOG）が 0～1 の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期の NSCLC の 1 次治療としては，プラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法，又は ALK 阻害剤のクリゾチニブの単剤投与が推奨されている．1 次治療であるプラチナ製剤と第 3 世代の抗がん剤の併用療法の治療効果は，無増悪生存期間（中央値）が 4.5～6.2 カ月，全生存期間（中央値）が 10.3～12.3 カ月であると報告されている[7) 8)]．また，1 次治療に抵抗性を示す既治療の NSCLC 患者に対する標準治療薬であるドセタキセルの治療効果は，無増悪生存期間（中央値）が 2.3～3.1 カ月，全生存期間（中央値）が 7.2～10.0 カ月であると報告されている[9) ～12)]．したがって，根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC に対する既存薬の治療効果は十分とは言えず，これら患者に対する新規治療薬の必要性は高いと考えられる．

2.5.1.3　NSCLC に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1 薬理学的分類に記載したとおり，本薬は PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がんに対する免疫反応を増強することで，抗腫瘍効果を示すと考えられている．PD-1 リガンドはヒトの様々な腫瘍組織において発現し，多くのがん腫では，切除した腫瘍組織における PD-1 リガンドの発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている．更に，本薬の固形がんを対象とした海外の第 I 相試験（CA209003 試験）では，NSCLC の被験者において複数の奏効例が認められた．

更に，2.5.1.2 非小細胞肺がん（NSCLC）の臨床的／病態生理学的側面に記載したとおり，NSCLC に対する既存薬の治療効果は限定的で，依然として NSCLC は予後不良の疾患であることから，さらなる予後改善が期待できる新薬の開発が切望されている．

以上を踏まえ，NSCLC に対する新薬の開発が切望されており，本薬は NSCLC の有用な治療薬になり得ると考えられたことから，本薬の試験の対象がん腫の一つとして NSCLC を選択した．

2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述

小野薬品と BMS 社は，NSCLC を含む複数のがん腫を対象に本薬の臨床開発を進めている．NSCLC を対象とした主な試験は，国内で 3 試験（ONO-4538-04 試験，ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），海外で 7 試験（ONO-4538-09 試験，CA209063 試験，CA209003 試験，CA209017 試験，CA209057 試験，CA209012 試験及び CA209153 試験），国際共同試験を 2 試験（ONO-4538-10/CA209026 試験及び CA209227 試験］の計 12 試験を実施中又は完了している．このうち，治療歴のある NSCLC 患者を対象としている試験は 8 試験（ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，ONO-4538-09 試験，CA209003 試験，CA209063 試験，CA209017 試験，CA209057 試験及び CA209153 試験），治療歴のない患者を対象としている試験は 4 試験（ONO-4538-04 試験，CA209012 試験，ONO-4538-10/CA209026 試験及び CA209227 試験）である．

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す．本承認申請は切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単剤療法での効能・効果の取得を目的としていることから，治療歴のある SQ-NSCLC 患者を対象に本薬単剤療法での有効性及び安全性を検討した 3 試験［国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）］及び治療歴のある NSQ-NSCLC 患者を対象に本薬単剤療法での有効性及び安全性を検討した 2 試験［国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）］を有効性及び安全性評価における主たる試験とした．また，固形がん患者を対象に本薬の忍容性を評価した国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）及び本薬の心電図パラメータへの影響について検討した腎細胞がん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）も評価資料とした．なお，CA209063 試験については初回の総括報告書の作成後に追跡調査データに基づく総括報告書の補遺が作成されており，本項は更新された結果に基づき記載した．

国内及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1.4-1　切除不能な進行・再発の NSCLC に対するニボルマブの臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価/参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路	投与被験者数 (NSCLC 被験者数)
国内試験				
第Ⅰ相 ONO-4538-01 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増，単回／ 反復投与， 継続投与	進行性又は再発性の固形がん患者	ONO-4538：1，3，10， 20 mg/kg， 反復／継続投与期は Q2W，静脈内投与	17 名 (5 名)
第Ⅱ相 ONO-4538-05 評価資料	非盲検，非対照 反復投与	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	35 名 (35 名)
第Ⅱ相 ONO-4538-06 評価資料	非盲検，非対照 反復投与	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	76 名 (76 名)
海外試験				
第Ⅰ相 CA209001 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 長期観察	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者	ONO-4538：0.3，1，3， 10 mg/kg，静脈内投与 反復投与期は 4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察	39 名 (6 名)
第Ⅰ相 CA209003 評価資料	非盲検， 用量漸増， 反復投与	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者	ONO-4538：0.1，0.3，1， 3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	306 名 (129 名)
第Ⅱ相 CA209063 評価資料	非盲検，非対照， 反復投与	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	117 名 (117 名)
第Ⅲ相 CA209017 評価資料	非盲検， 実薬対照， 反復投与	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2， Q3W，静脈内投与	260 名 (260 名)
第Ⅲ相 CA209057 評価資料	非盲検， 実薬対照， 反復投与	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2， Q3W，静脈内投与	555 名 (555 名)
第Ⅱ相 CA209010 評価資料	二重盲検， 3 群比較， 反復投与	1 剤以上の血管新生阻害剤の前治療歴のある進行性又は転移性の RCC 患者	ONO-4538：0.3，2 及び 10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	167 名 (0 名)

NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，PC：前立腺がん，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与

2.5.1.5　臨床開発の経緯

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）の開始に際し，医薬品[redacted]相談 [redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]

[redacted]について相談した．[redacted]との見解を得た．一方で，[redacted]を勧められた．更に，[redacted]を勧められた．

医薬品医療機器総合機構の見解を踏まえ，国内第Ⅱ相試験として，SQ-NSCLC を対象とした ONO-4538-05 試験（目標被験者数：35 名）と NSQ-NSCLC を対象とした ONO-4538-06 試験（目標被験者数：75 名）の 2 試験を 20[redacted]年[redacted]月より実施した．

[redacted]を受け，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した．また，[redacted]を受け，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]と考える旨の医薬品医療機器総合機構の見解を得て，本申請に至った．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

腎細胞がん患者を対象に，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した海外第Ⅰ相試験（CA209009 試験）の結果を用い，本薬の薬物相互作用の可能性を検討した．日本人 SQ-NSCLC 患者及び日本人 NSQ-NSCLC 患者を対象に，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）を含めた 10 試験から得られたデータを併合して PPK 解析を実施し，本薬の薬物動態を評価した．更に，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）で得られたデータを利用して，曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した．また，腎細胞がん患者を対象に，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）の結果を用い，12 誘導心電図パラメータの変化を評価した．更に，SQ-NSCLC 患者及び NSQ-

NSCLC 患者を対象に，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した 5 試験（ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）における免疫原性を評価した．

新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請時（平成 25 年 12 月 24 日）までに実施した臨床薬物動態試験は，申請資料として既提出である（eCTD251209002）．なお，本申請では海外第Ⅲ相試験の結果を検証試験成績として利用することから，既提出資料のうち，日本人と非日本人の薬物動態の比較結果を再掲した．

2.5.3.1　薬物間相互作用

抗体医薬品である本薬は，チトクローム 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，併用薬との相互作用はないと考えられた．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 [13]．本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したとき，投与量によらず，いずれのサイトカインについても本薬投与後の明確な変動は認められなかった．このことから，本薬が CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く，CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた［2.7.2.2.2.1］．

2.5.3.2　日本人及び非日本人における薬物動態の比較

日本人及び非日本人の薬物動態パラメータ（Cmax，AUC21day）の分布は重なっており，日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であった［2.7.2.3.3.1］．なお，PPK 解析において，人種（日本人，非日本人）は本薬の薬物動態に影響を与える共変量として選択されなかった［2.7.2.3.1］．

2.5.3.3　母集団薬物動態解析

悪性腫瘍患者を対象とした国内外の 10 試験のデータを用い，PPK 解析を実施した［2.7.2.3.1］．本薬の CL に有意な影響を及ぼす共変量として血清アルブミン濃度，体重，C 反応性蛋白（CRP）濃度及び総リンパ球数が選択された．また，V1 に有意な影響を及ぼす共変量として体重が選択された．体重が V1 に及ぼす影響以外については，いずれの共変量の影響も CL 及び V1 の個体間変動の範囲内であり，限定的なものと考えられた．年齢，性別，人種，肝機能，腎機能及びがん腫を含むその他の共変量候補は，本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった．

2.5.3.4 曝露反応解析

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）で得られたデータを利用して，曝露量と奏効（中央判定）の有無との関連性及び曝露量と有害事象（Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象，投与中止又は死亡に至った有害事象及び本薬の免疫賦活作用に関連すると考えられる Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象）の発現の有無との関連性を評価した［2.7.2.3.2］．日本人 SQ-NSCLC 患者及び日本人 NSQ-NSCLC 患者のいずれにおいても，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与したときに得られる曝露量の範囲において，本薬の曝露量と奏効の有無の間に明確な関連は認められず，また，曝露量の増加により有害事象の発現が上昇する傾向は認められなかった．

2.5.3.5 QT 延長の可能性

非日本人の腎細胞がん患者に対し本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したとき，12 誘導心電図パラメータの明確な変化は認められなかった．このことから，10 mg/kg までの範囲において QT 延長のリスクは低いと考えられた［2.7.2.4.1］．

2.5.3.6 免疫原性

NSCLC 患者に対し本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与したとき，抗 ONO-4538 抗体の陽性割合は低く，persistent positive（2 つ以上の連続した測定時点において陽性）の被験者はわずかであった［2.7.2.4.2.3］．PPK 解析により CL のベイズ推定値を算出した結果，抗 ONO-4538 抗体が陽性であった被験者の CL は陰性であった被験者に比べ若干高値を示したが，両者の分布は重なっており，大きな差異はないと考えられた［2.7.2.4.2.4］．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者において，免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）の発現に顕著な違いはないと推察された．また，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められた［2.7.2.4.2.5］．国内外のいずれの試験においても抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，免疫原性と安全性及び有効性の間に関連性は認められなかった．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

ⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC に対する本薬の有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示した．NSCLC 患者に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与したときの有効性は，SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者別に，主に国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）の 5 試験で評価した．各試験の総括報告書の状況（最終報告／中間報告）及び継続中の試験のデータカットオフ日は表 2.7.3.1-2 に示した．なお，129 名の NSCLC 患者に本薬が投与された海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）の結果は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した．

表 2.5.4.1-1 有効性を裏付ける試験

試験の種類 試験番号	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数
第Ⅰ相試験				
第Ⅰ相 CA209003	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者	非盲検 用量漸増 反復投与	ONO-4538：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg， Q2W，静脈内投与	NSCLC： 129 名
SQ-NSCLC				
国内第Ⅱ相 ONO-4538-05	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	35 名
海外第Ⅱ相 CA209063	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	117 名
海外第Ⅲ相 CA209017	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	非盲検 実薬対照 反復投与	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2， Q3W，静脈内投与	272 名
NSQ-NSCLC				
国内第Ⅱ相 ONO-4538-06	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与	76 名
海外第Ⅲ相 CA209057	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	非盲検 実薬対照 反復投与	ONO-4538：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2， Q3W，静脈内投与	582 名

NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，PC：前立腺がん，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

試験デザインについて，以下に概説する．2 つの国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）は，対象患者がそれぞれ SQ-NSCLC，NSQ-NSCLC であること以外はほぼ同一の試験デザインである．また，2 つの海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）も同様であることから，以下では国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）に分けて説明する．

1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）

国内第Ⅱ相試験は，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC（ONO-4538-05 試験：SQ，ONO-4538-06 試験：NSQ）患者を対象に，本薬の安全性及び有効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る．用法・用量は，本薬 3 mg/kg を約 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとした．有効性評価について，主要評価項目は奏効率（ORR）（中央判定）とし，抗腫瘍効果を 6 週間ごとに RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定した．副次的評価項目として全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），奏効期間（DOR）及び最良総合効果（BOR）などを評価した．

なお，本試験では治験薬の投与中止基準に該当しない限り，治療サイクルを繰り返すことを可能とした．

2） 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）は，プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象に，本薬の安全性及び有効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る．用法・用量は，本薬 3 mg/kg を約 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとした．有効性評価について，主要評価項目は ORR（IRC 判定）とし，抗腫瘍効果は投与開始後 8 週目及びその後は 6 週間ごとに RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定した．副次的評価項目は ORR（医師判定），OS 及び PFS とし，その他 DOR 及び BOR などを評価した．

3） 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）

海外第Ⅲ相試験は，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSCLC（CA209017 試験：SQ，CA209057 試験：NSQ）患者を対象に，ドセタキセルに対する本薬の優越性の検討を目的とした多施設共同非盲検実薬対照試験である．本薬群及びドセ

タキセル群には被験者を 1：1 の比率で割付けた．用法・用量について，本薬群は本薬 3 mg/kg を約 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与，ドセタキセル群はドセタキセル 75 mg/m^2 を約 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとした．有効性評価について，主要評価項目は OS（無作為化から死亡までの期間）とした．主たる副次的評価項目は ORR（医師判定）及び PFS とし，その他，DOR 及び BOR などを評価した．抗腫瘍効果は無作為化後 9 週目及びその後は 6 週間ごとに RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定した．

2.5.4.2　対象となった患者集団の特性

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）では，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）では，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者，海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）では，プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした．Performance Status（ECOG）が 2 以上あるいは活動性の脳転移を有する患者は，NSCLC 患者の中でもとりわけ予後が不良であることから，いずれの試験においても対象患者に設定しなかった．

上記 5 試験について，被験者の性別はいずれの試験においても男性が多く 54.8～91.4%であった．年齢（中央値）は 62～65 歳，65 歳以上の被験者の割合は 41.8～57.1%であった．Performance Status（PS）は海外の試験（CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）では PS 1 の被験者が約 69～80%を占めたが，国内の試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）では PS1 の被験者が約 49～63%を占めた．NSCLC の病期分類はいずれの試験においても stage Ⅳの被験者が多く 68.6～92.4%であった．

NSCLC に対する前治療歴（治療レジメン数）については，SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC 別に以下に記載する．SQ-NSCLC 患者を対象とした試験について，2 レジメン以上の治療に抵抗性を示す被験者を対象とした CA209063 試験では，前治療歴が 3 レジメンの被験者が多く 44.4%であったが，1 レジメン以上の治療に抵抗性を示す被験者を対象とした ONO-4538-05 試験及び CA209017 試験では，いずれも前治療歴が 1 レジメンの被験者が多く，それぞれ 94.3%及び 99.6%であった．前治療として使用されたプラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤について，使用頻度に違いはあるものの，ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験で共通して使用されていた薬剤はゲムシタビン及びパクリタキセルであった．一方，ONO-4538-05 試験ではテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウムが前治療として使用されていたが，海外試験では使用されておらず，また，海外試験ではエトポシド又はビノレルビンが前治療として使用されていたが ONO-4538-05 試験ではほとんど使用されていなかっ

た．一方，NSQ-NSCLC 患者を対象とした試験について，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す被験者を対象とした ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験では，いずれも前治療歴が 1 レジメンの被験者が多く，それぞれ 75.0%及び 88.5%であった．前治療として使用されたプラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤について，使用頻度に違いはあるものの，ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験で共通して使用されていた薬剤は，エルロチニブ，ゲフィチニブ，ペメトレキセド，パクリタキセル，ベバシズマブ，ゲムシタビン，ビノレルビン及びドセタキセルであった．一方，ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験で共通して使用されていない薬剤の使用患者の割合は 5%未満であった．

2.5.4.2.1 有効性評価項目

主な有効性評価項目を表 2.5.4.2-1 に示した．なお，有効性評価項目の評価方法は［2.7.3.1.2］に示した．

表 2.5.4.2-1 主な有効性評価項目

評価項目	SQ-NSCLC			NSQ-NSCLC	
	ONO-4538-05	CA209063	CA209017	ONO-4538-06	CA209057
全生存期間（OS）	○	○	◎	○	◎
奏効率（ORR）	◎	◎	○	◎	○
最良総合効果（BOR）	○	○	○	○	○
無増悪生存期間（PFS）	○	○	○	○	○
奏効期間（DOR）	○	○	○	○	○

◎：主要評価項目，○：副次的又はその他の評価項目

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

1） 全生存期間（OS）

（1） SQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS（中央値）は，本薬群で 9.23 カ月［95%CI：7.33，13.27］，ドセタキセル群で 6.01 カ月［95%CI：5.13，7.33］であり，本薬群のドセタキセル群に対する OS の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p=0.0002）．両群間のハザード比は 0.59［96.85%CI：0.43，0.81］であった．海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）における本薬群の OS（中央値）は 8.21 カ月［95%CI：6.05，10.91］であった．一方，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）においても OS を評価しているが，データカットオフ時点で OS（中央値）は未達であった．

各試験の 6 カ月時点の生存率は，ONO-4538-05 試験の本薬群で 88.6%［95%CI：72.4，95.5］，CA209063 試験の本薬群で 60.1%［95%CI：50.5，68.4］，CA209017 試験の本薬群で 63.7%［95%CI：55.0，71.2］，ドセタキセル群で 50.4%［95%CI：41.7，58.4］であった．

表 2.5.4.3-1　SQ-NSCLC 患者での OS の結果

	ONO-4538-05	CA209063	CA209017	
	本薬群	本薬群	本薬群	ドセタキセル群
対象被験者数	35 名	117 名	135 名	137 名
中央値 ［95%CI］ a)	NA カ月 b) ［12.42，NA］	8.21 カ月 ［6.05，10.91］	9.23 カ月 ［7.33，13.27］	6.01 カ月 ［5.13，7.33］
6 カ月時点の生存率 ［95%CI］	88.6% ［72.4，95.5］	60.1% ［50.5，68.4］	63.7% ［55.0，71.2］	50.4% ［41.7，58.4］

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）総括報告書における単位は（日）であり，NA［378.0，NA］日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

（2）　NSQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS（中央値）は，本薬群で 12.19 カ月［95%CI：9.66，14.98］，ドセタキセル群で 9.36 カ月［95%CI：8.05，10.68］であり，本薬群のドセタキセル群に対する OS の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p=0.0015）．両群間のハザード比は 0.73［95.92%CI：0.59，0.89］であった．一方，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）においても OS を評価しているが，データカットオフ時点で OS（中央値）は未達であった．

各試験の 6 カ月時点の生存率は，ONO-4538-06 試験の本薬群で 79.8%［95%CI：68.7，87.3］，CA209057 試験の本薬群で 66.7%［95%CI：61.0，71.8］，ドセタキセル群で 67.7%［95%CI：61.9，72.7］であった．また，CA209057 試験の 12 カ月時点の生存率は，本薬群で 50.5%［95%CI：44.6，56.1］，ドセタキセル群で 39.0%［95%CI：33.3，44.6］であった．なお，ONO-4538-06 試験はデータカットオフ時点で 12 カ月時点の評価を終えていない被験者がいるため，12 カ月時点の生存率は算出しなかった．

表 2.5.4.3-2　NSQ-NSCLC 患者での OS の結果

	ONO-4538-06	CA209057	
	本薬群	本薬群	ドセタキセル群
対象被験者数	76 名	292 名	290 名
中央値 ［95%CI］ a)	NA ［NA，NA］	12.19 カ月 ［9.66，14.98］	9.36 カ月 ［8.05，10.68］
6 カ月時点の生存率 ［95%CI］	79.8% ［68.7，87.3］	66.7% ［61.0，71.8］	67.7% ［61.9，72.7］
12 カ月時点の生存率 ［95%CI］	NA ［NA，NA］	50.5% ［44.6，56.1］	39.0% ［33.3，44.6］

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．

2） 奏効率（ORR）

（1） SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）における本薬群の ORR（中央判定）は 25.7%［95%CI：14.2，42.1］であり，ドセタキセルの臨床試験の結果[12]を参考に設定した閾値奏効率（9%）を上回った．被験者 35 名の BOR は，PR が 25.7%（9 名），SD が 28.6%（10 名），PD が 45.7%（16 名）であった．

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）における本薬群の ORR（IRC 判定）は 14.5%［95% CI：8.7，22.2］であった．被験者 117 名の BOR は，PR が 14.5%（17 名），SD が 25.6%（30 名），PD が 43.6%（51 名），評価不能（UTD）が 6.0%（7 名），測定可能病変なしが 10.3%（12 名）であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）における ORR（医師判定）は，本薬群で 20.0%［95% CI：13.6，27.7］，ドセタキセル群で 8.8%［95%CI：4.6，14.8］であり，ドセタキセル群と比較して本薬群の ORR は有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，$p<0.0083$）．本薬群 135 名の BOR は，CR が 0.7%（1 名），PR が 19.3%（26 名），SD が 28.9%（39 名），PD が 41.5%（56 名），UTD が 9.6%（13 名），一方，ドセタキセル群 137 名の被験者の BOR は，CR が 0.0%（0 名），PR が 8.8%（12 名），SD が 34.3%（47 名），PD が 35.0%（48 名），UTD が 21.9%（30 名）であった．

表 2.5.4.3-3 SQ-NSCLC 患者での ORR の結果

	ONO-4538-05		CA209063		CA209017			
	本薬群		本薬群		本薬群		ドセタキセル群	
対象被験者数	35 名		117 名		135 名		137 名	
奏効者数	9 名		17 名		27 名		12 名	
ORR［95%CI］[a]	25.7%［14.2，42.1］		14.5%［8.7，22.2］		20.0%［13.6，27.7］		8.8%［4.6，14.8］	
最良総合効果		(%)		(%)		(%)		(%)
CR	0 名	(0.0)	0 名	(0.0)	1 名	(0.7)	0 名	(0.0)
PR	9 名	(25.7)	17 名	(14.5)	26 名	(19.3)	12 名	(8.8)
SD	10 名	(28.6)	30 名	(25.6)	39 名	(28.9)	47 名	(34.3)
PD	16 名	(45.7)	51 名	(43.6)	56 名	(41.5)	48 名	(35.0)
UTD	0 名	(0.0)	7 名	(6.0)	13 名	(9.6)	30 名	(21.9)
測定可能病変なし	0 名	(0.0)	12 名	(10.3)	0 名	(0.0)	0 名	(0.0)

ONO-4538-05 試験及び CA209063 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．

a）ONO-4538-05 試験：WILSON 法による正規近似，
CA209063 試験及び CA209017 試験：Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

（2） NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）における本薬群の ORR（中央判定）は 19.7%［95%CI：12.3，30.0］であり，ドセタキセルの臨床試験の結果[12]を参考に設定した閾値奏

効率（9%）を上回った．被験者 76 名の BOR は，CR が 2.6%（2 名），PR が 17.1%（13 名），SD が 27.6%（21 名），PD が 50.0%（38 名），UTD 及び測定可能病変なしが各 1.3%（1 名）であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）における ORR（医師判定）は，本薬群で 19.2%［95% CI：14.8，24.2］，ドセタキセル群で 12.4%［95%CI：8.8，16.8］であり，ドセタキセル群と比較して本薬群の ORR は有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p＝0.0246）．本薬群 292 名の BOR は，CR が 1.4%（4 名），PR が 17.8%（52 名），SD が 25.3%（74 名），PD が 44.2%（129 名），UTD が 11.3%（33 名），一方，ドセタキセル群 290 名の被験者の BOR は，CR が 0.3%（1 名），PR が 12.1%（35 名），SD が 42.1%（122 名），PD が 29.3%（85 名），UTD が 16.2%（47 名）であった．

表 2.5.4.3-4　NSQ-NSCLC 患者での ORR の結果

	ONO-4538-06		CA209057			
	本薬群		本薬群		ドセタキセル群	
対象被験者数	76 名		292 名		290 名	
奏効者数	15 名		56 名		36 名	
ORR［95%CI］[a)]	19.7%［12.3，30.0］		19.2%［14.8，24.2］		12.4%［8.8，16.8］	
最良総合効果		(%)		(%)		(%)
CR	2 名	(2.6)	4 名	(1.4)	1 名	(0.3)
PR	13 名	(17.1)	52 名	(17.8)	35 名	(12.1)
SD	21 名	(27.6)	74 名	(25.3)	122 名	(42.1)
PD	38 名	(50.0)	129 名	(44.2)	85 名	(29.3)
UTD	1 名	(1.3)	33 名	(11.3)	47 名	(16.2)
測定可能病変なし	1 名	(1.3)	0 名	(0.0)	0 名	(0.0)

ONO-4538-06 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．
a）ONO-4538-06 試験：WILSON 法による正規近似，
CA209057 試験：Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間

3）　無増悪生存期間（PFS）

（1）　SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）のデータカットオフ時点において，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央判定）の中央値は，4.21 カ月［95%CI：1.45，7.06］であった．同様に，海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）の PFS（IRC 判定）の中央値は，1.87 カ月［95%CI：1.77，3.15］であった．また，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の PFS（医師判定）の中央値は，本薬群で 3.48 カ月［95%CI：2.14，4.86］，ドセタキセル群で 2.83 カ月［95%CI：2.10，3.52］であった．両群間のハザード比は 0.62［95%CI：0.47，0.81］であり，ドセタキセル群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が認められた（層別 log-rank 検定，p<0.0004）．

各試験の 6 カ月時点の無増悪生存率は，ONO-4538-05 試験の本薬群で 36.4%［95%CI：20.1，52.9］，CA209063 試験の本薬群で 25.9%［95%CI：18.0，34.6］，CA209017 試験の本薬群で 38.4%［95%CI：30.0，46.8］，ドセタキセル群で 21.9%［95%CI：15.1，29.5］であった．

表 2.5.4.3-5　SQ-NSCLC 患者での PFS の結果

	ONO-4538-05	CA209063	CA209017	
	本薬群	本薬群	本薬群	ドセタキセル
対象者数	35 名	117 名	135 名	137 名
中央値 ［95%CI］ a)	4.21 カ月 b) ［1.45，7.06］	1.87 カ月 ［1.77，3.15］	3.48 カ月 ［2.14，4.86］	2.83 カ月 ［2.10，3.52］
6 カ月時点の無増悪生存率 ［95%CI］ a)	36.4% ［20.1，52.9］	25.9% ［18.0，34.6］	38.4% ［30.0，46.8］	21.9% ［15.1，29.5］

ONO-4538-05 試験及び CA209063 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）総括報告書における単位は（日）であり，128.0［44.0，215.0］日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

（2）　NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）のデータカットオフ時点において，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（中央判定）の中央値は，2.79 カ月［95%CI：1.41，3.35］であった．また，海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の PFS（医師判定）の中央値は，本薬群で 2.33 カ月［95%CI：2.17，3.32］，ドセタキセル群で 4.21 カ月［95%CI：3.45，4.86］であった．両群間のハザード比は 0.92［95%CI：0.77，1.11］であり，両群間の PFS に有意差は認められなかった（層別 log-rank 検定，p=0.3932）．

各試験の 6 カ月時点の無増悪生存率は，ONO-4538-05 試験の本薬群で 29.0%［95%CI：19.0，39.8］，CA209057 試験の本薬群で 30.4%［95%CI：25.1，35.9］，ドセタキセル群で 35.8%［95%CI：29.9，41.6］であった．また，CA209057 試験の 12 カ月時点の無増悪生存率は，本薬群で 18.5%［95%CI：14.1，23.4］，ドセタキセル群で 8.1%［95%CI：5.1，12.0］であった．なお，ONO-4538-06 試験はデータカットオフ時点で 12 カ月時点の評価を終えていない被験者がいるため，12 カ月時点の無増悪生存率は算出しなかった．

表 2.5.4.3-6　NSQ-NSCLC 患者での PFS の結果

	ONO-4538-06	CA209057	
	本薬群	本薬群	ドセタキセル
対象者数	76 名	292 名	290 名
中央値 ［95%CI］[a)]	2.79 カ月 [b)] ［1.41，3.35］	2.33 カ月 ［2.17，3.32］	4.21 カ月 ［3.45，4.86］
6 カ月時点の無増悪生存率 ［95%CI］[a)]	29.0% ［19.0，39.8］	30.4% ［25.1，35.9］	35.8% ［29.9，41.6］
12 カ月時点の無増悪生存率 ［95%CI］[a)]	NA ［NA，NA］	18.5% ［14.1，23.4］	8.1% ［5.1，12.0］

ONO-4538-06 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．
a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b）総括報告書における単位は（日）であり，85.0［43.0，102.0］日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

4）　奏効期間（DOR）

（1）　SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）のデータカットオフ時点において，奏効が認められた 9 名の DOR の中央値は未達であった．なお，DOR の最小値及び最大値（いずれも打切りデータ）は，それぞれ 3.0 カ月及び 11.8 カ月であった．

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）のデータカットオフ時点において，奏効が認められた 17 名の DOR の中央値は未達であった．なお，DOR の最小値及び最大値（いずれも打切りデータ）は，それぞれ 1.9 カ月及び 11.5 カ月であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）のデータカットオフ時点において，奏効が認められた本薬群 27 名の DOR の中央値は未達であった．なお，DOR の最小値及び最大値（最大値は打切りデータ）は，それぞれ 2.9 カ月及び 20.5 カ月であった．一方，ドセタキセル群 12 名の DOR の中央値は 8.41 カ月［95%CI：3.58，10.84］であり，最小値及び最大値（いずれも打切りデータ）は，それぞれ 1.4 カ月及び 15.2 カ月であった．

表 2.5.4.3-7　SQ-NSCLC 患者での DOR の結果

	ONO-4538-05	CA209063	CA209017	
	本薬群	本薬群	本薬群	ドセタキセル
対象者数 [a)]	9 名	17 名	27 名	12 名
中央値 [b)]	NA	NA	NA	8.41 カ月
最小値～最大値 [c)]	3.0+～11.8+カ月 [d)]	1.9+～11.5+カ月	2.9～20.5+カ月	1.4+～15.2+カ月

ONO-4538-05 試験及び CA209063 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．
a）治験を通じて確定された CR 又は PR を示さなかった被験者は解析から除外した．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「+」を表示する．
d）総括報告書における単位は（日）であり，90+～358+日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

（2） NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）のデータカットオフ時点において，奏効が認められた 15 名の DOR の中央値は未達であった．なお，DOR の最小値及び最大値（いずれも打切りデータ）は，それぞれ 1.6 カ月及び 9.7 カ月であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）のデータカットオフ時点において，奏効が認められた本薬群 56 名の DOR の中央値は 17.15 カ月［95%CI：8.38，NA］であり，最小値及び最大値（最大値は打切りデータ）は，それぞれ 1.8 カ月及び 22.6 カ月であった．一方，ドセタキセル群 36 名の DOR の中央値は 5.55 カ月［95%CI：4.40，6.97］であり，最小値及び最大値（いずれも打切りデータ）は，それぞれ 1.2 カ月及び 15.2 カ月であった．

表 2.5.4.3-8 NSQ-NSCLC 患者での DOR の結果

	ONO-4538-06	CA209057	
	本薬群	本薬群	ドセタキセル
対象者数 a)	15 名	56 名	36 名
中央値 b)	NA	17.15 カ月	5.55 カ月
最小値～最大値 c)	1.6+～9.7+カ月 d)	1.8～22.6+カ月	1.2+～15.2+カ月

ONO-4538-06 試験の抗腫瘍効果は画像中央解析機関によって RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．
a）治験を通じて確定された CR 又は PR を示さなかった被験者は解析から除外した．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「+」を表示する．
d）総括報告書における単位は（日）であり，48+～295+日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

5） 奏効に至るまでの期間

（1） SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で奏効が認められた 9 名の被験者における，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 2.66（1.2～5.5）カ月 *）であった．

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で奏効が認められた 17 名の被験者における，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 3.25（1.7～8.8）カ月であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で奏効が認められた本薬群 27 名及びドセタキセル群 12 名の被験者における，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 2.23（1.6～11.8）カ月及び 2.09（1.8～9.5）カ月であった．

各試験における本薬群の奏効に至るまでの期間（中央値）は約 2～3 カ月であった．いずれの試験においても投与開始から約 1.5 カ月で奏効に至る被験者が多く認められたが，最長約 1 年の投与期間を経て奏効に至る被験者も認められた．

*）総括報告書における単位は（日）であり，81.0（37～167）日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

（2） NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で奏効が認められた 15 名の被験者における，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.38（1.3～4.3）カ月 *）であった．

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で奏効が認められた本薬群 56 名及びドセタキセル群 36 名の被験者における，奏効に至るまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 2.10（1.2～8.6）カ月及び 2.61（1.4～6.3）カ月であった．

各試験における本薬群の奏効に至るまでの期間（中央値）は約 1.5～2 カ月であった．いずれの試験においても投与開始から約 1.5 カ月で奏効に至る被験者が多く認められたが，最長約 9 カ月の投与期間を経て奏効に至る被験者も認められた．

*）総括報告書における単位は（日）であり，42.0（39～131）日と記載．1 カ月=30.4375 日として算出した．

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 内因性・外因性要因の検討

1） SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）に共通の部分集団解析は，ORR（医師判定）に対して行った．また，OS を主要評価項目として評価した CA209017 試験では，OS 及び PFS に対しても部分集団解析を行った．

ONO-4538-05 試験において，75 歳以上，女性，NSCLC の前治療歴（2 レジメン以上）の部分集団（ただし，いずれも 3 名以下）で奏効例が認められなかったが，海外試験ではこれらの部分集団においても奏効例が認められた．また，CA209017 試験の OS 及び PFS に対する部分集団解析の結果では，性別及び NSCLC の前治療歴のいずれの部分集団においても，本薬の有効性は一貫してドセタキセルを数値上，上回っていた．一方，国内試験及び海外試験のいずれにおいても，75 歳以上の部分集団における ORR は他の年齢層と比較して数値的に低かった．この結果は，部分集団の被験者数が少ないことに起因すると推察した．

以上より，部分集団の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，本薬の有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められなかったと判断した．

（1） ORR（部分集団解析）

年齢，性別，PS（ECOG）及び非小細胞肺がんの治療歴（薬物治療のレジメン数）を層別因子として，各試験の ORR の結果についてサブグループ解析を行った．

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）において，いずれも 3 名以下の部分集団ではあるが，75 歳以上，女性，NSCLC の前治療歴（2 レジメン以上）で奏効例が認められなかった．75 歳以上の部分集団における ORR は，海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）でそれぞれ 6.3%及び 9.1%であり，海外の 2 試験でも他の年齢層と比較して低値（65 歳未満：それぞれ 12.1%及び 19.0%，65 歳以上 75 歳未満：それぞれ 20.9%及び 24.4%）を示した．女性における ORR は CA209063 試験でも男性と比較して低値（男性：18.8%，女性：3.1%）を示したが，CA209017 試験では大きな差異はなかった（男性：20.7%，女性：16.7%）．CA209063 試験では，前治療歴が 2 レジメンの被験者における ORR は，前治療歴が 3 レジメン以上の被験者における ORR と比較して数値的に低かったものの明らかな差異は認められなかった．PS（ECOG）は，CA209063 試験では ORR に対する明らかな影響はなかったが，ONO-4538-05 試験及び CA209017 試験では PS 0（それぞれ 33.3%及び 40.7%）と比較して PS 1（17.6%及び 15.1%）の被験者の ORR がやや低かった．［2.7.3.3.3.1］

（2） OS（部分集団解析）

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の OS の結果について，年齢，性別，人種，地域，投与開始前の PS，前治療（パクリタキセル／パクリタキセル以外），前治療（シスプラチン／カルボプラチン），診断から治療開始までの期間，最新の治療完了からの期間，中枢神経系への転移及び喫煙状況を検討因子として部分集団解析を行った．部分集団の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，OS を指標として本薬の有効性が明らかに劣る部分集団は認められなかった．

（3） PFS（部分集団解析）

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の PFS の結果について，OS と同じ検討因子について部分集団解析を行った．部分集団の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，PFS を指標として本薬の有効性が明らかに劣る部分集団は認められなかった．

（4） PD-L1 の発現状況に基づく本薬の有効性ついて

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の本薬群において，PD-L1 陽性細胞の割合が 5%以上及び 10%以上の被験者では，それぞれの PD-L1 陰性の被験者と比較して PFS が延長する傾向が認められたが，ORR 及び OS については PD-L1 の発現状況の違いによる本薬の有効性に明確な差異は認められなかった．更に PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満の被験者においてもドセタキセル群と比較して本薬群で OS の延長が認められた．以上より，扁平上皮非小細

胞肺がんにおいて PD-L1 の発現状況に基づき，本薬の推奨投与対象を限定する必要はないと考えた．

2)　NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）に共通の部分集団解析は，ORR（医師判定）に対して行った．また，OS を主要評価項目として評価した CA209057 試験では，OS 及び PFS に対しても部分集団解析を行った．

ONO-4538-06 試験において，75 歳以上の部分集団（4 名）で奏効例が認められなかったが，CA209057 試験では奏効例が認められた．また，CA209057 試験の OS 及び PFS に対する部分集団解析の結果では，各年齢層において本薬の OS 及び PFS のハザード比は，1.0 未満であった．一方，国内試験及び海外試験のいずれにおいても，75 歳以上の部分集団における ORR は他の年齢層と比較して数値的に低かったが，その信頼区間の幅は広く，部分集団の被験者数が少ないことに起因すると推察した．

以上より，部分集団の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，本薬の有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められなかったと判断した．

(1)　ORR（部分集団解析）

年齢，性別，PS（ECOG）及び非小細胞肺がんの治療歴（薬物治療のレジメン数）を層別因子として，各試験の ORR の結果についてサブグループ解析を行った．

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）において，いずれも 4 名の部分集団ではあるが，75 歳以上で奏効例が認められなかった．75 歳以上の部分集団における ORR は，海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 10.0%であり，CA209057 試験でも他の年齢層と比較して低値（65 歳未満：17.4%，65 歳以上 75 歳未満：25.0%）を示した．女性における ORR は，ONO-4538-06 試験（男性：22.4%，女性：14.8%）及び CA209057 試験（男性：21.2%，女性：17.0%）のいずれの試験においても男性と比較して数値的に低かったものの，明らかな差異は認められなかった．PS（ECOG）は，ONO-4538-06 試験では PS 1 の被験者（22.9%）と比較して PS 0 の被験者（14.3%）で ORR がやや低かったが，CA209057 試験では PS 1 以上の被験者（17.3%）と比較して PS 0 の被験者（23.8%）で ORR はやや高く，PS の ORR に対する影響は明らかではなかった．

(2)　OS（部分集団解析）

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の OS の結果について，年齢，性別，人種，地域，投与開始前の PS，喫煙状況，中枢神経系転移の有無，前治療（ネオアジュバント療法／ア

ジュバント療法），維持療法による前治療の有無，本試験参加時の治療ライン，EGFR 遺伝子変異状況，ALK 遺伝子転座状況，K-RAS 遺伝子変異状況，MET 受容体発現状況，組織型，診断から割付けまでの期間及び最新の前治療完了から割付けまでの期間を検討因子として部分集団解析を行った．本試験参加時の治療ラインが 3 次治療，米国・カナダ・欧州以外の地域，喫煙未経験，EGFR 遺伝子変異陽性 及び中枢神経系への転移ありの部分集団を除き，本薬の OS のハザード比は一貫して 1.0 未満であった．一方，本試験参加時の治療ラインが 3 次治療，米国・カナダ・欧州以外の地域，喫煙未経験，EGFR 遺伝子変異陽性及び中枢神経系への転移ありの部分集団のドセタキセルに対する本薬のハザード比について，その信頼区間の幅は広く，また 1.0 をまたいでいたが，これは部分集団の被験者数が少ないことに起因すると推察した．

（3） PFS（部分集団解析）

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の PFS の結果について，OS と同じ検討因子について部分集団解析を行った．K-RAS 遺伝子変異不検出の部分集団を除いた本試験参加時の治療ラインが 3 次治療，欧州地域，米国・カナダ・欧州以外の地域，女性，喫煙未経験，EGFR 遺伝子変異陽性，ALK 遺伝子転座未報告及びアジュバント療法の前治療歴の部分集団では，その信頼区間の幅が広い，又は 1.0 をまたぐ，あるいはその両方を示していたが，この部分集団以外のほとんどの検討因子において，PFS に対する本薬の効果は一貫してドセタキセルを上回っていた．

（4） PD-L1 の発現状況に基づく本薬の有効性について

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）における全体集団において，本薬群はドセタキセル群に対して OS の有意な延長を示し，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%以上，5%以上及び 10%以上の集団においては，OS の延長がより顕著なものであった．一方，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満，5%未満及び 10%未満の集団においては本薬群及びドセタキセル群の OS はいずれも概ね類似していると考えられた．以上より，非扁平上皮非小細胞肺がんにおいて PD-L1 の発現状況に基づき，本薬の推奨投与対象を限定する必要はないと考えた．

2.5.4.4.2 抗 ONO-4538 抗体の有効性への影響

1） SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）において，抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗 ONO-4538 抗体測定結果が得られた被験者）とした 35 名の被験者のうち，ONO-4538 投与後

の抗 ONO-4538 抗体測定結果は，陽性（other positive）が 22.9%（8 名）及び陰性が 77.1%（27 名）であった．persistent positive であった被験者は認められなかった．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められた．

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）において，抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗 ONO-4538 抗体測定結果が得られた被験者）とした 101 名の被験者のうち，ベースライン陽性被験者及び ONO-4538 投与後の抗 ONO-4538 抗体陽性被験者の割合はそれぞれ 10.9%（11 名）及び 11.9%（12 名）であり，88.1%の被験者（89 名）は陰性であった．persistent positive であった被験者及び中和抗体陽性被験者は認められなかった．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められた．

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）おいて，抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗 ONO-4538 抗体測定結果が得られた被験者）とした 109 名の被験者のうち，ベースライン陽性被験者及び ONO-4538 投与後の抗 ONO-4538 抗体陽性被験者の割合はそれぞれ 7.3%（8 名）及び 19.3%（21 名）であり，80.7%の被験者（88 名）は陰性であった．persistent positive であった被験者は 0.9%（1 名），中和抗体陽性被験者は 2.8%（3 名）であった．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても，奏効が認められた．なお，抗 ONO-4538 抗体陽性例には中和抗体陽性例（3 名，persistent positive の被験者を含む）が含まれていたが，OS はそれぞれ 13.3 カ月，19.2 カ月（打切りデータ）及び 9.5 カ月であり，本薬群の解析対象集団全体の OS（中央値）（9.2 カ月）と比べて明確な差異は認められなかった．

以上より，国内外のいずれの試験においても抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められており，有効性の結果に大きな差異はないと推察された．［2.7.2.4.2］

2） NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）において，抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗 ONO-4538 抗体測定結果が得られた被験者）とした 76 名の被験者のうち，ONO-4538 投与後の抗 ONO-4538 抗体測定結果は，陽性（persistent positive，only the last sample positive 及び other positive）が 10.5%（8 名）及び陰性が 89.5%（68 名）であった．persistent positive であった被験者は 1.3%（1 名）であった．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められた．

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）おいて，抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗 ONO-4538 抗体測定結果が得られた被験者）とした 251 名の被験者のうち，ベースライン陽性被

験者及び ONO-4538 投与後の抗 ONO-4538 抗体陽性被験者の割合はそれぞれ 7.2%（18 名）及び 17.1%（43 名）であり，82.9%の被験者（208 名）は陰性であった．persistent positive であった被験者は認められず，中和抗体陽性被験者は 1.2%（3 名）であった．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても，奏効が認められた．なお，抗 ONO-4538 抗体陽性例には中和抗体陽性例（3 名）が含まれていたが，OS はそれぞれ 24.1 カ月，23.9 カ月（打切りデータ）及び 7.5 カ月であり，本薬群の解析対象集団全体の OS（中央値）（12.19 カ月）と比べて明確な差異は認められなかった．

以上より，国内外のいずれの試験においても抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者のいずれにおいても奏効が認められており，有効性の結果に大きな差異はないと推察された．［2.7.2.4.2］

2.5.4.5　有効性のまとめ

本薬の SQ-NSCLC に対する有効性について，海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の主要評価項目である OS は，本薬群で 9.23 カ月［95%CI：7.33，13.27］，ドセタキセル群で 6.01 カ月［95%CI：5.13，7.33］であり，本薬群のドセタキセル群に対する OS の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0002）．両群間のハザード比は 0.59［96.85%CI：0.43，0.81］であった．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）はデータカットオフ時点で OS は中央値に未達であるが，6 カ月時点の生存率は 88.6%であり，CA209017 試験の 6 カ月時点の生存率（63.7%）と比較して遜色のない結果が得られている．OS 以外の有効性評価項目の結果について，PFS（中央値）は，ONO-4538-05 試験の本薬群が 4.21 カ月［95%CI：1.45，7.06］，CA209017 試験の本薬群が 3.48 カ月［95%CI：2.14，4.86］，ドセタキセル群が 2.83 カ月［95%CI：2.10，3.52］であった．CA209017 試験の本薬群とドセタキセル群のハザード比は 0.62［95%CI：0.47，0.81］であり，本薬群で有意に長かった（層別 log-rank 検定，p<0.0004）．各試験の 6 カ月時点の無増悪生存率について，ONO-4538-05 試験の本薬群が 36.4%［95%CI：20.1，52.9］，CA209017 試験の本薬群が 38.4%［95%CI：30.0，46.8］，ドセタキセル群が 21.9%［95%CI：15.1，29.5］であった．ORR について，ONO-4538-05 試験における本薬群の ORR（中央判定）は 25.7%［95%CI：14.2，42.1］であり，95%CI 下限がドセタキセルの臨床試験の結果を参考に設定した閾値 ORR（9%）を上回った．また，CA209017 試験の本薬群の ORR（医師判定）は 20.0%［95%CI：13.6，27.7］であり，ドセタキセル群（8.8%）［95%CI：4.6，14.8］と比較して有意に高い結果であった．

本薬の NSQ-NSCLC に対する有効性について，海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の主要評価項目である OS は，本薬群で 12.19 カ月［95%CI：9.66，14.98］，ドセタキセル群で

9.36 カ月［95%CI：8.05，10.68］であり，本薬群のドセタキセル群に対する OS の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0015）．両群間のハザード比は 0.73［95.92%CI：0.59，0.89］であった．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）はデータカットオフ時点で OS は中央値に未達であるが，6 カ月時点の生存率は 79.8%であり，CA209057 試験の 6 カ月時点の生存率（66.7%）と比較して遜色のない結果が得られている．OS 以外の有効性評価項目の結果について，PFS（中央値）は，ONO-4538-06 試験の本薬群が 2.79 カ月［95%CI：1.41，3.35］，CA209057 試験の本薬群が 2.33 カ月［95%CI：2.17，3.32］，ドセタキセル群が 4.21 カ月［95%CI：3.45，4.86］であった．CA209057 試験の本薬群とドセタキセル群のハザード比は 0.92［95%CI：0.77，1.11］であり，両群間の PFS に有意差は認められなかった（層別 log-rank 検定，p＝0.3932）．各試験の無増悪生存率について，ONO-4538-06 試験は 6 カ月時点で本薬群が 29.0%［95%CI：19.0，39.8］であった．CA209057 試験は 6 カ月時点で本薬群が 30.4%［95%CI：25.1，35.9］，ドセタキセル群が 35.8%［95%CI：29.9，41.6］であり，数値的に同程度であったが，12 カ月時点では本薬群が 18.5%［95%CI：14.1，23.4］，ドセタキセル群が 8.1%［95%CI：5.1，12.0］であり，本薬群が数値的に高かった．ORR について，ONO-4538-06 試験における本薬群の ORR（中央判定）は 19.7%［95%CI：12.3，30.0］であり，95%CI 下限がドセタキセルの臨床試験の結果を参考に設定した閾値 ORR（9%）を上回った．また，CA209057 試験の本薬群の ORR（医師判定）は 19.2%［95%CI：14.8，24.2］であり，ドセタキセル群（12.4%）［95%CI：8.8，16.8］と比較して有意に高い結果であった．

以上の結果より，切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の有効性はドセタキセルを上回ると判断した．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概観

1）　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示す．NSCLC 患者に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与したときの安全性は，SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者別に，主に国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）の 5 試験で評価した．また，本薬の忍容性を評価した国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験），海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）及び本薬の QT 延長作用の可能性について検討した腎細胞がん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）も評価資料とした．なお，既承認の根治切除不能な悪性黒色腫の承認申請時に既提出の 3 試験（ONO-4538-01 試

験，CA209001 試験及び CA209003 試験）の結果は，2.7.6 個々の試験のまとめに示し，CA209010 試験の QT 延長作用の可能性について検討した結果は［2.7.2.4.1］，他の安全性の結果は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験番号（評価／参考）	用法・用量	安全性評価対象者数	対象
国内試験				
第Ⅰ相	ONO-4538-01 評価資料	ONO-4538：1，3，10，20 mg/kg，反復／継続投与期は Q2W，静脈内投与	17 名	進行性又は再発性の固形がん患者
第Ⅱ相	ONO-4538-05 評価資料	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	35 名	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者
	ONO-4538-06 評価資料	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	76 名	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示す根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者
海外試験				
第Ⅰ相	CA209001 評価資料	ONO-4538：0.3，1，3，10 mg/kg，静脈内投与 反復投与期は 4 週間隔で 2回投与後12週間の観察	39 名	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者
	CA209003 評価資料	ONO-4538：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	306 名	進行・再発の NSCLC，CRC，MEL，RCC 及び PC 患者
第Ⅱ相	CA209063 評価資料	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	117 名	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者
第Ⅲ相	CA209017 評価資料	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	260 名 本薬：131 名 対照群：129 名	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者
	CA209057 評価資料	ONO-4538：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	555 名 本薬：287 名 対照群：268 名	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者
第Ⅱ相	CA209010（RCC）評価資料	ONO-4538：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	167 名	1 剤以上の血管新生阻害剤の前治療歴のある進行性又は転移性の RCC 患者

NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，RCC：腎細胞がん，PC：前立腺がん，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん，Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与

2)　安全性の評価方法

すべての試験に共通の安全性評価項目として，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，ホルモン検査），バイタルサイン及び Performance Status（ECOG）を設定した．ホルモン検査の測定項目は，甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）とした．

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA を用いて基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．各試験で用いた MedDRA のバージョンを表 2.5.5.1-2 に示した．なお，海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）は初回の総括報告書の作成後に追跡調査データに基づく総括報告書の補遺が作成されており，本項は更新された結果に基づき記載した．有害事象の Grade は，いずれの試験においても NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

本薬と有害事象との因果関係は，（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）で判定した．

有害事象の調査期間は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）では治験薬の最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までとし，海外試験（CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）では治験薬の最終投与後 100 日までとした．

表 2.5.5.1-2　有害事象名の読替えに利用した MedDRA のバージョン

試験番号	MedDRA のバージョン
ONO-4538-05 試験	17.1J
ONO-4538-06 試験	17.0J
CA209063 試験	17.0
CA209017 試験	17.1
CA209057 試験	17.1

2.5.5.2　全般的な曝露状況

NSCLC 患者を対象とした国内外の 5 試験（ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）のすべてで，本薬の用法・用量は 3 mg/kg の 2 週間間隔の静脈内投与とした．各試験の投与回数，累積投与量及び相対用量強度を表 2.5.5.2-1 にまとめた．

いずれの試験においても主な治療期の中止理由は病勢進行のためであった．

表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数，累積投与量及び相対用量強度

組織型	SQ-NSCLC			
試験番号 投与被験者数	ONO-4538-05 試験 N＝35	CA209063 試験 N＝117	CA209017 試験	
			本薬群 N＝131	ドセタキセル群 N＝129
投与回数 a)				
平均値（標準偏差）	10.3（8.4）	9.3（8.97）	13.2（12.66）	4.3（3.99）
中央値（最小値－最大値）	8.0（2－32）	6.0（1－34）	8.0（1－48）	3.0（1－29）
総投与量（mg/kg）				
平均値（標準偏差）	30.6（24.8）	27.95（26.8）	39.53（37.8）	296.6（239.0）
中央値（最小値－最大値）	23.9（6－93）	18.0（1－102）	24.0（3－143）	224.6（70－1724）

組織型	NSQ-NSCLC		
試験番号 投与被験者数	ONO-4538-06 試験 N＝76	CA209057 試験	
		本薬群 N＝287	ドセタキセル群 N＝268
投与回数 a)			
平均値（標準偏差）	8.7（6.9）	12.6（13.49）	5.5（4.17）
中央値（最小値－最大値）	6.0（1－27）	6.0（1－52）	4.0（1－23）
総投与量（mg/kg）			
平均値（標準偏差）	25.9（20.2）	37.76（40.4）	394.41（330.7）
中央値（最小値－最大値）	18.1（3－79）	18.0（3－156）	301.7（70－3506）

a）投与を継続している被験者を含む．

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

1) SQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1 に示した．有害事象は 94.3%（33/35 名），副作用は 68.6%（24/35 名）に認められた．最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，治療期に肺臓炎を発現した被験者 1 名は，次治療としてドセタキセルを投与したのちに肺臓炎が悪化し，ステロイドパルス療法にて一時的には軽度の改善を認めたものの，顕著な改善はなく，未回復のまま最終投与後 31 日に発現した呼吸不全により死亡した．重篤な有害事象は 11.4%（4/35 名），重篤な副作用は 5.7%（2/35 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 5.7%（2/35 名）に認められ，いずれも副作用による中止であった．

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の要約（ONO-4538-05 試験）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538	
対象者数	35	
有害事象発現者数	33	(94.3)
重篤な有害事象発現者数	4	(11.4)
有害事象による投与中止者数	2	(5.7)
副作用発現者数	24	(68.6)
重篤な副作用発現者数	2	(5.7)
副作用による投与中止者数	2	(5.7)
死亡者数	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
死亡者数は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに死亡した被験者について集計した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-05 試験），表 12.2.1-1］

（2） 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-2 に示した．有害事象は全被験者 100.0%（117/117 名），副作用は 74.4%（87/117 名）に認められた．最終投与後 30 日までの間に死亡した被

験者は 12.0%（14/117 名）であった．なお，治験薬との因果関係が否定できない死亡例は 1.7%（2/117 名）に認められた．重篤な有害事象は 58.1%（68/117 名），重篤な副作用は 10.3%（12/117 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 31.6%（37/117 名），副作用により投与を中止した被験者は 12.0%（14/117 名）に認められた．

表 2.5.5.3-2　有害事象及び副作用の要約（CA209063 試験）

	Nivolumab 3 mg/kg (N=117) No. subjects (%)		
All deaths	72 (61.5)		
Deaths due to study drug toxicity	2 (1.7) [a]		
Deaths within 30 days of last dose	14 (12.0)		
Deaths within 100 days of last dose	42 (35.9)		
		Worst Grade	
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
All AEs	117 (100.0)	60 (51.3)	15 (12.8)
Drug-related AEs	87 (74.4)	20 (17.1)	1 (0.9)
All SAEs	68 (58.1)	42 (35.9)	15 (12.8)
Drug-related SAEs	12 (10.3)	9 (7.7)	1 (0.9)
All AEs leading to discontinuation	37 (31.6)	24 (20.5)	9 (7.7)
Drug-related AEs leading to discontinuation	14 (12.0)	12 (10.3)	0

[a] Death attributed to drug-related hypoxic pneumonia and drug-related ischemic stroke within 30 and 100 days of last dose of nivolumab, respectively; reported in Final CSR for CA209063.

Abbreviations: AE = adverse event; No. = number; SAE = serious adverse event.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験 Addendum 1）Table 3］

（3）　海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-3 に示した．有害事象は，本薬群で 96.9%（127/131 名），ドセタキセル群で 96.9%（125/129 名）に認められ，副作用は本薬群で 58.0%（76/131 名），ドセタキセル群で 86.0%（111/129 名）に認められた．最終投与後 30 日までの間に死亡した被験者は，本薬群で 12.2%（16/131 名），ドセタキセル群で 15.5%（20/129 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない死亡例はドセタキセル群で 2.3%（3/129 名）に認められた．なお，本薬群では因果関係の否定できない死亡例は認められなかった．重篤な有害事象は本薬群で 46.6%（61/131 名），ドセタキセル群で 54.3%（70/129 名）に認められ，重篤な副作用は本薬群で 6.9%（9/131 名），ドセタキセル群で 24.0%（31/129 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は本薬群で 10.7%（14/131 名），ドセタキセル群で 20.2%（26/129 名）に認められ，副作用により投与を中止した被験者は本薬群で 3.1%（4/131 名），ドセタキセル群で 10.1%（13/129 名）に認められた．

表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用の要約（CA209017 試験）

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab (N = 131)		Docetaxel (N = 129)	
Deaths	82 (62.5)		106 (82.2)	
Due to Study Drug Toxicity	0		3 (2.3)	
Within 30 days of last dose	16 (12.2)		20 (15.5)	
Within 100 days of last dose	46 (35.1)		54 (41.9)	
	Worst Grade		Worst Grade	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
All AEs	127 (96.9)	67 (51.1)	125 (96.9)	94 (72.9)
Drug-related AEs	76 (58.0)	9 (6.9)[a]	111 (86.0)	74 (57.4)
All SAEs	61 (46.6)	51 (38.9)	70 (54.3)	59 (45.7)
Drug-related SAEs	9 (6.9)	3 (2.3)[a]	31 (24.0)	28 (21.7)
All AEs leading to DC	14 (10.7)	9 (6.9)	26 (20.2)	20 (15.5)
Drug-related AEs leading to DC	4 (3.1)	2 (1.5)[a]	13 (10.1)	9 (7.0)

Abbreviations: AEs: adverse events, DC: discontinuation, SAEs: serious adverse events

[a] No Grade 5 events.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.1-1 を改変］

2)　NSQ-NSCLC

（1）　**国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）**

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-4 に示した．有害事象は 98.7%（75/76 名），副作用は 84.2%（64/76 名）に認められた．最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，原疾患の悪化により死亡した被験者が 1.3%（1/76 名）に認められた．重篤な有害事象は 28.9%（22/76 名），重篤な副作用は 18.4%（14/76 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 21.1%（16/76 名），副作用により投与を中止した被験者は 15.8%（12/76 名）に認められた．

表 2.5.5.3-4　有害事象及び副作用の要約（ONO-4538-06 試験）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538	
対象者数	76	
有害事象発現者数	75	(98.7)
重篤な有害事象発現者数	22	(28.9)
有害事象による投与中止者数	16	(21.1)
副作用発現者数	64	(84.2)
重篤な副作用発現者数	14	(18.4)
副作用による投与中止者数	12	(15.8)
死亡者数	1	(1.3)

（ ）内は割合（%）を示す.
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
死亡者数は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに死亡した被験者について集計した.
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4538-06 試験），表 12.2.1-1］

(2)　海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-5 に示した．有害事象は，本薬群で 97.6%（280/287 名），ドセタキセル群で 98.9%（265/268 名）に認められ，副作用は本薬群で 69.3%（199/287 名），ドセタキセル群で 88.1%（236/268 名）に認められた．最終投与後 30 日までの間に死亡した被験者は，本薬群で 12.5%（36/287 名），ドセタキセル群で 7.8%（21/268 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない死亡例は，本薬群では認められなかったが，ドセタキセル群で 0.4%（1/268 名）に認められた．重篤な有害事象は本薬群で 46.7%（134/287 名），ドセタキセル群で 41.4%（111/268 名）に認められ，重篤な副作用は本薬群で 7.3%（21/287 名），ドセタキセル群で 19.8%（53/268 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は本薬群で 16.7%（48/287 名），ドセタキセル群で 21.6%（58/268 名）に認められ，副作用により投与を中止した被験者は本薬群で 4.9%（14/287 名），ドセタキセル群で 14.9%（40/268 名）に認められた.

表 2.5.5.3-5　有害事象及び副作用の要約（CA209057 試験）

	Number (%) Subjects					
	Nivolumab (N = 287)			Docetaxel (N = 268)		
Deaths	185 (64.5)			204 (76.1)		
Due to Study Drug Toxicity	0			1 (0.4)		
Within 30 days of last dose	36 (12.5)			21 (7.8)		
Within 100 days of last dose	93 (32.4)			76 (28.4)		
	Worst Grade			Worst Grade		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
All AEs	280 (97.6)	132 (46.0)	23 (8.0)	265 (98.9)	180 (67.2)	14 (5.2)
Drug-related AEs	199 (69.3)	30 (10.5)	0	236 (88.1)	144 (53.7)	0
All SAEs	134 (46.7)	95 (33.1)	23 (8.0)	111 (41.4)	91 (34.0)	14 (5.2)
Drug-related SAEs	21 (7.3)	15 (5.2)	0	53 (19.8)	48 (17.9)	0
All AEs leading to DC	48 (16.7)	38 (13.2)	3 (1.0)	58 (21.6)	34 (12.7)	2 (0.7)
Drug-related AEs leading to DC	14 (4.9)	11 (3.8)	0	40 (14.9)	18 (6.7)	0

Abbreviations: AEs: adverse events, DC: discontinuation, SAEs: serious adverse events

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.1-1 を改変］

2.5.5.3.2　比較的発現頻度の高かった有害事象

1)　SQ-NSCLC

（1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

発現率が 10%（4/35 名）以上の有害事象は，発熱 25.7%（9/35 名），食欲減退 22.9%（8/35 名），倦怠感及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 17.1%（6/35 名），下痢及び発疹が各 14.3%（5/35 名）並びに悪心及びリンパ球数減少が各 11.4%（4/35 名）であった.

発現率 10%以上の副作用は，発熱，食欲減退，倦怠感及び発疹が各 14.3%（5/35 名）であった.［表 2.7.4.2-2］

（2）　海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

発現率が 10%（12/117 名）以上の有害事象は，疲労 49.6%（58/117 名），呼吸困難 37.6%（44/117 名），食欲減退 35.0%（41/117 名），咳嗽 31.6%（37/117 名），悪心 29.1%（34/117 名），便秘 23.9%（28/117 名），無力症及び嘔吐が各 18.8%（22/117 名），下痢 17.9%（21/117 名），発熱及び貧血が各 17.1%（20/117 名），腹痛及び体重減少が各 12.8%（15/117 名），末梢性浮腫及び発疹が各 12.0%（14/117 名），関節痛及びそう痒症が各 11.1%（13/117 名）並びに疼痛及び高カルシウム血症が各 10.3%（12/117 名）であった.

発現率が 10%（12/117 名）以上の副作用は，疲労 32.5%（38/117 名），食欲減退 18.8%（22/117 名），悪心 15.4%（18/117 名），無力症 12.0%（14/117 名），発疹 11.1%（13/117 名）及び下痢 10.3%（12/117 名）であった．［表 2.7.4.2-4］

（3） 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

本薬群で発現率が 10%（14/131 名）以上の有害事象は，呼吸困難 36.6%（48/131 名），咳嗽 31.3%（41/131 名），疲労 30.5%（40/131 名），食欲減退 24.4%（32/131 名），貧血 16.8%（22/131 名），発熱 16.0%（21/131 名），無力症，下痢及び悪心が各 15.3%（20/131 名），悪性新生物進行 14.5%（19/131 名），頭痛 13.7%（18/131 名）並びに便秘 13.0%（17/131 名）であった．一方，ドセタキセル群で発現率が 10%（13/129 名）以上の有害事象は，疲労 39.5%（51/129 名），好中球減少症 33.3%（43/129 名），呼吸困難 29.5%（38/129 名），貧血 28.7%（37/129 名），食欲減退 27.1%（35/129 名），下痢 25.6%（33/129 名），悪心 24.8%（32/129 名），脱毛症 22.5%（29/129 名），無力症 20.9%（27/129 名），発熱及び咳嗽が各 18.6%（24/129 名），便秘 15.5%（20/129 名），嘔吐 14.0%（18/129 名），末梢性浮腫及び関節痛が各 12.4%（16/129 名），筋肉痛及び末梢性ニューロパチーが各 11.6%（15/129 名），肺炎及び発熱性好中球減少症が各 10.9%（14/129 名）並びに粘膜の炎症 10.1%（13/129 名）であった．

本薬群で発現率が 10%（14/131 名）以上の副作用は，疲労 16.0%（21/131 名）及び食欲減退 10.7%（14/131 名）であった．一方，ドセタキセル群で発現率が 10%（13/129 名）以上の副作用は，疲労及び好中球減少症が各 32.6%（42/129 名），悪心 23.3%（30/129 名），脱毛症 22.5%（29/129 名），貧血 21.7%（28/129 名），下痢 20.2%（26/129 名），食欲減退 19.4%（25/129 名），無力症 14.0%（18/129 名），末梢性ニューロパチー11.6%（15/129 名），嘔吐及び発熱性好中球減少症が各 10.9%（14/129 名）並びに筋肉痛 10.1%（13/129 名）であった．

ドセタキセル群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった副作用は認められなかった．一方，ドセタキセル群と比較して本薬群で発現率が 5%以上低かった副作用は，疲労（本薬群：16.0%，ドセタキセル群：32.6%，以下同順），下痢（7.6%，20.2%），悪心（9.2%，23.3%），末梢性ニューロパチー（0.8%，11.6%），脱毛症（0.0%，22.5%），貧血（1.5%，21.7%），好中球減少症（0.8%，32.6%），発熱性好中球減少症（0.0%，10.9%），粘膜の炎症（2.3%，9.3%），嘔吐（3.1%，10.9%），食欲減退（10.7%，19.4%），筋肉痛（1.5%，10.1%），好中球数減少（0.0%，6.2%），白血球数減少（0.0%，5.4%）及び白血球減少症（0.8%，6.2%）であった．［表 2.7.4.2-6］

2)　NSQ-NSCLC

(1)　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

発現率が 10%（8/76 名）以上の有害事象は，食欲減退 22.4%（17/76 名），発熱 21.1%（16/76 名），鼻咽頭炎及び発疹が各 18.4%（14/76 名），悪心及び倦怠感が各 17.1%（13/76 名），疲労 15.8%（12/76 名），下痢及びそう痒症が各 11.8%（9/76 名）並びに嘔吐 10.5%（8/76 名）であった.

発現率が 10%以上の副作用は，倦怠感，発熱，食欲減退及び発疹が各 14.5%（11/76 名），疲労 11.8%（9/76 名）並びに悪心 10.5%（8/76 名）であった. [表 2.7.4.2-8]

(2)　海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

本薬群で発現率が 10%（29/287 名）以上の有害事象は，疲労 31.7%（91/287 名），食欲減退 28.9%（83/287 名），咳嗽 26.5%（76/287 名），便秘 23.0%（66/287 名），呼吸困難 22.6%（65/287 名），悪心 22.0%（63/287 名），無力症 20.6%（59/287 名），関節痛 16.0%（46/287 名），下痢 15.7%（45/287 名），筋骨格痛 13.6%（39/287 名），嘔吐，背部痛及び発疹が各 12.5%（36/287 名），発熱 12.2%（35/287 名），貧血 11.8%（34/287 名），そう痒症 11.5%（33/287 名），末梢性浮腫 10.8%（31/287 名）並びに頭痛 10.1%（29/287 名）であった. 一方，ドセタキセル群で発現率が 10%（27/268 名）以上の有害事象は，疲労 38.1%（102/268 名），好中球減少症 32.5%（87/268 名），悪心 29.9%（80/268 名），下痢 27.2%（73/268 名），脱毛症 26.1%（70/268 名），貧血 25.4%（68/268 名），呼吸困難 23.5%（63/268 名），無力症及び咳嗽が各 23.1%（62/268 名），食欲減退 21.6%（58/268 名），末梢性浮腫及び便秘が各 16.8%（45/268 名），発熱 15.7%（42/268 名），筋肉痛 13.1%（35/268 名），関節痛及び頭痛が各 11.9%（32/268 名），嘔吐及び発熱性好中球減少症が各 11.2%（30/268 名），白血球減少症 10.8%（29/268 名）並びに四肢痛及び味覚異常が各 10.1%（27/268 名）であった.

本薬群で発現率が 10%（29/287 名）以上の副作用は，疲労 16.0%（46/287 名），悪心 11.8%（34/287 名），食欲減退 10.5%（30/287 名）及び無力症 10.1%（29/287 名）であった. 一方，ドセタキセル群で発現率が 10%（27/268 名）以上の副作用は，好中球減少症 31.0%（83/268 名），疲労 29.1%（78/268 名），悪心 26.1%（70/268 名），脱毛症 25.0%（67/268 名），下痢 23.1%（62/268 名），貧血 19.8%（53/268 名），無力症 17.5%（47/268 名），食欲減退 15.7%（42/268 名），筋肉痛 11.2%（30/268 名），末梢性浮腫 10.4%（28/268 名）並びに発熱性好中球減少症及び白血球減少症が各 10.1%（27/268 名）であった.

ドセタキセル群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった副作用は，発疹（本薬群：9.4%，ドセタキセル群：3.0%，以下同順），そう痒症（8.4%，1.5%）及び甲状腺機能低下

症（6.6%，0.0%）であった．一方，ドセタキセル群と比較して本薬群で発現率が 5%以上低かった副作用は，疲労（本薬群：16.0%，ドセタキセル群：29.1%，以下同順），無力症（10.1%，17.5%），末梢性浮腫（2.8%，10.4%），粘膜の炎症（0.7%，7.5%），悪心（11.8%，26.1%），下痢（7.7%，23.1%），口内炎（1.0%，8.6%），筋肉痛（2.4%，11.2%），食欲減退（10.5%，15.7%），錯感覚（1.7%，7.5%），末梢性ニューロパチー（1.0%，9.3%），味覚異常（1.7%，9.3%），脱毛症（0.3%，25.0%），好中球数減少（0.3%，7.1%），白血球数減少（0.0%，8.2%），貧血（2.1%，19.8%），好中球減少症（0.3%，31.0%）並びに発熱性好中球減少症及び白血球減少症が各（0.0%，10.1%）であった．［表 2.7.4.2-10］

3)　国内外の比較

国内外のすべての試験（SQ-NSCLC を対象とした ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験，並びに NSQ-NSCLC を対象とした及び ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）で本薬群に共通して発現頻度が高かった有害事象（10%以上）は発熱，食欲減退，下痢及び悪心であった．この他にすべての試験ではないが複数の試験で発現頻度が高かった有害事象として，無力症，便秘，呼吸困難，発疹，咳嗽，倦怠感，疲労，嘔吐，そう痒症，貧血及び頭痛が認められた．また，国内外の試験で共通して発現頻度が高かった副作用（10%以上）は食欲減退であった．この他にすべての試験ではないが複数の試験で発現頻度が高かった副作用として，倦怠感，発疹，疲労，悪心，発熱及び無力症が認められた．国内外で有害事象又は副作用の発現状況は大きく異ならないと考えられた．

本薬が投与された被験者で認められた発現頻度が高い有害事象及び副作用は他の抗がん剤治療においても比較的発現頻度が高い事象であり，発現頻度の高い有害事象及び副作用のうち，本薬に特徴的な事象は認められなかった．一方，2 つの海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）では，いずれの試験においても疲労，下痢，悪心，末梢性ニューロパチー，脱毛症，貧血，好中球減少症，発熱性好中球減少症，粘膜の炎症，食欲減退，筋肉痛，好中球数減少，白血球数減少及び白血球減少症の副作用発現率が，ドセタキセル群と比較して 5%以上低かった．

2.5.5.3.3　死亡

1)　SQ-NSCLC

（1）　国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，治療期に肺臓炎を発現した被験者 1 名は，次治療

としてドセタキセルを投与したのちに肺臓炎が悪化し，ステロイドパルス療法にて一時的には軽度の改善を認めたものの，顕著な改善はなく，未回復のまま最終投与後 31 日に発現した呼吸不全により死亡した．［2.7.4.2.1.2 死亡 1）（1）］

（2） 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 14/117 名（12.0%）であり，最終投与後 100 日までの間に認められた死亡例は 42/117 名（35.9%）であった．このうち，本薬との因果関係が否定できない死亡例は最終投与後 30 日までの間に認められた 1 名（肺炎），及び最終投与後 100 日までの間に認められた 1 名（虚血性脳卒中）であった．［2.7.4.2.1.2 死亡 1）（2）］

（3） 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は，本薬群では 16/131 名（12.2%），ドセタキセル群では 20/129 名（15.5%）であった．また，最終投与後 100 日までの間に認められた死亡例は，本薬群では 46/131 名（35.1%），ドセタキセル群では 54/129 名（41.9%）であった．なお，本薬との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった．［2.7.4.2.1.2 死亡 1）（3）］

2） NSQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに死亡した被験者は 1/76 名（1.3%）であった．本薬との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった．［2.7.4.2.1.2 死亡 2）（1）］

（2） 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は，本薬群では 36/287 名（12.5%），ドセタキセル群では 21/268 名（7.8%）であった．また，最終投与後 100 日までの間に認められた死亡例は，本薬群では 93/287 名（32.4%），ドセタキセル群では 76/268 名（28.4%）であった．なお，データベースロック時点において，本薬群では因果関係の否定できない死亡例は認められなかったが，データベースロック後に因果関係が変更され，因果関係が否定できないとされた死亡例が 1 名に認められた（事象名：脳炎）．［2.7.4.2.1.2 死亡 2）（2）］

3) **国内外の比較**

国内試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）と比較して海外試験（CA209063 試験，CA209017 試験及び CA209057 試験）では本薬の最終投与後約 1 カ月までの間に死亡した被験者が多かったが，死亡原因は主に病勢進行によるものであった．本薬との因果関係が否定できない死亡例は海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）の最終投与後 30 日までの間に認められた 1 名（肺炎）及び最終投与後 100 日までの間に認められた 1 名（虚血性脳卒中），国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で認められた治療期に発現した肺臓炎が，次治療のドセタキセル投与後に悪化し，未回復のまま最終投与から 31 日後に発現した呼吸不全により死亡した 1 名，並びに海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の最終投与後 100 日までの間に認められた 1 名（脳炎；データベースロック後に因果関係がありに変更された）であった．国内試験及び海外試験のいずれも本薬との因果関係が否定できない死亡例は少なかったが，肺障害関連の事象には注意が必要と考えられた．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

重篤な有害事象は 11.4%（4/35 名），重篤な副作用は 5.7%（2/35 名）に認められた．2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった．因果関係が否定できない重篤な有害事象は，心房細動，間質性肺疾患及び肺臓炎が各 2.9%（1/35 名）であった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 1) (1)］

(2) 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

重篤な有害事象は 58.1%（68/117 名），重篤な副作用は 10.3%（12/117 名）に認められた．2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，肺臓炎 4.3%（5/117 名）であった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 1) (2)］

(3) 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

重篤な有害事象は本薬群で 46.6%（61/131 名），ドセタキセル群で 54.3%（70/129 名）に認められ，重篤な副作用は本薬群で 6.9%（9/131 名），ドセタキセル群で 24.0%（31/129 名）に認められた．本薬群で 2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，発熱 1.5%（2/131 名）であった．

一方，ドセタキセル群で 2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症 10.1%（13/129 名），好中球減少症 3.1%（4/129 名）及び脱水 1.6%（2/129 名）であった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 1）（3）］

2） NSQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

重篤な有害事象は 28.9%（22/76 名），重篤な副作用は 18.4%（14/76 名）に認められた．2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，間質性肺疾患 3.9%（3/76 名）並びに肺障害及び胸水が各 2.9%（2/76 名）であった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 2）（1）］

（2） 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

重篤な有害事象は本薬群で 46.7%（134/287 名），ドセタキセル群で 41.4%（111/268 名）に認められ，重篤な副作用は本薬群で 7.3%（21/287 名），ドセタキセル群で 19.8%（53/268 名）に認められた．本薬群で 2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，肺臓炎 1.4%（4/287 名）並びに間質性肺疾患，悪心，大腸炎及び注入に伴う反応が各 0.7%（2/287 名）であった．

一方，ドセタキセル群で 2 名以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症 8.2%（22/268 名），好中球減少症 3.0%（8/268 名），肺炎 1.9%（5/268 名），発熱，無力症，貧血及び脱水が各 1.1%（3/268 名）並びに気管支炎，気道感染及び疲労が各 0.7%（2/268 名）であった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 2）（2）］

3） **国内外の比較**

国内外の試験で本薬群に共通して認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は間質性肺疾患及び肺臓炎であり，本薬の投与では肺毒性関連の事象に注意が必要と考えられた．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止の原因となった有害事象

1） SQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

投与中止の原因となった有害事象は 5.7%（2/35 名）に認められ，いずれも副作用と判定された．2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用はなかった．［表 2.7.4.2-19］

（2） 海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）

投与中止の原因となった有害事象は 31.6%（37/117 名），投与中止の原因となった副作用は 12.0%（14/117 名）に認められた．2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 4.3%（5/117 名）及び疲労 1.7%（2/117 名）であった．［表 2.7.4.2-20］

（3） 海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）

投与中止の原因となった有害事象は本薬群では 10.7%（14/131 名），ドセタキセル群では 20.2%（26/129 名）に認められ，投与中止の原因となった副作用は本薬群で 3.1%（4/131 名），ドセタキセル群で 10.1%（13/129 名）に認められた．本薬群で 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 1.5%（2/131 名）であった．

一方，ドセタキセル群で 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，末梢性ニューロパチー3.1%（4/129 名）及び疲労 1.6%（2/129 名）であった．［表 2.7.4.2-21］

2） NSQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

投与中止の原因となった有害事象は 21.1%（16/76 名），投与中止の原因となった副作用は 15.8%（12/76 名）に認められた．2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，間質性肺疾患 5.3%（4/76 名）並びに肺障害及び胸水が各 2.6%（2/76 名）であった．［表 2.7.4.2-22］

（2） 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

投与中止の原因となった有害事象は本薬群では 16.7%（48/287 名），ドセタキセル群では 21.6%（58/268 名）に認められ，投与中止の原因となった副作用は本薬群で 4.9%（14/287 名），ドセタキセル群で 14.9%（40/268 名）に認められた．本薬群で 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 1.0%（3/287 名）及び間質性肺疾患 0.7%（2/287 名）であった．

一方，ドセタキセル群で 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，疲労 3.4%（9/268 名），末梢性浮腫及び末梢性ニューロパチーが各 1.9%（5/268 名），無力症 1.5%（4/268 名）並びに下痢，倦怠感及び発熱性好中球減少症が各 0.7%（2/268 名）であった．［表 2.7.4.2-23］

3)　**国内外の比較**

SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）では 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用はなかった．一方，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）では間質性肺疾患，肺障害及び胸水が認められた．また，SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）並びに NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）では 2 名以上に認められた投与中止の原因となった副作用として，肺臓炎，間質性肺疾患及び疲労が認められた．死亡及びその他の重篤な有害事象の項にも記載したように，本薬の投与では肺障害関連の事象に注意が必要と考えられた．

2.5.5.3.5.2　Grade 3 以上の有害事象

1)　SQ-NSCLC

（1）　**国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）**

Grade 3-4 の有害事象は 11.4%（4/35 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用は 5.7%（2/35 名）であった．なお，Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の副作用はリンパ球数減少が 5.7%（2/35 名）に認められた．［表 2.7.4.7-10］

（2）　**海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）**

Grade 3-4 及び Grade 5 の有害事象はそれぞれ 51.3%（60/117 名）及び 12.8%（15/117 名），Grade 3-4 及び Grade 5 の副作用はそれぞれ 17.1%（20/117 名）及び 0.9%（1/117 名）に認められた．Grade 5 の副作用の 1 名は肺炎であった．Grade 3-4 の副作用のうち 2 名以上に認められた事象は，疲労 4.3%（5/117 名），肺臓炎 3.4%（4/117 名），下痢 2.6%（3/117 名），並びに低ナトリウム血症及びリンパ球減少症が各 1.7%（2/117 名）であった．［表 2.7.4.7-11］

（3）　**海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）**

Grade 3-4 及び Grade 5 の有害事象は本薬群ではそれぞれ 39.7%（52/131 名）及び 11.5%（15/131 名），Grade 3-4 及び Grade 5 の副作用はそれぞれ 6.9%（9/131 名）及び 0.0%（0/131 名）に認められた．Grade 3-4 の副作用のうち 2 名以上に認められた事象はなかった．

一方，ドセタキセル群では Grade 3-4 及び Grade 5 の有害事象がそれぞれ 59.7%（77/129 名）及び 13.2%（17/129 名），Grade 3-4 及び Grade 5 の副作用はそれぞれ 55.0%（71/129 名）及び 2.3%（3/129 名）に認められた．［表 2.7.4.7-12］

2） NSQ-NSCLC

（1） 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）

Grade 3-4 の有害事象は 36.8%（28/76 名），Grade 3-4 の副作用は 21.1%（16/76 名）に認められた．なお，Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の副作用のうち 2 名以上に認められた事象は，リンパ球数減少，低ナトリウム血症，間質性肺疾患及び胸水が各 2.6%（2/76 名）であった．［表 2.7.4.7-13］

（2） 海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）

Grade 3-4 及び Grade 5 の有害事象は本薬群ではそれぞれ 46.0%（132/287 名）及び 8.0%（23/287 名），Grade 3-4 及び Grade 5 の副作用はそれぞれ 10.5%（30/287 名）及び 0.0%（0/287 名）に認められた．Grade 3-4 の副作用のうち 2 名以上に認められた事象は，疲労及び肺臓炎が各 1.0%（3/287 名）並びに悪心，下痢，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，呼吸困難及び心嚢液貯留が各 0.7%（2/287 名）であった．

一方，ドセタキセル群では Grade 3-4 及び Grade 5 の有害事象がそれぞれ 67.2%（180/268 名）及び 5.2%（14/268 名），Grade 3-4 及び Grade 5 の副作用はそれぞれ 53.7%（144/268 名）及び 0.0%（0/268 名）に認められた．［表 2.7.4.7-14］

3） 国内外の比較

すべての試験に共通して本薬群で 2 名以上に認められた Grade 3 以上の副作用はなかったが，リンパ球数減少が国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 2 名以上に認められ，低ナトリウム血症が海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 2 名以上に認められ，疲労，肺臓炎及び下痢が海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2 名以上に認められた．

2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象

これまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象のうち，免疫療法以外によって引き起こされる有害事象とは種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象，管理の一環として免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象，早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象，あるいは単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象を考慮した結果，本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性を設定した．更に，

過敏症／infusion reaction も本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに設定した．なお，以下は最新の留意すべき有害事象の定義に基づき集計した結果であり，各試験の総括報告書に添付した結果とは異なる場合がある．

2.5.5.4.1　内分泌障害

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における内分泌障害の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-1 に示した．

1)　SQ-NSCLC

各試験における本薬群の内分泌障害（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 11.4%（4/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 8.5%（10/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 6.9%（9/131 名）であった．内分泌障害（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 11.4%（4/35 名），CA209063 試験で 6.0%（7/117 名）及び CA209017 試験で 3.8%（5/131 名）であった．

内分泌障害（副作用）の内容は続発性副腎皮質機能不全，甲状腺機能検査異常，自己免疫性甲状腺炎，甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中甲状腺刺激ホルモン減少，甲状腺炎及び副腎機能不全であった．Grade 3-4 の内分泌障害（副作用）は CA209063 試験の 1 名（副腎機能不全）であった．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 1）］

2)　NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の内分泌障害（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 14.5%（11/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 10.8%（31/287 名）であった．内分泌障害（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 14.5%（11/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 9.4%（27/287 名）であった．

内分泌障害（副作用）の内容は甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺機能検査異常，続発性副腎皮質機能不全及び甲状腺炎であった．内分泌障害（副作用）の Grade はすべて Grade 2 以下であった．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 1）］

表 2.5.5.4-1　内分泌障害の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
内分泌障害								
有害事象発現者数	4	(11.4)	10	(8.5)	9	(6.9)	3	(2.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	1	(2.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	4	(11.4)	7	(6.0)	5	(3.8)	0	(0.0)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	1	(2.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF．因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b) 解析対象集団：All Treated Subjects．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.5.5.4-1　内分泌障害の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
内分泌障害						
有害事象発現者数	11	(14.5)	31	(10.8)	3	(1.1)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	11	(14.5)	27	(9.4)	1	(0.4)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF．因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b) 解析対象集団：All Treated Subjects．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

2.5.5.4.2 胃腸毒性

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における胃腸毒性の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-2 に示した.

1） SQ-NSCLC

各試験における本薬群の胃腸毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 14.3%（5/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 17.9%（21/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 16.0%（21/131 名）であった. 胃腸毒性（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 5.7%（2/35 名），CA209063 試験で 10.3%（12/117 名）及び CA209017 試験で 8.4%（11/131 名）であった.

胃腸毒性（副作用）の内容は下痢及び大腸炎であった. Grade 3-4 の胃腸毒性（副作用）は CA209063 試験の 3 名（すべて下痢）及び CA209017 試験の 1 名（大腸炎）に認められた. ［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 2）］

2） NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の胃腸毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 13.2%（10/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 15.7%（45/287 名）であった. 胃腸毒性（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 6.6%（5/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 7.7%（22/287 名）であった.

胃腸毒性（副作用）の内容は下痢及び大腸炎であった. Grade 3-4 の胃腸毒性（副作用）は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 1 名（大腸炎）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2 名（下痢：2 名，大腸炎：1 名）に認められた. ［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 2）］

表 2.5.5.4-2　胃腸毒性の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
胃腸毒性								
有害事象発現者数	5	(14.3)	21	(17.9)	21	(16.0)	33	(25.6)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	3	(2.6)	3	(2.3)	4	(3.1)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(2.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	2	(5.7)	12	(10.3)	11	(8.4)	26	(20.2)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	3	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.3)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.5.5.4-2　胃腸毒性の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
胃腸毒性						
有害事象発現者数	10	(13.2)	45	(15.7)	73	(27.2)
Grade 3-4の有害事象発現者数	1	(1.3)	3	(1.0)	3	(1.1)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(1.3)	5	(1.7)	1	(0.4)
有害事象による投与中止者数	1	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.7)
副作用発現者数	5	(6.6)	22	(7.7)	62	(23.1)
Grade 3-4の副作用発現者数	1	(1.3)	2	(0.7)	3	(1.1)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(1.3)	3	(1.0)	1	(0.4)
副作用による投与中止者数	1	(1.3)	1	(0.3)	2	(0.7)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

2.5.5.4.3 肝毒性

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における肝毒性の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-3 に示した．

1） SQ-NSCLC

各試験における本薬群の肝毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 14.3%（5/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 5.1%（6/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 5.3%（7/131 名）であった．肝毒性（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 5.7%（2/35 名），CA209063 試験で 1.7%（2/117 名）及び CA209017 試験で 3.1%（4/131 名）であった．

肝毒性（副作用）の内容は血中アルカリホスファターゼ増加，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であった．肝毒性（副作用）の Grade はすべて Grade 2 以下であった．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 3）］

2） NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の肝毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 10.5%（8/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 10.1%（29/287 名）であった．肝毒性（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 6.6%（5/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 5.2%（15/287 名）であった．

肝毒性（副作用）の内容はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝障害，肝酵素上昇，血中アルカリホスファターゼ増加，トランスアミナーゼ上昇，血中ビリルビン増加，肝毒性及び高ビリルビン血症であった．Grade 3-4 の肝毒性（副作用）は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 1 名（肝障害）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3 名（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：1 名，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：2 名，トランスアミナーゼ上昇：1 名）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 3）］

表 2.5.5.4-3　肝毒性の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
肝毒性								
有害事象発現者数	5	(14.3)	6	(5.1)	7	(5.3)	5	(3.9)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
副作用発現者数	2	(5.7)	2	(1.7)	4	(3.1)	3	(2.3)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF．因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b) 解析対象集団：All Treated Subjects．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.5.5.4-3　肝毒性の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
肝毒性						
有害事象発現者数	8	(10.5)	29	(10.1)	7	(2.6)
Grade 3-4の有害事象発現者数	1	(1.3)	8	(2.8)	2	(0.7)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
副作用発現者数	5	(6.6)	15	(5.2)	5	(1.9)
Grade 3-4の副作用発現者数	1	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

2.5.5.4.4 肺毒性

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における肺毒性の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-4 に示した．

1） SQ-NSCLC

各試験における本薬群の肺毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 6.8%（8/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 5.3%（7/131 名）であった．肺毒性（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 5.7%（2/35 名），CA209063 試験で 5.1%（6/117 名）及び CA209017 試験で 4.6%（6/131 名）であった．

肺毒性（副作用）の内容は間質性肺疾患，肺臓炎及び肺浸潤であった．Grade 3-4 の肺毒性（副作用）は CA209063 試験の 4 名（すべて肺臓炎）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 4）］

2） NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の肺毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 5.3%（4/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3.8%（11/287 名）であった．肺毒性（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 5.3%（4/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3.5%（10/287 名）であった．また，ONO-4538-06 試験においては，肺毒性の集計に含めていない有害事象である肺障害が 2.6%（2/76 名）に認められた．

肺毒性（副作用）の内容は間質性肺疾患及び肺臓炎であった．Grade 3-4 の肺毒性（副作用）は ONO-4538-06 試験で 2 名（すべて間質性肺疾患）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 4 名（肺臓炎：3 名，間質性肺疾患：1 名）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 4）］

表 2.5.5.4-4　肺毒性の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
肺毒性								
有害事象発現者数	2	(5.7)	8	(6.8)	7	(5.3)	3	(2.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	5	(4.3)	1	(0.8)	1	(0.8)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
重篤な有害事象発現者数	2	(5.7)	6	(5.1)	2	(1.5)	2	(1.6)
有害事象による投与中止者数	1	(2.9)	5	(4.3)	3	(2.3)	1	(0.8)
副作用発現者数	2	(5.7)	6	(5.1)	6	(4.6)	1	(0.8)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	4	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
重篤な副作用発現者数	2	(5.7)	5	(4.3)	1	(0.8)	1	(0.8)
副作用による投与中止者数	1	(2.9)	5	(4.3)	2	(1.5)	1	(0.8)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.5.5.4-4　肺毒性の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
肺毒性						
有害事象発現者数	4	(5.3)	11	(3.8)	3	(1.1)
Grade 3-4の有害事象発現者数	2	(2.6)	4	(1.4)	3	(1.1)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	3	(3.9)	7	(2.4)	1	(0.4)
有害事象による投与中止者数	4	(5.3)	5	(1.7)	2	(0.7)
副作用発現者数	4	(5.3)	10	(3.5)	1	(0.4)
Grade 3-4の副作用発現者数	2	(2.6)	4	(1.4)	1	(0.4)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	3	(3.9)	6	(2.1)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	4	(5.3)	5	(1.7)	1	(0.4)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF．因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b) 解析対象集団：All Treated Subjects．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

2.5.5.4.5 腎毒性

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における腎毒性の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-5 に示した．

1） SQ-NSCLC

各試験における本薬群の腎毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名）及び海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 12.0%（14/117 名），海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 5.3%（7/131 名）であった．腎毒性（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 2.9%（1/35 名），CA209063 試験で 3.4%（4/117 名）及び CA209017 試験で 3.1%（4/131 名）であった．

腎毒性（副作用）の内容は血中クレアチニン増加，腎不全，急性腎不全及び尿細管間質性腎炎であった．Grade 3-4 の腎毒性（副作用）は CA209017 試験で 1 名（尿細管間質性腎炎）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 5）］

2） NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の腎毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 6.6%（5/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 5.6%（16/287 名）であった．腎毒性（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 5.3%（4/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2.4%（7/287 名）であった．

腎毒性（副作用）の内容は血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎不全及び急性腎不全であった．腎毒性（副作用）の Grade はすべて Grade 2 以下であった．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 5）］

表 2.5.5.4-5　腎毒性の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
腎毒性								
有害事象発現者数	2	(5.7)	14	(12.0)	7	(5.3)	3	(2.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	1	(2.9)	4	(3.4)	4	(3.1)	3	(2.3)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.5.5.4-5　腎毒性の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
腎毒性						
有害事象発現者数	5	(6.6)	16	(5.6)	3	(1.1)
Grade 3-4の有害事象発現者数	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
副作用発現者数	4	(5.3)	7	(2.4)	1	(0.4)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

2.5.5.4.6　　皮膚毒性

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における皮膚毒性の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-6 に示した．

1）　SQ-NSCLC

各試験における本薬群の皮膚毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 34.3%（12/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 23.1%（27/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 17.6%（23/131 名）であった．皮膚毒性（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 28.6%（10/35 名），CA209063 試験で 15.4%（18/117 名）及び CA209017 試験で 9.2%（12/131 名）であった．

皮膚毒性（副作用）の内容は発疹，そう痒症，紅斑，斑状丘疹状皮疹，皮膚剥脱及び蕁麻疹であった．Grade 3-4 の皮膚毒性（副作用）は CA209063 試験で 2 名（発疹，そう痒症が各 1 名）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 6）］

2）　NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の皮膚毒性（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 36.8%（28/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 26.5%（76/287 名）であった．皮膚毒性（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 27.6%（21/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 17.8%（51/287 名）であった．

皮膚毒性（副作用）の内容は発疹，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，湿疹，皮膚剥脱，紅斑，皮膚炎，斑状皮疹，蕁麻疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，薬疹及び全身性皮疹であった．Grade 3-4 の皮膚毒性（副作用）は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 1 名（そう痒症）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2 名（発疹：1 名，皮膚炎：1 名）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 6）］

表 2.5.5.4-6　皮膚毒性の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
皮膚毒性								
有害事象発現者数	12	(34.3)	27	(23.1)	23	(17.6)	18	(14.0)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.8)	2	(1.6)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)
副作用発現者数	10	(28.6)	18	(15.4)	12	(9.2)	11	(8.5)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.5.5.4-6　皮膚毒性の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
皮膚毒性						
有害事象発現者数	28	(36.8)	76	(26.5)	49	(18.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	2	(2.6)	2	(0.7)	1	(0.4)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
副作用発現者数	21	(27.6)	51	(17.8)	35	(13.1)
Grade 3-4の副作用発現者数	1	(1.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

2.5.5.4.7 過敏症／infusion reaction

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC を対象とした 3 試験（ONO-4538-05 試験，CA209063 試験及び CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC を対象とした 2 試験（ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-7 に示した．

1） SQ-NSCLC

各試験における本薬群の過敏症／infusion reaction（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 4.3%（5/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 0.8%（1/131 名）であった．過敏症／infusion reaction（副作用）の発現率は，ONO-4538-05 試験で 5.7%（2/35 名），CA209063 試験で 2.6%（3/117 名）及び CA209017 試験で 0.8%（1/131 名）であった．

過敏症／infusion reaction（副作用）の内容は過敏症，アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応であった．Grade 3-4 の過敏症／infusion reaction（副作用）は CA209063 試験の 2 名（過敏症，アナフィラキシー反応が各 1 名）に認められた．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 7）］

2） NSQ-NSCLC

各試験における本薬群の過敏症／infusion reaction（有害事象）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 3.9%（3/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3.5%（10/287 名）であった．過敏症／infusion reaction（副作用）の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 3.9%（3/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2.8%（8/287 名）であった．

過敏症／infusion reaction（副作用）の内容は注入に伴う反応及び過敏症であった．過敏症／infusion reaction（副作用）の Grade はすべて Grade 2 以下であった．［2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 7）］

表 2.5.5.4-7　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用の要約

項目	ONO-4538-05[a]		CA209063[b]		CA209017[b]			
					NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	35		117		131		129	
注入反応								
有害事象発現者数	2	(5.7)	5	(4.3)	1	(0.8)	3	(2.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)
副作用発現者数	2	(5.7)	3	(2.6)	1	(0.8)	3	(2.3)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF. 因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

b) 解析対象集団：All Treated Subjects. 因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.5.5.4-7　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用の要約（続き）

項目	ONO-4538-06[a]		CA209057[b]			
			NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL	
対象者数	76		287		268	
注入反応						
有害事象発現者数	3	(3.9)	10	(3.5)	14	(5.2)
Grade 3-4の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
副作用発現者数	3	(3.9)	8	(2.8)	12	(4.5)
Grade 3-4の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

a) 解析対象集団：SAF．因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b) 解析対象集団：All Treated Subjects．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

2.5.5.5 臨床検査値

臨床検査値の測定結果について，シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し，臨床検査値の変動について検討した．また，肝機能検査について，Hy's law の基準[14]に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した．

2.5.5.5.1 血液学的検査，血液生化学的検査

（1） SQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）の臨床検査において，血小板数，白血球数，好中球数，アラニンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンは投与期間を通じて 80%以上の被験者が Grade 0 であった．また，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは，投与期間を通じて Grade 0 であった被験者が CA209017 試験では 72.5%であったが，その他の試験では 80%以上の被験者が Grade 0 であった．以上の検査項目で投与期間中に認められた異常値の多くは，Grade 1 又は 2 であった．

すべての試験の本薬群において，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であった．ONO-4538-05 試験で 8.6%（3/35 名），CA209063 試験で 6.0%（7/117 名）及び CA209017 試験で 6.9%（9/131 名）であった．その他に，いずれかの試験の本薬群において，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，ヘモグロビン，血小板数，好中球数，白血球数，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，及び総ビリルビンであったが，その発現頻度はいずれも 5%以下であった．

いずれの試験の本薬群においても，Hy's law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．

なお，CA209017 試験の対照群であるドセタキセル群では，血小板数，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンは投与期間を通じて 80%以上の被験者が Grade 0 であったが，白血球数，リンパ球数及び好中球数はベースラインから 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． [2.7.4.3.1]

（2） NSQ-NSCLC

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の臨床検査において，血小板数，白血球数，好中球数及び総ビリルビンは投与期間を通じて 80%以上の被験者が Grade 0 であった．また，アラニンアミノトランスフェラーゼは ONO-4538-06 試

験で 78.9%，CA209057 試験で 70.7%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは ONO-4538-06 試験で 67.1%，CA209057 試験で 64.5%の被験者が投与期間を通じて Grade 0 であった．以上の検査項目で投与期間中に認められた異常値の多くは，Grade 1 又は 2 であった．

ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験の両試験でベースラインから 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，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼであり，リンパ球数減少は ONO-4538-06 試験で 3.9%（3/76 名）及び CA209057 試験で 6.6%（19/287 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は ONO-4538-06 試験で 1.3%（1/76 名）及び CA209057 試験で 2.4%（7/287 名），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は ONO-4538-06 試験で 1.3%（1/76 名）及び CA209057 試験で 2.8%（8/287 名）であった．その他に，いずれかの試験の本薬群において，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，ヘモグロビン，血小板数，好中球数，白血球数，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンであったが，その発現頻度はいずれも 5%以下であった．

Hy's law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン≧2xULN かつ ALP＜2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．［2.7.4.3.1］

2.5.5.5.2　甲状腺機能検査

（1）　SQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）において，①治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が本薬群で 9.5%（10/105 名）に認められた．ドセタキセル群での同様の変動の発現頻度は 1.1%（1/90 名）であり，本薬群で数値的に高かった．他の試験の本薬群における同様の変動の発現率は，国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 14.3%（5/35 名）及び海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 10.4%（8/77 名）であった．

一方，CA209017 試験において，②ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超），③ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満），④治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少，に該当する変動の発現頻度は，本薬群とドセタキセル群で明らかな差異はなかった．［2.7.4.3.2］

（2） NSQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，①治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が本薬群で 12.0%（25/209 名）に認められた．ドセタキセル群での同様の変動の発現頻度は 2.4%（5/207 名）であり，本薬群で数値的に高かった．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）の本薬群における同様の変動の発現率は，14.5%（11/76 名）であった．海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，②ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）に該当する変動の発現頻度は，本薬群で 16.7%（35/209 名），ドセタキセル群で 5.3%（11/207 名）であり，本薬群で数値的に高かった．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）の本薬群における同様の変動の発現率は，22.4%（17/76 名）であった．また，海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，④治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少に該当する変動の発現頻度は，本薬群で 6.7%（14/209 名），ドセタキセル群で 0.5%（1/207 名），であり，本薬群で数値的に高かった．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）の本薬群における同様の変動の発現率は，9.2%（7/76 名）であった．

なお，海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，③ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）に該当する変動の発現頻度は，本薬群とドセタキセル群で明らかな差異はなかった． [2.7.4.3.2]

2.5.5.6 抗 ONO-4538 抗体の安全性への影響

国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）において，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者で免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）が 1 名（過敏症）に認められた．なお，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても，過敏症が 1 名に認められた．国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）において，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者で免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）は認められなかった．

海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）において，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者で免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）は認められなかった．海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者で免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）が 2 名（注入に伴う反応）に認められた．なお，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても，注入に伴う反応が 6 名に，過敏症が 1 名に認められた．

以上より，国内外のいずれの試験においても抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の

被験者において，免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）の発現に顕著な違いはないと推察された．［2.7.2.4.2］

2.5.5.7　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

国内外の各試験では，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，血圧，脈拍数，体温，体重，心電図，胸部 X 線，呼吸数，酸素飽和度，Performance Status などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 項に記述した．これらの観察項目において，有害事象に伴う変化以外に本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.5.5.8　安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

年齢，性別についてサブグループ解析を行った．年齢，性別の違いにより，本薬の安全性が大きく異なることはなかった．

また，海外試験では人種及び地域についてもサブグループ解析を行う予定であったが，組入れられた被験者の大部分が白人であったため人種差の検討はできず，また地域についても欧州と米国が大部分を占めた．

2.5.5.9　過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

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

これまでに本薬の薬物乱用の報告もない．本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

離脱症状及び反跳現象の評価を目的とした試験は実施していない．

2.5.5.10　市販後データ

本薬は，国内で 2014 年 7 月に世界に先駆けて承認された．また，海外の最初の承認国は米国で 2014 年 12 月に承認された．海外の市販後情報について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，BMS 社より治験以外の副作用情報は得ていない．以下に国内での市販後安全性情報について示す．

使用成績調査には本薬の製造販売承認取得から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに 451 名の悪性黒色腫患者が登録されている．また，治験からの継続による製造販売後臨床試験では 2 名が投与

を継続した．20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された未知・重篤な副作用は 15 名 27 件であった．2 件以上報告された未知・重篤な副作用は，嘔吐及び急性腎不全が各 2 件であった．

本薬の製造販売承認取得から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された，副作用自発報告，文献学会情報，製造販売後調査等より収集した副作用は 80 名 138 件であった．SOC 分類で 10 件以上の報告があった事象は，臨床検査が 33 件，皮膚および皮下組織障害が 20 件，内分泌障害が 16 件，一般・全身障害および投与部位の状態が 15 件及び胃腸障害が 11 件であった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，SQ 及び NSQ のいずれの組織型の NSCLC に対しても，対照群であるドセタキセル単剤療法と比較して本薬の OS の有意な延長が検証された．また，プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）及び NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）における本薬の有効性は，それぞれの組織型の検証的試験である CA209017 試験及び CA209057 試験における本薬の有効性と類似していたことから，本薬は日本人においても非日本人と同様の臨床的有効性を示すと考えられた．

これまで，2 次治療以降の NSCLC 患者を対象として，ドセタキセル単剤療法と比較して OS における優越性が検証された薬剤はなく，CA209017 試験及び CA209057 試験で検証された本薬の延命効果の臨床的意義は極めて大きいと考えられる．また，プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）の結果，2 次治療が無効となった患者においても本薬の臨床的有用性が示唆されている．

安全性に関して，検証的試験である CA209017 試験及び CA209057 試験において，本薬群はドセタキセル群と比較して血液毒性の発現率は数値的に低く，更に本薬群では Grade 3 以上の有害事象の発現率も数値的に低かった．また，本薬の作用によると考えられる免疫に関連した留意すべき有害事象（肺毒性，胃腸毒性，肝毒性，内分泌障害，皮膚毒性，腎毒性など）は，試験で定められた安全性アルゴリズムに従い，早期に診断し，早期に適切な治療を行う事で安全性を確保することができると考えられた．

なお，PD-L1 発現状況別の本薬の有効性について，SQ-NSCLC では明らかな差異は認められず，PD-L1 発現の陰性／陽性にかかわらず，本剤はドセタキセルを上回る有効性を示した．

NSQ-NSCLC では，PD-L1 発現が陽性の集団では本薬はドセタキセルを上回る OS を示したが，PD-L1 発現が陰性の集団では本薬とドセタキセルの OS は同程度であった．ORR についても，PD-L1 発現が陽性の集団でドセタキセルを上回る有効性が認められた．一方，PD-L1 発現が陰性の集団では本薬とドセタキセルの ORR は同程度であったが，本薬の DOR はドセタキセルよりも長かった．PD-L1 発現状況別の本薬の安全性に明らかな差異はなく，PD-L1 発現が陽性及び陰性いずれの集団においても本薬の安全性プロファイルはドセタキセルと比較して良好であった．

以上より，本薬は切除不能な進行・再発の NSCLC に対して高い臨床的有用性を有していると判断した．

2.5.6.1.2　　リスク

これまでに国内外の臨床試験から得られている安全性情報を踏まえ，本薬のリスクとして，肺毒性，胃腸毒性，肝毒性，内分泌障害，皮膚毒性，腎毒性，過敏症／infusion reaction を特定している．これらのリスクに対する対応について以下に記載する．

1)　肺毒性のリスクについて

肺毒性（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 5.1%（6/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 4.6%（6/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 5.3%（4/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3.5%（10/287 名）に肺毒性が認められた．肺毒性（副作用）の内容は間質性肺疾患，肺臓炎及び肺浸潤であった．ONO-4538-06 試験においては，肺毒性の集計に含めていない有害事象である肺障害が 2.6%（2/76 名）に認められた．Grade 3-4 の肺毒性（副作用）は CA209063 試験の 4 名（すべて肺臓炎），ONO-4538-06 試験の 2 名（すべて間質性肺疾患）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の 4 名（肺臓炎：3 名，間質性肺疾患：1 名）に認められた．なお，ONO-4538-06 試験において認められた肺障害（2 名）はいずれも Grade 2 であった．

肺毒性を管理する上で，早期に診断し，早期に適切な治療を実施することが重要である．新たな呼吸困難の症状，咳又は熱の症状が認められた場合若しくは投与開始前の症状から悪化が認められた場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．呼吸器症状はがん患者（非小細胞肺がんなど）に一般的な症状であり，本薬に関連しない原因（感染症及び疾患の進行など）によると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる

場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための検査が重要である．本薬に起因する肺毒性の治療では副腎皮質ステロイドが第一選択となる．

2) 胃腸毒性のリスクについて

胃腸毒性（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 10.3%（12/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 8.4%（11/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 6.6%（5/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 7.7%（22/287 名）に胃腸毒性（副作用）が認められた．胃腸毒性（副作用）の内容は下痢及び大腸炎であった．Grade 3-4 の胃腸毒性（副作用）は CA209063 試験で 3 名（すべて下痢），CA209057 試験で 2 名（下痢：2 名，大腸炎：1 名），CA209017 試験及び ONO-4538-06 試験で各 1 名（大腸炎）に認められた．

下痢及び大腸炎を管理する上で，早期に診断し，早期に適切な治療を実施することが重要である．新たな下痢の発現，便への血液の混入，重度の腹痛が認められた場合又は投与開始前と比べて下痢に悪化が認められた場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．消化器症状はがん患者に一般的な症状であり，本薬に関連しない原因（感染症及び疾患の進行など）によると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための検査が重要である．高度の下痢及び大腸炎の治療に対しては，副腎皮質ステロイドが第一選択となる．なお，鎮痛薬は大腸穿孔の症状を打ち消す可能性があり，下痢，大腸炎又は腹痛を有する患者に麻薬を使用する場合は注意が必要である．

3) 肝毒性のリスクについて

肝毒性（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 1.7%（2/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 3.1%（4/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 6.6%（5/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 5.2%（15/287 名）に肝毒性（副作用）が認められた．肝毒性（副作用）の内容はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝障害，肝酵素上昇，血中アルカリホスファターゼ増加，トランスアミナーゼ上昇，血中ビリルビン増加，肝毒性及び高ビリルビン血症であった．なお，臨床検査値の肝機能検査について Hy's law の基準[14)] の肝機能障害に該当する被験者は認められなかった．Grade 3-4 の肝毒性（副作用）は ONO-4538-06 試

験で 1 名（肝障害）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 3 名（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加：2 名，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：1 名，トランスアミナーゼ上昇：1 名）に認められた．

肝機能検査値の上昇及び肝炎を管理する上で，早期に診断し，早期に適切な治療を実施することが重要である．黄疸，あざ，出血又は右側に現れる腹痛が認められた場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．肝機能検査値異常はがん患者に一般的な症状であり，本薬に関連しない原因（感染症，疾患の進行，併用薬及びアルコールなど）によると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための検査が重要である．高度の肝機能検査値上昇及び肝炎の治療に対しては，副腎皮質ステロイドが第一選択となる．

4）　内分泌障害のリスクについて

内分泌障害（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 11.4%（4/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 6.0%（7/117 名），海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 3.8%（5/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 14.5%（11/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 9.4%（27/287 名）に内分泌障害（副作用）が認められた．内分泌障害（副作用）の内容は，甲状腺障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中甲状腺刺激ホルモン減少，甲状腺炎，自己免疫性甲状腺炎及び甲状腺機能検査異常）及び副腎障害（続発性副腎皮質機能不全及び副腎機能不全）であった．Grade 3-4 の内分泌障害（副作用）が CA209063 試験で 1 名（副腎機能不全）に認められたが，その他はすべて Grade 2 以下であった．

内分泌障害を管理する上で，早期に診断し，早期に適切な治療を実施することが重要である．新たな疲労，立ちくらみ又は視覚異常の症状が認められた場合若しくは投与開始前と比べて疲労の症状が悪化した場合には，患者に速やかに来院することを促し検査を行うことが推奨される．疲労はがん患者に一般的な症状であり，本薬に関連しない原因（疾患の進行，貧血，併用薬及び抑うつなど）によると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための検査が重要である．内分泌障害の治療に対しては，ホルモン補充療法が第一選択となる．中等度又は高度の事象については，副腎皮質ホルモンの使用も考えられる．

5） 皮膚毒性のリスクについて

皮膚毒性（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 28.6%（10/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 15.4%（18/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 9.2%（12/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 27.6%（21/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 17.8%（51/287 名）に皮膚毒性（副作用）が認められた．皮膚毒性（副作用）の内容は発疹，そう痒症，紅斑，斑状丘疹状皮疹，湿疹，皮膚剥脱，蕁麻疹，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，皮膚炎，薬疹及び全身性皮疹であった．Grade 3-4 の皮膚毒性（副作用）は，CA209063 試験で 2 名（発疹及びそう痒症が各 1 名），ONO-4538-06 試験で 1 名（そう痒症）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2 名（発疹及び皮膚炎が各 1 名）に認められた．

新たな発疹が認められた場合，患者に速やかに来院することを促し，診察を行うことが推奨される．発疹の原因が不明確な場合，又は通常認められない所見あるいは臨床像が認められる場合には，生検を実施することを考慮すべきである．発疹及びそう痒症に対する第一選択治療は症状管理である．軽度又は中等度の局所の発疹に対して，局所副腎皮質ステロイドの投与が有用である．拡散性で高度の発疹に対しては，全身性副腎皮質ステロイドによる治療を行うべきである．

6） 腎毒性のリスクについて

腎毒性（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 2.9%（1/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 3.4%（4/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 3.1%（4/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 5.3%（4/76 名），海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2.4%（7/287 名）に腎毒性（副作用）が認められた．腎毒性（副作用）の内容は，血中クレアチニン増加，腎不全，急性腎不全，血中尿素増加及び尿細管間質性腎炎であった．Grade 3-4 の腎毒性（副作用）は CA209017 試験で 1 名（尿細管間質性腎炎）に認められた．

クレアチニンの異常は，がんあるいは他の合併疾患を有する患者に一般的な症状であり，また本薬に関連しない原因（脱水，併用薬，低血圧及び疾患の進行など）によると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための検査が重要である．腎毒性の治療に対しては，副腎皮質ステロイドが第一選択となる．

7） 過敏症／infusion reaction のリスクについて

過敏症／infusion reaction（副作用）の発現率は，SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）で 5.7%（2/35 名），海外第Ⅱ相試験（CA209063 試験）で 2.6%（3/117 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）で 0.8%（1/131 名）であった．また，NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）で 3.9%（3/76 名）及び海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）で 2.8%（8/287 名）に過敏症／infusion reaction（副作用）が認められた．過敏症／infusion reaction（副作用）の内容は，過敏症，アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応であった．Grade 3-4 の過敏症／infusion reaction（副作用）は CA209063 試験で 2 名（過敏症及びアナフィラキシー反応が各 1 名）に認められた．

本薬の投与後に infusion reaction が認められることは非常にまれであるが，医師は本薬の投与中並びに投与直後に発熱，悪寒，震え，痒み，発疹，高血圧又は低血圧若しくは呼吸困難などの症状を観察すべきである．

8） その他のリスクについて

（1） 過量投与

本薬の過量投与に関する情報は得られていない．症状や兆候により過量投与が疑われた場合，内科的支持療法を実施すべきである．なお，本薬の解毒剤は存在しない．

（2） 胎児又は乳児への影響について

妊娠サルへの影響として，妊娠末期における胚・胎児死亡率及び出生児死亡率の増加が認められていることから，リスク・ベネフィットを勘案した上で妊娠可能な女性に本薬を投与する場合には，本薬の投与中並びに投与終了後の一定期間は適切な方法を用いて避妊を行うべきである．本薬の潜在的なリスクを勘案すると，妊娠期間中の本薬の投与は禁止すべきである．また，母乳中及び精液中への排出の可能性を判断するための本薬を用いた非臨床試験は実施していない．したがって，本薬の投与中並びに投与終了後の一定期間は授乳すべきではない．また，本薬を投与される男性は，本薬の投与中並びに投与終了後の一定期間は適切な方法を用いて避妊を行うべきである．

（3） 日和見感染症

炎症性の有害事象が発現し，その治療のために 4 週間を超える副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与が必要な患者については，ニューモシスチス・イロベチイ（かつてのニューモシスチス・カリニ）及び真菌感染症のような日和見感染症を防ぐため，各医療機関のガイドラインに従い，抗菌薬又は抗真菌薬の予防的投与を検討すべきである．また，感染症専門

医へ早期に紹介することを検討すべきであり，症状によっては，気管支鏡検査のために呼吸器専門医又は内視鏡検査のために胃腸専門医への紹介も適切と考えられる．加えて，患者が現在実施中又は過去の免疫抑制剤の投与において再発性の有害事象を認めた場合は，鑑別診断による日和見感染症の併発の有無を確認すべきである．

2.5.6.2　結論

プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）及び NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）において，本薬は対照群のドセタキセル単剤療法と比較して有意に OS を延長した．また，副次評価項目の ORR においても本薬はドセタキセル単剤療法を有意に上回った．一方，日本人患者に対する本薬の有効性について，CA209017 試験と同様の集団を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）及び CA209057 試験と同様の集団を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）において，本薬群の ORR，6 カ月時点の生存率，6 カ月時点の無増悪生存率は，それぞれ対応する海外第Ⅲ相試験の本薬群と遜色のない成績が得られており，本薬は日本人の NSCLC 患者に対しても非日本人に劣らない有効性を示すと判断した．

一方，本薬の安全性について，CA209017 試験及び CA209057 試験でのドセタキセルとの比較では，本薬の副作用，重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現率はいずれもドセタキセルの発現率を数値的に下回っており，本薬の総合的な安全性のリスクが既存薬を上回ることはないと考える．しかしながら，発現頻度は低いものの，本薬には肺毒性，胃腸毒性，肝毒性，内分泌障害，皮膚毒性，腎毒性及び過敏症／infusion reaction を発現するリスクがある．したがって，本薬の使用に際しては，これらの発現に注意する必要があるが，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，適正使用されることによりそのリスクはコントロール可能であると判断した．

以上より，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられ，当該疾患に対し有益な治療選択肢となると考える．

2.5.7　参考文献

1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編，人口動態統計 第 7 表　死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率
2) 国立がん研究センター がん対策情報センター 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告，2015 年

3) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，肺癌の診断（危険因子と臨床症状，検出方法），2013 年版

4) 国立がん研究センター がん対策情報センター がん診療連携拠点病院　院内がん登録 2010 年全国集計　報告書，2012 年

5) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，Stage IV 非小細胞肺がんの 2 次治療以降，2014 年版

6) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 4, 2015

7) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;28:3543-51.

8) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.

9) Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Daniele B, et al. Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients, The DISTAL-2 randomized trial. Lung cancer. 2009;63:251-8.

10) Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010;10:633-40.

11) Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:2167-73.

12) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.

13) 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.

14) 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.