

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ニボルマブ (NSCLC)

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	3
2.7.1.1	背景及び概観.....	3
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	4
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	4
2.7.1.4	付録.....	4

表

表 2.7.1-1	用語及び略号一覧.....	3
表 2.7.1.1.2-1	ONO-4538 測定法のパーシャルバリデーション結果.....	4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
ELISA	酵素免疫測定法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請は、2014年7月4日に承認されたオプジーゴ点滴静注 20mg, 100mg への効能追加申請であり、本項目についての記載事項はない。

2.7.1.1.2 ヒト血清中 ONO-4538 測定法

ヒト血清中 ONO-4538 濃度測定は、ONO-4538-01 試験, CA209001 試験及び CA209003 試験は ELISA 法 (測定法番号: [REDACTED] [REDACTED]) を, ONO-4538-02 試験, ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験, ONO-4538-08 試験, CA209003 試験, CA209010 試験, CA209063 試験及び CA209037 試験では ECLIA 法 (測定法番号: [REDACTED] [REDACTED]) を用いた。 [REDACTED] 法を用いた一部の試験において, 異なるロットの結合試薬 (ルテニウム標識した抗 ONO-4538 抗体及びビオチン標識した抗 ONO-4538 抗体) を使用した。また, 検体の前処理において自動化システムを [REDACTED] より導入した。これら変更に伴いパーシャルバリデーションを行い, 結合試薬のロット変更及び自動化システムの導入が ONO-4538 の測定値に影響しないことを確認した。パーシャルバリデーションの結果は表 2.7.1.1.2-1 に示した。 [5.3.1.4-1]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.1.1.2-1 ONO-4538 測定法のパーシャルバリデーション結果

測定法番号		
測定法	ECLIA	ECLIA
試料	血清	血清
試料の使用量 (μL)	20	20
定量下限 (μg/mL)	0.200	0.200
定量範囲 (μg/mL)	0.200~6.50	0.200~6.50
検量線の種類	4 係数ロジス ティック曲線	4 係数ロジス ティック曲線
日内再現性	真度 (%) ^{a)}	-12.1~4.24
	精度 (%) ^{b)}	1.56~8.50
日間再現性	真度 (%) ^{a)}	-3.03~5.28
	精度 (%) ^{b)}	6.05~22.4
本薬投与後試料 ^{c)} における定 量値の再現性 (乖離度 ^{d)})		-22.3~22.4

a) 真度 (%) = (QC 試料の定量値の平均 - 理論値) / 理論値 × 100

b) 精度 (%) = QC 試料の定量値の標準偏差 / QC 試料の定量値の平均 × 100

c) 3 例以上の被験者から得られた検体をプール (n=20)

d) 乖離度 (%) = 旧ロット試薬による定量値と新ロット試薬による定量値の差 / 両ロット試薬による定
量値の平均 × 100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	5
2.7.2.1	背景及び概観.....	5
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	8
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	11
2.7.2.4	特別な試験.....	23
2.7.2.5	付録.....	33

表

表 2.7.2.1-1	悪性腫瘍患者において ONO-4538 の臨床薬理を評価した試験の概要.....	6
表 2.7.2.3-1	共変量候補の一覧.....	11
表 2.7.2.3-2	最終モデルにおけるパラメータ推定値.....	12
表 2.7.2.3-3	最終モデル.....	13
表 2.7.2.3-4	共変量が本薬の CL に及ぼす影響.....	14
表 2.7.2.3-5	共変量が本薬の VI に及ぼす影響.....	14
表 2.7.2.3-6	ONO-4538-05 試験における曝露量と奏効の有無との関連性についての ロジスティック回帰分析の結果.....	15
表 2.7.2.3-7	ONO-4538-06 試験における曝露量と奏効の有無との関連性についての ロジスティック回帰分析の結果.....	15
表 2.7.2.3-8	ONO-4538-06 試験における曝露量と 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についてのロジスティック回帰分析の結 果.....	17
表 2.7.2.3-9	ONO-4538-06 試験における曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事 象の発現の有無との関連性についてのロジスティック回帰分析の結果.....	17
表 2.7.2.3-10	ONO-4538-06 試験における曝露量と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 関連性についてのロジスティック回帰分析の結果.....	17
表 2.7.2.3-11	日本人及び非日本人の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1 時間以上かけて 単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ (Japanese : 日本人, Global : 非日本人)	21
表 2.7.2.4-1	QTcF の要約統計量 (CA209010 試験)	23
表 2.7.2.4-2	QTcF のカテゴリカル解析 (CA209010 試験)	24

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.2.4-3 平均最大血清中濃度における QTcF の変化量の推定値 (CA209010 試験)	25
表 2.7.2.4-4 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (ONO-4538-05 試験)	27
表 2.7.2.4-5 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209063 試験)	28
表 2.7.2.4-6 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209017 試験)	28
表 2.7.2.4-7 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (ONO-4538-06 試験)	29
表 2.7.2.4-8 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209057 試験)	30
表 2.7.2.5-1 母集団薬物動態 (PPK) 解析の要約	34

図

図 2.7.2.2-1 個々の被験者における IL-6 の経時推移	9
図 2.7.2.2-2 個々の被験者における IL-10 の経時推移	9
図 2.7.2.2-3 個々の被験者における可溶性 IL-2 α 受容体の経時推移	10
図 2.7.2.3-1 曝露量と奏効の有無との関連性	16
図 2.7.2.3-2 曝露量と 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	18
図 2.7.2.3-3 曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事象の発現の有無との関連性	19
図 2.7.2.3-4 曝露量と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	20
図 2.7.2.3-5 日本人及び非日本人の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1~10 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの、投与量と薬物動態パラメータ (C _{max} 及び AUC _{21day}) の関係 (Japanese : 日本人, Global : 非日本人)	22
図 2.7.2.4-1 血清中 ONO-4538 濃度と QTcF の変化量の関連 (CA209010 試験)	25
図 2.7.2.4-2 抗 ONO-4538 抗体と CL のベイズ推定値の関係 (測定法番号 : ██████████)	31

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

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
ADA	Anti-drug antibody (抗薬物抗体)
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
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-時間曲線下面積
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血清中濃度
Cmin	最小血清中濃度
CRC	大腸がん
CRP	C 反応性蛋白
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (推定糸球体濾過量)
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
LDH	乳酸脱水素酵素
MEL	悪性黒色腫
NCI	National Cancer Institute (国立がん研究所)
NSQ-NSCLC	非扁平上皮非小細胞肺癌
PC	前立腺がん
PD-1	Programmed cell death-1
PPK	母集団薬物動態
Q	コンパートメント間の移行クリアランス
QT	心電図 QT 間隔 (電氣的心室収縮時間)
QTcF	Fridericia 法により心拍数で補正した QT
RCC	腎細胞がん
SD	標準偏差
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺癌
TNF	腫瘍壊死因子
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた蛋白結合, *in vitro* での代謝及び *in vitro* での代謝に基づく薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2 ONO-4538 の臨床薬理を評価した試験

悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理評価に利用した試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。

腎細胞がん患者において ONO-4538 を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与した第 I 相試験 (CA209009 試験) の成績を用い, 本薬の薬物相互作用の可能性を検討した。

日本人 NSCLC 患者に ONO-4538 を 3 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与した国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) を含めた 10 試験 (ONO-4538-01 試験, ONO-4538-02 試験, ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験, ONO-4538-08 試験, CA209001 試験, CA209003 試験, CA209010 試験, CA209037 試験及び CA209063 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。また, 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験, 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。

腎細胞がん患者において ONO-4538 を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与した第 II 相試験 (CA209010 試験) の成績を用い, 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 患者において ONO-4538 を 3 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与した各試験 (ONO-4538-05 試験, CA209063 試験, CA209017 試験, ONO-4538-06 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, 今回の承認申請では海外第 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。

表 2.7.2.1-1 悪性腫瘍患者において ONO-4538 の臨床薬理を評価した試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	ONO-4538 投与被験者 数
国内試験					
第 I 相 ONO-4538-01	進行性又は再発性の固形がん患者	安全性、忍容性及び 薬物動態の検討	非盲検、非対照、 用量漸増、継続投与	ONO-4538 : 1, 3, 10, 20 mg/kg, 単回 投与及び反復投与 (Q2W), 静脈内投与	17
第 II 相 ONO-4538-02	根治切除不能な III 期 / IV 期又は再発の MEL 患者	安全性及び 有効性の検討	非盲検 非対照	ONO-4538 : 2 mg/kg, Q3W, 静脈内投与	35
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 III B / IV 期又は再発の SQ-NSCLC 患者	安全性及び 有効性の検討	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	35
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 III B / IV 期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	安全性及び 有効性の検討	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	76
第 II 相 ONO-4538-08	未治療の根治切除不能な III 期 / IV 期又は再 発の MEL 患者	有効性及び 安全性の検討	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	24
海外試験					
第 I 相 CA209001	進行性又は再発性の悪性腫瘍患者	安全性、忍容性及び 薬物動態の検討	非盲検、非対照、 用量漸増	ONO-4538 : 0.3, 1, 3, 10 mg/kg, 単回 投与及び反復投与 ^{a)} , 静脈内投与	39
第 I 相 CA209003	進行性又は再発性の悪性腫瘍患者 (NSCLC, CRC, MEL, RCC 及び PC)	安全性、忍容性及び 薬物動態の検討	非盲検 用量漸増	ONO-4538 : 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	306
第 I 相 CA209009 ^{b)}	既存治療抵抗性又は治療経験のない転移性 の淡明細胞型 RCC 患者	薬力学の検討	非盲検, 4 群, 無作 為化 (群 1~3 のみ)	【既治療群 : 群 1~3】 ONO-4538 : 0.3, 2, 10 mg/kg, Q3W, 静脈内投与 【未治療群 : 群 4】 ONO-4538 : 10 mg/kg, Q3W, 静脈内投与	91
第 II 相 CA209010	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淡明細胞型 RCC 患 者	用量反応関係の 検討	二重盲検, 無作為 化, 3 用量, 3 群比較	ONO-4538 : 0.3, 2, 10 mg/kg, Q3W, 静脈内投与	167

試験の種類 試験番号	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	ONO-4538 投与被験者 数
第Ⅲ相 CA209037	抗 CTLA-4 療法での治療後かつ BRAF V600 遺伝子変異陽性では、BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の MEL 患者	有効性及び 安全性の検討	非盲検 実薬対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与 治験医師選択治療 : ダカルバジン (1000 mg/m ² , Q3W, 静脈内投与) 又はカルボプラチン (AUC 6, Q3W, 静脈内投与) / パクリタキセル (175 mg/m ² , Q3W, 静脈内投与) のうちいずれかを選択	268
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	安全性及び 有効性の検討	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	117
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	安全性及び 有効性の検討	非盲検 実薬対照	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	131
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	安全性及び 有効性の検討	非盲検 実薬対照	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	287

NSCLC : 非小細胞肺癌, 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癌,

NSQ-NSCLC : 非扁平上皮非小細胞肺癌

Q2W : 2 週間間隔投与, Q3W : 3 週間間隔投与

a) 4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察

b) 現在実施中の試験であり, 総括報告書は未作成

2.7.2 臨床薬理試験 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

該当する試験はない。

2.7.2.2.2 悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験

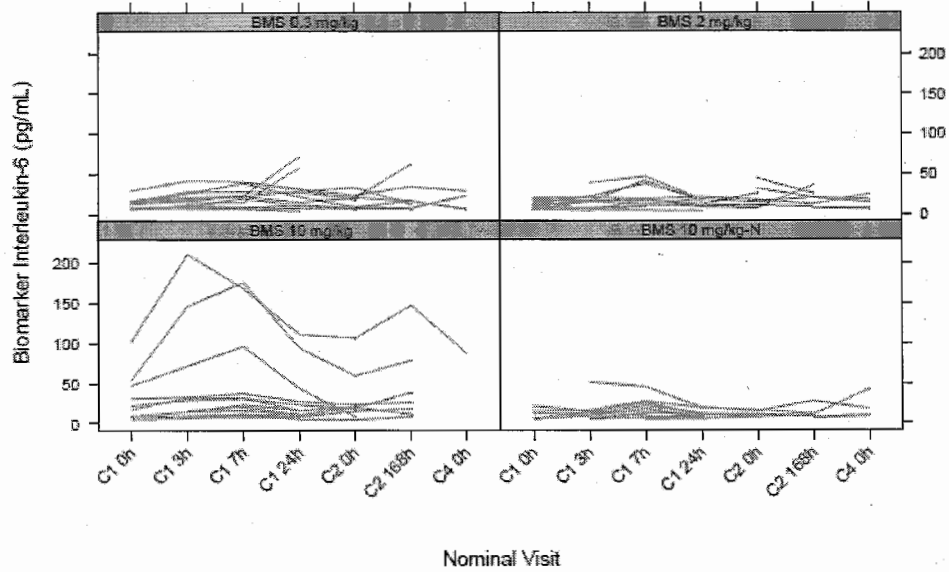
2.7.2.2.2.1 薬物間相互作用

ヒト型モノクローナル抗体である ONO-4538 の主な消失経路は蛋白質代謝であると推定される¹⁾。したがって、チトクローム P450 (CYP) や他の薬物代謝酵素の基質、誘導薬又は阻害薬との併用により、ONO-4538 の薬物動態は影響を受けないと考えられた。また、ONO-4538 はヒト PD-1 に対する抗体医薬品であり、CYP を初めとする薬物代謝酵素を介して消失する薬剤と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。以上のことから、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。しかし、モノクローナル抗体のうちサイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある²⁾。このことを踏まえ、海外第 I 相試験 (CA209009 試験) で得られた全身性サイトカインの発現量を評価し、ONO-4538 の間接的な薬物相互作用の可能性を検討した。評価したサイトカインは IL-2、可溶性 IL-2 α 受容体、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、IL-12p70 及び IL-23 であった。

ONO-4538 を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの IL-6、IL-10 及び可溶性 IL-2 α 受容体の経時推移を、それぞれ図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示した。投与量によらず、いずれのサイトカインにおいても ONO-4538 投与後の明確な変動は認められなかった。その他のサイトカインは、いずれも定量下限未満であった。このことから、ONO-4538 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 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

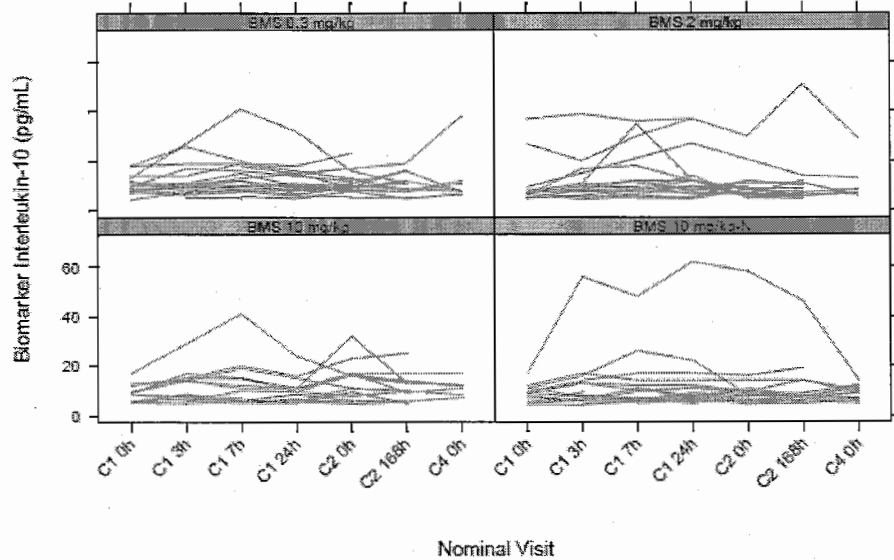
図 2.7.2.2-1 個々の被験者における IL-6 の経時推移



BMS 10 mg/kg-N : 未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果 (その他は既治療の患者に対する結果)

C はサイクル (1 サイクル 3 週間) , C の横の数字はサイクル番号を表す。

図 2.7.2.2-2 個々の被験者における IL-10 の経時推移

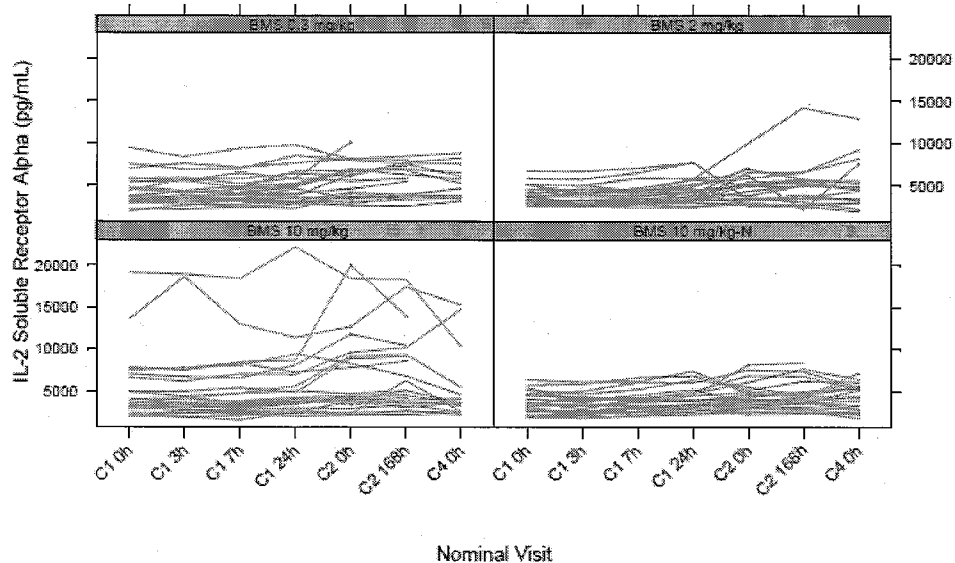


BMS 10 mg/kg-N : 未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果 (その他は既治療の患者に対する結果)

C はサイクル (1 サイクル 3 週間) , C の横の数字はサイクル番号を表す。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.2-3 個々の被験者における可溶性 IL-2 α 受容体の経時推移



BMS 10 mg/kg-N : 未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果 (その他は既治療の患者に対する結果)

C はサイクル (1 サイクル 3 週間) , C の横の数字はサイクル番号を表す。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態 (PPK) 解析 [5.3.3.5-1]

PPK 解析の要約を表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.3.1.1 PPK 解析の概要

本薬の PPK パラメータを推定するとともに、薬物動態に変動を及ぼす要因を探索することを目的に、PPK 解析を実施した。国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) 及び国内第 II 相試験 (ONO-4538-02 試験, ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験及び ONO-4538-08 試験) における日本人悪性腫瘍患者 187 名 (NSCLC 患者 116 名含む) 並びに海外第 I 相試験 (CA209001 試験及び CA209003 試験), 海外第 II 相試験 (CA209010 試験及び CA209063 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA209037 試験) における非日本人悪性腫瘍患者 857 名 (NSCLC 患者 249 名含む) で得られた計 8624 時点の血清中 ONO-4538 濃度を解析対象とした。

PPK 解析には、静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルを用いた。表 2.7.2.3-1 に示す共変量候補が薬物動態パラメータ (CL, V1) に与える影響を、変数増減法により評価した。外れ値と判断したデータについてはフルモデル (単変量解析において有意な結果が得られた共変量候補をすべて組み込んだモデル) から最終モデルの検討において除外し、最終モデルの構築には計 8622 時点の血清中 ONO-4538 濃度を用いた。

表 2.7.2.3-1 共変量候補の一覧

共変量候補	影響を検討したパラメータ
投与前の LDH 濃度	CL
投与前の血清アルブミン濃度	CL
投与前の体重	CL, V1
投与前の年齢	CL
性別	CL, V1
人種 (白人, 黒人, アジア人, その他)	CL, V1
日本人と非日本人の別	CL, V1
投与前の eGFR	CL
投与前の ECOG performance status (0, 1, 2)	CL
投与前の CRP 濃度	CL
投与前の総リンパ球数	CL
NCI Organ Dysfunction Group classification に基づく肝機能 (Normal, Mild, Moderate, Severe) ³⁾	CL
がん腫 (悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞がん, 大腸がん, 前立腺がん, その他)	CL

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示し、最終モデルとして構築した薬物動態パラメータと共変量の関連式を表 2.7.2.3-3 に示した。PPK パラメータの推定値（相対標準誤差：標準誤差／パラメータ推定値×100）は CL が 0.00913 L/h（1.7%），V1 が 4.06 L（1.1%），Q が 0.0282 L/h（6.8%），V2 が 3.56 L（3.0%）であり、CL 及び V1 の個体間変動（%）はそれぞれ 41.2% 及び 28.0% であった。

診断プロット及び Visual Predictive Check により最終モデルの評価を行ったところ、いずれにおいても実測値を反映する結果が得られた。

表 2.7.2.3-2 最終モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)	
CL(L/h) (θ_1)	0.00913	1.7	
V1(L) (θ_2)	4.06	1.1	
Q(L/h) (θ_3)	0.0282	6.8	
V2(L) (θ_4)	3.56	3.0	
固定効果	推定値	相対標準誤差 (%)	
V1 に対する BW (θ_5)	0.765	5.2	
CL に対する CRP (θ_6)	0.0832	14.1	
CL に対する BW (θ_7)	0.679	7.9	
CL に対する ALB (θ_8)	-0.560	21.8	
CL に対する ALC (θ_9)	-0.0799	45.2	
個体間変動	推定値	相対標準誤差 (%)	個体間変動 (%)
ω_{CL}^2	0.170	7.8	41.2
ω_{V1}^2	0.0784	11.9	28.0
ω_{CLV1}	0.0222	39.9	-
残差変動	推定値	相対標準誤差 (%)	残差変動 (%)
σ^2	0.0760	8.2	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，
 ω_{CL}^2 ：全身クリアランスの個体間変動分散，
 ω_{V1}^2 ：中心コンパートメントの分布容積の個体間変動分散，
 ω_{CLV1} ：全身クリアランスと中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散，
個体間変動（%）：個体間変動の CV% 表記，
残差変動（%）：残差変動の CV% 表記
BW：体重 (kg)，CRP：CRP 濃度 (mg/dL)，ALB：血清アルブミン濃度 (g/dL)，
ALC：総リンパ球数 ($\times 10^3$ c/ μ L)

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.2.3-3 最終モデル

$$CL (L/h) = \theta_1 \times (CRP/0.97)^{\theta_6} \times (BW/76.5)^{\theta_7} \times (ALB/4.0)^{\theta_8} \times (ALC/1.26)^{\theta_9}$$

$$V1 (L) = \theta_2 \times (BW/76.5)^{\theta_5}$$

$$Q (L/h) = \theta_3$$

$$V2 (L) = \theta_4$$

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,
BW : 体重 (kg), CRP : CRP 濃度 (mg/dL), ALB : 血清アルブミン濃度 (g/dL),
ALC : 総リンパ球数 ($\times 10^3$ c/ μ L)

2.7.2.3.1.2 共変量が本薬の薬物動態に及ぼす影響

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, 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。各共変量が本薬の CL 及び V1 に及ぼす影響をそれぞれ表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-5 に示した。体重が V1 に及ぼす影響については, 個体間変動を超える影響が認められたが, その程度はわずかであった。体重が V1 に及ぼす影響以外については, いずれの影響も 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。性別, 年齢, 人種, 腎機能, 肝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。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.2.3-4 共変量が本薬の CL に及ぼす影響

ケース	共変量				CL (mL/h)	CL の比 (%)
	血清アルブミン濃度 (g/dL)	体重 (kg)	CRP 濃度 (mg/dL)	総リンパ球数 ($\times 10^3$ c/ μ L)		
1	4.0 ^{a)}	76.5 ^{a)}	0.97 ^{a)}	1.26 ^{a)}	9.13	-
2	3.1 ^{b)}	76.5	0.97	1.26	10.5	115.3
3	4.7 ^{c)}	76.5	0.97	1.26	8.34	91.4
4	4.0	49.1 ^{b)}	0.97	1.26	6.76	74.0
5	4.0	114.1 ^{c)}	0.97	1.26	12.0	131.2
6	4.0	76.5	0.06 ^{b)}	1.26	7.24	79.3
7	4.0	76.5	12.91 ^{c)}	1.26	11.3	124.0
8	4.0	76.5	0.97	0.55 ^{b)}	9.76	106.8
9	4.0	76.5	0.97	2.44 ^{c)}	8.66	94.9

CL の比：ケース 1 の CL に対する比

- a) 標準値 (患者の中央値)
- b) 患者の 5%点
- c) 患者の 95%点

表 2.7.2.3-5 共変量が本薬の V1 に及ぼす影響

ケース	共変量	V1 (L)	V1 の比 (%)
	体重 (kg)		
1	76.5 ^{a)}	4.06	-
2	49.1 ^{b)}	2.89	71.2
3	114.1 ^{c)}	5.51	135.8

V1 の比：ケース 1 の V1 に対する比

- a) 標準値 (患者の中央値)
- b) 患者の 5%点
- c) 患者の 95%点

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.3.2 曝露量反応解析 [5.3.3.5-1]

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) における日本人 SQ-NSCLC 患者 35 名及び日本人 NSQ-NSCLC 患者 76 名について, 試験ごとに曝露量と奏効 (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. 各被験者の曝露量 (定常状態における AUC, Cmax 及び Cmin) については, 薬物動態パラメータのベイズ推定値を用いて算出した. 以下に, 曝露量として定常状態における AUC を選択したときの結果を示した. 曝露量として定常状態における Cmax 若しくは Cmin を選択したときも結果は同様であった.

2.7.2.3.2.1 曝露量と有効性との関連性の評価

曝露量と奏効 (中央判定) の有無との関連性について, 非奏効例に「0」, 奏効例に「1」を割り当てて試験ごとにロジスティック回帰分析 (有意水準 5%) により評価した結果を表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7 に示した. また, 各試験における曝露量と奏効の有無との関連性を箱髷図で評価した結果を図 2.7.2.3-1 に示した. いずれの試験においても, 奏効例と非奏効例における曝露量の分布は重なっており, 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なかった.

表 2.7.2.3-6 ONO-4538-05 試験における曝露量と奏効の有無との関連性についてのロジスティック回帰分析の結果

Log(P/1-P) = $\alpha + \beta \times$ 曝露量
P : 奏効率 (Probability)

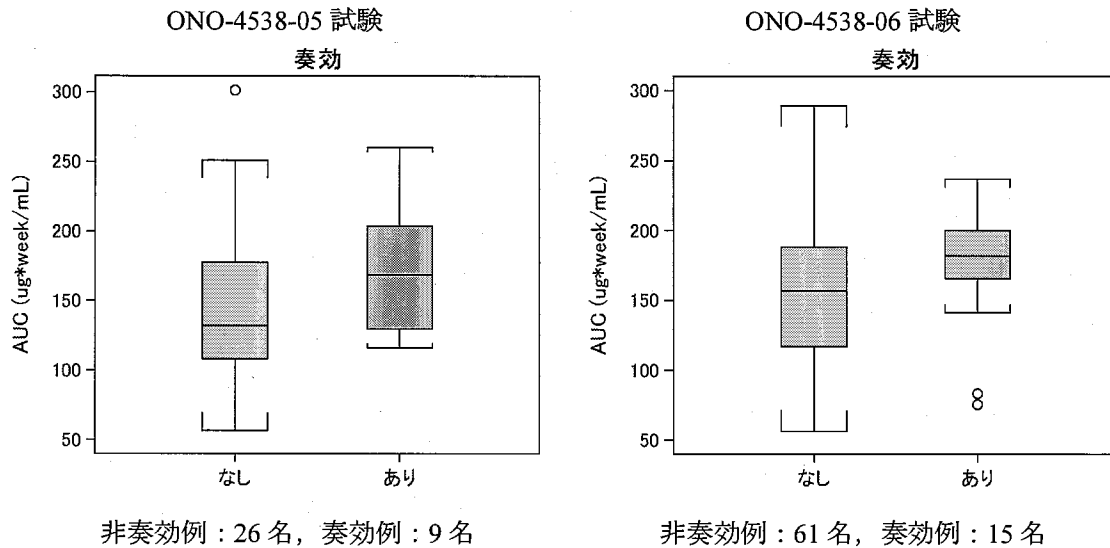
曝露量	パラメータ	推定値 (標準誤差)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
AUC	α	-2.56(1.24)	0.0390	-
($\mu\text{g} \cdot \text{week}/\text{mL}$)	β	0.0094(0.0071)	0.1873	1.009(0.995~1.024)

表 2.7.2.3-7 ONO-4538-06 試験における曝露量と奏効の有無との関連性についてのロジスティック回帰分析の結果

Log(P/1-P) = $\alpha + \beta \times$ 曝露量
P : 奏効率 (Probability)

曝露量	パラメータ	推定値 (標準誤差)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
AUC	α	-2.27(0.978)	0.0203	-
($\mu\text{g} \cdot \text{week}/\text{mL}$)	β	0.0052(0.0055)	0.3412	1.005(0.994~1.016)

図 2.7.2.3-1 曝露量と奏効の有無との関連性



箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点

箱の外部の白丸：25%点 $-1.5 \times$ 四分位範囲を下回る実測値若しくは 75%点 $+1.5 \times$ 四分位範囲を上回る実測値

髭の上限：最大値（白丸を含まない）

髭の下限：最小値（白丸を含まない）

2.7.2.3.2.2 曝露量と安全性との関連性の評価

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について，非発現例に「0」，発現例に「1」を割り当ててロジスティック回帰分析（有意水準 5%）により評価した。ONO-4538-05 試験においては，各有害事象の発現例が 2 名以下であったことからロジスティック回帰分析は実施しなかった。ONO-4538-06 試験におけるロジスティック回帰分析の結果を表 2.7.2.3-8～表 2.7.2.3-10 に示した。また，各試験における曝露量と各有害事象の発現の有無との関連性を箱髭図で評価した結果を図 2.7.2.3-2～図 2.7.2.3-4 に示した。いずれの試験においても，有害事象の発現例と非発現例における曝露量の分布は重なっており，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，曝露量の上昇に伴い有害事象発現率が増加する傾向は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.2.3-8 ONO-4538-06 試験における曝露量と 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についてのロジスティック回帰分析の結果

Log(P/1-P) = $\alpha + \beta \times$ 曝露量
P : 奏効率 (Probability)

曝露量	パラメータ	推定値 (標準誤差)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
AUC	α	-1.71(0.921)	0.0629	-
($\mu\text{g}\cdot\text{week}/\text{mL}$)	β	0.0024(0.0053)	0.6515	1.002(0.992-1.013)

表 2.7.2.3-9 ONO-4538-06 試験における曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事象の発現の有無との関連性についてのロジスティック回帰分析の結果

Log(P/1-P) = $\alpha + \beta \times$ 曝露量
P : 奏効率 (Probability)

曝露量	パラメータ	推定値 (標準誤差)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
AUC	α	0.793(0.908)	0.3820	-
($\mu\text{g}\cdot\text{week}/\text{mL}$)	β	-0.0141(0.0061)	0.0211	0.986(0.974-0.998)

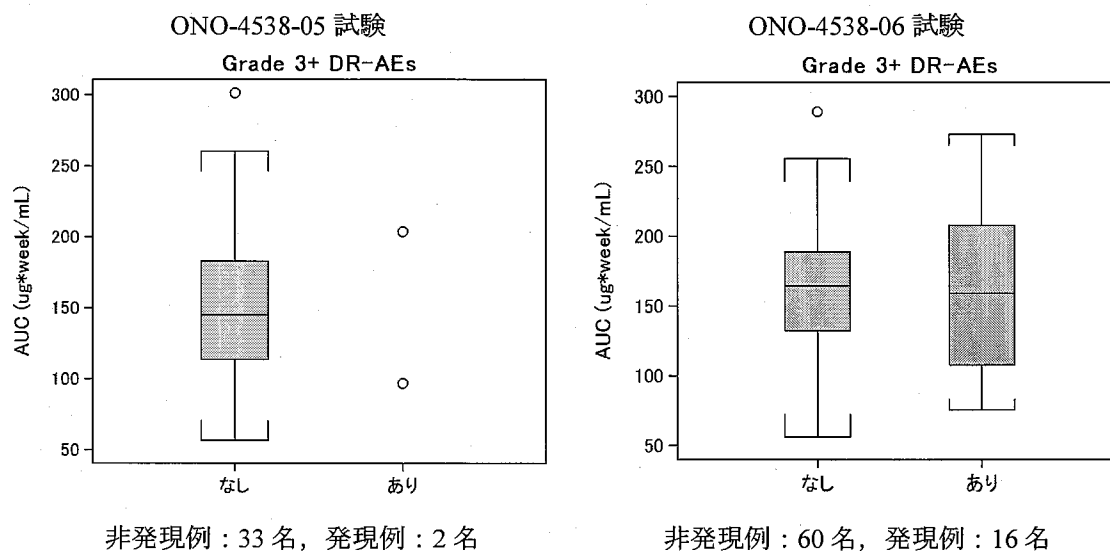
表 2.7.2.3-10 ONO-4538-06 試験における曝露量と本薬の免疫賦活作用に関連すると考えられる Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象の発現の有無との関連性についてのロジスティック回帰分析の結果

Log(P/1-P) = $\alpha + \beta \times$ 曝露量
P : 奏効率 (Probability)

曝露量	パラメータ	推定値 (標準誤差)	p 値	オッズ比 (95%信頼区間)
AUC	α	-3.40(1.57)	0.0304	-
($\mu\text{g}\cdot\text{week}/\text{mL}$)	β	0.0045(0.0087)	0.6075	1.004(0.987-1.022)

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.3-2 曝露量と 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



Grade 3+ DR-AEs：Grade 3 以上の因果関係の否定できない有害事象

箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点

箱の外部の白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値

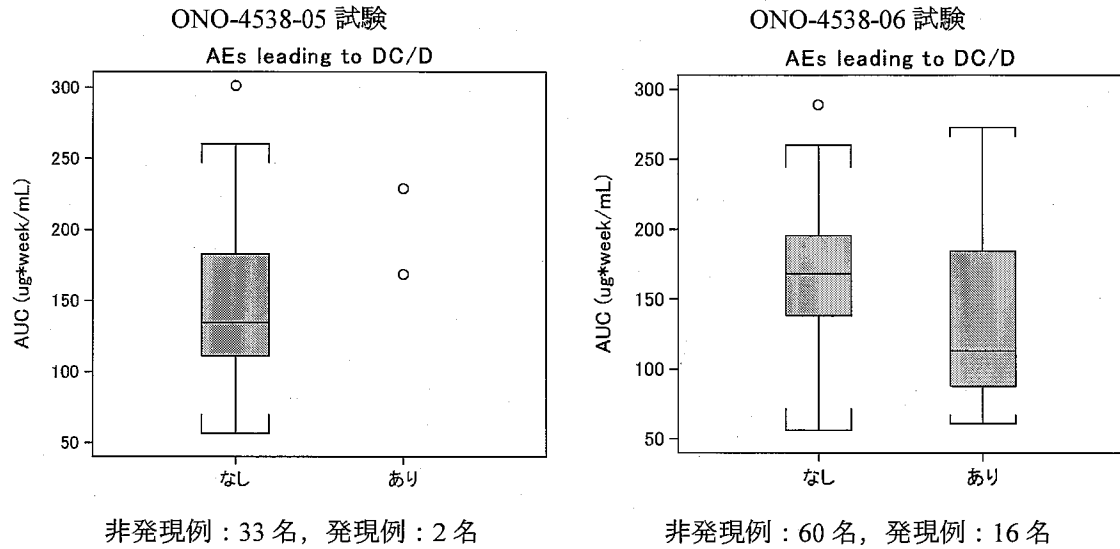
髭の上限：最大値（白丸を含まない）

髭の下限：最小値（白丸を含まない）

箱が図示されていない項目の白丸：実測値

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.3-3 曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事象の発現の有無との関連性



AEs leading to DC/D : 投与中止又は死亡に至った有害事象

箱の内部の線 : 中央値, 箱の上端 : 75%点, 箱の下端 : 25%点

箱の外部の白丸 : 75%点 + 1.5 × 四分位範囲を上回る実測値

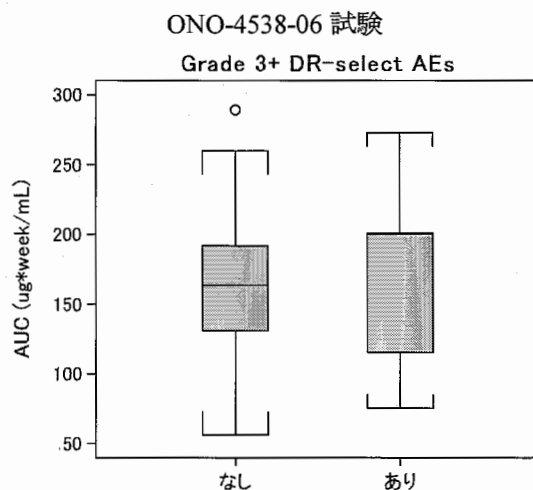
髭の上限 : 最大値 (白丸を含まない)

髭の下限 : 最小値 (白丸を含まない)

箱が図示されていない項目の白丸 : 実測値

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.3-4 曝露量と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



非発現例：71名，発現例：5名

Grade 3+ DR-select AEs：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

ONO-4538-05 試験において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例は認められなかった。

箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点

箱の外部の白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値

髭の上限：最大値（白丸を含まない）

髭の下限：最小値（白丸を含まない）

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.3.3 日本人及び非日本人における薬物動態の比較

2.7.2.3.3.1 ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験の比較 (eCTD251209002, 2.7.2.3.3.1)

日本人 (ONO-4538-01 試験) 及び非日本人 (CA209001 試験) の悪性腫瘍患者を対象に本薬を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの C_{max} 及び AUC_{21day} を表 2.7.2.3-11 に示した。また、日本人及び非日本人それぞれについて、ONO-4538 の投与量 (X) に対して単回静脈内持続投与後の薬物動態パラメータ (Y) をプロットした結果を図 2.7.2.3-5 に示した。投与量は、日本人及び非日本人いずれにおいても得られたデータとして 1~10 mg/kg を選択した。日本人及び非日本人の薬物動態パラメータ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。

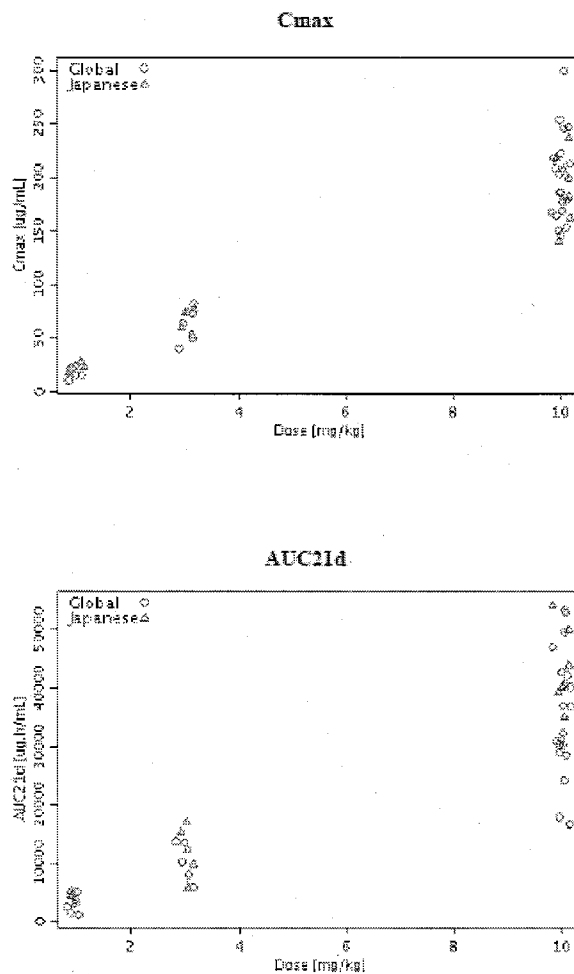
表 2.7.2.3-11 日本人及び非日本人の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ (Japanese : 日本人, Global : 非日本人)

Dose (mg/kg)	C _{max} (ug/ml)		AUC _{21d} (ug·h/ml)	
	Geo Mean [N] (%CV)		Geo Mean [N] (%CV)	
	Global	Japanese	Global	Japanese
0.3	6.7 [6] (21.6)	NA	947 [6] (43)	NA
1	16.0 [6] (32.1)	24.1 [3] (18.5)	2641 [6] (49)	4927 [3] (12)
3	60.0 [5] (27.6)	68.1 [5] (15.9)	9832 [5] (33)	11561 [5] (36)
10	196.3 [21] (19.5)	189.2 [6] (18.8)	34405 [21] (29)	43436 [6] (16)
20	NA	206.7 [3] (31.8)	NA	66115 [3] (23)

Note: PK parameters are derived by non-compartmental analysis

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.3-5 日本人及び非日本人の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1~10 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの、投与量と薬物動態パラメータ (Cmax 及び AUC21day) の関係 (Japanese : 日本人, Global : 非日本人)



2.7.2.3.3.2 PPK 解析による評価 (2.7.2.3.1)

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 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 催不整脈作用の可能性に関する評価

腎細胞がん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA209010 試験) において, ONO-4538 を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの 12 誘導心電図パラメータの変化を評価した. 本試験では 12 誘導心電図を, ベースライン, 並びにサイクル 1 及びサイクル 7 の投与前, 投与直後及び投与後 3 時間に各 3 回ずつ測定した. 心電図記録は用量群, 被験者及び測定日を盲検化し, 独立した機関で評価した.

2.7.2.4.1.1 心電図パラメータの解析結果

心電図の評価対象 (投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者) として 146 名の被験者の平均年齢は 61 歳 (範囲: 37~81 歳) であった. 主たる解析集団は白人であり (94%), 女性に比べて男性が多かった (男性: 71%).

1) 中心傾向解析

CA209010 試験の QTcF の要約統計量を表 2.7.2.4-1 に示した. ONO-4538 の各用量群のサイクル 1 又はサイクル 7 の 1 日目の QTcF 又は QTcF の変化量 (Δ QTcF) に用量反応性は認められず, ONO-4538 は 0.3~10 mg/kg の用量範囲で QTc に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた.

表 2.7.2.4-1 QTcF の要約統計量 (CA209010 試験)
解析対象集団: 投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者

Day	Time	Nivolumab Dose								
		0.3 mg/kg, IV			2.0 mg/kg, IV			10.0 mg/kg, IV		
		Mean QTcF (msec) (SD)	Mean Δ QTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean Δ QTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean Δ QTcF (msec) (SD)	N
C1 D1	predose	411.7 (19.15)	NA	49	415.3 (18.56)	NA	51	415.2 (23.34)	NA	46
	EOI	414.5 (17.69)	3.5 (8.05)	46	416.2 (19.36)	0.9 (9.11)	51	417.2 (20.35)	2.0 (8.85)	44
	3 hour	413.3 (17.83)	1.9 (7.29)	47	416.2 (18.60)	1.2 (10.13)	49	415.2 (21.00)	0.0 (13.91)	46
C7 D1	predose	418.4 (18.32)	2.8 (12.26)	16	416.3 (19.27)	-4.7 (14.85)	23	417.7 (19.07)	-0.1 (17.60)	21
	EOI	419.5 (17.87)	4.9 (13.36)	18	417.0 (17.29)	-3.2 (12.75)	25	420.8 (18.48)	-0.4 (19.01)	21
	3 hour	418.3 (15.27)	3.7 (10.17)	18	412.5 (9.96)	-7.2 (16.84)	24	415.6 (16.38)	-4.1 (16.80)	23

Abbreviations: IV = intravenous; QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; C1/7 = Cycle 1/7; D1 = Day 1; EOI = end of infusion; NA = not applicable.

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

2) カテゴリカル解析

CA209010 試験の QTcF のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.2.4-2 に示した。いずれの用量群でも QTcF が 480 msec を超える被験者又は Δ QTcF が 60 msec を超える被験者は認められなかった。

表 2.7.2.4-2 QTcF のカテゴリカル解析 (CA209010 試験)
解析対象集団：投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者

Nivolumab Dose	Max QTcF Interval (msec) N (%)			Max Δ QTcF Interval (msec) N (%)		
	≤ 450	451 - 480	> 480	≤ 30	31 - 60	> 60
0.3 mg/kg, IV (N = 49)	46 (93.9)	3 (6.1)	0	48 (98.0)	1 (2.0)	0
2.0 mg/kg, IV (N = 51)	49 (96.1)	2 (3.9)	0	51 (100)	0	0
10.0 mg/kg, IV (N = 46)	43 (93.5)	3 (6.5)	0	44 (95.7)	2 (4.3)	0

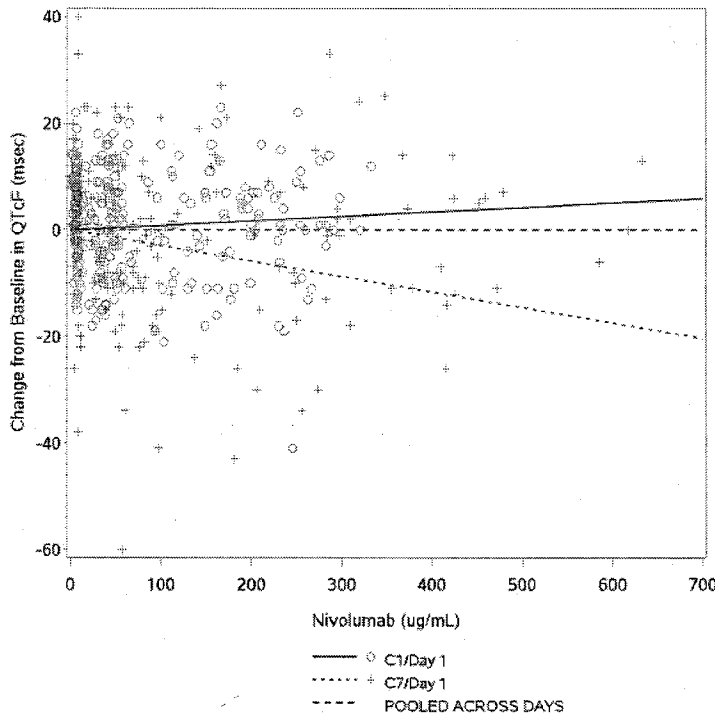
Abbreviations: QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; max = maximum; IV = intravenous.

3) 血清中 ONO-4538 濃度と Δ QTcF との関連

線形混合効果モデルを用い、血清中 ONO-4538 濃度と Δ QTcF との関連を評価した。血清中 ONO-4538 濃度と Δ QTcF との関連を図 2.7.2.4-1 に、本試験で得られた各投与量の平均最大血清中濃度における Δ QTcF の推定値を表 2.7.2.4-3 に示した。因子として時期 (サイクル 1, サイクル 7) をモデルに含めた場合及び含めなかった場合のいずれにおいても傾きは 0 に近い値となり、推定された傾き及び Δ QTcF の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。以上のことから、血清中 ONO-4538 濃度と Δ QTcF との間に関連はないと考えられた。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.2.4-1 血清中 ONO-4538 濃度と QTcF の変化量の関連 (CA209010 試験)



Cはサイクル (1 サイクル 3 週間), C の横の数字はサイクル番号を表す。
因子として時期 (サイクル 1, サイクル 7) をモデルに含めた場合, サイクル 1 (C1/Day 1) 及び サイクル 7 (C7/Day 1) における傾きの推定値はそれぞれ 0.01 及び -0.03 であった。因子として時期をモデルに含めなかった場合 (POOLED ACROSS DAYS), 傾きの推定値は 0.00 であった。
参考: 海外第 I 相試験 (CA209003 試験) において, 3 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの 9 回目投与後の C_{max} の幾何平均値は 132.0 μg/mL であった。

表 2.7.2.4-3 平均最大血清中濃度における QTcF の変化量の推定値 (CA209010 試験)

Nivolumab Dose	Dose Number	Model 1: Pooled Across Days		
		Mean Predicted ΔQTcF	90% CI	Nivolumab Concentration (μg/mL)
0.3 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-0.1, 0.1)	9.02
2.0 mg/kg, IV		0.0	(-0.9, 0.9)	57.96
10.0 mg/kg, IV		0.0	(-4.3, 4.3)	272.78
Estimated Population Slope		0.00	(-0.02, 0.02)	Time-Matched
Model 2: Including Study Day as Factor				
0.3 mg/kg, IV	First	0.1	(0.0, 0.2)	7.82
	Seventh	-0.3	(-0.7, 0.1)	10.46
2.0 mg/kg, IV	First	0.4	(-0.2, 0.9)	44.64
	Seventh	-2.0	(-4.7, 0.7)	70.34
10.0 mg/kg, IV	First	-1.7	(-0.7, 4.1)	200.69
	Seventh	-10.3	(-23.8, 3.3)	353.36
Estimated Population Slope	First	0.01	(-0.01, 0.02)	Time-Matched
	Seventh	-0.03	(-0.08, 0.02)	

参考: 海外第 I 相試験 (CA209003 試験) において, 3 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの 9 回目投与後の C_{max} の幾何平均値は 132.0 μg/mL であった。

2.7.2 臨床薬理試験 ニボルマブ (NSCLC)

4) 結論

ONO-4538 を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときのデータを用いて中心傾向解析, カテゴリカル解析及び血清中 ONO-4538 濃度と Δ QTcF との関連解析を実施した結果, 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 ONO-4538 による QT 延長リスクは低いと考えられた.

2.7.2.4.2 免疫原性

SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者において ONO-4538 を 3 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与した 5 試験 (ONO-4538-05 試験, CA209063 試験, CA209017 試験, ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験) における免疫原性を評価した.

2.7.2.4.2.1 抗 ONO-4538 抗体測定法

ONO-4538-05 試験, CA209063 試験, CA209017 試験, ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験におけるヒト血清中抗 ONO-4538 抗体測定は, いずれも ECLIA 法 (測定法番号: [REDACTED] 及び [REDACTED] を用いた. [REDACTED] 法においては, 結合試薬であるルテニウム標識した ONO-4538 及びビオチン標識した ONO-4538 のロットを [REDACTED] から変更した. 本変更に伴いパーシャルバリデーションを行い, 結合試薬のロット変更が抗 ONO-4538 抗体の測定に影響しないことを確認した. [5.3.1.4-2]

2.7.2.4.2.2 抗 ONO-4538 中和抗体測定法

CA209063 試験, CA209017 試験及び CA209057 試験において, 抗 ONO-4538 抗体が陽性と判定された検体については中和活性を評価した. 中和抗体測定はバリデートされたセルベースアッセイ法 (測定法番号: 15400) を用いた. [5.3.1.4-3]

2.7.2.4.2.3 抗 ONO-4538 抗体の発現状況

抗 ONO-4538 抗体の発現状況は, ONO-4538 を 3 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与した 5 試験 (ONO-4538-05 試験, CA209063 試験, CA209017 試験, ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験) において評価した. 抗 ONO-4538 抗体陽性被験者については, 以下の区分に基づいて評価した.

1. persistent positive : 治験薬投与後, 2 つ以上の連続した測定時点において抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者
2. only the last sample positive : 最終測定時点でのみ抗 ONO-4538 抗体陽性サンプルを有する被験者

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

3. other positive : 1 及び 2 を満たさない陽性サンプルを有する被験者

1) ONO-4538-05 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況

ONO-4538-05 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.2.4-4 に示した。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、陰性が 77.1%（27 名）、陽性（other positive）が 22.9%（8 名）であった。persistent positive であった被験者は認められなかった。

表 2.7.2.4-4 抗 ONO-4538 抗体の発現状況（ONO-4538-05 試験）
解析対象集団：抗薬物抗体評価対象集団

項目	ONO-4538	
	該当者数	割合 (%)
対象者数	35	
ベースライン陽性被験者 ^{a)}	1	(2.9)
抗ONO-4538抗体陽性被験者 ^{b)}	8	(22.9)
persistent positive ^{c)}	0	(0.0)
only the last sample positive ^{d)}	0	(0.0)
other positive ^{e)}	8	(22.9)
抗ONO-4538抗体陰性被験者 ^{f)}	27	(77.1)

a) ベースライン陽性サンプルのみを有する被験者とした。

b) 治験薬投与後に少なくとも1つの抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。

c) 治験薬投与後、2つ以上の連続した測定時点において 抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。陽性を示したサンプルの最初と最後の測定時点間隔は16週以上（1週間の採用幅有）とした。

d) 最終測定時点でのみ抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。

e) persistent positive及びonly the last sample positive の基準を満たさない陽性サンプルを有する被験者とした。

f) 治験薬投与後に抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有さない被験者とした。

2) CA209063 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況

CA209063 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.2.4-5 に示した。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いずれも 10%程度（10.9%及び 11.9%）であり、約 90%の被験者（88.1%）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。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.2.4-5 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209063 試験)

	Number of Subjects (%)
	NIVOLUMAB 3 mg/kg (N = 101)
BASELINE ADA POSITIVE	11 (10.9)
ADA POSITIVE	12 (11.9)
PERSISTENT POSITIVE	0
ONLY AT LAST SAMPLE	6 (5.9)
NEUTRALIZING	0
OTHER POSITIVE	6 (5.9)
ADA NEGATIVE	89 (88.1)

3) CA209017 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況

CA209017 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.2.4-6 に示した。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。なお、persistent positive であった被験者は中和抗体陽性被験者に含まれていた。

表 2.7.2.4-6 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209017 試験)

	Number of Subjects (%)
	Nivolumab 3 mg/kg N = 109
BASELINE ADA POSITIVE	8 (7.3)
ADA POSITIVE	21 (19.3)
PERSISTENT POSITIVE	1 (0.9)
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	4 (3.7)
OTHER POSITIVE	16 (14.7)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	3 (2.8)
ADA NEGATIVE	88 (80.7)

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

4) ONO-4538-06 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況

ONO-4538-06 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.2.4-7 に示した。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、陰性が 89.5%（68 名）、陽性（persistent positive 症例、only the last sample positive 症例及び other positive 症例）が 10.5%（8 名）であった。陽性の 8 名のうち、persistent positive であった被験者は 1 名であった。

表 2.7.2.4-7 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団：抗薬物抗体評価対象集団

項目	ONO-4538	
	該当者数	割合 (%)
対象者数	76	
ベースライン陽性被験者 ^{a)}	1	(1.3)
抗ONO-4538抗体陽性被験者 ^{b)}	8	(10.5)
persistent positive ^{c)}	1	(1.3)
only the last sample positive ^{d)}	2	(2.6)
other positive ^{e)}	5	(6.6)
抗ONO-4538抗体陰性被験者 ^{f)}	68	(89.5)

a) ベースライン陽性サンプルのみを有する被験者とした。

b) 治験薬投与後に少なくとも1つの抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。

c) 治験薬投与後、2つ以上の連続した測定時点において 抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。陽性を示したサンプルの最初と最後の測定時点間隔は16週以上とした。

d) 最終測定時点でのみ抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有する被験者とした。

e) persistent positive及びonly the last sample positive の基準を満たさない陽性サンプルを有する被験者とした。

f) 治験薬投与後に抗ONO-4538抗体陽性サンプルを有さない被験者とした。

5) CA209057 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況

CA209057 試験における抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.2.4-8 に示した。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なかった。中和抗体陽性被験者は 1.2%（3 名）であった。

2.7.2 臨床薬理試験
ニボルマブ (NSCLC)

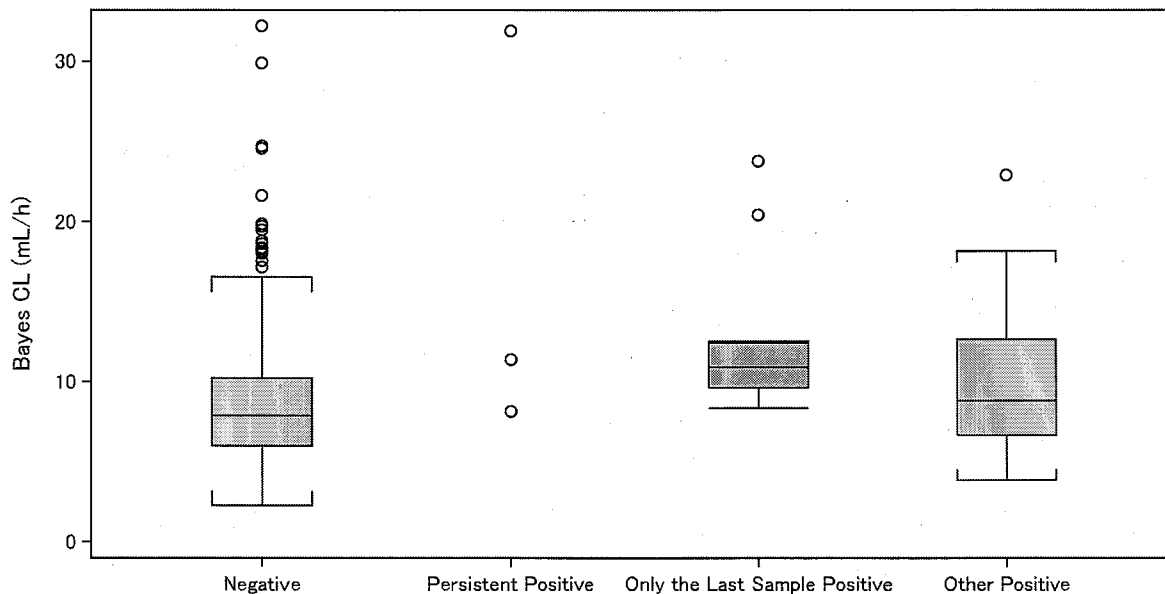
表 2.7.2.4-8 抗 ONO-4538 抗体の発現状況 (CA209057 試験)

	Number of Subjects (%)
	Nivolumab 3 mg/kg N = 251
BASELINE ADA POSITIVE	18 (7.2)
ADA POSITIVE	43 (17.1)
PERSISTENT POSITIVE	0
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	12 (4.8)
OTHER POSITIVE	31 (12.4)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	3 (1.2)
ADA NEGATIVE	208 (82.9)

2.7.2.4.2.4 薬物動態への影響 [5.3.3.5-1]

PPK 解析で得られた最終モデル (2.7.2.3.1) を利用して、測定法として [REDACTED] 法を用いたときの抗 ONO-4538 抗体の発現状況の違いが本薬の CL へ与える影響を評価した。各区分 (Negative, Persistent Positive, Only the Last Sample Positive, Other Positive) に該当する被験者の CL のベイズ推定値を図 2.7.2.4-2 に示した。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。

図 2.7.2.4-2 抗 ONO-4538 抗体と CL のベイズ推定値の関係 (測定法番号: ██████████)



箱の内部の線：中央値，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点

箱の外部の白丸：75%点+1.5×四分位範囲を上回る実測値

髭の上限：最大値（白丸を含まない）

髭の下限：最小値（白丸を含まない）

箱が図示されていない項目の白丸：実測値

Negative：421名， Persistent Positive：3名， Only the Last Sample Positive：13名，

Other Positive：27名

抗 ONO-4538 抗体と CL のベイズ推定値の関係の評価に用いた試験：ONO-4538-01 試験，
ONO-4538-02 試験， ONO-4538-05 試験， ONO-4538-06 試験， ONO-4538-08 試験，
CA209037 試験及び CA209063 試験

2.7.2 臨床薬理試験 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.2.4.2.5 安全性及び有効性への影響

抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者における本薬の安全性及び有効性を検討した。

1) 安全性

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。なお、抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者において、注入に伴う反応が 3 名に認められた。

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) は 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) 有効性

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)、国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) では、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) 及び海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) においても、抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者と陰性の被験者の両方で奏効が認められた。なお、CA209017 試験の抗 ONO-4538 抗体陽性例には中和抗体陽性例 (3 名, persistent positive 症例を含む) が含まれていたが、全生存期間はそれぞれ 13.3 カ月, 19.2 カ月 (打切り) 及び 9.5 カ月であり、本薬群の解析対象集団全体の全生存期間 (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。また、CA209057 試験の抗 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、その全生存期間はそれぞれ 24.1 カ月 (打切り), 23.9 カ

2.7.2 臨床薬理試験 ニボルマブ (NSCLC)

月（打切り）及び 7.5 カ月であり、本薬群の解析対象集団全体の全生存期間（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いずれにおいても奏効が認められており、両者の有効性の結果に大きな差異はないと推察された。

2.7.2.4.2.6 結論

SQ-NSCLC 患者及び NSQ-NSCLC 患者において ONO-4538 を 3 mg/kg の投与量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与した 5 試験（ONO-4538-05 試験, CA209063 試験, CA209017 試験, ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験）における抗 ONO-4538 抗体の陽性割合は低く、persistent positive の被験者についてはわずかであった。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。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。

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、免疫原性と安全性及び有効性の間に関連は認められなかった。

2.7.2.5 付録

PPK 解析の要約を表 2.7.2.5-1 に示した。

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	$CL (L/h) = \theta_1 \times (CRP/0.97)^{0.6} \times (BW/76.5)^{0.7}$ $\times (ALB/4.0)^{0.8} \times (ALC/1.26)^{0.9}$ $V1 (L) = \theta_2 \times (BW/76.5)^{0.5}$ $Q (L/h) = \theta_3$ $V2 (L) = \theta_4$						
ONO-4538-02	悪性黒色腫患者	35	740									
ONO-4538-05	非小細胞肺がん患者	35	238									
ONO-4538-06	非小細胞肺がん患者	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				θ_1	0.00913 (1.7)	θ_6	0.0832 (14.1)	個体間変動	
CA209003	悪性腫瘍患者	304	3220				θ_2	4.06 (1.1)	θ_7	0.679 (7.9)	ω_{CL}^2	41.2%
CA209010	腎細胞がん患者	167	1509				θ_3	0.0282 (6.8)	θ_8	-0.560 (21.8)	ω_{V1}^2	28.0%
CA209037	悪性黒色腫患者	232	773				θ_4	3.56 (3.0)	θ_9	-0.0799 (45.2)	残差変動	
CA209063	非小細胞肺がん患者	115	430				θ_5	0.765 (5.2)			σ^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 ($\times 10^3 c/\mu L$)

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

目次

2.7.3	臨床的有効性	7
2.7.3.1	背景及び概観	7
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	16
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	23
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	116
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性	119

表

表 2.7.3.1-1	有効性評価に用いた臨床試験の概要	8
表 2.7.3.1-2	各試験の報告書の状況 (最終報告/中間報告) 及びデータカットオフ日	9
表 2.7.3.1-3	有効性評価項目	12
表 2.7.3.2-1	臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約	17
表 2.7.3.2-2	有効性評価試験の結果	18
表 2.7.3.3-1	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)	24
表 2.7.3.3-2	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209063 試験)	28
表 2.7.3.3-3	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験)	31
表 2.7.3.3-4	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)	38
表 2.7.3.3-5	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験)	43
表 2.7.3.3-6	治療期を終了した被験者の理由の内訳 (ONO-4538-05 試験)	49
表 2.7.3.3-7	治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209063 試験)	50
表 2.7.3.3-8	治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209017 試験)	51
表 2.7.3.3-9	治療期を終了した被験者の理由の内訳 (ONO-4538-06 試験)	52
表 2.7.3.3-10	治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209057 試験)	54
表 2.7.3.3-11	国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) の主な選択基準及び除外基準	56
表 2.7.3.3-12	海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の主な選択基準及び除外基準	57

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-13 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験, CA209057 試験) の主な選択基準及び除外基準	58
表 2.7.3.3-14 奏効率 (中央判定) (ONO-4538-05 試験)	65
表 2.7.3.3-15 奏効率 (実施施設の医師判定) (ONO-4538-05 試験)	65
表 2.7.3.3-16 奏効率 (IRC 判定) (CA209063 試験)	66
表 2.7.3.3-17 奏効率 (実施施設の医師判定) (CA209017 試験)	66
表 2.7.3.3-18 奏効率 (中央判定) (ONO-4538-06 試験)	67
表 2.7.3.3-19 奏効率 (実施施設の医師判定) (ONO-4538-06 試験)	67
表 2.7.3.3-20 奏効率 (実施施設の医師判定) (CA209057 試験)	68
表 2.7.3.3-21 PFS (ONO-4538-05 試験)	69
表 2.7.3.3-22 PFS (CA209017 試験)	72
表 2.7.3.3-23 PFS (ONO-4538-06 試験)	74
表 2.7.3.3-24 PFS (CA209057 試験)	76
表 2.7.3.3-25 最良総合効果 (ONO-4538-05 試験)	80
表 2.7.3.3-26 最良総合効果 (CA209063 試験)	80
表 2.7.3.3-27 最良総合効果 (CA209017 試験)	81
表 2.7.3.3-28 最良総合効果 (ONO-4538-06 試験)	81
表 2.7.3.3-29 最良総合効果 (CA209057 試験)	82
表 2.7.3.3-30 奏効率 (中央判定) に対する部分集団解析 (ONO-4538-05 試験)	91
表 2.7.3.3-31 奏効率 (IRC 判定) に対する部分集団解析 (CA209063 試験)	91
表 2.7.3.3-32 奏効率 (実施施設の医師判定) に対する部分集団解析 (CA209017 試験)	92
表 2.7.3.3-33 奏効率 (中央判定) に対する部分集団解析 (ONO-4538-06 試験)	93
表 2.7.3.3-34 奏効率 (実施施設の医師判定) に対する部分集団解析 (CA209057 試験)	94
表 2.7.3.3-35 PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209017 試験)	110
表 2.7.3.3-36 PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率) (CA209017 試験)	110
表 2.7.3.3-37 PD-L1 発現別有効性解析 (PFS) (CA209017 試験)	111
表 2.7.3.3-38 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209017 試験)	111
表 2.7.3.3-39 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率) (CA209017 試験)	112

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-40 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (PFS)
(CA209017 試験) 112

表 2.7.3.3-41 PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209057 試験) 113

表 2.7.3.3-42 PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率) (CA209057 試験) 114

表 2.7.3.3-43 PD-L1 発現別有効性解析 (PFS) (CA209057 試験) 114

表 2.7.3.3-44 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (OS)
(CA209057 試験) 115

表 2.7.3.3-45 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率)
(CA209057 試験) 115

表 2.7.3.3-46 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (PFS)
(CA209057 試験) 116

図

図 2.7.3.1-1 治験デザインの概略 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) 10

図 2.7.3.1-2 治験デザインの概略 (CA209063 試験) 11

図 2.7.3.1-3 治験デザインの概略 (CA209017 試験, CA209057 試験) 12

図 2.7.3.3-1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-05 試験) 59

図 2.7.3.3-2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209063 試験) 60

図 2.7.3.3-3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209017 試験) 62

図 2.7.3.3-4 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-06 試験) 63

図 2.7.3.3-5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209057 試験) 64

図 2.7.3.3-6 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-05 試験) 69

図 2.7.3.3-7 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209063 試験) 70

図 2.7.3.3-8 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209017 試験) 73

図 2.7.3.3-9 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-06 試験) 74

図 2.7.3.3-10 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209057 試験) 77

図 2.7.3.3-11 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (ONO-4538-05 試験) 83

図 2.7.3.3-12 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209063 試験) 84

図 2.7.3.3-13 本薬群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209017 試験) 85

図 2.7.3.3-14 ドセタキセル群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot
(CA209017 試験) 86

図 2.7.3.3-15 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (ONO-4538-06 試験) 87

図 2.7.3.3-16 本薬群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209057 試験) 88

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-17	ドセタキセル群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209057 試験)	89
図 2.7.3.3-18	OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験)	96
図 2.7.3.3-19	OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験)	99
図 2.7.3.3-20	PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験)	103
図 2.7.3.3-21	PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験)	106
図 2.7.3.5-1	腫瘍径の変化率の推移 (ONO-4538-05 試験)	120
図 2.7.3.5-2	腫瘍径の変化率の推移 (CA209063 試験)	121
図 2.7.3.5-3	腫瘍径の変化率の推移 (ONO-4538-06 試験)	122

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

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
CI	信頼区間
CR	完全奏効
CT	コンピューター断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
FAS	Full Analysis Set
LCSS	肺がん症状尺度
MRI	核磁気共鳴画像法
N.A.	該当データなし
NE	評価不能
NSCLC	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	非扁平上皮非小細胞肺がん
PD	進行
PR	部分奏効
RECIST	固形がんの効果判定基準
SD	安定
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺がん
UTD	評価不能

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。ONO-4538 の非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する有効性は、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 患者を対象とした 2 つの国内第Ⅱ相試験 [ONO-4538-05 試験：扁平上皮非小細胞肺癌 (SQ-NSCLC) , ONO-4538-06 試験：非扁平上皮非小細胞肺癌 (NSQ-NSCLC)] , 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) 及び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 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験：SQ-NSCLC, CA209057 試験：NSQ-NSCLC) の 5 試験の結果に基づき評価した。また、進行又は再発の悪性腫瘍患者 (NSCLC, 大腸がん, 悪性黒色腫, 腎細胞がん及び前立腺がん) を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CA209003 試験) は、本薬の既承認の効能・効果である「根治切除不能な悪性黒色腫」の承認申請時の評価資料であるが、本薬の用法・用量 (3 mg/kg の 2 週間間隔投与) の設定において重要な試験であり、129 名の NSCLC 患者の有効性及び安全性データが含まれていることから評価資料とし、結果は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。なお、CA209003 試験は、その後の転帰調査に基づいて更新された全生存期間等の結果について総括報告書の補遺が作成されており、それらの結果も 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

各試験の報告書の状況 (最終報告/中間報告) 及びデータカットオフ日を表 2.7.3.1-2 に示した。なお、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、2.7.3 は更新された結果に基づき記載した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 (評価/参考)	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	被験者数 (有効性評価対象)	有効性の主な評価項目
国内試験						
第II相 ONO-4538-05 (評価資料)	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	安全性及び有効性の検討	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	35名	奏効率 (中央判定)
第II相 ONO-4538-06 (評価資料)	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	安全性及び有効性の検討	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	76名	奏効率 (中央判定)
海外試験						
第I相 CA209003 (評価資料)	進行又は再発の悪性腫瘍患者 (NSCLC, CRC, MEL, RCC 及び PC)	安全性, 忍容性及び薬物動態の検討	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	全体 : 306名 NSCLC患者 : 129名	奏効率及び奏効期間
第II相 CA209063 (評価資料)	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	安全性及び有効性の検討	非盲検 非対照 反復投与	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	117名	奏効率 (IRC判定)
第III相 CA209017 (評価資料)	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	安全性及び有効性の検討	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 ONO-4538 : 135名 ドセタキセル : 137名	OS
第III相 CA209057 (評価資料)	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	安全性及び有効性の検討	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 ONO-4538 : 292名 ドセタキセル : 290名	OS

NSCLC : 非小細胞肺癌, 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癌, NSQ-NSCLC : 非扁平上皮非小細胞肺癌, Q2W : 2週間間隔投与, Q3W : 3週間間隔投与, IRC : independent review committee

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.1-2 各試験の報告書の状況（最終報告／中間報告）及びデータカットオフ日

試験の種類 試験番号 (評価/参考)	対象	報告書の状況	データカットオフ日
国内試験			
第II相 ONO-4538-05 (評価資料)	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III B/IV期又は再発の SQ-NSCLC 患者	中間報告	20●●年●●月●●日
第II相 ONO-4538-06 (評価資料)	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III B/IV期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	中間報告	20●●年●●月●●日 転帰調査：20●●年●●月●●日
海外試験			
第I相 CA209003 (評価資料)	進行・再発の NSCLC, CRC, MEL, RCC 及び PC 患者	最終報告	主評価データ：20●●年●●月●●日 転帰調査：20●●年●●月●●日
第II相 CA209063 (評価資料)	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の1レジメンの化学療法の治療歴を有するIII B/IV期又は再発の SQ-NSCLC 患者	最終報告	臨床データ：20●●年●●月●●日 IRC データ：20●●年●●月●●日 IRC 画像データ：20●●年●●月●●日
第III相 CA209017 (評価資料)	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すIII B/IV期又は再発の SQ-NSCLC 患者	最終報告	20●●年●●月●●日
第III相 CA209057 (評価資料)	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すIII B/IV期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	最終報告	20●●年●●月●●日

NSCLC：非小細胞肺癌，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癌，NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺癌，IRC：independent review committee

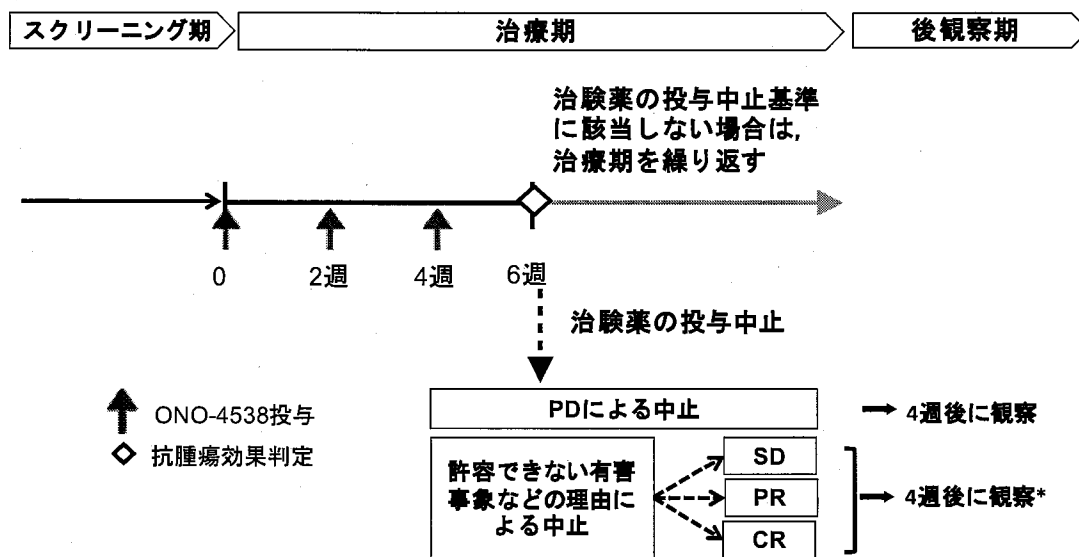
2.7.3.1.1 試験デザイン

1) 国内第II相試験（ONO-4538-05 試験，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III B/IV期又は再発の NSCLC 患者（ONO-4538-05 試験：SQ-NSCLC，ONO-4538-06 試験：NSQ-NSCLC）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。2 週間間隔で 3 回投与し，6 週間目に画像診断を行うことを 1 サイクルとし，次コース開始基準のすべてに合致し，治験薬の投与中止基準（治験責任医師又は治験分担医師により PD と判定されるまで等）に該当しない被験者については，投与サイクルを繰り返すことを可能とした。また，病勢進行によると判断される臨床症状の悪化を認めず，投与継続による臨床的ベネフィットが期待され，安全に治験薬の投与継続が可能と判断される場合は，治験依頼者と協議の上，治験薬の投与を継続することを許容した。奏効率を主要評価項目に設定し，本試験の有効性評価対象集団は Full Analysis Set (FAS) とした。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概略 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験)



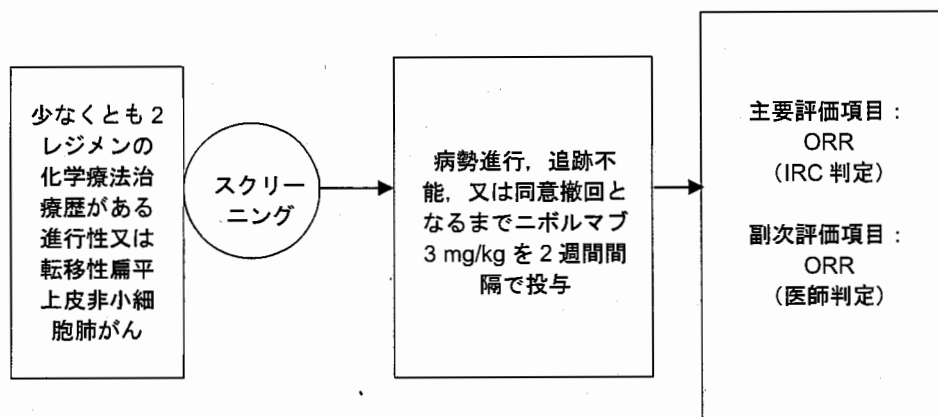
*：非小細胞肺癌に対する後治療が開始されるまで又はPD若しくは再発と判定されるまで、可能な限り画像診断（CT/MRIなど）を行う。試験薬との因果関係の有無にかかわらず治療期に生じた有害事象については、回復又は軽快あるいは症状安定により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査する。必要に応じて臨床検査又は画像診断を繰り返すなど、被験者の安全性を十分に配慮する必要がある。

2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相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60分かけて2週間間隔で静脈内投与することとした。本試験の有効性評価対象集団は少なくとも1回試験薬投与を受けた被験者とした。海外第Ⅰ相試験 (CA209003 試験)の結果を踏まえ、奏効率を主要評価項目に設定した。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.1-2 治験デザインの概略 (CA209063 試験)

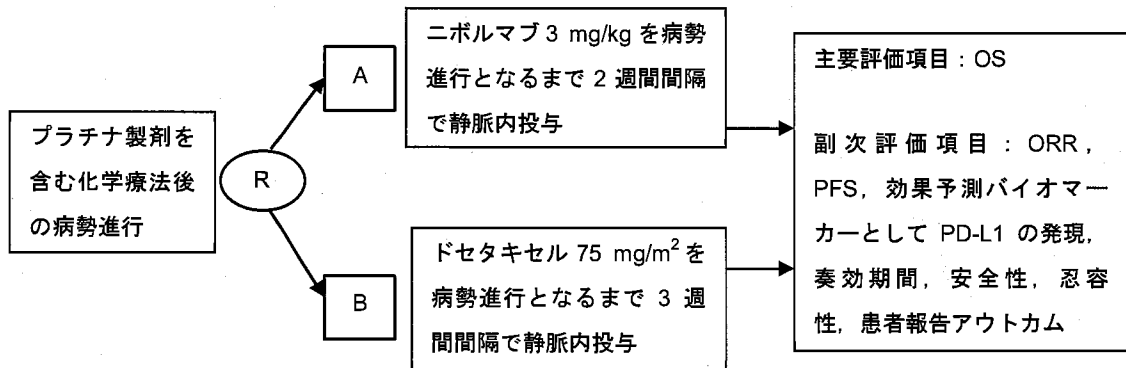


3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験, CA209057 試験)

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患者 (CA209017 試験: SQ-NSCLC, CA209057 試験: NSQ-NSCLC) を対象に, 本薬の安全性及び有効性をドセタキセルを対照として検討することを目的とした多施設共同非盲検実薬対照試験である。無作為化時の割付けは, CA209017 試験ではパクリタキセルによる前治療の有無及び地域 (米国/カナダ, 欧州, その他の地域), CA209057 試験では維持療法による前治療の有無及び本試験参加時の治療ライン (2 次治療又は 3 次治療) を因子とした層別割付けを行った。用法・用量は, 本薬は 3 mg/kg を 60 分かけて 2 週間間隔で静脈内投与することとし, ドセタキセルは 75 mg/m² を 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとした。投与サイクルは本薬群が 2 週間, ドセタキセル群が 3 週間とした。本試験の有効性評価対象集団は無作為化されたすべての被験者とした。主要評価項目は OS (全生存期間) とし, 中間解析は, CA209017 試験 (目標被験者数 272 名) では少なくとも 196 名の被験者が死亡した後, CA209057 試験 (目標被験者数 574 名) では少なくとも 380 名の被験者が死亡した後にすることとし, 最終解析は, CA209017 試験では少なくとも 231 名の被験者が死亡した後, CA209057 試験では少なくとも 442 名の被験者が死亡した後にすることとした。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.1-3 治験デザインの概略 (CA209017 試験, CA209057 試験)



2.7.3.1.2 有効性評価項目

国内外の臨床試験の解析対象集団及び主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3 有効性評価項目

試験の種類 試験番号	評価項目
国内試験	
第 II 相 ONO-4538-05 ONO-4538-06	主要評価項目 : 奏効率 (中央判定) 副次的評価項目 : 奏効率 (実施施設の医師判定), 全生存期間, 無増悪生存期間, 無増悪期間, 奏効期間, 奏効に至るまでの期間, 最良総合効果, 腫瘍径の変化率
海外試験	
第 I 相 CA209003	副次的評価項目 : 奏効率, 奏効期間, 最良総合効果, 病勢制御率, 無増悪生存期間, 奏効に至るまでの期間, 病勢制御期間, 全生存期間
第 II 相 CA209063	主要評価項目 : 奏効率 (IRC 判定) 副次的評価項目 : 奏効率 (実施施設の医師判定)
第 III 相 CA209017 CA209057	主要評価項目 : 全生存期間 副次的評価項目 : 奏効率 (実施施設の医師判定), 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定), 奏効期間, 奏効に至るまでの期間, PD-L1 の発現と有効性の関連性, LCSS

IRC : independent review committee, LCSS : Lung Cancer Symptom Scale

以下に, 海外第 III 相試験 (CA209017 試験, CA209057 試験), 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) の主な有効性評価項目及び統計的手法を示した。なお, 海外第 I 相試験 (CA209003 試験), 海外第 II 相試験 (CA209063 試験) の有効性評価項目及び統計解析手法は 2.7.6 個々の試験のまとめ及び CTD モジュール 5 の各試験の総括報告書に示した。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

1) CA209017 試験, CA209057 試験

(1) 主要評価項目 (全生存期間)

全生存期間 (OS) は以下の式より算出した。

$$\text{全生存期間 (日)} = \text{「あらゆる原因による死亡日」} - \text{「無作為割付日」} + 1$$

本薬群とドセタキセル群の OS の比較は, CA209017 試験ではパクリタキセルによる前治療の有無及び地域, CA209057 試験では維持療法による前治療の有無及び本試験参加時の治療ライン (2 次治療又は 3 次治療) を層別因子とした層別 log-rank 検定 (両側) を用いて実施した。名目の有意水準は中間解析及び最終解析に基づき調整した。本薬のドセタキセルに対するハザード比 (HR) とその両側 (1- α) %信頼区間 (中間解析を踏まえて調整) は投与群を共変量, 上記の因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。各投与群の OS 曲線は Kaplan-Meier 法を用いて推定し, また, OS の中央値及びその両側 95%信頼区間を推定した。

(2) 副次評価項目

a) 奏効率 (実施施設の医師判定)

奏効率 (実施施設の医師判定) は, 実施施設の医師によって確定された最良総合効果 (RECIST ガイドライン 1.1 版) が完全奏効 (Complete Response : CR) 又は部分奏効 (Partial Response : PR) と判定された被験者の無作為化されたすべての被験者に対する割合と定義した。

奏効率 (実施施設の医師判定) 及びその正確な両側 95%信頼区間 (95%CI) を Clopper-Pearson 法を用いて投与群ごとに算出した。また, 奏効率 (実施施設の医師判定) の差及びその両側 95%CI を OS の解析で用いた層別因子で層別した Cochran Mantel-Haenszel 法を用いて推定した。

b) 無増悪生存期間 (実施施設の医師判定)

無増悪生存期間 (PFS) (実施施設の医師判定) は以下の式より算出した。

$$\text{無増悪生存期間 (実施施設の医師判定) (日)} = \text{「総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」} - \text{「無作為割付日」} + 1$$

本薬群とドセタキセル群の PFS (実施施設の医師判定) の比較は, CA209017 試験ではパクリタキセルによる前治療の有無及び地域, CA209057 試験では維持療法による前治療の有無及び本試験参加時の治療ライン (2 次治療又は 3 次治療) を層別因子とした層別 log-rank 検定 (両側) を用いて実施した。本薬のドセタキセルに対するハザード比 (HR) とその両側 95%CI は投与群を共変量, 上記の因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。各投与群の PFS (実施施設の医師判定) 曲線は Kaplan-Meier

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

法を用いて推定し、また、PFS (実施施設の医師判定) の中央値及びその両側 95%CI を推定した。

c) 奏効期間

奏効期間は以下の式より算出した。

$$\text{奏効期間 (日)} = \text{「奏効確定後初めて総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」} - \text{「確定された CR 又は PR の最初の判定日」} + 1$$

総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して、各投与群の奏効期間の中央値及びその両側 95%CI を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

d) 奏効に至るまでの期間

奏効に至るまでの期間は以下の式より算出した。

$$\text{奏効に至るまでの期間 (日)} = \text{「確定された CR 又は PR の最初の判定日」} - \text{「無作為割付日」} + 1$$

総合効果が CR 又は PR と判定された被験者に対して、奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した。

2) ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験

(1) 主要評価項目 (奏効率 (中央判定))

奏効率 (中央判定) は、画像中央解析機関によって最良総合効果 (RECIST ガイドライン 1.1 版) が CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。

奏効率 (中央判定) 及びその 95%CI (正規近似) を算出した。なお、最良総合効果の判定は「Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007」¹⁾ に従い実施した。

(2) 副次評価項目

a) 奏効率 (実施施設の医師判定)

実施施設の医師によって最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合 [奏効率 (実施施設の医師判定)] 及びその 95%CI (正規近似) を算出した。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 全生存期間

全生存期間は、以下の式より算出した。

$$\text{全生存期間 (日)} = \text{「あらゆる原因による死亡日」} - \text{「治験薬投与開始日」} + 1$$

全生存期間に対して、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%CI を推定した。

c) 無増悪生存期間 (中央判定)

無増悪生存期間 (中央判定) は以下の式により算出した。

$$\text{無増悪生存期間 (中央判定) (日)} = \text{「画像中央解析機関において総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」} - \text{「治験薬投与開始日」} + 1$$

無増悪生存期間 (中央判定) に対して、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95% CI を推定した。

d) 無増悪期間 (中央判定)

無増悪期間 (中央判定) は以下の式により算出した。

$$\text{無増悪期間 (中央判定) (日)} = \text{「画像中央解析機関において総合効果が PD と判定された日」} - \text{「治験薬投与開始日」} + 1$$

無増悪期間 (中央判定) に対して、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%CI を推定した。

e) 奏効期間 (中央判定)

奏効期間 (中央判定) は以下の式により算出した。

$$\text{奏効期間 (中央判定) (日)} = \text{「奏効確定後初めて画像中央解析機関において総合効果が PD と判定された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い時点」} - \text{「確定された CR 又は PR の最初の判定日」} + 1$$

ただし、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奏効期間 (中央判定) を欠測とした。奏効期間 (中央判定) に対して要約統計量を算出した。また、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定した。

f) 奏効に至るまでの期間 (中央判定)

奏効に至るまでの期間 (中央判定) は以下の式により算出した。

$$\text{奏効に至るまでの期間 (中央判定) (日)} = \text{「画像中央解析機関における確定された CR 又は PR の最初の判定日」} - \text{「治験薬投与開始日」} + 1$$

ただし、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奏効に至るまでの期間 (中央判定) を欠測とした。奏効に至るまでの期間 (中央判定) に対して要約統計量を算出した。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約を表 2.7.3.2-1, 有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示した。また, 各試験の有効性の概要を以下に示した。

表 2.7.3.2-1 臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	対象患者	デザイン 対照の種類	試験薬, 投与量, 投与方法, 投与経路	試験の目的	被験者数 (NSCLC)	男性/ 女性	主要評価項目
国内試験								
ONO-4538-05	19 施設 日本	SQ-NSCLC	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	安全性及び有 効性の検討	35 名	32/3	奏効率 (中央判定)
ONO-4538-06	19 施設 日本	NSQ-NSCLC	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	安全性及び有 効性の検討	76 名	49/27	奏効率 (中央判定)
海外試験								
CA209003	13 施設 米国	NSCLC, CRC, MEL, RCC, PC	非盲検 反復投与 用量漸増	ONO-4538 : 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	安全性及び忍 容性の検討	306 名 (129 名)	203/103	安全性
CA209063	27 施設 4 国 (米国他)	SQ-NSCLC	非盲検 非対照	ONO-4538 : 3 mg/kg, Q2W, 静脈内投与	安全性及び有 効性の検討	117 名	85/32	奏効率 (IRC 判定)
CA209017	95 施設 21 国 (米国他)	SQ-NSCLC	非盲検 実薬対照	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	安全性及び有 効性の検討	272 名 (無作為化された 被験者数)	208/64	OS
CA209057	112 施設 22 国 (米国他)	NSQ-NSCLC	非盲検 実薬対照	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	安全性及び有 効性の検討	582 名 (無作為化された 被験者数)	319/263	OS

NSCLC : 非小細胞肺癌, 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癌,
NSQ-NSCLC : 非扁平上皮非小細胞肺癌, Q2W : 2 週間間隔投与, Q3W : 3 週間間隔投与, IRC : independent review committee

表 2.7.3.2-2 有効性評価試験の結果

試験番号	有効性評価対象被験者数	投与群	主な有効性評価項目	結果	
第 I 相試験					
CA209003	本薬投与被験者 ^{a)} : 129 名	1 mg/kg 群 3 mg/kg 群 10 mg/kg 群	奏効率	全体	17.1% (22/129 名)
				1 mg/kg 群	3.0% (1/33 名)
				3 mg/kg 群	24.3% (9/37 名)
			10 mg/kg 群	20.3% (12/59 名)	
			全生存期間 (中央値)	全体 9.9 カ月	
			無増悪生存期間 (中央値)	全体 2.27 カ月	
SQ-NSCLC					
ONO-4538-05	FAS : 35 名	3 mg/kg 群	奏効率 ^{b)}	25.7% (9/35 名)	
			全生存期間 (中央値)	— ^{e)}	
			無増悪生存期間 ^{b)} (中央値)	4.21 カ月 ^{f)} (128.0 日)	
CA209063	本薬投与被験者 : 117 名	3 mg/kg 群	奏効率 ^{c)}	14.5% (17/117 名)	
			全生存期間 (中央値)	8.21 カ月	
			無増悪生存期間 ^{c)} (中央値)	1.87 カ月	
CA209017	無作為化された被験者 : 272 名	3 mg/kg 群 ドセタキセル群	奏効率 ^{d)}	3 mg/kg 群	20.0% (27/135 名)
				ドセタキセル群	8.8% (12/137 名)
			全生存期間 (中央値)	3 mg/kg 群	9.23 カ月
				ドセタキセル群	6.01 カ月
				無増悪生存期間 ^{d)} (中央値)	3 mg/kg 群
			ドセタキセル群	2.83 カ月	

a) NSCLC 患者, b) 中央判定, c) IRC (independent review committee) 判定, d) 実施施設の医師判定,
e) 評価継続中であり, 中間解析時点では算定できず, f) 1 カ月=30.4375 日として算出した.

表 2.7.3.2-2 有効性評価試験の結果 (続き)

試験番号	有効性評価対象被験者数	投与群	主な 有効性評価項目	結果	
NSQ-NSCLC					
ONO-4538-06	FAS : 76 名	3 mg/kg 群	奏効率 ^{a)}	19.7% (15/76 名)	
			全生存期間 (中央値)	— ^{c)}	
			無増悪生存期間 ^{a)} (中央値)	2.79 カ月 ^{d)} (85.0 日)	
CA209057	無作為化された被験者 : 582 名	3 mg/kg 群 ドセタキセル群	奏効率 ^{b)}	3 mg/kg 群	19.2% (56/292 名)
				ドセタキセル群	12.4% (36/290 名)
			全生存期間 (中央値)	3 mg/kg 群	12.19 カ月
				ドセタキセル群	9.36 カ月
			無増悪生存期間 ^{b)} (中央値)	3 mg/kg 群	2.33 カ月
				ドセタキセル群	4.21 カ月

a) 中央判定, b) 実施施設の医師判定, c) 評価継続中であり, 中間解析時点では算定できず, d) 1 カ月=30.4375 日として算出した.

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.2.1 第 I 相試験

(1) 海外第 I 相反復投与試験 (CA209003 試験)

既存治療に抵抗性の進行・再発の悪性腫瘍患者 (NSCLC, 大腸がん, 悪性黒色腫, 腎細胞がん及び前立腺がん) を対象に, 本薬を計 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 名及び 10 mg/kg 群: 131 名) の被験者に投与した。

NSCLC 患者全体の奏効率は 17.1% (22/129 名) であり, 投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群で 3.0% (1/33 名), 3 mg/kg 群で 24.3% (9/37 名) 及び 10 mg/kg 群で 20.3% (12/59 名) であった。組織型別では, SQ-NSCLC 患者全体の奏効率は 16.7% (9/54 名) であり, 投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群で 0% (0/15 名), 3 mg/kg 群で 22.2% (4/18 名) 及び 10 mg/kg 群で 23.8% (5/21 名), NSQ-NSCLC 患者全体の奏効率は 17.6% (13/74 名) であり, 投与群ごとの奏効率は 1 mg/kg 群で 5.6% (1/18 名), 3 mg/kg 群で 26.3% (5/19 名) 及び 10 mg/kg 群で 18.9% (7/37 名) であった。

NSCLC 患者全体の OS (中央値) は 9.9 カ月 [95%CI: 7.8, 12.4] であり, 投与群ごとの OS は 1 mg/kg 群で 9.2 カ月 [95%CI: 5.3, 11.1], 3 mg/kg 群で 14.9 カ月 [95%CI: 7.3, -] 及び 10 mg/kg 群で 9.2 カ月 [95%CI: 5.2, 12.4] であった。組織型別では, SQ-NSCLC 患者全体の OS は 9.2 カ月 [95%CI: 7.3, 12.5] であり, 投与群ごとの OS は 1 mg/kg 群で 8.0 カ月 [95%CI: 2.4, 13.3], 3 mg/kg 群で 9.5 カ月 [95%CI: 5.3, -] 及び 10 mg/kg 群で 10.5 カ月 [95%CI: 4.9, 16.7], NSQ-NSCLC 患者全体の OS は 10.1 カ月 [95%CI: 5.7, 13.7] であり, 投与群ごとの OS は 1 mg/kg 群で 9.9 カ月 [95%CI: 5.3, 22.5], 3 mg/kg 群で 18.2 カ月 [95%CI: 5.2, -] 及び 10 mg/kg 群で 7.4 カ月 [95%CI: 4.5, 12.4] であった。

NSCLC 患者全体の PFS (中央値) は 2.27 カ月 [95%CI: 1.84, 3.65] であり, 投与群ごとの PFS は 1 mg/kg 群で 1.84 カ月 [95%CI: 1.74, 3.29], 3 mg/kg 群で 1.87 カ月 [95%CI: 1.74, 7.29] 及び 10 mg/kg 群で 3.65 カ月 [95%CI: 1.91, 3.84] であった。組織型別では, SQ-NSCLC 患者全体の PFS は 3.81 カ月 [95%CI: 1.84, 7.23] であり, 投与群ごとの PFS は 1 mg/kg 群で 1.84 カ月 [95%CI: 0.95, 7.46], 3 mg/kg 群で 3.71 カ月 [95%CI: 1.74, 12.81] 及び 10 mg/kg 群で 4.07 カ月 [95%CI: 1.77, 11.43], NSQ-NSCLC 患者全体の PFS は 1.91 カ月 [95%CI: 1.77, 3.58] であり, 投与群ごとの PFS は 1 mg/kg 群で 1.77 カ月 [95%CI: 1.71, 3.29], 3 mg/kg 群で 1.84 カ月 [95%CI: 1.71, 12.52] 及び 10 mg/kg 群で 2.30 カ月 [95%CI: 1.87, 3.65] であった。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.2.2 扁平上皮非小細胞肺癌 (SQ-NSCLC)

1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

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 患者を対象に、本薬 3 mg/kg を 35 名の被験者に投与した。データカットオフ時点で 4/35 名 (11.4%) が治療期を継続中であった。

主要評価項目の奏効率 (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²⁾を参考に設定した閾値奏効率 9% を上回った。

副次評価項目の PFS (中央判定) の中央値は 4.21 カ月 (128.0 日 [95%CI : 44.0, 215.0]) であった。なお、OS (中央値) は未達であった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 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 3 mg/kg を 117 名の被験者に投与した。データカットオフ時点で 15/117 名 (12.8%) が治療期を継続中であった。

主要評価項目の奏効率 (IRC 判定) は 14.5% [95%CI : 8.7, 22.2] であった。探索的評価項目の OS (中央値) は 8.21 カ月 [95%CI : 6.05, 10.91] , PFS (IRC 判定) の中央値は 1.87 カ月 [95%CI : 1.77, 3.15] であった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

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 患者を対象に、本薬群及びドセタキセル群にそれぞれ 135 名及び 137 名を無作為化し、それぞれ 131 名及び 129 名に投与した。データカットオフ時点で本薬群の 21/131 名 (16.0%) 及びドセタキセル群の 2/129 名 (1.6%) が治療期を継続中であった。

主要評価項目の OS (中央値) は、本薬群が 9.23 カ月 [95%CI : 7.33, 13.27] , ドセタキセル群が 6.01 カ月 [95%CI : 5.13, 7.33] であり、投与群間のハザード比は 0.59 [96.85% CI : 0.43, 0.81] であった。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, $p=0.0002$)。副次評価項目の奏効率 (実施施設の医師判定) 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、本薬群で有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p<0.0083$)。また、PFS (実施施設の医師判定) 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] であり、投与群間のハザード比は 0.62 [95%CI : 0.47, 0.81] であった。本薬群はドセタキセル群と比較して PFS を有意に改善した (層別 log-rank 検定, $p<0.0004$)。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.2.3 非扁平上皮非小細胞肺がん (NSQ-NSCLC)

1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

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 患者を対象に、本薬 3 mg/kg を 76 名の被験者に投与した。データカットオフ時点で 14/76 名 (18.4%) が治療期を継続中であった。

主要評価項目の奏効率 (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²⁾を参考に設定した閾値奏効率 9% を上回った。

副次評価項目の PFS (中央判定) の中央値は 2.79 カ月 (85.0 日 [95%CI: 43.0, 102.0]) であった。なお、OS (中央値) は未達であった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

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 患者を対象に、本薬群及びドセタキセル群にそれぞれ 292 名及び 290 名を無作為化し、それぞれ 287 名及び 268 名に投与した。データカットオフ時点で本薬群の 43/287 名 (15.0%) 及びドセタキセル群の 0/268 名 (0.0%) が治療期を継続中であった。

主要評価項目の 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、投与群間のハザード比は 0.73 [95.92%CI: 0.59, 0.89] であった。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, $p=0.0015$)。副次評価項目の奏効率 (実施施設の医師判定) 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、本薬群で有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p=0.0246$)。また、PFS (実施施設の医師判定) (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] であり、投与群間のハザード比は 0.92 [95%CI: 0.77, 1.11] であった。本薬群とドセタキセル群の PFS に有意な差は認められなかった (層別 log-rank 検定, $p=0.3932$)。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の NSCLC に対する有効性を評価する上で重要な臨床試験は、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 患者を対象とした 2 つの国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験 : SQ-NSCLC, ONO-4538-06 試験 : NSQ-NSCLC) , 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) 及び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 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験 : SQ-NSCLC, CA209057 試験 : NSQ-NSCLC) であることから、本項ではこれら 5 試験の成績を示す。なお、進行・再発の悪性腫瘍患者 (NSCLC, 大腸がん, 悪性黒色腫, 腎細胞がん及び前立腺がん) を対象とし、129 名の NSCLC 患者が組入れられた海外第Ⅰ相試験 (CA209003 試験) の結果は 2.7.6.3 及び 2.7.6.4 に示した。

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) に組入れられた被験者 35 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に示した。

性別は 91.4% (32 名) が男性であった。年齢の中央値は 65.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 57.1% (20 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 51.4% (18 名) , 1 が 48.6% (17 名) であった。

病期分類は StageⅢB が 17.1% (6 名) , StageⅣが 68.6% (24 名) 及び再発が 14.3% (5 名) であった。すべての被験者に 1 レジメン以上の化学療法による前治療歴があり、1 レジメンの被験者が 94.3% (33 名) , 2 レジメンの被験者が 5.7% (2 名) であった。また、放射線療法の治療歴のある被験者は 28.6% (10 名) であった。前治療で投与されたプラチナ製剤は、カルボプラチンが 48.6% (17 名) , シスプラチンが 45.7% (16 名) 及びネダプラチンが 5.7% (2 名) であった。また、プラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤で使用頻度が高かったのは、ゲムシタビンが 31.4% (11 名) , テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムが 28.6% (10 名) , パクリタキセルが 25.7% (9 名) 及びドセタキセル水和物が 11.4% (4 名) であった。

2.7.3 臨床的有效性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-1 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)
解析対象集団: SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		35	
性別	男	32	(91.4)
	女	3	(8.6)
年齢 (歳)	<65	15	(42.9)
	65 - <75	18	(51.4)
	>=75	2	(5.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	65.0 ± 9.2 65.0 31 ~ 85	
身長 (cm)	<160.0	7	(20.0)
	160.0 - <170.0	16	(45.7)
	>=170.0	12	(34.3)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	165.83 ± 7.22 166.60 150.0 ~ 178.4	
体重 (kg)	<55.0	8	(22.9)
	55.0 - <65.0	12	(34.3)
	>=65.0	15	(42.9)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	63.30 ± 10.40 61.40 47.3 ~ 91.6	
BMI (kg/m ²)	<18.5	2	(5.7)
	18.5 - <25.0	23	(65.7)
	>=25.0	10	(28.6)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	23.00 ± 3.33 23.15 16.2 ~ 31.2	
原疾患診断日から治験薬初回投与日までの期間 (日)	<=180	10	(28.6)
	181 - 360	14	(40.0)
	>=361	11	(31.4)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	409.3 ± 437.5 223.0 71 ~ 2165	
Performance Status (ECOG)	0	18	(51.4)
	1	17	(48.6)

() 内は割合 (%) を示す。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-1 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)

(続き 1)

解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		35	
喫煙歴	一度も吸ったことがない	1	(2.9)
	過去に吸っていた時期がある	29	(82.9)
	吸う	5	(14.3)
飲酒歴	飲まない	16	(45.7)
	飲む	19	(54.3)
非小細胞肺がんの原発部位	右上葉	9	(25.7)
	右中葉	3	(8.6)
	右下葉	8	(22.9)
	左上葉	12	(34.3)
	左下葉	2	(5.7)
	不明	1	(2.9)
	その他	0	(0.0)
非小細胞肺がんの転移部位	肺	4	(11.4)
	骨	6	(17.1)
	肝	3	(8.6)
	脳	3	(8.6)
	リンパ節	5	(14.3)
	骨髄	0	(0.0)
	胸膜	12	(34.3)
	腹膜	0	(0.0)
	副腎	4	(11.4)
	皮膚	0	(0.0)
	その他	7	(20.0)
	なし	7	(20.0)
非小細胞肺がんの組織型	扁平上皮がん	35	(100.0)
	大細胞がん	0	(0.0)
	腺がん	0	(0.0)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
病期分類	ⅢB	6	(17.1)
	Ⅳ	24	(68.6)
	再発	5	(14.3)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)

() 内は割合 (%) を示す.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-1 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)

(続き 2)

解析対象集団: SAF

項目	分類	ONO-4538	
	対象者数	35	
TNM 分類 (T)	TX	1	(2.9)
	T0	3	(8.6)
	Tis	0	(0.0)
	T1a	2	(5.7)
	T1b	1	(2.9)
	T2a	8	(22.9)
	T2b	3	(8.6)
	T3	3	(8.6)
	T4	14	(40.0)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (N)	NX	0	(0.0)
	N0	8	(22.9)
	N1	1	(2.9)
	N2	10	(28.6)
	N3	16	(45.7)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (M)	MX	0	(0.0)
	M0	7	(20.0)
	M1a	12	(34.3)
	M1b	16	(45.7)
	不明	0	(0.0)
非小細胞肺癌の治療歴 (手術歴)	無	29	(82.9)
	有	6	(17.1)
非小細胞肺癌の治療歴 (放射線療法歴)	無	25	(71.4)
	有	10	(28.6)
非小細胞肺癌の治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	33	(94.3)
	2	2	(5.7)
合併症	無	0	(0.0)
	有	35	(100.0)
既往歴	無	14	(40.0)
	有	21	(60.0)
鎮痛薬	無	15	(42.9)
	有	20	(57.1)

() 内は割合 (%) を示す。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-1 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)

(続き 3)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
	実施者数	割合 (%)
対象者数	35	
プラチナ製剤ベースの化学療法	35	(100.0)
カルボプラチン	17	(48.6)
シスプラチン	16	(45.7)
ネダプラチン	2	(5.7)
その他の化学療法 (既承認)	35	(100.0)
エルロチニブ	2	(5.7)
ゲムシタビン	11	(31.4)
テガフル・ウラシル	1	(2.9)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	10	(28.6)
ドセタキセル水和物	4	(11.4)
パクリタキセル	9	(25.7)
ビノレルビン酒石酸塩	1	(2.9)
その他の化学療法 (未承認)	3	(8.6)
MetMab	1	(2.9)
Necitumumab	1	(2.9)
investigational drug	1	(2.9)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) に組入れられた被験者 117 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

人種は 84.6% (99 名) が白人であり、アジア人は 1.7% (2 名) であった。性別は 72.6% (85 名) が男性であった。年齢の中央値は 65.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 50.4% (59 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 22.2% (26 名)、1 が 77.8% (91 名) であった。

病期分類は StageⅢB が 17.1% (20 名)、StageⅣが 82.9% (97 名) であった。すべての被験者が化学療法による前治療歴があり、2 レジメンの被験者が 35.0% (41 名)、3 レジメンの被験者が 44.4% (52 名) 及び 4 レジメン以上の被験者が 20.5% (24 名) であった。前治療で投与されたプラチナ製剤は、カルボプラチンが 78.6% (92 名)、シスプラチンが 52.1% (61 名) であった。また、プラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤で使用頻度が高かったのは、ゲムシタビンが 70.9% (83 名)、ドセタキセルが 65.0% (76 名)、パクリタキセルが 60.7% (71 名)、ビノレルビン 40.2% (47 名) 及びエトポシドが 15.4% (18 名) であった。

2.7.3 臨床の有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-2 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209063 試験)

Treated Subjects		NIVOLUMAB 3 mg/kg (N = 117)
AGE (YEARS)		
MEAN		64.1
MEDIAN		65.0
MIN , MAX		37 , 87
AGE CATEGORIZATION (%)		
< 65		58 (49.6)
>= 65 AND < 75		43 (36.8)
>= 75		16 (13.7)
GENDER (%)		
MALE		85 (72.6)
FEMALE		32 (27.4)
RACE (%)		
WHITE		99 (84.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN		11 (9.4)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE		0
ASIAN		2 (1.7)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER		0
OTHER		5 (4.3)
ETHNICITY (%)		
HISPANIC OR LATINO		0
NOT HISPANIC OR LATINO		69 (59.0)
NOT REPORTED		48 (41.0)
DISEASE STAGE		
STAGE IIIB		20 (17.1)
STAGE IV		97 (82.9)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]		
0		26 (22.2)
1		91 (77.8)
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)		
SUBJECTS WITH ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY		117 (100.0)
SUBJECTS WITH PRIOR PLATINUM BASED THERAPY		117 (100.0)
SUBJECTS WITH PRIOR EGFR TKI		39 (33.3)
SUBJECTS WITH OTHER PRIOR CHEMOTHERAPY		117 (100.0)
SUBJECTS WITH TUMOR VACCINE OR OTHER EXPERIMENTAL THERAPY		13 (11.1)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED		
2		41 (35.0)
3		52 (44.4)
>=4		24 (20.5)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR REGIMEN		
CR OR PR		5 (4.3)
SD		32 (27.4)
PD		71 (60.7)
UNKNOWN/NOT REPORTED		9 (7.7)
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR REGIMEN TO TREATMENT		
< 3 MONTHS		89 (76.1)
3-6 MONTHS		16 (13.7)
> 6 MONTHS		12 (10.3)

(A) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy
Abbreviations: CNS = central nervous system; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR TKI = epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-2 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209063 試験)
(続き)

	Number of Subjects (%)
	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117
EGFR TKI	39 (33.3)
ERLOTINIB	39 (33.3)
GEFITINIB	1 (0.9)
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY	117 (100.0)
CARBOPLATIN	92 (78.6)
CARPLA/CISPLT	1 (0.9)
CISPLATIN	61 (52.1)
OTHER-APPROVED CHEMOTHERAPY	117 (100.0)
AZACITIDINE	1 (0.9)
BEVACIZUMAB	3 (2.6)
CETUXIMAB	4 (3.4)
CYCLOPHOSPHAMIDE	1 (0.9)
DOCETAXEL	76 (65.0)
DOXORUBICIN	1 (0.9)
ETOPOSIDE	18 (15.4)
GEMCITABINE	83 (70.9)
PACLITAXEL	71 (60.7)
PEMETREXED	4 (3.4)
VINBLASTINE	1 (0.9)
VINORELBINE	47 (40.2)
OTHER-EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY	13 (11.1)
AV 203	1 (0.9)
AZD4547	1 (0.9)
BGJ398	1 (0.9)
BKM120	1 (0.9)
CARBOXYAMIDOTRIAZOLE	1 (0.9)
CBGJ398X2101	1 (0.9)
CC 223	1 (0.9)
CLINICAL TRIAL A7471009 (TARCEVA VS DACOMITINIB)	1 (0.9)
GSK1120212	1 (0.9)
GITX VERSUS PLACEBO	1 (0.9)
IMC 1121B	1 (0.9)
INIPARIB	1 (0.9)
MM 121	1 (0.9)
NCT01284335	1 (0.9)

Abbreviations: CARPLA/CISPLT = carboplatin and cisplatin; EGFR TKI = epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) に組入れられた被験者 272 名 (本薬群 : 135 名, ドセタキセル群 : 137 名) の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

試験全体の患者背景として, 人種は 92.6% (252 名) が白人であり, アジア人は 2.2% (6 名) であった。性別は 76.5% (208 名) が男性であった。年齢の中央値は 63.0 歳であり, 65 歳以上の被験者が 44.1% (120 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 23.5% (64 名), 1 が 75.7% (206 名) 及び報告なしが 0.7% (2 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

病期分類は StageⅢB が 19.5% (53 名) , StageⅣが 79.8% (217 名) であった。

すべての被験者が 1 レジメン以上の化学療法による前治療歴があったが、2 レジメン以上の被験者は本薬群の 1 名 (2 レジメン) のみであった。前治療で投与されたプラチナ製剤について、本薬群ではカルボプラチンが 60.7% (82 名) , シスプラチンが 50.4% (68 名) に、ドセタキセル群ではカルボプラチンが 73.7% (101 名) , シスプラチンが 37.2% (51 名) に投与されていた。また、プラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤で使用頻度が高かったのは、本薬群では、ゲムシタビンが 44.4% (60 名) , パクリタキセルが 34.1% (46 名) , ビノレルビンが 14.8% (20 名) 及びエトポシドが 12.6% (17 名) であり、ドセタキセル群では、ゲムシタビンが 51.8% (71 名) , パクリタキセルが 33.6% (46 名) , ビノレルビンが 17.5% (24 名) 及びエトポシドが 8.0% (11 名) であった。

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
AGE (YEARS)			
N	135	137	272
MEAN	62.2	64.4	63.3
MEDIAN	62.0	64.0	63.0
MIN, MAX	39, 85	42, 84	39, 85
STANDARD DEVIATION	8.33	8.28	8.36
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	79 (58.5)	73 (53.3)	152 (55.9)
≥ 65 AND < 75	45 (33.3)	46 (33.6)	91 (33.5)
≥ 75 AND < 85	10 (7.4)	18 (13.1)	28 (10.3)
≥ 85	1 (0.7)	0	1 (0.4)
≥ 75	11 (8.1)	18 (13.1)	29 (10.7)
≥ 65	56 (41.5)	64 (46.7)	120 (44.1)
GENDER (%)			
MALE	111 (82.2)	97 (70.8)	208 (76.5)
FEMALE	24 (17.8)	40 (29.2)	64 (23.5)
RACE (%)			
WHITE	122 (90.4)	130 (94.9)	252 (92.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	6 (4.4)	2 (1.5)	8 (2.9)
ASIAN	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
NOT REPORTED	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	7 (5.2)	5 (3.6)	12 (4.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	61 (45.2)	60 (43.8)	121 (44.5)
NOT REPORTED	67 (49.6)	72 (52.6)	139 (51.1)

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 1)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
DISEASE STAGE			
STAGE IIIb	29 (21.5)	24 (17.5)	53 (19.5)
STAGE IV	105 (77.8)	112 (81.8)	217 (79.8)
NOT REPORTED	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	135	137	272
MEDIAN (MIN - MAX)	0.74 (0.1 - 10.0)	0.73 (0.1 - 4.6)	0.74 (0.1 - 10.0)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	94 (69.6)	99 (72.3)	193 (71.0)
1- < 2 YEARS	26 (19.3)	25 (18.2)	51 (18.8)
2- < 3 YEARS	7 (5.2)	7 (5.1)	14 (5.1)
3- < 4 YEARS	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)
4- < 5 YEARS	0	4 (2.9)	4 (1.5)
> 5 YEARS	5 (3.7)	0	5 (1.8)
CELL TYPE			
SQUAMOUS	133 (98.5)	137 (100.0)	270 (99.3)
OTHER	2 (1.5)	0	2 (0.7)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF LESION (A) (B) (%)			
ADRENAL GLAND	14 (10.4)	11 (8.0)	25 (9.2)
ASCITES	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BONE	22 (16.3)	15 (10.9)	37 (13.6)
BONE MARROW	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
EFFUSION	20 (14.8)	17 (12.4)	37 (13.6)
ESOPHAGUS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
KIDNEY	8 (5.9)	7 (5.1)	15 (5.5)
LIVER	27 (20.0)	34 (24.8)	61 (22.4)
LUNG	115 (85.2)	121 (88.3)	236 (86.8)
LYMPH NODE	68 (50.4)	80 (58.4)	148 (54.4)
MEDIASTINUM	14 (10.4)	19 (13.9)	33 (12.1)
OTHER	21 (15.6)	18 (13.1)	39 (14.3)
PANCREAS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PELVIS	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 2)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
PERICARDIUM	3 (2.2)	5 (3.6)	8 (2.9)
PERITONEUM	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PLEURA	16 (11.9)	11 (8.0)	27 (9.9)
SKIN/SOFT TISSUE	10 (7.4)	5 (3.6)	15 (5.5)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	6 (4.4)	0	6 (2.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)			
1	19 (14.1)	22 (16.1)	41 (15.1)
2	42 (31.1)	49 (35.8)	91 (33.5)
3	40 (29.6)	43 (31.4)	83 (30.5)
4	23 (17.0)	15 (10.9)	38 (14.0)
>=5	10 (7.4)	8 (5.8)	18 (6.6)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF TARGET LESION (A) (%)			
ADRENAL GLAND	11 (8.1)	11 (8.0)	22 (8.1)
BONE	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
KIDNEY	5 (3.7)	6 (4.4)	11 (4.0)
LIVER	22 (16.3)	28 (20.4)	50 (18.4)
LUNG	110 (81.5)	113 (82.5)	223 (82.0)
LYMPH NODE	51 (37.8)	52 (38.0)	103 (37.9)
MEDIASTINUM	6 (4.4)	6 (4.4)	12 (4.4)
OTHER	13 (9.6)	10 (7.3)	23 (8.5)
PANCREAS	0	1 (0.7)	1 (0.4)
PELVIS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PERICARDIUM	2 (1.5)	0	2 (0.7)
PERITONEUM	1 (0.7)	0	1 (0.4)
PLEURA	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (2.9)
SKIN/SOFT TISSUE	8 (5.9)	5 (3.6)	13 (4.8)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	4 (3.0)	0	4 (1.5)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	134	137	271
MEDIAN (MIN - MAX)	87.5 (12 - 250)	74.0 (10 - 259)	81.0 (10 - 259)

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 3)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
CNS METASTASIS			
YES	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
NO	126 (93.3)	129 (94.2)	255 (93.8)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	121 (89.6)	129 (94.2)	250 (91.9)
NEVER SMOKED	10 (7.4)	7 (5.1)	17 (6.3)
UNKNOWN	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.8)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [A]			
0	27 (20.0)	37 (27.0)	64 (23.5)
1	106 (78.5)	100 (73.0)	206 (75.7)
NOT REPORTED	2 (1.5)	0	2 (0.7)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.

(B) Includes both target and non-target lesions.

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 4)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
NUMBER OF LINES OF PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY RECEIVED			
1	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
2	1 (0.7)	0	1 (0.4)
3	0	0	0
>3	0	0	0
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	135 (100.0)	137 (100.0)	272 (100.0)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	135 (100.0)	137 (100.0)	272 (100.0)
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	3 (2.2)	3 (1.1)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	135 (100.0)	136 (99.3)	271 (99.6)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	9 (6.7)	2 (1.5)	11 (4.0)
MOST RECENT PRIOR PLATINUM THERAPY			
CISPLATIN	54 (40.0)	36 (26.3)	90 (33.1)
CARBOPLATIN	81 (60.0)	101 (73.7)	182 (66.9)
OTHER	0	0	0
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	23 (17.0)	28 (20.4)	51 (18.8)
NEO-ADJUVANT	15 (11.1)	13 (9.5)	28 (10.3)
METASTATIC	111 (82.2)	110 (80.3)	221 (81.3)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN			
CR OR PR	48 (35.6)	43 (31.4)	91 (33.5)
SD	33 (24.4)	47 (34.3)	80 (29.4)
PD	44 (32.6)	41 (29.9)	85 (31.3)
UNKNOWN/NOT REPORTED	10 (7.4)	6 (4.4)	16 (5.9)

(A) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.
 (B) Subjects 45-17, 143-17 had a stop date of prior therapy after date of randomization and are not categorized.
 (C) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neo-adjuvant therapy.

表 2.7.3.3-3 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 5)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137
EGFR TKI	0	3 (2.2)
ERLOTINIB	0	3 (2.2)
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY	135 (100.0)	137 (100.0)
CARBOPLATIN	82 (60.7)	101 (73.7)
CISPLATIN	68 (50.4)	51 (37.2)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	135 (100.0)	136 (99.3)
BEVACIZUMAB	1 (0.7)	1 (0.7)
CETUXIMAB	0	2 (1.5)
ETOPOSIDE	17 (12.6)	11 (8.0)
FLUOROURACIL	1 (0.7)	0
GEMCITABINE	60 (44.4)	71 (51.8)
PACLITAXEL	46 (34.1)	46 (33.6)
PEMETREXED	3 (2.2)	3 (2.2)
VINORELBINE	20 (14.8)	24 (17.5)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	9 (6.7)	2 (1.5)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	8 (5.9)	1 (0.7)
INVESTIGATIONAL DRUG	1 (0.7)	1 (0.7)

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) に組入れられた被験者 76 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

性別は 64.5% (49 名) が男性であった。年齢の中央値は 64.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 47.4% (36 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 36.8% (28 名)、1 が 63.2% (48 名) であった。

病期分類は StageⅣが 81.6% (62 名) 及び再発が 18.4% (14 名) であった。すべての被験者に 1 レジメン以上の化学療法による前治療歴があり、1 レジメンの被験者が 75.0% (57 名)、2 レジメンの被験者が 25.0% (19 名) であった。また、放射線療法の治療歴のある被験者は 27.6% (21 名) であった。前治療で投与されたプラチナ製剤は、カルボプラチンが 52.6% (40 名)、シスプラチンが 44.7% (34 名)、カルボプラチン及びシスプラチンの両剤が 2.6% (2 名) であった。また、プラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤で使用頻度が高かったのは、ペメトレキセドナトリウム水和物が 68.4% (52 名)、ベバシズマブ (遺伝子組換え) が 39.5% (30 名)、パクリタキセル 21.1% (16 名) 及びゲフィチニブが 15.8% (12 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-4 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団: SAF

項目	分類	ONO-4538
対象者数		76
性別	男	49 (64.5)
	女	27 (35.5)
年齢 (歳)	<65	40 (52.6)
	65 - <75	32 (42.1)
	>=75	4 (5.3)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	61.7 ± 9.2 64.0 39 ~ 78
身長 (cm)	<160.0	26 (34.2)
	160.0 - <170.0	32 (42.1)
	>=170.0	18 (23.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	162.85 ± 9.55 164.05 143.4 ~ 182.2
体重 (kg)	<55.0	26 (34.2)
	55.0 - <65.0	23 (30.3)
	>=65.0	27 (35.5)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	60.45 ± 11.96 60.20 36.6 ~ 87.4
BMI (kg/m ²)	<18.5	10 (13.2)
	18.5 - <25.0	48 (63.2)
	>=25.0	18 (23.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	22.68 ± 3.39 22.78 15.4 ~ 31.7
原疾患診断日から治験薬初回投与日までの期間 (日)	<=180	12 (15.8)
	181 - 360	26 (34.2)
	>=361	38 (50.0)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	486.5 ± 423.3 354.5 84 ~ 2257
Performance Status (ECOG)	0	28 (36.8)
	1	48 (63.2)

() 内は割合 (%) を示す。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-4 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)

(続き 1)

解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		76	
喫煙歴	一度も吸ったことがない	21	(27.6)
	過去に吸っていた時期がある	51	(67.1)
	吸う	4	(5.3)
飲酒歴	飲まない	34	(44.7)
	飲む	42	(55.3)
非小細胞肺がんの原発部位	右上葉	21	(27.6)
	右中葉	5	(6.6)
	右下葉	18	(23.7)
	左上葉	22	(28.9)
	左下葉	10	(13.2)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
非小細胞肺がんの転移部位	肺	23	(30.3)
	骨	19	(25.0)
	肝	10	(13.2)
	脳	21	(27.6)
	リンパ節	15	(19.7)
	骨髄	0	(0.0)
	胸膜	24	(31.6)
	腹膜	1	(1.3)
	副腎	4	(5.3)
	皮膚	0	(0.0)
	その他	24	(31.6)
	なし	5	(6.6)
非小細胞肺がんの組織型	扁平上皮がん	0	(0.0)
	大細胞がん	2	(2.6)
	腺がん	74	(97.4)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
病期分類	ⅢB	0	(0.0)
	Ⅳ	62	(81.6)
	再発	14	(18.4)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)

() 内は割合 (%) を示す。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-4 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)

(続き 2)

解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
	対象者数	76	
TNM 分類 (T)	TX	2	(2.6)
	T0	10	(13.2)
	Tis	0	(0.0)
	T1a	3	(3.9)
	T1b	4	(5.3)
	T2a	13	(17.1)
	T2b	4	(5.3)
	T3	9	(11.8)
	T4	31	(40.8)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (N)	NX	1	(1.3)
	N0	24	(31.6)
	N1	6	(7.9)
	N2	26	(34.2)
	N3	19	(25.0)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (M)	MX	0	(0.0)
	M0	5	(6.6)
	M1a	18	(23.7)
	M1b	53	(69.7)
	不明	0	(0.0)
非小細胞肺癌の治療歴 (手術歴)	無	59	(77.6)
	有	17	(22.4)
非小細胞肺癌の治療歴 (放射線療法歴)	無	55	(72.4)
	有	21	(27.6)
非小細胞肺癌の治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	57	(75.0)
	2	19	(25.0)
合併症	無	1	(1.3)
	有	75	(98.7)
既往歴	無	35	(46.1)
	有	41	(53.9)
鎮痛薬	無	38	(50.0)
	有	38	(50.0)

() 内は割合 (%) を示す。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-4 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)

(続き 3)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
	実施者数	割合 (%)
対象者数	76	
プラチナ製剤ベースの化学療法	76	(100.0)
カルボプラチン	40	(52.6)
カルボプラチン/シスプラチン	2	(2.6)
シスプラチン	34	(44.7)
その他の化学療法 (既承認)	76	(100.0)
エルロチニブ	7	(9.2)
ゲフィチニブ	12	(15.8)
ゲムシタビン	1	(1.3)
シクロホスファミド水和物	1	(1.3)
ダカルバジン	1	(1.3)
テガフル・ウラシル	3	(3.9)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	3	(3.9)
ドキシフルリジン	1	(1.3)
ドキシソルビシン塩酸塩	1	(1.3)
ドセタキセル水和物	1	(1.3)
パクリタキセル	16	(21.1)
ビノレルビン酒石酸塩	7	(9.2)
ベバシズマブ (遺伝子組換え)	30	(39.5)
ペメトレキセドナトリウム水和物	52	(68.4)
ホリナートカルシウム	1	(1.3)
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	1	(1.3)
その他の化学療法 (未承認)	10	(13.2)
ABT888	1	(1.3)
AMG706	3	(3.9)
AMG706/プラセボ	1	(1.3)
ASA404	1	(1.3)
BIBW2992	1	(1.3)
MetMAB	1	(1.3)
Motesanib	1	(1.3)
PRO143966注	1	(1.3)

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) に組入れられた被験者 582 名 (本薬群 : 292 名, ドセタキセル群 : 290 名) の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

試験全体の患者背景として, 人種は 91.6% (533 名) が白人であり, アジア人は 2.9% (17 名) であった。性別は 54.8% (319 名) が男性であった。年齢の中央値は 62.0 歳であり, 65 歳以上の被験者が 41.8% (243 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 30.8% (179 名), 1 が 68.9% (401 名), 3 が 0.2% (1 名) 及び報告なしが 0.2% (1 名) であった。

病期分類は StageⅢB が 7.6% (44 名), StageⅣが 92.4% (538 名) であった。

維持療法の前治療歴があった被験者は, 本薬群で 41.8% (122 名), ドセタキセル群で 38.3% (111 名) であった。また, 本試験参加時の治療ラインは, 本薬群では 2 次治療が 87.7% (256 名), 3 次治療が 12.0% (35 名) 及びその他 (ネオアジュバント療法後の 1 次治療として本薬を投与された) が 0.3% (1 名) であり, ドセタキセル群では 2 次治療が 89.3% (259 名) 及び 3 次治療が 10.7% (31 名) であった。

前治療で投与されたプラチナ製剤について, 本薬群ではカルボプラチンが 65.8% (192 名), シスプラチンが 42.8% (125 名) に, ドセタキセル群ではカルボプラチンが 71.4% (207 名), シスプラチンが 36.9% (107 名) に投与されていた。また, プラチナ製剤以外の抗悪性腫瘍剤で使用頻度が高かったのは, 本薬群では, ペメトレキセドが 68.8% (201 名), パクリタキセルが 23.3% (68 名), ベバシズマブが 19.5% (57 名) 及びゲムシタビンが 13.4% (39 名) であり, ドセタキセル群では, ペメトレキセドが 65.5% (190 名), パクリタキセルが 23.8% (69 名), ベバシズマブが 20.0% (58 名) 及びゲムシタビンが 11.4% (33 名) であった。

前治療で ALK 阻害剤が投与された被験者は, 本薬群及びドセタキセル群でいずれも 1% 以下であった。また, 前治療で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が投与された被験者は本薬群及びドセタキセル群でいずれも 10% 以下であった。

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
AGE (YEARS)			
N	292	290	582
MEAN	60.9	62.3	61.6
MEDIAN	61.0	64.0	62.0
MIN, MAX	37, 84	21, 85	21, 85
STANDARD DEVIATION	9.27	9.75	9.53
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	184 (63.0)	155 (53.4)	339 (58.2)
≥ 65 AND < 75	88 (30.1)	112 (38.6)	200 (34.4)
≥ 75 AND < 85	20 (6.8)	21 (7.2)	41 (7.0)
≥ 85	0	2 (0.7)	2 (0.3)
≥ 75	20 (6.8)	23 (7.9)	43 (7.4)
≥ 65	108 (37.0)	135 (46.6)	243 (41.8)
GENDER (%)			
MALE	151 (51.7)	168 (57.9)	319 (54.8)
FEMALE	141 (48.3)	122 (42.1)	263 (45.2)
RACE (%)			
WHITE	267 (91.4)	266 (91.7)	533 (91.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (2.4)	9 (3.1)	16 (2.7)
ASIAN	9 (3.1)	8 (2.8)	17 (2.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.3)	1 (0.2)
OTHER	8 (2.7)	6 (2.1)	14 (2.4)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	19 (6.5)	16 (5.5)	35 (6.0)
NOT HISPANIC OR LATINO	135 (46.2)	141 (48.6)	276 (47.4)
NOT REPORTED	138 (47.3)	133 (45.9)	271 (46.6)

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 1)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
DISEASE STAGE			
STAGE IIIB	20 (6.8)	24 (8.3)	44 (7.6)
STAGE IV	272 (93.2)	266 (91.7)	538 (92.4)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	292	290	582
MEDIAN (MIN - MAX)	0.82 (0.2 - 8.4)	0.82 (0.0 - 8.5)	0.82 (0.0 - 8.5)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	176 (60.3)	174 (60.0)	350 (60.1)
1- < 2 YEARS	77 (26.4)	78 (26.9)	155 (26.6)
2- < 3 YEARS	19 (6.5)	22 (7.6)	41 (7.0)
3- < 4 YEARS	11 (3.8)	7 (2.4)	18 (3.1)
4- < 5 YEARS	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
≥ 5 YEARS	6 (2.1)	7 (2.4)	13 (2.2)
CELL TYPE			
ADENOCARCINOMA	268 (91.8)	273 (94.1)	541 (93.0)
LARGE CELL CARCINOMA	7 (2.4)	7 (2.4)	14 (2.4)
BRONCHO-ALVEOLAR CARCINOMA	5 (1.7)	0	5 (0.9)
OTHER	12 (4.1)	10 (3.4)	22 (3.8)
EGFR MUTATION STATUS			
ANY EGFR GENE MUTATION			
POSITIVE	44 (15.1)	38 (13.1)	82 (14.1)
NOT DETECTED	168 (57.5)	172 (59.3)	340 (58.4)
NOT REPORTED	80 (27.4)	80 (27.6)	160 (27.5)
ALK TRANSLOCATION STATUS			
ANY ALK GENE TRANSLOCATION			
POSITIVE	13 (4.5)	8 (2.8)	21 (3.6)
NOT DETECTED	113 (38.7)	130 (44.8)	243 (41.8)
NOT REPORTED	166 (56.8)	152 (52.4)	318 (54.6)
MET RECEPTOR STATUS			
POSITIVE	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NEGATIVE	6 (2.1)	5 (1.7)	11 (1.9)
NOT REPORTED	284 (97.3)	282 (97.2)	566 (97.3)
K-RAS MUTATION STATUS			
ANY K-RAS GENE MUTATION			
POSITIVE	28 (9.6)	34 (11.7)	62 (10.7)
NOT DETECTED	60 (20.5)	63 (21.7)	123 (21.1)
NOT REPORTED	204 (69.9)	193 (66.6)	397 (68.2)

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 2)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION ^b (%)	291 (99.7)	288 (99.3)	579 (99.5)
SITE OF LESION ^{a, b} (%)			
ADRENAL GLAND	58 (19.9)	55 (19.0)	113 (19.4)
ASCITES	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
BONE	86 (29.5)	75 (25.9)	161 (27.7)
BONE MARROW	0	1 (0.3)	1 (0.2)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	34 (11.6)	34 (11.7)	68 (11.7)
CHEST WALL	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
EFFUSION	40 (13.7)	36 (12.4)	76 (13.1)
ESOPHAGUS	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
KIDNEY	11 (3.8)	8 (2.8)	19 (3.3)
LIVER	72 (24.7)	60 (20.7)	132 (22.7)
LUNG	254 (87.0)	251 (86.6)	505 (86.8)
LYMPH NODE	154 (52.7)	159 (54.8)	313 (53.8)
MEDIASTINUM	25 (8.6)	21 (7.2)	46 (7.9)
ORAL CAVITY	0	1 (0.3)	1 (0.2)
OTHER	20 (6.8)	25 (8.6)	45 (7.7)
PANCREAS	0	2 (0.7)	2 (0.3)
PELVIS	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
PERICARDIUM	11 (3.8)	3 (1.0)	14 (2.4)
PERITONEUM	8 (2.7)	8 (2.8)	16 (2.7)
PLEURA	35 (12.0)	34 (11.7)	69 (11.9)
SKIN/SOFT TISSUE	9 (3.1)	7 (2.4)	16 (2.7)
SPLEEN	10 (3.4)	3 (1.0)	13 (2.2)
VISCERAL, OTHER	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION ^b (%)			
1	44 (15.1)	46 (15.9)	90 (15.5)
2	81 (27.7)	85 (29.3)	166 (28.5)
3	88 (30.1)	86 (29.7)	174 (29.9)
4	42 (14.4)	43 (14.8)	85 (14.6)
≥5	36 (12.3)	28 (9.7)	64 (11.0)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	290 (99.3)	287 (99.0)	577 (99.1)
SITE OF TARGET LESION ^a (%)			
ADRENAL GLAND	53 (18.2)	50 (17.2)	103 (17.7)
BONE	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
CHEST WALL	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
ESOPHAGUS	0	1 (0.3)	1 (0.2)
KIDNEY	7 (2.4)	7 (2.4)	14 (2.4)
LIVER	61 (20.9)	52 (17.9)	113 (19.4)
LUNG	237 (81.2)	234 (80.7)	471 (80.9)
LYMPH NODE	83 (28.4)	106 (36.6)	189 (32.5)

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 3)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
MEDUASTINUM	17 (5.8)	11 (3.8)	28 (4.8)
OTHER	12 (4.1)	17 (5.9)	29 (5.0)
SPLEEN	0	2 (0.7)	2 (0.3)
PULVIS	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
PERICARDIUM	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
PERITONEUM	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
PLEURA	10 (3.4)	8 (2.8)	18 (3.1)
SKIN/SOFT TISSUE	7 (2.4)	5 (1.7)	12 (2.1)
SELEN	6 (2.1)	2 (0.7)	8 (1.4)
VISCERAL, OTHER	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NOT RECORDED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
SUM OF INDICATED DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM) ^a			
N	290	287	577
MEDIAN (MIN - MAX)	71.5 (10 - 298)	70.0 (12 - 215)	71.0 (10 - 298)
ONE METASTASIS			
YES	34 (11.6)	34 (11.7)	68 (11.7)
NO	256 (88.4)	256 (88.3)	514 (88.3)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	231 (79.1)	227 (78.3)	458 (79.7)
NEVER SMOKED	58 (19.9)	60 (20.7)	118 (20.3)
UNKNOWN	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) (b)			
0	84 (28.8)	95 (32.8)	179 (30.8)
1	206 (71.2)	193 (66.6)	401 (68.8)
2	0	0	0
3	0	1 (0.3) ^c	1 (0.2)
4	0	0	0
NOT RECORDED	0	1 (0.3)	1 (0.2)

^a Subjects may have had lesions at more than one site.
^b Excluded both target and non-target lesions.
^c The ECOG PS for Subject CA209057-122-5-XXXXXXXXXX was 1 on Day -9. He developed Grade 3 pericardial effusion on Day -4; his pre-treatment ECOG PS on Day 1 was 3.

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 4)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
PRIOR MAINTENANCE THERAPY (CRF)			
YES	122 (41.8)	111 (38.3)	233 (40.0)
NO	170 (58.2)	179 (61.7)	349 (60.0)
ON STUDY LINE OF THERAPY (CRF) (A)			
SECOND LINE	256 (87.7)	259 (89.3)	515 (88.5)
THIRD LINE	35 (12.0)	31 (10.7)	66 (11.3)
OTHER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (B)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	290 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
PRIOR ALK INHIBITORS	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
PRIOR EGFR TKI	29 (9.9)	24 (8.3)	53 (9.1)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	23 (7.9)	18 (6.2)	41 (7.0)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	21 (7.2)	21 (7.2)	42 (7.2)
NEO-ADJUVANT	9 (3.1)	10 (3.4)	19 (3.3)
METASTATIC	284 (97.3)	280 (96.6)	564 (96.9)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN			
CR OR FR	73 (25.0)	68 (23.4)	141 (24.2)
SD	103 (35.3)	96 (33.1)	199 (34.2)
PD	111 (38.0)	116 (40.0)	227 (39.0)
UNKNOWN/NOT REPORTED	5 (1.7)	10 (3.4)	15 (2.6)

(A) Derived as number of lines of prior therapy for advanced, metastatic or recurrent disease received + 1.

(B) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.

(C) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neo-adjuvant therapy.

表 2.7.3.3-5 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 5)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290
ALK INHIBITORS	1 (0.3)	2 (0.7)
CRIZOTINIB	1 (0.3)	1 (0.3)
ALK INHIBITOR	0	1 (0.3)
EGFR TKI	29 (9.9)	24 (8.3)
ERLOTINIB	25 (8.6)	17 (5.9)
GEFITINIB	4 (1.4)	5 (1.7)
AFATINIB	1 (0.3)	2 (0.7)
DACOMITINIB	1 (0.3)	0
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)
CARBOPLATIN	192 (65.8)	207 (71.4)
CISPLATIN	125 (42.8)	107 (36.9)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)
PEMETREXED	201 (68.8)	190 (65.5)
PACLITAXEL	68 (23.3)	69 (23.8)
BEVACIZUMAB	57 (19.5)	58 (20.0)
GEMCITABINE	39 (13.4)	33 (11.4)
VINORELBINE	21 (7.2)	18 (6.2)
ETOPOSIDE	9 (3.1)	13 (4.5)
ANTINEOPLASTIC	1 (0.3)	0
BORTEZOMIB	1 (0.3)	0
CETUXIMAB	1 (0.3)	1 (0.3)
DOCETAXEL	1 (0.3)	0
TEMOZOLOMIDE	1 (0.3)	0
VORINOSTAT	1 (0.3)	0
VINBLASTINE	0	1 (0.3)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	23 (7.9)	18 (6.2)
PLACEBO	4 (1.4)	2 (0.7)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUG	3 (1.0)	4 (1.4)
LY2603618	3 (1.0)	0
ZOLEDRONIC ACID	3 (1.0)	0
ARQ 197	1 (0.3)	0

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.1.2 試験の中止・脱落理由の内訳

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-6 に示した。35 名に本薬が投与され、そのうち 4 名 (11.4%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した 31 名 (88.6%) の被験者の内訳は、「治験薬の投与中止基準に該当したため」が 29 名 (82.9%)、「被験者より治験中止の申し出があったため」が 2 名 (5.7%) であった。

表 2.7.3.3-6 治療期を終了した被験者の理由の内訳 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
症例区分	該当者数	割合 (%)
対象者数	35	
治療期の継続	4	(11.4)
治療期の終了	31	(88.6)
治験薬の投与中止基準に該当したため	29	(82.9)
RECISTガイドライン1.1版に従い、治験責任医師又は治験分担医師によりPDと判定されたため	26	(74.3)
病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため	1	(2.9)
治験薬との因果関係の有無にかかわらずグレード2以上の間質性肺疾患が発現したため	1	(2.9)
局所治療によりグレード1以下に軽快しない治験薬との因果関係が否定できないグレード2以上の眼痛又は視力低下が発現したため	0	(0.0)
治験薬との因果関係が否定できないグレード3以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応 (発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など) 又はブドウ膜炎が発現したため	0	(0.0)
有害事象の発現などにより6週間を超えて治験薬の投与が延期されたため	0	(0.0)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	2	(5.7)
被験者より治験中止の申し出があったため	2	(5.7)
有害事象発現	1	(2.9)
症状悪化	0	(0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	1	(2.9)
選択基準を満たしていないことが判明したため	0	(0.0)
除外基準に抵触することが判明したため	0	(0.0)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0	(0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-7 に示した。117 名に本薬が投与され、そのうち 15 名 (12.8%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した 102 名 (87.2%) の被験者の主な理由の内訳は、「疾患進行」が 78 名 (66.7%) , 「治験薬による副作用」が 14 名 (12.0%) 及び「治験薬と関連のない有害事象」が 9 名 (7.7%) であった。

表 2.7.3.3-7 治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209063 試験)

	NIVOLUMAB 3 mg/kg
SUBJECTS TREATED	117
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	15 (12.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	102 (87.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	
DISEASE PROGRESSION	78 (66.7)
STUDY DRUG TOXICITY	14 (12.0)
DEATH	0
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	9 (7.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (0.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0
PREGNANCY	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0
OTHER	0
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	41 (35.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	76 (65.0)

Percentages based on subjects entering period.

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-8 に示した。治験薬は 260 名 (本薬群 : 131 名, ドセタキセル群 : 129 名) に投与された。データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は、本薬群で 21 名 (16.0%) , ドセタキセル群で 2 名 (1.6%) であった。本薬群で治療期を終了した 110 名 (84.0%) の被験者の主な理由の内訳は、「疾患進行」が 88 名 (67.2%) , 「治験薬による副作用」が 5 名 (3.8%) 及び「治験薬と関連のない有害事象」が 6 名 (4.6%) であった。一方、ドセタキセル群で治療期を終了した 127 名 (98.4%) の被験者の主な理由の内訳は、「疾患進行」が 80 名 (62.0%) , 「治験薬による副作用」が 13 名 (10.1%) 及び「治験薬と関連のない有害事象」が 13 名 (10.1%) であった。

表 2.7.3.3-8 治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209017 試験)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129	Total N = 260
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	21 (16.0)	2 (1.6)	23 (8.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	110 (84.0)	127 (98.4)	237 (91.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	88 (67.2)	80 (62.0)	168 (64.6)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (3.8)	13 (10.1)	18 (6.9)
DEATH	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	6 (4.6)	13 (10.1)	19 (7.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (2.3)	5 (3.9)	8 (3.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	2 (1.5)	7 (5.4)	9 (3.5)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.8)	0	1 (0.4)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
OTHER	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
NOT REPORTED	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Percentages based on subjects entering period.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-9 に示した。76 名に本薬が投与され、そのうち 14 名 (18.4%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した 62 名 (81.6%) の被験者の内訳は、「治験薬の投与中止基準に該当したため」が 59 名 (77.6%) , 「被験者より治験中止の申し出があったため」が 3 名 (3.9%) であった。

表 2.7.3.3-9 治療期を終了した被験者の理由の内訳 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
症例区分	該当者数	割合 (%)
対象者数	76	
治療期の継続	14	(18.4)
治療期の終了	62	(81.6)
治験薬の投与中止基準に該当したため	59	(77.6)
RECISTガイドライン1.1版に従い、治験責任医師又は治験分担医師によりPDと判定されたため	51	(67.1)
病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため	2	(2.6)
治験薬との因果関係の有無にかかわらずグレード2以上の間質性肺疾患が発現したため	4	(5.3)
局所治療によりグレード1以下に軽快しない治験薬との因果関係が否定できないグレード2以上の眼痛又は視力低下が発現したため	0	(0.0)
治験薬との因果関係が否定できないグレード3以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応 (発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など) 又はブドウ膜炎が発現したため	0	(0.0)
有害事象の発現などにより6週間を超えて治験薬の投与が延期されたため	1	(1.3)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	2	(2.6)
被験者より治験中止の申し出があったため	3	(3.9)
有害事象発現	3	(3.9)
症状悪化	0	(0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	0	(0.0)
選択基準を満たしていないことが判明したため	0	(0.0)
除外基準に抵触することが判明したため	0	(0.0)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0	(0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-10 に示した。治験薬は 555 名 (本薬群 : 287 名, ドセタキセル群 : 268 名) に投与された。データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は, 本薬群で 43 名 (15.0%), ドセタキセル群で 0 名 (0.0%) であった。本薬群で治療期を終了した 244 名 (85.0%) の被験者の主な理由の内訳は, 「疾患進行」が 194 名 (67.6%), 「治験薬と関連のない有害事象」が 19 名 (6.6%), 「治験薬による副作用」が 17 名 (5.9%) 及び「被験者からの治験中止の申し出」が 5 名 (1.7%) であった。一方, ドセタキセル群で治療期を終了した 268 名 (100.0%) の被験者の主な理由の内訳は, 「疾患進行」が 179 名 (66.8%), 「治験薬による副作用」が 42 名 (15.7%), 「被験者からの治験中止の申し出」が 16 名 (6.0%) 及び「治験薬と関連のない有害事象」が 11 名 (4.1%) であった。

表 2.7.3.3-10 治療期を終了した被験者の理由の内訳 (CA209057 試験)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287	Docetaxel N = 268	Total N = 555
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	43 (15.0)	0	43 (7.7)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	244 (85.0)	268 (100.0)	512 (92.3)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	194 (67.6)	179 (66.8)	373 (67.2)
STUDY DRUG TOXICITY	17 (5.9)	42 (15.7)	59 (10.6)
DEATH	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	19 (6.6)	11 (4.1)	30 (5.4)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.7)	16 (6.0)	21 (3.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	4 (1.4)	6 (2.2)	10 (1.8)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	10 (3.7)	10 (1.8)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	2 (0.7)	0	2 (0.4)
OTHER	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)

Percentages based on subjects entering period.

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

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

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, 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, CA209057 試験) の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3-11~表 2.7.3.3-13 に示した。これら 5 試験の対象はいずれも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 患者であり, ONO-4538-05 試験, CA209063 試験及び CA209017 試験では SQ-NSCLC 患者, ONO-4538-06 試験及び CA209057 試験では NSQ-NSCLC 患者を対象とした。国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験, CA209057 試験) は 2 次/3 次治療の患者を対象としており, 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) では 3 次治療以降の患者を対象とした。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。国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) では, 「治療を必要とする心嚢液, 胸水又は腹水の貯留を認める患者」, 「骨転移に伴う骨痛が同一用法・用量の鎮痛薬ではコントロールできない患者」, 「登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン (自己免疫疾患を除き, 検査又は予防投与などを目的とした一時的な使用を除く) 又は免疫抑制剤の投与を受けた患者」及び「登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者」を主な除外基準として設定し, 同意取得後から治験実施計画書に規定された最終検査 (転帰調査を除く) 終了時まで, 免疫抑制剤, 副腎皮質ホルモン (有害事象などの治療若しくは予防に対する一時的な使用を除く), 抗悪性腫瘍剤 (化学療法, 分子標的療法及び免疫療法など), 悪性腫瘍に対する手術療法, 放射線療法, 放射性医薬品, ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体 (治験登録前より同一の用法・用量により継続して使用する場合を除く), 移植療法及び他のすべての治験薬を併用禁止としたが, これらの基準は本薬の有効性あるいは安全性評価に対する影響を考慮して設定した。更に, 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) では, 被験者への安全性配慮のために「自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者」及び「画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者」を除外した。これらの患者について, 本薬の市販後には, 本薬による治療のリスク・ベネフィットを踏まえ, 本薬が投与される可能性は否定できないが, 安易に投与されないよう, 添付文書において注意喚起する。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-11 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) の主な選択基準及び除外基準

<p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ONO-4538-05 試験では扁平上皮非小細胞肺癌, ONO-4538-06 試験では非扁平上皮非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診により確認された患者 2) UICC-TNM 分類 (第 7 版) において, 根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌と診断された患者 3) 登録前 14 日以内の画像診断において, RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者 (測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は, 放射線療法施行後の画像診断において進行が確認された患者) 4) 以下の全身性抗悪性腫瘍剤 (化学療法, 分子標的療法又は免疫療法など) の前治療歴を有する患者 <ol style="list-style-type: none"> (1) EGFR 活性型遺伝子変異若しくは ALK 遺伝子転座が陰性又は不明の患者は, プラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴を有し, 前治療歴が 1 レジメンまでの患者 (2) EGFR 活性型遺伝子変異が陽性の患者は, プラチナ製剤を含む化学療法及び EGFR チロシinkinase 阻害剤の前治療歴を有し, 前治療歴が 2 レジメンまでの患者 (3) ALK 遺伝子転座が陽性の患者は, プラチナ製剤を含む化学療法及び ALK 阻害剤の前治療歴を有し, 前治療歴が 2 レジメンまでの患者 5) Performance Status (ECOG) が 0~1 の患者
<p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 前治療による副作用又は手術療法の影響が残存しており, 治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断した患者 2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者 3) 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者 4) 重複がんを有する患者 (完全切除された基底細胞がん, ステージⅠの有棘細胞がん, 上皮内がん, 粘膜内がん又は表在性膀胱がん, あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんは登録可能とする) 5) 脳又は髄膜に転移巣を有する患者 (無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする) 6) 治療を必要とする心嚢液, 胸水又は腹水の貯留を認める患者 7) 骨転移に伴う骨痛が同一用法・用量の鎮痛薬ではコントロールできない患者 8) 登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン (自己免疫疾患を除き, 検査又は予防投与などを目的とした一時的な使用を除く) 又は免疫抑制剤の投与を受けた患者 9) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者 10) 過去に ONO-4538 (MDX-1106 又は BMS-936558), 抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-12 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の主な選択基準及び除外基準

<p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) SQ-NSCLC であることが組織診又は細胞診で確認され、IIIB/IV 期若しくは集学的治療後（放射線療法、外科切除、又は局所進行病変に対する根治的放射線療法）に再発又は進行が確認された患者 2) 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後に病勢進行又は再発が見られた患者 3) 治験薬初回投与の 28 日以内の腫瘍の画像評価で、CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変がある患者 4) Performance Status (ECOG) が 0~1 の患者 5) 治験薬初回投与の少なくとも 2 週間前に前治療の放射線療法又は放射線手術が完了している患者
<p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 未治療の中枢神経系への転移を有する患者（中枢神経系転移が治療され、組入れの 2 週間以上前に神経学的にベースラインまで回復している患者は組入れ可能とする。ただし、中枢神経系の治療に関連した残遺症状は除く。更に、副腎皮質ステロイドが使用されていない若しくはプレドニゾン 10 mg/日以下に減量又は安定している患者は組入れ可とした）。 2) がん性髄膜炎を有する患者 3) 活動性の自己免疫疾患を有する又は疑われる患者 4) 治験薬初回投与前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）又は他の免疫抑制剤による全身療法を必要とする患者。ただし、吸入又は局所のステロイド使用、副腎皮質ホルモン補充療法として、プレドニゾン換算で 10 mg/日を超えて使用している患者は、活動性の自己免疫疾患がない場合には許容した。 5) 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（T 細胞共刺激やチェックポイント経路を特異的に標的にしたイピリムマブ若しくは他の抗体又は薬剤を含む）による前治療を行った患者 6) ONO-4538 の CA209017 試験又はイピリムマブの CA184104 試験のいずれかにて前治療を行った患者 7) 症候性、若しくは薬剤性の肺毒性の発見又は管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者 8) 併用治療を必要とする他の活動性のがんを有する患者 9) 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん及び上皮内がん：膀胱がん、胃がん、大腸がん、子宮内膜がん、子宮頸がん・子宮頸部異形成、悪性黒色腫、乳がんを除く）の既往を有する患者。ただし、本治験登録の少なくとも 2 年以上前に完全完解が認められ、本治験期間中に治療が必要とならない又は治療することが予想されない場合は、登録可能とする。 10) 前治療の抗悪性腫瘍剤による脱毛及び疲労以外の毒性について、Grade 1 (NCI-CTCAE ver.4) 又は投与前のベースラインの状態まで回復が認められない患者

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-13 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験, CA209057 試験) の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
<p>1) CA209017 試験では SQ-NSCLC, CA209057 試験では NSQ-NSCLC であることが組織診又は細胞診で確認され, IIB/IV 期若しくは集学的治療後 (放射線療法, 外科切除, 又は局所進行病変に対する根治的放射線療法) に再発又は進行が確認された患者</p> <p>2) 進行又は転移に対するプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に, 病勢進行又は再発がみられた患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法の維持療法は別の治療レジメンとは考えない。 ・プラチナ製剤を含むアジュバント, ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的放射線療法を受けた患者で, 治療完了後 6 カ月以内に再発 (局所又は転移) した患者は組入れ可能 ・プラチナ製剤を含むアジュバント, ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的放射線療法の 6 カ月超後に再発があり, その再発病変に対して行ったプラチナ製剤を含む 2 剤併用による化学療法の治療中, 治療後に進行した患者は組入れ可能 <p>CA209057 試験では, 3 次治療として治験薬の投与を受ける患者は, プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK 阻害剤の治療中又は治療後に, 病勢進行又は再発がみられなければならない (投与の順番は問わない)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EGFR 遺伝子変異陽性の患者は, プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (エルロチニブ, ゲフィチニブ又は治験薬) の投与を受けている場合は組入れ可能 EGFR 野生型若しくは EGFR 遺伝子変異不明な患者がプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示した後に, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けた場合は除外とする。 ・ALK 遺伝子転座陽性の患者は, プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に加えて ALK 阻害剤 (クリゾチニブ又は治験薬) の投与を受けている場合は組入れ可能 <p>3) 無作為化前 28 日以内の腫瘍の画像評価で, CT 又は MRI により RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・標的病変が以前に放射線治療を行った部位にあっても, 病状進行が記録 (画像) されている場合は組入れ可能 <p>4) Performance Status (ECOG) が 0~1 の患者</p>
主な除外基準
<p>1) 未治療の中樞神経系への転移を有する患者 (中樞神経系転移が治療され, かつ組入れ 2 週間前には神経学的に以前の状態に戻っている。ただし, 後遺症又は中樞神経系への治療に関連した症状は除く。更に, 副腎皮質ステロイドが中止されているかプレドニゾン 1 日量が 10 mg 以下に減量又は安定されている患者は組入れ可とした)。</p> <p>2) がん性髄膜炎を有する患者</p> <p>3) 活動性の自己免疫疾患を有する又は疑われる患者。ただし, 1 型糖尿病, ホルモン補充のみが必要な甲状腺機能低下症, 全身療法を必要としない皮膚疾患 (例えば尋常性白斑, 乾癬又は脱毛) 又は外部要因なしには再発しない状態の患者は組入れ可とした。</p> <p>4) 無作為化後 14 日以内に副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10 mg/日超) 又は他の免疫抑制剤による全身療法が必要な状態の患者。ただし, 全身吸収が少ない投与方法の副腎皮質ステロイド及びプレドニゾン換算で 10mg/日超の副腎皮質ステロイド補充療法は, 活動性の自己免疫疾患がない場合には許容した。</p> <p>5) 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 PD-L2 抗体, 抗 CD137 抗体, 抗 CTLA-4 抗体 (T 細胞共刺激やチェックポイント経路を特異的に標的にしたイピリムマブ若しくは他の抗体又は薬剤を含む) による治療歴を有する患者</p> <p>6) CA209017 試験では 1 次治療としてイピリムマブの CA184104 試験にて前治療を行った患者, CA209057 試験では抗腫瘍ワクチン若しくは他の免疫活性型抗悪性腫瘍剤の前治療を行った患者</p> <p>7) ドセタキセルの前治療を行った患者</p> <p>8) 症候性, 若しくは薬剤性の肺毒性の発見又は管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者</p> <p>9) 前治療の抗悪性腫瘍剤による脱毛及び疲労以外の毒性が Grade 1 (NCI-CTCAE ver.4) 又は投与前のベースラインの状態に回復していない患者。</p> <p>10) 治験薬初回投与 14 日以内に, 他の治験薬の投与が行われた患者</p>

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験 : SQ-NSCLC, ONO-4538-06 試験 : NSQ-NSCLC) , 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験 : SQ-NSCLC) 及び海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験 : SQ-NSCLC, CA209057 試験 : NSQ-NSCLC) の成績を以下に示す。

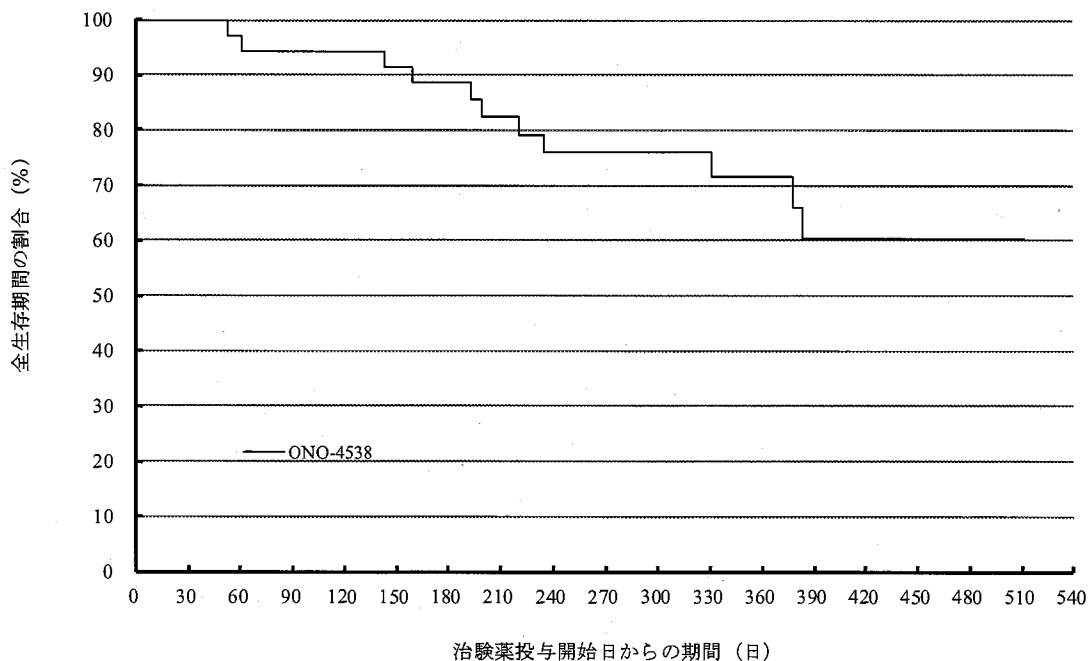
2.7.3.3.2.1 全生存期間 (OS)

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。データカットオフ時点のイベント発生数は 11/35 名 (31.4%) であり、打切りとなった被験者は 24/35 名 (68.6%) であった。打切りとなった被験者のうち 4/35 名 (11.4%) は治療期を継続中であった。個々の被験者における生存期間の最大値は 512 日 (打切りデータ) であった。本試験における OS の評価は継続中であり、データカットオフ時点で OS (中央値) は未達であった。投与開始後 6 カ月時点の生存率は 88.6% [95%CI : 72.4, 95.5] であった。

図 2.7.3.3-1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-05 試験)



解析対象集団 : FAS

At risk数

期間(日)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540
ONO-4538群	35	35	34	33	33	32	30	26	23	20	18	17	15	10	6	5	1	1	0

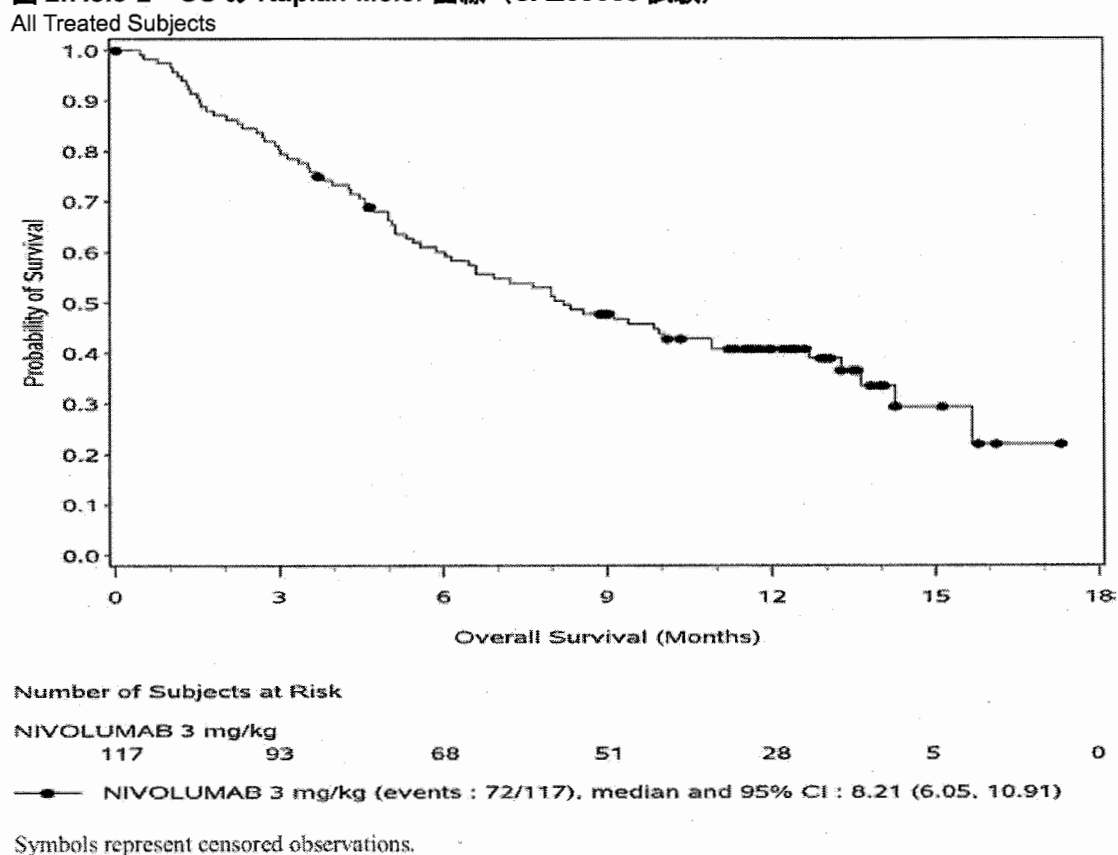
2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

データカットオフ時点のイベント発生数は 53/117 名 (45.3%) であり、打ち切りとなった被験者は 64/117 名 (54.7%) であった。打ち切りとなった被験者のうち 22/117 名 (18.8%) は治療期を継続していた。データカットオフ時点で OS (中央値) は未達であった。

その後、OS の追跡調査を実施した結果、イベント発生数は 72/117 名 (61.5%) であり、Kaplan-Meier 法を用いて推定した本薬群の OS (中央値) は 8.21 カ月 [95%CI : 6.05, 10.91] であった。個々被験者における生存期間の最大値は 17.3 カ月 (打ち切りデータ) であった。投与開始後 6 カ月時点の生存率は 60.1% [95%CI : 50.5, 68.4] であった。OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

図 2.7.3.3-2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209063 試験)



(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。本薬群のデータカットオフ時点のイベント発生数は 86/135 名 (63.7%) , 打ち切りとなった被験者は 49/135 名 (36.3%) であり、打ち切りとなった被験者のうち 21/135 名 (15.6%) は治療期を継続中であった。同様に、ドセタキ

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

セル群のデータカットオフ時点のイベント発生数は 113/137 名 (82.5%) , 打ち切りとなった被験者は 24/137 名 (17.5%) であり, 打ち切りとなった被験者のうち 2/137 名 (1.5%) は治療期を継続中であった。

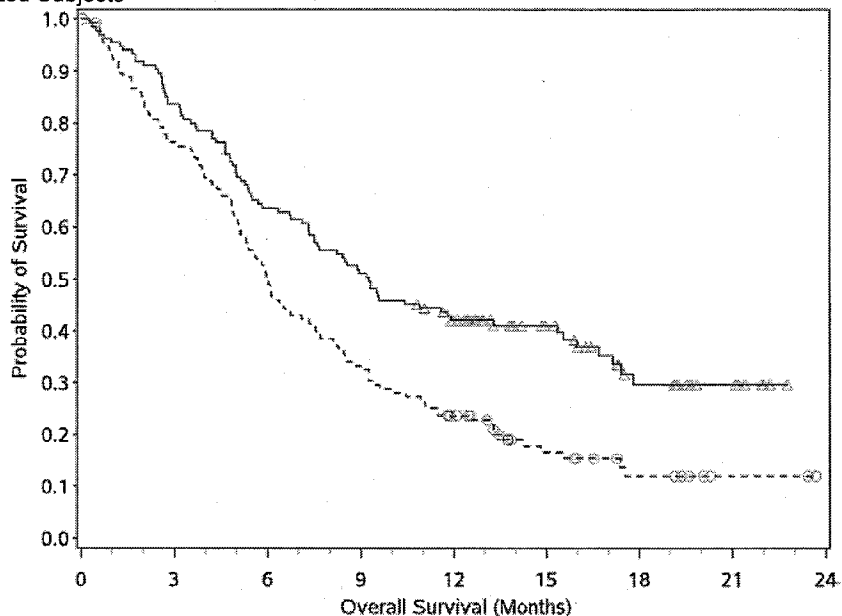
主要評価項目の OS (中央値) は, 本薬群で 9.23 カ月 [95%CI: 7.33, 13.27] , ドセタキセル群で 6.01 カ月 [95%CI: 5.13, 7.33] であり, 投与群間のハザード比は 0.59 [96.85% CI: 0.43, 0.81] であった。本薬群のドセタキセル群に対する OS の優越性が検証された (層別 log rank 検定, $p=0.0002$) 。

投与開始後 6 カ月時点の生存率は, 本薬群で 63.7% [95%CI: 55.0, 71.2] 及びドセタキセル群で 50.4% [95%CI: 41.7, 58.4] , 12 カ月時点の生存率はそれぞれ 42.1% [95%CI: 33.7, 50.3] 及び 23.7% [95%CI: 16.9, 31.1] であり, いずれの時点の生存率においても本薬群が数値的に高く, 12 カ月時点では有意に高かった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209017 試験)

All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events : 86/135), median and 95% CI : 9.23 (7.33, 13.27)

-○- Docetaxel (events : 113/137), median and 95% CI : 6.01 (5.13, 7.33)

Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 96.85% CI: 0.59 (0.43, 0.81)

Stratified log-rank p-value: 0.0002

Symbols represent censored observations.

The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0315.

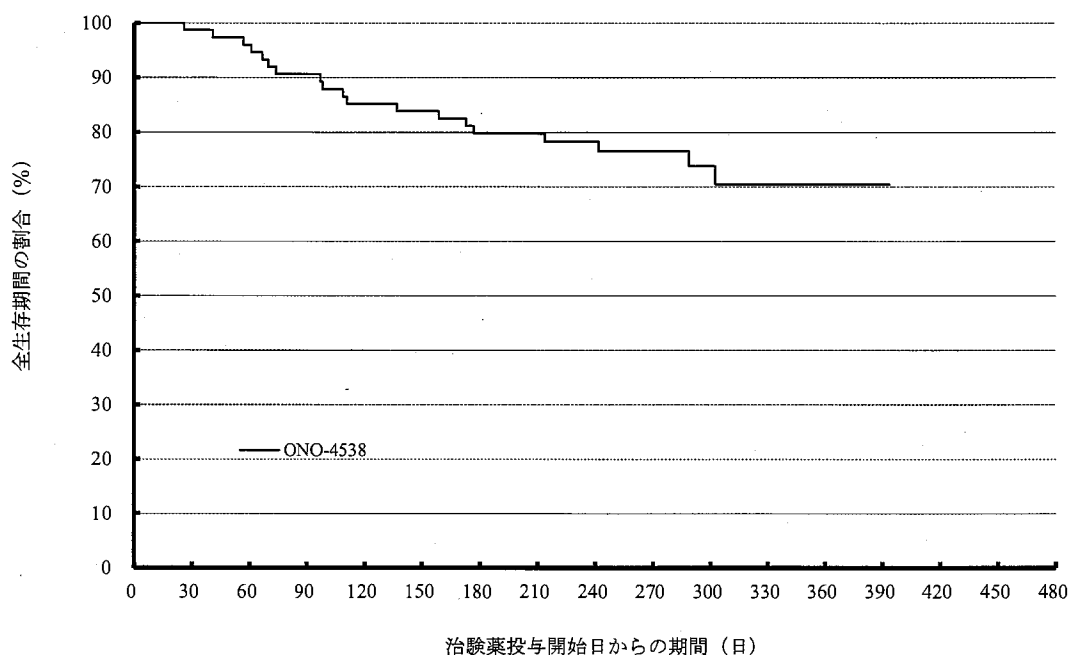
2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した。データカットオフ時点のイベント発生数は 19/76 名 (25.0%) であり、打ち切りとなった被験者は 57/76 名 (75.0%) であった。打ち切りとなった被験者のうち 14/76 名 (18.4%) は治療期を継続中であった。個々の被験者における生存期間の最大値は 394 日 (打ち切りデータ) であった。本試験における OS の評価は継続中であり、データカットオフ時点で OS (中央値) は未達であった。投与開始後 6 カ月時点の生存率は 79.8% [95%CI : 68.7, 87.3] であった。なお、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。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-4 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-06 試験)



解析対象集団 : FAS

At risk数

期間(日)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480
ONO-4538	76	75	71	67	63	62	59	54	46	32	24	13	6	1	0	0	0

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示した。本薬群のデータカットオフ時点のイベント発生数は 190/292 名 (65.1%) , 打ち切りとなった被験者は 102/292 名 (34.9%) であり, 打ち切りとなった被験者のうち 43/292 名 (14.7%) は治験期を継続中であった。同様に, ドセタキセル群のデータカットオフ時点のイベント発生数は 223/290 名 (76.9%) , 打ち切りとなった被験者は 67/290 名 (23.1%) であり, 打ち切りとなった被験者の中に治療期を継続中の被験者はいなかった。

主要評価項目の 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, 投与群間のハザード比は 0.73 [95.92%CI : 0.59, 0.89] であった。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, $p=0.0015$) 。

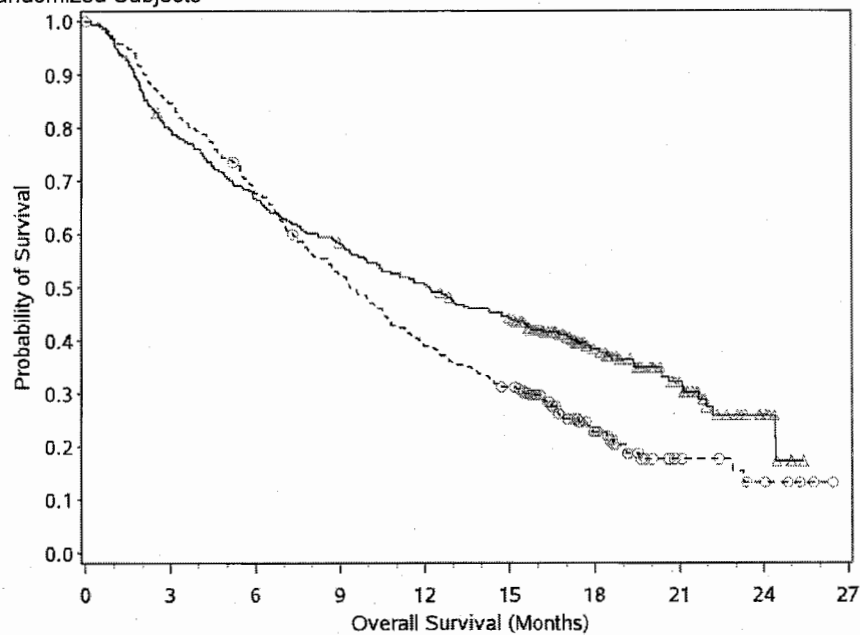
投与開始後 6 カ月時点の生存率は, 本薬群で 66.7% [95%CI : 61.0, 71.8] 及びドセタキセル群で 67.7% [95%CI : 61.9, 72.7] であり, 本薬群とドセタキセル群で差は認められなかった。しかし, 12 カ月時点の生存率は, 本薬群で 50.5% [95%CI : 44.6, 56.1] 及びドセ

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

タキセル群で 39.0% [95%CI : 33.3, 44.6] であり、ドセタキセル群と比較して本薬群が数値的に高かった。

図 2.7.3.3-5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209057 試験)

All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events : 190/292), median and 95% CI : 12.19 (9.66, 14.98)

--○-- Docetaxel (events : 223/290), median and 95% CI : 9.36 (8.05, 10.68)

Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95.92% CI: 0.73 (0.59, 0.89)

Stratified log-rank p-value: 0.0015

Symbols represent censored observations.

The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0408.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.2.2 奏効率

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

奏効率 (中央判定) 及び奏効率 (実施施設の医師判定) をそれぞれ表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示した。奏効率 (中央判定) は 25.7% (9/35 名) [95%CI: 14.2, 42.1] であり、95%CI の下限はドセタキセルの臨床試験の結果²⁾を参考に設定した閾値奏効率 9%を上回った。なお、奏効率 (実施施設の医師判定) は 20.0% (7/35 名) [95%CI: 10.0, 35.9] であった。

表 2.7.3.3-14 奏効率 (中央判定) (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団: FAS

項目	ONO-4538
対象者数	35
奏効者数	9 (25.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.2, 42.1]

() 内は割合 (%) を示す。

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) WILSON法による正規近似。

表 2.7.3.3-15 奏効率 (実施施設の医師判定) (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団: FAS

項目	ONO-4538
対象者数	35
奏効者数	7 (20.0)
95%信頼区間 ^{a)}	[10.0, 35.9]

() 内は割合 (%) を示す。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

a) WILSON法による正規近似。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

奏効率 (IRC 判定) を表 2.7.3.3-16 に示した。奏効率 (IRC 判定) は 14.5% (17/117 名) [95%CI: 8.7, 22.2] であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-16 奏効率 (IRC 判定) (CA209063 試験)

Treated Subjects	
項目	Nivolumab 3 mg/kg
Number (%) of responders	17/117 (14.5%)
Exact 95% CI	[8.7, 22.2]

Confirmed CR + PR as per RECIST v1.1 criteria after imaging plus clinical review by the IRC. Confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

奏効率 (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-17 に示した。奏効率 (実施施設の医師判定) は、本薬群で 20.0% (27/135 名) [95%CI : 13.6, 27.7] , ドセタキセル群で 8.8% (12/137 名) [95%CI : 4.6, 14.8] であり、本薬群で有意に高かった (層別 CMH 検定, $p < 0.0083$) 。

表 2.7.3.3-17 奏効率 (実施施設の医師判定) (CA209017 試験)

All Randomized Subjects		
項目	Nivolumab 3 mg/kg	Docetaxel
Objective Response Rate ^{a)} [95% CI]	27/135 (20.0%) [13.6, 27.7]	12/137 (8.8%) [4.6, 14.8]
Difference of Objective Response Rates ^{b) c)} [95% CI]	11.3% [2.9, 19.6]	
Estimate of Odds Ratio ^{c) d)} [95% CI]	2.64 [1.27, 5.49]	
P-value ^{e)}	<0.0083	

a) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

b) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab - Docetaxel) based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting.

c) Stratified by region (US/Canada vs Europe vs ROW) and prior treatment regimen (Paclitaxel vs Another Agent) as entered into the IVRS.

d) Strata adjusted odds ratio (Nivolumab over Docetaxel) using Mantel-Haenszel method.

e) Two-sided p-value from stratified CMH Test.

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

奏効率 (中央判定) 及び奏効率 (実施施設の医師判定) をそれぞれ表 2.7.3.3-18 及び表 2.7.3.3-19 に示した。奏効率 (中央判定) は 19.7% (15/76 名) [95%CI : 12.3, 30.0] であり、95%CI の下限はドセタキセルの臨床試験の結果²⁾を参考に設定した閾値奏効率 9%を上回った。なお、奏効率 (実施施設の医師判定) は 22.4% (17/76 名) [95%CI : 14.5, 32.9] であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-18 奏効率 (中央判定) (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538
対象者数	76
奏効者数	15 (19.7)
95%信頼区間 ^{a)}	[12.3, 30.0]

() 内は割合 (%) を示す。

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) WILSON法による正規近似。

表 2.7.3.3-19 奏効率 (実施施設の医師判定) (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538
対象者数	76
奏効者数	17 (22.4)
95%信頼区間 ^{a)}	[14.5, 32.9]

() 内は割合 (%) を示す。

抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された。

a) WILSON法による正規近似。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

奏効率 (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-20 に示した。奏効率 (実施施設の医師判定) は、本薬群で 19.2% (56/292 名) [95%CI : 14.8, 24.2] , ドセタキセル群で 12.4% (36/290 名) [95%CI : 8.8, 16.8] であり、本薬群で有意に高かった (層別 CMH 検定, $p = 0.0246$) 。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-20 奏効率 (実施施設の医師判定) (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg	Docetaxel
Objective Response Rate ^{a)} [95% CI]	56/292 (19.2%) [14.8, 24.2]	36/290 (12.4%) [8.8, 16.8]
Difference of Objective Response Rates ^{b) c)} [95% CI]	6.8% [0.9, 12.7]	
Estimate of Odds Ratio ^{c) d)} [95% CI]	1.68 [1.07, 2.64]	
P-value ^{e)}	0.0246	

a) CR+PR, confidence interval was based on the Clopper and Pearson method.

b) Strata adjusted difference in objective response rate (nivolumab - docetaxel) was based on the Cochran-Mantel-Haenszel method of weighting.

c) Stratified by prior maintenance therapy (yes vs no) and line of therapy (2L vs 3L) at randomization as entered into the IVRS.

d) Strata adjusted odds ratio (nivolumab over docetaxel) used the Mantel-Haenszel method.

e) Two-sided p-value was from a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間 (PFS)

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

PFS (中央判定) を表 2.7.3.3-21 に, PFS (中央判定) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 にそれぞれ示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS (中央値) は 4.21 カ月 (128.0 日 [95%CI : 44.0, 215.0]) であった。投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率は 36.4% [95% CI : 20.1, 52.9] であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-21 PFS (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538
対象者数	35
イベント数	24 (68.6)
PD	24 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打ち切り例数	11 (31.4)
中央値 [95%信頼区間] ^{a)}	128.0 [44.0, 215.0]
最小値 ~ 最大値 ^{b)}	19 ~ 462 ⁺
3カ月時点の無増悪生存率	54.0
6カ月時点の無増悪生存率	36.4

() 内は割合 (%) を示す。

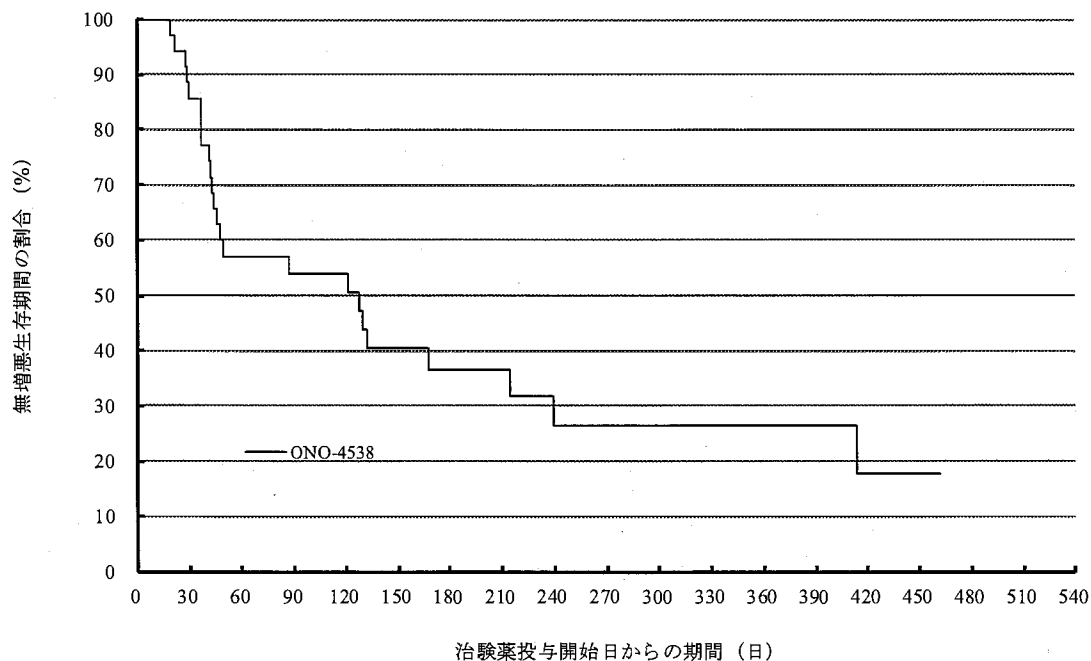
無増悪生存期間の単位は日数とする。

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) 打ち切りデータであれば「+」を表示する。

図 2.7.3.3-6 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-05 試験)



解析対象集団 : FAS

At risk数

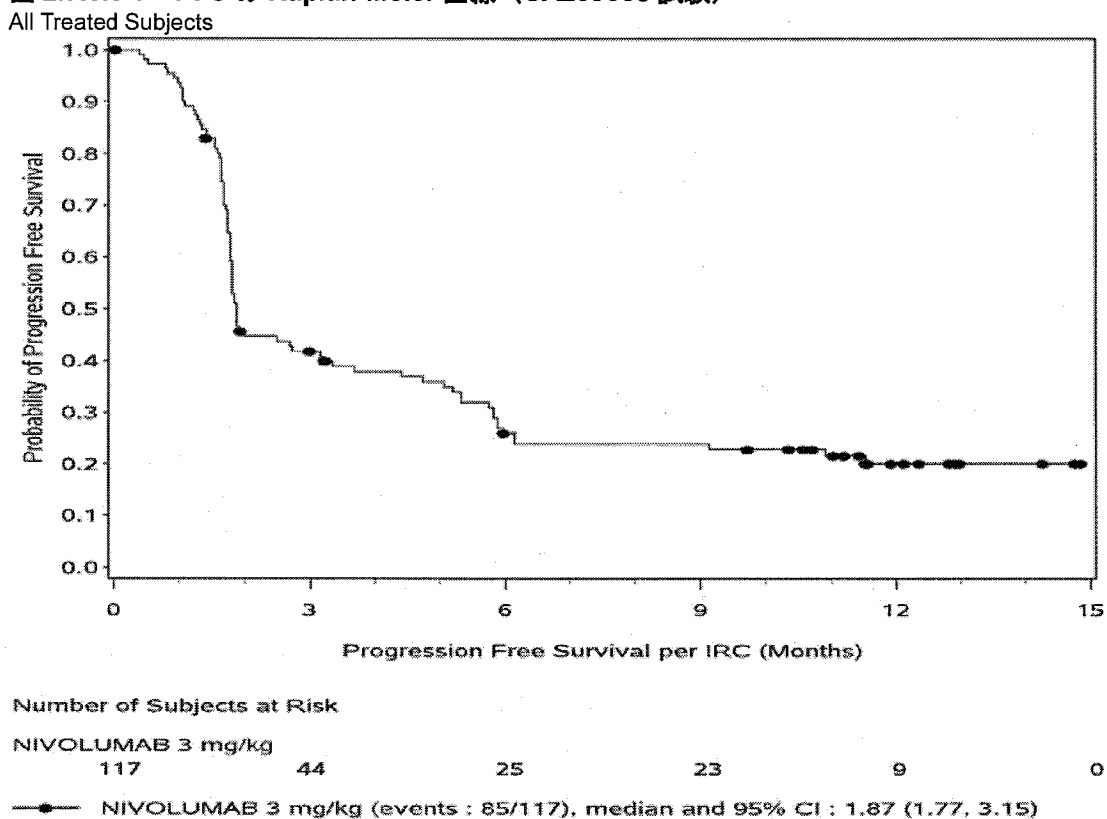
期間(日)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540
ONO-4538群	35	31	19	17	16	12	9	9	6	5	5	5	3	3	2	1	0	0	0

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

PFS (IRC 判定) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS (中央値) は 1.87 カ月 [95%CI : 1.77, 3.15] であった。投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率は 25.9% [95%CI : 18.0, 34.6] であった。

図 2.7.3.3-7 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209063 試験)



Symbols represent censored observations.

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

PFS (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-22 に、PFS (実施施設の医師判定) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 にそれぞれ示した。データカットオフ時点のイベント発生数は、本薬群で 105/135 名 (77.8%) , ドセタキセル群で 122/137 名 (89.1%) であった。

PFS (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] であり、投与群間のハザード比は 0.62 [95%CI : 0.47, 0.81] であった。ドセタキセル群と比較して本薬群で PFS の有意な改善が認められた (層別 log rank 検定, $p < 0.0004$) .

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率は、本薬群で 38.4% [95%CI: 30.0, 46.8] 及びドセタキセル群で 21.9% [95%CI: 15.1, 29.5] , 12 カ月時点の生存率はそれぞれ 20.8% [95%CI: 14.0, 28.4] 及び 6.4% [95%CI: 2.9, 11.8] であり、いずれの時点の生存率においても本薬群が数値的に高かった。

表 2.7.3.3-22 PFS (CA209017 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	HR (1) (95% CI)	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	105/135 (77.8)	122/137 (89.1)	0.62	0.0004
MEDIAN PFS (MONTHS) (95% CI) (3)	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)	(0.47, 0.81)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Docetaxel.

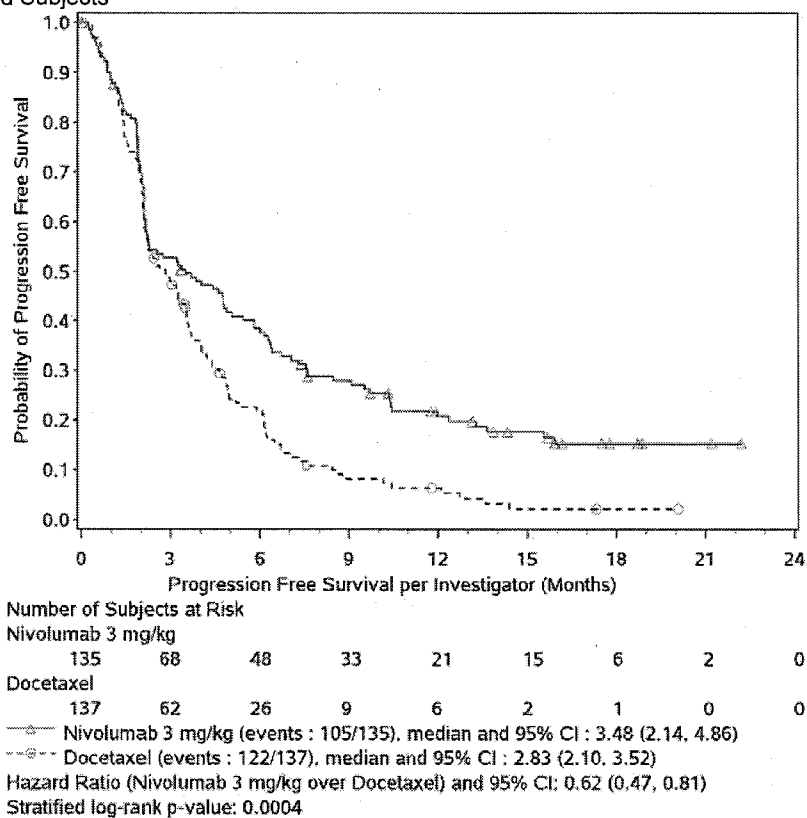
(2) Log-rank Test stratified by region (US/Canada, ROW, Europe) and prior treatment regimen (Paclitaxel, Another agent) as entered into the IVRS.

(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-8 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209017 試験)

All Randomized Subjects



Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.

Symbols represent censored observations.

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

PFS (中央判定) を表 2.7.3.3-23 に、PFS (中央判定) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 にそれぞれ示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS (中央値) は 2.79 カ月 (85.0 日 [95%CI : 43.0, 102.0]) であった。投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率は 29.0% [95% CI : 19.0, 39.8] であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-23 PFS (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538
対象者数	76
イベント数	55 (72.4)
PD	55 (100.0)
死亡	0 (0.0)
打ち切り例数	21 (27.6)
中央値 [95%信頼区間] ^{a)}	85.0 [43.0, 102.0]
最小値 ~ 最大値 ^{b)}	12 ~ 351 ⁺
3カ月時点の無増悪生存率	40.7
6カ月時点の無増悪生存率	29.0

() 内は割合 (%) を示す。

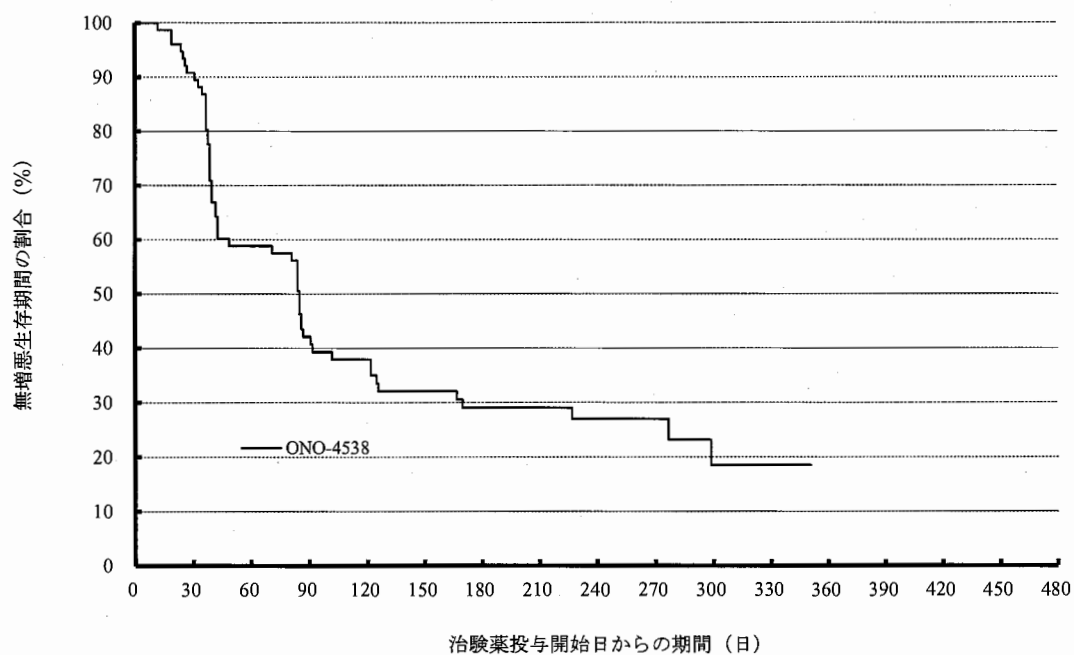
無増悪生存期間の単位は日数とする。

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) 打ち切りデータであれば「+」を表示する。

図 2.7.3.3-9 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-06 試験)



解析対象集団 : FAS

At risk数

期間(日)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480
ONO-4538	76	69	44	30	27	21	18	16	12	7	4	3	0	0	0	0	0

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

PFS (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-24 に, PFS (実施施設の医師判定) の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 にそれぞれ示した. データカットオフ時点のイベント発生数は, 本薬群で 234/292 名 (80.1%), ドセタキセル群で 245/290 名 (84.5%) であった.

PFS (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] であり, 投与群間のハザード比は 0.92 [95%CI: 0.77, 1.11] であった. ドセタキセル群と本薬群の PFS に有意な差は認められなかった (層別 log rank 検定, $p=0.3932$).

投与開始後 6 カ月時点の無増悪生存率は, 本薬群で 30.4% [95%CI: 25.1, 35.9] 及びドセタキセル群で 35.8% [95%CI: 29.9, 41.6] であり, 数値的に同程度であった. しかし, 12 カ月時点の生存率は, 本薬群で 18.5% [95%CI: 14.1, 23.4] 及びドセタキセル群で 8.1% [95%CI: 5.1, 12.0] であり, ドセタキセル群と比較して本薬群が数値的に高かった.

表 2.7.3.3-24 PFS (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	HR (1) (95% CI)	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	234/292 (80.1)	245/290 (84.5)	0.92	0.3932
MEDIAN PFS (MONTHS) (95% CI) (3)	2.33 (2.17, 3.32)	4.21 (3.45, 4.86)	(0.77, 1.11)	

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Docetaxel.

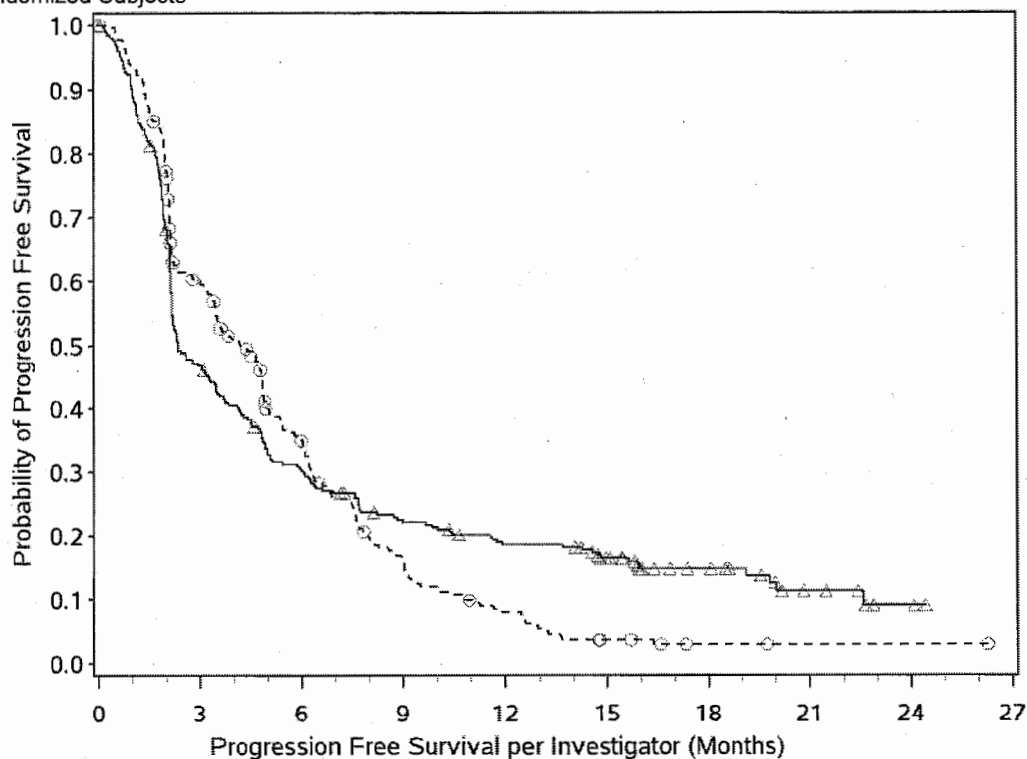
(2) Log-rank Test stratified by prior maintenance therapy (yes vs no) and line of therapy (2L vs 3L) per IVRS.

(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-10 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (CA209057 試験)

All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg

292 128 82 58 46 35 17 7 2 0

Docetaxel

290 156 87 38 18 6 2 1 1 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events : 234/292), median and 95% CI : 2.33 (2.17, 3.32)

-○- Docetaxel (events : 245/290), median and 95% CI : 4.21 (3.45, 4.86)

Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95% CI: 0.92 (0.77, 1.11)

Stratified log-rank p-value: 0.3932

Statistical model for HR and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.

Symbols represent censored observations.

2.7.3.3.2.4 奏効期間

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

データカットオフ時点において、奏効が認められた9名(中央判定)の被験者の奏効期間の最小値及び最大値(いずれも打ち切りデータ)はそれぞれ90日及び358日であった。なお、奏効期間の中央値は未達であった。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

データカットオフ時点において、奏効が認められた 17 名 (中央判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (いずれも打ち切りデータ) は、それぞれ 1.9 カ月及び 11.5 カ月であった。なお、奏効期間の中央値は未達であった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

データカットオフ時点において、本薬群で奏効が認められた 27 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (最大値は打ち切りデータ) は、それぞれ 2.9 カ月及び 20.5 カ月であった。なお、奏効期間の中央値は未達であった。一方、ドセタキセル群で奏効が認められた 12 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (いずれも打ち切りデータ) は、それぞれ 1.4 カ月及び 15.2 カ月であった。奏効期間の中央値は、8.41 カ月 [95%CI: 3.58, 10.84] であった。

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

データカットオフ時点において、奏効が認められた 15 名 (中央判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (いずれも打ち切りデータ) はそれぞれ 48 日及び 295 日であった。なお、奏効期間の中央値は未達であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

データカットオフ時点において、本薬群で奏効が認められた 56 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (最大値は打ち切りデータ) は、それぞれ 1.8 カ月及び 22.6 カ月であった。なお、奏効期間の中央値は、17.15 カ月 [95%CI: 8.38, N.A.] であった。一方、ドセタキセル群で奏効が認められた 36 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効期間の最小値及び最大値 (いずれも打ち切りデータ) は、それぞれ 1.2 カ月及び 15.2 カ月であった。奏効期間の中央値は、5.55 カ月 [95%CI: 4.40, 6.97] であった。

2.7.3.3.2.5 奏効に至るまでの期間

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

奏効が認められた 9 名 (中央判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は、81.0 (37～167) 日であった。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

奏効が認められた 17 名 (中央判定) の被験者の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。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

本薬群で奏効が認められた 27 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は, 2.23 (1.6～11.8) カ月であった。一方, ドセタキセル群で奏効が認められた 12 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は, 2.09 (1.8～9.5) カ月であった。

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

奏効が認められた 15 名 (中央判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は, 42.0 (39～131) 日であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

本薬群で奏効が認められた 56 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は, 2.10 (1.2～8.6) カ月であった。一方, ドセタキセル群で奏効が認められた 36 名 (実施施設の医師判定) の被験者の奏効に至るまでの期間の中央値 (最小値～最大値) は, 2.61 (1.4～6.3) カ月であった。

2.7.3.3.2.6 最良総合効果

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

最良総合効果 (中央判定) を表 2.7.3.3-25 に示した。中央判定による最良総合効果は, 35 名の被験者のうち, PR が 9 名 (25.7%), SD が 10 名 (28.6%) 及び PD が 16 名 (45.7%) であった。一方, 実施施設の医師判定による最良総合効果は, 35 名の被験者のうち, PR が 7 名 (20.0%), SD が 10 名 (28.6%) 及び PD が 18 名 (51.4%) であった。最良総合効果の判定について, 中央判定と実施施設の医師判定の結果に大きな違いはなかった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-25 最良総合効果 (ONO-4538-05 試験)
解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538		
	該当者数	割合 (%)	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	35		
CR	0	(0.0)	[0.0, 9.9]
PR	9	(25.7)	[14.2, 42.1]
SD	10	(28.6)	[16.3, 45.1]
PD	16	(45.7)	
NE	0	(0.0)	

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) WILSON法による正規近似。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

最良総合効果 (IRC 判定) を表 2.7.3.3-26 に示した。最良総合効果 (IRC 判定) は、被験者 117 名のうち、PR が 17 名 (14.5%)、SD が 30 名 (25.6%) 及び PD が 51 名 (43.6%)、評価不能 (UTD) が 7 名 (6.0%) 及び報告なしが 12 名 (10.3%) であった。

表 2.7.3.3-26 最良総合効果 (CA209063 試験)
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 117)
Complete response (CR)	0
Partial response (PR)	17 (14.5%)
Stable disease (SD)	30 (25.6%)
Progressive disease (PD)	51 (43.6%)
Unable to determine (UTD)	7 (6.0%)
Not reported	12 (10.3%)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

最良総合効果 (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-27 に示した。最良総合効果 (実施施設の医師判定) は、本薬群では被験者 135 名のうち、CR が 1 名 (0.7%)、PR が 26 名 (19.3%)、SD が 39 名 (28.9%)、PD が 56 名 (41.5%) 及び評価不能 (UTD) が 13 名 (9.6%) であった。一方、ドセタキセル群では被験者 137 名のうち、CR が 0 名 (0.0%)、

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

PR が 12 名 (8.8%) , SD が 47 名 (34.3%) , PD が 48 名 (35.0%) 及び評価不能 (UTD) が 30 名 (21.9%) であった。

表 2.7.3.3-27 最良総合効果 (CA209017 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 135)	Docetaxel (N = 137)
Complete response (CR)	1 (0.7%)	0
Partial response (PR)	26 (19.3%)	12 (8.8%)
Stable disease (SD)	39 (28.9%)	47 (34.3%)
Progressive disease (PD)	56 (41.5%)	48 (35.0%)
Unable to determine (UTD)	13 (9.6%)	30 (21.9%)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

最良総合効果 (中央判定) を表 2.7.3.3-28 に示した。中央判定による最良総合効果は、76 名の被験者のうち、CR が 2 名 (2.6%) , PR が 13 名 (17.1%) , SD が 21 名 (27.6%) , PD が 38 名 (50.0%) , 評価不能 (NE) 及び測定可能病変なしが各 1 名 (1.3%) であった。一方、実施施設の医師判定による最良総合効果は、76 名の被験者のうち、CR が 1 名 (1.3%) , PR が 16 名 (21.1%) , SD が 19 名 (25.0%) , PD が 40 名 (52.6%) であった。最良総合効果の判定について、中央判定と実施施設の医師判定の結果に大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-28 最良総合効果 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : FAS

項目	ONO-4538		
	該当 者数	割合 (%)	[95%信頼区間] ^{a)}
対象者数	76		
CR	2	(2.6)	[0.7, 9.1]
PR	13	(17.1)	[10.3, 27.1]
SD	21	(27.6)	[18.8, 38.6]
PD	38	(50.0)	
NE	1	(1.3)	
測定可能病変なし	1	(1.3)	

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) WILSON法による正規近似。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

最良総合効果 (実施施設の医師判定) を表 2.7.3.3-29 に示した。最良総合効果 (実施施設の医師判定) は、本薬群では被験者 292 名のうち、CR が 4 名 (1.4%)、PR が 52 名 (17.8%)、SD が 74 名 (25.3%)、PD が 129 名 (44.2%)、評価不能 (UTD) が 33 名 (11.3%) であった。一方、ドセタキセル群では被験者 290 名のうち、CR が 1 名 (0.3%)、PR が 35 名 (12.1%)、SD が 122 名 (42.1%)、PD が 85 名 (29.3%)、評価不能 (UTD) が 47 名 (16.2%) であった。

表 2.7.3.3-29 最良総合効果 (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Complete response (CR)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Partial response (PR)	52 (17.8%)	35 (12.1%)
Stable disease (SD)	74 (25.3%)	122 (42.1%)
Progressive disease (PD)	129 (44.2%)	85 (29.3%)
Unable to determine (UTD)	33 (11.3%)	47 (16.2%)

2.7.3.3.2.7 腫瘍径の変化率

各試験において、RECIST ガイドライン 1.1 版に従って判定された腫瘍の最大変化率の waterfall plot を以下に示す。waterfall plot は被験者ごとの標的病変の腫瘍の最大変化率を正の値から順に左から並べて示した。

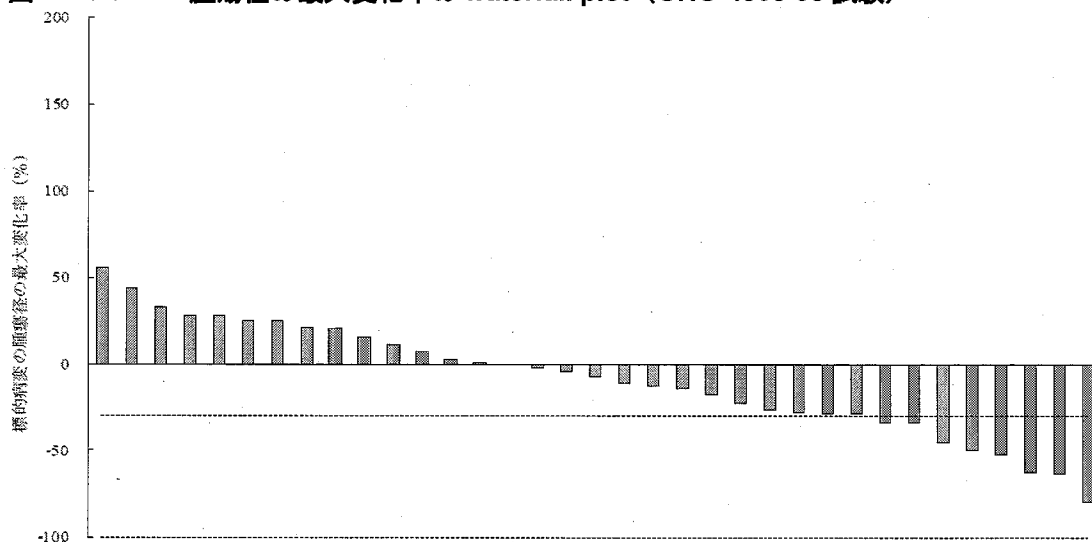
1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

腫瘍径の最大変化率 (実施施設の医師判定) の waterfall plot を図 2.7.3.3-11 に示した。なお、腫瘍径の変化率の推移は図 2.7.3.5-1 に示した。腫瘍が縮小した (標的病変の腫瘍の最大変化率が 0% を下回った) 被験者の割合は 57.1% (20/35 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-11 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (ONO-4538-05 試験)



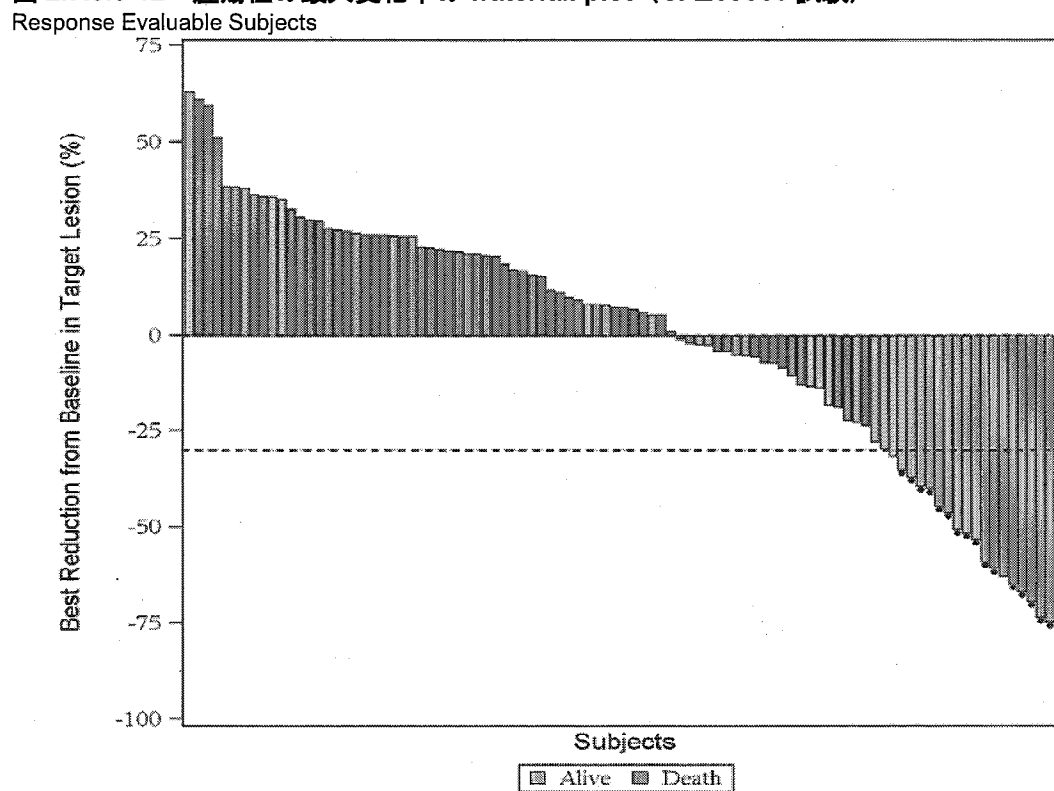
解析対象集団：FAS

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

腫瘍径の最大変化率 (IRC 判定) の waterfall plot を図 2.7.3.3-12 に示した。なお、腫瘍径の変化率の推移は図 2.7.3.5-2 に示した。腫瘍が縮小した (標的病変の腫瘍の最大変化率が 0%を下回った) 被験者の割合は 44.2% (42/95 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-12 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209063 試験)



Subjects with target lesion at baseline and at least one on-treatment tumor assessment.

22 subjects out of 117 treated subjects are not included in the plot due to lack of on-study evaluable target lesion information or no assessments prior to progression/death or initiation of subsequent therapy, among whom 18 died.

Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response

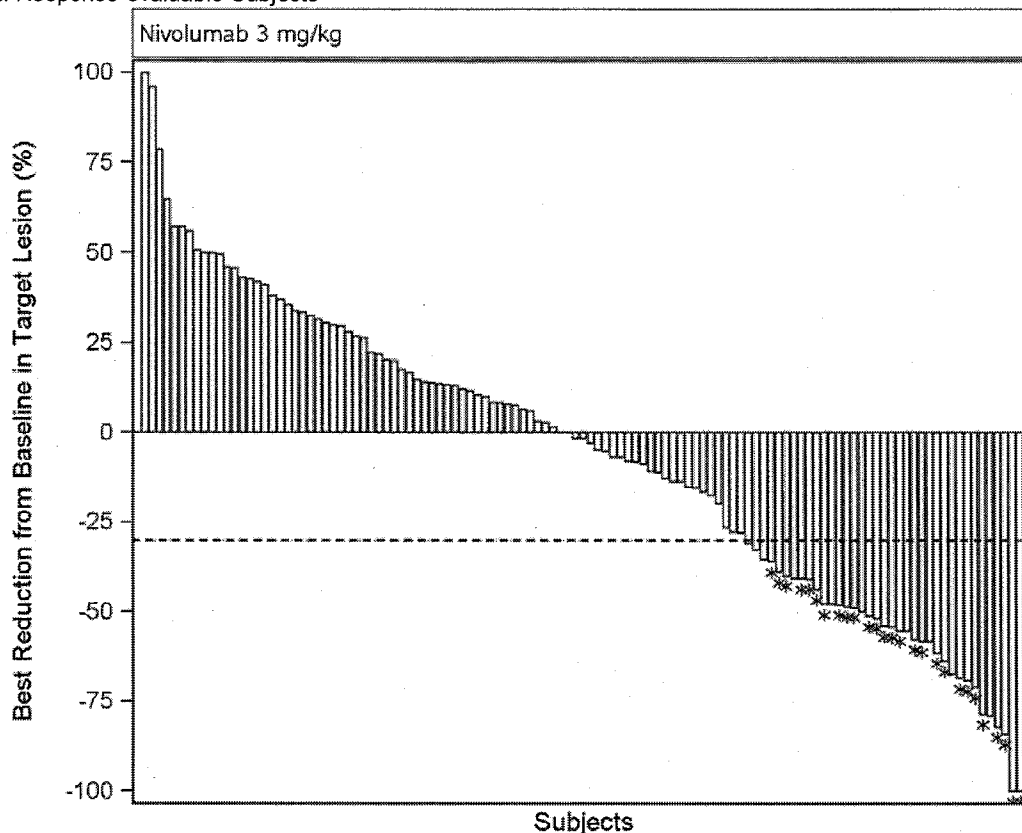
Symbol represents confirmed responders.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

腫瘍径の最大変化率 (実施施設の医師判定) の waterfall plot を図 2.7.3.3-13 及び図 2.7.3.3-14 に示した。本薬群はドセタキセル群と比較して、標的病変の腫瘍が 30%以上縮小した被験者が多く認められた。

図 2.7.3.3-13 本薬群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209017 試験)
All Response-evaluable Subjects



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 117

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

Best reduction is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

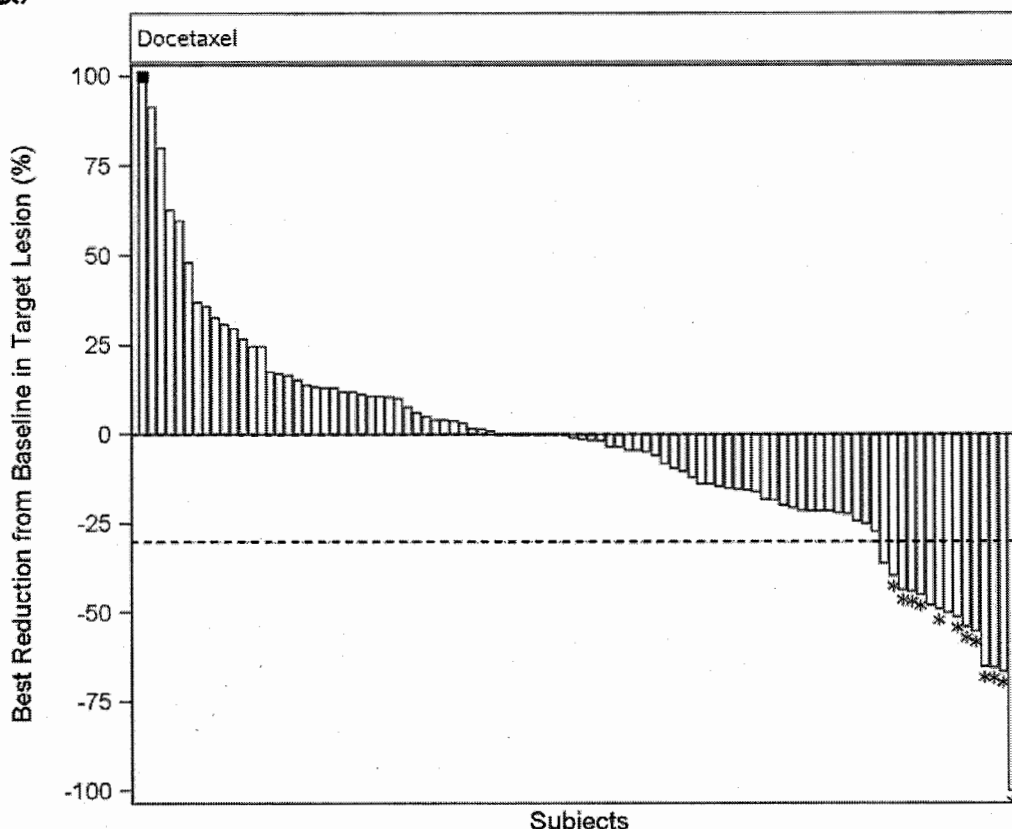
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

*: Responder per RECIST1.1 criteria, confirmation of response required.

Symbol square represents % change truncated to 100%.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-14 ドセタキセル群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209017 試験)



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 96

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

Best reduction is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

*: Responder per RECIST1.1 criteria, confirmation of response required.

Symbol square represents % change truncated to 100%.

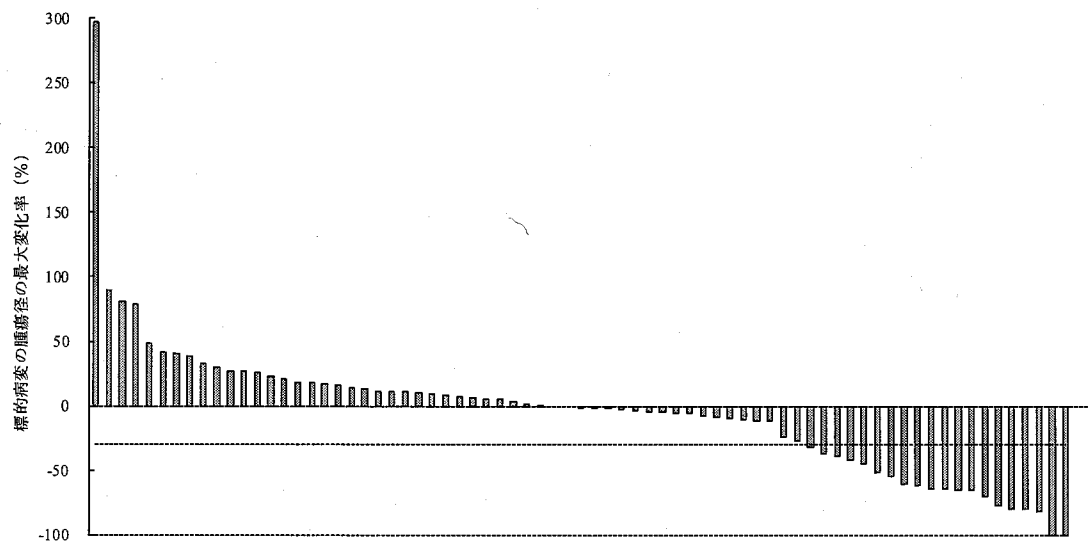
2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

腫瘍径の最大変化率 (実施施設の医師判定) の waterfall plot を図 2.7.3.3-15 に示した。また、腫瘍径の変化率の推移は図 2.7.3.5-3 に示した。なお、76 名の被験者のうち 3 名は、治験薬投与後の実施施設の医師判定で測定可能病変が一部欠測と判定された、若しくは後治療が行われる前の画像診断がないため、解析に含めなかった。腫瘍が縮小した (標的病変の腫瘍の最大変化率が 0% を下回った) 被験者の割合は 50.7% (37/73 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-15 腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (ONO-4538-06 試験)



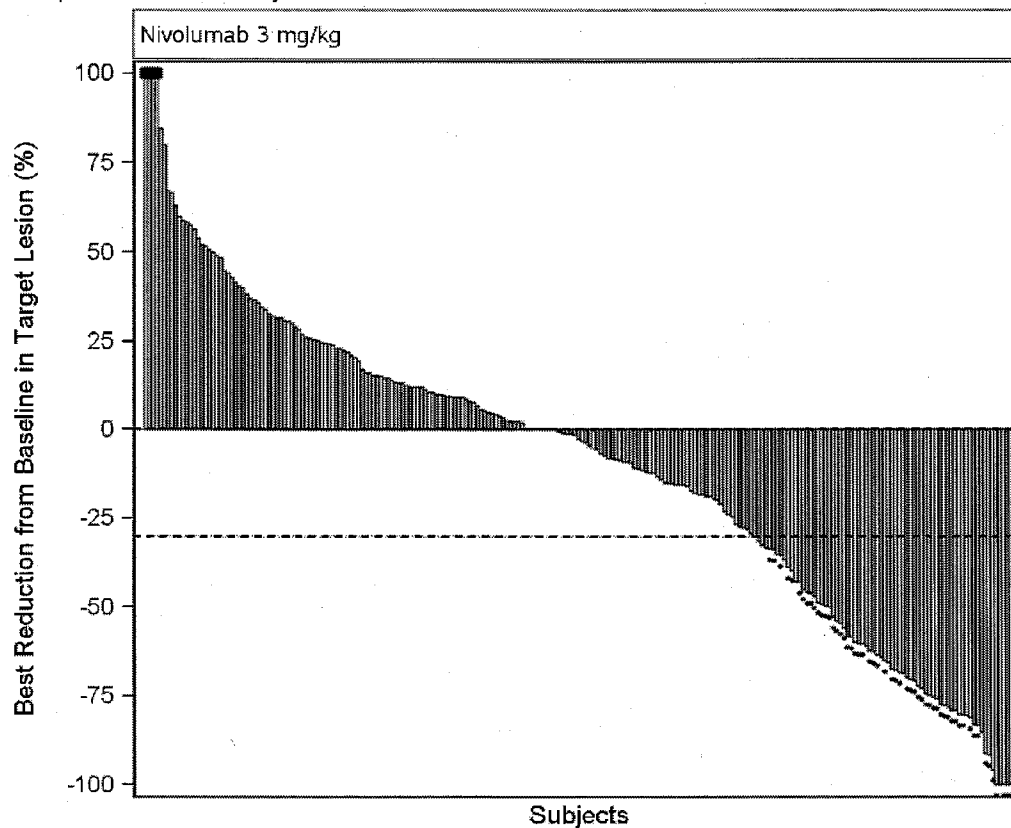
解析対象集団 : FAS

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

腫瘍径の最大変化率 (実施施設の医師判定) の waterfall plot を図 2.7.3.3-16 及び図 2.7.3.3-17 に示した。本薬群はドセタキセル群と比較して、標的病変の腫瘍が 30%以上縮小した被験者が多く認められた。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-16 本薬群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209057 試験)
All Response-evaluable Subjects



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 233

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

Best reduction was based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

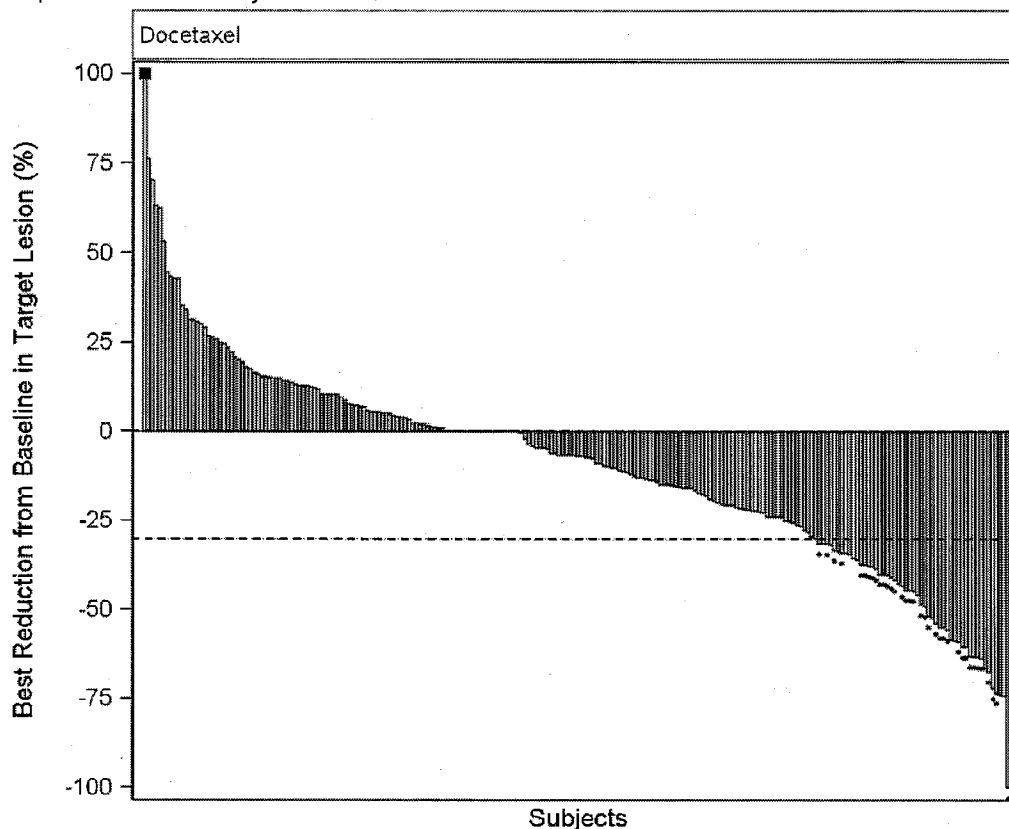
*: Responder per RECIST1.1 criteria, a confirmation of the response was required.

A square symbol represents % change truncated to 100%.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.3-17 ドセタキセル群における腫瘍径の最大変化率の waterfall plot (CA209057 試験)

All Response-evaluable Subjects



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 231

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

Best reduction is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

*: Responder per RECIST1.1 criteria, a confirmation of the response was required.

A square symbol represents % change truncated to 100%.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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, 奏効率に対して行った. また, OS を主要評価項目として評価した海外第III相試験 (CA209017 試験) では, OS 及び PFS に対しても部分集団解析を行った. 更に, 海外第III相試験 (CA209017 試験) では, PD-L1 の発現と有効性の関連性についても検討した.

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

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、奏効率に対して行った。また、OS を主要評価項目として評価した海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) では、OS 及び PFS に対しても部分集団解析を行った。更に、海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) では、PD-L1 の発現と有効性の関連性についても検討した。

2.7.3.3.1 奏効率 (部分集団解析)

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) の奏効率に対し、年齢、性別、PS (ECOG) 及び NSCLC の前治療歴を層別因子として、部分集団解析を行った結果を表 2.7.3.3-30～表 2.7.3.3-32 に示した。また、海外試験については地域を層別因子とした結果も示したが、人種については組入れられた被験者の大部分が白人であったため、以下には示さなかった。なお、いずれの部分集団も被験者数が限られており、確定的な結論を出すことはできなかった。

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、女性及び NSCLC の前治療歴 (2 レジメン以上) で奏効が認められなかった。

75 歳以上の部分集団における本薬群の奏効率は、CA209063 試験及び 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。

女性における奏効率は CA209063 試験でも男性と比較して低値を示した (男性: 18.8%, 女性: 3.1%) が、CA209017 試験では大きな差異はなかった (男性: 20.7%, 女性: 16.7%)。

NSCLC の前治療歴 (レジメン数) については、CA209063 試験では前治療歴 2 レジメンにおける奏効率は前治療歴 3 レジメン以上の奏効率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 試験では奏効率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 0 の被験者 (それぞれ 33.3% 及び 40.7%) と比較して 1 の被験者 (17.6% 及び 15.1%) では奏効率がやや低かった。

地域 (米国/カナダ, 欧州) の奏効率に対する明らかな影響はなかった。

2.7.3 臨床の有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-30 奏効率 (中央判定) に対する部分集団解析 (ONO-4538-05 試験)
解析対象集団: FAS

項目	分類	ONO-4538		
		該当対象者数	奏効率 (%)	95%信頼区間 ^{a)}
年齢 (歳)	<65	2/15	(13.3)	[3.7, 37.9]
	65 - <75	7/18	(38.9)	[20.3, 61.4]
	>=75	0/2	(0.0)	[0.0, 65.8]
性別	男	9/32	(28.1)	[15.6, 45.4]
	女	0/3	(0.0)	[0.0, 56.1]
Performance Status (ECOG)	0	6/18	(33.3)	[16.3, 56.3]
	1	3/17	(17.6)	[6.2, 41.0]
非小細胞肺癌の治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	9/33	(27.3)	[15.1, 44.2]
	2	0/2	(0.0)	[0.0, 65.8]

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) WILSON法による正規近似。

表 2.7.3.3-31 奏効率 (IRC 判定) に対する部分集団解析 (CA209063 試験)

項目	分類	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117		
		該当対象者数	奏効率 (%)	95%信頼区間 ^{a)}
AGE	<65	7/58	(12.1)	[5.0, 23.3]
	65 - <75	9/43	(20.9)	[10.0, 36.0]
	>=75	1/16	(6.3)	[0.2, 30.2]
GENDER	MALE	16/85	(18.8)	[11.2, 28.8]
	FEMALE	1/32	(3.1)	[0.1, 16.2]
BASELINE ECOG PERFORMANCE STATUS	0	4/26	(15.4)	[4.4, 34.9]
	1	13/91	(14.3)	[7.8, 23.2]
NUMBER OF PRIOR THERAPIES	2	4/41	(9.8)	[2.7, 23.1]
	3	9/52	(17.3)	[8.2, 30.3]
	>=4	4/24	(16.7)	[4.7, 37.4]
REGION	US	12/67	(17.9)	[9.6, 29.2]
	EUROPE	5/50	(10.0)	[3.3, 21.8]

Confirmed CR/PR as per RECIST 1.1 criteria (IRC Assessment).

a) Confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-32 奏効率 (実施施設の医師判定) に対する部分集団解析 (CA209017 試験)
NIVOLUMAB 3 mg/kg

項目	分類	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 135		
		該当対象 者数 者数	奏効率 (%)	95%信頼区間 ^{a)}
AGE	<65	15/ 79	(19.0)	[11.0, 29.4]
	65 - <75	11/ 45	(24.4)	[12.9, 39.5]
	>=75	1/ 11	(9.1)	[0.2, 41.3]
GENDER	MALE	23/ 111	(20.7)	[13.6, 29.5]
	FEMALE	4/ 24	(16.7)	[4.7, 37.4]
BASELINE ECOG PERFORMANCE STATUS	0	11/ 27	(40.7)	[22.4, 61.2]
	1	16/ 106	(15.1)	[8.9, 23.4]
	Not Reported	0/ 2		[0.0, 84.2]
TYPE OF PRIOR PT THERAPIES	Cisplatin	10/ 54	(18.5)	[9.3, 31.4]
	Carboplatin	17/ 81	(21.0)	[12.7, 31.5]
REGION	US/CANADA	7/ 43	(16.3)	[6.8, 30.7]
	EUROPE	16/ 77	(20.8)	[12.4, 31.5]
	Rest of World	4/ 15	(26.7)	[7.8, 55.1]

(a) CR+PR as per RECIST 1.1 criteria confirmation of response required (Investigator Assessment), confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

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) の奏効率に対し、年齢、性別、PS (ECOG) 及び NSCLC の前治療歴を層別因子として、部分集団解析を行った結果を表 2.7.3.3-33 及び表 2.7.3.3-34 に示した。また、CA209057 試験については本試験参加時の治療ライン及び地域を層別因子とした結果も示したが、人種については組入れられた被験者の大部分が白人であったため、以下には示さなかった。なお、いずれの部分集団も被験者数が限られており、確定的な結論を出すことはできなかった。

ONO-4538-06 試験において、4 名の部分集団ではあるが、75 歳以上で奏効が認められなかった。75 歳以上の部分集団における本薬群の奏効率は、CA209057 試験では 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。

女性における奏効率は、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 1 の被験者 (22.9%) と比較して 0 の被験者 (14.3%) で奏効率がやや低かったが、CA209057 試験では 1 以上の被験者 (17.3%) と比較して 0 の被験者 (23.8%) で奏効率はやや高く、PS の奏効率に対する影響は明らかではなかった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

NSCLC の前治療歴 (レジメン数) は, ONO-4538-06 試験では前治療歴が 2 レジメンの被験者の奏効率 (5.3%) は前治療歴が 1 レジメンの被験者の奏効率 (24.6%) と比較して数値的に低かった. CA209057 試験では維持療法による前治療の有無によって奏効率に大きな差異はなかった (有 : 17.2%, 無 : 20.6%) が, 本試験参加時の治療ラインが 2 次治療の被験者 (20.7%) と比較して 3 次治療の被験者 (8.6%) では奏効率がやや低かった. また, 地域 (米国/カナダ, 欧州, その他) は米国/カナダ (26.7%) と比較して欧州及びその他の地域 (それぞれ 16.3%及び 11.5%) で奏効率がやや低かった.

表 2.7.3.3-33 奏効率 (中央判定) に対する部分集団解析 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : FAS

項目	分類	ONO-4538		
		該当対象者数	奏効率 (%)	95%信頼区間 ^{a)}
年齢 (歳)	<65	11/40	(27.5)	[16.1, 42.8]
	65 - <75	4/32	(12.5)	[5.0, 28.1]
	>=75	0/4	(0.0)	[0.0, 49.0]
性別	男	11/49	(22.4)	[13.0, 35.9]
	女	4/27	(14.8)	[5.9, 32.5]
Performance Status (ECOG)	0	4/28	(14.3)	[5.7, 31.5]
	1	11/48	(22.9)	[13.3, 36.5]
非小細胞肺癌の治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	14/57	(24.6)	[15.2, 37.1]
	2	1/19	(5.3)	[0.9, 24.6]

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) WILSON法による正規近似.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-34 奏効率 (実施施設の医師判定) に対する部分集団解析 (CA209057 試験)
NIVOLUMAB 3 mg/kg

項目	分類	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 292		
		該当 対象 者数 者数	奏効率 (%)	95%信頼区間 ^{a)}
AGE	<65	32/ 184	(17.4)	[12.2, 23.7]
	65 - <75	22/ 88	(25.0)	[16.4, 35.4]
	>=75	2/ 20	(10.0)	[1.2, 31.7]
GENDER	MALE	32/ 151	(21.2)	[15.0, 28.6]
	FEMALE	24/ 141	(17.0)	[11.2, 24.3]
BASELINE ECOG PERFORMANCE STATUS	0	20/ 84	(23.8)	[15.2, 34.3]
	>=1	36/ 208	(17.3)	[12.4, 23.1]
	Not Reported	0/ 0		[N.A., N.A.]
PRIOR USE OF MAINTENANCE THERAPY	YES	21/ 122	(17.2)	[11.0, 25.1]
	NO	35/ 170	(20.6)	[14.8, 27.5]
LINE OF THERAPY	SECOND LINE	53/ 256	(20.7)	[15.9, 26.2]
	THIRD LINE	3/ 35	(8.6)	[1.8, 23.1]
	Other	0/ 1		[0.0, 97.5]
REGION	US/CANADA	28/ 105	(26.7)	[18.5, 36.2]
	EUROPE	22/ 135	(16.3)	[10.5, 23.6]
	Rest of World	6/ 52	(11.5)	[4.4, 23.4]

(a) CR+PR as per RECIST 1.1 criteria confirmation of response required (Investigator Assessment), confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.2 OS (部分集団解析)

1) SQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の OS に対し、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、部分集団解析を行い、その結果を図 2.7.3.3-18 に示した。部分集団解析は、各集団に対して層別因子及びベースラインにおける潜在的な予後因子で調整を行わない単変量 Cox 回帰モデルを用いて多重性の調整を行わずに実施した。

年齢 75 歳以上及び米国・カナダ・欧州以外の地域の部分集団を除き、本薬の OS に対する効果は一貫してドセタキセルを上回っていた。一方、年齢 75 歳以上及び米国・カナダ・欧州以外の地域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。また、事後解析の結果、75 歳以上の被験者において重要な予後因子の一つであるベースラインの PS (ECOG) について、本薬群とドセタキセル群に差異が確認された (PS が 1 である被験者の割合 本薬群 : 90.9%, ドセタキセル群 : 61.1%)。

図 2.7.3.3-18 OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験)

All Randomized Subjects

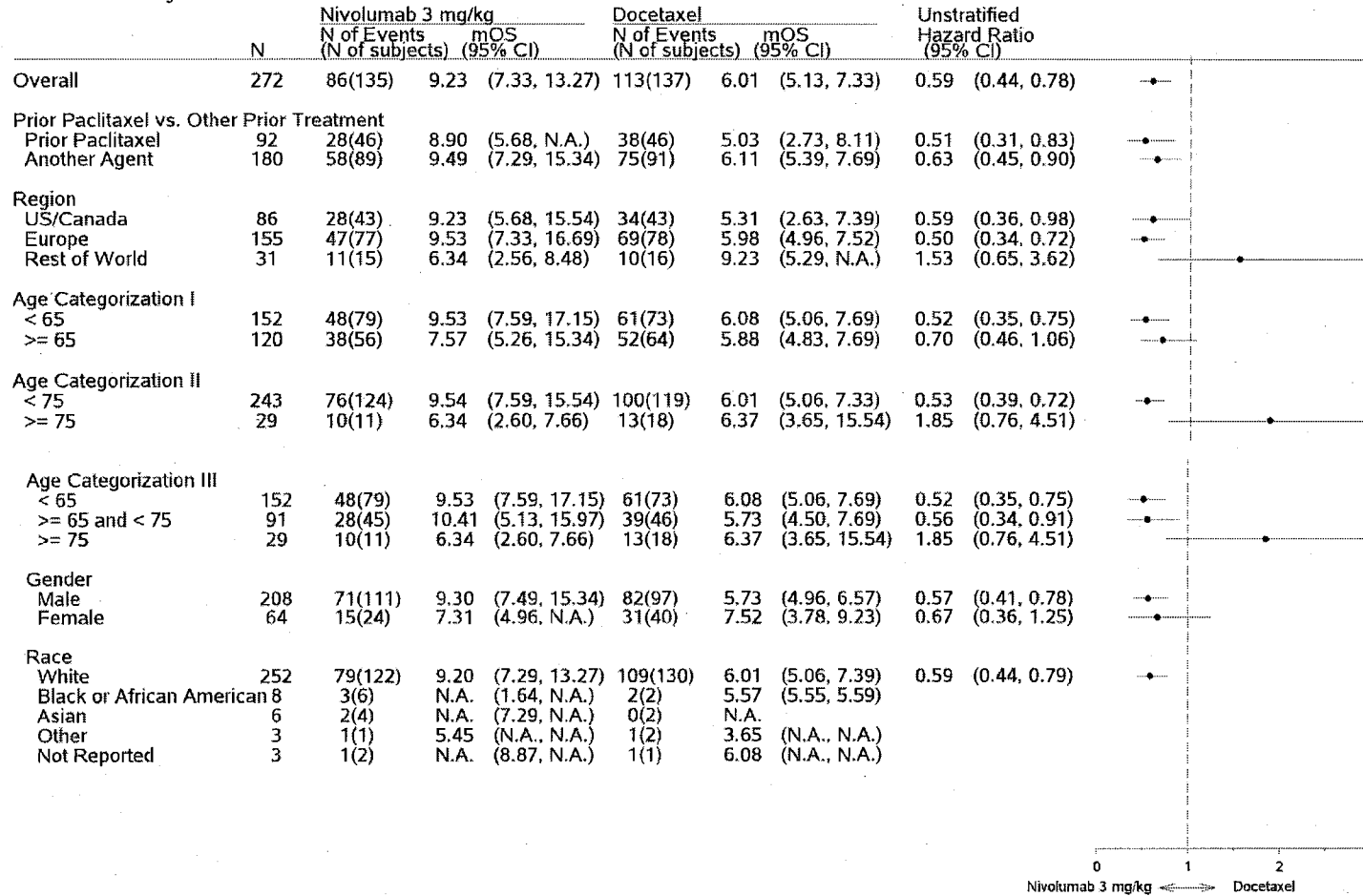
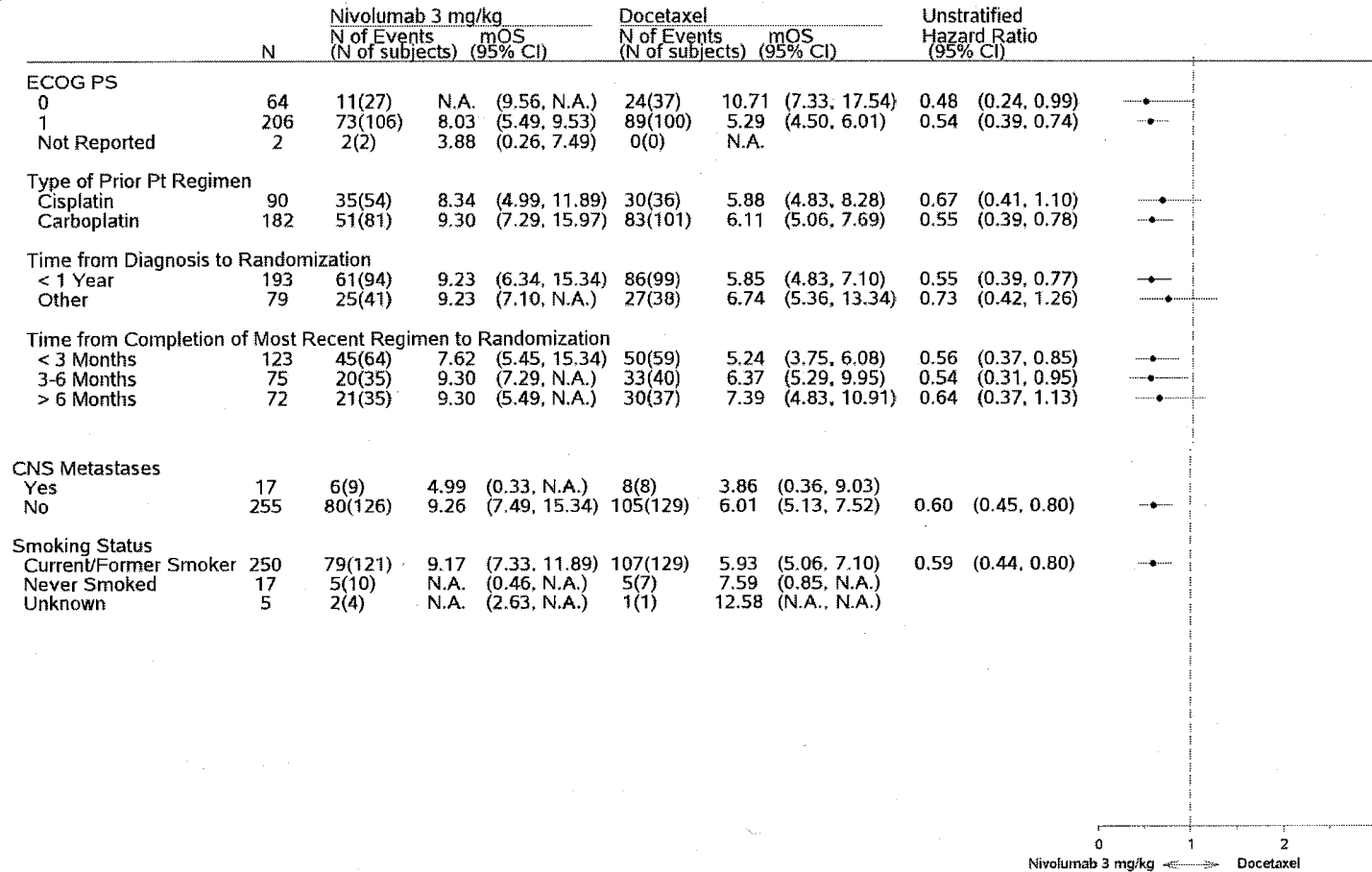


図 2.7.3.3-18 OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験) (続き)



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の OS に対し、年齢、性別、人種、地域、投与開始前の PS、喫煙状況、中枢神経系への転移、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、部分集団解析を行い、その結果を図 2.7.3.3-19 に示した。部分集団解析は、各集団に対して層別因子及びベースラインにおける潜在的な予後因子で調整を行わない単変量 Cox 回帰モデルを用いて多重性の調整を行わずに実施した。

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。

図 2.7.3.3-19 OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

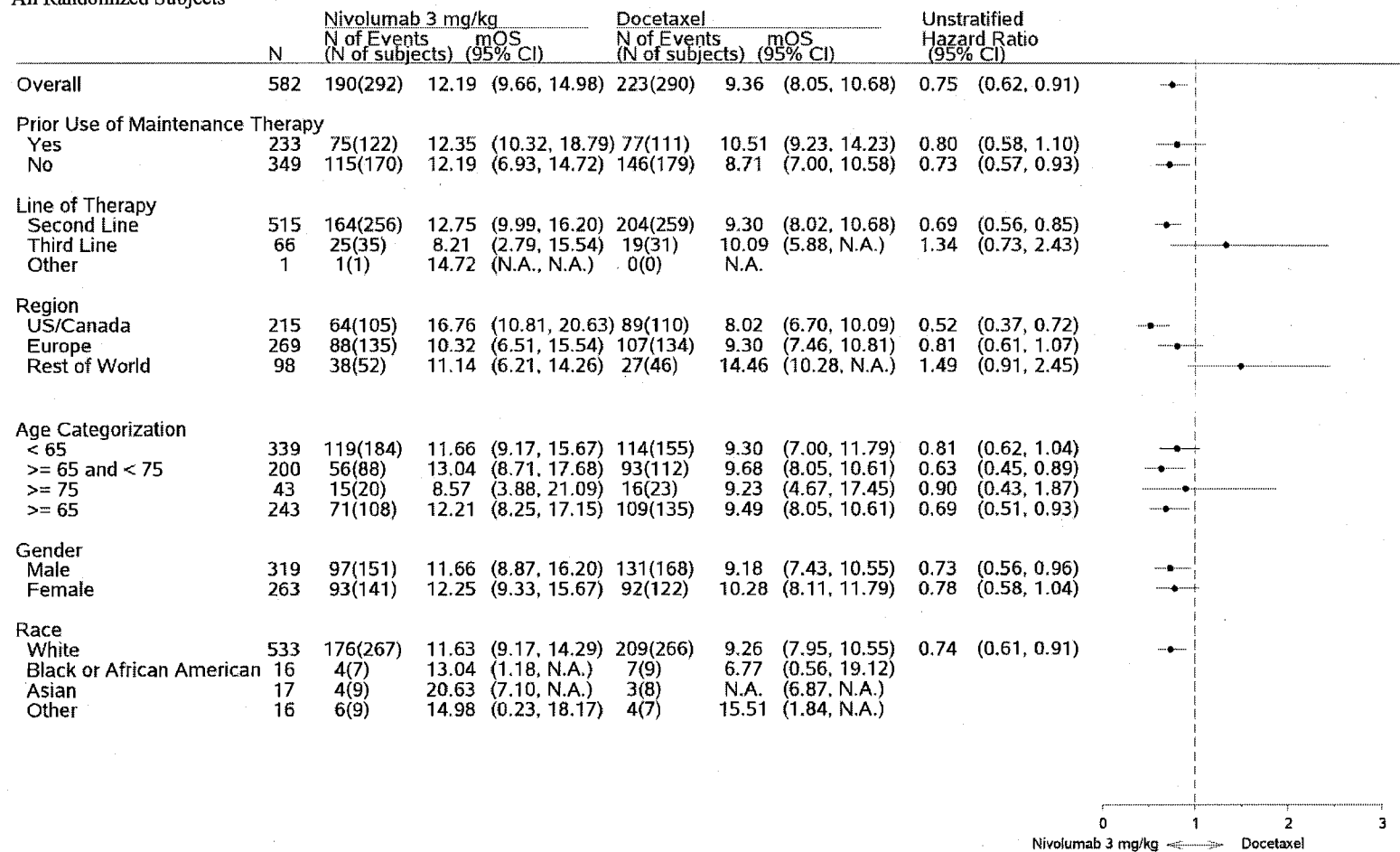


図 2.7.3.3-19 OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験) (続き 1)

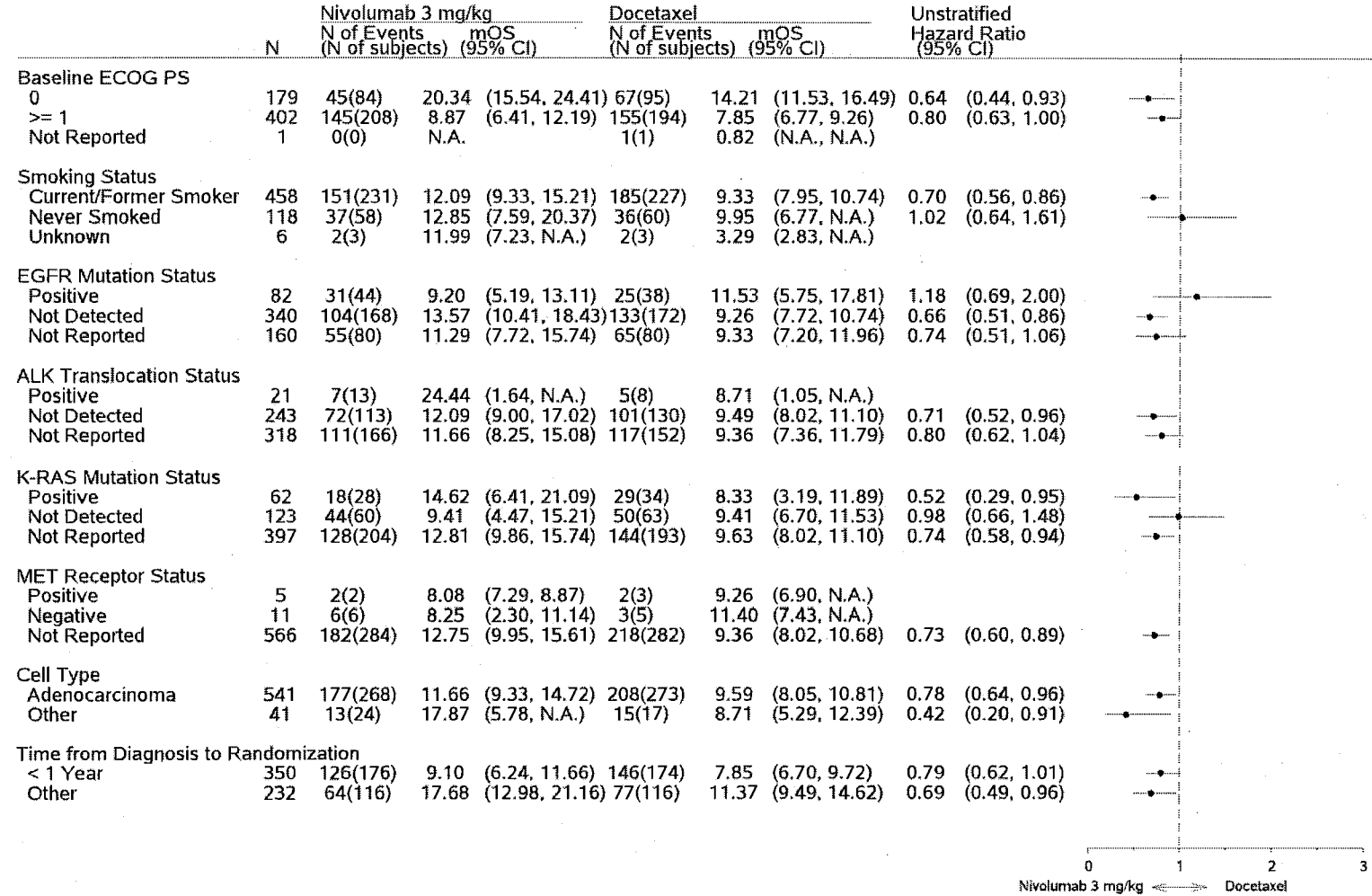
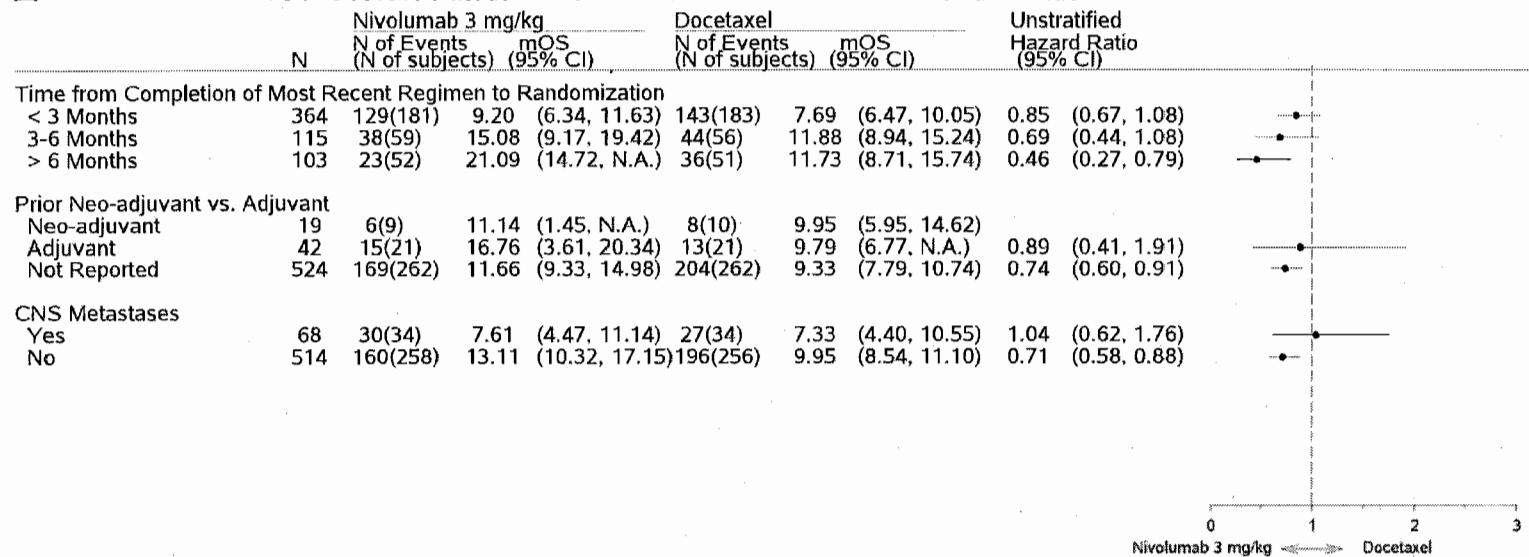


図 2.7.3.3-19 OS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験) (続き 2)



HR was not computed for subset categories with less than 10 subjects per treatment group

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.3 PFS (部分集団解析)

1) SQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の PFS に対し、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、PFS について部分集団解析を行い、その結果を図 2.7.3.3-20 に示した。

年齢 75 歳以上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 OS と同様に、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。

図 2.7.3.3-20 PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験)

All Randomized Subjects

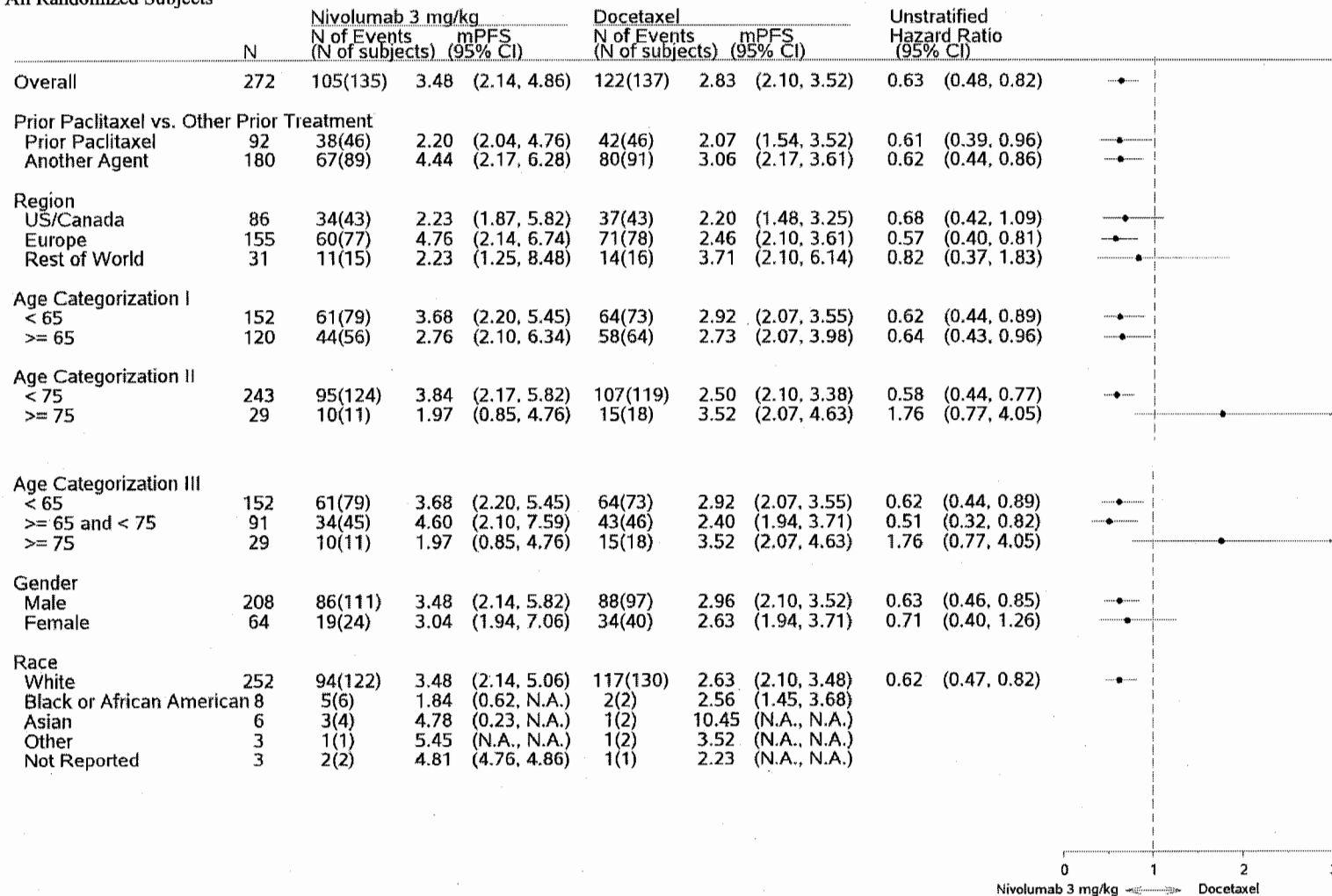
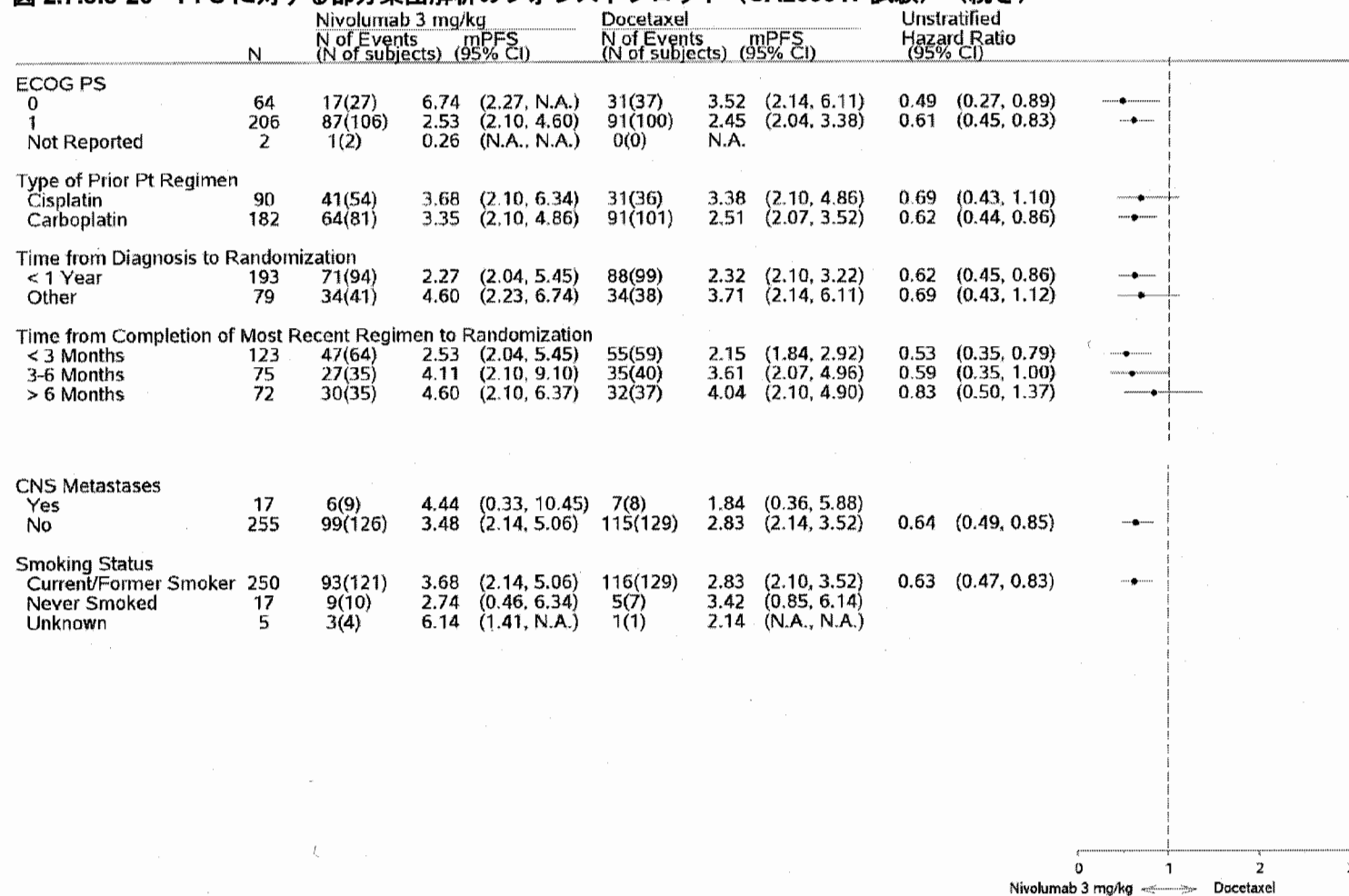


図 2.7.3.3-20 PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209017 試験) (続き)



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の PFS に対し、年齢、性別、人種、地域、投与開始前の PS、喫煙状況、中枢神経系への転移、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治療完了から割付けまでの期間を検討因子として、PFS について部分集団解析を行い、その結果を図 2.7.3.3-21 に示した。

K-RAS 遺伝子変異不検出の部分集団を除いた 3 次治療例、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。

図 2.7.3.3-21 PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験)

All Randomized Subjects

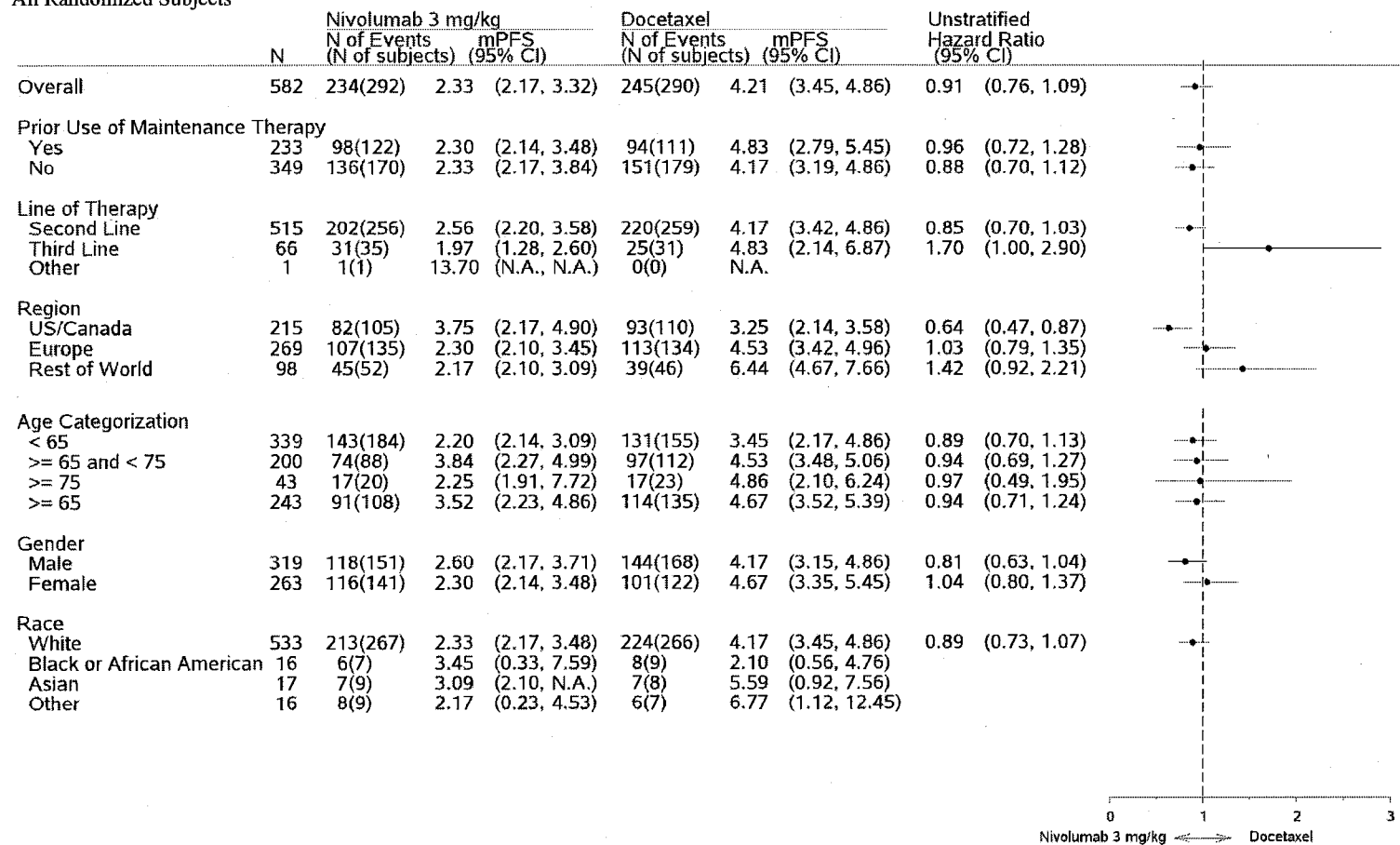


図 2.7.3.3-21 PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験) (続き 1)

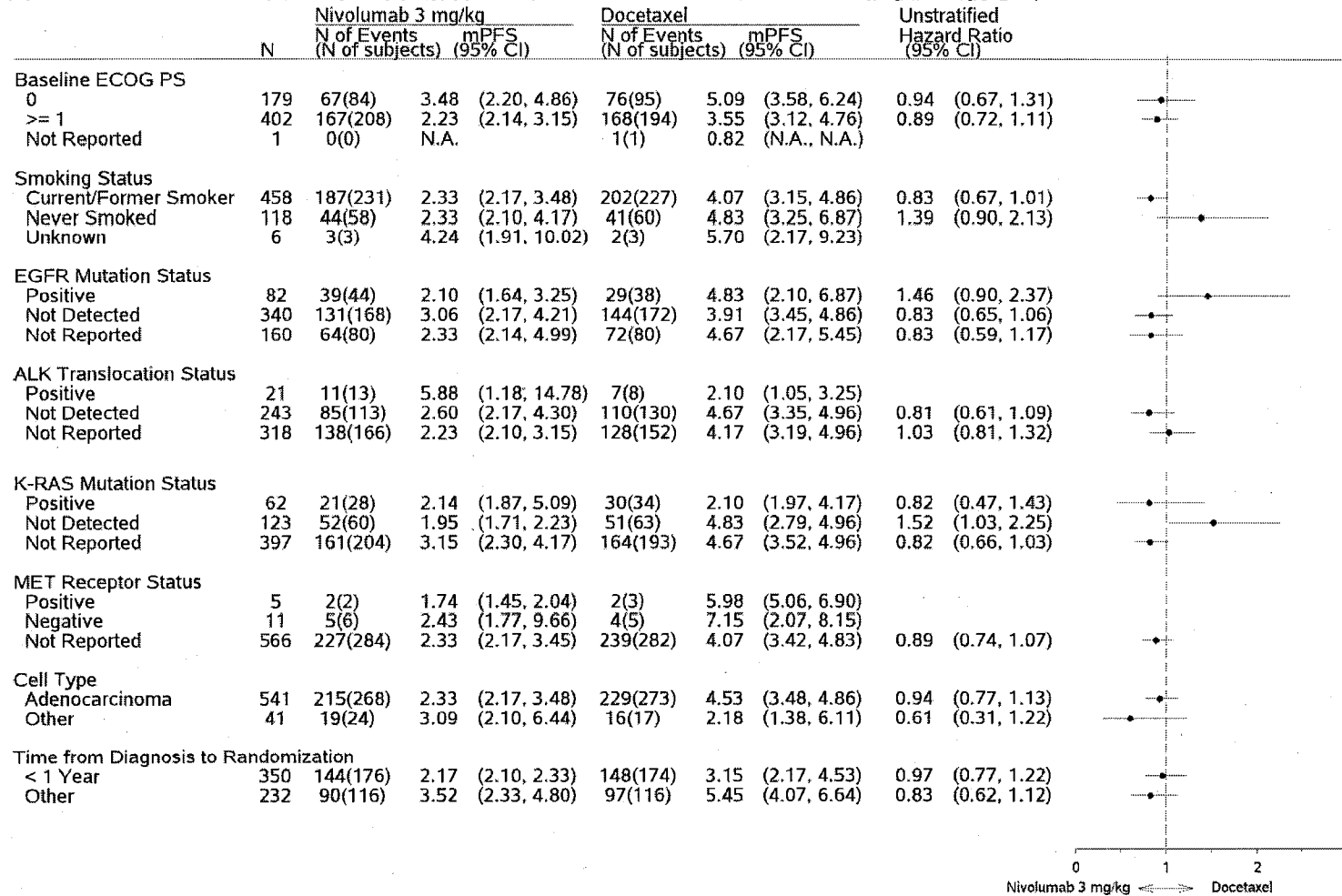
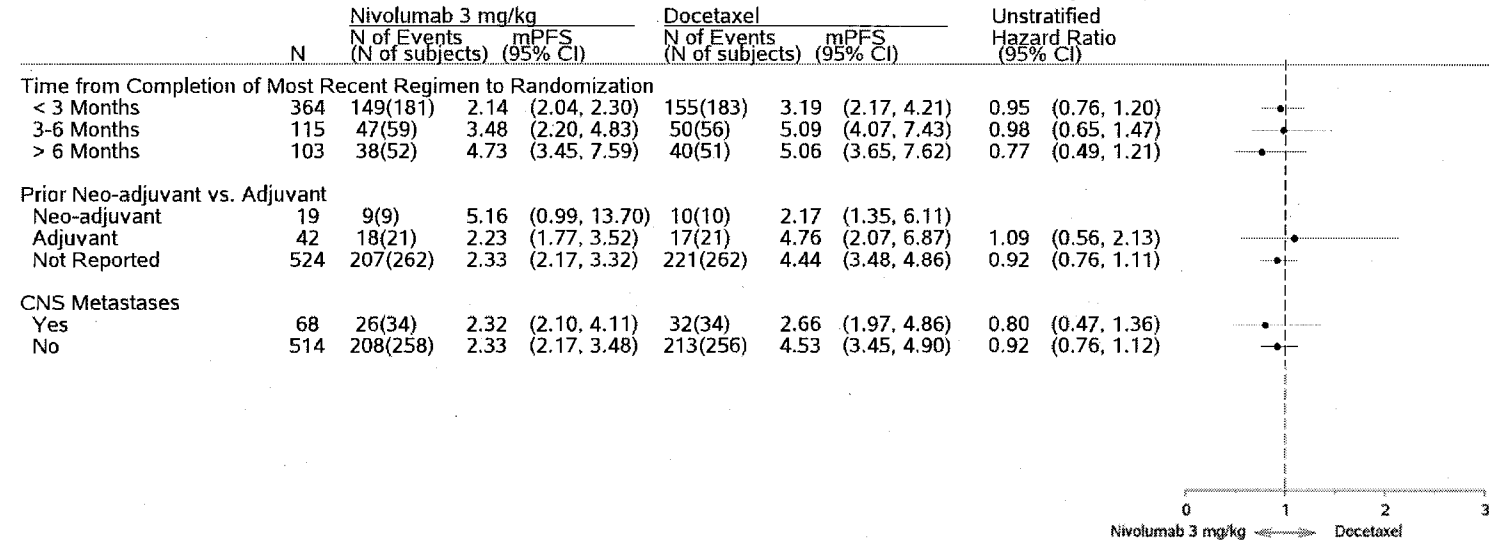


図 2.7.3.3-21 PFS に対する部分集団解析のフォレストプロット (CA209057 試験) (続き 2)



HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.3.3.4 PD-L1 の発現と有効性の関連性

1) PD-L1 の検査方法及び判定方法について

PD-L1 の検査は、Bristol-Myers Squibb 社及び Dako North America 社が共同で開発した PD-L1 免疫組織化学アッセイを用いて実施した。本アッセイでは、ウサギ抗ヒト PD-L1 抗体 (clone 28-8) を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) された腫瘍組織検体中の PD-L1 を検出した。

PD-L1 の判定方法は、中央評価機関において、治験実施施設から提出された腫瘍組織検体中に評価可能な腫瘍細胞が 100 個以上存在することが確認された後、上記アッセイによって細胞膜が染色された細胞 (PD-L1 陽性細胞) の計測を行った。評価可能な腫瘍細胞に占める PD-L1 陽性細胞の割合を 1%未満, 1%以上, 5%未満, 5%以上, 10%未満及び 10%以上に分けて部分集団解析を行った。

2) PD-L1 発現状況別の有効性の結果について

(1) SQ-NSCLC

CA209017 試験に組み入れられた被験者の PD-L1 の発現状況に関して、本薬群 (135 名) で PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ、54 名 (40.0%), 63 名 (46.7%), 42 名 (31.1%) 及び 36 名 (26.7%) であった。なお、PD-L1 発現が計測不能であった被験者は 18 名 (13.3%) であった。また、ドセタキセル群 (137 名) で PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ、52 名 (38.0%), 56 名 (40.9%), 39 名 (28.5%) 及び 33 名 (24.1%) であった。なお、PD-L1 発現が計測不能であった被験者は 29 名 (21.2%) であった。

PD-L1 の発現状況別の全生存期間 (OS), 奏効率 (ORR) 及び無増悪生存期間 (PFS) について以下に示した。

a) OS

OS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-35 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の OS (中央値) はそれぞれ、8.71 カ月 [95%CI: 5.68, 15.54], 9.30 カ月 [95%CI: 5.45, 15.97], 9.95 カ月 [95%CI: 5.82, 17.15] 及び 10.64 カ月 [95%CI: 7.33, N.A.] であり、本薬の OS に PD-L1 の発現状況の違いによる明確な差異は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-35 PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209017 試験)

PD-L1 発現		OS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 1%)	9.30 カ月 [5.45, 15.97]	1.10 [0.70, 1.73]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	8.71 カ月 [5.68, 15.54]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 5%)	9.95 カ月 [5.82, 17.15]	0.87 [0.54, 1.40]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	8.54 カ月 [5.49, 13.27]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 10%)	10.64 カ月 [7.33, N.A.]	0.78 [0.47, 1.30]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	8.21 カ月 [5.49, 11.89]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

b) 奏効率

奏効率に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-36 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の奏効率はそれぞれ, 16.7% [95%CI : 7.9, 29.3], 17.5% [95%CI : 9.1, 29.0], 21.4% [95%CI : 10.3, 36.8] 及び 19.4% [95%CI : 8.2, 36.0] であり, 本薬の ORR に PD-L1 の発現状況の違いによる明確な差異は認められなかった。

表 2.7.3.3-36 PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率) (CA209017 試験)

PD-L1 発現		奏効率 (%), n/N, [95%CI]	オッズ比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 1%)	17.5, (11/63), [9.1, 29.0]	1.06 [0.40, 2.78]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	16.7, (9/54), [7.9, 29.3]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 5%)	21.4, (9/42), [10.3, 36.8]	1.59 [0.60, 4.21]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	14.7, (11/75), [7.6, 24.7]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 10%)	19.4, (7/36), [8.2, 36.0]	1.26 [0.46, 3.49]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	16.0, (13/81), [8.8, 25.9]	
	本薬 (計測不能)	38.9, (7/18), [17.3, 64.3]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

c) 無増悪生存期間 (PFS)

PFS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-37 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の PFS (中央値) はそれぞれ, 3.06 カ月 [95%CI : 1.97, 5.06], 3.25 カ月 [95%CI : 2.10, 5.82], 4.80 カ月 [95%CI : 2.10, 7.56] 及び 3.68 カ月 [95%CI : 2.10, 10.41] であった。PD-L1 陽性細胞の割合が 5%以上及び 10%以上の被験者においては, 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。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-37 PD-L1 発現別有効性解析 (PFS) (CA209017 試験)

PD-L1 発現		PFS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1≥1%)	3.25 カ月 [2.10, 5.82]	0.79 [0.52, 1.19]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	3.06 カ月 [1.97, 5.06]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1≥5%)	4.80 カ月 [2.10, 7.56]	0.58 [(0.37, 0.91)]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	2.23 カ月 [1.94, 4.73]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1≥10%)	3.68 カ月 [2.10, 10.41]	0.61 [(0.38, 0.98)]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	2.27 カ月 [1.97, 4.86]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

d) 本薬とドセタキセルの PD-L1 発現状況別の有効性を比較した結果

本薬とドセタキセルの PD-L1 発現状況別の有効性を比較した結果について検討した。本薬群及びドセタキセル群における OS, 奏効率及び PFS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-38～表 2.7.3.3-40 に示した。

PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満であった被験者における本薬群及びドセタキセル群の OS は, 8.71 カ月 [95%CI: 5.68, 15.54] 及び 5.91 カ月 [95%CI: 4.96, 7.69] であった。また, PD-L1 陽性細胞の割合が 1%以上であった被験者における本薬群及びドセタキセル投与群の OS は, 9.30 カ月 [95%CI: 5.45, 15.97] 及び 7.24 カ月 [95%CI: 4.86, 8.77] であった。

表 2.7.3.3-38 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209017 試験)

PD-L1 発現		投与群	OS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	8.71 カ月 [5.68, 15.54]	0.58 [0.37, 0.91]
		ドセタキセル群	5.91 カ月 [4.96, 7.69]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	9.30 カ月 [5.45, 15.97]	0.70 [0.46, 1.06]
		ドセタキセル群	7.24 カ月 [4.86, 8.77]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	8.54 カ月 [5.49, 13.27]	0.69 [0.47, 1.02]
		ドセタキセル群	6.14 カ月 [5.13, 8.28]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	9.95 カ月 [5.82, 17.15]	0.55 [0.33, 0.92]
		ドセタキセル群	6.37 カ月 [4.50, 9.03]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	8.21 カ月 [5.49, 11.89]	0.70 [0.48, 1.00]
		ドセタキセル群	6.11 カ月 [4.96, 8.21]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	10.64 カ月 [7.33, N.A.]	0.52 [0.30, 0.92]
		ドセタキセル群	7.10 カ月 [4.73, 9.03]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-39 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率)
(CA209017 試験)

PD-L1 発現		投与群	ORR (%), n/N, [95%CI]	オッズ比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	16.7, (9/54), [7.9, 29.3]	1.88 [0.59, 6.04]
		ドセタキセル群	9.6, (5/52), [3.2, 21.0]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	17.5, (11/63), [9.1, 29.0]	1.76 [0.61, 5.13]
		ドセタキセル群	10.7, (6/56), [4.0, 21.9]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	14.7, (11/75), [7.6, 24.7]	1.31 [0.49, 3.48]
		ドセタキセル群	11.6, (8/69), [5.1, 21.6]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	21.4, (9/42), [10.3, 36.8]	3.27 [0.82, 13.13]
		ドセタキセル群	7.7, (3/39), [1.6, 20.9]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	16.0, (13/81), [8.8, 25.9]	1.60 [0.62, 4.11]
		ドセタキセル群	10.7, (8/75), [4.7, 19.9]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	19.4, (7/36), [8.2, 36.0]	2.41 [0.57, 10.25]
		ドセタキセル群	9.1, (3/33), [1.9, 24.3]	
計測不能	本薬群	38.9, (7/18), [17.3, 64.3]	N.A.	
	ドセタキセル群	3.4, (1/29), [<0.1 , 17.8]		

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

表 2.7.3.3-40 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (PFS)
(CA209017 試験)

PD-L1 発現		投与群	PFS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	3.06 カ月 [1.97, 5.06]	0.70 [0.47, 1.06]
		ドセタキセル群	2.96 カ月 [2.10, 3.58]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	3.25 カ月 [2.10, 5.82]	0.63 [0.41, 0.95]
		ドセタキセル群	2.83 カ月 [1.97, 4.21]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	2.23 カ月 [1.94, 4.73]	0.78 [0.54, 1.11]
		ドセタキセル群	2.92 カ月 [2.10, 3.55]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	4.80 カ月 [2.10, 7.56]	0.50 [0.30, 0.83]
		ドセタキセル群	3.06 カ月 [1.94, 4.63]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	2.27 カ月 [1.97, 4.86]	0.73 [0.52, 1.03]
		ドセタキセル群	2.83 カ月 [2.07, 3.52]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	3.68 カ月 [2.10, 10.41]	0.53 [0.31, 0.93]
		ドセタキセル群	3.25 カ月 [1.54, 4.73]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

(2) NSQ-NSCLC

CA209057 試験に組入れられた被験者の PD-L1 の発現状況に関して, 本薬群 (292 名) で PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ, 108 名 (37.0%), 123 名 (42.1%), 95 名 (32.5%) 及び 86 名 (29.5%) であった。なお, PD-L1 発現が計測不能であった被験者は 61 名 (20.9%) であった。また, ドセタキ

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

セル群 (290 名) で PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ, 101 名 (34.8%), 123 名 (42.4%), 86 名 (29.7%) 及び 79 名 (27.2%) であった。なお, PD-L1 発現が計測不能であった被験者は 66 名 (22.8%) であった。

PD-L1 の発現状況別の全生存期間 (OS), 奏効率 (ORR) 及び無増悪生存期間 (PFS) について以下に示した。

a) OS

OS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-41 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の OS (中央値) はそれぞれ, 10.41 カ月 [95%CI: 7.29, 14.26], 17.15 カ月 [95%CI: 12.09, 20.63], 18.17 カ月 [95%CI: 15.21, N.A.] 及び 19.38 カ月 [95%CI: 15.21, N.A.] であり, 本薬の OS に PD-L1 の発現状況の違いによる差異が認められた。

表 2.7.3.3-41 PD-L1 発現別有効性解析 (OS) (CA209057 試験)

	PD-L1 発現	OS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 1%)	17.15 カ月 [12.09, 20.63]	0.70 [0.50, 0.97]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	10.41 カ月 [7.29, 14.26]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 5%)	18.17 カ月 [15.21, N.A.]	0.52 [0.37, 0.74]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	9.66 カ月 [6.87, 12.62]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 10%)	19.38 カ月 [15.21, N.A.]	0.52 [0.36, 0.74]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	9.86 カ月 [6.87, 12.81]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

b) 奏効率

奏効率に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-42 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の奏効率はそれぞれ, 9.3% [95%CI: 4.5, 16.4], 30.9% [95%CI: 22.9, 39.9], 35.8% [95%CI: 26.2, 46.3] 及び 37.2% [95%CI: 27.0, 48.3] であり, 本薬の奏効率に PD-L1 の発現状況の違いによる差異が認められた。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-42 PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率) (CA209057 試験)

PD-L1 発現		奏効率 (%), n/N, [95%CI]	オッズ比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 1%)	30.9, (38/123), [22.9, 39.9]	4.38 [2.06, 9.32]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	9.3, (10/108), [4.5, 16.4]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 5%)	35.8, (34/95), [26.2, 46.3]	4.86 [2.43, 9.72]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	10.3, (14/136), [5.7, 16.7]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 10%)	37.2, (32/86), [27.0, 48.3]	4.78 [2.42, 9.42]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	11.0, (16/145), [6.4, 17.3]	
	本薬 (計測不能)	13.1, (8/61), [5.8, 24.2]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

c) 無増悪生存期間 (PFS)

PFS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-43 に示した。本薬群において PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満, 1%以上, 5%以上及び 10%以上であった被験者の PFS (中央値) はそれぞれ, 2.14 カ月 [95%CI: 1.97, 2.20], 4.21 カ月 [95%CI: 2.30, 5.09], 4.99 カ月 [95%CI: 3.58, 7.72] 及び 4.99 カ月 [95%CI: 3.58, 7.69] であり, 本薬の PFS に PD-L1 の発現状況の違いによる差異が認められた。

表 2.7.3.3-43 PD-L1 発現別有効性解析 (PFS) (CA209057 試験)

PD-L1 発現		PFS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 1%)	4.21 カ月 [2.30, 5.09]	0.58 [0.43, 0.78]
	本薬 (陰性 PD-L1<1%)	2.14 カ月 [1.97, 2.20]	
カットオフ値 5%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 5%)	4.99 カ月 [3.58, 7.72]	0.47 [0.34, 0.63]
	本薬 (陰性 PD-L1<5%)	2.10 カ月 [1.94, 2.17]	
カットオフ値 10%	本薬 (陽性 PD-L1 \geq 10%)	4.99 カ月 [3.58, 7.69]	0.50 [0.37, 0.69]
	本薬 (陰性 PD-L1<10%)	2.14 カ月 [1.97, 2.20]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

d) 本薬とドセタキセルの PD-L1 発現状況別の有効性を比較した結果

本薬とドセタキセルの PD-L1 発現状況別の有効性を比較した結果について検討した。本薬群及びドセタキセル群における OS, 奏効率及び PFS に関する PD-L1 発現別有効性解析結果について表 2.7.3.3-44~表 2.7.3.3-46 に示した。

PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満であった被験者における本薬群及びドセタキセル群の OS は, 10.41 カ月 [95%CI: 7.29, 14.26] 及び 10.09 カ月 [95%CI: 7.36, 11.93] であった。また, PD-L1 陽性細胞の割合が 1%以上であった被験者における本薬群及びドセタキセル群の OS は, 17.15 カ月 [95%CI: 12.09, 20.63] 及び 9.00 カ月 [95%CI: 7.10, 10.55] であった。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-44 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (OS)
(CA209057 試験)

PD-L1 発現		投与群	OS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	10.41 カ月 [7.29, 14.26]	0.90 [0.66, 1.24]
		ドセタキセル群	10.09 カ月 [7.36, 11.93]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	17.15 カ月 [12.09, 20.63]	0.59 [0.43, 0.81]
		ドセタキセル群	9.00 カ月 [7.10, 10.55]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	9.66 カ月 [6.87, 12.62]	1.01 [0.76, 1.33]
		ドセタキセル群	10.09 カ月 [8.05, 11.93]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	18.17 カ月 [15.21, N.A.]	0.43 [0.30, 0.63]
		ドセタキセル群	8.11 カ月 [6.47, 10.05]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	9.86 カ月 [6.87, 12.81]	1.00 [0.76, 1.31]
		ドセタキセル群	10.28 カ月 [8.54, 11.96]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	19.38 カ月 [15.21, N.A.]	0.40 [0.27, 0.59]
		ドセタキセル群	7.95 カ月 [6.28, 9.99]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

表 2.7.3.3-45 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (奏効率)
(CA209057 試験)

PD-L1 発現		投与群	ORR (%) , n/N, [95%CI]	オッズ比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	9.3, (10/108), [4.5, 16.4]	0.59 [0.25, 1.37]
		ドセタキセル群	14.9, (15/101), [8.6, 23.3]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	30.9, (38/123), [22.9, 39.9]	3.22 [1.66, 6.24]
		ドセタキセル群	12.2, (15/123), [7.0, 19.3]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	10.3, (14/136), [5.7, 16.7]	0.72 [0.34, 1.50]
		ドセタキセル群	13.8, (19/138), [8.5, 20.7]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	35.8, (34/95), [26.2, 46.3]	3.80 [1.78, 8.12]
		ドセタキセル群	12.8, (11/86), [6.6, 21.7]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	11.0, (16/145), [6.4, 17.3]	0.78 [0.38, 1.56]
		ドセタキセル群	13.8, (20/145), [8.6, 20.5]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	37.2, (32/86), [27.0, 48.3]	4.09 [1.85, 9.05]
		ドセタキセル群	12.7, (10/79), [6.2, 22.0]	
	計測不能	本薬群	13.1, (8/61), [5.8, 24.2]	N.A.
		ドセタキセル群	9.1, (6/66), [3.4, 18.7]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて推定した。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.3.3-46 本薬群及びドセタキセル群における PD-L1 発現別有効性解析 (PFS)
(CA209057 試験)

PD-L1 発現		投与群	PFS [95%CI]	ハザード比 [95%CI] ^{a)}
カットオフ値 1%	陰性 (PD-L1<1%)	本薬群	2.14 カ月 [1.97, 2.20]	1.16 [0.86, 1.57]
		ドセタキセル群	3.58 カ月 [2.17, 4.86]	
	陽性 (PD-L1≥1%)	本薬群	4.21 カ月 [2.30, 5.09]	0.72 [0.54, 0.96]
		ドセタキセル群	4.53 カ月 [3.25, 5.06]	
カットオフ値 5%	陰性 (PD-L1<5%)	本薬群	2.10 カ月 [1.94, 2.17]	1.29 [0.99, 1.67]
		ドセタキセル群	4.17 カ月 [3.15, 5.06]	
	陽性 (PD-L1≥5%)	本薬群	4.99 カ月 [3.58, 7.72]	0.56 [0.40, 0.78]
		ドセタキセル群	3.78 カ月 [2.17, 4.86]	
カットオフ値 10%	陰性 (PD-L1<10%)	本薬群	2.14 カ月 [1.97, 2.20]	1.23 [0.95, 1.59]
		ドセタキセル群	4.21 カ月 [3.25, 5.09]	
	陽性 (PD-L1≥10%)	本薬群	4.99 カ月 [3.58, 7.69]	0.54 [0.38, 0.76]
		ドセタキセル群	3.65 カ月 [2.17, 4.86]	

a) 治療群, PD-L1 のステータス及び治療群と PD-L1 のステータスの交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬はヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり, PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し, 抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することで, がんに対する免疫反応を亢進させ, 抗腫瘍効果を示すと考えられている³⁾。本薬の特性から, 本薬が抗腫瘍効果を示すためには, PD-1 を占有することが必要な条件と考えられる。海外第 I 相試験 (CA209003 試験) で検討した PD-1 占有の結果では, 本薬 0.3 mg/kg 以上が投与された全被験者で本薬による血中 CD3 陽性細胞の PD-1 占有が認められている⁴⁾。腫瘍組織内に浸潤した T 細胞における PD-1 占有については検討できていないが, 本結果より本薬の抗腫瘍効果は 0.3 mg/kg 以上の投与量で期待できると考えた。

切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の用法・用量は, CA209003 試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ, 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択し, 海外第 III 相試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) において有効性及び安全性を確認した。また, 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験) では, CA209003 試験における有効性及び安全性の成績に加え, 国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) 及び海外第 I 相試験 (CA209001 試験) で得られた薬物動態を比較した結果に基づき, 海外第 III 相試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) と同一の用法・用量を選択し, 有効性及び安全性を確認した。

海外第 III 相試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) では, CA209003 試験の以下に示す 20()年()月()日時点のカットオフデータを踏まえ, 用法・用量を決定した。CA209003 試験では, 悪性腫瘍患者を対象に 0.1~10 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を行った。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

その結果、NSCLC 及び腎細胞がん患者では 1~10 mg/kg 並びに悪性黒色腫では 0.1~10 mg/kg の用量範囲で抗腫瘍効果（奏効率として 6~41%）が認められた。NSCLC では、1 mg/kg 群の奏効率は 6%（1/18 名）であったのに対し、3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の奏効率はそれぞれ 32%（6/19 名）及び 18%（7/39 名）であり、3 mg/kg 以上の用量で 1 mg/kg を上回る抗腫瘍効果が認められた。安全性に関しては、10 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与における忍容性が確認されたが、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現率が、0.1~3 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群で高い傾向が認められた。ただし、本薬との因果関係が否定できない有害事象の種類、発現率及び重症度は、評価した用量間で概ね類似していた。以上の探索的な有効性及び安全性の結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験、CA209057 試験）では用法・用量として 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した。

また、日本人を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）では、ONO-4538-01 試験及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験）で得られた日本人と非日本人の薬物動態を比較した結果、両者の AUC と Cmax の分布は重なっており、大きな差異は認められなかったこと並びに日本人及び非日本人における T1/2 の平均値はそれぞれ 13~21 日及び 17~25 日と同程度であったことから、日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であると判断し、海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）と同一の用法・用量である 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択した。

3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を用法・用量として実施した海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験及び CA209057 試験）及び国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験）の有効性の結果は 2.7.3 臨床的有効性に示したとおりであり、ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験において日本人患者での OS はデータカットオフ時点で中央値に未達であったが、ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験の奏効率、PFS 並びに 6 カ月時点の生存率及び無増悪生存率は CA209017 試験及び CA209057 試験の本薬群と遜色のない結果であり、日本人患者に対しても非日本人患者と遜色のない有効性が得られると判断した。一方、PD-L1 発現別の本薬の有効性について、SQ-NSCLC では PD-L1 発現の陰性/陽性にかかわらず、本薬はドセタキセルを上回る有効性を示した。NSQ-NSCLC では、PD-L1 発現が陽性の群では SQ-NSCLC と同様に本薬はドセタキセルを上回る有効性を示したが、PD-L1 発現が陰性の群では、本薬とドセタキセルの有効性は類似していた。PD-L1 発現が陰性の NSQ-NSCLC 患者に対する本薬の投与について、ドセタキセルを上回る有効性は示されていないが、ドセタキセルの有効性に劣るものではなく、また本薬の特徴である有効例の効果の持続は PD-L1 発現が陰性の患者でも示されている。また、後述する本薬の安全性も踏まえ

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

ると、PD-L1 発現が陰性の NSQ-NSCLC 患者に対して本薬はドセタキセルを上回る一定のベネフィットがあると考えた。

安全性に関して、国内外の試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験, CA209063 試験, CA209017 試験及び CA209057 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 (10%以上) 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。国内外で副作用の発現状況は大きく異ならないと考えられた。CA209017 試験では, 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, 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, 嘔吐, 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であった。CA209057 試験では, 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, そう痒症及び甲状腺機能低下症であった。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, 無力症, 末梢性浮腫, 粘膜の炎症, 悪心, 下痢, 口内炎, 脱毛症, 食欲減退, 筋肉痛, 好中球数減少, 白血球数減少, 味覚異常, 錯感覚, 末梢性ニューロパチー, 貧血, 好中球減少症, 発熱性好中球減少症及び白血球減少症であった。

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) で認められた 2 名 (肺炎, 虚血性脳卒中), ONO-4538-05 試験で認められた治療期に発現した肺臓炎により, 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 1 名及び海外第 III 相試験 (CA209057 試験) で認められた 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。また, 国内外の試験で本薬群に共通して認められた重篤な副作用は, 肺毒性関連の事象であった。

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った。一方, 本薬に起因する重大な副作用として肺毒性関連の事象の発現リスクがあると考えられるが, 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あれば本薬のリスクの最小化は可能と考えられ, 本薬の投与対象患者が「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であることを踏まえると, 本薬のリスクは忍容可能と判断した。

以上の結果から, 「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」における本薬の推奨用法・用量については, 3 mg/kg (体重) の 2 週間間隔投与が妥当であると考えた。

2.7.3 臨床的有効性 ニボルマブ (NSCLC)

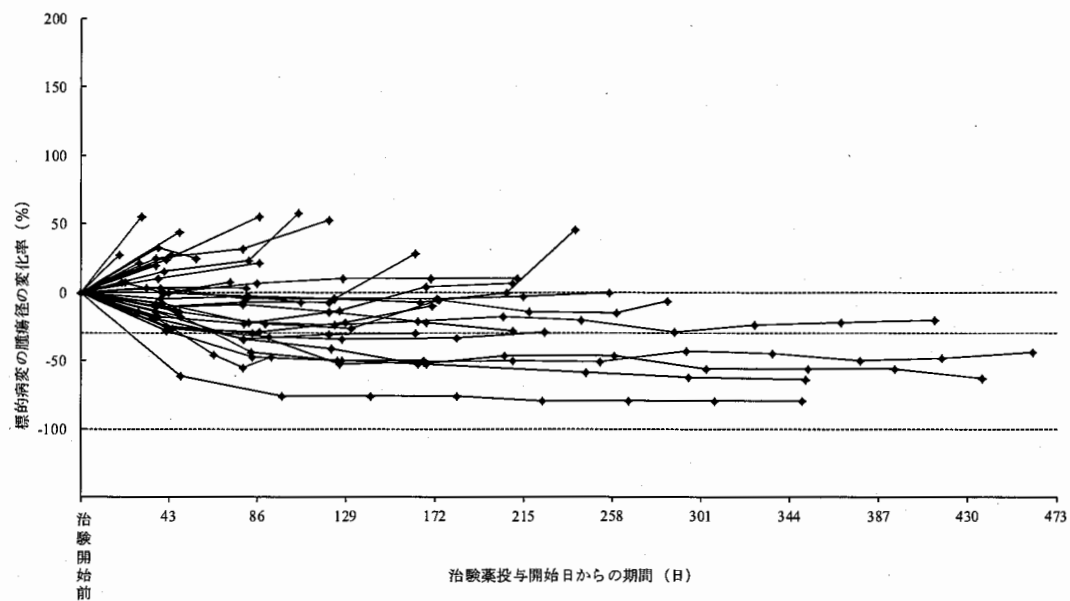
2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験, ONO-4538-06 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) における腫瘍径の変化率の推移を図 2.7.3.5-1～図 2.7.3.5-3 に示した。腫瘍径の変化は RECIST ガイドライン 1.1 版に従い, ONO-4538-05 試験及び ONO-4538-06 試験では実施施設の医師によって, CA209063 試験では IRC 判定によって評価された。日本人及び非日本人のいずれにおいても, CR 又は PR の被験者の多くは腫瘍が縮小した状態が持続する傾向が認められた。また, SD あるいは本薬の投与早期に腫瘍の増大が認められ PD となった被験者においても, それぞれ SD の長期持続あるいは腫瘍の増大が鈍化した状態が比較的長期にわたり持続する被験者が認められた。以上の結果から, 本薬の持続的な有効性が示された。

本薬の有効性の評価項目には, OS, PFS, 無増悪期間, 奏効期間など, イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しているが, これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した。

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.5-1 腫瘍径の変化率の推移 (ONO-4538-05 試験)

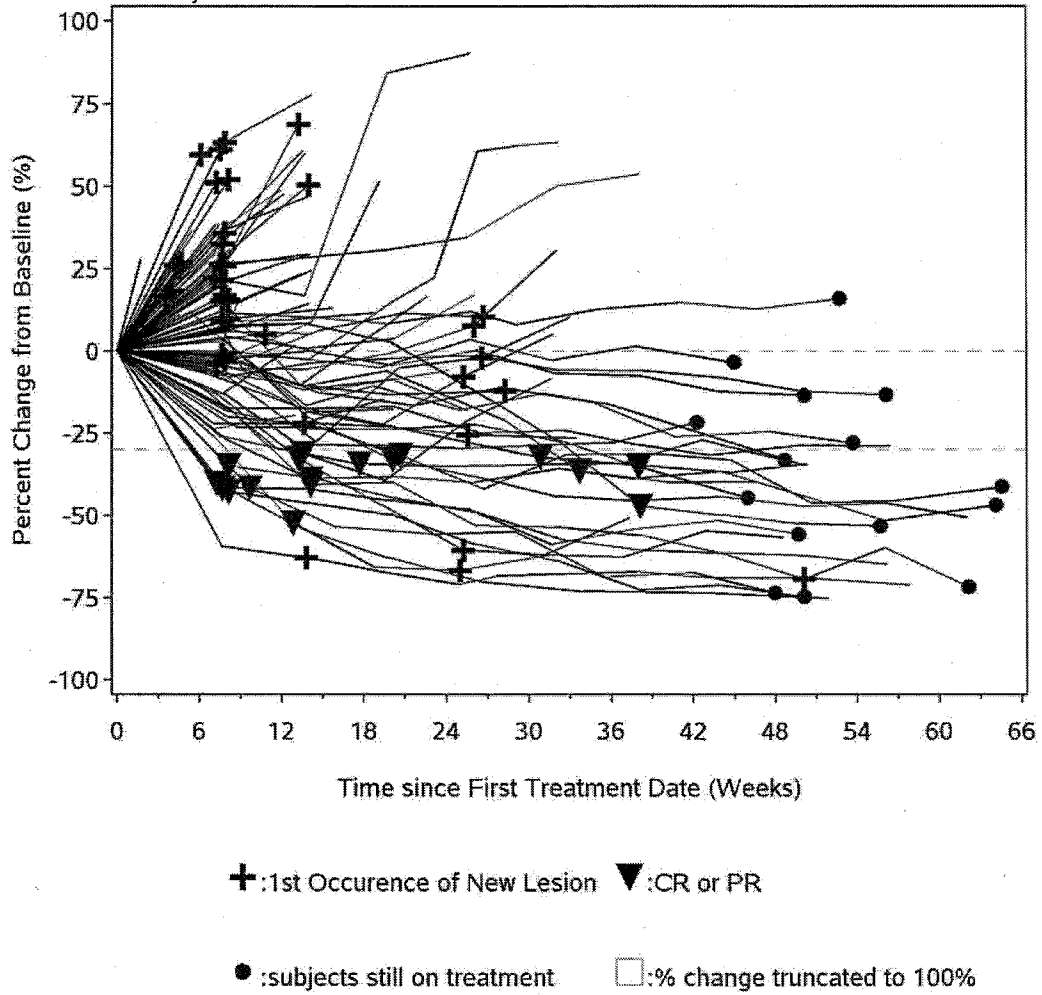


解析対象集団: FAS

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.5-2 腫瘍径の変化率の推移 (CA209063 試験)

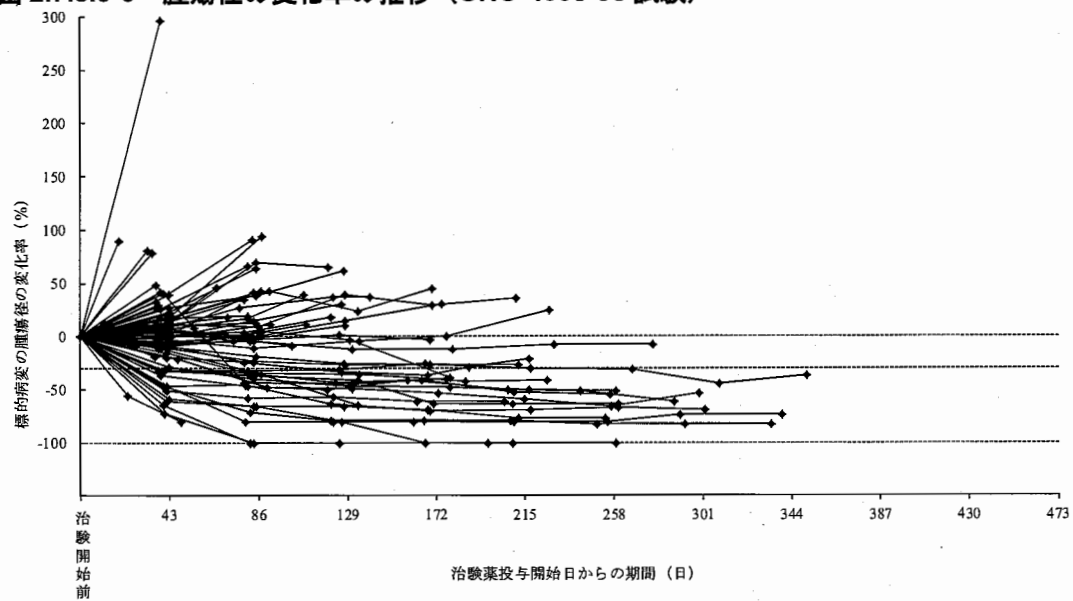
Response Evaluable Subjects



Subjects with target lesion at baseline and at least one on-treatment tumor assessment: 100.
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response
Assessments are per IRC using RECIST 1.1 criteria.

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ (NSCLC)

図 2.7.3.5-3 腫瘍径の変化率の推移 (ONO-4538-06 試験)



解析対象集団: FAS

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

目次

2.7.4	臨床的安全性	9
2.7.4.1	医薬品への曝露	9
2.7.4.2	有害事象	49
2.7.4.3	臨床検査値の評価	192
2.7.4.4	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	202
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	202
2.7.4.6	市販後データ	210
2.7.4.7	付録	213

表

表 2.7.4.1-1	安全性評価に用いた臨床試験一覧	9
表 2.7.4.1-2	投与回数 (ONO-4538-05 試験)	12
表 2.7.4.1-3	総投与量 (ONO-4538-05 試験)	12
表 2.7.4.1-4	相対用量強度 (ONO-4538-05 試験)	13
表 2.7.4.1-5	投与状況 (CA209063 試験)	13
表 2.7.4.1-6	投与状況 (CA209017 試験)	15
表 2.7.4.1-7	投与回数 (ONO-4538-06 試験)	16
表 2.7.4.1-8	総投与量 (ONO-4538-06 試験)	16
表 2.7.4.1-9	相対用量強度 (ONO-4538-06 試験)	17
表 2.7.4.1-10	投与状況 (CA209057 試験)	18
表 2.7.4.1-11	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)	20
表 2.7.4.1-12	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209063 試験)	24
表 2.7.4.1-13	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験)	26
表 2.7.4.1-14	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)	32
表 2.7.4.1-15	患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験)	36
表 2.7.4.1-16	治療期を終了した被験者の理由 (ONO-4538-05 試験)	42
表 2.7.4.1-17	治療期を終了した被験者の理由 (CA209063 試験)	43

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-18	治療期を終了した被験者の理由 (CA209017 試験)	44
表 2.7.4.1-19	治療期を終了した被験者の理由 (ONO-4538-06 試験)	46
表 2.7.4.1-20	治療期を終了した被験者の理由 (CA209057 試験)	48
表 2.7.4.2-1	有害事象及び副作用の要約 (ONO-4538-05 試験)	49
表 2.7.4.2-2	発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	51
表 2.7.4.2-3	有害事象及び副作用の要約 (CA209063 試験)	53
表 2.7.4.2-4	発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209063 試験)	54
表 2.7.4.2-5	有害事象及び副作用の要約 (CA209017 試験)	57
表 2.7.4.2-6	発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209017 試験)	59
表 2.7.4.2-7	有害事象及び副作用の要約 (ONO-4538-06 試験)	63
表 2.7.4.2-8	発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	64
表 2.7.4.2-9	有害事象及び副作用の要約 (CA209057 試験)	67
表 2.7.4.2-10	発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209057 試験)	69
表 2.7.4.2-11	死亡理由の内訳 (CA209063 試験)	74
表 2.7.4.2-12	死亡理由の内訳 (CA209017 試験)	75
表 2.7.4.2-13	死亡理由の内訳 (CA209057 試験)	77
表 2.7.4.2-14	重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	79
表 2.7.4.2-15	重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063 試験)	81
表 2.7.4.2-16	重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験)	85
表 2.7.4.2-17	重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	91
表 2.7.4.2-18	重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験)	96
表 2.7.4.2-19	投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	106
表 2.7.4.2-20	投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063 試験)	108
表 2.7.4.2-21	投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験)	111

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-22 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	115
表 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験)	118
表 2.7.4.2-24 内分泌障害の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	129
表 2.7.4.2-25 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	130
表 2.7.4.2-26 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	132
表 2.7.4.2-27 内分泌障害の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	134
表 2.7.4.2-28 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	136
表 2.7.4.2-29 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	138
表 2.7.4.2-30 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	139
表 2.7.4.2-31 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	141
表 2.7.4.2-32 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	143
表 2.7.4.2-33 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	145
表 2.7.4.2-34 肝毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	147
表 2.7.4.2-35 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	148
表 2.7.4.2-36 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	150
表 2.7.4.2-37 肝毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	152
表 2.7.4.2-38 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	154
表 2.7.4.2-39 肺毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	156
表 2.7.4.2-40 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	157
表 2.7.4.2-41 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	159
表 2.7.4.2-42 肺毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	161
表 2.7.4.2-43 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	163
表 2.7.4.2-44 腎毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	165
表 2.7.4.2-45 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	166
表 2.7.4.2-46 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	168
表 2.7.4.2-47 腎毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	170
表 2.7.4.2-48 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	172
表 2.7.4.2-49 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)	174
表 2.7.4.2-50 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)	175
表 2.7.4.2-51 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)	177
表 2.7.4.2-52 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)	179

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-53	皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)	181
表 2.7.4.2-54	過敏症/infusion reaction の有害事象 (ONO-4538-05 試験)	184
表 2.7.4.2-55	過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209063 試験)	185
表 2.7.4.2-56	過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209017 試験)	187
表 2.7.4.2-57	過敏症/infusion reaction の有害事象 (ONO-4538-06 試験)	189
表 2.7.4.2-58	過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209057 試験)	191
表 2.7.4.3-1	肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (ONO-4538-05 試験)	193
表 2.7.4.3-2	肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209063 試験)	194
表 2.7.4.3-3	肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209017 試験)	196
表 2.7.4.3-4	肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (ONO-4538-06 試験)	197
表 2.7.4.3-5	肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209057 試験)	199
表 2.7.4.6-1	未知・重篤な副作用 (市販後)	211
表 2.7.4.6-2	副作用発現状況 (市販後)	212
表 2.7.4.7-1	死亡例の一覧表 (ONO-4538-05 試験)	213
表 2.7.4.7-2	死亡例の一覧表 (CA209063 試験)	214
表 2.7.4.7-3	死亡例の一覧表 (CA209017 試験)	221
表 2.7.4.7-4	死亡例の一覧表 (CA209057 試験)	235
表 2.7.4.7-5	重篤な有害事象の一覧表 (ONO-4538-05 試験)	264
表 2.7.4.7-6	重篤な有害事象一覧表 (CA209063 試験)	266
表 2.7.4.7-7	重篤な有害事象の一覧表 (CA209017 試験)	274
表 2.7.4.7-8	重篤な有害事象の一覧表 (ONO-4538-06 試験)	287
表 2.7.4.7-9	重篤な有害事象の一覧表 (CA209057 試験)	292
表 2.7.4.7-10	有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	350
表 2.7.4.7-11	有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 (CA209063 試験)	360
表 2.7.4.7-12	有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 (CA209017 試験)	372
表 2.7.4.7-13	有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	392
表 2.7.4.7-14	有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度 (CA209057 試験)	408
表 2.7.4.7-15	留意すべき有害事象の定義	445
表 2.7.4.7-16	ベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブル (ONO-4538-05 試験)	449
表 2.7.4.7-17	ベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブル (CA209063 試験)	454

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.7-18	ベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブル (CA209017 試験)	457
表 2.7.4.7-19	ベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブル (ONO-4538-06 試験)	462
表 2.7.4.7-20	ベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブル (CA209057 試験)	467
表 2.7.4.7-21	甲状腺機能異常の発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	472
表 2.7.4.7-22	甲状腺機能異常の発現頻度 (CA209063 試験)	473
表 2.7.4.7-23	甲状腺機能異常の発現頻度 (CA209017 試験)	474
表 2.7.4.7-24	甲状腺機能異常の発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	475
表 2.7.4.7-25	甲状腺機能異常の発現頻度 (CA209057 試験)	476
表 2.7.4.7-26	年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	477
表 2.7.4.7-27	年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	486
表 2.7.4.7-28	年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209063 試験)	495
表 2.7.4.7-29	年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209063 試験)	506
表 2.7.4.7-30	年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209017 試験)	518
表 2.7.4.7-31	年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209017 試験)	536
表 2.7.4.7-32	年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	556
表 2.7.4.7-33	年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	571
表 2.7.4.7-34	年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209057 試験)	586
表 2.7.4.7-35	年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209057 試験)	618
表 2.7.4.7-36	性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	655
表 2.7.4.7-37	性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)	664

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209063 試験)	673
表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209063 試験)	684
表 2.7.4.7-40 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209017 試験)	696
表 2.7.4.7-41 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209017 試験)	714
表 2.7.4.7-42 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	734
表 2.7.4.7-43 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)	749
表 2.7.4.7-44 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度 (CA209057 試験)	764
表 2.7.4.7-45 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度 (CA209057 試験)	796

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

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
ANA	抗核抗体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CRC	大腸がん
CRP	C 反応性蛋白
PC	前立腺がん
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
free T3	遊離トリヨードサイロニン
free T4	遊離サイロキシン
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEL	悪性黒色腫
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
PC	前立腺がん
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
RA	リウマチ因子
RCC	腎細胞がん
SAF	安全性解析対象集団
SOC	器官別大分類
SpO ₂	経皮的酸素飽和度
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺がん
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	正常値上限値

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

本薬の初期忍容性試験である国内第 I 相試験 (ONO-4538-01 試験) 及び海外第 I 相試験 (CA209001 試験及び CA209003 試験) は, 既承認の承認申請時に提出済みであるため, 結果の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

本薬の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における安全性は, 2 つの国内第 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 2 つの海外第 III 相試験 (CA209017 試験及び CA209057 試験) の結果に基づき評価した。また, 他がん腫 (腎細胞がん) を対象とした試験ではあるが, 海外第 II 相試験 (CA209010 試験) では, 本薬の QT 延長作用の可能性について検討していることから評価資料とし, この結果は 2.7.2.4 特別な試験に示した。

表 2.7.4.1-1 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 III B/ 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 III B/ IV 期又は再発の NSQ- NSCLC 患者

SQ-NSCLC : 扁平上皮非小細胞肺癌, NSQ-NSCLC : 非扁平上皮非小細胞肺癌, Q2W : 2 週間間隔投与,

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 (続き)

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
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 III B/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 本薬群 : 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 III B/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 本薬群 : 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 III B/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 : 非小細胞肺癌, 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癌, NSQ-NSCLC : 非扁平上皮非小細胞肺癌, Q2W : 2 週間間隔投与,
Q3W : 3 週間間隔投与

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験)

本試験における安全性の観察項目は、有害事象、臨床検査 {血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫学的検査 [リウマチ因子 (RA)、C 反応性蛋白 (CRP)、抗核抗体 (ANA)、SP-D 及び KL-6]、ホルモン検査 [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ニン (free T4)]}、バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数及び体温)、体重、経皮的酸素飽和度 (SpO₂)、12 誘導心電図、胸部 X 線及び Performance Status (ECOG) とした。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

有害事象は、NCI-CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1J に従い PT に読み替え、また SOC による分類を行った。CTCAE の項目にない徴候又は症状などは、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

治験薬との因果関係は、2 段階 [1. 否定できる：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がない、2. 否定できない：治験薬がその有害事象を引き起こした合理的な可能性がある。合理的な可能性とは、確実性の大小にかかわらず、治験薬とその有害事象の間に因果関係があることを示す事実（証拠）や理由がある] で判定することとした。有害事象の調査期間は、治験薬の最終投与後 28 日までとした。

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

本試験における安全性の観察項目は、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 [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)] }、バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数及び体温)、体重、呼吸数、経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 及び Performance Status (ECOG) とした。

有害事象は、NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価し、MedDRA ver 17.0 (追跡調査データに基づく総括報告書の補遺作成時) に従い PT に読み替え、また SOC による分類を行った。

治験薬との因果関係は、2 段階 (1. 関連あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある、2. 関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない) で判定することとした。有害事象の調査期間は、治験薬の最終投与後 100 日までとした。

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

安全性の評価は、海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) と同様の方法で行った。MedDRA は ver 17.1 を用いた。

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

安全性の評価は、国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) と同様の方法で行った。MedDRA は ver 17.0J を用いた。

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

安全性の評価は、海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) と同様の方法で行った。MedDRA は ver 17.1 を用いた。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) の投与回数、総投与量及び相対用量強度をそれぞれ表 2.7.4.1-2, 表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示した。本薬を投与された被験者 35 名の平均投与回数±標準偏差 (中央値) は 10.3±8.4 (8.0) 回であり、最大投与回数は 32 回であった。平均総投与量±標準偏差 (中央値) は 30.6±24.8 (23.9) mg/kg であり、最大総投与量は 93 mg/kg であった。相対用量強度が 90%超であった被験者の割合は 88.6% (31/35 名) であった。

表 2.7.4.1-2 投与回数 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538
投与回数 ^{a)}	対象者数
1 - 3	11 (31.4)
4 - 6	6 (17.1)
7 - 9	4 (11.4)
10 - 12	3 (8.6)
>12	11 (31.4)
対象者数	35
平均値 ± 標準偏差	10.3 ± 8.4
中央値	8.0
最小値 ~ 最大値	2 ~ 32

() 内は割合 (%) を示す。

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.2-1]

表 2.7.4.1-3 総投与量 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538
対象者数 ^{a)}	35
平均値 ± 標準偏差	30.6 ± 24.8
中央値	23.9
最小値 ~ 最大値	6 ~ 93

総投与量の単位はmg/kgとする。

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む。
出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.2-4]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-4 相対用量強度 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538
相対用量強度 ^{a)}	対象者数
<=80.0	0 (0.0)
>80.0 - 90.0	4 (11.4)
>90.0 - 100.0	24 (68.6)
>100.0	7 (20.0)
対象者数	35
平均値 ± 標準偏差	97.02 ± 4.68
中央値	98.54
最小値 ~ 最大値	87.0 ~ 105.9

() 内は割合 (%) を示す。

相対用量強度の単位は%とする。

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.2-5]

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の投与状況を表 2.7.4.1-5 に示した。本薬を投与された被験者 117 名の平均投与回数±標準偏差 (中央値) は 9.3±8.97 (6.0) 回であり、最大投与回数は 34 回であった。平均総投与量±標準偏差 (中央値) は 27.95±26.811 (18.00) mg/kg であり、最大総投与量は 102.1 mg/kg であった。相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は 84.6% (99/117名) であった。

表 2.7.4.1-5 投与状況 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117	
NUMBER OF DOSES RECEIVED	
MEAN (SD)	9.3 (8.97)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 34)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)	
MEAN (SD)	27.95 (26.811)
MEDIAN (MIN - MAX)	18.00 (1.4 - 102.1)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)	
>= 110%	0
90% TO < 110%	99 (84.6)
70% TO < 90%	14 (12.0)
50% TO < 70%	3 (2.6)
< 50%	1 (0.9)

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table 6.1-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の投与状況を表 2.7.4.1-6 に示した。本薬を投与された被験者 131 名及びドセタキセルを投与された被験者 129 名の平均投与回数±標準偏差 (中央値) はそれぞれ 13.2 ± 12.66 (8.0) 回及び 4.3 ± 3.99 (3.0) 回であり、最大投与回数はそれぞれ 48 回及び 29 回であった。本薬群の平均総投与量±標準偏差 (中央値) は 39.53 ± 37.768 (24.00) mg/kg であり、最大総投与量は 143.3 mg/kg であった。相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は本薬群及びドセタキセル群でそれぞれ 84.7% (111/131 名) 及び 69.0% (89/129 名) であった。

表 2.7.4.1-6 投与状況 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	13.2 (12.66)	4.3 (3.99)
MEDIAN (MIN - MAX)	8.0 (1 - 48)	3.0 (1 - 29)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	39.53 (37.768)	296.55 (239.016)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.00 (2.9 - 143.3)	224.63 (69.8 - 1724.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
≥ 110%	0	0
90% TO < 110%	111 (84.7)	89 (69.0)
70% TO < 90%	19 (14.5)	27 (20.9)
50% TO < 70%	1 (0.8)	9 (7.0)
< 50%	0	2 (1.6)
MISSING	0	2 (1.6)

(1) Dose units are mg/m² for Docetaxel and mg/kg for Nivolumab.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 6.1-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) の投与回数, 総投与量及び相対用量強度をそれぞれ表 2.7.4.1-7, 表 2.7.4.1-8 及び表 2.7.4.1-9 に示した. 本薬を投与された被験者 76 名の平均投与回数±標準偏差 (中央値) は 8.7±6.9 (6.0) 回であり, 最大投与回数は 27 回であった. 平均総投与量±標準偏差 (中央値) は 25.9±20.2 (18.1) mg/kg であり, 最大総投与量は 79 mg/kg であった. 相対用量強度が 90%超であった被験者の割合は 93.4% (71/76 名) であった.

表 2.7.4.1-7 投与回数 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
投与回数 ^{a)}	対象者数	
1 - 3	24	(31.6)
4 - 6	17	(22.4)
7 - 9	10	(13.2)
10 - 12	8	(10.5)
>12	17	(22.4)
対象者数	76	
平均値 ± 標準偏差	8.7 ± 6.9	
中央値	6.0	
最小値 ~ 最大値	1 ~ 27	

() 内は割合 (%) を示す.

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.2-1]

表 2.7.4.1-8 総投与量 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538
対象者数 ^{a)}	76
平均値 ± 標準偏差	25.9 ± 20.2
中央値	18.1
最小値 ~ 最大値	3 ~ 79

総投与量の単位はmg/kgとする.

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.2-4]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-9 相対用量強度 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
相対用量強度 ^{a)}	対象者数	
<=80.0	1	(1.3)
>80.0 - 90.0	4	(5.3)
>90.0 - 100.0	58	(76.3)
>100.0	13	(17.1)
対象者数	76	
平均値 ± 標準偏差	97.06 ± 4.84	
中央値	99.09	
最小値 ~ 最大値	77.9 ~ 105.7	

() 内は割合 (%) を示す。

相対用量強度の単位は%とする。

a) データカットオフ時点で投与を継続している被験者を含む。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.2-5]

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の投与状況を表 2.7.4.1-10 に示した。本薬を投与された被験者 287 名及びドセタキセルを投与された被験者 268 名の平均投与回数±標準偏差 (中央値) はそれぞれ 12.6±13.49 (6.0) 回及び 5.5±4.17 (4.0) 回であり、最大投与回数はそれぞれ 52 回及び 23 回であった。本薬群の平均総投与量±標準偏差 (中央値) は 37.76±40.433 (18.02) mg/kg であり、最大総投与量は 156.0 mg/kg であった。相対用量強度が 90% 以上であった被験者の割合は本薬群及びドセタキセル群でそれぞれ 82.6% (237/287 名) 及び 66.0% (177/268 名) であった。

表 2.7.4.1-10 投与状況 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287	Docetaxel N = 268
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	12.6 (13.49)	5.5 (4.17)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 52)	4.0 (1 - 23)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	37.76 (40.433)	394.41 (330.671)
MEDIAN (MIN - MAX)	18.02 (3.0 - 156.0)	301.69 (70.4 - 3505.7)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
$\geq 110\%$	0	1 (0.4)
90% TO < 110%	237 (82.6)	176 (65.7)
70% TO < 90%	42 (14.6)	70 (26.1)
50% TO < 70%	7 (2.4)	14 (5.2)
< 50%	1 (0.3)	0
MISSING	0	7 (2.6)

(1) Dose units are mg/m² for docetaxel and mg/kg for nivolumab.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 6.1-1]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) に組入れられた被験者 35 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-11 に示した。

性別は 91.4% (32 名) が男性であった。年齢の中央値は 65.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 57.1% (20 名) 含まれた。Performance Status は 0 の被験者が 51.4% (18 名)、1 の被験者が 48.6% (17 名) であった。

病期分類は StageⅢB の被験者が 17.1% (6 名)、StageⅣの被験者が 68.6% (24 名) であった。非小細胞肺癌の前治療歴 (薬物治療歴) は、1 レジメンの被験者が 94.3% (33 名)、2 レジメンの被験者が 5.7% (2 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-11 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-05 試験)
解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		35	
性別	男	32	(91.4)
	女	3	(8.6)
年齢 (歳)	<65	15	(42.9)
	65 - <75	18	(51.4)
	>=75	2	(5.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	65.0 ± 9.2 65.0 31 ~ 85	
身長 (cm)	<160.0	7	(20.0)
	160.0 - <170.0	16	(45.7)
	>=170.0	12	(34.3)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	165.83 ± 7.22 166.60 150.0 ~ 178.4	
体重 (kg)	<55.0	8	(22.9)
	55.0 - <65.0	12	(34.3)
	>=65.0	15	(42.9)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	63.30 ± 10.40 61.40 47.3 ~ 91.6	
BMI (kg/m ²)	<18.5	2	(5.7)
	18.5 - <25.0	23	(65.7)
	>=25.0	10	(28.6)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	23.00 ± 3.33 23.15 16.2 ~ 31.2	
原疾患診断日から治験薬初回投与日までの期間 (日)	<=180	10	(28.6)
	181 - 360	14	(40.0)
	>=361	11	(31.4)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	409.3 ± 437.5 223.0 71 ~ 2165	
Performance Status (ECOG)	0	18	(51.4)
	1	17	(48.6)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.3-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-11 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (続き 1) (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団: SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		35	
喫煙歴	一度も吸ったことがない	1	(2.9)
	過去に吸っていた時期がある	29	(82.9)
	吸う	5	(14.3)
飲酒歴	飲まない	16	(45.7)
	飲む	19	(54.3)
非小細胞肺がんの原発部位	右上葉	9	(25.7)
	右中葉	3	(8.6)
	右下葉	8	(22.9)
	左上葉	12	(34.3)
	左下葉	2	(5.7)
	不明	1	(2.9)
	その他	0	(0.0)
非小細胞肺がんの転移部位	肺	4	(11.4)
	骨	6	(17.1)
	肝	3	(8.6)
	脳	3	(8.6)
	リンパ節	5	(14.3)
	骨髄	0	(0.0)
	胸膜	12	(34.3)
	腹膜	0	(0.0)
	副腎	4	(11.4)
	皮膚	0	(0.0)
	その他	7	(20.0)
	なし	7	(20.0)
非小細胞肺がんの組織型	扁平上皮がん	35	(100.0)
	大細胞がん	0	(0.0)
	腺がん	0	(0.0)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
病期分類	ⅢB	6	(17.1)
	Ⅳ	24	(68.6)
	再発	5	(14.3)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.3-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-11 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (続き 2) (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団: SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		35	
TNM 分類 (T)	TX	1	(2.9)
	T0	3	(8.6)
	Tis	0	(0.0)
	T1a	2	(5.7)
	T1b	1	(2.9)
	T2a	8	(22.9)
	T2b	3	(8.6)
	T3	3	(8.6)
	T4	14	(40.0)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (N)	NX	0	(0.0)
	N0	8	(22.9)
	N1	1	(2.9)
	N2	10	(28.6)
	N3	16	(45.7)
		不明	0
TNM 分類 (M)	MX	0	(0.0)
	M0	7	(20.0)
	M1a	12	(34.3)
	M1b	16	(45.7)
		不明	0
非小細胞肺がんの治療歴 (手術歴)	無	29	(82.9)
	有	6	(17.1)
非小細胞肺がんの治療歴 (放射線療法歴)	無	25	(71.4)
	有	10	(28.6)
非小細胞肺がんの治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	33	(94.3)
	2	2	(5.7)
合併症	無	0	(0.0)
	有	35	(100.0)
既往歴	無	14	(40.0)
	有	21	(60.0)
鎮痛薬	無	15	(42.9)
	有	20	(57.1)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.3-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) に組入れられた被験者 117 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

人種は 84.6% (99 名) が白人であり、アジア人は 1.7% (2 名) であった。性別は 72.6% (85 名) が男性であった。年齢の中央値は 65.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 50.4% (59 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 22.2% (26 名)、1 が 77.8% (91 名) であった。

病期分類は StageⅢB が 17.1% (20 名)、StageⅣが 82.9% (97 名) であった。すべての被験者が 2 レジメン以上の化学療法による前治療歴があり、2 レジメンの被験者が 35.0% (41 名)、3 レジメンの被験者が 44.4% (52 名)、4 レジメン以上の被験者が 20.5% (24 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-12 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209063 試験)
解析対象集団 : All Treated Subjects

NIVOLUMAB 3 mg/kg (N = 117)	
AGE (YEARS)	
MEAN	64.1
MEDIAN	65.0
MIN, MAX	37, 87
AGE CATEGORIZATION (%)	
< 65	58 (49.6)
>= 65 AND < 75	43 (36.8)
>= 75	16 (13.7)
GENDER (%)	
MALE	85 (72.6)
FEMALE	32 (27.4)
RACE (%)	
WHITE	99 (84.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	11 (9.4)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0
ASIAN	2 (1.7)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0
OTHER	5 (4.3)
ETHNICITY (%)	
HISPANIC OR LATINO	0
NOT HISPANIC OR LATINO	69 (59.0)
NOT REPORTED	48 (41.0)
DISEASE STAGE	
STAGE I/II B	20 (17.1)
STAGE IV	97 (82.9)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) (%)	
0	26 (22.2)
1	91 (77.8)
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)	
SUBJECTS WITH ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	117 (100.0)
SUBJECTS WITH PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	117 (100.0)
SUBJECTS WITH PRIOR EGFR TKI	39 (33.3)
SUBJECTS WITH OTHER PRIOR CHEMOTHERAPY	117 (100.0)
SUBJECTS WITH TUMOR VACCINE OR OTHER EXPERIMENTAL THERAPY	13 (11.1)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED	
2	41 (35.0)
3	52 (44.4)
>=4	24 (20.5)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR REGIMEN	
CR OR PR	5 (4.3)
SD	32 (27.4)
PD	71 (60.7)
UNKNOWN/NOT REPORTED	9 (7.7)
TIME FROM COMPLETION OF MOST RECENT PRIOR REGIMEN TO TREATMENT	
< 3 MONTHS	89 (76.1)
3-6 MONTHS	16 (13.7)
> 6 MONTHS	12 (10.3)

(A) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy
Abbreviations: CNS = central nervous system; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR TKI = epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.1 (CA209063 試験) Table 2]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) に組入れられた被験者 272 名 (本薬群 : 135 名, ドセタキセル群 : 137 名) の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示した。両群の患者背景に大きな偏りはなかった。

人種は 92.6% (252 名) が白人であり, アジア人は 2.2% (6 名) であった。性別は 76.5% (208 名) が男性であった。年齢の中央値は 63.0 歳であり, 65 歳以上の被験者が 44.1% (120 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 23.5% (64 名), 1 が 75.7% (206 名) であった。

病期分類は StageⅢB が 19.5% (53 名), StageⅣが 79.8% (217 名) であった。すべての被験者が 1 レジメン以上の化学療法による前治療歴があり, 2 レジメン以上の被験者は本薬群の 1 名 (2 レジメン) のみであった。

表 2.7.4.1-13 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
AGE (YEARS)			
N	135	137	272
MEAN	62.2	64.4	63.3
MEDIAN	62.0	64.0	63.0
MIN, MAX	39, 85	42, 84	39, 85
STANDARD DEVIATION	8.33	8.28	8.36
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	79 (58.5)	73 (53.3)	152 (55.9)
≥ 65 AND < 75	45 (33.3)	46 (33.6)	91 (33.5)
≥ 75 AND < 85	10 (7.4)	18 (13.1)	28 (10.3)
≥ 85	1 (0.7)	0	1 (0.4)
< 75	11 (8.1)	18 (13.1)	29 (10.7)
≥ 65	56 (41.5)	64 (46.7)	120 (44.1)
GENDER (%)			
MALE	111 (82.2)	97 (70.8)	208 (76.5)
FEMALE	24 (17.8)	40 (29.2)	64 (23.5)
RACE (%)			
WHITE	122 (90.4)	130 (94.9)	252 (92.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	6 (4.4)	2 (1.5)	8 (2.9)
ASIAN	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
NOT REPORTED	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	7 (5.2)	5 (3.6)	12 (4.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	61 (45.2)	60 (43.8)	121 (44.5)
NOT REPORTED	67 (49.6)	72 (52.6)	139 (51.1)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 5.3.1-1]

表 2.7.4.1-13 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 1)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
DISEASE STAGE			
STAGE IIIB	29 (21.5)	24 (17.5)	53 (19.5)
STAGE IV	105 (77.8)	112 (81.8)	217 (79.8)
NOT REPORTED	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	135	137	272
MEDIAN (MIN - MAX)	0.74 (0.1 - 10.0)	0.73 (0.1 - 4.6)	0.74 (0.1 - 10.0)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	94 (69.6)	99 (72.3)	193 (71.0)
1- < 2 YEARS	26 (19.3)	25 (18.2)	51 (18.8)
2- < 3 YEARS	7 (5.2)	7 (5.1)	14 (5.1)
3- < 4 YEARS	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)
4- < 5 YEARS	0	4 (2.9)	4 (1.5)
>= 5 YEARS	5 (3.7)	0	5 (1.8)
CELL TYPE			
SQUAMOUS	133 (98.5)	137 (100.0)	270 (99.3)
OTHER	2 (1.5)	0	2 (0.7)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF LESION (A) (B) (%)			
ADRENAL GLAND	14 (10.4)	11 (8.0)	25 (9.2)
ASCITES	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BONE	22 (16.3)	15 (10.9)	37 (13.6)
BONE MARROW	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
EFFUSION	20 (14.8)	17 (12.4)	37 (13.6)
ESOPHAGUS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
KIDNEY	8 (5.9)	7 (5.1)	15 (5.5)
LIVER	27 (20.0)	34 (24.8)	61 (22.4)
LUNG	115 (85.2)	121 (88.3)	236 (86.8)
LYMPH NODE	68 (50.4)	80 (58.4)	148 (54.4)
MEDIASTINUM	14 (10.4)	19 (13.9)	33 (12.1)
OTHER	21 (15.6)	18 (13.1)	39 (14.3)
PANCREAS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PELVIS	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-13 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 2)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Doxetaxel N = 137	Total N = 272
PERICARDIUM	3 (2.2)	5 (3.6)	8 (2.9)
PERITONEUM	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PLEURA	16 (11.9)	11 (8.0)	27 (9.9)
SKIN/SOFT TISSUE	10 (7.4)	5 (3.6)	15 (5.5)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	6 (4.4)	0	6 (2.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)			
1	19 (14.1)	22 (16.1)	41 (15.1)
2	42 (31.1)	49 (35.8)	91 (33.5)
3	40 (29.6)	43 (31.4)	83 (30.5)
4	23 (17.0)	15 (10.9)	38 (14.0)
>5	10 (7.4)	8 (5.8)	18 (6.6)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF TARGET LESION (A) (%)			
ADRENAL GLAND	11 (8.1)	11 (8.0)	22 (8.1)
BONE	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
KIDNEY	5 (3.7)	6 (4.4)	11 (4.0)
LIVER	22 (16.3)	28 (20.4)	50 (18.4)
LUNG	110 (81.5)	113 (82.5)	223 (82.0)
LYMPH NODE	51 (37.8)	52 (38.0)	103 (37.9)
MEDIASTINUM	6 (4.4)	6 (4.4)	12 (4.4)
OTHER	13 (9.6)	10 (7.3)	23 (8.5)
PANCREAS	0	1 (0.7)	1 (0.4)
PELVIS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PERICARDIUM	2 (1.5)	0	2 (0.7)
PERITONEUM	1 (0.7)	0	1 (0.4)
PLEURA	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (2.9)
SKIN/SOFT TISSUE	8 (5.9)	5 (3.6)	13 (4.8)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	4 (3.0)	0	4 (1.5)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	134	137	271
MEDIAN (MIN - MAX)	87.5 (12 - 250)	74.0 (10 - 259)	81.0 (10 - 259)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-13 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 3)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
CNS METASTASIS			
YES	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
NO	126 (93.3)	129 (94.2)	255 (93.8)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	121 (89.6)	129 (94.2)	250 (91.9)
NEVER SMOKED	10 (7.4)	7 (5.1)	17 (6.3)
UNKNOWN	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.8)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	27 (20.0)	37 (27.0)	64 (23.5)
1	106 (78.5)	100 (73.0)	206 (75.7)
NOT REPORTED	2 (1.5)	0	2 (0.7)

Source: Table S.3.2 (ECOG), Table S.3.3 (baseline disease characteristics), Table S.3.4 (time from diagnosis to randomization), and 出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-13 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209017 試験) (続き 4)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
NUMBER OF LINES OF PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY RECEIVED			
1	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
2	1 (0.7)	0	1 (0.4)
3	0	0	0
>3	0	0	0
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (A)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	135 (100.0)	137 (100.0)	272 (100.0)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	135 (100.0)	137 (100.0)	272 (100.0)
PRIOR ALK INHIBITORS	0	0	0
PRIOR EGFR TKI	0	3 (2.2)	3 (1.1)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	135 (100.0)	136 (99.3)	271 (99.6)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	9 (6.7)	2 (1.5)	11 (4.0)
MOST RECENT PRIOR PLATINUM THERAPY			
CISPLATIN	54 (40.0)	36 (26.3)	90 (33.1)
CARBOPLATIN	81 (60.0)	101 (73.7)	182 (66.9)
OTHER	0	0	0
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	23 (17.0)	28 (20.4)	51 (18.8)
NEO-ADJUVANT	15 (11.1)	13 (9.5)	28 (10.3)
METASTATIC	111 (82.2)	110 (80.3)	221 (81.3)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN			
CR OR PR	48 (35.6)	43 (31.4)	91 (33.5)
SD	33 (24.4)	47 (34.3)	80 (29.4)
PD	44 (32.6)	41 (29.9)	85 (31.3)
UNKNOWN/NOT REPORTED	10 (7.4)	6 (4.4)	16 (5.9)

(A) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.

(B) Subjects 45-17, 143-17 had a stop date of prior therapy after date of randomization and are not categorized.

(C) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neo-adjuvant therapy.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.3.8]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) に組み入れられた被験者 76 名の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

性別は 64.5% (49 名) が男性であった。年齢の中央値は 64.0 歳であり、65 歳以上の被験者が 47.4% (36 名) 含まれた。Performance Status は 0 が 36.8% (28 名)、1 が 63.2% (48 名) であった。

病期分類は StageⅣが 81.6% (62 名)、再発が 18.4% (14 名) であった。非小細胞肺癌の前治療歴 (薬物治療歴) は、1 レジメンの被験者が 75.0% (57 名)、2 レジメンの被験者が 25.0% (19 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-14 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538
対象者数		76
性別	男	49 (64.5)
	女	27 (35.5)
年齢 (歳)	<65	40 (52.6)
	65 - <75	32 (42.1)
	>=75	4 (5.3)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	61.7 ± 9.2 64.0 39 ~ 78
身長 (cm)	<160.0	26 (34.2)
	160.0 - <170.0	32 (42.1)
	>=170.0	18 (23.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	162.85 ± 9.55 164.05 143.4 ~ 182.2
体重 (kg)	<55.0	26 (34.2)
	55.0 - <65.0	23 (30.3)
	>=65.0	27 (35.5)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	60.45 ± 11.96 60.20 36.6 ~ 87.4
BMI (kg/m ²)	<18.5	10 (13.2)
	18.5 - <25.0	48 (63.2)
	>=25.0	18 (23.7)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	22.68 ± 3.39 22.78 15.4 ~ 31.7
原疾患診断日から治験薬初回投与日までの期間 (日)	<=180	12 (15.8)
	181 - 360	26 (34.2)
	>=361	38 (50.0)
	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	486.5 ± 423.3 354.5 84 ~ 2257
Performance Status (ECOG)	0	28 (36.8)
	1	48 (63.2)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.3-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-14 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)

(続き 1)

解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		76	
喫煙歴	一度も吸ったことがない	21	(27.6)
	過去に吸っていた時期がある	51	(67.1)
	吸う	4	(5.3)
飲酒歴	飲まない	34	(44.7)
	飲む	42	(55.3)
非小細胞肺がんの原発部位	右上葉	21	(27.6)
	右中葉	5	(6.6)
	右下葉	18	(23.7)
	左上葉	22	(28.9)
	左下葉	10	(13.2)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
非小細胞肺がんの転移部位	肺	23	(30.3)
	骨	19	(25.0)
	肝	10	(13.2)
	脳	21	(27.6)
	リンパ節	15	(19.7)
	骨髄	0	(0.0)
	胸膜	24	(31.6)
	腹膜	1	(1.3)
	副腎	4	(5.3)
	皮膚	0	(0.0)
	その他	24	(31.6)
	なし	5	(6.6)
非小細胞肺がんの組織型	扁平上皮がん	0	(0.0)
	大細胞がん	2	(2.6)
	腺がん	74	(97.4)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)
病期分類	ⅢB	0	(0.0)
	Ⅳ	62	(81.6)
	再発	14	(18.4)
	不明	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.3-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-14 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (ONO-4538-06 試験)

(続き 2)

解析対象集団 : SAF

項目	分類	ONO-4538	
対象者数		76	
TNM 分類 (T)	TX	2	(2.6)
	T0	10	(13.2)
	Tis	0	(0.0)
	T1a	3	(3.9)
	T1b	4	(5.3)
	T2a	13	(17.1)
	T2b	4	(5.3)
	T3	9	(11.8)
	T4	31	(40.8)
	不明	0	(0.0)
TNM 分類 (N)	NX	1	(1.3)
	N0	24	(31.6)
	N1	6	(7.9)
	N2	26	(34.2)
	N3	19	(25.0)
		不明	0
TNM 分類 (M)	MX	0	(0.0)
	M0	5	(6.6)
	M1a	18	(23.7)
	M1b	53	(69.7)
		不明	0
非小細胞肺癌の治療歴 (手術歴)	無	59	(77.6)
	有	17	(22.4)
非小細胞肺癌の治療歴 (放射線療法歴)	無	55	(72.4)
	有	21	(27.6)
非小細胞肺癌の治療歴 (薬物治療歴) (レジメン数)	1	57	(75.0)
	2	19	(25.0)
合併症	無	1	(1.3)
	有	75	(98.7)
既往歴	無	35	(46.1)
	有	41	(53.9)
鎮痛薬	無	38	(50.0)
	有	38	(50.0)

() 内は割合 (%) を示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.3-1]

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) に組入れられた被験者 582 名 (本薬群 : 292 名, ドセタキセル群 : 290 名) の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示した。両群の患者背景に大きな偏りはなかった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

人種は 91.6% (533 名) が白人であり, アジア人は 2.9% (17 名) であった. 性別は 54.8% (319 名) が男性であった. 年齢の中央値は 62.0 歳であり, 65 歳以上の被験者が 41.8% (243 名) 含まれた. Performance Status は 0 が 30.8% (179 名), 1 が 68.9% (401 名), 3 が 0.2% (1 名) 及び報告なしが 0.2% (1 名) であった.

病期分類は Stage III B が 7.6% (44 名), Stage IV が 92.4% (538 名) であった.

非小細胞肺癌の前治療歴 (薬物治療歴) は, 1 レジメンの被験者が 88.5% (515 名), 2 レジメンの被験者が 11.3% (66 名), ネオアジュバント療法後に 1 次治療として本薬を投与された被験者が 1 名であった.

表 2.7.4.1-15 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
AGE (YEARS)			
N	292	290	582
MEAN	60.9	62.3	61.6
MEDIAN	61.0	64.0	62.0
MIN, MAX	37, 84	21, 85	21, 85
STANDARD DEVIATION	9.27	9.75	9.53
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	184 (63.0)	155 (53.4)	339 (58.2)
≥ 65 AND < 75	88 (30.1)	112 (38.6)	200 (34.4)
≥ 75 AND < 85	20 (6.8)	21 (7.2)	41 (7.0)
≥ 85	0	2 (0.7)	2 (0.3)
≥ 75	20 (6.8)	23 (7.9)	43 (7.4)
≥ 65	108 (37.0)	135 (46.6)	243 (41.8)
GENDER (%)			
MALE	151 (51.7)	168 (57.9)	319 (54.8)
FEMALE	141 (48.3)	122 (42.1)	263 (45.2)
RACE (%)			
WHITE	267 (91.4)	266 (91.7)	533 (91.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	7 (2.4)	9 (3.1)	16 (2.7)
ASIAN	9 (3.1)	8 (2.8)	17 (2.9)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.3)	1 (0.2)
OTHER	8 (2.7)	6 (2.1)	14 (2.4)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	19 (6.5)	16 (5.5)	35 (6.0)
NOT HISPANIC OR LATINO	135 (46.2)	141 (48.6)	276 (47.4)
NOT REPORTED	138 (47.3)	133 (45.9)	271 (46.6)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 5.3.1-1]

表 2.7.4.1-15 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 1)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
DISEASE STAGE			
STAGE IIIB	20 (6.8)	24 (8.3)	44 (7.6)
STAGE IV	272 (93.2)	266 (91.7)	538 (92.4)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	292	290	582
MEDIAN (MIN - MAX)	0.82 (0.2 - 8.4)	0.82 (0.0 - 8.5)	0.82 (0.0 - 8.5)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	176 (60.3)	174 (60.0)	350 (60.1)
1- < 2 YEARS	77 (26.4)	79 (26.9)	155 (26.6)
2- < 3 YEARS	19 (6.5)	22 (7.6)	41 (7.0)
3- < 4 YEARS	11 (3.8)	7 (2.4)	18 (3.1)
4- < 5 YEARS	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
≥ 5 YEARS	6 (2.1)	7 (2.4)	13 (2.2)
CELL TYPE			
ADENOCARCINOMA	268 (91.8)	273 (94.1)	541 (93.0)
LARGE CELL CARCINOMA	7 (2.4)	7 (2.4)	14 (2.4)
BRONCHO-ALVEOLAR CARCINOMA	5 (1.7)	0	5 (0.9)
OTHER	12 (4.1)	10 (3.4)	22 (3.8)
EGFR MUTATION STATUS			
ANY EGFR GENE MUTATION			
POSITIVE	44 (15.1)	38 (13.1)	82 (14.1)
NOT DETECTED	168 (57.5)	172 (59.3)	340 (58.4)
NOT REPORTED	80 (27.4)	80 (27.6)	160 (27.5)
ALK TRANSLOCATION STATUS			
ANY ALK GENE TRANSLOCATION			
POSITIVE	13 (4.5)	8 (2.8)	21 (3.6)
NOT DETECTED	113 (38.7)	130 (44.8)	243 (41.8)
NOT REPORTED	166 (56.8)	152 (52.4)	318 (54.6)
MET RECEPTOR STATUS			
POSITIVE	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NEGATIVE	6 (2.1)	5 (1.7)	11 (1.9)
NOT REPORTED	284 (97.3)	282 (97.2)	566 (97.3)
K-RAS MUTATION STATUS			
ANY K-RAS GENE MUTATION			
POSITIVE	28 (9.6)	34 (11.7)	62 (10.7)
NOT DETECTED	60 (20.5)	63 (21.7)	123 (21.1)
NOT REPORTED	204 (69.9)	193 (66.6)	397 (68.2)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-15 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 2)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION ^b (%)	291 (99.7)	288 (99.3)	579 (99.5)
SITE OF LESION ^{a, b} (%)			
ADRENAL GLAND	58 (19.9)	55 (19.0)	113 (19.4)
ASCITES	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
BONE	86 (29.5)	75 (25.9)	161 (27.7)
BONE MARROW	0	1 (0.3)	1 (0.2)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	34 (11.6)	34 (11.7)	68 (11.7)
CHEST WALL	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
EFFUSION	40 (13.7)	36 (12.4)	76 (13.1)
ESOPHAGUS	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
KIDNEY	11 (3.8)	8 (2.8)	19 (3.3)
LIVER	72 (24.7)	60 (20.7)	132 (22.7)
LUNG	254 (87.0)	251 (86.6)	505 (86.8)
LYMPH NODE	154 (52.7)	159 (54.8)	313 (53.8)
MEDIASTINUM	25 (8.6)	21 (7.2)	46 (7.9)
ORAL CAVITY	0	1 (0.3)	1 (0.2)
OTHER	20 (6.8)	25 (8.6)	45 (7.7)
PANCREAS	0	2 (0.7)	2 (0.3)
PELVIS	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
PERICARDIUM	11 (3.8)	3 (1.0)	14 (2.4)
PERITONEUM	8 (2.7)	8 (2.8)	16 (2.7)
PLEURA	35 (12.0)	34 (11.7)	69 (11.9)
SKIN/SOFT TISSUE	9 (3.1)	7 (2.4)	16 (2.7)
SPLEEN	10 (3.4)	3 (1.0)	13 (2.2)
VISCERAL, OTHER	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION ^b (%)			
1	44 (15.1)	46 (15.9)	90 (15.5)
2	81 (27.7)	85 (29.3)	166 (28.5)
3	88 (30.1)	86 (29.7)	174 (29.9)
4	42 (14.4)	43 (14.8)	85 (14.6)
>=5	36 (12.3)	28 (9.7)	64 (11.0)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION ^a (%)	290 (99.3)	287 (99.0)	577 (99.1)
SITE OF TARGET LESION ^a (%)			
ADRENAL GLAND	53 (18.2)	50 (17.2)	103 (17.7)
BONE	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
CHEST WALL	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
ESOPHAGUS	0	1 (0.3)	1 (0.2)
KIDNEY	7 (2.4)	7 (2.4)	14 (2.4)
LIVER	61 (20.9)	52 (17.9)	113 (19.4)
LUNG	237 (81.2)	234 (80.7)	471 (80.9)
LYMPH NODE	83 (28.4)	106 (36.6)	189 (32.5)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-15 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 3)

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
MEDIASTINUM	17 (5.8)	11 (3.8)	28 (4.8)
OTHER	12 (4.1)	17 (5.9)	29 (5.0)
PANCREAS	0	2 (0.7)	2 (0.3)
PELVIS	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
PERICARDIUM	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
PERITONEUM	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
PLEURA	10 (3.4)	8 (2.8)	18 (3.1)
SKIN/SOFT TISSUE	7 (2.4)	5 (1.7)	12 (2.1)
SPLEEN	6 (2.1)	2 (0.7)	8 (1.4)
VISCERAL, OTHER	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	290	287	577
MEDIAN (MIN - MAX)	71.5 (10 - 298)	70.0 (12 - 219)	71.0 (10 - 298)
CNS METASTASIS			
YES	34 (11.6)	34 (11.7)	68 (11.7)
NO	258 (88.4)	256 (88.3)	514 (88.3)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	231 (79.1)	227 (78.3)	458 (78.7)
NEVER SMOKED	58 (19.9)	60 (20.7)	118 (20.3)
UNKNOWN	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	84 (28.8)	95 (32.8)	179 (30.8)
1	208 (71.2)	193 (66.6)	401 (68.9)
2	0	0	0
3	0	1 (0.3) ^c	1 (0.2)
4	0	0	0
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)

^a Subjects may have had lesions at more than one site.

^b Included both target and non-target lesions.

^c The ECOG PS for Subject CA209057-122-5^b was 1 on Day -9. He developed Grade 3 pericardial effusion on Day -4; his pre-treatment ECOG PS on Day 1 was 3

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 5.3.1-2]

表 2.7.4.1-15 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性 (CA209057 試験) (続き 4)

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290	Total N = 582
PRIOR MAINTENANCE THERAPY (CRF)			
YES	122 (41.8)	111 (38.3)	233 (40.0)
NO	170 (58.2)	179 (61.7)	349 (60.0)
ON STUDY LINE OF THERAPY (CRF) (A)			
SECOND LINE	256 (87.7)	259 (89.3)	515 (88.5)
THIRD LINE	35 (12.0)	31 (10.7)	66 (11.3)
OTHER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TYPE OF PRIOR SYSTEMIC THERAPY RECEIVED (B)			
ANY PRIOR SYSTEMIC THERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
PRIOR PLATINUM BASED THERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
PRIOR ALK INHIBITORS	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
PRIOR EGFR TKI	29 (9.9)	24 (8.3)	53 (9.1)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - CHEMOTHERAPY	292 (100.0)	290 (100.0)	582 (100.0)
OTHER SYSTEMIC CANCER THERAPY - EXPERIMENTAL DRUGS	23 (7.9)	18 (6.2)	41 (7.0)
PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN SETTING			
ADJUVANT	21 (7.2)	21 (7.2)	42 (7.2)
NEO-ADJUVANT	9 (3.1)	10 (3.4)	19 (3.3)
METASTATIC	264 (97.3)	260 (96.6)	564 (96.9)
BEST RESPONSE TO MOST RECENT PRIOR SYSTEMIC THERAPY REGIMEN			
CR OR PR	73 (25.0)	68 (23.4)	141 (24.2)
SD	103 (35.3)	96 (33.1)	199 (34.2)
PD	111 (38.0)	116 (40.0)	227 (39.0)
UNKNOWN/NOT REPORTED	5 (1.7)	10 (3.4)	15 (2.6)

(A) Derived as number of lines of prior therapy for advanced, metastatic or recurrent disease received + 1.

(B) Some subjects may have been treated with more than 1 type of therapy.

(C) Percentages are based on subjects with prior adjuvant/neo-adjuvant therapy.

Program Source: /projects/lms211242/stats/primary/prog/tables/rt-ct-sum.sas

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.3.8]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.1.4 試験の中止・脱落理由の内訳

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.4.1-16 に示した。35 名に本薬が投与され、そのうち 4 名 (11.4%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した被験者 31 名 (88.6%) の終了理由の内訳は、「治験薬の投与中止基準に該当したため」が 29 名 (82.9%) , 「被験者より治験中止の申し出があったため」が 2 名 (5.7%) であった。治療期の終了理由で最も多かったのは病勢進行のためであり、終了した 31 名中 27 名 (PD と判定されたため : 26 名, 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため : 1 名) が該当した。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-16 治療期を終了した被験者の理由 (ONO-4538-05 試験)

項目	ONO-4538	
	該当者数	割合 (%)
対象者数	35	
治療期の継続	4	(11.4)
治療期の終了	31	(88.6)
治験薬の投与中止基準に該当したため	29	(82.9)
RECISTガイドライン1.1版に従い、治験責任医師又は治験分担医師によりPDと判定されたため	26	(74.3)
病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため	1	(2.9)
治験薬との因果関係の有無にかかわらずグレード2以上の間質性肺疾患が発現したため	1	(2.9)
局所治療によりグレード1以下に軽快しない治験薬との因果関係が否定できないグレード2以上の眼痛又は視力低下が発現したため	0	(0.0)
治験薬との因果関係が否定できないグレード3以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応 (発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など) 又はブドウ膜炎が発現したため	0	(0.0)
有害事象の発現などにより6週間を超えて治験薬の投与が延期されたため	0	(0.0)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	2	(5.7)
被験者より治験中止の申し出があったため	2	(5.7)
有害事象発現	1	(2.9)
症状悪化	0	(0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	1	(2.9)
選択基準を満たしていないことが判明したため	0	(0.0)
除外基準に抵触することが判明したため	0	(0.0)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0	(0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.1.1-1]

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.4.1-17 に示した。117 名に本薬が投与され、そのうち 15 名 (12.8%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した被験者 102 名 (87.2%) の主な終了理由の内訳は、「病勢進行」が 78 名 (66.7%) , 「治験薬による副作用」が 14 名 (12.0%) 及び「治験薬との因果関係が否定された有害事象」が 9 名 (7.7%) であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-17 治療期を終了した被験者の理由 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 3 mg/kg
SUBJECTS TREATED	117
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	15 (12.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	102 (87.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	
DISEASE PROGRESSION	78 (66.7)
STUDY DRUG TOXICITY	14 (12.0)
DEATH	0
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	9 (7.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (0.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0
LOST TO FOLLOW-UP	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0
PREGNANCY	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0
OTHER	0
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	41 (35.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	76 (65.0)

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

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.4.1-18 に示した。本薬群で 131 名、ドセタキセル群で 129 名に治験薬が投与され、そのうち本薬群で 21 名 (16.0%) 及びドセタキセル群で 2 名 (1.6%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。

治療期の終了理由で最も多かったのは本薬群及びドセタキセル群のいずれも病勢進行のためであり、それぞれ終了した 110 名中 88 名及び 127 名中 80 名が該当した。また、治験薬による毒性によって治療期を終了した被験者は本薬群及びドセタキセル群で、それぞれ終了した 110 名中 5 名及び 127 名中 13 名が該当した。

表 2.7.4.1-18 治療期を終了した被験者の理由 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129	Total N = 260
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	21 (16.0)	2 (1.6)	23 (8.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	110 (84.0)	127 (98.4)	237 (91.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	88 (67.2)	80 (62.0)	168 (64.6)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (3.8)	13 (10.1)	18 (6.9)
DEATH	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	6 (4.6)	13 (10.1)	19 (7.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (2.3)	5 (3.9)	8 (3.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	2 (1.5)	7 (5.4)	9 (3.5)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.8)	0	1 (0.4)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
OTHER	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
NOT REPORTED	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Percentages based on subjects entering period.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 5.1-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.4.1-19 に示した。76 名に本薬が投与され、そのうち 14 名 (18.4%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。治療期を終了した被験者 62 名 (81.6%) の終了理由の内訳は、「治験薬の投与中止基準に該当したため」が 59 名 (77.6%) , 「被験者より治験中止の申し出があったため」が 3 名 (3.9%) であった。治療期の終了理由で最も多かったのは病勢進行のためであり、終了した 62 名中 53 名 (PD と判定されたため : 51 名, 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため : 2 名) が該当した。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.1-19 治療期を終了した被験者の理由 (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
	該当者数	割合 (%)
対象者数	76	
治療期の継続	14	(18.4)
治療期の終了	62	(81.6)
治験薬の投与中止基準に該当したため	59	(77.6)
RECISTガイドライン1.1版に従い、治験責任医師又は治験分担医師によりPDと判定されたため	51	(67.1)
病勢進行によると判断される臨床症状の悪化が認められたため	2	(2.6)
治験薬との因果関係の有無にかかわらずグレード2以上の間質性肺疾患が発現したため	4	(5.3)
局所治療によりグレード1以下に軽快しない治験薬との因果関係が否定できないグレード2以上の眼痛又は視力低下が発現したため	0	(0.0)
治験薬との因果関係が否定できないグレード3以上の気管支痙攣、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現したため	0	(0.0)
有害事象の発現などにより6週間を超えて治験薬の投与が延期されたため	1	(1.3)
その他、有効性又は安全性を考慮して、治験薬の投与継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師により判断されたため	2	(2.6)
被験者より治験中止の申し出があったため	3	(3.9)
有害事象発現	3	(3.9)
症状悪化	0	(0.0)
その他の理由による治験中止の申し出	0	(0.0)
選択基準を満たしていないことが判明したため	0	(0.0)
除外基準に抵触することが判明したため	0	(0.0)
来院予定日に来院せず、治験の継続ができなくなったため	0	(0.0)
その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.1.1-1]

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

治療期を終了した被験者の理由を表 2.7.4.1-20 に示した。本薬群で 287 名、ドセタキセル群で 268 名に治験薬が投与され、そのうち本薬群の 43 名 (15.0%) はデータカットオフ時点で治療期を継続していた。ドセタキセル群で治療期を継続していた被験者はいなかった。

治療期の終了理由で最も多かったのは本薬群及びドセタキセル群のいずれも病勢進行のためであり、それぞれ終了した 244 名中 194 名及び 268 名中 179 名が該当した。また、治験薬

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ（NSCLC）

による毒性によって治療期を終了した被験者は本薬群及びドセタキセル群で、それぞれ終了した 244 名中 17 名及び 268 名中 42 名が該当した。

表 2.7.4.1-20 治療期を終了した被験者の理由 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287	Docetaxel N = 268	Total N = 555
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	43 (15.0)	0	43 (7.7)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	244 (85.0)	268 (100.0)	512 (92.3)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	194 (67.6)	179 (66.8)	373 (67.2)
STUDY DRUG TOXICITY	17 (5.9)	42 (15.7)	59 (10.6)
DEATH	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	19 (6.6)	11 (4.1)	30 (5.4)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.7)	16 (6.0)	21 (3.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	4 (1.4)	6 (2.2)	10 (1.8)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	10 (3.7)	10 (1.8)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	2 (0.7)	0	2 (0.4)
OTHER	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)

Percentages based on subjects entering period.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.2.7]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 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。データカットオフ時点において, 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, 治療中に肺炎を発現した被験者 1 名が, 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) であり, いずれも副作用による中止であった。

表 2.7.4.2-1 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 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-1]

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) において, 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した。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

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

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 14.3% (5/35 名) であった。

表 2.7.4.2-2 発現率が10%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団：SAF

項目 因果関係	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	35		35		35		35		35		35	
対象者数	35		35		35		35		35		35	
全体	33	(94.3)	4	(11.4)			24	(68.6)	2	(5.7)		
胃腸障害	12	(34.3)					5	(14.3)				
下痢	5	(14.3)					2	(5.7)				
悪心	4	(11.4)					3	(8.6)				
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(40.0)					11	(31.4)				
倦怠感	6	(17.1)					5	(14.3)				
発熱	9	(25.7)					5	(14.3)				
臨床検査	17	(48.6)	3	(8.6)			8	(22.9)	2	(5.7)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(17.1)					2	(5.7)				
リンパ球数減少	4	(11.4)	3	(8.6)			3	(8.6)	2	(5.7)		
代謝および栄養障害	11	(31.4)					7	(20.0)				
食欲減退	8	(22.9)					5	(14.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-6 を改変]

表 2.7.4.2-2 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (ONO-4538-05 試験) (続き)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
皮膚および皮下組織障害	12	(34.3)					10	(28.6)				
発疹	5	(14.3)					5	(14.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-6 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 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。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 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約 (CA209063 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N=117) No. subjects (%)		
	Any Grade	Worst Grade Grade 3-4	Grade 5
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)		
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]

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) において, 発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。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。また, 発現率が 10%以上の副作用は, 疲労 32.5% (38/117

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

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 発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209063 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
	Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
全体	117 (100.0)	60 (51.3)	15 (12.8)	87 (74.4)	20 (17.1)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (79.5)	12 (10.3)	1 (0.9)	55 (47.0)	5 (4.3)	
疲労	58 (49.6)	8 (6.8)		38 (32.5)	5 (4.3)	
無力症	22 (18.8)	2 (1.7)		14 (12.0)		
発熱	20 (17.1)			4 (3.4)		
末梢性浮腫	14 (12.0)	1 (0.9)		3 (2.6)		
疼痛	12 (10.3)	3 (2.6)				
胸痛	10 (8.5)					
粘膜の炎症	7 (6.0)			4 (3.4)		
胃腸障害	76 (65.0)	10 (8.5)		37 (31.6)	3 (2.6)	
悪心	34 (29.1)	2 (1.7)		18 (15.4)		
便秘	28 (23.9)			6 (5.1)		
嘔吐	22 (18.8)	1 (0.9)		7 (6.0)		
下痢	21 (17.9)	3 (2.6)		12 (10.3)	3 (2.6)	
腹痛	15 (12.8)	2 (1.7)		3 (2.6)		
口内乾燥	8 (6.8)			7 (6.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (63.2)	24 (20.5)		16 (13.7)	4 (3.4)	
呼吸困難	44 (37.6)	10 (8.5)		6 (5.1)		
咳嗽	37 (31.6)	2 (1.7)		5 (4.3)		
喀血	9 (7.7)	1 (0.9)				
慢性閉塞性肺疾患	6 (5.1)	4 (3.4)				
肺臓炎	6 (5.1)	4 (3.4)		6 (5.1)	4 (3.4)	
代謝および栄養障害	61 (52.1)	14 (12.0)		30 (25.6)	2 (1.7)	
食欲減退	41 (35.0)	3 (2.6)		22 (18.8)		
高カルシウム血症	12 (10.3)	4 (3.4)				
低マグネシウム血症	9 (7.7)			4 (3.4)		
脱水	8 (6.8)	3 (2.6)		1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) TableS.6.3 及び TableS.6.5 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-4 発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209063

試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
低ナトリウム血症	8 (6.8)	6 (5.1)		2 (1.7)	2 (1.7)	
高血糖	7 (6.0)	1 (0.9)				
低リン酸血症	6 (5.1)	3 (2.6)		3 (2.6)		
筋骨格系および結合組織障害	57 (48.7)	7 (6.0)		18 (15.4)	1 (0.9)	
関節痛	13 (11.1)			5 (4.3)		
背部痛	11 (9.4)	2 (1.7)		3 (2.6)		
筋肉痛	11 (9.4)	1 (0.9)		6 (5.1)	1 (0.9)	
筋骨格系胸痛	9 (7.7)	2 (1.7)				
筋骨格痛	8 (6.8)	2 (1.7)				
四肢痛	8 (6.8)			2 (1.7)		
皮膚および皮下組織障害	40 (34.2)	2 (1.7)		24 (20.5)	2 (1.7)	
発疹	14 (12.0)	1 (0.9)		13 (11.1)	1 (0.9)	
そう痒症	13 (11.1)	1 (0.9)		7 (6.0)	1 (0.9)	
感染症および寄生虫症	37 (31.6)	9 (7.7)	3 (2.6)	7 (6.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
肺炎	10 (8.5)	6 (5.1)	2 (1.7)	1 (0.9)		1 (0.9)
気管支炎	9 (7.7)	1 (0.9)		1 (0.9)		
臨床検査	36 (30.8)	4 (3.4)		10 (8.5)	1 (0.9)	
体重減少	15 (12.8)	1 (0.9)		3 (2.6)		
血中クレアチニン増加	10 (8.5)			2 (1.7)		
神経系障害	33 (28.2)	8 (6.8)		13 (11.1)	1 (0.9)	
頭痛	11 (9.4)	2 (1.7)		3 (2.6)		
浮動性めまい	10 (8.5)			3 (2.6)		
末梢性ニューロパチー	7 (6.0)	1 (0.9)		2 (1.7)		
血液およびリンパ系障害	24 (20.5)	6 (5.1)		9 (7.7)	3 (2.6)	
貧血	20 (17.1)	3 (2.6)		7 (6.0)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-4 発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (CA209063 試験) (続き 2)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
血管障害	22 (18.8)	6 (5.1)	2 (1.7)	5 (4.3)	1 (0.9)	
高血圧	8 (6.8)	1 (0.9)		1 (0.9)		
低血圧	8 (6.8)	1 (0.9)		1 (0.9)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (9.4)	1 (0.9)	7 (6.0)	1 (0.9)		
悪性新生物進行	8 (6.8)		7 (6.0)			

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) TableS.6.3 及び TableS.6.5 を改変]

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。本薬又はドセタキセルが投与された SQ-NSCLC の被験者において、有害事象はそれぞれ 96.9% (127/131 名) 及び 96.9% (125/129 名)、副作用はそれぞれ 58.0% (76/131 名) 及び 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) 及びドセタキセル群で 15.5% (20/129 名) に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡は、ドセタキセル群で 2.3% (3/129 名) に認められたが、本薬群で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) 及びドセタキセル群で 54.3% (70/129 名)、重篤な副作用はそれぞれ 6.9% (9/131 名) 及び 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) 及びドセタキセル群で 20.2% (26/129 名)、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 3.1% (4/131 名) 及び 10.1% (13/129 名) に認められた。本薬群ではドセタキセル群と比較して副作用及び重篤な副作用の発現率は 10%以上低かった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-5 有害事象及び副作用の要約 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	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]

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) において、発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。

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。また、本薬群で発現率が 10%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)、咳嗽及び発熱が各 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)

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

であった。また、ドセタキセル群で発現率が 10%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%以上高かった有害事象は、咳嗽 (本薬群：31.3%，ドセタキセル群：18.6%，以下同順)、呼吸困難 (36.6%，29.5%)、発声障害 (6.9%，0.8%)、高カルシウム血症 (7.6%，0%)、気管支炎 (9.2%，3.9%)、頭痛 (13.7%，7.0%)、そう痒症 (7.6%，2.3%)、悪性新生物進行 (14.5%，8.5%) 及び甲状腺機能低下症 (5.3%，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%以上低かった有害事象は、下痢 (本薬群：15.3%，ドセタキセル群：25.6%，以下同順)、脱毛症 (0.8%，22.5%)、貧血 (16.8%，28.7%)、好中球減少症 (1.5%，33.3%)、発熱性好中球減少症 (0.0%，10.9%)、疲労 (30.5%，39.5%)、無力症 (15.3%，20.9%)、粘膜の炎症 (2.3%，10.1%)、悪心 (15.3%，24.8%)、嘔吐 (7.6%，14.0%)、筋肉痛 (2.3%，11.6%)、末梢性ニューロパチー (3.1%，11.6%)、好中球数減少 (0.0%，6.2%)、白血球数減少 (0.0%，6.2%) 及び白血球減少症 (0.8%，7.0%) 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 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209017 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
全体	127 (96.9)	52 (39.7)	15 (11.5)	76 (58.0)	9 (6.9)		125 (96.9)	77 (59.7)	17 (13.2)	111 (86.0)	71 (55.0)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	86 (65.6)	16 (12.2)	2 (1.5)	17 (13.0)	1 (0.8)		68 (52.7)	15 (11.6)	8 (6.2)	13 (10.1)	2 (1.6)	2 (1.6)
呼吸困難	48 (36.6)	7 (5.3)		5 (3.8)			38 (29.5)	8 (6.2)		3 (2.3)		
咳嗽	41 (31.3)	2 (1.5)		4 (3.1)	1 (0.8)		24 (18.6)			1 (0.8)		
発声障害	9 (6.9)						1 (0.8)					
喀血	9 (6.9)		1 (0.8)				10 (7.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)		
一般・全身障害および投与部位の状態	84 (64.1)	6 (4.6)	2 (1.5)	41 (31.3)	1 (0.8)		87 (67.4)	21 (16.3)		68 (52.7)	14 (10.9)	
疲労	40 (30.5)	3 (2.3)		21 (16.0)	1 (0.8)		51 (39.5)	11 (8.5)		42 (32.6)	10 (7.8)	
発熱	21 (16.0)	2 (1.5)		6 (4.6)			24 (18.6)	1 (0.8)		10 (7.8)	1 (0.8)	
無力症	20 (15.3)			13 (9.9)			27 (20.9)	9 (7.0)		18 (14.0)	5 (3.9)	
胸痛	10 (7.6)						12 (9.3)	2 (1.6)		1 (0.8)		
末梢性浮腫	10 (7.6)			2 (1.5)			16 (12.4)			8 (6.2)		
悪寒	7 (5.3)	1 (0.8)		4 (3.1)			1 (0.8)			1 (0.8)		
粘膜の炎症	3 (2.3)			3 (2.3)			13 (10.1)			12 (9.3)		
胃腸障害	56 (42.7)	8 (6.1)		24 (18.3)	1 (0.8)		77 (59.7)	10 (7.8)		61 (47.3)	7 (5.4)	
下痢	20 (15.3)	2 (1.5)		10 (7.6)			33 (25.6)	4 (3.1)		26 (20.2)	3 (2.3)	
悪心	20 (15.3)	3 (2.3)		12 (9.2)			32 (24.8)	3 (2.3)		30 (23.3)	2 (1.6)	
便秘	17 (13.0)			2 (1.5)			20 (15.5)			8 (6.2)		
嘔吐	10 (7.6)	2 (1.5)		4 (3.1)			18 (14.0)	2 (1.6)		14 (10.9)	1 (0.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 8.5.1-1, Table 8.5.2-1 を改変]

表 2.7.4.2-6 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 1)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
腹痛	7 (5.3)			2 (1.5)			10 (7.8)	2 (1.6)		7 (5.4)	1 (0.8)	
代謝および栄養障害	53 (40.5)	12 (9.2)		18 (13.7)	1 (0.8)		50 (38.8)	8 (6.2)		36 (27.9)	5 (3.9)	
食欲減退	32 (24.4)	1 (0.8)		14 (10.7)	1 (0.8)		35 (27.1)	2 (1.6)		25 (19.4)	1 (0.8)	
高カルシウム血症	10 (7.6)	3 (2.3)										
高血糖	9 (6.9)	3 (2.3)		2 (1.5)			10 (7.8)	2 (1.6)		1 (0.8)		
脱水	7 (5.3)	3 (2.3)		1 (0.8)			6 (4.7)	3 (2.3)		5 (3.9)	2 (1.6)	
低マグネシウム血症	7 (5.3)			2 (1.5)			4 (3.1)			2 (1.6)		
感染症および寄生虫症	52 (39.7)	15 (11.5)		5 (3.8)	1 (0.8)		54 (41.9)	16 (12.4)	1 (0.8)	19 (14.7)	5 (3.9)	1 (0.8)
気管支炎	12 (9.2)	1 (0.8)					5 (3.9)	1 (0.8)				
肺炎	12 (9.2)	9 (6.9)					14 (10.9)	8 (6.2)		2 (1.6)	1 (0.8)	
上気道感染	8 (6.1)	2 (1.5)		1 (0.8)	1 (0.8)		4 (3.1)					
尿路感染	3 (2.3)	2 (1.5)					7 (5.4)			2 (1.6)		
筋骨格系および結合組織障害	51 (38.9)	6 (4.6)		17 (13.0)			52 (40.3)	6 (4.7)		29 (22.5)	3 (2.3)	
関節痛	13 (9.9)	1 (0.8)		7 (5.3)			16 (12.4)	1 (0.8)		9 (7.0)		
背部痛	13 (9.9)	3 (2.3)		4 (3.1)			11 (8.5)	1 (0.8)		3 (2.3)	1 (0.8)	
筋骨格痛	8 (6.1)			2 (1.5)			7 (5.4)	3 (2.3)		4 (3.1)	2 (1.6)	
筋骨格系胸痛	7 (5.3)			1 (0.8)			3 (2.3)					
筋肉痛	3 (2.3)			2 (1.5)			15 (11.6)			13 (10.1)		
骨痛	2 (1.5)						7 (5.4)	1 (0.8)				
神経系障害	45 (34.4)	5 (3.8)		13 (9.9)	1 (0.8)		57 (44.2)	11 (8.5)		43 (33.3)	6 (4.7)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-6 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 2)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
頭痛	18 (13.7)	1 (0.8)		4 (3.1)			9 (7.0)			3 (2.3)		
浮動性めまい	11 (8.4)			2 (1.5)			12 (9.3)	1 (0.8)		7 (5.4)		
末梢性ニューロパチー	4 (3.1)			1 (0.8)			15 (11.6)	3 (2.3)		15 (11.6)	3 (2.3)	
錯感覚	4 (3.1)			2 (1.5)			8 (6.2)			7 (5.4)		
臨床検査	35 (26.7)	4 (3.1)		12 (9.2)	2 (1.5)		26 (20.2)	11 (8.5)		21 (16.3)	9 (7.0)	
体重減少	12 (9.2)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		6 (4.7)			6 (4.7)		
好中球数減少							8 (6.2)	6 (4.7)		8 (6.2)	6 (4.7)	
白血球数減少							8 (6.2)	6 (4.7)		7 (5.4)	5 (3.9)	
皮膚および皮下組織障害	33 (25.2)	2 (1.5)		19 (14.5)			43 (33.3)	5 (3.9)		39 (30.2)	5 (3.9)	
そう痒症	10 (7.6)	1 (0.8)		3 (2.3)			3 (2.3)					
発疹	10 (7.6)			5 (3.8)			11 (8.5)	2 (1.6)		8 (6.2)	2 (1.6)	
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)					29 (22.5)	1 (0.8)		29 (22.5)	1 (0.8)	
血液およびリンパ系障害	23 (17.6)	5 (3.8)		4 (3.1)	1 (0.8)		73 (56.6)	50 (38.8)		68 (52.7)	50 (38.8)	
貧血	22 (16.8)	4 (3.1)		2 (1.5)			37 (28.7)	4 (3.1)		28 (21.7)	4 (3.1)	
好中球減少症	2 (1.5)	1 (0.8)		1 (0.8)			43 (33.3)	38 (29.5)		42 (32.6)	38 (29.5)	
白血球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		9 (7.0)	5 (3.9)		8 (6.2)	5 (3.9)	
発熱性好中球減少症							14 (10.9)	13 (10.1)		14 (10.9)	13 (10.1)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	21 (16.0)	5 (3.8)	10 (7.6)	1 (0.8)			17 (13.2)	6 (4.7)	6 (4.7)			
悪性新生物進行	19 (14.5)	4 (3.1)	10 (7.6)				11 (8.5)	3 (2.3)	6 (4.7)			
精神障害	16 (12.2)						15 (11.6)	1 (0.8)		2 (1.6)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-6 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 3)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
不眠症	7 (5.3)						6 (4.7)			1 (0.8)		
内分泌障害	7 (5.3)			5 (3.8)			2 (1.6)					
甲状腺機能低下症	7 (5.3)			5 (3.8)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 8.5.1-1, Table 8.5.2-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-7 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。データカットオフ時点において, 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 1/76 名 (1.3%) 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 2.7.4.2-7 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 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-1]

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) において, 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。発現率が 10%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 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 発現率が10%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	因果関係	有害事象						副作用				
	Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
全体	75	(98.7)	28	(36.8)			64	(84.2)	16	(21.1)		
胃腸障害	45	(59.2)	3	(3.9)			26	(34.2)	2	(2.6)		
下痢	9	(11.8)					4	(5.3)				
悪心	13	(17.1)	1	(1.3)			8	(10.5)				
嘔吐	8	(10.5)	1	(1.3)			4	(5.3)				
一般・全身障害および投与部位の状態	38	(50.0)	2	(2.6)			29	(38.2)	1	(1.3)		
疲労	12	(15.8)	1	(1.3)			9	(11.8)	1	(1.3)		
倦怠感	13	(17.1)					11	(14.5)				
発熱	16	(21.1)	1	(1.3)			11	(14.5)				
感染症および寄生虫症	30	(39.5)	3	(3.9)			5	(6.6)	1	(1.3)		
鼻咽頭炎	14	(18.4)										
代謝および栄養障害	23	(30.3)	7	(9.2)			17	(22.4)	3	(3.9)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-6 を改変]

表 2.7.4.2-8 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 (ONO-4538-06 試験) (続き)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)												
対象者数	76		76		76		76		76		76	
食欲減退	17	(22.4)	4	(5.3)			11	(14.5)	1	(1.3)		
皮膚および皮下組織障害	33	(43.4)	2	(2.6)			26	(34.2)	1	(1.3)		
そう痒症	9	(11.8)	1	(1.3)			6	(7.9)	1	(1.3)		
発疹	14	(18.4)					11	(14.5)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-6 を改変]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-9 に示した。本薬又はドセタキセルが投与された NSQ-NSCLC の被験者において、有害事象はそれぞれ 97.6% (280/287 名) 及び 98.9% (265/268 名)、副作用はそれぞれ 69.3% (199/287 名) 及び 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) 及びドセタキセル群で 7.8% (21/268 名) に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡は、ドセタキセル群で 0.4% (1/268 名) に認められた。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、最終投与後 100 日までの間に本薬群で因果関係が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、因果関係の否定できないとされた死亡例が本薬群の 1 名に認められた (事象名: 脳炎)。重篤な有害事象は、本薬群で 46.7% (134/287 名) 及びドセタキセル群で 41.4% (111/268 名)、重篤な副作用はそれぞれ 7.3% (21/287 名) 及び 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) 及びドセタキセル群で 21.6% (58/268 名)、副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 4.9% (14/287 名) 及び 14.9% (40/268 名) に認められた。本薬群ではドセタキセル群と比較して副作用及び重篤な副作用の発現率並びに副作用により投与を中止した被験者の割合はいずれも 10% 以上低かった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-9 有害事象及び副作用の要約 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab (N = 287)		Docetaxel (N = 268)	
Deaths	185 (64.5)		204 (76.1)	
Due to Study Drug Toxicity	0 ^a		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 3-5	Any Grade	Grade 3-5
All AEs	280 (97.6)	155 (54.0)	265 (98.9)	194 (72.4)
Drug-related AEs	199 (69.3)	30 (10.5)	236 (88.1)	144 (53.7)
All SAEs	134 (46.7)	118 (41.1)	111 (41.4)	105 (39.2)
Drug-related SAEs	21 (7.3)	15 (5.2)	53 (19.8)	48 (17.9)
All AEs leading to DC	48 (16.7)	41 (14.3)	58 (21.6)	36 (13.4)
Drug-related AEs leading to DC	14 (4.9)	11 (3.8)	40 (14.9)	18 (6.7)

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

^a One death was attributed to nivolumab (encephalitis); association to nivolumab was changed after database lock.

All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

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

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) において、発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。

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。また, 本薬群で発現率が 10%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%

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(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。また, ドセタキセル群で発現率が 10%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%以上高かった有害事象は, 便秘 (本薬群 : 23.0% , ドセタキセル群 : 16.8% , 以下同順) , 筋骨格痛 (13.6% , 4.5%) , 背部痛 (12.5% , 6.3%) , 食欲減退 (28.9% , 21.6%) , 発疹 (12.5% , 4.9%) , そう痒症 (11.5% , 1.9%) , 悪性新生物進行 (8.7% , 3.0%) 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%以上低かった有害事象は, 疲労 (本薬群 : 31.7% , ドセタキセル群 : 38.1% , 以下同順) , 末梢性浮腫 (10.8% , 16.8%) , 粘膜の炎症 (2.1% , 7.8%) , 悪心 (22.0% , 29.9%) , 下痢 (15.7% , 27.2%) , 口内炎 (2.1% , 9.0%) , 筋肉痛 (6.3% , 13.1%) , 末梢性ニューロパチー (3.1% , 9.3%) , 味覚異常 (2.4% , 10.1%) , 脱毛症 (1.4% , 26.1%) , 好中球数減少 (0.3% , 7.1%) , 白血球数減少 (0.0% , 8.2%) , 貧血 (11.8% , 25.4%) , 好中球減少症 (0.7% , 32.5%) , 発熱性好中球減少症 (0.0% , 11.2%) , 白血球減少症 (0.0% , 10.8%) 及び流涙増加 (1.0% , 8.2%) 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 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209057 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
全体	280 (97.6)	132 (46.0)	23 (8.0)	199 (69.3)	30 (10.5)		265 (98.9)	180 (67.2)	14 (5.2)	236 (88.1)	144 (53.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (68.3)	35 (12.2)	3 (1.0)	90 (31.4)	4 (1.4)		202 (75.4)	46 (17.2)	3 (1.1)	149 (55.6)	23 (8.6)	
疲労	91 (31.7)	9 (3.1)		46 (16.0)	3 (1.0)		102 (38.1)	18 (6.7)		78 (29.1)	13 (4.9)	
無力症	59 (20.6)	10 (3.5)		29 (10.1)	1 (0.3)		62 (23.1)	11 (4.1)		47 (17.5)	6 (2.2)	
発熱	35 (12.2)	1 (0.3)		8 (2.8)			42 (15.7)			17 (6.3)		
末梢性浮腫	31 (10.8)	2 (0.7)		8 (2.8)			45 (16.8)	2 (0.7)		28 (10.4)	1 (0.4)	
疼痛	23 (8.0)	6 (2.1)		4 (1.4)			21 (7.8)	5 (1.9)		14 (5.2)		
非心臓性胸痛	16 (5.6)	2 (0.7)					15 (5.6)	3 (1.1)		1 (0.4)		
粘膜の炎症	6 (2.1)	1 (0.3)		2 (0.7)			21 (7.8)	5 (1.9)		20 (7.5)	5 (1.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	165 (57.5)	41 (14.3)	4 (1.4)	29 (10.1)	7 (2.4)		151 (56.3)	29 (10.8)	2 (0.7)	33 (12.3)	4 (1.5)	
咳嗽	76 (26.5)	1 (0.3)		9 (3.1)			62 (23.1)			2 (0.7)		
呼吸困難	65 (22.6)	14 (4.9)	1 (0.3)	7 (2.4)	2 (0.7)		63 (23.5)	10 (3.7)		8 (3.0)	1 (0.4)	
喀血	16 (5.6)			1 (0.3)			16 (6.0)	2 (0.7)		1 (0.4)		
胸水	16 (5.6)	7 (2.4)					7 (2.6)	2 (0.7)		1 (0.4)		
湿性咳嗽	15 (5.2)			3 (1.0)			10 (3.7)			1 (0.4)		
口腔咽頭痛	11 (3.8)			1 (0.3)			15 (5.6)			3 (1.1)		
労作性呼吸困難	8 (2.8)						16 (6.0)	3 (1.1)				
胃腸障害	161 (56.1)	17 (5.9)		74 (25.8)	4 (1.4)		161 (60.1)	17 (6.3)		129 (48.1)	11 (4.1)	
便秘	66 (23.0)	2 (0.7)		13 (4.5)			45 (16.8)	2 (0.7)		21 (7.8)	2 (0.7)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 8.5.1-1, Table 8.5.2-1 を改変]

表 2.7.4.2-10 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
悪心	63 (22.0)	5 (1.7)		34 (11.8)	2 (0.7)		80 (29.9)	2 (0.7)		70 (26.1)	2 (0.7)	
下痢	45 (15.7)	3 (1.0)		22 (7.7)	2 (0.7)		73 (27.2)	3 (1.1)		62 (23.1)	3 (1.1)	
嘔吐	36 (12.5)	1 (0.3)		15 (5.2)			30 (11.2)			20 (7.5)		
腹痛	15 (5.2)			1 (0.3)			17 (6.3)	3 (1.1)		5 (1.9)	1 (0.4)	
口内炎	6 (2.1)	1 (0.3)		3 (1.0)			24 (9.0)	2 (0.7)		23 (8.6)	2 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	131 (45.6)	20 (7.0)		36 (12.5)	3 (1.0)		117 (43.7)	13 (4.9)		66 (24.6)	1 (0.4)	
関節痛	46 (16.0)	2 (0.7)		16 (5.6)			32 (11.9)	2 (0.7)		16 (6.0)		
筋骨格痛	39 (13.6)	1 (0.3)		9 (3.1)			12 (4.5)			7 (2.6)		
背部痛	36 (12.5)	5 (1.7)		1 (0.3)			17 (6.3)	2 (0.7)		2 (0.7)		
四肢痛	27 (9.4)	2 (0.7)		2 (0.7)			27 (10.1)	3 (1.1)		8 (3.0)		
筋肉痛	18 (6.3)	1 (0.3)		7 (2.4)	1 (0.3)		35 (13.1)			30 (11.2)		
筋骨格系胸痛	15 (5.2)	3 (1.0)					12 (4.5)	1 (0.4)				
代謝および栄養障害	123 (42.9)	25 (8.7)		43 (15.0)	2 (0.7)		91 (34.0)	22 (8.2)		55 (20.5)	7 (2.6)	
食欲減退	83 (28.9)	5 (1.7)		30 (10.5)			58 (21.6)	4 (1.5)		42 (15.7)	3 (1.1)	
高血糖	13 (4.5)	7 (2.4)					15 (5.6)	5 (1.9)		3 (1.1)	1 (0.4)	
神経系障害	100 (34.8)	9 (3.1)		26 (9.1)	2 (0.7)		124 (46.3)	7 (2.6)		82 (30.6)	4 (1.5)	
頭痛	29 (10.1)	2 (0.7)		2 (0.7)			32 (11.9)			6 (2.2)		
浮動性めまい	25 (8.7)	1 (0.3)		3 (1.0)			24 (9.0)	1 (0.4)		7 (2.6)		
錯感覚	12 (4.2)			5 (1.7)			23 (8.6)			20 (7.5)		
末梢性ニューロパチー	9 (3.1)			3 (1.0)			25 (9.3)	3 (1.1)		25 (9.3)	3 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-10 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 2)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
味覚異常	7 (2.4)			5 (1.7)			27 (10.1)			25 (9.3)		
感染症および寄生虫症	98 (34.1)	26 (9.1)	1 (0.3)	9 (3.1)	2 (0.7)		112 (41.8)	30 (11.2)	2 (0.7)	35 (13.1)	12 (4.5)	
肺炎	17 (5.9)	10 (3.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)		23 (8.6)	14 (5.2)	1 (0.4)	8 (3.0)	5 (1.9)	
上気道感染	17 (5.9)			2 (0.7)			12 (4.5)	1 (0.4)				
皮膚および皮下組織障害	97 (33.8)	3 (1.0)		60 (20.9)	3 (1.0)		117 (43.7)	2 (0.7)		100 (37.3)	1 (0.4)	
発疹	36 (12.5)	1 (0.3)		27 (9.4)	1 (0.3)		13 (4.9)			8 (3.0)		
そう痒症	33 (11.5)			24 (8.4)			5 (1.9)			4 (1.5)		
皮膚乾燥	20 (7.0)			11 (3.8)			8 (3.0)			5 (1.9)		
紅斑	6 (2.1)			4 (1.4)			18 (6.7)	1 (0.4)		11 (4.1)		
脱毛症	4 (1.4)			1 (0.3)			70 (26.1)			67 (25.0)		
臨床検査	88 (30.7)	15 (5.2)		35 (12.2)	4 (1.4)		78 (29.1)	29 (10.8)		47 (17.5)	28 (10.4)	
体重減少	22 (7.7)			4 (1.4)			16 (6.0)			4 (1.5)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.6)	1 (0.3)		9 (3.1)			5 (1.9)	1 (0.4)		4 (1.5)	1 (0.4)	
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		19 (7.1)	16 (6.0)		19 (7.1)	16 (6.0)	
白血球数減少							22 (8.2)	12 (4.5)		22 (8.2)	12 (4.5)	
精神障害	56 (19.5)	5 (1.7)		5 (1.7)			42 (15.7)	5 (1.9)		3 (1.1)		
不眠症	20 (7.0)	2 (0.7)		3 (1.0)			22 (8.2)			1 (0.4)		
不安	16 (5.6)						5 (1.9)			1 (0.4)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	47 (16.4)	24 (8.4)	13 (4.5)	3 (1.0)			15 (5.6)	5 (1.9)	7 (2.6)			
悪性新生物進行	25 (8.7)	14 (4.9)	11 (3.8)				8 (3.0)	1 (0.4)	6 (2.2)			

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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」と判定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 2.7.4.2-10 発現率が5%以上の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 3)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係												
Grade												
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
血液およびリンパ系障害	44 (15.3)	7 (2.4)		11 (3.8)	1 (0.3)		157 (58.6)	110 (41.0)	1 (0.4)	142 (53.0)	99 (36.9)	
貧血	34 (11.8)	5 (1.7)		6 (2.1)	1 (0.3)		68 (25.4)	12 (4.5)	1 (0.4)	53 (19.8)	7 (2.6)	
好中球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.3)			87 (32.5)	75 (28.0)		83 (31.0)	73 (27.2)	
発熱性好中球減少症							30 (11.2)	29 (10.8)		27 (10.1)	26 (9.7)	
白血球減少症							29 (10.8)	23 (8.6)		27 (10.1)	22 (8.2)	
眼障害	33 (11.5)			9 (3.1)			38 (14.2)			20 (7.5)		
流涙増加	3 (1.0)			1 (0.3)			22 (8.2)			14 (5.2)		
内分泌障害	25 (8.7)	1 (0.3)		24 (8.4)			1 (0.4)					
甲状腺機能低下症	19 (6.6)			19 (6.6)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 8.5.1-1, Table 8.5.2-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.2.1.2 死亡

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) の死亡例の一覧を表 2.7.4.7-1 に示した。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。一方、治療期に治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎を発現した被験者 1 名において、次治療としてドセタキセルを投与したところ肺臓炎が悪化した。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。死因となった呼吸不全について、原病の他、肺臓炎の要素が大きく、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-11 に示し、死亡例の一覧を表 2.7.4.7-2 に示した。最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 12.0% (14/117 名) であった。そのうち 7.7% (9/117 名) は病勢進行による死亡であった。本薬との因果関係が否定できない死亡は 0.9% (1/117 名、低酸素性肺炎) に認められた。また、最終投与後 30 日以降 100 日までの間に、本薬との因果関係が否定できない死亡が 0.9% (1/117 名、虚血性脳卒中) に認められた。

その他の理由 (病勢進行による死亡又は本薬と関連のある死亡以外) による死亡は 7 名 (敗血症性ショック : 2 名, 大動脈瘤破裂, 頭蓋内出血, 髄膜炎, モルヒネ中毒及び肺炎/呼吸不全が各 1 名) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-11 死亡理由の内訳 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	72 (61.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	63 (53.8)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (1.7)
UNKNOWN	0
OTHER	7 (6.0)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	14 (12.0)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	9 (7.7)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (0.9)
UNKNOWN	0
OTHER	4 (3.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	42 (35.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	33 (28.2)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (1.7)
UNKNOWN	0
OTHER	7 (6.0)

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table 8.2-1]

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-12 に示し、死亡例の一覧を表 2.7.4.7-3 に示した。本薬群で最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 12.2% (16/131 名) であった。そのうち 9.2% (12/131 名) は病勢進行による死亡であった。本薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。ドセタキセル群で最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 15.5% (20/129 名) であった。そのうち 7.8% (10/129 名) は病勢進行による死亡であった。ドセタキセルとの因果関係が否定できない死亡は 2.3% (3/129 名、間質性肺疾患、肺出血及び敗血症が各 1 名) に認められた。

本薬群で最終投与後 100 日までの間にその他の理由 (病勢進行による死亡又は本薬と関連のある死亡以外) による死亡例は 6.9% (9/131 名 : 心肺停止 2 名, 肺気管支出血, 肺炎及び敗血症を伴う呼吸不全, 腹部大動脈瘤破裂, 脳卒中再発, 呼吸不全, 大咯血並びに不明が各 1 名) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ドセタキセル群ではその他の理由による死亡は 8.5% (11/129 名) に認められた。

表 2.7.4.2-12 死亡理由の内訳 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	82 (62.6)	106 (82.2)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE PROGRESSION	73 (55.7)	86 (66.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	3 (2.3)
UNKNOWN	1 (0.8)	4 (3.1)
OTHER	8 (6.1)	13 (10.1)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	16 (12.2)	20 (15.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE PROGRESSION	12 (9.2)	10 (7.8)
STUDY DRUG TOXICITY	0	3 (2.3)
UNKNOWN	1 (0.8)	0
OTHER	3 (2.3)	7 (5.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	46 (35.1)	54 (41.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE PROGRESSION	37 (28.2)	40 (31.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	3 (2.3)
UNKNOWN	1 (0.8)	1 (0.8)
OTHER	8 (6.1)	10 (7.8)

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 8.2-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) において、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。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-13 に示し、死亡例の一覧を表 2.7.4.7-4 に示した。本薬群で最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 12.5% (36/287 名) であった。そのうち 9.4% (27/287 名) は病勢進行による死亡であった。本薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。ドセタキセル群で最終投与後 30 日までの間に認められた死亡例は 7.8% (21/268 名) であった。そのうち 5.6% (15/268 名) は病勢進行による死亡であった。ドセタキセルとの因果関係が否定できない死亡は 0.4% (1/268 名、発熱性好中球減少症) に認められた。

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。本薬群で最終投与後 100 日までの間にその他の理由 (病勢進行による死亡又は本薬と関連のある死亡以外) による死亡例は 7.3% (21/287 名 : 不明が 4 名、敗血症が 3 名、肺炎、肺塞栓症及び呼吸不全が各 2 名、気管支感染、頭蓋脳外傷、腫瘍随伴性の辺縁系脳炎、心肺停止、呼吸困難、多臓器不全、リズム障害に関連する心肺不全及びニューモシスティスカリニ肺炎が各 1 名) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ドセタキセル群ではその他の理由による死亡は 4.5% (12/268 名) に認められた。なお、データベースロック時点において、最終投与後 100 日までの間に本薬群で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本薬群の 1 名に認められた (事象名 : 脳炎)。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-13 死亡理由の内訳 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287	Docetaxel N = 268
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	185 (64.5)	204 (76.1)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	157 (54.7)	179 (66.8)
STUDY DRUG TOXICITY ^a	0	1 (0.4)
UNKNOWN	7 (2.4)	13 (4.9)
OTHER	21 (7.3)	11 (4.1)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 days OF LAST DOSE (%)	36 (12.5)	21 (7.8)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	27 (9.4)	15 (5.6)
STUDY DRUG TOXICITY	0	1 (0.4)
UNKNOWN	1 (0.3)	1 (0.4)
OTHER	8 (2.8)	4 (1.5)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 days OF LAST DOSE (%)	93 (32.4)	76 (28.4)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	72 (25.1)	63 (23.5)
STUDY DRUG TOXICITY ^a	0	1 (0.4)
UNKNOWN	4 (1.4)	4 (1.5)
OTHER	17 (5.9)	8 (3.0)

a 1 death was attributed to nivolumab (encephalitis); association to nivolumab was changed after database lock

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 8.2-1]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) の重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-5 に示した。重篤な有害事象は 11.4% (4/35 名) に認められた。重篤な有害事象は、心房細動、下痢、悪性胸水、間質性肺疾患及び肺臓炎が各 2.9% (1/35 名) に認められた (心房細動と肺臓炎は同一被験者に発現)。

重篤な副作用は 5.7% (2/35 名) に認められた。重篤な副作用は、心房細動、間質性肺疾患及び肺臓炎が各 2.9% (1/35 名) に認められた (心房細動と肺臓炎は同一被験者に発現)。Grade 3-4 の重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-14 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目 因果関係	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	対象者数		対象者数		対象者数		対象者数		対象者数		対象者数	
対象者数	35		35		35		35		35		35	
全体	4	(11.4)	1	(2.9)			2	(5.7)				
心臓障害	1	(2.9)					1	(2.9)				
心房細動	1	(2.9)					1	(2.9)				
胃腸障害	1	(2.9)										
下痢	1	(2.9)										
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリ ープを含む)	1	(2.9)	1	(2.9)								
悪性胸水	1	(2.9)	1	(2.9)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.7)					2	(5.7)				
間質性肺疾患	1	(2.9)					1	(2.9)				
肺臓炎	1	(2.9)					1	(2.9)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-9 を改変]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に、重篤な有害事象の一覧表 (最終投与後 30 日以内) を表 2.7.4.7-6 に示した。重篤な有害事象は 58.1% (68/117 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 6.8% (8/117 名)、呼吸困難及び肺炎が各 6.0% (7/117 名)、肺臓炎及び高カルシウム血症が各 4.3% (5/117 名)、慢性閉塞性肺疾患 3.4% (4/117 名)、喀血及び疼痛が各 2.6% (3/117 名) 並びに胸水、肺出血、腹痛、低血圧、上大静脈症候群、筋骨格系胸痛及び錯乱状態が各 1.7% (2/117 名) であった。

重篤な副作用は 10.3% (12/117 名) に認められた。重篤な副作用は、肺臓炎 4.3% (5/117 名) 並びに肺炎、帯状疱疹、下痢、末梢神経不全麻痺、アナフィラキシー反応、過敏症及び副腎機能不全が各 0.9% (1/117 名) であった。Grade 3-4 の重篤な副作用は 7.7% (9/117 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は肺臓炎 3.4% (4/117 名) であった。その他に Grade 3-4 の重篤な副作用として、帯状疱疹、下痢、アナフィラキシー反応、過敏症及び副腎機能不全が各 0.9% (1/117 名) に認められた。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
Grade	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
全体	68 (58.1)	42 (35.9)	15 (12.8)	12 (10.3)	9 (7.7)	1 (0.9)
呼吸器、胸部および縦隔障害	26 (22.2)	20 (17.1)		5 (4.3)	4 (3.4)	
呼吸困難	7 (6.0)	5 (4.3)				
肺臓炎	5 (4.3)	4 (3.4)		5 (4.3)	4 (3.4)	
慢性閉塞性肺疾患	4 (3.4)	4 (3.4)				
喀血	3 (2.6)					
胸水	2 (1.7)	2 (1.7)				
肺出血	2 (1.7)	2 (1.7)				
急性呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.9)				
気管支痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)				
低酸素症	1 (0.9)	1 (0.9)				
喉頭出血	1 (0.9)					
肺塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)				
頻呼吸	1 (0.9)	1 (0.9)				
感染症および寄生虫症	13 (11.1)	9 (7.7)	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
肺炎	7 (6.0)	5 (4.3)	2 (1.7)	1 (0.9)		1 (0.9)
気管支炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
蜂巣炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
憩室炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
带状疱疹	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
肺感染	1 (0.9)					
肺敗血症	1 (0.9)	1 (0.9)				
敗血症性ショック	1 (0.9)		1 (0.9)			
創傷感染	1 (0.9)	1 (0.9)				
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	10 (8.5)	1 (0.9)	7 (6.0)			
悪性新生物進行	8 (6.8)		7 (6.0)			
皮膚癌	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.64 及び Table 8.3-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063 試験) (続き 1)
解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
腫瘍疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
胃腸障害	7 (6.0)	7 (6.0)		1 (0.9)	1 (0.9)	
腹痛	2 (1.7)	2 (1.7)				
下痢	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
嚥下障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
胃腸出血	1 (0.9)	1 (0.9)				
吐血	1 (0.9)	1 (0.9)				
大腸潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)				
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)				
代謝および栄養障害	7 (6.0)	4 (3.4)				
高カルシウム血症	5 (4.3)	2 (1.7)				
食欲減退	1 (0.9)	1 (0.9)				
低ナトリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)				
血管障害	7 (6.0)	3 (2.6)	2 (1.7)			
低血圧	2 (1.7)	1 (0.9)				
上大静脈症候群	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
大動脈瘤破裂	1 (0.9)		1 (0.9)			
深部静脈血栓症	1 (0.9)					
塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)				
神経系障害	5 (4.3)	2 (1.7)		1 (0.9)		
認知障害	1 (0.9)					
痙攣	1 (0.9)					
頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
運動機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
末梢神経不全麻痺	1 (0.9)			1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063 試験) (続き 2)
解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.4)	4 (3.4)				
筋骨格系胸痛	2 (1.7)	2 (1.7)				
筋骨格痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
病的骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
心臓障害	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)			
心房細動	1 (0.9)	1 (0.9)				
心肺停止	1 (0.9)		1 (0.9)			
心室性頻脈	1 (0.9)	1 (0.9)				
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)			
疼痛	3 (2.6)	3 (2.6)				
活動状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)			
免疫系障害	2 (1.7)	2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	
アナフィラキシー反応	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
過敏症	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
脊椎骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
各種物質毒性	1 (0.9)		1 (0.9)			
精神障害	2 (1.7)	2 (1.7)				
錯乱状態	2 (1.7)	2 (1.7)				
内分泌障害	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
副腎機能不全	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
臨床検査	1 (0.9)	1 (0.9)				
C-反応性蛋白増加	1 (0.9)	1 (0.9)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.64 及び Table 8.3-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に、重篤な有害事象の一覧表 (最終投与後 30 日以内) を表 2.7.4.7-7 に示した。本薬群で重篤な有害事象は 46.6% (61/131 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 13.7% (18/131 名)、肺炎 5.3% (7/131 名)、発熱 3.8% (5/131 名)、高カルシウム血症 3.1% (4/131 名) 並びに上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、肺臓炎、肺塞栓症、呼吸不全、脱水、貧血及び嚥下障害が各 1.5% (2/131 名) であった。本薬群で重篤な副作用は 6.9% (9/131 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な副作用は、発熱 1.5% (2/131 名) であった。この他に、重篤な副作用として、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、肺臓炎、悪寒、筋無力症候群、甲状腺機能低下症及び尿細管間質性腎炎が各 0.8% (1/131 名) に認められた。Grade 3-4 の重篤な副作用は 2.3% (3/117 名) に認められた。認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は、上気道感染、筋無力症候群及び尿細管間質性腎炎が各 0.8% (1/131 名) であった。

ドセタキセル群で重篤な有害事象は 54.3% (70/129 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 10.1% (13/129 名)、肺炎 7.8% (10/129 名)、悪性新生物進行 7.0% (9/129 名)、好中球減少症 3.1% (4/129 名)、肺感染、肺出血、脱水及び心房細動が各 2.3% (3/129 名) 並びに感染、敗血症、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸不全、喀血、無力症及び脳血管発作が各 1.6% (2/129 名) であった。ドセタキセル群で重篤な副作用は 24.0% (31/129 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な副作用は、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。Grade 3-4 の重篤な副作用は 19.4% (25/129 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は、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。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
全体	61 (46.6)	36 (27.5)	15 (11.5)	9 (6.9)	3 (2.3)		70 (54.3)	42 (32.6)	17 (13.2)	31 (24.0)	25 (19.4)	3 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	18 (13.7)	4 (3.1)	10 (7.6)				11 (8.5)	4 (3.1)	6 (4.7)			
悪性新生物進行	18 (13.7)	4 (3.1)	10 (7.6)				9 (7.0)	2 (1.6)	6 (4.7)			
中枢神経系転移							1 (0.8)	1 (0.8)				
腫瘍疼痛							1 (0.8)	1 (0.8)				
感染症および寄生虫症	14 (10.7)	13 (9.9)		1 (0.8)	1 (0.8)		23 (17.8)	16 (12.4)	1 (0.8)	6 (4.7)	5 (3.9)	1 (0.8)
肺炎	7 (5.3)	7 (5.3)					10 (7.8)	8 (6.2)		1 (0.8)	1 (0.8)	
上気道感染	2 (1.5)	2 (1.5)		1 (0.8)	1 (0.8)							
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)	1 (0.8)				
感染	1 (0.8)						2 (1.6)	2 (1.6)		1 (0.8)	1 (0.8)	
大葉性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)										
下気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)										
気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)	1 (0.8)				
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)					
気管支肺炎							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎							1 (0.8)					
感染性小腸結腸炎							1 (0.8)	1 (0.8)				
肺感染							3 (2.3)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
好中球減少性感染							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.64 及び Table S.6.68]

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
敗血症							2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)
敗血症性ショック							1 (0.8)	1 (0.8)				
皮膚感染							1 (0.8)	1 (0.8)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.9)	10 (7.6)	2 (1.5)	2 (1.5)			18 (14.0)	7 (5.4)	8 (6.2)	2 (1.6)		2 (1.6)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.5)	2 (1.5)		1 (0.8)			1 (0.8)	1 (0.8)				
呼吸困難	2 (1.5)	2 (1.5)					2 (1.6)	2 (1.6)				
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.8)		1 (0.8)								
肺塞栓症	2 (1.5)	2 (1.5)					2 (1.6)		2 (1.6)			
呼吸不全	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)				2 (1.6)		2 (1.6)			
咳嗽	1 (0.8)	1 (0.8)										
咯血	1 (0.8)		1 (0.8)				2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)			
肺血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)										
急性呼吸不全							1 (0.8)	1 (0.8)				
間質性肺疾患							1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)
口腔咽頭痛							1 (0.8)					
胸水							1 (0.8)	1 (0.8)				
気胸							1 (0.8)					
肺出血							3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)		1 (0.8)
上気道性喘鳴							1 (0.8)					
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.3)			3 (2.3)	3 (2.3)		1 (0.8)	1 (0.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-16 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 2)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
発熱	5	(3.8)	2	(1.5)			2	(1.5)				1	(0.8)
悪寒	1	(0.8)					1	(0.8)					
全身健康状態低下	1	(0.8)			1	(0.8)							
突然死	1	(0.8)			1	(0.8)							
無力症										2	(1.6)	2	(1.6)
代謝および栄養障害	6	(4.6)	4	(3.1)						4	(3.1)	4	(3.1)
高カルシウム血症	4	(3.1)	2	(1.5)								2	(1.6)
脱水	2	(1.5)	2	(1.5)						3	(2.3)	3	(2.3)
低リン酸血症	1	(0.8)	1	(0.8)								2	(1.6)
低血糖症										1	(0.8)	1	(0.8)
低ナトリウム血症										1	(0.8)	1	(0.8)
神経系障害	5	(3.8)	4	(3.1)			1	(0.8)	1	(0.8)		4	(3.1)
痙攣	1	(0.8)	1	(0.8)								3	(2.3)
全身性强直性間代性発作	1	(0.8)										1	(0.8)
虚血性脳卒中	1	(0.8)	1	(0.8)									
筋無力症候群	1	(0.8)	1	(0.8)			1	(0.8)	1	(0.8)			
脊髄圧迫	1	(0.8)	1	(0.8)									
失語症										1	(0.8)	1	(0.8)
脳血管発作										2	(1.6)	2	(1.6)
末梢性感覚ニューロパチー										1	(0.8)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-16 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 3)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
第7脳神経麻痺							1 (0.8)	1 (0.8)				
心臓障害	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)				5 (3.9)	3 (2.3)	1 (0.8)			
心房血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)										
心タンポナーデ	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)	1 (0.8)				
心肺停止	1 (0.8)		1 (0.8)				1 (0.8)		1 (0.8)			
洞性徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)										
心房細動							3 (2.3)	2 (1.6)				
血液およびリンパ系障害	3 (2.3)	3 (2.3)					19 (14.7)	19 (14.7)		19 (14.7)	19 (14.7)	
貧血	2 (1.5)	2 (1.5)										
好中球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)					4 (3.1)	4 (3.1)		4 (3.1)	4 (3.1)	
有熱性骨髄無形成							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
発熱性好中球減少症							13 (10.1)	13 (10.1)		13 (10.1)	13 (10.1)	
汎血球減少症							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
胃腸障害	2 (1.5)	2 (1.5)					5 (3.9)	3 (2.3)		5 (3.9)	3 (2.3)	
嘔下障害	2 (1.5)	2 (1.5)										
腹痛							1 (0.8)			1 (0.8)		
便秘							1 (0.8)			1 (0.8)		
下痢							1 (0.8)			1 (0.8)		
腸管穿孔							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
悪心							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-16 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 4)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
嘔吐							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
内分泌障害	1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)					
甲状腺機能低下症	1 (0.8)			1 (0.8)								
甲状腺腫							1 (0.8)					
臨床検査	1 (0.8)	1 (0.8)										
C-反応性蛋白増加	1 (0.8)	1 (0.8)										
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
背部痛	1 (0.8)	1 (0.8)										
筋骨格痛							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)				
尿細管間質性腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
尿管結石							1 (0.8)	1 (0.8)				
血管障害	1 (0.8)	1 (0.8)					2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)			
末梢性虚血	1 (0.8)	1 (0.8)										
動脈出血							1 (0.8)	1 (0.8)				
上大静脈症候群							1 (0.8)		1 (0.8)			
精神障害							2 (1.6)	1 (0.8)				
錯乱状態							1 (0.8)					
譫妄							1 (0.8)	1 (0.8)				
精神状態変化							1 (0.8)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.64 及び Table S.6.68]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) の重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に、重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-8 に示した。重篤な有害事象は 28.9% (22/76 名) に認められた。重篤な有害事象は、間質性肺疾患及び胸水が各 3.9% (3/76 名)、食欲減退及び肺障害が各 2.6% (2/76 名) 並びに心タンポナーデ、続発性副腎皮質機能不全、大腸炎、発熱、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、前立腺癌、脳梗塞、痙攣、浮動性めまい、急性腎不全及び気胸が各 1.3% (1/76 名) であった。

重篤な副作用は 18.4% (14/76 名) に認められた。重篤な副作用は、間質性肺疾患 3.9% (3/76 名)、肺障害及び胸水が各 2.6% (2/76 名) 並びに続発性副腎皮質機能不全、大腸炎、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、食欲減退及び浮動性めまいが各 1.3% (1/76 名) であった。2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は間質性肺疾患及び胸水が各 2.6% (2/76 名) であった。その他に Grade 3-4 の重篤な副作用として、大腸炎、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、食欲減退及び浮動性めまいが各 1.3% (1/76 名) に認められた。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
因果関係	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
全体	22	(28.9)	15	(19.7)			14	(18.4)	10	(13.2)		
心臓障害	1	(1.3)	1	(1.3)								
心タンポナーデ	1	(1.3)	1	(1.3)								
内分泌障害	1	(1.3)					1	(1.3)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(1.3)					1	(1.3)				
胃腸障害	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
大腸炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.3)										
発熱	1	(1.3)										
肝胆道系障害	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
肝障害	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
感染症および寄生虫症	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-9 を改変]

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験) (続き 1)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538												
	因果関係	有害事象						副作用					
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)													
対象者数	76		76		76		76		76		76		
気管支炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)			
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)			
硬膜下血腫	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)			
代謝および栄養障害	2	(2.6)	2	(2.6)			1	(1.3)	1	(1.3)			
食欲減退	2	(2.6)	2	(2.6)			1	(1.3)	1	(1.3)			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリ ーブを含む)	1	(1.3)	1	(1.3)									
前立腺癌	1	(1.3)	1	(1.3)									
神経系障害	3	(3.9)	2	(2.6)			1	(1.3)	1	(1.3)			
脳梗塞	1	(1.3)	1	(1.3)									
痙攣	1	(1.3)											
浮動性めまい	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)			
腎および尿路障害	1	(1.3)	1	(1.3)									

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-9 を改変]

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験) (続き 2)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538												
	因果関係	有害事象						副作用					
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	76		76		76		76		76		76		
対象者数	76		76		76		76		76		76		
急性腎不全	1	(1.3)	1	(1.3)									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(11.8)	5	(6.6)			7	(9.2)	4	(5.3)			
間質性肺疾患	3	(3.9)	2	(2.6)			3	(3.9)	2	(2.6)			
肺障害	2	(2.6)					2	(2.6)					
胸水	3	(3.9)	3	(3.9)			2	(2.6)	2	(2.6)			
気胸	1	(1.3)											

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-9 を改変]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に、重篤な有害事象の一覧表 (最終投与後 30 日以内) を表 2.7.4.7-9 に示した。本薬群で重篤な有害事象は 46.7% (134/287 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 8.0% (23/287 名), 肺炎 4.2% (12/287 名), 肺塞栓症 3.8% (11/287 名), 呼吸困難 3.1% (9/287 名), 胸水 2.8% (8/287 名), 呼吸不全 2.1% (6/287 名), 疼痛 1.7% (5/287 名), 肺臓炎, 全身健康状態低下, 発熱, 悪心及び頭痛が各 1.4% (4/287 名), 中枢神経系転移, 気管支炎, 無力症及び下痢が各 1.0% (3/287 名) 並びに慢性閉塞性肺疾患, 咯血, 低酸素症, 間質性肺疾患, 乳癌, 非小細胞肺癌, 医療機器関連感染, 細菌性肺炎, 非心臓性胸痛, 腹水, 大腸炎, 背部痛, 心房細動, 心嚢液貯留, 注入に伴う反応, 錯乱状態, 尿閉及び貧血が各 0.7% (2/287 名) であった。本薬群で重篤な副作用は 7.3% (21/287 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な副作用は、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。この他に、重篤な副作用として、肺塞栓症, 呼吸困難, 低酸素症, 脳炎, 下痢, 骨壊死, リウマチ性多発筋痛, 脳血管発作, 心嚢液貯留, 心タンポナーデ, 肝毒性, 血中クレアチニン増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.3% (1/287 名) に認められた。Grade 3-4 の重篤な副作用は 5.2% (15/287 名) に認められた。認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は、肺臓炎 1.0% (3/287 名) 並びに肺塞栓症, 呼吸困難, 低酸素症, 間質性肺疾患, 脳炎, 悪心, 下痢, 大腸炎, 骨壊死, リウマチ性多発筋痛, 脳血管発作, 心嚢液貯留, 心タンポナーデ及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.3% (1/287 名) であった。

ドセタキセル群で重篤な有害事象は 41.4% (111/268 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 9.0% (24/268 名), 肺炎 4.9% (13/268 名), 好中球減少症 3.0% (8/268 名), 悪性新生物進行 2.6% (7/268 名), 呼吸困難 1.9% (5/268 名), 呼吸不全, 発熱, 貧血及び脱水が各 1.5% (4/268 名), 肺塞栓症, 胸水, 咯血, 気管支炎, 気道感染, 疼痛, 全身健康状態低下, 無力症, 背部痛, 心嚢液貯留及び精神状態変化が各 1.1% (3/268 名) 並びに低酸素症, 疲労, 突然死, 悪心, 腹痛, 心房細動, 胸椎骨折及び深部静脈血栓症が各 0.7% (2/268 名) であった。ドセタキセル群で重篤な副作用は 19.8% (53/268 名) に認められた。2 名以上に認められた重篤な副作用は、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。この他に、重篤な副作用として、胸水症, 大葉性肺炎, 肺感染, 爪感染, マイコプラズマ性肺炎, 処置後肺炎, 敗血症性ショック, 倦怠感, 粘膜の炎症, 悪心, 下痢, 腹痛, 大腸穿孔, 上部消化管出血, 血液毒性, 白血球減少症, 低カリウム血症及び好

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

中球数減少が各 0.4% (1/268 名) に認められた。Grade 3-4 の重篤な副作用は 17.9% (48/268 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は、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)、脱水 1.1% (3/268 名) 並びに気管支炎、気道感染、無力症、疲労及び貧血が各 0.7% (2/268 名) であった。

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL													
	有害事象			副作用			有害事象			副作用										
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5								
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)								
対象者数	287		287		287		268		268		268									
全体	134 (46.7)		95 (33.1)		23 (8.0)		21 (7.3)		15 (5.2)		111 (41.4)		91 (34.0)		14 (5.2)		53 (19.8)		48 (17.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (14.3)		28 (9.8)		4 (1.4)		8 (2.8)		6 (2.1)		22 (8.2)		18 (6.7)		2 (0.7)		1 (0.4)		1 (0.4)	
肺塞栓症	11 (3.8)		8 (2.8)		2 (0.7)		1 (0.3)		1 (0.3)		3 (1.1)		3 (1.1)							
呼吸困難	9 (3.1)		5 (1.7)		1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.3)		5 (1.9)		4 (1.5)							
胸水	8 (2.8)		4 (1.4)								3 (1.1)		2 (0.7)							
呼吸不全	6 (2.1)		5 (1.7)		1 (0.3)						4 (1.5)		2 (0.7)		2 (0.7)					
肺臓炎	4 (1.4)		3 (1.0)				4 (1.4)		3 (1.0)											
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.7)		1 (0.3)								1 (0.4)		1 (0.4)							
喀血	2 (0.7)										3 (1.1)		2 (0.7)							
低酸素症	2 (0.7)		2 (0.7)				1 (0.3)		1 (0.3)		2 (0.7)		1 (0.4)							
間質性肺疾患	2 (0.7)		1 (0.3)				2 (0.7)		1 (0.3)											
安静時呼吸困難	1 (0.3)		1 (0.3)																	
肺浸潤	1 (0.3)																			
肺出血	1 (0.3)		1 (0.3)																	
急性呼吸不全											1 (0.4)		1 (0.4)							
しゃっくり											1 (0.4)		1 (0.4)							
胸水症											1 (0.4)		1 (0.4)				1 (0.4)		1 (0.4)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	38 (13.2)		20 (7.0)		13 (4.5)						11 (4.1)		4 (1.5)		7 (2.6)					
悪性新生物進行	23 (8.0)		12 (4.2)		11 (3.8)						7 (2.6)		1 (0.4)		6 (2.2)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.64 及び Table S.6.68]

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	
中枢神経系転移	3	(1.0)	1	(0.3)					1	(0.4)	1	(0.4)		
乳癌	2	(0.7)	1	(0.3)										
非小細胞肺癌	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.4)	1	(0.4)		
膀胱移行上皮癌	1	(0.3)	1	(0.3)										
癌疼痛	1	(0.3)	1	(0.3)										
肺の悪性新生物	1	(0.3)			1	(0.3)								
癌性リンパ管症	1	(0.3)												
悪性胸水	1	(0.3)	1	(0.3)										
骨転移	1	(0.3)	1	(0.3)				1	(0.4)	1	(0.4)			
髄膜転移	1	(0.3)	1	(0.3)										
脊椎転移	1	(0.3)	1	(0.3)										
新生物進行	1	(0.3)	1	(0.3)										
卵巣新生物	1	(0.3)	1	(0.3)										
膀胱癌	1	(0.3)												
悪性心嚢液貯留	1	(0.3)	1	(0.3)										
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌							1	(0.4)	1	(0.4)				
感染症および寄生虫症	24	(8.4)	19	(6.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	28	(10.4)	24	(9.0)
肺炎	12	(4.2)	9	(3.1)	1	(0.3)					13	(4.9)	11	(4.1)
気管支炎	3	(1.0)	2	(0.7)							3	(1.1)	2	(0.7)
医療機器関連感染	2	(0.7)	2	(0.7)							1	(0.4)	2	(0.7)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 2)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
細菌性肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)										
気管支肺炎	1 (0.3)											
蜂巣炎	1 (0.3)						1 (0.4)	1 (0.4)				
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
感染	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
細菌性腹膜炎	1 (0.3)											
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)					3 (1.1)	3 (1.1)		2 (0.7)	2 (0.7)	
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
大葉性肺炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
肺感染							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
爪感染							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
壊死性肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
処置後肺炎							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
敗血症							1 (0.4)	1 (0.4)				
敗血症性ショック							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
上気道感染							1 (0.4)	1 (0.4)				
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (8.0)	14 (4.9)	3 (1.0)				16 (6.0)	9 (3.4)	3 (1.1)	9 (3.4)	4 (1.5)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 3)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
疼痛	5 (1.7)	4 (1.4)					3 (1.1)	3 (1.1)				
全身健康状態低下	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.3)				3 (1.1)	3 (1.1)				
発熱	4 (1.4)	1 (0.3)					4 (1.5)			3 (1.1)		
無力症	3 (1.0)	1 (0.3)					3 (1.1)	2 (0.7)		3 (1.1)	2 (0.7)	
非心臓性胸痛	2 (0.7)	2 (0.7)					1 (0.4)	1 (0.4)				
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.7)	2 (0.7)		2 (0.7)	2 (0.7)	
歩行障害	1 (0.3)	1 (0.3)										
炎症	1 (0.3)											
医療機器合併症	1 (0.3)	1 (0.3)										
多臓器不全	1 (0.3)		1 (0.3)									
突然死	1 (0.3)		1 (0.3)				2 (0.7)		2 (0.7)			
疾患進行							1 (0.4)		1 (0.4)			
倦怠感							1 (0.4)			1 (0.4)		
粘膜の炎症							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
胃腸障害	18 (6.3)	13 (4.5)		5 (1.7)	3 (1.0)		11 (4.1)	8 (3.0)		5 (1.9)	4 (1.5)	
悪心	4 (1.4)	3 (1.0)		2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
下痢	3 (1.0)	2 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.4)			1 (0.4)		
腹水	2 (0.7)	2 (0.7)										
大腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
腹痛	1 (0.3)						2 (0.7)	2 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 4)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)
上腹部痛	1	(0.3)	1 (0.3)										
嚥下障害	1	(0.3)	1 (0.3)										
吐血	1	(0.3)					1 (0.4)	1 (0.4)					
単径ヘルニア	1	(0.3)	1 (0.3)										
腸管穿孔	1	(0.3)	1 (0.3)										
口内炎	1	(0.3)	1 (0.3)										
胃腸出血							1 (0.4)	1 (0.4)					
大腸穿孔							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
小腸閉塞							1 (0.4)	1 (0.4)					
上部消化管出血							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
嘔吐							1 (0.4)						
筋骨格系および結合組織障害	11	(3.8)	11 (3.8)		2 (0.7)	2 (0.7)							
背部痛	2	(0.7)	2 (0.7)				3 (1.1)	2 (0.7)					
関節痛	1	(0.3)											
瘻孔	1	(0.3)	1 (0.3)										
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	1 (0.3)										
筋骨格痛	1	(0.3)	1 (0.3)										
骨壊死	1	(0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
顎骨壊死	1	(0.3)	1 (0.3)										
骨粗鬆症	1	(0.3)	1 (0.3)										

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 5)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5		
因果関係														
Grade														
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
骨粗鬆症性骨折	1	(0.3)	1 (0.3)											
四肢痛	1	(0.3)	1 (0.3)				1	(0.4)	1 (0.4)					
リウマチ性多発筋痛	1	(0.3)	1 (0.3)											
病的骨折				1	(0.3)	1 (0.3)								
神経系障害	10	(3.5)	8 (2.8)				2	(0.7)	2 (0.7)					
頭痛	4	(1.4)	2 (0.7)											
頸動脈狭窄	1	(0.3)	1 (0.3)											
脳血管発作	1	(0.3)	1 (0.3)				1	(0.3)	1 (0.3)					
片麻痺	1	(0.3)	1 (0.3)											
水頭症	1	(0.3)	1 (0.3)											
神経痛	1	(0.3)	1 (0.3)											
傾眠	1	(0.3)	1 (0.3)				1	(0.4)	1 (0.4)					
失神	1	(0.3)	1 (0.3)											
脊髄圧迫							1	(0.4)	1 (0.4)					
心臓障害	9	(3.1)	8 (2.8)	1	(0.3)	2 (0.7)	6	(2.2)	5 (1.9)					
心房細動	2	(0.7)	2 (0.7)				2	(0.7)	2 (0.7)					
心嚢液貯留	2	(0.7)	2 (0.7)				3	(1.1)	3 (1.1)					
心房粗動	1	(0.3)	1 (0.3)				1	(0.4)						
心停止	1	(0.3)	1 (0.3)											
心タンポナーデ	1	(0.3)	1 (0.3)				1	(0.4)	1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 6)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
心肺不全	1	(0.3)		1	(0.3)							
洞不全症候群	1	(0.3)	1	(0.3)								
心膜炎							1	(0.4)	1	(0.4)		
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.7)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.7)	2	(0.7)		
注入に伴う反応	2	(0.7)			2	(0.7)						
頭部損傷	1	(0.3)			1	(0.3)						
橈骨骨折	1	(0.3)										
手首関節骨折	1	(0.3)	1	(0.3)								
胸椎骨折							2	(0.7)	2	(0.7)		
精神障害	4	(1.4)	2	(0.7)			5	(1.9)	5	(1.9)		
錯乱状態	2	(0.7)	1	(0.3)								
うつ病	1	(0.3)										
パニック発作	1	(0.3)	1	(0.3)								
失見当識							1	(0.4)	1	(0.4)		
精神状態変化							3	(1.1)	3	(1.1)		
精神病性障害							1	(0.4)	1	(0.4)		
血管障害	4	(1.4)	3	(1.0)			3	(1.1)	3	(1.1)		
深部静脈血栓症	1	(0.3)	1	(0.3)			2	(0.7)	2	(0.7)		
塞栓症	1	(0.3)	1	(0.3)								
大腿動脈閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 7)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
末梢動脈狭窄	1 (0.3)											
頸静脈血栓症							1 (0.4)	1 (0.4)				
腎および尿路障害	3 (1.0)						1 (0.4)	1 (0.4)				
尿閉	2 (0.7)						1 (0.4)	1 (0.4)				
血尿	1 (0.3)											
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	1 (0.3)					37 (13.8)	35 (13.1)	1 (0.4)	34 (12.7)	33 (12.3)	
貧血	2 (0.7)	1 (0.3)					4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	
発熱性好中球減少症							24 (9.0)	24 (9.0)		22 (8.2)	22 (8.2)	
血液毒性							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
白血球減少症							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
好中球減少症							8 (3.0)	8 (3.0)		8 (3.0)	8 (3.0)	
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.3)								
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝毒性	1 (0.3)			1 (0.3)								
代謝および栄養障害	2 (0.7)	2 (0.7)					5 (1.9)	4 (1.5)		3 (1.1)	3 (1.1)	
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)										
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
脱水							4 (1.5)	4 (1.5)		3 (1.1)	3 (1.1)	
低カリウム血症							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)										

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-18 重篤な有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 8)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
副腎機能不全	1	(0.3)	1	(0.3)										
眼障害	1	(0.3)												
網膜裂孔	1	(0.3)												
臨床検査	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.4)	1	(0.4)			1	(0.4)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)			1	(0.3)								
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)								
好中球数減少							1	(0.4)	1	(0.4)			1	(0.4)
耳および迷路障害							1	(0.4)	1	(0.4)				
回転性めまい							1	(0.4)	1	(0.4)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.64 及び Table S.6.68]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1) 投与中止の原因となった有害事象

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。有害事象により投与を中止した被験者は 5.7% (2/35 名) であった。投与中止の原因となった有害事象は続発性副腎皮質機能不全及び間質性肺疾患であり、各 2.9% (1/35 名) に認められ、いずれも副作用と判断された。投与中止の原因となった Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-19 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
因果関係 Grade	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
全体	2	(5.7)					2	(5.7)				
内分泌障害	1	(2.9)					1	(2.9)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(2.9)					1	(2.9)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.9)					1	(2.9)				
間質性肺疾患	1	(2.9)					1	(2.9)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05) 表 14.3.1.1-7 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。有害事象により投与を中止した被験者は 31.6% (37/117 名) であった。2 名以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は、肺臓炎 4.3% (5/117 名)、悪性新生物進行 3.4% (4/117 名) 並びに呼吸困難、疲労及び肺炎が各 1.7% (2/117 名) であった。

副作用により投与を中止した被験者は 12.0% (14/117 名) であった。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。投与中止の原因となった Grade 3-4 の副作用は 10.3% (12/117 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 Grade 3-4 の副作用は肺臓炎 3.4% (4/117 名) であった。その他に投与中止の原因となった Grade 3-4 の副作用として、下痢、疲労、多発ニューロパチー、アナフィラキシー反応、過敏症、副腎機能不全、発疹及び不明が各 0.9% (1/117 名) に認められた。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-20 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063

試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
	Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
全体	37 (31.6)	24 (20.5)	9 (7.7)	14 (12.0)	12 (10.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (8.5)	9 (7.7)		5 (4.3)	4 (3.4)	
肺臓炎	5 (4.3)	4 (3.4)		5 (4.3)	4 (3.4)	
呼吸困難	2 (1.7)	2 (1.7)				
胸水	1 (0.9)	1 (0.9)				
肺塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)				
肺出血	1 (0.9)	1 (0.9)				
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (3.4)		4 (3.4)			
悪性新生物進行	4 (3.4)		4 (3.4)			
胃腸障害	3 (2.6)	3 (2.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
腹痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
下痢	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)				
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	
疲労	2 (1.7)	1 (0.9)		2 (1.7)	1 (0.9)	
活動状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)			
感染症および寄生虫症	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)			
肺炎	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
敗血症性ショック	1 (0.9)		1 (0.9)			
神経系障害	3 (2.6)	2 (1.7)		1 (0.9)	1 (0.9)	
認知障害	1 (0.9)					
運動機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
多発ニューロパチー	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
免疫系障害	2 (1.7)	2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	
アナフィラキシー反応	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
過敏症	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった。

因果関係の判定基準：

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S6.75 及び Table 8.4-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.2-20 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209063

試験) (続き)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
代謝および栄養障害	2 (1.7)	1 (0.9)				
食欲減退	1 (0.9)	1 (0.9)				
高カルシウム血症	1 (0.9)					
血管障害	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
大動脈瘤破裂	1 (0.9)		1 (0.9)			
上大静脈症候群	1 (0.9)	1 (0.9)				
心臓障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
心房細動	1 (0.9)	1 (0.9)				
内分泌障害	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
副腎機能不全	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)		1 (0.9)			
各種物質毒性	1 (0.9)		1 (0.9)			
精神障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
錯乱状態	1 (0.9)	1 (0.9)				
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
発疹	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
不明	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
不明	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった。

因果関係の判定基準：

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S6.75 及び Table 8.4-1 を改変]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。本薬群で有害事象により投与を中止した被験者は 10.7% (14/131 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有害事象は、悪性新生物進行 3.1% (4/131 名)、肺臓炎及び肺炎が各 2.3% (3/131 名) 並びに呼吸不全 1.5% (2/131 名) であった。本薬群で投与中止の原因となった副作用は 3.1% (4/131 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 1.5% (2/131 名) であった。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 1.5% (2/131 名) に認められた。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は、リパーゼ増加及び筋無力症候群が各 0.8% (1/131 名) であった。

ドセタキセル群で有害事象により投与を中止した被験者は 20.2% (26/129 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有害事象は、末梢性ニューロパチー 3.1% (4/129 名) 並びに呼吸不全、悪性新生物進行、無力症及び疲労が各 1.6% (2/129 名) であった。ドセタキセル群で投与中止の原因となった副作用は 10.1% (13/129 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、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。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 6.2% (8/129 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の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 1.6% (2/129 名) であった。

表 2.7.4.2-21 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
全体	14 (10.7)	7 (5.3)	2 (1.5)	4 (3.1)	2 (1.5)		26 (20.2)	16 (12.4)	4 (3.1)	13 (10.1)	8 (6.2)	1 (0.8)
呼吸器、胸部および縦隔障害	5 (3.8)	2 (1.5)		2 (1.5)			7 (5.4)	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺臓炎	3 (2.3)	1 (0.8)		2 (1.5)								
呼吸不全	2 (1.5)	1 (0.8)					2 (1.6)		2 (1.6)			
慢性閉塞性肺疾患							1 (0.8)	1 (0.8)				
喀血							1 (0.8)		1 (0.8)			
間質性肺疾患							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
肺塞栓症							1 (0.8)	1 (0.8)				
肺出血							1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (0.8)				2 (1.6)	2 (1.6)				
悪性新生物進行	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (0.8)				2 (1.6)	2 (1.6)				
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	2 (1.5)					3 (2.3)	2 (1.6)		1 (0.8)	1 (0.8)	
肺炎	3 (2.3)	2 (1.5)					1 (0.8)					
敗血症							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
敗血症性ショック							1 (0.8)	1 (0.8)				
臨床検査	2 (1.5)	1 (0.8)		2 (1.5)	1 (0.8)							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)			1 (0.8)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)			1 (0.8)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.117 及び Table S.6.119]

表 2.7.4.2-21 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
リパーゼ増加	1	(0.8)	1	(0.8)			1	(0.8)	1	(0.8)				
神経系障害	2	(1.5)	1	(0.8)			1	(0.8)	1	(0.8)			7	(5.4)
運動失調	1	(0.8)											4	(3.1)
筋無力症候群	1	(0.8)	1	(0.8)			1	(0.8)	1	(0.8)				
痙攣													1	(0.8)
浮動性めまい									1	(0.8)	1	(0.8)		
味覚異常									1	(0.8)			1	(0.8)
末梢性ニューロパチー									4	(3.1)	2	(1.6)	4	(3.1)
神経毒性									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
心臓障害	1	(0.8)			1	(0.8)								
心肺停止	1	(0.8)			1	(0.8)								
皮膚および皮下組織障害	1	(0.8)			1	(0.8)			1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
発疹	1	(0.8)			1	(0.8)								
爪甲離床症									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
血液およびリンパ系障害									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
有熱性骨髄無形成									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
胃腸障害									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
腸管穿孔									1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態									5	(3.9)	2	(1.6)	3	(2.3)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-21 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209017 試験) (続き 2)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)
無力症							2 (1.6)	2 (1.6)		1 (0.8)	1 (0.8)	
疲労							2 (1.6)			2 (1.6)		
全身健康状態低下							1 (0.8)					
免疫系障害							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
過敏症							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
代謝および栄養障害							2 (1.6)	2 (1.6)		1 (0.8)	1 (0.8)	
食欲減退							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
脱水							1 (0.8)	1 (0.8)				
血管障害							1 (0.8)	1 (0.8)				
上大静脈症候群							1 (0.8)	1 (0.8)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.117 及び Table S.6.119]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。有害事象により投与を中止した被験者は 21.1% (16/76 名) であった。2 名以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は、間質性肺疾患 5.3% (4/76 名)、胸水 3.9% (3/76 名) 並びに腹水及び肺障害が各 2.6% (2/76 名) であった。

副作用により投与を中止した被験者は 15.8% (12/76 名) であった。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)、肺障害及び胸水が各 2.6% (2/76 名) 並びに続発性副腎皮質機能不全、慢性甲状腺炎、腹水、大腸炎、疲労及び筋肉痛が各 1.3% (1/76 名) であった。投与中止の原因となった Grade 3-4 の副作用は 7.9% (6/76 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 Grade 3-4 の副作用は、間質性肺疾患及び胸水が各 2.6% (2/76 名) に認められた。その他に投与中止の原因となった Grade 3-4 の副作用として、腹水、大腸炎、疲労及び筋肉痛が各 1.3% (1/76 名) に認められた。

表 2.7.4.2-22 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目 因果関係 Grade	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
全体	16	(21.1)	8	(10.5)			12	(15.8)	6	(7.9)		
心臓障害	1	(1.3)	1	(1.3)								
心タンポナーデ	1	(1.3)	1	(1.3)								
内分泌障害	2	(2.6)					2	(2.6)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(1.3)					1	(1.3)				
慢性甲状腺炎	1	(1.3)					1	(1.3)				
胃腸障害	4	(5.3)	2	(2.6)			2	(2.6)	2	(2.6)		
腹水	2	(2.6)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
大腸炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
嘔吐	1	(1.3)										
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.6)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
疲労	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-7 を改変]

表 2.7.4.2-22 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (ONO-4538-06 試験) (続き)

解析対象集団: SAF

項目 因果関係 Grade	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
全身性浮腫	1	(1.3)										
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
筋肉痛	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(11.8)	5	(6.6)			8	(10.5)	4	(5.3)		
間質性肺疾患	4	(5.3)	2	(2.6)			4	(5.3)	2	(2.6)		
肺障害	2	(2.6)					2	(2.6)				
胸水	3	(3.9)	3	(3.9)			2	(2.6)	2	(2.6)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-7 を改変]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した。本薬群で有害事象により投与を中止した被験者は 16.7% (48/287 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有害事象は、悪性新生物進行 3.1% (9/287 名)、呼吸不全 1.4% (4/287 名)、呼吸困難、肺臓炎及び肺塞栓症が各 1.0% (3/287 名) 並びに低酸素症及び間質性肺疾患が各 0.7% (2/287 名) であった。本薬群で投与中止の原因となった副作用は 4.9% (14/287 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 1.0% (3/287 名) 及び間質性肺疾患 0.7% (2/287 名) であった。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 3.8% (11/287 名) に認められた。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は、肺臓炎 1.0% (3/287 名) 並びに呼吸困難、肺塞栓症、低酸素症、間質性肺疾患、大腸炎、脳炎、脳血管発作、心タンポナーデ、心嚢液貯留及び骨壊死が各 0.3% (1/287 名) であった。

ドセタキセル群で有害事象により投与を中止した被験者は 21.6% (58/268 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有害事象は、疲労 3.4% (9/268 名)、無力症、末梢性浮腫、肺炎及び末梢性ニューロパチーが各 1.9% (5/268 名)、全身健康状態低下 1.1% (3/268 名) 並びに悪性新生物進行、呼吸困難、倦怠感、下痢及び発熱性好中球減少症が各 0.7% (2/268 名) であった。ドセタキセル群で投与中止の原因となった副作用は 14.9% (40/268 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、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) 並びに倦怠感、下痢及び発熱性好中球減少症が各 0.7% (2/268 名) であった。Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 6.7% (18/268 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は、疲労 1.9% (5/268 名) 並びに無力症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 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係												
Grade												
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	287			287			268			268		
全体	48 (16.7)	38 (13.2)	3 (1.0)	14 (4.9)	11 (3.8)		58 (21.6)	34 (12.7)	2 (0.7)	40 (14.9)	18 (6.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	15 (5.2)	12 (4.2)	1 (0.3)				4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)			
悪性新生物進行	9 (3.1)	8 (2.8)	1 (0.3)				2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)			
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)										
中枢神経系転移	1 (0.3)						1 (0.4)	1 (0.4)				
髄膜転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
新生物進行	1 (0.3)	1 (0.3)										
非小細胞肺癌	1 (0.3)	1 (0.3)										
肺癌	1 (0.3)											
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌							1 (0.4)	1 (0.4)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (5.2)	11 (3.8)	2 (0.7)	7 (2.4)	6 (2.1)		7 (2.6)	6 (2.2)		4 (1.5)	3 (1.1)	
呼吸不全	4 (1.4)	3 (1.0)					1 (0.4)	1 (0.4)				
呼吸困難	3 (1.0)	3 (1.0)		1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.7)	2 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肺炎	3 (1.0)	3 (1.0)		3 (1.0)	3 (1.0)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肺塞栓症	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)							
低酸素症	2 (0.7)	2 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)							
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
咳嗽	1 (0.3)			1 (0.3)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.117 及び Table S.6.119]

表 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 1)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数
急性呼吸不全							1 (0.4)	1 (0.4)					
気管支痙攣							1 (0.4)				1 (0.4)		
胸水症							1 (0.4)	1 (0.4)			1 (0.4)	1 (0.4)	
胸水							1 (0.4)				1 (0.4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1)		3 (1.0)		2 (0.7)		25 (9.3)	11 (4.1)			21 (7.8)	7 (2.6)	
無力症	1 (0.3)		1 (0.3)				5 (1.9)	3 (1.1)			4 (1.5)	2 (0.7)	
疲労	1 (0.3)				1 (0.3)		9 (3.4)	5 (1.9)			9 (3.4)	5 (1.9)	
歩行障害	1 (0.3)												
全身健康状態低下	1 (0.3)		1 (0.3)				3 (1.1)	3 (1.1)					
倦怠感	1 (0.3)						2 (0.7)				2 (0.7)		
多臓器不全	1 (0.3)		1 (0.3)										
発熱	1 (0.3)				1 (0.3)		1 (0.4)				1 (0.4)		
全身性浮腫							1 (0.4)				1 (0.4)		
末梢性浮腫							5 (1.9)				5 (1.9)		
胃腸障害	4 (1.4)		2 (0.7)		2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.5)	3 (1.1)			3 (1.1)	2 (0.7)	
大腸炎	1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
吐血	1 (0.3)												
腸管穿孔	1 (0.3)		1 (0.3)										
悪心	1 (0.3)				1 (0.3)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 2)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
腹痛							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)			
下痢							2 (0.7)	1 (0.4)		2 (0.7)	1 (0.4)			
小腸閉塞							1 (0.4)	1 (0.4)						
感染症および寄生虫症	4 (1.4)	4 (1.4)		1 (0.3)	1 (0.3)		7 (2.6)	6 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)			
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)									
感染	1 (0.3)	1 (0.3)												
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)					5 (1.9)	5 (1.9)		1 (0.4)	1 (0.4)			
脊髄感染	1 (0.3)	1 (0.3)							1 (0.4)					
気管支炎							1 (0.4)							
敗血症性ショック							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)			
神経系障害	4 (1.4)	2 (0.7)		1 (0.3)	1 (0.3)		10 (3.7)	1 (0.4)		10 (3.7)	1 (0.4)			
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)									
頭痛	1 (0.3)													
片麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)												
傾眠	1 (0.3)													
異常感覚							1 (0.4)			1 (0.4)				
味覚異常							1 (0.4)			1 (0.4)				
末梢性ニューロパチー							5 (1.9)	1 (0.4)		5 (1.9)	1 (0.4)			
錯感覚							1 (0.4)			1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 3)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL							
	有害事象			副作用			有害事象			副作用				
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
因果関係	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
末梢性感覚ニューロパチー 多発ニューロパチー								1 (0.4)			1 (0.4)			
心臓障害	3	(1.0)	3	(1.0)			2	(0.7)	2	(0.7)				
心タンポナーデ	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.3)	1	(0.3)				
心肺不全	1	(0.3)	1	(0.3)										
心嚢液貯留	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.3)	1	(0.3)				
頻脈									1	(0.4)	1	(0.4)		
肝胆道系障害	1	(0.3)			1	(0.3)								
肝毒性	1	(0.3)			1	(0.3)								
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)	1	(0.3)										
頭部損傷	1	(0.3)	1	(0.3)										
臨床検査	1	(0.3)	1	(0.3)										
肝機能検査異常	1	(0.3)	1	(0.3)										
代謝および栄養障害	1	(0.3)	1	(0.3)					2	(0.7)	1	(0.4)		
低ナトリウム血症	1	(0.3)	1	(0.3)							2	(0.7)	1	(0.4)
食欲減退									1	(0.4)			1	(0.4)
脱水									1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.3)	1	(0.3)				
骨壊死	1	(0.3)	1	(0.3)			1	(0.3)	1	(0.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 4)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
因果関係													
Grade													
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)	発現率 (%)	発現 者数 (%)
四肢痛							1 (0.4)			1 (0.4)			
精神障害	1 (0.3)						1 (0.4)	1 (0.4)					
錯乱状態	1 (0.3)												
精神病性障害							1 (0.4)	1 (0.4)					
腎および尿路障害	1 (0.3)			1 (0.3)									
急性腎不全	1 (0.3)			1 (0.3)									
血液およびリンパ系障害							3 (1.1)	3 (1.1)		3 (1.1)	3 (1.1)		
発熱性好中球減少症							2 (0.7)	2 (0.7)		2 (0.7)	2 (0.7)		
血液毒性							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
好中球減少症							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
免疫系障害							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
薬物過敏症							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)		
皮膚および皮下組織障害							5 (1.9)			5 (1.9)			
ざ瘡様皮膚炎							1 (0.4)			1 (0.4)			
紅斑							1 (0.4)			1 (0.4)			
爪ジストロフィー							1 (0.4)			1 (0.4)			
爪甲脱落症							1 (0.4)			1 (0.4)			
皮膚疼痛							1 (0.4)			1 (0.4)			
発疹							1 (0.4)			1 (0.4)			

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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 2.7.4.2-23 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度 (CA209057 試験) (続き 5)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
皮膚亀裂							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.117 及び Table S.6.119]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) Grade 3以上の有害事象

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-10 に示した。

Grade 5 の有害事象は認められなかった。

Grade 3-4 の有害事象は 11.4% (4/35 名) に認められた。Grade 3-4 の有害事象は、リンパ球数減少 8.6% (3/35 名) 並びに肺炎及び悪性胸水が各 2.9% (1/35 名) であった。Grade 3-4 の副作用は、リンパ球数減少が 5.7% (2/35 名) であった。

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-11 に示した。

Grade 5 の有害事象は 12.8% (15/117 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 5 の有害事象は、悪性新生物進行 6.0% (7/117 名) 及び肺炎 1.7% (2/117 名) であった。Grade 5 の副作用は 0.9% (1/117 名) に認められ、肺炎であった。

Grade 3-4 の有害事象は 51.3% (60/117 名) に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、呼吸困難 8.5% (10/117 名)、疲労 6.8% (8/117 名)、低ナトリウム血症及び肺炎が各 5.1% (6/117 名)、慢性閉塞性肺疾患、肺臓炎及び高カルシウム血症が各 3.4% (4/117 名) 並びに疼痛、下痢、食欲減退、脱水、低リン酸血症及び貧血が各 2.6% (3/117 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 17.1% (20/117 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は、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。

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-12 に示した。

本薬群で Grade 5 の有害事象は 11.5% (15/131 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 5 の有害事象は、悪性新生物進行 7.6% (10/131 名) であった。Grade 5 の副作用は認められなかった。Grade 3-4 の有害事象は 39.7% (52/131 名) に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、肺炎 6.9% (9/131 名)、呼吸困難 5.3% (7/131 名)、貧血及び悪性新生物進行が各 3.1% (4/131 名) 並びに疲労、悪心、高カルシウム血症、高血糖、

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

脱水及び背部痛が各 2.3% (3/131 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 6.9% (9/131 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用はなく、咳嗽、疲労、大腸炎、食欲減退、上気道感染、筋無力症候群、体重減少、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、白血球減少症及び尿管間質性腎炎が各 0.8% (1/131 名) であった。

ドセタキセル群で Grade 5 の有害事象は 13.2% (17/129 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 5 の有害事象は、悪性新生物進行 4.7% (6/129 名) 並びに呼吸不全、肺塞栓症及び肺出血が各 1.6% (2/129 名) であった。Grade 5 の副作用は 2.3% (3/129 名) に認められた。Grade 5 の副作用は、肺出血、間質性肺疾患及び敗血症が各 0.8% (1/129 名) であった。Grade 3-4 の有害事象は 59.7% (77/129 名) に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、好中球減少症 29.5% (38/129 名)、発熱性好中球減少症 10.1% (13/129 名)、疲労 8.5% (11/129 名)、無力症 7.0% (9/129 名)、呼吸困難及び肺炎が各 6.2% (8/129 名)、好中球数減少及び白血球数減少が各 4.7% (6/129 名)、白血球減少症 3.9% (5/129 名)、下痢及び貧血が各 3.1% (4/129 名) 並びに悪心、脱水、低ナトリウム血症、筋骨格痛、末梢性ニューロパチー、悪性新生物進行及び心房細動が各 2.3% (3/129 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 55.0% (71/129 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は、好中球減少症 29.5% (38/129 名)、発熱性好中球減少症 10.1% (13/129 名)、疲労 7.8% (10/129 名)、好中球数減少 4.7% (6/129 名)、無力症、白血球数減少及び白血球減少症が各 3.9% (5/129 名)、貧血 3.1% (4/129 名)、下痢及び末梢性ニューロパチーが各 2.3% (3/129 名) 並びに悪心、脱水、低ナトリウム血症、筋骨格痛、神経毒性及び発疹が各 1.6% (2/129 名) であった。

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-13 に示した。

Grade 5 の有害事象は認められなかった。

Grade 3-4 の有害事象は 36.8% (28/76 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、食欲減退 5.3% (4/76 名)、リンパ球数減少及び胸水が各 3.9% (3/76 名) 並びに高血糖、低ナトリウム血症及び間質性肺疾患が各 2.6% (2/76 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 21.1% (16/76 名) に認められた。Grade 3-4 の副作用は、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) 並びに腹水、大腸炎、疲労、肝障害、気管支炎、硬膜下血腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲減退、筋肉痛、浮動性めまい、そう痒症及び高血圧が各 1.3% (1/76 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-14 に示した。

本薬群で Grade 5 の有害事象は 8.0% (23/287 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 5 の有害事象は、悪性新生物進行 3.8% (11/287 名) 及び肺塞栓症 0.7% (2/287 名) であった。Grade 5 の副作用は認められなかった。Grade 3-4 の有害事象は 46.0% (132/287 名) に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、呼吸困難及び悪性新生物進行が各 4.9% (14/287 名)、無力症及び肺炎が各 3.5% (10/287 名)、疲労及び肺塞栓症が各 3.1% (9/287 名)、胸水、呼吸不全及び高血糖が各 2.4% (7/287 名)、疼痛 2.1% (6/287 名)、悪心、背部痛、食欲減退、低ナトリウム血症及び貧血が各 1.7% (5/287 名)、心嚢液貯留 1.4% (4/287 名) 並びに全身健康状態低下、低酸素症、肺臓炎、下痢、筋骨格系胸痛、医療機器関連感染及び肝機能検査異常が各 1.0% (3/287 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 10.5% (30/287 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は、疲労及び肺臓炎が各 1.0% (3/287 名) 並びに呼吸困難、悪心、下痢、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び心嚢液貯留が各 0.7% (2/287 名) であった。

ドセタキセル群で Grade 5 の有害事象は 5.2% (14/268 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 5 の有害事象は、悪性新生物進行 2.2% (6/268 名) 並びに突然死及び呼吸不全が各 0.7% (2/268 名) であった。Grade 5 の副作用は認められなかった。Grade 3-4 の有害事象は 67.2% (180/268 名) に認められた。3 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は、好中球減少症 28.0% (75/268 名)、発熱性好中球減少症 10.8% (29/268 名)、白血球減少症 8.6% (23/268 名)、疲労 6.7% (18/268 名)、好中球数減少 6.0% (16/268 名)、肺炎 5.2% (14/268 名)、白血球数減少及び貧血が各 4.5% (12/268 名)、無力症 4.1% (11/268 名)、呼吸困難 3.7% (10/268 名)、全身健康状態低下及び低カリウム血症が各 2.6% (7/268 名)、疼痛、粘膜の炎症、高血糖及び脱水が各 1.9% (5/268 名)、肺塞栓症、食欲減退及び低ナトリウム血症が各 1.5% (4/268 名) 並びに非心臓性胸痛、労作性呼吸困難、呼吸不全、下痢、腹痛、四肢痛、骨痛、末梢性ニューロパチー、気道感染、蜂巣炎、リンパ球数減少、精神状態変化、深部静脈血栓症、心房細動及び心嚢液貯留が各 1.1% (3/268 名) であった。Grade 3-4 の副作用は 53.7% (144/268 名) に認められた。2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は、好中球減少症 27.2% (73/268 名)、発熱性好中球減少症 9.7% (26/268 名)、白血球減少症 8.2% (22/268 名)、好中球数減少 6.0% (16/268 名)、疲労 4.9% (13/268 名)、白血球数減少 4.5% (12/268 名)、貧血 2.6% (7/268 名)、無力症 2.2% (6/268 名)、粘膜の炎症及び肺炎が各 1.9% (5/268 名)、下痢、食欲減退、脱水及び末梢性ニューロパチーが各

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

1.1% (3/268 名) 並びに便秘, 悪心, 口内炎, 気管支炎, 気道感染及びリンパ球減少症が各 0.7% (2/268 名) 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

以下の 4 項目に合致する事象を留意すべき有害事象と定義し, 検討した。

- ・ 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と思われる有害事象
- ・ 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

これらの基準及び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を考慮した結果, 内分泌障害, 下痢・大腸炎, 肝炎, 肺臓炎, 腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた。これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象カテゴリとして, 内分泌障害, 胃腸毒性, 肝毒性, 肺毒性, 腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリにまとめた。更に, 過敏症/infusion reaction も留意すべき有害事象カテゴリに従って検討した。各カテゴリに分類した事象名 (MedDRA 用語) の一覧 (留意すべき有害事象の定義) は表 2.7.4.7-15 に示した。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。

1) 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリには, 内分泌障害を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として, 副腎障害, 糖尿病, 下垂体障害及び甲状腺障害を含めた (表 2.7.4.7-15)。なお, 各試験では甲状腺障害及び糖尿病のサブカテゴリに属する内分泌障害をモニタリングするために, 本薬の投与期間中, ホルモン検査 [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シン (free T4)] 及び血中ブドウ糖の定期検査を実施した。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した。

内分泌障害の有害事象は 11.4% (4/35 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 3 名 [自己免疫性甲状腺炎 2 名 (5.7%) 及び甲状腺機能検査異常 1 名 (2.9%)] 及び副腎障害が 1 名 [続発性副腎皮質機能不全 1 名 (2.9%)] であった。

内分泌障害の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-24 内分泌障害の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
内分泌障害	4	(11.4)					4	(11.4)				
副腎障害	1	(2.9)					1	(2.9)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(2.9)					1	(2.9)				
甲状腺障害	3	(8.6)					3	(8.6)				
甲状腺機能検査異常	1	(2.9)					1	(2.9)				
自己免疫性甲状腺炎	2	(5.7)					2	(5.7)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-25 に示した。

内分泌障害の有害事象は 8.5% (10/117 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 9 名 [甲状腺機能低下症 4 名 (3.4%) , 血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 名 (1.7%) , 血中甲状腺刺激ホルモン減少, 甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎が各 1 名 (0.9%)] 及び副腎障害 1 名 [副腎機能不全 1 名 (0.9%)] であった。

内分泌障害の副作用は 6.0% (7/117 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 6 名 [甲状腺機能低下症 3 名 (2.6%)] 並びに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及び甲状腺炎が各 1 名 (0.9%)] 及び副腎障害が 1 名 [副腎機能不全 1 名 (0.9%)] であった。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は副腎障害の 1 名 (0.9%) であった。

表 2.7.4.2-25 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
内分泌障害	10 (8.5)	1 (0.9)		7 (6.0)	1 (0.9)	
甲状腺障害	9 (7.7)			6 (5.1)		
甲状腺機能低下症	4 (3.4)			3 (2.6)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.9)			1 (0.9)		
甲状腺機能亢進症	1 (0.9)					
甲状腺炎	1 (0.9)			1 (0.9)		
副腎障害	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
副腎機能不全	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.14 及び Table S.6.16] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-26 に示した。

本薬群で内分泌障害の有害事象は 6.9% (9/131 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 8 名 [甲状腺機能低下症 7 名 (5.3%) 及び血中甲状腺刺激ホルモン増加 2 名 (1.5%)] 及び糖尿病が 1 名 (0.8%) であった。内分泌障害の副作用は 3.8% (5/131 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 5 名 [甲状腺機能低下症 5 名 (3.8%)] であった。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では内分泌障害の有害事象は 2.3% (3/129 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 2 名 [血中甲状腺刺激ホルモン増加及び甲状腺機能亢進症が各 1 名 (0.8%)] 及び糖尿病が 1 名 (0.8%) であった。ドセタキセル群では内分泌障害の副作用は認められなかった。

本薬群の内分泌障害の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的に高く、その差は主に甲状腺機能低下症の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-26 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数
対象者数	131		131		131		131		129		129		129
内分泌障害	9	(6.9)			5	(3.8)			3	(2.3)			
甲状腺障害	8	(6.1)			5	(3.8)			2	(1.6)			
甲状腺機能低下症	7	(5.3)			5	(3.8)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.5)							1	(0.8)			
甲状腺機能亢進症									1	(0.8)			
糖尿病	1	(0.8)							1	(0.8)			
糖尿病	1	(0.8)							1	(0.8)			

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.14 及び Table S.6.16]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。

内分泌障害の有害事象は 14.5% (11/76 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 10 名 [甲状腺機能低下症 7 名 (9.2%) , 甲状腺機能亢進症 2 名 (2.6%) 並びに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及び甲状腺機能検査異常が各 1 名 (1.3%)] 及び副腎障害が 1 名 [続発性副腎皮質機能不全 1 名 (1.3%)] であった。

内分泌障害の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-27 内分泌障害の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	76		76		76		76		76		76	
内分泌障害	11	(14.5)					11	(14.5)				
副腎障害	1	(1.3)					1	(1.3)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(1.3)					1	(1.3)				
甲状腺障害	10	(13.2)					10	(13.2)				
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(1.3)					1	(1.3)				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(1.3)					1	(1.3)				
甲状腺機能亢進症	2	(2.6)					2	(2.6)				
甲状腺機能低下症	7	(9.2)					7	(9.2)				
甲状腺機能検査異常	1	(1.3)					1	(1.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-28 に示した。

本薬群で内分泌障害の有害事象は 10.8% (31/287 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 29 名 [甲状腺機能低下症 19 名 (6.6%) , 血中甲状腺刺激ホルモン増加 6 名 (2.1%) , 甲状腺機能亢進症 4 名 (1.4%) , 血中甲状腺刺激ホルモン減少 3 名 (1.0%) 及び甲状腺炎 1 名 (0.3%)] , 副腎障害が 1 名 [副腎機能不全 1 名 (0.3%)] 及び糖尿病 1 名 (0.3%) であった。内分泌障害の副作用は 9.4% (27/287 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 27 名 [甲状腺機能低下症 19 名 (6.6%) , 血中甲状腺刺激ホルモン増加 6 名 (2.1%) , 甲状腺機能亢進症 4 名 (1.4%) 並びに血中甲状腺刺激ホルモン減少及び甲状腺炎が各 1 名 (0.3%)] であった。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では内分泌障害の有害事象は 1.1% (3/268 名) に認められた。認められた事象は、甲状腺障害が 1 名 [血中甲状腺刺激ホルモン減少 1 名 (0.4%)] , 副腎障害が 1 名 [副腎機能不全 1 名 (0.4%)] 及び糖尿病 1 名 (0.4%) であった。内分泌障害の副作用は 0.4% (1/268 名) に認められた。認められた事象は、糖尿病 1 名 (0.4%) であった。Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は認められなかった。

本薬群の内分泌障害の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的に高く、その差は主に甲状腺機能低下症の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-28 内分泌障害の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
内分泌障害	31 (10.8)	2 (0.7)		27 (9.4)			3 (1.1)			1 (0.4)		
甲状腺障害	29 (10.1)			27 (9.4)			1 (0.4)					
甲状腺機能低下症	19 (6.6)			19 (6.6)								
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (2.1)			6 (2.1)								
甲状腺機能亢進症	4 (1.4)			4 (1.4)								
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.0)			1 (0.3)			1 (0.4)					
甲状腺炎	1 (0.3)			1 (0.3)								
副腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)			1 (0.4)		
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.14 及び Table S.6.16]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2) 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、下痢又は大腸炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として、大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、排便回数増加及び消化管穿孔を含めた (表 2.7.4.7-15)。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-29 に示した。

胃腸毒性の有害事象は 14.3% (5/35 名) に認められ、認められた事象はすべて下痢であった。

胃腸毒性の副作用は 5.7% (2/35 名) に認められ、認められた事象すべて下痢であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-29 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
胃腸毒性	5	(14.3)					2	(5.7)				
下痢	5	(14.3)					2	(5.7)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-30 に示した。

胃腸毒性の有害事象は 17.9% (21/117 名) に認められ、認められた事象はすべて下痢であった。

胃腸毒性の副作用は 10.3% (12/117 名) に認められ、認められた事象はすべて下痢であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は下痢が 3 名 (2.6%) であった。

表 2.7.4.2-30 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT 分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
胃腸毒性	21 (17.9)	3 (2.6)		12 (10.3)	3 (2.6)	
下痢	21 (17.9)	3 (2.6)		12 (10.3)	3 (2.6)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-31 に示した。

本薬群で胃腸毒性の有害事象は 16.0% (21/131 名) に認められた。認められた事象は、下痢 15.3% (20/131 名) 及び大腸炎 1.5% (2/131 名) であった。胃腸毒性の副作用は 8.4% (11/131 名) に認められた。認められた事象は、下痢 7.6% (10/131 名) 及び大腸炎 0.8% (1/131 名) であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は大腸炎が 1 名 (0.8%) であった。

ドセタキセル群では胃腸毒性の有害事象は 25.6% (33/129 名) に認められた。認められた事象は、すべて下痢であった。胃腸毒性の副作用は 20.2% (26/129 名) に認められ、認められた事象はすべて下痢であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は下痢が 3 名 (2.3%) であった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

本薬群の胃腸毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的に低かった。その差は主に下痢の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-31 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129	129
胃腸毒性	21 (16.0)	3 (2.3)		11 (8.4)	1 (0.8)		33 (25.6)	4 (3.1)		26 (20.2)	3 (2.3)		
下痢	20 (15.3)	2 (1.5)		10 (7.6)			33 (25.6)	4 (3.1)		26 (20.2)	3 (2.3)		
大腸炎	2 (1.5)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-32 に示した。

胃腸毒性の有害事象は 13.2% (10/76 名) に認められた。認められた事象は、下痢 11.8% (9/76 名) 及び大腸炎 1.3% (1/76 名) であった。

胃腸毒性の副作用は 6.6% (5/76 名) に認められた。認められた事象は、下痢 5.3% (4/76 名) 及び大腸炎 1.3% (1/76 名) であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は大腸炎が 1 名 (1.3%) であった。

表 2.7.4.2-32 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	因果関係	有害事象						副作用				
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	76		76		76		76		76		76	
胃腸毒性	10	(13.2)	1	(1.3)			5	(6.6)	1	(1.3)		
大腸炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
下痢	9	(11.8)					4	(5.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-33 に示した。

本薬群で胃腸毒性の有害事象は 15.7% (45/287 名) に認められた。認められた事象は、下痢 15.7% (45/287 名) 及び大腸炎 0.7% (2/287 名) であった。胃腸毒性の副作用は 7.7% (22/287 名) に認められた。認められた事象は、下痢 7.7% (22/287 名) 及び大腸炎 0.7% (2/287 名) であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は下痢が 2 名 (0.7%) 及び大腸炎が 1 名 (0.3%) であった。

ドセタキセル群では胃腸毒性の有害事象は 27.2% (73/268 名) に認められた。認められた事象は、下痢 27.2% (73/268 名) であった。胃腸毒性の副作用は 23.1% (62/268 名) に認められた。認められた事象は、下痢 23.1% (62/268 名) であった。Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は下痢が 3 名 (1.1%) であった。

本薬群の胃腸毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的に低かった。その差は下痢の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-33 胃腸毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
胃腸毒性	45 (15.7)	3 (1.0)		22 (7.7)	2 (0.7)		73 (27.2)	3 (1.1)		62 (23.1)	3 (1.1)	
下痢	45 (15.7)	3 (1.0)		22 (7.7)	2 (0.7)		73 (27.2)	3 (1.1)		62 (23.1)	3 (1.1)	
大腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

3) 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、肝炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として、急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、抱合ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、薬物性肝障害、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症、肝障害、肝機能検査異常、肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（表 2.7.4.7-15）。なお、各試験では肝毒性の有害事象をモニタリングするために、本薬の投与期間中、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの定期検査を実施した。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した肝毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-34 に示した。

肝毒性の有害事象は 14.3% (5/35 名) に認められた。認められた事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.6% (3/35 名)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.7% (2/35 名)、並びに γ -グルタミルトランスフェラーゼ及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2.9% (1/35 名) であった。

肝毒性の副作用は 5.7% (2/35 名) に認められた。認められた事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.7% (2/35 名) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.9% (1/35 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-34 肝毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
肝毒性	5	(14.3)					2	(5.7)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(5.7)					1	(2.9)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(8.6)					2	(5.7)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)										
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.9)										

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した肝毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-35 に示した。肝毒性の有害事象は 5.1% (6/117 名) に認められた。

認められた事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 1.7% (2/117 名) 並びに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、血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.9% (1/117 名) であった。

肝毒性の副作用は、1.7% (2/117 名) に認められた。認められた事象は、血中アルカリホスファターゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.9% (1/117 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-35 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
肝毒性	6 (5.1)	1 (0.9)		2 (1.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)			1 (0.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)					
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	1 (0.9)				
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した肝毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

本薬群で肝毒性の有害事象は 5.3% (7/131 名) に認められた。認められた事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 3.8% (5/131 名) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2.3% (3/131 名) であった。肝毒性の副作用は 3.1% (4/131 名) に認められた。認められた事象は、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が各 1.5% (2/131 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では肝毒性の有害事象は 3.9% (5/129 名) に認められた。認められた事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.3% (3/129 名)、血中アルカリホスファターゼ増加 1.6% (2/129 名) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.8% (1/129 名) であった。肝毒性の副作用は 2.3% (3/129 名) に認められた。認められた事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 1.6% (2/129 名) 並びに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及び血中ビリルビン増加が各 0.8% (1/129 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用は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が各 1 名 (0.8%) であった。

本薬群とドセタキセル群の肝毒性の有害事象及び副作用の発現率に明らかな差異はなかったが、Grade 3-4 の肝毒性の有害事象及び副作用は本薬群には認められず、ドセタキセル群では認められた。

表 2.7.4.2-36 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係												
Grade												
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
肝毒性	7 (5.3)			4 (3.1)			5 (3.9)	1 (0.8)		3 (2.3)	1 (0.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.8)			2 (1.5)			2 (1.6)			2 (1.6)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)			2 (1.5)			1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)			2 (1.5)			3 (2.3)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
血中ビリルビン増加							1 (0.8)			1 (0.8)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.8)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した肝毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。肝毒性の有害事象は 10.5% (8/76 名) に認められた。認められた事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.3% (4/76 名), 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が各 3.9% (3/76 名), 血中アルカリホスファターゼ増加 2.6% (2/76 名) 並びに高ビリルビン血症, 肝障害及び肝酵素上昇が各 1.3% (1/76 名) であった。

肝毒性の副作用は 6.6% (5/76 名) に認められた。認められた事象は、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及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2.6% (2/76 名) 並びに肝障害及び肝酵素上昇が各 1.3% (1/76 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用は肝障害が 1 名 (1.3%) であった。

表 2.7.4.2-37 肝毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	因果関係	有害事象						副作用				
	Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4	Grade 5	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
肝毒性	8	(10.5)	1	(1.3)			5	(6.6)	1	(1.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(3.9)					2	(2.6)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(3.9)					2	(2.6)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(5.3)					2	(2.6)				
高ビリルビン血症	1	(1.3)										
肝障害	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(2.6)										
肝酵素上昇	1	(1.3)					1	(1.3)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した肝毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-38 に示した。

本薬群で肝毒性の有害事象は 10.1% (29/287 名) に認められた。認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.6% (16/287 名), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.8% (11/287 名), 血中アルカリホスファターゼ増加 2.1% (6/287 名), 肝機能検査異常 1.4% (4/287 名), γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1.0% (3/287 名), 血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.7% (2/287 名) 並びに肝毒性及び高ビリルビン血症が各 0.3% (1/287 名) であった。肝毒性の副作用は 5.2% (15/287 名) に認められた。認められた事象は、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が各 3.1% (9/287 名), 血中アルカリホスファターゼ増加, γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.7% (2/287 名) 並びに血中ビリルビン増加, 肝毒性及び高ビリルビン血症が各 0.3% (1/287 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 名 (0.7%) 並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 名 (0.3%) であった。

ドセタキセル群では肝毒性の有害事象は 2.6% (7/268 名) に認められた。認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1.9% (5/268 名), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7% (2/268 名) 並びに高ビリルビン血症 0.4% (1/268 名) であった。肝毒性の副作用は 1.9% (5/268 名) に認められた。認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1.5% (4/268 名), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7% (2/268 名) 並びに高ビリルビン血症 0.4% (1/268 名) であった。Grade 3-4 の肝毒性の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 名 (0.4%) であった。

本薬群の肝毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高く、その差は主に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の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-38 肝毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
因果関係												
Grade												
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
肝毒性	29 (10.1)	8 (2.8)		15 (5.2)	3 (1.0)		7 (2.6)	2 (0.7)		5 (1.9)	2 (0.7)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.6)	1 (0.3)		9 (3.1)			5 (1.9)	1 (0.4)		4 (1.5)	1 (0.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.8)	2 (0.7)		9 (3.1)	1 (0.3)		2 (0.7)			2 (0.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.1)	2 (0.7)		2 (0.7)			5 (1.9)	1 (0.4)		4 (1.5)	1 (0.4)	
肝機能検査異常	4 (1.4)	3 (1.0)										
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	2 (0.7)		2 (0.7)	2 (0.7)							
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.3)								
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
肝毒性	1 (0.3)			1 (0.3)								
高ビリルビン血症	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

4) 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、肺臓炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、間質性肺疾患、肺浸潤及び肺臓炎を含めた（表 2.7.4.7-15）。なお、低酸素症及び呼吸困難は、肺臓炎の随伴症状として認められることもあるが、必ずしも肺臓炎に起因したものであるかどうかを明確にできないため、含めなかった。肺炎は、本対象疾患では発現頻度が高いことが予想されるが、主として感染性疾患を意味する事象名^{1) 2)}であり、また、肺炎を含めると肺臓炎の真の発現頻度の評価が難しくなると考え、含めなかった。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した肺毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-39 に示した。

肺毒性の有害事象は 5.7% (2/35 名) に認められた。認められた事象は、間質性肺疾患及び肺臓炎が各 2.9% (1/35 名) であった。

肺毒性の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-39 肺毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538												
	因果関係	有害事象						副作用					
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)													
対象者数	35		35		35		35		35		35		
肺毒性	2	(5.7)					2	(5.7)					
間質性肺疾患	1	(2.9)					1	(2.9)					
肺臓炎	1	(2.9)					1	(2.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した肺毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-40 に示した。

肺毒性の有害事象は 6.8% (8/117 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 5.1% (6/117 名) 並びに急性呼吸不全及び肺浸潤が各 0.9% (1/117 名) であった。

肺毒性の副作用は 5.1% (6/117 名) に認められ、認められた事象はすべて肺臓炎であった。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は肺臓炎が 4 名 (3.4%) であった。

表 2.7.4.2-40 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT 分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
肺毒性	8 (6.8)	5 (4.3)		6 (5.1)	4 (3.4)	
肺臓炎	6 (5.1)	4 (3.4)		6 (5.1)	4 (3.4)	
急性呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.9)				
肺浸潤	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した肺毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-41 に示した。

本薬群で肺毒性の有害事象は 5.3% (7/131 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 4.6% (6/131 名) 及び肺浸潤 0.8% (1/131 名) であった。肺毒性の副作用は 4.6% (6/131 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 3.8% (5/131 名) 及び肺浸潤 0.8% (1/131 名) であった。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

ドセタキセル群では肺毒性の有害事象は 2.3% (3/129 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎、急性呼吸不全及び間質性肺疾患が各 0.8% (1/129 名) であった。肺毒性の副作用は 0.8% (1/129 名) に間質性肺疾患 (Grade 5) が認められた。

本薬群の肺毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高かった。その差は主に肺臓炎の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-41 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL												
	有害事象			副作用			有害事象			副作用									
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5						
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)						
対象者数	131		131		131		131		129		129		129						
肺毒性	7	(5.3)	1	(0.8)			6	(4.6)			3	(2.3)	1	(0.8)			1	(0.8)	
肺臓炎	6	(4.6)	1	(0.8)			5	(3.8)			1	(0.8)							
肺浸潤	1	(0.8)					1	(0.8)											
急性呼吸不全									1	(0.8)	1	(0.8)							
間質性肺疾患									1	(0.8)			1	(0.8)				1	(0.8)

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した肺毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-42 に示した。

肺毒性の有害事象は 5.3% (4/76 名) に認められ、認められた事象はすべて間質性肺疾患であった。

肺毒性の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は間質性肺疾患が 2 名 (2.6%) であった。

表 2.7.4.2-42 肺毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	76		76		76		76		76		76	
肺毒性	4	(5.3)	2	(2.6)			4	(5.3)	2	(2.6)		
間質性肺疾患	4	(5.3)	2	(2.6)			4	(5.3)	2	(2.6)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した肺毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-43 に示した。

本薬群で肺毒性の有害事象は 3.8% (11/287 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 2.8% (8/287 名)、間質性肺疾患 0.7% (2/287 名) 及び肺浸潤 0.3% (1/287 名) であった。肺毒性の副作用は 3.5% (10/287 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 2.8% (8/287 名) 及び間質性肺疾患 0.7% (2/287 名) であった。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は肺臓炎が 3 名 (1.0%) 及び間質性肺疾患が 1 名 (0.3%) であった。

ドセタキセル群では肺毒性の有害事象は 1.1% (3/268 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 0.7% (2/268 名) 及び急性呼吸不全 0.4% (1/268 名) であった。肺毒性の副作用は 0.4% (1/268 名) に認められた。認められた事象は、肺臓炎 0.4% (1/268 名) であった。Grade 3-4 の肺毒性の副作用は肺臓炎が 1 名 (0.4%) であった。

本薬群の肺毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高く、その差は主に肺臓炎の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-43 肺毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
肺毒性	11 (3.8)	4 (1.4)		10 (3.5)	4 (1.4)		3 (1.1)	3 (1.1)		1 (0.4)	1 (0.4)	
肺臓炎	8 (2.8)	3 (1.0)		8 (2.8)	3 (1.0)		2 (0.7)	2 (0.7)		1 (0.4)	1 (0.4)	
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
肺浸潤	1 (0.3)											
急性呼吸不全							1 (0.4)	1 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

5) 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、腎炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、高クレアチニン血症、腎炎、アレルギー性腎炎、自己免疫性腎炎、腎不全、急性腎不全、腎尿細管壊死、尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた(表 2.7.4.7-15)。なお、各試験では腎毒性の有害事象をモニタリングするため、本薬の投与期間中、血清クレアチニン及びBUNなどの定期検査を実施した。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-44 に示した。

腎毒性の有害事象は 5.7% (2/35 名) に認められ、認められた事象はすべて血中クレアチニン増加であった。

副作用と判断された血中クレアチニン増加は 2.9% (1/35 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-44 腎毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
腎毒性	2	(5.7)					1	(2.9)				
血中クレアチニン増加	2	(5.7)					1	(2.9)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-45 に示した。

腎毒性の有害事象は 12.0% (14/117 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 8.5% (10/117 名)，腎不全及び急性腎不全が各 1.7% (2/117 名) 並びに血中尿素増加 0.9% (1/117 名) であった。

腎毒性の副作用は 3.4% (4/117 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 1.7% (2/117 名) 並びに腎不全及び急性腎不全が各 0.9% (1/117 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-45 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
腎毒性	14 (12.0)			4 (3.4)		
血中クレアチニン増加	10 (8.5)			2 (1.7)		
腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
急性腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
血中尿素増加	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-46 に示した。

本薬群で腎毒性の有害事象は 5.3% (7/131 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 4.6% (6/131 名) 並びに腎不全及び尿管間質性腎炎が各 0.8% (1/131 名) であった。腎毒性の副作用は 3.1% (4/131 名) に認められた。認められた事象は、血中クレ

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

アチニン増加 3.1% (4/131 名) 及び尿細管間質性腎炎 0.8% (1/131 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は尿細管間質性腎炎の 1 名 (0.8%) であった。

ドセタキセル群では腎毒性の有害事象は 2.3% (3/129 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 1.6% (2/129 名) 及び急性腎不全 0.8% (1/129 名) であった。腎毒性の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

本薬群の腎毒性の有害事象の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高かったが、腎毒性の副作用の発現率に明らかな差異はなかった。有害事象の発現率の差は主に血中クレアチニン増加の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-46 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
腎毒性	7 (5.3)	3 (2.3)		4 (3.1)	1 (0.8)		3 (2.3)			3 (2.3)		
血中クレアチニン増加	6 (4.6)	1 (0.8)		4 (3.1)			2 (1.6)			2 (1.6)		
腎不全	1 (0.8)	1 (0.8)										
尿細管間質性腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
急性腎不全							1 (0.8)			1 (0.8)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-47 に示した。

腎毒性の有害事象は 6.6% (5/76 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 3.9% (3/76 名)、血中尿素増加 2.6% (2/76 名) 及び急性腎不全 1.3% (1/76 名) であった。

腎毒性の副作用は 5.3% (4/76 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 3.9% (3/76 名) 及び血中尿素増加 2.6% (2/76 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-47 腎毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	76		76		76		76		76		76	
腎毒性	5	(6.6)	1	(1.3)			4	(5.3)				
血中クレアチニン増加	3	(3.9)					3	(3.9)				
血中尿素増加	2	(2.6)					2	(2.6)				
急性腎不全	1	(1.3)	1	(1.3)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、

MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した腎毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-48 に示した。

本薬群で腎毒性の有害事象は 5.6% (16/287 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 3.8% (11/287 名) , 腎不全 1.0% (3/287 名) 及び急性腎不全 0.7% (2/287 名) であった。腎毒性の副作用は 2.4% (7/287 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 1.7% (5/287 名) 並びに腎不全及び急性腎不全が各 0.3% (1/287 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では腎毒性の有害事象は 1.1% (3/268 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 1.1% (3/268 名) であった。腎毒性の副作用は 0.4% (1/268 名) に認められた。認められた事象は、血中クレアチニン増加 0.4% (1/268 名) であった。Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった。

本薬群の腎毒性の有害事象の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高かったが、腎毒性の副作用の発現率に明らかな差異はなかった。有害事象の発現率の差は主に血中クレアチニン増加の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-48 腎毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
腎毒性	16 (5.6)			7 (2.4)			3 (1.1)			1 (0.4)		
血中クレアチニン増加	11 (3.8)			5 (1.7)			3 (1.1)			1 (0.4)		
腎不全	3 (1.0)			1 (0.3)								
急性腎不全	2 (0.7)			1 (0.3)								

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

6) 皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには、発疹を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として、水疱、皮膚炎、剥脱性皮膚炎、薬疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、剥脱性発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、光線過敏性反応、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、乾癬、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、皮膚色素減少、皮膚刺激、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹及び尋常性白斑を含めた（表 2.7.4.7-15）。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-49 に示した。

皮膚毒性の有害事象は 34.3% (12/35 名) に認められた。認められた事象は、発疹 14.3% (5/35 名)、紅斑、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹が各 5.7% (2/35 名) 並びに湿疹及び蕁麻疹が各 2.9% (1/35 名) であった。

皮膚毒性の副作用は 28.6% (10/35 名) に認められた。認められた事象は、発疹 14.3% (5/35 名)、紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 5.7% (2/35 名) 並びにそう痒症 2.9% (1/35 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-49 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538												
	因果関係	有害事象						副作用					
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)													
対象者数	35		35		35		35		35		35		
皮膚毒性	12	(34.3)					10	(28.6)					
湿疹	1	(2.9)											
紅斑	2	(5.7)					2	(5.7)					
そう痒症	2	(5.7)					1	(2.9)					
発疹	5	(14.3)					5	(14.3)					
斑状丘疹状皮疹	2	(5.7)					2	(5.7)					
蕁麻疹	1	(2.9)											

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-50 に示した。

皮膚毒性の有害事象は 23.1% (27/117 名) に認められた。認められた事象は、発疹 12.0% (14/117 名), そう痒症 11.1% (13/117 名), 斑状丘疹状皮疹 1.7% (2/117 名) 並びに皮膚炎, 紅斑, 手掌・足底発赤知覚不全症候群及び紅斑性皮疹が各 0.9% (1/117 名) であった。

皮膚毒性の副作用は 15.4% (18/117 名) に認められた。認められた事象は、発疹 11.1% (13/117 名), そう痒症 6.0% (7/117 名) 及び斑状丘疹状皮疹 1.7% (2/117 名) であった。Grade3-4 の皮膚毒性の副作用は、発疹及びそう痒症が各 1 名 (0.9%) であった。

表 2.7.4.2-50 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団: All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
	有害事象			副作用		
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリ別にMedDRAによるPT 分類)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117
皮膚毒性	27 (23.1)	2 (1.7)		18 (15.4)	2 (1.7)	
発疹	14 (12.0)	1 (0.9)		13 (11.1)	1 (0.9)	
そう痒症	13 (11.1)	1 (0.9)		7 (6.0)	1 (0.9)	
斑状丘疹状皮疹	2 (1.7)			2 (1.7)		
皮膚炎	1 (0.9)					
紅斑	1 (0.9)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.9)					
紅斑性皮疹	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準:

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12], 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-51 に示した。

本薬群で皮膚毒性の有害事象は 17.6% (23/131 名) に認められた。認められた事象は、そう痒症及び発疹が各 7.6% (10/131 名), 斑状丘疹状皮疹 1.5% (2/131 名) 並びに皮膚炎,

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

湿疹，紅斑，紅斑性皮疹，皮膚剥脱及び蕁麻疹が各 0.8% (1/131 名) であった。皮膚毒性の副作用は 9.2% (12/131 名) に認められた。認められた事象は，発疹 3.8% (5/131 名)，そう痒症 2.3% (3/131 名) 並びに斑状丘疹状皮疹，紅斑，皮膚剥脱及び蕁麻疹が各 0.8% (1/131 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では皮膚毒性の有害事象は 14.0% (18/129 名) に認められた。認められた事象は，発疹 8.5% (11/129 名)，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，紅斑及び皮膚剥脱が各 2.3% (3/129 名) 並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群，乾癬及び斑状皮疹が各 0.8% (1/129 名) であった。皮膚毒性の副作用は 8.5% (11/129 名) に認められた。認められた事象は，発疹 6.2% (8/129 名)，紅斑及び皮膚剥脱が各 1.6% (2/129 名) 並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群 0.8% (1/129 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は発疹の 2 名 (1.6%) であった。

本薬群の皮膚毒性の有害事象の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高かったが，皮膚毒性の副作用の発現率に明らかな差異はなかった。有害事象の発現率の差は主にそう痒症の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-51 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL						
	有害事象			副作用			有害事象			副作用			
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)
対象者数	131		131		131		131		129		129		129
皮膚毒性	23 (17.6)		1 (0.8)		12 (9.2)				18 (14.0)		2 (1.6)		11 (8.5)
そう痒症	10 (7.6)		1 (0.8)		3 (2.3)				3 (2.3)				
発疹	10 (7.6)				5 (3.8)				11 (8.5)		2 (1.6)		8 (6.2)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)				1 (0.8)				3 (2.3)				
皮膚炎	1 (0.8)												
湿疹	1 (0.8)												
紅斑	1 (0.8)				1 (0.8)				3 (2.3)				2 (1.6)
紅斑性皮疹	1 (0.8)												
皮膚剥脱	1 (0.8)				1 (0.8)				3 (2.3)				2 (1.6)
蕁麻疹	1 (0.8)				1 (0.8)								
手掌・足底発赤知覚不全症候群									1 (0.8)				1 (0.8)
乾癬									1 (0.8)				
斑状皮疹									1 (0.8)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-52 に示した。

皮膚毒性の有害事象は 36.8% (28/76 名) に認められた。認められた事象は、発疹 18.4% (14/76 名)、そう痒症 11.8% (9/76 名)、斑状丘疹状皮疹 5.3% (4/76 名)、湿疹 3.9% (3/76 名)、皮膚剥脱 2.6% (2/76 名) 並びに紅斑及び蕁麻疹が各 1.3% (1/76 名) であった。

皮膚毒性の副作用は 27.6% (21/76 名) に認められた。認められた事象は、発疹 14.5% (11/76 名)、そう痒症 7.9% (6/76 名)、斑状丘疹状皮疹 5.3% (4/76 名)、湿疹及び皮膚剥脱が各 2.6% (2/76 名) 並びに紅斑 1.3% (1/76 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用はそう痒症の 1 名 (1.3%) であった。

表 2.7.4.2-52 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538												
	因果関係	有害事象						副作用					
		全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	76		76		76		76		76		76		
対象者数	76		76		76		76		76		76		
皮膚毒性	28	(36.8)	2	(2.6)			21	(27.6)	1	(1.3)			
湿疹	3	(3.9)					2	(2.6)					
紅斑	1	(1.3)					1	(1.3)					
そう痒症	9	(11.8)	1	(1.3)			6	(7.9)	1	(1.3)			
発疹	14	(18.4)					11	(14.5)					
斑状丘疹状皮疹	4	(5.3)					4	(5.3)					
皮膚剥脱	2	(2.6)					2	(2.6)					
蕁麻疹	1	(1.3)	1	(1.3)									

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変]，最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-53 に示した。

本薬群で皮膚毒性の有害事象は 26.5% (76/287 名) に認められた。認められた事象は、発疹 12.5% (36/287 名)，そう痒症 11.5% (33/287 名)，斑状丘疹状皮疹 2.4% (7/287 名)，紅斑 2.1% (6/287 名)，皮膚炎，湿疹，斑状皮疹及び蕁麻疹が各 1.4% (4/287 名)，水疱，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹及び皮膚剥脱が各 1.0% (3/287 名)，薬疹 0.7% (2/287 名) 並びに光線過敏性反応，全身性そう痒症，全身性皮疹及び皮膚刺激が各 0.3% (1/287 名) であった。皮膚毒性の副作用は 17.8% (51/287 名) に認められた。認められた事象は，発疹 9.4% (27/287 名)，そう痒症 8.4% (24/287 名)，斑状丘疹状皮疹 1.7% (5/287 名)，紅斑 1.4% (4/287 名)，湿疹，蕁麻疹及びそう痒性皮疹が各 1.0% (3/287 名)，斑状皮疹，紅斑性皮疹及び皮膚剥脱が各 0.7% (2/287 名) 並びに皮膚炎，薬疹及び全身性皮疹が各 0.3% (1/287 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は発疹及び皮膚炎が各 1 名 (0.3%) であった。

ドセタキセル群では皮膚毒性の有害事象は 18.3% (49/268 名) に認められた。認められた事象は，紅斑 6.7% (18/268 名)，発疹 4.9% (13/268 名)，そう痒症 1.9% (5/268 名)，蕁麻疹，紅斑性皮疹及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 1.1% (3/268 名)，斑状皮疹，そう痒性皮疹及び皮膚剥脱が各 0.7% (2/268 名) 並びに斑状丘疹状皮疹，皮膚炎，光線過敏性反応，全身性そう痒症，全身性皮疹，剥脱性皮膚炎及び丘疹性皮疹が各 0.4% (1/268 名) であった。皮膚毒性の副作用は 13.1% (35/268 名) に認められた。認められた事象は，紅斑 4.1% (11/268 名)，発疹 3.0% (8/268 名)，そう痒症 1.5% (4/268 名)，手掌・足底発赤知覚不全症候群 1.1% (3/268 名)，斑状皮疹，蕁麻疹及び皮膚剥脱が各 0.7% (2/268 名) 並びに斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，光線過敏性反応，全身性そう痒症，全身性皮疹及び丘疹性皮疹が各 0.4% (1/268 名) であった。Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は認められなかった。

本薬群の皮膚毒性の有害事象及び副作用の発現率はドセタキセル群と比較して数値的にやや高く，その差は主に発疹及びそう痒症の発現率に起因していた。

表 2.7.4.2-53 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
皮膚毒性	76 (26.5)	2 (0.7)		51 (17.8)	2 (0.7)		49 (18.3)	1 (0.4)		35 (13.1)		
発疹	36 (12.5)	1 (0.3)		27 (9.4)	1 (0.3)		13 (4.9)			8 (3.0)		
そう痒症	33 (11.5)			24 (8.4)			5 (1.9)			4 (1.5)		
斑状丘疹状皮疹	7 (2.4)			5 (1.7)			1 (0.4)			1 (0.4)		
紅斑	6 (2.1)			4 (1.4)			18 (6.7)	1 (0.4)		11 (4.1)		
皮膚炎	4 (1.4)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.4)					
湿疹	4 (1.4)			3 (1.0)								
斑状皮疹	4 (1.4)			2 (0.7)			2 (0.7)			2 (0.7)		
蕁麻疹	4 (1.4)			3 (1.0)			3 (1.1)			2 (0.7)		
水疱	3 (1.0)											
紅斑性皮疹	3 (1.0)			2 (0.7)			3 (1.1)			1 (0.4)		
そう痒性皮疹	3 (1.0)			3 (1.0)			2 (0.7)			1 (0.4)		
皮膚剥脱	3 (1.0)			2 (0.7)			2 (0.7)			2 (0.7)		
薬疹	2 (0.7)			1 (0.3)								
光線過敏性反応	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
全身性そう痒症	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
全身性皮疹	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
皮膚刺激	1 (0.3)											
剥脱性皮膚炎							1 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

表 2.7.4.2-53 皮膚毒性の留意すべき有害事象 (CA209057 試験) (続き)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目 因果関係 Grade	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)	発現 発現率 者数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群							3 (1.1)			3 (1.1)		
丘疹性皮疹							1 (0.4)			1 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

7) 過敏症/infusion reaction

過敏症/infusion reaction も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した。過敏症/infusion reaction には、事象名としてアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、気管支痙攣、過敏症及び注入に伴う反応を含めた (表 2.7.4.7-15)。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験) で発現した過敏症/infusion reaction の有害事象を表 2.7.4.2-54 に示した。過敏症/infusion reaction の有害事象は 5.7% (2/35 名) に認められ、認められた事象はすべて過敏症であった。

過敏症/infusion reaction の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-54 過敏症/infusion reaction の有害事象 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
Grade	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)												
対象者数	35		35		35		35		35		35	
注入反応	2	(5.7)					2	(5.7)				
過敏症	2	(5.7)					2	(5.7)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、
MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) で発現した過敏症/infusion reaction の有害事象を表 2.7.4.2-55 に示した。

過敏症/infusion reaction の有害事象は 4.3% (5/117 名) に認められた。認められた事象は、過敏症 2.6% (3/117 名) 並びにアナフィラキシー反応及び気管支痙攣が各 0.9% (1/117 名) であった。

過敏症/infusion reaction の副作用は 2.6% (3/117 名) に認められた。認められた事象は、過敏症 1.7% (2/117 名) 及びアナフィラキシー反応 0.9% (1/117 名) であった。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は過敏症及びアナフィラキシー反応の各 1 名 (0.9%) であった。

表 2.7.4.2-55 過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						
	有害事象			副作用			
	Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT 分類)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)	発現発現率 者数 (%)
対象者数	117	117	117	117	117	117	117
注入反応	5 (4.3)	3 (2.6)		3 (2.6)	2 (1.7)		
過敏症	3 (2.6)	1 (0.9)		2 (1.7)	1 (0.9)		
アナフィラキシー反応	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)		
気管支痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.10 及び Table S.6.12] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) で発現した過敏症/infusion reaction の有害事象を表 2.7.4.2-56 に示した。

本薬群で過敏症/infusion reaction の有害事象は注入に伴う反応が 0.8% (1/131 名) に認められ、副作用と判断された。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

ドセタキセル群では過敏症/infusion reaction の有害事象は 2.3% (3/129 名) に認められた。認められた事象は、過敏症 1.6% (2/129 名) 及び注入に伴う反応 0.8% (1/129 名) であった。過敏症/infusion reaction の有害事象はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は過敏症の 1 名 (0.8%) であった。

本薬群とドセタキセル群の過敏症/infusion reaction の有害事象の発現率に明らかな差異はなかった。

表 2.7.4.2-56 過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現 者数 (%)	発現率 者数 (%)	発現率 者数 (%)
対象者数	131	131	131	131	131	131	129	129	129	129	129	129
注入反応	1 (0.8)			1 (0.8)			3 (2.3)	1 (0.8)		3 (2.3)	1 (0.8)	
注入に伴う反応	1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)		
過敏症							2 (1.6)	1 (0.8)		2 (1.6)	1 (0.8)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) で発現した過敏症/infusion reaction の有害事象を表 2.7.4.2-57 に示した。

過敏症/infusion reaction の有害事象は 3.9% (3/76 名) に認められた。認められた事象はすべて注入に伴う反応であった。

注入に伴う反応はすべて副作用と判断された。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-57 過敏症/infusion reaction の有害事象 (ONO-4538-06 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538											
	有害事象						副作用					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
因果関係	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76		76		76		76	
注入反応	3	(3.9)					3	(3.9)				
注入に伴う反応	3	(3.9)					3	(3.9)				

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

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。

参考 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.1-10 を改変] , 最新の留意すべき有害事象の定義に基づき再解析

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) で発現した過敏症/infusion reaction の有害事象を表 2.7.4.2-58 に示した。

本薬群で過敏症/infusion reaction の有害事象は 3.5% (10/287 名) に認められた。認められた事象は、注入に伴う反応 2.8% (8/287 名)、気管支痙攣 1.0% (3/287 名) 及び過敏症 0.3% (1/287 名) であった。過敏症/infusion reaction の副作用は 2.8% (8/287 名) に認められた。認められた事象は、注入に伴う反応 2.8% (8/287 名) 及び過敏症 0.3% (1/287 名) であった。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は認められなかった。

ドセタキセル群では過敏症/infusion reaction の有害事象は 5.2% (14/268 名) に認められた。認められた事象は、注入に伴う反応 3.4% (9/268 名)、過敏症 1.5% (4/268 名) 及び気管支痙攣 1.1% (3/268 名) であった。過敏症/infusion reaction の副作用は 4.5% (12/268 名) に認められた。認められた事象は、注入に伴う反応 3.0% (8/268 名)、過敏症 1.5% (4/268 名) 及び気管支痙攣 0.7% (2/268 名) であった。Grade 3-4 の過敏症/infusion reaction の副作用は注入に伴う反応が 1 名 (0.4%) であった。

本薬群とドセタキセル群の過敏症/infusion reaction の有害事象の発現率に明らかな差異はなかった。

表 2.7.4.2-58 過敏症/infusion reaction の有害事象 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (カテゴリー別にMedDRAによるPT分類)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現者数 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
対象者数	287	287	287	287	287	287	268	268	268	268	268	268
注入反応	10 (3.5)			8 (2.8)			14 (5.2)	1 (0.4)		12 (4.5)	1 (0.4)	
注入に伴う反応	8 (2.8)			8 (2.8)			9 (3.4)	1 (0.4)		8 (3.0)	1 (0.4)	
気管支痙攣	3 (1.0)						3 (1.1)			2 (0.7)		
過敏症	1 (0.3)			1 (0.3)			4 (1.5)			4 (1.5)		

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

因果関係の判定基準：

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」と判定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。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.10 及び Table S.6.12]

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験における因果関係の否定できない死亡例及び重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査, 血液生化学的検査

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し、その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した。以下では、シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し、臨床検査値の変動について検討した。また、肝機能検査について、Hy's law の基準³⁾に従って集計し、肝機能障害のリスクについて検討した。

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験) のベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブルを表 2.7.4.7-16 に示した。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, 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。認められた異常値の多くは、いずれの検査項目においても Grade 1 又は 2 であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が認められた検査項目は、リンパ球数 (Grade 0→3 : 1 名, Grade 1→3 : 2 名) であった。

肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類を表 2.7.4.3-1 に示した。アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者及び総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.3-1 肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (ONO-4538-05 試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-4538	
	異常者数	異常率 (%)
対象者数	35	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 5xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 10xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 20xULN	0	(0.0)
総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)
かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN		
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)
かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN		
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)
かつ前後1日以内での 総ビリルビン \geq 2xULN かつ ALP < 2xULN		

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のデータを対象に集計した。

ULNはUpper Limit of Normalを示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-4538-05 試験) 表 14.3.1.2-5]

b) 海外第II相試験 (CA209063 試験)

海外第II相試験 (CA209063 試験) のベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブルを表 2.7.4.7-17 に示した。血小板数, 白血球数, 好中球数, アルカリホスファターゼ, 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。認められた異常値の多くは, いずれの検査項目においても Grade 1 又は2であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し, かつ Grade 3 以上となった被験者が認められた検査項目は, ヘモグロビン (Grade 0→3 : 1名, Grade 1→3 : 4名), 白血球数 (Grade 0→3 : 1名), リンパ球数 (Grade 0→3 : 4名, Grade 1→3 : 6名, Grade 2→4 : 1名), 好中球数 (Grade 0→3 : 1名), アルカリホスファターゼ (Grade 1→3 : 1名) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 1名), アラニンアミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 1名) 及び総ビリルビン (Grade 0→4 : 1名, Grade 1→3 : 1名) であった。

なお, リンパ球数は投与後に Grade 3 以上の異常値が認められた被験者が多かったが, ベースライン時点から異常値であった被験者が多く, リンパ球数減少の有害事象の発現率は2.6% (3/117名) と低かった (表 2.7.4.7-11)。

肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類を表 2.7.4.3-2 に示した。アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の3倍を超えた被験者は2.7% (3/113名) に認められ, このうち1名はULNの5倍を超えて

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

いた。なお、ULN の 10 倍を超えた被験者は認められなかった。また、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 1.8% (2/113 名) に認められた。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 \geq 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。

表 2.7.4.3-2 肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209063 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg	
	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	117	
対象者数 ^{a)}	113	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	3	(2.7)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 5xULN	1	(0.9)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 10xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 20xULN	0	(0.0)
対象者数 ^{b)}	113	
総ビリルビン > 2xULN	2	(1.8)
対象者数 ^{c)}	113	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	1	(0.9)
かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN		
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	1	(0.9)
かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN		
対象者数 ^{d)}	113	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)
かつ前後1日以内での総ビリルビン \geq 2xULN かつ ALP < 2xULN		

最終投与後30日までのデータを対象に集計した。

ULNはUpper Limit of Normalを示す。

- a) 治験薬投与後に1回以上、ALT (GPT) 又はAST (GOT) を測定している被験者。
- b) 治験薬投与後に1回以上、総ビリルビンを測定している被験者。
- c) 治験薬投与後に1回以上、ALT (GPT) 又はAST (GOT) 及び総ビリルビンを測定している被験者。
- d) 治験薬投与後に1回以上、ALT (GPT) 又はAST (GOT) 及び総ビリルビン及びALPを測定している被験者。

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) のベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブルを表 2.7.4.7-18 に示した。

本薬群では血小板数、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。認められた異常値の多くは、いずれの検査項目においても Grade 1 又は 2 であった。ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査項目は、ヘモグロビン (Grade 1→3 : 1 名)、血小板数 (Grade 0→4 : 1 名)、白血球数 (Grade 0→3 : 4 名)、リンパ球数 (Grade 0→3 : 2 名, Grade 1→3 : 4 名, Grade 1→4 : 2 名, Grade 2→4 : 1 名) 及び好中球数 (Grade 0→4 : 4 名) であった。なお、リンパ球数は投与後

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

に Grade 3 以上の異常値が認められた被験者が多かったが、ベースライン時点から異常値であった被験者が多く、リンパ球数減少の有害事象は認められなかった (表 2.7.4.7-12)。

ドセタキセル群では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。一方、白血球数、リンパ球数及び好中球数がベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が多く認められており、これらの検査項目は Grade 3 以上となった被験者の割合が本薬群と比較して高かった。その他の検査項目で認められた異常値の多くは、Grade 1 又は 2 であった。ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査項目は、ヘモグロビン (Grade 0→3 : 1 名, Grade 1→3 : 2 名), 白血球数 (Grade 0→3 : 45 名, Grade 0→4 : 20 名, Grade 1→4 : 1 名), リンパ球数 (Grade 0→3 : 1 名, Grade 1→3 : 16 名, Grade 1→4 : 2 名, Grade 2→4 : 1 名), 好中球数 (Grade 0→3 : 20 名, Grade 0→4 : 53 名), アルカリホスファターゼ (Grade 1→3 : 1 名), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 2 名) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 1 名) であった。ドセタキセル群では、検査項目がベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が多く認められた。白血球数 (減少及び増加), リンパ球数 (減少) 及び好中球数 (減少) の有害事象の発現率は、それぞれ 7.0% (9/129 名), 1.6% (2/129 名) 及び 6.2% (8/129 名) であり、本薬群 [いずれも 0.0% (0/131 名)] と比較して高かった (表 2.7.4.7-12)。

肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類を表 2.7.4.3-3 に示した。本薬群でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者は 1.6% (2/129 名) に認められた。なお、ULN の 5 倍を超えた被験者は認められなかった。また、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかった。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 \geq 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。

ドセタキセル群でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者は 4.0% (5/124 名) に認められ、このうち 2 名は ULN の 5 倍を超えていた。なお、ULN の 10 倍を超えた被験者は認められなかった。また、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 0.8% (1/124 名) に認められた。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 \geq 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 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.3-3 肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209017 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	131		129		260	
対象者数 ^{a)}	129		124		253	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	2	(1.6)	5	(4.0)	7	(2.8)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 5xULN	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 10xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 20xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
対象者数 ^{b)}	129		124		253	
総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
対象者数 ^{c)}	129		124		253	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
かつ前後1日以内での総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
かつ前後30日以内での総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
かつ前後1日以内での総ビリルビン ≥ 2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
かつ ALP < 2xULN						

最終投与後30日までのデータを対象に集計した。

ULNはUpper Limit of Normalを示す。

a) 治験薬投与後に1回以上, ALT (GPT) 又はAST (GOT) を測定している被験者。

b) 治験薬投与後に1回以上, 総ビリルビンを測定している被験者を対象とした。

c) 治験薬投与後に1回以上, ALT (GPT) 又はAST (GOT) 及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table 8.9.2.1-2 を改変]

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) のベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブルを表 2.7.4.7-19 に示した。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。認められた異常値の多くは, いずれの検査項目においても Grade 1 又は 2 であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し, かつ Grade 3 以上となった検査項目は, 好中球数 (Grade 0→3 : 1名), リンパ球数 (Grade 0→3 : 2名, Grade 0→4 : 1名), アラニンアミノトランスフェラーゼ (Grade 1→3 : 1名) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Grade 1→4 : 1名) であった。

肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類を表 2.7.4.3-4 に示した。アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者は 3.9% (3/76 名) に認められ, このうち 1 名は ULN の 20 倍を超えて

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

いた。なお、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められておらず、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 \geq 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。

表 2.7.4.3-4 肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (ONO-4538-06 試験)
解析対象集団: SAF

項目	ONO-4538	
	異常者数	異常率 (%)
対象者数	76	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	3	(3.9)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 5xULN	1	(1.3)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 10xULN	1	(1.3)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 20xULN	1	(1.3)
総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN	0	(0.0)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン \geq 2xULN かつ ALP < 2xULN	0	(0.0)

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のデータを対象に集計した。

ULNはUpper Limit of Normalを示す。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-2 (ONO-4538-06 試験) 表 14.3.1.2-5]

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) のベースラインに対する投与開始後の Grade (最悪値) のシフトテーブルを表 2.7.4.7-20 に示した。

本薬群では血小板数, 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。認められた異常値の多くは, いずれの検査項目においても Grade 1 又は 2 であった。ベースラインから 2 Grade 以上悪化し, かつ Grade 3 以上となった検査項目は, ヘモグロビン (Grade 0→3 : 1 名, Grade 1→3 : 3 名), 血小板数 (Grade 0→4 : 1 名, Grade 1→4 : 1 名), 白血球数 (Grade 0→4 : 1 名), リンパ球数 (Grade 0→3 : 7 名, Grade 0→4 : 1 名, Grade 1→3 : 9 名, Grade 1→4 : 1 名, Grade 2→4 : 1 名), アルカリホスファターゼ (Grade 0→3 : 1 名, Grade 1→3 : 1 名), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 4 名, Grade 0→4 : 2 名, Grade 1→3 : 2 名), アラニンアミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 5 名, Grade 0→4 : 1 名, Grade 1→3 : 1 名) 及び総ビリルビン (Grade 0→3 : 2 名) であった。なお, リンパ球数は投与後に Grade 3 以上の異常値が認

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

められた被験者が多かったが、ベースライン時点から異常値であった被験者が多く、リンパ球数減少の有害事象は0.3% (1/287名) であった (表 2.7.4.7-14) .

ドセタキセル群では血小板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。一方、白血球数、リンパ球数及び好中球数がベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が多く認められており、これらの検査項目は Grade 3 以上となった被験者の割合が本薬群と比較して高かった。その他の検査項目で認められた異常値の多くは、Grade 1 又は 2 であった。ベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった検査項目は、ヘモグロビン (Grade 0→3 : 3名, Grade 1→3 : 9名)、白血球数 (Grade 0→3 : 94名, Grade 0→4 : 31名, Grade 1→4 : 2名)、リンパ球数 (Grade 0→3 : 2名, Grade 1→3 : 23名, Grade 1→4 : 4名, Grade 2→4 : 1名)、好中球数 (Grade 0→3 : 44名, Grade 0→4 : 102名)、アルカリホスファターゼ (Grade 1→3 : 1名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 1名)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (Grade 0→3 : 1名)、総ビリルビン (Grade 0→3 : 1名) 及びクレアチニン (Grade 1→3 : 1名) であった。ドセタキセル群では、検査項目がベースラインから 2 Grade 以上悪化し、かつ Grade 3 以上となった被験者が多く認められた、白血球数 (減少及び増加)、リンパ球数 (減少) 及び好中球数 (減少及び増加) の有害事象の発現率は、それぞれ 9.0% (24/268名)、1.1% (3/268名) 及び 7.8% (21/268名) であり、本薬群 [白血球数 (減少及び増加) 0.0% (0/287名)、リンパ球数 (減少) 及び好中球数 (減少及び増加) が各 0.3% (1/287名)] と比較して高かった (表 2.7.4.7-14) .

肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類を表 2.7.4.3-5 に示した。本薬群でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者は 5.6% (16/286名) に認められ、このうち ULN の 5 倍を超えた被験者が 3.1% (9/286名)、ULN の 10 倍を超えた被験者が 1.7% (5/286名)、ULN の 20 倍を超えた被験者が 0.7% (2/286名) に認められた。一方、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 1.0% (3/286名) に認められた。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 \geq 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。

ドセタキセル群でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが施設基準値上限 (ULN) の 3 倍を超えた被験者は 1.9% (5/259名) に認められ、このうち 1名は ULN の 5 倍を超えていた。なお、ULN の 10 倍を超えた被験者は認められなかった。また、総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 0.4% (1/259名) に認められた。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 \geq 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 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.3-5 肝機能検査結果の Hy's law 基準による分類 (CA209057 試験)

解析対象集団 : All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		DOCETAXEL		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	287		268		555	
対象者数 ^{a)}	286		259		545	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	16	(5.6)	5	(1.9)	21	(3.9)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 5xULN	9	(3.1)	1	(0.4)	10	(1.8)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 10xULN	5	(1.7)	0	(0.0)	5	(0.9)
ALT (GPT) or AST (GOT) > 20xULN	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.4)
対象者数 ^{b)}	286		259		545	
総ビリルビン > 2xULN	3	(1.0)	1	(0.4)	4	(0.7)
対象者数 ^{c)}	286		259		545	
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.4)
かつ前後1日以内での総ビリルビン > 2xULN						
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.4)
かつ前後30日以内での総ビリルビン > 2xULN						
ALT (GPT) or AST (GOT) > 3xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
かつ前後1日以内での総ビリルビン ≥ 2xULN						
かつ ALP < 2xULN						

最終投与後30日までのデータを対象に集計した。

ULNはUpper Limit of Normalを示す。

a) 治験薬投与後に1回以上, ALT (GPT) 又はAST (GOT) を測定している被験者。

b) 治験薬投与後に1回以上, 総ビリルビンを測定している被験者を対象とした。

c) 治験薬投与後に1回以上, ALT (GPT) 又はAST (GOT) 及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table 8.11.2.1-2 を改変]

2.7.4.3.2 甲状腺機能検査

(1) SQ-NSCLC

a) 国内第II相試験 (ONO-4538-05 試験)

国内第II相試験 (ONO-4538-05 試験) の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-21 に示した。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) が認められた被験者は 17.1% (6/35 名) であった。少なくとも1時点において free T3 減少又は free T4 減少 (正常値下限未満) を伴う TSH 増加が認められた被験者は 14.3% (5/35 名) であった。

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) が認められた被験者は 25.7% (9/35 名) であった。少なくとも1時点において free T3 増加又は free T4 増加 (正常値上限超) を伴う TSH 減少が認められた被験者は 5.7% (2/35 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験) の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-22 に示した。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) が認められた被験者は 15.6% (12/77 名) であった。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 増加が認められた被験者は 10.4% (8/77 名) であった。

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) が認められた被験者は 7.8% (6/77 名) であった。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 減少が認められた被験者は 7.8% (6/77 名) であった。

c) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-23 に示した。本薬群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加 (正常値上限超) が認められた被験者は 7.6% (8/105 名) であった。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 増加が認められた被験者は 9.5% (10/105 名) であった。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) が認められた被験者は 9.5% (10/105 名) であった。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 減少が認められた被験者は 1.9% (2/105 名) であった。

ドセタキセル群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加 (正常値上限超) が認められた被験者は 8.9% (8/90 名) であった。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 増加が認められた被験者は 1.1% (1/90 名) であった。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) が認められた被験者は 10.0% (9/90 名) であった。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 減少が認められた被験者は 2.2% (2/90 名) であった。

(2) NSQ-NSCLC

a) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験) の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-24 に示した。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) が認められた被験者は 22.4% (17/76 名) であった。少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少 (正常値下限未満) を伴う TSH 増加が認められた被験者は 15.8% (12/76 名) であった。

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) が認められた被験者は 21.1% (16/76 名) であった。少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加 (正常値上限超) を伴う TSH 減少が認められた被験者は 9.2% (7/76 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

b) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-25 に示した。本薬群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加 (正常値上限超) が認められた被験者は 16.7% (35/209 名) であった。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 増加が認められた被験者は 12.0% (25/209 名) であった。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) が認められた被験者は 14.8% (31/209 名) であった。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 減少が認められた被験者は 6.7% (14/209 名) であった。

ドセタキセル群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加 (正常値上限超) が認められた被験者は 5.3% (11/207 名) であった。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 増加が認められた被験者は 2.4% (5/207 名) であった。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) が認められた被験者は 15.9% (33/207 名) であった。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 減少が認められた被験者は 0.5% (1/207 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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, 経皮的酸素飽和度 (SpO₂), Performance Status などについてモニタリングした. これらの観察項目の結果について, 臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された. その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した. これらの観察項目について, 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.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第 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), 並びに NSQ-NSCLC 患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-4538-06 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA209057 試験) について, 年齢及び性別によるサブグループ解析を行った. なお, 肝機能障害あるいは腎機能障害を有する患者は治験実施計画書で規定して除外していることから, これらのサブグループ解析は行わなかった. また, 海外試験について, 人種は大部分が白人であったことから, 人種差の検討はできなかった.

地域によるサブグループ解析について, NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CA209057 試験) では, 地域別の Grade 5 の有害事象の発現率は, 欧州が米国/カナダ及びその他の地域と比較して数値的に高く, Grade 3-4 の有害事象の発現率, 並びに副作用の発現率は, 欧州が米国/カナダ及びその他の地域と比較して数値的に低かった [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.109 及び Table S.6.111]. 一方, SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CA209063 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA209017 試験) では地域による明らかな差異はなかった [総括報告書 5.3.5.2-3.1 (CA209063 試験) Table S.6.109 及び Table S.6.111, 総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.109 及び Table S.6.111].

年齢及び性別によるサブグループ解析について, 一部で数値的に大きな開きのあるサブグループがあるが, 各サブグループの分母となる対象被験者数が少ない, あるいは認められた事象の発現数が少ないため結果の解釈には限界があり, 確定的な結論を出すことはできなかった.

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.5.1.1 年齢

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05 試験)

年齢 (65 歳未満/65 歳以上) を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-26 及び表 2.7.4.7-27 に示した。年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満が 93.3% (14/15 名)、65 歳以上が 95.0% (19/20 名) であり、Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 13.3% (2/15 名)、65 歳以上が 10.0% (2/20 名) であった。なお、Grade 5 の有害事象はいずれの年齢層でも認められなかった。年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満が 73.3% (11/15 名)、65 歳以上が 65.0% (13/20 名) であり、Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 13.3% (2/15 名)、65 歳以上が 0.0% (0/20 名) であった。高齢者で有害事象及び副作用の発現率あるいは重症度が高くなる傾向は認められなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063 試験)

年齢 (65 歳未満/65 歳以上) を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-29 に示した。年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも 100.0% であり、Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 12.1% (7/58 名)、65 歳以上が 13.6% (8/59 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 55.2% (32/58 名)、65 歳以上が 47.5% (28/59 名) であった。年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満が 79.3% (46/58 名)、65 歳以上が 69.5% (41/59 名) であり、Grade 5 の副作用の発現率は 65 歳未満が 1.7% (1/58 名)、65 歳以上が 0.0% (0/59 名)、Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 13.8% (8/58 名)、65 歳以上が 20.3% (12/59 名) であった。

65 歳未満と比較して 65 歳以上の Grade 3-4 の副作用の発現率がやや高かったが、65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10% 以上高かった事象はなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験)

年齢 (65 歳未満/65 歳以上) を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-30 及び表 2.7.4.7-31 に示した。

本薬群の年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満が 94.7% (72/76 名)、65 歳以上が 100.0% (55/55 名) であり、Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 10.5% (8/76 名)、65 歳以上が 12.7% (7/55 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 42.1% (32/76 名)、65 歳以上が 36.4% (20/55 名) であった。年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満が 59.2% (45/76 名)、65 歳以上が 56.4% (31/55 名) であり、Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 9.2% (7/76 名)、65 歳以上が 3.6% (2/55 名) であった。なお、Grade 5 の副作

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

用はいずれの年齢層でも認められなかった。65歳未満と比較して65歳以上で発現率が10%以上高かったGrade 3-4のSOC分類の有害事象はなかった。また、65歳未満と比較して65歳以上で発現率が10%以上高かったSOC分類の副作用はなかった。高齢者で副作用の発現率あるいは重症度が高くなる傾向は認められなかった。

一方、ドセタキセル群の年齢層別の有害事象の発現率は65歳未満が97.1% (66/68名)、65歳以上が96.7% (59/61名)であり、Grade 5の有害事象の発現率は65歳未満が11.8% (8/68名)、65歳以上が14.8% (9/61名)、Grade 3-4の有害事象の発現率は65歳未満が60.3% (41/68名)、65歳以上が59.0% (36/61名)であった。年齢層別の副作用の発現率は65歳未満が82.4% (56/68名)、65歳以上が90.2% (55/61名)であり、Grade 5の副作用の発現率は65歳未満が2.9% (2/68名)、65歳以上が1.6% (1/61名)、Grade 3-4の副作用の発現率は65歳未満が48.5% (33/68名)、65歳以上が62.3% (38/61名)であった。

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

年齢 (65歳未満/65歳以上) を層別因子とした有害事象及び副作用のGrade別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-32 及び表 2.7.4.7-33 に示した。年齢層別の有害事象の発現率は65歳未満が100.0% (40/40名)、65歳以上が97.2% (35/36名)であり、Grade 3-4の有害事象の発現率は65歳未満が32.5% (13/40名)、65歳以上が41.7% (15/36名)であった。なお、Grade 5の有害事象はいずれの年齢層でも認められなかった。年齢層別の副作用の発現率は65歳未満が82.5% (33/40名)、65歳以上が86.1% (31/36名)であり、Grade 3-4の副作用の発現率は65歳未満が15.0% (6/40名)、65歳以上が27.8% (10/36名)であった。65歳未満と比較して65歳以上のGrade 3-4の有害事象及び副作用の発現率がやや高かった。

65歳未満と比較して65歳以上で発現率が10%以上高かったGrade 3-4のSOC分類の有害事象はなかった。一方、65歳未満と比較して65歳以上で発現率が10%以上高かったSOC分類の副作用は臨床検査 [65歳未満: 15.0% (6/40名)、65歳以上: 33.3% (12/36名)]、代謝および栄養障害 [65歳未満: 15.0% (6/40名)、65歳以上: 30.6% (11/36名)] であった。PT別で65歳未満と比較して65歳以上で発現率が10%以上高かった副作用は、低ナトリウム血症 [65歳未満: 0.0% (0/40名)、65歳以上: 11.1% (4/36名)] 及び浮動性めまい [65歳未満: 0.0% (0/40名)、65歳以上: 11.1% (4/36名)] であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験)

年齢 (65歳未満/65歳以上) を層別因子とした有害事象及び副作用のGrade別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-34 及び表 2.7.4.7-35 に示した。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

本薬群の年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満が 98.9% (180/182 名) , 65 歳以上が 95.2% (100/105 名) であり, Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 9.9% (18/182 名) , 65 歳以上が 4.8% (5/105 名) , Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 45.6% (83/182 名) , 65 歳以上が 46.7% (49/105 名) であった. 年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満が 68.1% (124/182 名) , 65 歳以上が 71.4% (75/105 名) であり, Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 9.3% (17/182 名) , 65 歳以上が 12.4% (13/105 名) であった. なお, Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった. 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10%以上高かった Grade 3-4 の SOC 分類の有害事象はなかった. また, 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10%以上高かった SOC 分類の副作用は胃腸障害 [65 歳未満: 22.0% (40/182 名) , 65 歳以上: 32.4% (34/105 名)] であった. PT 別で 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10%以上高かった副作用はなかった.

一方, ドセタキセル群の年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満が 97.9% (141/144 名) , 65 歳以上が 100.0% (124/124 名) であり, Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 5.6% (8/144 名) , 65 歳以上が 4.8% (6/124 名) , Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 63.9% (92/144 名) , 65 歳以上が 71.0% (88/124 名) であった. 年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満が 86.1% (124/144 名) , 65 歳以上が 90.3% (112/124 名) であり, Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 50.0% (72/144 名) , 65 歳以上が 58.1% (72/124 名) であった. なお, Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった.

2.7.4.5.1.2 性別

1) SQ-NSCLC

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-05)

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を, それぞれ表 2.7.4.7-36 及び表 2.7.4.7-37 に示した. 性別の有害事象の発現率は男性が 93.8% (30/32 名) , 女性が 100.0% (3/3 名) であり, Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 12.5% (4/32 名) , 女性が 0.0% (0/3 名) であった. なお, Grade 5 の有害事象はいずれの性別でも認められなかった. 性別の副作用の発現率は男性が 65.6% (21/32 名) , 女性が 100.0% (3/3 名) であり, Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 6.3% (2/32 名) , 女性が 0.0% (0/3 名) であった. 本試験は女性の被験者数が少なく, 性別による有害事象及び副作用の違いについて検討することはできなかった.

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (CA209063)

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-38 及び表 2.7.4.7-39 に示した。性別の有害事象の発現率は男性及び女性のいずれも 100.0% であり、Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 11.8% (10/85 名)、女性が 15.6% (5/32 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 47.1% (40/85 名)、女性が 62.5% (20/32 名) であった。性別の副作用の発現率は男性が 69.4% (59/85 名)、女性が 87.5% (28/32 名) であり、Grade 5 の副作用の発現率は男性が 1.2% (1/85 名)、女性が 0.0% (0/32 名)、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 16.5% (14/85 名)、女性が 18.8% (6/32 名) であった。女性は男性と比較して Grade 3-4 の有害事象の発現率が 10% 以上高かった。

男性と比較して女性で発現率が 10% 以上高かった SOC 分類の Grade 3-4 の有害事象は、血液およびリンパ系障害 [男性: 2.4% (2/85 名)、女性: 12.5% (4/32 名)] であった。PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10% 以上高かった Grade 3-4 の有害事象はなかった。また、男性と比較して女性で発現率が 10% 以上高かった SOC 分類の副作用は一般・全身障害および投与部位の状態 [男性: 37.6% (32/85 名)、女性: 71.9% (23/32 名)]、胃腸障害 [男性: 22.4% (19/85 名)、女性: 56.3% (18/32 名)]、代謝および栄養障害 [男性: 22.4% (19/85 名)、女性: 34.4% (11/32 名)]、神経系障害 [男性: 5.9% (5/85 名)、女性: 25.0% (8/32 名)] 及び血液およびリンパ系障害 [男性: 4.7% (4/85 名)、女性: 15.6% (5/32 名)] であった。PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10% 以上高かった副作用は、疲労 [男性: 27.1% (23/85 名)、女性: 46.9% (15/32 名)]、悪心 [男性: 9.4% (8/85 名)、女性: 31.3% (10/32 名)]、便秘 [男性: 2.4% (2/85 名)、女性: 12.5% (4/32 名)]、嘔吐 [男性: 1.2% (1/85 名)、女性: 18.8% (6/32 名)]、下痢 [男性: 7.1% (6/85 名)、女性: 18.8% (6/32 名)] 及び食欲減退 [男性: 15.3% (13/85 名)、女性: 28.1% (9/32 名)] であった。PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10% 以上高かった Grade 3-4 の副作用はなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017)

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-40 及び表 2.7.4.7-41 に示した。

本薬群の性別の有害事象の発現率は男性が 98.1% (105/107 名)、女性が 91.7% (22/24 名) であり、Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 12.1% (13/107 名)、女性が 8.3% (2/24 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 39.3% (42/107 名)、女性が 41.7% (10/24 名) であった。性別の副作用の発現率は男性が 57.0% (61/107 名)、女性が 62.5% (15/24 名) で

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

あり、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 5.6% (6/107 名) 、女性が 12.5% (3/24 名) であった。なお、Grade 5 の副作用はいずれの性別でも認められなかった。

PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった副作用は、咳嗽 [男性：0.9% (1/107 名) 、女性：12.5% (3/24 名)] 及び発熱 [男性：1.9% (2/107 名) 、女性：16.7% (4/24 名)] であった。PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった Grade 3-4 の副作用はなかった。

一方、ドセタキセル群の性別の有害事象の発現率は男性が 95.7% (89/93 名) 、女性が 100.0% (36/36 名) であり、Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 12.9% (12/93 名) 、女性が 13.9% (5/36 名) 、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 58.1% (54/93 名) 、女性が 63.9% (23/36 名) であった。性別の副作用の発現率は男性が 82.8% (77/93 名) 、女性が 94.4% (34/36 名) であり、Grade 5 の副作用の発現率は男性が 3.2% (3/93 名) 、女性が 0.0% (0/36 名) 、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 50.5% (47/93 名) 、女性が 66.7% (24/36 名) であった。

2) NSQ-NSCLC

(1) 国内第 II 相試験 (ONO-4538-06)

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-42 及び表 2.7.4.7-43 に示した。性別の有害事象の発現率は男性が 98.0% (48/49 名) 、女性が 100.0% (27/27 名) であり、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 32.7% (16/49 名) 、女性が 44.4% (12/27 名) であった。なお、Grade 5 の有害事象はいずれの性別でも認められなかった。性別の副作用の発現率は男性が 79.6% (39/49 名) 、女性が 92.6% (25/27 名) であり、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 16.3% (8/49 名) 、女性が 29.6% (8/27 名) であった。男性と比較して女性の副作用の発現率及び Grade 3-4 の副作用の発現率が 10%以上高かった。

男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった SOC 分類の副作用は、臨床検査 [男性：16.3% (8/49 名) 、女性：37.0% (10/27 名)] 、代謝および栄養障害 [男性：18.4% (9/49 名) 、女性：29.6% (8/27 名)] 及び神経系障害 [男性：8.2% (4/49 名) 、女性：22.2% (6/27 名)] であった。PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった副作用は、悪心 [男性：6.1% (3/49 名) 、女性：18.5% (5/27 名)] 、血中クレアチニン増加 [男性：0.0% (0/49 名) 、女性：11.1% (3/27 名)] 、リンパ球数減少 [男性：2.0% (1/49 名) 、女性：18.5% (5/27 名)] 及び浮動性めまい [男性：0.0% (0/49 名) 、女性：14.8% (4/27 名)] であった。男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった Grade 3-4 の SOC 分類の副作用はなかった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057)

性別を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を、それぞれ表 2.7.4.7-44 及び表 2.7.4.7-45 に示した。

本薬群の性別の有害事象の発現率は男性が 97.3% (144/148 名)、女性が 97.8% (136/139 名) であり、Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 7.4% (11/148 名)、女性が 8.6% (12/139 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 43.9% (65/148 名)、女性が 48.2% (67/139 名) であった。性別の副作用の発現率は男性が 70.9% (105/148 名)、女性が 67.6% (94/139 名) であり、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 8.8% (13/148 名)、女性が 12.2% (17/139 名) であった。なお、Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった。

PT 別で男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった副作用及び Grade 3-4 の副作用はなかった。

一方、ドセタキセル群の性別の有害事象の発現率は男性が 99.4% (153/154 名)、女性が 98.2% (112/114 名) であり、Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 5.8% (9/154 名)、女性が 4.4% (5/114 名)、Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 66.2% (102/154 名)、女性が 68.4% (78/114 名) であった。性別の副作用の発現率は男性が 88.3% (136/154 名)、女性が 87.7% (100/114 名) であり、Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 51.9% (80/154 名)、女性が 56.1% (64/114 名) であった。なお、Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

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、併用薬と相互作用しないと考えられた。しかし、モノクローナル抗体のうち、サイトカインを変動させるものは、CYP の発現に間接的な影響を及ぼし、結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告⁴⁾がある。本薬を 0.3~10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与量によらず、いずれのサイトカインにおいても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 [2.7.2.2.1]。

以上から、薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、本薬 10 mg/kg の週 2 回投与 (AUC 比較で臨床曝露量の約 8 倍に相当する) により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本薬は出生児の血清中で認められている。

本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するため、本薬も移行する可能性がある。

国内及び海外の臨床試験では、安全性の観点から妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳婦を治験の対象患者から除外しており、妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報はない。なお、本薬を投与された男性被験者のパートナーの胎児が子宮内で本薬に曝露されたとの報告が 1 件あるが、早産あるいは先天異常などは認められなかった。

以上を踏まえ、本薬の添付文書では「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に以下を記載し、注意喚起している。

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

2.7.4.5.4 過量投与

本薬について、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 [2.7.6.1]。

2.7.4.5.5 薬物乱用

臨床試験においても薬物乱用の報告はない。また、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。

2.7.4 臨床的安全性 ニボルマブ (NSCLC)

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

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。なお、本薬の抗腫瘍効果は長期間維持される傾向が認められている [2.7.3.5]。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の薬理作用から考えると、本薬が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え、これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない。

なお、本薬の比較的良好に認められる副作用として疲労が報告されている (2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象)。疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため、疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある。

2.7.4.6 市販後データ

本薬は、国内では 2014 年 7 月 4 日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として、「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」を承認条件として付与され、承認された。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 年 月 日までに 451 名が登録されている。また、治験からの継続による製造販売後臨床試験では 2 名への投与が継続している。20 年 月 日までに報告された副作用は 18 名 34 件であった。SOC 分類での副作用は、臨床検査が 5 名 6 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 5 名 5 件、胃腸障害が 4 名 6 件、代謝および栄養障害が 3 名 5 件、一般・全身障害および投与部位の状態が 3 名 3 件、腎および尿路障害が 2 名 3 件並びに感染症および寄生虫症、良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、筋骨格系および結合組織障害、及び傷害、中毒および処置合併症が各 1 名 1 件であった。既知・重篤な副作用は 6 名 7 件であった。重篤な副作用は、間質性肺疾患が 3 名 3 件、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が 1 名 1 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名 1 件、注入に伴う反応が 1 名 1 件であった。また、未知・重篤な副作用は 15 名 27 件であった。未知・重篤な副作用の発現状況を表 2.7.4.6-1 に示した。

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

本薬の製造販売承認取得から 20 年 月 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 分類での副作用の内訳は表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-1 未知・重篤な副作用（市販後）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	悪性新生物進行	1
代謝および栄養障害	脱水	1
	糖尿病性ケトアシドーシス	1
	高カリウム血症	1
	食欲減退	1
	劇症 1 型糖尿病	1
神経系障害	単麻痺	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1
	胸水	1
胃腸障害	腹痛	1
	下痢	1
	メレナ	1
	急性膵炎	1
	嘔吐	2
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	1
筋骨格系および結合組織障害	筋障害	1
腎および尿路障害	急性腎不全	2
	尿閉	1
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	1
	死亡	1
	発熱	1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	血中クレアチニン増加	1
	好中球数減少	1
合計		27

出典 [5.3.5.6-1 (安全性定期報告) 別紙 (2) 表 1.2]

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ (NSCLC)

表 2.7.4.6-2 副作用発現状況 (市販後)

器官別大分類 (SOC)	件数
感染症および寄生虫症	2
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1
内分泌障害	16
代謝および栄養障害	7
神経系障害	4
眼障害	2
心臓障害	1
血管障害	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9
胃腸障害	11
肝胆道系障害	4
皮膚および皮下組織障害	20
筋骨格系および結合組織障害	5
腎および尿路障害	3
一般・全身障害および投与部位の状態	15
臨床検査	33
傷害、中毒および処置合併症	3
合計	138

出典 [5.3.5.6-1 (安全性定期報告) 別紙 (3) 表 1]

2.7.4.6.1 現在実施中の臨床試験から得られている安全性情報

参考資料として本薬の最新の治験安全性最新報告 (DSUR) を [5.3.5.4 その他の臨床試験報告書] に添付した。

本薬の臨床開発は小野薬品工業株式会社と BMS 社が共同で進めている。両社がこれまでに国内外で実施した臨床試験には 6000 名以上の被験者が組入れられ、約 4385 名の被験者に本薬が投与され、約 1505 名の被験者が現在実施中の二重盲検試験に組入れられている。本薬の単剤療法、並びに他剤との併用療法について、これまでに実施している臨床試験で対象とした主ながん腫は、本申請の対象である NSCLC、国内を含め 4 カ国 (20 年 月 日時点) で既承認の悪性黒色腫、腎細胞がん (RCC)、肝細胞がん (HCC) 及び血液がんである。20 年 月に実施された本薬の独立データモニタリング委員会では、SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC、RCC、悪性黒色腫を対象とした本薬の単剤療法あるいはイピリムマブとの併用療法の臨床試験について、試験の継続が勧告されている。

本薬の主たる安全性上の懸念は炎症性の副作用であり、2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析に示したように、本薬の重要な特定されたリスクには内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、肺毒性及び腎毒性がある。現在実施中の臨床試験から得られているデータを含め、これらの事象以外に特定されているリスクは現状ない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 死亡例の一覧表 (ONO-4538-05 試験)

被験者識別コード	性別 年齢 (歳)	治験薬 投与開始日 最終投与日	有害事象名 (CRF 記載名) [MedDRA 基本語]	グレードの該当日*1 [投与開始●日目]	重篤度*2	治験薬の 投与継続 の判断	処置	治験薬との 因果関係	経過	経過観察日	持続期間
0507■	男 6■	20■/09/13 20■/09/27	呼吸不全 [呼吸不全]	G1. G2. G3. G4. 20■/10/28 [46] G5. 20■/11/04 [53]	重篤①	終了後発現	有	否定できない	死亡	20■/11/04	8日間
			肺臓炎 [肺臓炎]	G1. 20■/10/04 [22] G2. 20■/10/22 [40] G3. 20■/10/25 [43] G4. 20■/10/28 [46] G5.	重篤②③	終了後発現	有	否定できない	未回復	20■/11/04	32日間

*1:G1/2/3/4/5は、グレード1/2/3/4/5を示す。

*2:①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥新たながんの発現 ⑦その他、医学的に重要な状態と判断される事象

事象名：MedDRA/J ver17.1

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 * ：「翌年」を意味する
 ** ：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-1-63 (6 /M/C)	28NOV20	23JAN20*	14FEB20*	23	DISEASE	
CA209063-5-63 (6 /F/C)	03APR20	01MAY20	11AUG20	103	DISEASE	
CA209063-7-63 (6 /M/B)	03MAY20	25NOV20	12FEB20*	80	DISEASE	
CA209063-7-63 (6 /M/C)	04JUN20	29AUG20	22JAN20*	147	DISEASE	
CA209063-7-63 (5 /M/C)	26JUL20	21AUG20	29OCT20	70	DISEASE	
CA209063-9-63 (6 /F/C)	05APR20	28JUN20	26AUG20	60	DISEASE	
CA209063-9-63 (6 /F/C)	31MAY20	09AUG20	21AUG20	13	OTHER	大動脈瘤破裂
CA209063-9-63 (6 /M/B)	04JUN20	29AUG20	02NOV20	66	DISEASE	
CA209063-9-63 (7 /M/B)	01AUG20	16AUG20	09SEP20	25	DISEASE	
CA209063-9-63 (7 /M/O)	02AUG20	13SEP20	04JAN20*	114	DISEASE	
CA209063-10-63 (7 /M/C)	30MAY20	12JUN20	17OCT20	128	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.63]

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,

- *なし: 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 1)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-10-63 (5/M/C)	08JUL20	19AUG20	10DEC20	114	DISEASE	
CA209063-12-63 (6/M/C)	31MAY20	31MAY20	13JUN20	14	DISEASE	
CA209063-12-63 (6/F/C)	24JUN20	08AUG20	22OCT20	76	OTHER	頭蓋内出血
CA209063-12-63 (5/F/C)	26JUN20	07AUG20	13MAR20 *	219	DISEASE	
CA209063-12-63 (7/M/C)	28JUN20	25JUL20	23APR20 *	273	DISEASE	
CA209063-12-63 (7/M/C)	03JUL20	31JUL20	17OCT20	79	DISEASE	
CA209063-12-63 (5/M/B)	08AUG20	22AUG20	23SEP20	33	DISEASE	
CA209063-13-63 (7/M/C)	28JAN20	05JUN20	19MAY20 *	349	DISEASE	
CA209063-13-63 (6/F/C)	14MAR20	25APR20	12AUG20	110	DISEASE	
CA209063-13-63 (6/M/C)	01APR20	31JUL20	29NOV20	122	DISEASE	
CA209063-13-63 (7/F/C)	23MAY20	23MAY20	23JUN20	32	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 2)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-13-63 (6 /F/B)	18JUN20	22OCT20	04JAN20 *	75	OTHER	死亡原因：髄膜炎，治験薬と関連なし
CA209063-13-63 (7 /M/C)	10JUL20	07AUG20	09AUG20	3	OTHER	モルヒネ中毒 [PT：各種物質毒性]
CA209063-14-63 (6 /M/C)	27FEB20	04APR20	17APR20 *	379	DISEASE	
CA209063-14-63 (6 /M/C)	05MAR20	02APR20	JAN20 *	275	DISEASE	
CA209063-14-63 (7 /M/C)	11MAR20	22APR20	27SEP20	159	DISEASE	
CA209063-14-63 (6 /F/C)	18MAR20	29APR20	25APR20 *	362	DISEASE	
CA209063-14-63 (6 /M/C)	25MAR20	25MAR20	17APR20	24	DISEASE	
CA209063-14-63 (4 /M/O)	29MAR20	10MAY20	07JUN20	29	STUDY DRUG TOXICITY	低酸素性肺炎
CA209063-14-63 (7 /F/C)	30APR20	12JUN20	MAR20 *	263	DISEASE	
CA209063-14-63 (5 /M/C)	30MAY20	13JUN20	05AUG20	54	DISEASE	
CA209063-14-63 (5 /M/C)	05JUL20	27SEP20	07JAN20 *	103	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 3)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-15-63 (6 /M/O)	04JUN20	16JUL20	08FEB20 *	208	DISEASE	
CA209063-15-63 (4 /M/O)	11JUL20	27DEC20	06FEB20 *	42	DISEASE	
CA209063-17-63 (5 /M/C)	04MAR20	21MAR20	03SEP20	167	DISEASE	
CA209063-17-63 (4 /F/C)	08MAR20	19APR20	24JUL20	97	DISEASE	
CA209063-17-63 (6 /F/B)	24MAY20	19AUG20	05NOV20	79	DISEASE	
CA209063-17-63 (6 /F/B)	06JUN20	29AUG20	10MAR20 *	194	DISEASE	
CA209063-17-63 (6 /F/C)	09AUG20	09AUG20	17JAN20 *	162	DISEASE	
CA209063-17-63 (3 /F/C)	23JUL20	06AUG20	22SEP20	48	DISEASE	
CA209063-17-63 (4 /F/C)	17JUL20	30JUL20	31AUG20	33	DISEASE	
CA209063-18-63 (5 /M/C)	11MAR20	22APR20	07JUN20	47	DISEASE	
CA209063-18-63 (6 /M/C)	28MAY20	11JUN20	14JUL20	34	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 * ：「翌年」を意味する
 ** ：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 4)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-19-63 (7/F/C)	19MAR20	26JUN20	08JUL20	13	DISEASE	
CA209063-19-63 (6/M/C)	25APR20	24JUN20	10AUG20	48	DISEASE	
CA209063-19-63 (6/F/C)	17JUN20	15JUL20	06AUG20	23	DISEASE	
CA209063-19-63 (5/F/C)	24JUL20	02OCT20	02NOV20	32	DISEASE	
CA209063-19-63 (6/M/C)	31JUL20	25FEB20*	30MAR20*	34	DISEASE	
CA209063-20-63 (6/M/C)	20JUN20	04JUL20	13AUG20	41	DISEASE	
CA209063-20-63 (7/F/C)	27JUN20	25JUL20	02AUG20	9	OTHER	敗血症性ショック
CA209063-21-63 (5/F/C)	24JUN20	22JUL20	06NOV20	108	DISEASE	
CA209063-22-63 (6/M/A)	20MAY20	18NOV20	09JUN20*	204	DISEASE	
CA209063-22-63 (5/M/A)	04JUN20	19AUG20	03SEP20	16	OTHER	肺炎, 呼吸不全
CA209063-28-63 (6/M/C)	01MAR20	29MAR20	26AUG20	151	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 5)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-28-63 (5/M/C)	11APR20	24MAY20	18JUN20 *	391	DISEASE	
CA209063-28-63 (6/M/C)	16APR20	09JUL20	13MAR20 **	248	DISEASE	
CA209063-28-63 (6/M/C)	24JUL20	02OCT20	09JAN20 **	100	OTHER	敗血症性ショック
CA209063-30-63 (6/M/C)	11JUN20	27JUN20	15JUL20	19	DISEASE	
CA209063-30-63 (5/F/C)	17JUN20	03JUL20	10OCT20	100	DISEASE	
CA209063-30-63 (4/M/C)	17JUL20	31JUL20	15OCT20	77	DISEASE	
CA209063-32-63 (6/M/C)	06MAY20	03JUN20	16JUN20	14	DISEASE	
CA209063-32-63 (5/M/C)	06MAY20	03JUN20	11DEC20	192	DISEASE	
CA209063-32-63 (7/F/C)	04JUN20	04JUN20	24AUG20	82	DISEASE	
CA209063-33-63 (4/M/C)	20JUN20	26SEP20	02JAN20 *	99	DISEASE	
CA209063-34-63 (7/M/C)	11JUN20	23JUL20	11NOV20	112	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-2 死亡例の一覧表 (CA209063 試験) (続き 6)

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209063-35-63 (7/M/C)	04JUL20	12NOV20	31MAY20*	201	DISEASE	
CA209063-35-63 (5/M/C)	10JUL20	23JUL20	25JUL20	3	DISEASE	
CA209063-35-63 (7/F/C)	16JUL20	16JUL20	25AUG20	41	STUDY DRUG TOXICITY	虚血性脳卒中
CA209063-36-63 (6/M/C)	25JUL20	05SEP20	04APR20*	212	DISEASE	
CA209063-37-63 (6/M/C)	24JUL20	04SEP20	25MAR20*	203	DISEASE	
CA209063-42-63 (5/F/C)	16JUL20	26SEP20	22NOV20	58	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典 [総括報告書 5.3.5.2-3.2 (CA209063 試験 Addendum 1) Table S.6.63]

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験)

NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-3-17 (5/F/B)	18DEC20	19DEC20	19DEC20	05FEB20*	49	DISEASE	
CA209017-4-17 (6/M/C)	13AUG20	15AUG20	26SEP20	12OCT20	17	DISEASE	
CA209017-4-17 (7/M/C)	23AUG20	26AUG20	07OCT20	09NOV20	34	DISEASE	
CA209017-5-17 (4/M/C)	17APR20	17APR20	27DEC20	01FEB20**	37	OTHER	肺気管支出血
CA209017-5-17 (6/M/C)	18JUN20	19JUN20	17JUL20	04SEP20	50	OTHER	呼吸不全, 肺炎及び敗血症
CA209017-8-17 (5/M/C)	30JAN20	30JAN20	27FEB20	28OCT20	244	DISEASE	
CA209017-9-17 (6/F/B)	11OCT20	14OCT20	14OCT20	02DEC20	50	DISEASE	
CA209017-12-17 (5/F/C)	01JUL20	01JUL20	26AUG20	28NOV20	95	DISEASE	
CA209017-15-17 (6/M/C)	22OCT20	23OCT20	07NOV20	27JAN20**	82	DISEASE	
CA209017-16-17 (7/M/C)	03DEC20	04DEC20	18DEC20	24JAN20**	38	DISEASE	
CA209017-16-17 (8/M/C)	22APR20	23APR20	12SEP20	10DEC20	90	DISEASE	20年12月10日死亡との看護師からの報告. 他に情報なし
CA209017-17-17 (7/M/A)	20JUN20	20JUN20	22JUL20	27JAN20**	190	DISEASE	
CA209017-17-17 (5/M/B)	01JUL20	02JUL20	30JUL20	11SEP20	44	DISEASE	
CA209017-18-17 (7/M/C)	18NOV20	20NOV20	02JAN20**	30APR20**	119	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 1)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-20-17 (5 /M/C)	28JAN20	30JAN20	22APR20	11JUL20 *	446	DISEASE	
CA209017-20-17 (6 /M/C)	04FEB20	07FEB20	05JUL20	31DEC20	180	DISEASE	
CA209017-20-17 (6 /M/C)	18FEB20	19FEB20	19FEB20	28MAR20 *	403	DISEASE	
CA209017-20-17 (6 /M/C)	05NOV20	06NOV20	06NOV20	26NOV20	21	DISEASE	
CA209017-23-17 (6 /F/C)	03MAY20	03MAY20	03MAY20	01OCT20	152	DISEASE	
CA209017-27-17 (7 /M/)	19NOV20	20NOV20	23APR20 *	15AUG20 *	115	DISEASE	
CA209017-33-17 (6 /M/C)	17APR20	23APR20	05JUN20	02AUG20 *	424	DISEASE	
CA209017-34-17 (6 /M/C)	16JUL20	19JUL20	02AUG20	13AUG20	12	DISEASE	
CA209017-35-17 (6 /M/C)	30AUG20	02SEP20	24DEC20	12FEB20 *	51	DISEASE	
CA209017-37-17 (6 /M/C)	18NOV20	19NOV20	04MAR20 *	31JUL20 *	150	DISEASE	
CA209017-40-17 (5 /M/C)	14JUN20	17JUN20	30JUN20 *	17NOV20 *	141	DISEASE	
CA209017-41-17 (7 /M/C)	15APR20	15APR20	14MAY20	23JUL20	71	DISEASE	
CA209017-41-17 (5 /M/C)	31OCT20	31OCT20	09JAN20 *	17OCT20 *	282	DISEASE	
CA209017-42-17 (7 /M/C)	02JUL20	02JUL20	29AUG20	22OCT20	55	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 2)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-45-17 (6/F/C)	13DEC20	14DEC20	11JUN20*	12APR20**	306	DISEASE	
CA209017-45-17 (6/M/C)	29MAY20	31MAY20	06SEP20	18OCT20*	408	DISEASE	
CA209017-47-17 (6/M/C)	13OCT20	15OCT20	10DEC20	02MAR20*	83	OTHER	腹部大動脈瘤破裂
CA209017-48-17 (6/M/C)	13MAY20	15MAY20	29MAY20	06MAY20*	343	DISEASE	
CA209017-48-17 (6/F/C)	29MAY20	30MAY20	26JUN20	16AUG20	52	DISEASE	
CA209017-48-17 (6/M/C)	24JUN20	24JUN20	23JUL20	03AUG20	12	DISEASE	
CA209017-51-17 (6/M/C)	15MAY20	16MAY20	10JUL20	02OCT20	85	DISEASE	
CA209017-51-17 (5/M/C)	03JUL20	05JUL20	16AUG20	07NOV20	84	DISEASE	
CA209017-52-17 (6/F/C)	05MAR20	08MAR20	05JUL20	28JUL20	24	UNKNOWN	
CA209017-53-17 (6/M/C)	03JUN20	04JUN20	22OCT20	30MAY20*	221	DISEASE	
CA209017-53-17 (5/M/C)	12SEP20	13SEP20	07NOV20	09FEB20*	95	DISEASE	
CA209017-53-17 (6/F/C)	07OCT20	08OCT20	12MAY20*	16MAY20*	5	OTHER	心肺停止
CA209017-55-17 (6/M/C)	27AUG20	28AUG20	28AUG20	05SEP20	9	DISEASE	
CA209017-55-17 (5/M/C)	12NOV20	13NOV20	22JAN20*	15FEB20*	25	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 3)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-57-17 (7/M/C)	23APR20	24APR20	13JUN20	28AUG20	77	DISEASE	
CA209017-57-17 (6/F/C)	08MAY20	09MAY20	30SEP20	12JAN20*	105	DISEASE	
CA209017-65-17 (5/M/C)	22MAR20	25MAR20	18APR20	09AUG20	114	DISEASE	
CA209017-65-17 (6/M/C)	22MAY20	24MAY20	29AUG20	06MAR20*	190	DISEASE	
CA209017-65-17 (6/M/C)	05AUG20	07AUG20	22AUG20	14NOV20*	450	DISEASE	
CA209017-72-17 (5/F/C)	27MAR20	28MAR20	09MAY20	01JUL20	54	DISEASE	
CA209017-82-17 (7/F/C)	30JAN20	31JAN20	15MAR20	08JUL20	116	DISEASE	
CA209017-83-17 (6/M/C)	29APR20	30APR20	21FEB20*	11MAR20*	19	OTHER	脳卒中再発によるとの医師報告
CA209017-83-17 (5/M/C)	16JUL20	18JUL20	18JUL20	01AUG20	15	DISEASE	
CA209017-84-17 (7/M/C)	08JUL20	10JUL20	07FEB20*	14APR20*	67	DISEASE	
CA209017-84-17 (5/M/C)	21OCT20	23OCT20	04DEC20	11APR20*	129	DISEASE	
CA209017-87-17 (5/M/C)	26MAR20	29MAR20	28MAY20	10DEC20	197	DISEASE	
CA209017-88-17 (6/F/C)	11FEB20	12FEB20	09APR20	21SEP20	166	DISEASE	
CA209017-93-17 (5/M/C)	06NOV20	08NOV20	20DEC20	02APR20*	104	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 4)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-99-17 (5/M/O)	14OCT20	14OCT20	21FEB20*	28MAR20*	36	OTHER	呼吸不全
CA209017-100-17 (7/M/C)	05JUN20	05JUN20	05JUL20	28NOV20	147	DISEASE	
CA209017-107-17 (7/M/C)	23OCT20	23OCT20	08JAN20*	03MAY20*	116	DISEASE	
CA209017-109-17 (6/M/C)	21OCT20	23OCT20	06NOV20	27NOV20	22	DISEASE	
CA209017-111-17 (6/M/C)	24MAR20	25MAR20	23APR20	16SEP20*	512	DISEASE	
CA209017-111-17 (4/M/C)	15OCT20	16OCT20	19DEC20	08MAR20*	80	DISEASE	
CA209017-116-17 (6/M/C)	04DEC20	04DEC20	29JAN20*	19FEB20*	22	DISEASE	悪性新生物
CA209017-119-17 (6/M/C)	18NOV20	18NOV20	03DEC20	09FEB20*	69	OTHER	心肺停止
CA209017-120-17 (6/M/C)	13AUG20	13AUG20	26SEP20	27NOV20	63	DISEASE	
CA209017-126-17 (5/M/C)	17JUN20	18JUN20	05NOV20	07JAN20*	64	DISEASE	
CA209017-127-17 (6/M/C)	13NOV20	13NOV20	07JAN20*	24MAR20*	77	DISEASE	
CA209017-130-17 (5/M/C)	09OCT20	09OCT20	09OCT20	20MAR20*	163	DISEASE	
CA209017-131-17 (6/F/C)	15JUL20	18JUL20	27SEP20	03NOV20	38	DISEASE	
CA209017-131-17 (6/M/C)	10SEP20	12SEP20	03JAN20*	25APR20*	113	DISEASE	肺がん

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,

- *なし: 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 5)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-132-17 (6/M/C)	27MAY20	27MAY20	18FEB20*	12MAR20*	23	DISEASE	
CA209017-132-17 (6/M/C)	18JUN20	19JUN20	14AUG20	07JAN20*	147	DISEASE	
CA209017-132-17 (6/M/C)	22AUG20	22AUG20	30OCT20	13NOV20	15	DISEASE	
CA209017-132-17 (6/M/C)	06SEP20	06SEP20	26FEB20*	11JUN20*	106	DISEASE	
CA209017-132-17 (5/M/C)	25SEP20	25SEP20	13JAN20*	13MAY20*	121	DISEASE	
CA209017-132-17 (5/M/A)	06NOV20	06NOV20	11FEB20*	15AUG20*	186	DISEASE	
CA209017-135-17 (6/M/C)	29JUL20	30JUL20	24SEP20	07MAY20*	226	DISEASE	
CA209017-140-17 (6/M/C)	25FEB20	27FEB20	06NOV20	09NOV20	4	OTHER	大咯血
CA209017-140-17 (7/M/C)	01OCT20	03OCT20	16OCT20	14DEC20	60	DISEASE	
CA209017-141-17 (6/M/C)	23APR20	23APR20	18JUN20	12JUL20	25	DISEASE	
CA209017-143-17 (6/F/C)	02SEP20	04SEP20	30OCT20	04FEB20*	98	DISEASE	
CA209017-161-17 (7/F/C)	07OCT20	09OCT20	16JAN20*	10MAY20*	115	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 6)

DOCETAXEL

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-4-17 (6/M/C)	02OCT20	03OCT20	14NOV20	23JAN20*	71	DISEASE	
CA209017-4-17 (7/M/C)	31OCT20	01NOV20	01NOV20	16MAR20*	136	DISEASE	
CA209017-5-17 (6/M/C)	26FEB20	27FEB20	20MAR20	25APR20	37	DISEASE	
CA209017-5-17 (7/F/C)	03APR20	04APR20	04APR20	23APR20	20	OTHER	呼吸不全
CA209017-5-17 (7/F/C)	31JUL20	31JUL20	31JUL20	18OCT20	80	DISEASE	
CA209017-5-17 (5/M/C)	05AUG20	06AUG20	17SEP20	11OCT20	25	OTHER	肺出血
CA209017-6-17 (6/F/C)	08APR20	09APR20	30APR20	21DEC20	236	DISEASE	
CA209017-6-17 (6/M/C)	26APR20	29APR20	20MAY20	14JUL20	56	DISEASE	
CA209017-8-17 (7/M/C)	30JAN20	31JAN20	21FEB20	06NOV20	259	DISEASE	
CA209017-8-17 (7/F/C)	05MAR20	06MAR20	19JUN20	09APR20*	295	DISEASE	
CA209017-9-17 (7/M/C)	28FEB20	01MAR20	01MAR20	16APR20*	412	DISEASE	
CA209017-11-17 (4/M/C)	19NOV20	21NOV20	02JAN20	12FEB20*	407	DISEASE	
CA209017-17-17 (6/M/B)	14JAN20	16JAN20	05FEB20	02JUL20	148	DISEASE	進行性疾患により死亡したとのインター ネット検索での発見

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマ
スキングにおいて、
*なし：「同年」を意味する
*：「翌年」を意味する
**：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 7)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-18-17 (7/F/C)	19DEC20	21DEC20	01FEB20*	22FEB20*	22	DISEASE	
CA209017-20-17 (4/F/C)	18FEB20	19FEB20	29MAY20	25OCT20	150	DISEASE	
CA209017-20-17 (7/M/C)	12APR20	15APR20	29MAY20	01DEC20	187	DISEASE	
CA209017-22-17 (5/M/C)	13SEP20	13SEP20	13SEP20	09OCT20	27	DISEASE	
CA209017-27-17 (6/M/)	08JUL20	09JUL20	10SEP20	08JAN20*	121	DISEASE	
CA209017-32-17 (6/M/C)	10OCT20	10OCT20	30OCT20	27NOV20	29	DISEASE	
CA209017-32-17 (6/M/C)	22OCT20	22OCT20	03DEC20	22DEC20	20	OTHER	上大静脈閉塞症候群
CA209017-35-17 (6/F/C)	10MAY20	14MAY20	14MAY20	08JUL20	56	DISEASE	
CA209017-37-17 (5/M/C)	08JUL20	09JUL20	20NOV20	25APR20*	157	UNKNOWN	
CA209017-41-17 (6/M/C)	29AUG20	30AUG20	19SEP20	29OCT20	41	DISEASE	
CA209017-41-17 (5/M/C)	30SEP20	30SEP20	11NOV20	03JUN20*	205	DISEASE	進行性疾患
CA209017-42-17 (7/M/C)	14DEC20	14DEC20	15FEB20*	09MAY20*	84	DISEASE	
CA209017-42-17 (7/M/C)	30JAN20	31JAN20	13MAR20	17JUL20*	492	DISEASE	
CA209017-42-17 (6/M/C)	02MAY20	03MAY20	02AUG20	26SEP20	56	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 8)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-44-17 (6/M/C)	07FEB20	08FEB20	11APR20	08JUN20	59	DISEASE	
CA209017-45-17 (5/F/C)	22NOV20	23NOV20	04JAN20*	08JUL20*	186	DISEASE	
CA209017-46-17 (5/M/C)	16APR20	18APR20	16AUG20	13SEP20	29	STUDY DRUG TOXICITY	間質性肺疾患
CA209017-46-17 (6/M/C)	03JUL20	04JUL20	04JUL20	16JAN20*	197	UNKNOWN	
CA209017-46-17 (6/M/C)	18NOV20	19NOV20	21JAN20*	15MAR20*	54	DISEASE	
CA209017-47-17 (5/M/C)	07JUN20	10JUN20	03JUL20	17JUL20	15	DISEASE	
CA209017-48-17 (6/M/C)	05MAR20	06MAR20	27MAR20	12AUG20	139	DISEASE	悪性腫瘍進行
CA209017-49-17 (6/M/C)	27JUN20	27JUN20	24JUL20	29NOV20	129	UNKNOWN	20年11月29日に被験者は自宅で死亡したと家族から連絡
CA209017-51-17 (7/F/C)	09OCT20	11OCT20	01NOV20	24DEC20	54	DISEASE	
CA209017-52-17 (6/M/C)	13FEB20	13FEB20	27MAR20	25MAR20*	364	DISEASE	
CA209017-52-17 (7/M/C)	25MAR20	26MAR20	14MAY20	03SEP20	113	DISEASE	
CA209017-52-17 (6/M/C)	15MAY20	17MAY20	28JUN20	05FEB20*	223	OTHER	末期 COPD
CA209017-52-17 (6/M/C)	03SEP20	06SEP20	18OCT20	02MAR20*	136	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 9)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-52-17 (5/F/C)	25OCT20	04NOV20	06JAN20*	02DEC20*	331	DISEASE	
CA209017-53-17 (6/M/C)	28NOV20	30NOV20	10JAN20*	19JUL20*	191	DISEASE	
CA209017-55-17 (5/M/C)	20MAY20	20MAY20	09SEP20	31JAN20*	145	DISEASE	
CA209017-56-17 (4/M/C)	07JUN20	10JUN20	22JUL20	05APR20*	258	DISEASE	
CA209017-63-17 (5/M/C)	04OCT20	07OCT20	07OCT20	04SEP20*	333	DISEASE	
CA209017-65-17 (5/F/C)	02MAY20	03MAY20	07JAN20*	12OCT20*	279	DISEASE	
CA209017-65-17 (5/M/C)	17SEP20	19SEP20	19SEP20	01JUN20*	256	DISEASE	
CA209017-71-17 (6/F/C)	08NOV20	08NOV20	20DEC20	17APR20*	119	DISEASE	
CA209017-83-17 (5/F/C)	26AUG20	27AUG20	27AUG20	24SEP20	29	DISEASE	
CA209017-83-17 (5/M/C)	31OCT20	01NOV20	01NOV20	30JAN20*	91	UNKNOWN	
CA209017-84-17 (5/M/C)	03JUL20	05JUL20	15AUG20	03DEC20	111	DISEASE	
CA209017-84-17 (5/M/C)	13NOV20	14NOV20	05DEC20	16JUN20*	194	DISEASE	
CA209017-85-17 (7/M/C)	22AUG20	23AUG20	06FEB20*	29OCT20*	266	OTHER	心停止の原因となる肺塞栓又は心筋梗塞 のような急性発現事象
CA209017-86-17 (7/F/C)	30SEP20	02OCT20	02OCT20	16OCT20	15	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 10)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-88-17 (6/F/C)	11JUN20	13JUN20	30JUL20	19JAN20*	174	DISEASE	
CA209017-89-17 (7/F/C)	20MAY20	22MAY20	22MAY20	19JUN20	29	DISEASE	
CA209017-95-17 (5/M/C)	26NOV20	27NOV20	08JAN20*	02APR20*	85	OTHER	呼吸不全
CA209017-100-17 (5/M/B)	09JAN20	11JAN20	10APR20	26JUN20	78	DISEASE	
CA209017-100-17 (7/M/O)	24JAN20	25JAN20	06MAY20	14MAY20	9	STUDY DRUG TOXICITY	敗血症
CA209017-100-17 (6/M/C)	17MAY20	22MAY20	26JUN20	11NOV20	139	DISEASE	
CA209017-104-17 (8/M/C)	07MAY20	08MAY20	16JUL20	22AUG20*	403	DISEASE	
CA209017-105-17 (5/M/C)	18SEP20	19SEP20	10OCT20	15JAN20*	98	DISEASE	
CA209017-106-17 (6/F/C)	28FEB20	01MAR20	24MAY20	29AUG20	98	DISEASE	
CA209017-106-17 (8/M/C)	02AUG20	05AUG20	08NOV20	16NOV20	9	OTHER	呼吸不全
CA209017-107-17 (6/F/C)	26NOV20	27NOV20	17JAN20*	09OCT20*	266	DISEASE	
CA209017-109-17 (7/F/C)	20MAR20	22MAR20	12APR20	10JUN20	60	DISEASE	
CA209017-109-17 (6/M/C)	25MAR20	26MAR20	18JUN20	19FEB20*	247	DISEASE	
CA209017-109-17 (6/F/C)	02APR20	03APR20	15MAY20	25JUL20	72	OTHER	病態進行による呼吸不全

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、

*なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 11)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-111-17 (7/M/C)	04SEP20	05SEP20	11NOV20	31DEC20	51	DISEASE	
CA209017-111-17 (6/M/C)	24OCT20	25OCT20	25NOV20	30NOV20	6	DISEASE	
CA209017-119-17 (6/M/C)	03JUN20	04JUN20	10SEP20	27OCT20	48	OTHER	突然死
CA209017-121-17 (6/M/C)	24JUL20	25JUL20	17OCT20	08FEB20*	115	DISEASE	
CA209017-121-17 (7/M/C)	24JUL20	25JUL20	05SEP20	25JAN20*	143	DISEASE	
CA209017-121-17 (7/M/C)	02DEC20	04DEC20	15JAN20*	04MAY20*	110	DISEASE	
CA209017-124-17 (5/M/C)	01AUG20	02AUG20	09OCT20	15JUL20*	280	DISEASE	
CA209017-124-17 (7/M/C)	28AUG20	31AUG20	31AUG20	02OCT20	33	DISEASE	
CA209017-124-17 (5/M/C)	20NOV20	21NOV20	12DEC20	02FEB20*	53	DISEASE	
CA209017-127-17 (6/M/C)	17JUN20	19JUN20	31JUL20	04JUL20*	339	DISEASE	
CA209017-127-17 (7/M/C)	27AUG20	28AUG20	28AUG20	28FEB20*	185	DISEASE	
CA209017-127-17 (5/M/C)	03SEP20	05SEP20	26SEP20	21OCT20	26	DISEASE	
CA209017-127-17 (7/M/C)	01OCT20	02OCT20	23OCT20	13MAR20*	142	DISEASE	
CA209017-127-17 (6/M/C)	09OCT20	10OCT20	28NOV20	22SEP20*	299	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 12)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-129-17 (5/F/C)	03JUL20	05JUL20	07NOV20	01JAN20*	56	DISEASE	
CA209017-130-17 (6/F/C)	12NOV20	13NOV20	06MAY20*	21JUL20*	77	DISEASE	
CA209017-130-17 (5/M/C)	27NOV20	28NOV20	21JAN20**	08APR20*	78	DISEASE	
CA209017-131-17 (6/F/C)	15JUL20	17JUL20	02OCT20	21APR20*	202	DISEASE	肺がん
CA209017-131-17 (5/F/C)	15JUL20	17JUL20	28AUG20	21APR20*	237	DISEASE	
CA209017-132-17 (7/M/C)	15MAY20	15MAY20	28AUG20	24NOV20	89	DISEASE	
CA209017-132-17 (5/M/C)	31JUL20	31JUL20	21AUG20	25AUG20	5	STUDY DRUG TOXICITY	肺出血
CA209017-132-17 (7/M/C)	11NOV20	11NOV20	11NOV20	29NOV20	19	OTHER	肺塞栓症
CA209017-133-17 (6/M/C)	02SEP20	03SEP20	03DEC20	25FEB20*	85	DISEASE	
CA209017-133-17 (5/M/C)	21OCT20	22OCT20	03DEC20	10APR20*	129	DISEASE	
CA209017-135-17 (6/M/C)	06NOV20	07NOV20	28NOV20	31JAN20*	65	DISEASE	
CA209017-136-17 (6/M/C)	30JUL20	01AUG20	14SEP20	15NOV20	63	DISEASE	
CA209017-139-17 (6/F/C)	12AUG20	13AUG20	13AUG20	22AUG20	10	OTHER	肺塞栓症
CA209017-141-17 (6/M/C)	23APR20	24APR20	08OCT20	13NOV20	37	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマ
スキングにおいて、

*なし：「同年」を意味する

* : 「翌年」を意味する

** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-3 死亡例の一覧表 (CA209017 試験) (続き 13)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209017-141-17 (5/M/C)	18NOV20	19NOV20	13FEB20*	19APR20*	66	DISEASE	
CA209017-143-17 (6/F/C)	06SEP20	09SEP20	13NOV20	17JUN20*	217	DISEASE	
CA209017-145-17 (6/M/C)	30OCT20	31OCT20	24FEB20*	27APR20*	63	DISEASE	
CA209017-145-17 (6/M/C)	25OCT20	28OCT20	18MAR20*	26SEP20*	193	OTHER	心筋梗塞
CA209017-145-17 (7/M/C)	26NOV20	26NOV20	26NOV20	15DEC20	20	OTHER	出血性脳血管発作
CA209017-146-17 (6/F/C)	14MAY20	16MAY20	18JUL20	09OCT20	84	DISEASE	
CA209017-150-17 (5/M/C)	19AUG20	20AUG20	10SEP20	06OCT20	27	DISEASE	
CA209017-156-17 (7/F/C)	26NOV20	28NOV20	03APR20*	27AUG20*	147	DISEASE	
CA209017-163-17 (7/M/C)	15OCT20	16OCT20	18DEC20	27FEB20*	72	DISEASE	
CA209017-163-17 (5/M/C)	04NOV20	05NOV20	26NOV20	27MAR20*	122	DISEASE	転移性肺がん

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (CA209017 試験) Table S.6.63]

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、

*なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験)

NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-1-57 (5/F/C)	13FEB20	14FEB20	01APR20	04DEC20*	613	DISEASE	
CA209057-1-57 (4/M/C)	25APR20	25APR20	20JUN20	10MAR20*	264	DISEASE	
CA209057-1-57 (4/F/C)	18APR20	19APR20	07MAY20	05JUN20	30	DISEASE	
CA209057-1-57 (6/F/C)	29APR20	30APR20	01OCT20	17APR20*	199	DISEASE	
CA209057-1-57 (5/F/C)	13JUN20	13JUN20	07NOV20	08APR20*	153	DISEASE	
CA209057-1-57 (7/M/C)	12SEP20	12SEP20	20OCT20*	03DEC20*	45	DISEASE	
CA209057-2-57 (6/M/C)	17JAN20	18JAN20	15MAR20	26AUG20	165	DISEASE	
CA209057-2-57 (7/M/C)	08FEB20	08FEB20	28JUN20	28NOV20	154	UNKNOWN	
CA209057-2-57 (5/F/C)	18JUN20	18JUN20	13AUG20	01JUN20*	293	DISEASE	
CA209057-2-57 (7/M/C)	13AUG20	13AUG20	15OCT20	06DEC20	53	OTHER	気管支感染
CA209057-2-57 (5/M/C)	29AUG20	29AUG20	29OCT20	30DEC20	63	UNKNOWN	
CA209057-3-57 (6/M/C)	07FEB20	08FEB20	11APR20	05AUG20	117	DISEASE	
CA209057-4-57 (5/F/C)	24JAN20	24JAN20	24JAN20	16APR20	83	DISEASE	
CA209057-4-57 (6/M/C)	07FEB20	08FEB20	11MAR20	14APR20	35	UNKNOWN	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.63]

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、

- *なし : 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 1)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-4-57 (6 /M/C)	11FEB20	12FEB20	04MAR20	10APR20	38	DISEASE	
CA209057-4-57 (6 /F/C)	16MAY20	21MAY20	21JUN20	10DEC20	173	DISEASE	
CA209057-4-57 (6 /M/C)	12JUL20	15JUL20	12AUG20	02SEP20	22	DISEASE	
CA209057-5-57 (6 /F/C)	20MAY20	21MAY20	21MAY20	15JUN20	26	DISEASE	
CA209057-5-57 (7 /M/C)	19JUN20	21JUN20	16AUG20	29JAN20	532	DISEASE	
CA209057-5-57 (6 /M/C)	20JUN20	21JUN20	26SEP20	14OCT20	19	OTHER	頭蓋脳外傷
CA209057-6-57 (6 /F/C)	23APR20	24APR20	14AUG20	29APR20*	259	DISEASE	
CA209057-6-57 (6 /M/C)	29APR20	29APR20	10JUN20	02OCT20*	480	UNKNOWN	
CA209057-6-57 (6 /M/C)	08MAY20	08MAY20	02DEC20	07MAY20*	157	DISEASE	
CA209057-6-57 (5 /M/C)	28MAY20	28MAY20	25JUN20	13JUL20	19	DISEASE	
CA209057-6-57 (5 /F/C)	09JUL20	09JUL20	20AUG20	28OCT20*	435	DISEASE	
CA209057-6-57 (5 /F/C)	30JUL20	31JUL20	23OCT20	23JUN20*	244	DISEASE	
CA209057-7-57 (5 /F/C)	25JAN20	25JAN20	12FEB20	06OCT20*	602	DISEASE	
CA209057-7-57 (5 /F/C)	05FEB20	26FEB20	09APR20	20DEC20	256	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 2)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-7-57 (6/F/C)	18SEP20	18SEP20	02OCT20	12MAR20*	162	DISEASE	
CA209057-9-57 (6/F/C)	10JUN20	12JUN20	22JUL20	29NOV20*	496	DISEASE	
CA209057-9-57 (7/F/C)	30JUL20	31JUL20	28AUG20	23DEC20*	118	DISEASE	
CA209057-10-57 (5/F/C)	02MAY20	02MAY20	17OCT20	05APR20*	171	DISEASE	
CA209057-10-57 (6/F/C)	16AUG20	16AUG20	10OCT20	16NOV20	38	DISEASE	
CA209057-10-57 (3/F/C)	30SEP20	30SEP20	17OCT20	06FEB20*	113	DISEASE	
CA209057-14-57 (6/F/C)	20FEB20	22FEB20	19APR20	05MAY20	17	DISEASE	
CA209057-14-57 (5/F/C)	15NOV20	18NOV20	30DEC20	22MAY20*	144	DISEASE	
CA209057-16-57 (6/F/C)	12JUL20	15JUL20	15JUL20	17SEP20	65	DISEASE	
CA209057-17-57 (7/F/C)	26JUL20	29JUL20	13FEB20*	02APR20*	49	OTHER	腫瘍随伴性の辺縁系脳炎
CA209057-18-57 (7/M/C)	04APR20	05APR20	23OCT20	24NOV20	33	OTHER	肺炎 (右)
CA209057-18-57 (4/F/C)	18OCT20	24OCT20	20DEC20	09JAN20*	21	DISEASE	
CA209057-19-57 (8/F/C)	17APR20	23APR20	28AUG20	20FEB20**	542	DISEASE	
CA209057-20-57 (6/M/C)	20MAR20	22MAR20	20SEP20	31OCT20*	407	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 3)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-20-57 (4/F/C)	15APR20	17APR20	17APR20	21OCT20	188	DISEASE	
CA209057-20-57 (6/M/C)	07JUN20	10JUN20	18SEP20	06NOV20	50	DISEASE	
CA209057-21-57 (5/M/C)	26MAR20	27MAR20	03JUN20	22JAN20**	599	DISEASE	
CA209057-21-57 (7/F/C)	24MAY20	30MAY20	14NOV20	26MAY20*	194	DISEASE	
CA209057-21-57 (4/M/C)	17OCT20	21OCT20	04NOV20	13JUL20*	252	DISEASE	
CA209057-21-57 (5/M/C)	08NOV20	11NOV20	10FEB20*	26NOV20*	290	DISEASE	
CA209057-23-57 (6/F/C)	01MAY20	02MAY20	16MAY20	01JUL20	47	DISEASE	
CA209057-23-57 (5/F/C)	08JUL20	10JUL20	21AUG20	14DEC20	116	DISEASE	
CA209057-23-57 (5/M/C)	09DEC20	11DEC20	08JAN20*	18APR20*	101	DISEASE	
CA209057-24-57 (6/M/C)	25JUN20	25JUN20	07FEB20*	16MAR20*	38	OTHER	敗血症
CA209057-24-57 (7/F/B)	10SEP20	12SEP20	24OCT20	17APR20*	176	DISEASE	
CA209057-25-57 (7/F/C)	07OCT20	09OCT20	20NOV20	15JAN20*	57	DISEASE	
CA209057-26-57 (5/F/C)	13MAR20	14MAR20	11APR20	18JUL20	99	DISEASE	
CA209057-26-57 (4/F/C)	22MAR20	25MAR20	24JUN20	07NOV20	137	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,

- *なし: 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 4)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-26-57 (6/F/C)	12APR20	15APR20	26DEC20	03SEP20*	252	DISEASE	
CA209057-26-57 (6/F/C)	12JUL20	15JUL20	30JUL20	16SEP20	49	DISEASE	
CA209057-27-57 (7/M/C)	17DEC20	18DEC20	03JAN20*	04FEB20*	33	DISEASE	
CA209057-27-57 (6/M/C)	22JAN20	22JAN20	18MAR20	03FEB20**	688	DISEASE	
CA209057-27-57 (7/M/C)	20DEC20	20DEC20	17JAN20*	01FEB20*	16	DISEASE	
CA209057-27-57 (7/M/C)	25JAN20	25JAN20	08FEB20	24FEB20	17	DISEASE	病勢進行
CA209057-27-57 (6/F/C)	26FEB20	26FEB20	13JAN20*	11MAR20**	423	DISEASE	
CA209057-27-57 (6/F/B)	03APR20	03APR20	22JAN20*	04MAY20*	103	DISEASE	
CA209057-28-57 (6/F/A)	20MAR20	20MAR20	13SEP20	07DEC20*	451	DISEASE	
CA209057-28-57 (5/F/C)	02APR20	03APR20	22JAN20*	26APR20*	95	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/M/B)	04SEP20	06SEP20	06SEP20	02APR20*	209	DISEASE	
CA209057-30-57 (5/M/C)	11DEC20	13DEC20	24JAN20*	02MAY20*	99	UNKNOWN	
CA209057-32-57 (6/M/C)	04NOV20	05NOV20	31DEC20	04AUG20*	217	DISEASE	
CA209057-32-57 (5/F/C)	18NOV20	20NOV20	27FEB20*	11AUG20*	166	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 5)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-33-57 (7/F/C)	09APR20	09APR20	09APR20	09JUL20	92	DISEASE	
CA209057-33-57 (4/M/A)	27MAR20	28MAR20	20MAY20	28OCT20	162	DISEASE	
CA209057-33-57 (5/M/C)	22MAY20	22MAY20	01JUL20	23JUL20	23	DISEASE	
CA209057-33-57 (6/M/C)	10SEP20	10SEP20	10MAR20*	15JUN20*	98	DISEASE	
CA209057-33-57 (7/F/C)	25OCT20	28OCT20	23JAN20*	20MAY20*	118	DISEASE	
CA209057-33-57 (4/M/C)	16DEC20	17DEC20	27JAN20*	19NOV20*	297	DISEASE	
CA209057-34-57 (6/F/C)	12SEP20	13SEP20	13SEP20	05DEC20	84	DISEASE	
CA209057-36-57 (7/M/C)	14JUN20	17JUN20	01JUL20	07AUG20	38	DISEASE	被験者は肺癌 (非重篤) により死亡
CA209057-38-57 (6/M/C)	12MAR20	12MAR20	08APR20	20APR20	13	DISEASE	
CA209057-38-57 (6/F/C)	18APR20	19APR20	19APR20	09MAY20	21	DISEASE	直接の死因：低酸素性呼吸不全，死因の 基礎疾患：NSCLC
CA209057-38-57 (4/F/B)	22JUL20	25JUL20	22AUG20	26AUG20	5	OTHER	肺塞栓症の疑い
CA209057-38-57 (4/M/C)	22JUL20	22JUL20	22JUL20	09AUG20	19	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
 *なし：「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 6)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-38-57 (5/M/C)	25JUL20	26JUL20	22AUG20	12OCT20	52	DISEASE	基礎疾患である NSCLC の病勢進行による致死性の呼吸不全
CA209057-39-57 (4/M/C)	17SEP20	18SEP20	05DEC20	20JUN20*	198	DISEASE	
CA209057-40-57 (5/F/C)	07AUG20	09AUG20	03OCT20	22MAR20*	171	UNKNOWN	
CA209057-41-57 (5/F/I)	26APR20	29APR20	15OCT20	25JUL20*	284	DISEASE	
CA209057-42-57 (7/F/C)	29OCT20	29OCT20	24DEC20	26MAR20*	93	DISEASE	
CA209057-45-57 (6/M/A)	24OCT20	24OCT20	19DEC20	30JUL20*	224	DISEASE	
CA209057-46-57 (5/F/A)	12AUG20	12AUG20	04OCT20	13NOV20*	406	DISEASE	
CA209057-47-57 (7/F/C)	25APR20	26APR20	07JUN20	26JAN20**	599	DISEASE	
CA209057-48-57 (4/F/O)	04JUL20	05JUL20	05JUL20	10JUL20	6	DISEASE	
CA209057-48-57 (6/M/O)	19SEP20	20SEP20	18OCT20	29NOV20	43	DISEASE	
CA209057-50-57 (6/F/O)	26NOV20	26NOV20	15APR20*	05JUN20*	52	OTHER	呼吸不全
CA209057-51-57 (6/M/C)	15OCT20	15OCT20	29OCT20	12JAN20*	76	DISEASE	
CA209057-53-57 (6/F/C)	03OCT20	04OCT20	14FEB20*	30MAR20*	45	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 7)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-54-57 (6/F/C)	06SEP20	09SEP20	23SEP20	02NOV20	41	DISEASE	
CA209057-54-57 (5/M/C)	11NOV20	12NOV20	28JAN20*	31OCT20*	277	DISEASE	
CA209057-55-57 (6/M/C)	31JUL20	01AUG20	24APR20*	07OCT20*	167	DISEASE	
CA209057-55-57 (7/M/C)	16OCT20	17OCT20	31JAN20*	29JUL20*	180	DISEASE	
CA209057-55-57 (6/M/C)	26DEC20	27DEC20	06MAR20*	14AUG20*	162	DISEASE	
CA209057-56-57 (5/F/O)	08NOV20	11NOV20	20FEB20*	15NOV20*	269	DISEASE	
CA209057-61-57 (5/M/C)	09SEP20	10SEP20	03DEC20	05FEB20*	65	OTHER	心肺停止
CA209057-63-57 (6/M/C)	24JUL20	25JUL20	18OCT20	06FEB20*	112	DISEASE	
CA209057-68-57 (5/F/C)	21NOV20	22NOV20	16JAN20*	23MAY20*	128	DISEASE	
CA209057-70-57 (6/F/C)	06MAY20	07MAY20	10SEP20	08FEB20**	517	DISEASE	
CA209057-70-57 (5/M/C)	06JUN20	10JUN20	24JUN20	06JUL20	13	UNKNOWN	
CA209057-70-57 (6/F/C)	26AUG20	27AUG20	10SEP20	18OCT20	39	DISEASE	
CA209057-73-57 (6/M/C)	31JUL20	01AUG20	06NOV20	05AUG20*	273	DISEASE	
CA209057-73-57 (7/M/C)	08OCT20	08OCT20	17FEB20*	23JAN20**	341	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 8)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-77-57 (5/F/C)	26AUG20	28AUG20	13SEP20	12NOV20	61	DISEASE	
CA209057-77-57 (5/F/C)	10SEP20	12SEP20	06DEC20	09OCT20*	308	DISEASE	
CA209057-77-57 (6/M/C)	28OCT20	30OCT20	30OCT20	18NOV20	20	DISEASE	
CA209057-77-57 (6/M/C)	28OCT20	30OCT20	11DEC20	23DEC20	13	OTHER	呼吸困難
CA209057-78-57 (4/M/C)	22MAY20	22MAY20	10FEB20*	12SEP20*	215	DISEASE	
CA209057-78-57 (4/F/C)	18JUN20	18JUN20	15AUG20	28MAR20*	226	DISEASE	
CA209057-82-57 (6/M/C)	30JAN20	01FEB20	01MAR20	22MAR20	22	DISEASE	
CA209057-82-57 (5/M/C)	09APR20	11APR20	10MAY20	10JUL20	62	DISEASE	
CA209057-82-57 (5/F/C)	11JUN20	13JUN20	02SEP20	28SEP20	27	DISEASE	
CA209057-83-57 (7/M/C)	13AUG20	14AUG20	08OCT20	16DEC20	70	DISEASE	
CA209057-83-57 (5/F/C)	12NOV20	13NOV20	18DEC20	24AUG20*	250	DISEASE	
CA209057-84-57 (6/F/C)	02AUG20	05AUG20	16SEP20	18OCT20	33	DISEASE	
CA209057-85-57 (6/M/C)	29JUL20	30JUL20	30JUL20	10SEP20	43	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 9)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-85-57 (6/F/C)	12AUG20	14AUG20	12SEP20	03OCT20	22	OTHER	呼吸不全
CA209057-85-57 (6/M/C)	20NOV20	22NOV20	17JAN20*	06JAN20**	355	DISEASE	
CA209057-87-57 (6/F/C)	04MAR20	07MAR20	03MAY20	14JAN20*	257	DISEASE	
CA209057-87-57 (6/M/C)	18MAR20	19MAR20	19MAR20	01APR20	14	DISEASE	
CA209057-87-57 (5/F/C)	01JUL20	04JUL20	30AUG20	06DEC20	99	DISEASE	
CA209057-88-57 (6/M/C)	06AUG20	08AUG20	14NOV20	20FEB20*	99	DISEASE	
CA209057-88-57 (6/M/C)	07OCT20	09OCT20	13NOV20	03DEC20	21	DISEASE	
CA209057-89-57 (4/M/C)	12AUG20	14AUG20	11SEP20	02OCT20	22	DISEASE	
CA209057-89-57 (7/M/C)	28AUG20	02SEP20	16SEP20	09NOV20	55	DISEASE	
CA209057-89-57 (7/F/C)	21OCT20	22OCT20	12NOV20	20DEC20	39	DISEASE	
CA209057-90-57 (6/F/C)	27MAY20	28MAY20	28MAY20	19JUN20	23	DISEASE	基礎疾患進行
CA209057-90-57 (6/F/C)	15JUL20	17JUL20	25SEP20	13MAY20*	231	DISEASE	
CA209057-90-57 (5/M/C)	29JUL20	31JUL20	09OCT20	20FEB20**	500	DISEASE	
CA209057-90-57 (7/M/C)	22NOV20	25NOV20	23DEC20	07FEB20*	47	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,

- *なし: 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 10)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-91-57 (6 /F/C)	02APR20	04APR20	19APR20	08MAY20	20	DISEASE	
CA209057-91-57 (4 /F/C)	30SEP20	01OCT20	24FEB20*	03MAR20*	8	OTHER	多臓器不全
CA209057-94-57 (6 /M/C)	24SEP20	25SEP20	23OCT20	03AUG20*	285	DISEASE	
CA209057-95-57 (6 /F/C)	22AUG20	27AUG20	16DEC20	05FEB20*	52	OTHER	敗血症
CA209057-97-57 (5 /F/C)	22APR20	23APR20	21JAN20*	17OCT20*	270	DISEASE	
CA209057-99-57 (6 /M/C)	12NOV20	13NOV20	28NOV20	13DEC20	16	OTHER	リズム障害に関連する心肺不全
CA209057-100-57 (6 /M/C)	18FEB20	19FEB20	08MAY20	21JUN20	45	DISEASE	
CA209057-100-57 (5 /M/C)	22AUG20	23AUG20	02DEC20	04DEC20	3	DISEASE	
CA209057-102-57 (5 /M/C)	11MAR20	13MAR20	28MAR20	03JUN20	68	DISEASE	
CA209057-102-57 (5 /F/C)	06AUG20	08AUG20	04OCT20	20NOV20	48	DISEASE	
CA209057-102-57 (7 /M/C)	19AUG20	21AUG20	30OCT20	18JUN20*	232	DISEASE	
CA209057-102-57 (5 /F/C)	03SEP20	05SEP20	15JAN20*	18JAN20*	4	OTHER	肺塞栓症
CA209057-103-57 (6 /F/C)	04JUL20	04JUL20	19JUL20	03AUG20	16	DISEASE	
CA209057-103-57 (7 /F/C)	25SEP20	26SEP20	11OCT20	07FEB20*	120	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 11)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-103-57 (7/F/C)	01NOV20	04NOV20	23DEC20	14MAY20*	143	DISEASE	
CA209057-104-57 (6/F/C)	11APR20	12APR20	23DEC20	20DEC20*	363	DISEASE	
CA209057-108-57 (5/M/C)	11JUN20	12JUN20	08AUG20	20NOV20*	470	DISEASE	
CA209057-108-57 (7/F/C)	11JUN20	12JUN20	04JUL20	01SEP20*	425	DISEASE	
CA209057-108-57 (4/F/C)	17JUL20	18JUL20	15AUG20	14AUG20*	365	OTHER	乳がん
CA209057-108-57 (4/F/C)	02OCT20	03OCT20	14NOV20	24OCT20*	345	DISEASE	
CA209057-108-57 (7/M/C)	09OCT20	10OCT20	05DEC20	03FEB20*	61	DISEASE	
CA209057-108-57 (4/M/C)	23OCT20	24OCT20	30DEC20*	27FEB20**	60	OTHER	敗血症
CA209057-110-57 (6/M/C)	07JAN20	08JAN20	16APR20	04JUL20	80	OTHER	被験者はニューモシスティスカリニ肺炎を呈していた
CA209057-110-57 (4/M/C)	06MAR20	07MAR20	07MAR20	03APR20	28	OTHER	肺炎
CA209057-112-57 (5/F/C)	18APR20	18APR20	17MAY20	18JUN20	33	DISEASE	
CA209057-112-57 (6/F/C)	19NOV20	19NOV20	02JAN20*	25APR20*	114	DISEASE	
CA209057-112-57 (6/M/C)	12NOV20	12NOV20	27NOV20	16DEC20	20	DISEASE	
CA209057-112-57 (6/M/C)	19NOV20	19NOV20	27AUG20*	31DEC20*	127	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 12)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-112-57 (4 /M/C)	21NOV20	21NOV20	10JAN20*	01JUN20*	143	DISEASE	
CA209057-113-57 (4 /M/C)	30JUL20	30JUL20	17DEC20	07OCT20*	295	DISEASE	
CA209057-113-57 (5 /F/C)	13SEP20	13SEP20	20DEC20	31DEC20*	377	DISEASE	
CA209057-113-57 (5 /M/C)	24SEP20	24SEP20	05NOV20	23FEB20**	476	DISEASE	
CA209057-113-57 (6 /F/C)	11OCT20	11OCT20	15NOV20	08DEC20	24	DISEASE	
CA209057-114-57 (5 /M/C)	26MAR20	27MAR20	27MAR20	27APR20	32	DISEASE	
CA209057-114-57 (5 /M/C)	09JUL20	10JUL20	05SEP20	21MAY20*	259	DISEASE	
CA209057-117-57 (6 /M/C)	02MAY20	03MAY20	03MAY20	27MAY20	25	DISEASE	
CA209057-118-57 (6 /F/C)	10MAY20	13MAY20	08JUL20	15AUG20	39	DISEASE	
CA209057-121-57 (5 /M/C)	18NOV20	21NOV20	20FEB20*	05APR20*	45	DISEASE	
CA209057-122-57 (6 /M/C)	03MAY20	08MAY20	19JUN20	04JUL20	16	DISEASE	
CA209057-124-57 (6 /M/C)	13SEP20	13SEP20	22NOV20	01MAR20*	100	DISEASE	
CA209057-124-57 (6 /M/C)	04NOV20	05NOV20	19NOV20	20DEC20	32	DISEASE	
CA209057-132-57 (6 /M/O)	15AUG20	17AUG20	08NOV20	18FEB20**	468	OTHER	術後合併症

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 13)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-133-57 (4/M/C)	16AUG20	19AUG20	07OCT20	27FEB20**	509	OTHER	胸痛/呼吸困難/心停止/広範囲肺塞栓症の疑い
CA209057-134-57 (4/M/C)	03JUN20	05JUN20	28AUG20	07FEB20*	164	DISEASE	
CA209057-134-57 (8/M/C)	20AUG20	23AUG20	17OCT20	15FEB20*	122	DISEASE	
CA209057-134-57 (7/F/C)	23SEP20	24SEP20	06MAY20*	26OCT20*	174	DISEASE	
CA209057-138-57 (5/M/C)	27NOV20	03DEC20	08APR20*	04MAR20**	331	DISEASE	
CA209057-141-57 (4/F/C)	15OCT20	15OCT20	10DEC20	09JUN20*	182	OTHER	血栓塞栓症
CA209057-141-57 (6/F/C)	18NOV20	20NOV20	04DEC20	16JAN20*	44	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 14)

DOCETAXEL

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-1-57 (6/M/C)	07FEB20	07FEB20	22APR20	25NOV20	218	DISEASE	
CA209057-1-57 (5/M/C)	04APR20	05APR20	05APR20	29SEP20	178	DISEASE	
CA209057-1-57 (6/F/C)	10OCT20	10OCT20	26NOV20	05FEB20*	72	DISEASE	
CA209057-1-57 (6/M/C)	17OCT20	17OCT20	30OCT20*	07FEB20**	101	DISEASE	
CA209057-2-57 (7/M/C)	21MAR20	22MAR20	19APR20	17NOV20	213	DISEASE	
CA209057-2-57 (6/M/C)	30APR20	02MAY20	04SEP20	18MAR20*	196	DISEASE	
CA209057-2-57 (6/M/C)	23JUL20	24JUL20	03OCT20	03MAR20*	152	DISEASE	
CA209057-3-57 (5/M/C)	04APR20	05APR20	26APR20	16NOV20	205	DISEASE	
CA209057-4-57 (4/F/C)	02APR20	02APR20	12AUG20	28MAY20*	290	DISEASE	
CA209057-4-57 (4/F/C)	10MAY20	13MAY20	25JUN20	03APR20*	283	DISEASE	
CA209057-4-57 (7/M/C)	23MAY20	24MAY20	29NOV20	07APR20*	130	DISEASE	
CA209057-4-57 (5/M/C)	22JUL20	24JUL20	06SEP20	25OCT20	50	DISEASE	
CA209057-5-57 (8/F/C)	04JUL20	04JUL20	26SEP20	15OCT20	20	OTHER	両側性肺炎
CA209057-5-57 (7/M/C)	11OCT20	11OCT20	05NOV20	25FEB20*	113	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 15)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-6-57 (7/M/C)	27MAR20	28MAR20	28MAR20	04APR20	8	DISEASE	
CA209057-6-57 (5/M/C)	18JUN20	19JUN20	23OCT20	03JUN20*	224	DISEASE	
CA209057-6-57 (6/F/C)	21JUN20	21JUN20	26AUG20	09DEC20	106	DISEASE	
CA209057-6-57 (5/F/C)	02AUG20	02AUG20	16SEP20	07DEC20*	448	UNKNOWN	
CA209057-6-57 (6/M/C)	25JUL20	25JUL20	25JUL20	15AUG20	22	DISEASE	
CA209057-6-57 (5/F/C)	30JUL20	31JUL20	11SEP20	10JAN20*	122	DISEASE	
CA209057-6-57 (3/F/C)	09OCT20	09OCT20	12FEB20*	24APR20*	72	DISEASE	
CA209057-6-57 (7/F/C)	24SEP20	24SEP20	24SEP20	17FEB20*	147	DISEASE	
CA209057-6-57 (7/M/C)	19NOV20	19NOV20	11FEB20*	22JUN20*	132	UNKNOWN	
CA209057-6-57 (7/M/C)	20NOV20	20NOV20	17FEB20*	21SEP20*	217	UNKNOWN	
CA209057-6-57 (6/F/C)	31DEC20	31DEC20	06MAR20*	09DEC20*	279	DISEASE	
CA209057-7-57 (5/F/C)	22FEB20	23FEB20	14AUG20	03FEB20*	174	DISEASE	
CA209057-7-57 (7/F/C)	15APR20	15APR20	29MAY20	03AUG20	67	DISEASE	
CA209057-7-57 (6/M/C)	15AUG20	15AUG20	15AUG20	08OCT20	55	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 16)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-8-57 (5/F/B)	11DEC20	12DEC20	06MAR20*	04JUL20**	121	DISEASE	
CA209057-8-57 (7/M/C)	13MAR20	15MAR20	27JUN20	06MAY20*	314	DISEASE	
CA209057-8-57 (5/M/C)	28MAY20	29MAY20	19JUN20	16AUG20	59	DISEASE	肺がん
CA209057-9-57 (6/F/P)	26AUG20	26AUG20	18DEC20	10DEC20*	358	DISEASE	
CA209057-9-57 (7/F/A)	09SEP20	11SEP20	13NOV20	19JUN20*	219	DISEASE	
CA209057-9-57 (7/M/C)	30SEP20	02OCT20	02DEC20	08DEC20*	372	DISEASE	
CA209057-9-57 (5/F/O)	08OCT20	10OCT20	10OCT20	07DEC20	59	DISEASE	
CA209057-10-57 (5/F/C)	12JUN20	13JUN20	04JUL20	21AUG20	49	OTHER	気管支感染
CA209057-10-57 (4/M/C)	30SEP20	30SEP20	30SEP20	04DEC20	66	DISEASE	
CA209057-12-57 (7/F/C)	22MAR20	25MAR20	19JUL20	28JAN20*	194	DISEASE	病勢進行
CA209057-12-57 (7/M/C)	13MAY20	14MAY20	16OCT20	27JUN20*	255	DISEASE	病勢進行
CA209057-12-57 (5/F/C)	20MAY20	22MAY20	19MAR20*	25JUL20*	129	DISEASE	病勢進行
CA209057-14-57 (6/F/C)	22JAN20	23JAN20	22OCT20	14JUN20*	236	DISEASE	
CA209057-14-57 (6/F/C)	24APR20	26APR20	28APR20*	16SEP20*	142	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 17)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-16-57 (5/F/C)	05APR20	08APR20	22MAY20	23FEB20*	278	DISEASE	
CA209057-17-57 (5/F/C)	28AUG20	29AUG20	29AUG20	01OCT20	34	OTHER	肺炎
CA209057-18-57 (6/M/C)	03JUN20	05JUN20	17JUL20	27JAN20*	195	DISEASE	
CA209057-19-57 (5/F/C)	07FEB20	08FEB20	08FEB20	29MAR20	50	DISEASE	
CA209057-19-57 (6/M/C)	05MAR20	08MAR20	04JUN20	03DEC20	183	DISEASE	
CA209057-19-57 (7/F/C)	28MAY20	04JUN20	17JUL20	16OCT20	92	DISEASE	
CA209057-20-57 (6/M/C)	18APR20	19APR20	30MAY20	13AUG20	76	DISEASE	
CA209057-21-57 (6/F/C)	13FEB20	18FEB20	01JUL20	05JAN20*	189	DISEASE	
CA209057-21-57 (6/F/C)	01MAR20	04MAR20	15APR20	15NOV20	215	DISEASE	
CA209057-21-57 (5/F/C)	26APR20	29APR20	29APR20	30JUN20	63	DISEASE	
CA209057-23-57 (6/F/C)	20FEB20	21FEB20	08AUG20	13JUL20*	340	DISEASE	
CA209057-23-57 (6/M/C)	09APR20	09APR20	21MAY20	23FEB20*	279	DISEASE	
CA209057-23-57 (7/F/C)	14MAY20	16MAY20	27JUN20	20JUL20*	389	DISEASE	
CA209057-23-57 (6/M/C)	29MAY20	30MAY20	11JUL20	14MAY20*	308	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 18)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-23-57 (6 /F/C)	05AUG20	14AUG20	24DEC20	12MAY20*	140	DISEASE	
CA209057-23-57 (5 /M/B)	04OCT20	07OCT20	28OCT20	25DEC20	59	DISEASE	
CA209057-24-57 (6 /F/B)	06NOV20	07NOV20	07NOV20	22NOV20	16	DISEASE	
CA209057-25-57 (7 /M/C)	08MAY20	09MAY20	30MAY20	28SEP20	122	DISEASE	
CA209057-25-57 (6 /M/C)	08NOV20	12NOV20	03DEC20	22JAN20**	51	DISEASE	
CA209057-26-57 (5 /F/C)	06MAR20	08MAR20	03JUN20	08OCT20*	493	DISEASE	
CA209057-26-57 (7 /M/C)	17MAY20	20MAY20	04NOV20	30NOV20*	392	DISEASE	
CA209057-27-57 (7 /M/C)	08NOV20	08NOV20	08NOV20	09DEC20	32	DISEASE	
CA209057-27-57 (6 /M/C)	18MAR20	18MAR20	10JUN20	07DEC20	181	DISEASE	
CA209057-27-57 (5 /M/C)	02MAY20	02MAY20	13JUN20	21NOV20	162	DISEASE	
CA209057-27-57 (6 /F/C)	19AUG20	20AUG20	21OCT20	02JAN20**	439	DISEASE	
CA209057-27-57 (7 /M/C)	05AUG20	05AUG20	05AUG20	27AUG20*	388	DISEASE	
CA209057-27-57 (6 /M/C)	24OCT20	05NOV20	17MAR20*	21OCT20*	219	DISEASE	
CA209057-28-57 (7 /F/C)	13MAR20	15MAR20	07JUN20	03SEP20	89	UNKNOWN	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 19)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-28-57 (6/F/C)	01MAY20	02MAY20	06SEP20	30DEC20	116	UNKNOWN	
CA209057-28-57 (7/F/C)	10JUN20	12JUN20	12JUN20	22NOV20	164	DISEASE	
CA209057-28-57 (5/F/B)	22JUL20	22JUL20	05SEP20	29DEC20	116	UNKNOWN	理由の記録なし
CA209057-28-57 (7/M/C)	20NOV20	21NOV20	13FEB20*	16JAN20**	338	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/M/C)	04FEB20	05FEB20	19MAR20	17SEP20	183	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/M/C)	04FEB20	06FEB20	20MAR20	06OCT20	201	DISEASE	
CA209057-30-57 (5/F/B)	01MAR20	01MAR20	01MAR20	04APR20	35	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/F/A)	05MAR20	06MAR20	06MAR20	29SEP20	208	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/M/C)	30APR20	01MAY20	22MAY20	13SEP20	115	DISEASE	
CA209057-30-57 (6/F/C)	20MAY20	22MAY20	10JUL20	17OCT20	100	DISEASE	
CA209057-30-57 (4/F/C)	28MAY20	29MAY20	19JUN20	04SEP20	78	DISEASE	
CA209057-34-57 (7/F/C)	13SEP20	16SEP20	21JAN20*	20JUL20*	181	DISEASE	
CA209057-35-57 (6/F/C)	11JUL20	11JUL20	22AUG20	10NOV20	81	DISEASE	
CA209057-35-57 (5/M/C)	15JUL20	17JUL20	20NOV20	01FEB20*	74	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 20)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-35-57 (5/M/C)	04NOV20	06NOV20	12MAR20*	24JAN20**	319	DISEASE	
CA209057-37-57 (7/M/C)	13AUG20	15AUG20	12NOV20	23MAR20*	132	DISEASE	
CA209057-39-57 (7/F/C)	30JUL20	30JUL20	02OCT20	11NOV20	41	DISEASE	
CA209057-39-57 (6/F/C)	18OCT20	18OCT20	04DEC20	17MAY20*	165	DISEASE	
CA209057-42-57 (8/F/C)	16MAY20	17MAY20	07JUN20	31JUL20	55	UNKNOWN	
CA209057-42-57 (6/M/C)	11SEP20	12SEP20	07NOV20	02MAY20*	177	OTHER	心肺停止
CA209057-42-57 (4/M/C)	21NOV20	22NOV20	13JAN20*	02FEB20**	386	UNKNOWN	
CA209057-46-57 (5/F/A)	13JUN20	13JUN20	11DEC20	16MAY20*	157	DISEASE	
CA209057-47-57 (6/M/O)	11OCT20	14OCT20	14OCT20	05DEC20	53	DISEASE	
CA209057-47-57 (6/M/C)	25OCT20	28OCT20	10DEC20	08APR20*	120	DISEASE	
CA209057-47-57 (7/M/C)	05NOV20	07NOV20	20DEC20	18MAR20*	89	DISEASE	基礎疾患である NSCLC の病勢進行
CA209057-48-57 (6/F/O)	06AUG20	08AUG20	30OCT20	25DEC20	57	UNKNOWN	死因についてのデータなし
CA209057-51-57 (7/M/C)	22OCT20	24OCT20	26DEC20	29JUL20*	216	DISEASE	
CA209057-52-57 (7/F/C)	14NOV20	14NOV20	02JAN20*	01OCT20*	273	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 21)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-53-57 (6 /F/C)	29OCT20	30OCT20	23JAN20*	15JUL20*	174	DISEASE	
CA209057-54-57 (5 /M/B)	06SEP20	09SEP20	12FEB20*	27JAN20**	350	DISEASE	
CA209057-54-57 (7 /M/C)	14OCT20	16OCT20	01APR20*	16FEB20**	322	DISEASE	
CA209057-55-57 (4 /M/C)	19AUG20	20AUG20	22OCT20	19MAR20*	149	DISEASE	
CA209057-55-57 (6 /M/C)	28AUG20	29AUG20	07NOV20	29DEC20	53	OTHER	肺炎
CA209057-55-57 (5 /F/C)	03OCT20	04OCT20	26MAR20*	26SEP20*	185	DISEASE	
CA209057-62-57 (4 /M/C)	13JUN20	14JUN20	25JUL20	05AUG20	12	DISEASE	被験者は呼吸器不全による CT 及び MRI を実施後に自宅で死亡
CA209057-63-57 (7 /M/C)	17JUN20	18JUN20	25SEP20	11JAN20*	109	DISEASE	
CA209057-68-57 (4 /M/C)	17OCT20	18OCT20	06DEC20	11DEC20	6	DISEASE	
CA209057-68-57 (7 /M/C)	23OCT20	25OCT20	06DEC20	24DEC20	19	OTHER	気管支炎
CA209057-68-57 (5 /M/C)	22NOV20	25NOV20	02APR20*	16MAY20*	45	DISEASE	
CA209057-70-57 (5 /M/C)	22APR20	25APR20	21JUN20	31JAN20*	225	DISEASE	
CA209057-70-57 (6 /F/C)	23JUL20	24JUL20	14AUG20	28SEP20	46	DISEASE	
CA209057-70-57 (5 /M/C)	12AUG20	13AUG20	26NOV20	05MAR20*	100	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 22)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-72-57 (4/F/C)	18SEP20	19SEP20	12DEC20	06JAN20*	26	DISEASE	
CA209057-73-57 (4/F/C)	06AUG20	07AUG20	11SEP20	15DEC20	96	DISEASE	
CA209057-73-57 (5/M/C)	13NOV20	14NOV20	13FEB20*	15JUN20**	123	DISEASE	
CA209057-74-57 (6/F/C)	05DEC20	05DEC20	31DEC20	14APR20*	105	DISEASE	
CA209057-77-57 (6/M/C)	27NOV20	29NOV20	20DEC20	11JAN20*	23	OTHER	肺炎
CA209057-78-57 (5/F/C)	16MAY20	16MAY20	30DEC20	07FEB20*	40	DISEASE	患者は*20年2月3日に治験を中止し,*20年2月20日に脱落が IVRS に記録された
CA209057-78-57 (5/M/C)	25JUN20	26JUN20	30OCT20	16FEB20*	110	DISEASE	
CA209057-78-57 (6/M/C)	27JUN20	27JUN20	09AUG20	13DEC20	127	DISEASE	
CA209057-78-57 (6/F/C)	02JUL20	03JUL20	30JAN20*	01MAY20*	92	DISEASE	
CA209057-78-57 (7/M/C)	28AUG20	28AUG20	22JAN20*	09FEB20**	384	DISEASE	
CA209057-78-57 (5/F/C)	31OCT20	01NOV20	18DEC20	11JAN20*	25	DISEASE	
CA209057-82-57 (6/M/C)	14FEB20	15FEB20	29MAR20	08APR20	11	OTHER	呼吸不全
CA209057-82-57 (6/F/C)	12JUN20	14JUN20	31OCT20	31JUL20*	274	DISEASE	
CA209057-82-57 (7/M/C)	19JUN20	21JUN20	13JUL20	11AUG20	30	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 23)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-83-57 (6 /M/C)	02JUL20	03JUL20	03JUL20	30AUG20	59	DISEASE	
CA209057-83-57 (7 /F/C)	16JUL20	16JUL20	06AUG20	19AUG20*	379	DISEASE	
CA209057-85-57 (6 /M/C)	27MAR20	28MAR20	10MAY20	23JUN20	45	DISEASE	
CA209057-85-57 (7 /M/C)	15MAY20	17MAY20	04OCT20	27NOV20	55	DISEASE	
CA209057-85-57 (4 /M/C)	28JUN20	05JUL20	19AUG20	16JAN20**	516	DISEASE	
CA209057-86-57 (6 /M/C)	27MAR20	28MAR20	11JUL20	23SEP20*	440	DISEASE	
CA209057-86-57 (7 /M/C)	03APR20	04APR20	24MAY20	28FEB20**	646	DISEASE	
CA209057-88-57 (5 /F/C)	15NOV20	18NOV20	03JAN20*	24MAR20*	81	DISEASE	
CA209057-89-57 (7 /M/C)	24JUN20	26JUN20	28AUG20	22APR20*	238	DISEASE	
CA209057-90-57 (6 /M/C)	27MAY20	28MAY20	27DEC20	08SEP20*	256	DISEASE	
CA209057-90-57 (6 /M/C)	06NOV20	07NOV20	09JAN20*	20APR20*	102	DISEASE	
CA209057-91-57 (4 /M/C)	08MAR20	11MAR20	23APR20	03APR20*	346	DISEASE	
CA209057-91-57 (5 /M/C)	29APR20	30APR20	30APR20	03JUL20	65	DISEASE	
CA209057-91-57 (5 /F/C)	22JUL20	23JUL20	23JUL20	08FEB20*	201	UNKNOWN	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 24)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-91-57 (5/F/C)	14OCT20	16OCT20	06NOV20	01MAR20*	116	DISEASE	
CA209057-91-57 (6/F/C)	18NOV20	19NOV20	07JAN20*	06AUG20*	212	DISEASE	
CA209057-92-57 (6/F/C)	17JAN20	18JAN20	23MAY20	28DEC20	220	UNKNOWN	
CA209057-92-57 (4/F/C)	30APR20	02MAY20	02MAY20	27OCT20	179	DISEASE	
CA209057-93-57 (6/M/C)	30OCT20	31OCT20	12DEC20	08MAY20*	148	DISEASE	
CA209057-94-57 (6/M/C)	02OCT20	02OCT20	14APR20*	28OCT20*	198	DISEASE	
CA209057-95-57 (5/M/C)	27SEP20	30SEP20	03FEB20*	25SEP20*	235	DISEASE	
CA209057-96-57 (5/M/C)	12AUG20	13AUG20	18DEC20	16AUG20*	242	DISEASE	
CA209057-97-57 (7/M/C)	05FEB20	07FEB20	10APR20	30DEC20	265	UNKNOWN	
CA209057-97-57 (6/F/C)	25NOV20	26NOV20	11MAR20*	03MAR20**	358	DISEASE	
CA209057-98-57 (6/F/C)	17JUN20	18JUN20	15OCT20	18FEB20*	127	DISEASE	
CA209057-99-57 (5/M/C)	16MAY20	17MAY20	13SEP20	28NOV20	77	DISEASE	
CA209057-99-57 (6/M/C)	21SEP20	23SEP20	14JUN20*	25JUN20*	12	STUDY DRUG TOXICITY	発熱性好中球減少症
CA209057-100-57 (5/M/C)	18FEB20	19FEB20	26JUN20	16AUG20	52	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマスキングにおいて、
 *なし：「同年」を意味する
 *：「翌年」を意味する
 **：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 25)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-102-57 (4/M/C)	05MAR20	07MAR20	18APR20	30APR20	13	DISEASE	
CA209057-102-57 (7/M/C)	27MAY20	29MAY20	07OCT20	18APR20*	194	DISEASE	
CA209057-102-57 (7/M/C)	16JUL20	19JUL20	27NOV20	23APR20*	148	DISEASE	
CA209057-102-57 (5/F/C)	12AUG20	14AUG20	30JAN20*	23FEB20**	390	DISEASE	
CA209057-102-57 (6/M/C)	26AUG20	29AUG20	29NOV20	14JUN20*	198	DISEASE	
CA209057-102-57 (5/F/C)	04NOV20	06NOV20	17JUL20*	18NOV20*	125	DISEASE	
CA209057-102-57 (6/M/C)	11NOV20	13NOV20	30APR20*	03AUG20*	96	DISEASE	
CA209057-103-57 (6/M/C)	31JAN20	31JAN20	06JUN20	18SEP20*	470	DISEASE	
CA209057-103-57 (5/M/C)	14MAR20	15MAR20	19JUL20	20FEB20**	582	DISEASE	
CA209057-103-57 (6/M/C)	28OCT20	31OCT20	08JAN20*	28MAY20*	141	DISEASE	
CA209057-103-57 (7/M/C)	11NOV20	13NOV20	26FEB20*	10DEC20*	288	DISEASE	
CA209057-104-57 (4/F/C)	30JUL20	30JUL20	22OCT20	10AUG20*	293	DISEASE	
CA209057-104-57 (6/F/C)	02AUG20	05AUG20	28AUG20	02OCT20	36	DISEASE	
CA209057-108-57 (5/M/C)	08AUG20	09AUG20	03JUL20*	21OCT20*	111	OTHER	肺炎

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,

- *なし: 「同年」を意味する
- * : 「翌年」を意味する
- ** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 26)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-108-57 (3/M/C)	30SEP20	01OCT20	01OCT20	15OCT20	15	UNKNOWN	
CA209057-112-57 (7/M/C)	05APR20	05APR20	09AUG20	18OCT20	71	DISEASE	
CA209057-112-57 (7/M/C)	24MAY20	24MAY20	21JUN20	28AUG20	69	DISEASE	
CA209057-112-57 (7/M/C)	03JUL20	03JUL20	03JUL20	25JUL20	23	DISEASE	肺がん
CA209057-112-57 (6/M/C)	01OCT20	01OCT20	03DEC20	08JAN20*	37	DISEASE	
CA209057-113-57 (3/M/C)	10SEP20	10SEP20	22OCT20	09MAR20*	139	DISEASE	
CA209057-113-57 (5/F/C)	15OCT20	15OCT20	01APR20*	11OCT20*	194	DISEASE	
CA209057-113-57 (5/M/C)	25OCT20	25OCT20	20DEC20	19JAN20*	31	DISEASE	
CA209057-114-57 (6/F/C)	13MAR20	14MAR20	26JUN20	05SEP20*	437	DISEASE	
CA209057-114-57 (7/M/C)	11APR20	12APR20	03MAY20	06SEP20*	492	DISEASE	
CA209057-114-57 (7/M/C)	21JUN20	24JUN20	06AUG20	16DEC20	133	DISEASE	
CA209057-114-57 (6/M/C)	19JUN20	21JUN20	23AUG20	12SEP20	21	DISEASE	
CA209057-114-57 (7/M/C)	16JUL20	19JUL20	28NOV20	28NOV20*	366	DISEASE	
CA209057-114-57 (7/M/C)	16SEP20	17SEP20	24FEB20*	08JUL20*	135	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード, 年齢以外のマ
スキングにおいて,
*なし: 「同年」を意味する
* : 「翌年」を意味する
** : 「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 27)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-114-57 (6/M/C)	17SEP20	19SEP20	14NOV20	05DEC20*	387	DISEASE	
CA209057-115-57 (5/M/C)	22AUG20	22AUG20	21NOV20	31MAY20*	192	DISEASE	
CA209057-115-57 (5/F/C)	29AUG20	29AUG20	10OCT20	02DEC20	54	DISEASE	
CA209057-117-57 (6/M/C)	03JUN20	05JUN20	07AUG20	07JAN20*	154	DISEASE	
CA209057-117-57 (5/M/C)	22JUN20	24JUN20	06NOV20	24DEC20	49	OTHER	両側性の INTERSTITIAL SYNDROME が 単独で悪化したか又はドセタキセルが原 因の可能性
CA209057-117-57 (5/M/C)	23OCT20	24OCT20	14NOV20	14MAY20*	182	DISEASE	
CA209057-118-57 (6/F/C)	07MAY20	13MAY20	03JUN20	26JUN20	24	DISEASE	
CA209057-121-57 (6/M/C)	02OCT20	04OCT20	30DEC20	16MAR20*	77	DISEASE	
CA209057-122-57 (7/F/C)	22APR20	24APR20	18SEP20	29AUG20*	346	DISEASE	
CA209057-122-57 (5/M/C)	12JUL20	13JUL20	13JUL20	20AUG20	39	DISEASE	
CA209057-123-57 (6/M/C)	21NOV20	21NOV20	03FEB20*	08APR20*	65	DISEASE	
CA209057-123-57 (6/M/C)	04DEC20	04DEC20	10FEB20*	20MAY20*	100	DISEASE	
CA209057-125-57 (7/M/C)	22APR20	23APR20	08OCT20	18JAN20*	103	DISEASE	
CA209057-133-57 (5/F/C)	20AUG20	21AUG20	02OCT20	04AUG20*	307	DISEASE	

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

被験者識別コード、年齢以外のマ
スキングにおいて、
*なし：「同年」を意味する
*：「翌年」を意味する
**：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.7-4 死亡例の一覧表 (CA209057 試験) (続き 28)

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	Reason for Death	Specify
CA209057-133-57 (5/M/C)	27NOV20	28NOV20	19DEC20	22APR20	125	DISEASE	
CA209057-134-57 (5/F/C)	27MAY20	29MAY20	29MAY20	24JUN20	27	DISEASE	
CA209057-134-57 (6/F/C)	01JUL20	03JUL20	14AUG20	14DEC20	123	DISEASE	
CA209057-135-57 (5/F/C)	02JUL20	02JUL20	20AUG20	09SEP20	21	DISEASE	
CA209057-135-57 (6/F/B)	05AUG20	06AUG20	15JUL20*	09MAR20**	238	DISEASE	
CA209057-135-57 (5/F/C)	30SEP20	02OCT20	13NOV20	06AUG20*	267	DISEASE	
CA209057-141-57 (6/F/C)	11SEP20	11SEP20	11SEP20	28NOV20	79	DISEASE	
CA209057-141-57 (5/M/C)	16SEP20	17SEP20	19NOV20	30SEP20*	316	OTHER	心停止による死亡

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

出典 [総括報告書 5.3.5.1-2 (CA209057 試験) Table S.6.63]

被験者識別コード, 年齢以外のマスキングにおいて,
 *なし: 「同年」を意味する
 * : 「翌年」を意味する
 ** : 「翌々年」を意味する