2.7.6.5.4 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA ver.17.1 を用いて読替えた．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

(1) 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.5-9 に示した．前治療に抵抗性の SQ-NSCLC 患者を対象にしたニボルマブの単剤療法は，ドセタキセル群と比較して血液毒性及び非血液毒性のいずれにおいても，より良好な安全性プロファイルを示した．各投与群で認められた有害事象は，これまでに報告されている事象，頻度及び重症度と大きな差異はなかった．また，ニボルマブ群において新たな安全性の懸念は確認されなかった．

表 2.7.6.5-9 安全性の結果の要約（CA209017 試験）

All Treated Subjects

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab N = 131		Docetaxel N = 129	
Deaths	**82 (62.5)**		**106 (82.2)**	
Within 30 days of last dose	16 (12.2)		20 (15.5)	
Within 100 days of last dose	46 (35.1)		54 (41.9)	
Due to Study Drug Toxicity	0		3 (2.3)	
	Any Grade	**Grade 3-5**	**Any Grade**	**Grade 3-5**
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)
All AEs (Regardless of Causality)	**127 (96.9)**	**67 (51.1)**	**125 (96.9)**	**94 (72.9)**
Most Frequent AEs (≥20%)				
呼吸困難	48 (36.6)	7 (5.3)	38 (29.5)	8 (6.2)
咳嗽	41 (31.3)	2 (1.5)	24 (18.6)	0
疲労	40 (30.5)	3 (2.3)	51 (39.5)	11 (8.5)
食欲減退	32 (24.4)	1 (0.8)	35 (27.1)	2 (1.6)
貧血	22 (16.8)	4 (3.1)	37 (28.7)	4 (3.1)
無力症	20 (15.3)	0	27 (20.9)	9 (7.0)
下痢	20 (15.3)	0	33 (25.6)	4 (3.1)
悪心	20 (15.3)	3 (2.3)	32 (24.8)	3 (2.3)
好中球減少症	2 (1.5)	1 (0.8)	43 (33.3)	38 (29.5)
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	29 (22.5)	1 (0.8)
Drug-related AEs	**76 (58.0)**	**9 (6.9)** [a]	**111 (86.0)**	**74 (57.4)**
Most Frequent AEs (≥15%)				
疲労	21 (16.0)	1 (0.8)	42 (32.6)	10 (7.8)
食欲減退	14 (10.7)	1 (0.8)	25 (19.4)	1 (0.8)
悪心	12 (9.2)	0	30 (23.3)	2 (1.6)
下痢	10 (7.6)	0	26 (20.2)	3 (2.3)
貧血	2 (1.5)	0	28 (21.7)	4 (3.1)
好中球減少症	1 (0.8)	0	42 (32.6)	38 (29.5)
脱毛症	0	0	29 (22.5)	1 (0.8)

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］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象及び副作用の項目別発現頻度

ニボルマブ群及びドセタキセル群のいずれも 96.9%の被験者で有害事象が，投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した（表 2.7.6.5-10）．

- ニボルマブ群で発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は，呼吸困難（36.6%），咳嗽（31.3%），疲労（30.5%）及び食欲減退（24.4%）であった．
- ドセタキセル群で発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は，疲労（39.5%），好中球減少症（33.3%），呼吸困難（29.5%），貧血（28.7%），食欲減退（27.1%），下痢（25.6%），悪心（24.8%），脱毛症（22.5%）及び無力症（20.9%）であった．
- Grade 3-5 の有害事象の発現頻度は，ドセタキセル群（72.9%）と比較してニボルマブ群（51.1%）で低かった．
- 咳嗽及び呼吸困難の発現頻度は，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で高かったが，Grade 3-4 の咳嗽及び呼吸困難の発現頻度は，両群とも同程度（咳嗽がそれぞれ 1.5%及び 0.0%，呼吸困難がそれぞれ 5.3%及び 6.2%）であった．

治験薬と関連のある有害事象（副作用）はニボルマブ群で 58.0%及びドセタキセル群で 86.0%に認められた（表 2.7.6.5-10）．

副作用の発現頻度はドセタキセル群と比較してニボルマブ群で低かった．

- 発現頻度が高かった副作用（10%以上）は，ニボルマブ群では疲労（16.0%）及び食欲減退（10.7%）であった．ドセタキセル群では，好中球減少症（32.6%），疲労（32.6%），悪心（23.3%），脱毛症（22.5%），貧血（21.7%），下痢（20.2%），食欲減退（19.4%），無力症（14.0%），末梢性ニューロパチー（11.6%），嘔吐（10.9%），発熱性好中球減少症（10.9%）及び筋肉痛（10.1%）であった．
- Grade 3-5 の副作用の発現頻度は，ドセタキセル群（57.4%）と比較してニボルマブ群（6.9%）で低かった．ニボルマブ群では Grade 5 の副作用は認められず，2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用もなかった．ドセタキセル群では Grade 5 の副作用が 3 名（2.3%）に認められ，3 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，好中球減少症が 38 名（29.5%），発熱性好中球減少症が 13 名（10.1%），疲労が 10 名（7.8%），好中球数減少が 6 名（4.7%），無力症，白血球数減少及び白血球減少症が各 5 名（3.9%），貧血が 4 名（3.1%），並びに下痢及び末梢性ニューロパチーが各 3 名（2.3%）であった．
- 最終投与後 100 日までに発現した副作用の両群の発現頻度は，全体，Grade 3-4 及び Grade 5 のいずれも最終投与後 30 日までに発現した副作用の発現頻度と同様であった．

表 2.7.6.5-10　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					
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（%）	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	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)		
肺臓炎	6 (4.6)	1 (0.8)		5 (3.8)			1 (0.8)					
湿性咳嗽	6 (4.6)						6 (4.7)					
慢性閉塞性肺疾患	4 (3.1)	2 (1.5)		1 (0.8)			2 (1.6)	1 (0.8)				
胸水	3 (2.3)			1 (0.8)			4 (3.1)	1 (0.8)				
呼吸不全	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)				2 (1.6)		2 (1.6)			
喘鳴	3 (2.3)			1 (0.8)			3 (2.3)					
鼻出血	2 (1.5)			2 (1.5)			5 (3.9)			2 (1.6)		
鼻閉	2 (1.5)						2 (1.6)					
肺塞栓症	2 (1.5)	2 (1.5)					3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	
誤嚥	1 (0.8)											
喘息	1 (0.8)											
労作性呼吸困難	1 (0.8)						5 (3.9)			1 (0.8)		
しゃっくり	1 (0.8)						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.6.1 及び Table S.6.5 を改変］

表 2.7.6.5-10 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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
低酸素症	1 (0.8)						2 (1.6)	1 (0.8)				
肺浸潤	1 (0.8)			1 (0.8)								
口腔咽頭痛	1 (0.8)						3 (2.3)			1 (0.8)		
起坐呼吸	1 (0.8)											
胸膜痛	1 (0.8)						1 (0.8)					
気胸	1 (0.8)						1 (0.8)					
肺出血	1 (0.8)						4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)		1 (0.8)
肺血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)										
ラ音	1 (0.8)						1 (0.8)					
鼻漏	1 (0.8)											
喀痰増加	1 (0.8)											
頻呼吸	1 (0.8)											
急性呼吸不全							1 (0.8)	1 (0.8)				
気管支出血							1 (0.8)					
間質性肺疾患							1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)
副鼻腔分泌過多							1 (0.8)					
呼吸性アシドーシス							1 (0.8)					
呼吸障害							1 (0.8)					
上気道性喘鳴							1 (0.8)					
上気道咳症候群							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 2.7.6.5-10　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					
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 (%)	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 (%)
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)		
疼痛	5 (3.8)	1 (0.8)					6 (4.7)			4 (3.1)		
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)			1 (0.8)			3 (2.3)			1 (0.8)		
非心臓性胸痛	4 (3.1)											
腋窩痛	3 (2.3)											
粘膜の炎症	3 (2.3)			3 (2.3)			13 (10.1)			12 (9.3)		
歩行障害	2 (1.5)			1 (0.8)			3 (2.3)			1 (0.8)		
倦怠感	2 (1.5)	1 (0.8)					2 (1.6)			2 (1.6)		
浮腫	2 (1.5)											
胸部不快感	1 (0.8)											
顔面浮腫	1 (0.8)											
体温変動感	1 (0.8)											
全身健康状態低下	1 (0.8)		1 (0.8)				2 (1.6)					
限局性浮腫	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 2.7.6.5-10　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					
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（%）	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（%）
突然死	1 (0.8)		1 (0.8)									
乾燥症	1 (0.8)											
カテーテル留置部位発疹							1 (0.8)			1 (0.8)		
不快感							1 (0.8)					
注入部位紅斑							1 (0.8)			1 (0.8)		
注射部位反応							1 (0.8)			1 (0.8)		
活動状態低下							1 (0.8)			1 (0.8)		
医療機器関連の血栓症							1 (0.8)					
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)	
腹痛	7 (5.3)			2 (1.5)			10 (7.8)	2 (1.6)		7 (5.4)	1 (0.8)	
嚥下障害	5 (3.8)	2 (1.5)					2 (1.6)			1 (0.8)		
消化不良	3 (2.3)			1 (0.8)			4 (3.1)			2 (1.6)		
上腹部痛	2 (1.5)						1 (0.8)					
大腸炎	2 (1.5)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
口内乾燥	2 (1.5)			2 (1.5)			2 (1.6)			1 (0.8)		
口腔内痛	2 (1.5)						3 (2.3)			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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)
口内炎	2 (1.5)			2 (1.5)			4 (3.1)			3 (2.3)		
腹部膨満	1 (0.8)						2 (1.6)			1 (0.8)		
口唇炎	1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)		
十二指腸潰瘍	1 (0.8)			1 (0.8)								
心窩部不快感	1 (0.8)											
吐血	1 (0.8)											
血便排泄	1 (0.8)											
胃酸過多	1 (0.8)											
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)			1 (0.8)								
腹部不快感							1 (0.8)					
痔瘻							1 (0.8)					
肛門そう痒症							1 (0.8)			1 (0.8)		
放屁							1 (0.8)			1 (0.8)		
胃炎							1 (0.8)			1 (0.8)		
胃食道逆流性疾患							3 (2.3)					
歯肉痛							1 (0.8)					
舌炎							1 (0.8)			1 (0.8)		
痔核							3 (2.3)					
胃排出不全							1 (0.8)					
腸管穿孔							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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
嚥下痛							1 (0.8)					
口腔知覚不全							1 (0.8)			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)		
低カリウム血症	6 (4.6)	1 (0.8)					4 (3.1)			3 (2.3)		
高カリウム血症	3 (2.3)						2 (1.6)			1 (0.8)		
低アルブミン血症	3 (2.3)						3 (2.3)			2 (1.6)		
低カルシウム血症	3 (2.3)	2 (1.5)										
低リン酸血症	3 (2.3)	2 (1.5)										
糖尿病	1 (0.8)						1 (0.8)					
低ナトリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)					5 (3.9)	3 (2.3)		2 (1.6)	2 (1.6)	
鉄欠乏	1 (0.8)											
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)										
低血糖症							2 (1.6)	1 (0.8)				
過小食							1 (0.8)			1 (0.8)		
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)

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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
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)					
鼻咽頭炎	5 (3.8)						6 (4.7)	1 (0.8)		1 (0.8)		
鼻炎	4 (3.1)											
尿路感染	3 (2.3)	2 (1.5)					7 (5.4)			2 (1.6)		
結膜炎	2 (1.5)						1 (0.8)					
感染	2 (1.5)						3 (2.3)	2 (1.6)		2 (1.6)	1 (0.8)	
下気道感染	2 (1.5)	1 (0.8)					1 (0.8)					
カンジダ感染	1 (0.8)			1 (0.8)			3 (2.3)			3 (2.3)		
蜂巣炎	1 (0.8)			1 (0.8)								
真菌性食道炎	1 (0.8)											
せつ	1 (0.8)			1 (0.8)								
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)											
帯状疱疹	1 (0.8)						1 (0.8)	1 (0.8)				
喉頭炎	1 (0.8)						1 (0.8)					
大葉性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)										
口腔カンジダ症	1 (0.8)			1 (0.8)			5 (3.9)			3 (2.3)		
口腔真菌感染	1 (0.8)						1 (0.8)			1 (0.8)		
爪囲炎	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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8)											
歯髄炎	1 (0.8)											
気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)					5 (3.9)	1 (0.8)		1 (0.8)		
ウイルス性気道感染	1 (0.8)											
急性扁桃炎							1 (0.8)					
細菌感染							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・ディフィシレ大腸炎							1 (0.8)					
細菌性結膜炎							1 (0.8)					
憩室炎							1 (0.8)					
感染性小腸結腸炎							1 (0.8)	1 (0.8)				
眼感染							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)	
爪真菌症							1 (0.8)			1 (0.8)		
咽頭炎							2 (1.6)					
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							2 (1.6)	1 (0.8)		1 (0.8)		
発汗熱							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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)
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)					
四肢痛	4 (3.1)						6 (4.7)			2 (1.6)		
高クレアチン血症	3 (2.3)			2 (1.5)								
筋肉痛	3 (2.3)			2 (1.5)			15 (11.6)			13 (10.1)		
脊椎痛	3 (2.3)						2 (1.6)					
骨痛	2 (1.5)						7 (5.4)	1 (0.8)				
側腹部痛	2 (1.5)	1 (0.8)										
肋径部痛	2 (1.5)	1 (0.8)										
筋痙縮	2 (1.5)			1 (0.8)			2 (1.6)			1 (0.8)		
筋骨格硬直	2 (1.5)			1 (0.8)								
骨病変	1 (0.8)											
関節硬直	1 (0.8)			1 (0.8)								
筋緊張	1 (0.8)			1 (0.8)								
筋力低下	1 (0.8)			1 (0.8)			3 (2.3)			1 (0.8)		
関節腫脹							1 (0.8)			1 (0.8)		
筋骨格不快感							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．

表 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
頚部痛							3 (2.3)					
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)	
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)		
感覚鈍麻	3 (2.3)			1 (0.8)			2 (1.6)			1 (0.8)		
運動失調	2 (1.5)											
味覚異常	2 (1.5)			2 (1.5)			5 (3.9)			5 (3.9)		
嗜眠	2 (1.5)						3 (2.3)	1 (0.8)		3 (2.3)	1 (0.8)	
失神寸前の状態	2 (1.5)			2 (1.5)			1 (0.8)					
傾眠	2 (1.5)						1 (0.8)			1 (0.8)		
健忘	1 (0.8)			1 (0.8)								
手根管症候群	1 (0.8)											
脳血管発作	1 (0.8)	1 (0.8)					2 (1.6)	2 (1.6)				
痙攣	1 (0.8)	1 (0.8)					1 (0.8)					
構語障害	1 (0.8)											
全身性強直性間代性発作	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)							

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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.8)											
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)						4 (3.1)			2 (1.6)		
脊髄圧迫	1 (0.8)	1 (0.8)										
トンネル状視野	1 (0.8)											
味覚消失							1 (0.8)					
失語症							1 (0.8)	1 (0.8)				
意識レベルの低下							1 (0.8)					
異常感覚							1 (0.8)			1 (0.8)		
てんかん							1 (0.8)					
知覚過敏							1 (0.8)			1 (0.8)		
神経痛							1 (0.8)					
神経毒性							4 (3.1)	2 (1.6)		4 (3.1)	2 (1.6)	
嗅覚錯誤							1 (0.8)			1 (0.8)		
ヘルペス後神経痛							1 (0.8)	1 (0.8)				
失神							2 (1.6)					
第７脳神経麻痺							1 (0.8)	1 (0.8)				
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)		
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)		
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)		

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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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	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
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.1)											
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)	
体重増加	3 (2.3)						1 (0.8)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.5)						1 (0.8)					
C－反応性蛋白増加	2 (1.5)	1 (0.8)										
アミラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
血中カルシウム増加	1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)		
血中コレステロール増加	1 (0.8)											
血圧低下	1 (0.8)											
血中ナトリウム減少	1 (0.8)			1 (0.8)								
好酸球数増加	1 (0.8)											
努力呼気量減少	1 (0.8)											
眼圧上昇	1 (0.8)											
リパーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
リンパ節触知	1 (0.8)											
血小板数減少	1 (0.8)			1 (0.8)								
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.8)											
血中ビリルビン増加							1 (0.8)			1 (0.8)		
血中フィブリノゲン増加							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．

表 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
血中マグネシウム減少							2 (1.6)			1 (0.8)		
血中カリウム減少							1 (0.8)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.8)					
ヘモグロビン減少							1 (0.8)			1 (0.8)		
リンパ球数減少							2 (1.6)			2 (1.6)		
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)	
白血球数増加							1 (0.8)	1 (0.8)				
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)	
皮膚乾燥	4 (3.1)			2 (1.5)			5 (3.9)			3 (2.3)		
多汗症	4 (3.1)			3 (2.3)			1 (0.8)					
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.5)			2 (1.5)			1 (0.8)			1 (0.8)		
寝汗	2 (1.5)			1 (0.8)			2 (1.6)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)			1 (0.8)			3 (2.3)					
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)					29 (22.5)	1 (0.8)		29 (22.5)	1 (0.8)	
皮膚嚢腫	1 (0.8)						1 (0.8)					
皮膚炎	1 (0.8)											
湿疹	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．

表 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
皮脂欠乏性湿疹	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)											
皮膚障害	1 (0.8)											
皮膚剥脱	1 (0.8)			1 (0.8)			3 (2.3)			2 (1.6)		
皮膚亀裂	1 (0.8)			1 (0.8)			2 (1.6)			2 (1.6)		
蕁麻疹	1 (0.8)			1 (0.8)								
乾皮症	1 (0.8)			1 (0.8)								
網状皮斑							1 (0.8)			1 (0.8)		
爪変色							2 (1.6)			2 (1.6)		
爪の障害							1 (0.8)			1 (0.8)		
爪線状隆起							1 (0.8)			1 (0.8)		
爪甲離床症							3 (2.3)	1 (0.8)		3 (2.3)	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)					
皮膚色素過剰							2 (1.6)					
皮膚線条							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)	

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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
リンパ球減少症	3 (2.3)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)							
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)	
白血球増加症	1 (0.8)											
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)	
血小板減少症	1 (0.8)			1 (0.8)			3 (2.3)	1 (0.8)		2 (1.6)	1 (0.8)	
血小板増加症	1 (0.8)						1 (0.8)					
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							14 (10.9)	13 (10.1)		14 (10.9)	13 (10.1)	
汎血球減少症							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）	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)			
組織球性壊死性リンパ節炎	1 (0.8)			1 (0.8)								
メラノサイト性母斑	1 (0.8)											
腫瘍疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)					3 (2.3)	2 (1.6)				
中枢神経系転移							3 (2.3)	1 (0.8)				
口腔新生物							1 (0.8)					
精神障害	16 (12.2)						15 (11.6)	1 (0.8)		2 (1.6)		
不眠症	7 (5.3)						6 (4.7)			1 (0.8)		
不安	6 (4.6)						2 (1.6)					
錯乱状態	2 (1.5)						3 (2.3)	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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
うつ病	2 (1.5)						2 (1.6)					
感情不安定	1 (0.8)											
激越	1 (0.8)						3 (2.3)	1 (0.8)				
易刺激性	1 (0.8)											
落ち着きのなさ	1 (0.8)											
アルコール離脱症候群							1 (0.8)					
譫妄							2 (1.6)	1 (0.8)				
妄想							1 (0.8)	1 (0.8)				
幻覚							1 (0.8)	1 (0.8)				
精神状態変化							2 (1.6)			1 (0.8)		
心臓障害	15 (11.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)			18 (14.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	
頻脈	4 (3.1)			1 (0.8)			4 (3.1)					
心房細動	3 (2.3)						6 (4.7)	3 (2.3)		1 (0.8)	1 (0.8)	
洞性徐脈	2 (1.5)	1 (0.8)										
洞性頻脈	2 (1.5)						2 (1.6)					
心房粗動	1 (0.8)											
心房血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)										
徐脈	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)			

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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
心嚢液貯留	1 (0.8)			1 (0.8)								
うっ血性心不全							1 (0.8)					
心血管障害							1 (0.8)					
僧帽弁閉鎖不全症							1 (0.8)					
動悸							2 (1.6)					
血管障害	13 (9.9)	2 (1.5)		5 (3.8)			24 (18.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (6.2)	1 (0.8)	
低血圧	5 (3.8)			2 (1.5)			5 (3.9)	1 (0.8)		3 (2.3)	1 (0.8)	
高血圧	4 (3.1)	1 (0.8)		1 (0.8)			3 (2.3)					
潮紅	2 (1.5)			2 (1.5)			5 (3.9)			2 (1.6)		
ほてり	2 (1.5)						3 (2.3)			2 (1.6)		
動脈硬化症	1 (0.8)											
末梢性虚血	1 (0.8)	1 (0.8)										
動脈出血							1 (0.8)	1 (0.8)				
出血							1 (0.8)					
高血圧クリーゼ							1 (0.8)					
頚静脈血栓症							1 (0.8)					
リンパ浮腫							1 (0.8)					
末梢冷感							1 (0.8)					
静脈炎							2 (1.6)			2 (1.6)		
上大静脈閉塞							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 2.7.6.5-10 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
上大静脈症候群							2 (1.6)		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)								
クッシング様症状	1 (0.8)											
甲状腺腫							1 (0.8)					
甲状腺機能亢進症							1 (0.8)					
傷害、中毒および処置合併症	7 (5.3)			2 (1.5)			2 (1.6)			2 (1.6)		
挫傷	1 (0.8)											
注入に伴う反応	1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)			1 (0.8)		
損傷	1 (0.8)			1 (0.8)								
裂傷	1 (0.8)											
靭帯捻挫	1 (0.8)											
筋断裂	1 (0.8)											
交通事故	1 (0.8)											
放射線性肺臓炎							1 (0.8)			1 (0.8)		
眼障害	6 (4.6)			1 (0.8)			10 (7.8)			5 (3.9)		
視力障害	2 (1.5)						2 (1.6)					
結膜出血	1 (0.8)											
眼痛	1 (0.8)											
強膜充血	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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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	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
霧視	1 (0.8)											
視力低下	1 (0.8)											
眼瞼痙攣							1 (0.8)					
後天性涙道狭窄							1 (0.8)			1 (0.8)		
流涙増加							5 (3.9)			4 (3.1)		
眼窩周囲浮腫							1 (0.8)			1 (0.8)		
硝子体浮遊物							1 (0.8)					
腎および尿路障害	6 (4.6)	2 (1.5)		1 (0.8)	1 (0.8)		6 (4.7)	1 (0.8)		1 (0.8)		
排尿困難	1 (0.8)						1 (0.8)					
水腎症	1 (0.8)						1 (0.8)					
尿意切迫	1 (0.8)											
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)							
尿失禁	1 (0.8)											
尿管結石							1 (0.8)	1 (0.8)				
急性腎不全							1 (0.8)			1 (0.8)		
腎機能障害							1 (0.8)					
尿流量減少							1 (0.8)					
生殖系および乳房障害	2 (1.5)						3 (2.3)			1 (0.8)		
亀頭包皮炎	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 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
乳房浮腫	1 (0.8)											
勃起不全							1 (0.8)			1 (0.8)		
血精液症							1 (0.8)					
骨盤痛							1 (0.8)					
腟逆流							1 (0.8)					
耳および迷路障害							3 (2.3)			1 (0.8)		
耳痛							2 (1.6)					
耳鳴							1 (0.8)			1 (0.8)		
回転性めまい							1 (0.8)					
肝胆道系障害							2 (1.6)					
肝機能異常							1 (0.8)					
肝臓痛							1 (0.8)					
免疫系障害							2 (1.6)	1 (0.8)		2 (1.6)	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.6.1 及び Table S.6.5 を改変］

b） 留意すべき有害事象の発現頻度

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.5-11 に示した.

ニボルマブ群で発現頻度が高かった（10%以上）留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚毒性（17.6%）及び胃腸毒性（16.0%）であった.

- 留意すべき有害事象のカテゴリーでの発現頻度は，両群間で同程度であったが，ニボルマブ群の方が数値上高かったのは，内分泌障害，皮膚毒性，肺毒性及び腎毒性であり，ドセタキセル群の方が数値上高かったのは胃腸毒性，肝毒性及び過敏症／注入反応であった.
- 留意すべき有害事象の各カテゴリーにおいて，ニボルマブ群の Grade 3-4 の事象の発現頻度はいずれも 3%以下であった．内分泌障害では Grade 3-4 の事象は，両群とも認められなかった．両群ともに留意すべき有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定できないものであった.

表 2.7.6.5-11 留意すべき有害事象の要約（CA209017 試験）

All Treated Subjects

	Number (%) subjects			
	All Causality		Drug Related	
	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129	Nivolumab N = 131	Docetaxel N = 129
SELECT AE CATEGORY	**71 (54.2)**	**68 (52.7)**	**41 (31.5)**	**46 (35.7)**
Endocrine	9 (6.9)	3 (2.3)	5 (3.8)	0
Grade 3-4[a]	0	0	0	0
Gastrointestinal	21 (16.0)	33 (25.6)	11 (8.4)	26 (20.2)
Grade 3-4[a]	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.3)
Hepatic	3 (2.3)	5 (3.9)	2 (1.5)	2 (1.6)
Grade 3-4[a]	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Pulmonary	7 (5.3)	3 (2.3)	6 (4.6)[b]	1 (0.8)
Grade 3-4	1 (0.8)	1 (0.8)	0[b]	0
Grade 5	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
Renal	7 (5.3)	3 (2.3)	4 (3.1)	3 (2.3)
Grade 3-4[a]	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0
Skin	23 (17.6)	18 (14.0)	12 (9.2)	11 (8.5)
Grade 3-4[a]	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.6)
Hypersensitivity/Infusion Reactions	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)
Grade 3-4[a]	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)

[a] No Grade 5 events reported in the nivolumab group.
[b] One Grade 3 event of pneumonitis (Subject CA209017-4-17[redacted]) changed from not drug-related to drug-related after database lock.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.1-2］

内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-12 に示した．ニボルマブ群では 9 名（6.9%），ドセタキセル群では 3 名（2.3%）で認められた．

- ニボルマブ群の内分泌障害の留意すべき有害事象は，いずれも Grade 1-2 であった．9 名中 5 名は治験薬と関連ありと判断された．発現頻度が 1.5%以上の留意すべき有害事象は，甲状腺機能低下症が 7 名（5.3%）及び血中甲状腺刺激ホルモン増加が 2 名（1.5%）であった．
- ニボルマブ群の内分泌障害の留意すべき有害事象発現までの期間の中央値は，6.6 週であった．

内分泌障害を除く留意すべき有害事象の多くは回復した．また，内分泌障害の多くはホルモン補充療法で良好にコントロールされたが，補充療法の継続が必要なため，未回復と判断された．

表 2.7.6.5-12　内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）

All Treated Subjects

Sub Category (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 131			Docetaxel N = 129		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	9 (6.9)	0	0	3 (2.3)	0	0
甲状腺障害	8 (6.1)	0	0	2 (1.6)	0	0
甲状腺機能低下症	7 (5.3)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	5 (3.8)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	5 (3.8)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	5 (3.8)	0	0	0	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.7.1-1］

肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-13 に示した．また，肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期を表 2.7.6.5-14 に示した．ニボルマブ群では 7 名（5.3%），ドセタキセル群では 3 名（2.3%）で肺毒性の留意すべき有害事象が認められた．

- ニボルマブ群の肺毒性の留意すべき有害事象は，肺臓炎が 6 名（4.6%）及び肺浸潤が 1 名（0.8%）であった．Grade 3 の肺臓炎の 1 名以外は，すべて Grade 1-2 であったが，治

験薬と関連ありと判断された（Grade 3 の肺臓炎の 1 名もデータベースロック後に治験薬と関連ありに変更された）.

- ドセタキセル群の肺毒性の留意すべき有害事象は，肺臓炎，急性呼吸不全，間質性肺疾患が各 1 名（0.8%）で認められた．うち間質性肺疾患を発現した 1 名が死亡した.
- 肺毒性の留意すべき有害事象の発現までの期間の中央値は，ニボルマブ群で 21.1 週，ドセタキセル群で 11.3 週であった.
- ニボルマブ群において，肺毒性の留意すべき有害事象が発現した 7 名中 6 名に免疫抑制剤が投与され，すべての被験者が回復した.

表 2.7.6.5-13　肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）

All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131			Docetaxel N = 129		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	7 (5.3)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺臓炎	6 (4.6)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
肺浸潤	1 (0.8)	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	6 (4.6)	0[a]	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
肺臓炎	5 (3.8)	0	0	0	0	0
肺浸潤	1 (0.8)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
[a] One Grade 3 event of pneumonitis (Subject CA209017-4-17[redacted]) was changed from not drug-related to drug-related after database lock.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.7.4-1］

表 2.7.6.5-14　肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期（CA209017 試験）
All Treated Subjects

	Regardless of Causality				Drug-related			
	Nivolumab (N = 7)		Docetaxel (N = 3)		Nivolumab (N = 6)		Docetaxel (N = 1)	
	All Grades N = 7	Grades 3 - 5 N = 1[e]	All Grades N = 3	Grades 3 - 5 N =2	All Grades N = 6	Grades 3 - 5 N = 0[e,f]	All Grades N = 1	Grades 3 - 5 N =1
Median time to onset (wks)	21.14	32.86	11.29	14.50	15.07	N.A	17.71	17.71
Min, Max	2.6 - 85.1	32.9 - 32.9	9.9 - 17.7	11.3 - 17.7	2.6 - 85.1	N.A-N.A	17.7 - 17.7	17.7 - 17.7
Subjects who received immunosuppressive med., n (%)	6 (85.7)	1 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	5 (83.3)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Subjects who received any systemic corticosteroid	6 (85.7)	1 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	5 (83.3)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Subjects who received corticosteroids ≥40 mg dose[a]	6 (85.7)	1 (100.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (83.3)	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Subjects who underwent corticosteroid taper	3 (42.9)	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0
Median total duration of all immunosuppressive meds. (wks)	12.64	21.29	4.86	3.64	6.29	N.A	2.43	2.43
Min, max	2.4 - 37.1	21.3 - 21.3	2.4 - 6.1	2.4 - 4.9	2.4 - 37.1	N.A-N.A	2.4 - 2.4	2.4 - 2.4
Median duration corticosteroids at ≥40 mg dose (wks)[a]	5.29	21.29	3.57	3.57	4.57	N.A	2.29	2.29
Min, max	0.6 - 21.3	21.3 - 21.3	2.3 - 4.9	2.3 - 4.9	0.6-13.1	N.A-N.A	2.3 - 2.3	2.3 - 2.3
Subjects with resolution of event, n (%)[b]	7 (100.0)[c]	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	6 (100.0)	0	0	0
Subjects treated with immunosuppressive med. with resolution of event[d]	6	1	2	1	5	0	0	0

表 2.7.6.5-14　肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期（CA209017 試験）（続き）

All Treated Subjects

	Regardless of Causality				Drug-related			
	Nivolumab (N = 7)		Docetaxel (N = 3)		Nivolumab (N = 6)		Docetaxel (N = 1)	
	All Grades N = 7	Grades 3 - 5 N = 1[e]	All Grades N = 3	Grades 3 - 5 N =2	All Grades N = 6	Grades 3 - 5 N = 0[e,f]	All Grades N = 1	Grades 3 - 5 N =1
Median time to resolution(wks)[g]	5.86	10.71	4.86	N.A	5.00	N.A	N.A	N.A
Min, max	0.6 - 12.1	10.7 - 10.7	2.4 - 4.9	2.4 - 3.7+	0.6 - 12.1	N.A-N.A	3.7+ - 3.7+	3.7+ - 3.7+
Median time to resolution in subjects who received immunosuppressive med. (wks)	5.00	10.71	4.86	N.A	4.14	N.A	N.A	N.A
Min, max	0.6 - 12.1	10.7 - 10.7	2.4 - 4.9	2.4 - 3.7+	0.6 - 12.1	N.A-N.A	3.7+ - 3.7+	3.7+ - 3.7+

[a] Prednisone or equivalents.
[b] The total number of subjects with resolution of event was the number of treated subjects experiencing complete resolution or improvement to the baseline grade for the longest AE belonging to the select AE category.
[c] Subject CA209017-51-17[redacted] reported as "resolved" had an ongoing Grade 2 event in the period of extended follow-up.
[d] Treated with immunosuppressive medication for the longest AE belonging to the select AE category.
[e] No Grade 5 select pulmonary events were reported in the nivolumab group.
[f] One Grade 3 event of pneumonitis (Subject CA209017-4-17[redacted]) was changed from not drug-related to drug-related after database lock. The event was reported with onset on [redacted]-20[redacted] and resolution on [redacted]-20[redacted].
[g] From Kaplan-Meier estimation of all subjects with event. Symbol + indicates a censored value.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.7.4-2］

腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-15 に示した．ニボルマブ群では 7 名（5.3%），ドセタキセル群では 3 名（2.3%）で腎毒性の留意すべき有害事象が認められた．

- ニボルマブ群で 2 名以上に認められた腎毒性の留意すべき有害事象は，血中クレアチニン増加 6 名（4.6%）であった．多くの事象は Grade 1-2 であり，7 名中 4 名が治験薬と関連ありと判断された．Grade 3 の副作用の尿細管間質性腎炎の 1 名は免疫抑制剤が投与された．
- ニボルマブ群の腎毒性の留意すべき有害事象の発現までの期間の中央値は 3.9 週，Grade 3 の副作用の尿細管間質性腎炎（1 件）の発現は 24.1 週であった．
- ニボルマブ群で治験薬と関連ある腎毒性の留意すべき有害事象を発現した 4 名中 2 名に副腎皮質ステロイドが投与された．ニボルマブ群で腎毒性の留意すべき有害事象を発現した 7 名中 4 名は回復した．

表 2.7.6.5-15　腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131			Docetaxel N = 129		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALLCAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	7 (5.3)	3 (2.3)	0	3 (2.3)	0	0
血中クレアチニン増加	6 (4.6)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0
腎不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	4 (3.1)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (3.1)	0	0	2 (1.6)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.7.5-1］

皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-16 に示した．ニボルマブ群では 23 名（17.6%），ドセタキセル群では 18 名（14.0%）で皮膚毒性の留意すべき有害事象が認められた．

・ニボルマブ群で多く認められた（1%以上）皮膚毒性の留意すべき有害事象は，そう痒症及び発疹が各 10 名（7.6%）並びに斑状丘疹状皮疹が 2 名（1.5%）であった．そう痒症の 1 名が Grade 3 であった以外は，いずれも Grade 1-2 であった（Grade 3 のそう痒症は治験薬と関連なしと判断された）．ドセタキセル群で多く認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象は発疹 11 名（8.5%）であり，Grade 3-4 が 2 名（1.6%）であった．

・ニボルマブ群の皮膚毒性の留意すべき有害事象の発現までの期間の中央値は 8.3 週であった．

・ニボルマブ群の皮膚毒性の留意すべき有害事象を発現した 23 名中 17 名は回復し，そのうち 4 名では免疫抑制剤が投与された．

表 2.7.6.5-16　皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131			Docetaxel N = 129		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	23 (17.6)	1 (0.8)	0	18 (14.0)	2 (1.6)	0
そう痒症	10 (7.6)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0
発疹	10 (7.6)	0	0	11 (8.5)	2 (1.6)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0
乾癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	12 (9.2)	0	0	11 (8.5)	2 (1.6)	0
発疹	5 (3.8)	0	0	8 (6.2)	2 (1.6)	0
そう痒症	3 (2.3)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.7.6-1］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

データベースロック時までに死亡したすべての被験者を，最終投与後 30 日まで及び最終投与後 100 日までに発現した死亡を含めて，表 2.7.6.5-17 に要約した．

- データベースロック時までに，ニボルマブ群では 82 名（62.6%），ドセタキセル群では 106 名 (82.2%) が死亡した．両群とも死亡例の最も多かった死因は病勢進行であった（ニボルマブ群 73 名［55.7%］，ドセタキセル群 86 名［66.7%］）．
- 治験薬の毒性による死亡例は，ニボルマブ群では認められなかったが，ドセタキセル群では 3 名 (2.3%) に認められた．その死因は間質性肺疾患，肺出血及び敗血症であった．また，データベースロック時までの死亡例の一覧を表 2.7.6.12-11 に示した．

表 2.7.6.5-17　死亡（CA209017 試験）
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）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の解析は，最終投与後30日及び100日までに発現した事象について行った．投与期間中及び最終投与後 30 日までの重篤な有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は両群とも同様であった（ニボルマブ群 61 名［46.6%］，ドセタキセル群 70 名［54.3%］）（表 2.7.6.5-18）．

- 発現頻度が高かった（2%以上）重篤な有害事象は，ニボルマブ群では悪性新生物進行（13.7%），肺炎（5.3%），発熱（3.8%）及び高カルシウム血症（3.1%）であった．ドセタキセル群では，発熱性好中球減少症（10.1%），肺炎（7.8%），悪性新生物進行（7.0%），好中球減少症（3.1%），肺出血（2.3%），肺感染（2.3%），心房細動（2.3%）及び脱水（2.3%）であった．
- ニボルマブ群でドセタキセル群と比較して発現頻度が 2%以上高かった重篤な有害事象は，悪性新生物進行（13.7%vs.7.0%），発熱（3.8%vs.0.8%）及び高カルシウム血症（3.1%vs.0%）であった．
- ドセタキセル群でニボルマブ群と比較して発現頻度が 2%以上高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（10.1%vs.0%），肺炎（7.8%vs.5.3%），好中球減少症（3.1%vs.0.8%），肺出血（2.3%vs.0%），肺感染（2.3%vs.0%）及び心房細動（2.3%vs.0%）であった．

・Grade 5 の重篤な有害事象が，ニボルマブ群で 15 名（11.5%），ドセタキセル群で 17 名（13.2%）に発現した．最も発現頻度の高かった Grade 5 の重篤な有害事象は，両群とも病勢進行であった．
・最終投与後 100 日までに発現した重篤な有害事象は，最終投与後 30 日までに発現した重篤な有害事象と同様の発現頻度であった．

投与期間中及び最終投与後 30 日までの重篤な副作用の発現頻度は，ニボルマブ群 9 名（6.9%）はドセタキセル群 31 名（24.0%）と比較して低かった（表 2.7.6.5-18）．
・発現頻度が高かった（1%以上）重篤な副作用は，ニボルマブ群では発熱（1.5%）であった．ドセタキセル群では発熱性好中球減少症（10.1%），好中球減少症（3.1%）及び脱水（1.6%）であった．
・Grade 3-4 の重篤な副作用が，ニボルマブ群で 3 名（2.3%），ドセタキセル群で 25 名（19.4%）の被験者に発現した．Grade 5 の重篤な副作用はニボルマブ群では認められなかったが，ドセタキセル群では 3 名（2.3%）に認められた．ドセタキセル群で発現頻度が高かった Grade 3-4 の重篤な副作用は，主に血液毒性及び感染症に起因するものであった．
・最終投与後 100 日までに発現した重篤な副作用の発現頻度は，最終投与後 30 日までに発現した重篤な副作用の発現頻度と同様であった．

最終投与後 30 日までに発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12-12 に示した．

表 2.7.6.5-18　重篤な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					
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	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	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・ディフィシレ大腸炎							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 TableS.6.68］

表 2.7.6.5-18　重篤な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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)
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)										
喀血	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 2.7.6.5-18　重篤な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					
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 (%)	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 (%)
発熱	5 (3.8)	2 (1.5)		2 (1.5)			1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	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)		2 (1.6)	2 (1.6)	
高カルシウム血症	4 (3.1)	2 (1.5)										
脱水	2 (1.5)	2 (1.5)					3 (2.3)	3 (2.3)		2 (1.6)	2 (1.6)	
低リン酸血症	1 (0.8)	1 (0.8)										
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)	3 (2.3)		1 (0.8)		
痙攣	1 (0.8)	1 (0.8)										
全身性強直性間代性発作	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)			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 2.7.6.5-18　重篤な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					
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 (%)	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)	
嚥下障害	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 2.7.6.5-18　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 TableS.6.68］

(3) 他の重要な有害事象

最終投与後 30 日までに投与中止に至った有害事象の発現頻度は，ニボルマブ群（10.7%）はドセタキセル群（20.2%）と比較して低かった（表 2.7.6.5-19）．

- 発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，ニボルマブ群では悪性新生物進行（3.1%），肺臓炎（2.3%）及び肺炎（2.3%）であった．ドセタキセル群では末梢性ニューロパチー（3.1%）であった．
- Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象の発現頻度も，ニボルマブ群（5.3%）ではドセタキセル群（12.4%）に比較して低かった．Grade 5 の投与中止に至った有害事象は，ニボルマブ群（1.5%），ドセタキセル群（3.1%）の被験者に発現した．
- 最終投与後 100 日までの投与中止に至った有害事象の発現頻度は，最終投与後 30 日までの発現頻度と同様であった．
- ニボルマブ群の 1 名の肺臓炎が Grade 2 から Grade 3 に悪化し，延長追跡期間（最終投与後 100 日まで）に投与中止した．

投与中止に至った副作用の発現頻度は，ニボルマブ群（3.1%）はドセタキセル群（10.1%）と比較して低かった（表 2.7.6.5-19）．

- Grade 3-4 の投与中止に至った副作用の発現頻度も，ニボルマブ群（1.5%）ではドセタキセル群（6.2%）に比較して低かった（なお，ニボルマブ群の 1 名の Grade 3 肺臓炎がデータベースロック後に治験薬と関連ありに変更となった）．Grade 5 の投与中止に至った副作用は，ニボルマブ群にはなく，ドセタキセル群では 1 名（0.8%）の被験者に発現した．
- ニボルマブ群の 1 名に発現した肺臓炎が Grade 2 から Grade 3 に悪化し，延長追跡期間（最終投与後 100 日まで）に投与中止した．

最終投与後 30 日までに投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.12-13 に示した．

表 2.7.6.5-19　投与中止の原因となった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					
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（%）	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	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、胸郭および縦隔障害	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 TableS.6.119］

表 2.7.6.5-19　投与中止の原因となった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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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)	4 (3.1)		6 (4.7)	3 (2.3)	
運動失調	1 (0.8)											
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)	2 (1.6)	
神経毒性							1 (0.8)	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)	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)	1 (0.8)	
血液およびリンパ系障害							1 (0.8)	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)	1 (0.8)	
胃腸障害							1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)	
腸管穿孔							1 (0.8)	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							5 (3.9)	2 (1.6)		3 (2.3)	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 2.7.6.5-19　投与中止の原因となった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					
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（%）	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 TableS.6.119］

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

a) 死亡の叙述

ニボルマブ群で病勢進行以外の理由（不明及びその他）で死亡した 9 名の詳細を表 2.7.6.12-14 に記載した.

b) その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブ投与期間中及び最終投与後 30 日までに重篤な有害事象が 61 名に発現し，最終投与後 100 日までに 80 名に発現した. 最終投与後 100 日までに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 10 名の詳細を表 2.7.6.12-15 に記載した. 事象名は MedDRA 基本語にて記載した.

(5) 個々の臨床的に重要な異常

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 30 日までに実施された血液学的検査（ヘモグロビン，血小板数，白血球数，リンパ球絶対数及び好中球絶対数）で認められた異常値の程度は，ニボルマブ群では主に Grade 1-2 であった.

- 5%以上の発現頻度の Grade 3-4 の異常は，ニボルマブ群ではリンパ球絶対数の減少（Grade 3 が 8.5%，Grade 4 が 3.8%）であった.
- ドセタキセル群では，ヘモグロビン，血小板数及びリンパ球絶対数の異常の多くは Grade 1-2 であったが，白血球数，好中球絶対数の異常の多くは Grade 3-4 であった. また，Grade 3-4 の血液学的検査異常はすべて 5%以上の発現頻度であった.

b) 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能を血液生化学検査（AST，ALT，アルカリホスファターゼ［ALP］及び総ビリルビン）により評価した.

- ニボルマブ群では，投与期間中に Grade 3-4 の肝機能異常は認められなかった. ドセタキセル群では，肝機能異常（すべて検査値の上昇）の多くは Grade 1-2 であり，発現頻度が 2%以上の Grade 3-4 の肝機能異常は認められなかった（Grade 3 の異常は，ALP 2 名，AST 2 名，ALT 1 名）.

特定の基準を満たした肝機能異常を表 2.7.6.5-20 に示した. 両群とも ALT 又は AST が同時（1 日以内）に基準値の 3 倍超，かつ総ビリルビンが基準値の 2 倍超の肝機能異常を示した被験者は認められなかった.

表 2.7.6.5-20　特定の基準を満たした肝機能異常（CA209017 試験）

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129	Total N = 260
	N = 129	N = 124	N = 253
ALT OR AST > 3XULN	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (2.8)
ALT OR AST > 5XULN	0	2 (1.6)	2 (0.8)
ALT OR AST > 10XULN	0	0	0
ALT OR AST > 20XULN	0	0	0
	N = 129	N = 124	N = 253
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	N = 129	N = 124	N = 253
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	0	0	0
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	0	0	0

Denominator corresponds to subjects with at least on one treatment measurement of the corresponding laboratory parameter.
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.9.2.1-2］

腎機能検査

両群とも投与期間中に 1 回以上の測定が行われた被験者の多くでは，クレアチニンは投与期間中正常であった．

・クレアチニンの Grade 3-4 の異常は，ニボルマブ群では認められなかった．ドセタキセル群では，Grade 3 のクレアチニンの異常が 1 名に認められたが，他はすべて Grade 1-2 であった．

甲状腺機能検査

特定の基準を満たした甲状腺機能異常を表 2.7.6.5-21 に示した．両群とも被験者の多くは，ベースライン及び投与期間中のいずれも TSH は正常であった．

・TSH が高値（>ULN）でベースラインの TSH が基準値内の被験者は，ニボルマブ群及びドセタキセル群で同程度に認められた（それぞれ 7.6%，8.9%）．

・1 回以上 TSH が高値（>ULN）で，1 回以上 freeT3/freeT4 が低値（<LLT）の被験者は，ドセタキセル群（1.1%）と比較してニボルマブ群（9.5%）で多かった．

・TSH が低値（<LLN）の被験者は，両群間に臨床的に意義のある違いは認められなかった．

表 2.7.6.5-21　特定の基準を満たした甲状腺機能異常（CA209017 試験）

	Nivolumab 3 mg/kg N = 105	Docetaxel N = 90
TSH > ULN	20 (19.0)	9 (10.0)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	8 (7.6)	8 (8.9)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	10 (9.5)	1 (1.1)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	1 (1.0)	6 (6.7)
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	9 (8.6)	2 (2.2)
TSH < LLN	12 (11.4)	23 (25.6)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	10 (9.5)	9 (10.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	2 (1.9)	2 (2.2)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	4 (3.8)	11 (12.2)
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	6 (5.7)	10 (11.1)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table 8.9.2.3-1］

3）　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

ニボルマブ又はドセタキセルの静脈内投与ごとにバイタルサインをモニターし記録した．これらのデータには特記すべき安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.5.5　免疫原性

ベースライン及び治験薬投与後に ADA を評価できたニボルマブ群の 109 名のうち，投与開始後に陽性であったのは 21 名（19.3%）であり，88 名（80.7%）は陰性であった．なお，ベースラインで陽性であったのは 8 名（7.3%）であった．

- persistent positive であった被験者は 1 名（0.9%）であった．
- 少なくとも 1 時点以上で，中和抗体が陽性であった被験者は 3 名（2.8%）であった．
- 陽性検体の抗体価は全体的には 8 以下の低値であったが，中和抗体が陽性であった 3 名では 512 まで上昇した．

陽性の被験者には，過敏症／注入部位反応のような免疫原性に関連する副作用は認められなかった．また，過敏症／注入部位反応がみられた 1 名では，陰性であった．

更に，中和抗体陽性であった 3 名の被験者において有効性が減弱するような傾向は認められず，OS はそれぞれ 13.3，19.2（打切り）及び 9.5 カ月であった（ニボルマブ群の OS 中央値：9.2 カ月）．

2.7.6.5.6 健康関連 QoL

LCSS は，咳嗽，呼吸困難，疲労，疼痛，喀血及び食欲減退の 6 つの疾患に関する具体的な質問を含んでおり，被験者は，障害の程度を 100 mm の visual analogue scale（VAS）上に記録した．スコアは 0 から 100 であり，0 が最も良く，100 が最も悪いスコアである．LCSS において 6 つの疾患に関する具体的な質問から算出した平均値もまた 0 から 100 の範囲で評価され，スコアが 10 mm 変化した場合を臨床的に意義のある改善と規定した．ベースライン評価時の平均値スコア（SD）はニボルマブ群で 30.0（16.6）及びドセタキセル群で 31.9（16.5）であり，両群間で類似していた．12 週目までに臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，両群とも同程度であった（約 20%）．なお，12 週目及び 24 週目のベースラインからの平均値の変化は，ニボルマブ群で-3.98 及び-8.76，ドセタキセル群で-1.15 及び-0.09 であった．また，ニボルマブ群ではベースライン評価後の最初の評価時（投与開始 4 週目）を除いてベースライン評価時からの平均スコアの改善が示された．投与開始 4 週目では，わずかなスコアの悪化が認められた（スコア変化：1.92，SD：14.6）．投与開始 42 週目から 54 週目では，いずれの評価でも臨床的に意義のある改善が認められた（スコア変化：投与開始 42 週目［-14.2，SD：14.5］，投与開始 48 週目［-14.5，SD：13.9］，投与開始 54 週目［-14.2，SD：14.4］）．投与開始 54 週目より後は，解析対象の被験者数が少なく結果の解釈が困難であった．

一方，ドセタキセル群では，ベースライン時から投与開始 24 週目まではスコア平均の変化は 10 mm 未満であったことから，臨床的に意義のある改善は認められていないと考えられた（投与開始 24 週目までの最大スコア変化：投与開始 21 週目［-3.5，SD：10.3］）．投与開始 24 週目より後は，解析対象の被験者数が 10 名未満と少ないため結果の解釈が困難であった．

EQ-VAS は，0 から 100 のスコアを用いて健康状態を評価し，0 が最も悪く，100 が最も良い健康状態として被験者より聴取した．ベースラインの EQ-VAS は両群とも同様の数値で（平均値±SD：ニボルマブ群 63±18.2，ドセタキセル群 64.4±21.9），進行肺がん患者で報告されている数値と同程度であった．EQ-VAS の平均値は，両群とも時間経過とともに増加しており，治療継続中の被験者では，全般的健康状態が良好であることが示された．

2.7.6.5.7 結論

有効性

本治験結果から，前治療に抵抗性の進行 SQ-NSCLC 患者に対するニボルマブ単剤療法とドセタキセルとの比較にて，ニボルマブは主要評価項目である OS において統計学的に有意であり，臨床的に意義のある改善を示すことが確認された．

・副次的評価項目の ORR 及び PFS についても，ニボルマブのドセタキセルに対する統計学的に有意な優越性が一貫して示されており，有効性の結果の頑健性が認められた．
・評価項目で一貫してみられたニボルマブの有効性は，前治療に無効又は難治性の NSCLC 患者を対象とした MDX1106-03 試験及び CA209063 試験の結果と一致していた．
・腫瘍検体での試験前の PD-L1 発現状況は，いずれのカットオフ値（1%，5%又は 10%）でも，いずれの有効性評価項目に対しても，効果予測又は予後因子ではなかった．PD-L1 陰性の被験者でも PD-L1 陽性の被験者に比較して，有効性が損なわれることはなかった．
・LCSS について治験開始 12 週までに疾患関連症状の臨床的に意義のある改善が認められた被験者の割合は，両群とも同程度であった（約 20%）．なお，12 週目及び 24 週目のベースラインからの平均値の変化は，ニボルマブ群で-3.98 及び-8.76，ドセタキセル群で-1.15 及び-0.09 であった．また，EQ-5D の結果について，本剤及びドセタキセル群で改善が認められた．

安全性

本治験でのニボルマブ及びドセタキセルの全般的な安全性プロファイルは，これまでに報告されているデータと，その種類，頻度，重症度とも一致したものであった．ニボルマブ単剤療法の安全性に新たに配慮すべき事項は認められなかった．

・全 Grade，因果関係を問わない有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は両群で同様であった．
・Grade の高い有害事象及び重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群の方が低かった．
・投与中止に至った有害事象は，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群の方が少なかった．
・ニボルマブの毒性に起因する死亡例は認められなかった．ドセタキセル群では 3 名の毒性に起因する死亡例が認められた．
・ADA 陽性の被験者において，ニボルマブの免疫原性は低く，過敏症／注入反応は認められず，臨床的に問題となるものではなかった．中和抗体陽性の被験者で有効性が減弱するような傾向は認められなかった．

2.7.6.6 An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC）（CA209057 試験）（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（CA209057 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) （治験実施計画書番号：CA209057）
治験実施医療機関	22 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ブラジル，カナダ，チリ，チェコ，フランス，ドイツ，香港，ハンガリー，イタリア，メキシコ，ノルウェー，ペルー，ポーランド，ルーマニア，ロシア，シンガポール，スペイン，スイス及び米国）／計 112 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2012 年 11 月 2 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（本報告書作成のための最終被験者の最終来院日） 臨床データベースロック時点：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： ・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す非扁平上皮非小細胞肺がん（NSQ-NSCLC）患者を対象に，ONO-4538 群の全生存期間（OS）をドセタキセル群と比較検討する． 副次的目的： ・ONO-4538 群の奏効率（ORR）をドセタキセル群と比較検討する． ・ONO-4538 群の無増悪生存期間（PFS）をドセタキセル群と比較検討する． ・PD-L1 の発現状況が OS 及び ORR の効果予測バイオマーカーであるかを検討する． ・ONO-4538 群及びドセタキセル群について，Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）での疾患関連症状が 12 週までに改善を示した被験者割合を評価する． 探索的目的： ・ONO-4538 群の安全性及び忍容性をドセタキセル群と比較して評価する． ・PD-L1 及び PD-L2 を含む免疫応答調節に関与するタンパクに対して，腫瘍検体を用いて解析し，ONO-4538 群の患者において，有効性（ORR，PFS，OS）の効果予測バイオマーカーを探索する． ・選択した遺伝子（例えば，PD-1，PD-L1，PD-L2，CTLA-4）の自然変異した一塩基多型（SNPs）の臨床エンドポイント，一塩基多型（SNPs）の有害事象の発現への影響，又は両方を検討する． ・ONO-4538 の薬物動態を評価し，特定の安全性及び有効性評価項目に関する曝露量と反応性（曝露量と安全性，曝露量と有効性）の関係を探索する． ・ONO-4538 の免疫原性を評価する． ・EQ-5D Index/VAS を用いて，被験者の全般的健康状態を評価する．
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，実薬対照，比較試験
治験方法	本治験は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す進行又は転移性 NSQ-NSCLC 患者を対象に，ONO-4538 をドセタキセルを対照に評価した，多施設共同非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験である．本治験では上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異又は anaplastic lymphoma kinase（CD246，ALK）遺伝子転座を呈し，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）及びプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の前治療後に病勢進行が認められた患者も対象にした．維持療法による前治療（あり vs.なし）及び本試験参加時の治療ライン（2 次治療 vs.3 次治療）にて層別し，1：1 の比率で無作為化した．

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	治験薬の投与は無作為化から 3 営業日以内に開始した．無作為割付けされた投与群に応じて ONO-4538 又はドセタキセルを 60 分かけて静脈内投与した． ONO-4538 は 2 週間を 1 サイクルとし，ドセタキセルは 3 週間を 1 サイクルとした．治験薬投与は病勢進行，毒性又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで継続した． 抗腫瘍効果の画像判定は，9 週目（±5 日），その後 6 週ごと（±5 日）に病勢進行（又は進行後も ONO-4538 を投与した場合は投与中止時）又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで実施した． 本治験では独立データモニタリング委員会（DMC）を設置し，安全性及び有効性を評価した．
被験者数 （計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：574 名（無作為化する被験者数） 解析時：582 名 安全性解析対象集団：555 名 有効性解析対象集団：582 名
対象	NSQ-NSCLC
選択基準	18 歳以上で，文書同意が得られ，かつ以下の選択基準を満たす被験者を組入れた． 1）NSQ-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化学放射線療法）に再発又は進行が確認された患者 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 ・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化学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化学放射線療法の 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 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に進行した患者は組入れ可能 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）． ・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 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 ・標的病変が以前に放射線治療を行った部位にあっても，病勢進行が記録（画像）されている場合は組入れ可能 4）Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）（続き 2）

選択基準（続き）	5）ホルマリン固定，パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は腫瘍の非染色サンプル（治験前又は治験時）がバイオマーカーの評価に利用可能な患者．腫瘍検体は無作為化前に中央測定機関に提出しなければならない．摘出，切除又はコア針生検を用いることとし，穿刺吸引は不可とした．
除外基準	以下の項目のいずれかに該当する被験者は除外した． 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，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，後遺症又は中枢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 日量が安定又は 10 mg 以下に減量され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．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． 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． 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 6）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 7）ドセタキセルの前治療を行った患者 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 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． 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
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 3 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は全量を 60 分間かけて静脈内投与し，用量（3 mg/kg）の増量及び減量は禁止した．なお，有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を延期することは可能とした． ロット番号：2A73820，2E71978，2H62312，2M50921，3C83433，1K67294

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）（続き 3）

対照薬 用量，投与方法及びロット番号	ドセタキセル ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75 mg/m^2 を 60 分間かけて静脈内投与した．ドセタキセルに関連する毒性の発現（発熱性好中球減少症，好中球数が 7 日を超えて 500 /mm^3 未満，重度又は反復性の皮膚疾患，Grade 3-4 の非血液毒性など）により減量した．有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度により治験薬投与を延期することは許容した． ロット番号：D2A067，3F116B，3F881A，D1A605，D1C041，D2A067，D2A730
治療期間	治験薬投与は病勢進行（ONO-4538 を進行後も投与した場合は投与中止時）まで，毒性による投与中止又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで継続した．
治療及び併用療法	治験期間中は下記の薬剤の併用は禁止した（治験薬との因果関係のある有害事象の治療を除く）． 1) 免疫抑制剤，免疫抑制作用のある用量での副腎皮質ステロイドの全身投与［活動性の自己免疫疾患のない場合のプレドニゾン換算で 1 日量 10 mg 超の副腎皮質ステロイドの補充療法，又は予防（例えば，造影剤によるアレルギー）又は非自己免疫疾患（例えば，接触アレルゲンによる遅発性過敏反応）のための一時的（3 週間未満）な副腎皮質ステロイドの使用を除く］ 2) 抗腫瘍療法の併用（化学療法，ホルモン療法，免疫療法，病巣の外科切除，緩和目的ではない放射線療法，又は NSCLC に対する治療薬又は治験薬） 3) ドセタキセル群の被験者では，CYP3A4 の強力な阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシン，アタザナビル，インジナビル，ネファゾドン，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，テリスロマイシン，ボリコナゾール） なお，疾患関連の症状に対する緩和的又は支持的な併用療法（ビスホスホネート及び抗 RANK-L 抗体を含む）は，治験薬の初回投与前に開始する場合は許容した（放射線療法による前治療は無作為化の 2 週間前までに終了していなければならない）．
評価基準	**有効性：** 主要評価項目：全生存期間（OS）は，無作為化した日から死亡日までの期間と定義した．死亡していない被験者は，生存が確認された最終時点で打切りとした． 副次的評価項目： 1) 奏効率（ORR）（実施施設の医師判定）：各投与群について，最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の被験者数の無作為化した被験者数に対する割合と定義した．BOR は RECIST v1.1 を用いて実施施設の医師が評価した，無作為化した日から進行が記録された日又は後治療が開始された日のうちいずれか早い日までの間での最良総合効果である． 2) 無増悪生存期間（PFS）（実施施設の医師判定）：無作為化した日から腫瘍の進行（RECIST v1.1 による）が実施施設の医師により初めて記録又は死亡（原因を問わない）までのどちらか早い方の期間と定義した． 3) 奏効期間（DOR）：奏効を最初に確定した日から腫瘍の進行（RECIST v1.1 による）が実施施設の医師により初めて記録又は死亡（原因を問わない）までのどちらか早い方の期間と定義した．腫瘍進行又は死亡に至らなかった被験者は，評価可能な最終腫瘍評価日で打切りとした．DOR は奏効（CR 又は PR）が認められた被験者のみで評価した． 4) 奏効に至るまでの期間（TTR）：無作為化した日から奏効を最初に確定した日までの期間と定義した．TTR は奏効が認められた被験者のみで評価した． 5) Health-related Quality of Life（HRQoL）：疾患関連症状（LCSS による）の改善率（12 週）（ベースラインから 10 ポイント以上減少した無作為化された被験者の割合とした）． **安全性：** 安全性の評価は，死亡，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期に至った有害事象，留意すべき有害事象，臨床検査値の評価（血液学的，血液生化学的，肝及び甲状腺機能検査）及びバイタルサイン測定により行った．

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）（続き 4）

評価基準（続き）	有害事象は MedDRA version 17.1 を用いて読替えを行った．有害事象及び臨床検査値は NCI-CTCAE version 4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った． **免疫原性：** ONO-4538 を投与した被験者から血液検体を採取し，電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いてヒト血清中の ONO-4538 に対する抗体［抗薬物抗体（ADA）］の存在を評価した．ADA 陽性検体は，セルベースアッセイ法を用いて中和抗体の存在についても評価した． **その他：** 健康関連 QoL を EQ-5D/VAS にて評価した．
統計的手法	**有効性：** 有効性の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者を含めた． 主要評価項目 －OS： OS は維持療法による前治療（あり vs.なし），本試験参加時の治療ライン（2 次治療 vs.3 次治療）を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて 2 群間の比較を実施した．有意水準は中間解析の実施により調整した．ONO-4538 のドセタキセルに対するハザード比（HR）及び両側（1－α）%信頼区間（CI）（中間解析により調整）は，投与群を共変量，上記因子を層別因子とする 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（KM）法を用いて推定した．OS の中央値及び対応する 95%CI を算出した．6 及び 12 カ月時点の生存率を各投与群の OS 曲線の KM 推定値を用いて算出した．また，対応する 95%CI を算出した． 副次的評価項目 試験全体の第 I 種の過誤確率を 5%に保つために，主要項目の解析後に行う主要な副次的評価項目に hierarchical testing procedure を適用した．主な副次的評価項目の階層順序は，ORR，PFS の順とした． －ORR： ORR は維持療法による前治療（あり vs.なし），本試験参加時の治療ライン（2 次治療 vs.3 次治療）を層別因子とした両側 Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて 2 群間の比較を実施した．関連するオッズ比と 95%CI を算出した．ORR の差の推定値及び対応する 95%CI は CMH 法により算出し，上記の層別因子より調整した．各投与群の DOR は KM 法を用いて推定した（CR，PR を示した被験者）．DOR の中央値，対応する両側 95%CI 及び範囲を示した．各投与群の TTR の要約統計量を算出した（CR，PR を示した被験者）．腫瘍の反応力学を評価するため，無作為化されたすべての被験者で，TTR について KM 法を用いて解析した．時間に対する累積奏効率を KM 法により図示した．非奏効者では，奏効までの期間は各投与群における最大の奏効までの期間＋1 日で打切りとした．累積奏効率を 9 週，4，6，8 及び 12 カ月で算出した． －PFS： PFS は維持療法による前治療（あり vs.なし），本試験参加時の治療ライン（2 次治療 vs.3 次治療）を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて 2 群間の比較を実施した．ONO-4538 のドセタキセルに対するハザード比（HR）及び対応する 95%CI は，投与群を共変量，上記因子を層別因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．各投与群の PFS 曲線は KM 法を用いて推定した．PFS の中央値及び対応する 95%CI を算出した．6 及び 12 カ月時点の PFS 率を各投与群の PFS 曲線の KM 推定値を用いて算出した．また，対応する 95%CI を算出した． 探索的評価項目 －PD-L1 バイオマーカー： ベースライン時の PD-L1 発現状況（1%，5%及び 10%値でカットオフ）と有効性との関連性を評価した．各投与群での PD-L1 発現状況別の OS 又は PFS 曲線を KM 法により推測した．OS 又は PFS の中央値，両側 95%CI を算出した．PD-L1 発現状況別に ORR を算出し，95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて推定した． －HRQoL： LCSS 質問票での症状平均スコアのベースライン値及び各評価時点でのベースラインからの変化量を，記述統計量で投与群別に要約した．無作為化されたすべての被験者を対象に，各投与群で，12 週までの LCSS の疾患関連症状の改善率及び

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	正確な 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した． EQ-5D/VAS での全般的健康状態を，各評価時点で記述統計量を用い投与群別に要約した．EQ-5D の 5 項目について問題がある被験者の割合を，各評価時点でその程度別及び投与群別に要約した． **安全性：** 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，すべての有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常によって安全性プロファイルを評価した．安全性評価対象には投与されたすべての被験者を含めた． ・試験中のすべての有害事象は，初回投与日から最終投与後 30 日及び 100 日までの投与期間全体で要約した．最終投与後 30 日までの解析を安全性の主解析とした． ・有害事象への対処のため免疫調節剤を投与された被験者の割合を算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調節剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値（血液検査及び血液生化学検査）は米国がんセンター有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE），version 4.0 を用いて Grade 化した．更に，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン増加を要約し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した．甲状腺機能［甲状腺刺激ホルモン（TSH），freeT3 及び freeT4］に関連する臨床検査値異常の被験者数を要約した． **免疫原性：** 免疫原性の評価可能な被験者で解析した．抗薬物抗体（ADA）がベースライン若しくは ONO-4538 投与後の期間中に陽性となった被験者について，それぞれ被験者数及びその割合を要約した．
被験者数の設定根拠	被験者数は ONO-4538 群及びドセタキセル群に無作為化された被験者での OS を比較する目的で算定した．無作為化された 574 名の被験者で 442 名の死亡が発生する時点で OS の最終解析を計画した．OS の中間解析の実施は 380 名以上の死亡が発生する時点（最終解析に必要な総死亡者数の 86%）とした． がん免疫療法のイピリムマブを用いた直近の第Ⅲ相試験で認められたように，ドセタキセル群の OS の分布は指数関数とし，ONO-4538 群では長期生存するが，効果発現は遅延するとした． 区分的混合モデルで下記の仮定をした．ドセタキセル群と ONO-4538 群の生存曲線は 4 カ月遅れて離れはじめる．ドセタキセル群は指数分布に従う（OS の中央値が 8 カ月）．ONO-4538 群での cure rate（長期生存）は 18%，“non-cured”被験者での OS の中央値は 8 カ月，無作為化された ONO-4538 群の全体の OS の中央値は 9.8 カ月とすると，ONO-4538 群とドセタキセル群の HR は，0 - 4 カ月：HR=1，6 カ月：HR=0.71，12 カ月：HR=0.59，24 カ月：HR=0.34，36 カ月：HR=0.15 となる．中間解析及び最終解析を行う検出力及び時期の評価は Power Analysis & Sample Size Software®を用いてシミュレーションを行った． 無作為化から最終解析までは約 30 カ月（登録期間 13 カ月＋追跡期間 17 カ月）が必要となる．中間解析は無作為化開始から約 23.5 カ月後となる．中間及び最終 OS 解析での検出力は，それぞれ 59%及び 90%である．中間及び最終解析での試験中止基準は，O'Brien&Fleming の α 消費関数を用いた死亡数に基づいている．

2.7.6.6.2　治験対象被験者

1)　被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した．合計 582 名（ニボルマブ群 292 名，ドセタキセル群 290 名）が無作為化され，555 名（ニボルマブ群 287 名，ドセタキセル群 268 名）に治験薬が投与された．なお，27 名［ニボルマブ群 5 名（1.7%），ドセタキセ

ル群 22 名（7.6%）］は無作為化されたが治験薬が投与されなかった．その理由は同意撤回，選択除外基準に適合しない，被験者からの治験中止の申し出，治療薬と関連しない有害事象又は追跡不能のためであった．

データベースロック時点で，治験薬を投与された 555 名のうち，43 名（7.7%）は投与継続中で，すべてニボルマブ群であった．512 名（92.3%）は治療期を終了した［ニボルマブ群 244 名（85.0%），ドセタキセル群 268 名（100.0%）］．治療期を終了した理由の多くは，両群とも病勢進行によるものであった［ニボルマブ群 194 名（67.6%），ドセタキセル群 179 名（66.8%）］．生存期間の評価における最小追跡期間は 13.2 カ月であった（本集計での最終被験者の無作為化から最終来院日）．

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg	Docetaxel	Total
SUBJECTS ENROLLED			792
SUBJECTS RANDOMIZED	292	290	582
SUBJECTS NOT TREATED (%)	5 (1.7)	22 (7.6)	27 (4.6)
REASON FOR NOT BEING TREATED (%)			
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	4 (1.4)	4 (0.7)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	12 (4.1)	12 (2.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (0.3)	1 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	4 (1.4)	5 (1.7)	9 (1.5)
SUBJECTS TREATED (%)	287 (98.3)	268 (92.4)	555 (95.4)
	N = 287	**N = 268**	**N = 555**
SUBJECTS CONTINUING IN THE IRT PERIOD (%)	43 (15.0)	0	43 (7.7)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE IRT PERIOD (%)	244 (85.0)	268 (100.0)	512 (92.3)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE IRT 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 TRT	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)

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.6-3 に示した．ニボルマブ群とドセタキセル群の背景因子は概ね均質であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

全体の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：21～85 歳）で，大部分の被験者の性別は男性（54.8%）で，人種は白人（91.6%）であった．65 歳以上の被験者割合はニボルマブ群と比較してドセタキセル群で高かったが，75 歳以上の被験者割合は両群で均質であった．

組入れ時の大部分の被験者の病期は stage Ⅳ（92.4%）であった．また，大部分の被験者が腺がん（93.0%）を有していた．最初に診断されてから無作為化までの期間の中央値は，ニボルマブ群 0.82 年（範囲：0.2～8.4 年），ドセタキセル群 0.82 年（範囲：0.0～8.5 年）であった．両群で，無作為時に多かった腫瘍部位は肺であり，肺実質以外ではリンパ節であった．大部分の被験者（88.3%）でベースライン時に中枢神経系転移はなかった．

大部分の被験者（72.5%）で EGFR 遺伝子変異検査の結果が得られていることが治験担当医師により報告されていた．そのうち，19.4%の被験者（82 名／検査結果のある被験者 422 名）で EGFR 変異陽性であった．その他，KRAS 変異，MET 受容体及び ALK 転座に関する検査が実施されており，KRAS 変異及び ALK 転座の検査結果は，それぞれ 31.8%及び 45.4%の被験者で報告されていた．そのうち，大部分の被験者では野生型であった［KRAS 変異検出なし：123 名／検査結果のある被験者 185 名（66.5%），ALK 転座検出なし：243 名／検査結果のある被験者 264 名（92.0%）］．また，MET 受容体の状態が報告された被験者はほとんどいなかった（>97%）．

ドセタキセル群 2 名を除き，他のすべての被験者のベースライン時の ECOG performance status は，0 か 1 であった．ドセタキセル群 1 名を除き，他の無作為化されたすべての被験者は治験前（ベースライン）に採取された腫瘍検体を有していた．大部分の被験者（78.2%）で治験前（ベースライン）に PD-L1 発現状況が定量可能であった．PD-L1 発現状況に関わらず被験者の組入れは可能であり，治験前（ベースライン）の PD-L1 発現状況は層別因子としなかった．

表 2.7.6.6-3　背景因子の一様性（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 2.7.6.6-3 背景因子の一様性（CA209057 試験）（続き 1）

All Randomized Subjects

	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 2.7.6.6-3 背景因子の一様性（CA209057 試験）（続き 2）

All Randomized Subjects

	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 2.7.6.6-3 背景因子の一様性（CA209057 試験）（続き 3）

All Randomized Subjects

	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 CA209057-122-57[redacted] was 1 on Day -9. He developed Grade 3 pericardial effusion on Day -4; his pre-treatment ECOG PS on Day 1 was 3 (Appendix 3.2 and Appendix 6.1).

3)　治験薬の投与状況

累積投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.6-4 に示した．ニボルマブ群では，287 名が少なくとも 1 回のニボルマブの投与を受けた．ドセタキセル群では 268 名が少なくとも 1 回のドセタキセルの投与を受けた．

- 相対用量強度が 90%以上の被験者は，ニボルマブ群では 82.6%，ドセタキセル群では 66.1%であった．ドセタキセル群では 26.1%の被験者でドセタキセルに関連する毒性により治験実施計画書に基づき減量し，相対用量強度が 70%～90%未満であった．
- 投与回数の中央値は，ニボルマブ群では 6 回（範囲：1～52 回），ドセタキセル群では 4 回（範囲：1～23 回）であった．投与回数の平均値は，ドセタキセル群（5.5 回）と比較してニボルマブ群（12.6 回）で高かった．
- 投与期間の中央値は，ニボルマブ群では 2.6 カ月［95%CI：1.91，3.25］，ドセタキセル群では 2.3 カ月［95%CI：2.10，2.83］であった．
- 投与量の減量がドセタキセル群では 69 名（25.7%）の被験者で行われた．ニボルマブ群では，投与量の減量は許容されなかった．
- 投与の延期が，ニボルマブ群で 112 名（39.0%），ドセタキセル群で 99 名（36.9%）に報告された．

表 2.7.6.6-4　累積投与量及び相対用量強度（CA209057 試験）

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 (%)		
>= 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/m^2 for docetaxel and mg/kg for nivolumab.

4） 後治療の状況

ニボルマブ群では 123 名（42.1%），ドセタキセル群では 144 名（49.7%）の被験者が，がんに対する全身療法の後治療を受けた．最も多かった全身療法は，両群とも全身化学療法であった（ニボルマブ群 37.7%，ドセタキセル群 34.5%）．ニボルマブ群では，66 名（22.6%）がドセタキセルの投与を受けた．ドセタキセル群では 6 名が PD-1 経路のチェックポイント阻害剤を含む免疫療法剤の投与を受けた．ニボルマブ群では 11.0%，ドセタキセル群では 22.1%の被験者が ALK/EGFR TKI の投与を受けた．

2.7.6.6.3 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.6-5 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST v1.1 に基づいた実施施設の医師判定によって評価された．観察された死亡数 413 と O'Brien-Fleming の α 消費関数から，OS の優越性がいえる有意水準は p<0.0408 であった．そのため，OS の HR は 95.92%CI で示した．

表 2.7.6.6-5 有効性の結果の要約（CA209057 試験）
All Randomized Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab N=292	Docetaxel N=290
PRIMARY ENDPOINT		
Overall Survival		
Events, n (%)	190 (65.1)	223 (76.9)
Stratified log-rank test p-value[a,b]	0.0015	
HR (95.92%CI)[c]	0.73 (0.59, 0.89)	
Median (95%CI) (Months)[d]	12.19 (9.66, 14.98)	9.36 (8.05, 10.68)
Rate at 12 months (95%CI)	50.5 (44.6, 56.1)	39.0 (33.3, 44.6)

表 2.7.6.6-5 有効性の結果の要約（CA209057 試験）（続き 1）

All Randomized Subjects

SECONDARY ENDPOINTS		
Objective Response Rate (CR+PR)		
n (%)	56 (19.2)	36 (12.4)
95%CI[e]	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
Odds ratio estimate (95%CI)[f]	1.68 (1.07, 2.64)	
p-value[g]	0.0246	
Time to Response		
Responders, n	56	36
Median (Months)	2.10	2.61
Min - Max	(1.2, 8.6)	(1.4, 6.3)
Duration of Response		
Ongoing responders[h], n/N (%)	29/56 (51.8)	5/36 (13.9)
Median (95%CI) (Months)[d]	17.15 (8.38, NR)	5.55 (4.40, 6.97)
Min - Max[i]	1.8, 22.6+	1.2+, 15.2+
Progression-free Survival		
Events, n (%)	234 (80.1)	245 (84.5)
Stratified log-rank test p-value[a]	0.3932	
HR (95%CI)[c]	0.92 (0.77, 1.11)	
Median (95%CI) (Months)[d]	2.33 (2.17, 3.32)	4.21 (3.45, 4.86)
Rate at 12 months (95%CI)	18.5 (14.1, 23.4)	8.1 (5.1, 12.0)
Overall survival by PD-L1 Expression Status (1% tumor cell membrane expression)		
PD-L1 positive subjects, n (%)	123 (42.1)	123 (42.4)
Unstratified HR (95%CI)[j]	0.59 (0.43, 0.82)	
Median (95%CI) (Months)	17.15 (12.09, 20.63)	9.00 (7.10, 10.55)
PD-L1 negative subjects, n (%)	108 (37.0)	101 (34.8)
Unstratified HR (95%CI)[j]	0.90 (0.66, 1.24)	
Median (95%CI) (Months)	10.41 (7.29, 14.26)	10.09 (7.36, 11.93)
PD-L1 non-quantifiable subjects, n (%)	61 (20.9)	66 (22.8)
Unstratified HR (95%CI)[j]	0.91 (0.61, 1.35)	
Median (95%CI) (Months)	9.20 (5.91, 12.75)	10.48 (7.20, 13.90)
Objective response rate (CR+PR) by PD-L1 Expression Status (1% tumor cell membrane expression)		
PD-L1 positive subjects, n (%)	123 (42.1)	123 (42.4)
n (%)	38 (30.9)	15 (12.2)
95%CI[e]	(22.9, 39.9)	(7.0, 19.3)
Odds ratio (95%CI)[j]	3.22 (1.60, 6.71)	
PD-L1 negative subjects, n (%)	108 (37.0)	101 (34.8)
n (%)	10 (9.3)	15 (14.9)
95%CI[e]	(4.5, 16.4)	(8.6, 23.3)
Odds ratio (95%CI)[j]	0.59 (0.22, 1.48)	
PD-L1 non-quantifiable subjects, n (%)	61 (20.9)	66 (22.8)
n (%)	8 (13.1)	6 (9.1)
95%CI[e]	(5.8, 24.2)	(3.4, 18.7)
Odds ratio (95%CI)[j]	1.51 (0.43, 5.63)	

[a] Log-rank test stratified by prior maintenance therapy (yes/no) and line of therapy (2nd line/3rd line) as entered into the IVRS.
[b] The boundary for statistical significance required the p-value to be less than 0.0408.

[c] Stratified Cox proportional hazard model. The HR is nivolumab over docetaxel.
[d] Median was computed using the Kaplan-Meier method.
[e] The CI was based on the Clopper and Pearson method.
[f] Stratified by prior maintenance therapy (yes/no) and line of therapy (2nd line/3rd line) as entered into the IVRS. Strata adjusted odds ratio (nivolumab over docetaxel) used the Mantel-Haenszel method.
[g] Two-sided p-value from a stratified Cochran–Mantel–Haenszel test.
[h] Subjects censored for duration of response analysis.
[i] Symbol + indicates a censored value.
[j] Nivolumab over docetaxel.
Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; HR=hazard ratio; IVRS=interactive voice response system; max=maximum; min=minimum; NR=not reached; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PR=partial response

1） 主要評価項目

（1） OS（全生存期間）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 に示した.

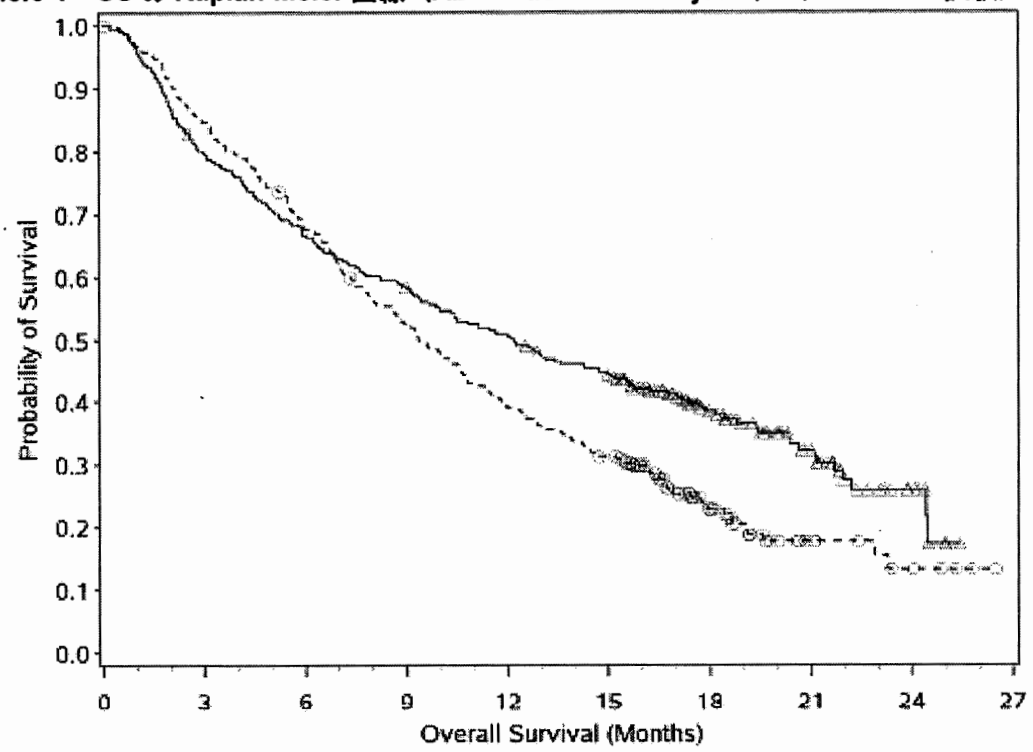
・データベースロック時におけるニボルマブ群とドセタキセル群の OS について，ドセタキセルに対するニボルマブの HR は 0.73［95.92%CI：0.59，0.89］であり，層別 log-rank 検定による p 値は 0.0015 であった．ニボルマブは，ドセタキセルと比較して臨床的に意義のある統計的に有意な改善が認められており，ドセタキセルに対する OS の優越性が示された.

・OS の中央値は，ニボルマブ群で 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］であった.

・6 カ月時点の生存率（ニボルマブ群 66.7%，ドセタキセル群 67.7%）は両群で同様であったが，12 カ月時点の生存率（ニボルマブ群 50.5%，ドセタキセル群 39.0%）はドセタキセル群と比較してニボルマブ群で高かった.

・感度解析の結果（層別なしの検定及びベースライン時での層別因子による解析）も，主解析の結果と同様であった.

図 2.7.6.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）



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

2）　**副次的評価項目**

（1）　**ORR（奏効率）**

RECIST v1.1 を用いた実施施設の医師判定による BOR（最良総合効果）を表 2.7.6.6-6 に示した．ORR はドセタキセル群と比較してニボルマブ群で有意に高かった．

－ORR はニボルマブ群の 19.2%［95%CI：14.8，24.2］に対し，ドセタキセル群は 12.4%［95%CI：8.8，16.8］であった（層別 CMH 検定，p=0.0246）．

－CR の被験者は，ニボルマブ群で 4 名（1.4%），ドセタキセル群で 1 名（0.3%）に認められた．

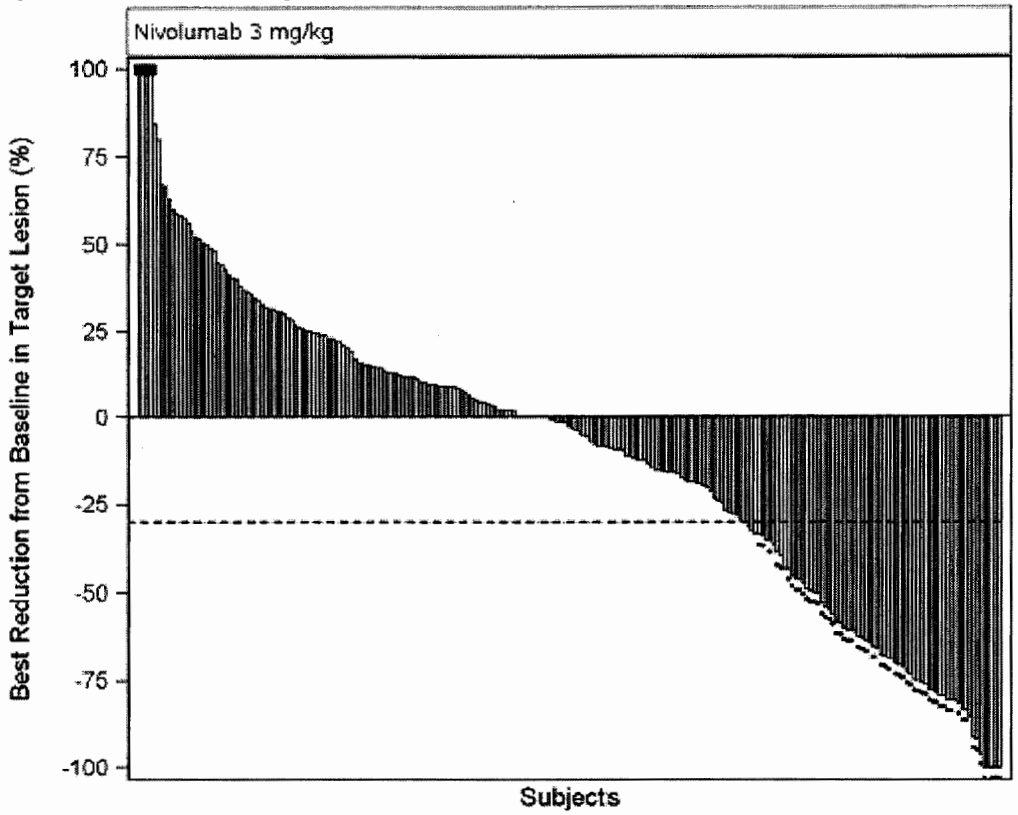
表 2.7.6.6-6　実施施設の医師判定による BOR（CA209057 試験）
All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 292	Docetaxel N = 290
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1, CONFIRMATION OF RESPONSE REQUIRED):		
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)
NEVER TREATED	5 (1.7)	22 (7.6)
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	25 (8.6)	19 (6.6)
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	1 (0.3)
OTHER	3 (1.0)	5 (1.7)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	56/292 (19.2%)	36/290 (12.4%)
(95% CI)	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2, 3)	6.8%	
(95% CI)	(0.9, 12.7)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO (3, 4)	1.68	
(95% CI)	(1.07, 2.64)	
P-VALUE (5)	0.0246	

(1) CR+PR, confidence interval was based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (nivolumab - docetaxel) was based on the Cochran-Mantel-Haenszel method of weighting.
(3) Stratified by prior maintenance therapy (yes vs no) and line of therapy (2L vs 3L) at randomization as entered into the IVRS.
(4) Strata adjusted odds ratio (nivolumab over docetaxel) used the Mantel-Haenszel method.
(5) Two-sided p-value was from a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot を図 2.7.6.6-2 に示した．ニボルマブ群ではドセタキセル群と比較して，より大幅な標的病変の縮小効果が認められた．

図 2.7.6.6-2　腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209057 試験）



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.

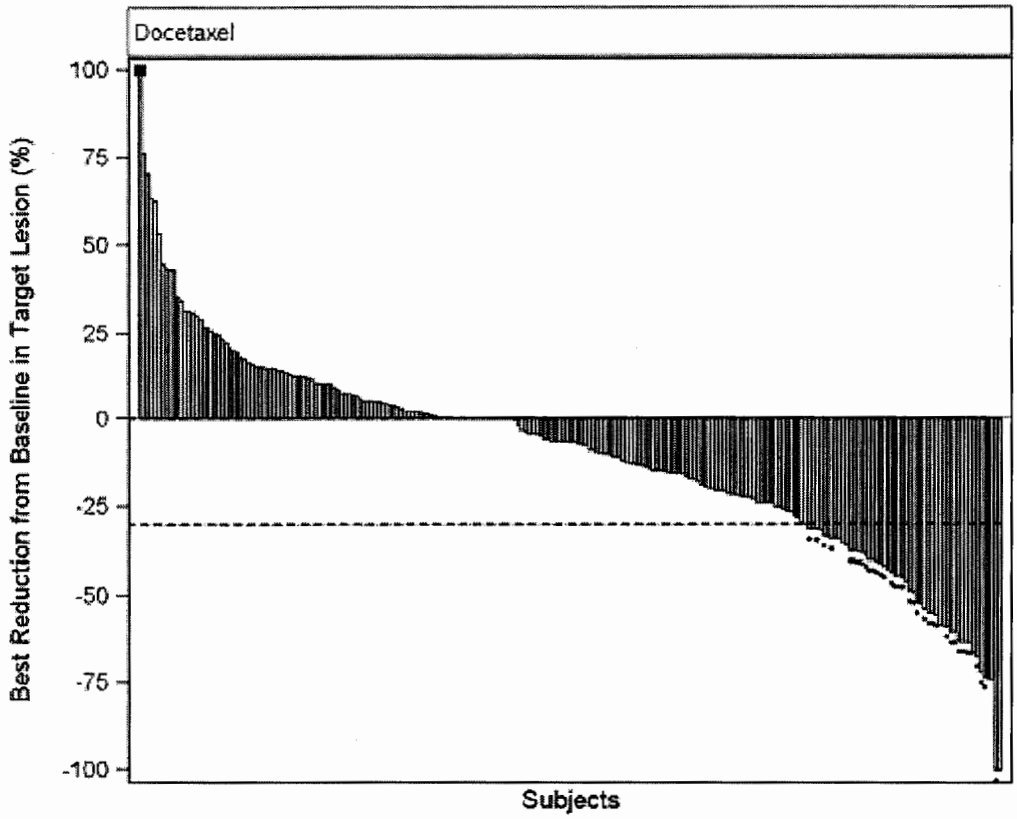
Best reduction was based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

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%.

図 2.7.6.6-2　腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209057 試験）（続き）



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%.

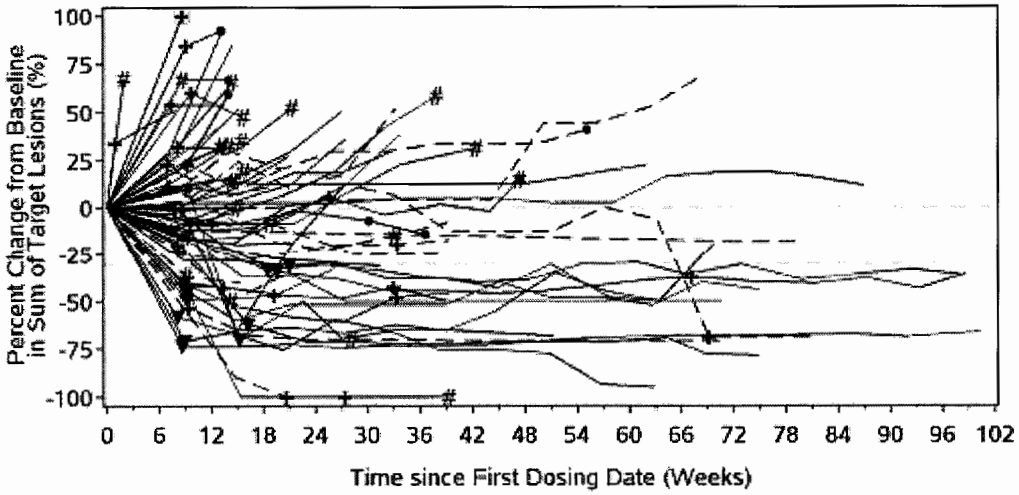
ニボルマブ群では RECIST v1.1 による進行以降も，投与を受けた 287 名中 71 名で継続投与された．これらの被験者での腫瘍径の変化率の推移を図 2.7.6.6-3 に示した．71 名中 16 名が non-conventional benefiter と考えられた．non-conventional benefiter は RECIST による進行以前に BOR が PR/CR ではない被験者で以下に示す基準を一つでも満たした被験者と定義した．

・新病変の出現後に標的病変の腫瘍径合計がベースラインから 10%以上の減少（12 名）
・標的病変の腫瘍径合計が最小値から 20%以上の増加後にベースラインから 30%以上の減少（該当なし）

・標的病変の腫瘍径合計が最小値から 20%以上の増加又は新病変の出現後に 2 回以上の腫瘍評価で進行（標的病変及び新病変の腫瘍径合計が更に 10%以上増加）が認められない（7 名）.

更に，ニボルマブ群では RECIST による進行以降も 14 名で延長投与（最初の進行以降 3 回超の投与と定義した）を受け，OS の延長（ニボルマブ群での OS の中央値 12.19 カ月を超える OS と定義した）が認められたが，上記の non-conventional benefiter の基準を満たさなかった.

図 2.7.6.6-3　腫瘍径の変化率の推移(Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression)
(CA209057 試験)



+ :1st Occurrence of New Lesion　▼ :CR or PR
● :off treatment　□ :% change truncated to 100%
:1st occurence of new lesion after RECIST 1.1 progression
—— Not Unconventional Benefiter　- - - Unconventional Benefiter
Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression: 71

Assessments with > 100% increase in sum of diameters of target lesions are annotated with a square and truncated to 100%.
Assessments were per Investigator using RECIST 1.1 criteria, a confirmation of response was required.
Subjects treated beyond progression were defined as subjects with last available dose after RECIST 1.1 progression date.

(2)　TTR（奏効に至るまでの期間）及び DOR（奏効期間）

実施施設の医師判定による TTR 及び DOR を表 2.7.6.6-7 に示した.

－TTR の中央値は，ニボルマブ群では 2.10 カ月（範囲：1.2～8.6 カ月），ドセタキセル群では 2.61 カ月（範囲：1.4～6.3 カ月）であった．

－奏効の多くは，最初の 4 カ月以内に認められた（ニボルマブ群 51/56 名，ドセタキセル群 32/36 名）．

データベースロック時点で，奏効が継続中であった被験者は，ニボルマブ群では 29/56 名（51.8%），ドセタキセル群では 5/36 名（13.9%）であった．

－DOR の中央値は，ドセタキセル群（5.55 カ月［95%CI：4.40，6.97］）に比べ，ニボルマブ群（17.15 カ月［95%CI：8.38，NA］）で長かった．

表 2.7.6.6-7　実施施設の医師判定による TTR 及び DOR（CA209057 試験）

All Responders

	Nivolumab 3 mg/kg N = 56	Docetaxel N = 36
TIME TO OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
NUMBER OF RESPONDERS	56	36
MEAN	2.62	2.97
MEDIAN	2.10	2.61
MIN, MAX	1.2, 8.6	1.4, 6.3
Q1, Q3	1.97, 3.33	2.04, 3.55
STANDARD DEVIATION	1.195	1.228
DURATION OF OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
MIN, MAX (A)	1.8, 22.6+	1.2+, 15.2+
MEDIAN (95% CI) (B)	17.15 (8.38, N.A.)	5.55 (4.40, 6.97)
N EVENT/N RESP (%)	27/56 (48.2)	31/36 (86.1)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median was computed using the Kaplan-Meier method.

(3)　PFS（無増悪生存期間）

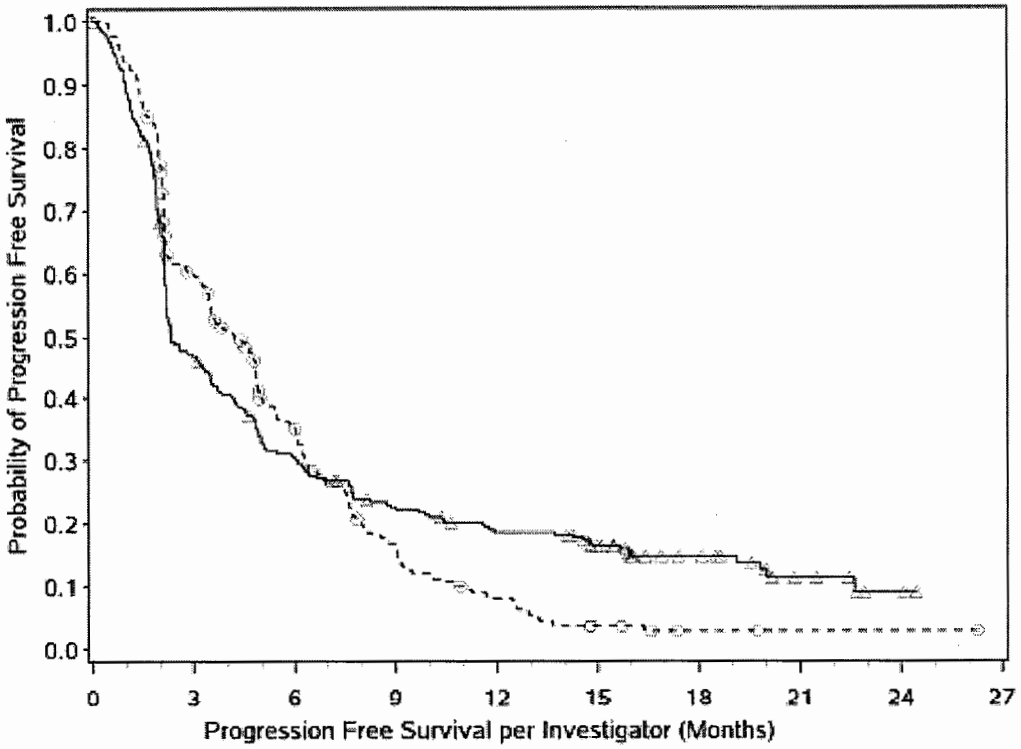
PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-4 に示した．

ニボルマブ群とドセタキセル群の PFS に統計学的に有意な差は認められなかった（HR 0.92［95%CI：0.77，1.11］，層別 log-rank 検定，p=0.3932）．中央値ではドセタキセル群で優位であったが，全体での HR 及び 1 年時点での無増悪生存率はニボルマブ群で優位であった．

－PFS の中央値は，ニボルマブ群の 2.33 カ月［95%CI：2.17，3.32］に対し，ドセタキセル群では 4.21 カ月［95%CI：3.45，4.86］であった．

－ニボルマブ群及びドセタキセル群の無増悪生存率は，6 カ月時点ではそれぞれ 30.4%及び 35.8%と同様であったが，12 カ月時点ではそれぞれ 18.5%及び 8.1%であり，ニボルマブ群で高かった．

図 2.7.6.6-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）



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

（4）　PD-L1 発現状況のニボルマブ投与の効果予測因子としての関連性

PD-L1 発現状況はすべての有効性評価項目に対してニボルマブ投与の有用な効果予測因子であった（表 2.7.6.6-8）．臨床的に意味のある効果予測因子として関連性がある可能性があるとする閾値を p 値 0.2 以下と規定した．この基準は PD-L1 発現状況の各カットオフ値において報告された交互作用の p 値で満たされた．PD-L1 陽性被験者では，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で，すべての有効性評価項目で，1%，5%及び 10%の各カットオフ値で有効性に改善が認められた．PD-L1 陰性被験者においては同様の効果は認められなかった．

表 2.7.6.6-8　PD-L1 発現状況と有効性の評価項目の効果予測因子としての関連性（CA209057 試験）

All Randomized Subjects with Quantifiable PD-L1 Expression at Pre-study (Baseline)

PD-L1 Expression Level [a]	1%	5%	10%
OVERALL SURVIVAL [b]			
HAZARD RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 NEGATIVE)	0.90 (0.66, 1.24)	1.01 (0.76, 1.33)	1.00 (0.76, 1.31)
HAZARD RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 POSITIVE)	0.59 (0.43, 0.81)	0.43 (0.30, 0.63)	0.40 (0.27, 0.59)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (NIVOLUMAB)	0.70 (0.50, 0.97)	0.52 (0.37, 0.74)	0.52 (0.36, 0.74)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (DOCETAXEL)	1.07 (0.79, 1.44)	1.22 (0.90, 1.67)	1.29 (0.95, 1.77)
INTERACTION P-VALUE	0.0646	0.0004	0.0002
OBJECTIVE RESPONSE RATE [c,d]			
ODDS RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 NEGATIVE)	0.59 (0.25, 1.37)	0.72 (0.34, 1.50)	0.78 (0.38, 1.56)
ODDS RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 POSITIVE)	3.22 (1.66, 6.24)	3.80 (1.78, 8.12)	4.09 (1.85, 9.05)
ODDS RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (NIVOLUMAB)	4.38 (2.06, 9.32)	4.86 (2.43, 9.72)	4.78 (2.42, 9.42)
ODDS RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (DOCETAXEL)	0.80 (0.37, 1.72)	0.92 (0.41, 2.04)	0.91 (0.40, 2.04)
INTERACTION P-VALUE	0.0019	0.0020	0.0021
PROGRESSION-FREE SURVIVAL [b]			
HAZARD RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 NEGATIVE)	1.16 (0.86, 1.57)	1.29 (0.99, 1.67)	1.23 (0.95, 1.59)
HAZARD RATIO (95% CI): NIVOLUMAB VS. DOCETAXEL (PD-L1 POSITIVE)	0.72 (0.54, 0.96)	0.56 (0.40, 0.78)	0.54 (0.38, 0.76)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (NIVOLUMAB)	0.58 (0.43, 0.78)	0.47 (0.34, 0.63)	0.50 (0.37, 0.69)
HAZARD RATIO (95% CI): PD-L1 POSITIVE VS. PD-L1 NEGATIVE (DOCETAXEL)	0.93 (0.70, 1.25)	1.07 (0.80, 1.44)	1.15 (0.85, 1.55)
INTERACTION P-VALUE	0.0227	<0.0001	0.0002

[a] PD-L1 positive: subjects with baseline PD-L1 expression >= expression value, PD-L1 negative: subjects with baseline PD-L1 expression < expression value.

[b] Cox proportional hazard model with treatment, PD-L1 status, and treatment by PD-L1 status interaction.

[c] Logistic regression model with treatment, PD-L1 status, and treatment by PD-L1 status interaction. Responders include CR+PR.

[d] RECIST 1.1 response criteria where response confirmation was required.

（5） PD-L1 発現状況別の OS

各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の OS に臨床的に意義のある違いが認められた．5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-5 に示した．

－PD-L1 陽性被験者の OS の中央値は，1%，5%又は 10%のカットオフ値でそれぞれ，ニボルマブ群 17.2, 18.2 及び 19.4 カ月，ドセタキセル群 9.0, 8.1 及び 8.0 カ月であった（HR はそれぞれ 0.59，0.43 及び 0.40）．

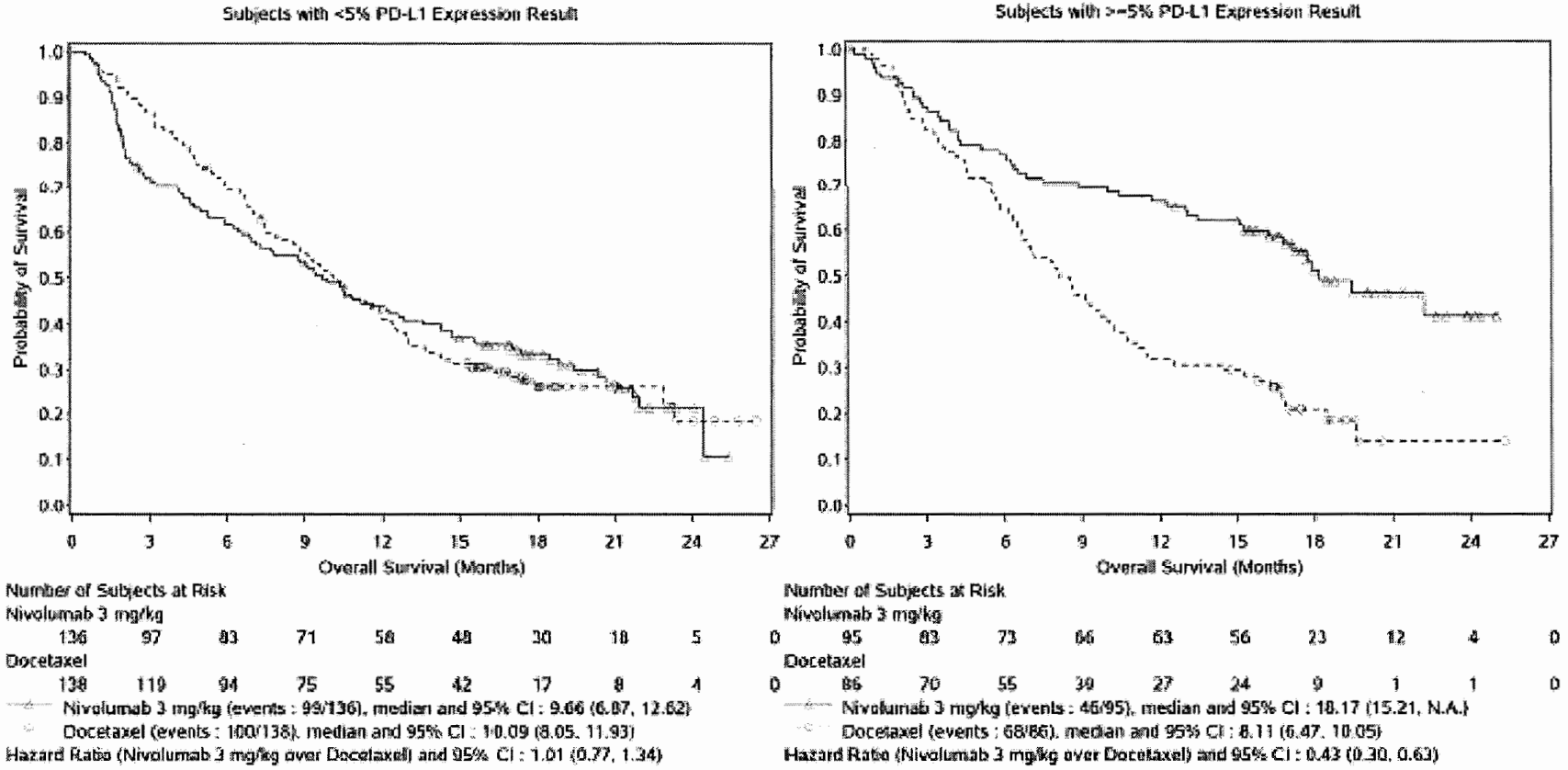
－PD-L1 の 5%及び 10%のカットオフ値での陽性被験者では，1%のカットオフ値での陽性被験者及び無作為化されたすべての被験者と比較して，Kaplan-Meier 曲線の分離がより早期に現れた．

－PD-L1 陰性被験者ではいずれのカットオフ値でも両群間で OS の中央値に臨床的に意義のある違いは認められなかった．PD-L1 陰性被験者での OS の中央値は，1%，5%又は 10%のカットオフ値でそれぞれ，ニボルマブ群 10.4，9.7 及び 9.9 カ月，ドセタキセル群 10.1，10.1 及び 10.3 カ月であった（HR はそれぞれ 0.90，1.01 及び 1.00）．

－ドセタキセル群の OS の HR（PD-L1 陽性 vs.PD-L1 陰性）は 1 を超えており，カットオフ値と共に増加する傾向がみられたが，CI は広く，1 を含んでいた．

－PD-L1 発現状況が定量できない被験者では，両群間で OS に違いは認められなかった．

図 2.7.6.6-5　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）



Symbols represent censored observations.

（6） PD-L1 発現状況別の ORR

各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR を投与群別に表 2.7.6.6-9 に示した．両群でいずれのカットオフ値の PD-L1 発現状況でも奏効が認められた．

－PD-L1 陽性被験者（すべてのカットオフ値）において

- ドセタキセル群と比較してニボルマブ群では ORR が高かった（1%カットオフ値：ニボルマブ群 30.9%vs.ドセタキセル群 12.2%，5%カットオフ値：35.8%vs.12.8%，10%カットオフ値：37.2%vs.12.7%）．ORR のオッズ比（ニボルマブ群 vs.ドセタキセル群）はそれぞれ 3.2，3.8 及び 4.1 で，ニボルマブ群及びドセタキセル群の PD-L1 陽性被験者の CI に重なりは認められなかった．
- ニボルマブ群では，無作為化されたすべての被験者（19.2%）と比較して ORR が高かった．

－PD-L1 陰性被験者（すべてのカットオフ値）において，ニボルマブ群とドセタキセル群の ORR に明らかな差異はなく，CI に重なりが認められた．

－ドセタキセル群ではいずれのカットオフ値の PD-L1 発現状況でも ORR は PD-L1 陽性被験者と PD-L1 陰性被験者とで明らかな差異はなかった（範囲：12.2～14.9%）．

表 2.7.6.6-9　各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR（CA209057 試験）

	PD-L1 Expression Level at Pre-study (Baseline)						
	< 1%	≥ 1%	< 5%	≥ 5%	< 10%	≥ 10%	Not quantifiable
Nivolumab Group (N = 292)							
No. of subjects, n	108	123	136	95	145	86	61
ORR, n (%)	10 (9.3)	38 (30.9)	14 (10.3)	34 (35.8)	16 (11.0)	32 (37.2)	8 (13.1)
95% CI[a]	4.5, 16.4	22.9, 39.9	5.7, 16.7	26.2, 46.3	6.4, 17.3	27.0, 48.3	5.8, 24.2
Docetaxel Group (N = 290)							
No. of subjects, n	101	123	138	86	145	79	66
ORR, n (%)	15 (14.9)	15 (12.2)	19 (13.8)	11 (12.8)	20 (13.8)	10 (12.7)	6 (9.1)
95% CI[a]	8.6, 23.3	7.0, 19.3	8.5, 20.7	6.6, 21.7	8.6, 20.5	6.2, 22.0	3.4, 18.7
Odds Ratio (95% CI)[b]	0.6 (0.2, 1.5)	3.2 (1.6, 6.7)	0.7 (0.3, 1.6)	3.8 (1.7, 9.0)	0.8 (0.4, 1.7)	4.1 (1.8, 10.1)	1.5 (0.4, 5.6)

[a] CI based on the Clopper and Pearson method

[b] Ratio of nivolumab over docetaxel

RECIST 1.1 response criteria where response confirmation was required.

（7） PD-L1 発現状況別の PFS

各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の PFS は，無作為化されたすべての被験者における結果と比較して，臨床的に意義のある違いが認められた．5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-6 に示した．

－PD-L1 陽性被験者の PFS は，すべてのカットオフ値（1%，5%又は 10%）で，ニボルマブ群とドセタキセル群とで臨床的に意義のある違いが認められた．

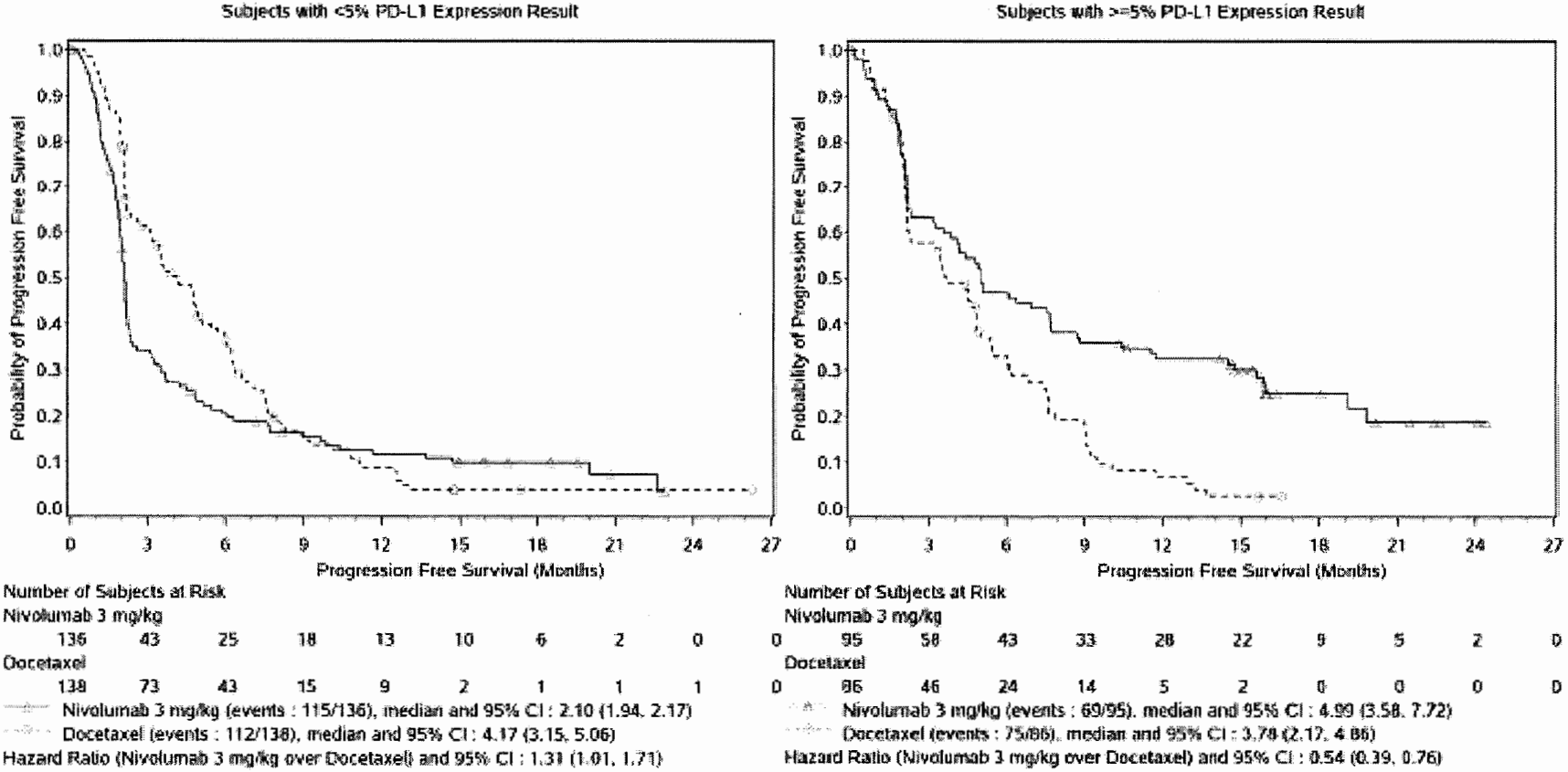
・ PD-L1 陽性被験者の PFS の HR（ニボルマブ群 vs.ドセタキセル群）は，1%，5%又は 10%のカットオフ値でそれぞれ 0.70，0.54 及び 0.52 であり，いずれのカットオフ値でも無作為化されたすべての被験者の HR（0.92）よりも小さかった．

・ PD-L1 の 5%及び 10%のカットオフ値での陽性被験者では，ニボルマブ群とドセタキセル群との PFS の Kaplan-Meier 曲線の分離が約 2 カ月で現れ，無作為化されたすべての被験者又は 1%のカットオフ値での陽性被験者に比べ早かった．

－PD-L1 陰性被験者の PFS の中央値は，いずれのカットオフ値でもドセタキセル群と比較してニボルマブ群で短く，HR（ニボルマブ群 vs.ドセタキセル群）は，1%，5%又は 10%のカットオフ値でそれぞれ 1.19，1.31 及び 1.24 であった．

－ニボルマブ群では，初回腫瘍評価日において早期イベントが発生した被験者割合は，全体の集団と比較して PD-L1 陽性被験者で少なかった．いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性被験者では，早期イベントが発生した被験者割合は，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で同様又は少なかった．PD-L1 陰性被験者では，早期イベントが発生した被験者割合は，ドセタキセル群又は全体の集団と比較してニボルマブ群で多い傾向にあった．

図 2.7.6.6-6　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）



Symbols represent censored observations.

2.7.6.6.4 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象の集計において，有害事象名は MedDRA ver.17.1 を用いて読替えた．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

(1) 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.6-10 に示した．転移又は再発した NSQ-NSCLC 患者を対象にしたニボルマブの単剤療法は，ドセタキセル群と比較して血液毒性及び非血液毒性のいずれにおいても，より良好な安全性プロファイルを示した．本治験でのニボルマブ及びドセタキセルの全般的な安全性プロファイルは，これまでに報告されているデータと，その種類，頻度，重症度とも一致したものであった．ニボルマブ単剤療法の安全性に新たに配慮すべき事項は認められなかった．

表 2.7.6.6-10 安全性の結果の要約（CA209057 試験）

All Treated Subjects

	Number (%) Subjects					
	Nivolumab N = 287			Docetaxel N = 268		
Deaths	185 (64.5)			204 (76.1)		
Within 30 days of last dose	36 (12.5)			21 (7.8)		
Within 100 days of last dose	93 (32.4)			76 (28.4)		
Due to Study Drug Toxicity	0[a]			1 (0.4)		
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Grade 5[a]**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**
All SAEs	134 (46.7)	95 (33.1)	23 (8.0)	111 (41.4)	91 (34.0)	14 (5.2)
Drug-related SAEs	21 (7.3)	15 (5.2)	0	53 (19.8)	48 (17.9)	0
All AEs leading to DC	48 (16.7)	38 (13.2)	3 (1.0)	58 (21.6)	34 (12.7)	2 (0.7)
Drug-related AEs leading to DC	14 (4.9)	11 (3.8)	0	40 (14.9)	18 (6.7)	0
All AEs (Regardless of Causality)	**280 (97.6)**	**132 (46.0)**	**23 (8.0)**	**265 (98.9)**	**180 (67.2)**	**14 (5.2)**
Most Frequent AEs (≥20%)						
疲労	91 (31.7)	9 (3.1)	0	102 (38.1)	18 (6.7)	0
食欲減退	83 (28.9)	5 (1.7)	0	58 (21.6)	4 (1.5)	0
咳嗽	76 (26.5)	1 (0.3)	0	62 (23.1)	0	0
便秘	66 (23.0)	2 (0.7)	0	45 (16.8)	2 (0.7)	0
呼吸困難	65 (22.6)	14 (4.9)	1 (0.3)	63 (23.5)	10 (3.7)	0
悪心	63 (22.0)	5 (1.7)	0	80 (29.9)	2 (0.7)	0
無力症	59 (20.6)	10 (3.5)	0	62 (23.1)	11 (4.1)	0
下痢	45 (15.7)	3 (1.0)	0	73 (27.2)	3 (1.1)	0
貧血	34 (11.8)	5 (1.7)	0	68 (25.4)	12 (4.5)	1 (0.4)
脱毛症	4 (1.4)	0	0	70 (26.1)	0	0
好中球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	0	87 (32.5)	75 (28.0)	0
Drug-related AEs	**199 (69.3)**	**30 (10.5)**	**0**	**236 (88.1)**	**144 (53.7)**	**0**
Most Frequent AEs (≥15%)						
疲労	46 (16.0)	3 (1.0)	0	78 (29.1)	13 (4.9)	0
悪心	34 (11.8)	2 (0.7)	0	70 (26.1)	2 (0.7)	0
食欲減退	30 (10.5)	0	0	42 (15.7)	3 (1.1)	0
無力症	29 (10.1)	1 (0.3)	0	47 (17.5)	6 (2.2)	0
下痢	22 (7.7)	2 (0.7)	0	62 (23.1)	3 (1.1)	0

表 2.7.6.6-10　安全性の結果の要約（CA209057 試験）（続き）
All Treated Subjects

	Number (%) Subjects					
	Nivolumab N = 287			Docetaxel N = 268		
貧血	6 (2.1)	1 (0.3)	0	53 (19.8)	7 (2.6)	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	0	83 (31.0)	73 (27.2)	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0	67 (25.0)	0	0

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］

(2)　有害事象の分析

a)　有害事象及び副作用の項目別発現頻度

ニボルマブ群の 97.6%の被験者及びドセタキセル群の 98.9%の被験者で 1 件以上の有害事象が，投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した（表 2.7.6.6-11）．全体の有害事象の発現頻度は両群とも同程度であった．

- ニボルマブ群で発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，疲労（31.7%），食欲減退（28.9%），咳嗽（26.5%），便秘（23.0%），呼吸困難（22.6%），悪心（22.0%）及び無力症（20.6%）であった．
- ドセタキセル群で発現頻度が高かった有害事象（20%以上）は，疲労（38.1%），好中球減少症（32.5%），悪心（29.9%），下痢（27.2%），脱毛症（26.1%），貧血（25.4%），呼吸困難（23.5%），無力症及び咳嗽（各 23.1%）並びに食欲減退（21.6%）であった．
- Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は，ドセタキセル群（67.2%）と比較してニボルマブ群（46.0%）で低かった．ニボルマブ群では発現頻度が 5%以上の Grade 3-4 の有害事象は認められなかった．ドセタキセル群で発現頻度が高かった Grade 3-4 の有害事象（5%以上）は，好中球減少症（28.0%），発熱性好中球減少症（10.8%），白血球減少症（8.6%），疲労（6.7%），好中球数減少（6.0%）及び肺炎（5.2%）であった．
- ニボルマブ群でドセタキセル群と比較して発現頻度が 2%以上高かった Grade 3-4 の有害事象は悪性新生物進行であった．ドセタキセル群でニボルマブ群と比較して発現頻度が 2%以上高かった Grade 3-4 の有害事象は好中球減少症，発熱性好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少，白血球減少症，疲労，貧血及び低カリウム血症であった．

治験薬と関連のある有害事象（副作用）はニボルマブ群で 69.3%及びドセタキセル群で 88.1%に認められた（表 2.7.6.6-11）．副作用の発現頻度はドセタキセル群と比較してニボルマブ群で低かった．

・発現頻度が高かった副作用（15%以上）は，ニボルマブ群では疲労（16.0%）であった．ドセタキセル群では，好中球減少症（31.0%），疲労（29.1%），悪心（26.1%），脱毛症（25.0%），下痢（23.1%），貧血（19.8%），無力症（17.5%）及び食欲減退（15.7%）であった．

・Grade 3-4 の副作用の発現頻度は，ドセタキセル群（53.7%）と比較してニボルマブ群（10.5%）で低かった．ニボルマブ群で2名以上にみられたGrade 3-4 の副作用は疲労及び肺臓炎が各3名（1.0%），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2名（0.7%）であった．ドセタキセル群でニボルマブ群と比較して発現頻度が 2%以上高かった Grade 3-4 の副作用は好中球減少症（27.2% vs.0.0%），発熱性好中球減少症（9.7%vs.0.0%），白血球減少症（8.2%vs.0.0%），好中球数減少（6.0%vs.0.3%），白血球数減少（4.5%vs.0.0%），疲労（4.9%vs.1.0%）及び貧血（2.6%vs.0.3%）であった．

・最終投与後100日までに発現した副作用の発現頻度は，最終投与後30日までと同様であった．

表 2.7.6.6-11　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					
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 (%)	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	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)		
悪寒	14 (4.9)			11 (3.8)			8 (3.0)			4 (1.5)		
胸痛	6 (2.1)						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)	
カテーテル留置部位疼痛	5 (1.7)	1 (0.3)					1 (0.4)					
全身健康状態低下	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)				7 (2.6)	7 (2.6)				
歩行障害	4 (1.4)	1 (0.3)					1 (0.4)					
倦怠感	4 (1.4)			1 (0.3)			2 (0.7)			2 (0.7)		
胸部不快感	3 (1.0)			1 (0.3)			2 (0.7)					
顔面浮腫	3 (1.0)						2 (0.7)			2 (0.7)		
インフルエンザ様疾患	3 (1.0)			1 (0.3)			3 (1.1)			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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table S.6.1 及び Table S.6.5 を改変］

表 2.7.6.6-11　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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
末梢腫脹	3 (1.0)			1 (0.3)			2 (0.7)			1 (0.4)		
腋窩痛	2 (0.7)	1 (0.3)										
炎症	2 (0.7)											
医療機器合併症	2 (0.7)	1 (0.3)										
浮腫	2 (0.7)						3 (1.1)			2 (0.7)		
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.3)						2 (0.7)					
硬結	1 (0.3)			1 (0.3)								
注入部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
注入部位腫脹	1 (0.3)											
局所腫脹	1 (0.3)						1 (0.4)					
限局性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
多臓器不全	1 (0.3)		1 (0.3)									
小結節	1 (0.3)						1 (0.4)					
突然死	1 (0.3)		1 (0.3)				2 (0.7)		2 (0.7)			
口渇	1 (0.3)											
潰瘍	1 (0.3)											
カテーテル留置部位分泌物							1 (0.4)					
疾患進行							1 (0.4)		1 (0.4)			
溢出							2 (0.7)			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 2.7.6.6-11　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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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	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
熱感							2 (0.7)			1 (0.4)		
全身性浮腫							2 (0.7)			2 (0.7)		
治癒不良							1 (0.4)			1 (0.4)		
注射部位内出血							1 (0.4)			1 (0.4)		
注射部位腫瘤							1 (0.4)					
注射部位反応							1 (0.4)			1 (0.4)		
腫瘤							1 (0.4)					
温度変化不耐症							1 (0.4)			1 (0.4)		
血管穿刺部位血栓							1 (0.4)					
乾燥症							2 (0.7)			1 (0.4)		
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)		
肺塞栓症	12 (4.2)	9 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)		6 (2.2)	4 (1.5)				
鼻閉	11 (3.8)			1 (0.3)								
口腔咽頭痛	11 (3.8)			1 (0.3)			15 (5.6)			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 2.7.6.6-11　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					
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 (%)	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 (%)
発声障害	10 (3.5)						11 (4.1)			5 (1.9)		
労作性呼吸困難	8 (2.8)						16 (6.0)	3 (1.1)				
低酸素症	8 (2.8)	3 (1.0)		3 (1.0)	1 (0.3)		3 (1.1)	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)	
呼吸不全	8 (2.8)	7 (2.4)	1 (0.3)				7 (2.6)	3 (1.1)	2 (0.7)			
鼻漏	6 (2.1)			1 (0.3)			4 (1.5)			1 (0.4)		
気道うっ血	5 (1.7)											
慢性閉塞性肺疾患	4 (1.4)	1 (0.3)					2 (0.7)	1 (0.4)				
鼻出血	4 (1.4)						4 (1.5)			2 (0.7)		
上気道咳症候群	4 (1.4)						3 (1.1)					
喘鳴	4 (1.4)						3 (1.1)					
気管支痙攣	3 (1.0)						3 (1.1)			2 (0.7)		
アレルギー性鼻炎	3 (1.0)						1 (0.4)			1 (0.4)		
副鼻腔うっ血	3 (1.0)			1 (0.3)								
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
起坐呼吸	2 (0.7)											
誤嚥	1 (0.3)						2 (0.7)					
喘息クリーゼ	1 (0.3)											
安静時呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)	1 (0.4)		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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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（%）	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（%）
肺浸潤	1 (0.3)											
縦隔障害	1 (0.3)											
閉塞性気道障害	1 (0.3)											
副鼻腔分泌過多	1 (0.3)											
気胸	1 (0.3)						1 (0.4)	1 (0.4)				
肺うっ血	1 (0.3)						1 (0.4)					
肺出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
くしゃみ	1 (0.3)											
変色痰	1 (0.3)						1 (0.4)					
咽喉刺激感	1 (0.3)											
声帯肥厚	1 (0.3)											
急性呼吸不全							1 (0.4)	1 (0.4)				
咽喉乾燥							1 (0.4)			1 (0.4)		
しゃっくり							6 (2.2)	1 (0.4)		4 (1.5)		
胸水症							3 (1.1)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
喉頭の炎症							1 (0.4)			1 (0.4)		
鼻部不快感							1 (0.4)			1 (0.4)		
鼻乾燥							1 (0.4)			1 (0.4)		
鼻閉塞							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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 (%)	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 (%)
咽頭の炎症							1 (0.4)			1 (0.4)		
咽頭白斑症							1 (0.4)			1 (0.4)		
胸膜痛							2 (0.7)					
低音性連続性ラ音							1 (0.4)					
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)	
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)	
上腹部痛	10 (3.5)	1 (0.3)		3 (1.0)			12 (4.5)			9 (3.4)		
口内乾燥	9 (3.1)			4 (1.4)			3 (1.1)			3 (1.1)		
腹部膨満	6 (2.1)			3 (1.0)			3 (1.1)			2 (0.7)		
嚥下障害	6 (2.1)	1 (0.3)					6 (2.2)	1 (0.4)		3 (1.1)	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)	
消化不良	4 (1.4)			2 (0.7)			12 (4.5)			7 (2.6)		
胃炎	4 (1.4)	1 (0.3)		1 (0.3)								
胃食道逆流性疾患	4 (1.4)			1 (0.3)			4 (1.5)			3 (1.1)		
腹水	3 (1.0)	2 (0.7)					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 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
放屁	3 (1.0)			1 (0.3)			2 (0.7)			1 (0.4)		
舌痛	3 (1.0)			1 (0.3)								
歯痛	3 (1.0)						3 (1.1)					
下腹部痛	2 (0.7)											
大腸炎	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
口腔内痛	2 (0.7)											
直腸出血	2 (0.7)											
腹部硬直	1 (0.3)											
腹部圧痛	1 (0.3)											
肛門そう痒症	1 (0.3)											
肛門直腸不快感	1 (0.3)											
呼気臭	1 (0.3)											
口唇炎	1 (0.3)			1 (0.3)								
齲歯	1 (0.3)											
おくび	1 (0.3)											
便失禁	1 (0.3)											
歯肉紅斑	1 (0.3)											
歯肉の炎症	1 (0.3)											
歯肉痛	1 (0.3)						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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
吐血	1 (0.3)						1 (0.4)	1 (0.4)				
血便排泄	1 (0.3)											
鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
腸管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)										
過敏性腸症候群	1 (0.3)											
口唇乾燥	1 (0.3)											
口唇潰瘍	1 (0.3)			1 (0.3)								
下部消化管出血	1 (0.3)											
口腔内出血	1 (0.3)											
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)			1 (0.3)								
嚥下痛	1 (0.3)						4 (1.5)	1 (0.4)		2 (0.7)	1 (0.4)	
食道炎	1 (0.3)						2 (0.7)	1 (0.4)				
吐き戻し	1 (0.3)											
舌障害	1 (0.3)			1 (0.3)								
肛門の炎症							1 (0.4)			1 (0.4)		
歯不快感							1 (0.4)					
胃腸出血							1 (0.4)	1 (0.4)				
歯肉腫脹							1 (0.4)					
痔核							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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 (%)	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 (%)
裂孔ヘルニア							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)				
舌苔							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)	
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)				
骨痛	8 (2.8)						10 (3.7)	3 (1.1)		4 (1.5)	1 (0.4)	
筋痙縮	8 (2.8)			4 (1.4)			7 (2.6)	1 (0.4)		4 (1.5)		
筋力低下	8 (2.8)	1 (0.3)					4 (1.5)			3 (1.1)		
頚部痛	7 (2.4)						3 (1.1)					
側腹部痛	3 (1.0)	1 (0.3)		1 (0.3)			4 (1.5)			1 (0.4)		
筋骨格不快感	3 (1.0)						3 (1.1)			1 (0.4)		
脊椎痛	3 (1.0)						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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
関節炎	2 (0.7)			1 (0.3)								
関節腫脹	2 (0.7)			1 (0.3)			1 (0.4)					
筋骨格硬直	2 (0.7)						1 (0.4)			1 (0.4)		
顎痛	2 (0.7)						1 (0.4)					
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.7)											
滑液包炎	1 (0.3)											
瘻孔	1 (0.3)	1 (0.3)										
末梢部痛	1 (0.3)						2 (0.7)					
肥厚性骨関節障害	1 (0.3)											
関節硬直	1 (0.3)			1 (0.3)								
筋攣縮	1 (0.3)											
変形性関節症	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)										
骨粗鬆症性骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
病的骨折	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)	1 (0.4)				
関節周囲炎	1 (0.3)											
リウマチ性多発筋痛	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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	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
リウマチ性障害	1 (0.3)			1 (0.3)								
顎関節症候群	1 (0.3)											
ばち状指							1 (0.4)			1 (0.4)		
関節可動域低下							1 (0.4)					
四肢不快感							1 (0.4)			1 (0.4)		
筋緊張							1 (0.4)					
ミオパチー							1 (0.4)			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)	
低ナトリウム血症	11 (3.8)	5 (1.7)		3 (1.0)			5 (1.9)	4 (1.5)		1 (0.4)		
脱水	10 (3.5)	2 (0.7)		4 (1.4)			11 (4.1)	5 (1.9)		5 (1.9)	3 (1.1)	
低カリウム血症	10 (3.5)	1 (0.3)		1 (0.3)			12 (4.5)	7 (2.6)		2 (0.7)	1 (0.4)	
低マグネシウム血症	8 (2.8)	1 (0.3)		3 (1.0)			6 (2.2)			3 (1.1)		
低アルブミン血症	5 (1.7)			2 (0.7)			4 (1.5)			2 (0.7)		
低リン酸血症	5 (1.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)		3 (1.1)	1 (0.4)		1 (0.4)		
高カルシウム血症	4 (1.4)	1 (0.3)					3 (1.1)					
高カリウム血症	4 (1.4)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)		5 (1.9)	1 (0.4)		1 (0.4)		
悪液質	3 (1.0)	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)			1 (0.4)		
高コレステロール血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
高尿酸血症	1 (0.3)						1 (0.4)					
低カルシウム血症	1 (0.3)						5 (1.9)			1 (0.4)		
低血糖症	1 (0.3)	1 (0.3)										
食欲亢進	1 (0.3)											
体液貯留							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
耐糖能障害							1 (0.4)					
痛風							1 (0.4)					
高ナトリウム血症							1 (0.4)			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)		
感覚鈍麻	9 (3.1)			1 (0.3)			4 (1.5)			2 (0.7)		
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)	
味覚異常	7 (2.4)			5 (1.7)			27 (10.1)			25 (9.3)		
傾眠	7 (2.4)			1 (0.3)			3 (1.1)	1 (0.4)				
失神	6 (2.1)	2 (0.7)		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．

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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	5 (1.7)			1 (0.3)			13 (4.9)			13 (4.9)		
平衡障害	4 (1.4)						2 (0.7)					
健忘	3 (1.0)						2 (0.7)					
運動失調	2 (0.7)											
痙攣	2 (0.7)						2 (0.7)					
構語障害	2 (0.7)						1 (0.4)					
不全片麻痺	2 (0.7)			1 (0.3)			2 (0.7)					
記憶障害	2 (0.7)			1 (0.3)			1 (0.4)					
失神寸前の状態	2 (0.7)			1 (0.3)								
坐骨神経痛	2 (0.7)											
振戦	2 (0.7)			1 (0.3)			2 (0.7)					
灼熱感	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
頚動脈閉塞	1 (0.3)											
頚動脈狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)										
大脳動脈塞栓症	1 (0.3)											
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
注意力障害	1 (0.3)											
異常感覚	1 (0.3)						4 (1.5)			4 (1.5)		
ジスキネジア	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
片麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)										
ホルネル症候群	1 (0.3)											
水頭症	1 (0.3)	1 (0.3)										
知覚過敏	1 (0.3)											
筋緊張低下	1 (0.3)											
低酸素性虚血性脳症	1 (0.3)											
嗜眠	1 (0.3)						1 (0.4)					
神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)			1 (0.4)		
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)			1 (0.3)			4 (1.5)			4 (1.5)		
多発ニューロパチー	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
味覚消失							1 (0.4)					
意識変容状態							1 (0.4)					
失語症							1 (0.4)					
味覚減退							3 (1.1)			3 (1.1)		
意識消失							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
神経毒性							2 (0.7)			1 (0.4)		
末梢性感覚運動ニューロパチー							1 (0.4)			1 (0.4)		
ヘルペス後神経痛							1 (0.4)					
精神運動亢進							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
感覚消失							1 (0.4)			1 (0.4)		
脊髄圧迫							1 (0.4)	1 (0.4)				
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)				
鼻咽頭炎	13 (4.5)						11 (4.1)			1 (0.4)		
気管支炎	12 (4.2)	2 (0.7)		1 (0.3)			10 (3.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	
副鼻腔炎	11 (3.8)						3 (1.1)					
尿路感染	11 (3.8)	2 (0.7)					10 (3.7)	2 (0.7)		1 (0.4)		
結膜炎	6 (2.1)			2 (0.7)			3 (1.1)			2 (0.7)		
インフルエンザ	6 (2.1)						7 (2.6)			1 (0.4)		
感染	5 (1.7)	2 (0.7)		1 (0.3)			5 (1.9)	1 (0.4)		2 (0.7)		
気道感染	5 (1.7)	1 (0.3)					6 (2.2)	3 (1.1)		3 (1.1)	2 (0.7)	
帯状疱疹	4 (1.4)						5 (1.9)			1 (0.4)		
医療機器関連感染	3 (1.0)	3 (1.0)					1 (0.4)	1 (0.4)				
口腔カンジダ症	3 (1.0)						3 (1.1)			1 (0.4)		
歯感染	3 (1.0)	1 (0.3)					1 (0.4)					
喉頭炎	2 (0.7)											
肺感染	2 (0.7)						5 (1.9)	1 (0.4)		3 (1.1)	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
細菌性肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)										
鼻炎	2 (0.7)						1 (0.4)					
顎膿瘍	1 (0.3)						1 (0.4)					
アデノウイルス結膜炎	1 (0.3)			1 (0.3)								
細菌感染	1 (0.3)											
気管支肺炎	1 (0.3)						1 (0.4)					
蜂巣炎	1 (0.3)						5 (1.9)	3 (1.1)				
膀胱炎	1 (0.3)						1 (0.4)					
耳感染	1 (0.3)						1 (0.4)					
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
真菌感染	1 (0.3)						1 (0.4)					
胃腸炎	1 (0.3)						1 (0.4)					
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
消化管感染	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
歯肉膿瘍	1 (0.3)											
麦粒腫	1 (0.3)											
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
下気道感染	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
細菌性下気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
粘膜感染	1 (0.3)											
口腔ヘルペス	1 (0.3)											
外耳炎	1 (0.3)											
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.3)											
細菌性腹膜炎	1 (0.3)											
軟部組織感染	1 (0.3)											
脊髄感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
足部白癬	1 (0.3)											
腟感染	1 (0.3)											
ウイルス感染	1 (0.3)						2 (0.7)					
外陰腟真菌感染	1 (0.3)											
四肢膿瘍							1 (0.4)					
細菌性気管支炎							1 (0.4)					
カンジダ感染							4 (1.5)			2 (0.7)		
カテーテル留置部位感染							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)				
クロストリジウム・ディフィシレ感染							1 (0.4)					
毛包炎							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
歯肉炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
単純ヘルペス							1 (0.4)			1 (0.4)		
注入部位感染							1 (0.4)			1 (0.4)		
大葉性肺炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
限局性感染							2 (0.7)			1 (0.4)		
爪感染							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
口腔真菌感染							3 (1.1)			1 (0.4)		
口腔感染							1 (0.4)					
精巣炎							1 (0.4)					
爪囲炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
末梢神経感染							1 (0.4)			1 (0.4)		
咽頭炎							2 (0.7)			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)	
シュードモナス性敗血症							1 (0.4)					
膿疱性皮疹							2 (0.7)					
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)	

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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
皮膚感染							1 (0.4)					
皮下組織膿瘍							1 (0.4)					
扁桃炎							1 (0.4)					
ウイルス性上気道感染							1 (0.4)					
外陰部膿瘍							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)		
寝汗	8 (2.8)	1 (0.3)		1 (0.3)			5 (1.9)			1 (0.4)		
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)		
多汗症	6 (2.1)			2 (0.7)			4 (1.5)			2 (0.7)		
脱毛症	4 (1.4)			1 (0.3)			70 (26.1)			67 (25.0)		
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)											

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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
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)		
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.7)			2 (0.7)			4 (1.5)	1 (0.4)		4 (1.5)	1 (0.4)	
水疱性皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
薬疹	2 (0.7)			1 (0.3)								
日光角化症	1 (0.3)											
冷汗	1 (0.3)											
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)											
過角化	1 (0.3)											
扁平苔癬	1 (0.3)											
汗疹	1 (0.3)											
爪変色	1 (0.3)						8 (3.0)			8 (3.0)		
爪の障害	1 (0.3)			1 (0.3)			3 (1.1)			2 (0.7)		
爪甲離床症	1 (0.3)						2 (0.7)			2 (0.7)		
皮膚疼痛	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
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)		
須毛偽毛包炎	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
全身性皮疹	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
皮膚亀裂	1 (0.3)			1 (0.3)			2 (0.7)			2 (0.7)		
皮膚刺激	1 (0.3)											
皮膚病変	1 (0.3)											
日光皮膚炎	1 (0.3)											
うっ滞性皮膚炎	1 (0.3)			1 (0.3)								
毛細血管拡張症	1 (0.3)											
ざ瘡							1 (0.4)			1 (0.4)		
無汗症							1 (0.4)					
剥脱性皮膚炎							1 (0.4)					
睫毛眉毛脱落症							1 (0.4)			1 (0.4)		
爪床出血							1 (0.4)					
爪ジストロフィー							3 (1.1)			2 (0.7)		
爪線状隆起							2 (0.7)			2 (0.7)		
爪毒性							1 (0.4)			1 (0.4)		
神経皮膚炎							1 (0.4)			1 (0.4)		
爪甲脱落症							6 (2.2)			6 (2.2)		
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．

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
皮膚変色							2 (0.7)			2 (0.7)		
皮膚色素過剰							3 (1.1)			1 (0.4)		
皮膚壊死							1 (0.4)					
皮膚毒性							1 (0.4)			1 (0.4)		
皮膚潰瘍							1 (0.4)			1 (0.4)		
顔面腫脹							2 (0.7)			2 (0.7)		
中毒性皮疹							1 (0.4)			1 (0.4)		
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)	
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)		
血中クレアチニン増加	11 (3.8)			5 (1.7)			3 (1.1)			1 (0.4)		
体重増加	10 (3.5)			1 (0.3)			5 (1.9)			1 (0.4)		
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)	
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.1)	2 (0.7)		2 (0.7)			1 (0.4)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (2.1)			6 (2.1)								
肝機能検査異常	4 (1.4)	3 (1.0)										
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.0)			1 (0.3)			1 (0.4)					
C－反応性蛋白増加	3 (1.0)						4 (1.5)			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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
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)							
ヘモグロビン減少	3 (1.0)	1 (0.3)					1 (0.4)			1 (0.4)		
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	1 (0.3)		1 (0.3)								
血中コレステロール増加	2 (0.7)											
血中ブドウ糖増加	2 (0.7)	1 (0.3)					6 (2.2)					
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	1 (0.3)		2 (0.7)	1 (0.3)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.3)			1 (0.3)								
細菌検査陽性	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
血中コルチゾール減少	1 (0.3)			1 (0.3)								
血中クレアチン増加	1 (0.3)			1 (0.3)								
血中ブドウ糖	1 (0.3)											
血中マグネシウム減少	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)			1 (0.4)		
血圧上昇	1 (0.3)											
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)											
尿中血陽性	1 (0.3)											
呼吸音異常	1 (0.3)											
心雑音	1 (0.3)	1 (0.3)										
クロストリジウム検査	1 (0.3)											
フィブリンDダイマー増加	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
糸球体濾過率減少	1 (0.3)											
B型肝炎表面抗原陽性	1 (0.3)											
リンパ球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)					3 (1.1)	3 (1.1)		1 (0.4)	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)	
酸素飽和度低下	1 (0.3)						1 (0.4)					
プロカルシトニン増加	1 (0.3)											
呼吸数減少	1 (0.3)	1 (0.3)										
遊離サイロキシン異常	1 (0.3)			1 (0.3)								
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)			1 (0.3)								
四肢X線異常	1 (0.3)											
アミラーゼ増加							1 (0.4)					
血中アルブミン減少							1 (0.4)					
血中重炭酸塩増加							1 (0.4)			1 (0.4)		
血中乳酸脱水素酵素減少							1 (0.4)					
血中カリウム減少							2 (0.7)					
血中カリウム増加							1 (0.4)					
血中ナトリウム減少							1 (0.4)					
血中尿酸増加							1 (0.4)					
体温上昇							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
エンテロコッカス検査陽性							1 (0.4)					
心拍数増加							1 (0.4)			1 (0.4)		
クレブシエラ検査陽性							1 (0.4)					
好中球数増加							2 (0.7)					
血小板数減少							1 (0.4)					
呼吸数増加							1 (0.4)					
白血球数減少							22 (8.2)	12 (4.5)		22 (8.2)	12 (4.5)	
白血球数増加							2 (0.7)					
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)		
錯乱状態	11 (3.8)	2 (0.7)					4 (1.5)					
うつ病	8 (2.8)						7 (2.6)					
激越	2 (0.7)			1 (0.3)			3 (1.1)			1 (0.4)		
失見当識	2 (0.7)						1 (0.4)	1 (0.4)				
幻覚	2 (0.7)											
感情不安定	1 (0.3)											
無感情	1 (0.3)											
歯ぎしり	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
譫妄	1 (0.3)											
幻視	1 (0.3)						1 (0.4)					
初期不眠症	1 (0.3)											
易刺激性	1 (0.3)											
精神状態変化	1 (0.3)						3 (1.1)	3 (1.1)				
気分動揺	1 (0.3)											
パニック発作	1 (0.3)	1 (0.3)										
睡眠障害	1 (0.3)											
妄想							1 (0.4)	1 (0.4)				
神経過敏							1 (0.4)					
精神病性障害							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）	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)			
中枢神経系転移	4 (1.4)	2 (0.7)					1 (0.4)	1 (0.4)				
腫瘍疼痛	3 (1.0)	2 (0.7)					2 (0.7)					
乳癌	2 (0.7)	1 (0.3)										
癌疼痛	2 (0.7)	1 (0.3)		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)										

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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
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)										
メラノサイト性母斑	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)					1 (0.4)	1 (0.4)				
脊椎転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
悪性新生物	1 (0.3)						1 (0.4)					
新生物進行	1 (0.3)	1 (0.3)										
卵巣新生物	1 (0.3)	1 (0.3)										
膵癌	1 (0.3)											
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)										
皮膚乳頭腫	1 (0.3)			1 (0.3)								
腫瘍フレア	1 (0.3)											
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌							1 (0.4)	1 (0.4)				
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)	
血小板減少症	5 (1.7)	1 (0.3)		3 (1.0)			2 (0.7)			2 (0.7)		
白血球増加症	3 (1.0)	1 (0.3)					4 (1.5)	2 (0.7)		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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
リンパ節症	3 (1.0)						1 (0.4)					
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)	
低色素血	1 (0.3)											
リンパ節痛	1 (0.3)											
リンパ球減少症	1 (0.3)			1 (0.3)			4 (1.5)	2 (0.7)		4 (1.5)	2 (0.7)	
有熱性骨髄無形成							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
発熱性好中球減少症							30 (11.2)	29 (10.8)		27 (10.1)	26 (9.7)	
血液毒性							1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
白血球減少症							29 (10.8)	23 (8.6)		27 (10.1)	22 (8.2)	
血管障害	42 (14.6)	7 (2.4)		3 (1.0)			27 (10.1)	6 (2.2)		5 (1.9)	1 (0.4)	
低血圧	11 (3.8)	2 (0.7)					7 (2.6)					
高血圧	10 (3.5)	1 (0.3)					4 (1.5)	1 (0.4)				
深部静脈血栓症	6 (2.1)	1 (0.3)					6 (2.2)	3 (1.1)				
ほてり	3 (1.0)						1 (0.4)					
塞栓症	2 (0.7)	2 (0.7)					2 (0.7)					
潮紅	2 (0.7)						2 (0.7)			1 (0.4)		
動脈硬化症	1 (0.3)			1 (0.3)								
循環虚脱	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
血腫	1 (0.3)											
起立性低血圧	1 (0.3)			1 (0.3)								
蒼白	1 (0.3)											
末梢動脈狭窄	1 (0.3)											
末梢冷感	1 (0.3)			1 (0.3)								
静脈周囲炎	1 (0.3)											
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)											
上大静脈症候群	1 (0.3)											
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)											
血栓症	1 (0.3)						2 (0.7)					
静脈瘤	1 (0.3)											
血管圧迫	1 (0.3)											
充血							1 (0.4)			1 (0.4)		
頚静脈血栓症							1 (0.4)	1 (0.4)				
静脈炎							3 (1.1)	1 (0.4)		3 (1.1)	1 (0.4)	
眼障害	33 (11.5)			9 (3.1)			38 (14.2)			20 (7.5)		
霧視	8 (2.8)			3 (1.0)			1 (0.4)			1 (0.4)		
視力障害	5 (1.7)						1 (0.4)			1 (0.4)		
白内障	3 (1.0)						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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
流涙増加	3 (1.0)			1 (0.3)			22 (8.2)			14 (5.2)		
硝子体浮遊物	3 (1.0)			1 (0.3)								
複視	2 (0.7)						1 (0.4)					
眼刺激	2 (0.7)						3 (1.1)			1 (0.4)		
網膜裂孔	2 (0.7)											
硝子体剥離	2 (0.7)											
眼精疲労	1 (0.3)			1 (0.3)								
眼乾燥	1 (0.3)			1 (0.3)			3 (1.1)			2 (0.7)		
眼のアレルギー	1 (0.3)			1 (0.3)								
眼出血	1 (0.3)											
眼そう痒症	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
眼部腫脹	1 (0.3)											
眼瞼浮腫	1 (0.3)						1 (0.4)					
眼瞼下垂	1 (0.3)											
角膜炎	1 (0.3)											
涙液分泌低下	1 (0.3)			1 (0.3)								
眼窩浮腫	1 (0.3)											
視力低下	1 (0.3)											
硝子体出血	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
眼瞼痙攣							1 (0.4)					
一過性失明							1 (0.4)					
眼脂							1 (0.4)					
眼運動障害							1 (0.4)					
眼瞼障害							1 (0.4)			1 (0.4)		
眼充血							1 (0.4)					
眼窩周囲浮腫							2 (0.7)			1 (0.4)		
老視							1 (0.4)					
心臓障害	31 (10.8)	11 (3.8)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)		22 (8.2)	6 (2.2)		3 (1.1)	1 (0.4)	
心房細動	5 (1.7)	2 (0.7)		1 (0.3)			5 (1.9)	3 (1.1)				
心嚢液貯留	5 (1.7)	4 (1.4)		2 (0.7)	2 (0.7)		4 (1.5)	3 (1.1)				
頻脈	5 (1.7)						7 (2.6)	1 (0.4)		2 (0.7)	1 (0.4)	
動悸	4 (1.4)											
洞性頻脈	3 (1.0)						3 (1.1)					
徐脈	2 (0.7)			1 (0.3)								
洞不全症候群	2 (0.7)	1 (0.3)										
狭心症	1 (0.3)						1 (0.4)					
不整脈	1 (0.3)											
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)					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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
第一度房室ブロック	1 (0.3)											
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)										
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
心タンポナーデ	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.4)	1 (0.4)				
心肺不全	1 (0.3)		1 (0.3)									
心血管障害	1 (0.3)			1 (0.3)								
チアノーゼ	1 (0.3)			1 (0.3)			1 (0.4)					
右室不全	1 (0.3)											
心室細動	1 (0.3)	1 (0.3)										
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
心房血栓症							1 (0.4)					
心膜炎							1 (0.4)	1 (0.4)				
頻脈性不整脈							1 (0.4)			1 (0.4)		
傷害、中毒および処置合併症	29 (10.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	9 (3.1)			21 (7.8)	3 (1.1)		10 (3.7)	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)	
転倒	3 (1.0)						1 (0.4)					
処置による疼痛	3 (1.0)	1 (0.3)					1 (0.4)					
挫傷	2 (0.7)											
擦過傷	2 (0.7)			1 (0.3)			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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
頭部損傷	2 (0.7)		1 (0.3)									
橈骨骨折	2 (0.7)											
外傷性骨折	2 (0.7)											
動物咬傷	1 (0.3)											
圧迫骨折	1 (0.3)											
上腕骨骨折	1 (0.3)											
関節脱臼	1 (0.3)											
靭帯捻挫	1 (0.3)						1 (0.4)					
肉離れ	1 (0.3)											
眼窩周囲血腫	1 (0.3)											
放射線皮膚損傷	1 (0.3)											
瘢痕	1 (0.3)											
手首関節骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
節足動物咬傷							1 (0.4)					
造影剤反応							1 (0.4)					
脊椎骨折							1 (0.4)					
胸椎骨折							2 (0.7)	2 (0.7)				
外傷性血腫							1 (0.4)			1 (0.4)		
静脈損傷							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
創傷							1 (0.4)					
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)								
甲状腺機能亢進症	4 (1.4)			4 (1.4)								
甲状腺腫	2 (0.7)			2 (0.7)								
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)					1 (0.4)					
甲状腺炎	1 (0.3)			1 (0.3)								
腎および尿路障害	22 (7.7)	1 (0.3)		2 (0.7)			10 (3.7)	1 (0.4)		2 (0.7)		
排尿困難	5 (1.7)						3 (1.1)					
頻尿	4 (1.4)						1 (0.4)					
腎不全	3 (1.0)			1 (0.3)								
尿閉	3 (1.0)						1 (0.4)	1 (0.4)				
血尿	2 (0.7)											
急性腎不全	2 (0.7)			1 (0.3)								
排尿躊躇	2 (0.7)											
尿失禁	2 (0.7)						1 (0.4)			1 (0.4)		
着色尿	1 (0.3)						1 (0.4)			1 (0.4)		
夜間頻尿	1 (0.3)											
腎盂腎杯拡張症	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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
腎障害	1 (0.3)											
肋骨脊柱角圧痛							1 (0.4)					
腎機能障害							1 (0.4)					
腎臓痛							1 (0.4)					
有痛性排尿困難							1 (0.4)					
耳および迷路障害	15 (5.2)						6 (2.2)	2 (0.7)		2 (0.7)	1 (0.4)	
回転性めまい	5 (1.7)						1 (0.4)	1 (0.4)				
耳垢栓塞	2 (0.7)											
難聴	2 (0.7)											
聴力低下	2 (0.7)						3 (1.1)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
耳鳴	2 (0.7)						2 (0.7)					
耳閉	1 (0.3)											
耳不快感	1 (0.3)											
耳の障害	1 (0.3)											
耳痛	1 (0.3)											
聴覚過敏	1 (0.3)											
中耳滲出液	1 (0.3)											
乗物酔い	1 (0.3)											
頭位性回転性めまい							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．

表 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
生殖系および乳房障害	9 (3.1)	1 (0.3)					5 (1.9)			1 (0.4)		
乳房痛	2 (0.7)						1 (0.4)					
勃起不全	2 (0.7)						2 (0.7)					
骨盤痛	2 (0.7)	1 (0.3)										
乳房腫瘤	1 (0.3)											
乳房腫脹	1 (0.3)											
非感染性精巣炎	1 (0.3)											
子宮障害	1 (0.3)											
腟出血	1 (0.3)											
腟分泌物							1 (0.4)					
腟の炎症							1 (0.4)			1 (0.4)		
肝胆道系障害	7 (2.4)	2 (0.7)		3 (1.0)	1 (0.3)		2 (0.7)			2 (0.7)		
胆嚢炎	2 (0.7)	1 (0.3)										
胆石症	1 (0.3)											
胆汁うっ滞	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)		
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)							
肝細胞損傷							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 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
免疫系障害	4 (1.4)			1 (0.3)			10 (3.7)	1 (0.4)		8 (3.0)	1 (0.4)	
造影剤アレルギー	1 (0.3)											
薬物過敏症	1 (0.3)						5 (1.9)	1 (0.4)		5 (1.9)	1 (0.4)	
過敏症	1 (0.3)			1 (0.3)			4 (1.5)			4 (1.5)		
季節性アレルギー	1 (0.3)						2 (0.7)					
社会環境	1 (0.3)											
歩行障害者	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.6.1 及び Table S.6.5 を改変］

b） **留意すべき有害事象の発現頻度**

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.6-12 に示した.

- ニボルマブ群で発現頻度が高い（15%以上）留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚毒性（26.5%）及び胃腸毒性（15.7%）であった．留意すべき有害事象の多くは Grade 1-2 の事象であった.
- ニボルマブ群で Grade 3-4 の事象が発現した留意すべき有害事象のカテゴリーは，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性及び皮膚毒性であり，いずれも 3%以下であった.
- ニボルマブ群で発現頻度が高い（10%超）留意すべき副作用のカテゴリーは皮膚毒性（17.8%）であった．ニボルマブ群で発現頻度が高い（1%以上）Grade 3-4 の副作用のカテゴリーは，肺毒性（1.4%）及び肝毒性（1.0%）であった.

表 2.7.6.6-12　留意すべき有害事象の要約（CA209057 試験）

All Treated Subjects

	Number (%) subjects			
	All Causality		Drug Related	
SELECT AE CATEGORY	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268	Nivolumab N = 287	Docetaxel N = 268
Endocrine	31 (10.8)	3 (1.1)	27 (9.4)	1 (0.4)
Grade 3-4	2 (0.7)	0	0	0
Gastrointestinal	45 (15.7)	73 (27.2)	22 (7.7)	62 (23.1)
Grade 3-4	3 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
Hepatic	29 (10.1)	7 (2.6)	15 (5.2)	5 (1.9)
Grade 3-4	8 (2.8)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
Pulmonary	11 (3.8)	3 (1.1)	10 (3.5)	1 (0.4)
Grade 3-4	4 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
Renal	16 (5.6)	3 (1.1)	7 (2.4)	1 (0.4)
Grade 3-4	0	0	0	0
Skin	76 (26.5)	49 (18.3)	51 (17.8)	35 (13.1)
Grade 3-4	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	10 (3.5)	14 (5.2)	8 (2.8)	12 (4.5)
Grade 3-4	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

All events are within 30 days of the last dose of study drug.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.1-2］

内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-13 に示した．ニボルマブ群では 31 名（10.8%），ドセタキセル群では 3 名（1.1%）に報告された．治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象は，ニボルマブ群では 27 名（9.4%），ドセタキセル群では 1 名（0.4%）に報告された.

- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象の多くは甲状腺機能低下症であった．副腎障害，糖尿病又は下垂体障害は認められなかった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象はいずれも Grade 1-2 であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象は，いずれも重篤な有害事象と判断されず，また，治験薬の投与中止には至らなかった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象発現までの期間の中央値は 12.1 週であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象を発現した被験者 3 名に免疫抑制剤が投与された（うち 2 名は高用量副腎皮質ステロイド）．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある内分泌障害の留意すべき有害事象を発現した被験者 27 名中 12 名（44.4%）が回復した．内分泌障害の留意すべき有害事象の多くは，ホルモン補充療法で良好にコントロールされたが，補充療法の継続が必要なため未回復と判断された（回復までの期間の中央値は算出できなかった）．

延長追跡調査期間中（最終投与後 30～100 日の間）に新たな内分泌障害の留意すべき有害事象は発現しなかった．

表 2.7.6.6-13　内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
All Treated Subjects

Sub Category (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	31 (10.8)	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0
甲状腺障害	29 (10.1)	0	0	1 (0.4)	0	0
甲状腺機能低下症	19 (6.6)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (2.1)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (1.4)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
副腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	27 (9.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
甲状腺障害	27 (9.4)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	19 (6.6)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (2.1)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (1.4)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (0.4)	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.1-1］

肝毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-14 に示した．ニボルマブ群では 29 名（10.1%），ドセタキセル群では 7 名（2.6%）に報告された．治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象は，ニボルマブ群では 15 名（5.2%），ドセタキセル群では 5 名（1.9%）に報告された．

- ニボルマブ群で発現頻度が高かった治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象（any grade）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であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象の多くは Grade 1-2 であった．3 名の被験者に 4 件の Grade 3-4 の事象が発現した．Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の両事象を発現した被験者 1 名，Grade 3 のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名，並びに Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇 1 名であった．

・ニボルマブ群の治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象のうち 2 件は重篤な有害事象と判断され（Grade 2 の肝毒性及び Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇），1 名（Grade 2 の肝毒性）が治験薬の投与中止に至った．

・ニボルマブ群の治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象発現までの期間の中央値は 5.1 週であった．Grade 3-4 の治験薬と関連のある事象（3 名）発現までの期間の中央値は 1.9 週であった．

・ニボルマブ群の治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象を発現した被験者 2 名に免疫抑制剤（両被験者とも高用量副腎皮質ステロイド）が投与された．

・ニボルマブ群の治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象が発現した被験者 15 名中 11 名（73.3%）が回復した．Grade 3-4 の治験薬と関連のある 3 事象中 2 事象は回復したが，Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇は，データベースロック時点で未回復であった．治験薬と関連のある肝毒性の留意すべき有害事象（any grade）の回復までの期間の中央値は 2.1 週であった．

最終投与後 100 日までに発現した肝毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は，最終投与後 30 日までと同様であった．延長追跡調査期間中（最終投与後 30～100 日の間）に他の 1 名の被験者に Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の両事象が発現した．

表 2.7.6.6-14　肝毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	29 (10.1)	8 (2.8)	0	7 (2.6)	2 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.6)	1 (0.3)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0
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)	0	2 (0.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.1)	2 (0.7)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	4 (1.4)	3 (1.0)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	15 (5.2)	3 (1.0)	0	5 (1.9)	2 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.1)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.1)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.7)	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0

Preferred Term (%)	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.3-1］

肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-15 に示した．また，肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期を表 2.7.6.6-16 に示した．ニボルマブ群では 11 名（3.8%），ドセタキセル群では 3 名（1.1%）の被験者に報告された．治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象は，ニボルマブ群では 10 名（3.5%），ドセタキセル群では 1 名（0.4%）に報告された．

- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象は肺臓炎（2.8%）及び間質性肺疾患（0.7%）であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象の多くは Grade 1-2 であった．3 名の被験者に 3 件の Grade 3 の治験薬と関連のある肺臓炎が発現し，Grade 3 の治験薬と関連のある間質性肺疾患が 1 名に発現した．Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった．
- ニボルマブ群の Grade 3 の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象 4 件（肺臓炎 3 件，間質性肺疾患 1 件）はすべて重篤な有害事象と判断され，治験薬の投与中止に至った．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象の発現までの期間の中央値は 31.1 週であった．Grade 3 の治験薬と関連のある事象（4 名）発現までの期間の中央値は 27.5 週であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象を発現した被験者 10 名中 7 名に免疫抑制剤が投与された（うち 6 名は高用量副腎皮質ステロイド）．Grade 3 の事象を発現した 4 名はすべて高用量副腎皮質ステロイドが投与された．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象が発現した被験者 10 名中 8 名（80.0%）が回復した．Grade 3 の治験薬と関連のある 4 事象中 3 事象は回復したが，Grade 3 の肺臓炎は，データベースロック時点で未回復であった．ニボルマブ群の治

験薬と関連のある肺毒性の留意すべき有害事象（any grade）の回復までの期間の中央値は 5.7 週であった.

最終投与後 100 日までに発現した肺毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は，最終投与後 30 日までと同様であった．延長追跡調査期間中（最終投与後 30～100 日の間）に他の 1 名の被験者に Grade 3 の治験薬と関連のある重篤な肺臓炎が発現した.

表 2.7.6.6-15　肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	11 (3.8)	4 (1.4)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0
肺臓炎	8 (2.8)	3 (1.0)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺浸潤	1 (0.3)	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	10 (3.5)	4 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺臓炎	8 (2.8)	3 (1.0)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Endocrine Adverse Events are not included in this table.
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.4-1］

表 2.7.6.6-16　肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Regardless of Causality				Drug-related			
	Nivolumab (N = 11)		Docetaxel (N = 3)		Nivolumab (N = 10)		Docetaxel (N = 1)	
	All Grades N = 11	Grades 3 - 5 N = 4	All Grades N = 3	Grades 3 - 5 N = 3	All Grades N = 10	Grades 3 - 5 N = 4	All Grades N = 1	Grades 3 - 5 N =1
Time to onset (weeks) Median (min - max)	30.29 (11.7 - 56.9)	27.50 (12.0 - 56.9)	9.14 (1.0 - 9.4)	9.14 (1.0 - 9.4)	31.14 (11.7 - 56.9)	27.50 (12.0 - 56.9)	9.14 (9.1 - 9.1)	9.14 (9.1 - 9.1)
Subjects who received immune modulating medication (%)	7 (63.6)	4 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (70.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Subjects who received corticosteroid at a dose ≥ 40 mg prednisone or equivalent (%)	6 (54.5)	4 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (60.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Subjects who underwent corticosteroid taper (%)	4 (36.4)	3 (75.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (40.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Total duration of immune modulating medication (weeks) Median (min-max)	5.71 (0.1 - 11.4)	6.93 (0.1 - 11.4)	6.57 (6.6 - 6.6)	6.57 (6.6 - 6.6)	5.71 (0.1 - 11.4)	6.93 (0.1 - 11.4)	6.57 (6.6 - 6.6)	6.57 (6.6 - 6.6)
Duration of corticosteroid at a dose ≥40 mg or equivalent (weeks) Median (min-max)	3.50 (0.1 - 6.0)	4.36 (0.1 - 6.0)	5.00 (5.0 - 5.0)	5.00 (5.0 - 5.0)	3.50 (0.1 - 6.0)	4.36 (0.1 - 6.0)	5.00 (5.0 - 5.0)	5.00 (5.0 - 5.0)
Duration of corticosteroid taper (weeks) Median (min-max)	6.00 (3.0 - 9.1)	6.43 (5.6 - 9.1)	3.57 (3.6 - 3.6)	3.57 (3.6 - 3.6)	6.00 (3.0 - 9.1)	6.43 (5.6 - 9.1)	3.57 (3.6 - 3.6)	3.57 (3.6 - 3.6)
Number of subjects who resolved (%)	9 (81.8)	3 (75.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	8 (80.0)	3 (75.0)	0	0
Number of subjects with immune modulating medication who resolved (%)	6 (85.7)	3 (75.0)	0	0	6 (85.7)	3 (75.0)	0	0
Time to resolution (weeks) Median[a] (95%CI)	6.14 (3.00, 7.57)	5.93 (3.00, NA)	1.29 (0.43, NA)	1.29 (0.43, NA)	5.71 (2.71, 6.57)	5.93 (3.00, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Range[b] (min - max)	2.7 - 28.3+	3.0 - 23.9+	0.4 - 8.0+	0.4 - 8.0+	2.7 - 28.3+	3.0 - 23.9+	8.0+ - 8.0+	8.0+ - 8.0+
Time to resolution in subjects who received immune modulating medication (weeks) Median[a] (95%CI)	6.14 (3.00, 6.57)	5.93 (3.00, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	6.14 (3.00, 6.57)	5.93 (3.00, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Range[b] (min - max)	3.0 - 23.9+	3.0 - 23.9+	8.0+ - 8.0+	8.0+ - 8.0+	3.0 - 23.9+	3.0 - 23.9+	8.0+ - 8.0+	8.0+ - 8.0+

[a] From Kaplan-Meier estimation.
[b] Symbol + indicates a censored value.
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
Subjects who experienced select adverse event without worsening from baseline grade were excluded from time to resolution analysis.
Abbreviations: NA: not available,
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.4-2，Table 8.7.4-3］

腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-17 に示した．ニボルマブ群では 16 名（5.6%），ドセタキセル群では 3 名（1.1%）の被験者に報告された．治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象は，ニボルマブ群では 7 名（2.4%），ドセタキセル群では 1 名（0.4%）に報告された．

・ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象は血中クレアチニン増加（1.7%），腎不全（0.3%）及び急性腎不全（0.3%）であった．
・ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象はすべて Grade 1-2 であった．
・ニボルマブ群の Grade 2 の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象の血中クレアチニン増加 1 件は重篤な有害事象と判断された．ニボルマブ群の Grade 2 の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象の急性腎不全 1 件は治験薬の投与中止に至った．
・ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象の発現までの期間の中央値は 6.7 週であった．
・ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象を発現した被験者 7 名中 1 名に免疫抑制剤が投与された（高用量副腎皮質ステロイド）．
・ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象が発現した被験者 7 名中 4 名（57.1%）が回復した（免疫抑制剤が投与された 1 名を含む）．ニボルマブ群の治験薬と関連のある腎毒性の留意すべき有害事象（any grade）の回復までの期間の中央値は 10.1 週であった．

最終投与後 100 日までに発現した腎毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は，最終投与後 30 日までと同様であった．

表 2.7.6.6-17　腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	16 (5.6)	0	0	3 (1.1)	0	0
血中クレアチニン増加	11 (3.8)	0	0	3 (1.1)	0	0
腎不全	3 (1.0)	0	0	0	0	0
急性腎不全	2 (0.7)	0	0	0	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	7 (2.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	5 (1.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
急性腎不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.5-1］

皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-18 に示した．ニボルマブ群では 76 名（26.5%），ドセタキセル群では 49 名（18.3%）の被験者に報告された．治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象は，ニボルマブ群では 51 名（17.8%），ドセタキセル群では 35 名（13.1%）に報告された．

- ニボルマブ群で認められた（1%以上）治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象は，発疹（9.4%），そう痒症（8.4%），斑状丘疹状皮疹（1.7%），紅斑（1.4%），並びに湿疹，そう痒性皮疹及び蕁麻疹（いずれも 1.0%）であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象の多くは Grade 1-2 であった．Grade 3 の治験薬と関連のある事象が 2 件発現した（発疹及び皮膚炎）．Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象は，いずれも重篤な有害事象と判断されず，また治験薬の投与中止には至らなかった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象発現までの期間の中央値は 5.1 週であった．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象を発現した被験者 17 名に免疫抑制剤が投与された（うち 7 名は高用量副腎皮質ステロイド）．
- ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象が発現した被験者 51 名中 40 名（78.4%）が回復した（免疫抑制剤が投与された 14 名を含む）．Grade 3 の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象が発現した被験者はすべて回復した．ニボルマブ群の治験薬と関連のある皮膚毒性の留意すべき有害事象（any grade）の回復までの期間の中央値は 12.1 週であった．

最終投与後 100 日までに発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は，最終投与後 30 日までと同様であった．

表 2.7.6.6-18　皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
ALL CAUSALITY						
1 件以上の事象を有する被験者数	76 (26.5)	2 (0.7)	0	49 (18.3)	1 (0.4)	0
発疹	36 (12.5)	1 (0.3)	0	13 (4.9)	0	0
そう痒症	33 (11.5)	0	0	5 (1.9)	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
紅斑	6 (2.1)	0	0	18 (6.7)	1 (0.4)	0
皮膚炎	4 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
湿疹	4 (1.4)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	4 (1.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
蕁麻疹	4 (1.4)	0	0	3 (1.1)	0	0

表 2.7.6.6-18　皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）（続き）

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287			Docetaxel N = 268		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
水疱	3 (1.0)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	3 (1.0)	0	0	3 (1.1)	0	0
そう痒性皮疹	3 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0
皮膚剥脱	3 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0
薬疹	2 (0.7)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚刺激	1 (0.3)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	3 (1.1)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
DRUG-RELATED						
1 件以上の事象を有する被験者数	51 (17.8)	2 (0.7)	0	35 (13.1)	0	0
発疹	27 (9.4)	1 (0.3)	0	8 (3.0)	0	0
そう痒症	24 (8.4)	0	0	4 (1.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
紅斑	4 (1.4)	0	0	11 (4.1)	0	0
湿疹	3 (1.0)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	3 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	3 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
斑状皮疹	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
皮膚剥脱	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	0	1 (0.4)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	3 (1.1)	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.4)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 17.1
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.7.6-1］

c）　免疫介在性の有害事象の発現頻度

免疫介在性の有害事象の分析には最終投与後 100 日までに発現した事象を含めた．対象とする被験者は免疫抑制剤が投与された被験者のみとしたが，内分泌障害（甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，下垂体炎，糖尿病，副腎機能不全）は通常免疫抑制剤が投与されないため，治療内容に関わらず分析に含めた．

・ニボルマブ群で発現頻度が高い（2%以上）免疫介在性の有害事象のカテゴリーは，甲状腺機能低下症／甲状腺炎（7.0%），発疹（5.9%），下痢／大腸炎（2.4%）及び肺臓炎（2.4%）であった．

・免疫介在性の有害事象の多くは Grade 1-2 であった．2 名以上の被験者で認められた Grade 3 の免疫介在性の有害事象（基本語）は肺臓炎（4 名）及び大腸炎（2 名）であった．Grade 4-5 の有害事象は認められなかった．

・免疫介在性の有害事象の発現までの期間の中央値はカテゴリーにより異なり，過敏症，腎炎及び腎機能障害，下痢／大腸炎のカテゴリー，並びに内分泌障害のいくつかのサブカテゴリー（甲状腺機能亢進症及び副腎機能不全）では 12 週未満であり，その他のカテゴリーではすべて 12 週超であった．

・免疫介在性の有害事象のカテゴリーを通して，発現した事象の多くは管理可能であり，免疫調節剤（多くの場合，全身性副腎皮質ステロイド）の投与により回復した．回復までの期間の中央値はカテゴリーにより異なり，下痢／大腸炎，肝炎，肺臓炎，発疹及び過敏症のカテゴリーでは 7 週未満，腎炎及び腎機能障害のカテゴリーでは 14 週未満であった．内分泌障害の免疫介在性の有害事象の多くでは，ホルモン補充療法で良好にコントロールされたが，補充療法の継続が必要なため未回復と判断された．

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

データベースロック時までに死亡したすべての被験者を，最終投与後 30 日まで及び最終投与後 100 日までに発現した死亡を含めて，表 2.7.6.6-19 に要約した．

・データベースロック時までに，ニボルマブ群では 185 名（64.5%），ドセタキセル群では 204 名（76.1%）が死亡した．両群とも死亡例の死因の多くは病勢進行であった［ニボルマブ群 157 名（54.7%），ドセタキセル群 179 名（66.8%）］．

・治験薬と関連のある死亡は，ニボルマブ群の 1 名（脳炎）及びドセタキセル群の 1 名（発熱性好中球減少症）に認められた．ニボルマブ群の 1 名の死亡例は，データベースロックまでに報告されていたが，データベースロック後に治験薬との関連性の判断が変更された．

また，データベースロック時までの死亡例の一覧を表 2.7.6.12-16 に示した．

表 2.7.6.6-19　死亡（CA209057 試験）

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) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の解析は，最終投与後30日及び100日までに発現した事象について行った．投与期間中及び最終投与後30日までの重篤な有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は両群とも同様であった［ニボルマブ群134名（46.7%），ドセタキセル群111名（41.4%）］（表2.7.6.6-20）．

- 発現頻度が高かった重篤な有害事象（2%以上）は，ニボルマブ群では悪性新生物進行（8.0%），肺炎（4.2%），肺塞栓症（3.8%），呼吸困難（3.1%），胸水（2.8%）及び呼吸不全（2.1%）であった．ドセタキセル群では，発熱性好中球減少症（9.0%），肺炎（4.9%），好中球減少症（3.0%）及び悪性新生物進行（2.6%）であった．
- ニボルマブ群でドセタキセル群と比較して発現頻度が2%以上高かった重篤な有害事象は，悪性新生物進行（8.0%vs.2.6%）及び肺塞栓症（3.8%vs.1.1%）であった．
- ドセタキセル群でニボルマブ群と比較して発現頻度が2%以上高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（9.0%vs.0%）及び好中球減少症（3.0%vs.0%）であった．
- 最終投与後100日までに発現した重篤な有害事象は，最終投与後30日までに発現した重篤な有害事象と比較して発現頻度が高かった．この上昇は両群で見られ，主に疾患関連による死亡であった．

投与期間中及び最終投与後30日までの治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度は，ニボルマブ群（7.3%）ではドセタキセル群（19.8%）と比較して低かった（表2.7.6.6-20）．

- 発現頻度が高かった治験薬と関連のある重篤な有害事象（1%以上）は，ニボルマブ群では肺臓炎（1.4%）であった．ドセタキセル群では発熱性好中球減少症（8.2%），好中球減少症（3.0%），肺炎（1.9%），貧血（1.1%），無力症（1.1%），発熱（1.1%）及び脱水（1.1%）であった．ドセタキセル群での治験薬と関連のある重篤な有害事象は，主に血液毒性及び感染症に起因するものであった．
- Grade 3-4の治験薬と関連のある重篤な有害事象は，ニボルマブ群で15名（5.2%），ドセタキセル群で48名（17.9%）の被験者に発現した．
- 最終投与後100日までに発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は，最終投与後30日までに発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象と同様の発現頻度であった．

最終投与後30日までに発現した重篤な有害事象の一覧を表2.7.6.12-17に示した．

表 2.7.6.6-20　重篤な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					
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（%）	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	287	287	287	268	268	268	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 を改変］

表 2.7.6.6-20　重篤な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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
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)										
膵癌	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)	2 (0.7)	13 (4.9)	12 (4.5)	
肺炎	12 (4.2)	9 (3.1)	1 (0.3)				13 (4.9)	11 (4.1)	1 (0.4)	5 (1.9)	5 (1.9)	
気管支炎	3 (1.0)	2 (0.7)					3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	
医療機器関連感染	2 (0.7)	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 2.7.6.6-20　重篤な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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
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 2.7.6.6-20　重篤な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					
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（%）	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（%）
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 2.7.6.6-20　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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（%）	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（%）
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)		5 (1.9)	4 (1.5)				
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 2.7.6.6-20　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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	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
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)		1 (0.3)	1 (0.3)							
病的骨折							1 (0.4)	1 (0.4)				
神経系障害	10 (3.5)	8 (2.8)		1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.7)	2 (0.7)				
頭痛	4 (1.4)	2 (0.7)										
頚動脈狭窄	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 (0.4)	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)	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)		1 (0.3)	1 (0.3)		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 (0.3)	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 2.7.6.6-20 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
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)	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 2.7.6.6-20　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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（%）
末梢動脈狭窄	1 (0.3)											
頚静脈血栓症							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 2.7.6.6-20　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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（%）	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 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.4)	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)	1 (0.3)							
好中球数減少							1 (0.4)	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 を改変］

(3) 他の重要な有害事象

最終投与後 30 日までに投与中止に至った有害事象の発現頻度は，ニボルマブ群（16.7%）ではドセタキセル群（21.6%）と比較して低かった（表 2.7.6.6-21）.

- 発現頻度が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，ニボルマブ群では悪性新生物進行（3.1%）であった．ドセタキセル群では疲労（3.4%）であった.
- Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象の発現頻度（ニボルマブ群 13.2%，ドセタキセル群 12.7%）は両群とも同様であった.
- 最終投与後 100 日までの投与中止に至った有害事象は，最終投与後 30 日までと同様の発現頻度であった.

投与中止に至った副作用の発現頻度は，ニボルマブ群（4.9%）ではドセタキセル群（14.9%）と比較して低かった（表 2.7.6.6-21）.

- 発現頻度が 1%以上の投与中止に至った副作用は，ニボルマブ群では肺臓炎（1.0%）であった．ドセタキセル群では疲労（3.4%），無力症（1.5%），末梢性浮腫（1.9%）及び末梢性ニューロパチー（1.9%）であった.
- Grade 3-4 の投与中止に至った副作用の発現頻度も，ニボルマブ群（3.8%）ではドセタキセル群（6.7%）と比較して低かった.

最終投与後 30 日までに投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.12-18 に示した.

表 2.7.6.6-21　投与中止に至った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					
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（%）	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	287	287	287	268	268	268	268	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)										
膵癌	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)	
肺臓炎	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 を改変］

表 2.7.6.6-21　投与中止に至った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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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 (%)	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 (%)
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 2.7.6.6-21　投与中止に至った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	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
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（%）	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)										
気管支炎							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)	
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 2.7.6.6-21　投与中止に至った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					
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（%）	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							1 (0.4)			1 (0.4)		
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)		1 (0.4)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	
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)		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)		2 (0.7)	1 (0.4)	
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
食欲減退							1 (0.4)			1 (0.4)		
脱水							1 (0.4)	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)		1 (0.4)			1 (0.4)		
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 2.7.6.6-21　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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（%）	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（%）
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 2.7.6.6-21　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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（%）	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（%）
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 を改変］

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

a) 死亡の叙述

ニボルマブ群で病勢進行以外の理由（不明及びその他）で死亡した 26 名の詳細を表 2.7.6.12-19 に記載した.

b) その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブ投与期間中及び最終投与後 30 日までに重篤な有害事象が 134 名に発現し，最終投与後 100 日までに 160 名に発現した．最終投与後 100 日までに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 19 名の詳細を表 2.7.6.12-20 に記載した．（事象名は MedDRA 基本語にて記載した．）

(5) 個々の臨床的に重要な異常

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 30 日までに実施された血液学的検査（ヘモグロビン，血小板数，白血球数，リンパ球絶対数及び好中球絶対数）で認められた異常値の程度は，ニボルマブ群では主に Grade 1-2 であった.

- 発現頻度が 5%以上の Grade 3-4 の異常は，ニボルマブ群ではリンパ球絶対数の減少（Grade 3 が 12.2%，Grade 4 が 1.0%）であった.
- ドセタキセル群では，ヘモグロビン，血小板数及びリンパ球絶対数の異常の多くは Grade 1-2 であったが，白血球数，好中球絶対数の異常の多くは Grade 3-4 であった．また，Grade 4 のリンパ球絶対数及び Grade 3-4 の血小板数を除き，Grade 3-4 の血液学的異常は発現頻度がすべて 5%以上であった.

b) 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能を血液生化学検査［AST，ALT，アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン］及び肝機能異常に関連する有害事象により評価した.

- ニボルマブ群では，肝機能異常（上昇）の多くは Grade 1-2 であり，発現頻度が 2%以上の Grade 3-4 の肝機能異常は AST（2.8%）及び ALT（2.4%）であった．ドセタキセル群では，肝機能異常（上昇）の多くは Grade 1-2 であり，発現頻度が 2%以上の Grade 3-4 の肝機能異常は認められなかった.

特定の基準を満たした肝機能異常を表 2.7.6.6-22 に示した．ニボルマブ群の 2 名（0.7%）は，ALT 又は AST が基準値の 3 倍超，かつ総ビリルビンが基準値の 2 倍超の肝機能異常を同日及び最終投与後 30 日以内に示した被験者であった．

表 2.7.6.6-22　特定の基準を満たした肝機能異常（CA209057 試験）

	Nivolumab 3 mg/kg N = 287	Docetaxel N = 268	Total N = 555
	N = 286	N = 259	N = 545
ALT OR AST > 3XULN	16 (5.6)	5 (1.9)	21 (3.9)
ALT OR AST > 5XULN	9 (3.1)	1 (0.4)	10 (1.8)
ALT OR AST > 10XULN	5 (1.7)	0	5 (0.9)
ALT OR AST > 20XULN	2 (0.7)	0	2 (0.4)
	N = 286	N = 259	N = 545
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	3 (1.0)	1 (0.4)	4 (0.7)
	N = 286	N = 259	N = 545
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	2 (0.7)	0	2 (0.4)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 days	2 (0.7)	0	2 (0.4)

Denominator corresponds to subjects with at least on one treatment measurement of the corresponding laboratory parameter.
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.11.2.1-2］

腎機能検査

両群とも投与期間中に 1 回以上の測定が行われた被験者の多くでは，クレアチニンは投与期間中正常であった．

・ニボルマブ群ではクレアチニンの異常（上昇）の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3-4 の異常は認められなかった．ドセタキセル群でもクレアチニンの異常（上昇）の多くは Grade 1-2 であったが，Grade 3 のクレアチニンの異常が 1 名に認められた．Grade 4 のクレアチニンの異常はいずれの群でも認められなかった．

甲状腺機能検査

特定の基準を満たした甲状腺機能異常を表 2.7.6.6-23 に示した．両群とも被験者の多くは，ベースライン及び投与期間中のいずれも TSH は正常であった．

・TSH が高値（>ULN）でベースラインの TSH が基準値内の被験者は，ドセタキセル群（5.3%）と比較してニボルマブ群（16.7%）で多かった．

・1 回以上 TSH が高値（>ULN）で，1 回以上 freeT3/freeT4 が低値（<LLN）の被験者は，ドセタキセル群（2.4%）と比較してニボルマブ群（12.0%）で多かった．

・TSH が低値（<LLN）でベースラインでは TSH ≥ LLN の被験者は，両群間に臨床的に意義のある違いは認められなかった．

表 2.7.6.6-23　特定の基準を満たした甲状腺機能異常（CA209057 試験）

	Nivolumab 3 mg/kg N = 209	Docetaxel N = 207
TSH > ULN	55 (26.3)	18 (8.7)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	35 (16.7)	11 (5.3)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	25 (12.0)	5 (2.4)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	14 (6.7)	10 (4.8)
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	16 (7.7)	3 (1.4)
TSH < LLN	38 (18.2)	52 (25.1)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	31 (14.8)	33 (15.9)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	14 (6.7)	1 (0.5)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	12 (5.7)	22 (10.6)
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	12 (5.7)	29 (14.0)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.11.2.3-1］

3)　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

ニボルマブ又はドセタキセルの静脈内投与ごとにバイタルサインをモニターし記録した．これらのデータには特記すべき安全性の懸念は認められなかった．

(6)　PD-L1 の発現と安全性の関連性

PD-L1 発現状況別の本薬群とドセタキセル群の安全性の結果の要約を表 2.7.6.6-24 及び表 2.7.6.6-25 に示した．

PD-L1 陽性細胞の割合が 1%以上であった被験者において，有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 97.5%（118/121 名）及び 99.1%（114/115 名）に認められた．そのうち治験薬と関連のある有害事象（副作用）は，74.4%（90/121 名）及び 90.4%（104/115 名）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 53.7%（65/121 名）及び 73.9%（85/115 名）に認められた．そのうち Grade 3 以上の副作用は，13.2%（16/121 名）及び 53.0%（61/115 名）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 48.8%（59/121 名）及び 43.5%（50/115 名）に認められた．そのうち重篤な副作用は，6.6%（8/121 名）及び 21.7%（25/115 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，本薬群及びドセタキセル群の 17.4%（21/121 名）及び 25.2%（29/115 名）に認められた．そのうち副作用により投与を中止した被験者は，5.0%（6/121 名）及び 17.4%（20/115 名）に認められた．

PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満であった被験者において，有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 97.2%（103/106 名）及び 97.8%（90/92 名）に認められた．そのうち副作用は，61.3%（65/106 名）及び 84.8%（78/92 名）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 49.1%（52/106 名）及び 72.8%（67/92 名）に認められた．そのうち Grade 3 以上の副作用は，7.5%（8/106 名）及び 57.6%（53/92 名）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 44.3%（47/106 名）及び 39.1%（36/92 名）に認められた．そのうち重篤な副作用は，6.6%（7/106 名）及び 18.5%（17/92 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，本薬群及びドセタキセル群の 16.0%（17/106 名）及び 18.5%（17/92 名）に認められた．そのうち副作用により投与を中止した被験者は，2.8%（3/106 名）及び 15.2%（14/92 名）に認められた．

PD-L1 陽性細胞の割合が 5%以上であった被験者において，有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 97.8%（91/93 名）及び 98.7%（78/79 名）に認められた．そのうち副作用は，80.6%（75/93 名）及び 88.6%（70/79 名）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 53.8%（50/93 名）及び 74.7%（59/79 名）に認められた．そのうち Grade 3 以上の副作用は，16.1%（15/93 名）及び 48.1%（38/79 名）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 46.2%（43/93 名）及び 50.6%（40/79 名）に認められた．

そのうち重篤な副作用は，8.6%（8/93 名）及び 22.8%（18/79 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，本薬群及びドセタキセル群の 14.0%（13/93 名）及び 24.1%（19/79 名）に認められた．そのうち副作用により投与を中止した被験者は，6.5%（6/93 名）及び 13.9%（11/79 名）に認められた．

PD-L1 陽性細胞の割合が 5%未満であった被験者において，有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 97.0%（130/134 名）及び 98.4%（126/128 名）に認められた．そのうち副作用は，59.7%（80/134 名）及び 87.5%（112/128 名）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 50.0%（67/134 名）及び 72.7%（93/128 名）に認められた．そのうち Grade 3 以上の副作用は，6.7%（9/134 名）及び 59.4%（76/128 名）に認められた．重篤な有害事象は，本薬群及びドセタキセル群の 47.0%（63/134 名）及び 35.9%（46/128 名）に認められた．そのうち重篤な副作用は，5.2%（7/134 名）及び 18.8%（24/128 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，本薬群及びドセタキセル群の 18.7%（25/134 名）及び 21.1%（27/128 名）に認められた．そのうち副作用により投与を中止した被験者は，2.2%（3/134 名）及び 18.0%（23/128 名）に認められた．

表 2.7.6.6-24　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の安全性の結果の要約（CA209057 試験）

	被験者数（%）											
	1%以上の PD-L1 発現						1%未満の PD-L1 発現					
	ニボルマブ N = 121			ドセタキセル N = 115			ニボルマブ N = 106			ドセタキセル N = 92		
	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
全有害事象	118(97.5)	52(43.0)	13(10.7)	114(99.1)	80(69.6)	5(4.3)	103(97.2)	44(41.5)	8(7.5)	90(97.8)	62(67.4)	5(5.4)
治験薬と関連のある有害事象	90(74.4)	16(13.2)	0	104(90.4)	61(53.0)	0	65(61.3)	8(7.5)	0	78(84.8)	53(57.6)	0
すべての重篤な有害事象	59(48.8)	38(31.4)	13(10.7)	50(43.5)	40(34.8)	5(4.3)	47(44.3)	34(32.1)	8(7.5)	36(39.1)	30(32.6)	5(5.4)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	8(6.6)	6(5.0)	0	25(21.7)	22(19.1)	0	7(6.6)	3(2.8)	0	17(18.5)	16(17.4)	0
投与中止に至った有害事象	21(17.4)	18(14.9)	2(1.7)	29(25.2)	17(14.8)	1(0.9)	17(16.0)	13(12.3)	0	17(18.5)	9(9.8)	1(1.1)
投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象	6(5.0)	5(4.1)	0	20(17.4)	9(7.8)	0	3(2.8)	2(1.9)	0	14(15.2)	7(7.6)	0

表 2.7.6.6-25　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 5%）の安全性の結果の要約（CA209057 試験）

	被験者数（%）											
	5%以上の PD-L1 発現						5%未満の PD-L1 発現					
	ニボルマブ N = 93			ドセタキセル N = 79			ニボルマブ N = 134			ドセタキセル N = 128		
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade
全有害事象	91(97.8)	43(46.2)	7(7.5)	78(98.7)	55(69.6)	4(5.1)	130(97.0)	53(39.6)	14(10.4)	126(98.4)	87(68.0)	6(4.7)
治験薬と関連のある有害事象	75(80.6)	15(16.1)	0	70(88.6)	38(48.1)	0	80(59.7)	9(6.7)	0	112(87.5)	76(59.4)	0
すべての重篤な有害事象	43(46.2)	29(31.2)	7(7.5)	40(50.6)	31(39.2)	4(5.1)	63(47.0)	43(32.1)	14(10.4)	46(35.9)	39(30.5)	6(4.7)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	8(8.6)	6(6.5)	0	18(22.8)	15(19.0)	0	7(5.2)	3(2.2)	0	24(18.8)	23(18.0)	0
投与中止に至った有害事象	13(14.0)	12(12.9)	0	19(24.1)	13(16.5)	1(1.3)	25(18.7)	19(14.2)	2(1.5)	27(21.1)	13(10.2)	1(0.8)
投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象	6(6.5)	5(5.4)	0	11(13.9)	6(7.6)	0	3(2.2)	2(1.5)	0	23(18.0)	10(7.8)	0

2.7.6.6.5 免疫原性

ベースライン及び治験薬投与後に ADA が評価可能であったニボルマブ群の 251 名で免疫原性を検討し，表 2.7.6.6-26 に示した．

陽性検体の ADA 価は全体的には低値（128 以下）であった．中和抗体陽性であった被験者は 3 名のみであった．被験者識別コード CA209057-4-57[redacted] 及び CA209057-40-57[redacted] は最後に採取した検体でのみ中和抗体陽性であった．被験者識別コード CA209057-7-57[redacted] は 1 回の測定時点でのみ陽性で，その後は陰性であった．ADA 陽性サンプルで中和抗体が検出された 3 名のうち，1 名（CA209057-7-57[redacted]）のみが治験薬と関連のある有害事象を発現した（Grade 1 の甲状腺腫及び甲状腺炎，Grade 2 の甲状腺機能低下症及びアデノウイルス結膜炎）．これらの事象は ADA 陽性サンプルで中和抗体が検出された後に発現した（98 日目 vs.29 日目）．重篤な有害事象は発現しなかった．

また，過敏症／注入部位反応が見られた 8 名中 6 名では ADA は陰性であった．ニボルマブの 2 回目の投与後に 2 名の ADA 陽性被験者に Grade 1 又は 2 の注入に伴う反応（infusion-related reaction）が認められたが，速やかに回復し，引き続きニボルマブの投与を受けた．

更に，中和抗体陽性の被験者では，有効性が欠損する証拠はみられず，3 名（被験者識別コード：CA209057-4-57[redacted]，CA209057-7-57[redacted]，CA209057-40-57[redacted]）の生存期間は，それぞれ 24.1，23.9 及び 7.5 カ月であった（ニボルマブ群全体の OS の中央値 12.19 カ月）．

表 2.7.6.6-26　免疫原性の要約（CA209057 試験）
All Nivolumab Treated Subjects with Baseline and at Least One Post-Baseline Assessment

	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)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table 8.13.1-1］

2.7.6.6.6　健康関連 QoL

症状の改善及び健康関連 QoL を LCSS 及び EQ-5D を用いてニボルマブ群では治験開始 6 カ月間は 1 サイクルおきに（4 週間ごとに）各サイクルの 1 日目に，ドセタキセル群では治験開始 6 カ月間はサイクルごとに（3 週間ごとに）各サイクルの 1 日目に評価した．残りの治療期間は，ニボルマブ群及びドセタキセル群のいずれでも 6 週間ごとに LCSS 及び EQ-5D を評価した．LCSS 及び EQ-5D のいずれも投与中止後の 2 回の追跡調査で評価し，EQ-5D は生存期間の追跡調査を通して評価した．

1）　LCSS

LCSS は，咳嗽，呼吸困難，疲労，疼痛，喀血及び食欲減退の 6 つの症状に関する具体的な質問を含んでおり，被験者は，障害の程度を 100 mm の VAS 上に記録した．スコアは 0 から 100 であり，0 が最も良く，100 が最も悪いスコアである．LCSS において 6 つの症状に関する具体的な質問から算出した平均値もまた 0 から 100 の範囲で評価され，スコアが 10 mm 変化した場合を臨床的に意義のある改善と規定した．LCSS はベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回の評価が報告された無作為化されたすべての被験者で解析した．

無作為化されたすべての被験者での LCSS 質問票の遵守率は，ベースライン時では 75%以上であり，投与開始 66 週目までのすべての評価時で 65%以上であった．投与開始 66 週目より後は若干低下したが，最終評価時である投与開始 108 週目まで 45%以上であった．

ベースライン評価時の平均値スコア（SD）はニボルマブ群で 26.2（16.24）及びドセタキセル群で 24.4（15.52）であり，両群間で類似していた．

12 週時点までの疾患関連症状の改善率は両群で同様であった（ニボルマブ群 17.8%，ドセタキセル群 19.7%）．

両群とも治療継続中の被験者の平均値スコアは安定していた．ニボルマブ群ではベースライン評価後の最初の評価時（投与開始 4 週目）を除いてベースライン評価時からの平均値スコアの低下（改善）が示された．投与開始 4 週目では，わずかなスコアの上昇（悪化）が認められた（スコア変化：2.3，SD：14.45）．しかしながら，ベースライン時から投与開始 84 週目まではいずれの評価時でも個々の変化量の平均に臨床的に意義のある改善は認められていないと考えられた．投与開始 84 週目より後は，解析対象の被験者数が 10 名未満と少なく結果の解釈が困難であった．一方，ドセタキセル群では，投与開始 36 週目を除いて，投与開始 48 週目まではベースライン評価時からの平均値スコアの上昇（悪化）が示された．投与開始 36 週目では，1 mm 未満のスコアの低下（改善）が認められた（スコア変化：-0.30，SD：13.67）．いずれも臨床的に意義のある変化とは認められなかった．投与開始 48 週目より後は，解析対象の被験者数が 10 名未満と少なく結果の解釈が困難であった．ドセタキセル群では投与中止となる時期がより早く，ニボルマブ群（投与開始 84 週目より後）と比較してドセタキセル群（投与開始 48 週目より後）で LCSS データが少なくなる時期が早かった．

投与中止後の 2 回の追跡調査での評価時点では，両群ともベースライン評価時からの平均値スコアの悪化が示された（範囲：3.6～6.3）．

2)　EQ-5D Visual Analogue Scale（EQ-5D/VAS）

EQ-5D/VAS は，0 から 100 のスコアを用いて健康状態を評価し，0 が最も悪く，100 が最も良い健康状態として被験者より聴取した．EQ-5D/VAS では 7 点以上変化した場合をを臨床的に意義のある改善と規定した．

ベースラインの EQ-5D/VAS は両群とも同様の数値で（平均値±SD：ニボルマブ群 66.8 ± 19.41，ドセタキセル群 66.8±21.01），進行肺がん患者で報告されている数値と同様の数値であった．

全般的に，EQ-5D/VAS の平均値は，両群とも時間経過とともに上昇しており（ただし，上昇の開始はドセタキセル群で遅かった），治療継続中の被験者では全般的健康状態がより良好であることが示された．ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で治療継続期間が長く，結果の解釈が可能（解析対象の被験者数が 10 名以上）な期間は，ニボルマブ群では投与開始 84 週目まで，ドセタキセル群では投与開始 48 週目までであった．EQ-5D/VAS の平均値のベースライン評価時からの 7 点超の変化は，ニボルマブ群では投与開始 16 週目～72 週目まで，ドセタキセル群では投与開始 36 週目～48 週目まで認められた．投与中止後の追跡調査での

評価時点では，両群とも EQ-5D/VAS はベースライン評価時のスコアのレベルに戻った（範囲：60.6～66.4）．

2.7.6.6.7　　結論

有効性

・本治験では，前治療を受けた進行 NSQ-NSCLC 患者に対するニボルマブ単剤療法とドセタキセルとの比較にて，ニボルマブは主要評価項目である OS において統計学的に有意であり，臨床的に意義のある改善を示すことが確認された．

・ORR について，ニボルマブのドセタキセルに対する統計学的に有意な優越性が示された．

・PFS では，ニボルマブのドセタキセルに対する統計学的な有意差は認められなかった．中央値ではドセタキセルで優位であったが，全体での HR 及び 1 年時点での無増悪生存率はニボルマブで優位であり，ニボルマブにより長期の PFS 効果が得られることが示唆された．

・1%，5%又は 10%をカットオフ値とした試験前の腫瘍標本における PD-L1 発現状況は，ニボルマブの効果予測因子であった．事前に規定した PD-L1 発現状況の各カットオフ値において報告された交互作用の p 値より，臨床的に意義のある効果予測因子として関連性がある可能性が示唆された．ニボルマブが投与された PD-L1 陽性被験者においてすべての有効性評価項目で改善が示された．PD-L1 陰性被験者においては同様の効果は認められなかったが，ドセタキセルと比較して PD-L1 陰性被験者で OS が悪化する傾向は示されなかった．

安全性

・全 Grade の因果関係を問わない有害事象及び重篤な有害事象，並びに Grade の高い重篤な有害事象の発現頻度は両群で同様であった．

・Grade の高い有害事象，治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は，ニボルマブ群ではドセタキセル群と比較して低かった．

・投与中止に至った有害事象は，ニボルマブ群と比較してドセタキセル群の方が多かった．

・留意すべき有害事象のカテゴリーを通して，多くの事象は管理可能であった．

・ニボルマブの安全性プロファイルは PD-L1 発現状況別の部分集団間で同様であった．

・治験薬の毒性に起因する死亡例が各群で 1 名認められた．

・本治験でのニボルマブ及びドセタキセルの全般的な安全性プロファイルは，これまでに報告されているデータと，その種類，頻度，重症度とも一致したものであった．ニボルマブ単剤療法の安全性に新たに配慮すべき事項は認められなかった．

免疫原性

・ADA 価は低く，ADA 陽性被験者でも過敏症／注入部位反応はわずかで安全性に配慮すべき事項は認められず，中和抗体陽性の被験者で有効性が減弱するような傾向は認められなかったことから，ニボルマブの免疫原性は臨床的に問題となるものではなかった．

健康関連 QoL の結果

・12 週時点までの疾患関連症状の臨床的に意義のある改善がみられた被験者の割合はニボルマブ群及びドセタキセル群で同様であった．

・両群とも治療継続中の被験者の LCSS の平均値スコアは安定していた．LCSS の平均値スコアは，ニボルマブ群では全般的に時間経過とともに低下（改善）が示された．しかしながら，いずれの評価時でもベースライン時からの個々の変化量の平均に臨床的に意義のある改善は認められなかった．一方，ドセタキセル群では，平均値スコアは時間経過とともに上昇（悪化）が示されたが，臨床的に意義のある変化は認められなかった．

・EQ-5D/VAS では，ベースラインの健康状態スコアは両群とも同様の数値であり，進行性肺がん患者で報告されている数値とも同様の数値であった．EQ-5D/VAS の平均値は，両群とも時間経過とともに上昇しており，治療継続中の被験者では全般的健康状態がより良好であることが示された．

2.7.6.7 第Ⅱ相試験　進行扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-05 試験）（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	ONO-4538 第Ⅱ相試験　進行扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験
治験実施医療機関	[redacted] [redacted] 他　計 19 施設
公表文献	なし
治験期間	（被験者の最初の同意取得日）：2013 年 4 月 22 日 （データカットオフ時点）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	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期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がんに対する ONO-4538 の有効性及び安全性について多施設共同非盲検非対照試験により検討した.
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本治験は，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 期／Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん患者を対象に，6 週を 1 サイクルとして 2 週間間隔で ONO-4538 3 mg/kg を 3 回投与し，有効性及び安全性を非盲検非対照試験で検討した. 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された．治療期では，ONO-4538 3 mg/kg を 2 週間間隔で 3 回投与し，6 週目に画像診断を実施した．これを 1 サイクルとし，治験薬の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のいずれにも該当しない被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能とした. 治験薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は後観察期に移行することとした. 被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因について確認）について，本治験における最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より 6 カ月ごとを目安に追跡調査を行うこととした.
被験者数 （計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：35 名 解析時：35 名 安全性解析対象集団：35 名 有効性解析対象集団：35 名
対象	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期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を選択した. 1. 性別不問 2. 20 歳以上（登録時） 3. 扁平上皮非小細胞肺がんであることが組織診又は細胞診により確認された患者 4. 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がんと診断された患者 5. 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 1 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） 6. 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

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）（続き 1）

選択基準（続き）	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 チロシンキナーゼ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，前治療が 2 レジメンまでの患者 7. Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者 8. 90 日以上の生存が見込まれる患者 9. 妊娠する可能性がある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の避妊に同意した患者．また，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間授乳しないことに同意した患者 10. 男性の場合，治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の避妊に同意した患者 11. 登録前 7 日以内に酸素補充を行わない状態で，パルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が 94%以上の患者 12. 登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者．ただし，検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 製剤）の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする． —白血球数が 2000/mm^3 以上かつ好中球数が 1500/mm^3 以上 —血小板数が 100000/mm^3 以上 —ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上 —AST(GOT)及び ALT(GPT)が施設正常値上限の 3.0 倍以下 —総ビリルビンが施設正常値上限の 2.0 倍以下 —クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45 mL/min を超える．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 2. 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 3. 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 4. 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 5. 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 6. 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した） 7. 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した） 8. 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 9. 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 10. 登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 11. 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 —登録前 180 日以内の心筋梗塞 —登録前 180 日以内の管理不能な狭心症 —New York Heart Association（NYHA）心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全 —適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上が 24 時間以上持続する） —治療を必要とする不整脈

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	12. 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又は抗凝固療法を必要とする疾患を有する患者 13. 管理不能な糖尿病を合併している患者 14. 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 15. 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法又は免疫療法など）の投与を受けた患者 16. 登録前 28 日以内に胸膜又は心膜などの癒着術を受けた患者 17. 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 18. 登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者 19. 登録前 28 日以内に放射線療法を受けた患者，あるいは登録前 56 日以内に胸部放射線療法又は放射線医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者 20. 登録前 14 日以内にガンマナイフ又はサイバーナイフによる治療を受けた患者 21. 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 22. HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者 23. HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 24. 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者 25. 登録前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 26. 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 27. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 28. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 3 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量約 60 mL 以上に用時希釈し，全量を約 60 分かけて静脈内投与した．なお，ONO-4538 の用量の増減は禁止し，有害事象の重症度，臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：X2X3P
治療期間	本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期から構成した．治療期では，ONO-4538 を 2 週間間隔で 3 回投与し，6 週目に画像診断を実施した．これを 1 サイクルとし，治験薬の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のいずれにも該当しない被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能にした．治験薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は後観察期に移行することとした． なお，被験者の生存確認について，最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より 6 カ月ごとを目安に追跡調査を実施した．
治療及び併用療法	1）治験期間中に禁止される治療法 本治験期間中（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）は，以下の治療法を禁止とした． 1. 免疫抑制剤及び副腎皮質ホルモン[注1] 2. 抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法及び免疫療法など[注2]） 3. 悪性腫瘍に対する手術療法 4. 放射線療法 5. 放射線医薬品[注3] 6. ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体[注4]

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）（続き 3）

治療及び併用療法（続き）	7.　移植療法 8.　他のすべての治験薬 注 1：副腎皮質ホルモンについては，外用，関節内投与，鼻腔内投与，点眼又は吸入などの局所投与，あるいは造影剤アレルギー又は有害事象などの治療若しくは予防に対する副腎皮質ホルモンの一時的な使用を可能とした．ただし，自己免疫疾患などの治験薬との因果関係が否定できない有害事象に対して副腎皮質ホルモンの全身投与を行ったにもかかわらず，治験薬の投与継続を考慮する場合は治験依頼者への連絡を必須とし，必要に応じて治験薬の投与継続の可否を治験依頼者と協議の上，決定することとした． 注 2：ピシバニールなどの局所療法を含めた． 注 3：検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用は可能とした． 注 4：ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体については，治験の登録前より同一の用法・用量により継続して投与される場合のみ使用可能とした． 2）薬剤の予防的使用 ONO-4538 投与後に注入に伴う反応（infusion related reaction）が認められた被験者に対しては，次回の投与から ONO-4538 投与前にアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを予防的に前投与することを推奨した．
評価基準	評価項目 有効性： 1）主要評価項目：奏効率（中央判定） 2）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 安全性： 1）　有害事象 2）　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，ホルモン検査） 3）　バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温），体重，経皮的酸素飽和度（SpO_2） 4）　12 誘導心電図 5）　胸部 X 線 6）　Performance Status（ECOG） 薬物動態 1）　血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体 1）　抗 ONO-4538 抗体
治験スケジュール	表 2.7.6.7-2
統計的手法	統計解析の実施時期は，治験を中止又は脱落していないすべての被験者が，投与開始後 6 カ月の有効性評価を完了した時点のカットオフデータ固定後とした． 1）　解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，「Full Analysis Set（FAS）」とした．FAS には以下の項目にすべて合致した被験者とした． ・被験者の取扱い基準で示す GCP 不遵守例ではない ・主要な登録基準を満たしている また，主要評価項目について，必要に応じて All Treated Set（ATS）でも解析を行い，結果の安定性について確認することとした． 安全性評価項目における解析対象集団は「Safety Analysis Set（SAF）」とした．SAF 及び ATS は治験薬が 1 回以上投与されている被験者を含めた． 抗薬物抗体における解析対象集団は，抗薬物抗体評価対象集団とした． 2）　有効性の解析 （1）　　主要評価項目 主たる解析は，奏効率（中央判定）及びその 95%信頼区間（正規近似）を算出した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	（2）　副次的評価項目 奏効率（実施施設の医師判定）は，割合及びその 95%信頼区間（正規近似）を算出した．全生存期間及び無増悪期間に対しては，Kaplan-Meier 曲線を表示した．また，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%信頼区間を推定し，3，6 カ月時点の無増悪生存率を算定した．奏効期間及び奏効に至るまでの期間は，要約統計量を算出した．最良総合効果に対して，CR，PR，SD，NE の割合及びその 95%信頼区間（正規近似）を算出した．また，腫瘍径の最大変化率に対して，Waterfall plot を作成した．また，各評価時点の変化率について被験者ごとの推移図を作成した． 3）　安全性の解析 （1）　有害事象，副作用 有害事象及び副作用発現率を算出した．有害事象及び副作用（自覚症状及び他覚所見）は，グレード別，SOC 別及び PT 別などの集計を行った． （2）　臨床検査 評価時期別に連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，臨床検査の異常値の割合を算出した． （3）　バイタルサイン，体重及び SpO_2 評価時期別に要約統計量を算出した． （4）　12 誘導心電図パラメータ 12 誘導心電図パラメータ（RR 間隔，QT 時間，QTcF，QRS 幅及び P-R 間隔の実測値），変化量（ΔQTcF，ΔQRS 及びΔPR）並びに心拍数の実測値及び変化量について，評価時期別に要約統計量及びカテゴリー別の頻度分布を作成した． 4）　抗薬物抗体 ベースラインの抗 ONO-4538 抗体陽性被験者数，投与後の抗 ONO-4538 抗体陽性被験者数及び抗 ONO-4538 抗体陰性被験者数を算出した．抗 ONO-4538 抗体陽性被験者数のうち，persistent positive，only the last sample positive 及び other positive の被験者割合を算出した．
被験者数の設定根拠	海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）では，扁平上皮非小細胞肺がん患者に対して，3 mg/kg 群の 15 名中 4 名（奏効率：26.7%），10 mg/kg 群の 20 名中 5 名（奏効率：25.0%）に奏効例が認められていることから，ONO-4538 の期待奏効率を 26%と設定した．また，本治験の対象である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期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がん患者においては，ドセタキセルが標準治療となっており，海外第Ⅲ相試験（試験番号：CA209017 及び CA209057）においても，対照薬としてドセタキセルを設定している．当該患者に対するドセタキセルの奏効率は 8.8%と報告されており，帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定し，有意水準片側 2.5%で二項検定（正規近似）を適用した際の検出力として 80%以上を確保するために必要な被験者数を算出し，必要被験者数を 30 名とした．なお，30 名中 6 名以上の奏効例が認められた場合に，帰無仮説が棄却される． この必要被験者数から，数名の被験者が脱落などにより評価不能となることを考慮して目標被験者数を 35 名とした．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（サイクル 1）（ONO-4538-05 試験）

項目		スクリーニング期	治療期（サイクル 1）					
試験日			1		8	15	29	43[6]
			投与前	投与後				
採用幅（日）		-7～-1	1		5～11	12～22	23～36	37～50
V i s i t		V 1-0	V 1-1		V 1-2	V 1-3	V 1-4	V 1-5
文書同意取得		○[7]						
患者背景／選択・除外基準		○						
治験薬投与[1]			○			○	○	
ウイルス検査		○[8]						
妊娠検査[2]		○[8]	○					
Performance Status		○[8]			○	○[9]	○[9]	○
バイタルサイン／体重／経皮的酸素飽和度		○[8]	○[10]	○[10]	○[10]	○[9, 10]	○[9, 10]	○
胸部 X 線[3]		○[8]						○
12 誘導心電図		○[8]	○	○[11]				○
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査		○[8]			○	○[9]		○
免疫学的検査／ホルモン検査		○[8, 12]						○
血清中薬物濃度			○	○[13]		○[9]	○[9]	
抗 ONO-4538 抗体			○			○[9]	○[9]	
バイオマーカー探索	リンパ球サブセット解析	○			○			○
	血中サイトカイン	○						○
	HLA 検査	○						
	その他の血液検査[4]	○						○
	腫瘍組織[5]	○						
画像診断（CT/MRI など）		○[8, 14]						○
併用治療／有害事象				←→				

1. 治験薬は直近の投与日から 10 日以上経過した後に投与する．
2. 妊娠する可能性のある女性は，スクリーニング期に血清妊娠検査を実施し，以降は尿妊娠検査を行う．
3. 治験期間中（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）は自他覚所見又は臨床検査などにより呼吸器疾患の発現が疑われる場合は，規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施する．
4. 血漿中マイクロ RNA 発現解析を行う．遺伝子検査については任意項目であり，実施するためには別途同意が必要である．遺伝子検査は，サイクル 1 の治験薬投与前のみ実施する．腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
5. 任意項目であり，実施するためには別途同意が必要である．治験開始前の採用幅は規定しない．
6. 治療期に再移行する場合，43 日目の採用幅内（37 日目～50 日目）に次サイクルの 1 日目の治験薬投与を実施する．治療期を終了する場合，後観察期に移行する．
7. 同意取得後 30 日以内に治験薬の投与を開始する．
8. ウイルス検査は登録前 1 年以内，画像診断（CT/MRI など）は登録前 14 日以内及びその他の検査は登録前 7 日以内の検査値を採用する．
9. 治験薬の投与前に実施する．
10. 体重測定を除く．
11. 血清中薬物濃度検体採取の直前に実施する．
12. SP-D 及び KL-6 については，スクリーニング期に測定し，治療期では必要に応じて測定する．
13. 治験薬の投与終了直前に検体を採取する．
14. 頭部における CT/MRI により脳転移の有無を確認する．臨床症状に応じて，X 線，FDG-PET 又は骨シンチグラフィなどにより骨転移の有無を確認する．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（サイクル 2 以降）（ONO-4538-05 試験）（続き 1）

項目	治療期（サイクル 2 以降）				
試験日	1[5]	15		29	43[5]
		投与前	投与後		
採用幅（日）	1	12～22		23～36	37～50
Ｖｉｓｉｔ	Ｖn-1	Ｖn-2		Ｖn-3	Ｖn-4
治験薬投与[1]	○	○		○	
Performance Status	○[6, 7]				○
バイタルサイン／体重 ／経皮的酸素飽和度	○[6, 7]	○[8]		○[7, 8]	○
胸部Ｘ線[2]					○
12 誘導心電図	○[6, 7, 9]				○[9]
血液学的検査 ／血液生化学的検査／尿検査	○[6, 7]				○
免疫学的検査／ホルモン検査					○
血清中薬物濃度[3]	○[7, 10]	○[11]	○[11, 12]		
抗 ONO-4538 抗体[3]	○[7, 10]	○[11]			
腫瘍マーカー[4]	○				
画像診断（CT/MRI など）					○
併用治療／有害事象	←→				

1. 治験薬は直近の投与日から 10 日以上経過した後に投与する．
2. 治験期間中（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）は自他覚所見又は臨床検査などにより呼吸器疾患の発現が疑われる場合は，規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施する．
3. 治験薬投与開始後 1 年（サイクル 9）までの測定とする．
4. 腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
5. 治療期に再移行する場合，43 日目の採用幅内（37 日目～50 日目）に次サイクルの 1 日目の治験薬投与を実施する．治療期を終了する場合，後観察期に移行する．
6. 医学的に必要と判断される場合を除き，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上及びその他の検査は 8 日以上経過している場合のみ実施する．
7. 治験薬の投与前に実施する．
8. 体重測定を除く．
9. サイクル 4 のみ実施する．
10. サイクル 2，4，5，7 及び 9 のみ実施する．
11. サイクル 3 のみ実施する．
12. 治験薬の投与終了直前に検体を採取する．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（治療期を終了した被験者）（ONO-4538-05 試験）（続き 2）

項目		治療期 終了時[6]	後観察期	
試験日			最終投与後 28 日又は 最終投与後 28 日以内の中止時[6]	追跡調査[7]
採用幅（日）		-3～+3	-7～+7	-
V i s i t		V f-0	V f-1	V f-n
妊娠検査[1]		○[8]	○	
Performance Status		○	○	
バイタルサイン／体重／経皮的酸素飽和度		○	○	
胸部 X 線		○	○	
12 誘導心電図		○[8]	○	
血液学的検査／血液生化学的検査／尿検査		○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査		○	○	
血清中薬物濃度[2]		○[8]	○	
抗 ONO-4538 抗体[2]		○[8]	○	
画像診断（CT/MRI など）		○	○	○
バイオマーカー探索	リンパ球サブセット解析	○[9]	○[10]	
	血中サイトカイン	○[9]	○[10]	
	その他の血液検査[3]	○[9]	○[11]	
	腫瘍組織[4]		○	
併用治療／有害事象[5]		←→		

1. 妊娠する可能性のある女性は，尿妊娠検査を行う．
2. 治験薬投与開始後 1 年（サイクル 9）までに後観察期に移行した場合のみ実施し，治験薬の最終投与後 6〜12 週についても血清中薬物濃度及び抗 ONO-4538 抗体を可能な限り測定する．
3. 腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
4. 任意項目のため，実施するためには別途同意が必要である．採用幅は規定しない．
5. 治験薬の最終投与後 28 日までは，すべての有害事象と併用治療について調査を行う．治験薬の最終投与後 28 日以降については，最終投与後 28 日以内に発現し，継続している治験薬との因果関係が否定できない有害事象，中止原因となった有害事象及びその併用治療について，回復，軽快又は永続的な事象と判断されるまで追跡調査を行う．
6. 前回の測定日が治療期終了時又は中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用することができる．ただし，医学的に必要と判断される場合を除き，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上，画像診断（CT/MRI など）は 15 日以上及びその他の検査は 8 日以上経過している場合のみ実施する．
7. 治験薬投与中止時に CR，PR 又は SD であった被験者には，非小細胞肺がんに対する後治療を開始するまで又は PD 若しくは再発と判定されるまで，可能な限り画像診断及び非小細胞肺がんに対する後治療の有無及び治療内容について追跡調査を実施する．
8. 休薬などの理由により，最終投与後 28 日又は最終投与後 28 日以内の中止時の検査を行わない場合のみ実施する．12 誘導心電図については，サイクル 1 又は 4 で治療期を終了する場合は，治療期終了時においても実施する．
9. サイクル 1 のみ実施する．
10. サイクル 1 で投与を中止した場合のみ実施する．
11. 血漿中マイクロ RNA 発現解析はサイクル 1 で投与を中止した場合のみ実施する．

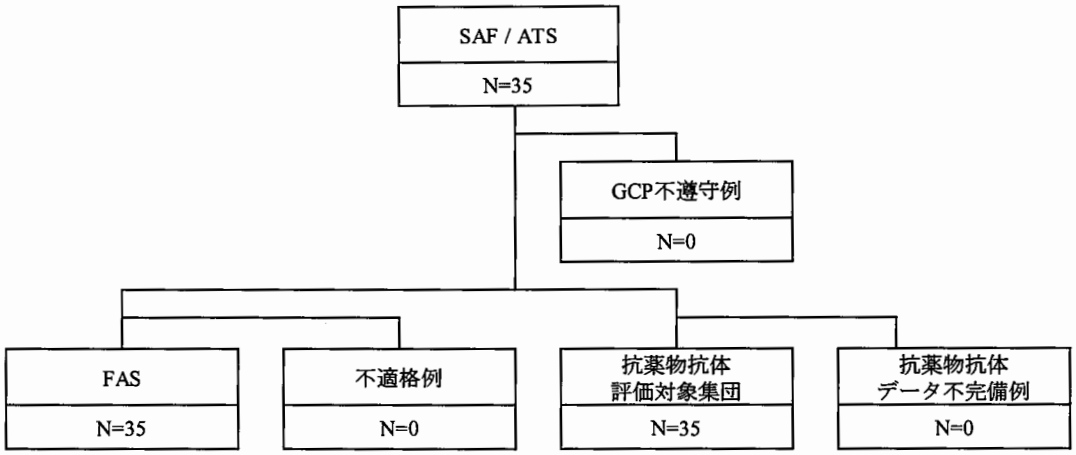
2.7.6.7.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ時点として，回収が完了している症例報告書のデータを基に解析を行った．被験者の分類を図 2.7.6.7-1 に示した．解析対象集団は，SAF，ATS 及び FAS のいずれも 35 名であった．

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.7-3 に示した．合計 35 名に治験薬が投与され，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．該当した被験者が多かった投与中止基準は，「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」が 26 名（74.3%）であった．また，「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」，及び「治験薬との因果関係の有無に関わらずグレード 2 以上の ILD が発現したため」が各 1 名（2.9%）に認められた．

図 2.7.6.7-1 被験者の分類（ONO- 4538-05 試験）



各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

表 2.7.6.7-3　治療期を終了した被験者の理由（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）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値を表 2.7.6.7-4 に示した.

性別は男性 32 名（91.4%），女性 3 名（8.6%）であり，年齢の平均値は 65.0 歳であった. Performance Status は 0 が 18 名（51.4%），1 が 17 名（48.6%）であった.

診断時の非小細胞肺がんの原発部位は，左上葉 12 名（34.3%），右上葉 9 名（25.7%），右下葉 8 名（22.9%），右中葉 3 名（8.6%），左下葉 2 名（5.7%）の順に多かった. 非小細胞肺がんの組織型は，すべて扁平上皮がんであった. 非小細胞肺がんの治療歴（薬物治療歴）は，1 レジメンが 33 名（94.3%），2 レジメンが 2 名（5.7%）であった. すべての被験者がプラチナ製剤ベースの化学療法を受けており，カルボプラチンが 17 名（48.6%），シスプラチン 16 名（45.7%）及びネダプラチン 2 名（5.7%）であった.

表 2.7.6.7-4　人口統計学的及び他の基準値（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	<65	15 (42.9)
（歳）	65 - <75	18 (51.4)
	>=75	2 (5.7)
	平均値 ± 標準偏差	65.0 ± 9.2
	中央値	65.0
	最小値 ～ 最大値	31 ～ 85
身長	<160.0	7 (20.0)
（cm）	160.0 - <170.0	16 (45.7)
	>=170.0	12 (34.3)
	平均値 ± 標準偏差	165.83 ± 7.22
	中央値	166.60
	最小値 ～ 最大値	150.0 ～ 178.4
体重	<55.0	8 (22.9)
（kg）	55.0 - <65.0	12 (34.3)
	>=65.0	15 (42.9)
	平均値 ± 標準偏差	63.30 ± 10.40
	中央値	61.40
	最小値 ～ 最大値	47.3 ～ 91.6
BMI	<18.5	2 (5.7)
（kg/m^2）	18.5 - <25.0	23 (65.7)
	>=25.0	10 (28.6)
	平均値 ± 標準偏差	23.00 ± 3.33
	中央値	23.15
	最小値 ～ 最大値	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	<=180	10 (28.6)
（日）	181 - 360	14 (40.0)
	>=361	11 (31.4)
	平均値 ± 標準偏差	409.3 ± 437.5
	中央値	223.0
	最小値 ～ 最大値	71 ～ 2165
Performance Status（ECOG）	0	18 (51.4)
	1	17 (48.6)

（ ）内は割合（%）を示す.

表 2.7.6.7-4　人口統計学的及び他の基準値（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.

表 2.7.6.7-4　人口統計学的及び他の基準値（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.

表 2.7.6.7-4　人口統計学的及び他の基準値（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)
テガフール・ウラシル	1	(2.9)
テガフール・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)

3)　治験薬の投与状況

データカットオフ時点までの投与回数，総投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.7-5～表 2.7.6.7-7 に示した．本治験では，35 名が少なくとも 1 回以上の ONO-4538 の投与を受けた．

- 投与回数の中央値は 8.0 回，最大値は 32 回であった．
- 総投与量の中央値は 23.9 mg/kg であった．また，最大値は 93 mg/kg であった．
- 90%超の相対用量強度を受けた被験者は 31 名（88.6%）であった．相対用量強度の中央値は 98.54%であった．
- 投与期間の中央値は 110.0 日であった．また，最大値は 459 日であった．

表 2.7.6.7-5　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）投与を継続している被験者を含む.

表 2.7.6.7-6　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）投与を継続している被験者を含む.

表 2.7.6.7-7　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）投与を継続している被験者を含む.

2.7.6.7.3 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.7-8 に示した.

以下には有効性の主たる解析対象集団である FAS における解析結果を示した. 抗腫瘍効果は画像中央解析機関（中央判定）及び治験実施施設の担当医師（実施施設の医師判定）が RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定した.

表 2.7.6.7-8 有効性の結果の要約（ONO-4538-05 試験）
解析対象集団：FAS

有効性の評価項目	ONO-4538 3 mg/kg N＝35
主要評価項目	
奏効率（中央判定）	25.7%
95%信頼区間 [a)]	[14.2, 42.1]
副次的評価項目	
奏効率（実施施設の医師判定）	20.0%
95%信頼区間 [a)]	[10.0, 35.9]
全生存期間	
中央値	—
無増悪生存期間（中央判定）	
中央値	128.0 日
無増悪生存期間（実施施設の医師判定）	
中央値	82.0 日
無増悪期間	
中央値	128.0 日
奏効期間	
中央値	—
平均値±標準偏差	223.1±100.1 日
奏効に至るまでの期間	
中央値	81.0 日
平均値±標準偏差	92.6±49.1 日

a) WILSON 法による正規近似

1) 主要評価項目

(1) 奏効率（ORR）（中央判定）

FAS における ORR（中央判定）を表 2.7.6.7-9 に示した.

35 名中 9 名に奏効が認められた. ORR は 25.7%（95%信頼区間［14.2, 42.1］）であり, 95%信頼区間の下限は, 帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回った.

表 2.7.6.7-9　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.

2）　副次的評価項目

（1）　奏効率（ORR）（実施施設の医師判定）

FAS における ORR（実施施設の医師判定）を表 2.7.6.7-10 に示した.

35 名中 7 名に奏効が認められ，ORR は 20.0%（95%信頼区間［10.0，35.9］）であった. 中央判定と実施施設の医師判定の ORR は，大きく異なることはなかった.

表 2.7.6.7-10　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）　全生存期間（OS）

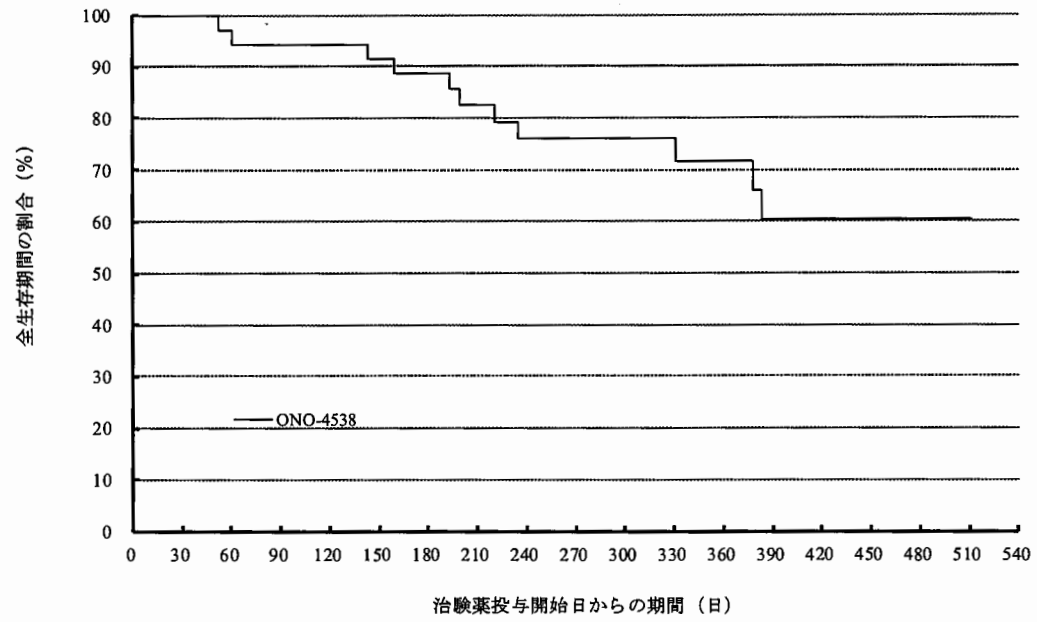
FAS における OS を表 2.7.6.7-11 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-2 に示した. なお，Kaplan-Meier 法による OS の中央値は未達であった.

表 2.7.6.7-11　全生存期間（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	11　(31.4)
打切り例数	24　(68.6)
中央値［95%信頼区間］[a)]	-［378.0, -］
最小値 ～ 最大値[b)]	53 ～ 512+

（ ）内は割合（%）を示す.
全生存期間の単位は日数とする.
a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
b）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.7-2　全生存期間の 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

(3)　無増悪生存期間（PFS）（中央判定）

FAS における PFS（中央判定）を表 2.7.6.7-12 に，PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-3 に示した.

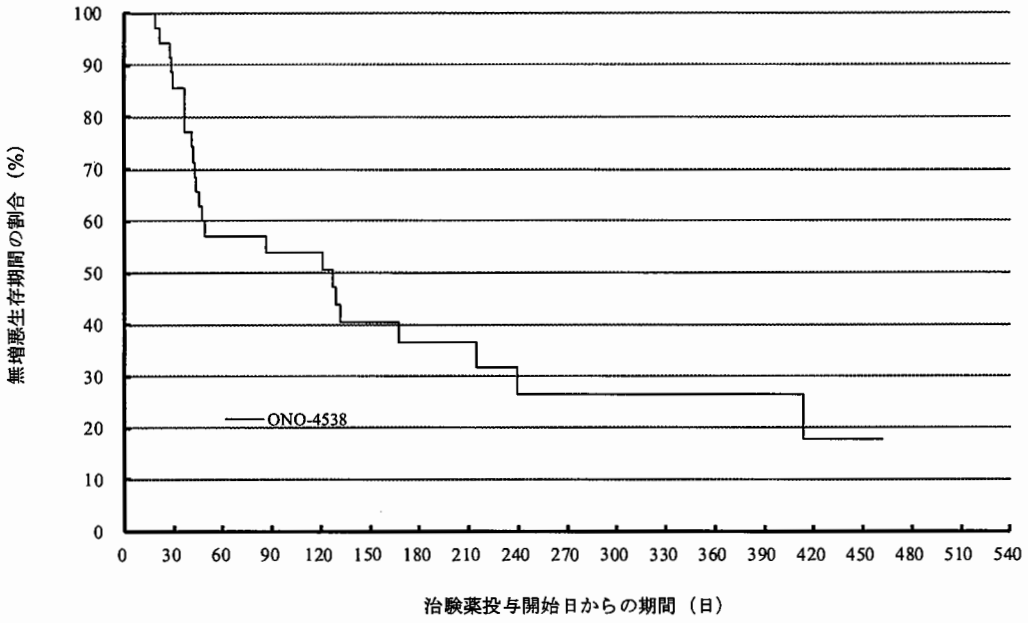
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 128.0 日（95%信頼区間［44.0, 215.0］）であった.

表 2.7.6.7-12　無増悪生存期間（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	
イベント数		24	(68.6)
	PD	24	(100.0)
	死亡	0	(0.0)
打切り例数		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）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.7-3　無増悪生存期間（中央判定）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

（4）　無増悪生存期間（PFS）（実施施設の医師判定）

FAS における PFS（実施施設の医師判定）を表 2.7.6.7-13 に，PFS（実施施設の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-4 に示した．

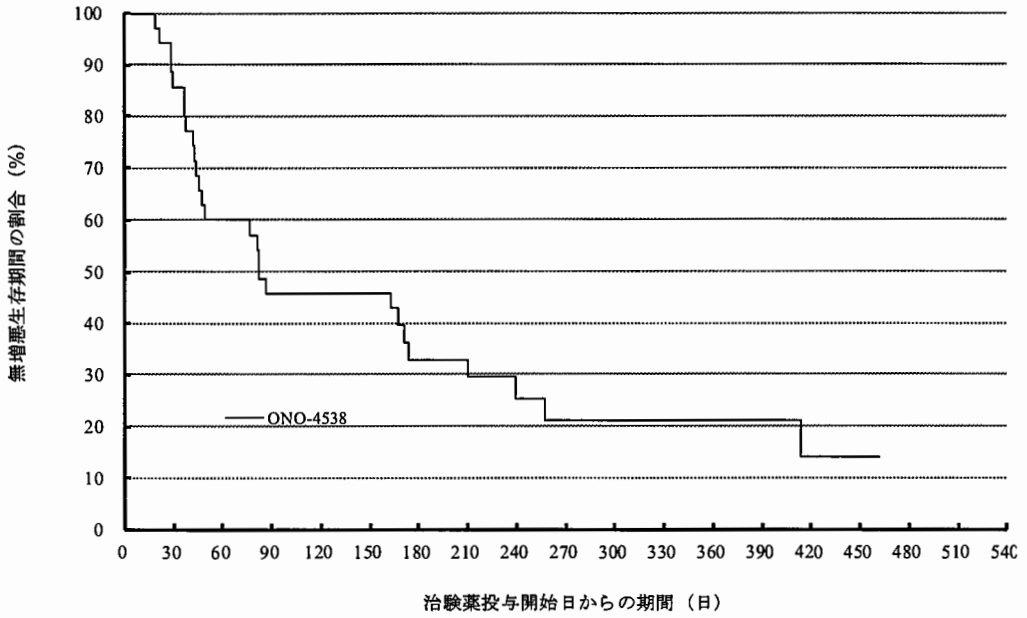
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 82.0 日（95%信頼区間［46.0，174.0］）であった．PFS（中央判定）と PFS（実施施設の医師判定）は，大きく異なることはなかった．

表 2.7.6.7-13　無増悪生存期間（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	
イベント数		27	(77.1)
	PD	27	(100.0)
	臨床的増悪	0	(0.0)
	死亡	0	(0.0)
打切り例数		8	(22.9)
中央値［95%信頼区間］[a)]		82.0 [46.0, 174.0]	
最小値 ～ 最大値[b)]		19 ～ 462+	
3カ月時点の無増悪生存率		45.7	
6カ月時点の無増悪生存率		33.0	

（ ）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）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
b）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.7-4　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）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	21	16	16	16	10	10	7	5	5	5	3	3	2	1	0	0	0

(5)　無増悪期間（TTP）

FAS における TTP を表 2.7.6.7-14 に，TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-5 に示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTP の中央値は 128.0 日（95%信頼区間［44.0, 215.0］）であった．TTP は PFS（中央判定）と同様の結果であった．

表 2.7.6.7-14　無増悪期間（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)
打切り例数	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+

（ ）内は割合（%）を示す.

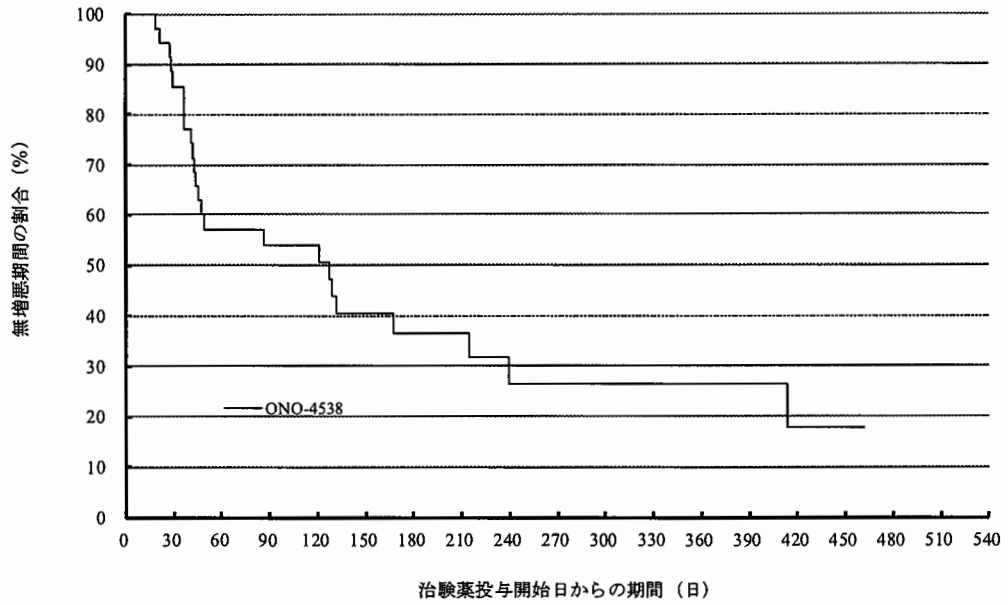
無増悪期間の単位は日数とする.

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）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.7-5　無増悪期間の 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

(6)　奏効期間（DOR）

FAS における DOR を表 2.7.6.7-15 に示した.

奏効が認められた 9 名の被験者において，Kaplan-Merier 法による DOR の中央値は未達であった．DOR の平均値±標準偏差は 223.1±100.1 日であった．

表 2.7.6.7-15　奏効期間（ONO-4538-05 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538
対象者数[a)]	9
平均値 ± 標準偏差	223.1 ± 100.1
中央値[b)]	-
最小値 ～ 最大値[c)]	90^{+} ～ 358^{+}

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された．
a）治験を通じて確定されたCR又はPRを示さなかった被験者は解析から除外した．
b）Kaplan-Meier法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「+」を表示する．

（7）　奏効に至るまでの期間

FAS における奏効に至るまでの期間を表 2.7.6.7-16 に示した．

奏効が認められた 9 名の被験者において，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．奏効に至るまでの期間の平均値±標準偏差は 92.6±49.1 日であった．

表 2.7.6.7-16　奏効に至るまでの期間（ONO-4538-05 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538
対象者数[a)]	9
平均値 ± 標準偏差	92.6 ± 49.1
中央値	81.0
最小値 ～ 最大値	37 ～ 167

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された．
a）治験を通じて確定されたCR又はPRを示さなかった被験者は解析から除外した．

（8） 最良総合効果（BOR）

中央判定による最良総合効果（BOR）を表 2.7.6.7-17 に，実施施設の医師判定による BOR を表 2.7.6.7-18 に示した．

中央判定による BOR は，35 名の被験者のうち PR が 9 名（25.7%），SD が 10 名（28.6%），PD が 16 名（45.7%）であった．実施施設の医師判定による BOR は，35 名の被験者のうち PR が 7 名（20.0%），SD が 10 名（28.6%），PD が 18 名（51.4%）であった．中央判定と実施施設の医師判定の BOR は，大きく異なることはなかった．

表 2.7.6.7-17 最良総合効果（中央判定）（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．

表 2.7.6.7-18 最良総合効果（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		
	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	7	(20.0)	[10.0, 35.9]
SD	10	(28.6)	[16.3, 45.1]
PD	18	(51.4)	
NE	0	(0.0)	

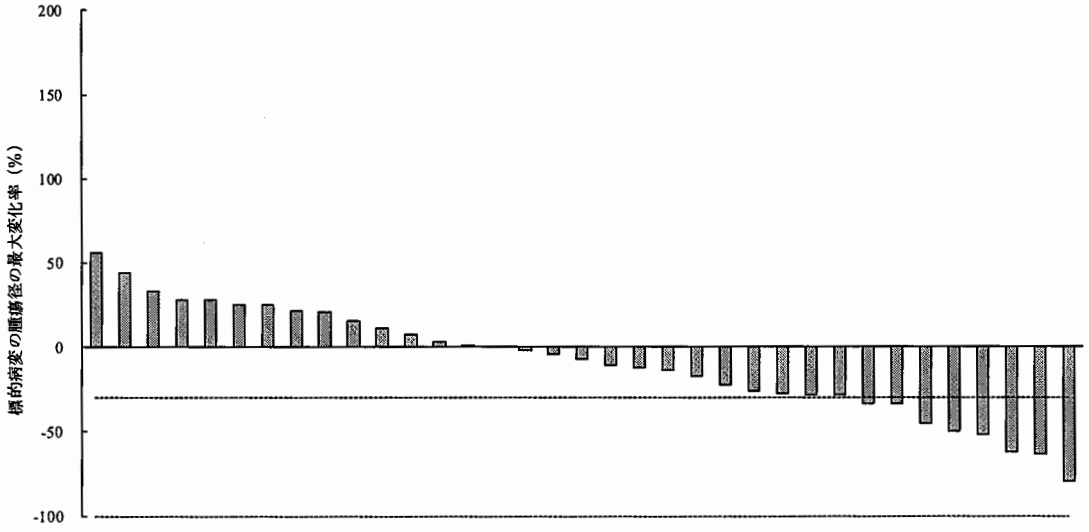
抗腫瘍効果は治験実施施設の医師によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された．
a）WILSON法による正規近似．

（9） 腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）

腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot を図 2.7.6.7-6 に，腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移を図 2.7.6.7-7 に示した．

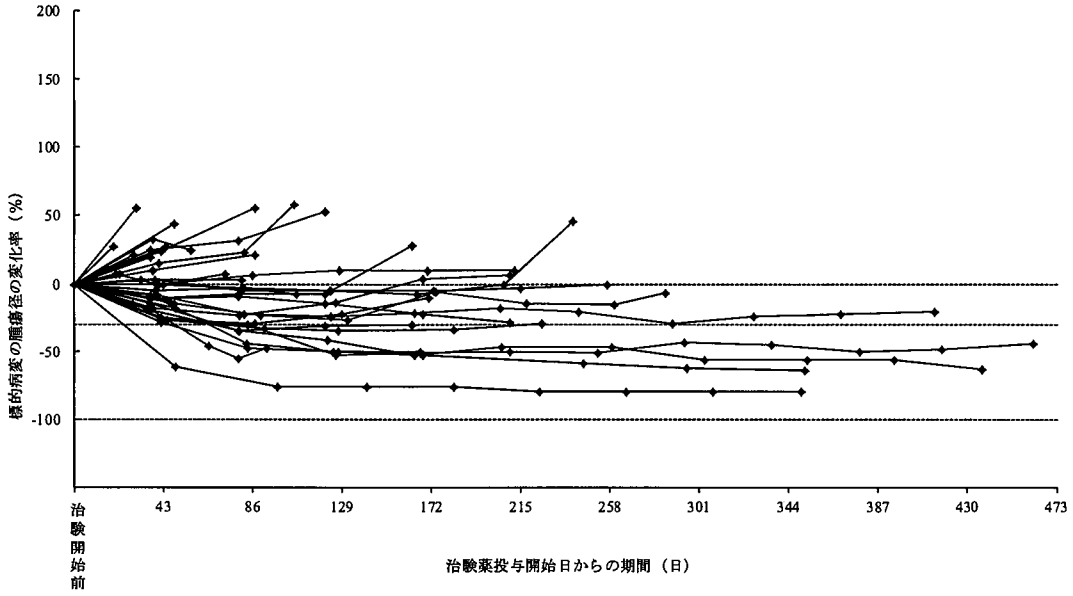
半数以上の被験者に腫瘍の縮小が認められた．また，腫瘍の縮小が認められた被験者における抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった．

図 2.7.6.7-6 腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（ONO-4538-05 試験）



解析対象集団：FAS

図 2.7.6.7-7　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移（ONO-4538-05 試験）



解析対象集団：FAS

2.7.6.7.4　　安全性の評価

安全性の解析対象集団は SAF とした．登録された 35 名の被験者すべてが SAF に採用された．

1）　有害事象

有害事象の集計において，eCRF に入力された有害事象名は，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 に読替え，また SOC による分類を行った．

（1）　有害事象の要約

安全性結果の要約を表 2.7.6.7-19 に示した．

ONO-4538 を投与された 35 名の被験者のうち，有害事象は 33 名（94.3%）に認められ，そのうち副作用は 24 名（68.6%）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早い時点までに発現した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，肺臓炎を発現した被験者 1 名が，未回復のまま最終投与から 31 日後に発現した呼吸不全により死亡した．なお，

本事象（呼吸不全）は，最終投与後 28 日以内又は最終投与後の後治療開始前の早い時点以降に発現したため，解析には含めないこととした．

重篤な有害事象は 4 名（11.4%）に認められ，そのうち重篤な副作用が 2 名（5.7%）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 2 名（5.7%）であり，いずれも副作用であった．

表 2.7.6.7-19　安全性結果の要約（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 12.2.1-1］

(2)　有害事象の分析

a)　有害事象及び副作用の項目別発現頻度

有害事象及び副作用の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.7-20 に示した．

発現率が 10%以上の PT 別の有害事象は発熱（9 名，25.7%），食欲減退（8 名，22.9%），倦怠感（6 名，17.1%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 名，17.1%），下痢（5 名，14.3%），発疹（5 名，14.3%），悪心（4 名，11.4%）及びリンパ球数減少（4 名，11.4%）であった．

発現率が 10%以上の PT 別の副作用は倦怠感（5 名，14.3%），発熱（5 名，14.3%），食欲減退（5 名，14.3%）及び発疹（5 名，14.3%）であった．

表 2.7.6.7-20　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	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	35	35	35	35	35	35
全体	33　(94.3)	4　(11.4)		24　(68.6)	2　(5.7)	
血液およびリンパ系障害	2　(5.7)			2　(5.7)		
貧血	2　(5.7)			2　(5.7)		
心臓障害	2　(5.7)			2　(5.7)		
心房細動	1　(2.9)			1　(2.9)		
伝導障害	1　(2.9)			1　(2.9)		
内分泌障害	4　(11.4)			4　(11.4)		
続発性副腎皮質機能不全	1　(2.9)			1　(2.9)		
慢性甲状腺炎	1　(2.9)			1　(2.9)		
自己免疫性甲状腺炎	2　(5.7)			2　(5.7)		
眼障害	2　(5.7)			1　(2.9)		
白内障	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 14.3.1.1-6 を改変］

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 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					
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	35		35		35		35		35		35	
眼乾燥	1	(2.9)					1	(2.9)				
眼痛	1	(2.9)										
網膜静脈閉塞	1	(2.9)										
胃腸障害	12	(34.3)					5	(14.3)				
上腹部痛	1	(2.9)					1	(2.9)				
便秘	1	(2.9)					1	(2.9)				
下痢	5	(14.3)					2	(5.7)				
胃食道逆流性疾患	1	(2.9)										
悪心	4	(11.4)					3	(8.6)				
歯周病	1	(2.9)										
口内炎	2	(5.7)										
嘔吐	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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 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		
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	35	35	35	35	35	35
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (40.0)			11 (31.4)		
胸痛	1 (2.9)					
顔面浮腫	1 (2.9)			1 (2.9)		
疲労	1 (2.9)			1 (2.9)		
倦怠感	6 (17.1)			5 (14.3)		
末梢性浮腫	2 (5.7)			2 (5.7)		
疼痛	1 (2.9)					
発熱	9 (25.7)			5 (14.3)		
限局性浮腫	1 (2.9)					
免疫系障害	3 (8.6)			2 (5.7)		
過敏症	2 (5.7)			2 (5.7)		
造影剤アレルギー	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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 3）

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	35		35		35		35		35		35	
感染症および寄生虫症	12	(34.3)	1	(2.9)			1	(2.9)				
急性扁桃炎	1	(2.9)										
気管支肺炎	1	(2.9)										
インフルエンザ	1	(2.9)										
鼻咽頭炎	2	(5.7)										
肺炎	3	(8.6)	1	(2.9)								
副鼻腔炎	1	(2.9)										
皮膚感染	1	(2.9)										
上気道感染	1	(2.9)										
肺感染	2	(5.7)					1	(2.9)				
爪感染	1	(2.9)					1	(2.9)				
傷害、中毒および処置合併症	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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 4）

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	35		35		35		35		35		35	
裂傷	1	(2.9)										
臨床検査	17	(48.6)	3	(8.6)			8	(22.9)	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)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(17.1)					2	(5.7)				
血中クレアチニン増加	2	(5.7)					1	(2.9)				
心電図ＱＴ延長	1	(2.9)					1	(2.9)				
好酸球数増加	1	(2.9)					1	(2.9)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)										
リンパ球数減少	4	(11.4)	3	(8.6)			3	(8.6)	2	(5.7)		
甲状腺機能検査異常	1	(2.9)					1	(2.9)				
体重減少	3	(8.6)										

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 17.1J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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 5）

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	35	35	35	35	35	35
体重増加	1 (2.9)					
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.9)					
代謝および栄養障害	11 (31.4)			7 (20.0)		
高カルシウム血症	1 (2.9)			1 (2.9)		
高カリウム血症	1 (2.9)			1 (2.9)		
高尿酸血症	1 (2.9)					
低アルブミン血症	3 (8.6)			2 (5.7)		
低カリウム血症	1 (2.9)			1 (2.9)		
食欲減退	8 (22.9)			5 (14.3)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (11.4)			2 (5.7)		
関節痛	3 (8.6)			2 (5.7)		
筋肉痛	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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 6）

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	35	35	35	35	35	35
頚部痛	1 (2.9)					
四肢痛	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)				
神経系障害	4 (11.4)			3 (8.6)		
浮動性めまい	1 (2.9)					
味覚異常	1 (2.9)			1 (2.9)		
頭痛	1 (2.9)					
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.7)			2 (5.7)		
精神障害	2 (5.7)			1 (2.9)		
不眠症	2 (5.7)			1 (2.9)		
腎および尿路障害	3 (8.6)			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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 7）

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	35	35	35	35	35	35
排尿困難	1　(2.9)					
水腎症	1　(2.9)					
蛋白尿	1　(2.9)			1　(2.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12　(34.3)			5　(14.3)		
無気肺	1　(2.9)					
慢性閉塞性肺疾患	1　(2.9)					
咳嗽	3　(8.6)					
発声障害	2　(5.7)			1　(2.9)		
呼吸困難	2　(5.7)					
喀血	2　(5.7)					
間質性肺疾患	1　(2.9)			1　(2.9)		
胸水	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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 8）

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	35	35	35	35	35	35
肺臓炎	1 (2.9)			1 (2.9)		
肺出血	2 (5.7)			2 (5.7)		
口腔咽頭痛	2 (5.7)					
皮膚および皮下組織障害	12 (34.3)			10 (28.6)		
ざ瘡様皮膚炎	2 (5.7)			2 (5.7)		
アレルギー性皮膚炎	1 (2.9)			1 (2.9)		
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．

表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き 9）

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	35	35	35	35	35	35
血管障害	1　(2.9)			1　(2.9)		
潮紅	1　(2.9)			1　(2.9)		
上大静脈症候群	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 14.3.1.1-6 を改変］

b）グレード別の有害事象及び副作用発現頻度

グレード3の有害事象は4名（11.4%）に認められ，グレード4以上の有害事象は認められなかった．グレード3の有害事象は，リンパ球数減少（3名，8.6%），肺炎（1名，2.9%）及び悪性胸水（1名，2.9%）であった．このうち副作用はリンパ球数減少（2名，5.7%）であった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

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した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，肺臓炎を発現した被験者1名が，未回復のまま最終投与から31日後に発現した呼吸不全により死亡した．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.7-21に，重篤な有害事象の一覧表を表2.7.6.12-21に示した．

重篤な有害事象は4名（11.4%）に認められ，内訳は心房細動及び肺臓炎（同一被験者）が1名，下痢，悪性胸水及び間質性肺疾患が各1名であった．このうち心房細動，肺臓炎及び間質性肺疾患は重篤な副作用と判断された．肺臓炎及び間質性肺疾患は，本剤による免疫系の活性化に起因するものと考えられ，治験薬の投与中止又は副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法を含む適切な治療により回復又は軽快した．しかし，肺臓炎を発現した1名（被験者識別コード:0507[redacted]）で，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，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から31日後に発現した呼吸不全により死亡した．本被験者におけるステロイドパルス療法の開始は肺臓炎発現から18日後であった．また，肺臓炎発現から5日後にドセタキセルによる次治療が開始されていた．

表 2.7.6.7-21　重篤な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	ONO-4538			
因果関係	有害事象		副作用	
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 (%)
対象者数	35		35	
全体	4	(11.4)	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)		
悪性胸水	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 12.3.1.2-1］

(3)　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止の原因となった有害事象及び副作用のSOC･PT別発現頻度を表2.7.6.7-22に示した．

有害事象により投与を中止した被験者は2名（5.7%）であった．内訳は，続発性副腎皮質機能不全及び間質性肺疾患が各1名であり，いずれも副作用であった．

休薬の原因となった有害事象は計 9 名に認められ，2 名以上に認められた事象は自己免疫性甲状腺炎（2 名，5.7%）及び下痢（2 名，5.7%）であった．このうち自己免疫性甲状腺炎（2 名，5.7%）及び下痢（1 名，2.9%）が副作用であった．

表 2.7.6.7-22　投与中止の原因となった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	ONO-4538			
因果関係	有害事象		副作用	
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（%）
対象者数	35		35	
全体	2	(5.7)	2	(5.7)
内分泌障害	1	(2.9)	1	(2.9)
統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 試験）表 12.3.1.3-1］

(4)　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用

グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.7-23 に示した．グレード 3 以上の留意すべき有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.7-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（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		
Grade	全Grade	Grade 3以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	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	35	35	35	35	35	35
内分泌障害	4　(11.4)			4　(11.4)		
続発性副腎皮質機能不全	1　(2.9)			1　(2.9)		
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)		
注入反応	2　(5.7)			2　(5.7)		
過敏症	2　(5.7)			2　(5.7)		
胃腸毒性	5　(14.3)			2　(5.7)		
下痢	5　(14.3)			2　(5.7)		
肝毒性	3　(8.6)			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)		
肺毒性	2　(5.7)			2　(5.7)		
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 試験）表 12.3.2-1］

表 2.7.6.7-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-05 試験）（続き）

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以上	Grade 5	全Grade	Grade 3以上	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	35	35	35	35	35	35
肺臓炎	1　(2.9)			1　(2.9)		
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)		
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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-05 試験）表 12.3.2-1］

（5） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

a） 死亡の叙述

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した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，肺臓炎を発現した被験者 1 名が，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，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から 31 日後に発現した呼吸不全により死亡した．本被験者におけるステロイドパルス療法の開始は肺臓炎発現から 18 日後であった．また，肺臓炎発現から 5 日後にドセタキセルによる次治療が開始されていた．

b） その他の重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象は 4 名（11.4%）に認められ，そのうち副作用は 2 名（5.7%）に認められた．

重篤な有害事象を発現した被験者について表 2.7.6.12-22 に叙述した．なお，重篤な副作用として呼吸不全（被験者識別コード：0507[redacted]）が認められたが，最終投与後 28 日以内又は最終投与後の後治療開始前の早い時点以降に発現したため，集計解析には含めないが，表 2.7.6.12-22 には記載した．なお，事象名は症例報告書記載用語（MedDRA 基本語）を記載した．

（6） 個々の臨床的に重要な異常

一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び経皮的酸素飽和度），免疫学的検査，ホルモン検査の各項目について検討した．臨床検査値の推移において，治験薬投与前に比較して投与後に臨床検査値の軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えられた．

a） 血液学的検査

ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球数及びリンパ球数について，クロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 のリンパ球数減少 3/35 名（8.6%）が認められた．

b） 血液生化学検査

肝機能検査値

ALT，AST，アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンについて，クロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 以上を認めた被験者はいなかった．

腎機能検査

クレアチニンについてクロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 以上を認めた被験者はいなかった．

甲状腺機能検査

投与開始後に TSH が施設正常範囲上限を超えた（かつベースラインは正常範囲上限以下）被験者が 6/35 名（17.1%），正常範囲上限を超えた（かつ少なくとも 1 時点において freeT3 又は freeT4 は正常範囲下限未満）被験者が 5/35 名（14.3%）に認められた．一方，投与開始後に TSH が施設正常範囲下限未満（かつ少なくとも 1 時点においてベースラインは正常範囲下限以上）の被験者が 9/35 名（25.7%），正常範囲下限未満（かつ freeT3 又は freeT4 は正常範囲上限超）の被験者が 2/35 名（5.7%）に認められた．

3)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について検討した．

バイタルサインの推移において，治験薬投与前に比較して投与後にバイタルサインの軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えられた．

心電図データは心電図中央解析機関へ提出した．中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，QT/QTc 間隔の延長の傾向は認められなかった．

2.7.6.7.5　抗 ONO-4538 抗体の結果

試験開始から後観察期に測定した抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.6.7-24 に示した．

抗薬物抗体評価対象集団 35 名に対して，抗 ONO-4538 抗体の測定結果は，陰性が 27 名（77.1%），陽性が 8 名（22.9%）（被験者識別コード：0502[redacted]，0506[redacted]，0506[redacted]，0507[redacted]，0509[redacted]，0514[redacted]，0517[redacted] 及び 0517[redacted]）であった．陽性の 8 名のうち，persistent positive であった被験者は認められなかった．陽性の 8 名のうち，中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を評価した結果，PR が 3 名（被験者識別コード：0506[redacted]，0509[redacted] 及び 0514[redacted]），SD が 2 名（被験者識別コード：0506[redacted] 及び 0517[redacted]）及び PD が 3 名（被験者識別コード：0502[redacted]，0507[redacted] 及び 0517[redacted]）に認められた．

陽性の 8 名のうち，アレルギー反応を疑う有害事象が 6 名（被験者識別コード：0506[redacted]，0506[redacted]，0507[redacted]，0514[redacted]，0517[redacted] 及び 0517[redacted]）に認められた．そのうち，発熱（被験

者識別コード:0517[redacted] 及び 0517[redacted]）は 2 名に発現し，過敏症（被験者識別コード:0514[redacted]），アレルギー性皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹（［同一被験者］被験者識別コード：0506[redacted]）並びに潮紅（被験者識別コード：0507[redacted]）は各 1 名にそれぞれ発現した．なお，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者に認められた有害事象の多くは，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても認められた．

表 2.7.6.7-24　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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4538-05 試験）表 11.4.5-1］

2.7.6.7.6　結論

ONO-4538 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与において，扁平上皮非小細胞肺がんに対する有効性及び安全性を検討した．非小細胞肺がんに対する 2 次治療はドセタキセルが標準治療となっており，その奏効率は 8.8%と報告されていることから，帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定した．本試験の結果，主要評価項目である奏効率（ORR）（中央判定）は 25.7%（9/35 名）であり，本剤の奏効率の 95%信頼区間［14.2，42.1］の下限は，帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回った．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

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期又は再発の扁平上皮非小細胞肺がんで認められたORRは標準治療であるドセタキセル単剤のORRを上回っており，かつ本剤の治療にて注意すべき重篤な副作用が認められたものの，早期に診断し，早期に適切な治療を実施することにより安全性を確保することができると考えられることから，これらの患者集団に対するONO-4538による薬物治療は臨床的有用性を有すると考えられた．

2.7.6.8 第Ⅱ相試験　進行非扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-06 試験）（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	ONO-4538 第Ⅱ相試験　進行非扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（中間報告）
治験実施医療機関	[redacted] 他　計 19 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2013 年 3 月 25 日 （データカットオフ時点）　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（転帰調査：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	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期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がんに対する ONO-4538 の有効性及び安全性について多施設共同非盲検非対照試験により検討した.
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本治験は，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期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん患者を対象に，6 週を 1 サイクルとして 2 週間隔で ONO-4538 3 mg/kg を 3 回投与し，有効性及び安全性を非盲検非対照試験により検討した. 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期で構成した．治療期では，ONO-4538 を 2 週間隔で 3 回投与し，6 週目に画像診断を実施した．これを 1 サイクルとし，治験薬の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のいずれにも該当しない被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能とした．治験薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は後観察期に移行することとした. 被験者の生存確認（死亡している場合は死亡日及び死因について確認）について，本治験における最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より 6 カ月ごとを目安に追跡調査を行うこととした.
被験者数 （計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：75 名 解析時：76 名 安全性解析対象集団：76 名 有効性解析対象集団：76 名
対象	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期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を選択した. 1. 性別不問 2. 20 歳以上（登録時） 3. 非扁平上皮非小細胞肺がんであることが組織診又は細胞診により確認された患者 4. 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がんと診断された患者 5. 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） 6. 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 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

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	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 チロシンキナーゼ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 7. Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者 8. 90 日以上の生存が見込まれる患者 9. 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の避妊に同意した患者．また，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間授乳しないことに同意した患者 10. 男性の場合，治験薬投与開始後から治験薬最終投与後少なくとも 320 日間の避妊に同意した患者 11. 登録前 7 日以内に酸素補充を行わない状態で，パルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が 94%以上の患者 12. 登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者．ただし，検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 製剤）の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とした． －白血球数が 2000/mm^3 以上かつ好中球数が 1500/mm^3 以上 －血小板数が 100000/mm^3 以上 －ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上 －AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設正常値上限の 3.0 倍以下 －総ビリルビンが施設正常値上限の 2.0 倍以下 －クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス（実測値又は Cockcroft/Gault 式による推定値）が 45 mL/min を超える．
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者 2. 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 3. 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 4. 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 5. 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者 6. 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） 7. 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） 8. 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 9. 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 10. 登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作，脳血管発作，血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者 11. 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者 －登録前 180 日以内の心筋梗塞 －登録前 180 日以内の管理不能な狭心症 －New York Heart Association（NYHA）心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全 －適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上が 24 時間以上持続する） －治療を必要とする不整脈 12. 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又は抗凝固療法を必要とする疾患を有する患者 13. 管理不能な糖尿病を合併している患者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	14. 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 15. 登録前 28 日以内に抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法又は免疫療法など）の投与を受けた患者 16. 登録前 28 日以内に胸膜又は心膜などの癒着術を受けた患者 17. 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 18. 登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者 19. 登録前 28 日以内に放射線療法を受けた患者，あるいは登録前 56 日以内に胸部放射線療法又は放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者 20. 登録前 14 日以内にガンマナイフ又はサイバーナイフによる治療を受けた患者 21. 治療を必要とする全身性感染症を有する患者 22. HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者 23. HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 24. 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者 25. 登録前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 26. 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 27. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 28. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 3 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量約 60 mL 以上に用時希釈し，全量を約 60 分かけて静脈内投与した．なお，ONO-4538 の用量の増減は禁止し，有害事象の重症度，臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：X2X4P
治療期間	本治験はスクリーニング期，治療期，後観察期から構成した．治療期では，ONO-4538 を 2 週間隔で 3 回投与し，6 週目に画像診断を実施した．これを 1 サイクルとし，治験薬の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のいずれにも該当しない被験者はこのサイクルを繰り返すことを可能とした．治験薬を投与したすべての被験者のうち，治験薬の投与中止基準のいずれかに該当する被験者は後観察期に移行することとした． なお，被験者の生存確認について，最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より 6 カ月ごとを目安に追跡調査を実施した．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）（続き 3）

項目	内容
治療及び併用療法	1）治験期間中に禁止される治療法 本治験期間中（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）は，以下の治療法を禁止とした． 1. 免疫抑制剤及び副腎皮質ホルモン 2. 抗悪性腫瘍剤（化学療法，分子標的療法及び免疫療法など） 3. 悪性腫瘍に対する手術療法 4. 放射線療法 5. 放射性医薬品 6. ビスホスホネート製剤及び抗 RANKL 抗体 7. 移植療法 8. 他のすべての治験薬 2）薬剤の予防的使用 ONO-4538 投与後に注入に伴う反応（infusion related reaction）が認められた被験者に対しては，次回の投与から ONO-4538 投与前にアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを予防的に前投与することを推奨した．
評価基準	評価項目 有効性： 1）主要評価項目：奏効率（中央判定） 2）副次的評価項目：奏効率（実施施設による医師判定），全生存期間，無増悪生存期間（中央判定及び実施施設の医師判定），無増悪期間（中央判定），奏効期間（中央判定），奏効に至るまでの期間（中央判定），最良総合効果（中央判定及び実施施設の医師判定），腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定） 安全性： 1）有害事象 2）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，免疫学的検査，ホルモン検査） 3）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温），体重，経皮的酸素飽和度（SpO_2） 4）12 誘導心電図 5）胸部 X 線 6）Performance Status（ECOG） 薬物動態： 1）血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体： 1）抗 ONO-4538 抗体
治験スケジュール	表 2.7.6.8-2
統計的手法	統計解析の実施時期は，治験を中止又は脱落していないすべての被験者が，投与開始後 6 カ月の有効性評価を完了した時点のカットオフデータ固定後とした． 1）　解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は「Full Analysis Set（FAS）」とした．FAS には以下の項目に合致した，治験薬を 1 回以上投与された被験者とした． ・被験者の取扱い基準で示す GCP 不遵守例ではない ・主要な登録基準を満たしている また，主要評価項目について，必要に応じて All Treated Set（ATS）でも解析を行い，結果の安定性について確認することとした． 安全性評価項目における解析対象集団は「Safety Analysis Set（SAF）」とした．SAF 及び ATS は治験薬が 1 回以上投与されている被験者を含めた． 抗薬物抗体における解析対象集団は，抗薬物抗体評価対象集団とした． 2）　有効性の解析 （1）　主要評価項目 主たる解析は，奏効率（中央判定）及びその 95%信頼区間（正規近似）を算出した．

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	（2）　副次的評価項目 奏効率（実施施設による医師判定）は，割合及びその 95%信頼区間（正規近似）を算出した．全生存期間及び無増悪期間に対しては，Kaplan-Meier 曲線を表示した．また，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及びその 95%信頼区間を推定し，3，6 カ月時点の無増悪生存率を算出した．奏効期間及び奏効に至るまでの期間は，要約統計量を算出した．奏効期間に対して，Kaplan-Meier 法を用いて中央値を算出した．最良総合効果に対して，CR，PR，SD，PD，NE の割合を算出し，CR，PR，SD ではその 95%信頼区間（正規近似）を推定した．また，腫瘍径の最大変化率に対して，Waterfall plot を作成した．また，各評価時点の変化率について被験者ごとの推移図を作成した． 3）　安全性の解析 （1）　有害事象，副作用 有害事象及び副作用発現率を算出した．有害事象及び副作用（自覚症状及び他覚所見）は，グレード別，SOC 別及び PT 別などの集計を行った． （2）　臨床検査 評価時期別に連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，各評価時点における臨床検査の異常値の割合を算出した． （3）　バイタルサイン，体重及び経皮的酸素飽和度 評価時期別に要約統計量を算出した． （4）　12 誘導心電図パラメータ 12 誘導心電図パラメータ（RR 間隔，QT 時間，QTcF，QRS 幅及び P-R 間隔の実測値），変化量（ΔQTcF，ΔQRS 及びΔPR）並びに心拍数の実測値及び変化量について，評価時期別に要約統計量及びカテゴリー別の頻度分布を算出した． 4）　抗薬物抗体 ベースラインの抗 ONO-4538 抗体陽性被験者数，投与後の抗 ONO-4538 抗体陽性被験者及び抗 ONO-4538 抗体陰性被験者数を算出した．抗 ONO-4538 抗体陽性被験者のうち，persistent positive 及び only the last sample positive の被験者割合を算出した．また，必要に応じて neutralizing positive の被験者割合を算出した．
被験者数の設定理由	海外第 I 相反復投与試験（CA209003 試験）では，非扁平上皮非小細胞肺がん患者に対して，3 mg/kg 群の 18 名中 5 名（奏効率：27.8%），10 mg/kg 群の 37 名中 5 名（奏効率：13.5%）に奏効例が認められていることから，ONO-4538 の期待奏効率を 20%と設定した．また，本治験の対象である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期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん患者においては，ドセタキセルが標準治療となっており，海外第Ⅲ相試験（試験番号：CA209017 及び CA209057）においても，対照薬としてドセタキセルを設定している．当該患者に対するドセタキセルの奏効率は 8.8%と報告されており，帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定し，有意水準片側 2.5%で二項検定（正規近似）を適用した際の検出力として 80%以上を確保するために必要な被験者数を算出し，必要被験者数を 67 名とした．なお，67 名中 11 名以上の奏効例が認められた場合に，帰無仮説が棄却される．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（サイクル 1）（ONO-4538-06 試験）

項目		スクリーニング期	治療期（サイクル 1）					
試験日			1		8	15	29	43[6]
			投与前	投与後				
採用幅（日）		-7～-1	1		5～11	12～22	23～36	37～50
V i s i t		V 1-0	V 1-1		V 1-2	V 1-3	V 1-4	V 1-5
文書同意取得		○[7]						
患者背景／選択・除外基準		○						
治験薬投与[1]			○			○	○	
ウイルス検査		○[8]						
妊娠検査[2]		○[8]	○					
Performance Status		○[8]			○	○[9]	○[9]	○
バイタルサイン／体重／経皮的酸素飽和度		○[8]	○[10]	○[10]	○[10]	○[9, 10]	○[9, 10]	○
胸部 X 線[3]		○[8]						○
12 誘導心電図		○[8]	○	○[11]				○
血液学的検査／血液生化学検査／尿検査		○[8]			○	○[9]		○
免疫学的検査／ホルモン検査		○[8, 12]						○
血清中薬物濃度			○	○[13]		○[9]	○[9]	
抗 ONO-4538 抗体			○			○[9]	○[9]	
バイオマーカー探索	リンパ球サブセット解析	○			○			○
	血中サイトカイン	○						○
	HLA 検査	○						
	その他の血液検査[4]	○						○
	腫瘍組織[5]	○						
画像診断（CT/MRI など）		○[8, 14]						○
併用治療／有害事象				←→				

1. 治験薬は直近の投与日から 10 日以上経過した後に投与する．
2. 妊娠する可能性のある女性は，スクリーニング期に血清妊娠検査を実施し，以降は尿妊娠検査を行う．
3. 治験期間中（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）は自他覚所見又は臨床検査などにより呼吸器疾患の発現が疑われる場合は，規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施する．
4. 血漿中マイクロ RNA 発現解析を行う．遺伝子検査については任意項目であり，実施するためには別途同意が必要である．遺伝子検査は，サイクル 1 の治験薬投与前のみ実施する．腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
5. 任意項目であり，実施するためには別途同意が必要である．治験開始前の採用幅は規定しない．
6. 治療期に再移行する場合，43 日目の採用幅内（37 日目～50 日目）に次サイクルの 1 日目の治験薬投与を実施する．治療期を終了する場合，後観察期に移行する．
7. 同意取得後 30 日以内に治験薬の投与を開始する．
8. ウイルス検査は登録前 1 年以内，画像診断（CT/MRI など）は登録前 14 日以内及びその他の検査は登録前 7 日以内の検査値を採用する．
9. 治験薬の投与前に実施する．
10. 体重測定を除く．
11. 血清中薬物濃度検体採取の直前に実施する．
12. SP-D 及び KL-6 については，スクリーニング期に測定し，治療期では必要に応じて測定する．
13. 治験薬の投与終了直前に検体を採取する．
14. 頭部における CT/MRI により脳転移の有無を確認する．臨床症状に応じて，X 線，FDG-PET 又は骨シンチグラフィなどにより骨転移の有無を確認する．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（サイクル 2 以降）（ONO-4538-06 試験）（続き 1）

項目	治療期（サイクル 2 以降）				
試験日	1[5]	15		29	43[5]
		投与前	投与後		
採用幅（日）	1	12～22		23～36	37～50
V i s i t	V n-1	V n-2		V n-3	V n-4
治験薬投与[1]	○	○		○	
Performance Status	○[6, 7]				○
バイタルサイン／体重／経皮的酸素飽和度	○[6, 7]	○[8]		○[7, 8]	○
胸部 X 線[2]					○
12 誘導心電図	○[6, 7, 9]				○[9]
血液学的検査／血液生化学検査／尿検査	○[6, 7]				○
免疫学的検査／ホルモン検査					○
血清中薬物濃度[3]	○[7, 10]	○[11]	○[11, 12]		
抗 ONO-4538 抗体[3]	○[7, 10]	○[11]			
腫瘍マーカー[4]	○				
画像診断（CT/MRI など）					○
併用治療／有害事象	←→				

1. 治験薬は直近の投与日から 10 日以上経過した後に投与する．
2. 治験期間中（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）は自他覚所見又は臨床検査などにより呼吸器疾患の発現が疑われる場合は，規定のスケジュール以外にも必要に応じて随時実施する．
3. 治験薬投与開始後 1 年（サイクル 9）までの測定とする．
4. 腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
5. 治療期に再移行する場合，43 日目の採用幅内（37 日目～50 日目）に次サイクルの 1 日目の治験薬投与を実施する．治療期を終了する場合，後観察期に移行する．
6. 医学的に必要と判断される場合を除き，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上及びその他の検査は 8 日以上経過している場合のみ実施する．
7. 治験薬の投与前に実施する．
8. 体重測定を除く．
9. サイクル 4 のみ実施する．
10. サイクル 2，4，5，7 及び 9 のみ実施する．
11. サイクル 3 のみ実施する．
12. 治験薬の投与終了直前に検体を採取する．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（治療期を終了した被験者）（ONO-4538-06 試験）（続き 2）

項目		治療期	後観察期	
試験日		終了時[6]	最終投与後 28 日又は 最終投与後 28 日以内の中止時[6]	追跡調査[7]
採用幅（日）		-3～+3	-7～+7	-
V i s i t		V f-0	V f-1	V f-n
妊娠検査[1]		○[8]	○	
Performance Status		○	○	
バイタルサイン／体重／経皮的酸素飽和度		○	○	
胸部 X 線		○	○	
12 誘導心電図		○[8]	○	
血液学的検査／血液生化学検査／尿検査		○	○	
免疫学的検査／ホルモン検査		○	○	
血清中薬物濃度[2]		○[8]	○	
抗 ONO-4538 抗体[2]		○[8]	○	
画像診断（CT/MRI など）		○	○	○
バイオマーカー探索	リンパ球サブセット解析	○[9]	○[10]	
	血中サイトカイン	○[9]	○[10]	
	その他の血液検査[3]	○[9]	○[11]	
	腫瘍組織[4]		○	
併用治療／有害事象[5]		←―――――――――――――――――→		

1. 妊娠する可能性のある女性は，尿妊娠検査を行う．
2. 治験薬投与開始後 1 年（サイクル 9）までに後観察期に移行した場合のみ実施し，治験薬の最終投与後 6〜12 週についても血清中薬物濃度及び抗 ONO-4538 抗体を可能な限り測定する．
3. 腫瘍マーカーについては，正常値上限を超える腫瘍マーカーが存在する被験者は可能な限り測定する．腫瘍マーカーの測定は随時とする．
4. 任意項目のため，実施するためには別途同意が必要である．採用幅は規定しない．
5. 治験薬の最終投与後 28 日までは，すべての有害事象と併用治療について調査を行う．治験薬の最終投与後 28 日以降については，最終投与後 28 日以内に発現し，継続している治験薬との因果関係が否定できない有害事象，中止原因となった有害事象及びその併用治療について，回復，軽快又は永続的な事象と判断されるまで追跡調査を行う．
6. 前回の測定日が治療期終了時又は中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用することができる．ただし，医学的に必要と判断される場合を除き，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上，画像診断（CT/MRI など）は 15 日以上及びその他の検査は 8 日以上経過している場合のみ実施する．
7. 治験薬投与中止時に CR，PR 又は SD であった被験者には，非小細胞肺がんに対する後治療を開始するまで又は PD 若しくは再発と判定されるまで，可能な限り画像診断及び非小細胞肺がんに対する後治療の有無及び治療内容について追跡調査を実施する．
8. 休薬などの理由により，最終投与後 28 日又は最終投与後 28 日以内の中止時の検査を行わない場合のみ実施する．12 誘導心電図については，サイクル 1 又は 4 で治療期を終了する場合は，治療期終了時においても実施する．
9. サイクル 1 のみ実施する．
10. サイクル 1 で投与を中止した場合のみ実施する．
11. 血漿中マイクロ RNA 発現解析はサイクル 1 で投与を中止した場合のみ実施する．

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（生存確認のための追跡調査：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をデータカットオフ時点として，回収が完了している症例報告書のデータを基に解析を行った．被験者の分類を図2.7.6.8-1に示した．解析対象集団は，SAF，ATS及びFASのいずれも76名であった．

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表2.7.6.8-3に示した．合計76名に治験薬が投与され，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．該当した被験者が多かった投与中止基準は，「RECISTガイドライン1.1版に伴い，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」が51名（67.1%）であった．また，「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ILDが発現したため」が4名(5.3%)，及び「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」が2名(2.6%)であった．

図 2.7.6.8-1 被験者の分類（ONO-4538-06 試験）

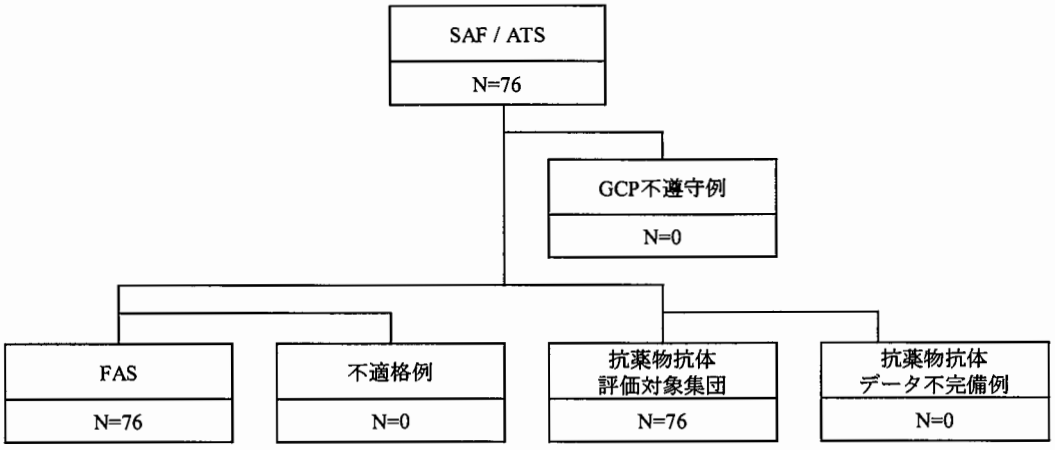


表 2.7.6.8-3　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-06 試験）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-4538	
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）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値を表 2.7.6.8-4 に示した.

性別は男性 49 名（64.5%），女性 27 名（35.5%）であり，年齢の平均値は 61.7 歳であった．Performance Status は 0 が 28 名（36.8%），1 が 48 名（63.2%）であった.

診断時の非小細胞肺がんの原発部位は，左上葉 22 名（28.9%），右上葉 21 名（27.6%），右下葉 18 名（23.7%），左下葉 10 名（13.2%），右中葉 5 名（6.6%）の順に多かった．非小細胞肺がんの組織型は，腺がんが 74 名（97.4%）で大半を占めており，大細胞がんが 2 名（2.6%）であった．病期分類は，Ⅳ期が 62 名（81.6%）で大半を占めており，再発が 14 名（18.4%）であった. 非小細胞肺がんの治療歴（薬物治療歴）は，1 レジメンが 57 名（75.0%），2 レジメンが 19 名（25.0%）であった．すべての被験者がプラチナ製剤ベースの化学療法を受けており，カルボプラチンが 40 名（52.6%），シスプラチンが 34 名（44.7%），カルボプラチン及びシスプラチンの両剤の投与を受けていた被験者は 2 名（2.6%）であった.

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値（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	61.7 ± 9.2
	中央値	64.0
	最小値 ～ 最大値	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	162.85 ± 9.55
	中央値	164.05
	最小値 ～ 最大値	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	60.45 ± 11.96
	中央値	60.20
	最小値 ～ 最大値	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	22.68 ± 3.39
	中央値	22.78
	最小値 ～ 最大値	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	486.5 ± 423.3
	中央値	354.5
	最小値 ～ 最大値	84 ～ 2257
Performance Status（ECOG）	0	28 (36.8)
	1	48 (63.2)

（ ）内は割合（%）を示す.

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値（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.

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値（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)
非小細胞肺がんの治療歴（手術歴）	無	59	(77.6)
	有	17	(22.4)
非小細胞肺がんの治療歴（放射線療法歴）	無	55	(72.4)
	有	21	(27.6)
非小細胞肺がんの治療歴（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.

表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値（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)
テガフール・ウラシル	3	(3.9)
テガフール・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)

3)　治験薬の投与状況

データカットオフ時点までの投与回数，総投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.8-5～表 2.7.6.8-7 に示した．本治験では，76 名が少なくとも 1 回以上の ONO-4538 の投与を受けた．

・投与回数の中央値は 6.0 回，最大値は 27 回であった．

・総投与量の中央値は 18.1 mg/kg であった．また，最大値は 79 mg/kg であった．

・大多数の被験者（93.4%）では，90%超の相対用量強度を受けた．相対用量強度の中央値は 99.09%であった．

・投与期間の中央値は 74.5 日であった．また，最大値は 386 日であった．

表 2.7.6.8-5　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）投与を継続している被験者を含む．

表 2.7.6.8-6　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）投与を継続している被験者を含む．

表 2.7.6.8-7　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）投与を継続している被験者を含む.

2.7.6.8.3　有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.8-8 に示した.

以下には有効性の主たる解析対象集団である FAS における解析結果を示した. 抗腫瘍効果は画像中央解析機関（中央判定）及び実施施設の担当医師（実施施設の医師判定）が RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて測定した. なお, 76 名のうち 1 名の被験者が, 実施施設の医師判定では測定可能病変ありと判定されたものの, 中央判定にて測定可能病変なしと判定された.

表 2.7.6.8-8　有効性の結果の要約（ONO-4538-06 試験）
解析対象集団 FAS

有効性の評価項目	ONO-4538 3 mg/kg N = 76
主要評価項目	
奏効率（中央判定）	19.7%
95%信頼区間 a)	[12.3, 30.0]
副次的評価項目	
奏効率（実施施設の医師判定）	22.4%
95%信頼区間 a)	[14.5, 32.9]
全生存期間	
中央値	—
無増悪生存期間（中央判定）	
中央値	85.0 日
無増悪生存期間（実施施設の医師判定）	
中央値	84.0 日
無増悪期間	
中央値	85.0 日
奏効期間	
中央値	—
平均値±標準偏差	194.1±59.7 日
奏効に至るまでの期間	
中央値	42.0 日
平均値±標準偏差	56.1±27.8 日

a) WILSON 法による正規近似

1)　**主要評価項目**

（1）　**奏効率（ORR）（中央判定）**

FAS における ORR（中央判定）を表 2.7.6.8-9 に示した.

76 名中 15 名に奏効が認められた. ORR は 19.7%（95%信頼区間［12.3, 30.0］）であり, 95%信頼区間の下限は, 帰無仮説である閾値奏効率 9%を上回った.

表 2.7.6.8-9　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.

2） 副次的評価項目

（1） 奏効率（ORR）（実施施設の医師判定）

FASにおけるORR（実施施設の医師判定）を表2.7.6.8-10に示した.

76名中17名に奏効が認められ，ORRは22.4%（95%信頼区間［14.5，32.9］）であった. 中央判定と実施施設の医師判定のORRは，大きく異なることはなかった.

なお，76名のうち1名の被験者が，実施施設の医師判定では測定可能病変ありと判定されたものの，中央判定にて測定可能病変なしと判定された.

表2.7.6.8-10 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） 全生存期間（OS）

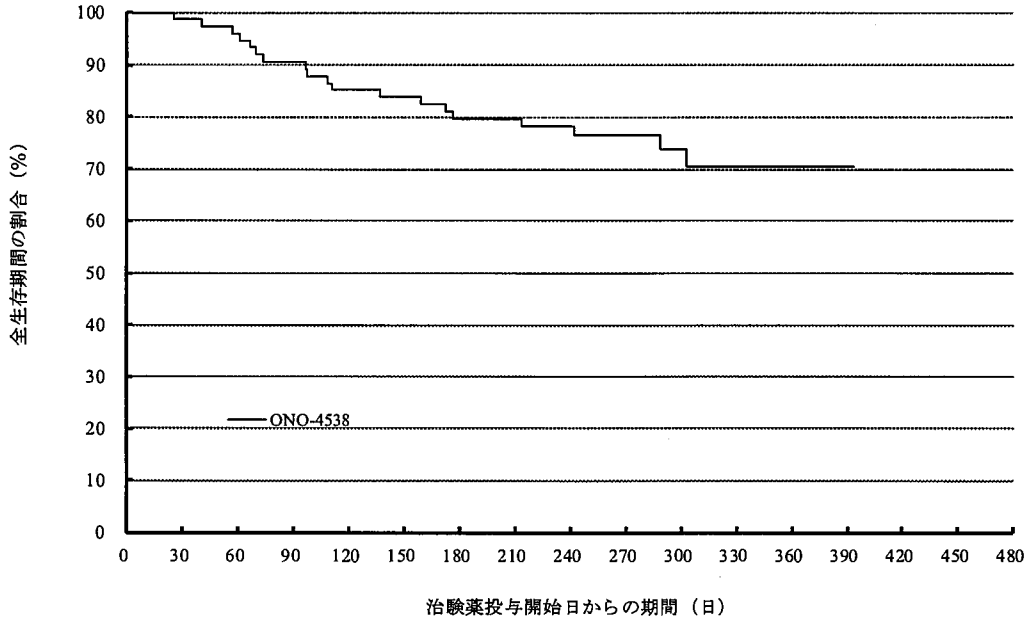
FASにおけるOSを表2.7.6.8-11に，OSのKaplan-Meier曲線を図2.7.6.8-2に示した. なお，Kaplan-Meier法によるOSの中央値は未達であった.

表2.7.6.8-11 全生存期間（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	19	(25.0)
打切り例数	57	(75.0)
中央値［95%信頼区間］[a)]	- [-, -]	
最小値 ～ 最大値[b)]	26 ～ 394+	

（ ）内は割合（%）を示す.
全生存期間の単位は日数とする.
a）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
b）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.8-2　全生存期間の 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群	76	75	71	67	63	62	59	54	46	32	24	13	6	1	0	0	0

(3)　無増悪生存期間（PFS）（中央判定）

FAS における PFS（中央判定）を表 2.7.6.8-12 に，PFS（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-3 に示した.

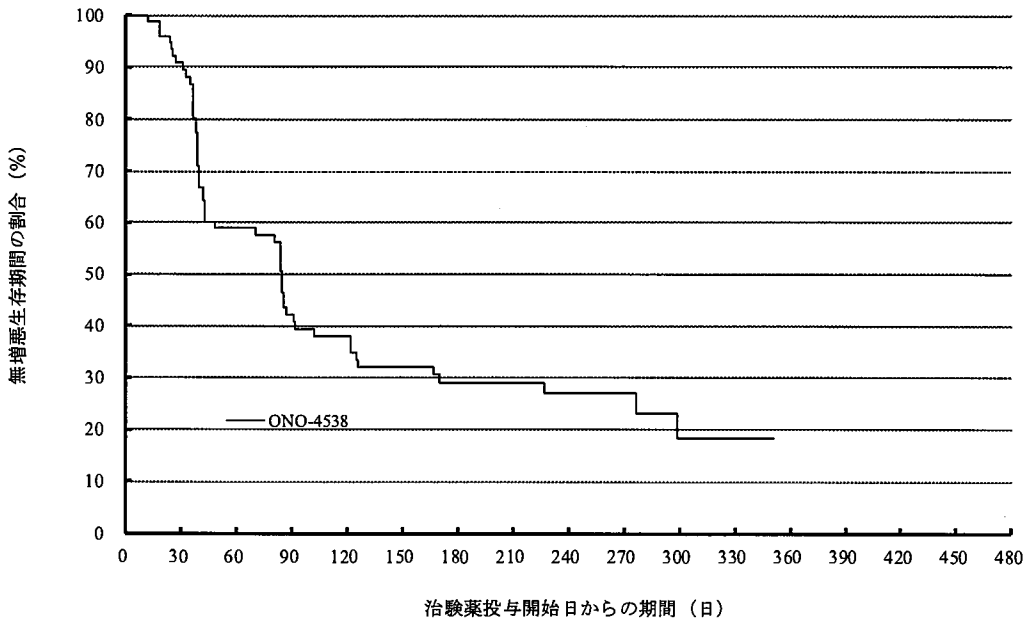
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 85.0 日（95%信頼区間［43.0，102.0］）であった.

表 2.7.6.8-12　無増悪生存期間（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
イベント数		55 (72.4)
	PD	55 (100.0)
	死亡	0 (0.0)
打切り例数		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）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.8-3　無増悪生存期間（中央判定）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群	76	69	44	30	27	21	18	16	12	7	4	3	0	0	0	0	0

（4） 無増悪生存期間（PFS）（実施施設の医師判定）

FAS における PFS（実施施設の医師判定）を表 2.7.6.8-13 に，PFS（実施施設の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-4 に示した．

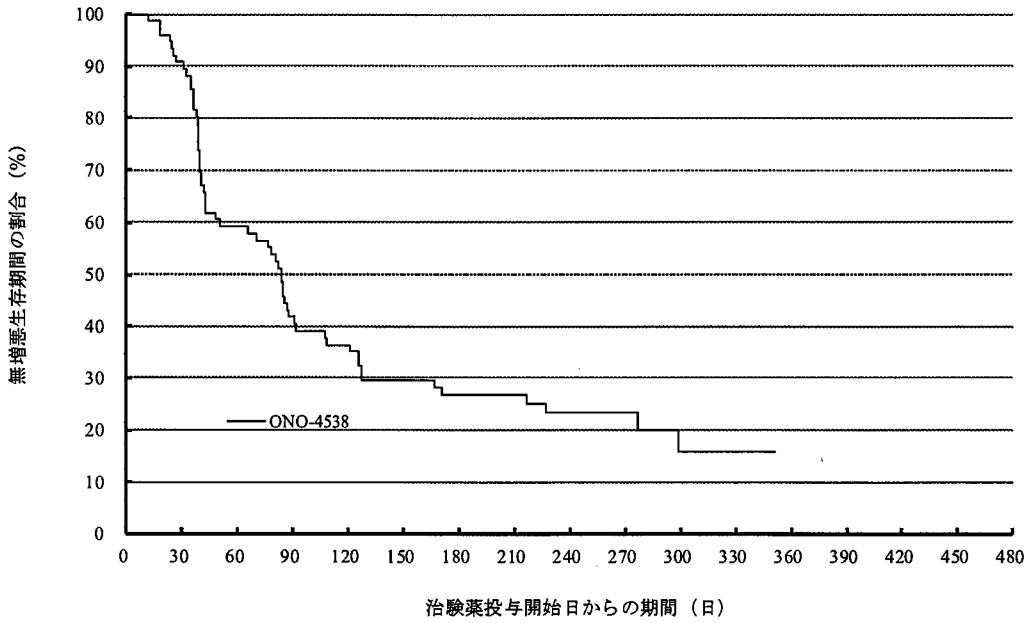
Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 84.0 日（95%信頼区間［43.0，92.0］）であった．中央判定と実施施設の医師判定の PFS は，大きく異なることはなかった．

表 2.7.6.8-13 無増悪生存期間（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	
イベント数		59	(77.6)
	PD	59	(100.0)
	臨床的増悪	0	(0.0)
	死亡	0	(0.0)
打切り例数		17	(22.4)
中央値［95%信頼区間］[a)]		84.0 [43.0, 92.0]	
最小値 ～ 最大値[b)]		12 ～ 351+	
3カ月時点の無増悪生存率		40.4	
6カ月時点の無増悪生存率		26.8	

（ ）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）Kaplan-Meier法を用いて推定した．
b）打切りデータであれば「+」を表示する．

図 2.7.6.8-4　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）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群	76	69	45	31	27	21	18	16	12	7	4	3	0	0	0	0	0

(5)　無増悪期間（TTP）

FAS における TTP を表 2.7.6.8-14 に，TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-5 に示した．

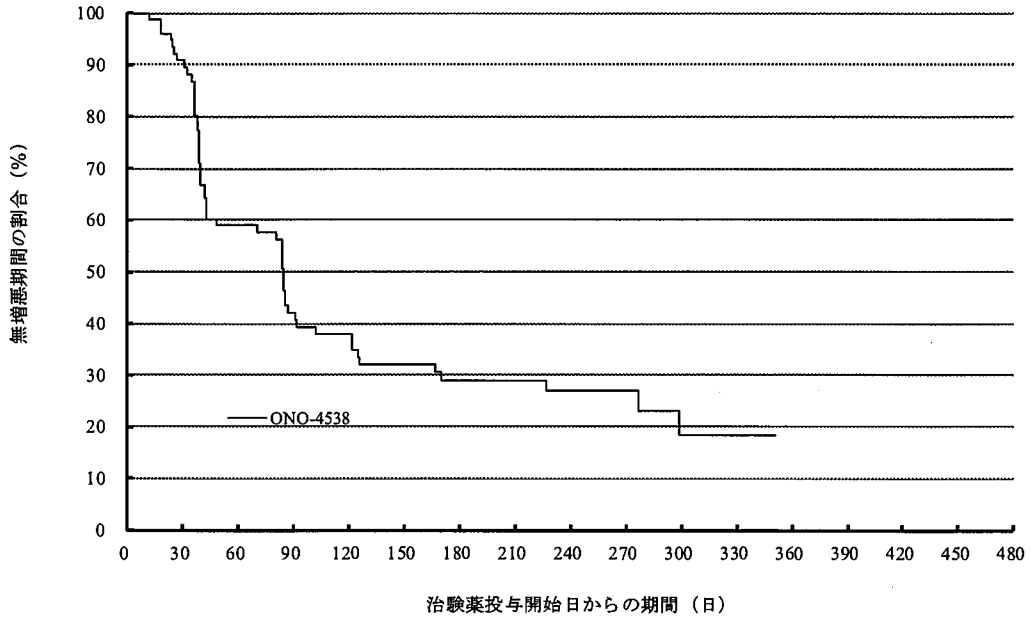
Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTP の中央値は 85.0 日（95%信頼区間［43.0，102.0］）であった．

表 2.7.6.8-14　無増悪期間（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)
打切り例数	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+

（ ）内は割合（%）を示す.
無増悪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）打切りデータであれば「+」を表示する.

図 2.7.6.8-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-06 試験）



(6)　奏効期間（DOR）

FAS における DOR を表 2.7.6.8-15 に示した.

奏効が認められた 15 名の被験者において，Kaplan-Merier 法による DOR の中央値は未達であった．DOR の平均値±標準偏差は 194.1±59.7 日であった.

表 2.7.6.8-15　奏効期間（ONO-4538-06 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538
対象者数[a)]	15
平均値 ± 標準偏差	194.1 ± 59.7
中央値[b)]	-
最小値 ～ 最大値[c)]	48^{+} ～ 295^{+}

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された.
a）治験を通じて確定されたCR又はPRを示さなかった被験者は解析から除外した.
b）Kaplan-Meier法を用いて推定した.
c）打切りデータであれば「+」を表示する.

（7）　奏効に至るまでの期間

FAS における奏効に至るまでの期間を表 2.7.6.8-16 に示した.

奏効が認められた 15 名の被験者において，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．奏効に至るまでの期間の平均値±標準偏差は 56.1±27.8 日であった.

表 2.7.6.8-16　奏効に至るまでの期間（ONO-4538-06 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-4538
対象者数[a)]	15
平均値 ± 標準偏差	56.1 ± 27.8
中央値	42.0
最小値 ～ 最大値	39 ～ 131

抗腫瘍効果は画像中央解析機関によってRECISTガイドライン1.1版に準じて判定された.
a）治験を通じて確定されたCR又はPRを示さなかった被験者は解析から除外した.

（8）　最良総合効果（BOR）

BOR（中央判定）を表 2.7.6.8-17 に，BOR（実施施設の医師判定）を表 2.7.6.8-18 に示した．BOR（中央判定）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%），NE が 1 名（1.3%）であった．また，1 名は中央判定にて測定可能病変なしと判定された．BOR（実施施設の医師判定）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%）であり，NEは認められなかった．BOR（中央判定）とBOR（実施施設の医師判定）は，大きく異なることはなかった．

表 2.7.6.8-17　最良総合効果（中央判定）（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．

表 2.7.6.8-18　最良総合効果（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		
	該当者数	割合（%）	[95%信頼区間] a)
対象者数	76		
CR	1	(1.3)	[0.2, 7.1]
PR	16	(21.1)	[13.4, 31.5]
SD	19	(25.0)	[16.6, 35.8]
PD	40	(52.6)	
NE	0	(0.0)	

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．

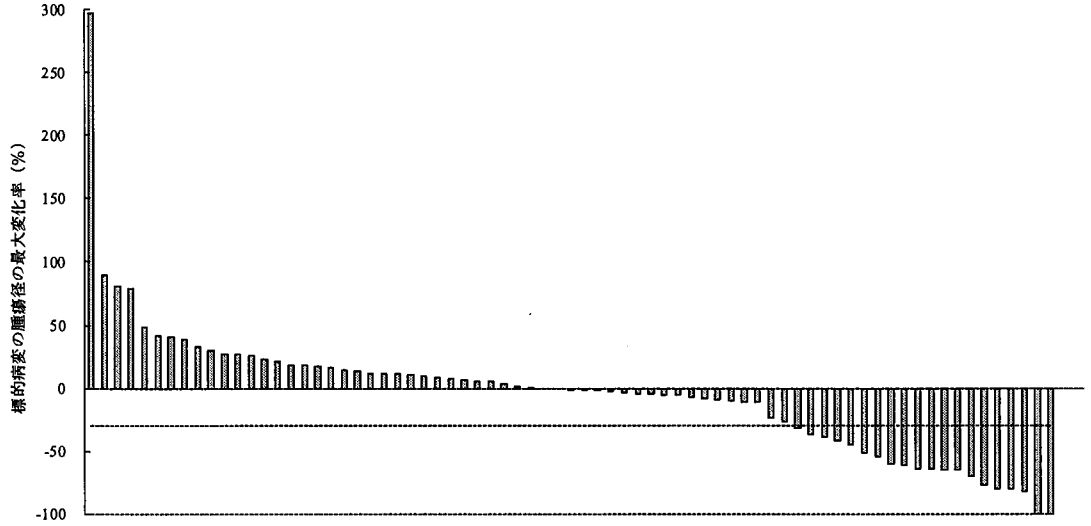
(9)　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）

腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）のwaterfall plotを図2.7.6.8-6に，腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移を図2.7.6.8-7に示した．なお，76名の被験者のうち3名

が，治験薬投与後の実施施設の医師判定で測定可能病変が欠測と判定（2 名），若しくは後治療が行われる前の画像診断がない（1 名）ため，解析に含まれなかった．

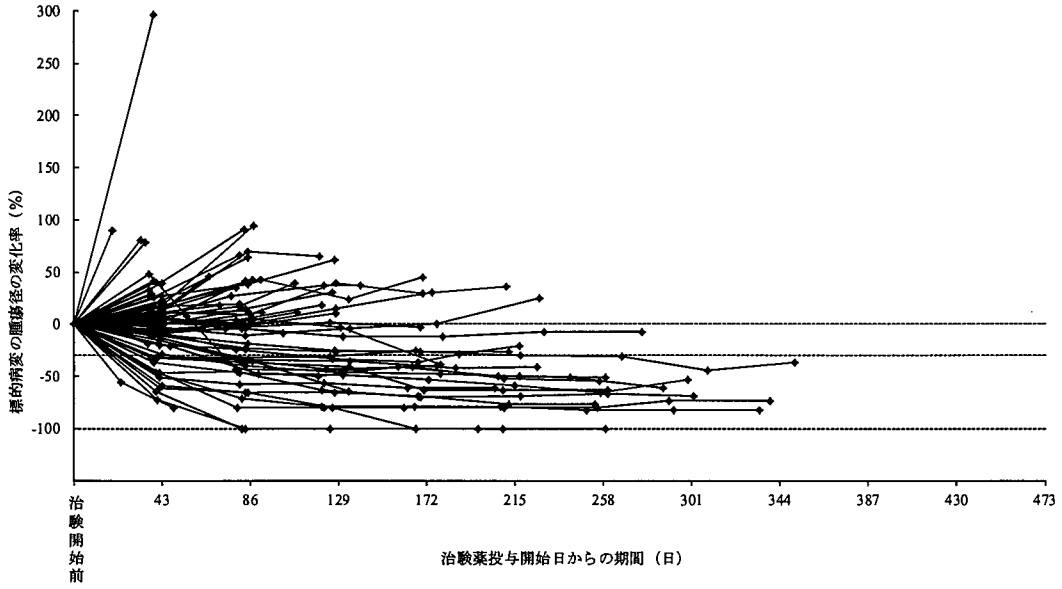
およそ半数の被験者に腫瘍の縮小が認められた．また，腫瘍の縮小が認められた被験者において，抗腫瘍効果は長期間維持される傾向にあった．

図 2.7.6.8-6　腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（ONO-4538-06 試験）



解析対象集団：FAS

図 2.7.6.8-7　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移（ONO-4538-06 試験）



解析対象集団：FAS

2.7.6.8.4 安全性の評価

安全性の解析対象集団はSAFとした．登録された76名の被験者すべてがSAFに採用された．

1) 有害事象

有害事象の集計において，eCRF に入力された有害事象名は，NCI-CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を用いて評価し，MedDRA ver 17.0J に従いPTに読替え，またSOCによる分類を行った．

(1) 有害事象の要約

安全性結果の要約を表2.7.6.8-19に示した．

ONO-4538を投与された76名の被験者のうち，有害事象は75名（98.7%）に認められ，そのうち副作用は64名（84.2%）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発現した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，原疾患の悪化による死亡が1名（1.3%）に認められた．重篤な有害事象は22名（28.9%）に認められ，そのうち重篤な副作用は14名（18.4%）に認められた．

有害事象により投与を中止した被験者は16名（21.1%）であり，そのうち副作用により投与を中止した被験者は12名（15.8%）であった．

表 2.7.6.8-19 安全性結果の要約（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）Table12.2.1-1］

（2） 有害事象の分析

a） 有害事象及び副作用の項目別発現頻度

有害事象及び副作用の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.8-20 に示した.

発現率が 10%以上の PT 別の有害事象は食欲減退（17 名，22.4%），発熱（16 名，21.1%），鼻咽頭炎（14 名，18.4%），発疹（14 名，18.4%），悪心（13 名，17.1%），倦怠感（13 名，17.1%），疲労（12 名，15.8%），下痢（9 名，11.8%），そう痒症（9 名，11.8%）及び嘔吐（8 名，10.5%）であった.

発現率が 10%以上の PT 別の副作用は倦怠感（11 名，14.5%），発熱（11 名，14.5%），食欲減退（11 名，14.5%），発疹（11 名，14.5%），疲労（9 名，11.8%）及び悪心（8 名，10.5%）であった.

表 2.7.6.8-20　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)	
血液およびリンパ系障害	4　(5.3)			2　(2.6)		
貧血	3　(3.9)			1　(1.3)		
好酸球増加症	1　(1.3)			1　(1.3)		
心臓障害	1　(1.3)	1　(1.3)				
心タンポナーデ	1　(1.3)	1　(1.3)				
心膜炎	1　(1.3)					
耳および迷路障害	4　(5.3)			2　(2.6)		
耳鳴	1　(1.3)					
回転性めまい	2　(2.6)			1　(1.3)		
耳不快感	1　(1.3)			1　(1.3)		
内分泌障害	9　(11.8)			9　(11.8)		

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）Table 14.3.1.1-6 を改変］

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 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		
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
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)		
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)		
眼障害	4 (5.3)			1 (1.3)		
複視	1 (1.3)					
眼脂	1 (1.3)					
眼痛	1 (1.3)					
硝子体浮遊物	1 (1.3)			1 (1.3)		
胃腸障害	45 (59.2)	3 (3.9)		26 (34.2)	2 (2.6)	
腹部不快感	1 (1.3)			1 (1.3)		
腹部膨満	2 (2.6)			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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 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					
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	
腹痛	2	(2.6)					1	(1.3)				
上腹部痛	2	(2.6)										
腹水	2	(2.6)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
口唇炎	2	(2.6)					2	(2.6)				
大腸炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
便秘	7	(9.2)					5	(6.6)				
齲歯	1	(1.3)										
下痢	9	(11.8)					4	(5.3)				
嚥下障害	2	(2.6)										
口唇乾燥	1	(1.3)										
悪心	13	(17.1)	1	(1.3)			8	(10.5)				
歯周病	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 3）

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	
流涎過多	1	(1.3)										
口内炎	5	(6.6)					4	(5.3)				
嘔吐	8	(10.5)	1	(1.3)			4	(5.3)				
口の感覚鈍麻	1	(1.3)					1	(1.3)				
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)		
顔面浮腫	2	(2.6)					1	(1.3)				
疲労	12	(15.8)	1	(1.3)			9	(11.8)	1	(1.3)		
熱感	1	(1.3)										
全身性浮腫	1	(1.3)										
注射部位反応	1	(1.3)					1	(1.3)				
倦怠感	13	(17.1)					11	(14.5)				
末梢性浮腫	2	(2.6)					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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 4）

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	
疼痛	2	(2.6)										
発熱	16	(21.1)	1	(1.3)			11	(14.5)				
肝胆道系障害	4	(5.3)	1	(1.3)			2	(2.6)	1	(1.3)		
肝機能異常	2	(2.6)					1	(1.3)				
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)		
免疫系障害	1	(1.3)										
造影剤アレルギー	1	(1.3)										
感染症および寄生虫症	30	(39.5)	3	(3.9)			5	(6.6)	1	(1.3)		
気管支炎	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
結膜炎	2	(2.6)										
膀胱炎	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 5）

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	
胃腸炎	1	(1.3)										
鼻咽頭炎	14	(18.4)										
外耳炎	2	(2.6)					1	(1.3)				
急性中耳炎	1	(1.3)					1	(1.3)				
爪囲炎	1	(1.3)					1	(1.3)				
歯周炎	2	(2.6)					1	(1.3)				
咽頭炎	4	(5.3)										
肺炎	1	(1.3)					1	(1.3)				
鼻炎	2	(2.6)										
足部白癬	1	(1.3)										
上気道感染	5	(6.6)										
尿路感染	2	(2.6)	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．

表 2.7.6.8-20 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 6）

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	
歯肉膿瘍	1	(1.3)	1	(1.3)								
傷害、中毒および処置合併症	7	(9.2)	1	(1.3)			6	(7.9)	1	(1.3)		
節足動物刺傷	1	(1.3)										
硬膜下血腫	1	(1.3)	1	(1.3)			1	(1.3)	1	(1.3)		
注入に伴う反応	3	(3.9)					3	(3.9)				
気管出血	2	(2.6)					2	(2.6)				
臨床検査	26	(34.2)	5	(6.6)			18	(23.7)	3	(3.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(3.9)					2	(2.6)				
アミラーゼ増加	1	(1.3)										
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)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(6.6)	1	(1.3)			2	(2.6)	1	(1.3)		
血中クレアチニン増加	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 7）

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	
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)				
血中尿素増加	2	(2.6)					2	(2.6)				
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(2.6)										
好酸球数増加	2	(2.6)					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)				
尿中血陽性	2	(2.6)					1	(1.3)				
リンパ球数減少	7	(9.2)	3	(3.9)			6	(7.9)	2	(2.6)		
好中球数減少	2	(2.6)	1	(1.3)			1	(1.3)				
好中球数増加	1	(1.3)					1	(1.3)				
血小板数減少	2	(2.6)					2	(2.6)				
尿蛋白	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．

表 2.7.6.8-20 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 8）

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	
甲状腺機能検査異常	1	(1.3)					1	(1.3)				
体重減少	1	(1.3)	1	(1.3)								
白血球数減少	3	(3.9)					2	(2.6)				
白血球数増加	2	(2.6)					1	(1.3)				
尿中白血球陽性	2	(2.6)										
抗リン脂質抗体陽性	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)				
代謝および栄養障害	23	(30.3)	7	(9.2)			17	(22.4)	3	(3.9)		
高カルシウム血症	1	(1.3)										
高血糖	2	(2.6)	2	(2.6)								
高トリグリセリド血症	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 9）

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	
高尿酸血症	2	(2.6)					2	(2.6)				
低ナトリウム血症	4	(5.3)	2	(2.6)			4	(5.3)	2	(2.6)		
低リン酸血症	2	(2.6)					1	(1.3)				
高アルカリホスファターゼ血症	1	(1.3)					1	(1.3)				
食欲減退	17	(22.4)	4	(5.3)			11	(14.5)	1	(1.3)		
筋骨格系および結合組織障害	17	(22.4)	1	(1.3)			8	(10.5)	1	(1.3)		
関節痛	6	(7.9)					3	(3.9)				
関節炎	1	(1.3)					1	(1.3)				
背部痛	5	(6.6)					1	(1.3)				
骨痛	1	(1.3)										
筋固縮	1	(1.3)					1	(1.3)				
筋骨格痛	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 10）

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	
筋肉痛	4	(5.3)	1	(1.3)			3	(3.9)	1	(1.3)		
頚部痛	1	(1.3)										
四肢痛	3	(3.9)					1	(1.3)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(3.9)	1	(1.3)			1	(1.3)				
真珠腫	1	(1.3)					1	(1.3)				
癌疼痛	1	(1.3)										
前立腺癌	1	(1.3)	1	(1.3)								
神経系障害	19	(25.0)	3	(3.9)			10	(13.2)	1	(1.3)		
脳梗塞	1	(1.3)	1	(1.3)								
頚腕症候群	1	(1.3)										
痙攣	1	(1.3)	1	(1.3)								
浮動性めまい	5	(6.6)	1	(1.3)			4	(5.3)	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 11）

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 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	76	76	76	76	76	76
味覚異常	2 (2.6)			2 (2.6)		
頭痛	6 (7.9)			2 (2.6)		
味覚減退	1 (1.3)			1 (1.3)		
傾眠	2 (2.6)			1 (1.3)		
脳浮腫	1 (1.3)					
精神障害	3 (3.9)					
不安	1 (1.3)					
譫妄	1 (1.3)					
不眠症	2 (2.6)					
腎および尿路障害	3 (3.9)	1 (1.3)		1 (1.3)		
血尿	1 (1.3)			1 (1.3)		
蛋白尿	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 12）

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	
急性腎不全	1	(1.3)	1	(1.3)								
生殖系および乳房障害	3	(3.9)										
良性前立腺肥大症	1	(1.3)										
前立腺炎	1	(1.3)										
陰部そう痒症	1	(1.3)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	(38.2)	7	(9.2)			12	(15.8)	4	(5.3)		
無気肺	1	(1.3)										
咳嗽	7	(9.2)					1	(1.3)				
発声障害	1	(1.3)										
呼吸困難	2	(2.6)	1	(1.3)								
鼻出血	3	(3.9)					1	(1.3)				
喀血	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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 13）

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	
低酸素症	1	(1.3)										
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)				
鼻閉	2	(2.6)										
胸水	3	(3.9)	3	(3.9)			2	(2.6)	2	(2.6)		
誤嚥性肺炎	1	(1.3)	1	(1.3)								
気胸	1	(1.3)										
肺出血	1	(1.3)										
アレルギー性鼻炎	2	(2.6)					1	(1.3)				
鼻漏	1	(1.3)										
上気道の炎症	1	(1.3)										
口腔咽頭痛	4	(5.3)					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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 14）

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	
皮膚および皮下組織障害	33	(43.4)	2	(2.6)			26	(34.2)	1	(1.3)		
ざ瘡様皮膚炎	3	(3.9)					3	(3.9)				
皮膚乾燥	2	(2.6)					2	(2.6)				
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)		
紫斑	2	(2.6)					1	(1.3)				
発疹	14	(18.4)					11	(14.5)				
斑状丘疹状皮疹	4	(5.3)					4	(5.3)				
脂漏性皮膚炎	2	(2.6)					1	(1.3)				
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．

表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 15）

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	
血管障害	6	(7.9)	1	(1.3)			4	(5.3)	1	(1.3)		
高血圧	3	(3.9)	1	(1.3)			2	(2.6)	1	(1.3)		
低血圧	1	(1.3)										
深部静脈血栓症	1	(1.3)					1	(1.3)				
ほてり	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）Table 14.3.1.1-6 を改変］

b） グレード別の有害事象及び副作用の発現頻度

グレード3以上の有害事象は28名(36.8%)に認められ,内訳はグレード3が26名(34.2%),グレード4が2名（2.6%）であった．グレード5の発現例はなかった．発現頻度が10%以上のグレード3以上の有害事象はなかった.

グレード3以上の副作用は16名(21.1%)に認められ,内訳はグレード3が15名(19.7%),グレード4が1名（1.3%）であった．2名以上に発現したグレード3以上の副作用は，リンパ球数減少（2名，2.6%），低ナトリウム血症（2名，2.6%），間質性肺疾患（2名，2.6%）及び胸水（2名，2.6%）であった．グレード4の副作用はリンパ球数減少（1名，1.3%）であった.

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現した有害事象により死亡した被験者は認められなかったが，原疾患の悪化による死亡が 1 名（1.3%）に認められた.

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-21 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.12-23 に示した.

重篤な有害事象は 22 名（28.9%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は間質性肺疾患（3 名，3.9%），胸水（3 名，3.9%），肺障害（2 名，2.6%）及び食欲減退（2 名，2.6%）であった.

重篤な副作用は 14 名（18.4%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は間質性肺疾患（3 名，3.9%），胸水（2 名，2.6%）及び肺障害（2 名，2.6%）であった.

表 2.7.6.8-21　重篤な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	
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（%）
対象者数	76		76	
全体	22	(28.9)	14	(18.4)
心臓障害	1	(1.3)		
心タンポナーデ	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)
大腸炎	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)
肝障害	1	(1.3)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	1	(1.3)	1	(1.3)
気管支炎	1	(1.3)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	(1.3)
硬膜下血腫	1	(1.3)	1	(1.3)
代謝および栄養障害	2	(2.6)	1	(1.3)
食欲減退	2	(2.6)	1	(1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.3)		
前立腺癌	1	(1.3)		
神経系障害	3	(3.9)	1	(1.3)
脳梗塞	1	(1.3)		
痙攣	1	(1.3)		
浮動性めまい	1	(1.3)	1	(1.3)
腎および尿路障害	1	(1.3)		
急性腎不全	1	(1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(11.8)	7	(9.2)
間質性肺疾患	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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（ONO-4538-06 試験）Table 12.3.1.2-1］

表 2.7.6.8-21　重篤な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			
因果関係	有害事象		副作用	
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（%）
対象者数	76		76	
肺障害	2	(2.6)	2	(2.6)
胸水	3	(3.9)	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）Table 12.3.1.2-1］

（3）　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止の原因となった有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.8-22に示した．

有害事象により投与を中止した被験者は 16 名（21.1%）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（4 名，5.3%），胸水（3 名，3.9%），腹水（2 名，2.6%）及び肺障害（2 名，2.6%）であった．

副作用により投与を中止した被験者は 12 名（15.8%）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間質性肺疾患（4 名，5.3%），肺障害（2 名，2.6%）及び胸水（2 名，2.6%）であった．

表 2.7.6.8-22　投与中止の原因となった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	
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（%）
対象者数	76		76	
全体	16	(21.1)	12	(15.8)
心臓障害	1	(1.3)		
心タンポナーデ	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)
腹水	2	(2.6)	1	(1.3)
大腸炎	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)
疲労	1	(1.3)	1	(1.3)
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)
筋肉痛	1	(1.3)	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(11.8)	8	(10.5)
間質性肺疾患	4	(5.3)	4	(5.3)
肺障害	2	(2.6)	2	(2.6)
胸水	3	(3.9)	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）Table 12.3.1.3-1］

(4)　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用

グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.8-23 に示した．グレード 3 以上で 2 名以上に認められた留意すべき有害事象は，間質性肺疾患（2 名，2.6%）であった．グレード 3 以上の留意すべき副作用は，間質性肺疾患（2 名，2.6%），大腸炎（1 名，1.3%），肝障害（1 名，1.3%）及びそう痒症（1 名，1.3%）であった．

表 2.7.6.8-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（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以上		Grade 5		全Grade		Grade 3以上		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	
内分泌障害	11	(14.5)					11	(14.5)				
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)				
続発性副腎皮質機能不全	1	(1.3)					1	(1.3)				
甲状腺機能検査異常	1	(1.3)					1	(1.3)				
注入反応	3	(3.9)					3	(3.9)				
注入に伴う反応	3	(3.9)					3	(3.9)				
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)				
肝毒性	6	(7.9)	1	(1.3)			4	(5.3)	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）Table12.3.2-1］

表 2.7.6.8-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（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					
Grade	全Grade		Grade 3以上		Grade 5		全Grade		Grade 3以上		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	
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)				
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)		
肝酵素上昇	1	(1.3)					1	(1.3)				
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)		
腎毒性	4	(5.3)	1	(1.3)			3	(3.9)				
血中クレアチニン増加	3	(3.9)					3	(3.9)				
急性腎不全	1	(1.3)	1	(1.3)								
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)				

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）Table12.3.2-1］

表 2.7.6.8-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（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					
Grade	全Grade		Grade 3以上		Grade 5		全Grade		Grade 3以上		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	
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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（ONO-4538-06 試験）Table12.3.2-1］

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

a) 死亡の叙述

最終投与後 28 日又は最終投与後の後治療開始前のいずれか早い時点までに発現した有害事象により死亡した被験者はいなかったが，原疾患の悪化による死亡が 1 名（1.3%）に認められた（被験者識別コード：0605[redacted]）．

b) その他重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象は 22 名（28.9%）に認められ，そのうち副作用は 14 名（18.4%）に認められた．

重篤な副作用を発現した被験者について表 2.7.6.12-24 に叙述した（その他の重篤な有害事象の叙述は，治験総括報告書 14.3.3 に示した）．なお，最終投与後 28 日以降に認められた重篤な副作用の心嚢液貯留（被験者識別コード:0609[redacted]）についても表 2.7.6.12-24 に記載した．

事象名は症例報告書記載用語（MedDRA 基本語）で記載した．

(6) 個々の臨床的に重要な異常

一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び経皮的酸素飽和度），免疫学的検査及びホルモン検査の各項目について検討した．臨床検査値の推移において，治験薬投与前に比較して投与後に臨床検査値の軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えられた．

a) 血液学的検査

ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球数及びリンパ球数について，クロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 の好中球数減少 1/76 名（1.3%）及び Grade 3 以上のリンパ球数減少 4/76 名（5.3%）が認められた．

b) 血液生化学検査

肝機能検査値

AST，ALT，アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンについて，クロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 の ALT 増加 1/76 名（1.3%），Grade 4 の AST 増加 1/76 名（1.3%）が認められた．

腎機能検査

クレアチニンについてクロス表にてベースラインと投与開始後の Grade 最悪値を評価した．投与開始後に Grade 3 以上を認めた被験者はいなかった．

甲状腺機能検査

投与開始後に TSH が施設正常範囲上限を超えた（かつベースラインは正常範囲上限以下）被験者が 17/76 名（22.4%），正常範囲上限を超えた（かつ少なくとも 1 時点において freeT3 又は freeT4 は正常範囲下限未満）被験者が 12/76 名（15.8%）に認められた．一方，投与開始後に TSH が施設正常範囲下限未満（かつベースラインは正常範囲下限以上）の被験者が 16/76 名（21.1%），正常範囲下限未満（かつ少なくとも 1 時点において freeT3 又は freeT4 は正常範囲上限超）の被験者が 7/76 名（9.2/%）に認められた．

3） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について検討した．

バイタルサインの推移において，治験薬投与前に比較して投与後にバイタルサインの軽微な変動が認められたが，臨床的に特筆すべき事象はないと考えられた．

心電図データは心電図中央解析機関へ提出した．中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，QT/QTc 間隔の延長の傾向は認められておらず，心電図異常に関連する有害事象の報告もなかった．

2.7.6.8.5 抗 ONO-4538 抗体の結果

試験開始から後観察期に測定した抗 ONO-4538 抗体の発現状況を表 2.7.6.8-24 に示した．抗薬物抗体解析対象集団 76 名に対して，治験薬投与後での抗 ONO-4538 抗体の測定結果は，陰性が 68 名（89.5%），陽性が 8 名（10.5%）（被験者識別コード：0605[redacted]，0610[redacted]，0610[redacted]，0601[redacted]，0605[redacted]，0612[redacted]，0616[redacted] 及び 0619[redacted]）であった．陽性の 8 名のうち，persistent positive であった被験者は 1 名（被験者識別コード：0605[redacted]）であった．

陽性の 8 名のうち，中央判定によって RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果を評価した結果，PR が 4 名（被験者識別コード：0605[redacted]，0601[redacted]，0612[redacted] 及び 0619[redacted]），PD が 4 名（被験者識別コード：0610[redacted]，0610[redacted]，0605[redacted] 及び 0616[redacted]）に認められた．

陽性の 8 名のうち，アレルギー反応を疑う有害事象が 3 名（被験者識別コード：0601[redacted]，0612[redacted]，及び 0619[redacted]）に認められた．そのうち，発疹（被験者識別コード：0612[redacted] 及び 0619[redacted]）は 2 名に発現し，ざ瘡様皮膚炎（被験者識別コード：0601[redacted]）及び発熱（被験者

識別コード：0612[redacted]）は各1名に発現した．なお，抗ONO-4538抗体が陽性の被験者に認められた有害事象は，抗ONO-4538抗体が陰性の被験者においても認められた．

表 2.7.6.8-24　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．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（ONO-4538-06 試験）Table11.4.5-1］

2.7.6.8.6　結論

ONO-4538 3 mg/kg の 2 週間隔の反復静脈内投与において，日本人の非扁平上皮非小細胞肺がん患者に対する有効性及び安全性を検討した．非小細胞肺がんに対する 2 次治療はドセタキセルが標準治療となっており，その奏効率は 8.8%と報告されていることから，帰無仮説である閾値奏効率を 9%と仮定した．本試験の結果，主要評価項目である奏効率（ORR）（中央判定）は 19.7%（15/76 名）であり，本剤の奏効率の 95%信頼区間［12.3，30.0］の下限は，帰無仮説である閾値奏効率 9%上回った．

以上，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 期／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺がん患者で認められた ORR は，標準治療であるドセタキセル単剤の ORR を数値的に上回っており，かつ忍容であったことから，これらの患者集団に対する ONO-4538 による薬物治療は臨床的有用性を有すると考えられた．

2.7.6.9 A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab（BMS-936558）in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens（CA209063）（評価資料）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（CA209063 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab（BMS-936558）in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens （治験実施計画書番号：CA209063）
治験実施医療機関	4 カ国（米国，フランス，ドイツ及びイタリア）／計 27 施設
公表文献	Rizvi N, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous no-small-cell lung cancer (CheckMate063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015 Mar;16(3):257-65.
治験期間	治験開始日：2012 年 11 月 16 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（本報告書作成のための最終被験者の最終来院日） データベースロック：臨床データ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 IRC データ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： ・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中又は治療後に増悪した，進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺がん（SQ-NSCLC）患者を対象に，独立画像評価委員会（IRC）判定（中央判定）による奏効率（ORR）から，ONO-4538 の臨床効果を評価する． 副次目的： ・治験実施施設（以下，実施施設）の医師判定による奏効率（ORR）を評価する． 主な探索的目的： ・有害事象の発現頻度，重症度及び特定の臨床検査値異常から，ONO-4538 の安全性及び忍容性を評価する． ・治験薬が投与されたすべての被験者を対象に，ONO-4538 の無増悪生存期間（PFS）を推定する． ・治験薬が投与されたすべての被験者を対象に，ONO-4538 の全生存期間（OS）を推定する． ・ONO-4538 の免疫原性を評価する．
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本治験は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中又は治療後に増悪した進行又は転移性 SQ-NSCLC 患者を対象に，ONO-4538 を評価した非対照，多施設共同，グローバルの非盲検第Ⅱ相試験である．ONO-4538 は，3 mg/kg の用量を 60 分かけて 2 週ごとに静脈内投与した．投与の延期は最大 6 週間まで許容した．2 週間の投与期間を 1 サイクルとした． 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成した．治験薬投与は病勢進行（又は進行後も投与した場合は投与中止時）まで，毒性による投与中止又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで継続した．Non-conventional benefit が得られる可能性を検討するため，治験担当医師が治験薬に忍容性があり，臨床的ベネフィットがあると判断した被験者は，病勢進行後も投与継続することを許容した．後観察期（治験薬投与中止後）に被験者は，安全性評価，薬物動態及び免疫原性の検体採取のために 2 回来院した．また，3 カ月ごとに生存の有無を確認した．本治験は主要評価項目の解析後，5 年後までの生存率の解析を完了した後に終了することとした． 抗腫瘍効果の画像判定は，8 週目，その後 6 週ごとに病勢進行（又は初回の進行後も投与した場合は投与中止時）又は治験実施計画書の定めた理由による中止まで実施した．抗腫瘍効果は RECIST v1.1 を用い，IRC 判定及び実施施設の医師

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CA209063 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	判定を実施した.
被験者数 （計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：100 名 解析時：117 名
対象	SQ-NSCLC
選択基準	18 歳以上で，かつ以下の選択基準を満たす被験者を組入れた. 1) SQ-NSCLC（IIIB／IV 期）であることが組織診又は細胞診で確認され，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化学放射線療法）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 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 v1.1 基準での測定可能病変がある患者 4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 である患者 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
除外基準	以下の項目のいずれかに該当する被験者は除外した. 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を 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) 前投与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
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 3 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は全量を 60 分間かけて静脈内投与し，用量（3 mg/kg）の増減は禁止した．なお，有害事象の重症度，臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした. ロット番号：2A73820，2E71978，2H62312，2M50921，3C83433

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CA209063 試験）（続き 2）

項目	内容
治療期間	ONO-4538 は 3 mg/kg にて病勢進行（又は進行後も投与した場合は投与中止時），毒性による投与中止，又は治験実施計画書が規定した他の理由による投与中止まで継続した.
治療及び併用療法	治験期間中は下記の薬剤の併用は禁止した（治験薬との因果関係のある有害事象の治療を除く）. 1) 免疫抑制剤 2) 免疫抑制作用のある用量での副腎皮質ステロイドの全身投与［プレドニゾン換算で 1 日量 10 mg/日超の副腎皮質ホルモンの補充療法，又は予防（例えば，造影剤によるアレルギー）又は非自己免疫疾患（例えば，接触アレルゲンによる遅発性過敏反応）のための一時的（3 週間未満）な副腎皮質ステロイドの使用を除く］ 3) 抗腫瘍療法の併用（化学療法，ホルモン療法，免疫療法，病巣の外科切除，緩和目的ではない放射線療法，又は NSCLC に対する治療薬又は治験薬） 疾患関連の症状に対する緩和的又は支持的な併用療法（ビスホスホネート及び抗 RANKL 抗体を含む）は，治験薬の初回投与前に開始する場合は許容した. 治験薬の初回投与前に開始されたホルモン補充療法を継続することは許容した.
評価基準	**有効性:** 主要評価項目は RECIST v1.1 を用いた奏効率（IRC 判定）である．副次的評価項目は，RECIST v1.1 を用いた奏効率（実施施設の医師判定）である. 1) 初回の治験薬投与後 8 週間，その後は 6 週間ごとに画像判定により抗腫瘍効果を評価した. 2) データカット日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに治験目的で撮影された画像はすべて，IRC 判定による抗腫瘍効果の評価に用いた. 3) 抗腫瘍効果は，被験者の標的病変，非標的病変及び新たな病変について RECIST v1.1 に従って評価し，画像と臨床データの評価後に行う IRC 判定による評価の確定を必要とした. 4) 最良総合効果（BOR）は，IRC 判定（画像と臨床データの評価後）又は医師判定により，治験薬初回投与日から RECIST v1.1 での客観的な病勢進行が最初に記録された日，又は後治療が開始された日のいずれか早い日までの最良の効果と定義した. 5) 奏効期間（DOR）は，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が最初に確定した日（どちらか早い方）から RECIST v1.1 の定義による病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した．病勢進行が記録される前に後治療を開始した被験者は，後治療の抗腫瘍療法開始前の最終の腫瘍評価時点までとした．病勢進行が記録される前に死亡した被験者は，死亡日で進行したとみなした．病勢進行あるいは死亡していない被験者は，最終の腫瘍評価日までとした. 6) 奏効までの期間は治験薬の初回投与から抗腫瘍効果が最初に確認された日又は CR 又は PR（その後確定された CR 又は PR が認められた最初の撮影日）までとした. 7) 全生存期間（OS）は探索的な有効性評価項目とし，治験薬初回投与日から死亡日（死因を問わず）までの期間と定義した．データカットオフ日までに死亡していない被験者の OS 評価は生存が確認された最終時点で打切りとした．OS について治験薬投与中は連続的に，投与中止後は 3 カ月ごとに対面又は電話にて追跡した. 無増悪生存期間（PFS）は探索的な有効性評価項目とし，治験薬初回投与日から IRC 判定又は医師判定で最初に病勢進行（RECIST v1.1 による）が記録された日，若しくは死亡日（原因は問わない）までと定義した．病勢進行が記録される前に後治療の抗腫瘍療法（すなわち，疾患に関連する放射線療法，手術，又は全身的抗がん療法）を受けた被験者では，後治療の抗腫瘍療法開始前の最終の腫瘍評価日で打切りとした.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CA209063 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	**安全性及び忍容性:** 安全性及び忍容性は探索的評価項目である．安全性の評価は，死亡，有害事象，重篤な有害事象（SAEs），投与中止に至った有害事象，投与延期に至った有害事象，留意すべき有害事象，臨床検査値の評価（血液学的，血液生化学的，肝及び甲状腺機能検査）及びバイタルサイン測定により行った．有害事象は MedDRA Version 16.1 を用いて読替えを行った．有害事象及び臨床検査値は NCI-CTCAE Version 4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った． **免疫原性:** 免疫原性は探索的評価項目である．血液検体を採取し，電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いてヒト血清中の ONO-4538 に対する抗体（抗薬物抗体［ADA］）の存在を評価した．ADA 陽性検体は，セルベースアッセイ法を用いて中和抗体の存在についても評価した．
統計的手法	**主要評価項目－IRC 判定による ORR:** IRC 判定による ORR（抗腫瘍効果の確定には RECIST v1.1 基準を用い，臨床試験データ取り込み後の画像中央判定を基にした）を 2 値の奏効率で推定し，その両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて推定した． ・BOR は抗腫瘍効果判定に基づき集計した． ・IRC 判定にて PR 又は CR が確定した被験者の DOR を Kaplan-Meier（K-M）法を用いて推定した．DOR の中央値とその両側 95%CI を算出した．更に，異なる時点（3，6，12 カ月）で奏効を維持している被験者の割合を K-M 曲線から算出した．IRC 判定にて PR 又は CR が確定した被験者の奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した．腫瘍反応動態を評価するため，投与されたすべての被験者を対象に，時間に対する累積奏効率を K-M 法により図示した．奏効が認められなかった被験者では，奏効までの期間は最大の奏効期間＋1 日で打切りとした． **副次的評価項目－実施施設の医師判定による ORR:** 実施施設の医師判定による最良総合効果（BOR），ORR，DOR，及び奏効までの期間を主要評価項目と同様に集計した． **探索的評価項目－PFS:** K-M 法により推定した無増悪生存期間（PFS）を，中央値及び両側 95%CI とともに図示した．病勢悪化の原因（死亡 vs.病勢進行）及び PFS の K-M 解析で打切りとした被験者を集計した．6 カ月時点の PFS の割合（IRC 判定）を PFS の K-M 曲線から推定した．また，関連する両側 95%CI を算出した．BOR が SD の被験者について，PFS（IRC 判定）の解析を実施した．SD の持続期間を K-M 法により評価した．SD の持続期間の中央値の両側 95%CI を算出した． **探索的評価項目－OS:** K-M 法により推測した OS を，中央値及び両側 95%CI と共に図示した．カットオフ日前に死亡した被験者では生存追跡現況は 0 とした．投与初日から最後に知り得た生存日（生存している被験者の場合）又は死亡日（死亡した被験者の場合）までの期間と定めた追跡期間を，投与されたすべての被験者について要約した． **探索的評価項目－安全性及び忍容性:** 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，すべての有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常によって安全性プロファイルを評価した．安全性評価対象には治験薬を投与されたすべての被験者を含めた． ・投与中のすべての有害事象は，初回投与日から最終投与 30 日後及び 100 日後までの投与期間全体で要約した．30 日後までの解析を安全性の主解析とした． ・有害事象への対処のため免疫調節剤を投与された被験者の割合を算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調節剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）は米国がんセンター有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE），version 4.0 を用いて Grade 化し，国際単位系（SI）とともに米国単位（US）でも表記した．更に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン増加を要約し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した．甲状腺機能［甲状腺刺激ホルモン（TSH），freeT3 及び freeT4］に関連する臨床検査値異常の被験者数を要約した．

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CA209063 試験）（続き 4）

項目	内容
評価基準（続き）	**探索的評価項目－免疫原性:** 免疫原性の評価可能な被験者で解析した．抗薬物抗体（ADA）がベースライン及びベースライン後の期間中に陽性となった被験者数及びその割合を要約した．

2.7.6.9.2　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.9-2 に示した．合計 140 名が組入れられ，117 名（83.6%）に治験薬が投与された．なお，組入れられたが治験薬が投与されなかった被験者の多くは選択除外基準に適合しなくなったためであった．

抗腫瘍効果の最短追跡期間は約 5.5 カ月であった（本集計での最終被験者の初回投与から最終来院日）．治験薬を投与された 117 名のうち，22 名（18.8%）は投与継続中で，95 名（81.2%）は治療期を終了した．治療期を終了した理由の多くは，病勢進行（63.2%）及び治験薬の毒性（9.4%）によるものであった．

表 2.7.6.9-2　治療期を終了した被験者の理由の内訳（CA209063 試験）

	NIVOLUMAB 3 mg/kg Number of Subjects (%)
END-OF-TREATMENT PERIOD SUBJECT STATUS (A)	
SUBJECTS TREATED	117
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%) (B)	22 (18.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	95 (81.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	
DISEASE PROGRESSION	74 (63.2)
STUDY DRUG TOXICITY	11 (9.4)
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 (%) (C)	61 (52.1)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	56 (47.9)

(A) Percentages based on subjects entering period.
(B) Subjects continuing in the treatment period at the time of database lock. Percentages based on subjects entering period.
(C) Includes subjects continuing in the treatment period and subjects in the follow-up period. Additional information on these subjects will be provided in an addendum to the CSR.

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.9-3 に示した．大部分の被験者の性別は男性（72.6%）で，人種は白人（84.6%）であった．被験者の年齢の中央値は 65.0 歳であり，13.7%が 75 歳以上であった．

組入れ時の大部分の被験者（82.9%）の病期は stage Ⅳであった．治験担当医師に評価された，標的病変及び非標的病変を含む，組入れ時に多かった（被験者の 10%以上）腫瘍部位は，肺（85.5%），リンパ節（46.2%），肝臓（24.8%），縦隔（19.7%），骨（17.9%）及び腎臓（10.3%）であった．117 名中 58 名（49.6%）は，ベースライン時に少なくとも 1 病変以上を有する腫瘍部位が 3 つ以上あった．ベースライン時の ECOG Performance Status は，0 が 26 名（22.2%），1 が 91 名（77.8%）であった．活動性又は無治療の中枢神経系転移のある患者は除外したが，治療により以前の状態に回復した脳転移の既往歴を有する患者は組入れた．中枢神経系転移の既往歴があった被験者は 2 名（1.7%）であった．

NSCLC の治療歴について，すべての被験者が 2 レジメン以上の全身性の前治療を受けていた．2 レジメンが 41 名(35.0%)，3 レジメンが 52 名(44.4%)，4 レジメン以上が 24 名(20.5%)であった．多くの被験者（76.1%）が，直近の前治療を治験薬投与開始前 3 カ月以内に終了していた．直近の前治療の最良総合効果は，大部分の被験者（60.7%）では PD であった．

多くの被験者（74.4%）が，放射線療法の前治療を受けていた．69.2%の被験者は，がんに関連する手術歴を有しており，20 名は肺葉切除術又は一側肺全切除術を受けていた．また，12.8%の被験者は，アジュバント療法を受けていた．

表 2.7.6.9-3　背景因子の一様性（CA209063 試験）

	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.

3)　治験薬の投与状況

累積投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.9-4 に示した．本治験では，117 名が少なくとも 1 回以上のニボルマブの投与を受けた．

・多くの被験者（83.8%）の相対用量強度は 90%以上であった．

・ニボルマブの投与回数の中央値は 6 回（範囲：1～26 回）であった.

・ニボルマブの投与期間の中央値は 2.3 カ月（95%信頼区間：1.4，2.8）であった.

表 2.7.6.9-4　累積投与量及び相対用量強度（CA209063 試験）

All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117
NUMBER OF DOSES RECEIVED	
MEAN (SD)	7.8 (6.15)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 26)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)	
MEAN (SD)	23.48 (18.5)
MEDIAN (MIN - MAX)	18.00 (1.4 - 78.2)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)	
>= 110%	0
90% TO < 110%	98 (83.8)
70% TO < 90%	15 (12.8)
50% TO < 70%	3 (2.6)
< 50%	1 (0.9)

2.7.6.9.3 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.9-5 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST v1.1 に基づいた IRC 判定又は医師判定によって評価された．

表 2.7.6.9-5 有効性の結果の要約（CA209063 試験）
All Treated Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab 3 mg/kg N=117
Primary Endpoint: IRC-Assessed ORR[a]	
Number (%) of responders	14 (12.0%)
Exact 95% CI	6.7, 19.3
IRC-Assessed DOR[b]	
Median (95% CI), months	NA (2.8, NA)
Range, months	2.8, 6.9+
Secondary Endpoint: Investigator-Assessed ORR[a]	
Number (%) of responders	15 (12.8%)
Exact 95% CI	7.4, 20.3
Investigator-Assessed DOR[b]	
Median (95% CI), months	NA (7.0, NA)
Range, months	1.2+, 7.0+
Exploratory Endpoints	
IRC-Assessed PFS	
Median PFS (95% CI), months	1.9 (1.8, 3.2)
6-month PFS rate (95% CI)	26.6 (18.2, 35.6)
Investigator-Assessed PFS	
Median PFS (95% CI), months	2.2 (1.8, 3.3)
OS	
Number of Events	53
Median (95% CI), months	NA (6.1, NA)

[a] Confirmed CR + PR as per RECIST v1.1 criteria after imaging plus clinical review by the IRC or investigator review.

[b] Determined for subjects with confirmed CR or PR.

Abbreviations: ORR = objective response rate; CI = confidence interval; BOR = best overall response; DOR = duration of response; K-M = Kaplan-Meier; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; NA = not available.

1） 抗腫瘍効果（主要及び副次的評価項目）

・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中又は治療後に増悪した難治性の SQ-NSCLC 患者に，2 週間間隔でニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて

静脈内単回投与した時のORR（IRC判定）は12.0%（14/117名，95%CI：6.7，19.3）であった．

－難治性のNSCLC患者に有効な標準療法はなく，本患者で通常使用される薬剤（化学療法剤，EGFRチロシンキナーゼ阻害剤）のORRは約2%から8%であると報告されている．

－感度分析でも同様な結果が示された．

・ニボルマブによる奏効は持続的であった．

－DORの中央値は最小追跡期間5.5カ月では未達だった．

－奏効期間（範囲）は2.8～6.9+カ月（最大値は打切りデータ）であり，解析時点で10名は奏効を持続していた（8名は投与期間中，2名は追跡期間中）．

・ニボルマブの奏効例での奏効までの期間の中央値は3.0カ月であった（範囲：1.7カ月～4.8カ月）

・奏効が確定した14名のうち，7名（50.0%）は標的病変の腫瘍が50%以上縮小した．

・ニボルマブの投与による奏効は，年齢，性別，地域又はECOG Performance Statusの部分集団を問わず認められた．

・医師判定によるRECIST v1.1基準でのORRは，12.8%（15/117名，95%CI：7.4，20.3）であった．IRC判定と医師判定による奏効の一致率は高かった（92.2%）．

・奏効に加え，34名（29.1%）がSDであった．SDのうち14名は10%以上の腫瘍縮小が認められた．

－この集団では，病勢コントロールは持続的であり，SD持続期間の中央値は6.1カ月（95% CI：5.2，NA）で，解析時点ではSDの20名は無増悪生存者であった．

・RECIST v1.1によるIRC判定で確定した奏効以外に，IRC判定でまだ確定していない奏効例が1名，医師判定による最初のPD以降にnon-conventional benefitが認められた被験者が4名おり，免疫に関連する抗腫瘍活性が示唆された．

2)　**無増悪生存期間：PFS（探索的評価項目）**

・IRC判定によるPFSの中央値は1.9カ月で，6カ月時点の無増悪生存率は26.6%であった．後治療開始後に発現したイベントを加えたPFSの感度解析も，これらの結果を支持するものであった．医師判定によるPFS解析もIRC判定によるPFS解析と一致していた．

－これらの結果は，難治性のNSCLC患者での化学療法又はプラセボで見られた6カ月時点の無増悪生存率（約5～10%）の報告と比較すると良好であった．

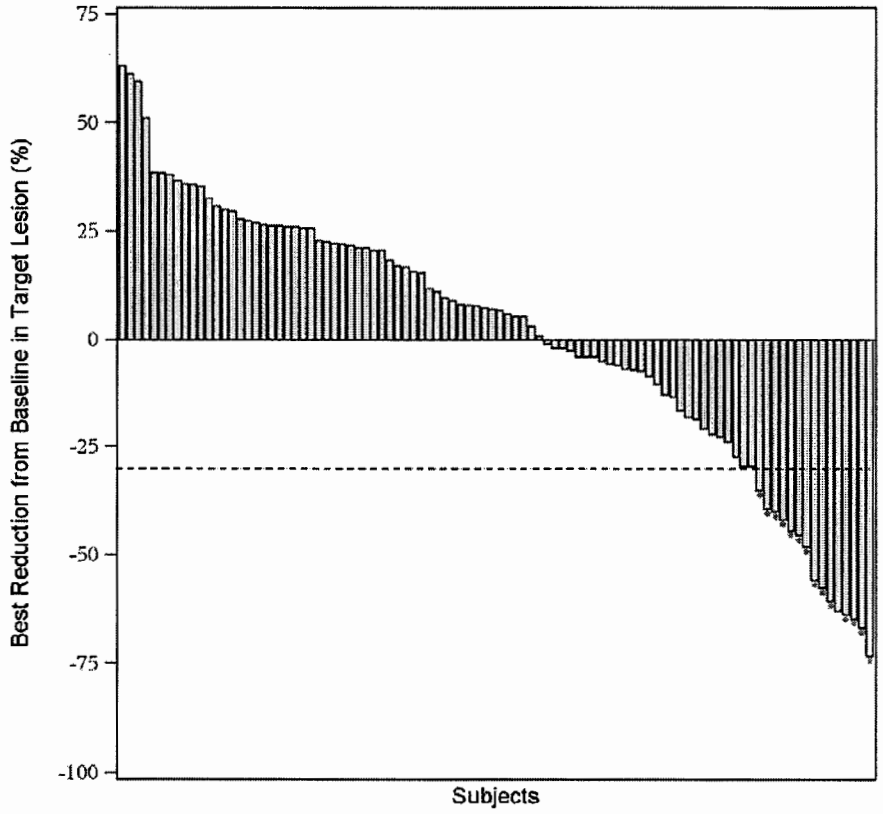
3） 全生存期間：OS（探索的評価項目）

・主解析の時点では，OS の追跡期間の中央値は 6.1 カ月（範囲：0.0～11.7 カ月）であった．死亡は 117 名中 53 名で OS の中央値には未達であった［95%CI：6.05，NA］．

4） 腫瘍の変化率

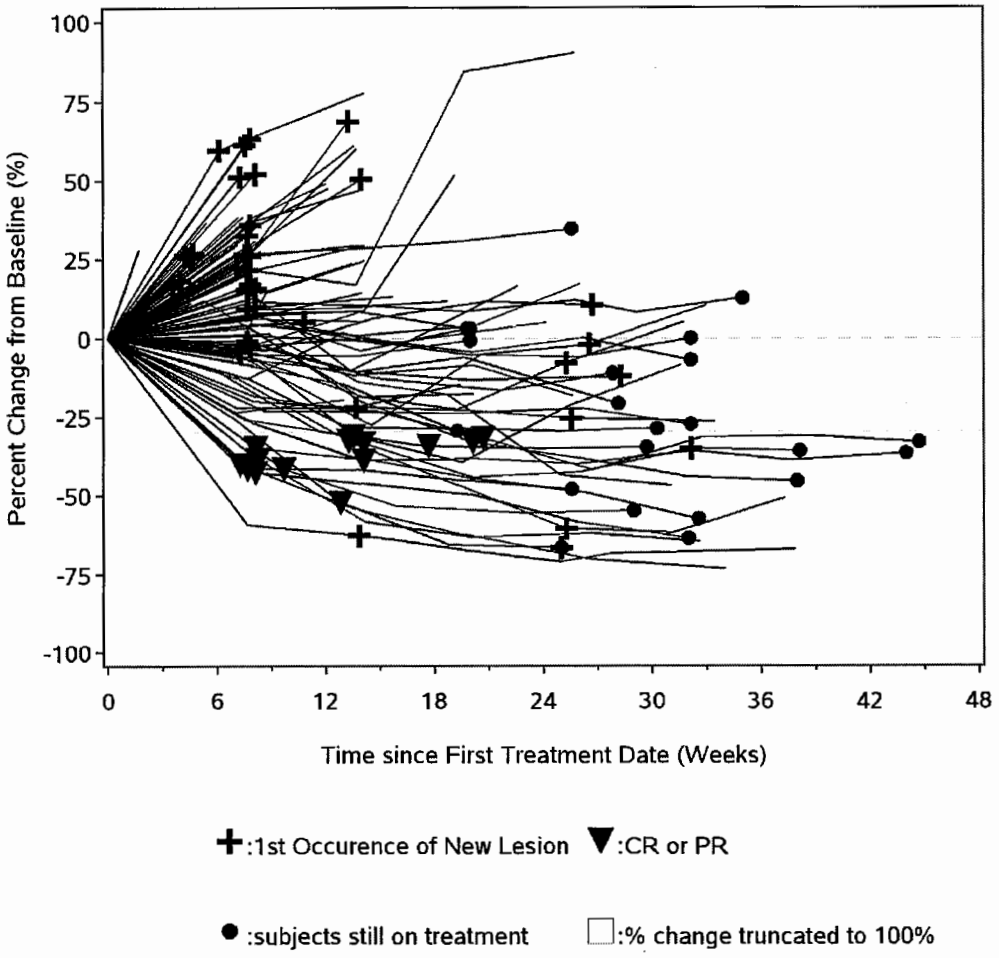
腫瘍の標的病変の最大変化率（IRC 判定）の waterfall plot を図 2.7.6.9-1 に，標的病変の変化率の推移を図 2.7.6.9-2 に示した．奏効が確定した 7/14 名（50.0%）では，標的病変の腫瘍が 50%以上縮小した．SD の 14/34 名では，腫瘍がベースラインから 10%以上縮小した．

図 2.7.6.9-1 腫瘍の最大変化率の waterfall plot（Response Evaluable Subjects）（CA209063 試験）



Subjects with target lesion at baseline and at least one on-treatment tumor assessment (n = 96).
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase.
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response
Assessments made after the onset of PD are excluded.
21 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 progession/death or initiation of subsequent therapy.
Symbol represents confirmed responders (n = 14). Subject CA209063-7-63[redacted] had an unconfirmed response.

図 2.7.6.9-2　腫瘍の変化率の推移（Response Evaluable Subjects）（CA209063 試験）



Subjects with target lesion at baseline and at least one on-treatment tumor assessment : 99.
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response
Assessments are per IRC using RECIST 1.1 criteria.

2.7.6.9.4 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA ver.16.1 を用いて読替えた．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

(1) 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.9-6 に示した．

表 2.7.6.9-6 安全性の結果の要約（CA209063 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N=117) No. subjects (%)		
All deaths	53 (45.3)		
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	40 (34.2)		
	Worst Grade		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
All AEs	117 (100.0)	56 (47.9)	15 (12.8)
Drug-related AEs	83 (70.9)	18 (15.4)	1 (0.9)
All SAEs	65 (55.6)	39 (33.3)	15 (12.8)
Drug-related SAEs	11 (9.4)	8 (6.8)	1 (0.9)
All AEs leading to discontinuation	34 (29.1)	20 (17.1)	9 (7.7)
Drug-related AEs leading to discontinuation	11 (9.4)	9 (7.7)	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.
Abbreviations: AE = adverse event; No. = number; SAE = serious adverse event
出典［総括報告書 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.1-1］

(2) 有害事象の分析

a) 留意すべき有害事象の発現頻度

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.9-7 に示した．

・発現頻度が高い留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚関連（22.2%），胃腸関連（15.4%）及び腎臓関連（12.0%），次いで内分泌関連（8.5%），肺関連（6.0%），過敏症／注入反応関連（6.0%）及び肝臓関連（3.4%）であった．肝臓，腎臓及び過敏症／注入反応関

連のカテゴリーの事象を除くと，留意すべき有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定できないものであった.

・留意すべき有害事象は免疫抑制剤が必要となった場合も回復しており，多くの事象は管理可能であった. 免疫抑制剤で最も多く投与された併用薬は, 副腎皮質ステロイドであった.

・治験薬と関連のある肺臓炎が 4.3%に見られたが，Grade 4 又は 5 の被験者は認められなかった. 肺臓炎発現例はすべて副腎皮質ステロイドで管理可能であり，インフリキシマブを必要とする被験者はいなかった.

表 2.7.6.9-7　留意すべき有害事象の要約（CA209063 試験）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N=117)		
	Worst Grade, No. Subjects (%)		
AEs Belonging to a Select AE Category	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Endocrine			
Any Causality	10 (8.5)	1 (0.9)	0
Drug-related	7 (6.0)	1 (0.9)	0
Gastrointestinal			
Any Causality	18 (15.4)	3 (2.6)	0
Drug-related	10 (8.5)	3 (2.6)	0
Hepatic			
Any Causality	4 (3.4)	1 (0.9)	0
Drug-related	1 (0.9)	0	0
Pulmonary			
Any Causality	7 (6.0)	4 (3.4)	0
Drug-related	5 (4.3)	3 (2.6)	0
Renal			
Any Causality	14 (12.0)	0	0
Drug-related	3 (2.6)	0	0
Skin			
Any Causality	26 (22.2)	2 (1.7)	0
Drug-related	17 (14.5)	2 (1.7)	0
Hypersensitivity/infusion reaction			
Any Causality	7 (6.0)	3 (2.6)	0
Drug-related	3 (2.6)	2 (1.7)	0

Abbreviations: AE = adverse event; No. = number.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.1-2］

b） 有害事象及び副作用の項目別発現頻度

すべての被験者で少なくとも 1 件以上の有害事象が，投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した（表 2.7.6.9-8）．

- 発現頻度が高かった有害事象（20%以上の発現頻度）は，疲労（48.7%），呼吸困難（35.9%），食欲減退（33.3%），咳嗽（29.1%），悪心（28.2%）及び便秘（23.1%）であった．
- Grade 3-4 の有害事象は 56 名（47.9%）の被験者に発現し，発現頻度が高かった事象（5%以上の発現頻度）は，呼吸困難（9.4%），疲労（6.8%）及び低ナトリウム血症（5.1%）であった．
- 投与期間中又は最終投与後 100 日までに発現した有害事象の解析では，117 名（100%）の被験者でいずれかの Grade の有害事象が発現し，41 名（35.0%）の被験者では Grade 3-4 の事象が，39 名（33.3%）の被験者では Grade 5 の事象が発現した．最終投与後 30 日までと最終投与後 100 日までの結果の違いは，主に Grade 5 の悪性新生物進行であった（それぞれ 7 名と 24 名）．

多くの被験者（70.9%）では，1 件以上の治験薬と関連のある有害事象（副作用）が，投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した（表 2.7.6.9-8）．

- 発現頻度が高かった副作用（10%以上の発現頻度）は，疲労（32.5%），食欲減退（17.9%），悪心（15.4%），無力症（11.1%）及び発疹（10.3%）であった．
- Grade 3-4 の副作用は 18 名（15.4%）の被験者に発現し，発現頻度が高かった事象（2%以上の発現頻度）は，疲労（4.3%），下痢（2.6%）及び肺臓炎（2.6%）であった．

表 2.7.6.9-8　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					
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	117	117	117	117	117	117
全体	117 (100.0)	56 (47.9)	15 (12.8)	83 (70.9)	18 (15.4)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (77.8)	11 (9.4)	1 (0.9)	53 (45.3)	5 (4.3)	
疲労	57 (48.7)	8 (6.8)		38 (32.5)	5 (4.3)	
無力症	21 (17.9)	1 (0.9)		13 (11.1)		
発熱	17 (14.5)			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	9 (7.7)					
粘膜の炎症	7 (6.0)			4 (3.4)		
倦怠感	4 (3.4)			4 (3.4)		
悪寒	3 (2.6)			2 (1.7)		
非心臓性胸痛	3 (2.6)			1 (0.9)		
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.7)					
胸部不快感	2 (1.7)			1 (0.9)		
歩行障害	2 (1.7)					
局所腫脹	2 (1.7)					
限局性浮腫	2 (1.7)	1 (0.9)				
疾患進行	1 (0.9)					
顔面浮腫	1 (0.9)					
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)					
腫瘤	1 (0.9)					
粘膜潰瘍	1 (0.9)			1 (0.9)		
浮腫	1 (0.9)			1 (0.9)		
活動状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)			
胃腸障害	73 (62.4)	10 (8.5)		36 (30.8)	3 (2.6)	
悪心	33 (28.2)	2 (1.7)		18 (15.4)		
便秘	27 (23.1)			6 (5.1)		

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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.5.1-1 及び Table 8.5.2-1 を改変］

表 2.7.6.9-8　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					
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（%）
嘔吐	21 (17.9)	1 (0.9)		7 (6.0)		
下痢	18 (15.4)	3 (2.6)		10 (8.5)	3 (2.6)	
腹痛	13 (11.1)	2 (1.7)		3 (2.6)		
口内乾燥	8 (6.8)			7 (6.0)		
上腹部痛	4 (3.4)			2 (1.7)		
腹部膨満	3 (2.6)					
消化不良	3 (2.6)					
口内炎	3 (2.6)			1 (0.9)		
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)					
下腹部痛	1 (0.9)					
腹部症状	1 (0.9)					
齲歯	1 (0.9)					
嚥下障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
心窩部不快感	1 (0.9)					
胃腸障害	1 (0.9)					
胃腸出血	1 (0.9)	1 (0.9)				
消化器痛	1 (0.9)					
吐血	1 (0.9)	1 (0.9)				
大腸潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)				
嚥下痛	1 (0.9)					
食道狭窄	1 (0.9)					
歯痛	1 (0.9)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (60.7)	22 (18.8)		15 (12.8)	3 (2.6)	
呼吸困難	42 (35.9)	11 (9.4)		6 (5.1)		
咳嗽	34 (29.1)	2 (1.7)		5 (4.3)		

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 16.1J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 2.7.6.9-8　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	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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
喀血	9 (7.7)	1 (0.9)				
慢性閉塞性肺疾患	5 (4.3)	3 (2.6)				
胸水	5 (4.3)	1 (0.9)				
肺臓炎	5 (4.3)	3 (2.6)		5 (4.3)	3 (2.6)	
肺塞栓症	4 (3.4)	3 (2.6)		1 (0.9)		
労作性呼吸困難	3 (2.6)					
低酸素症	3 (2.6)	1 (0.9)		1 (0.9)		
口腔咽頭痛	3 (2.6)					
湿性咳嗽	3 (2.6)					
喘鳴	3 (2.6)					
気管支痙攣	2 (1.7)	1 (0.9)				
発声障害	2 (1.7)					
喉頭出血	2 (1.7)					
鼻閉	2 (1.7)			1 (0.9)		
肺出血	2 (1.7)	2 (1.7)				
アレルギー性鼻炎	2 (1.7)					
変色痰	2 (1.7)					
頻呼吸	2 (1.7)	1 (0.9)				
急性呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.9)				
誤嚥	1 (0.9)	1 (0.9)				
無気肺	1 (0.9)					
しゃっくり	1 (0.9)					
肺浸潤	1 (0.9)					
副鼻腔分泌過多	1 (0.9)					
気道うっ血	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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
鼻漏	1 (0.9)					
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.9)	1 (0.9)				
代謝および栄養障害	57 (48.7)	14 (12.0)		27 (23.1)	2 (1.7)	
食欲減退	39 (33.3)	3 (2.6)		21 (17.9)		
高カルシウム血症	12 (10.3)	4 (3.4)				
脱水	8 (6.8)	3 (2.6)		1 (0.9)		
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)				
低マグネシウム血症	7 (6.0)			2 (1.7)		
低リン酸血症	6 (5.1)	3 (2.6)		3 (2.6)		
低カリウム血症	5 (4.3)	1 (0.9)		2 (1.7)		
低アルブミン血症	3 (2.6)					
高カリウム血症	2 (1.7)					
高マグネシウム血症	2 (1.7)			1 (0.9)		
高ナトリウム血症	1 (0.9)					
高リン酸塩血症	1 (0.9)					
筋骨格系および結合組織障害	56 (47.9)	7 (6.0)		17 (14.5)	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	7 (6.0)	2 (1.7)				
四肢痛	6 (5.1)			1 (0.9)		
筋痙縮	5 (4.3)			2 (1.7)		
筋力低下	4 (3.4)			2 (1.7)		

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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 4）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
骨痛	3 (2.6)					
側腹部痛	2 (1.7)					
関節炎	1 (0.9)			1 (0.9)		
関節滲出液	1 (0.9)					
病的骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
脊椎痛	1 (0.9)					
皮膚および皮下組織障害	39 (33.3)	2 (1.7)		21 (17.9)	2 (1.7)	
発疹	13 (11.1)	1 (0.9)		12 (10.3)	1 (0.9)	
そう痒症	12 (10.3)	1 (0.9)		6 (5.1)	1 (0.9)	
皮膚乾燥	3 (2.6)			2 (1.7)		
寝汗	2 (1.7)					
斑状丘疹状皮疹	2 (1.7)			2 (1.7)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.9)					
斑状出血	1 (0.9)					
紅斑	1 (0.9)					
毛髪成長異常	1 (0.9)			1 (0.9)		
爪線状隆起	1 (0.9)			1 (0.9)		
爪破損	1 (0.9)					
爪甲離床症	1 (0.9)					
皮膚疼痛	1 (0.9)			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)					
痂皮	1 (0.9)					
皮膚色素過剰	1 (0.9)					
皮膚潰瘍	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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
感染症および寄生虫症	34 (29.1)	8 (6.8)	3 (2.6)	7 (6.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
肺炎	9 (7.7)	5 (4.3)	2 (1.7)	1 (0.9)		1 (0.9)
気管支炎	8 (6.8)			1 (0.9)		
副鼻腔炎	5 (4.3)					
肺感染	3 (2.6)					
上気道感染	3 (2.6)					
蜂巣炎	2 (1.7)	1 (0.9)				
帯状疱疹	2 (1.7)	1 (0.9)		2 (1.7)	1 (0.9)	
感染	2 (1.7)			1 (0.9)		
口腔真菌感染	2 (1.7)			2 (1.7)		
鼻炎	2 (1.7)					
皮膚感染	2 (1.7)			1 (0.9)		
カンジダ感染	1 (0.9)					
憩室炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
鼻咽頭炎	1 (0.9)					
咽頭炎	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)			
股部白癬	1 (0.9)					
創傷感染	1 (0.9)	1 (0.9)				
臨床検査	34 (29.1)	4 (3.4)		9 (7.7)	1 (0.9)	
体重減少	13 (11.1)	1 (0.9)		3 (2.6)		
血中クレアチニン増加	10 (8.5)			1 (0.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.7)					

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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
ヘモグロビン減少	2 (1.7)					
リンパ球数減少	2 (1.7)	1 (0.9)		2 (1.7)	1 (0.9)	
血小板数減少	2 (1.7)			1 (0.9)		
体重増加	2 (1.7)					
白血球数減少	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)				
血中リン増加	1 (0.9)					
血中カリウム減少	1 (0.9)					
血圧上昇	1 (0.9)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.9)			1 (0.9)		
血中尿素増加	1 (0.9)					
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.9)	1 (0.9)				
国際標準比増加	1 (0.9)					
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)					
トロポニンＩ増加	1 (0.9)					
神経系障害	33 (28.2)	7 (6.0)		13 (11.1)	1 (0.9)	
頭痛	11 (9.4)	2 (1.7)		3 (2.6)		
浮動性めまい	9 (7.7)			3 (2.6)		
末梢性ニューロパチー	8 (6.8)			2 (1.7)		
味覚異常	4 (3.4)			2 (1.7)		
灼熱感	2 (1.7)			1 (0.9)		
記憶障害	2 (1.7)	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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
運動機能障害	2 (1.7)	1 (0.9)				
錯感覚	2 (1.7)			1 (0.9)		
無嗅覚	1 (0.9)	1 (0.9)				
認知障害	1 (0.9)					
痙攣	1 (0.9)					
味覚減退	1 (0.9)			1 (0.9)		
末梢神経不全麻痺	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)	
ヘルペス後神経痛	1 (0.9)					
失神寸前の状態	1 (0.9)					
失神	1 (0.9)	1 (0.9)				
第７脳神経麻痺	1 (0.9)					
血管障害	22 (18.8)	6 (5.1)	2 (1.7)	5 (4.3)	1 (0.9)	
低血圧	8 (6.8)	1 (0.9)		1 (0.9)		
高血圧	7 (6.0)	1 (0.9)		1 (0.9)		
深部静脈血栓症	3 (2.6)	1 (0.9)				
上大静脈症候群	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)			
潮紅	2 (1.7)			2 (1.7)		
大動脈瘤破裂	1 (0.9)		1 (0.9)			
腋窩静脈血栓症	1 (0.9)			1 (0.9)		
塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)				
出血	1 (0.9)					
ほてり	1 (0.9)					
起立性低血圧	1 (0.9)					
血管炎	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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 8）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
血液およびリンパ系障害	21 (17.9)	6 (5.1)		8 (6.8)	3 (2.6)	
貧血	18 (15.4)	3 (2.6)		6 (5.1)	1 (0.9)	
リンパ球減少症	3 (2.6)	2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	
好中球減少症	2 (1.7)					
血小板減少症	2 (1.7)			1 (0.9)		
白血球増加症	1 (0.9)	1 (0.9)				
リンパ節症	1 (0.9)			1 (0.9)		
精神障害	17 (14.5)	2 (1.7)				
不眠症	5 (4.3)					
不安	4 (3.4)					
錯乱状態	3 (2.6)	2 (1.7)				
うつ病	2 (1.7)					
譫妄	1 (0.9)					
幻覚	1 (0.9)					
睡眠障害	1 (0.9)					
心臓障害	14 (12.0)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)		
洞性頻脈	4 (3.4)					
上室性頻脈	3 (2.6)	1 (0.9)				
心房細動	2 (1.7)	1 (0.9)				
頻脈	2 (1.7)			1 (0.9)		
急性心筋梗塞	1 (0.9)					
心肺停止	1 (0.9)		1 (0.9)			
動悸	1 (0.9)					
心嚢液貯留	1 (0.9)			1 (0.9)		
腎および尿路障害	11 (9.4)			2 (1.7)		

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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 9）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
頻尿	4 (3.4)					
血尿	2 (1.7)					
腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
急性腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
排尿困難	1 (0.9)					
尿閉	1 (0.9)					
傷害、中毒および処置合併症	9 (7.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
転倒	4 (3.4)					
挫傷	3 (2.6)					
脊椎骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
各種物質毒性	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）	9 (7.7)	1 (0.9)	7 (6.0)			
悪性新生物進行	7 (6.0)		7 (6.0)			
皮膚癌	1 (0.9)					
腫瘍疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
内分泌障害	7 (6.0)	1 (0.9)		5 (4.3)	1 (0.9)	
甲状腺機能低下症	4 (3.4)			3 (2.6)		
副腎機能不全	1 (0.9)	1 (0.9)		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)		
眼障害	5 (4.3)			1 (0.9)		
霧視	2 (1.7)					
眼乾燥	1 (0.9)			1 (0.9)		
流涙増加	1 (0.9)					
強膜充血	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 16.1J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 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 10）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
免疫系障害	5 (4.3)	2 (1.7)		3 (2.6)	2 (1.7)	
過敏症	4 (3.4)	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)	
耳および迷路障害	4 (3.4)			2 (1.7)		
耳の障害	1 (0.9)			1 (0.9)		
耳痛	1 (0.9)					
耳鳴	1 (0.9)			1 (0.9)		
回転性めまい	1 (0.9)					
生殖系および乳房障害	2 (1.7)					
良性前立腺肥大症	1 (0.9)					
勃起不全	1 (0.9)					
肝胆道系障害	1 (0.9)					
肝腫大	1 (0.9)					
黄疸	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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.5.1-1 及び Table 8.5.2-1 を改変］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

本治験のカットオフ日までに死亡したすべての被験者を，最終投与後 30 日まで及び最終投与後 100 日までに発現した死亡を含めて，表 2.7.6.9-9 に要約した．

・治験薬を投与した被験者における死亡例の死因の多く（44/53 名）は，病勢進行であった．

・最終投与後 30 日までに 14 名（12.0%）の被験者が死亡した．1 名は最終投与後 30 日までに発現した治験薬の毒性によると治験担当医師により判断された死亡であった（低酸素性肺炎；CA209063-14-63[redacted]）．更に 1 名は最終投与後 100 日までに発現した治験薬の毒性による死亡であった（虚血性脳卒中；CA209063-35-63[redacted]）．

・7 名（6.0%）の被験者は他の理由による死亡であった：大動脈瘤破裂（CA209063-9-63[redacted]），頭蓋内出血（CA209063-12-63[redacted]），髄膜炎（CA209063-13-63[redacted]），モルヒネの薬物中毒（CA209063-13-63[redacted]），敗血症性ショック（CA209063-20-63[redacted] 及び CA209063-28-63[redacted]）及び肺炎と呼吸不全（CA209063-22-63[redacted]）．

表 2.7.6.9-9　死亡（CA209063 試験）

All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 3 mg/kg N = 117
TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	53 (45.3)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	44 (37.6)
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 (%)	40 (34.2)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)	
DISEASE	31 (26.5)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (1.7)
UNKNOWN	0
OTHER	7 (6.0)

出典［総括報告書 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.2-1］

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の解析は，本薬の初回投与から最終投与後 30 日及び 100 日までに発現した事象について行った．

- 投与期間中及び最終投与後 30 日までに，65 名（55.6%）の被験者に治験薬との因果関係に関わらず少なくとも 1 件以上の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.9-10）．発現頻度が高かった重篤な有害事象（5%以上の発現頻度）は，呼吸困難（6.8%），悪性新生物進行（6.0%）及び肺炎（5.1%）であった．
- Grade 3-4 の重篤な有害事象が 39 名（33.3%）の被験者に発現した．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の重篤な有害事象は，呼吸困難（5.1%）であった．
- Grade 5 の重篤な有害事象が 15 名（12.8%）の被験者に発現した．最も発現頻度が高かった Grade 5 の重篤な有害事象は，悪性新生物進行（6.0%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 100 日までに発現した重篤な有害事象の解析では，66.7%の被験者に Grade を問わない重篤な有害事象が発現し，27.4%の被験者では Grade 3-4 の事象が，33.3%の被験者では Grade 5 の事象が発現した．最終投与後 30 日と最終投与後 100 日の結果の違いは，主に Grade 5 の悪性新生物進行であった（それぞれ 7 名，24 名）．
- 投与期間中及び最終投与後 30 日までに，少なくとも 1 件以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象が 11 名（9.4%）の被験者に発現した（表 2.7.6.9-10）．最も発現頻度が高かった治験薬と関連のある重篤な有害事象は，肺臓炎（4 名，3.4%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 30 日までに，Grade 3-4 の治験薬と関連のある重篤な有害事象が 8 名（6.8%）の被験者に発現した．最も発現頻度が高かった Grade 3-4 の治験薬と関連のある重篤な有害事象は，肺臓炎（3 名，2.6%）であった．
- データベースロック後に，治験薬と関連のある重篤な有害事象（肺臓炎，Grade 3）が 1 件追加報告された（CA209063-10-63[redacted]）．
- 1 名（0.9%）は，治験薬と関連のある重篤な有害事象として肺炎（Grade 5）を最終投与後 30 日以内に発現した（CA209063-14-63[redacted]）．本事象の詳細は表 2.7.6.12-27 に示した．
- 投与期間中と最終投与後 100 日までの期間では，治験薬と関連のある重篤な有害事象は同様の発現頻度であった．違いは，最終投与後 30 日と 100 日の間に 1 件の治験薬と関連のある死亡（虚血性脳卒中；CA209063-35-63[redacted]）が報告されたのみであった．本事象の詳細は表 2.7.6.12-27 に示した．
- 投与期間中及び最終投与後 30 日までに発現した 65 名の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.12-25 に示した．

表 2.7.6.9-10　重篤な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					
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	117	117	117	117	117	117
全体	65 (55.6)	39 (33.3)	15 (12.8)	11 (9.4)	8 (6.8)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (20.5)	18 (15.4)		4 (3.4)	3 (2.6)	
呼吸困難	8 (6.8)	6 (5.1)				
肺臓炎	4 (3.4)	3 (2.6)		4 (3.4)	3 (2.6)	
慢性閉塞性肺疾患	3 (2.6)	3 (2.6)				
喀血	3 (2.6)					
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)					
胸水	1 (0.9)	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	12 (10.3)	8 (6.8)	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
肺炎	6 (5.1)	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.9)		1 (0.9)
気管支炎	1 (0.9)					
蜂巣炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
憩室炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
帯状疱疹	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）	9 (7.7)	1 (0.9)	7 (6.0)			
悪性新生物進行	7 (6.0)		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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.3.1-1 及び Table 8.3.2-1 を改変］

表 2.7.6.9-10　重篤な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					
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（%）
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	6 (5.1)	3 (2.6)	2 (1.7)			
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)				
低血圧	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 16.1J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 2.7.6.9-10 重篤な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	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.9)			
疼痛	3 (2.6)	3 (2.6)				
疾患進行	1 (0.9)					
活動状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)			
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	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)			
心房細動	1 (0.9)	1 (0.9)				
心肺停止	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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.3.1-1 及び Table 8.3.2-1 を改変］

(3) 他の重要な有害事象

治験薬との因果関係に関わらず投与中止に至った有害事象は，最終投与後 30 日までに 34 名（29.1%）の被験者に発現した（表 2.7.6.9-11）.

- 発現頻度が高い投与中止に至った有害事象は，悪性新生物進行（4 名，3.4%）及び肺臓炎（4 名，3.4%）であった．Grade 2 の肺臓炎が 1 名，Grade 3 の肺臓炎が 3 名に発現した.
- Grade 3-4 の投与中止に至った有害事象が 20 名（17.1%）の被験者に発現した.
- 最終投与後 100 日までの投与中止に至った有害事象の発現頻度（全 Grade が 30.8%及び Grade 3-4 が 17.9%）は，最終投与後 30 日までと同様であった．最終投与後 30 日から 100 日の間に発現した投与中止に至った有害事象は，Grade 4 の高カルシウム血症及びもう 1 件は悪性新生物進行であった.

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は，最終投与後 30 日までに 11 名（9.4%）の被験者に発現した（表 2.7.6.9-11）.

- 最も発現頻度が高い治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は，肺臓炎で 4 名（3.4%）であった．1 名は Grade 2 の肺臓炎，3 名は Grade 3 の肺臓炎であった.
- 9 名（7.7%）の被験者では，Grade 3-4 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象が発現した.
- 全 Grade，Grade 3-4 及び Grade 5 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現頻度は，最終投与後 100 日までの事象で解析しても同じであった.

最終投与後 100 日までに治験薬との因果関係を問わない投与中止に至った有害事象を発現した 36 名の一覧を表 2.7.6.12-26 に示した.

表 2.7.6.9-11　投与中止に至った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					
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	117	117	117	117	117	117
全体	34 (29.1)	20 (17.1)	9 (7.7)	11 (9.4)	9 (7.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.7)	8 (6.8)		4 (3.4)	3 (2.6)	
肺臓炎	4 (3.4)	3 (2.6)		4 (3.4)	3 (2.6)	
呼吸困難	2 (1.7)	2 (1.7)				
慢性閉塞性肺疾患	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)			
代謝および栄養障害	3 (2.6)	1 (0.9)				
高カルシウム血症	2 (1.7)					
食欲減退	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)	

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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.4.1-1 及び Table 8.4.2-1 を改変］

表 2.7.6.9-11 投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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)	
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)				
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)	

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 16.1J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 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.4.1-1 及び Table 8.4.2-1 を改変］

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

a) 死亡の叙述

治験薬と関連のある死亡の2名の詳細を表2.7.6.12-27に記載した．

b) その他の重篤な有害事象の叙述

投与期間中及び最終投与後30日の間に重篤な有害事象が65名に発現した．重篤な副作用を発現した11名及び病態進行以外の理由で死亡した9名の合計18名（2名重複）を表2.7.6.12-28に叙述した．事象名はMedDRA基本語を記載した．

(5) 個々の臨床的に重要な異常

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後30日までに実施された血液学的検査（ヘモグロビン，血小板数，白血球数，リンパ球絶対数及び好中球絶対数）で認められた異常値の程度は，主にGrade 1-2であった．

・Grade 3-4の異常値の多くは，リンパ球絶対数の減少（22/114名，19.3%）であった．Grade 3-4の異常値が認められた22名の被験者のうち，5名はベースライン時にGrade 3の異常値が認められており，ベースラインから2 Grade以上の増加が認められたのは6名であった．

・3名（2.6%）にヘモグロビンのGrade 3の減少が認められ，このうち2名はベースライン時のGrade 1からGrade 3に2 Grade増加した．

b) 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能を血液生化学検査［AST，ALT，アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン］により評価した．

・投与期間中に1回以上の測定が行われた被験者（113名）の多くは，投与期間を通じALP（75名，66.4%），ALT（99名，87.6%），AST（90名，79.6%）及び総ビリルビン（110名，97.3%）は正常であった．最終投与後30日までのALP，ALT，AST及び総ビリルビンの増加の程度は，主にGrade 1-2であった．

－ASTがベースライン時のGrade 0からGrade 3に増加した被験者が1名認められた．

－総ビリルビンがGrade 3-4に増加した被験者が2名認められた．1名はベースラインのGrade 1からGrade 3への増加，他の1名はベースライン時のGrade 0からGrade 4への増加であった．

－ALP 及び ALT では Grade 3-4 の異常値が認められた被験者はいなかった.

・投与期間中 1 回以上測定した被験者（113 名）において，以下に該当する特定の肝機能検査値の増加が認められた.

－ALT 又は AST が＞3×ULN：3 名（2.7%）

－ALT 又は AST が＞5×ULN：1 名（0.9%）

－総ビリルビンが＞2×ULN：2 名（1.8%）．1 名はスクリーニング時も＞2×ULN であった.

－同時（1 日以内）に ALT 又は AST が＞3×ULN 及び総ビリルビンが＞2×ULN に該当する被験者が 1 名（1.8%）認められ，治験担当医師の判定では肝臓への多発転移による悪化とされた.

・投与期間中及び最終投与後 100 日までの肝機能の解析でも同様な結果であった.

－最終投与後 30 日から 100 日の間に，AST が＞3×ULN 及び ALT が＞10×ULN に該当する被験者が 1 名認められた．総ビリルビンの増加は認められなかった.

腎機能検査

投与期間中に 1 回以上の測定が行われた被験者の多く（86/114 名，75.4%）において，クレアチニンは投与期間中正常であった．治験薬投与を受けクレアチニンのベースライン値が測定されている 117 名中，105 名は Grade 0，11 名は Grade 1，1 名は Grade 2 であった.

・投与期間中に認められたクレアチニンの増加の程度はすべて Grade 1-2 であった（Grade 1 の異常値が 16.7%，Grade 2 の異常値が 7.9%）．2 名はベースラインの Grade 0 から Grade 2 へ 2 Grade 増加した.

・最終投与後 100 日までのクレアチンの解析でも，同様の結果であり，増加の程度はすべて Grade 1-2 であった.

甲状腺機能検査

被験者の多くは，ベースライン及び投与期間中のいずれも TSH は正常であった.

－TSH の高値（＞ULN）が 15/76 名（19.7%）の被験者に認められた．このうち 12 名はベースラインの TSH が ULN 以下であった．治験期間中に TSH が 1 回以上高値を示し，freeT3 又は freeT4 が LLN 未満であった被験者は 10.5%であった.

－TSH の低値（＜LLN）が 13/76 名（17.1%）の被験者に認められた．このうち 6 名はベースラインの TSH が LLN 以上であった．治験期間中に TSH が 1 回以上低値を示し，T3 又は T4 が＞ULN であった被験者は 7.9%であった.

・投与期間中及び最終投与後 100 日までの TSH の解析でも，同様の結果であった．

3) 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

治験薬の静脈内投与中ごとにモニターし記録した．これらのデータには特記すべき安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.9.5 免疫原性

ベースライン及び治験薬投与後に ADA を評価できた 101 名のうち，投与開始後のいずれかの時点で陽性であったのは 12 名（11.9%）であり，89 名（88.1%）は陰性であった（表 2.7.6.9-12）．

・陽性であった 12 名の被験者のうち，persistent positive と考えられる被験者はいなかった．
・陽性が確定した 12 検体のうち，中和抗体が陽性であった検体はなかった．
・陽性検体の抗体価は極めて低値であった（32 倍以下）．

表 2.7.6.9-12　抗薬物抗体評価結果の要約（CA209063 試験）
All Treated Subjects

	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)

Baseline ADA Positive Subject: A subject with Baseline ADA Positive Sample.
ADA Positive Subject: A subject with at least one ADA Positive Sample relative to baseline at any time after initiation of treatment
Persistent Positive: ADA positive sample relative to baseline detected at 2 or more sequential timepoints at least 8 weeks apart.
Only at Last Sample: Not persistent but ADA positive sample in the last sampling timepoint.
Neutralizing Positive: At least one ADA Positive Sample with neutralizing antibodies detected.
ADA Negative Subject: A subject with no ADA positive sample after the initiation of treatment.
Post-baseline assessments are assessments reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3.1（CA209063 試験）Table 8.9.1.2-1］

2.7.6.9.6　薬物動態の結果

本治験での薬物動態データは，母集団薬物動態解析及び曝露量反応解析に使用し，結果を別途報告予定である．

2.7.6.9.7　PD-L1 発現状況別の有効性解析

ニボルマブを投与された 117 名のうち，86（73.5%）名から PD-L1 発現が検査可能な治験前の腫瘍検体が得られ，76 名（65.0%）では PD-L1 発現状況が定量可能であった．

- PD-L1 発現を測定した 76 名中，PD-L1 陽性は 1%カットオフでは 45/76 名（59.2%），5%カットオフでは 25/76 名（32.9%）であった．10%カットオフは 5%カットオフと同一の結果であった．
- PD-L1 の発現状況別の BOR（IRC 判定）を表 2.7.6.9-13 に示した．

表 2.7.6.9-13　有効性の PD-L1 発現状況別の解析（CA209063 試験）

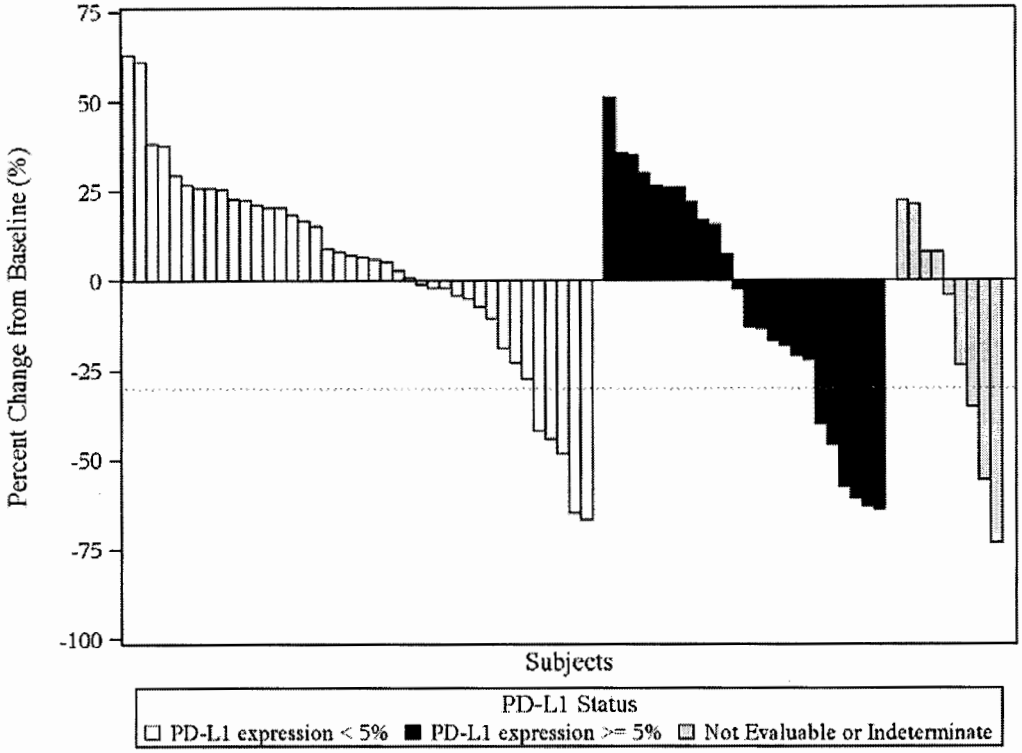
	PD-L1 Expression Cutoff						
Best Response, n (%)	< 1% (n = 31)	≥ 1% (n=45)	< 5% (n=51)	≥ 5% (n=25)	< 10% (n=51)	≥ 10% (n=25)	NE (n=10)
CR or PR	4 (12.9)	6 (13.3)	5 (9.8)	5 (20.0)	5 (9.8)	5 (20.0)	3 (30.0)
SD	7 (22.6)	13 (28.9)	12 (23.5)	8 (32.0)	12 (23.5)	8 (32.0)	4 (40.0)
PD	15 (48.4)	21 (46.7)	25 (49.0)	11 (44.0)	25 (49.0)	11 (44.0)	2 (20.0)

Numbers provided at the top of each column are the number of subjects in each PD-L1 expression subgroup.
Abbreviations: CR = complete response; NE = indeterminate or not evaluable; PD = disease progression; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PR = partial response; SD = stable disease;

・5%カットオフを用いると，PD-L1 陽性被験者の ORR は陰性の被験者と比較して数値的に高かった［PD-L1 陽性（5/25 名，20.0%）対 PD-L1 陰性（5/51 名，9.8%）］．10%カットオフでも同一の結果であった．1%カットオフでは ORR に違いはなかった［PD-L1 陽性（6/45 名，13.3%）対 PD-L1 陰性（4/31 名，12.9%）］（表 2.7.6.9-13）．PD-L1 が定量できなかった被験者の ORR は 30.0%（3/10 名）であった．1 名の奏効例は治験前腫瘍細胞が得られなかった．

・検討した各カットオフ値（1%，5%及び 10%）について，PD-L1（－）の被験者よりも PD-L1（＋）の被験者で標的病変の縮小が多く認められた．5%カットオフ値を用いた PD-L1 発現状況による標的病変の最大縮小率を図 2.7.6.9-3 に示した．

図 2.7.6.9-3　PD-L1 発現状況別のベースラインからの標的病変の最大縮小率（IRC 判定）の waterfall plot（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験）



Response Evaluable Subjects are all treated subjects with baseline and at least one on-treatment tumor assessment per IRC
Negative/positive value means maximum tumor reduction /minimum tumor increase
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response

2.7.6.9.8　　結論

有効性

本治験結果から，ニボルマブ単剤療法が既存治療に抵抗性の進行 SQ-NSCLC 患者に対して臨床的に意義のある抗腫瘍活性を示すことが確認された．

- 通常の判定基準（RECIST v1.1）を用いた IRC 判定において，ニボルマブの投与による確定した奏効と腫瘍縮小が認められた．IRC 判定と実施施設の医師判定は良く一致していた．
- ニボルマブの投与による奏効（IRC 判定）は持続的であった．最小追跡期間 5.5 カ月では，奏効期間の中央値に未達であった．
- 奏効例以外にも，比較的多くの被験者が SD であった．これらの被験者の一部では腫瘍の標的病変がベースラインから 10%以上減少しており，ニボルマブが病勢制御をするこ

とから，単にORRで示されるよりも多くの被験者で臨床的ベネフィットが得られる可能性があった．

・ニボルマブの投与による6カ月時点の無増悪生存率は，難治性のNSCLC患者での化学療法又はプラセボで報告されている6カ月時点の無増悪生存率に比べ良好であった．

安全性

本治験では，既存治療に抵抗性の進行SQ-NSCLC患者に対し，本剤の臨床効果が観察されるとともに，安全性プロファイルも忍容であることが示された．

・治験薬と関連のある死亡の発現率は低く，難治性のNSCLC患者に使用される他の抗がん剤と同様であった．2名の死亡が，治験担当医師により治験薬の毒性に関連すると判定されたが，これらの死亡は多くの合併疾患と病勢進行を伴った被験者で認められた．

・治験薬と関連のある有害事象，重篤な有害事象，留意すべき有害事象及び投与中止に至った有害事象の種類，発現頻度及び程度は，先のMDX1106-03試験で評価した前治療歴が多いNSCLC集団でのデータと一致していた．

・留意すべき有害事象の多くは管理可能で，副腎皮質ステロイドの投与を開始した被験者を含め回復した．

・治験薬に関連のある肺臓炎の発現率は低く，以前の報告と一致した．肺臓炎の発現例はすべて，副腎皮質ステロイドの投与により管理可能であり，インフリキシマブの投与を必要とした被験者はいなかった．

・抗薬物抗体が継続して陽性であった被験者はおらず，中和抗体は検出されなかった．これまでの成績では，ニボルマブの免疫原性は低く，臨床的に問題となることはなかった．

2.7.6.10 A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab（BMS-936558）in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens（Addendum 1）（CA209063）（評価資料）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

本試験の試験方法の概要は表 2.7.6.9-1 に示した．以下の表 2.7.6.10-1 には本補遺にかかわる試験方法の概要を示す．

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（CA209063 試験，Addendum 1）

項目	内容
治験期間	治験開始日：2012 年 11 月 16 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（本報告書作成のための最終被験者の最終来院日） データベースロック： 臨床データ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 IRC データ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 画像データ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
統計的手法	**主要評価項目－独立画像評価委員会（IRC）判定による ORR:** IRC 判定による ORR（抗腫瘍効果の確定には RECIST v1.1 基準を用い，臨床試験データ取り込み後の画像中央判定を基にした）を 2 値の奏効率で推定し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて推定した． ・BOR は抗腫瘍効果判定に基づき集計した． ・IRC 判定にて PR 又は CR が確定した被験者の DOR を Kaplan-Meier（K-M）法を用いて推定した．DOR の中央値とその両側 95%信頼区間を算出した．IRC 判定にて PR 又は CR が確定した被験者の奏効に至るまでの期間の要約統計量を算出した．腫瘍反応動態を評価するため，投与されたすべての被験者を対象に，時間に対する累積奏効率を K-M 法により図示した．奏効が認められなかった被験者では，奏効までの期間は最大の奏効期間＋1 日で打切りとした． **副次的評価項目－実施施設の医師判定による ORR:** 本追加報告では解析を実施しなかった． **探索的評価項目－PFS:** K-M 法により推定した無増悪生存期間（PFS）を，中央値及び両側 95%信頼区間とともに図示した．病勢悪化の原因（死亡 vs.病勢進行）及び PFS の K-M 解析で打切りとした被験者を集計した．6 カ月及び 12 カ月時点の PFS の割合（IRC 判定）を PFS の K-M 曲線から推定した．また，関連する両側 95%信頼区間を算出した．BOR が SD の被験者について，PFS（IRC 判定）の解析を実施した．SD の持続期間を K-M 法により評価した．SD の持続期間の中央値の両側 95%信頼区間を算出した． **探索的評価項目－OS:** K-M 法により推測した OS を，中央値及び両側 95%信頼区間と共に図示した．6 カ月及び 12 カ月時点の OS を K-M 曲線から推定した．また，関連する両側 95%信頼区間を算出した．投与初日から最後に知り得た生存日（生存している被験者の場合）又は死亡日（死亡した被験者の場合）までの期間と定めた追跡期間を，投与されたすべての被験者について要約した． **探索的評価項目－安全性及び忍容性:** 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，すべての有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常によって安全性プロファイルを評価した．安全性評価対象には投与されたすべての被験者を含めた． ・投与中のすべての有害事象は，初回投与日から最終投与後 30 日及び 100 日までの投与期間全体で要約した．30 日後までの解析を安全性の主解析とした． ・有害事象への対処のため免疫調節剤を投与された被験者の割合を算出した．特定の有害事象のために投与された免疫調節剤の全投与期間（重複を除く）を算

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（CA209063 試験，Addendum 1）（続き）

項目	内容
統計的手法（続き）	出した． ・臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）は米国がんセンター有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE），version 4.0 を用いて Grade 化し，国際単位系（SI）とともに米国単位（US）でも表記した．更に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン増加を要約し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した．甲状腺機能［甲状腺刺激ホルモン（TSH），freeT3 及び freeT4］に関連する臨床検査値異常の被験者数を要約した． **探索的評価項目－PD-L1 のバイオマーカー** PD-L1 の発現と有効性評価項目（IRC 判定による ORR，PFS 及び OS）との関連性を検討する解析を実施した．ベースラインの PD-L1 発現状況により IRC 判定の BOR を要約した（発現頻度と割合）．ORR の両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて推定した．ベースラインの PD-L1 発現状況ごとに PFS 及び OS の K-M 曲線を推定した．PFS/OS の中央値及びその両側 95%信頼区間を算出した． **探索的評価項目－免疫原性:** 本補遺では解析を実施しなかった．

2.7.6.10.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.10-2 に示した．合計 140 名が組入れられ，117 名（83.6%）に治験薬が投与された．なお，組入れられたが治験薬が投与されなかった被験者の多くは選択除外基準に適合しなくなったためであった．

抗腫瘍効果の最小追跡期間は約 11 カ月であった（本補遺での集計時点）．治験薬を投与された 117 名のうち，15 名（12.8%）は投与継続中で，102 名（87.2%）は治療期を終了した．治療期を終了した理由の多くは，病勢進行 78 名（66.7%）及び治験薬の毒性 14 名（12.0%）によるものであった．なお，41 名（35.0%）は治験継続中であった．

表 2.7.6.10-2　被験者の内訳（CA209063 試験，Addendum 1）

	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.

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

表 2.7.6.9-3 に示した.

3)　治験薬の投与状況

累積投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.10-3 に示した．本治験では，117 名が少なくとも 1 回以上のニボルマブの投与を受けた.

・多くの被験者（84.6%）の相対用量強度は 90%以上であった.

・ニボルマブの投与回数の中央値は 6 回（範囲：1～34 回）であった.

・ニボルマブの投与期間の中央値は 2.33 カ月〔95%信頼区間（CI）：1.41，2.79〕であった.

表 2.7.6.10-3　累積投与量及び相対用量強度（CA209063 試験，Addendum 1）
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)

2.7.6.10.3　有効性の評価

最小追跡期間約 11 カ月による有効性の結果の要約を表 2.7.6.10-4 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST v1.1 に基づいた IRC 判定によって評価された．

表 2.7.6.10-4　有効性の結果の要約（CA209063 試験，Addendum 1）
All Treated Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab 3 mg/kg N=117
Primary Endpoint: IRC-Assessed ORR[a]	
Number (%) of responders	17 (14.5)
Exact 95% CI	(8.7, 22.2)
DOR[b]	
Median (95% CI), months	NR (8.31, NR)
Range, months	1.9+, 11.5+
Stable Disease	
Number (%) of Stable Disease	30 (25.6)
Median (95% CI), months	5.98 (4.73, 10.91)
PFS[c]	
Median PFS (95% CI), months	1.87 (1.77, 3.15)
6-month PFS rate (95% CI)	25.9 (18.0, 34.6)
1-year PFS rate (95% CI)	20.0 (12.7, 28.5)
OS	
Number of Events	72
Median (95% CI), months	8.21 (6.05, 10.91)
6-month OS rate (95% CI)	60.1 (50.5, 68.4)
1-year OS rate (95% CI)	40.8 (31.6, 49.7)

[a] Confirmed CR + PR as per RECIST v1.1 criteria after imaging plus clinical review by the IRC.

[b] Determined for subjects with IRC-assessed confirmed CR or PR.

[c] Based on IRC-assessment

Abbreviations: ORR = objective response rate; CI = confidence interval; BOR = best overall response; DOR = duration of response; K-M = Kaplan-Meier; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; NR = not reached.

1）　**抗腫瘍効果（主要評価項目）**

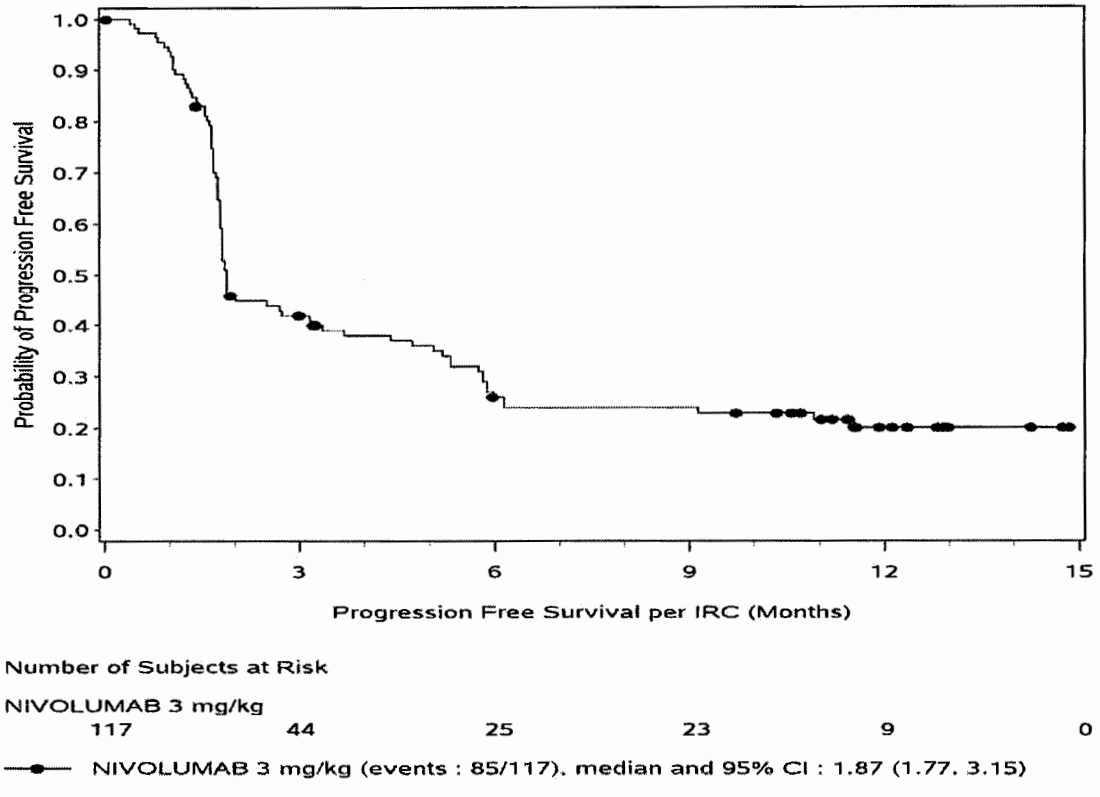
- プラチナ製剤を含む化学療法及びその他 1 レジメン以上の化学療法の治療中又は治療後に増悪した難治性の SQ-NSCLC 患者に，2 週間間隔でニボルマブ 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内単回投与した時の ORR（IRC 判定）は 14.5%（17/117 名，95%CI：8.7，22.2）であった．17 名は確定した PR であった．
- DOR の中央値は追加追跡期間でも未達であり，範囲は 1.9＋～11.5＋カ月（いずれも打切りデータ）であった．解析時点で 13 名は奏効を持続していた．
- 奏効例の奏効に至るまでの期間の中央値は 3.25 カ月であった（範囲：1.7～8.8 カ月）
- 30 名（25.6%）が SD であった．SD のうち 13 名は 10%以上の腫瘍縮小が認められた．
- SD 持続期間の中央値は 5.98 カ月であった．

・新たな non-conventional response が認められた被験者はいなかったが，既報告の 4 名のうち 3 名は生存しており，生存期間の範囲は 11.6＋～13.5＋カ月（いずれも打切りデータ）であった．

2)　**無増悪生存期間：PFS（探索的評価項目）**

・IRC 判定による PFS の中央値は 1.87 カ月（95%CI：1.77, 3.15）であった（図 2.7.6.10-1）．－6 カ月時点の無増悪生存率は 25.9%（95%CI：18.0，34.6），1 年時点の無増悪生存率は 20.0%（95%CI：12.7，28.5）であった．

図 2.7.6.10-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Treated Subjects）（CA209063 試験, Addendum 1）



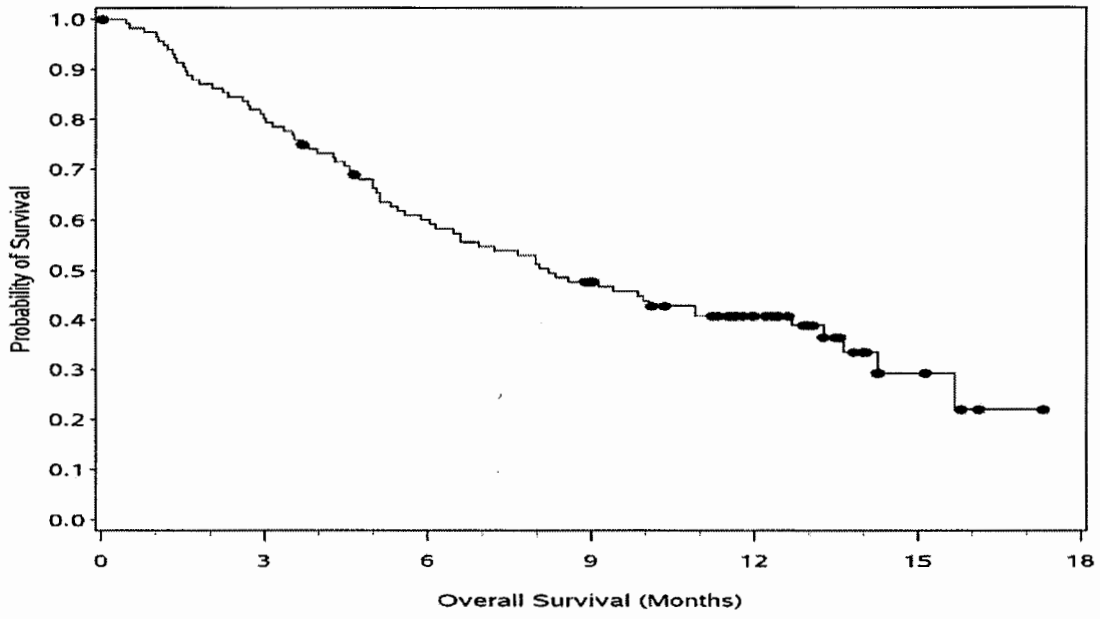
Symbols represent censored observations.

3)　**全生存期間：OS（探索的評価項目）**

・OS の中央値は 7.98 カ月（範囲：0.0～17.3 カ月）であり，死亡は 117 名中 72 名であった．生存期間の中央値は 8.21 カ月（95%CI：6.05，10.91）であった（図 2.7.6.10-2）．

－6 カ月時点の全生存率は 60.1%（95%CI：50.5，68.4），1 年時点の全生存率は 40.8%（95%CI：31.6，49.7）であった．

図 2.7.6.10-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（All Treated Subjects）（CA209063 試験, Addendum 1）



Number of Subjects at Risk

NIVOLUMAB 3 mg/kg	117	93	68	51	28	5	0

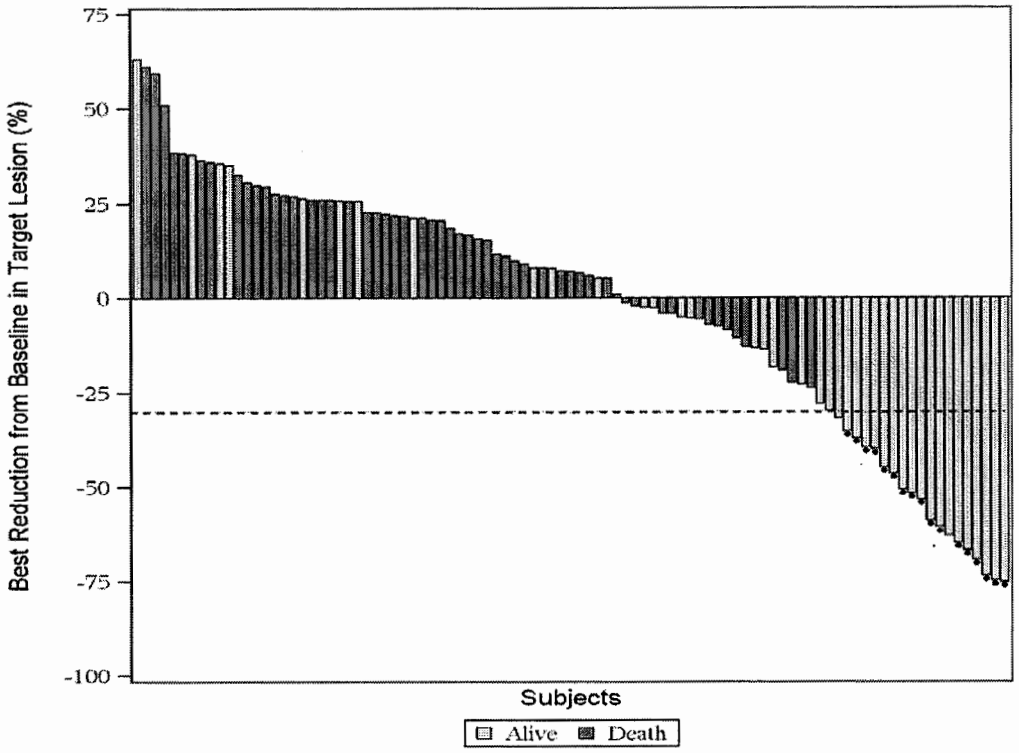
NIVOLUMAB 3 mg/kg (events : 72/117), median and 95% CI : 8.21 (6.05, 10.91)

Symbols represent censored observations.

4)　**腫瘍の変化率**

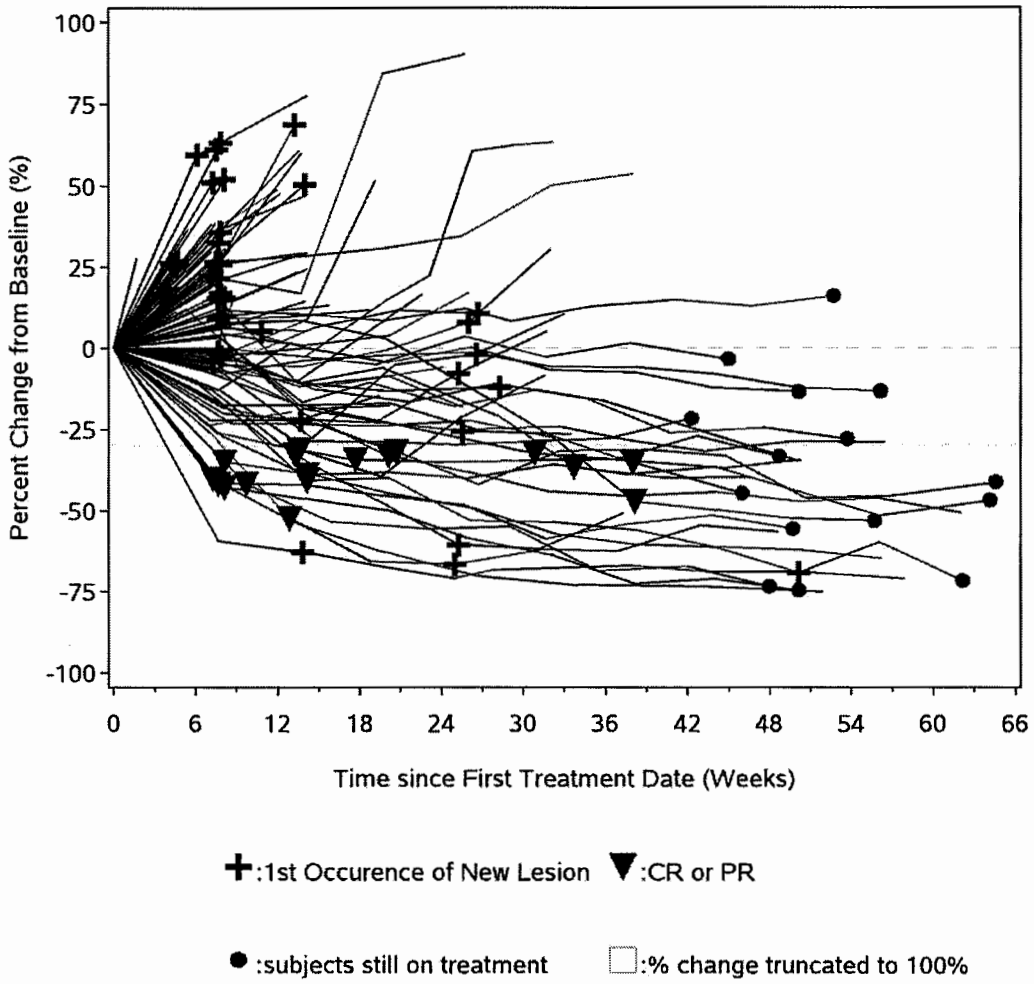
・腫瘍の最大変化率の waterfall plot を図 2.7.6.10-3 に，腫瘍の変化率の推移を図 2.7.6.10-4 に示した．奏効が確定した 12/17 名（70.6%）では，標的病変の腫瘍が 50%以上縮小し，最大の縮小率は-75.1%であった．

図 2.7.6.10-3　腫瘍の最大変化率の waterfall plot（CA209063 試験，Addendum 1）



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.

図 2.7.6.10-4　腫瘍の変化率の推移（CA209063 試験，Addendum 1）



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.

2.7.6.10.4　　安全性の評価

1)　有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA ver.17.0 を用いて読替えた．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

(1)　有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.10-5 に示した．

表 2.7.6.10-5　安全性の結果の要約（CA209063 試験，Addendum 1）
All Treated Subjects

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

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

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

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

(2)　有害事象の分析

a)　留意すべき有害事象の発現頻度

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.10-6 に示した.

- 発現頻度が高い（10%以上）留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚（23.1%），胃腸（17.9%）及び腎臓（12.0%），次いで内分泌（8.5%），肺（6.8%），過敏症／注入反応（4.3%）及び肝臓（3.4%）であった.
- 治験薬と関連のある肺臓炎が 5.1%に見られたが，Grade 4 又は 5 の被験者は認められなかった．肺臓炎発現例はすべて副腎皮質ステロイドで管理可能であり，インフリキシマブを必要とする被験者はいなかった.
- 留意すべき有害事象は免疫抑制剤が必要となった場合も回復しており，カテゴリーにかかわらず，多くの事象は管理可能であった. 免疫抑制剤で最も多く投与された併用薬は，副腎皮質ステロイドであった.

表 2.7.6.10-6　留意すべき有害事象の要約（CA209063 試験，Addendum 1）
All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg (N=117)	
	Worst Grade, No. Subjects (%)	
AEs Belonging to a Select AE Category	Any Grade	Grade 3-4
Endocrine		
Any Causality	10 (8.5)	1 (0.9)
Drug-related	7 (6.0)	1 (0.9)
Gastrointestinal		
Any Causality	21 (17.9)	3 (2.6)
Drug-related	12 (10.3)	3 (2.6)
Hepatic		
Any Causality	4 (3.4)	1 (0.9)
Drug-related	1 (0.9)	0
Pulmonary		
Any Causality	8 (6.8)	5 (4.3)
Drug-related	6 (5.1)	4 (3.4)
Renal		
Any Causality	14 (12.0)	0
Drug-related	4 (3.4)[a]	0
Skin		
Any Causality	27 (23.1)	2 (1.7)
Drug-related	18 (15.4)	2 (1.7)
Hypersensitivity/infusion reaction		
Any Causality	5 (4.3)	3 (2.6)
Drug-related	3 (2.6)	2 (1.7)

a One event of Grade 1 creatinine increased, initially reported as drug-related by the investigator at the time of the [redacted]20[redacted] CSR addendum lock, was subsequently updated to not related by the investigator within the clinical database.
Note: There are fewer hypersensitivity/infusion reactions reported in this CSR addendum than the final CSR due to re-classification of terms.
Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 17.0; CTC Version 4.0
Abbreviations: AE = adverse event; No. = number.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験，Addendum 1）Table 4］

b）　有害事象及び副作用の項目別発現頻度

すべての被験者で少なくとも 1 件以上の有害事象が，投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した（表 2.7.6.10-7）．

・発現頻度が高かった有害事象（20%以上の発現頻度）は，疲労（49.6%），呼吸困難（37.6%），食欲減退（35.0%），咳嗽（31.6%），悪心（29.1%）及び便秘（23.9%）であった．

・Grade 3-4 の有害事象は 60 名（51.3%）の被験者に発現し，発現頻度が高かった事象（5%以上の発現頻度）は，呼吸困難（8.5%），疲労（6.8%），低ナトリウム血症（5.1%）及び肺炎（5.1%）であった.

・多くの被験者（74.4%）では，1 件以上の治験薬と関連のある有害事象（副作用）が発現した（表 2.7.6.10-7）.

・発現頻度が高かった副作用（10%以上の発現頻度）は，疲労（32.5%），食欲減退（18.8%），悪心（15.4%），無力症（12.0%），発疹（11.1%）及び下痢（10.3%）であった.

・Grade 3-4 の副作用は 20 名（17.1%）の被験者に発現し，発現頻度が高かった事象（2%以上の発現頻度）は，疲労（4.3%），肺臓炎（3.4%）及び下痢（2.6%）であった.

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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	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)		
倦怠感	4 (3.4)			4 (3.4)		
悪寒	3 (2.6)			2 (1.7)		
限局性浮腫	3 (2.6)	1 (0.9)				
非心臓性胸痛	3 (2.6)			1 (0.9)		
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.7)					
胸部不快感	2 (1.7)			1 (0.9)		
歩行障害	2 (1.7)					
インフルエンザ様疾患	2 (1.7)			1 (0.9)		
局所腫脹	2 (1.7)					
顔面浮腫	1 (0.9)					
腫瘤	1 (0.9)					
粘膜潰瘍	1 (0.9)			1 (0.9)		
小結節	1 (0.9)					
浮腫	1 (0.9)			1 (0.9)		
活動状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)			
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)		

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 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験 Addendum 1）Table S.6.3 及び Table S.6.5 を改変］

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
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)		
腹部膨満	4 (3.4)					
上腹部痛	4 (3.4)			2 (1.7)		
消化不良	4 (3.4)					
胃食道逆流性疾患	3 (2.6)					
口内炎	3 (2.6)			1 (0.9)		
下腹部痛	1 (0.9)					
腹部症状	1 (0.9)					
齲歯	1 (0.9)					
嚥下障害	1 (0.9)	1 (0.9)				
心窩部不快感	1 (0.9)					
放屁	1 (0.9)					
胃腸障害	1 (0.9)					
胃腸出血	1 (0.9)	1 (0.9)				
消化器痛	1 (0.9)					
吐血	1 (0.9)	1 (0.9)				
血便排泄	1 (0.9)					
大腸潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)				
嚥下痛	1 (0.9)					
食道狭窄	1 (0.9)					
歯の障害	1 (0.9)					
歯痛	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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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)	
胸水	5 (4.3)	2 (1.7)				
口腔咽頭痛	4 (3.4)					
喘鳴	4 (3.4)					
発声障害	3 (2.6)					
労作性呼吸困難	3 (2.6)					
低酸素症	3 (2.6)	1 (0.9)		1 (0.9)		
鼻閉	3 (2.6)			1 (0.9)		
湿性咳嗽	3 (2.6)					
肺塞栓症	3 (2.6)	2 (1.7)		1 (0.9)		
喉頭出血	2 (1.7)					
肺出血	2 (1.7)	2 (1.7)				
アレルギー性鼻炎	2 (1.7)					
変色痰	2 (1.7)					
頻呼吸	2 (1.7)	1 (0.9)				
急性呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.9)				
誤嚥	1 (0.9)	1 (0.9)				
喘息	1 (0.9)					
無気肺	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．

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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
しゃっくり	1 (0.9)					
肺浸潤	1 (0.9)					
副鼻腔分泌過多	1 (0.9)					
気道うっ血	1 (0.9)					
鼻漏	1 (0.9)					
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.9)	1 (0.9)				
上気道咳症候群	1 (0.9)					
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)		
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)		
低カリウム血症	5 (4.3)	1 (0.9)		2 (1.7)		
低アルブミン血症	4 (3.4)					
高カリウム血症	2 (1.7)					
高マグネシウム血症	2 (1.7)			1 (0.9)		
高コレステロール血症	1 (0.9)			1 (0.9)		
高ナトリウム血症	1 (0.9)					
高リン酸塩血症	1 (0.9)					
低カルシウム血症	1 (0.9)					
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)		

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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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)		
筋痙縮	5 (4.3)			2 (1.7)		
筋力低下	5 (4.3)			2 (1.7)		
骨痛	3 (2.6)					
側腹部痛	2 (1.7)					
変形性関節症	2 (1.7)					
関節炎	1 (0.9)			1 (0.9)		
関節滲出液	1 (0.9)					
運動性低下	1 (0.9)					
頚部痛	1 (0.9)					
病的骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
リウマチ性多発筋痛	1 (0.9)			1 (0.9)		
脊椎痛	1 (0.9)					
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)	
皮膚乾燥	4 (3.4)			2 (1.7)		
寝汗	2 (1.7)					
斑状丘疹状皮疹	2 (1.7)			2 (1.7)		
日光性角化症	1 (0.9)			1 (0.9)		
皮膚炎	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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.9)					
斑状出血	1 (0.9)					
紅斑	1 (0.9)					
毛髪成長異常	1 (0.9)			1 (0.9)		
網状皮斑	1 (0.9)			1 (0.9)		
爪線状隆起	1 (0.9)			1 (0.9)		
爪破損	1 (0.9)					
爪甲離床症	1 (0.9)					
皮膚疼痛	1 (0.9)			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)					
痂皮	1 (0.9)					
皮膚色素過剰	1 (0.9)					
皮膚潰瘍	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)		
副鼻腔炎	5 (4.3)					
肺感染	4 (3.4)					
上気道感染	4 (3.4)					
鼻炎	3 (2.6)					
蜂巣炎	2 (1.7)	1 (0.9)				
帯状疱疹	2 (1.7)	1 (0.9)		2 (1.7)	1 (0.9)	
感染	2 (1.7)			1 (0.9)		
口腔真菌感染	2 (1.7)			2 (1.7)		

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 17.0J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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
皮膚感染	2 (1.7)			1 (0.9)		
股部白癬	2 (1.7)					
カンジダ感染	1 (0.9)					
憩室炎	1 (0.9)	1 (0.9)				
鼻咽頭炎	1 (0.9)					
咽頭炎	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)			
ウイルス重複感染	1 (0.9)					
ウイルス性上気道感染	1 (0.9)					
創傷感染	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)		
リンパ球数減少	3 (2.6)	1 (0.9)		3 (2.6)	1 (0.9)	
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.7)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.7)			1 (0.9)		
ヘモグロビン減少	2 (1.7)					
血小板数減少	2 (1.7)			1 (0.9)		
体重増加	2 (1.7)					
白血球数減少	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)				

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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
血中リン増加	1 (0.9)					
血中カリウム減少	1 (0.9)					
血圧上昇	1 (0.9)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.9)			1 (0.9)		
血中尿素増加	1 (0.9)					
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.9)	1 (0.9)				
国際標準比増加	1 (0.9)					
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)					
トロポニンＩ増加	1 (0.9)					
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)		
味覚異常	4 (3.4)			2 (1.7)		
灼熱感	2 (1.7)			1 (0.9)		
記憶障害	2 (1.7)	1 (0.9)				
運動機能障害	2 (1.7)	1 (0.9)				
錯感覚	2 (1.7)			1 (0.9)		
無嗅覚	1 (0.9)	1 (0.9)				
認知障害	1 (0.9)					
痙攣	1 (0.9)					
味覚減退	1 (0.9)			1 (0.9)		
嗜眠	1 (0.9)					
末梢神経不全麻痺	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)	

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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
ヘルペス後神経痛	1 (0.9)					
失神寸前の状態	1 (0.9)					
失神	1 (0.9)	1 (0.9)				
第７脳神経麻痺	1 (0.9)					
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)	
リンパ球減少症	3 (2.6)	2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	
好中球減少症	2 (1.7)					
血小板減少症	2 (1.7)			1 (0.9)		
好酸球増加症	1 (0.9)					
白血球増加症	1 (0.9)	1 (0.9)				
リンパ節症	1 (0.9)			1 (0.9)		
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)		
深部静脈血栓症	3 (2.6)	1 (0.9)				
上大静脈症候群	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)			
潮紅	2 (1.7)			2 (1.7)		
大動脈瘤破裂	1 (0.9)		1 (0.9)			
腋窩静脈血栓症	1 (0.9)			1 (0.9)		
塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)				
出血	1 (0.9)					
ほてり	1 (0.9)					
リンパ浮腫	1 (0.9)					
起立性低血圧	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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
血管炎	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (0.9)	1 (0.9)	
心臓障害	17 (14.5)	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)		
洞性頻脈	4 (3.4)					
上室性頻脈	3 (2.6)	1 (0.9)				
心房細動	2 (1.7)	1 (0.9)				
動悸	2 (1.7)					
頻脈	2 (1.7)			1 (0.9)		
急性心筋梗塞	1 (0.9)					
徐脈	1 (0.9)					
心肺停止	1 (0.9)		1 (0.9)			
左室機能不全	1 (0.9)					
心嚢液貯留	1 (0.9)			1 (0.9)		
心室性頻脈	1 (0.9)	1 (0.9)				
精神障害	17 (14.5)	2 (1.7)				
不眠症	5 (4.3)					
不安	4 (3.4)					
錯乱状態	4 (3.4)	2 (1.7)				
うつ病	2 (1.7)					
譫妄	1 (0.9)					
幻覚	1 (0.9)					
睡眠障害	1 (0.9)					
傷害、中毒および処置合併症	13 (11.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)		
転倒	4 (3.4)					
挫傷	3 (2.6)					
ワクチン接種後症候群	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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
処置による悪心	1 (0.9)			1 (0.9)		
脊椎骨折	1 (0.9)	1 (0.9)				
サンバーン	1 (0.9)					
腱断裂	1 (0.9)					
各種物質毒性	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)			
脂漏性角化症	1 (0.9)			1 (0.9)		
皮膚癌	1 (0.9)					
腫瘍疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)				
腎および尿路障害	11 (9.4)			2 (1.7)		
頻尿	4 (3.4)					
血尿	2 (1.7)					
腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
急性腎不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
排尿困難	1 (0.9)					
尿閉	1 (0.9)					
内分泌障害	7 (6.0)	1 (0.9)		5 (4.3)	1 (0.9)	
甲状腺機能低下症	4 (3.4)			3 (2.6)		
副腎機能不全	1 (0.9)	1 (0.9)		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)		
眼障害	5 (4.3)			1 (0.9)		
霧視	2 (1.7)					
眼乾燥	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．

表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
流涙増加	1 (0.9)					
強膜充血	1 (0.9)					
耳および迷路障害	4 (3.4)			2 (1.7)		
耳の障害	1 (0.9)			1 (0.9)		
耳痛	1 (0.9)					
耳鳴	1 (0.9)			1 (0.9)		
回転性めまい	1 (0.9)					
免疫系障害	4 (3.4)	2 (1.7)		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)	
生殖系および乳房障害	3 (2.6)			1 (0.9)		
勃起不全	2 (1.7)			1 (0.9)		
良性前立腺肥大症	1 (0.9)					
肝胆道系障害	1 (0.9)					
肝腫大	1 (0.9)					
黄疸	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 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験 Addendum 1）Table S.6.3 及び Table S.6.5 を改変］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

最終投与後 30 日及び 100 日までに発現した死亡を含め，本報告のカットオフ日までに死亡した 72 名の被験者を，表 2.7.6.10-8 に要約した．また，死亡した被験者一覧を表 2.7.6.12-29 に示した．

表 2.7.6.10-8　死亡（CA209063 試験，Addendum 1）

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］

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の解析は，最終投与後30日及び100日までに発現した事象について行った．

- 投与期間中及び最終投与後30日までに，68名（58.1%）の被験者に治験薬との因果関係に関わらず少なくとも1件以上の重篤な有害事象が発現した（表2.7.6.10-9）．発現頻度が高かった重篤な有害事象（5%以上の発現頻度）は，悪性新生物進行（6.8%），呼吸困難（6.0%）及び肺炎（6.0%）であった．
- Grade 3-4の重篤な有害事象が42名（35.9%）の被験者に発現した．Grade 5の重篤な有害事象が15名（12.8%）の被験者に発現した．最も発現頻度が高かったGrade 5の重篤な有害事象は，悪性新生物進行7名（6.0%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 100 日までに発現した重篤な有害事象の解析では，83 名（70.9%）の被験者に Grade を問わない重篤な有害事象が発現し，35 名（29.9%）の被験者では Grade 3-4 の事象が，41 名（35.0%）の被験者では Grade 5 の事象が発現した．
- 投与期間中及び最終投与後30日までに，少なくとも1件以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象が12名（10.3%）の被験者に発現した（表2.7.6.10-9）．最も発現頻度が高かった治験薬と関連のある重篤な有害事象は，肺臓炎5名（4.3%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 100 日までの治験薬と関連のある重篤な有害事象でも，同様の発現頻度であったが，最終投与後 100 日までに発現した治験薬の毒性による死亡が 1 名（虚血性脳卒中：CA209063-35-63[redacted]）認められた．
- 投与期間中及び最終投与後30日までに発現した，既報告から追加された3名の重篤な有害事象の一覧を表2.7.6.12-30に示した．既報告の重篤な有害事象の一覧は表2.7.6.12-25に示した．

表 2.7.6.10-9 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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	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、胸郭および縦隔障害	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)				
帯状疱疹	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 S.6.69 を改変］

表 2.7.6.10-9 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験, Addendum 1）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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．

表 2.7.6.10-9 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験，Addendum 1）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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 S.6.69 を改変］

(3) 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象が，最終投与後 30 日までに 37 名（31.6%）の被験者に発現した（表 2.7.6.10-10）．

・最も発現頻度が高い投与中止に至った有害事象は，肺臓炎（5 名，4.3%）であった．Grade 2 の肺臓炎が 1 名，Grade 3 の肺臓炎が 4 名に発現した．

・既報告から追加された投与中止に至った有害事象が 3 名に認められた［Grade 3 の副腎機能不全，Grade 3 の肺臓炎，Grade 3 の不明（医師記載：両手の感覚ニューロパチー）］．

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象が，最終投与後 30 日までに 14 名（12.0%）の被験者に発現した（表 2.7.6.10-10）．

・治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の多くは Grade 3-4 であり，最も発現頻度が高い事象は肺臓炎（5 名，4.3%）であった．

表 2.7.6.10-10　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験，Addendum 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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	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 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験 Addendum 1）Table S6.75 及び Table 8.4-1 を改変］

表 2.7.6.10-10　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験，Addendum 1）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
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（%）
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 5.3.5.2-3.2（CA209063 試験 Addendum 1）Table S6.75 及び Table 8.4-1 を改変］

(4)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

既報告から追加された治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 1 名の詳細を表 2.7.6.12-31 に記載した．

(5)　個々の臨床的に重要な異常

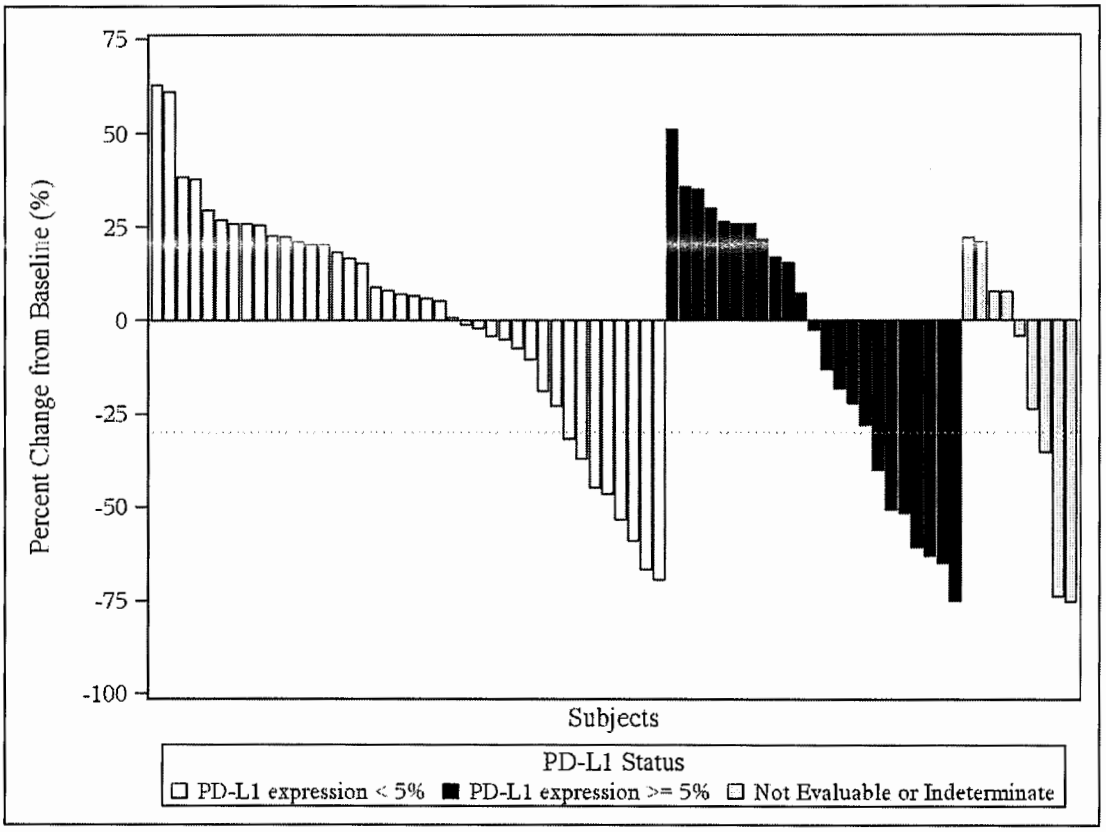
血液学的，肝機能，腎機能及び甲状腺機能の臨床検査値は，多くの被験者では安定しており，臨床検査値の異常の程度は Grade 1-2 がほとんどであった．ベースラインからのシフト表では，リンパ球数の Grade 1 又は 2 から Grade 3 への変化が散見されたが，臨床的に意義のある増加は認められなかった．

2.7.6.10.5　PD-L1 発現状況別の有効性解析

本補遺の作成に際し，PD-L1 発現状況の結果の更新はない．ニボルマブを投与された 117 名のうち，86 名（73.5%）から PD-L1 発現が検査可能な治験前の腫瘍検体が得られ，76 名（65.0%）では PD-L1 発現状況が定量可能であった．

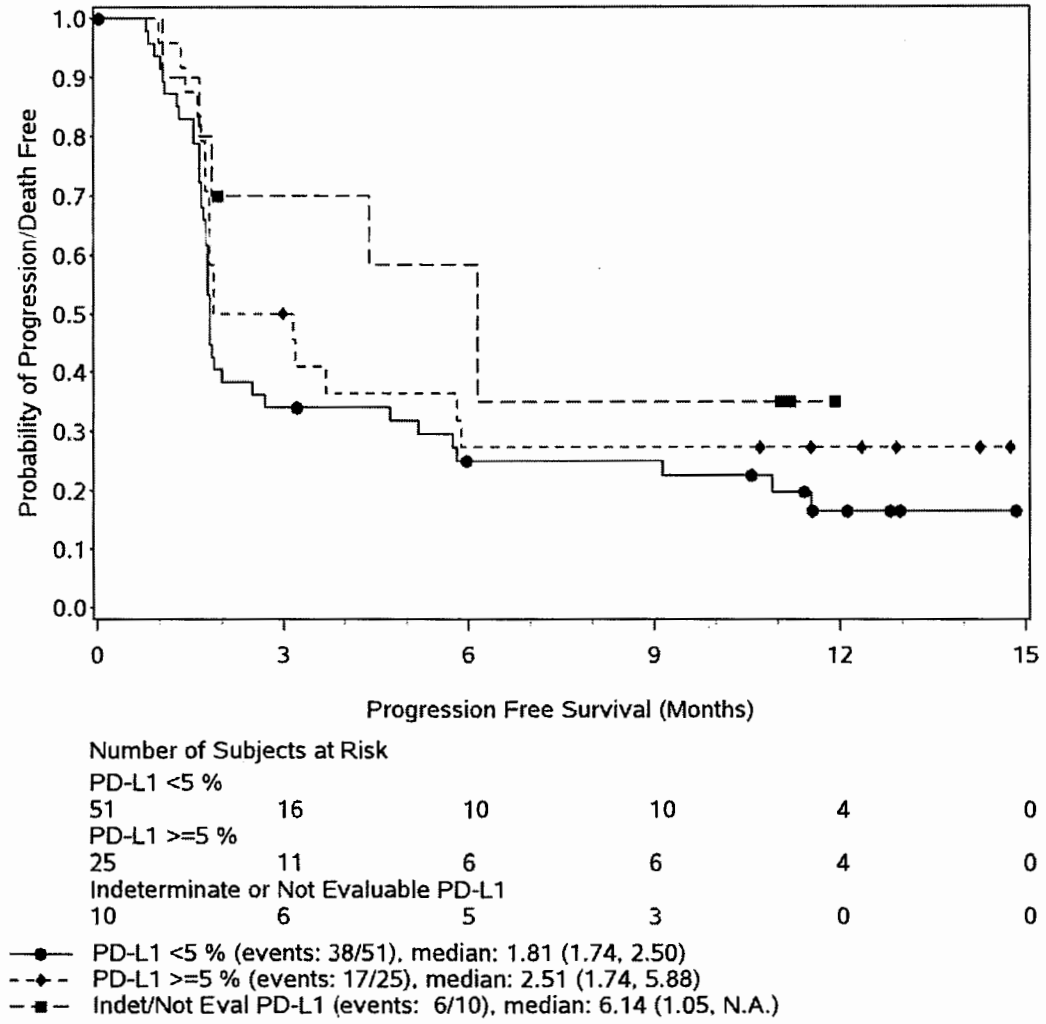
・検討した各カットオフ値（1%，5%及び 10%）について，PD-L1（−）と比較して PD-L1（＋）で標的病変が縮小した被験者が多く認められた．5%カットオフ値を用いた PD-L1 発現状況別の標的病変の最大減少率を図 2.7.6.10-5 に示した．

図 2.7.6.10-5　PD-L1 発現状況別のベースラインからの標的病変の最大縮小率（IRC 判定）の waterfall plot（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験, Addendum 1）



いずれのカットオフ値でも，PD-L1 発現状況と PFS には明確な関連性は認められなかった．5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-6 に示した．

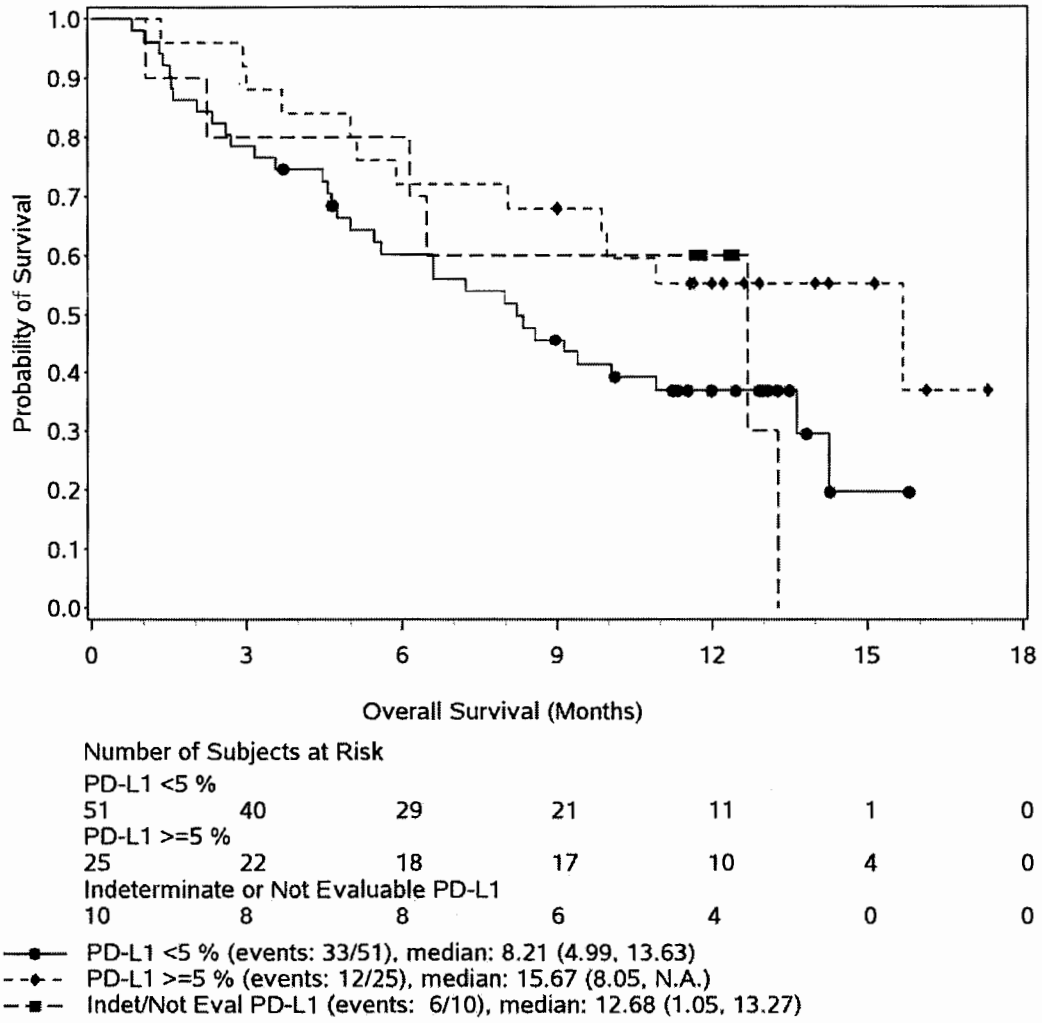
図 2.7.6.10-6　ベースラインの PD-L1 発現状況別（5%カットオフ）の IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験，Addendum 1）



Symbols represent censored observations.
Progression events are per IRC using RECIST 1.1

5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-7 に示した．5%カットオフでの PD-L1 陽性被験者では OS の延長が示唆された（中央値：15.7 カ月）．PD-L1 陰性被験者の OS（中央値 8.2 カ月）も，これまでに報告されている化学療法の OS と比較して高かった．なお，1%カットオフでの PD-L1 陽性被験者と陰性被験者の OS には，関連する傾向は認められなかった．

図 2.7.6.10-7　ベースラインの PD-L1 発現状況別（5%カットオフ）の OS の Kaplan-Meier 曲線 (All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects)（CA209063 試験, Addendum 1）



Symbols represent censored observations.

2.7.6.10.6　　結論

少なくとも 2 レジメン以上の化学療法の治療中又は治療後に増悪した難治性の SQ-NSCLC 患者に対して，最小追跡期間が 11 カ月の本報告では，ニボルマブ単剤療法は良好なベネフィット・リスクのプロファイルを有することが確認された．

2.7.6.11 A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects With Progressive Advanced / Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209010）（評価資料）

本治験は淡明細胞型腎細胞がん患者を対象とした試験であり，本項では安全性及び薬物動態に関する結果を記載した．

2.7.6.11.1 試験方法の概要

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（CA209010 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab（MDX-1106, BMS-936558）in Subjects With Progressive Advanced / Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（治験実施計画書番号：CA209010）
治験実施医療機関	4 カ国（米国，カナダ，フィンランド及びイタリア）／計 39 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 5 月 31 日 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（総括報告書作成のためのデータカットオフ日）
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： ・ONO-4538 0.3，2 及び 10 mg/kg 用量群の用量反応関係を無増悪生存期間（PFS）を指標として評価する． 副次目的： ・ONO-4538 の各用量群の PFS を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の奏効率（ORR）を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の全生存期間（OS）を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の有害事象の発現頻度を評価する． 探索的目的： ・ONO-4538 の各用量群の心拍数補正 QT 間隔（QTc）の変化を評価する． ・ONO-45380.3 mg/kg 群に対する ONO-4538 2 及び 10 mg/kg 群の免疫関連奏効率（irRR）及び免疫関連 PFS（irPFS）を評価する． ・臨床転帰をもとに腫瘍細胞に発現した PD-L1 と他の免疫反応バイオマーカーとの関連を探索する． ・ONO-4538 の薬物動態（PK）を評価し，曝露量と安全性及び曝露量と有効性の関係を探索する．
治験デザイン	二重盲検，無作為化，3 用量，3 群比較
治験方法	本治験は 1 剤以上の血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞がん（RCC）患者を対象とした，ONO-4538 の二重盲検無作為化 3 群間用量探索第Ⅱ相試験である．なお，進行性又は転移性の腎細胞がんに対する治療歴は，最大 3 レジメンまでとした． 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成した．スクリーニングで適格と判定された被験者を，3 用量群（0.3，2 又は 10 mg/kg 群）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた．実施医療期間，MSKCC スコア（0 vs 1 vs 2 又は 3）及び前治療の数（1 vs 2 以上）を層別因子として無作為化した．治験薬は，3 週間ごとに 60 分以上かけて静脈内投与した．

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	無作為化後の最初の 12 カ月間は 6 週間ごとに，それ以降は 12 週間ごとに RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果の評価を行った．なお，1 度目の疾患進行が認められても，治験担当医師の評価により臨床的有用性及び忍容性が認められる場合は，治験薬の継続投与を可能とした．1 度目の疾患進行後に治験薬の投与を継続した被験者は，2 度目の疾患進行又は又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続することができるが，治験薬の投与中止までは，治療期スケジュールに従い抗腫瘍効果の評価を継続することとした． 治験薬の投与中止後は後観察期に移行し，後観察期の 2 回の来院時には薬物動態（PK）／免疫原性の検体を採取した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象については，その事象が消失，ベースライン時の状態に回復又は不可逆的であると判断されるまで追跡調査を行った．生存調査は 3 カ月ごとに行った． 本治験は生存期間の解析完了をもって終了とする．生存期間の解析は，75%の患者が死亡又は PFS の解析から 2 年の追跡調査機関が経過するかのいずれか早い方に達した時点で行うこととした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：150 名 解析時：168 名（無作為化された被験者数） 167 名（治験薬が投与された被験者数）
対象	淡明細胞型腎細胞がん
選択基準	下記の基準を満たす患者を組み入れた． 1) 組織学的に淡明細胞型腎細胞がんであることが確認された患者 2) RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 3) 進行性又は転移性の腎細胞がん患者で，最低 1 剤以上の血管新生阻害剤（スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，tivozanib 及びベバシズマブなど）による治療歴を有する患者．免疫療法（IL-2，IFN-2α及びワクチンなど），細胞傷害性抗悪性腫瘍剤又はその他の分子標的薬（mTOR 阻害剤など）による前治療については許容した． 4) 進行性又は転移性の腎細胞がんに対する前治療歴が 3 レジメン以内であり，治験登録前 6 カ月以内に直近の治療において疾患進行が認められた患者 5) Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者 6) 関連する研究のために腫瘍組織（保存若しくは最近採取した組織）が利用可能な患者
除外基準	1) 本治験の組入れ前 30 日以内に活動性の中枢神経系転移を認める患者（CT 又は MRI により脳浮腫を認める，以前に実施した画像検査から進行が認められる，ステロイドの投与が必要とされる，又は中枢神経系転移に伴う臨床症状がある患者を含む）．脳転移を有する患者は，割付け前 30 日以内にベースラインの画像診断を受ける必要がある． 2) 活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は自己免疫疾患の診断を受けた或いは疑われた患者，若しくは全身性副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与を必要とする最近の症候群を有する患者．ただし，尋常性白斑症，寛解した小児喘息若しくはアトピー性疾患又は外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる症候群（例：薬剤性血清病，連鎖球菌感染後糸球体腎炎）は除く．本治験では，I 型糖尿病の組入れは許容する． 3) コントロール不良の副腎機能不全の患者 4) 皮膚の基底又は扁平上皮がん，表在性膀胱がん若しくは前立腺，子宮頸部又は乳房の上皮内がんなど，治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除き，過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 2）

項目	内容
	5) 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体, 抗 PD-L2 抗体, 抗 CD137 抗体若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する患者, 又は T 細胞共刺激経路若しくは免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者 6) 治験薬投与前 4 週間以内に抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者. 治験薬投与前 2 週間以内に緩和目的の局所放射線療法又は免疫抑制用量の全身性ステロイドの投与を受けた患者 7) 治験薬投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性がグレード 1（NCI CTCAE 4.0 版）又はベースライン時の状態に回復していない患者. ただし, 脱毛症を除く
被験薬 用量, 投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 0.3, 2 又は 10 mg/kg の用量を 3 週間間隔で静脈内投与した. ONO-4538 は全量を 60 分以上かけて静脈内投与し, 同一被験者において ONO-4538 の用量の増減は禁止した. なお, 有害事象の重症度, 臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした. ロット番号：0M45077, 0M45079, 1G65744, 1M49683, 2D73131 及び 2H62588
治療期間	ONO-4538 は, 病勢進行（PD）, 許容できない毒性, 死亡又は治験実施計画書に定めた他の理由による投与中止まで継続した.
治療及び併用療法	治験期間中は下記の薬剤の併用は禁止した（治験薬との因果関係のある有害事象の治療を除く）. 1) 免疫抑制剤 2) 免疫抑制作用のある用量での副腎皮質ステロイドの全身投与 [副腎皮質ステロイドの生理的補充量（プレドニゾロン換算で 10 mg／day 以下）, 又は予防（造影剤アレルギーなど）又は非自己免疫疾患（接触アレルゲンによる遅発性過敏反応など）の治療のための一時的な副腎皮質ステロイドの使用を除く] 3) 抗悪性腫瘍剤（化学療法, ホルモン療法, 免疫療法, 広範囲の放射線療法, 又は RCC に対する治療薬又は治験薬など） 疾患関連の症状に対する緩和的又は支持的な併用療法は許容した. 骨転移に対する緩和的（領域を限定）放射線療法は臨床的ベネフィットのある被験者では許容した. 放射線療法の期間中は治験薬投与を禁止し, 治験薬の投与再開時には投与基準に合致することとした. ホルモン補充療法の継続は許容した. 骨転移に対するビスホスホネート又は抗 RANKL 抗体は, 無作為化前に開始されている場合は許容した.
評価項目	安全性: 安全性の評価は, 有害事象（非重篤又は重篤な有害事象）, 死亡, バイタルサイン, 理学的検査, 臨床検査値の評価及び心電図検査により行った. 有害事象は MedDRA Ver. 16.0 を用いて読替えを行い, 有害事象及び臨床検査値は NCI CTCAE Ver. 4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った. 非重篤な有害事象は, 治験薬の初回投与から治療期, 後観察期まで収集した. 同意取得後に発現した重篤な有害事象は治験薬との因果関係を問わず, スクリーニング期間及び治験薬投与を受けた被験者では投与中止後 90 日まで収集した. 薬物動態: ONO-4538 の血清中濃度をスパースサンプリングにより評価した. 治験薬最終投与後 100 日以内に 2 回追加採血した. ONO-4538 の血清中濃度は電気化学発光（ECL）測定法を用いて測定した. 免疫原性ほか: 血液検体を採取し, 電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いてヒト血清中の ONO-4538 に対する抗体 [抗薬物抗体（ADA）] の存在を評価した. ベースライン時に採取した腫瘍細胞については, PD-L1, PD-L2, PD-1 及び他のバイオマーカーについて, 免疫組織学的方法又は定量的リアルタイム PCR 法を用いて測定することとした.

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 3）

項目	内容
統計的手法	安全性: 死亡，有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，留意すべき有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中止に至った副作用の発現頻度及び特定の臨床検査値の評価を行った．副作用は治験薬との因果関係があるもの又は不明なものとした．安全性評価対象には ONO-4538 を投与されたすべての被験者を含めた． ・すべての非重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 30 日，また重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 90 日までの投与期間で集計した．治療期間中の臨床検査は，治験薬初回投与から最終投与後 90 日までに実施された検査と定義した． ・有害事象への対処のため免疫調整剤を投与された被験者の割合を用量群ごとに算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調整剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値［ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球絶対数，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP），総ビリルビン及びクレアチニン］は，各被験者の投与期間中の CTC Grade の最悪値で要約し，ベースラインの CTC Grade と比較した投与期間中の CTC Grade の最悪値とのシフト表を作成した．更に，ALT，AST 及び総ビリルビン増加を用量群ごとに集計し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した． ・12 誘導心電図をベースラインとサイクル 1 及び 7 の投与前，静脈内投与直後及び 3 時間後に各 3 回ずつ測定した．また，中央 ECG 測定機関へ盲検下で提供し，時間間隔を測定した．心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF（Fridericia 補正）間隔及び QTcB（Bazett 補正）間隔について，用量群，試験日及び時間ごとに要約統計量を算出した．QTcF，PR，QRS 間隔の最大値及び ΔQTcF の最大値の頻度分布を示した．更に，HR，QTcF 間隔及びベースラインからの HR，QTcF，QRS，PR 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との散布図を作成した．QTcF，PR 間隔及びベースラインからの QTcF，PR 間隔の変化量と時間との散布図も作成した．ベースラインからの QTcF 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との関係を被験者の傾き及び切片をランダム効果とした線形混合回帰モデルを用いて解析した． 薬物動態: 薬物動態パラメータの要約統計量を用量群，試験日及び採血時間ごとに算出した．更に，母集団薬物動態解析及び曝露量反応解析も実施することとした． 免疫原性: 免疫原性が評価可能な被験者のデータを用い，解析を実施した．抗薬物抗体（ADA）がベースラインで陽性であった及びベースライン後の期間中（最終投与後 100 日まで）に陽性となった被験者数及びその割合を算出した．

2.7.6.11.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した．合計 198 名が組入れられ，168 名（84.8%）が無作為化され，167 名に治験薬が投与された（0.3 mg/kg 群 59 名，2 mg/kg 群 54 名及び 10 mg/kg 群 54 名）．なお，組入れられたが無作為化されなかった被験者の多く（30 名中 27 名）は選択除外基準に合致しないためであった．0.3 mg/kg 群の 1 名は無作為化されたが，選択除外基準に合致しなかったため治験薬を投与されなかった．

抗腫瘍効果の最短追跡期間は約 16 カ月であった．治験薬を投与された 167 名のうち，24 名（14.4%）は投与継続中で，143 名（85.6%）では治療期を終了した．治療期を終了した理由の多くは，病勢進行（74.9%）及び治験薬の毒性（6.0%）によるものであった．治験薬の毒性による中止の割合は，0.3 mg/kg 群（1.7%）と比較して 2 及び 10 mg/kg 群（それぞれ 9.3% 及び 7.4%）で高かった．

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（CA209010 試験）

	Number of Subjects			
	Nivolumab			
Data Sets	0.3 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	Total
Enrolled				198
Randomized (%)[a]	60	54	54	168 (84.8)
Not Randomized (%)				30 (15.2)
Reason For Not Randomized (%)				
Subject Withdrew Consent				3 (1.5)
Subject No Longer Meets Study Criteria				27 (13.6)
Subjects Treated[b]	59	54	54	167
Subjects Continuing in the Treatment Period (%)[c]	9 (15.3)	5 (9.3)	10 (18.5)	24 (14.4)
Subjects Not Continuing in the Treatment Period (%)	50 (84.7)	49 (90.7)	44 (81.5)	143 (85.6)
Reason for Not Continuing in the Treatment Period (%)				
Disease Progression	48 (81.4)	40 (74.1)	37 (68.5)	125 (74.9)
Study Drug Toxicity	1 (1.7)	5 (9.3)	4 (7.4)	10 (6.0)
AE Unrelated to Study Drug	1 (1.7)	2 (3.7)	3 (5.6)	6 (3.6)
Subject Request to Discontinue Study Treatment	0	2 (3.7)	0	2 (1.2)

表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（CA209010 試験）（続き）

	Number of Subjects			
	Nivolumab			
Data Sets	0.3 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	Total
Subjects Continuing in the Study (%)[d]	31 (52.5)	31 (57.4)	30 (55.6)	92 (55.1)
Subjects Not Continuing in the Study (%)	28 (47.5)	23 (42.6)	24 (44.4)	75 (44.9)

[a] Percentages are based on subjects enrolled.

[b] One subject randomized to the 0.3 mg/kg group was not treated because the subject no longer met study criteria

[c] Subjects continuing in the treatment period at the time of database lock. Percentages based on subjects entering period.

[d] Includes subjects continuing in the treatment period and subjects in the follow-up period.

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.11-3 に示した. 無作為化された全被験者の大部分の性別は男性（72%）で，人種は白人（94%）であった．全被験者の年齢の中央値は 61 歳であった．3 用量群の背景因子は類似していたが，年齢分布で 65 歳未満の被験者の割合が 2 mg/kg 群で数値上高かった（0.3 mg/kg 群：62%，2 mg/kg 群：76%，10 mg/kg 群：65%）．

対象疾患特性の一様性を表 2.7.6.11-4 に示した．層別割付け因子のベースライン時の MSKCC prognostic score 及び前治療の全身療法の薬剤数は 3 用量群で類似していた. 全体での MSKCC prognostic score は，favorable-risk が 33%，intermediate-risk が 42%，poor-risk が 25%であった.

組入れ時の腫瘍部位は 3 用量群で類似しており，多かった腫瘍部位は内臓／肺（72～77%，全体では 74%）及びリンパ節（48～65%，全体では 58%）であった．割付けされた 168 名の大部分（82%）が，治験担当医師の評価では，ベースライン時に少なくとも 1 病変以上を有する腫瘍部位が 2 つ以上であった．ベースライン時の Karnofsky Performance Score（KPS）は 60～100 であり，80～100 が大部分（88%）であった．KPS が 90 又は 100 の割合は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 63%，44%及び 52%，70 又は 80 の割合は，それぞれ 37%，56%及び 46%であった.

前治療の状況を表 2.7.6.11-5 に示した. 割付けられた全被験者が進行性又は転移性がんに対する全身療法（70%の被験者は 2 剤以上）及び 1 剤以上の血管新生阻害剤（38%の被験者では 2 剤以上）の投与を受けていた. 前治療薬の種類，使用割合は 3 用量群間で類似しており，mTOR 阻害剤が 38%，免疫抑制剤（インターフェロン，IL-2 又は試験的免疫療法）が 24%，市販の VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が 98%であった．市販の VEGFR TKI を受けていない 2%の被験者は，ベバシズマブと IL-2（2 名）及び tivozanib（1 名）の投与を受けていた．がんに対する手術療法は，大部分の被験者（98%）が受けており，腎切除術（91%）が多く，放射線療法も 36.3%であった.

表 2.7.6.11-3　背景因子の一様性（CA209010 試験）

Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
AGE (YEARS)				
N	60	54	54	168
MEAN	61.0	60.8	60.6	60.8
MEDIAN	61.0	61.0	60.5	61.0
MIN , MAX	39 , 80	37 , 81	38 , 81	37 , 81
Q1 , Q3	54.0 , 67.0	56.0 , 64.0	55.0 , 67.0	55.0 , 67.0
STANDARD DEVIATION	8.82	8.23	9.61	8.85
AGE CATEGORIZATION (%)				
<65	37 (61.7)	41 (75.9)	35 (64.8)	113 (67.3)
65-<75	20 (33.3)	9 (16.7)	15 (27.8)	44 (26.2)
>=75	3 (5.0)	4 (7.4)	4 (7.4)	11 (6.5)
GENDER (%)				
MALE	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
FEMALE	19 (31.7)	14 (25.9)	14 (25.9)	47 (28.0)
FEMALE AGE CATEGORY (%)				
<=50	2 (3.3)	0	2 (3.7)	4 (2.4)
>50	17 (28.3)	14 (25.9)	12 (22.2)	43 (25.6)
NOT APPLICABLE(MALE)	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
RACE (%)				
WHITE	58 (96.7)	48 (88.9)	51 (94.4)	157 (93.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (1.8)
ASIAN	2 (3.3)	3 (5.6)	2 (3.7)	7 (4.2)
OTHER	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)

表 2.7.6.11-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Baseline Stratification Factors (a)				
MSKCC RISK FACTORS (%)				
0	20 (33.3)	18 (33.3)	18 (33.3)	56 (33.3)
1	26 (43.3)	22 (40.7)	22 (40.7)	70 (41.7)
2-3	14 (23.3)	14 (25.9)	14 (25.9)	42 (25.0)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC THERAPIES IN ADVANCED SETTING (%)				
1	16 (26.7)	15 (27.8)	15 (27.8)	46 (27.4)
>1	44 (73.3)	39 (72.2)	39 (72.2)	122 (72.6)
Pretreatment Tumor Assessment				
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION(b) (%)	60 (100.0)	54 (100.0)	54 (100.0)	168 (100.0)
SITE OF LESION(b)(c) (%)				
VISCERAL, LUNG	46 (76.7)	39 (72.2)	39 (72.2)	124 (73.8)
LYMPH NODE	29 (48.3)	35 (64.8)	34 (63.0)	98 (58.3)
OTHER	14 (23.3)	21 (38.9)	19 (35.2)	54 (32.1)
VISCERAL, LIVER	15 (25.0)	13 (24.1)	19 (35.2)	47 (28.0)
SKIN/SOFT TISSUE	18 (30.0)	11 (20.4)	11 (20.4)	40 (23.8)
VISCERAL, ADRENAL	8 (13.3)	19 (35.2)	10 (18.5)	37 (22.0)
VISCERAL, OTHER	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)	33 (19.6)
KIDNEY	8 (13.3)	10 (18.5)	9 (16.7)	27 (16.1)
INTESTINE	0	0	2 (3.7)	2 (1.2)
BONE (d)	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION(c) (%)				
1	13 (21.7)	5 (9.3)	12 (22.2)	30 (17.9)
2	19 (31.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	43 (25.6)
3	18 (30.0)	22 (40.7)	9 (16.7)	49 (29.2)
4	6 (10.0)	13 (24.1)	14 (25.9)	33 (19.6)
>=5	4 (6.7)	3 (5.6)	6 (11.1)	13 (7.7)
SUM OF LONGEST DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)				
N	60	54	53	167
MEDIAN (MIN - MAX)	95.5 (12 - 380)	102.0 (16 - 384)	96.0 (22 - 266)	96.0 (12 - 384)

表 2.7.6.11-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）（続き）

Period	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Performance Status				
SCREENING				
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)				
60	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
70	7 (11.7)	8 (14.8)	5 (9.3)	20 (11.9)
80	15 (25.0)	22 (40.7)	20 (37.0)	57 (33.9)
90	23 (38.3)	11 (20.4)	18 (33.3)	52 (31.0)
100	15 (25.0)	13 (24.1)	10 (18.5)	38 (22.6)

(a) IVRS source.
(b) Subjects may have lesions at more than one site.
(c) Includes both target and non-target lesions.
(d) Bone lesions were also captured as "other" or "skin/soft tissue."

表 2.7.6.11-5　前治療の状況（CA209010 試験）

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
PRIOR RADIOTHERAPY (%)				
YES	18 (30.0)	21 (38.9)	22 (40.7)	61 (36.3)
NO	42 (70.0)	33 (61.1)	32 (59.3)	107 (63.7)
PRIOR SURGERY (%)				
YES	58 (96.7)	53 (98.1)	54 (100.0)	165 (98.2)
NO	2 (3.3)	1 (1.9)	0	3 (1.8)
PRIOR CYTOKINE REGIMEN IN METASTATIC SETTING (%)				
YES	16 (26.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	40 (23.8)
NO	44 (73.3)	43 (79.6)	41 (75.9)	128 (76.2)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	16 (26.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	50 (29.8)
2	20 (33.3)	19 (35.2)	23 (42.6)	62 (36.9)
3	23 (38.3)	19 (35.2)	13 (24.1)	55 (32.7)
>3	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC ANTI-ANGIOGENIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	34 (56.7)	35 (64.8)	35 (64.8)	104 (61.9)
2	22 (36.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	56 (33.3)
3	4 (6.7)	3 (5.6)	1 (1.9)	8 (4.8)

(a) CRF source

3） 治験薬の投与状況

治療期のニボルマブの投与回数を表 2.7.6.11-6 に示した. 無作為化された 168 名中 167 名にニボルマブが 0.3 mg/kg，2 mg/kg 又は 10 mg/kg の用量で 1 回以上投与（最大 32 回）された. データカットオフ時点の投与回数の中央値は，0.3 mg/kg 群が 6.0 回，2 mg/kg 群が 7.5 回及び 10 mg/kg 群が 8.0 回であった.

累積投与量の平均値及び中央値は，0.3 mg/kg 群がそれぞれ 3.0 及び 1.8 mg/kg，2 mg/kg 群がそれぞれ 20.2 及び 15.0 mg/kg，10 mg/kg 群がそれぞれ 108.7 及び 79.8 mg/kg であった.

表 2.7.6.11-6　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験）

Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF DOSES PER SUBJECT			
MEAN (SD)	10.0 (9.47)	10.1 (8.92)	11.0 (9.27)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 29)	7.5 (1 - 32)	8.0 (1 - 31)

2.7.6.11.3 薬物動態

各用量群の血清中ニボルマブ濃度を予定採血時間ごとに表 2.7.6.11-7 に示した．初回静脈内持続投与終了時（サイクル 1 の投与開始後 1 時間）の平均血清中ニボルマブ濃度は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 7.24，40.80 及び 190.28 μg/mL であった．概ね定常状態に達したと考えられる時点における，静脈内持続投与終了時（サイクル 7 の投与開始後 1 時間）の平均血清中ニボルマブ濃度は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 9.89，69.16 及び 356.74 μg/mL であった．初回投与後の平均トラフ濃度（サイクル 2 の投与前）は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 1.36，10.96 及び 55.41 μg/mL であり，3 週間ごとの投与による定常状態の平均トラフ濃度（サイクル 8 の投与前）は，それぞれ 3.85，27.68 及び 164.46 μg/mL であった．静脈内持続投与終了時及びトラフの血清中ニボルマブ濃度は，初回投与時と定常状態のいずれにおいても用量に比例して増加した．

表 2.7.6.11-7 各用量群の血清中ニボルマブ濃度（μg/mL）－薬物濃度測定が行われた被験者（CA209010 試験）

	各サイクルでの投与開始からの時間	0.3 mg/kg 群		2 mg/kg 群		10 mg/kg 群	
		N	平均値(SD)	N	平均値(SD)	N	平均値(SD)
サイクル 1	1.00 時間後	57	7.24 (5.72)	54	40.80 (11.55)	54	190.28 (60.75)
	3.00 時間後	58	6.56 (2.00)	53	43.82 (15.32)	53	193.20 (61.47)
	72.00 時間後	59	3.49 (1.19)	52	23.92 (8.31)	50	110.44 (38.38)
	240.00 時間後	59	2.25 (0.86)	54	15.61 (6.04)	54	77.53 (30.40)
サイクル 2	投与前	53	1.36 (0.58)	51	10.96 (4.66)	51	55.41 (21.07)
サイクル 4	投与前	38	2.69 (1.23)	37	22.78 (8.62)	37	108.42 (33.29)
サイクル 7	投与前	22	3.62 (1.68)	28	27.72 (13.42)	32	151.66 (57.90)
	1.00 時間後	22	9.89 (3.73)	28	69.16 (18.35)	31	356.74 (111.53)
	3.00 時間後	22	9.60 (3.39)	27	68.91 (20.92)	29	352.66 (117.47)
	72.00 時間後	21	7.22 (2.81)	25	53.33 (15.19)	28	264.64 (89.92)
	240.00 時間後	20	5.56 (2.14)	24	42.75 (19.86)	28	208.10 (74.33)
サイクル 8	投与前	19	3.85 (1.87)	25	27.68 (13.17)	28	164.46 (57.71)

2.7.6.11.4 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象は MedDRA ver.16.0 を用いて読替えを行った．有害事象及び臨床検査値は，NCI-CTCAE ver.4.0 を用いて，重症度の Grade 判定を行った．

(1) 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.11-8 に示した．

表 2.7.6.11-8　安全性の結果の要約（CA209010 試験）
Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
		n (%)		
Deaths		27 (45.8)	21 (38.9)	25 (46.3)
Any SAEs	Any Grade	27 (45.8)	33 (61.1)	22 (40.7)
	Grade 3	11 (18.6)	21 (38.9)	13 (24.1)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	4 (7.4)	3 (5.6)
Drug-Related SAEs	Any Grade	2 (3.4)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 3	0	5 (9.3)	3 (5.6)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	3 (5.1)	11 (20.4)	7 (13.0)
	Grade 3	1(1.7)	9(16.7)	2(3.7)
	Grade 4	1 (1.7)	0	1(1.9)
	Grade 5	0	0	1(1.9)
Drug-Related AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	1 (1.7)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 3	0	4 (7.4)	1(1.9)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs	Any Grade	58 (98.3)	54 (100)	53 (98.1)
	Grade 3	18 (30.5)	26 (48.1)	18 (33.3)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	4 (7.4)	3 (5.6)
Drug-Related AEs	Any Grade	44 (74.6)	36 (66.7)	42 (77.8)
	Grade 3	3 (5.1)	9 (16.7)	7 (13.0)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: SAE - serious adverse event; AE = adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.1-1］

(2)　有害事象の分析

a)　有害事象及び副作用の発現頻度

ほぼすべての被験者に，少なくとも 1 件以上の有害事象（治験薬との因果関係は問わない）が投与期間中又は最終投与後 30 日以内（重篤な有害事象は 90 日以内）に認められた（表 2.7.6.11-8）．

有害事象の多くはGrade 1-3であった．用量群間の全Grade，Grade 3，4又は5の有害事象及び副作用の発現頻度に臨床的に意義のある違いはなかったが，Grade 3又は4の有害事象の発現頻度が0.3，10 mg/kg群と比較して2 mg/kg群で高かった．Grade 4又は5の副作用を発現した被験者は認められなかった．Grade 3の副作用の発現頻度は，0.3 mg/kg群と比較して2及び10 mg/kg群で高かった．

いずれかの群で5%以上に発現した副作用の発現頻度を表2.7.6.11-9に示した．

最も発現率が高かった副作用は，各用量群を通じて疲労（0.3 mg/kg群23.7%，2 mg/kg群22.2%及び10 mg/kg群35.2%）及び悪心（0.3 mg/kg群10.2%，2 mg/kg群13.0%及び10 mg/kg群13.0%）であった．いずれかの群で10%以上に発現した副作用は，過敏症（10 mg/kg群16.7%），関節痛（10 mg/kg群14.8%），発疹（10 mg/kg群13.0%），皮膚乾燥（10 mg/kg群13.0%），下痢（2 mg/kg群11.1%及び10 mg/kg群14.8%）及びそう痒症（0.3 mg/kg群10.2%及び10 mg/kg群11.1%）であった．

表 2.7.6.11-9　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (18.6)	8 (13.6)	0	0	0	0	19 (32.2)
疲労	10 (16.9)	4 (6.8)	0	0	0	0	14 (23.7)
末梢性浮腫	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	4 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	17 (28.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	18 (30.5)
そう痒症	6 (10.2)	0	0	0	0	0	6 (10.2)
発疹	5 (8.5)	0	0	0	0	0	5 (8.5)
胃腸障害	10 (16.9)	4 (6.8)	1 (1.7)	0	0	0	15 (25.4)
悪心	5 (8.5)	0	1 (1.7)	0	0	0	6 (10.2)
便秘	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0	0	3 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.6)	2 (3.4)	0	0	0	0	10 (16.9)
筋肉痛	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	0	0	4 (6.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.9)	3 (5.1)	0	0	0	0	10 (16.9)
咳嗽	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	0	0	4 (6.8)
呼吸困難	3 (5.1)	0	0	0	0	0	3 (5.1)
肺臓炎	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	0	0	3 (5.1)
血液およびリンパ系障害	2 (3.4)	4 (6.8)	1 (1.7)	0	0	0	7 (11.9)
貧血	1 (1.7)	3 (5.1)	0	0	0	0	4 (6.8)

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験） Table 8.6.2-2］

表 2.7.6.11-9　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）（続き 1）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
胃腸障害	10 (18.5)	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	16 (29.6)
悪心	5 (9.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.0)
下痢	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	0	6 (11.1)
口内乾燥	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
口内炎	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
嘔吐	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	9 (16.7)	0	0	0	0	16 (29.6)
疲労	5 (9.3)	7 (13.0)	0	0	0	0	12 (22.2)
悪寒	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (22.2)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	15 (27.8)
そう痒症	4 (7.4)	0	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
発疹	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
皮膚乾燥	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
代謝および栄養障害	8 (14.8)	2 (3.7)	2 (3.7)	0	0	0	12 (22.2)
食欲不振	5 (9.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	7 (13.0)
高血糖	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8)	2 (3.7)	0	0	0	0	10 (18.5)
関節痛	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.0)	2 (3.7)	0	0	0	0	9 (16.7)
咳嗽	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
鼻閉	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
内分泌障害	2 (3.7)	3 (5.6)	2 (3.7)	0	0	0	7 (13.0)
甲状腺機能低下症	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
臨床検査	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	6 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)

表 2.7.6.11-9　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）（続き 2）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
血液およびリンパ系障害	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	5 (9.3)
貧血	2 (3.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (38.9)	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	27 (50.0)
疲労	14 (25.9)	5 (9.3)	0	0	0	0	19 (35.2)
悪寒	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
末梢性浮腫	3 (5.6)	0	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
胃腸障害	11 (20.4)	6 (11.1)	0	0	0	0	17 (31.5)
下痢	6 (11.1)	2 (3.7)	0	0	0	0	8 (14.8)
悪心	5 (9.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	7 (13.0)
口内乾燥	6 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (11.1)
嘔吐	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
便秘	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	13 (24.1)	4 (7.4)	0	0	0	0	17 (31.5)
皮膚乾燥	7 (13.0)	0	0	0	0	0	7 (13.0)
発疹	6 (11.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	7 (13.0)
そう痒症	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	0	6 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (18.5)	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	14 (25.9)
関節痛	6 (11.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	8 (14.8)
筋肉痛	2 (3.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
背部痛	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.7)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	14 (25.9)
呼吸困難	4 (7.4)	0	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
咳嗽	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
肺臓炎	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)
神経系障害	7 (13.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	10 (18.5)
味覚異常	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
頭痛	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
浮動性めまい	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)

表 2.7.6.11-9　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）（続き 3）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
免疫系障害	2 (3.7)	7 (13.0)	0	0	0	0	9 (16.7)
過敏症	2 (3.7)	7 (13.0)	0	0	0	0	9 (16.7)
臨床検査	3 (5.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	0	0	0	8 (14.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
体重増加	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.6)
代謝および栄養障害	3 (5.6)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	8 (14.8)
脱水	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)
内分泌障害	0	5 (9.3)	0	0	0	0	5 (9.3)
甲状腺機能低下症	0	4 (7.4)	0	0	0	0	4 (7.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	0	4 (7.4)
貧血	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)

CTC = Common Toxicity Criteria
MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験） Table 8.6.2-2］

b） 留意すべき有害事象の要約

留意すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.11-10 に示した．過敏症／注入反応のカテゴリーの事象（Grade 3-4 の有害事象は認められなかった）を除き，各用量群間の発現頻度に臨床的に意義のある違いが認められた留意すべき有害事象カテゴリーはなかった．過敏症／注入反応のカテゴリーでは，有害事象及び副作用のいずれも 10 mg/kg 群の発現頻度が最も高かった．

3 用量群のいずれでも最も発現頻度の高かったカテゴリーは皮膚関連の有害事象及び副作用であった．

いずれのカテゴリーでも Grade 5 の留意すべき有害事象は認められなかった．肺関連の Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．

治験薬を投与した 167 名のうち 30.5%の被験者では，有害事象への対処のため免疫抑制剤が併用投与された．

表 2.7.6.11-10　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209010 試験）
Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
Category	Worst Grade	n (%)		
Endocrine AEs				
Any Causality	Any Grade	4 (6.8)	6 (11.1)	8 (14.8)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	6 (11.1)	6 (11.1)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Gastrointestinal AEs				
Any Causality	Any Grade	6 (10.2)	9 (16.7)	13 (24.1)
	Grade 3-4	0	1 (1.9)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	6 (11.1)	8 (14.8)
	Grade 3-4	0	1 (1.9)	0
	Grade 5	0	0	0
Hepatic AEs				
Any Causality	Any Grade	4 (6.8)	6 (11.1)	5 (9.3)
	Grade 3-4	1 (1.7)	3 (5.6)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	2 (3.4)	4 (7.4)	3 (5.6)
	Grade 3-4	1 (1.7)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Hypersensitivity Infusion Reaction				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	10 (18.5)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	2 (3.7)	10 (18.5)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.1-2］

表 2.7.6.11-10　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209010 試験）（続き）

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
Category	Worst Grade	n (%)		
Pulmonary AEs				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	4 (7.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	4 (7.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Renal AEs				
Any Causality	Any Grade	5 (8.5)	4 (7.4)	2 (3.7)
	Grade 3-4	2 (3.4)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	0	1 (1.9)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Skin AEs				
Any Causality	Any Grade	16 (27.1)	16 (29.6)	21 (38.9)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	13 (22.0)	12 (22.2)	15 (27.8)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.1-2］

c）　留意すべき副作用の項目別発現頻度

留意すべき副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.11-11 に示した.

- 留意すべき有害事象のカテゴリーの中で発現頻度が高かった皮膚関連の副作用は 24%（40/167 名）に認められ，うち 2 名は Grade 3-4 であった．発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）皮膚関連の副作用は，そう痒症（1 名は Grade 3-4），発疹及び斑状丘疹状皮疹であった.
- 内分泌関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かったのは甲状腺機能低下症であった．Grade 3-4 の内分泌関連の副作用は 2 名（甲状腺機能低下症 1 名，副腎機能不全 1 名）であった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

- 胃腸関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かったのは下痢であった．Grade 3-4 の胃腸関連の副作用は 1 名（腸炎）であった．
- 肝臓関連の副作用について，最も発現頻度が高かったのは AST 増加であり，3 用量群すべてに認められた．Grade 3-4 の肝臓関連の副作用は AST 増加（2 名）及び ALT 増加（2 名）であった．
- 肺関連の副作用について，肺臓炎 8 名及び間質性肺疾患 1 名が認められた（Grade 3-4 は認められなかった）．
- 腎臓関連の副作用は血中クレアチニン増加のみであった（2 名，Grade 3-4 は認められなかった）．

表 2.7.6.11-11　留意すべき副作用の項目別発現頻度（CA209010 試験）

Treated Subjects	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59			NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54			NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54		
Sub Category（%）									
Preferred Term（%）	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
留意すべき有害事象カテゴリー：内分泌									
1 件以上の事象を発現した被験者数	4 (6.8)	0	0	6 (11.1)	2 (3.7)	0	8 (14.8)	0	0
甲状腺障害	4 (6.8)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	5 (9.3)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (3.4)	0	0	4 (7.4)	1 (1.9)	0	4 (7.4)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
副腎障害	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：胃腸									
1 件以上の事象を発現した被験者数	3 (5.1)	0	0	6 (11.1)	1 (1.9)	0	8 (14.8)	0	0
下痢	2 (3.4)	0	0	6 (11.1)	0	0	8 (14.8)	0	0
大腸炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：肝臓									
1 件以上の事象を発現した被験者数	2 (3.4)	1 (1.7)	0	4 (7.4)	2 (3.7)	0	3 (5.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	4 (7.4)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	3 (5.6)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：過敏症/注入反応									
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	0	0	10 (18.5)	0	0
過敏症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	9 (16.7)	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.7)	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.5.1.2-1］

表 2.7.6.11-11　留意すべき副作用の項目別発現頻度（CA209010 試験）（続き）

Treated Subjects	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Sub Category（%）	N = 59			N = 54			N = 54		
Preferred Term（%）	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
留意すべき有害事象カテゴリー：肺									
1 件以上の事象を発現した被験者数	3 (5.1)	0	0	2 (3.7)	0	0	4 (7.4)	0	0
肺臓炎	3 (5.1)	0	0	2 (3.7)	0	0	3 (5.6)	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：腎臓									
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：皮膚									
1 件以上の事象を発現した被験者数	13 (22.0)	0	0	12 (22.2)	2 (3.7)	0	15 (27.8)	0	0
そう痒症	6 (10.2)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	6 (11.1)	0	0
発疹	5 (8.5)	0	0	4 (7.4)	0	0	7 (13.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	0	0	3 (5.6)	0	0	1 (1.9)	0	0
斑状皮疹	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
そう痒性皮疹	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0

CTC = Common Toxicity Criteria
MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.5.1.2-1］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

本治験のカットオフ日までに死亡したすべての被験者を表 2.7.6.11-12 に要約した．各用量群の死亡した被験者の割合は同程度であった（0.3 mg/kg 群 45.8%，2 mg/kg 群 38.9%及び 10 mg/kg 群 46.3%）．

- 治験薬の毒性による死亡は認められなかった．
- 治験薬が投与された被験者の死亡原因は，10 mg/kg 群の 3 名を除き，いずれも病勢進行であった．
- 10 mg/kg 群の死亡例について，2 名の死亡原因は不明であった．いずれもニボルマブの最終投与後 120 日を超えており，後治療の開始から数カ月が経過していた．他の 1 名はその他の理由で死亡した［敗血症（疑い）を伴う多臓器不全，治験薬との関連なし］．

表 2.7.6.11-12　死亡（CA209010 試験）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	27 (45.8)	21 (38.9)	25 (46.3)
PRIMARY REASON OF DEATH (%)			
DISEASE	27 (45.8)	21 (38.9)	22 (40.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	2 (3.7)
OTHER	0	0	1 (1.9)

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.2-1］

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，投与期間中及び最終投与後 90 日までに発現した事象について集計した．重篤な副作用の要約を表 2.7.6.11-13 に示した．

- 1 件以上の重篤な有害事象（因果関係を問わず）を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群 27 名（45.8%），2 mg/kg 群 33 名（61.1%）及び 10 mg/kg 群 22 名（40.7%）であった（表 2.7.6.11-8）．
- 全 Grade 及び Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群（全 Grade：45.8%，Grade 3-4：28.8%）及び 10 mg/kg 群（全 Grade：40.7%，Grade 3-4：31.5%）と比較して 2 mg/kg 群（全 Grade：61.1%，Grade 3-4：50.0%）で高かった．Grade 5 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 7.4%及び 10 mg/kg 群で 5.6%であった（表 2.7.6.11-8）．
- 発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）重篤な有害事象は，悪性新生物進行（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群：3.7%），高カルシウム血症（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 1.9%，），貧血（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 3.7%，10 mg/kg 群 1.9%），脊髄圧迫（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 7.4%）及び呼吸困難（0.3 mg/kg 群 1.7%，10 mg/kg 群 5.6%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 90 日までに，1 件以上の重篤な副作用を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群 2 名（3.4%），2 mg/kg 群 6 名（11.1%）及び 10 mg/kg 群 4 名（7.4%）であった（表 2.7.6.11-13）．2 mg/kg 群の重篤な副作用の発現頻度は 0.3 及び 10 mg/kg 群と比較して数値上高かった．
- Grade 3 の重篤な副作用の発現頻度は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった．Grade 4 の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.6.11-13　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (3.4)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
血管障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
低血圧	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.9)	5 (9.3)	0	0	0	6 (11.1)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
貧血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発熱	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
高血糖	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.3.2-1］

表 2.7.6.11-13　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）（続き）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	4 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
粘膜の炎症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
疼痛	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
頭蓋内出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.7)
呼吸困難	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.3.2-1］

（3） 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った副作用の要約を表 2.7.6.11-14 に示した.

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった.

・最終投与後 30 日までに認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，0.3 mg/kg 群 3 名（5.1%），2 mg/kg 群 11 名（20.4%）及び 10 mg/kg 群 7 名（13.0%）であった．いずれの事象も各用量群で 1 又は 2 名（1.7～3.7%）の発現であった.

・最終投与後 30 日までに認められた投与中止に至った副作用は，0.3 mg/kg 群 1 名（1.7%），2 mg/kg 群 6 名（11.1%）及び 10 mg/kg 群 4 名（7.4%）であった（表 2.7.6.11-14）.

・Grade 3 の投与中止に至った副作用が 5 名に発現した．Grade 4 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.11-14　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	2 (3.7)	4 (7.4)	0	0	0	6 (11.1)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
喘鳴	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発疹	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.4.2-1］

表 2.7.6.11-14　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）（続き）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
神経系障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.7)
平衡障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
頭蓋内出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
胸水	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.4.2-1］

（4） 臨床検査

a） 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 90 日までに実施された血液学的検査値は多くの被験者で安定していたが，ヘモグロビンについてはベースラインから Grade が悪化した被験者が多く認められた．

・ヘモグロビンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 47%，2 mg/kg 群 43%及び 10 mg/kg 群 26%であった．Grade 3 のヘモグロビン減少を示した被験者は少なかった（各用量群 5 名以下）．

・血小板数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 24%，2 mg/kg 群 31%及び 10 mg/kg 群 22%であった．白血球数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 5%，2 mg/kg 群 22%及び 10 mg/kg 群 11%であった．好中球絶対数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 5%，2 mg/kg 群 4%及び 10 mg/kg 群 7%であった．

・血小板数，白血球数及び好中球絶対数について，Grade 3-4 に悪化した被験者はいずれの用量群でも認められなかった．

b） 血液生化学検査

肝機能検査値

肝機能検査値も多くの被験者では安定していたが，ベースラインから Grade が悪化した被験者は，総ビリルビンと比較して ALP，AST 及び ALT で多く認められた．

・ベースラインから Grade が悪化した被験者の割合は，ALP では 0.3 mg/kg 群 21%，2 mg/kg 群 28%及び 10 mg/kg 群 37%，AST では 0.3 mg/kg 群 22%，2 mg/kg 群 24%及び 10 mg/kg 群 31%，ALT では 0.3 mg/kg 群 15%，2 mg/kg 群 17%及び 10 mg/kg 群 30%であった．

・総ビリルビンに関して，ベースラインから Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 7%，2 mg/kg 群 11%及び 10 mg/kg 群 11%であった．

・いずれの肝機能パラメータについても Grade 3-4 まで悪化した被験者は少なかった（各用量群とも 3 名以下）．

腎機能検査

91%の被験者が腎切除術を施行されているが，クレアチニンを指標に評価した腎機能は多くの被験者で安定していた．

・クレアチニンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 24%，2 mg/kg 群 35%及び 10 mg/kg 群 41%であった．

・クレアチニンが Grade 3 に悪化した被験者は 2 名であり，いずれも 2 mg/kg 群の被験者であった．なお，いずれの被験者もベースラインのクレアチニンは Grade 2 であった．
・クレアチニンが Grade 4 に悪化した被験者は認められなかった．

3） 心電図

心電図記録は用量群，被験者及び測定日を盲検化し，独立した判定機関で評価した．

合計 146 名の心電図解析を行った．これらの被験者の平均年齢は 61.2 歳（範囲：37～81 歳）であり，多くは白人（93.8%），男性（71.2%）であった．

中心傾向解析

用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約を表 2.7.6.11-15 に示した．サイクル 1 又はサイクル 7 の 1 日目の QTcF 又は ΔQTcF には用量反応関係は認められなかった．QTcB の結果も概ね QTcF の結果と同様であり，本治験のニボルマブの用量範囲では，QTc 間隔に臨床的に意義のある影響は認められなかった．

表 2.7.6.11-15 用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約（CA209010 試験）
All Treated Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment ECG Measurement

Day	Time	Nivolumab Dose								
		0.3 mg/kg, IV			2.0 mg/kg, IV			10.0 mg/kg, IV		
		Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (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.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.8.1.1-1］

カテゴリカル解析

QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.11-16 に示した. QTcF 間隔が 480 msec を超える被験者又は ΔQTcF が 60 msec を超える被験者は，すべての用量群で認められなかった.

表 2.7.6.11-16　QTcF 間隔のカテゴリカル解析（QTcF 間隔及びΔQTcF の最大値）（CA209010 試験）

All Treated Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment ECG Measurement

Nivolumab Dose	Max QTcF Interval (msec) N (%)			Max ΔQTcF 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

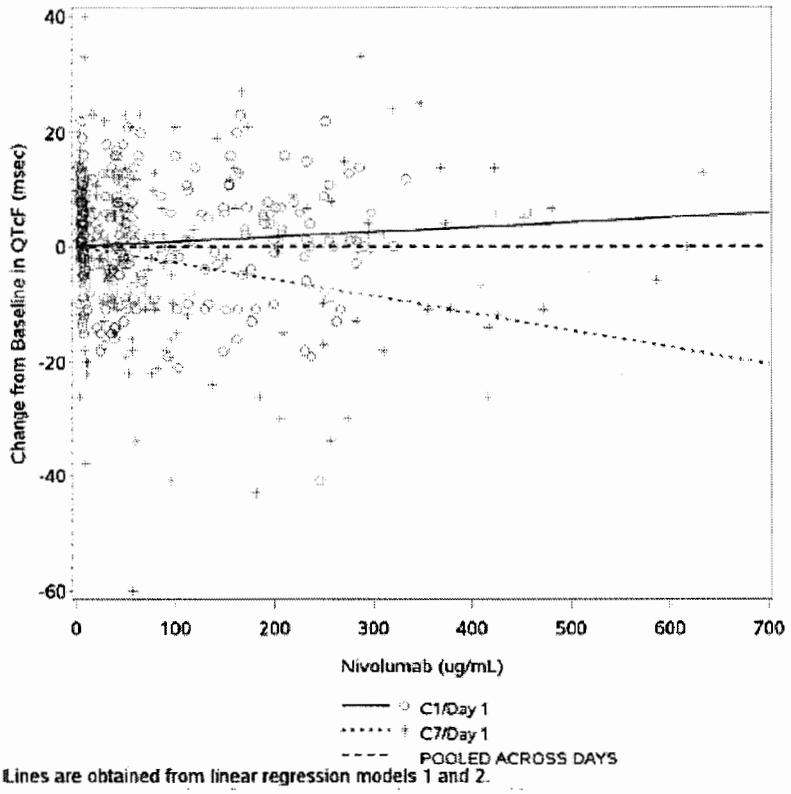
Abbreviations: QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; max = maximum; IV = intravenous.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.8.2.1-1］

ニボルマブ血清中濃度と QTcF 間隔との解析

ΔQTcF とニボルマブの血清中濃度との関係を，線形混合効果モデルを用いて解析した．ΔQTcF と時間を対応させたニボルマブ血清中濃度との関係を図 2.7.6.11-1 に示した．時期を因子に加えたモデルにおいて，サイクル 1 の 1 日目の血清中濃度と ΔQTcF の間には有意でない緩やかな正の傾き（0.01）が認められ，サイクル 7 の 1 日目の血清中濃度と ΔQTcF の間には有意でない負の傾き (-0.03) が認められた. 両時期のデータを合わせた傾きは 0.00 であった. いずれの場合も傾きの 95%信頼区間は 0 を含んでおり，ΔQTcF とニボルマブの血清中濃度との間に関連性は認められなかった.

図 2.7.6.11-1　ΔQTcF と時間を対応させたニボルマブ血清中濃度との関係（CA209010 試験）



Note: The mean steady-state Cmax for nivolumab for the Phase 3 dose (3 mg/kg, IV Q2weeks) is 112 μg/mL.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Figure.8.8.3-1］

各用量群について，時期別及び両時期のデータを併合した場合で，ニボルマブの平均最高濃度での QTcF への最大効果を推定した（表 2.7.6.11-17）．その結果は，混合効果モデルによる解析結果と同様であり，ΔQTcF の平均最大予測値とニボルマブの平均最高濃度との関連は認められなかった（傾き 0）．時期を因子として加えた場合（Model 2），混合効果モデルによる解析結果と一致した（サイクル 1 の 1 日目では変化量はわずかであり，サイクル 7 の 1 日目では変化量はより大きかった）．ΔQTcF の最大変化はベースラインからの負の変化（-10.3 ms）として認められ，そのときの 90%信頼区間の上限は 3.3 ms であった．

表 2.7.6.11-17　時間を対応させたニボルマブ血清中濃度における ΔQTcF の平均最大予測値と 90%信頼区間（CA209010 試験）

ECG Evaluable Subjects with Time Matched Concentration Measurement

Nivolumab Dose	Study Day	Mean Predicted ΔQTcF	90% CI	Nivolumab Concentration (μg/mL)
		Model 1: Pooled Across Days		
0.3 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-0.1, 0.1)	9.02
2.0 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-0.9, 0.9)	57.96
10.0 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-4.3, 4.3)	272.78
Estimated Population Slope	Pooled	0.00	(-0.02, 0.02)	Time-Matched
		Model 2: Including Study Day as Factor		
0.3 mg/kg, IV	C1D1	0.1	(0.0, 0.2)	7.82
	C7D1	-0.3	(-0.7, 0.1)	10.48
2.0 mg/kg, IV	C1D1	0.4	(-0.2, 0.9)	44.64
	C7D1	-2.0	(-4.7, 0.7)	70.34
10.0 mg/kg, IV	C1D1	-1.7	(-0.7, 4.1)	200.69
	C7D1	-10.3	(-23.8, 3.3)	353.36
Estimated Population Slope	C1D1	0.01	(-0.01, 0.02)	Time-Matched
	C7D1	-0.03	(-0.08, 0.02)	

Note: The mean steady-state Cmax for nivolumab for the Phase 3 dose (3 mg/kg, IV q2weeks) is 112 μg/mL.

Abbreviations: max = maximum; QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; ECG = electrocardiogram; CI = confidence interval; IV = intravenous; C1/7 = Cycle 1/7; D1 = Day 1.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.8.3-1］

4)　免疫原性

ベースラインと治験薬投与後の両方で抗薬物抗体（ADA）のデータを有する 133 名（0.3 mg/kg 群：47 名，2 mg/kg 群：43 名及び 10 mg/kg 群 43 名）で免疫原性を検討し，表 2.7.6.11-18 に示した．

- ベースラインでは，0.3，2 及び 10 mg/kg 群のそれぞれ 7 名（14.9%），2 名（4.7%）及び 6 名（14.0%）が ADA 陽性であった．
- ニボルマブ投与中には，合計 21 名（15.8%）に ADA が検出され，うち 3 名（2.3%；0.3 mg/kg 群）は投与期間中も継続して ADA 陽性であった．0.3 mg/kg 群の ADA 陽性割合（17 名［36.2%］）は，2 mg/kg 群（4 名［9.3%］）及び 10 mg/kg 群（0 名）より高かった．しかしながら，陽性検体での抗体価は低かった．
- 用量増加に伴い免疫原性が低下したのは，用いた ADA 測定法の限界（ニボルマブによる測定妨害など）による影響が考えられた．
- 112 名（84.2%）では ADA は陰性であった．
- persistent positive であった 3 名の安全性プロファイルは，他の被験者と同様であった．

表 2.7.6.11-18　免疫原性の要約（CA209010 試験）

All Treated Subjects with Baseline and at Least One Postbaseline Assessment

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 47	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 43	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 43	Total N = 133
BASELINE ADA POSITIVE	7 (14.9)	2 (4.7)	6 (14.0)	15 (11.3)
ADA POSITIVE	17 (36.2)	4 (9.3)	0	21 (15.8)
PERSISTENT POSITIVE	3 (6.4)	0	0	3 (2.3)
TRANSIENT POSITIVE	4 (8.5)	1 (2.3)	0	5 (3.8)
ONLY AT LAST SAMPLE	10 (21.3)	3 (7.0)	0	13 (9.8)
ADA NEGATIVE	30 (63.8)	39 (90.7)	43 (100.0)	112 (84.2)

Post-baseline assessments are assessments reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209010 試験）Table 8.10.1.2-1］

2.7.6.11.5 結論

薬物動態

・ニボルマブの 3 週間間隔投与により，静脈内持続投与終了時及びトラフの血清中ニボルマブ濃度は，初回投与時と定常状態のいずれにおいても用量に比例して増加した．

安全性

・10 mg/kg 群で発現頻度が高かった過敏症／注入反応を除き，有害事象における用量反応性は認められなかった．

・ニボルマブの安全性プロファイルは，すべての用量群で忍容であった．

・発現した有害事象の種類及び発現頻度はニボルマブの作用機序から予想されるものであり，先立って実施されたの第 I 相試験の成績と一致するものであった．

・死亡した被験者の割合は，いずれの用量群でも同様であった．治験薬の毒性による死亡は認められなかった．また，治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象も認められなかった．

・Grade 3-4 の留意すべき肺関連の有害事象（肺臓炎及び間質性肺疾患を含む）は認められなかった．

・ECG 解析の結果，検討した用量範囲ではニボルマブは QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された．QTcF のベースラインからの変化量とニボルマブの血清中濃度との間に関連性は認められなかった．

・ニボルマブの投与前後の ADA データを有する被験者において，ニボルマブに対する ADA 陽性となった被験者の割合は 15.8%であり，persistent positive の被験者は 2.3%であった．ニボルマブの免疫原性はない，若しくは臨床的な懸念は低いことが示唆されたが，高用量（2 及び 10 mg/kg 群）での ADA の検出には測定法の限界（ニボルマブによる測定妨害など）による影響が考えられた．

2.7.6.12 付録

2.7.6 の付録参照