2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 RCC の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 RCC に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 8
2.5.1.5 臨床開発の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 薬物間相互作用 10
2.5.3.2 母集団薬物動態解析 10
2.5.3.3 曝露量反応解析 11
2.5.3.4 QT 延長の可能性 11
2.5.3.5 免疫原性 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 12
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 13
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 15
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 24
2.5.4.5 日本人における有効性の考察 26
2.5.4.6 有効性のまとめ 29
2.5.5 安全性の概括評価 30
2.5.5.1 安全性評価の概観 30
2.5.5.2 全般的な曝露状況 31
2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 49
2.5.5.5 免疫介在性の有害事象（IMAE） 51
2.5.5.6 臨床検査値 51
2.5.5.7 抗薬物抗体の安全性への影響 52
2.5.5.8 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 52
2.5.5.9 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 52
2.5.5.10 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 52
2.5.5.11 市販後データ 53

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.1　本薬のベネフィットとリスク 53
2.5.6.2　結論 59
2.5.7　参考文献 61

表

表 2.5.1.4-1　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブの臨床データパッケージ 9
表 2.5.4.1-1　有効性を裏付ける試験 12
表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目 15
表 2.5.4.3-1　RCC 患者における OS の結果 17
表 2.5.4.3-2　RCC 患者における ORR の結果 19
表 2.5.4.3-3　RCC 患者における PFS の結果 21
表 2.5.4.3-4　RCC 患者における奏効期間の結果 23
表 2.5.4.3-5　RCC 患者における奏効に至るまでの期間の結果 23
表 2.5.4.4-1　PD-L1 発現状況別の部分集団解析（OS）（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 26
表 2.5.4.5-1　日本人における投与群別の予後因子が不良な被験者の割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 27
表 2.5.4.5-2　日本人集団における OS の調整解析 28
表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 30
表 2.5.5.1-2　有害事象名の読替えに利用した MedDRA のバージョン 31
表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量 32
表 2.5.5.4-1　各試験で発現率が 10%以上の留意すべき有害事象 50
表 2.5.5.4-2　エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度に認められた留意すべき有害事象（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 50
表 2.5.5.4-3　エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度に認められた留意すべき有害事象（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 51

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
AE-DC/D	Adverse events leading to discontinuation or death（投与中止又は死亡に至った有害事象）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BOR	最良総合効果
Cavgss	定常状態における平均血清中濃度
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CR	完全奏効
CYP	チトクローム P450
DOR	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床研究グループ）
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate（推定糸球体濾過量）
ESMO	The European Society for Medical Oncology（欧州臨床腫瘍学会）
EU	欧州連合
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
free T3	遊離トリヨードサイロニン
free T4	遊離サイロキシン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN-α	インターフェロン-α
IMAE	免疫介在性の有害事象
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IVRS	音声自動応答システム
IRC	独立画像評価委員会
KPS	Karnofsky Perfomance Score
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）
NCI-CTCAE	米国 National Cancer Institute -有害事象共通用語規準
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	非小細胞肺がん
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PPK	母集団薬物動態
PR	部分奏効
PS	Performance Status
PT	基本語

2.5 臨床に関する概括評価
ニボルマブ（RCC）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
QOL	生活の質
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
RCC	腎細胞がん
RECIST	固形がんの効果判定基準
SD	安定
SOC	器官別大分類
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UTD	Unable to determine（評価不能）
VC	中心コンパートメントの分布容積
VEGFR	血管上皮細胞増殖因子受容体

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社［現，Bristol-Myers Squibb 社（以下，BMS 社）］が作製した，ヒト PD-1［Programmed cell death-1，（別名：CD279）］に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより，抗腫瘍効果を示すと考えられている．

本薬は，世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本において 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．本薬は，2016 年 4 月 30 日時点で，日本，米国及び EU を含む 51 カ国で悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん），腎細胞がん（以下，RCC）のいずれか若しくは複数の適応に対して承認されている．

2.5.1.2 RCC の臨床的／病態生理学的側面

国内における悪性腫瘍による死亡数は 364872 名（2013 年）であり，国内の死亡原因の第 1 位となっている [1]．国立がん研究センターの報告によると，わが国における腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 23082 名（2011 年）であり，RCC は腎悪性新生物の 85～90%を占める [2]．RCC 患者の約 30%には診断時に転移が認められ，また，限局した病変に対する根治的腎摘出術を受けた患者についても 20～30%の割合で再発が認められる [3] [4]．転移性 RCC 患者の予後は不良であり，5 年生存率は約 20%である [5]．腎がん（腎盂を除く）による死亡数は，2010 年では 4049 名（男性：2738 名，女性：1311 名），2013 年では 4439 名（男性：3032 名，女性：1407 名）と報告されており増加傾向にある [1] [6]．RCC のリスク因子としては，喫煙 [7] [8]，肥満 [8] [9] 及び高血圧 [8] などが知られており，それらが単一ではなく複合的に作用して発がんのリスクを高めていると考えられている．また，透析患者での RCC の高率な発生 [10] 及び von Hippel-Lindau（VHL）病を罹患する患者と RCC の発症との関連性が報告されている [11]．RCC の予後分類法は複数あり，最も汎用されているものは Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（以下，MSKCC）リスク分類と International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類である [12] [13]．特に MSKCC リスク分類が最も広く用いられており，favorable リスク，intermediate リスク及び poor リスクに分類される．

進行性又は転移性 RCC の治療について，日米欧いずれの治療ガイドラインでも，MSKCC リスク分類に応じて推奨される薬剤が記載されている．血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤について，海外では VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤（以下，TKI）のソラフェニブ，スニ

チニブ，パゾパニブ及びアキシチニブ，VEGF 結合モノクローナル抗体のベバシズマブ［インターフェロン-α（以下，IFN-α）との併用］並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 7 剤が承認されており，日本ではこのうちベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．二次治療に用いる薬剤は，一次治療で用いられた薬剤別に推奨されており，一次治療で IFN-α などのサイトカイン療法が行われた患者には，スニチニブ，ソラフェニブなどの TKI が推奨されている．一方，一次治療で TKI による治療が行われた患者には，各ガイドラインともに mTOR 阻害剤のエベロリムスが推奨されている [14) ~16)]．更に，ESMO 及び NCCN のガイドラインでは，一次治療で TKI（ソラフェニブ，スニチニブなど）が無効となった患者に対し，同じ TKI であるアキシチニブも二次治療の選択肢として推奨されている [15) 16)]．

しかし，RCC の治療に用いられる血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤の有効性について，国内未承認のベバシズマブを含め，全生存期間（以下，OS）の延長効果が検証されているのは，日米欧のガイドラインにおいて特定のリスク集団を対象としたテムシロリムス（poor リスクの未治療の RCC 患者を対象とした IFN-α との比較試験）のみであり [17)]，リスク集団を限定せず，すべてのリスク集団を対象に OS の優越性が検証できた薬剤はない．二次治療で用いられる薬剤の有効性について，エベロリムスは TKI が無効となった進行性又は転移性 RCC 患者を対象に，プラセボに対して無増悪生存期間（以下，PFS）を 3 カ月延長（エベロリムス群：4.9 カ月，プラセボ群：1.9 カ月）したが，OS の延長は認められなかった（RECORD-1 試験）[18)]．また，アキシチニブは一次治療（スニチニブ，ベバシズマブと IFN-α の併用療法，テムシロリムス又はサイトカイン療法）に抵抗性を示した進行性 RCC 患者を対象に，ソラフェニブに対して PFS を 2 カ月延長（アキシチニブ群：6.7 カ月，ソラフェニブ群：4.7 カ月）したが，OS の延長は認められなかった（AXIS 試験）[19)]．

2.5.1.3　RCC に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.1 薬理学的分類に記載したとおり，本薬は PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がんに対する免疫反応を増強することで，抗腫瘍効果を示すと考えられている．PD-1 リガンドはヒトの様々な腫瘍組織において発現し，多くのがん腫では，切除した腫瘍組織における PD-1 リガンドの発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている．また，本薬の固形がんを対象とした CA209003 試験では，RCC の被験者において複数の奏効例が認められた．更に，2.5.1.2 RCC の臨床的／病態生理学的側面に記載したとおり，OS の延長効果が検証されている薬剤は日米欧のガイドラインにおいて未治療の進行性又は転移性の RCC 患者のうち poor リスクに分類される患者に推奨されているテムシロリムスのみであり，RCC に対して OS の延長が期待できる新薬の開発が切望されている．以上を踏ま

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

2.5.1.4　　臨床開発計画の簡潔的記述

小野薬品と BMS 社は，RCC を含む複数のがん腫を対象に本薬の臨床開発を進めている．RCC を対象とした試験は，海外試験 3 試験（CA209009 試験，CA209010 試験及び CA209016 試験）及び国際共同試験 2 試験（ONO-4538-03/CA209025 試験及び ONO-4538-16/CA209214 試験）の計 5 試験を現在実施中又は完了している．これらのうち，治療歴を有する患者のみを対象としている試験は ONO-4538-03/CA209025 試験及び CA209010 試験であり，未治療の患者を対象としている試験は ONO-4538-16/CA209214 試験である．CA209009 試験及び CA209016 試験は，治療歴を有する患者及び未治療の患者の両方を対象としている．

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す．本承認申請は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する本薬単剤療法での効能・効果の取得を目的としていることから，進行性又は転移性の RCC 患者を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を検討した 2 試験［海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）］を有効性及び安全性評価における主たる試験とした．また，悪性腫瘍を対象に本薬の忍容性を評価した国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001 試験及び CA209003 試験）も評価資料とした．なお，CA209003 試験及び CA209010 試験については初回の総括報告書の作成後に追跡調査データに基づく総括報告書の補遺が作成されており，本項は更新された結果に基づき記載した．

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

表 2.5.1.4-1　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するニボルマブの臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路	投与被験者数 （RCC 被験者数）
国内試験				
第Ⅰ相 ONO-4538-01 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 継続投与， 長期観察	悪性腫瘍患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 1，3，10，20 mg/kg， 単回投与及び反復投与 （Q2W），静脈内投与	17 名 （0 名）
海外試験				
第Ⅰ相 CA209001 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 単回／反復投与， 長期観察	悪性腫瘍患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，1，3，10 mg/kg， 単回投与及び反復投与静脈内投与	39 名 （1 名）
第Ⅰ相 CA209003 評価資料	非盲検，非対照， 用量漸増， 反復投与	進行・再発の悪性腫瘍（RCC，NSCLC，PC，CRC 及び MEL）患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.1，0.3，1，3，10 mg/kg， Q2W，静脈内投与	306 名 （34 名）
第Ⅱ相 CA209010 評価資料	二重盲検， 3 群比較	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，2 及び 10 mg/kg， Q3W，静脈内投与	167 名
国際共同試験				
第Ⅲ相 ONO-4538-03/ CA209025 評価資料	非盲検 実薬対照	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又転移性の淡明細胞型 RCC 患者	ニボルマブ（ONO-4538）： 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス：10 mg， 1 日 1 回，経口投与	803 名 （日本人：63 名） ニボルマブ：406 名 （日本人：37 名） エベロリムス：397 名 （日本人：26 名）

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，PC：前立腺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，
Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2.5.1.5　　臨床開発の経緯

ONO-4538-03/CA209025 試験の開始に際し，医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．[redacted]との見解を得た．また，[redacted]との見解を得た．[redacted]より本試験［目標被験者数（全体）：822 名，目標被験者数（日本）：50 名］を実施した．

その後，ONO-4538-03/CA209025 試験の結果が得られたことを受け，20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実

施し，[redacted]と考える旨の医薬品医療機器総合機構の見解を得て，本申請に至った．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

RCC 患者を対象に，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した CA209009 試験の結果を用い，本薬の薬物相互作用の可能性を検討した．日本人及び非日本人 RCC 患者を対象に，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した ONO-4538-03/CA209025 試験を含めた 9 試験から得られたデータを併合して PPK 解析を実施し，本薬の薬物動態を評価した．CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験で得られたデータを利用して，曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した．また，RCC 患者を対象に，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与した CA209010 試験の結果を用い，12 誘導心電図パラメータの変化を評価した．更に，RCC 患者を対象に，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与した ONO-4538-03/CA209025 試験における免疫原性を評価した．

新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請時（平成 25 年 12 月 24 日）までに実施した臨床薬物動態試験は，申請資料として既提出である（eCTD251209002）．

2.5.3.1　薬物間相互作用

抗体医薬品である本薬は，チトクローム P450（以下，CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため，併用薬との相互作用はないと考えられた．しかし，モノクローナル抗体のうち，サイトカインを変動させるものは，CYP の発現に間接的な影響を及ぼし，結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [20]．本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したとき，投与量によらず，いずれのサイトカインについても本薬投与後の明確な変動は認められなかった．このことから，本薬が CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く，CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた［2.7.2.2.2.1］．

2.5.3.2　母集団薬物動態解析

悪性腫瘍患者を対象とした国内外の 9 試験のデータを用い，PPK 解析を実施した［2.7.2.3.1］．最終モデルにおいて，本薬の CL に対する共変量として，体重，eGFR，Performance Status（以下，PS），血清アルブミン濃度，がん腫及び免疫原性が含まれた．ま

た，VC に対する共変量として，体重，性別及び NSCLC の組織型が含まれた．フルモデルにおいて，各共変量が本薬の CL 及び VC に及ぼす影響の程度を検討した．抗薬物抗体発現により本薬の CL は増加したが，その影響は 16%とわずかであった．本薬の CL 及び VC に対し，がん腫（NSCLC を対照としたときの RCC）の影響はそれぞれ 7%高値及び 4%高値とわずかであった．PPK 解析で構築した最終モデルを用いて，日本人及び非日本人 RCC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した際の，日本人及び非日本人の定常状態における平均血清中濃度（以下，Cavgss）を比較した．日本人及び非日本人の Cavgss に大きな差異は認められなかった．

2.5.3.3 曝露量反応解析

CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験で得られたデータを併合して，曝露量（Cavgss）と OS との関連性を評価した．最終モデルにおいて，検討した曝露量の範囲において本薬の曝露量と OS の延長との間に明確な関連性は認められなかった．

また，ONO-4538-03/CA209025 試験で得られたデータを利用して，曝露量と投与中止又は死亡に至った有害事象（以下，AE-DC/D）発現までの期間との関連性を評価した．検討した曝露量の範囲において本薬の曝露量の上昇に伴い AE-DC/D の発現リスクは減少した［2.7.2.3.2］．

2.5.3.4 QT 延長の可能性

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

2.5.3.5 免疫原性

RCC 患者に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与したとき，抗薬物抗体の陽性割合は低く，persistent positive（2 つ以上の連続した測定時点において陽性）の被験者はわずかであった［2.7.2.4.2.3］．PPK 解析において，陽性であった被験者の CL は陰性であった被験者に比べ若干高値を示したが，大きな差異はないと考えられた［2.7.2.4.2.4］．抗薬物抗体が陽性の被験者において，免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）は認められなかった［2.7.2.4.2.5］．抗薬物抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，免疫原性と安全性の間に関連性は認められなかった．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

進行性又は転移性の RCC に対する本薬の有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示した．RCC 患者に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内投与したときの有効性は，ONO-4538-03/CA209025 試験で評価した．なお，用法・用量が異なるが RCC 患者に対する本薬の有効性を検討した CA209003 試験及び CA209010 試験も評価資料とした．各試験の総括報告書の状況及びデータカットオフ日は表 2.7.3.1-2 に示した．

表 2.5.4.1-1 有効性を裏付ける試験

試験の種類 試験番号	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数 （有効性評価対象）
海外第Ⅰ相試験 CA209003	進行・再発の悪性腫瘍（RCC，NSCLC，PC，CRC 及び MEL）患者	非盲検，非対照，用量漸増単回／反復投与，長期観察	本薬：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	全体：306 名 （RCC：34 名）
海外第Ⅱ相試験 CA209010	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	二重盲検 3 群比較	本薬：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	168 名
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-03/ CA209025	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	非盲検 実薬対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス：10 mg，1 日 1 回，経口投与	821 名（日本人：63 名） 本薬群：410 名 （日本人：37 名） エベロリムス群：411 名 （日本人：26 名）

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，PC：前立腺がん，
Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2.5.4.1.1 試験デザインの概略

以下に CA209003 試験，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験の試験デザインについて概説する．

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）

本試験は，代替治療がない進行・再発の悪性腫瘍（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）患者を対象に，本薬を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした非盲検用量漸増試験である．用法・用量は，本薬 0.1～10 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとした．有効性評価の主な評価項目は奏効率（ORR）とし，抗腫瘍効果は 8 週間間隔で RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した．なお，有効性評価対象集団は 1 回以上本薬が投与された被験者とした．

2） 海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）

本試験は，1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，本薬の有効性を検討することを目的とした，無作為化二重盲検 3 群間用量探索第Ⅱ相試験である．用法・用量は，本薬 0.3，2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとした．主要評価項目は PFS とし，抗腫瘍効果は，最初の 12 カ月間は 6 週間間隔で，それ以降は 12 週間間隔で RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．有効性評価対象集団は無作為化されたすべての被験者とした．

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

本試験は，1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，本薬の有効性をエベロリムスと比較することを目的とした，無作為化非盲検第Ⅲ相試験である．無作為化にあたっては，地域，MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数）を割付因子として，本薬群とエベロリムス群に 1：1 の比率で割り付けた．本薬群の被験者には本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，対照群のエベロリムス群の被験者にはエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回経口投与した．抗腫瘍効果は，無作為化から 1 年目までは 8 週間間隔で，それ以降は 12 週間間隔で RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．治験薬の投与は，進行又は許容できない毒性が発現するまで継続可能とした．主要評価項目は OS とし，副次的評価項目は ORR，PFS，奏効期間，バイオマーカーとしての PD-L1 の評価などとした．OS の解析は，最終解析を約 569 件のイベント（死亡）発生後に，また中間解析を少なくとも 398 件のイベント（最終解析に必要なイベント数の 70%）発生後にそれぞれ実施することとし，正確に 398 件の OS イベントが発生した時点で中間解析を行った場合，p 値が 0.0148 以下であれば，データモニタリング委員会によって治験を有効中止することがあることを事前に規定した．有効性評価対象集団は，無作為化されたすべての被験者とした．

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

CA209003 試験では代替治療がない進行・再発の悪性腫瘍患者（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）を対象とし，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験では血管新生阻害剤の治療歴（CA209010 試験：1 剤以上，ONO-4538-03/CA209025 試験：1 又は 2 剤）を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．

全身状態が不良な患者を除外するため，CA209003 試験では PS（ECOG）が 2 以上の患者，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験では Karnofsky Perfomance Score（以下，KPS）が 70%未満の患者を除外基準として設定した．

上記 3 試験について，RCC 患者の性別は男性が多く（72.0～76.5%），年齢（中央値）は 57.5～62.0 歳，65 歳以上の被験者は 23.5～39.5%であった．

CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験では，大部分の被験者で，KPS が 80～100%（87.5%及び 93.3%），MSKCC リスク分類が favorable リスク又は intermediate リスクであった（33.3%又は 41.7%及び 35.7%又は 49.2%）．3 試験の RCC 患者はいずれも進行性又は転移性 RCC に対する治療歴があったが，ONO-4538-03/CA209025 試験では 3 レジメン以上（血管新生阻害剤の有無は問わない）の被験者が 4.6%と他の 2 試験（CA209010 試験：33.3%及び CA209003 試験：44.1%）より少なかった．血管新生阻害剤の治療歴は，CA209003 試験では 70.6%であり，他の 2 試験では 100%であった．

ONO-4538-03/CA209025 試験で無作為化された日本人の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は，男性（本薬群：70.3%，エベロリムス群：80.8%，以下同順），年齢 65 歳以上（54.1%，61.5%），KPS が 90%未満（13.5%，7.7%），MSKCC リスク分類の favorable リスク（43.2%，50.0%）及び poor リスク（8.1%，3.8%）であった．日本人と全体の患者背景について，年齢 65 歳以上（日本人：57.1%，全体：39.5%，以下同順），MSKCC リスク分類の favorable リスク（46.0%，35.7%）及び poor リスク（6.3%，15.1%），KPS が 90%未満（11.1%，34.2%）であった．MSKCC リスク分類及び進行性又は転移性 RCC に対する血管新生阻害剤の治療歴を層別因子とし，投与群（本薬群とエベロリムス群），人種（日本人と非日本人），投与群×人種を説明変数とした層別 Cox 比例ハザードモデルにおいて，投与群×人種の交互作用について有意差は認められなかった（p=0.2779）．
［2.7.3.3.1.1 試験対象集団　3）］

2.5.4.2.1　　有効性評価項目

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

表 2.5.4.2-1　主な有効性評価項目

評価項目	海外第Ⅰ相試験 （CA209003 試験）	海外第Ⅱ相試験 （CA209010 試験）	国際共同第Ⅲ相試験 （ONO-4538-03/CA209025 試験）
全生存期間 （Overall Survival：OS）	○	○	◎
奏効率 （Overall Response Rate：ORR）	◎	○	○
最良総合効果 （Best Overall Response：BOR）	○	○	○
無増悪生存期間 （Progression Free Survival：PFS）	○	◎	○
奏効期間 （Duration of Response：DOR）	○	○	○

◎：主要評価項目又は有効性の主な評価項目，○：副次的又はその他の評価項目

2.5.4.3　有効性を裏付ける試験の結果の概要

1）　全生存期間（OS）

各試験の RCC 患者における OS の結果を表 2.5.4.3-1 にまとめた．

ONO-4538-03/CA209025 試験では，あらかじめ規定した 398 名のイベントが発生した時点で中間解析を実施した．本試験における OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］（群間差 5.45 カ月），本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0018）．なお，中間解析の結果に基づき本試験は有効中止となったため，中間解析を最終解析とした．本試験の本薬群及びエベロリムス群の生存率は，それぞれ 6 カ月時点で 89.2%及び 81.2%，12 カ月時点で 76.0%及び 66.7%であり，いずれも本薬群が数値上高かった［2.7.3.3.2.1 OS　3）a）］．

CA209003 試験における RCC 患者の OS（中央値）は，22.4 カ月［95%CI：12.5，－］であった［イベント発生割合 56%（19/34 名）］．各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 29.3 カ月［95%CI：11.5，－］及び 18.8 カ月［95%CI：11.4，－］であった．また，CA209010 試験の各用量群の OS（中央値）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 18.45 カ月［80%CI：16.23，23.98］，25.46 カ月［80%CI：19.78，31.24］及び 24.82 カ月［80%CI：15.31，25.95］であった［イベント発生割合はそれぞれ 68.3%（41/60 名），64.8%（35/54 名）及び 68.5%（37/54 名）］．両試験における 12 カ月（又は 1 年）生存率は，CA209003 試験の RCC 被験者で 71%，CA209010 試験の各用量群で 63.3～71.8%であった［2.7.3.3.2.1 OS　1），2.7.3.3.2.1 OS　2）］．

ONO-4538-03/CA209025 試験の日本人の結果について，イベント発生割合は，25.4%［本薬群：29.7%（11/37 名）及びエベロリムス群：19.2%（5/26 名）］であり，全体の 48.5%［それぞれ 44.6%（183/410 名）及び 52.3%（215/411 名）］と比較して低かった．日本人の OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月［95%CI：23.62，－］，エベロリムス群では中央値

に未達であり，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 1.68［95%CI：0.58，4.84］（Cox 比例ハザードモデル）及び 1.50［95%CI：0.49，4.54］（層別 Cox 比例ハザードモデル）であった．日本人の 12 カ月時点の生存率は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 97.2%及び 92.3%であった［2.7.3.3.2.1 OS　3）b）］．

本試験の日本人における OS についての検討は 2.5.4.5 項に記載した．

表 2.5.4.3-1　RCC 患者における OS の結果

解析集団	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）			
	本薬 1 mg/kg, Q2W	本薬 10 mg/kg, Q2W	本薬 0.3 mg/kg, Q3W	本薬 2 mg/kg, Q3W	本薬 10 mg/kg, Q3W	本薬 3 mg/kg, Q2W		エベロリムス 10 mg, QD	
						全体 b)	日本人	全体 b)	日本人
対象被験者数	18	16	60	54	54	410	37	411	26
イベント発生数（%）	19（56）		41（68.3）	35（64.8）	37（68.5）	183（44.6）	11（29.7）	215（52.3）	5（19.2）
OS［CI］ a)	29.3 カ月［11.5，－］	18.8 カ月［11.4，－］	18.45 カ月［16.23，23.98］	25.46 カ月［19.78，31.24］	24.82 カ月［15.31，25.95］	25.00 カ月［21.75，－］	27.37 カ月［23.62，－］	19.55 カ月［17.64，23.06］	－
6 カ月生存率［CI］ a)						89.2%［85.7，91.8］	100%［100，100］	81.2%［77.0，84.7］	92.3%［72.6，98.0］
12 カ月（又は 1 年）生存率［CI］ a)	71%［52，83］		63.3%［54.8，70.7］	71.8%［63.0，78.9］	70.4%［61.6，77.5］	76.0%［71.5，79.9］	97.2%［81.9，99.6］	66.7%［61.8，71.0］	92.3%［72.6，98.0］
24 カ月（又は 2 年）生存率［CI］ a)	48%［30，64］		41.7%［33.5，49.7］	52.5%［43.3，60.9］	51.9%［42.8，60.1］				
36 カ月（又は 3 年）生存率［CI］ a)	44%［26，60］		33.2%［25.5，41.0］	40.4%［31.5，49.0］	33.1%［25.1，41.4］				

a）CA209003 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は 95%信頼区間，CA209010 試験は 80%信頼区間
b）本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］（層別 log rank 検定，p＝0.0018）
Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回

2)　奏効率（ORR）

各試験のRCC患者におけるORRの結果を表2.5.4.3-2にまとめた.

ONO-4538-03/CA209025試験におけるORR（実施施設の医師判定）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ25.1%（103/410名）［95%CI：21.0，29.6］及び5.4%（22/411名）［95%CI：3.4，8.0］であり，本薬群のORRはエベロリムス群と比較して有意に高かった（Cochran-Mantel Haenszel検定，p＜0.0001）．また，本薬群のエベロリムス群に対するオッズ比は5.98［95%CI：3.68，9.72］であった［2.7.3.3.2.2 ORR　3）a）］.

CA209003試験のRCC患者におけるORR（実施施設の医師判定）は，29.4%（10/34名）［95%CI：15.1，47.5］であり，各用量群では1 mg/kg群及び10 mg/kg群でそれぞれ27.8%（5/18名）［95%CI：9.7，53.5］及び31.3%（5/16名）［95%CI；11.0，58.7］であった．また，CA209010試験におけるORR（実施施設の医師判定）は，0.3 mg/kg群，2 mg/kg群及び10 mg/kg群でそれぞれ20.0%（12/60名）［80%CI：13.4，28.2］，22.2%（12/54名）［80%CI：15.0，31.1］及び20.4%（11/54名）［80%CI：13.4，29.1］であり，用量反応性は認められなかった（正確なCochran-Armitage傾向検定，p＞0.99）．［2.7.3.3.2.2 ORR 1），2.7.3.3.2.2 ORR　2）］.

ONO-4538-03/CA209025試験の日本人の結果について，ORRは本薬群で43.2%（16/37名）［95%CI：27.1，60.5］であり，エベロリムス群の7.7%（2/26名）［95%CI：0.9，25.1］を上回っており，オッズ比は9.14［95%CI：1.76，88.33］であった（Unweighted）．日本人のORRは，全体集団と同様に，エベロリムス群と比較して本薬群で数値上，上回っていた［2.7.3.3.2.2 ORR　3）b）］.

表 2.5.4.3-2　RCC 患者における ORR の結果

解析集団	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）			
	本薬 1 mg/kg, Q2W	本薬 10 mg/kg, Q2W	本薬 0.3 mg/kg, Q3W	本薬 2 mg/kg, Q3W	本薬 10 mg/kg, Q3W	本薬 3 mg/kg, Q2W		エベロリムス 10 mg, QD	
						全体	日本人	全体	日本人
対象被験者数	18	16	60	54	54	410	37	411	26
奏効者数	5	5	12	12	11	103	16	22	2
ORR [CI] a)	27.8% [9.7, 53.5]	31.3% [11.0, 58.7]	20.0% [13.4, 28.2]	22.2% [15.0, 31.1]	20.4% [13.4, 29.1]	25.1% [21.0, 29.6]	43.2% [27.1, 60.5]	5.4% [3.4, 8.0]	7.7% [0.9, 25.1]
最良総合効果（BOR） n（%）									
CR	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (3.8)
PR	5 (27.8)	4 (25.0)	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)	99 (24.1)	16 (43.2)	20 (4.9)	1 (3.8)
SD	7 (38.9)	7 (43.8)	22 (36.7)	23 (42.6)	24 (44.4)	141 (34.4)	15 (40.5)	227 (55.2)	20 (76.9)
PD	5 (27.8)	3 (18.8)	24 (40.0)	18 (33.3)	17 (31.5)	143 (34.9)	6 (16.2)	114 (27.7)	4 (15.4)
UTD	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (3.4)	1 (1.9)	2 (3.7)	23 (5.6)	0 (0.0)	47 (11.4)	0 (0.0)

抗腫瘍効果は実施医療機関の医師によって CA209003 試験は RECIST ガイドライン 1.0 版に，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて判定された．

a）CA209003 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験：Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間，CA209010 試験：Clopper-Pearson 法による 80%信頼区間

Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回，UTD：Unable to determine（Not Evaluable を含む）

3)　無増悪生存期間（PFS）

各試験のRCC患者におけるPFSの結果を表2.5.4.3-3にまとめた.

ONO-4538-03/CA209025試験におけるPFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ4.60カ月［95%CI：3.71，5.39］及び4.44カ月［95%CI：3.71，5.52］であった．本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は0.88［95%CI：0.75，1.03］であり，両群間に統計学的な有意差は認められなかった（層別log rank検定：p＝0.1135）．また，本試験のPFS率は，6カ月時では本薬群及びエベロリムス群のいずれも39%であり，12カ月時ではそれぞれ23%及び19%であった［2.7.3.3.2.3 PFS　3）a）］.

CA209003試験のRCC患者におけるPFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，1 mg/kg群及び10 mg/kg群でそれぞれ4.73カ月［95%CI：1.94，10.91］及び7.95カ月［95%CI：1.74，13.96］であった．また，CA209010試験の各用量群におけるPFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，0.3 mg/kg群，2 mg/kg群及び10 mg/kg群でそれぞれ2.69カ月［80% CI：1.81，3.02］，4.04カ月［80%CI：2.76，4.24］及び4.17カ月［80%CI：2.79，5.49］であり，用量反応性は認められなかった（層別log-rank傾向検定，p=0.924，両側20%有意水準）．CA209003試験のRCC患者の48週時の無増悪生存率（以下，PFS率）は35%（1 mg/kg群：33%及び10 mg/kg群：37%）であり，CA209010試験の6カ月時のPFS率は30.4～35.7%であった．［2.7.3.3.2.3 PFS　1），2.7.3.3.2.3 PFS　2）］.

ONO-4538-03/CA209025試験の日本人の結果について，イベント発生割合は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ73.0%（27/37名）及び65.4%（17/26名）であり，全体［それぞれ77.6%（318/410名）及び78.3%（322/411名）］と同程度であった．日本人におけるPFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ5.59カ月［95%CI：4.99，11.10］及び9.43カ月［95%CI：5.09，15.51］，ハザード比は1.02［95% CI：0.55，1.89］（Cox比例ハザードモデル）であった．また，日本人の本薬群及びエベロリムス群のPFS率は，それぞれ6カ月時点で46%及び66%，12カ月時点で31%及び30%であった．日本人におけるPFSの結果は，全体集団と概ね類似していた［2.7.3.3.2.3 PFS　3）b）］.

表 2.5.4.3-3　RCC 患者における PFS の結果

解析集団	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）			
	1 mg/kg, Q2W	本薬 10 mg/kg, Q2W	本薬 0.3 mg/kg, Q3W	本薬 2 mg/kg, Q3W	本薬 10 mg/kg, Q3W	本薬 3 mg/kg, Q2W		エベロリムス 10 mg, QD	
						全体	日本人	全体	日本人
対象被験者数	18	16	60	54	54	410	37	411	26
増悪イベント発生数（%）	16（89）	12（75）	49（81.7）	46（85.2）	49（90.7）	318（77.6）	27（73.0）	322（78.3）	17（65.4）
PFS［CI］[a]	4.73 カ月［1.94，10.91］	7.95 カ月［1.74，13.96］	2.69 カ月［1.81，3.02］	4.04 カ月［2.76，4.24］	4.17 カ月［2.79，5.49］	4.60 カ月［3.71，5.39］	5.59 カ月［4.99，11.10］	4.44 カ月［3.71，5.52］	9.43 カ月［5.09，15.51］
PFS 率　%［CI］[a]									
6 カ月	50%[b]［26，70］	67%[b]［38，85］	30.4%［22.8，38.3］	33.4%［25.0，42.0］	35.7%［27.3，44.1］	39%［35，44］	46%［29，61］	39%［33，44］	66%［42，81］
12 カ月又は 1 年	33%[c]［14，55］	37%[c]［14，61］				23%［19，27］	31%［17，47］	19%［15，23］	30%［13，50］
24 カ月又は 2 年	8%[d]［1，29］	15%[d]［2，38］							

抗腫瘍効果は実施医療機関の医師によって CA209003 試験は RECIST ガイドライン 1.0 版に，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は 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．CA209003 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は 95%信頼区間，CA209010 試験は 80%信頼区間．

b）24 週時の PFS 率，c）48 週時の PFS 率，c）96 週時の PFS 率

Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回

4） 奏効期間

各試験の RCC 患者における奏効期間の結果を表 2.5.4.3-4 にまとめた.

ONO-4538-03/CA209025 試験において，奏効が認められた被験者における奏効期間（中央値）は，本薬群（103/410 名）で 11.99 カ月［95%CI：7.85，23.03］，エベロリムス群（22/411 名）で 11.99 カ月［95%CI：6.44，－］であった［2.7.3.3.2.4 奏効期間 3）］.

CA209003 試験において奏効が認められた 10 名（各用量群 5 名）の奏効期間（中央値）は 12.9 カ月であり，各用量群ともに 12.9 カ月であった. CA209010 試験において奏効が認められた被験者（0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 12 名，12 名及び 11 名）の奏効期間（中央値）は，0.3 mg/kg 群では未達，2 mg/kg 群で 21.6 カ月及び 10 mg/kg 群で 22.3 カ月であった［2.7.3.3.2.4 奏効期間 1），2.7.3.3.2.4 奏効期間 2）］.

ONO-4538-03/CA209025 試験の日本人の結果について，本薬群で奏効が認められた 16 名の奏効期間（中央値）は 13.72 カ月［95%CI：2.20，－］であり，エベロリムス群では奏効が認められた 2 名の奏効期間（中央値）は未達であった［2.7.3.3.2.4 奏効期間 3）］.

5） 奏効に至るまでの期間

各試験の RCC 患者における奏効に至るまでの期間の結果を表 2.5.4.3-5 にまとめた.

ONO-4538-03/CA209025 試験において，奏効が認められた被験者における奏効に至るまでの期間（中央値）［最小値～最大値］は，本薬群（103/410 名）で 3.52 カ月［1.4～24.8］，エベロリムス群（22/411 名）で 3.70 カ月［1.5～11.2］であった［2.7.3.3.2.5 奏効に至るまでの期間 3）］.

CA209003 試験において各用量群の奏効に至るまでの期間（中央値）は未解析であり，その最小値～最大値は 1 mg/kg 群（5/18 名）で 7.7～47.7 週（1.8～11.0 カ月*），10 mg/kg 群（5/16 名）で 7.9～31.3 週（1.8～7.2 カ月*）であった. CA209010 試験の各用量群の奏効に至るまでの期間の中央値［最小値～最大値］は，0.3 mg/kg 群（12/60 名）で 2.76 カ月［1.3～5.6］，2 mg/kg 群（12/54 名）で 3.01 カ月［1.4～6.9］及び 10 mg/kg（11/54 名）で 2.76 カ月［1.2～10.0］であった［2.7.3.3.2.5 奏効に至るまでの期間 1），2.7.3.3.2.5 奏効に至るまでの期間 2）］.

ONO-4538-03/CA209025 試験の日本人の結果については，エベロリムス群で奏効が認められた被験者が 2/26 名であったため，解析を行わなかった［2.7.3.3.2.5 奏効に至るまでの期間 3）］.

*：1 カ月を 30.4375 日として

表 2.5.4.3-4　RCC 患者における奏効期間の結果

解析集団	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）			
	本薬 1 mg/kg, Q2W	本薬 10 mg/kg, Q2W	本薬 0.3 mg/kg, Q3W	本薬 2 mg/kg, Q3W	本薬 10 mg/kg, Q3W	本薬 3 mg/kg, Q2W		エベロリムス 10 mg, QD	
						全体	日本人	全体	日本人
対象被験者数	18	16	60	54	54	410	37	411	26
奏効者数	5	5	12	12	11	103	16	22	2
奏効期間（中央値）［CI］[a)]	12.9 カ月［9.2, －］	12.9 カ月［8.4, －］	－	21.6 カ月［4.17, 35.35］	22.3 カ月［4.80, 31.67］	11.99 カ月［7.85, 23.03］	13.72 カ月［2.20, －］	11.99 カ月［6.44, －］	－

抗腫瘍効果は実施医療機関の医師によって CA209003 試験は RECIST ガイドライン 1.0 版に，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は 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．CA209003 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験は 95%信頼区間，CA209010 は 80%信頼区間．

Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回，－：未達

表 2.5.4.3-5　RCC 患者における奏効に至るまでの期間の結果

解析集団	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）			
	本薬 1 mg/kg, Q2W	本薬 10 mg/kg, Q2W	本薬 0.3 mg/kg, Q3W	本薬 2 mg/kg, Q3W	本薬 10 mg/kg, Q3W	本薬 3 mg/kg, Q2W		エベロリムス 10 mg, QD	
						全体	日本人	全体	日本人
対象被験者数	18	16	60	54	54	410	37	411	26
奏効者数	5	5	12	12	11	103	16	22	2
奏効までの期間（中央値）［最少～最大］	未解析［7.7～47.7 週］	未解析［7.9～31.3 週］	2.76 カ月［1.3～5.6］	3.01 カ月［1.4～6.9］	2.76 カ月［1.2～10.0］	3.52 カ月［1.4～24.8］	未解析	3.7 カ月［1.5～11.2］	未解析

Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回

6） 健康関連 QOL

ONO-4538-03/CA209025 試験では，Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms（以下，FKSI-DRS）に基づく QOL スコアによりアウトカム評価を実施した．本薬群の FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，ベースラインから 104 週時点まで経時的に増加し，ベースラインからの FKSI-DRS の QOL スコアの変化量（中央値）は，104 週までの各時点において，エベロリムス群と比較して，本薬群で有意な差が認められた（$p<0.05$）[21]．日本人における FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）も全体と同様に，本薬群でベースラインと比較して増加する傾向が認められた．

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 内因性・外因性要因の検討

部分集団解析は，ONO-4538-03/CA209025 試験及び CA209010 試験で OS に対して行った．また，ONO-4538-03/CA209025 試験では ORR 及び PFS に対しても行った．

（1） OS（部分集団解析）

ONO-4538-03/CA209025 試験の OS について，ベースラインの MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤の治療歴，地域，年齢，性別，人種，喫煙状況，KPS，サイトカイン療法の有無，診断から最初の全身治療までの時間及び Heng リスク分類を検討因子として部分集団解析を行った．

全体の部分集団解析においては，75 歳以上とアジア人の部分集団でハザード比が 1.0 を超えていたが，これらの部分集団のハザード比の 95%CI の幅は大きく，いずれも 1.0 をまたいでいた．その他の部分集団における本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 1.0 を下回っていた．特に，MSKCC リスク分類が poor リスクの集団及び KPS が 90%未満の集団では，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 0.6 を下回り，ハザード比の 95%CI の上限が 0.8 未満であった．

日本人の部分集団解析においては，血管新生阻害剤の治療歴が 1 剤の部分集団で，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 1.0 を下回っていた．その他の部分集団ではいずれもハザード比が 1.0 を上回っていたが，いずれの集団も 95%CI が 1.0 をまたいでいた［2.7.3.3.3.1 OS（部分集団解析） 1）］．

CA209010 試験では，3 用量群の全データを基に，MSKCC リスク分類，前治療歴（レジメン数），血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数）及びベースラインの KPS を検討因子として部分集団解析を行った（部分集団が 10 名未満の場合は実施しなかった）．

MSKCC リスク分類による部分集団解析で，OS（中央値）は favorable リスクで 35.5 カ月，intermediate リスクで 22.1 カ月及び poor リスクで 12.5 カ月であった．Intermediate リスクの poor リスクに対するハザード比が 0.55［95%CI：0.35，0.85］及び favorable リスクの poor リスクに対するハザード比が 0.41［95%CI：0.25，0.67］であり，それぞれ統計学的な有意差が認められた．その他の部分集団解析ではいずれもハザード比の 95%CI が 1.0 をまたいでいた［2.7.3.3.3.1 OS（部分集団解析） 2）］．

（2） ORR（部分集団解析）

ONO-4538-03/CA209025 試験の ORR について，OS と同じ検討因子に対して部分集団解析を行った．ONO-4538-03/CA209025 試験ではいずれの部分集団においても本薬群の ORR がエベロリムス群を数値上，上回っていた．なお，本試験の日本人における ORR に対する部分集団解析は，エベロリムス群で奏効が認められた被験者が 2/26 名であったため実施しなかった［2.7.3.3.3.2 ORR（部分集団解析）］．

（3） PFS（部分集団解析）

ONO-4538-03/CA209025 試験の PFS について，OS と同じ検討因子に対して部分集団解析を行った．全体及び日本人における部分集団解析において，全体の Heng リスク分類の favorable リスクでの部分集団を除いて，本薬群の有効性がエベロリムス群に対して明らかに劣る部分集団は認められなかった［2.7.3.3.3.3 PFS（部分集団解析）］．

（4） PD-L1 発現に基づく部分集団解析

ONO-4538-03/CA209025 試験において，評価可能な腫瘍細胞に占める PD-L1 陽性細胞の割合（1，5 及び 10%）をカットオフ値として，OS，PFS 及び ORR に対して PD-L1 発現状況別の部分集団解析を行った．PD-L1 発現状況別の部分集団解析（OS）の結果を表 2.5.4.4-1 に示した．

PD-L1 発現が 1%以上の被験者について，OS（中央値）は本薬群（94 名）及びエベロリムス群（87 名）でそれぞれ 21.82 カ月及び 18.79 カ月であり，ハザード比は 0.79［95%CI：0.53，1.17］であった（層別なし）．また，PD-L1 発現が 1%未満の被験者では，OS（中央値）は本薬群（276 名）及びエベロリムス群（87 名）でそれぞれ 27.37 カ月及び 21.22 カ月であり，ハザード比は 0.77［95%CI：0.60，0.97］であった．OS（中央値）は両群ともに PD-L1 発現が 1%以上の被験者と比較して 1%未満の被験者で数値上長かった．

以上より，PD-L1 陽性のカットオフ値を 1%とした部分集団解析において，PD-L1 の発現状況にかかわらずエベロリムス群と比較して本薬群で OS の延長が認められており，PD-L1

の発現と有効性に明らかな関連性は認められていないことから，RCC において PD-L1 の発現状況に基づき，本薬の推奨投与対象を限定する必要はないと考えた．なお，PD-L1 陽性のカットオフ値を 5%及び 10%とした部分集団解析においては，PD-L1 発現が 5%以上及び 10%以上の被験者数が限られており，確定的な結論を考察することは困難であると考えた．［2.7.3.3.3.4　PD-L1 の発現と有効性の関連性］．

表 2.5.4.4-1　PD-L1 発現状況別の部分集団解析（OS）（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

PD-L1 発現		投与群（N）	OS［95%CI］	ハザード比［95%CI］[a)]
カットオフ値 1%	陰性（PD-L1＜1%）	本薬群（276）	27.37 カ月［21.39，－］	0.77［0.60，0.97］
		エベロリムス群（299）	21.22 カ月［17.71，26.22］	
	陽性（PD-L1≧1%）	本薬群（94）	21.82 カ月［16.46，28.06］	0.79［0.53，1.17］
		エベロリムス群（87）	18.79 カ月［11.86，19.91］	
カットオフ値 5%	陰性（PD-L1＜5%）	本薬群（326）	24.61 カ月［21.39，－］	0.77［0.62，0.96］
		エベロリムス群（345）	19.98 カ月［17.71，24.67］	
	陽性（PD-L1≧5%）	本薬群（44）	21.91 カ月［13.96，－］	0.74［0.41，1.32］
		エベロリムス群（41）	18.10 カ月［10.35，－］	
カットオフ値 10%	陰性（PD-L1＜10%）	本薬群（338）	27.37 カ月［21.39，－］	0.75［0.60，0.93］
		エベロリムス群（356）	19.75 カ月［17.61，24.34］	
	陽性（PD-L1≧10%）	本薬群（32）	18.68 カ月［12.94，－］	1.06［0.54，2.10］
		エベロリムス群（30）	19.25 カ月［11.66，－］	

a）Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

2.5.4.5　　日本人における有効性の考察

ONO-4538-03/CA209025 試験における全体の層別 Cox 比例ハザードモデルによる OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月及び 19.55 カ月，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬のエベロリムスに対する優越性が検証された．一方，日本人における Cox 比例ハザードモデルによる OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月，エベロリムス群では中央値に未達，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 1.68［95%CI：0.58，4.84］（Cox 比例ハザードモデル）及び 1.50［95%CI：0.49，4.54］（層別 Cox 比例ハザードモデル）であった．また，日本人における本薬群及びエベロリムス群の生存率は，それぞれ 6 カ月時点で 100%及び 92.3%，12 カ月時点で 97.2%及び 92.3%であった．以下，日本人の OS について検討した．

1）　　国別の OS 解析

ONO-4538-03/CA209025 試験に参加した 24 カ国について，国別に OS の解析を行った結果，本薬群及びエベロリムス群の被験者数がいずれも 10 名以上であった 10 カ国のうち，ハザード比が 1.0 を上回った国は 3 カ国［イタリア（ハザード比：2.15），日本（ハザード比：

1.68）及びイギリス（ハザード比：1.08）］であった．なお，上記 10 カ国の両群合算でのイベント発生割合には幅があり，日本が 25.4%で最も低く，次いで米国が 44.1%，カナダが 46.2%，イギリスを含む 4 カ国が 50%台，2 カ国が 60%台であり，イタリアが 73.7%で最も高かった［2.7.3.3.2.1 OS 3）c）］．

国別の OS 解析において，ハザード比が 1.0 を上回る結果は，日本以外の国でも認められ，また国別のイベント発生割合に幅が認められた．

2） 非日本人，日本人における交互作用の解析

全体集団を対象として，IVRS に登録された MSKCC リスク分類（favorable リスク，intermediate リスク，poor リスク）及び過去に受けた血管新生阻害剤の治療歴（1 剤，2 剤）を層別因子とし，投与群，人種（日本人，非日本人）及び投与群×人種を説明変数とした層別 Cox 比例ハザードモデルにおいて，投与群×人種の交互作用に有意差は認められていない［2.7.3.3.1.1 試験対象集団 3）］．

3） 日本人における予後因子を含めた調整解析

RCC の予後因子として報告されている MSKCC リスク分類（poor リスク）[12]，Heng リスク分類（poor リスク）[13]，KPS（＜90%）[22]，RCC 診断から薬物治療開始までの期間（1 年未満）[23]，肝臓転移（あり）[24]，転移臓器数（＞1）[25] 及び糖尿病（病歴）[26] について，日本人における投与群別の予後因子が不良な被験者の割合を表 2.5.4.5-1 にまとめた．

日本人において，すべての項目で予後因子が不良な被験者の割合は，エベロリムス群と比較して本薬群で数値上高かった．

表 2.5.4.5-1 日本人における投与群別の予後因子が不良な被験者の割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

All Randomized Subjects

予後因子	本薬群	エベロリムス群
MSKCC リスク分類（poor リスク）	3 / 37（8.1%）	1 / 26（3.8%）
Heng リスク分類（poor リスク）	6 / 37[a)]（16.2%）	3 / 26[b)]（11.5%）
Karnofsky Performance Status（＜90%）	5 / 37（13.5%）	2 / 26（7.7%）
診断から治療開始までの期間（1 年未満）	21 / 37[a)]（56.8%）	11 / 26[b)]（42.3%）
肝臓転移（あり）	8 / 37（21.6%）	2 / 26（7.7%）
転移臓器数（＞1）	31 / 37（83.8%）	19 / 26（73.1%）
糖尿病（病歴）	7 / 37（18.9%）	4 / 26（15.4%）

a）37 名のうち 4 名は未報告
b）26 名のうち 6 名は未報告

日本人の OS について，割付因子である MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤の治療歴，並びに予後因子のうち未報告者のいない KPS，肝臓転移，転移臓器数及び糖尿病を調整因子とした調整解析の結果を表 2.5.4.5-2 に示した．

投与群を単一の共変量とし，割付因子に KPS，肝臓転移，転移臓器数及び糖尿病のいずれかを層別因子に加えた層別 Cox 比例ハザードモデルでは，日本人における本薬群のエベロリムス群に対するハザード比が 1.00（1 未満）～1.52 であった．また，MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤の治療歴による傾向スコア及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルでは，日本人のハザード比が 1.31［95%CI：0.43，4.04］であり，MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤の治療歴，並びに KPS，肝臓転移，転移臓器数，糖尿病のうちいずれかによる傾向スコア及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルでは，日本人のハザード比が 1.15～1.37 であり，予後因子による調整解析によりハザード比が 1.0 に近づく傾向が伺えた．

表 2.5.4.5-2　日本人集団における OS の調整解析

解析対象集団：All Randomized Subjects

調整因子	エベロリムス群に対する本剤群のハザード比（層別Cox比例ハザードモデル）[a]		エベロリムス群に対する本剤群のハザード比（Cox比例ハザードモデル）[b]	
	HR[95%CI]	AUC	HR[95%CI]	AUC
なし	1.68 [0.58, 4.84]	114.91	－	－
MSKCCリスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数）	1.50 [0.49, 4.54]	65.57	1.31 [0.43, 4.04]	113.88
MSKCCリスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），KPS	1.00[c] [0.30, 3.35]	49.14	1.15 [0.37, 3.64]	111.66
MSKCCリスク分類，血管新生阻害剤を含むレジメン数，肝臓転移の有無	1.33 [0.40, 4.36]	52.65	1.19 [0.38, 3.75]	113.08
MSKCCリスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），転移臓器数（1個以下，2個以上）	1.11 [0.35, 3.51]	58.01	1.16 [0.37, 3.65]	112.99
MSKCCリスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），糖尿病（病歴）の有無	1.52 [0.45, 5.17]	55.09	1.37 [0.46, 4.14]	114.24

a）調整因子を層別因子，投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した．
b）調整因子による傾向スコア及び投与群を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した．
c）1未満であった．

4）　日本人における有効性の考察

ONO-4538-03/CA209025 試験における日本人の OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月，エベロリムス群では中央値に未達で，日本人のエベロリムス群に対する本薬群のハザード比は 1.68（Cox 比例ハザードモデル）及び 1.50（層別比例ハザードモデル）であり，ハザード比が 1.0 を上回った．

国別に OS の解析を行った結果，各投与群の被験者数がいずれも 10 名以上の 10 カ国のうち，日本以外でもイタリア及びイギリスでハザード比が 1.0 を上回っていた．また，この 10 カ国における両群合算のイベント発生割合は，最も低い日本（25.4%）から最も高いイタリア（73.7%）まで幅が認められた．日本人におけるイベント発生数は，試験開始時には中間解析時点で 29 イベントを想定していたが，実際には 16 イベントであり，想定よりも少なかった．

また，日本人の予後因子について検討した結果，予後因子が不良の被験者の割合は，すべての因子でエベロリムス群と比較して本薬群で数値上高く，日本人の OS について層別因子に予後因子を含めた調整解析を行ったところ，日本人における本薬群のエベロリムス群に対するハザード比が 1.0 に近づく傾向が伺えた．これらのことから，日本人において本薬群のエベロリムス群に対するハザード比が 1.0 より大きくなった要因として，予後因子による影響が考えられた．

以上の検討結果より，日本人におけるイベント発生数が少なく確定的な考察は困難であるが，日本人の OS に予後因子が影響した可能性が考えられた．また，投与群と人種（日本人と非日本人）の間で交互作用が認められなかったことも勘案すると，本試験における日本人の OS の結果から，全体と日本人の有効性の一貫性を否定するものではないと考える．

2.5.4.6　有効性のまとめ

本薬の RCC に対する有効性について，ONO-4538-03/CA209025 試験で OS を主要評価項目として，本薬群（中央値：25.00 カ月）のエベロリムス群（中央値：19.55 カ月）に対する優越性が検証された（ハザード比：0.73）．また，副次評価項目の ORR も本薬群（25.1%）はエベロリムス群（5.4%）より有意に高かった．ONO-4538-03/CA209025 試験の PFS（中央値）について，本薬群（4.60 カ月）とエベロリムス群（4.44 カ月）に統計学的な有意差は認められなかったが，PFS の Kaplan-Meier 曲線及び PFS 率において 6 カ月を超えてから本薬群とエベロリムス群との間に数値的な差が認められていることから，本薬の長期投与によるベネフィットが示唆されていると考える．以上の結果より，進行性又は転移性の RCC に対する本薬の有効性はエベロリムスを上回ると考えた．

ONO-4538-03/CA209025 試験の日本人における成績について，2.5.4.5 項で述べたとおり，日本人におけるイベント発生数が少なく確定的な考察は困難であるが，OS に予後因子が影響している可能性が考えられた．また，投与群と人種（日本人と非日本人）の間で交互作用が認められていないことから，本試験における結果は，全体と日本人の有効性の一貫性を否定するものではないと考える．

以上，ONO-4538-03/CA209025 試験の結果から RCC に対する本薬の有効性がエベロリムスを上回ることが検証され，本薬の有効性は日本人患者においても否定されるものではないと考えた．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

1) 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示す．RCC 患者に対して本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与したときの安全性は，ONO-4538-03/CA209025 試験の結果に基づき評価した．また，RCC 患者に対して本薬を他の用法・用量で静脈内投与した 2 試験（CA209003 試験及び CA209010 試験）の安全性の結果についても本項に示した．なお，CA209010 試験において QT 延長作用の可能性について検討した結果は［2.7.2.4.1］に示し，本薬の忍容性を評価した 2 試験［ONO-4538-01 試験及び CA209001 試験］の結果は 2.7.6 個々の試験結果のまとめに示した．

表 2.5.5.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験番号（評価／参考）	用法・用量	安全性評価対象者数	対象
国内試験				
第Ⅰ相	ONO-4538-01 評価資料	本薬：1，3，10，20 mg/kg，Q2W，静脈内投与	17 名	悪性腫瘍患者
海外試験				
第Ⅰ相	CA209001 評価資料	本薬：0.3，1，3，10 mg/kg，静脈内投与	39 名 RCC 患者：1 名	悪性腫瘍患者
	CA209003 評価資料	本薬：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	306 名 RCC 患者：34 名	進行・再発の悪性腫瘍（RCC，NSCLC，PC，CRC 及び MEL）患者
第Ⅱ相	CA209010 評価資料	本薬：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	167 名	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者
国際共同試験				
第Ⅲ相	ONO-4538-03/ CA209025 評価資料	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス：10 mg，1 日 1 回，経口投与	803 名 （日本人 63 名） 本薬群：406 名 （日本人 37 名） 対照群：397 名 （日本人 26 名）	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，PC：前立腺がん，CRC：大腸がん，
MEL：悪性黒色腫，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2)　安全性の評価方法

すべての試験に共通の安全性評価項目として，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），ホルモン検査として甲状腺刺激ホルモン（以下，TSH），遊離トリヨードサイロニン（以下，free T3）及び遊離サイロキシン（以下，free T4），理学的検査，体重，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）並びに PS（ECOG）又は KPS を設定した．加えて，CA209003 試験及び CA209010 試験では心電図検査を，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験では経皮的酸素飽和濃度を測定した．また，CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験においては留意すべき有害事象も評価した．

有害事象名は MedDRA を用いて基本語（以下，PT）に読替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．各試験で用いた MedDRA のバージョンを表 2.5.5.1-2 に示した．なお，CA209003 試験及び CA209010 試験は初回の総括報告書の作成後に追跡調査データに基づく総括報告書の補遺が作成されており，本項は更新された結果に基づき記載した．有害事象の Grade は，CA209003 試験では NCI-CTCAE v3.0 を，CA209010 試験及び ONO4538-03/CA209025 試験では NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

本薬との因果関係は，1．関連あり（治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する），2．関連なし（治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定した．

有害事象（重篤な有害事象を含む）の調査期間は，ONO-4538-03/CA209025 試験では治験薬の最終投与後 30 日まで，CA209003 試験及び CA209010 試験（Addendum）では治験薬の最終投与後 100 日までとした．ただし，CA209010 試験の総括報告書では，有害事象の調査期間は治験薬の最終投与後 30 日まで，重篤な有害事象の調査期間は治験薬の最終投与後 90 日までの調査結果に基づいて記載されている．また，ONO-4538-03/CA209025 試験における免疫介在性有害事象（以下，IMAE）の調査期間は，治験薬の最終投与後 100 日までとした．

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

試験	MedDRA のバージョン
海外第 I 相試験（CA209003 試験）	15.1
海外第 II 相試験（CA209010 試験）	17.1
国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）	18.0

2.5.5.2　全般的な曝露状況

CA209003 試験及び ONO-4538-03/CA209025 では本薬を 2 週間間隔で静脈内投与した．CA209010 試験では本薬を 3 週間間隔で静脈内投与した．各試験の投与回数及び総投与量を表 2.5.5.2-1 にまとめた．

いずれの試験においても治療期の主な中止理由は病勢進行であった［2.7.4.1.4］．

表 2.5.5.2-1　各試験の投与回数及び総投与量

試験	海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）		海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）	
投与群	1 mg/kg，Q2W	10 mg/kg，Q2W	0.3 mg/kg，Q3W	2 mg/kg，Q3W	10 mg/kg，Q3W	本薬群［3 mg/kg，Q2W］	
						全体	日本人
投与被験者数／無作為化被験者数	18/18	16/16	59/60	54/54	54/54	406/410	37/37
投与回数 a)							
平均値（標準偏差）	18.3（14.93）	23.3（16.84）	13.3（16.48）	12.2（14.42）	14.5（16.43）	19.2（16.25）	24.4（17.00）
中央値（最小値－最大値）	12.0（2－48）	18.5（2－48）	6.0（1－57）	7.5（1－57）	8.0（1－61）	12.0（1－65）	20.0（2－58）
総投与量［mg/kg］							
平均値（標準偏差）	18.1（14.74）	232.1（167.41）	3.98（4.942）	24.37（28.847）	143.76（163.168）	57.72（49.025）	73.28（51.085）
中央値（最小値－最大値）	12.0（2－48）	184.3（20－476）	1.80（0.3－17.1）	15.00（2.0－114.0）	79.84（10.0－609.8）	36.03（0.5－195.1）	60.19（6.0－174.1）

a）投与を継続している被験者を含む.
Q2W：2 週間間隔，Q3W:3 週間間隔，QD：1 日 1 回

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）

RCC 患者において，有害事象は 100%（34/34 名）に，副作用は 85.3%（29/34 名）に認められた．最終投与後 100 日までに死亡した被験者は 17.6%（6/34 名）であったが，治験薬と関連のある死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 52.9%（18/34 名）に，重篤な副作用は 14.7%（5/34 名）に認められた．Grade 5 の有害事象は 8.8%（3/34 名）に認められ，Grade 5 の副作用は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 52.9%（18/34 名）に，Grade 3-4 の副作用は 17.6%（6/34 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 11.8%（4/34 名），副作用により投与を中止した被験者は 8.8%（3/34 名）に認められた．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 1）］

2） 海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）

有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 98.3%（58/59 名），100%（54/54 名）及び 98.1%（53/54 名）に，副作用はそれぞれ 76.3%（45/59 名），66.7%（36/54 名）及び 75.9%（41/54 名）に認められた．カットオフ日までに死亡した被験者はそれぞれ 67.8%（40/59 名），64.8%（35/54 名）及び 68.5%（37/54 名）であったが，治験薬と関連のある死亡はいずれの群でも認められなかった．重篤な有害事象はそれぞれ 47.5%（28/59 名），64.8%（35/54 名）及び 40.7%（22/54 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 5.1%（3/59 名），11.1%（6/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．Grade 5 の有害事象はそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められたが，Grade 5 の副作用はいずれの群でも認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 42.4%（25/59 名），61.1%（33/54 名）及び 48.1%（26/54 名）に，Grade 3 の副作用はそれぞれ 6.8%（4/59 名），16.7%（9/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められ，Grade 4 の副作用はいずれの群でも認められなかった．有害事象により投与を中止した被験者は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），22.2%（12/54 名）及び 14.8%（8/54 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 3.4%（2/59 名），13.0%（7/54 名）及び 7.4%（4/54 名）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 2）］

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a） 全体

有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 97.8%（397/406 名）及び 97.2%（386/397 名）に，副作用はそれぞれ 78.6%（319/406 名）及び 87.9%（349/397 名）に認め

られた．データベースロック日（2015 年 6 月 18 日）までに死亡した被験者はそれぞれ 44.6%（181/406 名）及び 53.7%（213/397 名）であり，最終投与後 30 日までに死亡した被験者はそれぞれ 4.7%（19/406 名）及び 8.6%（34/397 名）であった．治験薬と関連のある死亡（最終投与からの期間は問わない）は本薬群で認められなかったが，エベロリムス群で 0.5%（2/397 名）に認められた．重篤な有害事象はそれぞれ 47.8%（194/406 名）及び 43.6%（173/397 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 11.6%（47/406 名）及び 13.4%（53/397 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それぞれ 17.7%（72/406 名）及び 20.7%（82/397 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 7.6%（31/406 名）及び 13.1%（52/397 名）であった．Grade 5 の有害事象はそれぞれ 3.4%（14/406 名）及び 6.8%（27/397 名）に認められ，Grade 5 の副作用はエベロリムス群でのみ 0.5%（2/397 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 53.2%（216/406 名）及び 56.4%（224/397 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.7%（76/406 名）及び 36.5%（145/397 名）に認められた．

エベロリムス群と比較して本薬群で 5%以上高かった項目は，Grade 3-4 の重篤な有害事象（本薬群：36.5%，エベロリムス群：29.2%，以下同順）であり，本薬群で 5%以上低かった項目は全ての死亡（44.6%，53.7%），最終投与後 100 日までの死亡（13.8%，20.2%），副作用（78.6%，87.9%），Grade 3-4 の副作用（18.7%，36.5%）及び投与中止に至った副作用（7.6%，13.1%）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象　3）a）］

b）　日本人

有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 97.3%（36/37 名）及び 100%（26/26 名）に，副作用はそれぞれ 78.4%（29/37 名）及び 100%（26/26 名）に認められた．データベースロック日（2015 年 6 月 18 日）までに死亡した被験者は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 29.7%（11/37 名）及び 19.2%（5/26 名）であり，最終投与後 30 日までに死亡した被験者は本薬群の 2.7%（1/37 名）のみであった．治験薬と関連のある死亡（最終投与からの期間は問わない）はいずれの群でも認められなかった．重篤な有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 35.1%（13/37 名）及び 30.8%（8/26 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 16.2%（6/37 名）及び 26.9%（7/26 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エベロリムス群でそれぞれ 13.5%（5/37 名）及び 30.8%（8/26 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 10.8%（4/37 名）及び 23.1%（6/26 名）であった．Grade 3-4 の有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 56.8%（21/37 名）及び 69.2%（18/26 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.9%（7/37 名）及び 53.8%（14/26 名）に認められた．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった項目は，全ての死亡（本薬群：29.7%，エベロリムス群：19.2%，以下同順）であった．本薬群で発現率が 5%以上低かった項目は，Grade 3-4 の有害事象（56.8%，69.2%），副作用（78.4%，100%），Grade 3-4 の副作用（18.9%，53.8%），重篤な副作用（16.2%，26.9%），投与中止に至った有害事象及び副作用（有害事象：13.5%，30.8%及び副作用：10.8%，23.1%）並びに投与中止に至った Grade 3-4 の有害事象及び副作用（有害事象：2.7%，19.2%及び副作用：2.7%，11.5%）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 3）b）］

2.5.5.3.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）

RCC 患者において，発現率が 20%以上の有害事象は，疲労 55.9%（19/34 名），下痢及び食欲減退が各 38.2%（13/34 名），呼吸困難 35.3%（12/34 名），便秘，悪心，咳嗽及び頭痛が各 32.4%（11/34 名），嘔吐，関節痛，背部痛，皮膚乾燥及び発疹が各 29.4%（10/34 名），体重減少 26.5%（9/34 名），筋力低下，そう痒症及び不眠症が各 23.5%（8/34 名）並びに末梢性浮腫，発熱及び浮動性めまいが各 20.6%（7/34 名）であった．

発現率が 20%以上の副作用は，疲労 41.2%（14/34 名）及び発疹 26.5%（9/34 名）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 1）］

2） 海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）

発現率が 20%以上の有害事象は，0.3 mg/kg 群では疲労 40.7%（24/59 名），咳嗽 32.2%（19/59 名），悪心及び呼吸困難が各 27.1%（16/59 名）並びに末梢性浮腫及び便秘が各 22.0%（13/59 名），2 mg/kg 群では疲労 44.4%（24/54 名），咳嗽 37.0%（20/54 名），便秘 35.2%（19/54 名），悪心，背部痛及び関節痛が各 29.6%（16/54 名），食欲減退及び四肢痛が各 27.8%（15/54 名），末梢性浮腫 22.2%（12/54 名）並びに呼吸困難及び上気道感染が各 20.4%（11/54 名），10 mg/kg 群では疲労 51.9%（28/54 名），背部痛 31.5%（17/54 名），下痢 29.6%（16/54 名），関節痛 27.8%（15/54 名），悪心及び呼吸困難が各 24.1%（13/54 名），発疹 22.2%（12/54 名）並びに嘔吐，咳嗽及び食欲減退が各 20.4%（11/54 名）であった．発現率が 20%以上の副作用は，0.3 mg/kg 群では疲労 23.7%（14/59 名），2 mg/kg 群では疲労 24.1%（13/54 名），10 mg/kg 群では疲労 37.0%（20/54 名）であった［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 2）］．

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a)　全体

本薬群で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労 48.0%（195/406 名），咳嗽 31.8%（129/406 名），悪心 28.3%（115/406 名），下痢 23.6%（96/406 名），呼吸困難 23.2%（94/406 名），食欲減退 22.9%（93/406 名），便秘 22.7%（92/406 名）及び背部痛 21.4%（87/406 名）であった．また，本薬群で発現率が 20%以上の副作用は，疲労 33.0%（134/406 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労 44.8%（178/397 名），咳嗽 35.5%（141/397 名），貧血 35.0%（139/397 名），口内炎 31.7%（126/397 名），下痢 31.2%（124/397 名），食欲減退 30.5%（121/397 名），悪心 28.7%（114/397 名），呼吸困難 26.7%（106/397 名），末梢性浮腫 25.7%（102/397 名），発疹 23.2%（92/397 名）並びに粘膜の炎症 20.7%（82/397 名），発熱 20.2%（80/397 名）であった．また，エベロリムス群で発現率が 20%以上の副作用は，疲労 33.8%（134/397 名），口内炎 29.5%（117/397 名），貧血 23.7%（94/397 名），下痢 21.2%（84/397 名）及び食欲減退 20.7%（82/397 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は，背部痛（本薬群：21.4%，エベロリムス群：15.6%，以下同順），関節痛（19.7%，14.4%），そう痒症（18.5%，12.6%），筋肉痛（9.6%，3.5%）及び甲状腺機能低下症（6.9%，1.5%）であり，エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった副作用は，甲状腺機能低下症（5.9%，0.5%）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，貧血（本薬群：19.2%，エベロリムス群：35.0%，以下同順），口内炎（4.9%，31.7%），末梢性浮腫（14.3%，25.7%），粘膜の炎症（3.7%，20.7%），高トリグリセリド血症（5.2%，18.9%），肺臓炎（4.7%，15.4%），鼻出血（2.5%，14.1%）及び味覚異常（3.4%，13.4%）であり，その他に本薬群で発現率が 5%以上低かった有害事象は，下痢（23.6%，31.2%），食欲減退（22.9%，30.5%），発疹（15.8%，23.2%），無力症（8.9%，16.4%），高血糖（8.4%，15.6%），高コレステロール血症（0.5%，9.3%）及び血中コレステロール増加（1.7%，7.8%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった副作用は，口内炎（2.0%，29.5%），貧血（7.9%，23.7%），咳嗽（8.9%，19.4%），粘膜の炎症（2.7%，18.9%），高トリグリセリド血症（1.2%，16.1%），肺臓炎（3.9%，14.6%）及び味覚異常（2.7%，12.8%）であり，その他に本薬群で発現率が 5%以上低かった副作用は，下痢（12.3%，21.2%），食欲減退（11.8%，20.7%），発疹（10.1%，19.9%），末梢

性浮腫（4.2%，14.1%），呼吸困難（7.4%，12.8%），高血糖（2.2%，11.6%），鼻出血（0.7%，10.3%），高コレステロール血症（0.5%，7.3%）及び血中コレステロール増加（0.2%，6.0%）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象　3）a）］

b）日本人

本薬群で発現率が 20%以上の有害事象は，鼻咽頭炎 32.4%（12/37 名），発疹 27.0%（10/37 名）並びに下痢，倦怠感，発熱及び貧血が各 21.6%（8/37 名）であった．本薬群で発現率が 20%以上の副作用は認められなかった．

エベロリムス群で発現率が 20%以上の有害事象は，口内炎 76.9%（20/26 名），血小板数減少及び貧血が各 53.8%（14/26 名），高トリグリセリド血症，発熱及び末梢性浮腫が各 34.6%（9/26 名），鼻咽頭炎及び悪心が各 30.8%（8/26 名），血中コレステロール増加，高血糖，発疹，そう痒症，間質性肺疾患，高血圧及び蛋白尿が各 26.9%（7/26 名）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群，皮膚乾燥，疲労及び頭痛が各 23.1%（6/26 名）であった．エベロリムス群で発現率が 20%以上の副作用は，口内炎 76.9%（20/26 名），血小板数減少 50.0%（13/26 名），貧血 46.2%（12/26 名），高トリグリセリド血症 30.8%（8/26 名），高血糖及び間質性肺疾患が各 26.9%（7/26 名）並びに血中コレステロール増加，発疹，そう痒症及び発熱が各 23.1%（6/26 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は，嘔吐（本薬群：16.2%，エベロリムス群：3.8%，以下同順），筋肉痛（16.2%，3.8%），高尿酸血症（16.2%，3.8%）及び浮動性めまい（10.8%，0%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった副作用は認められなかった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，口内炎（本薬群：13.5%，エベロリムス群：76.9%，以下同順），血小板数減少（13.5%，53.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%，23.1%），貧血（21.6%，53.8%），末梢性浮腫（5.4%，34.6%），高トリグリセリド血症（8.1%，34.6%），発熱（21.6%，34.6%），悪心（18.9%，30.8%），血中コレステロール増加（0%，26.9%），間質性肺疾患（5.4%，26.9%），蛋白尿（5.4%，26.9%），高血糖（13.5%，26.9%），高血圧（13.5%，26.9%），そう痒症（16.2%，26.9%），皮膚乾燥（5.4%，23.1%），頭痛（8.1%，23.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.8%，23.1%），肺臓炎（0%，19.2%），便秘（5.4%，19.2%），不眠症（5.4%，19.2%），背部痛（8.1%，19.2%），爪破損（2.7%，15.4%），鼻出血（0%，15.4%），味覚異常（5.4%，15.4%）及び胃炎（0%，11.5%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった副作用は，

口内炎（2.7%，76.9%），血小板数減少（2.7%，50.0%），貧血（16.2%，46.2%），高トリグリセリド血症（5.4%，30.8%），高血糖（2.7%，26.9%），間質性肺疾患（5.4%，26.9%），血中コレステロール増加（0%，23.1%），そう痒症（5.4%，23.1%），発疹（8.1%，23.1%），便秘（0%，19.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，19.2%），肺臓炎（0%，19.2%），蛋白尿（0%，19.2%），皮膚乾燥（0%，15.4%），爪破損（0%，15.4%），鼻出血（0%，15.4%），味覚異常（2.7%，15.4%）及び血中クレアチニン増加（2.7%，15.4%）であった．［2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 3）b）］

4） 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，有害事象の発現率は全体で 97.8%（397/406 名），日本人で 97.3%（36/37 名），副作用の発現率はそれぞれ 78.6%（319/406 名）及び 78.4%（29/37 名）であり，全体と日本人で有害事象及び副作用の発現率に大きな差異はなかった．

本薬群で認められた有害事象のうち，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上高かった事象は，鼻咽頭炎（全体：9.1%，日本人：32.4%，以下同順），発疹（15.8%，27.0%），倦怠感（4.2%，21.6%），リンパ球数減少（3.7%，18.9%），高尿酸血症（2.7%，16.2%）及び血小板数減少（2.0%，13.5%）であったが，日本人で発現率が 10%以上高かった副作用はなかった．日本人のみに認められた有害事象は，肝機能異常，間質性肺疾患，関節周囲炎，脂質異常症，歯周炎及び水疱性皮膚炎が各 2 名（5.4%），意識消失，胃腸吻合合併症，角膜炎，肝酵素上昇，器質化肺炎，気管支肺炎，気管内挿管合併症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，口の錯感覚，口腔知覚不全，骨髄炎，擦過傷，四肢不快感，脂漏性皮膚炎，歯肉痛，心臓内血栓，第 6 脳神経麻痺，中毒性皮疹，注射部位反応，腸炎，椎間板突出，軟便，肺腺癌，皮脂欠乏性湿疹，皮膚硬結，皮膚剥脱，頻脈性不整脈，吻合部出血，変形性関節症，変形性脊椎症，変色便及び慢性甲状腺炎が各 1 名（2.7%）であり，日本人のみに認められた副作用は，好中球数減少，高尿酸血症，脂質異常症及び間質性肺疾患が各 2/37 名（5.4%），耳鳴，慢性甲状腺炎，口腔知覚不全，肝機能異常，気管支肺炎，胃腸炎，歯周炎，肝酵素上昇，耐糖能障害，頭蓋内出血，無気肺，肺出血，器質化肺炎，水疱性皮膚炎，皮膚硬結及び中毒性皮疹が各 1/37 名（2.7%）であった．

なお，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上低かった有害事象は，疲労（全体：48.0%，日本人：18.9%，以下同順），咳嗽（31.8%，16.2%），呼吸困難（23.2%，8.1%），便秘（22.7%，5.4%），背部痛（21.4%，8.1%），関節痛（19.7%，5.4%）及び四肢痛（12.1%，0%）であり，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上低かった副作用は，疲労（33.0%，16.2%）であった．

2.5.5.3.3　　死亡

1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003 試験）

本試験の RCC 患者で最終投与後 100 日までに死亡に至った被験者は 17.6%（6/34 名）であった．死亡理由はいずれも悪性疾患（病勢進行）であり，本薬と関連のある死亡は認められなかった．［2.7.4.2.1.2 死亡　1）］

2）　海外第Ⅱ相試験（CA209010 試験）

本試験でデータカットオフ時点までに死亡に至った被験者は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 67.8%（40/59 名），64.8%（35/54 名）及び 68.5%（37/54 名）であり，各用量群で大きな差異はなかった．主な死亡理由は病勢進行［0.3 mg/kg 群で 62.7%（37/59 名），2 mg/kg 群で 59.3%（32/54 名）及び 10 mg/kg 群で 63.0%（34/54 名）］であり，いずれの用量群でも本薬と関連のある死亡は認められなかった．［2.7.4.2.1.2 死亡 2）］

3）　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a）　全体

本薬群で最終投与後 30 日及び 100 日までに死亡した被験者はそれぞれ 4.7%（19/406 名）及び 13.8%（56/406 名）であった．主な死亡理由は病勢進行［それぞれ 3.7%（15/406 名）及び 12.1%（49/406 名）］であり，本薬と関連のある死亡は認められなかった．

エベロリムス群で最終投与後 30 日及び 100 日までに死亡した被験者はそれぞれ 8.6%（34/397 名）及び 20.2%（80/397 名）であった．主な死亡理由は病勢進行［それぞれ 6.8%（27/397 名）及び 17.9%（71/397 名）］であった．最終投与後 30 日までに死亡した 0.5%（2/397 名）はエベロリムスと関連のある死亡（腸管虚血及び肺炎が各 1 名）であった．［2.7.4.2.1.2 死亡　3）a）］

b）　日本人

本薬群で最終投与後 30 日及び 100 日までに死亡した被験者はいずれも 2.7%（1/37 名）であった．この 1 名の死亡理由は心不全であり，本薬との因果関係は否定された．

エベロリムス群で最終投与後 30 日までに死亡した被験者は認められず，最終投与後 100 日までに死亡した被験者は 3.8%（1/26 名）であった．この 1 名の死亡理由は病勢進行であった．［2.7.4.2.1.2 死亡　3）b）］

4） 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，最終投与後 30 日までに死亡した被験者は全体で 4.7%（19/406 名），日本人で 2.7%（1/37 名），最終投与後 100 日までに死亡した被験者は全体で 13.8%（56/406 名），日本人で 2.7%（1/37 名）であった．

本薬群の全体及び日本人において，本薬と関連のある死亡は認められなかった．

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

1） 海外第 I 相試験（CA209003 試験）

RCC 患者において，重篤な有害事象は 52.9%（18/34 名）に，重篤な副作用は 14.7%（5/34 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，呼吸困難及び悪性新生物進行が各 11.8%（4/34 名），痙攣 8.8%（3/34 名）並びに胸水及び急性腎不全が各 5.9%（2/34 名）であり，2 名以上に認められた重篤な副作用はなかった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 1）］

2） 海外第 II 相試験（CA209010 試験）

重篤な有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 47.5%（28/59 名），64.8%（35/54 名）及び 40.7%（22/54 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 5.1%（3/59 名），11.1%（6/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．各用量群で 2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，0.3 mg/kg 群で悪性新生物進行，高カルシウム血症及び貧血が各 5.1%（3/59 名）並びに肺塞栓症，腎細胞癌，脊髄圧迫，痙攣，悪心，便秘，疼痛及び急性腎不全が各 3.4%（2/59 名）であり，2 mg/kg 群で脊髄圧迫 7.4%（4/54 名），悪性新生物進行 5.6%（3/54 名）並びに喀血，胸水，錯感覚，膵炎，末梢性浮腫，肺炎，脱水，高血糖，貧血，急性腎不全及び低血圧が各 3.7%（2/54 名）であり，10 mg/kg 群で肺塞栓症及び呼吸困難が各 5.6%（3/54 名）並びに悪性新生物進行，中枢神経系転移，腹痛及び肺炎が各 3.7%（2/54 名）であった．いずれの群でも 2 名以上の被験者に認められた重篤な副作用はなかった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 2）］

3） 国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a） 全体

重篤な有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 47.8%（194/406 名）及び 43.6%（173/397 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 11.6%（47/406 名）及び 13.4%（53/397 名）に認められた．

本薬群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，悪性新生物進行 5.4%（22/406 名），胸水 3.4%（14/406 名），肺炎 2.7%（11/406 名），高カルシウム血症 2.5%（10/406 名），肺臓炎，脊髄圧迫及び急性腎不全が各 2.0%（8/406 名），背部痛及び貧血が各 1.7%（7/406 名），中枢神経系転移，呼吸困難，下痢及び心筋梗塞が各 1.5%（6/406 名），敗血症，便秘及び腎不全が各 1.2%（5/406 名）並びに癌疼痛，遠隔転移を伴う腎細胞癌，喀血，肺塞栓症，腹痛，疼痛，発熱及び高血糖が各 1.0%（4/406 名）であった．また，本薬群で発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肺臓炎 1.7%（7/406 名）及び下痢 1.2%（5/406 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，悪性新生物進行 6.0%（24/397 名），肺炎 3.8%（15/397 名），胸水 3.3%（13/397 名），肺臓炎及び貧血が各 3.0%（12/397 名），肺塞栓症 1.8%（7/397 名），小腸閉塞，背部痛，発熱，全身健康状態低下，高血糖及び急性腎不全が各 1.3%（5/397 名）並びに呼吸困難 1.0%（4/397 名）であった．また，エベロリムス群で発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肺臓炎 3.0%（12/397 名）並びに肺炎及び貧血が各 1.3%（5/397 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，高カルシウム血症（本薬群：2.5%，エベロリムス群：0.5%）であった．また，エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な副作用は認められなかった．

一方，エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上低かった重篤な有害事象及び副作用は認められなかった．［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象　3）a）］

b） 日本人

重篤な有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 35.1%（13/37 名）及び 30.8%（8/26 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 16.2%（6/37 名）及び 26.9%（7/26 名）に認められた．

本薬群で 2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，癌疼痛 8.1%（3/37 名）及び中枢神経系転移 5.4%（2/37 名）であった．本薬群で 2 名以上に認められた重篤な副作用は認められず，その他に重篤な副作用として下痢，貧血，食欲減退，頭蓋内出血，器質化肺炎及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）に認められた．

エベロリムス群で 2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，間質性肺疾患 7.7%（2/26 名）であった．エベロリムス群で 2 名以上に認められた重篤な副作用は，間質性肺疾患 7.7%（2/26 名）であり，その他に重篤な副作用として肺炎，マイコプラズマ性肺炎，敗血症，視床出血，肺臓炎，多形紅斑及び腎機能障害が各 3.8%（1/26 名）に認められた．
［2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象　3）b）］

4） 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，重篤な有害事象の発現率は全体で 47.8%（194/406 名），日本人で 35.1%（13/37 名），重篤な副作用の発現率は全体で 11.6%（47/406 名），日本人で 16.2%（6/37 名）であり，重篤な有害事象の発現率は日本人と比較して全体でやや高かった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は，中枢神経系転移（全体：1.5%，日本人：5.4%，以下同順），癌疼痛（1.0%，8.1%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった重篤な副作用は認められなかった．また，日本人のみに認められた重篤な有害事象は心臓内血栓，腸炎，肺腺癌，器質化肺炎及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であり，日本人のみに認められた重篤な副作用は頭蓋内出血，器質化肺炎及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であった．

一方，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった重篤な有害事象は，胸水（全体：3.4%，日本人：0%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった重篤な副作用はなかった．

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止の原因となった有害事象

1） 海外第 I 相試験（CA209003 試験）

RCC 患者において，投与中止の原因となった有害事象は 11.8%（4/34 名）に，投与中止の原因となった副作用は 8.8%（3/34 名）に認められた．2 名以上に認められた投与中止の原因となった有害事象及び副作用はなかった． [2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 1）（1）]

2） 海外第 II 相試験（CA209010 試験）

投与中止の原因となった有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），22.2%（12/54 名）及び 14.8%（8/54 名）に，投与中止の原因となった副作用はそれぞれ 3.4%（2/59 名），13.0%（7/54 名）及び 7.4%（4/54 名）に認められた．いずれかの群で 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及び副作用は，2 mg/kg 群の肺臓炎（2/54 名，3.7%）のみであった． [2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 1） (2)]

3) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a) 全体

投与中止の原因となった有害事象は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 17.7%（72/406 名）及び 20.7%（82/397 名）に，投与中止の原因となった副作用はそれぞれ 7.6%（31/406 名）及び 13.1%（52/397 名）に認められた．

本薬群で発現率が 1%以上の投与中止の原因となった有害事象は，悪性新生物進行 3.9%（16/406 名），肺臓炎 1.5%（6/406 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.2%（5/406 名）であった．また，本薬群で発現率が 1%以上の投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 1.2%（5/406 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.0%（4/406 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 1%以上の投与中止の原因となった有害事象は，肺臓炎 3.3%（13/397 名），肺炎及び疲労が各 1.3%（5/397 名）並びに悪性新生物進行及び咳嗽が各 1.0%（4/397 名）であった．また，エベロリムス群で発現率が 1%以上の投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 3.0%（12/397 名）並びに咳嗽及び疲労が各 1.0%（4/397 名）であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 1）（3）］

b) 日本人

投与中止の原因となった有害事象は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 13.5%（5/37 名）及び 30.8%（8/26 名）に，投与中止の原因となった副作用はそれぞれ 10.8%（4/37 名）及び 23.1%（6/26 名）に認められた．

本薬群で投与中止の原因となった有害事象は，貧血，心不全，頭蓋内出血，間質性肺疾患及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であり，このうち副作用と判定された事象は，貧血，頭蓋内出血，間質性肺疾患及び多形紅斑であった．

エベロリムス群で投与中止の原因となった有害事象は，視床出血，肺臓炎，薬疹，マイコプラズマ性肺炎，敗血症，悪性新生物進行，腫瘍疼痛及び蛋白尿が各 3.8%（1/26 名）であり，このうち副作用と判定された事象は，視床出血，肺臓炎，薬疹，マイコプラズマ性肺炎，敗血症及び尿蛋白であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 1）（3）］

4) 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，投与中止の原因となった有害事象の発現率は全体で 17.7%（72/406 名），日本人で 13.5%（5/37 名），投与中止の原因となった副作用の発現率はそれぞれ 7.6%（31/406 名）及び 10.8%（4/37 名）であり，全体と日本人で大きな差異はなかった．

また，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった投与中止の原因となった有害事象及び副作用，並びに全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった投与中止の原因となった有害事象及び副作用は，いずれも認められなかった．日本人のみに認められた投与中止の原因となった有害事象は，貧血，心不全，頭蓋内出血，間質性肺疾患及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であり，2 名以上で認められた事象はなかった．

2.5.5.3.5.2 Grade 3 以上の有害事象

1) 海外第 I 相試験（CA209003 試験）

RCC 患者において，Grade 5 の有害事象は 8.8%（3/34 名）に認められたが，副作用と判定された事象はなかった．Grade 3-4 の有害事象は 52.9%（18/34 名）に，Grade 3-4 の副作用は 17.6%（6/34 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，呼吸困難 8.8%（3/34 名）並びに疲労，筋力低下，咳嗽，胸水，低リン酸血症，痙攣及び急性腎不全が各 5.9%（2/34 名）であった．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，低リン酸血症 5.9%（2/34 名）であり，その他に急性呼吸不全，咳嗽，高炭酸ガス血症，低酸素症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，そう痒症及び斑状皮疹が各 2.9%（1/34 名）に認められた．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 2）（1）］

2) 海外第 II 相試験（CA209010 試験）

Grade 5 の有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められたが，副作用と判定された事象はいずれの群でも認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 42.4%（25/59 名），61.1%（33/54 名）及び 48.1%（26/54 名）に，Grade 3 の副作用はそれぞれ 6.8%（4/59 名），16.7%（9/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められたが，Grade 4 の副作用はいずれの群でも認められなかった．

2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，0.3 mg/kg 群では呼吸困難及び貧血が各 8.5%（5/59 名），疲労 6.8%（4/59 名），疼痛及び高カルシウム血症が各 5.1%（3/59 名）並びに悪心，筋力低下，肺塞栓症，脊髄圧迫及び脱水が各 3.4%（2/59 名），2 mg/kg 群では脊髄圧迫 7.4%（4/54 名），疲労，呼吸困難，脱水，高血糖，低ナトリウム血症及び貧血が各 5.6%（3/54 名）並びに末梢性浮腫，悪心，腹痛，膵炎，背部痛，喀血，胸水，肺炎，低血圧，及び急性腎不全が各 3.7%（2/54 名），10 mg/kg 群では腹痛，呼吸困難，肺塞栓症及び貧血が各 5.6%（3/54 名）並びに疲労，上腹部痛，低ナトリウム血症，肺炎及び塞栓症が

各 3.7%（2/54 名）であった．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用はいずれの群でもなかった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象　2）（2）］

3）　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）

a）全体

Grade 5 の有害事象は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 3.4%（14/406 名）及び 6.8%（27/397 名）に，Grade 5 の副作用はエベロリムス群のみ 0.5%（2/397 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 53.2%（216/406 名）及び 56.4%（224/397 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.7%（76/406 名）及び 36.5%（145/397 名）に認められた．

本薬群で発現率が 1%以上の Grade 3-4 の有害事象は，貧血 5.9%（24/406 名），疲労 4.4%（18/406 名），背部痛及び高血糖が各 3.4%（14/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高カルシウム血症及び悪性新生物進行が各 3.0%（12/406 名），呼吸困難，胸水及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2.7%（11/406 名），低ナトリウム血症 2.5%（10/406 名），脊髄圧迫及び高血圧が各 2.2%（9/406 名），肺炎 2.0%（8/406 名），疼痛及び急性腎不全が各 1.7%（7/406 名），無力症，筋力低下及び肺臓炎が各 1.5%（6/406 名），全身健康状態低下，下痢，四肢痛，肺塞栓症，リンパ球数減少，食欲減退，脱水，敗血症，中枢神経系転移及び心筋梗塞が各 1.2%（5/406 名）並びに腹痛，関節痛，筋骨格痛，血中クレアチニン増加，高カリウム血症，尿路感染，癌疼痛及び遠隔転移を伴う腎細胞癌が各 1.0%（4/406 名）であった．本薬群で発現率が 1%以上の Grade 3-4 の副作用は，疲労 2.5%（10/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び貧血が各 1.7%（7/406 名），肺臓炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1.5%（6/406 名）並びに下痢及び高血糖が各 1.2%（5/406 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 1%以上の Grade 3-4 の有害事象は，貧血 13.1%（52/397 名），高血糖 6.3%（25/397 名），高トリグリセリド血症 6.0%（24/397 名），疲労 4.8%（19/397 名），口内炎 4.5%（18/397 名），肺炎 3.8%（15/397 名），粘膜の炎症及び胸水が各 3.5%（14/397 名），肺臓炎，低ナトリウム血症及び高血圧が各 3.0%（12/397 名），無力症及び背部痛が各 2.8%（11/397 名），呼吸困難 2.0%（8/397 名），全身健康状態低下，下痢，肺塞栓症及び食欲減退が各 1.5%（6/397 名），悪心，小腸閉塞，血中トリグリセリド増加，尿路感染及び心房細動が各 1.3%（5/397 名）並びに末梢性浮腫，骨痛，敗血症，血小板減少症，急性腎不全及び悪性新生物進行が各 1.0%（4/397 名）であった．エベロリムス群で発現率が 1%以上の Grade 3-4 の副作用は，貧血 7.8%（31/397 名），高トリグリセリド血症 5.0%（20/397 名），口内炎 4.3%（17/397 名），高血糖 3.8%（15/397 名），粘膜の炎症 3.0%

（12/397 名），疲労及び肺臓炎が各 2.8%（11/397 名），無力症 1.8%（7/397 名），下痢及び肺炎が各 1.3%（5/397 名）並びに食欲減退及び高血圧が各 1.0%（4/397 名）であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 2）（3）a）］

b） 日本人

Grade 5 の有害事象は，本薬群でのみ 2.7%（1/37 名）に認められたが，副作用と判定された事象はなかった．Grade 3-4 の有害事象は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 56.8%（21/37 名）及び 69.2%（18/26 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.9%（7/37 名）及び 53.8%（14/26 名）に認められた．

本薬群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，リンパ球数減少，貧血及び癌疼痛が各 8.1%（3/37 名）並びにアミラーゼ増加，リパーゼ増加，食欲減退及び中枢神経系転移が各 5.4%（2/37 名）であった．また，2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，貧血 5.4%（2/37 名）であった．

エベロリムス群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，高血糖，高トリグリセリド血症，高血圧及び蛋白尿が各 11.5%（3/26 名），口内炎，間質性肺疾患及び貧血が各 7.7%（2/26 名）であった．また，2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，高トリグリセリド血症 11.5%（3/26 名）並びに口内炎，高血糖，間質性肺疾患及び蛋白尿が各 7.7%（2/26 名）であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 2）（3）b）］

4） 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，Grade 5 の有害事象の発現率は全体で 3.4%（14/406 名），日本人で 2.7%（1/37 名）であったが，Grade 5 の副作用はいずれも認められなかった．また，Grade 3-4 の有害事象の発現率は全体で 53.2%（216/406 名），日本人で 56.8%（21/37 名），Grade 3-4 の副作用の発現率はそれぞれ 18.7%（76/406 名）及び 18.9%（7/37 名）であり，全体と日本人で大きな差異はなかった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった Grade 5 の有害事象及び副作用は認められなかった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった Grade 3-4 の有害事象はリンパ球数減少（全体：1.2%，日本人：8.1%，以下同順），アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（0.7%，5.4%），食欲減退（1.2%，5.4%），中枢神経系転移（1.2%，5.4%）並びに癌疼痛（1.0%，8.1%）であった．全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった Grade 3-4 の副作用は貧血（1.7%，5.4%）であった．

また，全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった Grade 5 の有害事象及び副作用は認められなかった．全体と比較して，日本人で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の有

害事象は疲労（4.4%，0%）並びに高血糖及び背部痛（3.4%，0%）であり，日本人で発現率が3%以上低かったGrade 3-4の副作用は認められなかった．

2.5.5.3.5.3　休薬又は減量に至った有害事象

1)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）

a)　全体

本薬群で有害事象により本薬を休薬した被験者は43.6%（177/406名），エベロリムス群で有害事象によりエベロリムスを休薬又は減量した被験者は55.9%（222/397名）であり，Grade 3-4の有害事象による休薬又は減量は，本薬群で27.1%（110/406名）及びエベロリムス群で28.7%（114/397名）に認められた．副作用による休薬又は減量は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ21.4%（87/406名）及び41.3%（164/397名）に，Grade 3-4の副作用による休薬又は減量はそれぞれ8.6%（35/406名）及び17.9%（71/397名）に認められた．なお，本薬群で休薬に至った被験者のほとんどは1回のみの休薬であり（29.6%，120/406名），休薬期間のほとんどは14日以内であった．

本薬群で発現率が1%以上の休薬に至った有害事象は，下痢3.7%（15/406名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.2%（13/406名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加が各2.7%（11/406名），肺臓炎2.2%（9/406名），呼吸困難及び疲労が各1.7%（7/406名），肺炎，食欲減退及び貧血が各1.2%（5/406名）並びに咳嗽，胸水，腹痛，悪心，筋力低下，インフルエンザ様疾患，高カルシウム血症，高血糖，心筋梗塞，急性腎不全及び副腎機能不全が各1.0%（4/406名）であった．また，発現率が1%以上の休薬に至った副作用は，下痢3.4%（14/406名），肺臓炎2.0%（8/406名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.7%（7/406名），疲労1.5%（6/406名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加が各1.2%（5/406名）並びに食欲減退及び副腎機能不全が各1.0%（4/406名）であった．

エベロリムス群で発現率が1%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，肺臓炎7.8%（31/397名），口内炎6.8%（27/397名），粘膜の炎症6.0%（24/397名），疲労4.8%（19/397名），貧血3.8%（15/397名），下痢3.5%（14/397名），呼吸困難及び発熱が各3.3%（13/397名），無力症及び血中クレアチニン増加が各2.8%（11/397名），肺炎，末梢性浮腫及び発疹が各2.5%（10/397名），咳嗽，間質性肺疾患，嘔吐及び食欲減退が各2.0%（8/397名），高血糖1.8%（7/397名），悪心及び高トリグリセリド血症が各1.3%（5/397名）並びに体重減少，鼻咽頭炎，上気道感染及び胸水が各1.0%（4/397名）であった．また，発現率が1%以上の休薬又は減量に至った副作用は，肺臓炎7.3%（29/397名），口内炎6.8%（27/397名），粘膜の炎症5.5%（22/397名），疲労4.5%（18/397名），下痢3.3%

（13/397 名），発疹 2.5%（10/397 名），血中クレアチニン増加及び無力症が各 2.3%（9/397 名），間質性肺疾患 2.0%（8/397 名），咳嗽，発熱，末梢性浮腫，食欲減退，高血糖及び貧血が各 1.8%（7/397 名），嘔吐 1.5%（6/397 名），肺炎及び高トリグリセリド血症が各 1.3%（5/397 名）並びに体重減少及び呼吸困難が各 1.0%（4/397 名）であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 3）（1）a）］

b） 日本人

本薬群で有害事象により本薬を休薬した被験者は 48.6%（18/37 名），エベロリムス群で有害事象によりエベロリムスを休薬又は減量した被験者は 88.5%（23/26 名）であり，Grade 3-4 の有害事象による休薬又は減量は本薬群で 29.7%（11/37 名）及びエベロリムス群で 38.5%（10/26 名）に認められた．副作用による休薬又は減量は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 37.8%（14/37 名）及び 76.9%（20/26 名）に，Grade 3-4 の副作用による休薬又は減量はそれぞれ 13.5%（5/37 名）及び 38.5%（10/26 名）に認められた．

本薬群で 2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 8.1%（3/26 名）並びにアミラーゼ増加，無気肺，鼻咽頭炎，肺炎及び食欲減退が各 5.4%（2/26 名）であった．また，2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，下痢 8.1%（3/26 名）及び食欲減退 5.4%（2/26 名）であった．

エベロリムス群で 2 名以上に認められた休薬又は減量に至った有害事象は，間質性肺疾患 19.2%（5/26 名），口内炎 15.4%（4/26 名），血中クレアチニン増加，肺臓炎，鼻咽頭炎及び疲労が各 11.5%（3/26 名）並びに血小板数減少及び腎機能障害が各 7.7%（2/26 名）であった．また，2 名以上に認められた休薬又は減量に至った副作用は，間質性肺疾患 19.2%（5/26 名），口内炎 15.4%（4/26 名），血中クレアチニン増加及び肺臓炎が各 11.5%（3/26 名）並びに血小板数減少，疲労及び腎機能障害が各 7.7%（2/26 名）であった．［2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 3）（1）b）］

2） 国内外の比較

ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬群において，有害事象による休薬は全体で 43.6%［177/406 名，Grade 3-4：27.1%（110/406 名）］，日本人で 48.6%［18/37 名，Grade 3-4：29.7%（11/37 名）］，副作用による休薬は全体で 21.4%［87/406 名，Grade 3-4：8.6%（35/406 名）］，日本人で 37.8%［14/37 名，Grade 3-4：13.5%（5/37 名）］に認められた．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は，下痢（全体：3.7%，日本人：8.1%，以下同順），肺炎及び食欲減退（1.2%，5.4%），鼻咽頭炎及び無気肺（0.7%，5.4%）並びにアミラーゼ増加（0.5%，5.4%）であり，全体と比較して日本

人で発現率が 3%以上高かった休薬に至った副作用は，下痢（3.4%，8.1%）及び食欲減退（1.0%，5.4%）であった．

全体と比較して日本人で発現率が 3%以上低かった休薬に至った有害事象及び副作用は認められなかった．

日本人のみに認められた休薬に至った有害事象は，アミラーゼ増加 5.4%（2/37 名）並びに気管支肺炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血小板数減少，肝酵素上昇，リパーゼ増加，浮動性めまい，第 6 脳神経麻痺，間質性肺疾患，湿性咳嗽，肺出血及び器質化肺炎が各 2.7%（1/37 名）であり，このうち副作用と判定された事象は，気管支肺炎，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血小板数減少，肝酵素上昇，リパーゼ増加，浮動性めまい，間質性肺疾患，湿性咳嗽，肺出血及び器質化肺炎であった．

2.5.5.4　　器官別又は症候群別有害事象

本薬の留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性を設定し，更に過敏症／infusion reaction も設定した（定義は 2.7.4.2.1.5 参照）．なお，以下の記述は，最新の総括報告書（ONO-4538-03/CA209025 試験）における留意すべき有害事象［MedDRA 用語（v18.0）］の定義に基づき集計した結果であり，各試験の総括報告書に添付した結果とは異なる場合がある．

CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験で発現率が 10%以上の留意すべき有害事象を表 2.5.5.4-1 にまとめた．

ONO-4538-03/CA209025 試験において，発現率が 10%以上に認められた留意すべき有害事象は，胃腸障害の下痢，腎毒性の血中クレアチニン増加，皮膚毒性の発疹及びそう痒症であり，これらの事象は CA209010 試験においても 10%以上に認められた．

ONO-4538-03/CA209025 試験の日本人においても，下痢，血中クレアチニン増加，発疹及びそう痒症が 10%以上に認められた．日本人のみで 10%以上に認められた留意すべき有害事象は，肝毒性の血中アルカリホスファターゼ増加及び皮膚毒性の手掌・足底発赤知覚不全症候群であった．留意すべき副作用の発現率は［2.7.4.2.1.5］に示した．

ONO-4538-03/CA209025 試験において，エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度（全 Grade：5%以上の差，Grade 3-4：2%以上の差）に認められた留意すべき有害事象は，内分泌系障害の甲状腺機能低下症，肝毒性のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び皮膚毒性のそう痒症であった（表 2.5.5.4-2）．日本人において，エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度（全 Grade：5%以上の差，Grade 3-4：2%以上の差）に認められた留意すべき有害事象は，胃腸障害の下痢，肝毒性の血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び過敏症／infusion reaction の注入に伴う反応であった（表 2.5.5.4-3）.

表 2.5.5.4-1　各試験で発現率が 10%以上の留意すべき有害事象

用法・用量	海外第Ⅱ相試験（CA209010）			国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）	
	0.3 mg/kg, Q3W	2 mg/kg, Q3W	10 mg/kg, Q3W	3 mg/kg, Q2W	
				全体	日本人
対象者数　N	59	54	54	406	37
胃腸障害　%（n）					
下痢	10.2（6）	18.5（10）	29.6（16）	23.6（96）	21.6（8）
肝毒性　%（n）					
ALT 増加	-	-	-	-	-
AST 増加	-	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	10.8（4）
腎毒性　%（n）					
血中クレアチニン増加	11.9（7）	5.6（3）	3.7（2）	13.8（56）	13.5（5）
皮膚毒性　%（n）					
発疹	13.6（8）	11.1（6）	22.2（12）	15.8（64）	27.0（10）
そう痒症	13.6（8）	11.1（6）	14.8（8）	18.5（75）	16.2（6）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	-	-	-	-	10.8（4）
過敏症／infusion reaction　%（n）					
過敏症	-	-	16.7（9）	-	-

表中には発現率が 10%を超えた事象のみ記載している.

表 2.5.5.4-2　エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度に認められた留意すべき有害事象

（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

	本薬群		エベロリムス群	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
対象者数　N	406	406	397	397
内分泌系障害　%（n）				
甲状腺機能低下症	6.9（28）	0.2（1）	1.5（6）	0
肝毒性　%（n）				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6.4（26）	3.0（12）	5.8（23）	0.3（1）
皮膚毒性　%（n）				
そう痒症	18.5（75）	0	12.6（50）	0

表 2.5.5.4-3　エベロリムス群と比較して本薬群で高頻度に認められた留意すべき有害事象（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

	本薬群		エベロリムス群	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
対象者数　N	37	37	26	26
胃腸障害　% (n)				
下痢	21.6 (8)	2.7 (1)	23.1 (6)	0
肝毒性　% (n)				
血中アルカリホスファターゼ増加	10.8 (4)	2.7 (1)	11.5 (3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8.1 (3)	2.7 (1)	15.4 (4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5.4 (2)	2.7 (1)	3.8 (1)	0
過敏症／infusion reaction　% (n)				
注入に伴う反応	5.4 (2)	0	0	0

2.5.5.5　免疫介在性の有害事象（IMAE）

ONO-4538-03/CA209025 試験において，本薬群で発現率が 2%を超える IMAE は，甲状腺機能低下症／甲状腺炎 8.1%（33/406 名），発疹 7.4%（30/406 名），肺臓炎 4.4%（18/406 名），下痢／大腸炎 3.2%（13/406 名），腎炎及び腎機能障害 3.0%（12/406 名）並びに甲状腺機能亢進症 2.5%（10/406 名）であった．ほとんどの IMAE の Grade は 1 又は 2 であり，1%（5 名）を超える Grade 3 の IMAE（PT）は下痢／大腸炎及び肝炎が各 1.2%（5/406 名），Grade 4 の IMAE（PT）は肺臓炎及び急性腎不全が各 0.2%（1/406 名）であり，Grade 5 の IMAE は認められなかった．

発現した大部分の IMAE は，既に規定された臨床試験における安全性アルゴリズムに記載された対処で回復した．IMAE の発現までの時間，管理，回復及び本薬の投与再開については，ONO-4538-03/CA209025 試験の総括報告書［5.3.5.1-2.1］に示した．

2.5.5.6　臨床検査値

2.5.5.6.1　血液学的検査，血液生化学的検査

CA209003 試験の RCC 患者並びに CA209010 試験及び ONO-4538-03/CA209025 試験における，ベースラインから Grade が悪化した検査項目及び肝機能障害に関する検査については［2.7.4.3］に示した．認められた異常値の多くは Grade 1 又は 2 であった．

2.5.5.6.2　甲状腺機能検査

ONO-4538-03/CA209025 試験において，ベースライン時の TSH が正常値上限以下で投与開始後に TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者［本薬群：19.6%（75/382 名），エベロリムス群：10.5%（38/361 名），以下同順］及び治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者［13.4%（51/382 名），5.0%（18/361 名）］は，いずれもエベロリムス群と比較して本薬群で多かった．

2.5.5.7 抗薬物抗体の安全性への影響

ONO-4538-03/CA209025 試験において，投与前後で抗薬物抗体測定結果が得られた被験者（抗薬物抗体評価対象）は 371 名であり，このうち本薬投与後の抗薬物抗体が陽性の被験者は 7.3%（27/371 名）であった．Persistent positive は 0.3%（1/371 名）であり，中和抗体陽性の被験者は認められなかった．免疫原性に関連した過敏症／infusion reaction が認められた被験者はすべて抗薬物抗体が陰性の被験者であり，過敏症／infusion reaction の発現と抗薬物抗体との関連は認められなかった．［2.7.2.4.2］

抗薬物抗体が陽性であった被験者が少ないため確定的な結論の述べることはできないが，免疫原性と安全性の間に関連性は認められなかった．

2.5.5.8 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

各試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，脈拍数，体温，体重，心電図，胸部 X 線，呼吸数，経皮的酸素飽和度，PS（ECOG）などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された．その結果は［2.7.4.2］に記述した．これらの観察項目において，有害事象として報告された変動又は変化以外に本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.5.5.9 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

年齢，性別，地域及び人種についてサブグループ解析を行った．年齢，性別，地域及び人種の違いにより，本薬の安全性が大きく異なることはなかった．また，PD-L1 発現が 1%，5%又は 10%を陽性とした各部分集団では，有害事象発現率に一貫性のある差異は認められなかった．［2.7.4.5］

2.5.5.10 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

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

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

2.5.5.11　市販後データ

日本において，本薬は 2014 年 7 月 4 日に製造販売承認を取得している．1 年あたりの推定使用者数は，使用成績調査（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）の登録患者数から，[redacted] 名と推定される．現在，米国における本薬の使用患者数に関する情報は入手できず，売上高から使用患者数は，[redacted] 名と推定される．以上より，使用患者数は [redacted] 名（米国：[redacted] 名，日本：[redacted] 名）と推定される．

2015 年 7 月 3 日までの累積データでは，756 件の副作用（重篤な副作用：538 件，非重篤な副作用：218 件）が報告され，重篤な副作用のうち 195 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），343 件が非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．高頻度（8 件以上）で認められた重篤な副作用は，原因不明の死亡（38 件），悪性新生物進行（32 件），発熱（28 件），下痢（26 件），適応外使用（19 件），肺臓炎（17 件），悪心（15 件），大腸炎（13 件），疲労（13 件），間質性肺疾患（12 件），発疹（12 件），胸水（12 件），肝機能異常（10 件），注入に伴う反応（10 件），咳嗽（9 件），嘔吐（8 件），甲状腺機能低下症（8 件）及び頭痛（8 件）であった．

報告期間において 219 名の死亡が報告され，高頻度（3 名以上）で認められた死亡理由は疾患進行（158 名），原因不明（37 名）及び呼吸不全（4 名）であった．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　本薬のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1　ベネフィット

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 RCC 患者を対象とした ONO-4538-03/CA209025 試験において，主要評価項目である OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］であり，本薬群で 5.45 カ月の OS（中央値）の延長が認められた．本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0018）．また，本薬群及びエベロリムス群の生存率は，それぞれ 6 カ月時点で 89.2%及び 81.2%，12 カ月時点で 76.0%及び 66.7%であり，いずれも本薬群が数値上高かった．副次的評価項目について，ORR は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.1%［95%CI：21.0，29.6］及び 5.4%［95%CI：3.4，8.0］であった．本薬群の ORR はエベロリムス群より有意に高く（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p＜0.0001），本薬群のエベロリムス群に対するオッズ比は 5.98［95%CI：3.68，9.72］で

あった．奏効は早期から認められ，その奏効期間（中央値）はともに 11.99 カ月であった．また，PFS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 4.60 カ月［95%CI：3.71，5.39］及び 4.44 カ月［95%CI：3.71，5.52］であった．PFS（中央値）については，本薬群とエベロリムス群との間に有意差は認められず（層別 log-rank 検定，p＝0.1135），本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 0.88［95%CI：0.75，1.03］であったが，6 カ月を超えてからの PFS 率は本薬群がエベロリムス群よりも数値的に高かった．また，OS に対する PD-L1 発現状況別の部分集団解析の結果から，本薬の有効性に関して PD-L1 発現による差異は認められなかった［2.5.4.4.1（4）］．これまで，未治療及び既治療を問わず，RCC 患者を対象に単剤療法又は併用療法で多くの臨床試験が行われているが，OS を主要評価項目として優越性が検証された薬剤は，特定のリスク集団を対象としたテムシロリムス（poor リスクの未治療の RCC 患者を対象とした IFN-α との比較試験）[17] のみであり，リスク集団を限定せず，すべてのリスク集団を対象に OS の優越性が検証できた薬剤は本薬が初めてである．また，ONO-4538-03/CA209025 試験と同じ対象集団である既治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象に，エベロリムスを対照薬として実施した臨床試験としては，cabozantinib が第Ⅲ相試験において PFS での優越性を検証しているものの，OS での優越性は現時点で検証されていない [27]．以上より，ONO-4538-03/CA209025 試験で延命効果が検証された本薬の臨床的意義は大きいと考えられる．

ONO-4538-03/CA209025 試験の安全性の結果について，本薬群はエベロリムス群と比較して，副作用（全 Grade 及び Grade 3-4）及び投与中止に至った副作用（全 Grade 及び Grade 3-4）の発現率が数値上低く，本薬群はエベロリムス群よりも安全性が良好であることが示された．本薬は作用機序から免疫に関連した有害事象（肺毒性，胃腸毒性，肝毒性，内分泌障害，皮膚毒性，腎毒性など）に留意する必要があるが，その他にエベロリムスと比較して本薬で発現リスクが高いと考えられる有害事象は認められなかった．なお，ONO-4538-03/CA209025 試験の本薬で認められた安全性プロファイルは，他がん腫において本薬で認められた安全性プロファイルと同様であった．また，安全性評価に関する PD-L1 発現状況別の部分集団解析において，本薬の安全性に PD-L1 発現による明らかな差異はなく，PD-L1 発現が陽性及び陰性のいずれの集団においても本薬の安全性プロファイルは同様であった．

ONO-4538-03/CA209025 試験における日本人の有効性に関して，日本人における OS のイベント発生数が少なく確定的な考察は困難であるが，日本人の OS に予後因子が影響した可能性が考えられた．また，投与群と人種（日本人と非日本人）の間で交互作用が認められなかったことも勘案すると，ONO-4538-03/CA209025 試験における日本人の OS の結果から，全体と日本人の有効性の一貫性を否定するものではないと考える．なお，本薬群の有効性を

全体と日本人で比較した場合，主要評価項目である OS は全体で 25.00 カ月，日本人で 27.37 カ月であり，日本人において，全体と同様の有効性が認められている．

以上より，本薬は根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して高い臨床的有用性を有していると判断した．

2.5.6.1.2　　リスク

国内外の臨床試験で得られたこれまでの安全性情報を踏まえ，本薬のリスクとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，皮膚毒性，腎毒性及び過敏症／infusion reaction を特定している．これらのリスクに対しては，臨床試験で定めた安全性アルゴリズムに従い，早期に診断及び適切な治療を行うことで安全性を確保することができると考えられた．なお，ONO-4538-03/CA209025 試験で使用した安全性アルゴリズムは，他がん腫において使用している安全性アルゴリズムと同様であった．本薬の各リスクへの対応について以下に記載する．

1)　内分泌障害のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の内分泌障害（副作用）の発現率は，全体で 9.6%（39/406 名），日本人で 5.4%（2/37 名）であった．内分泌障害（副作用）の内容は，甲状腺障害（甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺機能亢進症，血中甲状腺刺激ホルモン減少及び甲状腺炎），副腎障害（副腎機能不全），糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス）及び下垂体障害（下垂体炎）であった．Grade 3-4 の内分泌障害（副作用）は，全体で 4 名［甲状腺障害（甲状腺機能低下症）：1 名，副腎障害（副腎機能不全）：2 名），糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス）：1 名及び下垂体障害（下垂体炎）：1 名）に認められたが，日本人では認められなかった．

内分泌障害を管理する上で，早期に発見し，治療することが重要である．疲労，立ちくらみ若しくは視覚障害の症状が新たに認められた場合，又は投与開始前と比べて疲労の症状が悪化した場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．疲労はがん患者に一般的な症状であり，また本薬に関連しない原因（病勢進行，貧血，併用薬又は抑うつなど）があると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための評価又は精密検査が重要である．内分泌障害への対処法としては，ホルモン補充療法が第一選択治療である．中等度又は高度の事象に対しては，副腎皮質ステロイドの使用も考えられる．

2)　胃腸毒性のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の胃腸毒性（副作用）の発現率は，全体で12.6%（51/406 名），日本人で 13.5%（5/37 名）であった．胃腸毒性（副作用）の内容は，下痢及び大腸炎であった．Grade 3-4 の胃腸毒性（副作用）は全体で 8 名（下痢：5 名及び大腸炎：3 名），日本人で 1 名（下痢：1 名）に認められた．

下痢及び大腸炎を管理する上で，早期の診断及び適切な治療を実施することが重要である．下痢，便への血液の混入若しくは重度の腹痛が新たに認められた場合，又は投与開始前と比べて下痢が悪化した場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．消化器症状はがん患者によくみられる症状であり，また本薬に関連しない原因（感染症又は疾患の進行など）があると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための評価又は精密検査が重要である．高度の胃腸毒性への対処としては，副腎皮質ステロイドが第一選択治療である．鎮痛剤は大腸穿孔の症状を潜在化させる可能性があり，下痢，大腸炎又は腹痛を有する被験者に麻薬を使用する場合は注意が必要である．

3)　肝毒性のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の肝毒性（副作用）の発現率は，全体で11.3%（46/406 名），日本人で 21.6%（8/37 名）であった．肝毒性（副作用）の内容は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，トランスアミナーゼ上昇，自己免疫性肝炎及び高ビリルビン血症であった．なお，本薬投与開始日から治験薬最終投与後 30 日までに ALT 値又は AST 値が施設正常値上限 3 倍超かつ総ビリルビン値が 2 倍超の基準を満たす被験者は，全体で 4 名に認められたが，日本人では認められなかった．Grade 3-4 の肝毒性（副作用）は，全体で 11 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：7 名，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：6 名，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：2 名，血中アルカリホスファターゼ増加：1 名，トランスアミナーゼ上昇：1 名及び自己免疫性肝炎：1 名），日本人で 2 名（血中アルカリホスファターゼ増加：1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：1 名及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：1 名）に認められた．

肝機能検査値の上昇及び肝炎を管理する上で，早期の診断及び適切な治療を実施することが重要である．黄疸，あざ，出血又は右側の腹痛が認められた場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．肝機能検査値異常はがん患者によくみられる所見であり，また本薬に関連しない原因（感染症，疾患の進行，併用薬又はアルコール

など）があると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための評価又は精密検査が重要である．中等度又は高度の肝臓の毒性への対処としては，副腎皮質ステロイドが第一選択治療である．

4)　肺毒性のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の肺毒性（副作用）の発現率は，全体で 4.4%（18/406 名），日本人で 5.4%（2/37 名）であった．肺毒性（副作用）の内容は，肺臓炎及び間質性肺疾患であった．Grade 3-4 の肺毒性（副作用）は，全体で 6 名（肺臓炎：6 名）に認められたが，日本人では認められなかった．

肺毒性を管理する上で，早期に発見し，治療することが重要である．呼吸困難，咳嗽若しくは発熱の症状が新たに認められた場合，又は投与開始前の症状から悪化が認められた場合には，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．呼吸器症状はがん患者（非小細胞肺がんなど）によくみられる症状であり，また本薬に関連しない原因（感染症又は疾患の進行など）があると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための評価又は精密検査が重要である．本薬に関連する症状を有する肺臓炎への対処としては，副腎皮質ステロイドが第一選択治療である．Grade 3-4 の肺臓炎を発現した場合には，本薬の投与を中止し，高用量の副腎皮質ステロイドの投与を開始する必要がある．

5)　皮膚毒性のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の皮膚毒性（副作用）の発現率は，全体で 24.9%（101/406 名），日本人で 16.2%（6/37 名）であった．皮膚毒性（副作用）の内容は，そう痒症，発疹，紅斑，斑状丘疹状皮疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，斑状皮疹，そう痒性皮疹，全身性皮疹，蕁麻疹，皮膚炎，全身性そう痒症，湿疹，多形紅斑，紅斑性皮疹，皮膚色素減少及び皮膚刺激であった．Grade 3-4 の皮膚毒性（副作用）は，全体で 4 名（発疹：2 名，斑状丘疹状皮疹：1 名及び斑状皮疹：1 名）に認められたが，日本人では認められなかった．

発疹が新たに認められた場合，患者に速やかに来院することを促し，検査を行うことが推奨される．発疹の原因が不明確な場合又は通常認められない所見若しくは症状が認められる場合には，皮膚科専門医への早期相談及び生検を実施することを考慮すべきである．発疹及びそう痒症などの皮膚毒性に対する第一選択治療は対症療法である．軽度又は中等度の局所の発疹への対処としては，局所副腎皮質ステロイドの投与が可能である．びまん性及び高度の発疹への対処としては，全身性の副腎皮質ステロイドを投与すべきである．

6)　腎毒性のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の腎毒性（副作用）の発現率は，全体で 6.9%（28/406 名），日本人で 2.7%（1/37 名）であった．腎毒性（副作用）の内容は，血中クレアチニン増加，急性腎不全，腎不全，血中尿素増加及び尿細管間質性腎炎であった．Grade 3-4 の腎毒性（副作用）は，全体で 4 名（急性腎不全：3 名，血中クレアチニン増加：1 名及び尿細管間質性腎炎：1 名）に認められたが，日本人では認められなかった．

クレアチニン値の異常は，がん又は他の合併疾患を有する患者によくみられる症状であり，また本薬に関連しない原因（脱水，併用薬，低血圧又は疾患の進行など）があると考えられる場合と本薬との関連性が疑われる場合とでは対処法が異なるため，鑑別のための評価又は精密検査が重要である．腎臓の毒性に対しては，副腎皮質ステロイドが第一選択治療である．

7)　過敏症／infusion reaction のリスクについて

ONO-4538-03/CA209025 試験における本薬群の過敏症／infusion reaction（副作用）の発現率は，全体で 5.2%（21/406 名），日本人で 8.1%（3/37 名）であった．過敏症／infusion reaction（副作用）の内容は注入に伴う反応，過敏症及びアナフィラキシー反応であった．Grade 3-4 の過敏症／infusion reaction（副作用）は全体で 1 名（アナフィラキシー反応：1 名）に認められたが，日本人では認められなかった．

本薬の投与後に高度の過敏症反応を含めた infusion reaction が認められることはまれであるが，医師は本薬の投与中及び投与直後に発熱，悪寒，震え，痒み，発疹，高血圧若しくは低血圧又は呼吸困難などの症状を観察すべきである．

8)　その他のリスクについて

(1)　過量投与

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

(2)　胎児又は乳児への影響について

妊娠サルへの影響として，非臨床試験において妊娠末期における胚・胎児死亡率及び出生児死亡率の増加が認められていることから，妊娠中に本薬の継続的な投与を受けた場合のヒトの妊娠に対する潜在的リスクが示唆される．なお，臨床試験及び市販後の情報では，7 名の妊娠が報告されており，そのうち 2 名は投与を受けた患者が妊娠し，1 名は子宮外妊娠が認められ，1 名は経過の報告がなかった．その他の 5 名は患者のパートナーが妊娠し，1 名

は正常に出産し，4 名は経過の報告がなかった．なお，母乳中及び精液中への排出の可能性を判断するための本薬を用いた非臨床試験は実施していない．

非臨床及び臨床での予備的なデータから示唆された本薬の潜在的リスクを勘案すると，妊娠期間中の投与は禁止すべきである．また，妊娠する可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性のパートナーに本薬を投与する場合には，本薬の投与中並びに投与終了後の一定期間は避妊を行うべきである．また，本薬の投与中及び投与終了後の一定期間は授乳すべきでない．

(3) 日和見感染症

一部の被験者においては，ニボルマブとの因果関係が否定できない有害事象に対する治療のために，高用量の副腎皮質ステロイドの長期投与又は免疫抑制剤の投与が必要となる可能性がある．免疫抑制剤による治療を受けている被験者で日和見感染を発症した被験者はまれであった．

1 名は非小細胞肺がん患者で，本薬と化学療法との併用療法中に副腎皮質ステロイド反応性の肺臓炎が発現した．副腎皮質ステロイドによる治療終了直後，呼吸器症状の再発が認められた．その後の肺生検の結果，侵襲性アスペルギルス症と診断され，肺の炎症性所見（肺臓炎）は認められなかった．本被験者は侵襲性アスペルギルス症の診断から 1 週間後に死亡した．2 人目は非小細胞肺がん患者で，24 週間を超える本薬単剤治療を受けた後に副腎皮質ステロイド反応性の肺臓炎が発現した．その後，本被験者に呼吸器症状の再発が認められ，肺生検の結果，アスペルギルス性肺炎と診断され，肺の炎症性所見（肺臓炎）は認められなかった．本被験者は抗真菌薬による治療により回復した．3 人目は RCC 患者で，本薬とパゾパニブの併用療法中に副腎皮質ステロイド反応性の肺臓炎が発現した．本被験者は高用量の副腎皮質ステロイドによる治療を受け，2 カ月間を超える期間にわたり漸減を行ったが，その後，症状の再発が認められた．気管支鏡検査の検体から，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された．本被験者は抗菌薬の投与により完全に回復した．

2.5.6.2 結論

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 RCC 患者を対象とした ONO-4538-03/CA209025 試験において，主要評価項目である OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］（群間差 5.45 カ月），本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝

0.0018）．したがって，ONO-4538-03/CA209025 試験で検証された本薬の延命効果の臨床的意義は大きいと判断した．

一方，本薬の安全性について，ONO-4538-03/CA209025 試験におけるエベロリムスとの比較では，本薬群の有害事象及び Grade 3-4 の有害事象の発現率はエベロリムス群と同程度であったが，副作用，Grade 3-4 の副作用及び投与中止に至った副作用の発現率はエベロリムス群を数値上，下回っており，本薬の総合的な安全性はエベロリムスよりも良好であることが示された．発現頻度は低いものの，本薬により，肺毒性，胃腸毒性，肝毒性，内分泌障害，皮膚毒性，腎毒性及び過敏症／infusion reaction が発現したが，これらは，推奨される安全性アルゴリズムを用いることで管理可能であった．したがって，本薬の使用に際しては，これらの発現に注意する必要があるが，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，適正使用されることによりそのリスクはコントロール可能であると判断した．

以上より，根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられ，当該疾患に対して有益な治療選択肢となると考える．

2.5.7 参考文献

1) がんの統計'14　公益財団法人　がん研究振興財団
2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
3) Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel Approaches in the Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma. World J Urol. 2005;23:202-12.
4) Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 1996 19:865-75.
5) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2010;57:317-26.
6) がんの統計'11　財団法人　がん研究振興財団
7) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal Cell Carcinoma in Relation to Cigarette Smoking: Meta-Analysis of 24 Studies. Int J Cancer. 2005;114:101-8.
8) Brennan P, van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, et al. Tobacco Smoking, Body Mass Index, Hypertension, and Kidney Cancer Risk in Central and Eastern Europe. Br J Cancer. 2008;99:1912-5.
9) Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rsutemeier J, et al. Obesity is Associated with Improved Survival in Patients with Organ-Confined Clear-Cell Kidney Cancer. Cancer Causes Control. 2010;21:1905-10.
10) Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Kato T. Renal Cell and Transitional Cell Carcinoma in a Japanese Population Undergoing Maintenance Dialysis. J Urol. 2005 ;174:1749-53.
11) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau Tumour Suppressor Protein: O_2 Sensing and Cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8:865-73.
12) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.
13) Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model as a Prognostic Tool in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated with First-Line Targeted Therapy: A Population-Based Study. Lancet Oncol. 2015;16:293-300.
14) 腎癌診療ガイドライン　2011 年版　日本泌尿器科学会編
15) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney Cancer, Version 3. 2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:151-9.

16) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii49–56.

17) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.

18) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell carcinoma : Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer. 2010;116:4256-65.

19) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2013;14:552-62.

20) Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.

21) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-13.

22) Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic Model for Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Kidney Cancer Working Group. Clin Cancer Res. 2011;17:5443-50.

23) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-40.

24) Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, Naito S, Kamba T, Takahashi M, et al. Prognosis of Japanese Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Molecular-Targeted Therapy. Cancer Sci. 2015;106:618-26.

25) Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic Factors of Survival and Rapid Progression in 782 Patients with Metastatic Renal Carcinomas Treated by Cytokines: A Report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol. 2002;13:1460-8.

26) Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1055.

27) Choueiri T.K, Escudier B, Powles T, Mainwaring P.N, Rini B.I, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1814-23.