テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［非小細胞肺癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ATA	anti-therapeutic antibody	抗薬物抗体
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T lymphocyte−associated antigen 4	細胞傷害性 T リンパ球抗原4
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	–
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
EML4	echinoderm microtubule associated protein-like 4	微小管会合蛋白4
HR	hazard ratio	ハザード比
IC スコア	–	腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
irRC	immune-related response criteria	免疫関連反応基準
ITT	intent-to-treat	–
IxRS	interactive web/voice response system	インタラクティブ Web／音声応答システム
KRAS	kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene homolog	カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
MAD	maximum acceptable dose	最大許容量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed death-1	–
PD-L1	programmed death-ligand 1	–
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形癌の治療効果判定のための規準
TC スコア	–	腫瘍細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 PD-L1 IHC スコアによる PD-L1 発現状況の分類 4
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2.1 OAK 試験 5
2.7.3.1.2.2 POPLAR 試験 8
2.7.3.1.2.3 BIRCH 試験 10
2.7.3.1.2.4 FIR 試験 12
2.7.3.1.2.5 PCD4989g 試験 13
2.7.3.1.3 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 試験全体の結果 18
2.7.3.2.1.1 OAK 試験 18
2.7.3.2.1.2 POPLAR 試験 20
2.7.3.2.1.3 BIRCH 試験 25
2.7.3.2.1.4 FIR 試験 26
2.7.3.2.1.5 PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート） 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準 28
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 28
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 36
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.2.1 OS 39
2.7.3.3.2.2 PFS 41
2.7.3.3.2.3 奏効率 42
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 43
2.7.3.3.3.1 OAK 試験の日本人集団の成績 43
2.7.3.3.3.2 BIRCH 試験の日本人集団の成績 46
2.7.3.3.3.3 OAK 試験の PD-L1 発現状況別部分集団解析 47
2.7.3.3.3.4 その他の部分集団解析 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 54
2.7.3.6 付録 54

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，有効成分としてアテゾリズマブ（遺伝子組換え）を1バイアルあたり1200 mg 含有する注射剤である。

非小細胞肺癌患者に対する本剤の有効性は，日本を含む国際共同第 III 相臨床試験である GO28915試験（OAK 試験），海外第 II 相臨床試験である GO28753試験（POPLAR 試験），日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である GO28754試験（BIRCH 試験），海外第 II 相臨床試験である GO28625試験（FIR 試験）及び海外第 I 相臨床試験である PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートの結果に基づき評価した。これらの有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量*	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内及び海外	GO28915 (OAK)	III (Roche /Genentech)	ランダム化 非盲検 2群	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	全体: 1225 日本人: 101	本剤群： 1200 mg/body ドセタキセル群： 75 mg/m^2	有効性 （OS）	5.3.5.1-1 <評価>
海外	GO28753 (POPLAR)	II (Roche /Genentech)	ランダム化 非盲検 2群	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	287	本剤群： 1200 mg/body ドセタキセル群： 75 mg/m^2	有効性 （OS）	5.3.5.1-2 <評価>
国内及び海外	GO28754 (BIRCH)	II (Roche /Genentech)	非盲検 1群	PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌（一次治療，二次治療及び三次治療以降）	全体: 667 日本人: 27	1200 mg/body	有効性 （奏効率）	5.3.5.2-1 <評価>
海外	GO28625 (FIR)	II (Roche /Genentech)	非盲検 1群	PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌（一次治療及び二次治療以降）	138	1200 mg/body	有効性 （奏効率）	5.3.5.2-2 <評価>
海外	PCD4989g	I (Roche /Genentech)	非盲検 1群	局所進行又は転移性固形癌患者，あるいは造血器腫瘍患者	88**	用量漸増ステージ：0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg 拡張ステージ：得られた成績に基づいて決定	安全性 （MTD 及び DLT） 第 II 相試験推奨用量	5.3.3.2-1 <評価>

*: すべての治験で，本剤（及びドセタキセル）は3週間に1回投与した。
**: 非小細胞肺癌コホート
用量制限毒性（DLT）
最大耐用量（MTD）
全生存期間（OS）
Programmed death-ligand 1（PD-L1）

2.7.3.1.1 PD-L1 IHC スコアによる PD-L1発現状況の分類

PCD4989g 試験の予備的な検討で，腫瘍の PD-L1の発現量と本剤の抗腫瘍活性との間に関連があることが示唆されていた。そのため，腫瘍の PD-L1の発現量を PD-L1免疫組織化学（IHC）スコアを用いて分類し，IHC スコアを各臨床試験の登録及び評価に使用した。

PD-L1の発現は，ヒト腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を検体として，PD-L1

特異的ウサギモノクローナル一次抗体（SP142）を用いた免疫組織化学によって検出した。

IHC スコアは，腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞の PD-L1発現状況によって分類する。IHC スコアの分類基準を表 2.7.3.1.1-1に示す。

表 2.7.3.1.1-1　非小細胞肺癌の治験で使用した PD-L1発現の分類基準

IHC スコアリングのアルゴリズム	PD-L1発現レベル
PD-L1の陽性反応が認められない 又は，染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞*の1%未満に認められる	IC0
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる	IC1
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる	IC2
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる	IC3
PD-L1の陽性反応が認められない 又は，染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる	TC0
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる	TC1
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる	TC2
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる	TC3

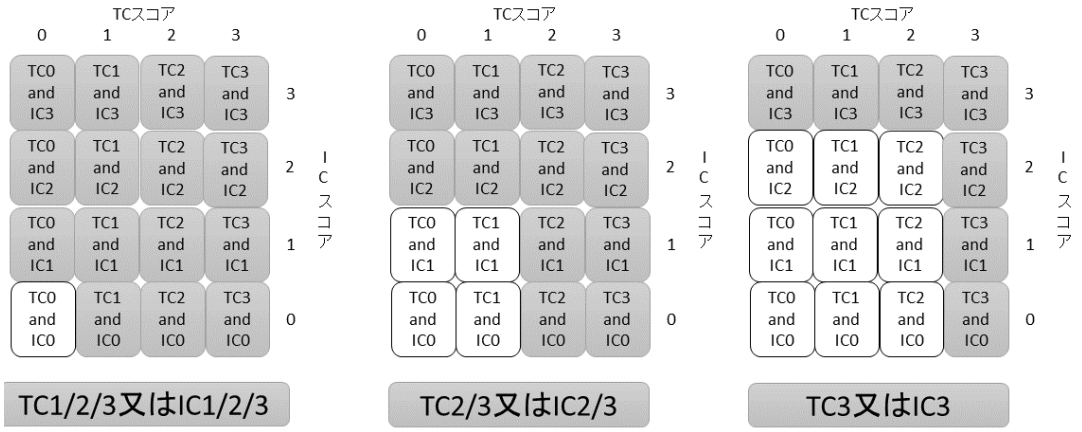
*: 腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞

［5.3.5.1-2 Table 1を改変］

腫瘍細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）を TC スコア，腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）を IC スコアと表記する。また，TC1以上を TC1/2/3，TC2以上を TC2/3，IC1以上を IC1/2/3，IC2以上を IC2/3と表記する。

本申請資料中に頻出する被験者集団の IHC スコアの内訳を図 2.7.3.1.1-1に示す。

図 2.7.3.1.1-1　本申請資料中に頻出する被験者集団の IHC スコアの内訳



［5.3.5.1-2 Table 4を改変］

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.2.1　OAK 試験

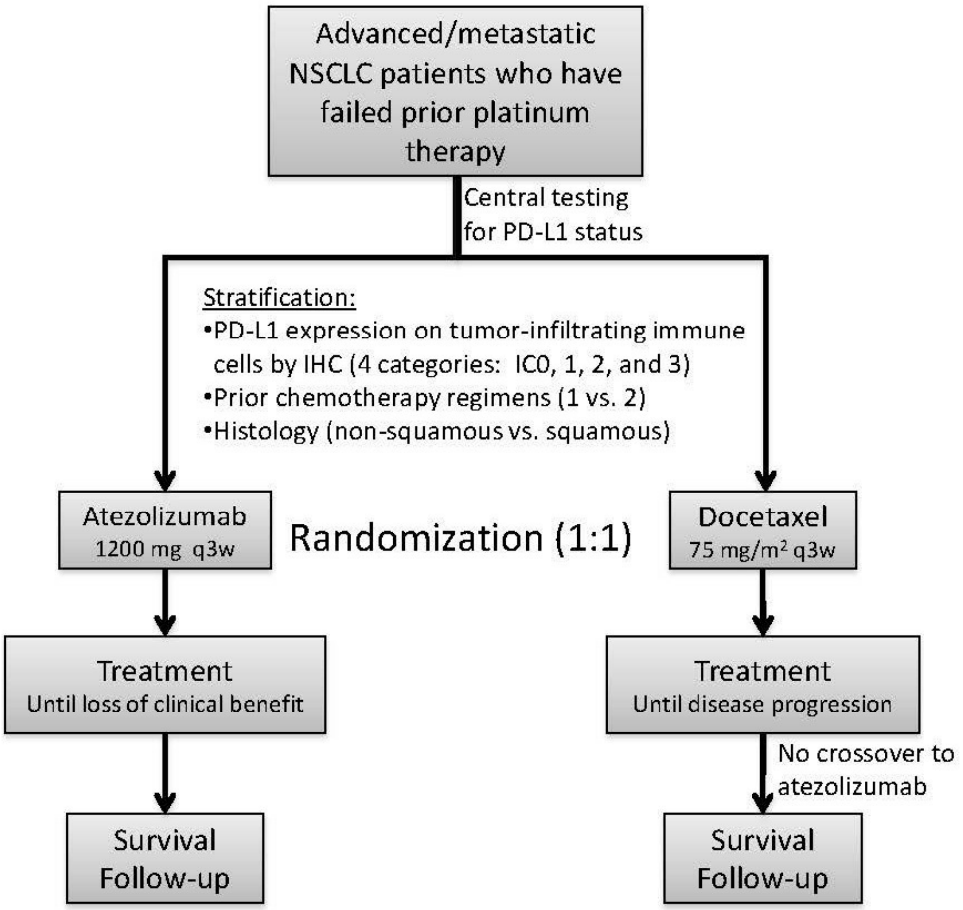
プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌

患者を対象に，本剤の有効性及び安全性をドセタキセルと比較することを目的とした第 III 相多施設共同非盲検ランダム化臨床試験を，日本を含む31カ国で実施した。適格とされた被験者を PD-L1発現状況に関わらず登録し，予定登録被験者数は，試験全体で約1100（最大1300）例とした。適格とされた被験者を，IHC 法による PD-L1発現状況（IC0，IC1，IC2及び IC3の4カテゴリ），前化学療法のレジメン数（1又は2），組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）を割付因子とし，本剤群又はドセタキセル群に1:1でランダム化した（図 2.7.3.1.2.1-1）。

用法・用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body 又はドセタキセル75 mg/m^{2}を点滴静脈内投与した。

両薬剤とも「固形癌の治療効果判定のための規準」（RECIST）v1.1に基づく病勢進行又は忍容できない毒性が発現するまで投与可能としたが，本剤は RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合でも，本剤投与により臨床的有益性があると判断され，治験実施計画書に規定された基準（5.3.5.1-1 3.1参照）を満たす場合には，投与を継続可能とした。なお，ドセタキセル群から本剤群へのクロスオーバーは不可とした。

図 2.7.3.1.2.1-1　試験デザイン（OAK 試験）



IHC＝immunohistochemistry; IC＝tumor-infiltrating immune cell; NSCLC＝non–small cell lung cancer; PD-L1＝programmed death–ligand 1; q3w＝every 3 weeks.

［5.3.5.1-1 Figure 1を再掲］

本治験の主要評価項目は OS とし，有効性の副次的評価項目は無増悪生存期間（PFS），奏効率及び奏効期間とした。PFS，奏効率及び奏効期間は，RECIST v1.1による主治医評価とし

た。

OAK 試験の有効性評価に関わる治験実施計画書の主な改訂内容を以下に示す。

治験実施計画書第1版では本治験全体の被験者数を850例とし，IC2/3の被験者数を約255例，IC1/2/3の被験者数を約425例登録することとしていた。その後，本治験以外からの情報に基づき2014年12月2日に治験実施計画書を改訂し，TC3又は IC3の被験者（20%の割合で存在と想定）を少なくとも220例確保するため，本治験全体の被験者数を約1100例（最大1300例）登録することとした。OAK 試験には最終的に1225例が登録された。

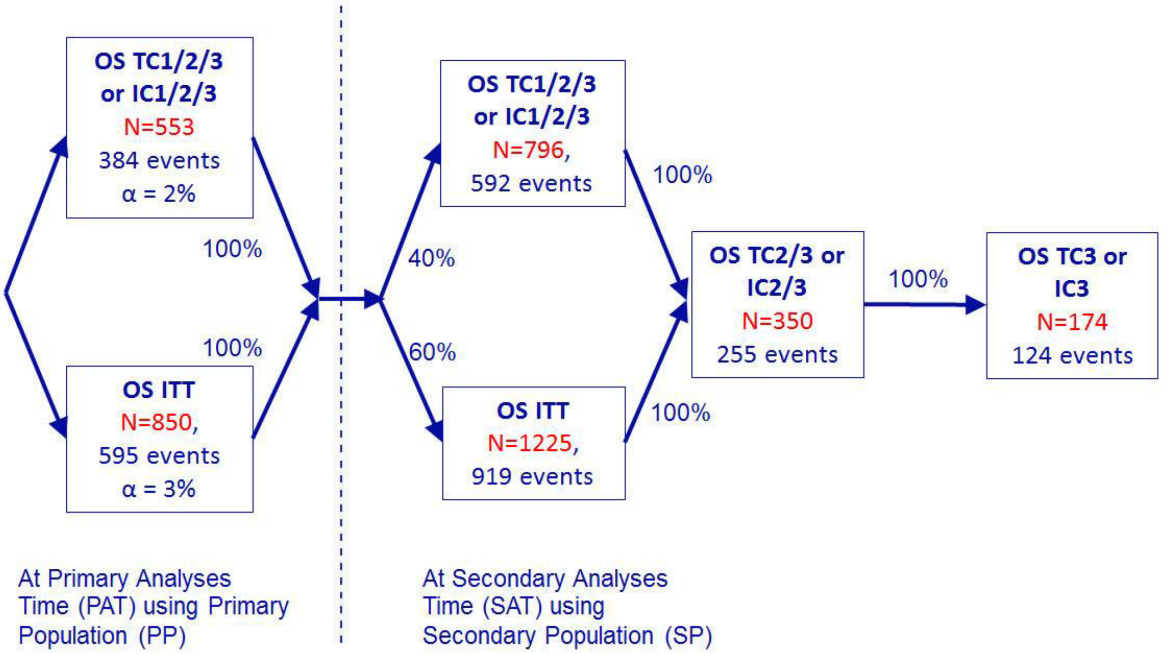
その後，POPLAR 試験の結果から TC3又は IC3の被験者集団より広い集団で本剤が有効となることが示唆された。そこで，本剤の有効性を適切に評価できるようにするため，2016年1月28日に治験実施計画書を改訂し，OAK 試験の主要解析は，最初にランダム化された850例（主要解析対象集団）を対象に実施することとした。この主要解析で帰無仮説が棄却された場合は，主要解析時の後に別途データをカットオフして，OS の二次解析をランダム化された全1225例（二次解析対象集団）を対象に実施することとした。

本治験の主要解析は，最初にランダム化された850例（主要解析時の ITT 集団）で OS イベントが約595件集積時に実施することとした。本治験の二次解析は，ランダム化された全1225例（二次解析時の ITT 集団）で OS イベントが約919件集積時に実施することとした。

試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，主要解析時点での OS は，α を TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団と ITT 集団の検定にそれぞれ0.02と0.03に分割した。主要解析時のいずれかの検定結果が有意であった場合には，α を階層的に二次解析に移行することとした（図 2.7.3.1.2.1-2）。

二次解析時の OS 評価では，主要解析時に有意となった検定の α を TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団と ITT 集団の検定にそれぞれ4:6の比で分割する。いずれかの検定結果が有意であった場合には，有意となった検定の α を TC2/3又は IC2/3の被験者集団，続いて TC3又は IC3の被験者集団の検定に利用する。

図 2.7.3.1.2.1-2 主要解析時と二次解析時の OS の検定の手順（OAK 試験）



IC = tumor-infiltrating immune cell; OS = overall survival; TC = tumor cell.

［5.3.5.1-1 Figure 2を再掲］

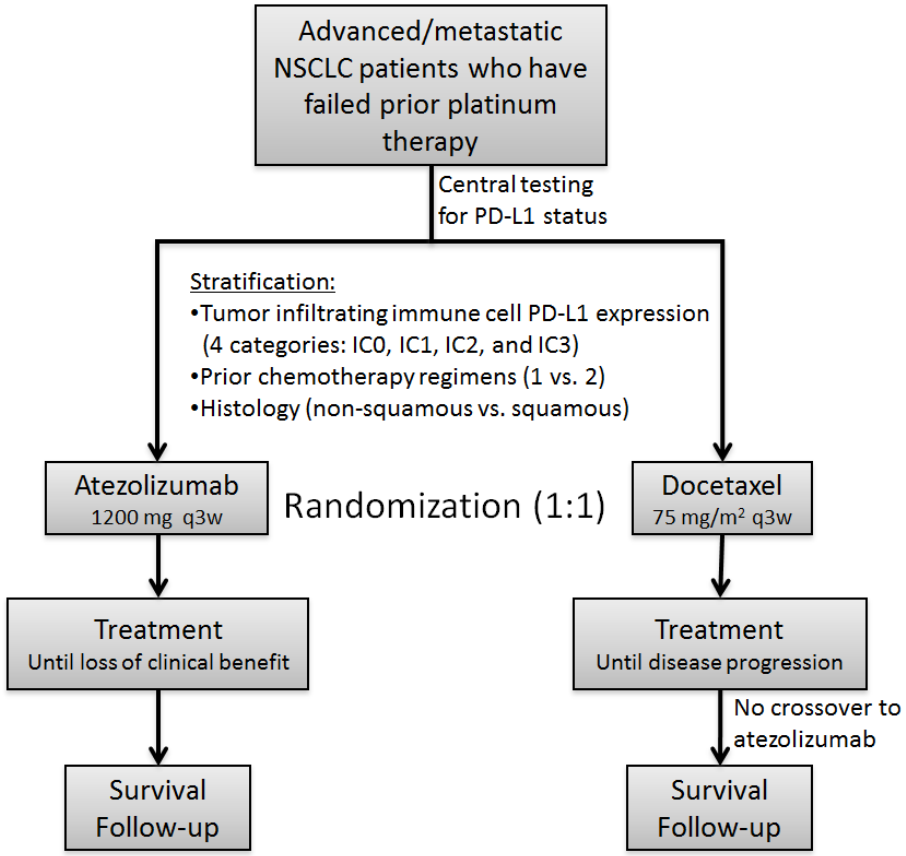
2.7.3.1.2.2 POPLAR 試験

プラチナ製剤を含む化学療法実施中又は実施後に病勢進行した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に，本剤の有効性及び安全性をドセタキセルと比較することを目的とした第 II 相非盲検多施設共同ランダム化臨床試験を海外で実施した。適格とされた被験者を PD-L1発現状況に関わらず登録し，予定登録被験者数は，IC2/3の被験者が約54例以上とした。IC2/3の被験者の割合が全被験者の18%を下回る場合は，試験全体の被験者数を最大で約300例まで登録するとした。適格とされた被験者を，IHC 法による PD-L1発現状況（IC0，IC1，IC2及び IC3の4カテゴリ），前化学療法のレジメン数（1又は2），組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）を割付因子とし，本剤群又はドセタキセル群に1:1でランダム化した（図 2.7.3.1.2.2-1）。

用法・用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body 又はドセタキセル75 mg/m^{2}を点滴静脈内投与した。

両薬剤とも RECIST v1.1に基づく病勢進行又は忍容できない毒性が発現するまで投与可能としたが，本剤は RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合でも，本剤投与により臨床的有益性があると判断され，治験実施計画書に規定された基準（5.3.5.1-2 3.1参照）を満たす場合には，投与を継続可能とした。なお，ドセタキセル群から本剤群へのクロスオーバーは不可とした。

図 2.7.3.1.2.2-1 試験デザイン（POPLAR 試験）



［5.3.5.1-2 Figure 1を再掲］

本治験の主要評価項目は OS とし，有効性の副次的評価項目は PFS，奏効率及び奏効期間とした。PFS，奏効率及び奏効期間は，RECIST v1.1及び modified RECIST による主治医評価とした。

本治験の主要解析は，ITT 集団で OS イベントが180件集積時に実施することとした。試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，OS の3回の中間解析（ITT 集団で OS イベントが30，100及び150件集積時に実施）及び主要解析（ITT 集団で OS イベントが180件集積時に実施）の有意水準をそれぞれ，0.0001，0.0001，0.001及び0.0488とした。主要解析時点で，両側有意水準（α）0.0488に制御するため，OS は順序を固定した階層的な閉手順に従って評価した。階層は PD-L1発現状況により定義される4つの集団で構成される。各階層の検定は，1つ前の階層の検定結果が両側有意水準（α）0.0488で有意であった場合のみ実施することで，試験全体の第1種の過誤確率を制御した（表 2.7.3.1.2.2-1）。

表 2.7.3.1.2.2-1 階層的な閉手順を使用した OS の検定の順序（POPLAR 試験）

	PD-L1発現状況により定義した被験者集団
1	TC2/3又は IC2/3
2	TC1/2/3又は IC1/2/3
3	ITT 集団（TC0/1/2/3又は IC0/1/2/3）
4	TC3又は IC3

［5.3.5.1-2 Table 6を改変］

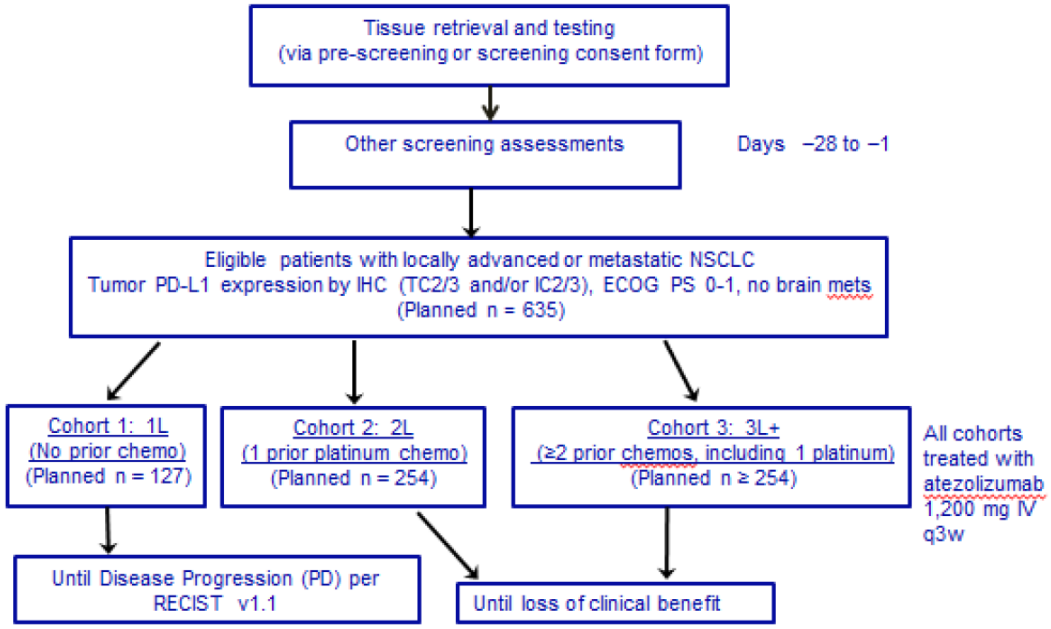
2.7.3.1.2.3 BIRCH 試験

局所進行又は転移性の PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象に，本剤単剤の有効性と安全性を評価する第 II 相多施設共同単群試験を，日本を含む19カ国で実施した。BIRCH 試験の PD-L1陽性の定義は，TC2/3又は IC2/3とした。

予定登録被験者数は約635例とした。コホート1には進行非小細胞肺癌に対する化学療法の施行歴がない（一次治療）被験者約127例を，コホート2には進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤併用の化学療法の施行中又は施行後に病勢進行した（二次治療）被験者約254例を，コホート3には進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤併用の化学療法施行中又は施行後に病勢進行し，更に1つ以上の追加レジメンの施行中又は施行後に病勢進行した（三次治療以降）被験者約254例を登録することとした。なお，コホート3には TC3又は IC3の被験者を約100例登録することとした（図 2.7.3.1.2.3-1）。

用法･用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body を点滴静脈内投与した。画像データ，生検結果（実施する場合）及び臨床状態の総合的評価を通じ，忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現しない限り，本剤の投与を継続した。コホート1（一次治療）の被験者は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合，本剤の投与を中止した。コホート2（二次治療）及びコホート3（三次治療以降）の被験者は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合でも，本剤の投与により臨床的有益性があると判断され，治験実施計画書に規定された基準（5.3.5.2-1 3.1参照）を満たす場合には，本剤の投与を継続可能とした。

図 2.7.3.1.2.3-1 試験デザイン（BIRCH 試験）



1L＝first line; 2L＝second line; 3L＝third line; chemo＝chemotherapy; IC＝tumor-filtrating immune cell; IHC＝immunohistochemistry; IRF＝Independent Review Facility; IV＝intravenous; NSCLC＝non–small cell lung cancer; ORR＝objective response rate; PD-L1＝programmed death–1 ligand 1; PS＝performance status; q3w＝every 3 weeks; RECIST＝Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC＝tumor cell.

［5.3.5.2-1 Figure 1を再掲］

主要評価項目は奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）とし，副次的評価項目は奏効率（RECIST v1.1及び modified RECIST，主治医評価），OS，PFS，1年 PFS 割合，奏効期間，time in response 及び1年生存割合とした。副次的評価項目の PFS，1年 PFS 割合，奏効期間，time in response は，RECIST v1.1による委員会評価，並びに RECIST v1.1及び modified RECIST による主治医評価とした。

試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，主要評価項目［奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）］を，順序を固定した階層的な閉手順に従って評価した。階層はコホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの集団で構成される。各階層の検定は，1つ前の階層の検定結果が両側有意水準（α）0.05で有意であった場合のみ実施することで，試験全体の第1種の過誤確率を制御した。比較対象には，集団ごとに設定した歴史対照の奏効率を用いた（表 2.7.3.1.2.3-1）。

表 2.7.3.1.2.3-1 階層的な閉手順を使用した奏効率の検定の順序（BIRCH 試験）

	被験者集団	PD-L1発現状況	歴史対照の奏効率
1	コホート3（三次治療以降）	TC3又は IC3	5%
2	コホート2及び3（二次治療以降）	TC3又は IC3	7%
3	コホート3（三次治療以降）	TC3又は IC2/3	5%
4	コホート3（三次治療以降）	TC2/3又は IC2/3	5%
5	コホート2及び3（二次治療以降）	TC3又は IC2/3	7%
6	コホート2及び3（二次治療以降）	TC2/3又は IC2/3	7%
7	コホート1，2及び3（一次治療以降）	TC3又は IC3	15%

［5.3.5.2-1 Figure 2を改変］

2.7.3.1.2.4 FIR 試験

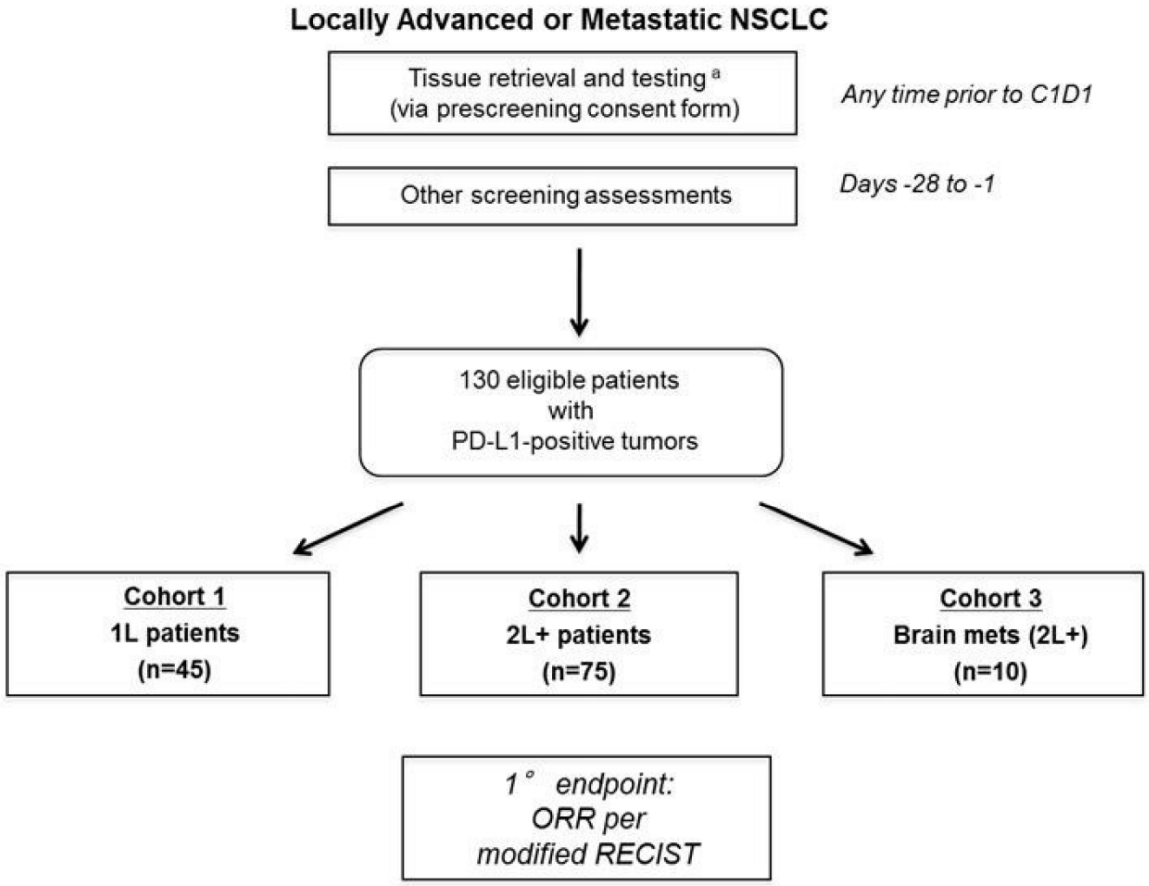
局所進行又は転移性の PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象とし，本剤単剤の有効性と安全性を評価する第 II 相多施設共同単群試験を海外で実施した。PD-L1陽性の定義は，TC2/3又はIC2/3とした。

予定登録被験者数は約130例とした。コホート1には一次治療の被験者（約45例）を，コホート2には二次治療以降の被験者（約75例）を，コホート3には二次治療以降であり既治療の脳転移巣を有する被験者（約10例）を登録することとした（図 2.7.3.1.2.4-1）。

用法・用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body を点滴静脈内投与した。画像データ，生検結果及び臨床状態の総合的評価を通じ，忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化等が発現しない限り，本剤の投与を継続した。コホート1の被験者は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合，本剤の投与を中止した。コホート2及びコホート3の被験者は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合でも，本剤投与により臨床的有益性があると判断され，治験実施計画書に規定された基準（5.3.5.2-2 3.1参照）を満たす場合には，投与を継続可能とした。

主要評価項目は奏効率（modified RECIST，主治医評価）とし，有効性の副次的評価項目は奏効率（RECIST v1.1，主治医評価），PFS，奏効期間及び OS とした。PFS 及び奏効期間は，RECIST v1.1及び modified RECIST による主治医評価とした。

図 2.7.3.1.2.4-1 試験デザイン（FIR 試験）



[a] For patients who had received ≥ 1 prior systemic therapy for locally advanced or metastatic disease, a specimen obtained after completion of the most recent systemic therapy had to be submitted (in addition to an archival specimen, if available).

［5.3.5.2-2 Figure 1を再掲］

2.7.3.1.2.5 PCD4989g 試験

局所進行又は転移性固形癌患者，あるいは造血器腫瘍患者を対象に，本剤の安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び免疫原性を評価し，探索的な薬力学評価と予備的な生物学的活性の検討を行う第 I 相非盲検用量漸増試験を海外で実施している。予定登録被験者数は約656～689例とした。

本治験は用量漸増ステージと拡張ステージの2つのステージで構成される。

用量漸増ステージでは本剤を各コホートに規定された用量（0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg）で，3週間に1回，点滴静脈内投与した。MTD 又は最大許容量（MAD）の決定前に10 mg/kg の安全性が最低3例で認められた場合，本剤の忍容性，安全性，PK 及び初期有効性等を詳細に評価するために，用量漸増ステージと平行して拡張ステージを実施することとした。

MTD 又は MAD が決定前の拡張ステージでは，非小細胞肺癌患者約10例，腎細胞癌患者約10例，悪性黒色腫患者約10例を追加で登録し，本剤を10 mg/kg 以下で3週間に1回，点滴静脈内投与することとした。

MTD 又は MAD が決定後の拡張ステージでは，非小細胞肺癌患者約40例，腎細胞癌患者約40例，悪性黒色腫患者約20例，固形癌患者/造血器腫瘍患者約495例及び生検評価可能な患者20例を登録することとし，それまでに得られた成績に基づいて決定した用量で，3週間に1回，点

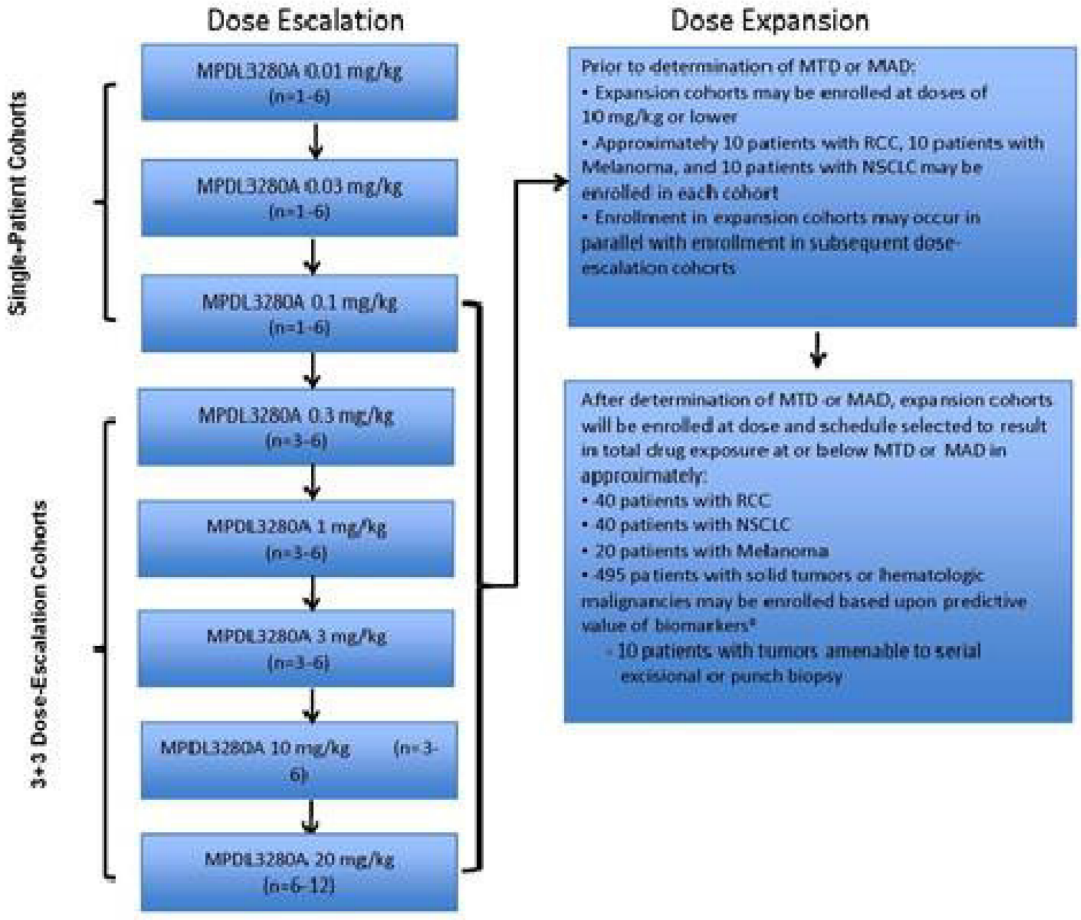
滴静脈内投与することとした。拡張ステージの各適応疾患に登録された最初の14例で，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）がみられない場合は，該当する適応疾患の症例登録を一時中断することとした（図 2.7.3.1.2.5-1）。

拡張ステージでは，10 mg/kg，15 mg/kg，20 mg/kg 及び1200 mg/body の用量で投与した。

被験者は画像データ［RECIST v1.1，免疫関連反応基準（irRC），各腫瘍特有の診断基準］に基づく病勢進行と判断された場合でも，臨床的有益性があると判断され，治験実施計画書に規定された基準（5.3.3.2-1 3.1参照）を満たす場合は，本剤の投与を継続可能とした。

本治験の主要目的は安全性及び忍容性の評価，MTD の決定及び DLT の評価，並びに第 II 相臨床試験推奨用量の同定とした。予備的な有効性評価を本治験の副次的目的の1つとし，PFS，奏効率，奏効期間及び最良総合効果で評価することとした。非小細胞肺癌コホートの PFS，奏効率，奏効期間及び最良総合効果は，RECIST v1.1及び irRC による主治医評価とした。

図 2.7.3.1.2.5-1 試験デザイン（PCD4989g 試験）



［5.3.3.2-1 Figure 1を再掲］

2.7.3.1.3 有効性評価に用いた臨床試験実施計画の比較

非小細胞肺癌に対する本剤の有効性評価に用いた OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）の主な試験デザインを表 2.7.3.1.3-1に示す。

表 2.7.3.1.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の主な試験デザイン

	OAK 試験	POPLAR 試験	BIRCH 試験	FIR 試験	PCD4989g 試験 （非小細胞肺癌コホート）
対象患者	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	PD-L1 陽性（TC2/3 又は IC2/3）局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（一次治療，二次治療及び三次治療以降）	PD-L1 陽性（TC2/3 又は IC2/3）局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（一次治療及び二次治療以降）	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者* *試験全体の対象患者は，局所進行又は転移性固形癌患者，あるいは造血器腫瘍患者とした。
相	III	II	II	II	I
盲検化・治療群	非盲検2群（ドセタキセル群，本剤群）	非盲検2群（ドセタキセル群，本剤群）	非盲検単群（本剤群）	非盲検単群（本剤群）	非盲検単群（本剤群）
本剤の用法・用量	1200 mg/body/3週，点滴静脈内投与	1200 mg/body/3週，点滴静脈内投与	1200 mg/body/3週，点滴静脈内投与	1200 mg/body/3週，点滴静脈内投与	用量漸増ステージ：0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg 拡張ステージ：得られた成績に基づいて決定
非小細胞肺癌に対する治療歴	二次又は三次治療 （既治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，基準に合致した場合登録可）	二次又は三次治療 （既治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，基準に合致した場合登録可）	コホート1：一次治療 コホート2：二次治療 コホート3：三次治療以降	コホート1：一次治療 コホート2：二次治療以降 コホート3：二治療以降であり既治療の脳転移巣を有する	一次，二次又は三次治療以降 （既治療又は未治療の無症候性脳転移巣を有する被験者は，基準に合致した場合登録可）
本剤の投与期間	忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）する。 ドセタキセル群は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合は投与を中止する。 本剤群は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合であっても，治験実施計画書に定める基準を満た	忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）する。 ドセタキセル群は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合は投与を中止する。 本剤群は，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合であっても，治験実施計画書に定める基準を満た	忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）する。 コホート1では，RECIST v1.1による病勢進行が認められた場合は投与を中止する。 コホート2及びコホート3では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合であっても，治験実施計画書	忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）する。 コホート1では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合は投与を中止する。 コホート2及びコホート3では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合であっても，治験実施計画書	忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）する。 被験者は画像診断（RECIST v1.1，irRC）に基づく病勢進行と判断された場合でも，治験実施計画書に定める基準を満たせば，投与継続可能とする。

	OAK 試験	POPLAR 試験	BIRCH 試験	FIR 試験	PCD4989g 試験 （非小細胞肺癌コホート）
	せば，投与継続可能とする。	せば，投与継続可能とする。	に定める基準を満たせば，投与継続可能とする。	に定める基準を満たせば，投与継続可能とする。	
予定登録被験者数	約1100例（最大1300例）	300例	635例	130例	約50例* *試験全体の予定登録被験者数は，約656～689例とした。
有効性の主要評価項目	OS	OS	奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）	奏効率（modified RECIST，主治医評価）	非該当
主要評価項目の定義	OS：ランダム化から理由を問わない死亡までの期間	OS：ランダム化から理由を問わない死亡までの期間	奏効率：解析対象集団中の奏効例［最良総合効果がCR又はPRの例数］の割合	奏効率：解析対象集団中の奏効例［最良総合効果がCR又はPRの例数］の割合	非該当
主要評価項目の主要解析集団	ITT 集団，TC1/2/3 又は IC1/2/3	PD-L1発現状況により定義される4つの被験者集団	コホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの被験者集団	有効性解析対象集団	非該当
有効性の副次的評価項目	PFS 奏効率（RECIST v1.1，主治医評価） 奏効期間	PFS 奏効率（RECIST v1.1及び modified RECIST，主治医評価） 奏効期間	奏効率（RECIST v1.1及び modified RECIST，主治医評価） OS 1年生存割合 PFS 1年 PFS 割合 奏効期間 time in response	奏効率（RECIST v1.1，主治医評価） OS PFS 奏効期間	PFS 奏効率（RECIST v1.1及び irRC，主治医評価） 奏効期間 最良総合効果
登録時の PD-L1検査用の腫瘍組織検体	保存検体又は新規検体のいずれか	保存検体又は新規検体のいずれか	保存検体又は新規検体のいずれか	保存検体又は新規検体のいずれか	保存検体又は新規検体のいずれか

(1) 対象患者

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートでは，PD-L1発現状況に関わらず局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を登録対象とした。BIRCH 試験及び FIR 試験では，TC2/3又は IC2/3を PD-L1陽性と定義し，PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を登録対象とした。

各臨床試験の選択基準及び除外基準は，「2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準」に記載した。

(2) 非小細胞肺癌に対する治療歴

PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートでは，治療ラインの限定はしなかった。OAK 試験及び POPLAR 試験では，治療ラインが二次又は三次治療の被験者を対象とした。BIRCH 試験では，コホート1，コホート2，コホート3のそれぞれで，一次治療，二次治療，三次治療以降の被験者を対象とした。FIR 試験では，コホート1，コホート2，コホート3のそれぞれで，一次治療，二次治療以降，二次治療以降であり既治療の脳転移巣を有する被験者を対象とした。

(3) 治療群及び投与方法

OAK 試験及び POPLAR 試験ではドセタキセル群及び本剤群の2群比較試験とし，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験では，本剤単独投与の単群試験とした。PCD4989g 試験の用量漸増ステージでは，本剤を各コホートに規定された用量（0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg/3週）で投与し，拡張ステージではそれまでに得られた成績に基づいて決定した用量で投与した。PCD4989g 試験の結果から，第 II 相臨床試験推奨用量を1200 mg/body/3週に決定し，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験では本剤1200 mg/body/3週の固定用量を投与した。

投与期間は，いずれの試験も忍容できない毒性又は病勢進行に起因する症状悪化が発現するまで投与（臨床的有益性があると判断される限り投与可能）することとした。一次治療を対象とした BIRCH 試験のコホート1及び FIR 試験のコホート1では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合は投与を中止とした。一方，本剤群の二次治療以降を対象とした OAK 試験及び POPLAR 試験の本剤群，BIRCH 試験のコホート2及び3，並びに FIR 試験のコホート2及び3では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合でも，治験実施計画書に定める基準を満たせば投与継続可能とした。OAK 試験及び POPLAR 試験のドセタキセル群では，RECIST v1.1に基づく病勢進行と判断された場合は投与を中止とした。PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートでは，画像診断（RECIST v1.1，irRC）に基づく病勢進行と判断された場合でも，治験実施計画書に定める基準を満たせば，投与継続可能とした。

(4) 主要評価項目

OAK 試験及び POPLAR 試験では，主要評価項目を OS とした。BIRCH 試験では，主要評価項目を奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）とした。FIR 試験では，主要評価項目を奏効率（modified RECIST，主治医評価）とした。PCD4989g 試験では，主要評価項目ではなく副次的評価項目として有効性を評価した。

(5) 登録時の PD-L1検査用の腫瘍組織検体

登録時の PD-L1検査には，すべての試験で PD-L1 IHC スコア評価に利用可能なヒト腫瘍組織保管検体又は，PD-L1検査用のヒト腫瘍組織新規検体のいずれかを使用した。BIRCH 試験及び FIR 試験では，いずれかの検体で陽性の結果が出た場合，PD-L1陽性の基準は満たされるとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験全体の結果

2.7.3.2.1.1 OAK 試験

本治験は，最初にランダム化された850例（主要解析時の ITT 集団）で死亡が569件集積した2016年7月7日にカットオフしたデータを用いて解析した。

IHC 法による PD-L1発現状況（IC スコア：IC0，IC1，IC2及び IC3の4カテゴリ），前化学療法のレジメン数（1又は2）及び組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）を割付因子として1225例をランダム化した（ドセタキセル群612例，本剤群613例）。このうち，最初にランダム化された850例（ドセタキセル群425例，本剤群425例）を主要評価時の有効性解析対象とした。このうち，TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者は463例（ドセタキセル群222例，本剤群241例）であった。

(1) 主要評価項目

ドセタキセル群と本剤群の OS の比較を，ITT 集団と TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団で行った。結果の要約を表 2.7.3.2.1.1-1に，各被験者集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.1-1及び図 2.7.3.2.1.1-2に示す。

ITT 集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準3%で有意に延長した［Stratified ハザード比（HR） = 0.73，95%信頼区間（CI）：0.62～0.87；層別 log-rank 検定：P = 0.0003］。

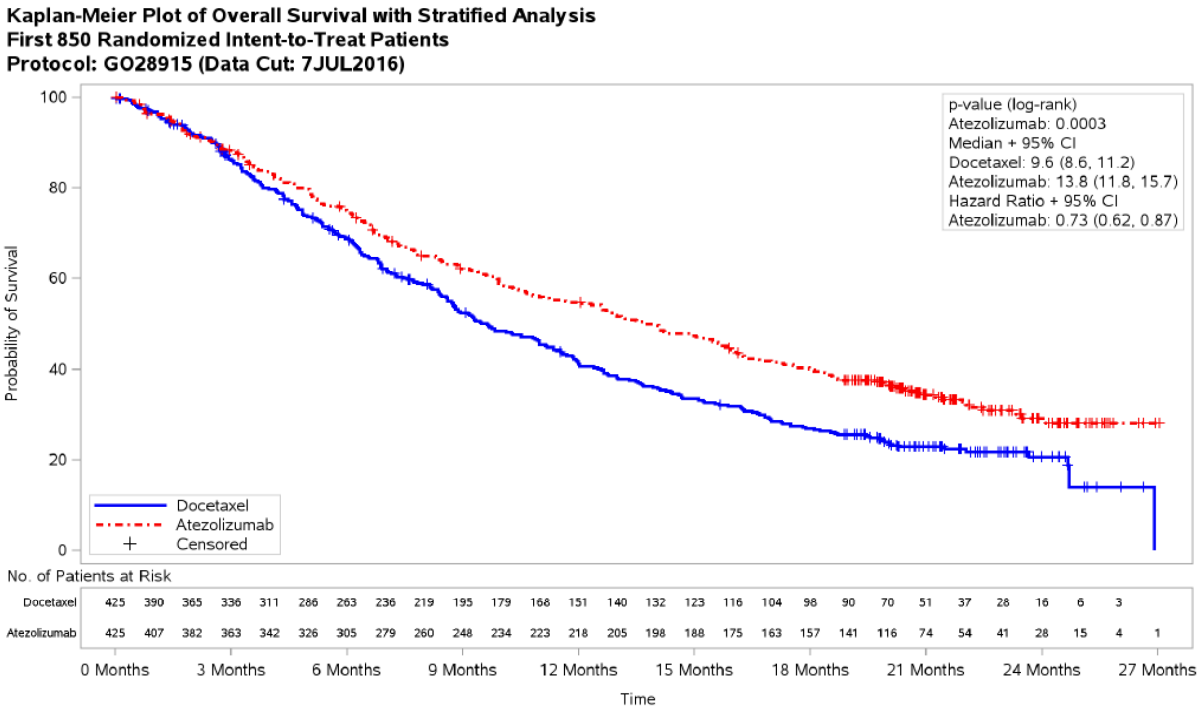
同様に，TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準2%で有意に延長した（Stratified HR = 0.74，95%CI：0.58～0.93；層別 log-rank 検定：P = 0.0102）。なお，Kaplan-Meier 曲線から推定された ITT 集団の1年生存割合は，ドセタキセル群が41.12%（95%CI：36.16～46.08%），本剤群が54.70%（95%CI：49.86～59.55%），18カ月生存割合はドセタキセル群で26.92%（95%CI：22.41～31.42%），本剤群で40.04%（95%CI：35.24～44.83%）であった。

表 2.7.3.2.1.1-1 OAK 試験の主要評価項目の要約

	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	425	425
イベント数	298 (70.1%)	271 (63.8%)
OS 中央値（95%CI）	9.6カ月 (8.6～11.2カ月)	13.8カ月 (11.8～15.7カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.73 (0.62～0.87)	
P 値（層別 log-rank 検定）	P = 0.0003	
TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団	222	241
イベント数	149 (67.1%)	151 (62.7%)
OS 中央値（95%CI）	10.3カ月 (8.8～12.0カ月)	15.7カ月 (12.6～18.0カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.74 (0.58～0.93)	
P 値（層別 log-rank 検定）	P = 0.0102	

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_os，t_ttet01_IT850_TC123IC123_os を改変］

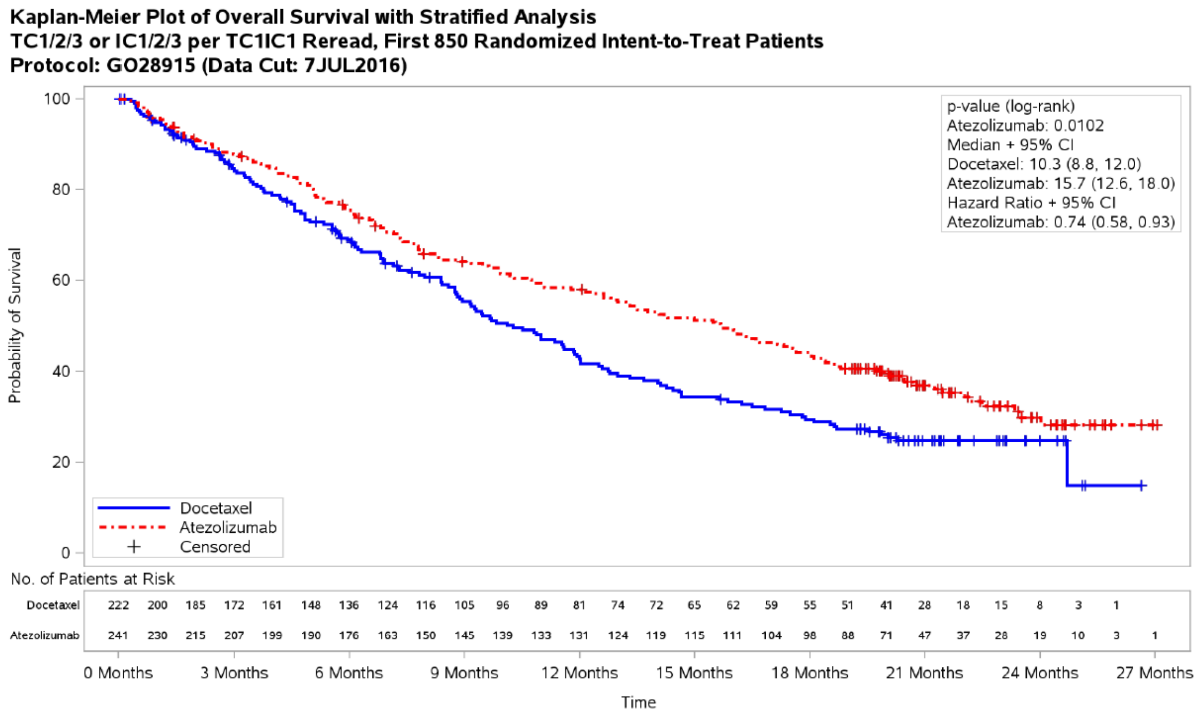
図 2.7.3.2.1.1-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験, ITT 集団）



Stratas are: IC levels per IxRS, the number of prior chemotherapy regimens per IxRS, and histology per eCRF.
Randomized treatments are displayed.
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/g_kmg01.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/reports/g_kmg01_IT850_os.pdf 24SEP2016 17:47

[5.3.5.1-1 Figure 7を再掲]

図 2.7.3.2.1.1-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験, TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団）



Stratas are: IC levels per IxRS, the number of prior chemotherapy regimens per IxRS, and histology per eCRF.
Randomized treatments are displayed.
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/g_kmg01.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692h/s28915g/reports/g_kmg01_IT850_TC123IC123_os.pdf 24SEP2016 17:46

[5.3.5.1-1 Figure 8を再掲]

(2) 主な副次的評価項目

ITT 集団の主な副次的評価項目の要約を表 2.7.3.2.1.1-2に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.1-3に示す。

ITT 集団の PFS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.95（95%CI：0.82～1.10）であり，PFS の中央値は，ドセタキセル群が4.0カ月（95%CI：3.3～4.2カ月），本剤群が2.8カ月（95%CI：2.6～3.0カ月）であった。奏効率は，ドセタキセル群が13.4%（95%CI：10.32～17.02%），本剤群が13.6%（95%CI：10.53～17.28%）であった。

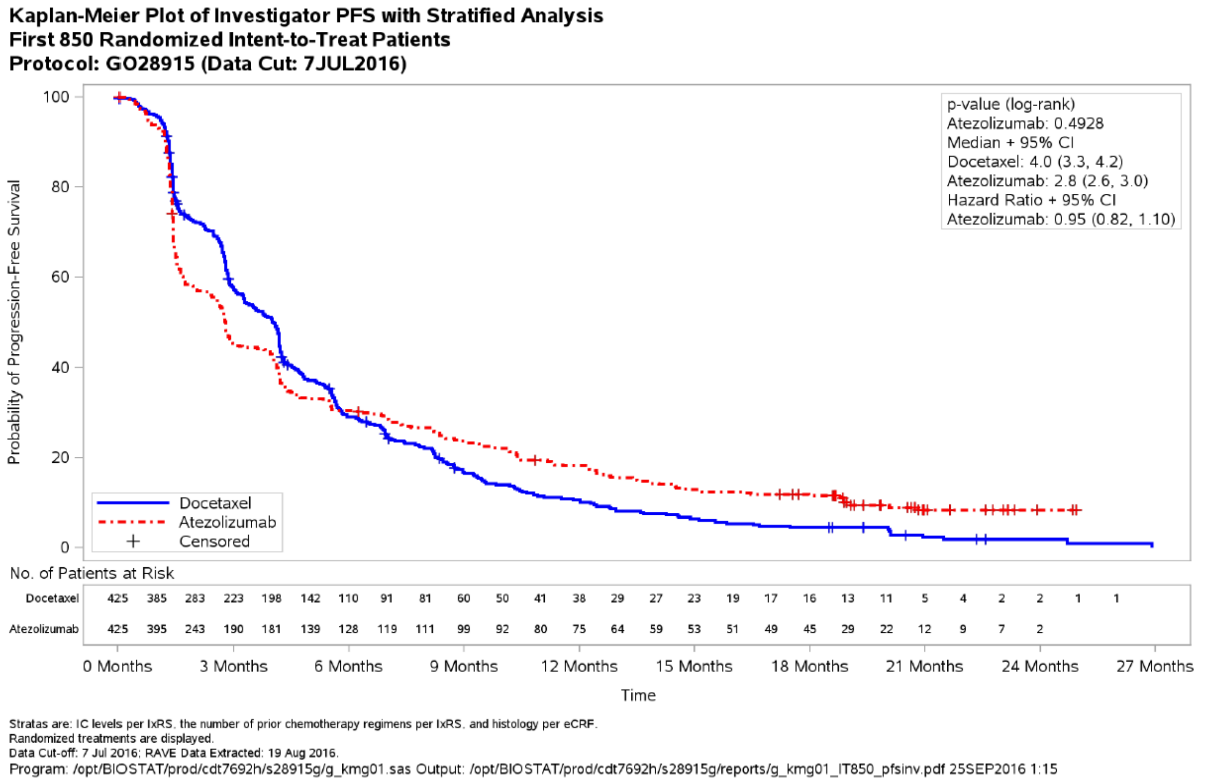
表 2.7.3.2.1.1-2 OAK 試験の主な副次的評価項目の要約

	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	425	425
PFS*イベント数	375 (88.2%)	380 (89.4%)
PFS*中央値（95%CI）	4.0カ月 (3.3～4.2カ月)	2.8カ月 (2.6～3.0カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.95 (0.82～1.10)	
奏効率*（95%CI）	13.4% (10.32～17.02%)	13.6% (10.53～17.28%)

*: RECIST v1.1，主治医評価

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_pfsinv，Table 29を改変］

図 2.7.3.2.1.1-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 Figure 9を再掲］

2.7.3.2.1.2 POPLAR 試験

本治験は，ITT 集団で死亡が173件集積した2015年5月8日にカットオフしたデータを用いて解析した。

IHC 法による PD-L1発現状況（IC スコア：IC0，IC1，IC2及び IC3の4カテゴリ），前化学療法のレジメン数（1又は2）及び組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）を割付因子として287

例をランダム化し（ドセタキセル群143例，本剤群144例），ランダム化された全被験者287例を有効性解析対象とした。

(1) 主要評価項目

ドセタキセル群と本剤群の OS の比較を，順序を固定した階層的な閉手順を用いて，PD-L1発現状況により定義される4つの被験者集団で段階的に行った。結果の要約を表 2.7.3.2.1.2-1に，各被験者集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.2-1及び図 2.7.3.2.1.2-2に示す。

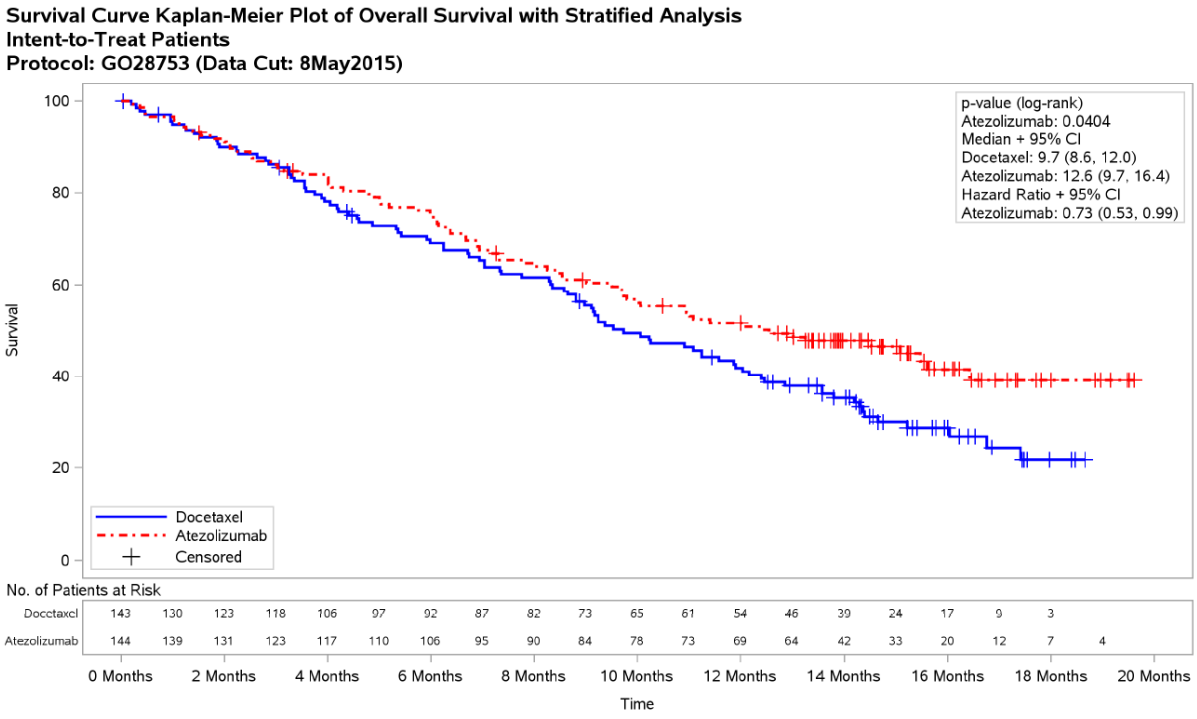
1つ目の仮説検定である TC2/3又は IC2/3の被験者集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準4.88%で有意に延長した（Unstratified HR = 0.54，95%CI：0.33～0.89；log-rank 検定：P = 0.0146）。同様に2つ目及び3つ目の仮説検定である TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団及び ITT 集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準4.88%で有意に延長した（Unstratified HR = 0.59，95%CI：0.40～0.85；log-rank 検定：P = 0.0050及び Stratified HR = 0.73，95%CI：0.53～0.99；層別 log-rank 検定：P = 0.0404）。一方，最後の仮説検定である TC3又は IC3の被験者集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準4.88%で有意な延長は認められなかったが，延長する傾向がみられた（Unstratified HR = 0.49，95%CI：0.22～1.07；log-rank 検定：P = 0.0684）。

表 2.7.3.2.1.2-1 POPLAR 試験の主要評価項目の要約

	ドセタキセル群	本剤群
TC2/3又は IC2/3の被験者集団	55	50
イベント数	41 (74.5%)	25 (50.0%)
OS 中央値（95%CI）	7.4カ月 (6.0～12.5カ月)	15.1カ月 (8.4カ月～推定不能)
Unstratified HR（95%CI）	0.54 (0.33～0.89)	
P 値（log-rank 検定）	P = 0.0146	
TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団	102	93
イベント数	69 (67.6%)	45 (48.4%)
OS 中央値（95%CI）	9.2カ月 (7.3～12.8カ月)	15.5 (11.0カ月～推定不能)
Unstratified HR（95%CI）	0.59 (0.40～0.85)	
P 値（log-rank 検定）	P = 0.0050	
ITT 集団	143	144
イベント数	95 (66.4%)	78 (54.2%)
OS 中央値（95%CI）	9.7カ月 (8.6～12.0カ月)	12.6カ月 (9.7～16.4カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.73 (0.53～0.99)	
P 値（層別 log-rank 検定）	P = 0.0404	
TC3又は IC3の被験者集団	23	24
イベント数	16 (69.6%)	10 (41.7%)
OS 中央値（95%CI）	11.1 (6.7～14.4カ月)	15.5 (9.8カ月～推定不能)
Unstratified HR（95%CI）	0.49 (0.22～1.07)	
P 値（log-rank 検定）	P = 0.0684	

［5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_TC23IC23_os_dc8May2015，t_ttet01_IT_TC123IC123_os_dc8May2015，t_ttet01_IT_os_dc8May2015，t_ttet01_IT_TC3IC3_os_dc8May2015を改変］

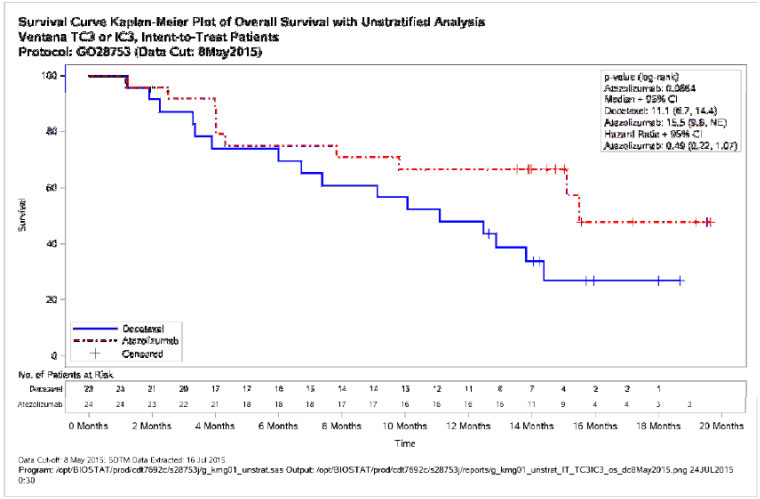
図 2.7.3.2.1.2-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（POPLAR 試験, ITT 集団）



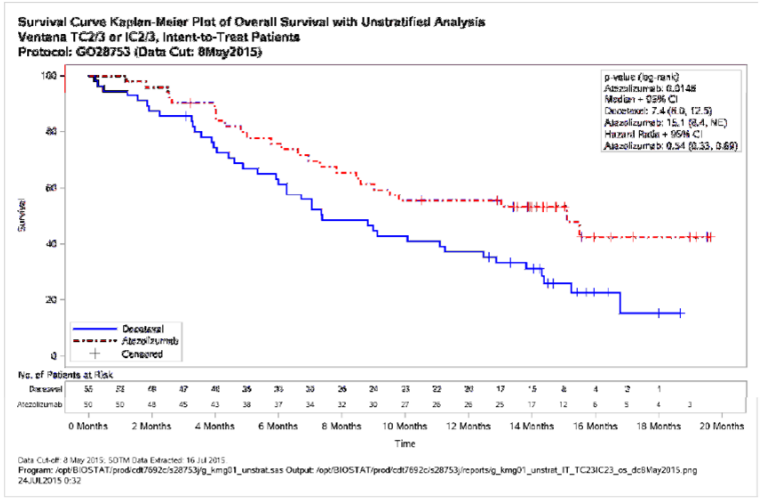
［5.3.5.1-2 Figure 4を再掲］

図 2.7.3.2.1.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（POPLAR 試験，PD-L1発現状況別）

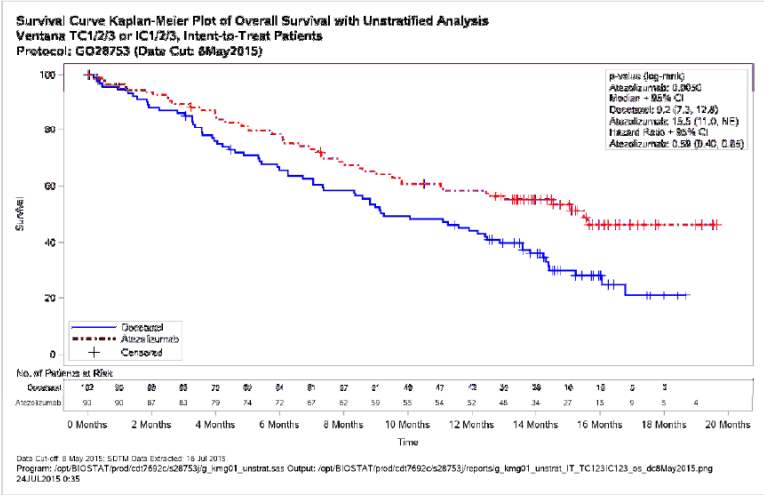
A) TC3 or IC3



B) TC2/3 or IC2/3



C) TC1/2/3 or IC1/2/3



［5.3.5.1-2 Figure 6を改変］

なお，フォローアップデータとして2015年12月1日にカットオフした ITT 集団の OS の更新データを以下に示す。ITT 集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.69（95%CI：0.52～0.92）であり，OS の中央値はドセタキセル群で9.7カ月（95%CI：8.6～12.0カ月），本剤群で12.6カ月（95%CI：9.7～16.0カ月）であった。1年生存割合は，ドセタキセル群41.87%（95%CI：33.48～50.25%），本剤群が51.61%（95%CI：43.32～59.90%），18カ月生存割合はドセタキセル群で24.47%（95%CI：17.04～31.90%），本剤群で38.11%（95%CI：29.97～46.25%）であった。

(2) 主な副次的評価項目

ITT 集団の主な副次的評価項目の要約を表 2.7.3.2.1.2-2に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.2-3に示す。

ITT 集団の PFS 及び奏効率は，ドセタキセル群と本剤群でほぼ同様であった。

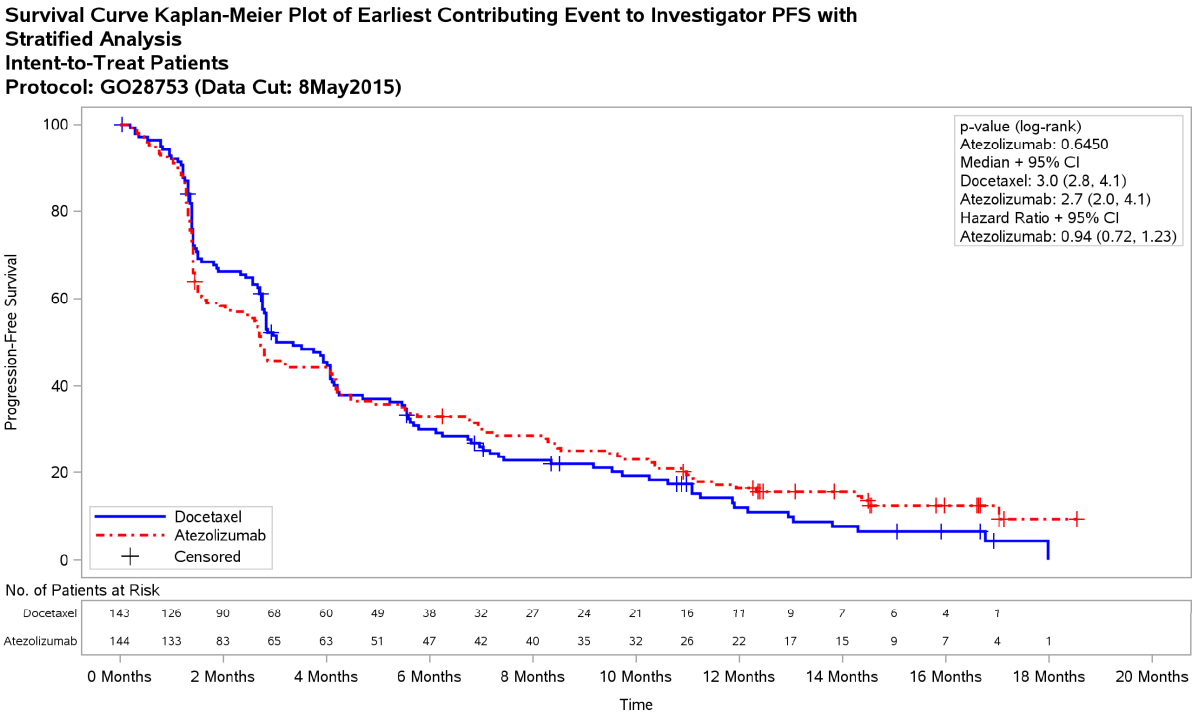
表 2.7.3.2.1.2-2 POPLAR 試験の主な副次的評価項目の要約

	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	143	144
PFS*イベント数	121 (84.6%)	124 (86.1%)
PFS*中央値（95%CI）	3.0カ月 (2.8～4.1カ月)	2.7カ月 (2.0～4.1カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.94 (0.72～1.23)	
奏効率*（95%CI）	14.7% (9.33～21.57%)	14.6% (9.26～21.42%)

*: RECIST v1.1，主治医評価

［5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_pfsinv_dc8May2015，Table 27を改変］

図 2.7.3.2.1.2-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（POPLAR 試験，ITT 集団）



Stratificaton are: ihclevel priortx hist. Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/g_kmg01.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/reports/g_kmg01_IT_pfsinv_dc8May2015.png 24JUL2015 0:11

［5.3.5.1-2 Figure 7を再掲］

2.7.3.2.1.3 BIRCH 試験

本治験は，最終症例登録から約6カ月後の2015年5月28日にカットオフしたデータを用いて解析した。

登録された667例（コホート1：142例，コホート2：271例，コホート3：254例）の内，未投与例8例（コホート順に3例，4例，1例）を除く治験薬の投与を1回以上受けた659例（コホート順に139例，267例，253例）を有効性解析対象とした。

(1) 主要評価項目

有効性解析対象集団の奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）と歴史対照の奏効率の比較を，順序を固定した階層的な閉手順を用いて，コホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの被験者集団で段階的に行った。結果の要約を表 2.7.3.2.1.3-1に示す。

7つすべての被験者集団で，事前に治験実施計画書で定めた歴史対照の奏効率を有意水準5%で統計学的に有意に上回った（$P < 0.0001$）。

表 2.7.3.2.1.3-1 BIRCH 試験の主要評価項目の要約

	被験者集団	PD-L1発現状況	解析対象例数	本治験の奏効率* (95% CI)	歴史対照の奏効率
1	コホート3（三次治療以降）	TC3又は IC3	115	27.0% (19.1～36.0%)	5%
2	コホート2及び3（二次治療以降）	TC3又は IC3	237	25.3% (19.9～31.4%)	7%
3	コホート3（三次治療以降）	TC3又は IC2/3	236	18.2% (13.5～23.7%)	5%
4	コホート3（三次治療以降）	TC2/3又は IC2/3	253	17.4% (12.9～22.6%)	5%
5	コホート2及び3（二次治療以降）	TC3又は IC2/3	483	17.8% (14.5～21.5%)	7%
6	コホート2及び3（二次治療以降）	TC2/3又は IC2/3	520	17.3% (14.2～20.8%)	7%
7	コホート1，2及び3（一次治療以降）	TC3又は IC3	302	25.5% (20.7～30.8%)	15%

*: RECIST v1.1，委員会評価
［5.3.5.2-1 Table 18を改変］

(2) 主な副次的評価項目

主な副次的評価項目の要約を表 2.7.3.2.1.3-2に示す。また，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.3-1に示す。

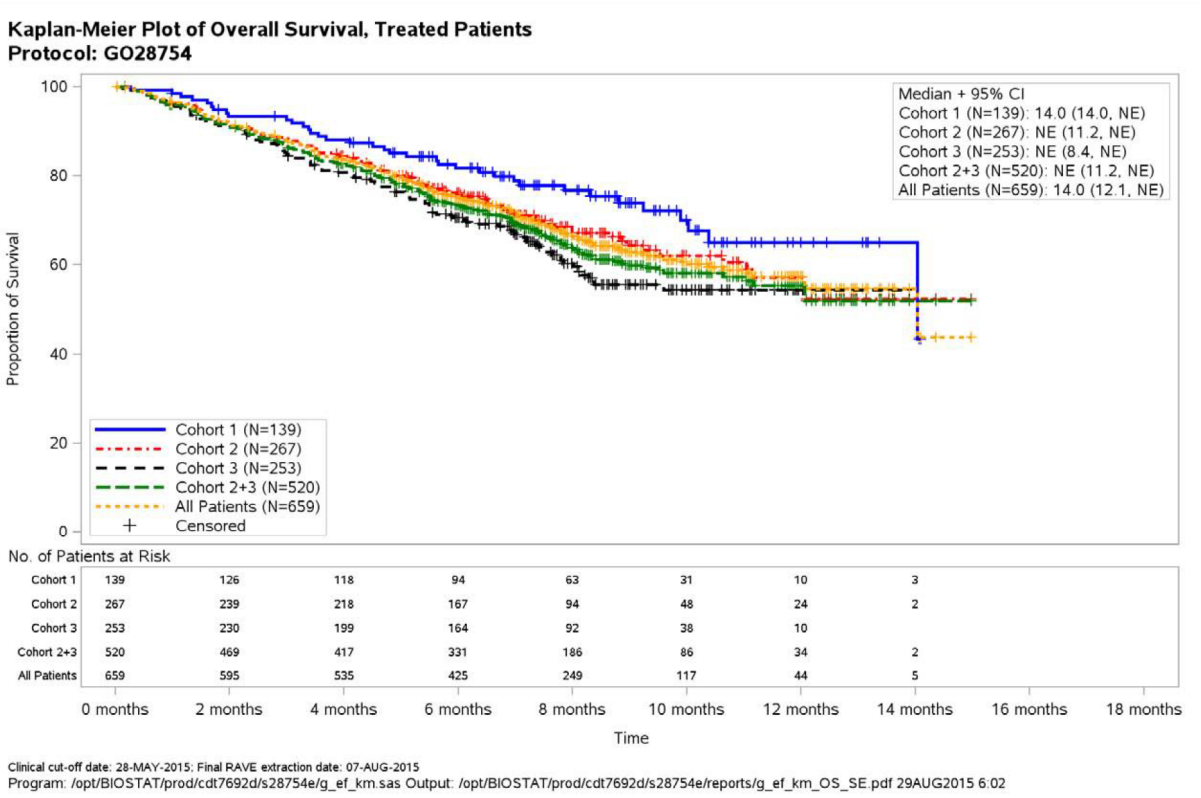
OS は追跡期間が短くイベント数が不十分であり，コホート2及びコホート3では OS の中央値を推定できなかった。1年生存割合は，コホート1では65.01%（95%CI：53.97～76.05%），コホート2では57.16%（95%CI：48.62～65.71%），コホート3では54.42%（95%CI：47.33～61.52%）であった。PFS の中央値はコホート1では5.454カ月（95%CI：2.990～6.867カ月），コホート2では2.760カ月（95%CI：1.511～3.483カ月），コホート3では2.793カ月（95%CI：2.694～3.745カ月）であった。

表 2.7.3.2.1.3-2 BIRCH 試験の主な副次的評価項目の要約

		コホート1 （一次治療）	コホート2 （二次治療）	コホート3 （三次治療以降）
対象	登録例数	142	271	254
	有効性解析対象	139	267	253
主な副次的評価項目	OS 中央値（95%CI）	14.029カ月 (14.029カ月～推定不能)	推定不能 (11.170カ月～推定不能)	推定不能 (8.378カ月～推定不能)
	1年生存割合 （95%CI）	65.01% (53.97～76.05%)	57.16% (48.62～65.71%)	54.42% (47.33～61.52%)
	PFS*中央値 （95%CI）	5.454カ月 (2.990～6.867カ月)	2.760カ月 (1.511～3.483カ月)	2.793カ月 (2.694～3.745カ月)

*: RECIST v1.1，委員会評価
［5.3.5.2-1 Table 13，t_eff_tte_time_OS_SE，t_eff_tte_time_PFSRADS_SE を改変］

図 2.7.3.2.1.3-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（BIRCH 試験，有効性解析対象集団）



［5.3.5.2-1 g_ef_km_OS_SE を再掲］

2.7.3.2.1.4 FIR 試験

本治験は，最終症例登録から約6カ月後の2015年1月7日にカットオフしたデータを用いて解析した。

登録された138例（コホート1：31例，コホート2：94例，コホート3：13例）の内，未投与例1例（コホート2：1例）を除く治験薬の投与を1回以上受けた137例（コホート順に31例，93例，13例）を有効性解析対象とした。本治験の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1.4-1に示す。

主要評価項目である奏効率（modified RECIST）は，コホート1では29.0%（95%CI：14.22～48.04%），コホート2では17.2%（95%CI：10.17～26.43%），コホート3では23.1%（95%CI：5.04～53.81%）であり，二次治療以降で既治療の脳転移巣を有するコホート3でもコホート1及び2と同程度の結果であった。

副次的評価項目である RECIST v1.1に基づく奏効率は，modified RECIST に基づく奏効率とほ

ぼ同様の結果であった。OS の中央値は，コホート1では推定不能（95%CI：推定不能），コホート2では10.612カ月（95%CI：5.749カ月～推定不能），コホート3では6.834カ月（95%CI：3.154～16.197カ月）であった。PFS の中央値は，コホート1では4.468カ月（95%CI：3.253～8.312カ月），コホート2では2.727カ月（95%CI：1.478～3.450カ月），コホート3では2.497カ月（95%CI：1.183～4.172カ月）であった。

表 2.7.3.2.1.4-1 FIR 試験の有効性成績の要約

		コホート1 （一次治療）	コホート2 （二次治療以降）	コホート3 （二次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）
対象	登録例数	31	94	13
	有効性解析対象	31	93	13
主要評価項目	奏効率* （95%CI）	29.0% (14.22～48.04%)	17.2% (10.17～26.43%)	23.1% (5.04～53.81%)
主な副次的評価項目	奏効率** （95%CI）	25.8% (11.86～44.61%)	16.1% (9.32～25.20%)	23.1% (5.04～53.81%)
	OS 中央値 （95%CI）	推定不能 (推定不能)	10.612カ月 (5.749カ月～推定不能)	6.834カ月 (3.154～16.197カ月)
	PFS**中央値 （95%CI）	4.468カ月 (3.253～8.312カ月)	2.727カ月 (1.478～3.450カ月)	2.497カ月 (1.183～4.172カ月)

*: modified RECIST，主治医評価
**: RECIST v1.1，主治医評価
［5.3.5.2-2 Table 9，t_ef_orr_i5t50_I5T50_MBESRSPI_COHORT1_SE，t_ef_orr_i5t50_I5T50_MBESRSPI_COHORT2_SE，t_ef_orr_i5t50_I5T50_MBESRSPI_COHORT3_SE，t_ef_orr_i5t50_I5T50_BESRSPI_COHORT1_SE，t_ef_orr_i5t50_I5T50_BESRSPI_COHORT2_SE，t_ef_orr_i5t50_I5T50_BESRSPI_COHORT3_SE，t_ef_tte_time_i5t50_os_I5T50_COHORT1_SE，t_ef_tte_time_i5t50_os_I5T50_COHORT2_SE，t_ef_tte_time_i5t50_os_I5T50_COHORT3_SE，t_ef_tte_time_i5t50_I5T50_PFSINV_COHORT1_SE，t_ef_tte_time_i5t50_I5T50_PFSINV_COHORT2_SE，t_ef_tte_time_i5t50_I5T50_PFSINV_COHORT3_SE を改変］

2.7.3.2.1.5 PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）

本治験は，2014年12月2日にカットオフした，用量漸増ステージ及び拡張ステージに登録された非小細胞肺癌コホートのデータを用いて解析した。

登録された非小細胞肺癌患者88例（非小細胞肺癌コホート）の全例が治験薬の投与を1回以上受け，この88例を有効性解析対象とした。本治験の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1.5-1に示す。

OS の中央値は16.526カ月（95%CI：13.700～22.012カ月），1年生存割合は63.07%（95%CI：52.48～73.65%），PFS の中央値は3.762カ月（95%CI：2.563～9.955カ月），1年 PFS 割合は30.68%（95%CI：20.86～40.50%），奏効率は22.7%（95%CI：14.47～32.89%）であった。

表 2.7.3.2.1.5-1 PCD4989g 試験の有効性成績の要約（非小細胞肺癌コホート）

		非小細胞肺癌コホート
対象	登録例数	88
	有効性解析対象	88
有効性評価項目	OS 中央値（95%CI）	16.526カ月 (13.700～22.012カ月)
	1年生存割合（95%CI）	63.07% (52.48～73.65%)
	PFS*中央値（95%CI）	3.762カ月 (2.563～9.955カ月)
	1年 PFS*割合（95%CI）	30.68% (20.86～40.50%)
	奏効率*（95%CI）	22.7% (14.47～32.89%)

*: RECIST v1.1，主治医評価
［5.3.3.2-1 Table 22，t_ef_tte_os_i10t50_NSCLC_EE，t_ef_tte_pfs_i10t50_NSCLC_PFSINV_EE，t_ef_bor_i10t50_NSCLC_BESRSPI_OR を改変］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験の主な選択基準を表 2.7.3.6-1に，主な除外基準を表 2.7.3.6-2に示す。

OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験では，概ね同様の臨床病期，測定可能病変，年齢，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS），中枢神経系への転移，既往症，合併症，薬剤投与歴の被験者を対象とし，登録前に PD-L1検査（IHC）を実施することを選択基準とした。OAK 試験，POPLAR 試験，PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートでは，PD-L1発現状況に関わらず局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を登録対象とした。BIRCH 試験及び FIR 試験では，TC2/3又は IC2/3を PD-L1陽性と定義し，PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を登録対象とした。非小細胞肺癌に対する治療歴は，OAK 試験及び POPLAR 試験では，二次又は三次治療の被験者を登録対象とした。一方，BIRCH 試験及び FIR 試験ではコホート別に異なる治療ラインの登録基準を設定した。

PCD4989g 試験は，登録前に PD-L1検査（IHC）を実施することを選択基準とし（試験開始当初は登録後に実施），非小細胞肺癌に対する治療歴を選択基準として設定しなかった。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。また，OAK 試験の日本人集団の結果及び BIRCH 試験に日本人集団の結果をそれぞれ(3)及び(4)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.7.3.3.1.2-1に示す。

1) 人口統計学的特性

いずれの試験でも，概ね同様な年齢の被験者が登録された。性別は，いずれの試験でも男性の割合が高かった。POPLAR 試験では登録された被験者のほとんどが白人であったが，OAK 試験では，アジア人の割合が約20%を占めた。

OAK 試験では人口統計学的特性についてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。

POPLAR 試験では，本剤群で男性の割合及びアジア人の割合が高かったが，それ以外の人口統計学的特性についてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。

2) ベースライン時の疾患特性

組織型は，いずれの試験でも非扁平上皮癌の割合が約70～80%を占めていた。脳転移巣ありの割合は，いずれの試験でも約5～10%であった。喫煙歴は，どの試験でも概ね同様の割合であった。

OAK 試験及び POPLAR 試験では，ベースライン時の疾患特性についてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。

3) ベースライン時の TC スコア及び IC スコア

OAK 試験では，TC スコア及び IC スコアについてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。

POPLAR 試験では，IC スコアについてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。TC スコアは，本剤群で TC0の被験者の割合が高く，TC2の被験者の割合が低かった。

表 2.7.3.3.1.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時特性（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
有効性解析対象	425	425	143	144	88
年齢（歳）					
中央値	64.0	63.0	62.0	62.0	60.5
範囲	34 − 85	33 − 82	36 − 84	42 − 82	24 − 84
65歳未満	218 (51.3%)	235 (55.3%)	87 (60.8%)	87 (60.4%)	55 (62.5%)
65歳以上	207 (48.7%)	190 (44.7%)	56 (39.2%)	57 (39.6%)	33 (37.5%)
性別					
男性	259 (60.9%)	261 (61.4%)	76 (53.1%)	93 (64.6%)	50 (56.8%)
女性	166 (39.1%)	164 (38.6%)	67 (46.9%)	51 (35.4%)	38 (43.2%)
人種					
白人	296 (69.6%)	302 (71.1%)	116 (81.1%)	110 (76.4%)	70 (79.5%)
アジア人	95 (22.4%)	85 (20.0%)	13 (9.1%)	23 (16.0%)	1 (1.1%)
黒人	11 (2.6%)	5 (1.2%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)	3 (3.4%)
アメリカ先住民	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	0	–
ハワイ先住民	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (1.4%)	–
その他	5 (1.2%)	8 (1.9%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)	14 (15.9%)
複数	0	2 (0.5%)	–	–	–
不明	14 (3.3%)	20 (4.7%)	5 (3.5%)	2 (1.4%)	–
ベースライン時の ECOG PS			142*[1]	142*[2]	
0	160 (37.6%)	155 (36.5%)	45 (31.7%)	46 (32.4%)	25 (28.4%)
1	265 (62.4%)	270 (63.5%)	97 (68.3%)	96 (67.6%)	63 (71.6%)
組織型					
非扁平上皮癌	–	–	95 (66.4%)	95 (66.0%)	67 (76.1%)
扁平上皮癌	–	–	48 (33.6%)	49 (34.0%)	21 (23.9%)
組織型（eCRF）					
非扁平上皮癌	315 (74.1%)	313 (73.6%)	–	–	–
扁平上皮癌	110 (25.9%)	112 (26.4%)	–	–	–
組織型（IxRS*[3]）					
非扁平上皮癌	312 (73.4%)	314 (73.9%)	–	–	–
扁平上皮癌	113 (26.6%)	111 (26.1%)	–	–	–
脳転移巣					
あり	47 (11.1%)	38 (8.9%)	15 (10.5%)	8 (5.6%)	5 (5.7%)
なし	378 (88.9%)	387 (91.1%)	128 (89.5%)	136 (94.4%)	83 (94.3%)
前治療数					
0（一次治療）	–	–	–	–	15 (17.0%)
1（二次治療）	320 (75.3%)	320 (75.3%)	96 (67.1%)	93 (64.6%)	23 (26.1%)
2（三次治療）	105 (24.7%)	105 (24.7%)	47 (32.9%)	51 (35.4%)	–
2以上（三次治療以	–	–	–	–	50 (56.8%)

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
降）					
喫煙歴					
なし	72 (16.9%)	84 (19.8%)	29 (20.3%)	27 (18.8%)	17 (19.3%)
現在喫煙	67 (15.8%)	59 (13.9%)	21 (14.7%)	25 (17.4%)	10 (11.4%)
過去にあり	286 (67.3%)	282 (66.4%)	93 (65.0%)	92 (63.9%)	61 (69.3%)
EGFR 遺伝子変異					
n	425	425	83	83	88
陽性	43 (10.1%)	42 (9.9%)	8 (9.6%)	10 (12.0%)	10 (11.4%)
陰性	310 (72.9%)	318 (74.8%)	75 (90.4%)	72 (86.7%)	54 (61.4%)
T790M	–	–	0	1 (1.2%)	–
評価不能	72 (16.9%)	65 (15.3%)	–	–	24 (27.3%)
KRAS 遺伝子変異					
n	425	425	30	42	88
陽性	33 (7.8%)	26 (6.1%)	13 (43.3%)	14 (33.3%)	14 (15.9%)
陰性	104 (24.5%)	99 (23.3%)	17 (56.7%)	28 (66.7%)	37 (42.0%)
評価不能	288 (67.8%)	300 (70.6%)	–	–	37 (42.0%)
EML4−ALK 融合遺伝子転座					
n	425	425	58	61	88
陽性	0	2 (0.5%)	3 (5.2%)	0	2 (2.3%)
陰性	201 (47.3%)	223 (52.5%)	55 (94.8%)	61 (100.0%)	44 (50.0%)
評価不能	224 (52.7%)	200 (47.1%)	–	–	42 (47.7%)
TC スコア					
0	–	–	82 (57.3%)	96 (66.7%)	45 (51.1%)
1	–	–	21 (14.7%)	19 (13.2%)	7 (8.0%)
2	–	–	25 (17.5%)	14 (9.7%)	18 (20.5%)
3	–	–	15 (10.5%)	15 (10.4%)	10 (11.4%)
不明	–	–	–	–	8 (9.1%)
IC スコア					
0	–	–	63 (44.1%)	62 (43.1%)	28 (31.8%)
1	–	–	54 (37.8%)	53 (36.8%)	15 (17.0%)
2	–	–	18 (12.6%)	19 (13.2%)	24 (27.3%)
3	–	–	8 (5.6%)	10 (6.9%)	13 (14.8%)
不明	–	–	–	–	8 (9.1%)
TC スコア（TC1IC1 Reread*[4]）					
0	296 (69.6%)	294 (69.2%)	–	–	–
1	38 (8.9%)	41 (9.6%)	–	–	–
2	48 (11.3%)	46 (10.8%)	–	–	–
3	39 (9.2%)	40 (9.4%)	–	–	–
不明	4 (0.9%)	4 (0.9%)	–	–	–
IC スコア（TC1IC1 Reread*[4]）					
0	219 (51.5%)	210 (49.4%)	–	–	–

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
1	142 (33.4%)	158 (37.2%)	–	–	–
2	44 (10.4%)	35 (8.2%)	–	–	–
3	16 (3.8%)	18 (4.2%)	–	–	–
不明	4 (0.9%)	4 (0.9%)	–	–	
IC スコア（IxRS*3）					
0	157 (36.9%)	156 (36.7%)	–	–	–
1	171 (40.2%)	171 (40.2%)	–	–	–
2	51 (12.0%)	51 (12.0%)	–	–	–
3	46 (10.8%)	47 (11.1%)	–	–	–

*1: 1例 ECOG PS が報告されなかった。
*2: 2例 ECOG PS が報告されなかった。
*3: 登録時のデータ（OAK 試験）
*4: 登録後に TC スコア及び IC スコアを再評価したデータ（OAK 試験）。有効性の解析ではこのデータを使用した。
電子症例報告書（eCRF）
インタラクティブ Web／音声応答システム（IxRS）
未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）
上皮増殖因子受容体（EGFR）
微小管会合蛋白4（EML4）
カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）
［5.3.5.1-1 t_dmt01_IT850，t_lhis_IT850，Table 21，5.3.5.1-2 t_dmt01_IT_dc8May2015，Table 19，Table 20，5.3.3.2-1 t_dm_NSCLC_SE を改変］

(2) BIRCH 試験及び FIR 試験

BIRCH 試験及び FIR 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。

1) 人口統計学的特性

いずれの試験でも，概ね同様な年齢の被験者が登録された。性別は，BIRCH 試験及び FIR 試験のコホート2では男性の割合が高かったが，FIR 試験のコホート1及びコホート3では女性の割合がわずかに高かった。登録された被験者のほとんどが白人であった。BIRCH 試験では，アジア人の割合が約10%を占めていた。

2) ベースライン時の疾患特性

BIRCH 試験では，選択基準で ECOG PS が0又は1であることを規定していたが，ECOG PS 2の患者が，コホート1で3例，コホート2で3例，コホート3で2例の登録がみられた。この8例の被験者は，スクリーニング時に ECOG PS 1で治験に登録されたが，投与前の評価で ECOG PS 2になり，ベースライン時は ECOG PS 2として集計した。

組織型は，いずれの試験でも非扁平上皮癌の割合が約70%を占めていた。喫煙歴は，どの試験でも概ね同様の割合であった。

表 2.7.3.3.1.2-2 人口統計学的特性及びベースライン時特性（BIRCH 試験及び FIR 試験）

	BIRCH 試験			FIR 試験		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療以降）	コホート3（二次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）
有効性解析対象	139	267	253	31	93	13
年齢（歳）						
中央値	67.0	63.0	64.0	68.0	65.0	65.0
範囲	35–88	28–83	38–84	42–85	44–85	52–74
65歳未満	55 (39.6%)	142 (53.2%)	134 (53.0%)	10 (32.3%)	45 (48.4%)	5 (38.5%)
65歳以上	84 (60.4%)	125 (46.8%)	119 (47.0%)	21 (67.7%)	48 (51.6%)	8 (61.5%)
性別						
男性	71 (51.1%)	164 (61.4%)	153 (60.5%)	14 (45.2%)	59 (63.4%)	6 (46.2%)
女性	68 (48.9%)	103 (38.6%)	100 (39.5%)	17 (54.8%)	34 (36.6%)	7 (53.8%)
人種						
白人	121 (87.1%)	228 (85.4%)	200 (79.1%)	27 (87.1%)	82 (88.2%)	13 (100.0%)
アジア人	12 (8.6%)	27 (10.1%)	39 (15.4%)	1 (3.2%)	5 (5.4%)	0
黒人	2 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (2.4%)	3 (9.7%)	5 (5.4%)	0
アメリカ先住民	0	0	1 (0.4%)	–	–	–
ハワイ先住民	0	0	1 (0.4%)	–	–	–
その他	0	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)	0
複数	1 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	–	–	–
不明	3 (2.2%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	–	–	–
ベースライン時の ECOG PS						
0	57 (41.0%)	95 (35.6%)	78 (30.8%)	11 (35.5%)	24 (26.1%)	6 (46.2%)
1	79 (56.8%)	169 (63.3%)	173 (68.4%)	20 (64.5%)	68 (73.9%)	7 (53.8%)
2	3 (2.2%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	–	–	–
組織型						
非扁平上皮癌	106 (76.3%)	185 (69.3%)	183 (72.3%)	20 (64.5%)	67 (72.0%)	12 (92.3%)
扁平上皮癌	33 (23.7%)	82 (30.7%)	70 (27.7%)	11 (35.5%)	26 (28.0%)	1 (7.7%)
前治療数						
0（一次治療）	–	–	–	31 (100.0%)	1 (1.1%)	0
1（二次治療）	–	–	–	0	48 (51.6%)	4 (30.8%)
2（三次治療）	–	–	–	0	27 (29.0%)	7 (53.8%)
3以上	–	–	–	0	17 (18.3%)	2 (15.4%)
喫煙歴						
なし	22 (15.8%)	47 (17.6%)	44 (17.4%)	3 (9.7%)	15 (16.1%)	1 (7.7%)
現在喫煙	16 (11.5%)	28 (10.5%)	26 (10.3%)	3 (9.7%)	13 (14.0%)	2 (15.4%)
過去にあり	101 (72.7%)	192 (71.9%)	183 (72.3%)	25 (80.6%)	65 (69.9%)	10 (76.9%)
EGFR 遺伝子変異						
n	73	130	124	13	51	7
陽性	10 (13.7%)	15 (11.5%)	14 (11.3%)	0	5 (9.8%)	3 (42.9%)
陰性	63 (86.3%)	115 (88.5%)	109 (87.9%)	13 (100.0%)	44 (86.3%)	4 (57.1%)
T790M	0	0	1 (0.8%)	0	2 (3.9%)	0
KRAS 遺伝子変異						

	BIRCH 試験			FIR 試験		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療以降）	コホート3（二次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）
n	40	62	75	6	44	2
陽性	14 (35.0%)	21 (33.9%)	24 (32.0%)	2 (33.3%)	15 (34.1%)	1 (50.0%)
陰性	26 (65.0%)	41 (66.1%)	51 (68.0%)	4 (66.7%)	29 (65.9%)	1 (50.0%)
EML4−ALK 融合遺伝子転座						
n	81	155	153	20	65	10
陽性	3 (3.7%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	0	1 (1.5%)	0
陰性	76 (93.8%)	148 (95.5%)	143 (93.5%)	20 (100.0%)	64 (98.5%)	10 (100.0%)
評価不能	2 (2.5%)	5 (3.2%)	6 (3.9%)	–	–	–

［5.3.5.2-1 t_dm_SE，5.3.5.2-2 Table 11を改変］

(3) OAK 試験（日本人集団）

OAK 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性を，表 2.7.3.3.1.2-3に示す。

日本人集団のドセタキセル群と本剤群の間の比較では，ドセタキセル群でベースライン時のECOG PS 0の割合が高く，本剤群で IC1（TC1IC1 Reread）の割合が高かった。その他の人口統計学的特性及びベースライン時特性について，日本人集団のドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められなかった。

日本人集団では，OAK 試験全体の被験者集団と比べて，ドセタキセル群でベースライン時の ECOG PS 0の割合が高かった。また，ドセタキセル群では喫煙歴なしの割合が高く，現在喫煙の割合が低く，本剤群では喫煙歴なしの割合が高く，喫煙歴過去にありの割合が低かった。日本人集団の TC スコア（TC1IC1 Reread）は OAK 試験全体の被験者集団と比べて，ドセタキセル群及び本剤群で TC0の割合が高く，TC1の割合が低かった。また，IC スコア（TC1IC1 Reread）は，ドセタキセル群及び本剤群で IC0の割合が高く，IC1の割合が低かった。

それ以外の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性は，OAK 試験全体の被験者集団と比べて，違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1.2-3 人口統計学的特性及びベースライン時特性（OAK 試験，日本人集団）

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
n	28	36
年齢（歳）		
中央値	58.5	63.5
範囲	34–79	33–77
65歳未満	17 (60.7%)	19 (52.8%)
65歳以上	11 (39.3%)	17 (47.2%)
性別		
男性	19 (67.9%)	19 (52.8%)
女性	9 (32.1%)	17 (47.2%)
ベースライン時の ECOG PS		
0	15 (53.6%)	12 (33.3%)
1	13 (46.4%)	24 (66.7%)
組織型（eCRF）		
非扁平上皮癌	22 (78.6%)	28 (77.8%)
扁平上皮癌	6 (21.4%)	8 (22.2%)
組織型（IxRS*[1]）		
非扁平上皮癌	22 (78.6%)	28 (77.8%)
扁平上皮癌	6 (21.4%)	8 (22.2%)
脳転移巣		
あり	4 (14.3%)	6 (16.7%)
なし	24 (85.7%)	30 (83.3%)
前治療数		
1（二次治療）	23 (82.1%)	27 (75.0%)
2（三次治療）	5 (17.9%)	9 (25.0%)
喫煙歴		
なし	9 (32.1%)	13 (36.1%)
現在喫煙	1 (3.6%)	3 (8.3%)
過去にあり	18 (64.3%)	20 (55.6%)
EGFR 遺伝子変異		
n	28	36
陽性	9 (32.1%)	8 (22.2%)
陰性	18 (64.3%)	28 (77.8%)
評価不能	1 (3.6%)	0
KRAS 遺伝子変異		
n	28	36
陰性	7 (25.0%)	6 (16.7%)
評価不能	21 (75.0%)	30 (83.3%)
EML4−ALK 融合遺伝子転座		
n	28	36
陰性	19 (67.9%)	31 (86.1%)
評価不能	9 (32.1%)	5 (13.9%)
TC スコア（TC1IC1 Reread*[2]）		
0	23 (82.1%)	27 (75.0%)
1	1 (3.6%)	2 (5.6%)
2	2 (7.1%)	3 (8.3%)

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
3	2 (7.1%)	4 (11.1%)
IC スコア（TC1IC1 Reread*2）		
0	23 (82.1%)	26 (72.2%)
1	2 (7.1%)	7 (19.4%)
2	2 (7.1%)	3 (8.3%)
3	1 (3.6%)	0
IC スコア（IxRS*1）		
0	9 (32.1%)	13 (36.1%)
1	17 (60.7%)	16 (44.4%)
2	1 (3.6%)	6 (16.7%)
3	1 (3.6%)	1 (2.8%)

*1: 登録時のデータ
*2: 登録後に TC スコア及び IC スコアを再評価したデータ。有効性の解析ではこのデータを使用した。
［5.3.5.1-3 t_dmt01_IT850_JAPAN，t_lhis_IT850_JAPAN，t_dmt01_pdl1_IT850_JAPAN を改変］

(4) BIRCH 試験（日本人集団）

BIRCH 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性を，表 2.7.3.3.1.2-4に示す。

日本人被験者集団では，BIRCH 試験全体の被験者集団と比べて，65歳以上の患者の割合が高かったが，それ以外の人口統計学的特性及びベースライン時特性に，違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1.2-4 人口統計学的特性及びベースライン時特性（BIRCH 試験，日本人集団）

	BIRCH 試験日本人集団		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）
n	3	12	12
年齢（歳）			
中央値	69.0	67.5	70.5
範囲	69–72	39–75	59–75
65歳未満	0	4 (33.3%)	3 (25.0%)
65歳以上	3 (100.0%)	8 (66.7%)	9 (75.0%)
性別			
男性	2 (66.7%)	9 (75.0%)	10 (83.3%)
女性	1 (33.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)
ベースライン時の ECOG PS			
0	1 (33.3%)	5 (41.7%)	5 (41.7%)
1	2 (66.7%)	7 (58.3%)	7 (58.3%)
組織型			
非扁平上皮癌	3 (100.0%)	9 (75.0%)	8 (66.7%)
扁平上皮癌	0	3 (25.0%)	4 (33.3%)
喫煙歴			
なし	1 (33.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
過去にあり	2 (66.7%)	10 (83.3%)	10 (83.3%)
EGFR 遺伝子変異			
n	3	12	10
陽性	1 (33.3%)	1 (8.3%)	0

	BIRCH 試験日本人集団		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）
陰性	2 (66.7%)	11 (91.7%)	10 (100.0%)
KRAS 遺伝子変異			
n	0	0	1
陰性	0	0	1 (100.0%)
EML4−ALK 融合遺伝子転座			
n	3	8	8
陰性	3 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)

［5.3.5.3-1 t_dm_JAPAN_SE を改変］

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。また，OAK 試験の日本人集団の結果及び BIRCH 試験の日本人集団の結果をそれぞれ(3)及び(4)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の内訳及び治験中止理由を表 2.7.3.3.1.3-1に示す。

OAK 試験では，最初にランダム化された850例（ドセタキセル群425例，本剤群425例）を主要解析時の ITT 集団として有効性解析対象とした。このうち，TC1/2/3又は IC1/2/3被験者は463例（ドセタキセル群222例，本剤群241例）であった。

POPLAR 試験では，ランダム化された287例（ドセタキセル群143例，本剤群144例）を ITT 集団として有効性解析対象とした。

PCD4989g 試験では，登録された非小細胞肺癌患者88例（非小細胞肺癌コホート）の全例が治験薬の投与を1回以上受けた。この88例を有効性解析対象とした。

いずれの試験でも最も多かった治験中止理由は死亡であった。OAK 試験及び POPLAR 試験の主な死亡の原因は病勢進行であった。PCD4989g 試験の主な死亡の原因は，フォローアップ期間中の死亡であった。OAK 試験での死亡は，ドセタキセル群で297例（69.9%），本剤群で270例（63.5%）であった。POPLAR 試験での死亡は，ドセタキセル群で93例（65.0%），本剤群で78例（54.2%）であった。すべての試験で，その他の理由で試験を中止した被験者はわずかであった。

表 2.7.3.3.1.3-1 被験者の内訳及び治験中止理由（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
有効性解析対象	425	425	143	144	88
治験薬投与中又はフォローアップ期間中	78 (18.4%)	127 (29.9%)	–	–	16 (18.2%)
治験中止例	347 (81.6%)	298 (70.1%)	106 (74.1%)	84 (58.3%)	72 (81.8%)
治験中止理由					
病勢進行	–	–	–	–	7 (8.0%)
死亡	297 (69.9%)	270 (63.5%)	93 (65.0%)	78 (54.2%)	49 (55.7%)
追跡不能	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	7 (8.0%)
同意撤回	48 (11.3%)	26 (6.1%)	12 (8.4%)	5 (3.5%)	–
不明	–	–	–	–	2 (2.3%)
治験実施計画書不順守	–	–	–	–	1 (1.1%)
治験実施計画書規定に従った治験完了	–	–	–	–	6 (6.8%)

［5.3.5.1-1 t_dst01v1_IT850，5.3.5.1-2 Table 12，5.3.3.2-1 Table 21を改変］

(2) BIRCH 試験及び FIR 試験

BIRCH 試験及び FIR 試験の内訳及び治験中止理由を表 2.7.3.3.1.3-2に示す。

BIRCH 試験では，登録された667例の内，未投与例8例（コホート1：3例，コホート2：4例，コホート3：1例）を除く治験薬の投与を1回以上受けた659例（コホート順に139例，267例，253例）を有効性解析対象とした。

FIR 試験では，登録された138例（コホート1：31例，コホート2：94例，コホート3：13例）の内，未投与例1例（コホート2：1例）を除く治験薬の投与を1回以上受けた137例（コホート順に31例，93例，13例）を有効性解析対象とした。

BIRCH 試験及び FIR 試験の最も多かった治験中止の理由は死亡であり，主な死亡の原因は病勢進行であった。BIRCH 試験及び FIR 試験では，他の治験に比べて治験を中止した被験者の割合が少なかったが，追跡期間が短いためと考えられた。両試験で，その他の理由で試験を中止した被験者はわずかであった。

表 2.7.3.3.1.3-2 被験者の内訳及び治験中止理由（BIRCH 試験及び FIR 試験，試験全体（TC2/3又は IC2/3））

	BIRCH 試験			FIR 試験		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療以降）	コホート3（二次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）
有効性解析対象	139	267	253	31	93	13
治験中止例	53 (37.3%)	107 (39.5%)	108 (42.5%)	10 (32.3%)	52 (55.3%)	10 (76.9%)
治験中止理由						
死亡	37 (26.1%)	88 (32.5%)	100 (39.4%)	8 (25.8%)	43 (45.7%)	9 (69.2%)
追跡不能	1 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (2.1%)	1 (7.7%)
同意撤回	6 (4.2%)	9 (3.3%)	3 (1.2%)	1 (3.2%)	7 (7.4%)	0
その他	1 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	1 (3.2%)	0	0
治験実施計画書不順守	7 (4.9%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	–	–	–
治験責任医師判断	1 (0.7%)	2 (0.7%)	0	–	–	–

［5.3.5.2-1 Table 12，5.3.5.2-2 t_ds_std_IT を改変］

(3) OAK 試験（日本人集団）

OAK 試験の日本人集団では，ランダム化された64例（ドセタキセル群28例，本剤群36例）を有効性解析対象とした。日本人集団の内訳及び治験中止理由を表 2.7.3.3.1.3-3に示す。最も多かった治験中止理由は死亡であり，死亡の原因は全例で病勢進行であった。

表 2.7.3.3.1.3-3 被験者の内訳及び治験中止理由（OAK 試験，日本人集団）

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
投与例数	28	36
治験薬投与中又はフォローアップ期間中	10 (35.7%)	18 (50.0%)
治験中止例	18 (64.3%)	18 (50.0%)
治験中止理由		
死亡	17 (60.7%)	17 (47.2%)
同意撤回	1 (3.6%)	1 (2.8%)

［5.3.5.1-3 t_dst01_IT850_JAPAN を改変］

(4) BIRCH 試験（日本人集団）

BIRCH 試験の日本人集団では，治験薬の投与を1回以上受けた27例（コホート1：3例，コホート2：12例，コホート3：12例）を有効性解析対象とした。日本人集団の内訳及び治験中止理由を表 2.7.3.3.1.3-4に示す。治験中止理由は全例で死亡であり，主な死亡の原因は病勢進行であった。

表 2.7.3.3.1.3-4 被験者の内訳及び治験中止理由（BIRCH 試験，日本人集団）

	BIRCH 試験日本人集団		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）
投与例数	3	12	12
治験中止例	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)
治験中止理由			
死亡	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)

［5.3.5.3-1 t_ds_study_GO28754_IT_JAPAN を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，各試験の試験全体の OS，奏効率（RECIST v1.1）及び PFS（RECIST v1.1）の結果を示す。なお，OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験では，PD-L1発現状況に関わらず登録したが，BIRCH 試験及び FIR 試験では，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した。そのため，OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の試験全体の PD-L1発現状況は TC0/1/2/3又は IC0/1/2/3であり，BIRCH 試験及び FIR 試験の試験全体の PD-L1発現状況は TC2/3又は IC2/3である。

奏効期間の結果は，5.3.5.1-1 5.4.3，5.3.5.1-2 5.3.3，5.3.3.2-1 7.3.3.2，5.3.5.2-1 5.3.3，5.3.5.2-2 5.3.1に示した。

2.7.3.3.2.1 OS

OS の定義は，OAK 試験及び POPLAR 試験では，「ランダム化から理由を問わない死亡までの期間」とした。BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験では，「初回投与から理由を問わない死亡までの期間」とした。OS は，OAK 試験及び POPLAR 試験では主要評価項目，BIRCH 試験，FIR 試験では副次的評価項目，PCD4989g 試験では探索的評価項目とした。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の OS の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に示す。また，OAK 試験及び POPLAR 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2.1.1-1及び図 2.7.3.2.1.2-1に示す。

OAK 試験の ITT 集団の OS は，ドセタキセル群に対して本剤群で，有意水準3%で有意に延長した（Stratified HR = 0.73，95%CI：0.62～0.87；層別 log-rank 検定：P = 0.0003）。OS 中央値は，ドセタキセル群で9.6カ月（95%CI：8.6～11.2カ月），本剤群で13.8カ月（95%CI：11.8～15.7カ月）であった。1年生存割合は，ドセタキセル群が41.12%（95%CI：36.16～46.08%），本剤群が54.70%（95%CI：49.86～59.55%），18カ月生存割合はドセタキセル群で26.92%（95%CI：22.41～31.42%），本剤群で40.04%（95%CI：35.24～44.83%）であった。

POPLAR 試験の ITT 集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.73（95%CI：0.53～0.99）であった。OS 中央値は，ドセタキセル群で9.7カ月（95%CI：8.6～12.0カ月），本剤群で12.6カ月（95%CI：9.7～16.4カ月）であった。1年生存割合は，ドセタキセル群が41.83%（95%CI：33.44～50.21%），本剤群が51.61%（95%CI：43.32～59.90%），18カ月生存割合はドセタキセル群で21.70%（95%CI：12.29～31.11%），本剤群で39.07%（95%CI：29.18～48.97%）であった。

PCD4989g 試験の OS の中央値は，16.526カ月（95%CI：13.700～22.012カ月），1年生存割合は63.07%（95%CI：52.48～73.65%）であった。

表 2.7.3.3.2.1-1　OS の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
有効性解析対象	425	425	143	144	88
イベント数	298 (70.1%)	271 (63.8%)	95 (66.4%)	78 (54.2%)	49 (55.7%)
OS 中央値	9.6カ月	13.8カ月	9.7カ月	12.6カ月	16.526カ月
（95%CI）	(8.6～11.2カ月)	(11.8～15.7カ月)	(8.6～12.0カ月)	(9.7～16.4カ月)	(13.700～22.012カ月)
Stratified HR （95%CI）	0.73 (0.62～0.87)		0.73 (0.53～0.99)		–
P 値（層別 log-rank 検定）	P = 0.0003		P = 0.0404		–
1年生存割合	41.12%	54.70%	41.83%	51.61%	63.07%
（95%CI）	(36.16～46.08%)	(49.86～59.55%)	(33.44～50.21%)	(43.32～59.90%)	(52.48～73.65%)
18カ月生存割合	26.92%	40.04%	21.70%	39.07%	–
（95%CI）	(22.41～31.42%)	(35.24～44.83%)	(12.29～31.11%)	(29.18～48.97%)	

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_os，5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_os_dc8May2015，5.3.3.2-1 t_ef_tte_os_i10t50_NSCLC_EE を改変］

(2) BIRCH 試験及び FIR 試験

BIRCH 試験の OS のデータは，生存追跡期間が短く（有効性解析対象集団の生存追跡期間の中央値：8.542カ月），イベント数が不十分であり評価できなかった。BIRCH 試験の OS の中央値は，コホート1では14.029カ月（95%CI：14.029カ月～推定不能），コホート2では推定不能（95%CI：11.170カ月～推定不能），コホート3では推定不能（95%CI：8.378カ月～推定不能）であった（表 2.7.3.2.1.3-2，図 2.7.3.2.1.3-1）。

FIR 試験の OS の中央値は，コホート1では推定不能（95%CI：推定不能），コホート2では10.612カ月（95%CI：5.749カ月～推定不能），コホート3では6.834カ月（95%CI：3.154～16.197カ月）であった（表 2.7.3.2.1.4-1）。

2.7.3.3.2.2 PFS

PFS の定義は OAK 試験及び POPLAR 試験では，「ランダム化から最初に画像所見上の進行を判定するまで，又は理由を問わない死亡までの期間」とした。BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験では，「初回投与から最初に画像所見上の進行を判定するまで，又は理由を問わない死亡までの期間」とした。

PFS は，OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験のすべての試験で副次的評価項目とした。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の PFS の要約を表 2.7.3.3.2.2-1に示す。また，OAK 試験及び POPLAR 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2.1.1-3及び図 2.7.3.2.1.2-3に示す。

OAK 試験の ITT 集団の PFS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.95（95%CI：0.82～1.10）であり，PFS の中央値はドセタキセル群が4.0カ月（95%CI：3.3～4.2カ月），本剤群が2.8カ月（95%CI：2.6～3.0カ月）であった。

POPLAR 試験の ITT 集団の PFS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.94（95%CI：0.72～1.23）であり，PFS の中央値はドセタキセル群で3.0カ月（95%CI：2.8～4.1カ月），本剤群で2.7カ月（95%CI：2.0～4.1カ月）であった。

PCD4989g 試験の PFS の中央値は，3.762カ月（95%CI：2.563～9.955カ月）であった。

表 2.7.3.3.2.2-1 PFS の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
有効性解析対象	425	425	143	144	88
PFS*イベント数	375 (88.2%)	380 (89.4%)	121 (84.6%)	124 (86.1%)	76 (86.4%)
PFS*中央値（95%CI）	4.0カ月 (3.3～4.2カ月)	2.8カ月 (2.6～3.0カ月)	3.0カ月 (2.8～4.1カ月)	2.7カ月 (2.0～4.1カ月)	3.762カ月 (2.563～9.955カ月)
Stratified HR（95%CI）	0.95 (0.82～1.10)		0.94 (0.72～1.23)		–

*: RECIST v1.1，主治医評価

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_pfsinv，5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_pfsinv_dc8May2015，5.3.3.2-1 t_ef_tte_pfs_i10t50_NSCLC_PFSINV_EE を改変］

(2) BIRCH 試験，FIR 試験

BIRCH 試験の PFS の中央値は，コホート1で5.454カ月（95%CI：2.990～6.867カ月），コホート2で2.760カ月（95%CI：1.511～3.483カ月），コホート3で2.793カ月（95%CI：2.694～

3.745カ月）であった（表 2.7.3.2.1.3-2）。

FIR 試験の PFS の中央値は，コホート1では4.468カ月（95%CI：3.253～8.312カ月），コホート2では2.727カ月（95%CI：1.478～3.450カ月），コホート3では2.497カ月（95%CI：1.183～4.172カ月）であった（表 2.7.3.2.1.4-1）。

2.7.3.3.2.3 奏効率

奏効率の定義はいずれの試験も，解析対象集団中の奏効例（最良総合効果が CR 又は PR の例数）の割合とした。

奏効率（RECIST v1.1）は BIRCH 試験では主要評価項目，OAK 試験，POPLAR 試験，FIR 試験及び PCD4989g 試験では副次的評価項目とした。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-1に示す。

OAK 試験の ITT 集団の奏効率（主治医評価）は，ドセタキセル群が13.4%（95%CI：10.32～17.02%），本剤群が13.6%（95%CI：10.53～17.28%）であり，ドセタキセル群と本剤群でほぼ同様であった。

POPLAR 試験の ITT 集団の奏効率（主治医評価）は，ドセタキセル群が14.7%（95%CI：9.33～21.57%），本剤群が14.6%（95%CI：9.26～21.42%）であり，ドセタキセル群と本剤群でほぼ同様であった。

PCD4989g 試験の奏効率（主治医評価）は，22.7%（95%CI：14.47～32.89%）であった。

表 2.7.3.3.2.3-1 奏効率の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	主治医評価		主治医評価		主治医評価
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
有効性解析対象	425	425	143	144	88
奏効例*	57	58	21	21	20
奏効率*	13.4%	13.6%	14.7%	14.6%	22.7%
95% CI	10.32～17.02%	10.53～17.28%	9.33～21.57%	9.26～21.42%	14.47～32.89%
最良総合効果					
CR*	1 (0.2%)	6 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
PR*	56 (13.2%)	52 (12.2%)	21 (14.7%)	20 (13.9%)	20 (22.7%)

*: RECIST v1.1

［5.3.5.1-1 Table 29，5.3.5.1-2 Table 27，5.3.3.2-1 t_ef_bor_i10t50_NSCLC_BESRSPI_OR を改変］

(2) BIRCH 試験，FIR 試験

BIRCH 試験及び FIR 試験の奏効率の要約を表 2.7.3.3.2.3-2に示す。

BIRCH 試験の奏効率（委員会評価）は，コホート1では19.4%（95%CI：13.21～26.99%），コホート2では17.2%（95%CI：12.90～22.30%），コホート3では17.4%（95%CI：12.93～22.63%）であった。

FIR 試験の奏効率（主治医評価）は，コホート1では25.8%（95%CI：11.86～44.61%），コホート2では16.1%（95%CI：9.32～25.20%），コホート3では23.1%（95%CI：5.04～53.81%）であった。

表 2.7.3.3.2.3-2 奏効率の要約（BIRCH 試験及び FIR 試験，試験全体（TC2/3又は IC2/3））

	BIRCH 試験			FIR 試験		
	委員会評価			主治医評価		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療以降）	コホート3（二次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）
有効性解析対象	139	267	253	31	93	13
奏効例*	27	46	44	8	15	3
奏効率*	19.4%	17.2%	17.4%	25.8%	16.1%	23.1%
95% CI	13.21～26.99%	12.90～22.30%	12.93～22.63%	11.86～44.61%	9.32～25.20%	5.04～53.81%
最良総合効果						
CR*	1 (0.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	2 (2.2%)	0
PR*	26 (18.7%)	45 (16.9%)	40 (15.8%)	8 (25.8%)	13 (14.0%)	3 (23.1%)

*: RECIST v1.1
［5.3.5.2-1 t_eff_orr_BESRSPRS_SE，5.3.5.2-2 t_ef_orr_i10t50_I10T50_BESRSPI_COHORT1_SE，t_ef_orr_i10t50_I10T50_BESRSPI_COHORT2_SE，t_ef_orr_i10t50_I10T50_BESRSPI_COHORT3_SE を改変］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 OAK 試験の日本人集団の成績

OAK 試験では，最初にランダム化された850例（主要解析時の ITT 集団）の内，日本人は64例（ドセタキセル群28例，本剤群36例）であり，この64例を有効性解析対象とした。このうち，TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者は19例（ドセタキセル群8例，本剤群11例）であった。OAK 試験の日本人集団の OS，PFS 及び奏効率の成績を以下に示す。

(1) OS

日本人集団の OS の要約を表 2.7.3.3.3.1-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1-1及び図 2.7.3.3.3.1-2に示す。

日本人集団の ITT 集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は，0.78（95%CI：0.36～1.66）であり，OS 中央値は，ドセタキセル群で17.0カ月（95%CI：12.5カ月～推定不能），本剤群で21.3カ月（95%CI：11.0カ月～推定不能）であった。試験全体の ITT 集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.73（95%CI：0.62～0.87），OS 中央値はドセタキセル群で9.6カ月（95%CI：8.6～11.2カ月），本剤群で13.8カ月（95%CI：11.8～15.7カ月）であった。日本人集団ではドセタキセル群及び本剤群の両群で OS が長かったが，日本人集団においても試験全体の結果と一貫して本剤の治療効果がみられた。

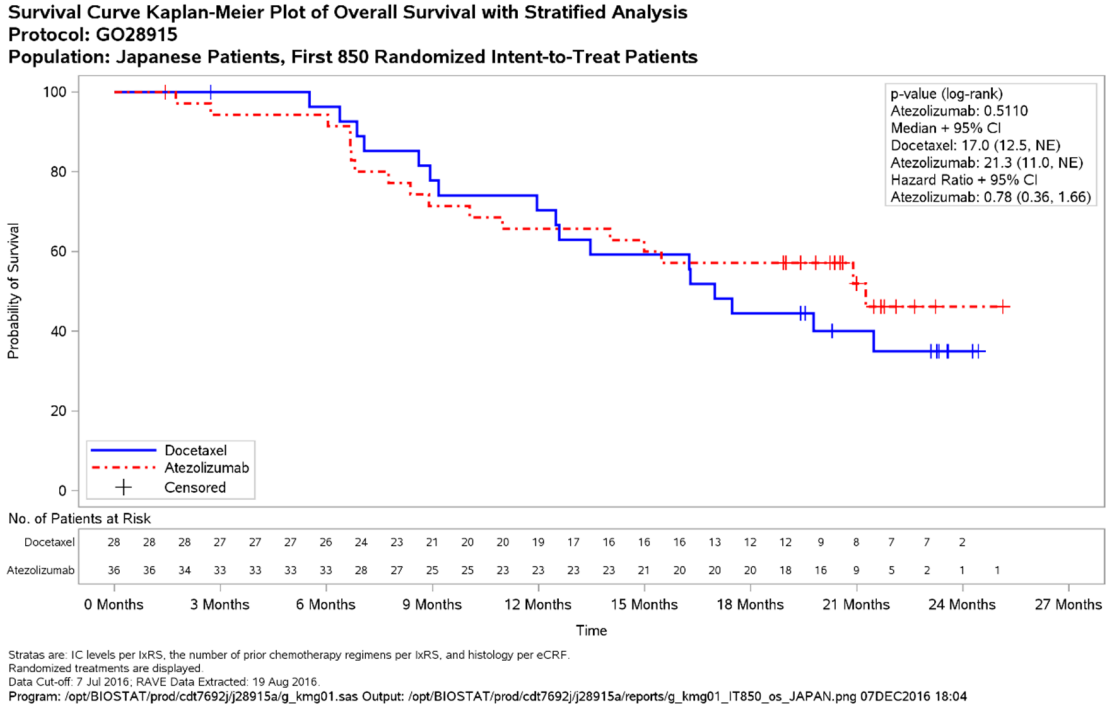
また，日本人集団の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.65（95%CI：0.05～7.94）であり，OS 中央値は，ドセタキセル群で推定不能（95%CI：9.2カ月～推定不能），本剤群で21.3カ月（95%CI：15.0カ月～推定不能）であった。試験全体の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.74（95%CI：0.58～0.93），OS 中央値はドセタキセル群で10.3カ月（95%CI：8.8～12.0カ月），本剤群で15.7カ月（95%CI：12.6～18.0カ月）であった。日本人集団ではドセタキセル群及び本剤群の両群で OS が長かったが，日本人集団の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団においても，試験全体の結果と一貫して本剤の治療効果がみられた。

表 2.7.3.3.3.1-1 OS の要約（OAK 試験，日本人集団）

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	28	36
イベント数	17 (60.7%)	17 (47.2%)
OS 中央値（95%CI）	17.0カ月 (12.5カ月～推定不能)	21.3カ月 (11.0カ月～推定不能)
Unstratified HR（95%CI）	0.80 (0.41～1.57)	
Stratified HR（95%CI）	0.78 (0.36～1.66)	
TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団	8	11
イベント数	4 (50.0%)	5 (45.5%)
OS 中央値（95%CI）	推定不能 (9.2カ月～推定不能)	21.3カ月 (15.0カ月～推定不能)
Unstratified HR（95%CI）	0.81 (0.22～3.05)	
Stratified HR（95%CI）	0.65 (0.05～7.94)	

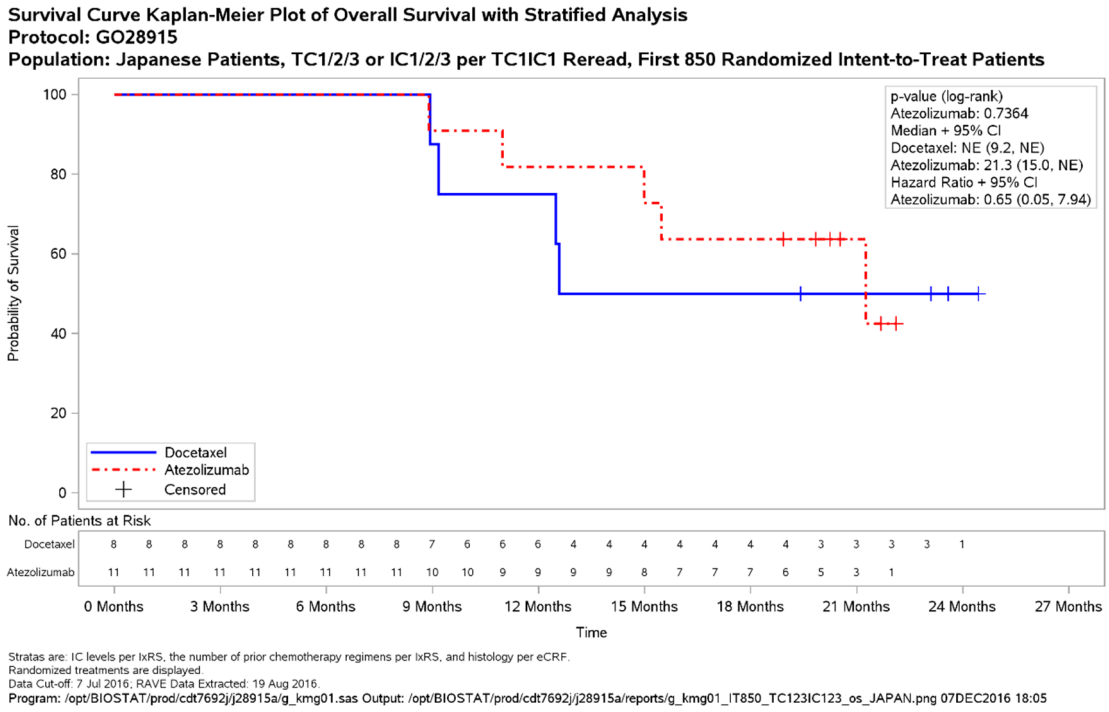
［5.3.5.1-3 t_ttet01_IT850_os_JAPAN，t_ttet01_IT850_TC123IC123_os_JAPAN を改変］

図 2.7.3.3.3.1-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験，日本人集団，ITT 集団）



［5.3.5.1-3 g_kmg01_IT850_os_JAPAN_g1を再掲］

図 2.7.3.3.3.1-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験，日本人集団，TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団）



［5.3.5.1-3 g_kmg01_IT850_TC123IC123_os_JAPAN_g1を再掲］

(2) PFS

日本人集団の PFS の要約を表 2.7.3.3.3.1-2に示す。

日本人集団の PFS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は1.33（95%CI：0.71～2.52）であり，PFS の中央値はドセタキセル群で4.4カ月（95%CI：4.1～5.7カ月），本剤群で4.2カ月（95%CI：2.8～4.4カ月）であった。

表 2.7.3.3.3.1-2 PFS の要約（OAK 試験，日本人集団）

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	28	36
PFS*中央値（95%CI）	4.4カ月（4.1～5.7カ月）	4.2カ月（2.8～4.4カ月）
Unstratified HR（95%CI）	1.37 (0.81～2.31)	
Stratified HR（95%CI）	1.33 (0.71～2.52)	

*: RECIST v1.1，主治医評価
［5.3.5.1-3 t_ttet01_IT850_pfsinv_JAPAN を改変］

(3) 奏効率

日本人集団の奏効率の要約を表 2.7.3.3.3.1-3に示す。

日本人集団の奏効率は，ドセタキセル群が32.1%（95%CI：15.88～52.35%），本剤群が11.1%（95%CI：3.11～26.06%）であった。

表 2.7.3.3.3.1-3 奏効率の要約（OAK 試験，日本人集団）

	OAK 試験日本人集団	
	ドセタキセル群	本剤群
ITT 集団	28	36
奏効例*	9	4
奏効率*	32.1%	11.1%
95% CI	15.88～52.35%	3.11～26.06%
最良総合効果		
CR*	0	1 (2.8%)
PR*	9 (32.1%)	3 (8.3%)

*: RECIST v1.1，主治医評価
［5.3.5.1-3 t_rspt01_ITOR850_besrspi_JAPAN を改変］

2.7.3.3.3.2 BIRCH 試験の日本人集団の成績

BIRCH 試験の日本人集団では，治験薬の投与を1回以上受けた27例（コホート1：3例，コホート2：12例，コホート3：12例）を有効性解析対象とした。BIRCH 試験では，PD-L1発現状況がTC2/3又は IC2/3の患者を対象としたため，以下に示す日本人集団の PD-L1発現状況は，TC2/3又は IC2/3である。BIRCH 試験の日本人集団の奏効率及び PFS の成績を以下に示す。なお，日本人集団の OS は，試験全体集団と同様に追跡期間が短くイベント数が不十分であり，OS の中央値を推定できなかった。

(1) 奏効率

日本人集団の奏効率の要約を表 2.7.3.3.3.2-1に示す。

日本人集団の奏効率は，コホート1では0%（95%CI：0.00～70.76%），コホート2では16.7%（95%CI：2.09～48.41%），コホート3では25.0%（95%CI：5.49～57.19%）であった。試験全体の被験者集団の奏効率は，コホート1では19.4%（95%CI：13.21～26.99%），コホート2では17.2%（95%CI：12.90～22.30%），コホート3では17.4%（95%CI：12.93～22.63%）であった。コホート1では日本人の被験者数が3例と少なかったため，日本人集団の一次治療に対する奏効率の改善について明確な結論は得られなかった。日本人集団のコホート2及びコホート3の奏効率は，試験全体の被験者集団のコホート2及びコホート3の奏効率と近い値であった。

表 2.7.3.3.3.2-1 奏効率の要約（BIRCH 試験，日本人集団）

	BIRCH 試験日本人集団		
	コホート1（一次治療）	コホート2（二次治療）	コホート3（三次治療以降）
有効性解析対象	3	12	12
奏効例*	0	2	3
奏効率*	0%	16.7%	25.0%
95% CI	0.00～70.76%	2.09～48.41%	5.49～57.19%
最良総合効果			
CR*	0	1 (8.3%)	0
PR*	0	1 (8.3%)	3 (25.0%)

*: RECIST v1.1，委員会評価
［5.3.5.3-1 t_eff_orr_BESRSPRS_JAPAN_SE を改変］

(2) PFS

日本人集団の PFS の中央値は，コホート1で6.932カ月（95%CI：推定不能），コホート2で2.070カ月（95%CI：1.413～5.552カ月），コホート3で4.140カ月（95%CI：2.760カ月～推定不

能）であった（5.3.5.3-1 t_eff_tte_time_PFSRADS_JAPAN_SE）。

2.7.3.3.3.3 OAK 試験の PD-L1発現状況別部分集団解析

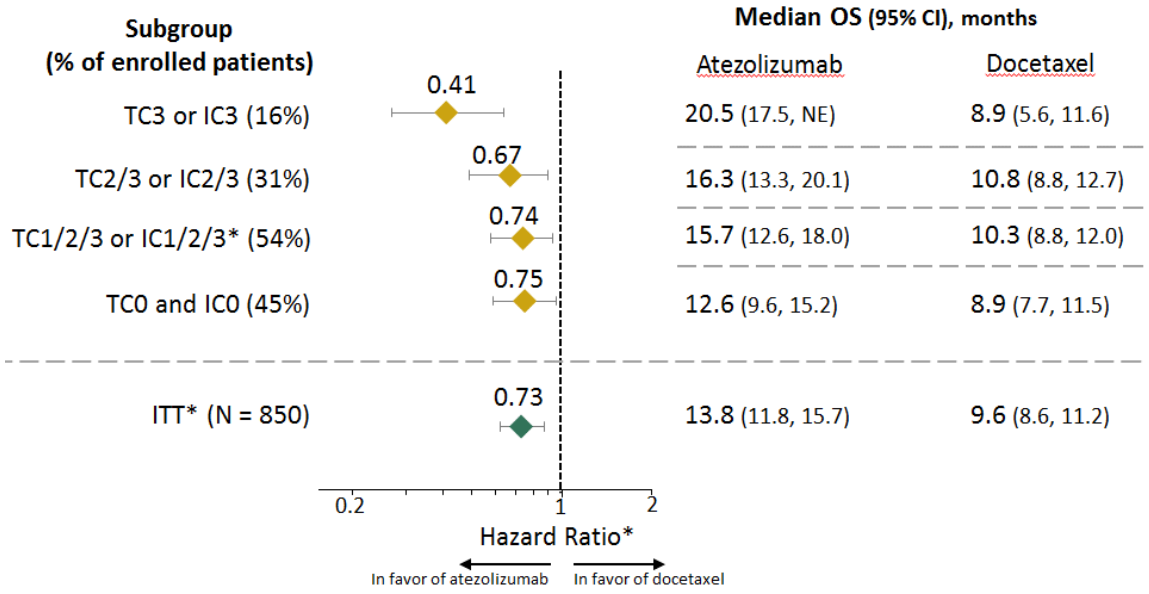
OAK 試験の OS の PD-L1発現状況別部分集団解析を実施した。以下に示す(1)～(3)の結果から，PD-L1発現レベルに関わらず本剤の有効性が得られると考えられた。

(1) TC スコアと IC スコアを組み合わせた PD-L1発現状況別部分集団の解析

OAK 試験を対象に，TC スコアと IC スコアを組み合わせた PD-L1発現状況別部分集団の OS の解析を探索的に実施した。各被験者集団の OS を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3.3.3-1に示す。

ドセタキセル群と比較した本剤群の OS の HR（TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団：Stratified HR，その他の被験者集団：Unstratified HR）は，TC3又は IC3の被験者集団，TC2/3又は IC2/3の被験者集団，TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団，TC0及び IC0の被験者集団の順に，0.41（95%CI：0.27～0.64），0.67（95%CI：0.49～0.90），0.74（95%CI：0.58～0.93），0.75（95%CI：0.59～0.96）であった。

図 2.7.3.3.3.3-1 OS の TC スコアと IC スコアを組み合わせた PD-L1発現状況別部分集団解析（OAK 試験）



*Stratified HR for ITT and TC1/2/3 or IC1/2/3, unstratified for all other subgroups
NE = not evaluable
Data cutoff: 7 July 2016

［5.3.5.1-1 Figure 13を再掲］

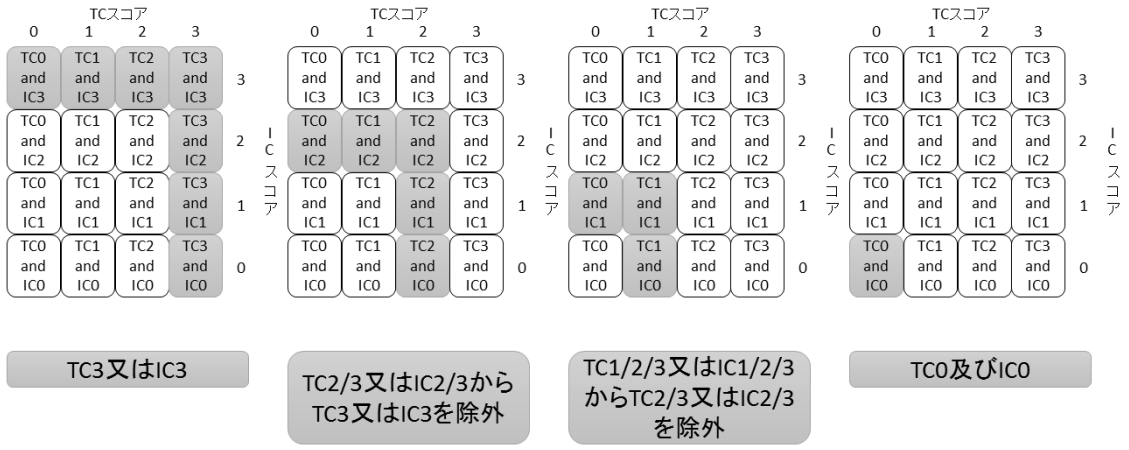
(2) TC スコアと IC スコアを組み合わせた相補排他的な PD-L1発現状況別部分集団の解析

OAK 試験を対象に，TC スコアと IC スコアを組み合わせた相補排他的な PD-L1発現状況別部分集団の OS の解析を探索的に実施した。TC スコアと IC スコアの組み合わせは，PD-L1の発現レベルが高い順に，TC3又は IC3の被験者集団，TC2/3又は IC2/3から TC3又は IC3を除いた被験者集団，TC1/2/3又は IC1/2/3から TC2/3又は IC2/3を除いた被験者集団，TC0及び IC0の被験者集団の4つを規定した。各被験者集団の IHC スコアの内訳を図 2.7.3.3.3.3-2に，OS を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3.3.3-3に示す。

ドセタキセル群と比較した本剤群の OS の Unstratified HR は，TC3又は IC3の被験者集団，

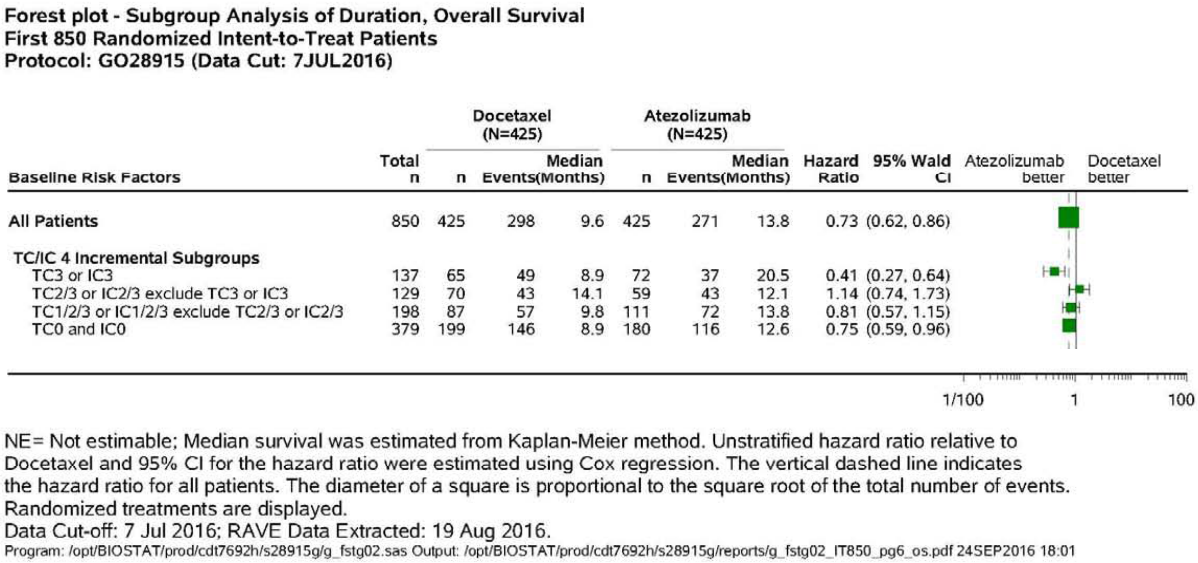
TC2/3又は IC2/3から TC3又は IC3を除いた被験者集団，TC1/2/3又は IC1/2/3から TC2/3又は IC2/3を除いた被験者集団，TC0及び IC0の被験者集団の順に，0.41（95%CI：0.27～0.64），1.14（95%CI：0.74～1.73），0.81（95%CI：0.57～1.15），0.75（95%CI：0.59～0.96）であった。

図 2.7.3.3.3.3-2 TC スコアと IC スコアを組み合わせた相補排他的な被験者集団の IHC スコアの内訳



［5.3.5.1-2 Table 4を改変］

図 2.7.3.3.3.3-3 OS の TC スコアと IC スコアを組み合わせた相補排他的な PD-L1発現状況別部分集団解析（OAK 試験）



Adaptation from output g_fstg02_IT850_pg6_os
［5.3.5.1-1 g_fstg02_IT850_pg6_os を改変］

(3) TC スコア別の部分集団の解析及び IC スコア別の部分集団の解析

OAK 試験を対象に，TC スコア別の部分集団の OS と IC スコア別の部分集団の OS の解析を探索的に実施した。各被験者集団の OS を要約した Forest Plot を図 2.7.3.3.3.3-4に示す。

1) TC スコア別の部分集団の OS の解析

ドセタキセル群と比較した本剤群の OS の Unstratified HR は，TC3の被験者集団，TC2の被験