2.5.4.3　有効性成績のまとめ

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とした GO30081試験で，本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性が示された。

主要評価項目の1つである OS は，中間解析として評価した。プラセボ併用群に対して本剤併用群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められた（層別 HR = 0.701，95%CI：0.541～0.909；層別 log-rank 検定：P = 0.0069）。部分集団解析では大部分の部分集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の OS の HR が1未満であり，本剤併用群の一貫した治療効果が示された。

もう1つの主要評価項目である PFS でも，プラセボ併用群に対して本剤併用群で統計学的に有意な延長が認められた（層別 HR = 0.772，95%CI：0.624～0.955；層別 log-rank 検定：P = 0.0170）。部分集団解析では大部分の部分集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の PFS の HR が1未満であり，本剤併用群の一貫した治療効果が示された。

日本部分集団では，プラセボ併用群に対する本剤併用群の OS の HR は0.717（95%CI：0.307～1.671），プラセボ併用群に対する本剤併用群の PFS の HR は0.473（95%CI：0.234～0.956）であり，ITT 集団の結果と一貫していた。

以上の結果から，本剤と化学療法との併用療法は，全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者に対して有効な治療法であると考える。

2.5.5　安全性の概括評価

小細胞肺癌患者に対する本剤の安全性は，GO30081試験の結果（データカットオフ日：2018年4月24日）に基づき評価した。

2.5.5.1　安全性の結果概要

安全性の結果概要を表 2.5.5.1-1に示す。

プラセボ併用群と本剤併用群の有害事象，副作用，Grade 3-4の有害事象，重篤な有害事象の発現率は同様であった。Grade 5の有害事象の発現率はプラセボ併用群でやや高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は本剤併用群で高く，治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象の発現率は本剤併用群でやや高かった。

表 2.5.5.1-1　安全性の結果概要（GO30081試験）

Overall Summary of Adverse Events, Safety Evaluable Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	All Patients (N=394)
Total number of patients with at least one adverse event	189 (96.4%)	198 (100.0%)	387 (98.2%)
Total number of events	1861	2166	4027
Total number of patients with at least one			
Treatment-related AE	181 (92.3%)	188 (94.9%)	369 (93.7%)
Any Treatment	181 (92.3%)	188 (94.9%)	369 (93.7%)
Atezolizumab/Placebo	98 (50.0%)	128 (64.6%)	226 (57.4%)
Grade 3-4 AE	125 (63.8%)	133 (67.2%)	258 (65.5%)
Treatment-related Grade 3-4 AE	110 (56.1%)	112 (56.6%)	222 (56.3%)
Grade 5 AE	11 (5.6%)	4 (2.0%)	15 (3.8%)
Treatment-related Grade 5 AE	3 (1.5%)	3 (1.5%)	6 (1.5%)
Serious AE	68 (34.7%)	74 (37.4%)	142 (36.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	6 (3.1%)	22 (11.1%)	28 (7.1%)
Any Treatment	6 (3.1%)	22 (11.1%)	28 (7.1%)
Atezolizumab/Placebo	5 (2.6%)	21 (10.6%)	26 (6.6%)
Carboplatin	1 (0.5%)	5 (2.5%)	6 (1.5%)
Etoposide	2 (1.0%)	8 (4.0%)	10 (2.5%)
AE leading to any dose modification/interruption	119 (60.7%)	138 (69.7%)	257 (65.2%)
Any Treatment	119 (60.7%)	138 (69.7%)	257 (65.2%)
Atezolizumab/Placebo	102 (52.0%)	117 (59.1%)	219 (55.6%)
Carboplatin	96 (49.0%)	111 (56.1%)	207 (52.5%)
Etoposide	95 (48.5%)	113 (57.1%)	208 (52.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Includes adverse events occurring on or after the start date of treatment.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" row, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately. For "Grade 3-4 AE" and "Treatment-related Grade 3-4 AE", multiple occurrences of the same AE within Grade 3-4 is counted at the highest grade for an individual.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_ae_summ.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_ae_summ_SE_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 18:46

［5.3.5.1-1 Table 34を再掲］

2.5.5.2　全般的な曝露状況

(1)　安全性解析対象の被験者数

安全性解析対象の被験者数を表 2.5.5.2-1に示す。

少なくとも1回治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象は394例であった。

表 2.5.5.2-1　安全性解析対象の被験者数（GO30081試験）

レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド	本剤 + カルボプラチン + エトポシド	合計
登録被験者数	202	201	403
安全性解析対象被験者数	196	198	394

［表2.7.4.1.2-1を再掲］

(2)　曝露状況の要約

本剤/プラセボ，カルボプラチン及びエトポシドの曝露状況の要約を，それぞれ表 2.5.5.2-2及び表 2.5.5.2-3に示す。本剤/プラセボの投与期間の中央値は，プラセボ併用群が4.1カ月，本剤併用群が4.7カ月であり，本剤併用群でやや長かった。また，カルボプラチン及びエトポシドの投与期間，Dose Intensity 及び投与回数の中央値は，プラセボ併用群と本剤併用群で同程度であった。

表 2.5.5.2-2　本剤/プラセボの曝露状況の要約（GO30081試験）

Study Drug Exposure, Safety Evaluable Patients
Protocol: GO30081

Treatment: ATEZOLIZUMAB/PLACEBO

	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	All Patients (N=394)
Treatment duration (months)			
n	196	198	394
Mean (SD)	5.0 (3.5)	5.7 (4.4)	5.3 (3.9)
Median	4.1	4.7	4.2
Min - Max	0 - 21	0 - 21	0 - 21
Treatment duration			
n	196	198	394
0 to <= 3 months	41 (20.9%)	47 (23.7%)	88 (22.3%)
>3 months to <= 6 months	113 (57.7%)	87 (43.9%)	200 (50.8%)
>6 months to <= 12 months	30 (15.3%)	41 (20.7%)	71 (18.0%)
>12 months	12 (6.1%)	23 (11.6%)	35 (8.9%)
Dose Intensity (%)			
n	196	198	394
Mean (SD)	92.9 (7.2)	92.1 (9.3)	92.5 (8.4)
Median	94.7	94.9	94.7
Min - Max	60 - 102	16 - 100	16 - 102
Number of doses received			
n	196	198	394
Mean (SD)	7.7 (4.8)	8.5 (5.9)	8.1 (5.4)
Median	6.0	7.0	7.0
Min - Max	1 - 30	1 - 30	1 - 30
Total cumulative dose (mg)			
n	196	198	394
Mean (SD)	0.0 (0.0)	10193.0 (7166.6)	5122.4 (7196.2)
Median	0.0	8400.0	340.0
Min - Max	0 - 0	80 - 36000	0 - 36000

Dose intensity is the number of doses actually received divided by the expected number of doses.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_ex.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_ex_SE_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 20:12

［表2.7.4.1.2-2を再掲］

表 2.5.5.2-3　カルボプラチン及びエトポシドの曝露状況の要約（GO30081試験）

Study Drug Exposure, Safety Evaluable Patients
Protocol: GO30081

Treatment:	CARBOPLATIN		ETOPOSIDE	
	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)
Treatment duration (months)				
n	196	198	196	198
Mean (SD)	2.2 (0.6)	2.1 (0.7)	2.2 (0.6)	2.2 (0.7)
Median	2.2	2.3	2.2	2.3
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Treatment duration				
n	196	198	196	198
0 to <= 3 months	191 (97.4%)	193 (97.5%)	191 (97.4%)	191 (96.5%)
>3 months to <= 6 months	5 (2.6%)	5 (2.5%)	5 (2.6%)	7 (3.5%)
Dose Intensity (%)				
n	196	198	196	198
Mean (SD)	92.0 (8.0)	91.0 (7.9)	89.6 (8.0)	88.1 (8.6)
Median	93.3	92.3	90.3	89.4
Min - Max	60 - 102	48 - 101	59 - 99	32 - 99
Number of doses received				
n	196	198	196	198
Mean (SD)	3.8 (0.6)	3.7 (0.8)	11.4 (2.0)	11.1 (2.5)
Median	4.0	4.0	12.0	12.0
Min - Max	1 - 5	1 - 6	2 - 15	1 - 18
Total cumulative dose (mg)				
n	196	198	196	198
Mean (SD)	2145.7 (645.0)	2019.2 (642.2)	2034.5 (477.2)	1965.8 (539.8)
Median	2175.0	2062.5	2131.7	2055.2
Min - Max	341 - 3691	380 - 3670	294 - 3240	8 - 3492

Dose intensity is the number of doses actually received divided by the expected number of doses.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_ex.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_ex_SE_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 20:12

［表2.7.4.1.2-3を再掲］

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表2.7.4.2.1.1-1に，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.5.5.3-1に示す。

有害事象の発現率は，プラセボ併用群96.4%（189/196例），本剤併用群100.0%（198/198例）であり，Grade 3以上の有害事象の発現率は，プラセボ併用群69.4%（136/196例），本剤併用群69.2%（137/198例）であった。

プラセボ併用群で20%以上に認められた有害事象は，貧血35.2%，好中球減少症35.2%，脱毛症34.7%，悪心32.7%，便秘29.6%，疲労25.0%及び好中球数減少23.5%であった。本剤併用群で20%以上に認められた有害事象は，貧血43.4%，悪心37.9%，好中球減少症37.4%，脱毛症36.9%，疲労27.3%，食欲減退27.3%及び便秘25.8%であった。

両群で発現率に10%以上差が認められる有害事象はなく，プラセボ併用群で本剤併用群より発現率が5%以上高かった有害事象は，低カリウム血症（プラセボ併用群，本剤併用群：9.2%，4.0%）であった。本剤併用群でプラセボ併用群より発現率が5%以上高かった有害事象は，差が大きい順に，甲状腺機能低下症（プラセボ併用群，本剤併用群：0.5%，10.1%，以下同順），食欲減退（18.4%，27.3%），貧血（35.2%，43.4%），悪心（32.7%，37.9%）であった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の内，Grade 3以上の発現率が5%以上であった事象は，プラセボ併用群では，好中球減少症25.0%，好中球数減少16.8%，貧血13.3%及び血小板減少症8.7%であり，本剤併用群では好中球減少症23.2%，貧血15.7%，好中球数減少15.7%，血小板減少症10.1%及び白血球減少症5.1%であった。

表 2.5.5.3-1　いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（GO30081試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO30081

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=196) Any Grade No. (%)	PBO + CE (Actual) (N=196) >= Grade3 No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=198) Any Grade No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=198) >= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	189 (96.4%)	136 (69.4%)	198 (100.0%)	137 (69.2%)
血液およびリンパ系障害				
貧血	69 (35.2%)	26 (13.3%)	86 (43.4%)	31 (15.7%)
好中球減少症	69 (35.2%)	49 (25.0%)	74 (37.4%)	46 (23.2%)
血小板減少症	31 (15.8%)	17 (8.7%)	33 (16.7%)	20 (10.1%)
白血球減少症	19 (9.7%)	8 (4.1%)	25 (12.6%)	10 (5.1%)
胃腸障害				
悪心	64 (32.7%)	1 (0.5%)	75 (37.9%)	1 (0.5%)
便秘	58 (29.6%)	1 (0.5%)	51 (25.8%)	2 (1.0%)
嘔吐	33 (16.8%)	5 (2.6%)	39 (19.7%)	3 (1.5%)
下痢	31 (15.8%)	2 (1.0%)	35 (17.7%)	4 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	49 (25.0%)	1 (0.5%)	54 (27.3%)	5 (2.5%)
無力症	20 (10.2%)	4 (2.0%)	25 (12.6%)	5 (2.5%)
発熱	16 (8.2%)	0	20 (10.1%)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	68 (34.7%)	0	73 (36.9%)	0
臨床検査				
好中球数減少	46 (23.5%)	33 (16.8%)	37 (18.7%)	31 (15.7%)
血小板数減少	29 (14.8%)	8 (4.1%)	25 (12.6%)	7 (3.5%)
白血球数減少	25 (12.8%)	9 (4.6%)	18 (9.1%)	7 (3.5%)
体重減少	10 (5.1%)	1 (0.5%)	20 (10.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	25 (12.8%)	2 (1.0%)	18 (9.1%)	1 (0.5%)
呼吸困難	18 (9.2%)	2 (1.0%)	20 (10.1%)	3 (1.5%)
代謝および栄養障害				
食欲減退	36 (18.4%)	0	54 (27.3%)	2 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/aegrdp10_SE_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 14:48

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO30081

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=196) Any Grade No. (%)	PBO + CE (Actual) (N=196) >= Grade3 No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=198) Any Grade No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=198) >= Grade3 No. (%)
神経系障害				
頭痛	23 (11.7%)	0	24 (12.1%)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	1 (0.5%)	0	20 (10.1%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/aegrdp10_SE_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 14:48　Page 2 of 2

［表2.7.4.2.1.1-2を再掲］

2.5.5.4　死亡

死亡の要約を表 2.5.5.4-1に，死亡に至った有害事象の要約を表2.7.4.2.1.2-2に示す。

死亡した被験者数は，プラセボ併用群130/196例，本剤併用群103/198例であり，両群とも大部分が病勢進行による死亡であった。

死亡に至った有害事象はプラセボ併用群で11例（5.6%），本剤併用群で4例（2.0%）に認められた。死亡に至った有害事象の内訳は，プラセボ併用群では肺炎が3例，心肺不全，敗血症性ショック，急性呼吸不全，心嚢液貯留，全身健康状態低下，敗血症，肺敗血症及び喀血が各1例であり，この内の肺炎1例，心肺不全及び敗血症性ショックは治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤併用群では肺炎，好中球減少症，死亡及び呼吸不全が各1例であり，この内の肺炎，好中球減少症及び死亡は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.5.5.4-1　死亡の要約（GO30081試験）

Death and Cause of Death, Safety Evaluable Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Actual) (N=196)	Atezo + CE (Actual) (N=198)	All Patients (N=394)
All Deaths	130	103	233
Primary Cause of Death			
n	130	103	233
Adverse Event	11 (5.6%)	4 (2.0%)	15 (3.8%)
Progressive Disease	115 (58.7%)	90 (45.5%)	205 (52.0%)
Other	4 (2.0%)	9 (4.5%)	13 (3.3%)
n	4	9	13
Death Due to Cardiac Arrest	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Death Due to Circulatory and Respiratory Failure	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Death Due to Pneumonia	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Death Due to Suicide	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Death Due to Unknown	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Post-study Reporting of Death	2 (1.0%)	4 (2.0%)	6 (1.5%)

Patient I0168 had grade 5 pneumonia which occurred after start of non-protocol second-line therapy, and Investigator considered unrelated to study drugs. This event is counted under Primary Cause of Death=Adverse Event.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_dd.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_dd_SE_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 20:19

［表2.7.4.2.1.2-1を再掲］

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。

重篤な有害事象は，プラセボ併用群で34.7%（68/196例），本剤併用群で37.4%（74/198例）に認められた。

発現率が3%以上の重篤な有害事象は，プラセボ併用群では発熱性好中球減少症4.6%（9/196例），好中球減少症4.1%（8/196例）及び肺炎3.6%（7/196例），本剤併用群では肺炎4.5%（9/198例）及び好中球減少症3.5%（7/198例）であった。

2.5.5.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ併用群で3.1%（6/196例），本剤併用群で11.1%（22/198例）に認められた。

複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ併用群では該当事象がなく，本剤併用群では注入に伴う反応が5例（2.5%）であった。

2.5.5.7　治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象

治験薬の投与量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-1に示す。

治験薬の投与量変更に至った有害事象は，プラセボ併用群で60.7%（119/196例），本剤併用群で69.7%（138/198例）に認められた。

発現率が5%以上の治験薬の投与量変更に至った有害事象は，プラセボ併用群では好中球減少症23.5%（46/196例），好中球数減少16.8%（33/196例），血小板減少症7.7%（15/196例），貧血6.1%（12/196例），血小板数減少及び白血球数減少が各5.1%（10/196例）であり，本剤併用群では好中球減少症26.8%（53/198例），好中球数減少12.6%（25/198例），貧血9.6%（19/198例），血小板減少症及び白血球減少症が各6.6%（13/198例），疲労5.1%（10/198例）であった。

2.5.5.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤により過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な事象が認められることから，本剤の注目すべき有害事象として，以後に記載した事象群を用いて評価した。本剤の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.1-1に示す。なお，いずれの事象群においても Grade 5の事象は認められなかった。

(1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患の発現率は，プラセボ併用群2.6%（5/196例），本剤併用群2.0%（4/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された間質性肺疾患はプラセボ併用群で2例（1.0%），本剤併用群で1例（0.5%）であった。治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患はプラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で認められず，治験薬の投与量変更に至った間質性肺疾患はプラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で1例（0.5%）であった。

(2) 肝機能障害

肝機能障害の発現率は，プラセボ併用群4.6%（9/196例），本剤併用群7.1%（14/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された肝機能障害は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で3例（1.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った肝機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で1例（0.5%）であった。治験薬の投与量変更に至った肝機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で5例（2.5%）であった。

(3) 大腸炎・下痢

大腸炎の発現率は，プラセボ併用群0%（0/196例），本剤併用群1.5%（3/198例）であった。

本剤併用群で認められた事象の内，重篤な有害事象として報告された大腸炎は3例（1.5%）であり，治験薬の投与中止に至った大腸炎は認められなかった。治験薬の投与量変更に至った大腸炎は2例（1.0%）であった。

下痢の発現率は，プラセボ併用群15.8%（31/196例），本剤併用群17.7%（35/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された下痢は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で3例（1.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った下痢は，プラセボ併用群で1例（0.5%）であり，本剤併用群では認められなかった。治験薬の投与量変更に至った下痢は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で1例（0.5%）であった。

(4) 膵炎

膵炎の発現率は，プラセボ併用群1.0%（2/196例），本剤併用群0.5%（1/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された膵炎は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で1例（0.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った膵炎は，プラセボ併用群で1例（0.5%）であり，本剤併用群では認められなかった。治験薬の投与量変更に至った膵炎は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で1例（0.5%）に認められた。

(5) 1型糖尿病

1型糖尿病は認められなかった。

(6) 内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）

甲状腺機能障害の発現率は，プラセボ併用群3.1%（6/196例），本剤併用群15.2%（30/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された甲状腺機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で2例（1.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った甲状腺機能障害は，両群とも認められなかった。治験薬の投与量変更に至った甲状腺機能障害は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で4例（2.0%）に認められた。

副腎機能障害の発現率は，プラセボ併用群1.5%（3/196例），本剤併用群0%（0/198例）であった。

プラセボ併用群で認められた事象の内，重篤な有害事象として報告された副腎機能障害及び治験薬の投与中止に至った副腎機能障害は認められず，治験薬の投与量変更に至った副腎機能障害は1例（0.5%）であった。

下垂体機能障害の発現率は，プラセボ併用群0%（0/196例），本剤併用群0.5%（1/198例）であった。

本剤併用群で認められた事象の内，重篤な有害事象として報告された下垂体機能障害，治験薬の投与中止に至った下垂体機能障害及び治験薬の投与量変更に至った下垂体機能障害はいずれも認められなかった。

(7) 脳炎・髄膜炎

脳炎・髄膜炎は認められなかった。

(8) 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

神経障害の発現率は，プラセボ併用群4.6%（9/196例），本剤併用群9.1%（18/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された神経障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で2例（1.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った神経障害は，両群とも認められなかった。治験薬の投与量変更に至った神経障害は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で2例（1.0%）に認められた。

(9) 重症筋無力症

重症筋無力症は認められなかった。

(10) 皮膚障害

皮膚障害の発現率は，プラセボ併用群17.3%（34/196例），本剤併用群24.7%（49/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された皮膚障害は，プラセボ併用群で1例（0.5%），本剤併用群で2例（1.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った皮膚障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で2例（1.0%）に認められた。治験薬の投与量変更に至った皮膚障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で5例（2.5%）に認められた。

(11) 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）

腎機能障害の発現率は，プラセボ併用群2.0%（4/196例），本剤併用群3.5%（7/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された腎機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で3例（1.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った腎機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で1例（0.5%）に認められた。治験薬の投与量変更に至った腎機能障害は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で3例（1.5%）に認められた。

(12) 筋炎・横紋筋融解症

筋炎は認められなかった。横紋筋融解症の発現率は，プラセボ併用群0%（0/196例），本剤併用群0.5%（1/198例）であった。

本剤併用群で認められた事象の内，重篤な有害事象として報告された横紋筋融解症及び治験薬の投与中止に至った横紋筋融解症は認められず，治験薬の投与量変更に至った横紋筋融解症は1例（0.5%）に認められた。

(13) Infusion reaction

Infusion reaction の発現率は，プラセボ併用群6.1%（12/196例），本剤併用群7.1%（14/198例）であった。

重篤な有害事象として報告された Infusion reaction は，プラセボ併用群で2例（1.0%），本剤併用群で1例（0.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った Infusion reaction は，プラセボ併用群で認められず，本剤併用群で6例（3.0%）に認められた。治験薬の投与量変更に至った Infusion reaction は，プラセボ併用群で7例（3.6%），本剤併用群で8例（4.0%）に認められた。

(14) 心筋炎

心筋炎は認められなかった。

(15) 溶血性貧血

溶血性貧血は認められなかった。

(16) 免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

2.5.5.9　日本部分集団の安全性の結果

日本部分集団の安全性の結果概要を表 2.5.5.9-1に，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.5.5.9-2に示す。また，日本部分集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-1に，いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-2に，死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-4に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-5に示した。なお，日本部分集団で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤併用群の日本部分集団で，外国部分集団（日本部分集団を除いた被験者集団）と比較して発現率が10%以上高かった事象の内，便秘，脱毛症，血液毒性及び倦怠感は，プラセボ併用群でも同様に外国部分集団と比較して日本部分集団で発現率が高く，群間の発現率にも大きな差はなかった。その他，本剤併用群の日本部分集団で発現率が10%以上高かった事象（食欲減退，口内炎，味覚異常，発疹，皮膚乾燥及び末梢性感覚ニューロパチー）は特定の器官別大分類（SOC）によるものではなく，いずれも Grade 1又は2の事象であり，特に忍容性に問題となる傾向は示唆されなかった。

表 2.5.5.9-1　安全性の結果概要（GO30081試験，日本部分集団）

安全性解析対象集団（日本部分集団）		
レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド	本剤 + カルボプラチン + エトポシド
N	22	20
全有害事象	22 (100.0%)	20 (100.0%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象	22 (100.0%)	20 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	21 (95.5%)	19 (95.0%)
死亡に至った有害事象	2(9.1%)	0
治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	8 (36.4%)	5 (25.0%)
治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象	6 (27.3%)	4 (20.0%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0

2018年4月24日データカットオフ
［5.3.5.1-2 aerelp10_JPN_SE_24APR2018_GO30081，aegrdp10_JPN_SE_24APR2018_GO30081，aet02_dd_JPN_SE_24APR2018_GO30081，aet02_dd_JPN_SE_rel_24APR2018_GO30081，aerel_ser_JPN_SE_24APR2018_GO30081及び aerel_dis_JPN_SE_24APR2018_GO30081を改変］

表 2.5.5.9-2 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約（GO30081試験，日本部分集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO30081

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=22)		Atezo + CE (Actual) (N=20)	
	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	22 (100.0%)	21 (95.5%)	20 (100.0%)	19 (95.0%)
胃腸障害				
便秘	15 (68.2%)	0	13 (65.0%)	2 (10.0%)
悪心	5 (22.7%)	0	9 (45.0%)	0
下痢	4 (18.2%)	0	2 (10.0%)	0
口内炎	2 (9.1%)	0	3 (15.0%)	0
嘔吐	2 (9.1%)	0	2 (10.0%)	0
臨床検査				
好中球数減少	15 (68.2%)	15 (68.2%)	15 (75.0%)	14 (70.0%)
血小板数減少	13 (59.1%)	4 (18.2%)	11 (55.0%)	4 (20.0%)
白血球数減少	13 (59.1%)	7 (31.8%)	8 (40.0%)	3 (15.0%)
血中クレアチニン増加	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	12 (54.5%)	2 (9.1%)	10 (50.0%)	3 (15.0%)
好中球減少症	6 (27.3%)	6 (27.3%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)
発熱性好中球減少症	4 (18.2%)	4 (18.2%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
白血球減少症	3 (13.6%)	1 (4.5%)	6 (30.0%)	3 (15.0%)
血小板減少症	2 (9.1%)	0	2 (10.0%)	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	3 (13.6%)	3 (13.6%)	1 (5.0%)	0
肺感染	3 (13.6%)	2 (9.1%)	1 (5.0%)	0
咽頭炎	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	11 (50.0%)	0	14 (70.0%)	0
発疹	0	0	4 (20.0%)	0
皮膚乾燥	0	0	3 (15.0%)	0
そう痒症	0	0	2 (10.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (10.0%)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (22.7%)	0	10 (50.0%)	0
高血糖	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/aegrdp10_JPN_SE_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 14:50

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO30081

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	PBO + CE (Actual) (N=22) Any Grade No. (%)	PBO + CE (Actual) (N=22) >= Grade3 No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=20) Any Grade No. (%)	Atezo + CE (Actual) (N=20) >= Grade3 No. (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	4 (18.2%)	0	4 (20.0%)	0
発熱	4 (18.2%)	0	1 (5.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
しゃっくり	3 (13.6%)	0	2 (10.0%)	0
神経系障害				
味覚異常	1 (4.5%)	0	3 (15.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (15.0%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the most severe grade for this preferred term.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/aegrdp10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/aegrdp10_JPN_SE_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 14:50　Page 2 of 2

［表2.7.4.2.1.6.1-3を再掲］

2.5.5.10　市販後データ

本剤は2016年5月18日に米国で最初に承認され，2018年5月17日時点で70の国で承認されていた。

国際誕生日から2018年4月末までの販売量に基づいて算出した本剤の推定使用患者数は，20,783人であった。

海外における2016年5月18日から2018年5月17日までの市販後情報源からの累積の有害事象の入手状況を表 2.7.4.6.3-1に示した。報告件数の多かった SOC は，一般・全身障害および投与部位の状態，傷害、中毒および処置合併症，胃腸障害等であった。これらのデータから新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）に記載したデータを分析，検討した結果，安全性の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており，医薬品リスク管理計画書に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により，本剤の市販後の安全性は確保されると考える。

2.5.5.11　安全性成績のまとめ

安全性の結果概要を表 2.5.5.1-1に示す。

プラセボ併用群と本剤併用群の有害事象，副作用，Grade 3-4の有害事象，重篤な有害事象の発現率は同様であった。Grade 5の有害事象の発現率はプラセボ併用群でやや高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は本剤併用群で高く，治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象の発現率は本剤併用群でやや高かった。

両群とも発現率が20%以上であった有害事象は，貧血（プラセボ併用群，本剤併用群：35.2%，43.4%，以下同順），好中球減少症（35.2%，37.4%），脱毛症（34.7%，36.9%），悪心（32.7%，37.9%），便秘（29.6%，25.8%），疲労（25.0%，27.3%）であった。これらに加えて，プラセボ併用群では好中球数減少（23.5%），本剤併用群では食欲減退（27.3%）の発現率が20%以上であった。

両群で発現率に10%以上差が認められる有害事象はなく，プラセボ併用群で本剤併用群より

発現率が5%以上高かった有害事象は低カリウム血症であり，本剤併用群でプラセボ併用群より発現率が5%以上高かった有害事象は，甲状腺機能低下症，食欲減退，貧血及び悪心であった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の内，両群とも発現率が5%以上であった Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症（プラセボ併用群，本剤併用群：25.0%，23.2%，以下同順），好中球数減少（16.8%，15.7%），貧血（13.3%，15.7%），血小板減少症（8.7%，10.1%）であった。これらに加えて，本剤併用群では白血球減少症（5.1%）の発現率が5%以上であった。

本剤併用群の安全性成績は，各薬剤でこれまでに認められている安全性プロファイルと概ね同様であり，本剤と化学療法を併用することによる新たな安全性シグナルは認められなかった。また，本剤併用群で認められた有害事象の多くは，休薬や適切な治療によって管理可能であった。

本剤併用群の日本部分集団で外国部分集団と比較して発現率が10%以上高かった事象の内，便秘，脱毛症，血液毒性及び倦怠感は，プラセボ併用群でも同様に日本部分集団での発現率が高く，その他の日本部分集団で発現率が高かった事象からも特に忍容性に問題となる傾向は示唆されなかった。

本剤の作用機序を考慮し，本剤の注目すべき有害事象を検討した。本剤の注目すべき有害事象の多くは軽度であり，休薬や適切な治療によって管理可能であった。

以上のことから，小細胞肺癌患者に対する，本剤1200 mg/body と化学療法を併用した場合の忍容性が確認された。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

小細胞肺癌の疫学を2.5.1.1.1項に記載した。

肺癌は世界中で患者数の多い悪性腫瘍の1つである。また，肺癌により世界でも本邦でも多くの患者が死亡しており，本邦では悪性腫瘍に伴う死因の第1位（男女計及び男性）となっている。肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌に大別され，小細胞肺癌は全肺癌の多くとも20%程度[3)-6)]である。小細胞肺癌の大半（60%～70%）を占める進展型小細胞肺癌は，化学療法単独で症状の緩和や生存期間の延長が見込まれるものの，長期生存が得られることはまれであり[8),9)]，5年生存率は約2.8%[10)]と低い。これらのことから，進展型小細胞肺癌は生命に重大な影響がある重篤な疾患であるといえる。

2.5.6.1.2　現行の治療

進展型小細胞肺癌の治療の現状を2.5.1.1.2に記載した。

進展型小細胞肺癌に対する一次治療の標準療法は，白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とエトポシド又はイリノテカンの併用療法である[11),12),13)]。これらのレジメンでは，高い奏効率が得られる一方，PFS や OS の中央値は短く，大半の患者は再発により死亡する[7),16)]。進展型小細胞肺癌の，より効果の高い新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は極めて高い。

2.5.6.2　ベネフィット

第 I/III 相二重盲検ランダム化比較臨床試験である GO30081試験の ITT 集団で，主要評価項目である OS 及び PFS が，プラセボ併用群と比較して本剤併用群で統計学的に有意に延長した。［OS：P = 0.0069（層別 log-rank 検定），PFS：P = 0.0170（層別 log-rank 検定）］。

OS のプラセボ併用群と比較した本剤併用群の HR は，0.701（95%CI：0.541～0.909）であった。OS の中央値はプラセボ併用群の10.3カ月（95%CI：9.3～11.3カ月）に対し，本剤併用群

で12.3カ月（95%CI：10.8～15.9カ月）であった。

PFS のプラセボ併用群と比較した本剤併用群の HR は，0.772（95%CI：0.624～0.955）であった。PFS の中央値はプラセボ併用群の4.3カ月（95%CI：4.2～4.5カ月）に対し，本剤併用群で5.2カ月（95%CI：4.4～5.6カ月）であった。

一次治療の標準療法の1つであるカルボプラチン + エトポシド療法と比較して，本剤 + カルボプラチン + エトポシドとの併用療法は，進展型小細胞肺癌患者の OS 及び PFS を延長することが検証された。

bTMB 別の部分集団解析では，bTMB を測定できた被験者のすべての部分集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の OS 及び PFS の HR の点推定値は1を下回っていた。また，患者背景及びベースライン時の特性別の部分集団解析でも，大部分の集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の OS 及び PFS の HR の点推定値は1を下回っていた（2.5.4.2.2項，2.5.4.2.3項参照）。これらのことから，本剤の OS 及び PFS の延長効果は，bTMB レベル，患者背景及びベースライン時の特性に関わらないことが示唆された。

2.5.6.3　リスク

本剤の併用療法の安全性プロファイルは，本剤の単剤療法及び併用した化学療法の安全性プロファイルと同様であり，化学療法と併用することによる本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。

以下の事項を，本剤投与時に懸念される重要なリスクとして特定した。これらのリスクは，製造販売後に適切に注意喚起することで，十分に管理できると考えられた。これらのリスクを最小化するための方策の詳細は，M1.11に記載した。

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害
- 大腸炎・重度の下痢
- 膵炎
- 1型糖尿病
- 内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）
- 脳炎・髄膜炎
- 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）
- 重症筋無力症
- 重度の皮膚障害
- 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）
- 筋炎・横紋筋融解症
- Infusion reaction

上記の事象群（1型糖尿病，副腎機能障害，脳炎・髄膜炎，重症筋無力症，筋炎を除く）は，GO30081試験の本剤併用群で全事象の発現割合は低かったものの，Grade 3以上の事象や重篤な有害事象も認められた。発現した事象の大部分は休薬や適切な処置により本剤の投与再開が可能であったものの，本剤の投与中止に至った事象も認められた。なお，1型糖尿病，副腎機能障害，脳炎・髄膜炎，重症筋無力症及び筋炎は，GO30081試験の本剤併用群で発現は認められなかったものの，本剤の臨床試験及び海外の製造販売後において発現が認められていること，及び本剤の作用機序を鑑み，本剤投与時に懸念される重要なリスクに含めた。

本剤の作用機序を考慮すると，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれる可能性は否定できない。

これらについては観察を十分に行い，異常が認められた場合には，免疫介在性の可能性を考慮し，休薬，投与中止するとともに，鑑別診断に基づき，治療薬（全身性ステロイド剤等）の

投与などの適切な処置を行うことが必要であると考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

進展型小細胞肺癌の一次治療の標準療法の1つであるカルボプラチン + エトポシド療法と比較して，本剤 + カルボプラチン + エトポシドの併用療法は，進展型小細胞肺癌患者の ITT 集団の OS 及び PFS を延長することが，第 I/III 相二重盲検ランダム化比較臨床試験である GO30081試験で検証された。

小細胞肺癌の一次治療として本剤 +カルボプラチン + エトポシドの併用療法を行った場合でも，本剤の単剤療法及びカルボプラチン + エトポシド療法の既知の安全性プロファイルと異なる新たな安全性シグナルは認められず，有害事象の重篤度及び発現頻度は忍容可能であることが確認された。

GO30081試験の日本部分集団での有効性の結果は，試験全体の結果と一貫しており，安全性についても特に忍容性に問題となる傾向は示唆されなかった。

小細胞肺癌は生命に重大な影響を及ぼす致死的な疾患であることを考慮すると，本剤のベネフィットはリスクを大きく上回り，本剤と化学療法との併用療法は，小細胞肺癌患者の一次治療の新たな治療選択肢の1つとして位置づけられる。

2.5.7　参考文献

1) International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018 Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region. Available from : http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf
2) 国立がん研究センターがん対策情報センター．2017年のがん統計予測．Available from : https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf
3) Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K, et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. J Thorac Oncol. 2010;5(9):1369-75.
4) Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan. J Epidemiol. 2016;26(11):579-86.
5) Morita T. A Statistical Study of Lung Cancer in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, from 1958 to 1997, with Reference to Time Trends of Lung Cancer in the World. Jpn J Cancer Res. 2002;93(1):15-23.
6) Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al. Characteristics and prognosis of Japanese male and female lung cancer patients: The BioBank Japan Project. J Epidemiol. 2017;27(3S):S49-S57.
7) Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24(28):4539-44.
8) Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(28):4787-92.
9) Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J. 2010;35(1):202-15.
10) Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2014;86(1):14-21.
11) National Comperhensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN

Guidelines®) Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2018. Available from : https://www.nccn.org/
12) Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
13) 日本肺癌学会．EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2017年版．金原出版．Available from : https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
14) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer. 2007;97(2):162-9.
15) Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-8.
16) Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.
17) Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1992;10(2):282- 91.
18) Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. J Natl Cancer Inst. 2001;93(4):300-8.
19) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):85-91.
20) Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(13):2044-51.
21) Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(13):2038-43.
22) Rudin CM, Salgia R, Wang X, Hodgson LD, Masters GA, Green M, et al. Randomized phase II study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103. J Clin Oncol. 2008;26(6):870-6.
23) Nagel S, Kellner O, Engel-Riedel W, Guetz S, Schumann C, Gieseler F, et al. Addition of darbepoetin alfa to dose-dense chemotherapy: results from a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients receiving carboplatin plus etoposide. Clin Lung Cancer. 2011;12(1):62-9.
24) Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2011;22(8):1798-804.