2.5 臨床に関する概括評価

目次

1 製品開発の根拠 9
1.1 薬理学的分類 9
1.2 効能・効果（案） 9
1.3 科学的背景 10
1.3.1 癌治療の標的としての PD-1／PD-L1 10
1.3.2 疾患の背景 11
1.3.3 作用機序 12
1.3.4 アベルマブによる MCC 治療の根拠 13
1.4 臨床開発の経緯 13
1.5 規制当局によるガイダンス 18
1.5.1 日本での相談・指定の経緯 18
1.5.2 米国での相談・指定の経緯 19
1.5.3 欧州での相談・指定の経緯 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 20
3 臨床薬理に関する概括評価 22
3.1 ヒトにおける薬物動態 22
3.2 内因性要因 22
3.3 外因性要因 23
3.4 QT 延長の可能性 24
3.5 バイオマーカー 25
3.5.1 薬力学バイオマーカー 25
3.5.2 探索的効果予測バイオマーカー 25
3.6 最小有効量の根拠 25
3.7 免疫原性 26
4 有効性の概括評価 28
4.1 試験デザインの概要 29
4.1.1 EMR100070-003 試験 29
4.1.1.1 EMR100070-003 試験パート A 29
4.1.1.2 EMR100070-003 試験パート B 31
4.1.2 観察研究 100070-Obs001 32
4.2 人口統計学的及びベースライン時の特性 32
4.2.1 EMR100070-003 試験 32
4.2.1.1 EMR100070-003 試験パート A 32
4.2.1.2 MR100070-003 試験パート B、早期中間解析から得られたデータ（一次療法） 32
4.2.2 観察研究 100070-Obs001 33
4.2.2.1 観察研究 100070-Obs001 － 二次療法以降 33
4.2.2.2 観察研究 100070-Obs001 － 一次療法 34
4.3 有効性の結果 37

4.3.1 EMR100070-003 試験パート A 37
4.3.1.1 有効性の主要及び副次評価項目 37
4.3.1.2 感度分析：EMR100070-003 試験パート A 40
4.3.1.3 サブグループ解析：EMR100070-003 試験パート A 41
4.3.2 EMR100070-003 試験パート B 41
4.3.2.1 主な有効性評価項目：EMR100070-003 試験パート B、早期中間解析から得られたデータ（一次療法） 41
4.3.3 日本人に対する有効性 42
4.3.4 化学療法のヒストリカルデータを参考とした EMR100070-003 試験 43
4.3.4.1 観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の化学療法及び過去の参考文献の二次化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A 43
4.3.4.2 観察研究 100070-Obs001 及び過去の参考文献の一次化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A 及び EMR100070-003 試験パート B 48
4.4 有効性のまとめ 51
5 安全性の概括評価 55
5.1 安全性の解析計画 55
5.2 曝露状況 55
5.3 有害事象 56
5.3.1 比較的よく見られる有害事象 57
5.3.2 グレード 3 以上の有害事象及び治験薬と関連性を否定できない有害事象 57
5.3.3 死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象 58
5.3.3.1 死亡 58
5.3.3.2 重篤な有害事象 62
5.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 62
5.4 免疫関連の有害事象（irAE） 63
5.4.1 概要 63
5.4.2 カテゴリー別の irAE 66
5.4.2.1 免疫関連の肺臓炎 66
5.4.2.2 免疫関連の大腸炎 66
5.4.2.3 免疫関連の肝炎 67
5.4.2.4 免疫関連の内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病及び下垂体障害） 68
5.4.2.5 免疫関連の腎炎及び腎機能障害 69
5.4.2.6 免疫関連の発疹 69
5.4.2.7 その他の irAE 70
5.4.3 irAE の管理ガイドライン 71
5.5 注入に伴う反応（IRR） 72
5.5.1 IRR による用量調節 72
5.5.2 IRR に対する前投薬 72
5.5.3 IRR の概要 73
5.5.4 前投薬の IRR への影響 75
5.6 用量別の有害事象 76
5.7 臨床検査値の評価 79
5.7.1 血液学的検査 79

5.7.2 生化学検査 79
5.7.3 甲状腺ホルモン 80
5.8 バイタルサイン及び心電図 81
5.8.1 バイタルサイン 81
5.8.2 心電図 81
5.9 特別な患者集団及び状況下の安全性 83
5.9.1 サブグループ解析 83
5.9.2 その他の要因 84
5.10 添付文書に記載する安全性情報 84
5.11 安全性のアップデート 86
5.11.1 EMR100070-003 （Part B）中間解析報告 86
5.11.2 90 日安全性最新報告書（SUR） 87
5.12 安全性の結論 91
6 ベネフィットとリスクに関する結論 94
6.1 ベネフィット 94
6.2 リスク 97
7 参考文献 102

表一覧

表 2.5 - 1 臨床データパッケージ 15
表 2.5 - 2 アベルマブの有効性評価に用いた臨床試験及び観察研究 28
表 2.5 - 3 人口統計学的及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験パート A 及び観察研究 100070-Obs001 — 二次療法以降） 33
表 2.5 - 4 人口統計学的及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験パート B 及び観察研究 100070-Obs001 — 一次療法コホート） 35
表 2.5 - 5 有効性の結果の要約（EMR100070-003 試験パート A） 37
表 2.5 - 6 主要な試験（EMR100070-003 試験）パート A と観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者の結果 45
表 2.5 - 7 EMR100070-003 試験パート A の結果及び二次化学療法のヒストリカル参考文献 47
表 2.5 - 8 一次療法としての化学療法及びアベルマブ投与の有効性の結果 50
表 2.5 - 9 TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者） 57
表 2.5 - 10 治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の一覧 61
表 2.5 - 11 すべての irAE 64
表 2.5 - 12 すべての IRR 74
表 2.5 - 13 IRR の投与回数別の初回発現時期 75
表 2.5 - 14 前投薬の有無別の IRR（拡大パート、安全性解析対象集団） 76
表 2.5 - 15 用量別の有害事象（EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験） 78
表 2.5 - 16 日本人／外国人の TEAE の概要（EMR100070-003 試験） 83
表 2.5 - 17 mMCC 患者で発現率が 10%以上の有害事象（EMR100070-003 試験） 85
表 2.5 - 18 mMCC 患者で発現率が 1%以上のグレード 3 又は 4 の主な臨床検査値異常（EMR100070-003 試験） 86
表 2.5 - 19 TEAE の概要 （安全性解析対象集団、全被験者） 89

表 2.5 - 20　サブカテゴリーに分類した irAE の概要 90
表 2.5 - 21　mMCC 患者での主な有効性の結果の二次療法以降のアベルマブと観察研究及び文献の化学療法との比較 95

図一覧

図 2.5 - 1　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による奏効までの期間及び奏効期間（ITT 集団：EMR100070-003 試験パート A）（2.7.3 項図 1 を再掲） 39
図 2.5 - 2　独立評価項目レビュー委員会判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定（ITT 集団：EMR100070-003 試験パート A）（2.7.3 項図 5 を再掲） 40
図 2.5 - 3　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による無増悪期間及び未確定奏効期間 － 最短 6 週間の追跡調査 42
図 2.5 - 4　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による奏効までの期間及び奏効期間（日本人、N = 3）（2.7.3 項図 14 を再掲） 43
図 2.5 - 5　主要な EMR100070-003 試験パート A（12 ヵ月解析）、観察研究 100070-Obs001（免疫が正常な二次療法以降を受けた患者）及び Iyer らの 2016 年の文献（二次療法）での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 48
図 2.5 - 6　EMR100070-003 試験パート B、観察研究 100070-Obs001（免疫が正常な患者）及び Iyer らの 2016 年の文献（免疫が正常な患者）の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定 － 全て一次療法 51

略号一覧

略号	英語	日本語
1L	first line	一次療法
2L	second line	二次療法
2L+	second line or later	二次療法以降
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AJCC	American Joint Committee on Cancer	American Joint Committee on Cancer
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}336hr}$	area under the serum concentration-time curve during the dose interval	投与間隔中の AUC
AUC_{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態の AUC
BOR	best overall response	最良総合効果
$CD8^{+}$	anti-tumor cluster of differentiation 8 positive	抗腫瘍表面抗原分類 8 陽性
C_{EOI}	concentration at the end of the infusion	持続投与終了時の濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total systemic clearance	全身クリアランス
CR	complete response	完全奏効
C_{max}	maximum serum concentration observed postdose	最高血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	computed tomography
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時の濃度（トラフ濃度）

略号	英語	日本語
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ΔQTc	－	ベースラインからの QTc 変化量
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DOR	duration of response	奏効期間
DRR	durable response rate	持続的奏効率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ECG	electrocardiogram	心電図
FT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
IERC	Independent Endpoint Review Committee	独立評価項目レビュー委員会
IFNγ	interferon γ	インターフェロン γ
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IIV	interindividual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
irAE	immune-related adverse event	免疫関連の有害事象
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISS	Integrated Summary of Safety	Integrated Summary of Safety
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
IV	intravenous(ly)	静脈内投与
MAA	Marketing Authorization Application	製造販売承認申請
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MCPyV (MCV)	Merkel cell polyoma virus	メルケル細胞ポリオーマウイルス
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性のメルケル細胞癌
NAb	neutralizing antibody	中和抗体

略号	英語	日本語
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国総合がん情報ネットワーク
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Pop PK	population pharmacokinetic(s)	母集団 PK
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fredericia 式により心拍数補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate by a project specific factor	試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性の概要
SD	stable disease	安定
SLD	sum of longest diameter	長径の合計
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
$t_{1/2}$	terminal elimination half life	消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TNFα	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α

略号	英語	日本語
TO	target occupancy	標的占有率
TSH	thyrotropin	甲状腺刺激ホルモン
TTP	time to progression	無増悪期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
アテゾリズマブ	－	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アベルマブ	－	アベルマブ（遺伝子組換え）
デュルバルマブ	－	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ	－	ニボルマブ（遺伝子組換え）
ペムブロニブマブ	ー	ペムブロニブマブ（遺伝子組換え）

1　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類

アベルマブ（遺伝子組換え）（以下、「アベルマブ」、開発コード：MSB0010718C）は、プログラム細胞死リガンド 1（programmed death ligand 1; PD-L1）を標的とする完全ヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1; IgG1）モノクローナル抗体である。アベルマブは PD-L1 に結合し、PD-L1 とその受容体であるプログラム細胞死 1（programmed death 1; PD-1）及び B7-1 との相互作用を遮断する。これにより、PD-L1 による抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の抑制作用が解除され、細胞傷害性 T 細胞の応答が回復することが期待される。

1.2　効能・効果（案）

転移性のメルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）は極めて希少で、対策がとられていない、生命を脅かす疾患であり、mMCC に対する既承認の治療法及び標準療法は存在しない。メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma; MCC）は一般的に化学療法に感受性を示す腫瘍と考えられているが、化学療法の適応外使用による奏効は短く、毒性は重篤であり、生存期間への有用性は証明されていない。MCC は他の皮膚癌と比較して侵襲的であり、転移後の予後は不良であることから、奏効の持続性の欠如は、mMCC 治療への医療上の必要性が高いことを意味している（Grabowski 2008、Lemos 2010、Santamaria-Barria 2013）。一方、アベルマブはこの治療が困難な患者集団で良好な忍容性及び長期間持続する奏効、すなわち Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月の奏効持続率 93%を示した。

化学療法とは異なり、この転移疾患集団ではアベルマブの長期持続的な奏効が報告された。転移後少なくとも 1L の化学療法後に疾患進行が認められた被験者における奏効率（ORR）は 33.0%（95% CI：23.3～43.8）であり、Kaplan-Meier 法に基づく奏効例の 6 ヵ月持続率は 93%と推定された（EMR100070-003 試験パート A）。持続的奏効（試験の被験者全体と評価した多様なサブグループの両方）に加えて、EMR100070-003 試験パート A で認められたプラトーを有する無増悪生存（PFS）曲線と全生存期間（現時点で中央値は 1 年間を超えている）によって、mMCC 患者におけるアベルマブの意味のある臨床的有用性が裏付けられる。また、転移後に化学療法未施行の mMCC 患者を対象とした EMR100070-003 試験パート B の早期中間解析（データベースカットオフ日：2016 年 12 月 30 日）のデータからは、高い ORR が示された。追跡調査を 13 週間以上受けた 16 名で確定された奏効［独立評価項目レビュー委員会（IERC）の報告：完全奏効（CR）3 名及び部分奏効（PR）7 名］に基づくと、ORR は 62.5%（95% CI：35.4～84.8）であった。これには、3 ヵ月間以上持続した奏効例 6 名と 6 ヵ月間を超えて持続した CR 例 1 名が含まれている。追跡調査を 6 週間以上受けた 25 名では、IERC の報告に基づく奏効は 17 名（確定 10 名及び未確定 7 名）、ORR は 68.0%（95% CI：46.5～85.1）であった。このうち 16 名の奏効は、データカットオフ時点で持続中であった。

本項で提示するデータでは、日本人を含む mMCC 患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、60 分かけて静脈内投与したとき、持続的な臨床的に意味のある腫瘍縮小効果が認められ、当該用法・用量は忍容可能で、有害事象は管理可能であることが示された。主要な試験の対象集団は治療歴のある患者であるが、転移後に化学療法未施行の患者を対象とした検証試験である EMR100070-003 試験パート B の早期中間解析データからは、治療歴のない mMCC 患者においてもアベルマブによって臨床的に意味のある奏効が達成可能であることが示唆される。EMR100070-003 試験パート B

で認められた高い奏効率は、EMR100070-003 試験パート A で認められた、化学療法歴の治療ラインが少ない被験者ほど奏効率が高いという傾向に一致している。上記に加え、医療上の必要性が高く、既承認の治療法が存在しないことを考慮すると、アベルマブの予定される効能・効果は、化学療法歴の有無を問わない「根治切除不能なメルケル細胞癌」とすることが適切と考えられる。

以上のことから、申請する効能・効果を「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定した。

1.3 科学的背景

1.3.1 癌治療の標的としての PD-1／PD-L1

PD-L1 は、自己免疫を抑制し、免疫寛容を維持する機能を有することが最初に特定された膜貫通タンパク質である（Fife 及び Pauken 2011）。樹状細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 受容体が結合すると、T 細胞の免疫不応答又は細胞死を誘導する免疫抑制信号が発生する（Riley 2009）。腫瘍微小環境では、PD-L1 が過剰発現した腫瘍細胞は、この免疫チェックポイントによる免疫抑制を逆手にとって、免疫による監視を回避している。実際に、いくつかの癌腫では PD-L1 の過剰発現は予後不良の予測因子となっている。腫瘍細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 の相互作用を遮断することにより、腫瘍内の T 細胞の抑制を無効にし、抗腫瘍免疫応答が活性化されることが期待される（Sharma 及び Allison 2015）。

アベルマブは、PD-L1 を標的とする完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。PD-L1 分子は上皮細胞及び血管内皮細胞上の免疫抑制性チェックポイントとして発現するとともに、多くの免疫細胞と腫瘍細胞により免疫回避機構として利用されている。PD-L1、PD-1 及び関連する分子を標的とする薬物を総称して、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor; ICI）と呼ばれている。アベルマブを含む ICI の臨床効果は、黒色腫（Robert 2015、Weber 2015、Larkin 2015、Ribas 2015）、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer; NSCLC）（Borghaei 2015、Brahmer 2015、Herbst 2016、Fehrenbacher 2016）、腎細胞癌（Motzer 2015）、頭頸部扁平上皮癌（Seiwert 2016、Gillison 2016、Ferris 2016、Segal 2015）、尿路上皮癌（Powles 2014、Massard 2016、Rosenberg 2016、Hoffman-Censits 2016）、MCC（Nghiem 2015）及びホジキンリンパ腫（Younes 2016、Ansell 2015、Armand 2016）などの多くの癌腫で認められている。

ICI を抗癌治療に用いることの有用性を最初に実証したのは、免疫チェックポイント CTLA-4 を標的とするイピリムマブであった。イピリムマブは化学療法に抵抗性の黒色腫での全生存期間（overall survival; OS）を改善し、一次療法（first line; 1L）に選択された（Hodi 2010）。次の世代の ICI は PD-1（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）又は PD-L1（アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ）を標的としており、イピリムマブと比べて毒性プロファイルが改善していることが特徴である。また、PD-1/PD-L1 阻害薬の臨床効果は、黒色腫（Robert 2015）、NSCLC（Gulley 2015）、腎細胞癌（Motzer 2015）、頭頸部扁平上皮癌（Seiwert 2016）、尿路上皮癌（Powles 2014）、MCC（Nghiem 2015）及びホジキンリンパ腫（Lesokhin 2014）などの多くの癌腫で認められている。成人での ICI の主な毒性は、免疫系への刺激による炎症性の有害事象であり、免疫関連有害事象（immune-related adverse event; irAE）と呼ばれている（Weber 2015）。

非臨床モデルでは、アベルマブは PD-L1 発現率が高いことが特徴的なマウス結腸癌 MC38 腫瘍に対して抗腫瘍活性を示した（2.4.2.2 項参照）。in vivo での CD8 陽性 T 細胞の枯渇によりアベルマブ

の抗腫瘍活性が完全に消失したことから、in vivo での抗腫瘍活性は主に CD8 陽性 T 細胞を介することが示された。また、ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験（2.4.2.1 項参照）、結晶化可能断片領域の受容体との結合を無効化するために脱グリコシル化したアベルマブを用いた in vivo 試験及びナチュラルキラー細胞の全身枯渇下で行った in vivo 試験では、抗体依存性細胞傷害が抗腫瘍活性の作用機序に関与する可能性が示された（ただし、MB49 腫瘍細胞移植マウスを用いた他の試験では、ナチュラルキラー細胞の全身枯渇下での有効性の差は認められなかった）（2.4.2.2 項参照）。

T 細胞応答の抑制に対する PD-L1 の役割の重要性と、PD-L1 とその受容体との相互作用を遮断するアベルマブの作用機序から、アベルマブは様々な癌腫に対する治療薬として開発中である。

1.3.2　疾患の背景

MCC は極めて希少な皮膚悪性腫瘍であり、神経内分泌腫瘍に分類される。米国では、年間の MCC 罹患率は 100,000 人あたり 0.6 名と推定されている（Albores-Saavedra 2010）。欧州での罹患率は 100,000 人あたり 0.1～0.4 名と報告されている。

日本での MCC の総患者数に関する正確な統計は得られておらず、その疫学データは非常に限られている。1995 年に熊本大学の小野らが行った学会認定の皮膚科及び眼科研修施設を対象としたアンケート調査の結果、患者数は皮膚科 146 名、眼科 28 名、計 174 名であった（小野 2005）。皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会による全国調査によれば、1997～2001 年に登録された MCC の総数は 97 施設から 107 名と報告されている。これは、同じ期間に登録された悪性皮膚腫瘍総数 21670 名のおよそ 0.5%に相当する（Ishihara 2008）。2014 年の厚生労働省による患者調査では、日本での皮膚悪性腫瘍の総患者数は約 15000 人であった（厚生労働省 2014）。

MCC は、高い局所再発率、内臓転移率及び死亡率を有する侵襲性疾患である（Becker 2010、Boccara 2012）。過度の日光曝露歴は MCC の主要なリスク因子である。白人の高齢者（65 歳以上）は MCC のリスクが高い。ほとんどの MCC 腫瘍は日光曝露領域に発現し、36%が顔面に診断される。紫外線 B 波の指数が大きい地域ほど、MCC の罹患率が高くなっている（Agelli 及び Clegg 2003、Miller 1999）。

MCC 患者の多くは正常な免疫機能を有するが、免疫抑制も MCC のリスク因子である（Asgari 2014）。MCC のリスクは固形臓器移植後に約 10 倍上昇し（Penn 及び First 1999）、ヒト免疫不全ウイルス陽性患者で約 13 倍上昇し（Engels 2002）、慢性リンパ性白血病患者で約 12 倍上昇する（Kaae 2010）。MCC と免疫抑制の相関性に一致して、MCC の病因へのウイルスの関与が近年明らかになってきている。文献ではメルケル細胞ポリオーマウイルス（Merkel cell polyoma virus; MCPyV 又は MCV）と MCC の間に因果関係があることが示されている（Spurgeon 及び Lambert 2013）。MCV は DNA ウイルスであり、MCC 患者の約 80%で検出される（Feng 2008）。免疫不全患者では、免疫系機能の回復後に MCC の腫瘍縮小が認められたことが報告されている（Burack 及び Altschuler 2003、Muirhead 2007、Bhatia 2011）。ただし、ウイルス陰性腫瘍では紫外線誘発突然変異の頻度が高いことから、病因への日焼けによる損傷の関与が示唆されている（Harms 2015）。

MCC の原発腫瘍には際立った特徴がないため、臨床的な診断で MCC が疑われることは少ない。したがって、MCC の診断は、腫瘍の組織学的特性に基づいて行われる（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016; NCCN ガイドライン）。American Joint Committee on Cancer（AJCC）は以下のような MCC の解剖学的病期分類を提唱している。

ステージ 0：上皮内病変
ステージ I 及び II：所属リンパ節転移なし
ステージ IIIa：潜在性結節性病変及び原発巣不明の病変
ステージ IIIb：原発巣既知の臨床的に検出された局所転移病変
ステージ IV：所属リンパ節を越えた遠隔転移病変

本項では、ステージ IV、M1 又は遠隔転移を伴う MCC を mMCC と定義する。mMCC の予後は不良であり、遠隔転移が診断されてからの生存期間の中央値は 9.6 ヵ月である（Iyer 2016）。

NCCN ガイドライン及び欧州のガイドライン（Lebbe 2015）では、mMCC 患者の一次治療の選択肢として臨床試験への参加（利用できる場合）が適切であると提唱している。化学療法も mMCC 患者の治療選択肢として利用可能であるが、MCC に対する化学療法の実施を支持する文献はわずかである。現在、MCC 患者を対象とした無作為化試験、生存期間延長のエビデンスのある治療法及び MCC に対する既承認の治療法はない（Cassler 2016）。化学療法を実施する場合、治療ガイドラインではシスプラチン又はカルボプラチンの単剤又はエトポシドとの併用投与及び小細胞肺癌の治療に用いられるその他の化学療法を推奨している。しかし、化学療法で奏効が認められた場合でも、「生存期間の中央値は 9 ヵ月と短く、高齢患者で毒性が強い」と報告されている（Lebbe 2015）。同様に、NCCN ガイドラインでは MCC に対する化学療法について、「奏効は持続しない」と記載されている。

なお、上記 AJCC による MCC の病期分類は国際的に統一されている。また化学療法に関しては本邦においても生命予後を改善するものは存在せず、シスプラチン、エトポシド、カルボプラチンなどが使用されているのが実情である（永瀬 2014）。

mMCC 患者の予後について文献を調査した結果、5 試験では主に 1L の化学療法実施後の客観的奏効率（objective response rate; ORR）は 52%～61%であったが、奏効期間（duration of response; DOR）の中央値は 3～9 ヵ月と短かった（Iyer 2016、Tai 2000、Voog 1999、Sharma 1991）。欧州のガイドライン（Lebbe 2015）では、mMCC 患者での化学療法の奏効率は最大 71%となる可能性が報告されたが、これらの結果の対象となった患者集団は一定ではなかった。一方、ステージ IV の MCC 患者のみを対象とした Iyer による最近の研究では、1L の化学療法実施時の ORR は 53%、DOR の中央値は 3 ヵ月、無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）の中央値は 3 ヵ月であり、二次療法（second line; 2L）の化学療法実施時の ORR は 23%、DOR の中央値は 4 ヵ月、PFS の中央値は 2 ヵ月であった（Iyer 2016）。

重要な点として、MCC 患者の多くは高齢で、化学療法への忍容性が低いため、治療法を選択する際には mMCC の治療に用いられる一般的な化学療法は重篤な毒性と関連があることを考慮する必要がある。進行性 MCC 患者での化学療法の毒性と関連がある死亡の発現率は 3.4%～7.7%であり、65 歳以上の患者での死亡率は 16%であった（Voog 1999、Tai 2000）。

1.3.3　作用機序

腫瘍微小環境では、PD-L1 は腫瘍細胞及び周囲に浸潤する免疫細胞に発現し、抗腫瘍免疫応答を抑制する。PD-L1 が T 細胞及び抗原提示細胞上の PD-1 及び B7-1 受容体と結合すると、細胞傷害性 T 細胞の活性、T 細胞の増殖及びサイトカインの産生が抑制される（2.4.2.1 項参照）。

アベルマブは、PD-L1 を標的とする完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アベルマブは PD-L1 に結合し、PD-L1 とその受容体である PD-1 及び B7-1 との相互作用を遮断する。これにより、PD-

L1 による抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の抑制作用が解除され、細胞傷害性 T 細胞の応答が回復することが期待される。同種移植マウスの腫瘍モデルでは、PD-L1 の遮断により腫瘍の増殖が抑制された（2.4.2.2 項参照）。

アベルマブは in vitro で抗体依存性細胞傷害によってナチュラルキラー細胞による腫瘍細胞融解を誘発することも示唆されている（2.4.2.1 項参照）。

1.3.4　アベルマブによる MCC 治療の根拠

免疫抑制と MCC の腫瘍形成との機構的関連性を示す報告はいくつかあり、有望なアプローチとして免疫療法が支持されている。MCC 患者の約 80%に MCV の発現が認められ、ポリメラーゼ連鎖反応を用いて評価したサンプルでの発現率は 97%に達する（Feng 2008、Santos-Juanes 2015、Rodig 2012）。このウイルスは DNA に取り込まれ、MCV ラージ T 抗原の発現を加速させ、腫瘍の増殖を促進し、免疫反応を妨害する（Feng 2008、Bhatia 2011）。ウイルス陰性腫瘍では、紫外線曝露と関連する mutation burden の特徴が腫瘍形成にとって重要であり、新抗原の発現増加、免疫原性の増大及び恐らくは腫瘍による免疫回避につながると考えられている（Wong 2015、Goh 2016、Harms 2015）。また、ヒト免疫不全ウイルス感染、特定の血液悪性疾患及び固形臓器移植に誘発される免疫抑制は、MCC のリスク上昇と相関している。ただし、免疫不全を有する MCC 患者は、全 MCC 集団の 8%～10%である（Heath 2008、Paulson 2013）。

多くの癌腫での免疫応答の再活性化にとって、PD-L1 は重要な治療標的である（Dong 2002、Hirano 2005、Iwai 2002）。腫瘍微小環境では、PD-L1 は腫瘍細胞に高頻度で発現し、活性化 T 細胞上の PD-1 受容体と結合することで T 細胞を不活化する。この経路は腫瘍が免疫応答を抑制するための重要な機構であると考えられる。実際に、MCC の腫瘍細胞及び周囲に浸潤する免疫細胞には PD-L1 が発現している（Lipson 2013、Afanasiev 2013）。更に、PD-L1 及び PD-1 受容体の両方の発現亢進に伴い、MCV の癌タンパク質に特異的な腫瘍浸潤 CD8 及び CD4 陽性 T 細胞が MCC 腫瘍内で増加する（Afanasiev 2013、Iyer 2011）。免疫抑制関連マーカーのこれらの発現パターンは、MCC に対する治療可能性を検討する根拠となっている。全身化学療法歴のないステージ IIIb 及びステージ IV の MCC 患者 25 名を対象に、PD-1 を標的として PD-1/PD-L1 経路を遮断する抗体製剤であるペムブロリズマブを 1L で投与した第 II 相試験では、ペムブロリズマブによる腫瘍縮小効果が認められた。この所見は抗 PD-1/抗 PD-L1 製剤が進行性 MCC 患者の治療選択肢となり得ることを支持するものである（Nghiem 2016）。ペムブロリズマブの試験では被験者数が少なく、患者集団が不均一で、追跡調査期間が短く（中央値 33 週）、事前に規定した中央評価が行われていない（奏効がみられた場合のみ評価を実施）ため、結果の解釈には注意する必要がある。

1.4　臨床開発の経緯

全てのアベルマブの臨床試験は、治験実施計画書、世界医師会によるヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice; GCP）及び医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization; ICH）E6 を遵守して実施した。日本の臨床試験では、薬事法第 14 条第 3 項に基づく GCP 省令も遵守した。

現在、様々な癌腫を対象としたアベルマブの第 I、II、III 相試験が実施中である。これらの試験には、進行性固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増・拡大試験 2 試験（海外試験 1 試験、国内試験 1

試験)、mMCC 患者を対象とした第 II 相試験 1 試験並びに胃癌、NSCLC、腎細胞癌、卵巣癌及び尿路上皮癌患者を対象にアベルマブの単剤又は併用療法を行った、実施中の第 III 相試験が含まれる。アベルマブの開発は Merck KGaA/EMD Serono 社と Pfizer 社によって実施されている。実施中の全ての試験を適応症別に 5.2 項 Table 1 に示した。

MCC の適応を支持するための主要な有効性、安全性及び薬物動態データを提供するアベルマブの単剤療法の臨床試験 3 試験及び観察研究による臨床データパッケージを表 2.5 - 1 に示す。臨床データパッケージには、mMCC 患者を対象に二次療法以降（second line or later; 2L+）のアベルマブの有効性及び安全性を評価する主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験 Part A、データカットオフ日：2016 年 3 月 3 日)、mMCC の現在の臨床現場での転帰を評価するレトロスペクティブな観察研究（観察研究 100070-Obs001）及び計 1500 名を超える進行性固形癌患者にアベルマブを投与した際の安全性データを提供する第 I 相試験 2 試験（EMR100070-001 及び EMR100070-002 試験、データカットオフ日：2015 年 11 月 20 日）が含まれる。mMCC に対する既承認の治療法はなく、一般的に用いられている化学療法にも生存期間延長のエビデンスはないため、mMCC に対する主要な試験（EMR100070-003 試験 Part A）のデザインを単群試験としたことは適切と考えられた。更に、前治療に関して標準療法は存在しないため、本試験で併用薬又は対照薬を用いないことは適切と考えられた。

表 2.5 - 1　　臨床データパッケージ

地域	試験番号 カットオフ日 評価／参考の別	相	対象被験者	登録被験者数 （カットオフ時／計画時）	投与スケジュール	目的
国内	EMR100070-002 カットオフ日： 2015/11/20 評価資料	I	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌 拡大パート： 胃癌	用量漸増パート： 17 名／最大 18 名 拡大パート：34 名／最大 40 名	アベルマブを 2 週間に 1 回静脈内投与 用量漸増パート： ・用量レベル 1：3.0 mg/kg ・用量レベル 2：10.0 mg/kg ・用量レベル 3：20.0 mg/kg 拡大パート： ・10.0 mg/kg	安全性 薬物動態
国際共同	EMR100070-003（Part A） カットオフ日： Part A: 2016/3/3 Part B: 2016/12/30 評価資料	II	Part A: 1L の化学療法後に疾患進行が認められた mMCC Part B: 化学療法未治療の mMCC	Part A: 88 名（日本人 3 名）／84 名 Part B: 29 名／112 名	アベルマブ 10.0 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
海外	EMR100070-001 カットオフ日： 2015/11/20 評価資料	I	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌 拡大パート： 非小細胞肺癌、胃癌及び食道胃接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、副腎皮質癌、尿路上皮癌、卵巣癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫、中皮腫	用量漸増パート： 53 名／最大 60 名 拡大パート： 1437 名／最大約 1610 名	アベルマブを 2 週間に 1 回静脈内投与 用量漸増パート： ・用量レベル 1：1.0 mg/kg ・用量レベル 2：3.0 mg/kg ・用量レベル 3：10.0 mg/kg ・用量レベル 4：20.0 mg/kg 拡大パート： ・10.0 mg/kg	安全性 薬物動態

地域	試験番号 カットオフ日 評価／参考の別	相	対象被験者	登録被験者数 （カットオフ時／ 計画時）	投与スケジュール	目的
海外	100070-Obs001 Part A – 米国 Part B – 欧州 参考資料	NA	現在の臨床現場で治療を受けた mMCC	Part A 1L： 67 名（免疫正常者 51 名） Part A 2L+： 20 名（免疫正常者 14 名） Part B： 34 名（免疫正常者 29 名）	Part A：1L の化学療法 Part A：2L+の化学療法 Part B：2L+の化学療法	有効性

1L：一次療法、mMCC：転移性メルケル細胞癌、NA：該当せず、2L+：二次療法以降

EMR100070-003 試験 Part A（主要な試験）

EMR100070-003 試験 Part A は、1 レジメン以上の化学療法による前治療の後に疾患進行が認められた mMCC 患者 88 名（日本人 3 名を含む）にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価する第 II 相、多施設、国際共同、単群、非盲検試験である。

主要評価項目は、独立評価項目レビュー委員会が Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1（RECIST 1.1）により判定した最良総合効果（best overall response; BOR）であり、アベルマブ投与時の腫瘍縮小効果を直接評価できるため適切と考えられた。ORR の算出には確定 BOR を用いた。ORR の評価で有用性の持続が認められた場合、投与開始後 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の奏効状態、DOR、PFS 及び OS の評価を行うことを事前に規定した。追加解析として、6 ヵ月目の持続的奏効率（durable response rate; DRR）を評価した。アベルマブ投与時の転帰を比較するため、試験中の PFS と前治療時の無増悪期間との被験者内の比較も行った。試験デザインの概要を 4.1.1.1 項に、治験実施計画書で規定した主要解析（88 名全てがアベルマブ投与開始から 6 ヵ月以上の追跡調査を受けた時点で実施）の結果を 4.3.1.1 項に示した。

EMR100070-003 試験 Part B

Axel Hauschild 及び Dirk Schadendorf は、近年の MCC 治療での ICI 使用の増加は、無作為化臨床試験の実施を制限する主要な倫理的問題であると考察している（Hauschild 及び Schadendorf 2016）。同様の考察及び非盲検デザインでは化学療法の中止が選択され得ることを考慮した結果、アベルマブの臨床的有用性の検証的試験のデザインを単群試験とすることは妥当と判断し、この単群試験を EMR100070-003 試験 Part B とした。

EMR100070-003 試験 Part B の試験デザインは Part A と同様であるが、対象集団を化学療法歴のないステージ IV の MCC 患者としている点が異なっている。効果の持続性を重視して評価するため、主要評価項目は DRR（独立評価委員会が RECIST 1.1 により判定した完全奏効［complete response; CR］又は部分奏効［partial response; PR］が 6 ヵ月以上持続した被験者の割合）とした。Part B は本申請のデータカットオフ後の 2016 年第 2 四半期から開始し、現在被験者登録を実施中である。治験実施計画書で規定した中間解析は、20 番目の被験者の投与開始から 3 ヵ月後に実施する予定である。治験薬の初回投与日から 2016 年 12 月 30 日のデータカットオフ日までに少なくとも 1 回治験薬の投与を

受け、13 週間以上追跡調査された全被験者から構成される最大解析対象集団 B（FAS-B）では、13 週間以上追跡調査された 16 名中 10 名で、IERC の報告に基づき奏効が確定された［完全奏効（CR）3 名及び部分奏効（PR）7 名、確定奏効率（ORR）62.5%（95% CI : 35.4～84.8）］。また、未確定の奏効が 2 名で認められており、未確定 ORR は 75%（95% CI : 47.6～92.7）であった。データカットオフ時点では、10 名で確定した奏効全てが持続中であったため、奏効期間（DOR）の中央値及び 95% CI は推定できなかった。3 ヵ月間以上確定奏効が持続した被験者は 6 名であり、DOR は 4.3+～6.5+ヵ月間であった。データカットオフ時点で、IERC の評価に基づく 16 名の PFS については、4 名（25.0%）で PFS イベントが報告され、12 名（75.0%）では PFS イベントは報告されなかった（打ち切り）。PFS 中央値は推定不能であった（95% CI : 1.9 ヵ月～NE）。

観察研究 100070-Obs001

主要な試験の結果の参考にするため、観察研究 100070-Obs001 を実施した。MCC 患者の転帰に関する文献は一般に少なく、また報告バイアスに影響されるとの認識から、本観察研究は多施設多国間でレトロスペクティブに mMCC 患者の転帰を収集するデザインとした。本観察研究の目的は、主要な試験（EMR100070-003 試験）の重要な評価項目である BOR、DOR、DRR、PFS 及び OS について、対象集団と同様の患者集団（すなわち同じ選択基準）での自然経過での臨床転帰と関連する追加情報を得ることであった。この観察研究は、外部機関（Part A は US Oncology Network、Part B は IMS Health）に実施を委託し、これらの外部機関が関連するデータベース／レジストリの医療記録（米国内並びにドイツ、オーストリア、スイスなどのドイツ語圏内の広範な腫瘍診療ネットワークからのデータ）を検索した。

主要な試験である EMR100070-003 試験（Part A［化学療法歴あり］と Part B［化学療法歴なし］の両方）の結果と比較するため、観察研究 100070-Obs001 の Part A（米国での化学療法歴ありと化学療法歴なしの 2 コホート）では、実施中の EMR100070-003 試験 Part A 及び Part B と同じ選択基準により遠隔転移が確定診断された mMCC の成人患者を登録した。観察研究 100070-Obs001 の Part B は欧州の化学療法歴のある患者を対象として実施した。

観察研究 100070-Obs001 には、1L の化学療法を受けた 67 名及び 2L+の化学療法を受けた 54 名（Part A 20 名、Part B 34 名、4.1.2 項）の mMCC 患者が含まれた。EMR100070-003 試験では免疫不全患者は除外されたため（4.1.1 項）、観察研究 100070-Obs001 では、免疫機能が正常な患者の群を定義し、主要解析対象集団（1L の化学療法 51 名、2L+の化学療法 43 名［Part A 14 名、Part B 29 名］）とした。

本観察研究の実施計画書及び解析計画書は事前に作成した。本観察研究は、一般に認められたレトロスペクティブな観察研究の基準（Motheral 2003）に基づき計画及び実施した。

EMR100070-001 試験

EMR100070-001 試験は、非盲検、第 I 相、用量漸増パートと、それに続く複数の固形癌を対象とした並行する拡大パートからなり、現在試験実施中である。本申請では、2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点での 1490 名（用量漸増パートでアベルマブ 1～20 mg/kg を投与された 53 名及び拡大

パートでアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与された 1437 名）の安全性データを含めた。本試験では薬物動態の評価も実施した（2.7.2 項参照）。

安全性の統合解析では、EMR100070-001 試験でアベルマブ 10 mg/kg を投与された全ての被験者（1650 名）を対象とした（0 項）。これらの解析には、副腎皮質癌（50 名）、結腸直腸癌（21 名）、去勢抵抗性前立腺癌（18 名）、胃癌及び食道胃接合部癌（252 名）、卵巣癌（228 名）、尿路上皮癌（249 名）、頭頸部扁平上皮癌（153 名）、転移性乳癌（168 名）、黒色腫（51 名）、中皮腫（53 名）、NSCLC（340 名）、腎細胞癌（52 名）を含む様々な進行性又は転移性腫瘍患者（前化学療法歴を問わない）及び用量漸増パートに参加した進行性固形癌患者（15 名）が含まれた。EMR100070-001 試験には MCC 患者が含まれていないため、本申請では本試験の有効性データを含めなかった。

EMR100070-002 試験

EMR100070-002 試験は、日本人の転移性又は局所進行性固形癌（胃癌を含む）患者を対象とした非盲検、第 I 相、用量漸増試験であり、試験実施中である。本申請では 51 名（アベルマブ 3～20 mg/kg を投与された様々な固形癌患者 17 名及び拡大パートにおいてアベルマブ 10 mg/kg を投与された胃癌患者 34 名）のデータを含めた。安全性の統合解析では、EMR100070-002 試験でアベルマブ 10 mg/kg を投与された全ての被験者（40 名）を対象とした（0 項）。本試験では薬物動態の評価も実施した（2.7.2 臨床薬理試験の概要参照）。

上記の試験データに加え、Adverse Reaction Information System global（ARISg）データベースから 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として実施中の全ての臨床試験の安全性データ（重篤な有害事象、死亡に至った重篤な事象及び治験薬と関連のある重篤な事象）を収集した（2.7.4.7 項参照）。

1.5　規制当局によるガイダンス

1.5.1　日本での相談・指定の経緯

[redacted]相談

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、[redacted]について相談した結果、医薬品医療機器総合機構より、[redacted]との回答を得た。

[redacted]相談

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、[redacted]について相談した結果、医薬品医療機器総合機構より、[redacted]との回答を得た。

希少疾病用医薬品の指定

アベルマブは MCC を予定される効能・効果として、2016 年 12 月 21 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：(28 薬）第 394 号)。

1.5.2　米国での相談・指定の経緯

生物製剤承認申請前相談

2016 年 6 月 16 日：生物製剤承認申請前の Type B ミーティングが実施され、mMCC を適応とするアベルマブの生物製剤承認申請資料の内容及び形式について合意を得た。

2016 年 9 月 23 日に生物製剤承認申請が行われた。

指定に関する経緯

- 2015 年 9 月 21 日：米国食品医薬品局は MCC の治療薬としてアベルマブを希少疾病用医薬品に指定した。
- 2015 年 10 月 1 日：米国食品医薬品局は mMCC の治療薬としてアベルマブを Fast Track に指定した。
- 2015 年 11 月 17 日：米国食品医薬品局は 1L 以上の化学療法実施後に疾患進行が認められた mMCC の治療薬としてアベルマブを Breakthrough Therapy に指定した。

1.5.3　欧州での相談・指定の経緯

規制当局との申請前相談

[redacted]

20■年 ■月 ■日に医薬品販売承認申請が行われた。

希少疾病用医薬品指定

アベルマブは MCC の治療薬として 2015 年 12 月 14 日に欧州委員会から希少疾病用医薬品に指定された。

2　生物薬剤学に関する概括評価

アベルマブ製剤は希釈して静脈内投与する液剤である。1 型ガラスバイアルに充填しゴム栓で打栓した滅菌溶液として提供する。本製剤は、原薬を用いて製造する。

市販用製剤の処方はモノクローナル抗体共通の工程（プラットフォーム）に基づいて開発され、特にアベルマブの pH 及びタンパク質含有量については、実験計画法要因配置を用いた限定的な製剤開発試験により最適化し、安定性試験や強制分解試験による検証を実施した（3.2.P.2.2 項参照）。添加剤及び pH は有効成分を分解から保護するものを選択した。全ての成分／添加剤は一般的に注射剤に使用され、現在の欧州薬局方、米国薬局方及び日本薬局方又は医薬品添加物規格に収載されている。

製剤の処方変更は、原薬及び製剤両工程のモノクローナル抗体共通の工程（プラットフォーム）に基づく実生産スケールへの変更（プロセス A からプロセス B）と同時に行った。市販用製剤はプロセス B を使用し、開発初期の製剤はプロセス A を使用した。

プロセス B で製造した製剤は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の 590 名の部分集団並びに試験中にプロセス A 製剤からプロセス B 製剤に切り替えた 183 名の部分集団の投与に使用した。プロセス B で製造した製剤は進行中の臨床試験、今後開始する全臨床試験、及び市販供給時に使用する予定である。

プロセス A で製造した製剤は、重要な非臨床試験（カニクイザルを用いた 13 週毒性試験）並びに EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験で 826 名の投与に使用した。

原薬及び製剤の製造工程の重要な変更と同時に行われた軽微な製剤処方変更は、プロセス A 及びプロセス B が包括的な分析的同等性／同質性の評価により同等／同質であることが裏付けられた（3.2.S.2.6 項参照）。

生物薬剤学及び薬物動態（pharmacokinetics; PK）の同等性／同質性試験は実施しなかった。臨床環境で同等性／同質性を確認するために、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、EMR100070-003 試験全体の蓄積データを解析し、PK、免疫原性及び安全性の違いの可能性を評価した。

トラフ濃度（concentration at the end of the dosing interval; C_{trough}）、持続投与終了時の濃度（concentration at the end of infusion; C_{EOI}）、及び母集団薬物動態解析の結果から、プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の PK は類似していた（2.7.1.3.1 項参照）。すべての初回投与及び定常状態で、C_{EOI} 及び C_{trough} は全来院を通してプロセス間で同程度であった。母集団薬物動態モデル構築では、製造工程の共変量は有意ではなかった（2.7.2.3.2.5.1 項参照）ことからも、PK はプロセス A とプロセス B 製剤間で類似していることが示された。

プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の免疫原性は類似していた（2.7.1.3.2 項参照）。臨床試験下で発現した抗薬物抗体による免疫原性の発現頻度は、プロセス A 製剤を投与した患者 683 名のうち 23 名（3.4%）、プロセス B 製剤を投与した患者 501 名のうち 19 名（3.8%）であった。

プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の安全性プロファイルは類似していた（2.7.1.3.3 項及び 2.7.4.5.2.2 項参照）。プロセス A 製剤と比較してプロセス B 製剤で有害事象の発現頻度は数値的に低かったが、免疫関連有害事象の最初の事象が発現するまでの時間曲線は重複しており（2.7.4 項の図 2.7.4-7 参照）、注入に伴う反応（通常は早期に発現）の発現頻度は同程度であった（2.7.4 項の表 2.7.4-91 参照）。プロセス B 製剤を投与した患者の投与期間の中央値が数値的に短く（プロセス B 製剤が平均 10.6 週間、プロセス A 製剤が平均 14 週間）、プロセス A 製剤を投与した患者はより進行した病期であったことから、全体の有害事象発現頻度とプロセスの関連性を評価することは困難であった。これらの因

子を考慮したとき、有害事象発現頻度の臨床的に意味のある差は両プロセスの製剤間で認められなかった。

以上のことから、PK、免疫原性及び安全性では、臨床的に意味のある違いはプロセス A 及びプロセス B の製剤で認められず、分析化学的に包括的な同質性評価から得た結果が確証された（2.7.1.3 項参照）。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床試験 3 試験の患者 1629 名から臨床薬理データを得た。PK 情報を有する 3 試験の結果は、20■年 ■月 ■日（EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験）及び 20■年 ■月 ■日（EMR100070-003 試験）の時点をカットオフとしたデータに基づく。これらのデータには、日本人患者 54 名（EMR100070-002 試験の 51 名及び EMR100070-003 試験の 3 名）が含まれる。

3.1　ヒトにおける薬物動態

アベルマブの PK はノンコンパートメント解析（non-compartmental analysis; NCA）及び母集団薬物動態［population pharmacokinetic(s); Pop PK］解析を用いて決定した（2.7.2.3.2 項参照）。アベルマブの PK はヒト抗体に典型的なプロファイルを示し、全身クリアランス（total systemic clearance; CL）は低く、分布容積は小さい。しかしながら、消失半減期（terminal elimination half-life; $t_{1/2}$）は典型的なモノクローナル抗体と比較して短い。

- CL 値は典型的な患者（用量 10 mg/kg、女性、副腎皮質癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、悪性黒色腫、中皮腫または腎細胞癌のいずれかを有する患者、抗薬物抗体（anti-drug antibody; ADA）陰性、アセトアミノフェン前投与あり、ベースライン時の体重 70.5 kg、ベースライン時のアルブミン値 39 g/L、ベースライン時の腫瘍径 60 mm、ベースライン時の推定糸球体濾過値 86.5 ml/min）で 0.0246 L/hr［95%信頼区間（confidence interval; CI）：0.0239～0.0252］又は 0.590 L/day（95% CI：0.574～0.605）と推定された（Pop PK 解析より）。
- 定常状態の分布容積（volume of distribution at steady state; Vss）の幾何平均値は 4.72 L（95% CI：4.63～4.82）と推定された（Pop PK 解析より）。
- $t_{1/2}$ の幾何平均値は 146 時間（95% CI：140～152）又は 6.1 日（95% CI：5.8～6.3）と推定された（Pop PK 解析より）。
- 初回投与後の PK の NCA の結果から、投与後の最高血清中濃度（maximum serum concentration observed postdose; C_{max}）及び投与間隔中の AUC（area under the serum concentration-time curve during the dose interval; $AUC_{0\text{-}336hr}$）は 3 mg/kg から 20 mg/kg の範囲で用量に比例して増加し、C_{trough} は 10 mg/kg から 20 mg/kg の範囲で用量に比例して上昇した。
- 10 mg/kg 2 週間隔でアベルマブを投与した際のアベルマブの定常状態の累積係数は 1.25 と算出された（Pop PK 解析より）。

3.2　内因性要因

Pop PK 解析の結果から、年齢、人種、ベースライン時の PD-L1 状態及び肝障害は、アベルマブの CL 或いは中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution; V1）並びに末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution; V2）に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2.4 項参照）。また、他の共変量（アルブミン、性別など）によるアベルマブの PK への影響が Pop PK 解析で認められたが、臨床的な意義はないと考えられ、用法・用量の調整は不要である（2.7.2.3.2.4 項参照）。

- ベースライン時のアルブミン、性別、3 mg/kg 用量、ベースライン時の全身腫瘍組織量及び mMCC の有無などの共変量を最終モデルに導入することにより、説明できない CL の個体間変動（interindividual variability; IIV）は 5.1%低下した。すなわち CL の IIV は基本モデル及び最終モデルでそれぞれ 30.3%及び 25.2%であった。
- アベルマブの PK に及ぼす年齢の影響は認められなかった。年齢の幾何平均値は 63 歳、範囲は 20～91 歳であった。高齢患者（65 歳以上）に対する用量調整は必要ない。現時点で小児でのアベルマブの PK データは得られていない。
- アベルマブの CL に及ぼす腎障害の影響及びアベルマブの分布容積に及ぼす臨床的意義のある腎障害の影響は認められなかった。
- CL、V1 及び V2 に対する体重の影響が認められ、これら 3 種類のパラメータは体重増加に伴い増加した。しかしながら、体重に基づく投与ではベースライン体重の高い（上位 25%）患者でごく軽微な曝露量の増加（曝露量の中央値と比較して 20%未満）が予測されるのみである。
- アベルマブの PK は、性別の影響が認められた。体重の影響を考慮しても男性患者は女性患者と比較して CL が 19.9%高く、V1 が 20.3%大きかった。しかしながら、シミュレーションした定常状態の AUC（area under the serum concentration-time curve at steady state; AUC_{ss}）の男女間の差に臨床的意義はないと考えられる。
- 最終 Pop PK モデルによると、mMCC 患者ではその他のがん腫の患者と比較して CL が 22.4%低く、曝露量が高くなると予測される。しかしながら、推奨用量 10 mg/kg 2 週間隔投与での有効性はその mMCC 集団を対象として評価したため、この所見は推奨用量に何ら影響を与えるものではない。
- アベルマブの CL は、ベースライン時の腫瘍サイズの影響が認められ、ベースライン時の腫瘍サイズの増加に伴い増加した。ベースライン時の腫瘍が大きい患者（上位 25%）で曝露量の軽微な減少（曝露量の中央値と比較して 20%未満）が予測されたが、この変化に臨床的意義はないと考えられた。
- アベルマブの CL に及ぼすアルブミン濃度の影響が認められた。アベルマブの CL はアルブミン濃度の増加に伴い減少した。シミュレーションした AUC_{ss} 値に基づき、この変化には臨床的意義はないと考えられた。
- 日本人と非日本人との間に体重分布の違いは認められたが、アベルマブの PK に大きな差は認められなかった。
- V2 に対してのみ有意な免疫原性の影響が認められた。シミュレーションした AUC_{ss} 値に変化は認められなかった。

3.3　外因性要因

アベルマブの臨床薬理プログラムで検討する必要のある重要な外因性要因は、製造工程及び製剤（以下、「プロセス」）の変更の影響並びに薬物間相互作用（drug-drug interaction; DDI）の可能性の 2 つのみであった（2.7.2.3.2.5 項参照）。

- プロセス
  - 両プロセスは特性解析上の同等性／同質性基準を満たしていた。したがって、生物学的同等性／同質性試験は行わなかった。
  - PK の記述的要約及び Pop PK 解析結果により、アベルマブの PK に及ぼす製造工程の変更の影響はないことが示された。
- DDI
  - アベルマブの PK は他の併用薬による影響を受けないと予想される。Pop PK 解析で検討した併用薬ではアベルマブの CL に影響を及ぼすものは認められなかった。
  - アベルマブは他の薬剤の PK に影響を及ぼさないと予想される。In vivo（ヒト被験者）ではアベルマブにより誘導されるサイトカインは、低分子薬物の分布に関わるトランスポーター又はチトクローム P450（cytochrome P450; CYP）代謝に影響を与えるために必要な濃度には達しなかった。

3.4 QT 延長の可能性

曝露量と、心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate; QTc）解析の結果から、Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula; QTcF）及び試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate by a project specific factor; QTcP）に関して、QTc 又はベースラインからの QTc 変化量（ΔQTc）に及ぼすアベルマブの作用は軽微であった（2.7.2.3.4.4 項参照）。このことからアベルマブは心臓再分極に対して臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示された。フルモデルにはパラメータとしてアベルマブの影響の傾き及びジフェンヒドラミンの影響を導入した。

- ジフェンヒドラミン作用を考慮すると、ΔQTc に対する統計学的に有意な曝露量の影響（傾き）は認められなかった。
- 注入に伴う反応（infusion-related reaction; IRR）予防のために前投薬として併用したジフェンヒドラミンは ΔQTc に対して小さいが有意な影響（約 3.4 msec）を及ぼし（2.7.2.3.4.4 項参照）、文献報告された同化合物の QTc リスクと整合した（Zareba 1997、Husain 2010）。
- ジフェンヒドラミンを併用投与した患者の場合、本モデルではアベルマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg 投与時の C_{max} で ΔQTc の軽微な増加が予測されるが、10 mg/kg 及び 20 mg/kg 共に 90% CI の上限は 7 msec 未満である。これは評価の閾値 20 msec に満たない。

全般的に、非臨床の薬剤安全性データ及びアベルマブがモノクローナル抗体であることから予想される通り、アベルマブは心臓再分極に対して臨床的意義のある影響を及ぼさないことが PK/QTc 解析から示された。

3.5　バイオマーカー

3.5.1　薬力学バイオマーカー

薬力学バイオマーカーとして、末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cell; PBMC）の PD-L1 の標的占有率（target occupancy; TO）及び血清中サイトカインを測定した。

- 健康被験者の全血試料にアベルマブを添加して測定される in vitro 試験での TO は、1 μg/mL 以上のアベルマブを添加した全試料で 95%超の TO の飽和状態に達した（2.7.2.1.2 項参照）。In vitro の TO データ及び EMR100070-001 試験での初回持続投与後の血清中トラフ濃度に基づき、EMR100070-001 試験の用量漸増コホートの 3 mg/kg 投与群の患者 13 名中 10 名、10 mg/kg 投与群の全患者 12 名で、TO は投与間隔全体を通して 95%以上と予測された。
- PBMC を用いた ex vivo 試験の TO の検討として、EMR100070-001 試験の用量漸増コホートの患者を対象に少数の試料を用いてフローサイトメトリー解析を行った。その結果、10 mg/kg 2 週間隔の用量ですべての投与間隔を通して TO が 93.2±1.29%であることが示され、in vitro での所見（2.7.2.2.1 項及び 2.7.2.3.3.2 項参照）を支持するものであった。なお、本試験では、腫瘍を用いた TO を評価しなかった。
- EMR100070-001 試験で 6 週間にわたって、インターロイキン（interleukin; IL）-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、インターフェロン γ（interferon γ; IFNγ）及び腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor α; TNFα）などの主要な循環血液中サイトカインを測定した（2.7.2.2.1 項参照）。その結果、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した後、IFNγ 及び TNFα 濃度は一過性の軽微な変化を示したが、全体的に低値で推移した（例：Day 15 の IFNγ は 1.9±1.6 pg/mL）。また、1～20 mg/kg コホートから収集されたデータからは、明らかな用量－反応関係は認められなかった。

3.5.2　探索的効果予測バイオマーカー

EMR100070-003 試験にて得られた試料を用いて、腫瘍の PD-L1 発現レベル、メルケル細胞ポリオーマウイルス状態、並びにスクリーニング時の腫瘍生検での既存の抗腫瘍表面抗原分類 8 陽性（anti-tumor cluster of differentiation 8 positive; $CD8^+$）T 細胞の細胞密度及び局在性を含む探索的効果予測バイオマーカーを検討した（2.7.2.2.3 項参照）。すべての探索的バイオマーカー部分集団で、アベルマブに対する評価可能な抗腫瘍反応が観察された。PD-L1 陽性腫瘍状態に伴って抗腫瘍反応が向上する傾向が認められたが、抗腫瘍反応の差に関連する明らかなバイオマーカーの変動傾向は見いだされなかった。全般的に、明確な臨床有用性を示す効果予測バイオマーカーは特定されなかった。

3.6　最小有効量の根拠

mMCC 治療の推奨用法・用量はアベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔静脈内持続投与である。この用量は PK 特性、TO、有効性及び安全性データから以下のとおり支持される。

10 mg/kg（2 週間隔）以上で用量に比例して初回投与後のトラフ濃度の上昇が認められ、この所見から、10 mg/kg（2 週間隔）以上の用量での投与間隔終了時には TO が飽和状態にあると考えられた（2.7.2.2.1.2 項参照）。Ex vivo 試験で測定されたように、10 mg/kg を 2 週間隔で投与したとき、すべての投与間隔を通して PBMC での PD-L1 は高い TO（平均 90%超）に達した。また、EMR100070-001 試験の用量漸増コホートの 3 mg/kg 投与群と比較して、10 mg/kg 投与群ではすべての投与間隔を通してより多くの患者で TO が 95%以上に達すると予測された。

更に、臨床的有効性の概要（2.7.3 項参照）及び有効性の概括評価（4 項）に記述するとおり、EMR100070-003 試験で 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した mMCC 患者で意味のある臨床的効果が認められ、6 ヵ月の持続的奏効率は 29.1%（95% CI : 19.5～38.8）であった。アベルマブの臨床プログラムを通して、1600 名を超える患者で示されたとおり（後述する 5 項及び 2.7.4 項概要参照）、アベルマブは管理可能な安全性プロファイルを有していた。

総じて、アベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔投与は mMCC 対象集団に適していると考えられる。

3.7　免疫原性

すべての臨床試験を通して免疫原性の発現頻度は一貫して低かった（2.7.2.4.1 項参照）。得られたデータでは免疫原性の発現頻度が低いことなどから、アベルマブに対する ADA は PK、安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

- EMR100070-002 試験のほか EMR100070-003 試験に登録された日本人患者 3 名を含む、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与された日本人患者での試験治療下における免疫原性の発現頻度は 34 名中 2 名（5.9%）であった。この発現頻度は、EMR100070-001 試験と EMR100070-003 試験の患者数から日本人患者 3 名を除いた統合安全性解析から得られた非日本人患者での発現頻度 1383 名中 49 名（3.5%）と同様であった（2.7.2.4.1.3 項参照）。試験治療下での同様の発現頻度が EMR100070-003 試験の mMCC 患者 82 名中 3 名（3.8%）で認められた。抗体価は ADA 陽性患者間で日本人又は非日本人に関わらずおおむね低く、免疫原性の応答期間と最大抗体価の実測値との間に明確な関係は認められなかった。
- ADA 陽性患者の C_{trough} は ADA 陰性患者と比較して数値的に低いが、同一患者での C_{trough} は抗体陽転の前後で同様であったため因果関係は確認できなかった。持続投与終了時の濃度 C_{EOI} は ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同様であった。Pop PK モデル構築の過程で ADA は CL 及び V1 の有意な共変量として同定されず、最終 Pop PK モデルでは V2 の共変量としてのみ導入された。総じて、得られたデータは ADA が AUC_{ss} ではなく C_{trough} 及び V2 と関連性があること、更に ADA による臨床的意義のある PK への影響はないことを示唆している（2.7.2.4.1.4 項参照）。
- 統合した安全性解析集団では、IRR の割合は ADA 陰性患者（1428 名中 344 名、24.1%）と比較して ADA 陽性患者において高かった（56 名中 19 名、33.9%）。しかし、ADA 陽性患者 56 名のうち、ADA 抗体陽転時又は抗体陽転後に 1 回以上 IRR を発現した患者は 4 名、その患者 4 名中 3 名が IRR により投与を中止したのみであることから、高い ADA 陽性率と IRR には因果関係はなく単なる関連性と考えられた。IRR の割合の数値的増加はリスク評価の変化を意味する

ものではなく、また医療機関で IRR の観察のほかに免疫原性をモニタリングする必要性を示すものでもないため、安全性プロファイルに対して何ら重要な影響を与えるものではない。

- EMR100070-003 試験では、ADA 陽性 mMCC 患者 3 名中 2 名でアベルマブ投与により奏効（部分奏効が 2 例）が認められたため（2.7.2.4.1.6 項参照）、ADA の存在はアベルマブ投与による初期の奏効或いは ADA 抗体陽転後の奏効継続のいずれも妨げなかった。
- 中和抗体（neutralizing antibody; NAb）検査を計画しているが、バリデートされた検査法は現在のところまだ利用できない（2.7.1.1.3.3 項参照）。アンタゴニストの作用機序を考慮し、競合的リガンド結合法を開発中である。全体的に免疫原性の発現頻度が低いため、データカットオフ日の時点では、NAb 検査に使用できる検体は ADA 陽性患者 61 名から採取した約 100 検体のみである。

4　有効性の概括評価

アベルマブの有効性評価に用いた臨床試験 1 試験及び観察研究 1 試験の要約を表 2.5 - 2 に示す。

表 2.5 - 2　　アベルマブの有効性評価に用いた臨床試験及び観察研究

Feature	Study EMR100070-003 Part A (Evaluation data)	Study EMR100070-003 Part B (Evaluation data)	Study 100070-Obs001 Part A (Reference data)	Study 100070-Obs001 Part B (Reference data)
Type	Prospective clinical Phase II (pivotal)	Prospective clinical Phase II	Retrospective observational	Retrospective observational
Design	Single-arm	Single-arm	Database review, i.e., electronic medical records followed by patient chart review	Database review, i.e., data collected as part of MCC registry
Location	Global multicenter including Japan	Global multicenter	US, multicenter	Germany, Austria, Switzerland, multicenter
Population	mMCC, distant disease [M1 or Stage IV]	mMCC, distant disease [M1 or Stage IV]	mMCC, distant disease [M1 or Stage IV]	mMCC, distant disease [M1 or Stage IV]
Line of therapy	2L+	1L	2 cohorts: 2L+, 1L	2L+
Number of subjects	n = 88/84 (actual/ planned) 3 of whom were Japanese	n = 29/112 (actual/ planned) No Japanese subjects in Part B	2L+: 20 qualified, including 14 immunocompetent subjects 1L: 67 qualified, including 51 immunocompetent subjects	2L+: 34 qualified, including 29 immunocompetent subjects (Out of the 34 subjects, 1L; 32 qualified, including 28 immunocompetent subjects)
Avelumab dose	10 mg/kg iv infusion every 2 weeks	10 mg/kg iv infusion every 2 weeks	No avelumab. Examines treatment outcomes following chemotherapy	No avelumab. Examines treatment outcomes following chemotherapy
Duration of treatment	Until therapeutic failure, unacceptable toxicity, or other criteria for withdrawal were met	Until therapeutic failure, unacceptable toxicity, or other criteria for withdrawal were met	Based on real-world clinical practice	Based on real-world clinical practice
Primary Endpoint	Confirmed BOR according to RECIST 1.1, by central review by IERC	DRR as objective response (CR or PR) according to RECIST 1.1, determined by an IERC, with a duration of at least 6 months	BOR using RECIST as a guide, as assessed independently by trained reviewers (or raters), based on electronic records followed by chart review.	BOR according to clinical judgement, as assessed by the treating physician, based on existing registry data
Additional efficacy endpoints	DOR[a], PFS, OS	BOR, DOR, PFS, OS	DOR, DRR, PFS, OS, TTD	DOR, DRR, PFS, OS, TTD

Source: Study EMR100070-003 CSR, Study EMR100070-003 Addendum 2, Study EMR100070-003 Technical Report 1, and Study 100070-Obs001 study report.
Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; 2L, second-line chemotherapy; 2L+, second-line or later chemotherapy; BOR, best overall response; DOR, duration of response; DRR, durable response rate; IERC, Independent Endpoint Review Committee; iv, intravenous; MCC, Merkel cell carcinoma; mMCC, metastatic Merkel cell carcinoma; n, number of subjects; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; TTD, time to treatment discontinuation.
[a] DRR (6-month) was estimated in a post-hoc analysis.

EMR100070-003 試験では、アベルマブを 10 mg/kg で 2 週間に 1 回静脈内投与して、有効性プロファイルを評価した。さらに、多施設多国間でレトロスペクティブにデータを収集した観察研究 100070-Obs001 を実施している。本観察研究は、化学療法を受けた mMCC 患者のヒストリカルデータを EMR100070-003 試験へ参考として供するため実施された。

4.1 試験デザインの概要

4.1.1 EMR100070-003 試験

第 II 相試験 EMR100070-003 パート A は、遠隔転移を伴う MCC 患者の治療を適応としてアベルマブの承認申請を行うための主要な試験である。本試験は、転移後少なくとも 1L の化学療法実施後に疾患進行が認められた患者を対象として、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する、国際共同、非盲検、単群試験であり、被験者 88 名で登録を終了し、試験実施中である。

試験 EMR100070-003 パート B は、パート A と類似しており、転移性で化学療法をまったく受けていない患者を対象として、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する単群試験であり、遠隔転移を伴う MCC 患者 112 名を組み入れる予定である。

4.1.1.1 EMR100070-003 試験パート A

転移後少なくとも 1 回の化学療法を受け、その後疾患の進行が認められたステージ IV（M1）の被験者 88 名の登録が完了し、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与した。第 II 相試験 EMR100070-003 試験は、mMCC を適応としてアベルマブを評価するための主要な試験である。本試験はアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する国際共同、非盲検、単群試験として実施中である。主要評価項目は、独立評価項目レビュー委員会（Independent Endpoint Review Committee; IERC）が Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1（RECIST 1.1、Eisenhauer 2009）を用いて判定した BOR とした。副次評価項目には、DOR、6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の奏効状態、PFS 及び OS が含まれた。本試験の対象集団にはエビデンスに基づく治療法又は標準的な治療選択肢が存在しないことを考慮すると、単群のデザインは適切と考えられる。様々なガイドラインに基づき、また、ORR は臨床効果を直接反映する指標であることを考えると、単群試験の主要評価項目として ORR を設定したことは適切と考えられる。EuroQol-EQ-5D（EQ-5D）及び Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma（FACT-M）を投与期間中の 6 週間ごと及び投与終了時に評価した。これらの評価項目の詳細は 2.7.3 臨床的有効性の概要に記載した。

主要な試験では医療ニーズが最も大きい集団である遠隔転移を伴う MCC 患者を対象とし、転移後少なくとも 1L の化学療法実施後に疾患進行が認められたステージ IV の疾患（M1）を有する被験者

を選択基準で定義した。アジュバント化学療法による治療歴を有する患者は適格としたが、当該療法は転移後の 1L の化学療法には含めなかった。アベルマブは T 細胞免疫調節薬であり、MCC は免疫不全と関連する場合があるため、除外基準では免疫不全患者は除外することとし、ヒト免疫不全ウイルス感染、慢性リンパ性白血病、他の悪性疾患、臓器移植歴及び免疫抑制薬による治療を必要とする状態を有する患者は除外した。

計 88 名の被験者が登録され、アベルマブを 10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回静脈内投与された。腫瘍測定は 6 週間ごとに実施した。治療は、治療不成功、許容できない毒性、同意撤回又は治験実施計画書に規定したその他の中止基準に抵触した時点まで継続した。EMR100070-003 試験の例数設計では、ORR が 20%以下であるという帰無仮説の検定で、全体の有意水準を $\alpha = 0.025$（片側）、アベルマブ投与時の ORR を 35%と想定した。2 段階の群逐次検定法を適用し、最初の 56 名の投与開始から 6 ヵ月後の中間解析及び最後の被験者の投与開始から 6 ヵ月後の主要解析で有効性を評価した。計画時点で治療転帰が記載された文献が存在しなかったため、仮定した ORR の下限である 20%は、2L 治療患者での臨床的に意義のある値として設定した。その後利用可能となったデータから、2L+の化学療法実施時の ORR を 20%と仮定したことは適切であったと考えられた［文献（Iyer ら 2016）では 23.3%（95% CI：9.9～42.3）、観察研究 100070-Obs001 のパート A では 28.6%（95% CI：8.4～58.1）、パート B では 10.3%（95% CI：2.2～27.4）］。ただし、Iyer らの文献（ORR が 23.3%）では投与中の画像が利用可能な患者のみを対象としているため、EMR100070-003 試験の ITT 集団と比べて ORR が過大に算出された可能性があることに注意すべきである。

EMR100070-003 試験では、アベルマブを 1 回以上投与された全ての被験者（ITT 集団）を有効性の解析対象とした。BOR は RECIST 1.1 を用いた IERC 判定により確定した。IERC の主な特性は以下の通りである。レビューの開始前に IERC 規約を規定した。レビューは段階的に行い、最初に放射線専門医 1 名によるレビューを実施し、次に IERC 委員によるその他の臨床情報の評価を行った。レビューは各来院の順番で、治験担当医師の判定を知ることなく実施した。データの品質管理は IERC 管理組織が行い、RECIST 1.1 に基づく評価の一貫性を保証した。ORR は確定 BOR が CR 又は PR であった被験者の割合とし、Clopper-Pearson 法による両側 CI とともに算出した。二期群逐次検定法（中間解析及び主要解析）では、Jennison の方法（Jennison 及び Turnbull 2000）を用いて ITT 集団での ORR の繰り返し CI（主要解析では 95.9% CI）を算出した。DOR、PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、中央値及び Brookmeyer-Crowley 法による CI を算出した。アベルマブ投与時の PFS を直近の抗がん剤治療時の TTP と比較するため、Cox 比例ハザードモデルを拡張し、frailty をガンマ分布とした shared frailty モデルを用いて、直近の抗がん剤治療時に対するアベルマブ投与時のハザード比（95% CI を含む）を算出した。

追加解析では、ORR と 6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値の積として、6 ヵ月持続的奏効率を推定した。6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値の分散は Greenwood の式を用い、独立したランダム変数の積の分散を求める標準的な式により、6 ヵ月の DRR の 95% CI の近似値を推定した。この解析は追跡調査の欠損情報を調整するために行われた。

ベースラインからの腫瘍サイズの変化量と健康関連 QOL スコアの変化量の相関性を評価するため、健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量を従属変数、同一時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化量を予測変数とした単回帰分析を行った。

主要解析（最短 6 ヵ月間の追跡調査結果の解析）のみならず、最終被験者へ初回投与した後の 12 ヵ月時点に探索的解析を行うことが、治験実施計画書に予め規定されていた。本項（臨床に関する概

括評価）で、この最短 12 ヵ月間の追跡調査結果を解析して得られた成績を示し、必要に応じて、最短 6 ヵ月間の追跡調査結果を解析して得られていた成績と比較する。

4.1.1.2　EMR100070-003 試験パート B

EMR100070-003 試験パート B への患者の組入れは継続中で、112 名を登録する予定である。試験の実施条件は、下記を除き、パート A と同様である。パート B の試験対象集団は、当該試験が、化学療法未治療患者を対象として実施されているという点でパート A と異なる。選択・除外基準は、治療歴関連の基準を除き、パート A とパート B で同様である。パート B の治療歴関連の基準は以下の通りである。

- 被験者は、mMCC に対する全身療法歴を有していてはならない。アジュバント療法（臨床的に検出可能な病変がない；転移病変がない）としての化学療法歴は、当該療法が試験開始の少なくとも 6 ヵ月前に終了していたならば許容できる。

EMR100070-003 試験パート B は、EMR100070-003 試験パート A と同じ評価項目を設定しており、EMR100070-003 試験パート B では、主要評価項目が持続的奏効であり、BOR は副次的評価項目である。EMR100070-003 試験パート B での評価項目の選択は、EMR100070-003 試験パート A と同様であった。当該 IERC は 2 名の独立したレビュー委員（放射線専門医）で構成され、判定者（放射線専門医）1 名、次いで独立した腫瘍専門医の臨床的レビューによって各時点の最終的な客観的奏効の評価が確定された。

EMR100070-003 試験パート B では、20■年■月 ■日に最初の患者へ初回投与を行い、アベルマブによる 1L 治療を実施した被験者での ORR 推定値を求めるための早期中間解析を実施していた。20■年 ■月 ■日のデータカットオフ時点で、29 名がアベルマブを少なくとも 1 回投与され、そのうち 25 名は 6 週間以上（治療後腫瘍評価が少なくとも 1 回可能になる）の追跡調査を受け、16 名は 13 週間以上（確定 BOR の評価が 1 回可能になる 2 回目の治療後腫瘍評価のために必要とされる最短期間と一致する）の追跡調査を受けていた。

EMR100070-003 試験パート B の統計手法は、以下の主な相違点を除き、パート A と同様であった（詳細については、EMR100070-003 試験テクニカルレポート 1 に収載された統計解析計画書第 2 版を参照のこと）

- DRR は、最大の解析対象集団の全被験者における、客観的奏効（RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による CR 又は PR）が 6 ヵ月以上持続した被験者の割合として推定する。
- アベルマブ投与時の PFS は、直近の抗がん剤治療時の TTP とは比較しない（パート B では治療歴がないため）。
- Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（irRECIST）の解析は、IERC 判定に基づいて実施する。

4.1.2　観察研究 100070-Obs001

観察研究 100070-Obs001 は、主要な試験（EMR100070-003 試験）の参考として、同じ対象集団である転移後の 1L 以上の前治療後に疾患が進行したステージ IV の疾患を有する患者を登録するためにデザインし、一般に認められたレトロスペクティブな観察研究の基準（Motheral ら 2003）に基づき実施したため、mMCC 患者に対する化学療法の頑健なヒストリカル対照と考えられる。観察研究 100070-Obs001 は、主要な試験（EMR100070-003 試験）の結果の参考とするため、主に診療録のレビューとレジストリの閲覧を行った観察研究であり、主要な試験と同様の患者集団での自然経過での追加情報を得ることを目的とした。本観察研究のパート A は米国で実施され、研究目的の治療を報告した Iyer らの文献（Iyer ら 2016）を補完するため、米国での臨床の実情に沿った癌治療を行っている地域の患者を対象とした。本試験のパート B は欧州で実施され、主に研究を目的とした医療機関の患者を対象とした。本観察研究の詳細は 2.7.3 項に記載した。

本観察研究のパート A 及びパート B では、事前に規定した統計解析計画に基づき、EMR100070-003 試験と同様の評価項目の定義及び解析方法を用いて解析を行った。EMR100070-003 試験の 2L+の患者集団と最も類似している集団として、主要解析の対象集団は治療歴のある免疫が正常な患者とした。化学療法の作用機序はアベルマブによる免疫療法とは異なるため、全ての適格な患者は臨床的に意義のある集団であることから、全ての適格な患者を対象とした解析も行った。

4.2　人口統計学的及びベースライン時の特性

4.2.1　EMR100070-003 試験

4.2.1.1　EMR100070-003 試験パート A

EMR100070-003 試験パート A の対象集団は、最も治療が困難で、経験的に最も予後不良な集団である mMCC 患者（全ての患者が遠隔転移を有し、転移後の前治療後に疾患が進行）とした。

EMR100070-003 試験パート A 及び観察研究 100070-Obs001 の二次療法コホートの人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.5 - 3 に示す。

4.2.1.2　MR100070-003 試験パート B、早期中間解析から得られたデータ（一次療法）

EMR100070-003 試験パート B の試験対象集団には、遠隔転移を伴う、転移後の化学療法未治療の MCC 患者を含めた。いずれの被験者も転移後に化学療法を受けなかったことが確認された。アジュバント療法又は局所進行病変（M1 ではない）に対する治療としての化学療法歴は、治験実施計画書で許容されており、5 名で報告された。

EMR100070-003 試験パート B の被験者並びに観察研究 100070-Obs001 1L コホートの免疫が正常な患者の人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.5 - 4 示す。

4.2.2　観察研究 100070-Obs001

4.2.2.1　観察研究 100070-Obs001 ― 二次療法以降

主要な試験（EMR100070-003 試験）パート A と観察研究 100070-Obs001 の免疫が正常な患者の人口統計学的及びベースライン時の特性は類似しており（ECOG PS が 1 の患者の割合が観察研究 100070-Obs001 のパート A で高かった点を除く）、観察研究 100070-Obs001 を EMR100070-003 試験の参考とすることは妥当と考えられた（表 2.5 - 3）。なお、内臓転移の項目は EMR100070-003 試験と観察研究 100070-Obs001 で定義が異なり、比較できないことから、表 2.5 - 3 には含まれない。

表 2.5 - 3　人口統計学的及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験パート A 及び観察研究 100070-Obs001 ― 二次療法以降）

		100070-Obs001	
	EMR100070-003 Part A (N=88)	**Part A (US) Immunocompetent (N=14)**	**Part B (EU) Immunocompetent (N=29)**
Male, n (%)	65 (73.9)	11 (78.6)	18 (62.1)
Race, n %			
White or Caucasian	81 (92.0)	8 (57.1)	0
Japanese[a]	3 (3.4)	0	0
Not collected, unknown or not documented	4 (4.5)	6 (42.9)	29 (100)
North America or US, n (%)	51 (58.0)	14 (100)	0
Age (years), mean (standard deviation)	69.7 (10.71)	72.5 (11.7)	64.4 (11.6)
ECOG, n (%)			
0	49 (55.7)	0	NA
1	39 (44.3)	13 (92.9)	NA
2	0	0	NA
Unknown	0	1 (7.1)	NA
Stage at diagnosis			
I, IA or IB	13 (14.8)	1 (7.1)	3 (10.3)
II, IIA or IIB	11 (12.5)	6 (42.9)	5 (17.2)
III, IIIA or IIB	26 (29.5)	4 (28.6)	14 (48.3)
IV	16 (18.2)	1 (7.1)	7 (24.1)
Missing, unconfirmed, or unknown	22 (25.0)	2 (14.3)	NA

Source: Study EMR100070-003 CSR, Tables 15.1.3.1 (stage derived according to Harms et al, [refer to Harms et al 2016]), Table 15.1.5.1; Table 15.1.5.3; Study 100070-Obs001 study report: Table 7 and Table 10.
Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EU, European Union; NA: not available, US: United States
[a] Three Asian subjects were enrolled Study EMR100070-003 Part A.　All of them were Japanese.

4.2.2.2　観察研究 100070-Obs001 － 一次療法

観察研究 100070-Obs001 では、2L+の化学療法を受けた患者に加え、1L の化学療法を受けた患者（試験 EMR100070-003 パート B の被験者と一致する）の転帰も検討された。

観察研究 100070-Obs001 に関しては、遠隔転移を伴う MCC 及び 1L の化学療法が確認された合計 67 名を解析用の最終標本に含めた（表 2.5 - 4）。

EMR100070-003 試験パート B の被験者及び観察研究 100070-Obs001 の免疫が正常な患者の人口統計学的及びベースライン時の特性は類似しており（ECOG PS が 1 の患者の割合が観察研究 100070-Obs001 のパート A で高かった点を除く）、観察研究 100070-Obs001 を EMR100070-003 試験の参考とすることは妥当と考えた。内臓転移の項目は EMR100070-003 試験と観察研究 100070-Obs001 で定義が異なり、比較できないことから、本表には含まれない。

表 2.5 - 4　人口統計学的及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験パート B 及び観察研究 100070-Obs001 — 一次療法コホート）

			100070-Obs001	
	EMR100070-003 Part A (N=88)	**EMR100070-003 Part B (N=29)**	**Part A (US) Immunocompetent (N=51)**	**Part A (US) All Qualified (N=67)**
Male, n (%)	65 (73.9)	21 (72.4)	43 (84.3)	53 (79.1)
Race, n %				
White or Caucasian	81 (92.0)	26 (89.7)	34 (66.7)	43 (64.2)
Japanese[a]	3 (3.4)	0	0	0
Not collected, unknown or not documented	4 (4.5)	3 (10.3)	17 (33.3)	24 (35.8)
North America or US, n (%)	51 (58.0)	18 (62.1)	51 (100)	67 (100)
Age (years), mean (standard deviation)	69.7 (10.71)	72.2 (9.84)	75.8 (10.7)	74.4 (10.5)
ECOG, n (%)				
0	49 (55.7)	23 (79.3)	11 (21.6)	14 (20.9)
1	39 (44.3)	6 (20.7)	25 (49.0)	32 (47.8)
2 or 3[b]	0	0	5 (9.8)	8 (11.9)
Unknown	0	0	10 (19.6)	13 (19.4)
Stage at diagnosis				
I, IA or IB	13 (14.8)	29 (100)[c]	10 (19.6)	16 (23.9)
II, IIA or IIB	11 (12.5)	0	14 (27.5)	18 (26.9)
III, IIIA or IIB	26 (29.5)	0	11 (21.6)	14 (20.9)
IV	16 (18.2)	0	6 (11.8)	7 (10.4)
Missing, unconfirmed, or unknown	22 (25.0)	0	10 (19.6)	12 (17.9)

Source: Study EMR100070-003 CSR, Table 15.1.3.1 (stage derived according to Harms et al, [refer to Harms et al 2016]), Table 15.1.5.1, Table 15.1.5.3; Study EMR100070-003 Technical Report 1 Table 15.1.3.1, Table 15.1.5.1, Table 15.1.5.3; Study 100070-Obs001 study report: Table 7, Table 8, Table 10, Table 11.

Abbreviations: 2L+, second-line or later; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NA, not available / not applicable; N/n, number of subjects; US, United States.

[a] Three Asian subjects were enrolled Study EMR100070-003 Part A. All of them were Japanese.

[b] Corrected percentage calculation presented; errata to source documents pending.

c The information is unknown for all patients.

Note: Data for subjects of Study EMR100070-003 Part A receiving avelumab in the 2L+ treatment setting are included for reference.

4.3　有効性の結果

4.3.1　EMR100070-003 試験パート A

4.3.1.1　有効性の主要及び副次評価項目

主要な試験である EMR100070-003 試験パート A では主要解析（最短 6 ヵ月間の追跡調査）で肯定的な成績が得られ、アベルマブ投与時に奏効が認められた被験者の割合は十分に高く、ORR は 31.8%（群逐次検定法に準じた 95.9% CI : 21.9～43.1）であり、仮定した ORR の下限 20%を上回っていた。

EMR100070-003 試験パート A から得られた重要な有効性データを表 2.5 - 5 に要約する。

表 2.5 - 5　有効性の結果の要約（EMR100070-003 試験パート A）

Efficacy Endpoints	Avelumab 6-month minimum follow-up analysis N=88 (100%)	Avelumab 12-month minimum follow-up analysis N=88 (100%)
Confirmed Best Overall Response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	8 (9.1)	10 (11.4)
Partial Response (PR)	20 (22.7)	19 (21.6)
Objective Response Rate (ORR)		
Response Rate, CR+PR, n (%) (95% CI)	28 (31.8) (21.9, 43.1)[a]	29 (33.0) (23.3, 43.8)
Durable Response Rate (DRR) [b], %		
6 months, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	30.6 (20.9, 40.3)
Duration of Response (DOR)[c]		
Median (months) (95% CI)	NE (8.3, -)	NE (18.0, -)
Min, max	2.8, 17.5+	2.8, 23.3+
6-month rate by KM, % (95% CI)[c, d]	92 (70, 98)	93 (74 , 98)
12-month rate by KM, % (95% CI)[c, d]	74 (47, 89)	74 (53 , 87)
Progression Free Survival (PFS)[c]		
Median (months) 95% CI	2.7 (1.4, 6.9)	2.7 (1.4, 6.9)
Min, max	0.03, 18.8	0.03, 24.5
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)	40 (29, 50)
12-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (19, 41)	30 (21, 41)
15-month PFS rate by KM, % (95% CI)	Not determined[f]	30 (21, 41)

Overall Survival (OS)[c]		
Median (months) 95% CI	11.3 (7.5, 14.0)	12.9 (7.5, NE)
Min, max	0.4, 18.8	0.4, 24.7
6-month OS rate by KM, % (95% CI)	69 (58, 78)	70 (59, 78)
12-month OS rate by KM, % (95% CI)	48 (35, 60)	52 (41, 62)
15-month OS rate by KM, % (95% CI)	Not determined	44 (32, 54)

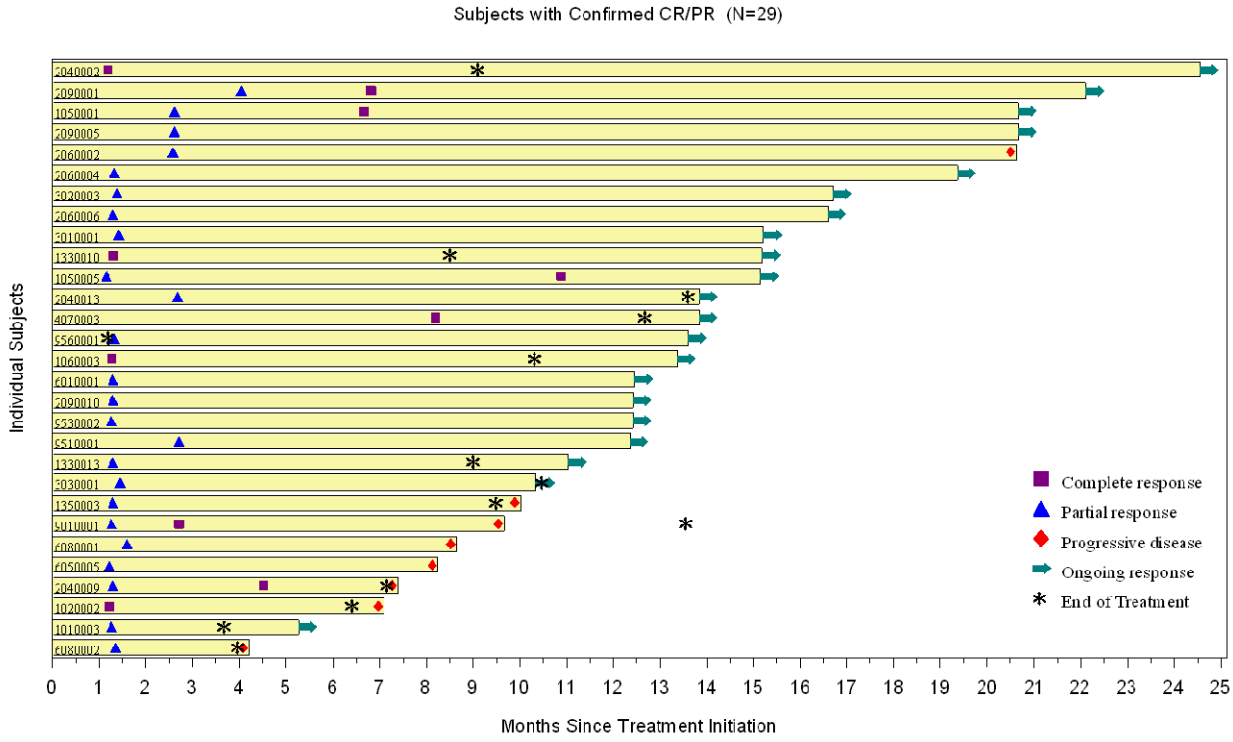
Source: Study EMR100070-003 CSR, Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.3.1, Table 15.2.4.1, Table 15.2.13.1; Study EMR100070-003 Addendum 2, Table 15.2.1.1.1 (12-month analysis), Table 15.2.2.1 (12-month analysis), Table 15.2.3.1 (12-month analysis), Table 15.2.4.1 (12-month analysis), Table 15.2.13.1 (12-month analysis).
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; NE, Not estimable; N/n, number of subjects; PR, partial response.
[a] For 6-months minimum follow-up analysis, this is the 95.9% CI accounting for group sequential testing at interim and primary analysis.
[b] Post-hoc analysis based on the ORR and the KM estimate for 6-month duration of response. The denominator is the number of subjects in the total population.
[c] Based on Kaplan-Meier estimates.
[d] The denominator is the number of subjects with a confirmed response of CR or PR according to IERC assessment.
+ Denotes a censored value is provided (as response was ongoing).

最短 12 ヵ月間の追跡調査結果の解析では、追跡調査期間の延長に伴い 10 名の確定 CR 及び計 19 名の確定 PR が認められ、ORR が若干上昇して 33.0%（95% CI：23.3～43.8）となった。重要なことに、確定奏効（その 1 つは 6 ヵ月間の投与の後に生じた）は治療困難な腫瘍（内臓病変がある被験者 47 名における 2 名の CR と 14 名の PR 及びリンパ節以外の病変がある被験者 69 名における 5 名の CR と 16 名の PR を含む）に加え、より大きな腫瘍でも観察された［ベースライン時の最長径和（SLD）が上位 25%に含まれた被験者 19 名における 1 名の CR 及び 2 名の PR］。腫瘍縮小は速やかに生じるとともに（腫瘍縮小までの期間の中央値は 6.1 週間）、ベーライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者 64 名中 19 名（29.7%）で 70%を超える減少が認められた。著しく外観を損なう頚部腫瘤の視覚的に明らかな退縮も 1 名で認められた。

最短 12 ヵ月間の追跡調査結果の解析で DOR がまだ中央値に到達していない（95% CI：18.0 ヵ月～未到達）ことから明らかなように、アベルマブによる奏効には持続性が認められた。打切りを考慮した Kaplan-Meier 法を用いた DOR 解析を行い、6 ヵ月の奏効持続率は 93%、12 ヵ月の奏効持続率は 74%と推定された。6 ヵ月の持続的奏効率は 30.6%（95% CI：20.9～40.3）であった。

アベルマブ投与で認められた奏効の持続性を図 2.5 - 1 に示す。この図から腫瘍退縮が経時的に進行する可能性があること（例：初めに安定した後に奏効し、初期の PR が CR に改善する）及び治療中止から相当な期間を経ても奏効が持続することが示唆される。継続中の最長の奏効期間としては、1 名（CR）での 23.3 ヵ月以上及び 3 名（うち 2 名は CR）での 18.0 ヵ月以上が挙げられる。合計 13 名で 12.0 ヵ月以上の奏効（CR 又は PR）期間が報告された。BOR が CR 又は PR であった被験者のうち、主要解析以後の追加の被験者 3 名を含む合計 8 名（27.6%）がその後疾患進行を来たし、奏効期間は 2.8、5.8、6.0、6.9、7.0、8.3、8.6、及び 18.0 ヵ月であった。

図 2.5 - 1　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による奏効までの期間及び奏効期間（ITT 集団：EMR100070-003 試験パート A）（2.7.3 項図 1 を再掲）

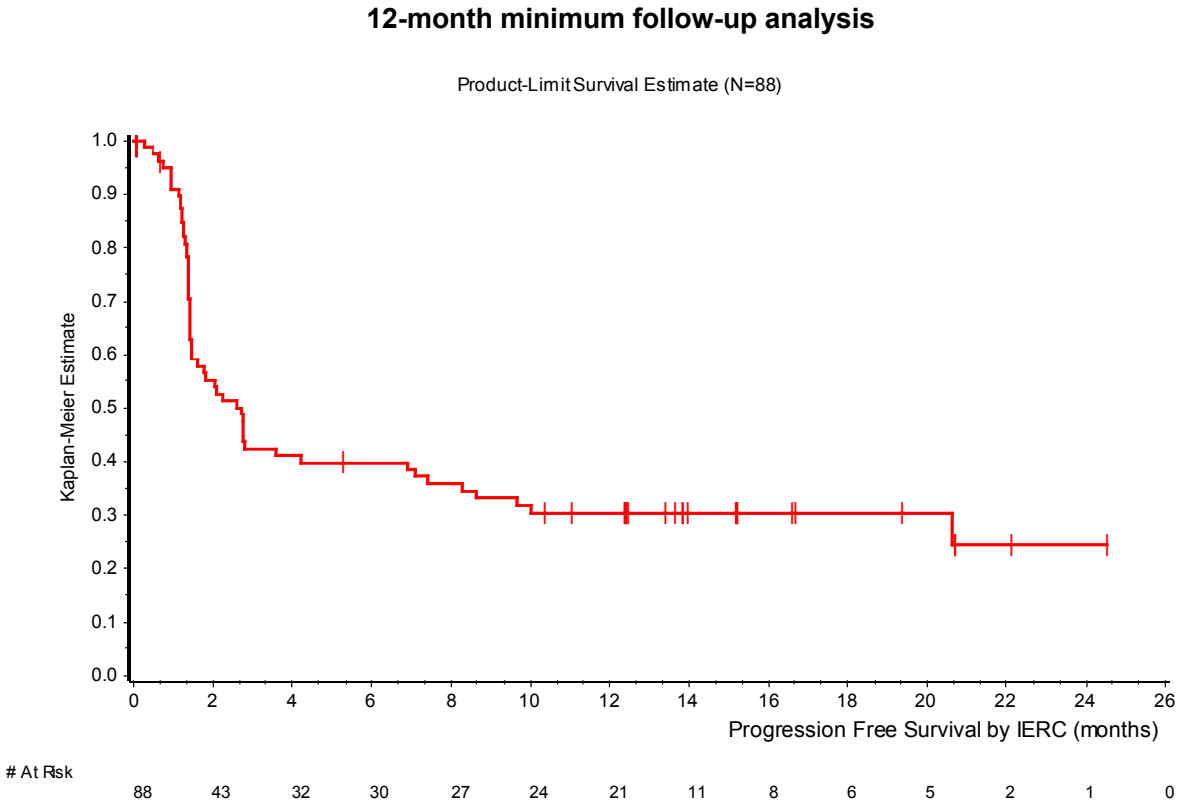


Source: Study EMR100070-003 Addendum 2 Figure, 15.2.2.20 (12 month analysis).
Abbreviations: CR, complete response; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects; PR, partial response.

アベルマブ投与を受けた日本人被験者 3 名のうち 1 名の有効例（被験者 [redacted]）は図 2.5 - 1 に含まれる。本被験者の BOR は CR であった。7 週目（最初の腫瘍評価時）に PR、次いで 13 週目に CR が認められ、42 週目に総合効果判定で PD と判定された。IERC 判定による DOR は 8.3 ヵ月であり、PFS は 9.7 ヵ月であった。本被験者は重篤な有害事象（イレウス）の発現により、65 週目に治験薬投与を中止した。本被験者はデータカットオフ前の最終評価日に生存が確認されており、打切りによる OS 期間は 18.5 ヵ月であった。

Kaplan-Meier 推定値による 12 ヵ月 PFS 率は 30%（95% CI : 21～41）であり、15 ヵ月 PFS 率も同じであった。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、主に持続的奏効の寄与により、最短 12 ヵ月間の追跡調査結果の解析でも横ばいとなる傾向を示した（図 2.5 - 2）。

図 2.5 - 2　　独立評価項目レビュー委員会判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定（ITT 集団：EMR100070-003 試験パート A）（2.7.3 項図 5 を再掲）



Source: Study EMR100070-003 Addendum 2, Figure 15.2.3.22 (12-month minimum follow-up analysis).
Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects.

直近の抗がん剤療法での TTP との比較で観察されたアベルマブでの PFS の延長傾向は、本単群試験における臨床活性の証拠とみなすことができる。本傾向は、治験前の全身療法のレジメン数に関わりなく認められたが、その効果は、前治療が 1L の場合により大きかった。

OS 期間の中央値は 12.9 ヵ月（95% CI：7.5～推定不能）であり、推定された 12 ヵ月 OS 率は 52%（95% CI：41～62）であった。健康関連 QOL の小～中程度の改善と奏効の相関により、被験者の QOL は良好と考えられた。

4.3.1.2　感度分析：EMR100070-003 試験パート A

主要評価項目（RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による確定 BOR）の感度分析の結果は、主要解析の結果と一致した。本試験のステージ IV の 2L+の集団を文献と比較する際に最も重要な感度分析は、測定可能病変を有し、ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者［全ての被験者が登録時に適格な疾患の状態（M1 及び組織学的診断）を有し、転移後の直近の抗がん剤治療後に疾患が進行していたため、per protocol 集団と同一］を対象とした解析であり、これは Iyer らの文献（Iyer ら 2016）と同様の解析方法であった。

また、追跡調査の PFS 中央値も適切であり、PFS の感度分析では、IERC の判定（RECIST 1.1 を使用）による PFS 及び治験担当医師の判定（RECIST 1.1 又は modified immune-related response criteria のいずれかを使用（EMR100070-003 試験付録 2 の 5.10 項参照）による PFS について同様の所見が得られた。

4.3.1.3　サブグループ解析：EMR100070-003 試験パート A

全般的に、評価対象としたサブグループの全ての mMCC 被験者で臨床効果が認められ、予測因子のバイオマーカーは特定できなかった。有効性のサブグループ解析では、全てのサブグループで臨床的に意義のある奏効率（11.1%～57.9%）が認められ、Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月の奏効持続率の推定値は 84%～100%であった。奏効率は、治験前の全身化学療法のレジメン数が少ないほど高くなる傾向を示し、前治療が 1L の場合は 40.4%（95% CI：27.0～54.9）であるのに対し、前治療が 2L 以上の場合は 22.2%（95% CI：10.1～39.2）であった。PD-L1 陽性腫瘍を有する被験者では、奏効率が高くなる傾向が認められたが、PD-L1 陰性腫瘍を有する被験者でも ORR は十分に高く、持続性も長期にわたった。5%のカットオフでの PD-L1 発現を除き、ORR で数値的な傾向がみられたその他のサブグループのいずれにおいてもオッズ比の 95% CI には 1 が含まれなかった。

4.3.2　EMR100070-003 試験パート B

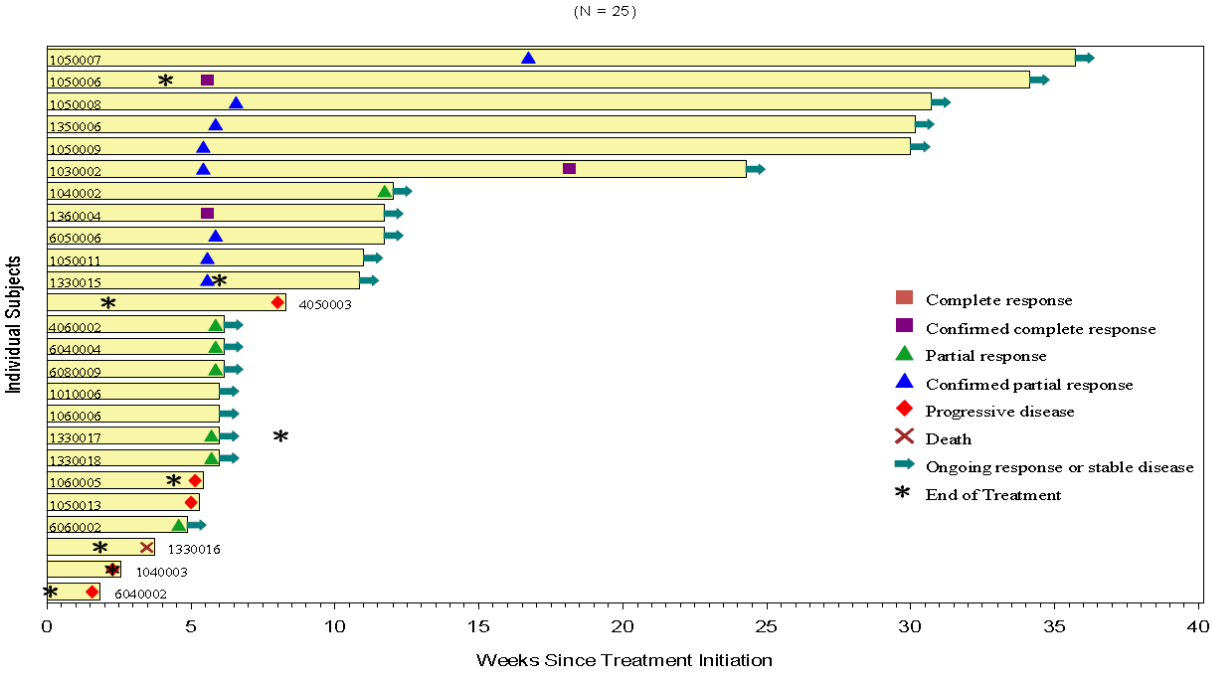
4.3.2.1　主な有効性評価項目：EMR100070-003 試験パート B、早期中間解析から得られたデータ（一次療法）

転移後の化学療法未治療の mMCC 患者を対象とする EMR100070-003 試験パート B の早期中間解析から得られたデータから臨床的に意義のある ORR が認められ、追跡調査を 13 週間以上受けた 16 名では、確定奏効 10 名及び確定 ORR は 62.5%（95% CI：35.4～84.8）であり、追跡調査を 6 週間以上受けた 25 名では、奏効 17 名及び未確定 ORR は 68.0%（95% CI：46.5～85.1）であった。この高い奏効率は、EMR100070-003 試験パート A で観察された臨床的に意義のある奏効率を再現している。この EMR100070-003 試験パート B の 1L 治療での高い奏効率は、EMR100070-003 試験パート A の被験者で観察された、治験前の化学療法のレジメン数が少ないほど奏効率が高くなるという傾向と一致する。

10 名の確定奏効全てがデータカットオフ時点で持続していた（図 2.5 - 3）。DOR の中央値及び 95% CI は推定不能であった。1 名の 6 ヵ月超の持続期間の CR を含め、3 ヵ月以上の持続期間の確定奏効が認められたのは 6 名であり、そこには追跡調査を 6 ヵ月間以上受けた被験者 5 名（CR が 1 名及び PR が 4 名）全てが含まれた。これらの確定奏効に加え、追跡調査を最短 6 週間受けた被験者では未確定奏効の 7 名中 6 名がデータカットオフ時点で奏効が持続していた（残りの 1 名の未確定奏効は、有害事象による治験薬中止後、当該被験者が次回の腫瘍評価の前に他の抗がん剤療法を開始したため、7 週目に打切りとなっている）。

2L+の被験者で報告されたように、アベルマブによる 1L 治療を受けている被験者の試験結果でも長期にわたる持続的な腫瘍退縮が認められることが、1 名で最初に PR が報告され、その後それが CR に改善したこと及びもう 1 名で最初に安定が報告され、その後 19 週目時点で PR が報告されたことから明らかになった。投与中止後の奏効の持続も 2 名で報告された。

図 2.5 - 3　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による無増悪期間及び未確定奏効期間 ― 最短 6 週間の追跡調査



Source: Study EMR100070-003 Technical Report 1, Figure 15.2.2.12c.
Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee.

奏効は早期に認められた（すなわち、追跡調査を 6 週間以上受けた 25 名の中で認められた 17 名の奏効のうち、15 名の奏効はベースラインからの初回の腫瘍評価で認められた）。重要なことに、内臓病変がある被験者でも奏効が報告された。

追跡調査を最短 13 週間受けた 16 名のうち、75%の被験者は PFS を打切りとした。PFS の中央値は推定不能であった（95% CI：1.9 ヵ月、NE）。データカットオフ時点で、追跡調査を 6 週間以上受けた 25 名のうち 2 名が死亡した。これらの 2 名は疾患進行により死亡した（EMR100070-003 試験テクニカルレポート 1 の一覧表 16.2.1.1）。

EMR100070-003 試験パート B に日本人被験者は登録されなかった。

4.3.3　日本人に対する有効性

日本人 MCC 被験者でのアベルマブの有効性プロファイルは、3 名の日本人患者が登録された EMR100070-003 試験で検討された。これらの日本人被験者 3 名の背景及び被験者別の有効性の詳細な結果を本項に要約するとともに図 2.5 - 4 に示す。

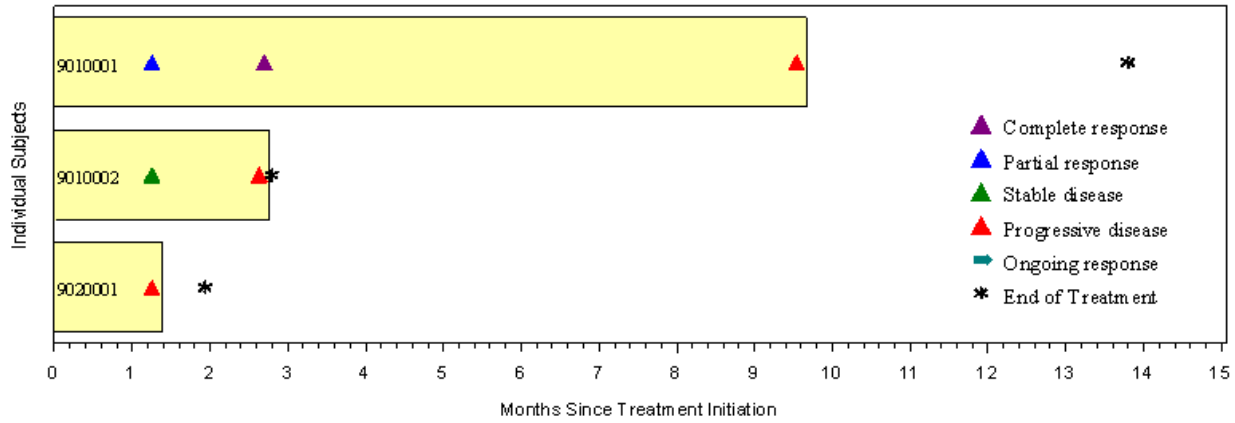
3 名の日本人被験者のうち 1 名は 13 週目に CR が認められ、この抗腫瘍効果は 8.3 ヵ月持続した。被験者 [redacted] は 7[redacted]歳の男性であり、ECOG PS は 0 であった。被験者は転移病変（M1）を有しており、原疾患と転移病変に対する前治療として 1L の全身療法を受けた。原疾患の最初の診断から 1.3 年が経過し、転移病変の診断から 9.5 ヵ月が経過していた。アベルマブは 27 回投与され、投与期間

は 62 週であった。BOR は CR であった。7 週目（最初の腫瘍評価時）に PR、次いで 13 週目に CR が認められ、42 週目に総合効果判定で PD と判定された。IERC 判定による DOR は 8.3 ヵ月であり、PFS は 9.7 ヵ月であった。本被験者は重篤な有害事象（イレウス）の発現により、65 週目に治験薬投与を中止した。本被験者はデータカットオフ前の最終評価日に生存が確認されており、打切りによる OS 期間は 18.5 ヵ月であった。

被験者[redacted]は 7[redacted]歳の男性であり、ECOG PS は 1 であった。被験者は転移病変（M1a）を有しており、原疾患と転移病変に対する前治療として 1L の全身療法を受けた。原疾患の最初の診断から 1.7 年が経過し、転移病変の診断から 5.3 ヵ月が経過していた。アベルマブは 7 回投与され、投与期間は 14 週であった。BOR は SD であった。IERC 判定による PFS は 2.8 ヵ月であった。初回のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）で、本被験者は死亡していた（OS：5.6 ヵ月）。

被験者[redacted]は 7[redacted]歳の女性であり、ECOG PS は 1 であった。被験者は転移病変（M1a）を有しており、原疾患と転移病変に対する前治療として 2L の全身療法を受けた。原疾患の最初の診断から 1.5 年が経過し、転移病変の診断から 11.8 ヵ月が経過していた。アベルマブは 4 回投与され、投与期間は 10 週であった。BOR は PD であった。IERC 判定による PFS は 1.4 ヵ月であった。初回データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）で、本被験者は死亡していた（OS：7.5 ヵ月）。

図 2.5 - 4　　被験者別の独立評価項目レビュー委員会判定による奏効までの期間及び奏効期間（日本人、N = 3）（2.7.3 項図 14 を再掲）



Source: Source: Study EMR100070-003 Technical Report 1, Figure 15.2.2.12c. (modified).
Abbreviations: N, number of subjects.

EMR100070-003 試験パート B に日本人被験者は登録されなかった。

4.3.4　化学療法のヒストリカルデータを参考とした EMR100070-003 試験

4.3.4.1　観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の化学療法及び過去の参考文献の二次化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A

観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A

観察研究 100070-Obs001 の免疫が正常な患者に対する化学療法で報告された最良の結果に対してアベルマブをそれぞれ 2L+療法で比較した場合、

- ORR は、アベルマブで 33.0%（95% CI：23.3～43.8）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A の化学療法では 28.6%（95% CI：8.4～58.1）及びパート A の化学療法では 10.3%（95% CI：2.2～27.4）であった。
- CR 達成は、アベルマブ投与で 88 名中 10 名（11.4%）に認められたのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B ではいずれにも認められなかった。
- 6 ヵ月 DRR は、アベルマブで 30.6%（95% CI：20.9～40.3）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A（95% CI：0.0～23.2）及びパート B（95% CI：0.0～11.9）の化学療法では 0%であった。
- 6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値は、アベルマブで 93%であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B のいずれにも奏効が 3 ヵ月を超えて持続した被験者は認められなかった。
- Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月 PFS 率及び 15 ヵ月 PFS 率は、アベルマブでそれぞれ 30%（95% CI：21～41）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B ではいずれもそれぞれ 0%であった。6 ヵ月 PFS 率は、アベルマブで 40%（95% CI：29～50）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート B では 3.4%（95% CI：0.3～14.9）及びパート A では 0%であった。
- PFS の Kaplan-Meier 曲線は、アベルマブで横ばい傾向を示したのに対し、2L+化学療法では横ばいとはならなかった（図 2.5 - 5 参照）。
- Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月 OS 率は、アベルマブで 70%（95% CI：59～78）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート B の 2L+化学療法では 27.5%（95% CI：13.0～44.2）及び観察研究 100070-Obs001 のパート A の 2L+化学療法では 26.8%（95% CI：7.3～51.5）であった。12 ヵ月 OS 率及び 15 ヵ月 OS 率は、アベルマブでそれぞれ 52%（95% CI：41～62）及び 44%（95% CI：32～54）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B ではどちらにおいてもそれぞれ 0%であった。OS 中央値は、アベルマブで 12.9 ヵ月（95% CI：7.5、評価不能）であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 のパート B では 5.3 ヵ月（95% CI：4.3～6.0）及びパート A では 4.3 ヵ月（95% CI：2.1～6.2）であった。

観察研究 100070-Obs001 パート A（米国）と比べて観察研究 100070-Obs001 パート B（EU）の ORR が低かったのは、EU の実施医療機関の腫瘍評価スケジュールの頻度が一般に少なく（一般に、3 ヵ月ごと）、米国のようにより頻回でなかった（パート A の米国の実施医療機関での評価間隔の中央値は 8 週間であった）ことが、3 ヵ月未満の奏効を早期に検出することができなかったことの一因と考えた。

表 2.5 - 6　主要な試験（EMR100070-003 試験）パート A と観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者の結果

Efficacy Parameter	Study EMR100070-003 12-month minimum follow-up analysis N=88	Study 100070-Obs001 Part A (US) Immunocompetent[a] N=14	Study 100070-Obs001 Part B (EU) Immunocompetent[a] N=29
BOR per RECIST 1.1, n (%)			
Complete Response	10 (11.4)	0	0
Partial Response	19 (21.6)	4 (28.6)	3 (10.3)
Stable Disease	9 (10.2)	2 (14.3)	3 (10.3)
Progressive Disease	32 (36.4)	5 (35.7)	23 (79.3)
Non-CR /Non-PD	0	0	0
Not Evaluable	18 (20.5)	3 (21.4)	0
Objective Response Rate			
Response rate (CR+PR), n (%) (95% CI)	29 (33.0) (23.3, 43.8)	28.6 (8.4, 58.1)	10.3 (2.2, 27.4)
Duration of Response[b]			
Median (95% CI), months	NE (18.0, NE)	1.7 (0.5, 3.0)	1.9 (1.3, 2.1)
Durable response rate[c]			
6-months, %, (95% CI)	30.6 (20.9, 40.3)	0 (0.0, 23.2)	0 (0.0, 11.9)
Progression-free survival			
Median, months (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)	2.2 (1.2, 3.5)	3.0 (2.5, 3.2)
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)	0	3.4 (0.3, 14.9)
12-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (21, 41)	0	0
15-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (21, 41)	0	0
Overall survival			
Median, months (95% CI), months	12.9 (7.5, NE)	4.3 (2.1, 6.2)	5.3 (4.3, 6.0)
6-Month OS rate by KM, % (95% CI)	70 (59,78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)
12-month OS rate by KM, % (95% CI)	52 (41, 62)	0	0

Source: Study EMR100070-003 CSR, Table 15.2.4.1; Study EMR100070-003 Addendum 2, Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.13.1, Table 15.2.4.1 (12-month analysis set); Study 100070-Obs001 study report, Table 13, Table 16.
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; N/n, number of subjects; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response.
Note: All subjects receiving 2L+ chemotherapy in Study 100070-Obs001 were followed until disease progression.
[a] No responses occurred in the immunocompromised group in Part A (n=6) and Part B (n=5). Objective response rate was 20.0% (Part A) and 8.8% (Part B) among all qualified subjects.

[b] Based on number of subjects with confirmed response (CR+PR).
[c] Based on the ORR and the KM estimate for 6-month duration of response.

過去の参考文献の二次化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A

mMCC に対する 2L の化学療法を受けた患者のプロスペクティブな臨床試験データは存在しない（Nghiem ら 2016）。

遠隔転移を伴う MCC 患者に対する 2L の化学療法実施時の奏効の観察所見を要約した唯一の文献として、Iyer らの文献（Iyer ら 2016）が知られており、ORR は 23.3%（30 名中 7 名；95% CI：9.9～42.3）と報告されている。文献では転帰が過大に報告される傾向があり、しかも、Iyer らは、評価不能なデータを除外している（例えば、投与期間中の評価又はベースライン時の測定可能病変がない患者を除外している）。さらに、Iyer らの文献では 2L+ではなく 2L の化学療法を受けた患者のみが対象とされた。また、Iyer らの文献では 2L の化学療法を受けた患者の 13%は免疫抑制状態にあったが、免疫が正常な患者の ORR は報告されていない。EMR100070-003 試験パート A の Per protocol（PP）解析対象集団として、ベースライン時の測定可能病変又は投与期間中の腫瘍評価がない被験者を除外し、Iyer らの文献のコホートにより厳密に対応させたところ、アベルマブの確定 ORR（IERC 判定に基づく）は 40.6%（N=64；95% CI：28.5～53.6）となり、DRR は、Iyer らの文献の DRR 6.7%（95% CI：0.8～22.1）に比べて勝る 37.4%（95% CI：25.5～49.3）となった（表 2.5 - 7）。

アベルマブでは、PFS の Kaplan-Meier 曲線が明確な横ばい傾向を示し、極めて持続的な奏効がみられたのと対照的に、Iyer らの文献では、2L の化学療法実施時の PFS の Kaplan-Meier 曲線は指数関数的に減衰し、早期に 0 に至った（表 2.5 - 7 及び図 2.5 - 5）。

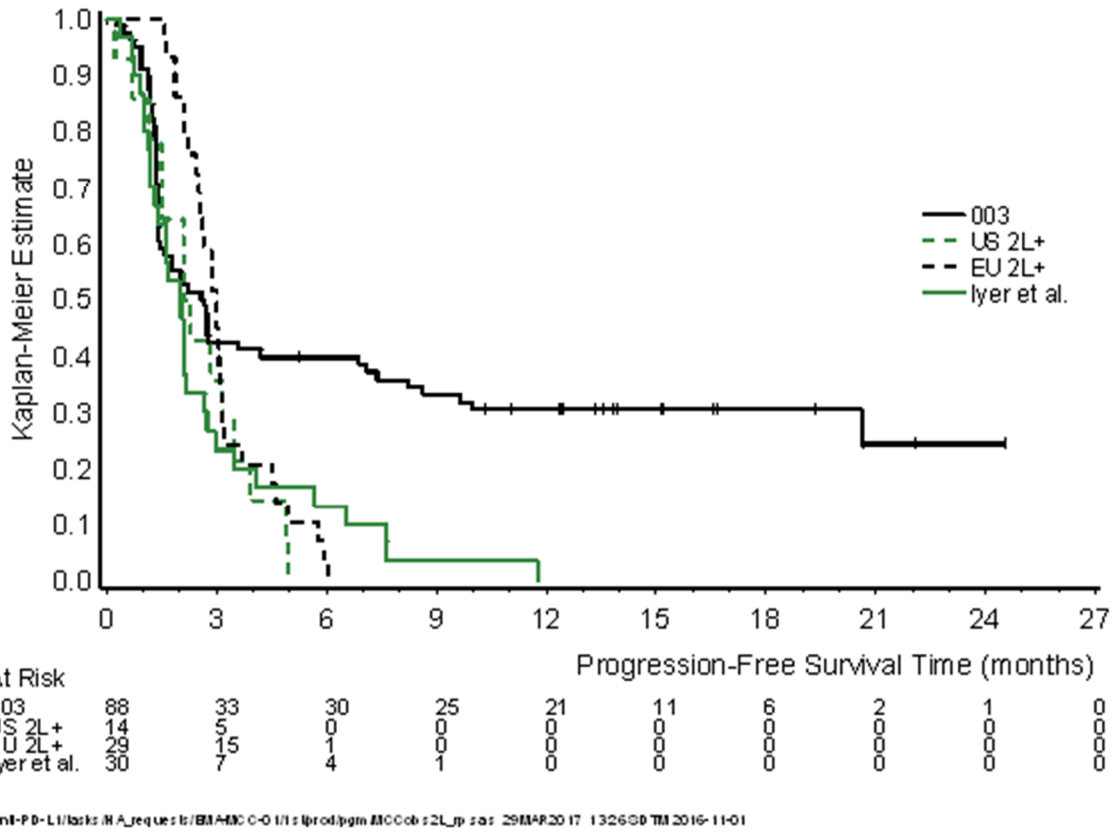
表 2.5 - 7　　EMR100070-003 試験パート A の結果及び二次化学療法のヒストリカル参考文献

Efficacy Parameter	EMR100070-003 12-month minimum follow-up analysis ITT N=88	EMR100070-003 12-month minimum follow-up analysis PP[a] N=64	Retrospective Study by Iyer 2016 N=30[b]
BOR per RECIST 1.1, n (%)			
Complete Response	10 (11.4)	7 (10.9)	1 (3.3)
Partial Response	19 (21.6)	19 (29.7)	6 (20.0)
Stable Disease	9 (10.2)	9 (14.1)	1 (3.3)
Progressive Disease	32 (36.4)	29 (45.3)	22 (73.3)
Not Evaluable	18 (20.5)	0	0
Objective Response Rate			
Response rate, CR+PR, n (%) (95% CI)	29 (33.0) (23.3, 43.8)	26 (40.6) (28.5, 53.6)	7 (23.3) (9.9. 42.3)
Duration of Response			
Median, months (95% CI)	NE (18.0, NE)	NE (18.0, NE)	3.3
6-month by KM, % (95% CI)	93 (74, 98)	92 (72, 98)	NA
Durable response rate			
6-month, % (95% CI)	30.6 (20.9,40.3)	37.4 (25.5,49.3)	6.7 (0.8, 22.1)
Progression-free Survival			
Median (95% CI, months)	2.7 (1.4, 6.9)	2.8 (1.6, 8.2)	2.0 (1.3, 2.7)
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)	44 (31, 55)	13 (4, 28)
12-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (21, 41)	32 (21, 44)	0
15-month PFS rate by KM, % (95% CI)	30 (21, 41)	32 (21, 44)	0

Source: Study EMR100070-003 CSR: Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.13.1, Table 15.2.3.1, Table 15.2.1.1.1p; Table 15.2.2.1p, Table 15.2.3.1p, Study EMR100070-003 Addendum 2 Table 15.2.1.1.1p (12-month analysis), Table 15.2.5.3p (12-month analysis), Table 15.2.2.1p (12-month analysis), Table 15.2.3.1p (12-month analysis; refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).
Abbreviations: BOR, Best Overall Response; CI, Confidence interval; CR, Complete response; KM, Kaplan-Meier; MCC, Merkel cell carcinoma; NA, not available/ not applicable; NE, not estimable; N/n, number of subjects; PD, Progressive disease; PFS, Progression-free survival; PP, Per protocol; PR, Partial response.
[a] Per Protocol Analysis Set. Subjects with measurable disease at Baseline plus at least one on-treatment assessment due to the fact that all subjects met the disease status entry criteria of M1 status, correct MCC histology, and had progressed after prior line of chemotherapy in the metastatic setting; for exploratory, descriptive purposes only.
[b] Of the 30 patients, 4 (13.3%) had systemic immune suppression. Results are from all subjects.

図 2.5 - 5　主要な EMR100070-003 試験パート A（12 ヵ月解析）、観察研究 100070-Obs001（免疫が正常な二次療法以降を受けた患者）及び Iyer らの 2016 年の文献（二次療法）での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

EMR 100070-003, 100070-Obs001 (A+B, immunocompetent subjects) and Iyer et al.: PFS
Cut-off for EMR 100070-003: 2016-09-03



Legend: 003: Study EMR100070-003; EU 2L+: Study 100070-Obs001 Part B (EU), 2L+ chemotherapy; Iyer et al: refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor); US 2L+: Study 100070-Obs001 Part A (US), 2L+ chemotherapy

4.3.4.2　観察研究 100070-Obs001 及び過去の参考文献の一次化学療法を参考とした EMR100070-003 試験パート A 及び EMR100070-003 試験パート B

観察研究 100070-Obs001 及び Iyer らの文献（Iyer ら 2016）では、2L/2L+の化学療法を受けた患者に加え、1L の化学療法を受けた患者の転帰も検討した。

EMR100070-003 試験パート A は、アベルマブによる 2L+の治療が、化学療法による 1L の治療に比べて勝っていることを示した（表 2.5 - 8）。EMR100070-003 試験パート B の中間解析の結果は、アベルマブによる 1L 治療の奏効率はアベルマブによる 2L+治療のそれより高いという予測に合致した。

ORR は、1L 療法としてのアベルマブで 62.5%であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 の 1L 化学療法で報告された最高値は 31.3%であり、Iyer らによって報告された最高値は 58.3%であった。

2L+の治療でのアベルマブの結果と 1L 化学療法のデータの対比から、アベルマブではレジメン数に関わらず持続的奏効が得られることが示唆された。

- DOR の中央値は、アベルマブで未到達であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 の化学療法では 6.7 ヵ月及び文献（Iyer ら 2016）の 1L の化学療法では 2.8 ヵ月であった。DOR の 95% CI は、アベルマブで下限が 18.0 ヵ月と報告されているのに対し、観察研究 100070-Obs001 では上限値が 10.5 ヵ月と報告されている。
- PFS 率は、アベルマブでは 12 ヵ月及び 15 ヵ月時点で 30%（95% CI：21～41）と報告されたのに対し、1L の化学療法で報告された最高値は 12 ヵ月時点で 24.78%（95% CI：13.8～37.4）及び 15 ヵ月時点で 17.34%（95% CI：8.1～29.5）であった［それぞれ、観察研究 100070-Obs001 パート A（米国）の免疫が正常な患者での値］。

下記の PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 2.5 - 6）は、1L のアベルマブ（EMR100070-003 試験パート B）のデータを 1L の化学療法と対比して示したものである。

表 2.5 - 8　　一次療法としての化学療法及びアベルマブ投与の有効性の結果

Efficacy Parameter	EMR100070-003 2L+ (Part A) 12-month minimum follow-up analysis N=88	EMR100070-003 1L (Part B) ≥13-week follow-up N=16	Study 100070-Obs001 Part A (US) Immunocompetent 1st Line[a] N=51	Study 100070-Obs001 Part A (US) All Eligible 1st Line[a] N=67	Iyer 2016 1st line Immunocompetent N=48[b]	Iyer 2016 1st Line N=62[b]
ORR, confirmed BOR, % (95% CI)	33.0 (23.3, 43.8)	62.5 (35.4, 84.8)	29.4 (17.5, 43.8)	31.3 (20.6, 43.8)	58.3 (43.2, 72.4)	54.8 (41.7, 67.5)
Median DOR, months (95% CI)	NE (18.0, NE)	NE (All 10 confirmed responses ongoing)	6.7 (1.2, 10.5)	5.7 (2.6, 8.7)	NA	2.8
6-month DRR, % (95% CI)	30.6 (20.9, 40.3)	ND	15.7 (7.0, 28.6)	14.9 (7.4, 25.7)	NA	17.7 (9.2, 29.5)
6-month PFS rate, % (95% CI)	40 (29, 50)	ND	47.1 (33.0, 59.9)	44.8 (32.7, 56.2)	27.1 (15.5, 40.0)	25.8 (15.7, 37.1)
12-month PFS rate, % (95% CI)	30 (21, 41)	ND	24.78 (13.8, 37.4)	21.8 (12.7, 32.4)	8.33 (2.7, 18.2)	6.5 (2.1, 14.4)
15-month PFS rate, % (95% CI)	30 (21, 41)	ND	17.34 (8.1, 29.5)	NA	6.25 (1.6, 15.5)	4.8 (1.3, 12.2)
6-month OS rate, % (95% CI)	70 (59, 78)	ND	66.7 (52.0, 77.8)	70.1 (57.5, 79.5)	NA	NA

Source: Study EMR100070-003 Addendum 2 (12 months minimum follow-up analysis), Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.13.1, Table 15.2.3.1, Table 15.2.4.1; Study EMR100070-003 Technical Report 1 Table 15.2.1.1.1b, Table 15.2.2.1b; Study 100070-Obs001 study report, Table 14, Table 17; refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

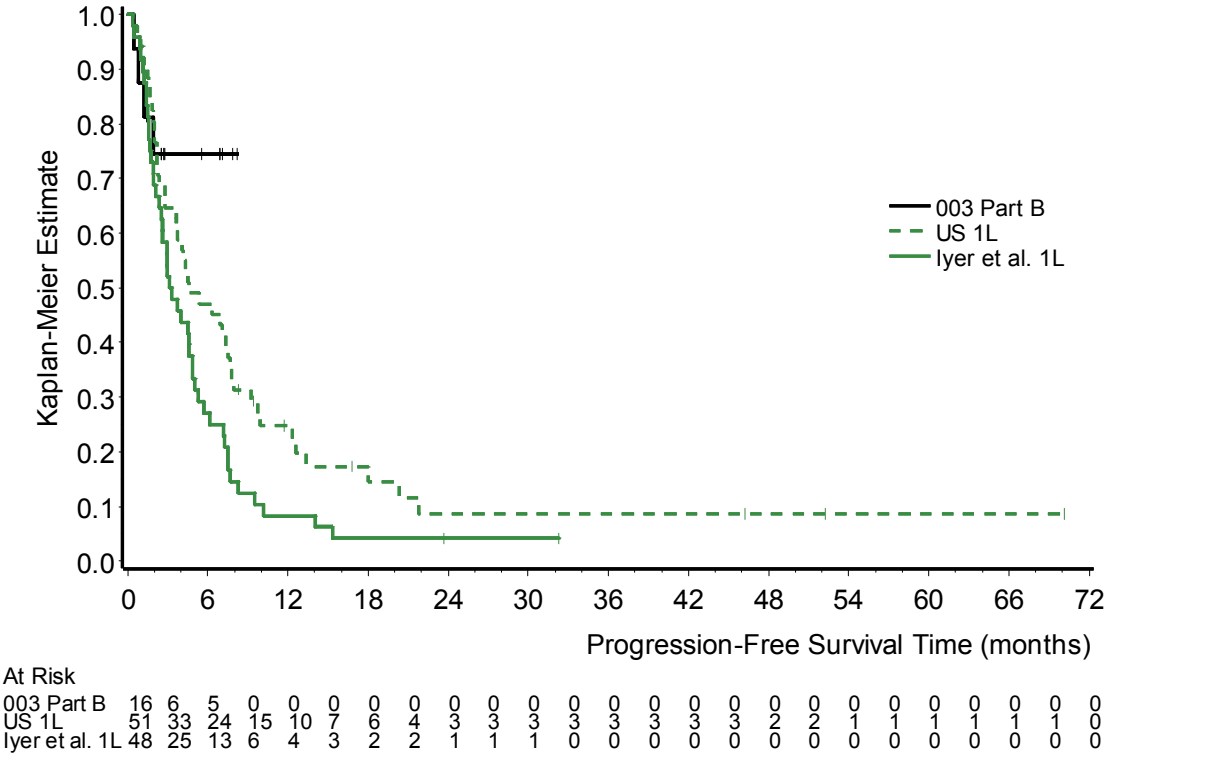
Abbreviations: DOR, duration of response; DRR, durable response rate; NA, not available/ not applicable; ND, Not displayed due to small number of subjects at risk; N/n, number of subjects; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

[a] In the immunocompromised subgroup (n=16), there were 6 responses and an ORR of 37.5%.

[b] Of the 62 subjects, 23% had systemic immune suppression. Refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

図 2.5 - 6　　EMR100070-003 試験パート B、観察研究 100070-Obs001（免疫が正常な患者）及び Iyer らの 2016 年の文献（免疫が正常な患者）の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定 － 全て一次療法

EMR 100070-003 Part B, 100070-Obs001 (A, immunocompetent subjects) and Iyer et al.: PFS
Cut-off for EMR 100070-003: 20[redacted]



root/Anti-PD-L1/tasks/HA_requests/EMA-MCC-01/1st/prod/pgm/MCCobs1L_rp.sas 29MAR2017 13:23 SDTM 2017-02-20

Legend: 003 Part B: Study EMR100070-003 Part B; Iyer et al 1L: 1L chemotherapy, refer to Iyer et al 2016 with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor; US 1L: Study 100070-Obs001 Part A (US), 1L chemotherapy.

4.4　有効性のまとめ

アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与による単剤療法は、mMCC 患者で臨床的に意義のある奏効率と長期間持続する奏効をもたらす。これは、少なくとも 1L の治療を実施後に疾患進行が認められた被験者（N=88）を対象とした主要な試験である EMR100070-003 試験パート A（アベルマブを用いた 2L+の治療）で実施した 12 ヵ月の最短の追跡調査期間での解析に基づくものであり、この試験で報告された ORR は 33.0%（95% CI：23.3～43.8）及び 6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan Meier 推定値は 93%であった。また、転移後の化学療法歴がない被験者を対象とした試験 EMR100070-003 試験パート B（アベルマブを用いた 1L の治療）で実施した早期中間解析では高い奏効率が報告されており、前治療のレジメン数が少ない被験者ほど奏効率が高い傾向が報告された EMR100070-003 試験

パート A のサブグループ解析と一致していた。EMR100070-003 試験パート B（N=29）では、追跡調査期間が最短 13 週間の被験者 16 名の確定 ORR が 62.5%（95% CI：35.4～84.8）、追跡調査期間が最短 6 週間の被験者 25 名の不確定 ORR が 68.0%（95% CI：46.5～85.1）であった。現時点の追跡調査データは不十分であるが、確定奏効は全て、データカットオフの時点で持続中である（3 ヵ月以上持続している確定奏効が 6 名及び 6 ヵ月以上持続している CR が 1 名）。一方で、被験者では、中止後に奏効の持続が認められた。

12 ヵ月以上の追跡調査結果を考慮すると、EMR100070-003 試験パート A では、最短 6 ヵ月の追跡調査（主要解析）の時点で報告された 2L+による奏効の持続がその後も継続している。奏効期間の中央値にはまだ到達しておらず、95%信頼区間の下限が 18 ヵ月であることから、2L+の奏効が持続していることを示している。奏効の持続は、6 ヵ月の奏効持続率 30.6%（95% CI：20.9～40.3）及び 6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値（93%）からも示されている。推定される 12 ヵ月 PFS 率は 30%（95% CI：21～41）であり、15 ヵ月 PFS 率も同様であった。

全生存期間の中央値は 12.9 ヵ月（95% CI：7.5～未到達）、推定される 12 ヵ月全生存率は 52%（95% CI：41～62）、15 ヵ月全生存率は 44%（95% CI：32～54）であった。

試験結果の別の特性（大きな腫瘍での奏効やベースラインからの腫瘍縮小率が大きい奏効など）も臨床的有用性を示している。また、奏効の発現部位は臨床的に意義のあるものであり、内臓病変がある被験者及びリンパ節以外の病変がある被験者のいずれでも奏効が認められた。奏効の発現様式もアベルマブの臨床的に意義のある有用性を示唆していた。時間とともに腫瘍縮小が持続する所見は、免疫調節作用により化学療法とは異なる有用性が得られることを示唆している。最初の進行後も治験薬の投与を継続可能とする治験実施計画書の規定に関しては、被験者 1 名で IERC 判定による「偽増悪」が認められ、本被験者では次の評価時点で PR が認められ、その後、CR に変更となったことから、投与の継続は有用であったと考えられた。奏効が認められた被験者の QOL への影響は全体的に良好であった。患者の報告に基づく評価では、腫瘍の縮小と相関する小～中程度の改善が認められた。また、1 名では外観を損なう腫瘤の退縮が認められた。有効性のサブグループ解析では、全てのサブグループで意義のある奏効率と奏効の持続が示されたことから、アベルマブの投与が有用な可能性が高い被験者の事前の選択に用いることができる臨床的に有用なバイオマーカーは明らかにならなかった。

最後に、アベルマブ投与時の PFS を前化学療法時の TTP と比較した際のハザード比は 0.65（95% CI：0.46～0.92）であり、単群試験である本試験の患者集団で、アベルマブによる十分な臨床効果が得られたことが示唆された。

EMR100070-003 試験パート B でアベルマブを用いた 1L の治療を受けた mMCC 患者でみられた臨床成績は、EMR100070-003 試験パート A でアベルマブを用いた 2L の治療を受けた mMCC 患者でみられた臨床的に意義のある奏効率を再現した。重要なのは、EMR100070-003 試験パート B で認められた高い奏効率が、前化学療法のレジメン数が少ないほど奏効率が高いという EMR100070-003 試験パート A のサブグループ解析でみられた傾向と一致していることである。

mMCC 患者でアベルマブと化学療法を直接比較することはできないが、アベルマブの成績は、文献及び観察研究 100070-Obs001（EMR100070-003 試験と比較するために特別に実施された）で報告されている化学療法のデータが示す臨床的状況と比較して良好であった。

アベルマブを用いた 2L+の治療を 2L 又は 2L+の化学療法で報告された最高の結果と比較した。

- ORR はアベルマブで 33.0%（95 % CI：23.3～43.8）であったが、化学療法では 28.6%（95% CI：8.4～58.1）であった。
- DRR はアベルマブで 30.6%（95% CI：20.9～40.3）であったが、化学療法では 6.7%（95% CI：0.8～22.1）であった。
- Kaplan-Meier 法による PFS 率は、アベルマブでは 6 ヵ月目で 40%（95% CI：29～50）、12 ヵ月目と 15 ヵ月目で 30%（95% CI：21～41）であったが、化学療法では 6 ヵ月目で 13%（95% CI：4～28）、12 ヵ月目で 0%であった。
- PFS の Kaplan-Meier 曲線で、アベルマブは化学療法ではみられなかった横ばい傾向を示した。
- Kaplan-Meier 法による OS 率は、アベルマブでは 6 ヵ月目で 70%（95% CI：59～78）、12 ヵ月目で 52%（95% CI：41～62）、15 ヵ月目で 44%（95% CI：32～54）であったが、化学療法では 6 ヵ月目で 27.5%（95% CI：13.0～44.2）、12 ヵ月目で 0%であった。OS の中央値はアベルマブで 12.9 ヵ月（95% CI：7.5～評価不能）であったが、化学療法では 5.3 ヵ月（95% CI：4.3～6.0）であった。

アベルマブを用いた 2L+の治療成績を 1L の化学療法のデータと比較すると、アベルマブでは治療のレジメン数にかかわりなく奏効が持続することが示唆される。

- アベルマブは奏効期間の中央値に未到達であるが、化学療法の奏効期間の中央値は、観察研究 100070-Obs001 で 6.7 ヵ月、文献（Iyer ら 2016）の 1L の化学療法では 2.8 ヵ月であった。奏効期間の 95% CI に関しては、アベルマブで下限が 18.0 ヵ月であったのに対し、観察研究 100070-Obs001 の化学療法では上限が 10.5 ヵ月と報告された。
- PFS 率は、アベルマブでは 12 ヵ月目と 15 ヵ月目で 30%（95% CI：21～41）と報告されたのに対し、1L の化学療法で報告された最高値は 12 ヵ月目で 24.78%（95% CI：13.8～37.4）、15 ヵ月目で 17.34%（95% CI：8.1～29.5）であった［いずれも観察研究 100070-Obs001 パート A（米国）の免疫が正常な患者集団］。
- PFS の Kaplan-Meier 曲線で、アベルマブは文献の 1L の化学療法ではみられなかった横ばい傾向を示した。

全般的な結論

以上のように、EMR100070-003 試験パート A で実施した追跡調査期間が最短 12 ヵ月の解析で、アベルマブを用いた 2L+の治療で報告された確定 ORR は 33.0%、6 ヵ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値は 93%、12 ヵ月目と 15 ヵ月目の PFS 率は 30%（PFS の Kaplan-Meier 曲線で横ばい傾向を示した）、良好な OS 期間（申請時点で中央値が 1 年を超えている）に基づき、アベルマブの高い奏効率と長期間持続する奏効は臨床的に意義がある。また、EMR100070-003 試験パート B で実施した早期中間解析のデータで、アベルマブを用いた 1L の治療は 62.5%という高い確定 ORR を示した。mMCC は医療ニーズが高いまれな疾患であるという事実と合わせて、アベルマブの臨床成績は、治療のレジメン数にかかわりなく、臨床的に意義のある有用性を mMCC 患者にもたらす機会があることを示している。

EMR100070-003 試験パート A に登録された 3 名の日本人被験者のうち 1 名は 13 週目に CR が認められ、この抗腫瘍効果は 8.3 ヵ月持続した。本申請で日本人を対象とした有効性評価は被験者 3 名で

行われており、被験者数が少なかった主な理由は、本疾患の罹患率が低いためである。しかしながら、本疾患には確立された治療法が存在しないため、少数の被験者であっても有望な有効性成績が得られた意義は大きいと考える。さらに、日本では 65 歳以上の高齢者人口が 2012 年時点で 23.3%を占め、さらに今後増加し続けることを考えると、MCC 患者数も増えていくことが予想される（山﨑ら 2014）。アベルマブは、このような日本人 MCC 患者へ有望な選択肢を与えるものと考える。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性の解析計画

転移性メルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）患者を対象とした EMR100070-003 試験では、2 週間ごとの来院時に安全性を評価した。治験薬の投与は疾患進行又は治験実施計画書で規定したその他の中止基準が発生するまで継続した。本申請の安全性の解析では、mMCC 患者を対象とした主要な試験（EMR100070-003 試験）でアベルマブ 10 mg/kg を投与された被験者を中心に評価した（詳細は 2.7.4.1 項参照）。ただし、mMCC の試験対象集団の被験者数は比較的少ないため（N=88）、転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象とした大規模な第 I 相試験［EMR100070-001 試験、N=1452（10 mg/kg）］及び転移性若しくは局所進行性の固形癌又は胃癌患者を対象とした国内試験［EMR100070-002 試験、N=40（10 mg/kg）］の安全性の解析結果を、mMCC 患者を対象とした EMR100070-003 試験の結果と並べて提示した。

臨床的安全性の概要（Summary of Clinical Safety; SCS）に記載したとおり、mMCC 患者を対象とした EMR100070-003 試験のアベルマブの安全性プロファイルは、様々な進行性の固形癌患者を対象とした EMR100070-001 試験（N=1452）及び EMR100070-002 試験（N=40）と全体的に類似していた（2.7.4 項参照）。試験治療下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event; TEAE）及び特に注目すべき有害事象（adverse event of special interest; AESI）の解析の詳細は SCS に記載した。免疫関連の有害事象（immune-related adverse event; irAE）は免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法の既知の副作用であり、注入に伴う反応（infusion-related reaction; IRR）はモノクローナル抗体の既知の副作用であることから、irAE 及び IRR を AESI として評価した。

ほとんどの IRR は軽度又は中等度で、主にアベルマブの初回投与時に発現し、投与中断又は対症療法により管理可能であった。

5.2　曝露状況

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のアベルマブの投与状況は SCS に記載した（2.7.4 項表 18 参照）。EMR100070-003 試験では、データカットオフ時点でアベルマブ 10 mg/kg の 2 週間間隔の投与を受けた被験者は 88 名であり、投与期間の中央値は 17.0 週（25～75%値：7.4～37.0）、投与回数の最大値は 35 回、累積投与量の中央値は 70.0 mg/kg（25～75%値：30.2～180.1）であった。

EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点でアベルマブ 10 mg/kg の 2 週間間隔の投与を受けた被験者は 1452 名であり、投与期間の中央値は 11.9 週（25～75%値：6.0～18.0）、投与回数の最大値は 51 回、累積投与量の中央値は 50.2 mg/kg（25～75%値：30.0～90.0）であった。

EMR100070-002 試験では、データカットオフ時点でアベルマブ 10 mg/kg の 2 週間間隔の投与を受けた被験者は 40 名であり、投与期間の中央値は 12.0 週（25～75%値：7.1～16.9）、投与回数の最大値は 43 回、累積投与量の中央値は 60.0 mg/kg（25～75%値：35.0～85.0）であった。

患者集団が 3 試験で異なり、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では被験者登録が実施中であることから、現時点では試験間の曝露状況の比較から臨床的な意味を見いだすのは困難であった。ただし、これらの試験には、いずれもアベルマブの投与を 1 年以上継続可能であった被験者が含まれている。

データカットオフ時点の追跡調査期間が短期間であった被験者により TEAE の発現率が過小評価されていないことを保証するため（EMR100070-001 試験では 16.9%の被験者で追跡調査期間が 3 ヵ月以下であり、EMR100070-003 試験ではすべての被験者で追跡調査期間が 3 ヵ月を超えていた）、EMR100070-001 試験の追跡調査期間が 3 ヵ月を超える被験者と全被験者（追跡調査期間が 3 ヵ月以下の被験者を含む）で TEAE の発現率を比較したが、大きな差は認められなかった。

5.3 有害事象

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、すべての TEAE の発現率はいずれも 90%を上回っていた（表 2.5 - 9）。

治験薬と関連性を否定できない TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 70.5%、EMR100070-001 試験で 64.9%、EMR100070-002 試験で 80.0%であった。治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率はそれぞれ 4.5、10.1 及び 7.5%、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はそれぞれ 1.1、6.2 及び 7.5%であった。

重篤な TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 40.9%、EMR100070-001 試験で 39.8%、EMR100070-002 試験で 20.0%であった。死亡に至った TEAE の発現率は、それぞれ 9.1、11.2 及び 5.0%であった。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の多くは、疾患進行又は原疾患の癌と関連ありと判断された。

治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験で 6 名（0.4%）、EMR100070-002 試験で 1 名（2.5%）に認められた（5.3.3.1 項）。治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 5.7%、EMR100070-001 試験で 5.9%、EMR100070-002 試験で 2.5%であり、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、それぞれ 1.1、6.2 及び 7.5%であった。

特に注目すべき有害事象である irAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 15.9%、EMR100070-001 試験で 11.4%、EMR100070-002 試験で 10.0%であり、グレード 3 以上の irAE の発現率は、それぞれ 1.1、1.6 及び 0%であった（5.4 項）。

IRR の発現率は、EMR100070-003 試験で 21.6%、EMR100070-001 試験で 24.2%、EMR100070-002 試験で 30.0%であった。IRR の多くは重症度が低く、グレード 3 以上の IRR の発現率は、それぞれ 0、1.0 及び 0%であった（5.5 項）。

表 2.5 - 9　　TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Any TEAE	86 (97.7)	1359 (93.6)	38 (95.0)
TEAE Grade ≥3	54 (61.4)	723 (49.8)	18 (45.0)
Related TEAE	62 (70.5)	942 (64.9)	32 (80.0)
Related TEAE, Grade ≥3	4 (4.5)	146 (10.1)	3 (7.5)
TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	2 (2.3)	193 (13.3)	6 (15.0)
Related TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	1 (1.1)	90 (6.2)	3 (7.5)
Serious TEAE	36 (40.9)	578 (39.8)	8 (20.0)
Related Serious TEAE	5 (5.7)	85 (5.9)	1 (2.5)
TEAE Leading to Death	8 (9.1)	163 (11.2)	2 (5.0)
Related TEAE Leading to Death	0	6 (0.4)	1 (2.5)
irAE[a]	14 (15.9)	165 (11.4)	4 (10.0)
IRR[a]	19 (21.6)	352 (24.2)	12 (30.0)
Treatment Related IRR	19 (21.6)	336 (23.1)	11 (27.5)

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 24
[a] Incidence according to the updated definition for irAEs and IRRs.
irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment emergent adverse event

5.3.1　　比較的よく見られる有害事象

EMR100070-003 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、疲労、下痢、悪心、食欲減退、末梢性浮腫、便秘、咳嗽及び関節痛であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、疲労、悪心、便秘、下痢、注入に伴う反応、食欲減退及び体重減少であった。EMR100070-002 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、貧血、悪心、発熱、注入に伴う反応、食欲減退、嘔吐、そう痒症及び皮膚乾燥であった（2.7.4 項表 2.7.4-26 参照）。

TEAE の種類及び事象別の発現率は、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で全体的に類似していた。irAE 及び IRR を除き、これらの試験で発現率が高かった TEAE の種類は、1 レジメン以上の前治療の抗癌治療後に疾患が進行した進行性又は転移性の癌患者に予測されるものであった。

5.3.2　　グレード 3 以上の有害事象及び治験薬と関連性を否定できない有害事象

グレード 3 以上の有害事象

グレード 3 以上の TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 61.4%、EMR100070-001 試験で 49.8%、EMR100070-002 試験で 45.0%であった。

EMR100070-003 試験では、発現率が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE は、貧血（10.2%）、リンパ球減少症（6.8%）及び高血圧（5.7%）であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE は疾患進行（8.3%）であった。EMR100070-002 試験では、発現率が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE は、貧血（20.0%）、イレウス（5.0%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.0%）であった。

発現率が高かったグレード 3 以上の TEAE は、貧血の悪化及びリンパ球減少症／リンパ球数減少であった。これらの事象は進行性癌患者によく見られる事象であり、前治療の化学療法の持ち越し効果である可能性がある（EMR100070-003 試験では、すべての被験者が細胞毒性作用を有する化学療法による前治療を受けていた）。グレード 3 以上の TEAE の種類及び発現率は、各試験の患者集団に予測されるものであった。グレード 3 以上の TEAE の発現率の試験間の差は、3 試験の患者集団、試験デザイン及び観察期間の違いによるものと考えられた。

治験薬と関連性を否定できない有害事象

治験薬と関連性を否定できない TEAE の多くは重症度が低く（グレード 1 又は 2）、治験薬と関連性を否定できない重症度が高い（グレード 3 以上の）TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 4.5%、EMR100070-001 試験で 10.1%、EMR100070-002 試験で 7.5%であった（Module 2.7.4 表 31 参照）。EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上のリンパ球減少症が 2 名（2.3%）に認められ、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率はいずれも 1%未満であった。EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の貧血が 2 名（5.0%）に認められ、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。

5.3.3　死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.3.1　死亡

死亡した被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 48.9%、EMR100070-001 試験で 37.6%、EMR100070-002 試験で 40.0%であった（2.7.4 項表 2.7.4-32 参照）。主な死因は疾患進行であった。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡に至った TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 9.1%、EMR100070-001 試験で 11.2%、EMR100070-002 試験で 5.0%であった（2.7.4 項表 2.7.4-33 参照）。最も発現率が高かった死亡に至った TEAE は疾患進行（EMR100070-003 試験で 4.5%、EMR100070-001 試験で 7.1%、EMR100070-002 試験で 0%）であった。その他の死亡に至った TEAE は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では各 1 名、EMR100070-001 試験では各 1%未満の被験者に認められた。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は 7 名（0.5%）（EMR100070-001 試験で 6 名、EMR100070-002 試験で 1 名）に認められた。これら 7 名を以下及び表 2.5 - 10（治験薬最終投与後 30 日より後の死亡例を含む）に簡潔に要約する。詳細は 2.7.4.2.1.5 項に記載した［詳細な情報は EMR100070-001 試験総括報告書（clinical study report; CSR）15.3.4 項及び EMR100070-002 試験 CSR 15.3.4 項参照］。

- 被験者 100070-001-120-0014：被験者は 5■歳の女性の転移性乳癌患者であり、ベースライン時に既知の肝転移を有していた。スクリーニング時からアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase; ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase; AST）増加が持続していた。被験者はグレード 3 の自己免疫性肝炎を発現した。高用量ステロイドによる治療が行われたが、被験者は 48 日目（治験薬の計 3 回の投与後）に急性肝不全のため死亡した。治験担当医師及び治験依頼者は、自己免疫性肝炎及び急性肝不全は治験薬と関連ありと判断した。剖検は行われなかった。他の原因として、肝、骨及び肺転移を伴う原疾患の乳癌の進行が考えられた。
- 被験者 100070-001-908-0003：被験者は 5■歳の女性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であった。スクリーニング時の ALT 及び AST は基準値内であり、肝転移は認められなかった。被験者は 14 日目にグレード 3 の自己免疫性肝炎及びグレード 4 の肝不全を発現した。肝炎のため高用量ステロイドによる治療が行われたが、15 日目に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は、自己免疫性肝炎及び肝不全は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。治験依頼者は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した。他の原因として、原疾患の癌、併用薬（ランソプラゾール、レバミピド、phazyme 及びオキシコドン）及び腹水培養陽性により示唆された腹膜炎が考えられた。
- 被験者 100070-001-172-0004：被験者は 7■歳の女性の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer; NSCLC）患者（二次療法）であった。その他の関連する病歴は、持続中の胸水及び呼吸困難並びに元喫煙者であった。20■年 ■月及び ■月に肺の放射線療法が行われた。被験者は 11 日目に放射線性肺臓炎を発現し、19 日目に当該事象のため死亡した（グレード 5。なお、データカットオフ後に治験担当医師は死因を疾患進行と報告し、放射線性肺臓炎は死因ではないと判断され、グレード 5 から 4 へ変更された）。胸腔穿刺が行われ、1200 mL の胸水が除去された。胸水の病理学的検査の結果、悪性腺癌が認められた。治験担当医師は、放射線性肺臓炎は治験薬と関連ありと判断した。治験依頼者は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-001-139-0004：被験者は 4■歳の女性の転移性乳癌患者であった。被験者は 23 日目に呼吸窮迫及び敗血症を発現し、40 日目にこれらの事象のため死亡した（グレード 5）。胸部 computed tomography（CT）検査の結果、壊死性肺転移、リンパ節及び皮膚結節、両側性の依存性無気肺、軽度の縦隔浮腫、並びに気管支血管周囲のすりガラス陰影を含む転移性病変のサイズ及び数の増加が認められた。胸部 X 線検査の結果、結節性肺転移、混合型肺血管うっ血及び軽度の肺水腫が示唆された。肺専門医の診察によると、被験者の症状は、既知の多数／大規模の肺転移、パクリタキセルの投与歴、放射線療法とゲムシタビンとの併用を含む様々な原因によるものであった。治験担当医師は、呼吸窮迫は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。敗血症は治験薬と関連なし、原疾患と関連ありと判断した。治験依頼者は、呼吸窮迫及び敗血症は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-001-403-0013：被験者は 6■歳の男性の NSCLC 患者（二次療法）であった。その他の関連する病歴は、治験薬投与開始前から持続する呼吸困難、呼吸不全、低酸素症及び咳嗽であった。被験者は 1 日目に急性呼吸窮迫症候群を発現し、6 日目に当該事象のため死亡した（グレード 5）。被験者は、急性劇症 E 型肝炎と関連する慢性呼吸不全に続発する数件の急性呼吸代償不全を伴う敗血症と診断された。治験担当医師は、急性呼吸窮迫は治験薬と関連ありと

判断したが、他の原因として病歴も提示した。治験依頼者は、急性呼吸窮迫及び急性劇症 E 型肝炎は治験薬と関連なしと判断した。

- 被験者 100070-001-208-0029：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 5■歳の男性の尿路上皮癌患者であった。被験者は 20 日目に肺臓炎を発現し、24 日目に当該事象のため死亡した（グレード 5)。被験者は脱水、憩室炎（グレード 3）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（グレード 3）のため入院した。被験者は軽快していたが、19 日目に息切れを発現した。20 日目に CT 検査が実施され、肺塞栓症及び大動脈解離の所見は認められず、受動無気肺を伴う左側に中等量及び右側に少量の胸水が認められた。肺門周囲のすりガラス陰影は肺水腫を示すものと考えられ、重複肺炎の可能性は除外できなかった。また、広範囲の縦隔及び肺門リンパ節腫脹、肝及び骨転移が認められた。高用量ステロイドによる治療が行われたが、被験者は 24 日目に肺臓炎のため死亡した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。治験依頼者は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。
- 被験者 100070-002-008-0003：被験者は 6■歳の男性の胃癌患者であった。その他の関連する病歴は、高血圧、貧血、食欲減退、便秘、腫瘍疼痛、低血圧、心房細動及び腎機能障害であった。

  被験者は 2 日目に四肢浮腫、クレアチニン増加及び脱水、9 日目に急性腎不全、11 日目に腫瘍崩壊症候群（臨床経過及び臨床検査値に基づく）を発現し、12 日目に急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群のため死亡した（グレード 5)。本事象のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群は治験薬と関連ありと判断した。治験依頼者は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した。なお、データカットオフ後の剖検報告書に基づき、治験担当医師は急性腎不全、腫瘍崩壊症候群、四肢浮腫及び大腸炎の事象名を多臓器不全に変更した。治験担当医師は、多臓器不全は治験薬と関連なしと判断した。

表 2.5 - 10　治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の一覧

Subject No.	Age/Gender/ Diagnosis	Cause of Death MedDRA Verbatim/ Preferred Terms	Toxicity Grade	No. of Infusions Before AE Onset	Last Avelumab Dose (mg/kg)	Time Since First Dose (days)	Time Since Last Dose Prior to Death (days)
100070-001-120-0014	5[redacted]/female/mBC	Acute liver failure/ 急性肝不全	Grade 5	3	10	47	19
100070-001-908-0003[a]	5[redacted]/female/GEJ	Autoimmune hepatitis/ 自己免疫性肝炎	Grade 3	1	10	15	15
		Hepatic failure/ 肝不全	Grade 4	1	10	15	15
100070-001-172-0004[b,c]	7[redacted]/female/NSCLC	Pneumonitis radiation induced/ 放射線性肺臓炎	Grade 5	1	10	18	19
100070-001-139-0004[c]	4[redacted]/female/mBC	Respiratory distress/ 呼吸窮迫	Grade 5	2	10	40	26
100070-001-403-0013[c]	6[redacted]/male/NSCLC	Acute respiratory distress/ 急性呼吸窮迫症候群	Grade 5	1	10	6	6
100070-001-208-0029	5[redacted]/male/UC	Pneumonitis/ 肺臓炎	Grade 5	1	10	23	24
100070-001-168-0004[c,d]	7[redacted]/female/NSCLC	Acute respiratory failure/ 急性呼吸不全	Grade 5	2	10	52	38
100070-002-008-0003	6[redacted]/male/GC	Acute kidney injury/ 急性腎不全	Grade 5	1	10	12	12
		Tumor lysis syndrome/ 腫瘍崩壊症候群	Grade 5	1	10	12	12

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 34

[a] Autoimmune hepatitis Grade 3 and hepatic failure Grade 4 were reported with a fatal outcome.

[b] Outcome of event changed to 'not recovered', and 'disease progression' cited as reason for death after data cut off.

[c] The causality assessment reported is per the reporting investigator. Events assessed as not related to study treatment by the sponsor: Subjects 100070-001-172-004, 100070-001-139-004, 100070-001-403-0013, and 100070-001-168-0004.

[d] Event leading to death considered related to avelumab therapy by the investigator, but with an onset > 30 days after last treatment administration.

AE=adverse event, GC=gastric cancer, GEJ=gastroesophageal junction, mBC=metastatic breast cancer, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NSCLC=non-small cell lung cancer, and UC=urothelial carcinoma

5.3.3.2　重篤な有害事象

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で最も発現率が高かった重篤な TEAE は、疾患進行（EMR100070-003 試験で 4.5%、EMR100070-001 試験で 8.3%、EMR100070-002 試験で 0%）であった（2.7.4 項表 2.7.4-35 参照）。EMR100070-003 試験では、2 名以上に発現したその他の重篤な TEAE は、急性腎不全、貧血、腹痛、無力症、蜂巣炎及び全身健康状態低下であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 2%超のその他の重篤な TEAE は、呼吸困難、腹痛、胸水及び肺炎であった。EMR100070-002 試験では、重篤なイレウスが 2 名（5.0%）に認められ、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE は 5 名（5.7%）に 6 件（腸炎、注入に伴う反応、トランスアミナーゼ上昇、軟骨石灰化症、滑膜炎、尿細管間質性腎炎が各 1 件）認められた［Integrated Summary of Safety（ISS）一覧表 12.6.15 参照］。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は同程度（5.9%）であり、2 名以上に発現した事象は注入に伴う反応、肺臓炎、発熱、呼吸困難、嘔吐、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、大腸炎、下痢、自己免疫性肝炎、自己免疫障害、腹痛、無力症、疲労、限局性浮腫、非心臓性胸痛、トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE（腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全）は 1 名（2.5%）に認められた。

5.3.3.3　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 TEAE の発現率は低く（各試験で 2.3～15.0%）、アベルマブの忍容性は全体的に良好であったことが示唆された。EMR100070-003 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE（心嚢液貯留及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 名）は 2 名（2.3%）に認められた（2.7.4 項表 2.7.4-37 参照）。EMR100070-001 試験では、発現率が 1%超の治験薬の投与中止に至った TEAE は、注入に伴う反応（2.1%）及び疾患進行（2.0%）であった。EMR100070-002 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 15.0%であり、内訳は貧血、大腸炎、腹水、悪心、嘔吐、胃出血、上部消化管出血、疲労、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱水、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全が各 1 名であった。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（トランスアミナーゼ上昇）は 1 名に認められた（Module 2.7.4 表 38 参照）。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 6.2%であり、発現率が 2%以上の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は、注入に伴う反応（2.1%）であった。EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 7.5%であり、内訳は貧血、大腸炎、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱水、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全が各 1 名であった。

5.4　免疫関連の有害事象（irAE）

本項では、AESI のうちアベルマブの作用機序に起因する可能性のある事象を irAE として重点的に評価した。SCS に記載したように、irAE の可能性のある事象を以下の 2 段階の方法で解析した（2.7.4.2.1.8.1 項参照）：

1　第 1 段階：irAE の各カテゴリー［発疹、大腸炎、肺臓炎、肝炎、腎炎及び腎機能障害、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病及び下垂体障害のサブカテゴリーを含む）及びその他］に該当する ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）の基本語（preferred term; PT）の一覧を作成した。

2　第 2 段階：MedDRA PT の一覧により特定された有害事象を事前に規定した免疫関連の副作用の定義を用いて医学的に評価した。

irAE の可能性のある事象を特定するため、MedDRA PT の一覧を用いて臨床データベースから事象を検索した。irAE のカテゴリー及び MedDRA PT の一覧（治験薬との因果関係を問わない）は、抗プログラム細胞死 1（programmed death 1; PD-1）及び抗プログラム細胞死リガンド 1（programmed death ligand 1; PD-L1）モノクローナル抗体の免疫関連の副作用の既知の標的器官、抗 PD-1 抗体のニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書及びアベルマブの投与経験を考慮して設定した。MedDRA PT の一覧を可能な限り標準化するため、目的とする事象の検索に利用可能な場合は MedDRA の高位語及び標準検索式を用いた。各カテゴリーに該当する MedDRA PT の一覧は 2.7.4.2.1.8 項に記載した。

第 2 段階（医学的評価）では、第 1 段階の検索で特定された irAE の可能性のある事象が免疫関連の副作用の基準（定義）をすべて満たすかどうかを、2 名の医学の専門家（治験依頼者が雇用）が以下の手順で評価した（以下のすべての基準を満たすことが必要）：

1　当該事象がアベルマブ投与開始から最終投与の 90 日後までに発現。

2　当該事象が発現後 7 日以内に自発的に（コルチコステロイド／免疫抑制薬による治療なしで）回復しない。

3　当該事象に対してコルチコステロイド又はその他の免疫抑制薬による治療が行われた。［内分泌障害のみ：当該事象に対してホルモン補充療法（又はコルチコステロイド若しくはその他の免疫抑制薬による治療）］が行われた。

4　当該事象と関連のあるアベルマブ以外の明らかな原因又は病理組織学的診断／生検結果が存在しない。

2 名の医学の専門家の評価結果が異なる場合、3 人目の医学の専門家による最終評価を行うこととした。

5.4.1　概要

irAE の発現率は EMR100070-003 試験で 15.9%、EMR100070-001 試験で 11.4%、EMR100070-002 試験で 10.0%であった（表 2.5 - 11）。個別の irAE の発現率は比較的低かった。EMR100070-003 試験で

は、3 名以上に発現した irAE は甲状腺機能低下症及び発疹であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 1%超の irAE は甲状腺機能低下症、そう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹であった。EMR100070-002 試験で発現した irAE は、そう痒症 3 名（7.5%）、斑状丘疹状皮疹 2 名（5.0%）、甲状腺機能低下症、発疹及び甲状腺機能亢進症各 1 名（2.5%）であった。

EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の irAE（トランスアミナーゼ上昇）が 1 名（1.1%）に認められた。グレード 4 又は 5 の irAE は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の irAE は 23 名（1.6%）に認められた。グレード 4 以上の irAE は 5 名（0.3%）に認められた［肺臓炎 2 名（0.1%）、急性肝不全、自己免疫障害及び肝不全各 1 名（0.1%）］。これらの被験者の詳細は免疫関連の肺臓炎、免疫関連の肝炎及びその他の irAE の各項に記載した。死亡に至った irAE は 3 名に認められた：被験者 100070-001-208-0029（肺臓炎）、被験者 100070-001-120-0014（急性肝不全）及び被験者 100070-001-908-0003（肝不全及び自己免疫性肝炎）（ISS 一覧表 12.7.1.10 参照）。これらの被験者の詳細は SCS に記載した（2.7.4.2.1.5 項参照）。

表 2.5 - 11　　すべての irAE

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	All Grades	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**
Number of Subjects with at least one Event	14 (15.9)	1 (1.1)	165 (11.4)	23 (1.6)	4 (10.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	0 (0.0)	55 (3.8)	1 (0.1)	1 (2.5)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	22 (1.5)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
発疹	3 (3.4)	0 (0.0)	20 (1.4)	1 (0.1)	1 (2.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	20 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
下痢	2 (2.3)	0 (0.0)	11 (0.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
自己免疫障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虹彩炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
類天疱瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Refer to Module 2.7.4 Tables 42 and 44

[a] Additional discussion and subsequent re-evaluation of the case of Grade 1 encephalopathy (Subject 100070-001-186-0013) led to the conclusion that the case was erroneously assessed as immune-related, and the classification will be corrected.

N=number of subjects

治験薬の投与中断に至った irAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 2.3%、EMR100070-001 試験で 1.7%、EMR100070-002 試験で 0%、治験薬の投与中止に至った irAE の発現率は、それぞれ 1.1、1.4 及び 0%であった。

irAE の表示は主に TEAE の報告期間及び治験薬最終投与の 90 日後までに限られていたが、これは標準の安全性評価スケジュールでバイアスのない発現率の推定を行うためであった。すべての事象を網羅するため、TEAE の報告期間の後に発現した irAE も集計した。

TEAE の報告期間の後から治験薬最終投与の 90 日後までに発現した irAE［新規発現及び重症度の変化（低下又は上昇）］は 12 名に認められた。これらの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、

irAE の新規発現又は悪化に該当する事象は 12 名中 4 名のみであった。被験者 100070-001-122-0017 では甲状腺機能低下症のグレード 1 からグレード 2 への悪化が認められた。irAE の新規発現は 3 名（いずれも EMR100070-001 試験）に認められ、被験者 100070-001-101-0091 及び 100070-001-908-0004 でグレード 2 の甲状腺機能低下症、被験者 100070-001-148-0001 でグレード 2 の全身性皮疹が認められた。

アベルマブ投与中に irAE に対するステロイドによる治療を受けた被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 4.5%、EMR100070-001 試験で 5.2%、EMR100070-002 試験で 2.5%であった。アベルマブ投与中に irAE に対する高用量コルチコステロイドによる治療を受けた［事象（全グレード）発現中に投与された］被験者の割合は、それぞれ 4.5、3.0 及び 0%であった。グレード 3 以上の irAE に対する高用量コルチコステロイドによる治療を受けた被験者の割合は、それぞれ 1.1、1.2 及び 0%であった。

5.4.2　カテゴリー別の irAE

5.4.2.1　免疫関連の肺臓炎

免疫関連の肺臓炎は EMR100070-001 試験で 12 名（0.8%）に認められた（Module 2.7.4 表 48 参照）。大部分の免疫関連の肺臓炎はグレード 1 又は 2 であった（12 名中 8 名）。

死亡に至った免疫関連の肺臓炎は 1 名（0.1%）に認められた［被験者 100070-001-208-0029（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）］。

また、グレード 3 の免疫関連の肺臓炎は 2 名（0.1%）（いずれも回復）、グレード 4 の免疫関連の肺臓炎は 1 名（0.1%）に認められた。

免疫関連の肺臓炎を発現した 12 名はいずれもコルチコステロイドによる治療を受け（うち 9 名が高用量コルチコステロイド）、3 名が治験薬の投与を中断し、1 名が治験薬の投与を中止した。

免疫関連の肺臓炎は 12 名中 9 名で回復し、回復時期の中央値は 21 日であった。グレード 3 以上の免疫関連の肺臓炎は 4 名中 2 名で回復し、回復時期の中央値は 9 日であった。

免疫関連の肺臓炎の詳細は Module 2.7.4.2.1.8.1.3.1 に記載した。

5.4.2.2　免疫関連の大腸炎

免疫関連の大腸炎は EMR100070-003 試験で 2 名（2.3%）、EMR100070-001 試験で 13 名（0.9%）に認められ、最も発現率が高かった事象は下痢であった（2.7.4 項表 2.7.4-50 参照）。EMR100070-002 試験では、免疫関連の大腸炎は認められなかった。

グレード 3 の免疫関連の大腸炎は EMR100070-001 試験で 3 名（0.2%）に認められた。このうち 2 名は治療（コルチコステロイドによる治療及び治験薬の投与中止を含む）後に回復し、1 名はコルチコステロイドによる治療後にグレード 1 へ軽快した。いずれの試験でもグレード 4 又は 5 の免疫関連の大腸炎は認められなかった。

免疫関連の大腸炎を発現した 15 名はいずれもコルチコステロイドによる治療を受け（うち 12 名が高用量コルチコステロイド）、4 名が治験薬の投与を中断し、3 名が治験薬の投与を中止した。

免疫関連の大腸炎（全グレード）は 15 名中 10 名で回復し、回復時期の中央値は 18 日であった。

1 名で認められた自己免疫障害（その他の irAE）は、免疫関連の大腸炎として集計されるべきであった。本被験者（被験者 100070-001-101-0100）は数件の下痢を発現し、irAE と判断されていたため、既に免疫関連の大腸炎として集計されていた。

免疫関連の大腸炎の詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.2 項に記載した。

5.4.2.3　免疫関連の肝炎

免疫関連の肝炎は EMR100070-003 試験で 1 名（1.1%）、EMR100070-001 試験で 13 名（0.9%）に認められた（2.7.4.2.1.8.1.3.3 項表 2.7.4-52 参照）。最も発現率が高かった免疫関連の肝炎はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

死亡に至った免疫関連の肝炎は 2 名に認められ（いずれも EMR100070-001 試験）、いずれも治験薬と関連ありと判断された（被験者 100070-001-120-0014 及び 100070-001-908-0003）。いずれの被験者でも剖検は行われず、免疫関連の病因を確認することはできなかった（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

いずれの試験でも他にグレード 4 の事象は認められなかった。

グレード 3 の免疫関連の肝炎は 7 名に認められ、このうち EMR100070-003 試験の 1 名（被験者 100070-003-105-0002）は 19 日目にグレード 3 の重篤なトランスアミナーゼ上昇を発現した。ベースライン時にグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（51 IU/L、基準値：5～37 IU/L）、正常な AST（32 IU/L、基準値：10～37 IU/L）、試験参加前から存在するグレード 1 の黄疸及び転移性膵腫瘤が認められた。コルチコステロイドによる治療が行われ、15 日目に本事象のため治験薬の投与が中止された。本事象は 49 日目にグレード 2 に軽快した。

免疫関連の肝炎を発現した被験者はいずれもコルチコステロイドによる治療を受け（うち 10 名が高用量コルチコステロイド）、2 名が治験薬の投与を中断し、6 名が治験薬の投与を中止した（2.7.4 項表 2.7.4-52 参照）。

免疫関連の肝炎（全グレード）は 14 名中 9 名で回復し、回復時期の中央値は 50 日であった。

免疫関連の肝炎の詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.3 項に記載した。

1 名（被験者 100070-001-101-0072）で認められたグレード 3 の自己免疫障害は、免疫関連の肝炎として集計されるべきであった。本被験者は 56 歳の女性の NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 1 年 2 ヵ月後）にグレード 3 の自己免疫障害を発現した。試験参加中に非重篤の甲状腺機能低下症も発現した。449 日目の治験薬の投与のための来院時にグレード 3 の無症候性の肝酵素上昇が認められた。2 日後に肝酵素上昇は症候性となり、悪心、嘔吐、脱力及び片頭痛様頭痛が認められた。対症療法及び精密検査のため、被験者は入院した。プレドニゾン 80 mg/日による高用量ステロイド療法が行われ、本事象は回復した（持続期間：15 日）。肝生検は行われなかった。治験薬の投与は中止された。治験担当医師は、自己免疫障害は治験薬と関連ありと判断した。

本被験者を追加した場合、免疫関連の肝炎は計 15 名（1%、EMR100070-001 試験で 14 名、EMR100070-003 試験で 1 名）となる。詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.11 項に記載した。

5.4.2.4　免疫関連の内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病及び下垂体障害）

免疫関連の甲状腺障害

免疫関連の甲状腺障害は、EMR100070-003 試験で 5 名（5.7%）、EMR100070-001 試験で 66 名（4.5%）、EMR100070-002 試験で 1 名（2.5%）に認められた（2.7.4 項表 2.7.4-55 参照）。

これらの試験では、最も発現率が高かった事象は甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症であった。ほとんどの免疫関連の甲状腺障害はグレード 1 又は 2 であり、EMR100070-001 試験でグレード 3 の甲状腺機能低下症が 1 名（0.1%、被験者 100070-001-103-0016）に認められた（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

すべての被験者が免疫関連の甲状腺障害に対する薬物治療（主に甲状腺ホルモン補充療法）を受け、コルチコステロイドによる治療を受けた被験者は、EMR100070-003 試験で 0/5 名、EMR100070-001 試験で 10/66 名、EMR100070-002 試験で 0/1 名であり、高用量ステロイドによる治療を受けた被験者はそれぞれ 0/5 名、5/66 名及び 0/1 名であった。免疫関連の甲状腺障害が回復した被験者はそれぞれ 2/5 名、17/66 名及び 0/1 名であった。ホルモン補充療法下の免疫関連の甲状腺障害の回復時期の中央値はそれぞれ未到達（範囲：42～372 日以上）、未到達（範囲：1～535 日以上）及び 105.0 日（範囲：15～147 日以上）であった。ホルモン補充療法の継続により、甲状腺機能低下症はほとんどの被験者で未回復と報告された。グレード 3 以上の免疫関連の甲状腺障害を発現した 1 名は未回復であった（詳細は上記）。

原発性と続発性の甲状腺障害を区別するため、EMR100070-001 試験（拡大パート）のベースライン時の評価と投与期間中の 1 回以上の評価を受けた被験者を対象に遊離サイロキシン（free thyroxine; FT4）及び甲状腺刺激ホルモン（thyrotropin; TSH）のベースラインからの変化を評価した。EMR100070-003 試験では、FT4 及び TSH の記述統計量の推移を評価した。詳細は 5.7.3 項及び 2.7.4.3.2.5 項参照。

治験薬の投与中止に至った免疫関連の甲状腺障害は、EMR100070-001 試験で 1 名（0.1%）に認められた。

EMR100070-003 試験では、TSH 及び FT4 の測定値に基づく原発性の免疫関連の甲状腺障害が 5 名に認められ、内訳は甲状腺機能低下症が 3 名（被験者 100070-003-204-0002、100070-003-209-0003 及び 100070-003-302-0005）、甲状腺機能亢進症及びその 1.5 ヵ月後に発現した甲状腺機能低下症が 1 名（被験者 100070-003-601-0001）、甲状腺機能亢進症が 1 名（被験者 100070-003-407-0003）であった（EMR100070-003 試験 CSR15.3.4 項及び一覧表 12.7.1.10 参照）。

EMR100070-001 試験では、TSH 及び FT4 の測定値に基づく原発性の免疫関連の甲状腺障害は 66 名に認められ、このうち 53 名が原発性と判断された（甲状腺機能低下症が 47 名、甲状腺機能亢進症が 3 名、自己免疫性甲状腺炎又は甲状腺炎の後に発現した原発性甲状腺機能低下症が 3 名）。残りの被験者では、利用可能な臨床検査値から結論を得ることはできなかった。

免疫関連の副腎機能不全

免疫関連の副腎機能不全は EMR100070-001 試験で 6 名（0.4%）に認められ、内訳はグレード 2 の事象が 5 名（0.3%）、グレード 3 の事象が 1 名（0.1%）であった（2.7.4 項表 2.7.4-57 参照）。病歴、検査及び臨床検査値を評価した結果、免疫関連の副腎機能不全のうち 3 名は原発性、2 名は続発性、1 名は原因不明であった（詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.6 項参照）。

グレード 3 の免疫関連の副腎機能不全は 1 名（被験者 100070-001-132-0002）に認められた（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

すべての被験者がコルチコステロイドによる治療を受け、高用量コルチコステロイドによる治療を受けた被験者は 2/6 名であった。治験薬の投与中止に至った免疫関連の副腎機能不全は EMR100070-001 試験で 1 名（0.1%）に認められた。

免疫関連の副腎機能不全（全グレード）が回復した被験者は 1/6 名であり、回復時期の中央値は推定不能であり、最小値は 2 日、最大値は 170 日以上であった。グレード 3 以上の免疫関連の副腎機能不全 1 件はデータカットオフ時点で未回復であった。

免疫関連の内分泌障害、免疫関連の甲状腺障害及び免疫関連の副腎機能不全の詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.8.1.3.4 項、2.7.4.2.1.8.1.3.5 項及び 2.7.4.2.1.8.1.3.6 項参照。

免疫関連の 1 型糖尿病

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、irAE の定義に該当する 1 型糖尿病は認められなかった（ISS 表 12.7.1.1.6.3 参照）。ただし、EMR100070-003 試験では 2 型糖尿病を合併している被験者 1 名（被験者 100070-003-901-0001）で糖尿病の悪化及び非重篤なグレード 1 の 1 型糖尿病（治験薬と関連あり）が認められた（2.7.4.2.1.8.1.3.7 項参照）。

免疫関連の 1 型糖尿病の解析（事前に規定した PT の一覧として 1 型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを含む）に加え、糖尿病及び高血糖関連の有害事象を評価した。医学的な評価により、irAE の疑いのある糖尿病が 1 名に認められた。また、SCS のデータカットオフ後に irAE の疑いのある高血糖が 1 名に報告された。詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.7 項参照。

免疫関連の下垂体障害

免疫関連の下垂体障害は EMR100070-001 試験で 1 名（被験者 100070-001-122-0023）に認められた。詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.8 項に記載した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

5.4.2.5　免疫関連の腎炎及び腎機能障害

免疫関連の腎炎及び腎機能障害は 2 名に認められた（ISS 表 12.7.1.1.5 参照）。

EMR100070-003 試験の 1 名（1.1%）の mMCC 患者（被験者 100070-003-956-0001）は、グレード 2 の重篤な尿細管間質性腎炎を発現した。高用量コルチコステロイドによる治療が行われた。本事象のため治験薬の投与が中断され、クレアチニン増加のため治験薬の投与が中止された。詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.9 項に記載した（詳細な情報は EMR100070-003 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-001 試験の 1 名（0.1%）は irAE として急性腎不全（グレード 1）を発現した。高用量コルチコステロイドによる治療が行われ、治験薬の投与が中止された。データカットオフ時点で本事象は未回復であった。

5.4.2.6　免疫関連の発疹

免疫関連の発疹は 72 名に認められ、2 名を除き、重症度は低かった（グレード 1 又は 2）（2.7.4 項表 2.7.4-60 参照）。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の発疹は 5 名（5.7%）に認められ、2 名以上に認められた事象は発疹のみであった。いずれの事象もグレード 1 であり、治験薬の投与中断又は投与中止に至った事象は認められなかった。0/5 名が低用量コルチコステロイドによる治療を受け、免疫関連の発疹が回復した被験者は 3/5 名であった。

EMR100070-001 試験では、免疫関連の発疹は 63 名（4.3%）に認められ、発現率が 0.5%超の事象はそう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹であった。グレード 3 の免疫関連の発疹は 2 名（0.1%）に認められた（2.7.4.2.1.8.1.3.10 項参照）。いずれの被験者も高用量コルチコステロイドによる治療を受け、いずれの事象も回復した。2 名で治験薬の投与が中断されたが、事象回復後に再開された。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の発疹は 4 名（10.0%）に認められ、2 名以上に認められた事象はそう痒症及び斑状丘疹状皮疹であった。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中断又は投与中止に至った事象は認められなかった。1/4 名が低用量コルチコステロイドによる治療を受け、免疫関連の発疹が回復した被験者は 2/4 名であった。

免疫関連の発疹の初回発現時期の中央値は、EMR100070-003 試験で 8.57 週、EMR100070-001 試験で 5.79 週、EMR100070-002 試験で 5.07 週であった（EMR100070-001 試験のグレード 3 以上の事象では 6.00 週）。コルチコステロイドによる治療を受けた被験者は EMR100070-003 試験で 0/5 名、EMR100070-001 試験で 21/63 名、EMR100070-002 試験で 1/4 名、高用量コルチコステロイドによる治療を受けた被験者はそれぞれ 0/5 名、8/63 名（投与期間の中央値：5.0 日、範囲：1～29 日）及び 0/4 名であった。免疫関連の発疹（全グレード）が回復した被験者はそれぞれ 3/5 名、40/63 名及び 2/4 名であり、回復時期の中央値はそれぞれ 76.0、57.0 及び 150.0 日であった。グレード 3 以上の免疫関連の発疹が回復した被験者は 1/2 名であり、回復時期の中央値は 13 日であった。

グレード 4 又は 5 の免疫関連の発疹は認められなかった。重篤な免疫関連の発疹は EMR100070-001 試験で 1 名（0.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った免疫関連の発疹は EMR100070-001 試験で 4 名（0.3%）、治験薬の投与中断に至った免疫関連の発疹は EMR100070-001 試験で 8 名（0.6%）に認められた。

5.4.2.7　その他の irAE

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のその他の irAE の詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.11 項に記載した。

EMR100070-003 試験では、その他の irAE は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、その他の irAE は 12 名に認められた。筋炎が 4 名、自己免疫障害が 3 名に認められ（以下に記載）、他の事象は 1 名のみに発現し、診断内容が疑わしいか、アベルマブ以外の原因が存在するものであった（脳症、ギラン・バレー症候群、虹彩炎、乾癬、関節リウマチ及びぶどう膜炎）。

EMR100070-002 試験では、その他の irAE は認められなかった。

詳細な検討及び再評価により、グレード 2 の脳症 1 名（被験者 100070-001-186-0013）は誤って irAE に分類されたと判断され、分類は修正される予定である。

いずれの試験でも尋常性白斑、全身性炎症反応症候群、サルコイドーシス、脳炎、重症筋無力症又は（自己免疫性又は急性）膵炎の irAE は認められなかった。

免疫関連の筋炎

免疫関連の筋炎は 4 名（0.3%）に認められ（いずれも EMR100070-001 試験）、このうち 3 名はグレード 2 であった（2.7.4 表 2.7.4-62 参照）。残りの 1 名（被験者 100070-001-131-0003）はグレード 3 の事象を発現した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

別の 1 名はグレード 4 の自己免疫障害を発現したが、本事象は免疫関連の筋炎として扱われるべきである。本被験者を含めると、免疫関連の筋炎は 5 名（0.3%）に認められた（いずれも EMR100070-001 試験）。詳細は 2.7.4.2.1.8.1.3.11 項に記載した。

免疫関連の心筋炎

安全性解析対象集団に含まれた被験者には免疫関連の心筋炎は認められなかったが、Pfizer 社の第 IB 相試験である B9991002 試験（腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験、2.7.4.7 項参照）で転移性腎細胞癌患者に認められた心筋炎 1 件及び EMR100070-001 試験の用量漸増パートの 20 mg/kg のコホートで胸腺腫患者に認められた心筋炎の可能性のある自己免疫障害 1 件（2.7.4.2.1.9 項参照）に基づき、免疫関連の心筋炎は特定されたリスクと判定された。いずれの事象も安全性解析対象集団には含まれなかった。

更に、NSCLC 患者を対象としたアベルマブの第 III 相試験である EMR100070-004 試験［[redacted](safety database)（[redacted]）安全性データベースのデータカットオフ後］で死亡に至った心筋炎の可能性のある事象が 1 名に認められたが、アベルマブ以外の原因が多く存在し、生検又は剖検は行われなかった。また、EMR100070-001 試験（臨床及び安全性データベースのデータカットオフ後）でグレード 2 の心筋心膜炎が 1 名の頭頸部癌患者に認められた。ただし、生検ではわずかな慢性の炎症が認められたのみであり、治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。これら 4 名の叙述は 2.7.4.2.1.8.1.3.11 項に記載した。

自己免疫障害

自己免疫障害は 3 名（0.2%、グレード 3 が 2 名、グレード 4 が 1 名）に認められた（叙述は 2.7.4.2.1.8.1.3.11 項参照）。これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。このうち 1 名（被験者 100070-001-101-0086）は治験薬の投与を中止し、投与中止の約 5 ヵ月後に疾患進行のため死亡した際に、グレード 4 の自己免疫障害が持続していた（治験担当医師は、本事象の他の原因として胸腺腫も提示した）。他の 2 名に発現した自己免疫障害は回復した。

自己免疫障害を発現した 3 名のうち 1 名（被験者 100070-001-101-0086）は免疫関連の筋炎に分類される事象であり、本項に前述した。1 名（被験者 100070-001-101-0072）は免疫関連の肝炎に分類される事象（5.4.2.3 項）であり、1 名（被験者 100070-001-101-0100）は免疫関連の大腸炎に分類される事象（5.4.2.2 項）であった。これらの被験者は上記の該当する項に記載した。

5.4.3　irAE の管理ガイドライン

irAE の管理ガイドラインは、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の治験実施計画書並びに治験薬概要書に提示された。irAE の治療は主に重症度［National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）グレード］に基づき決定され

る。重症度の低い（グレード 1 又は 2）事象は、対症療法又は中用量のステロイドにより治療可能である。グレード 2 の事象に対しては、ガイドラインでは事象がグレード 1 に改善するか、ベースライン時の状態に回復するまでアベルマブの投与を中断又は延期することを推奨している。重症度の高い（グレード 3 又は 4）事象では、一般的にガイドラインではアベルマブの投与を中止又は延期し、高用量（1～2 mg/kg）のコルチコステロイドの静脈内投与を開始することを推奨している。

5.5　注入に伴う反応（IRR）

IRR はもう 1 つの AESI のカテゴリーであり、臨床的に問題となるが、医学的に管理可能である（2.7.4.2.1.8.2.1 項参照）。

アベルマブ投与と関連する発現時期及び回復時期が以下の基準に該当する有害事象を IRR と定義した。

- 診断に関する IRR：MedDRA PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症又は 1 型過敏症に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）又は翌日の事象（回復時期は問わない）
- 症状に関する IRR：発現率が高いアベルマブの静脈内投与と関連のある徴候及び症状の MedDRA PT（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛及び蕁麻疹）に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）で、発現から 2 日以内に回復した事象

5.5.1　IRR による用量調節

IRR の症状による用量調節は治験実施計画書で規定した。グレード 1 の IRR（投与中断又は治療の必要がない軽度で一過性の反応）が認められた場合、以降のアベルマブの投与速度を 50%減速することとした。グレード 2 の IRR が認められた場合、アベルマブの投与を中断し、事象が回復するか、グレード 1 に改善した後［対症療法（抗ヒスタミン薬、非ステロイド性抗炎症薬、麻酔薬、静脈内補液など）の有無は問わない］、50%減速してアベルマブの投与を再開することとした。グレード 3 又は 4 の IRR が認められた場合、アベルマブの投与を中止することとした。

5.5.2　IRR に対する前投薬

20■年■月 ■日以前では、IRR の予防のためのアベルマブ投与前の前投薬は、過去に IRR を発現した被験者を除いて任意であったが、20■年■月 ■日の治験担当医師、治験審査委員会及び独立倫理委員会への通知により、アベルマブの各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェン（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など）による前投薬を必須とした。EMR100070-001 試験では、20■年■月 ■日の治験実施計画書の改訂 7 により、この前投薬の要件が規定された（EMR100070-001 試験 CSR 付録 16.1.1 参照）。なお、前投薬の内容は、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき適切に調節可能とした。

EMR100070-003 試験では、試験の当初から前投薬は必須であった。その結果、本試験のすべての被験者は、アベルマブの各投与前に治験実施計画書に従って前投薬を受ける必要があった

（EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.1.1 参照）。EMR100070-002 試験では、アベルマブの各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンによる前投薬を推奨した。

5.5.3　IRR の概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての IRR（診断又は症状に関する IRR）を表 2.5 - 12 に示す。

EMR100070-003 試験では、IRR の発現率は 21.6%、診断に関する IRR の発現率は 17.0%、症状に関する IRR の発現率は 5.7%であった。EMR100070-001 試験では、IRR、診断に関する IRR 及び症状に関する IRR の発現率はそれぞれ 24.2、17.3 及び 8.5%であり、EMR100070-002 試験ではそれぞれ 30.0、17.5 及び 15.0%であった。

これらの基準/定義に基づくと、IRR の発現率は比較的高かったが、大部分の IRR はグレード 1 又は 2 であり、初回発現時期は主に最初の 2 回の投与時であった。

これらの試験で発現率が高かった IRR は注入に伴う反応、悪寒及び発熱であり、これらの事象のほとんどは治験薬と関連ありと判断された。

グレード 3 以上の IRR は EMR100070-001 試験で 14 名（1.0%）に認められた。これらの 14 名はいずれもアベルマブの最初の 4 回の投与時に事象を発現し、9 名は初回投与時、5 名は 2 回目の投与時に事象を発現した。グレード 3 以上の IRR の他の所見を以下に示す：

- グレード 3 の IRR は 11 名（0.7%）に認められ、このうち 1 名（100070-001-171-0001）は治験薬の初回投与の終了時にアナフィラキシー反応（グレード 3）を発現し、急性の息切れ、喘鳴及び上気道性喘鳴が認められた。本事象は治療（デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、エピネフリン塩酸塩、ヒドロコルチゾン及びラニチジン）により同日に回復した。本事象のため治験薬の投与が中止された。
- グレード 4 の IRR は 3 名（0.2%）に認められ、息切れ、喘鳴、悪寒及び潮紅の症状を伴っていた。これらの 3 名はいずれも早急な治療により回復し、いずれも治験薬の投与を中止した（これらの被験者の叙述は 2.7.4.2.1.8.2.3 項に記載した）。
- グレード 3 以上の IRR の発現率は、前投薬なしの被験者（2.1%）と比べて前投薬ありの被験者（0.6%）で低かったが、前投薬なしの被験者は前投薬ありの被験者よりも顕著に少ないため、前投薬による影響の解釈は困難であった（5.5.4 項）。
- いずれの試験でも死亡に至った IRR は認められなかった。

表 2.5 - 12　　すべての IRR

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one IRR (All Grades)	19 (21.6)	352 (24.2)	12 (30.0)
注入に伴う反応	13 (14.8)	245 (16.9)	7 (17.5)
悪寒	2 (2.3)	74 (5.1)	1 (2.5)
発熱	2 (2.3)	50 (3.4)	5 (12.5)
背部痛	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
過敏症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
1 型過敏症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one IRR Grade ≥4	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one IRR Grade ≥3	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious IRR (All Grades)	1 (1.1)	18 (1.2)	0 (0.0)

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 63

IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects

ほとんどの IRR は初回投与時に発現し、5 回目以降の投与時に発現した IRR は EMR100070-001 試験の 2 名のみに認められた（表 2.5 - 13）。また、IRR（全グレード）の初回発現時期の解析では、4 週目（2 回目の投与後）以降は IRR の初回発現リスクは横ばいとなり、累積発現率の上昇はごくわずかとなった（2.7.4 項図 2.7.4-6 参照）。IRR の初回発現時期と投与回数の関係でも同様の傾向が認められた。3 回目の投与時にグレード 3 以上の IRR を発現した 1 名を除き、グレード 3 以上の IRR はいずれも初回又は 2 回目の投与時に発現した。

表 2.5 - 13　　IRR の投与回数別の初回発現時期

Number of Subjects with IRRs at Infusion	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	At risk	n (%)	At risk	n (%)	At risk	n (%)
Infusion 1	88	16 (18.2)	1452	278 (19.1)	40	11 (27.5)
Infusion 2	66	3 (4.5)	1086	53 (4.9)	27	1 (3.7)
Infusion 3	60	0 (0.0)	938	14 (1.5)	24	0 (0.0)
Infusion 4	52	0 (0.0)	749	5 (0.7)	22	0 (0.0)
Infusion 5 or later	47	0 (0.0)	654	2 (0.3)	21	0 (0.0)

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 65
IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects

IRR の初回発現時期が最初の 4 回の投与時までであった被験者のうち、4 回目の投与後に IRR が再発した被験者は少なかった。EMR100070-003 試験では、1 名が投与 2、3、4、5 及び 6 回目にグレード 2 の背部痛を発現した。EMR100070-001 試験では、4 回目の投与後に IRR が再発した被験者は 11 名であった。このうち 1 名（被験者 100070-001-408-0006）は、初回投与時にグレード 1 の悪寒を発現した後、6 回目の投与時にグレード 2 の重篤な IRR を発現した。その他の 10 名に再発した IRR はいずれも非重篤かつグレード 1 又は 2 であった。これらの 4 回目の投与後の IRR の再発は、5～23 回目の投与時に発現し、6 名では 4 回目の投与後に 2 件以上の IRR の再発が認められた（ISS 一覧表 12.7.2.11 参照）。

ほぼすべての被験者（379/383 名）が IRR の治療を受け、ほぼすべての被験者（377/383 名）で IRR は回復した。大部分の IRR は発現当日に回復した（回復時期の中央値及び 25～75%値は 1 日）（2.7.4 表 2.7.4-66 参照）。

投与速度の減速に至った IRR の発現率は EMR100070-003 試験で 10.2%、EMR100070-001 試験で 6.6%、EMR100070-002 試験で 7.5%であり、治験薬の投与中断に至った IRR の発現率はそれぞれ 11.4、8.3 及び 7.5%であった（2.7.4 項表 2.7.4-63 参照）。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では、治験薬の投与中止に至った IRR は認められなかった。EMR100070-001 試験では、治験薬の投与中止に至った IRR の発現率は 2.3%であった。

5.5.4　　前投薬の IRR への影響

前投薬の有無別の IRR の発現率も解析した。解析には EMR100070-001 試験の拡大パートで発現した診断に関する IRR［MedDRA PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症又は 1 型過敏症に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）又は翌日の事象（回復時期は問わない）］のみが含まれる。前投薬の有無別の IRR を表 2.5 - 14 に示す。

表 2.5 - 14　　前投薬の有無別の IRR（拡大パート、安全性解析対象集団）

	Without Premedication[a]	With Premedication[a]
	Expansion Cohorts (N=142) n (%)	Expansion Cohorts (N=1395) n (%)
Number of subjects with ≥1 event[b]	25 (17.6)	229 (16.4)
Grade 1	4 (2.8)	52 (3.7)
Grade 2	18 (12.7)	169 (12.1)
Grade 3	2 (1.4)	6 (0.4)
Grade 4	1 (0.7)	2 (0.1)
Grade 5	0	0
Missing	0	0

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 15.3.1.15w
[a] Prior to a letter sent to Investigators, IRBs, and IECs on 29 January 2014, except for subjects who had previously experienced an infusion-related reaction, premedication with an antihistamine and with paracetamol was optional. Upon receipt of the letter, premedication as outlined became mandatory. Premedication was formalized in the protocol with Protocol Amendment 7 (Protocol Version 8.0; dated 30 July 2014).
[b] The same subject may have received study drug with and without premedication.
IEC=Independent Ethics Committee, IRB=Institutional Review Board, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

EMR100070-001 試験では、IRR は、前投薬なしの被験者 142 名中 25 名（17.6%）、前投薬ありの被験者 1395 名中 229 名（16.4%）に認められ、前投薬の有無による発現率の差は小さかった（表 2.5 - 14）。グレード 3 以上の IRR の発現率は、前投薬なしの被験者（2.1%）と比べて前投薬ありの被験者（0.6%）で低かったが、前投薬なしの被験者は前投薬ありの被験者よりも顕著に少ないため、前投薬による影響の解釈は困難であった。

診断に関する IRR（回復時期を問わない 5 つの PT）又は症状に関する IRR（アベルマブの投与当日に発現し、2 日以内に回復した 9 つの PT）の独立した解析結果を 2.7.4.2.1.8.2.5 項に記載した。

上記のデータに基づくと、IRR の発現率、初回発現時期及び 4 回目の投与後の再発率に対する前投薬の影響は明らかに少なかったことから、治験依頼者はアベルマブの投与を受けるすべての被験者に対する前投薬の方法を修正すべきと考える。修正案では、アベルマブの最初の 4 回の投与時の前投薬は必須とし、最初の 4 回の投与時に IRR が認められなかった場合、その後のアベルマブの投与時の前投薬は必須としないこととする。

5.6　用量別の有害事象

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の用量漸増パートで 3、10 及び 20 mg/kg の投与を受けた被験者のデータを統合し、用量別の有害事象（irAE 及び IRR を含む）を評価した（表 2.5 - 15）。

EMR100070-001 試験と EMR100070-002 試験の統合データでは、TEAE の発現率は 10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群で同程度であったが、治験薬と関連性を否定できない TEAE 及び治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は 10 mg/kg 群で高く、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 20 mg/kg 群で高かった。irAE の発現率は 10 mg/kg 群と

20 mg/kg 群で同程度であり、3 mg/kg 群で低かった。IRR の発現率はすべての用量群で同程度であった。

なお、各群の被験者数は少なく（10 mg/kg 群 21 名、20 mg/kg 群 27 名）、胸腺腫を有する被験者は 10 mg/kg 群で 4 名、20 mg/kg 群で 3 名認められた。胸腺腫を有する被験者は自己免疫疾患のリスクを有する。

表 2.5 - 15　　用量別の有害事象（EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験）

	EMR100070-001			EMR100070-002			Pooled		
	3 mg/kg N=13 n (%)	10 mg/kg N=15 n (%)	20 mg/kg N=21 n (%)	3 mg/kg N=5 n (%)	10 mg/kg N=6 n (%)	20 mg/kg N=6 n (%)	3 mg/kg N=18 n (%)	10 mg/kg N=21 n (%)	20 mg/kg N=27 n (%)
Subjects with at Least One:									
Any TEAE	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	18 (100.0)	21 (100.0)	26 (96.3)
TEAE Grade ≥3	8 (61.5)	10 (66.7)	13 (61.9)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (44.4)	11 (52.4)	15 (55.6)
Related TEAE	9 (69.2)	14 (93.3)	17 (81.0)	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	12 (66.7)	19 (90.5)	20 (74.1)
Related TEAE Grade ≥3	0	5 (33.3)	3 (14.3)	0	0	0	0	5 (23.8)	3 (11.1)
TEAE Leading to Discontinuation	1 (7.7)	4 (26.7)	6 (28.6)	0	0	0	1 (5.6)	4 (19.0)	6 (22.2)
Related TEAE Leading to Discontinuation	0	1 (6.7)	4 (19.0)	0	0	0	0	1 (4.8)	4 (14.8)
Serious TEAE	6 (46.2)	6 (40.0)	8 (38.1)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	7 (38.9)	6 (28.6)	9 (33.3)
Related Serious TEAE	0	3 (20.0)	3 (14.3)	0	0	0	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Any irAE	1 (7.7)	3 (20.0)	3 (14.3)	1 (20.0)	0	1 (16.7)[a]	2 (1.1)	3 (14.3)	4 (14.8)[a]
Any irAE Grade ≥3	0	2 (13.3)	1 (4.8)	0	0	1 (16.7)[a]	0	2 (9.5)	2 (7.4)[a]
Any IRR	2 (15.4)	5 (33.3)	5 (23.8)	1 (20.0)	2 (33.0)	2 (33.3)	3 (16.7)	7 (33.3)	7 (25.9)
Any IRR Grade ≥3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 72

[a] Additional discussion and subsequent re-evaluation of the case of Grade 3 aspartate aminotransferase increased (Subject 100070-002-001-0013) led to the conclusion that the case was erroneously assessed as immune-related, and the classification will be corrected.

Note: irAEs and IRRs according to the updated case definition.
irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment emergent adverse event

5.7　臨床検査値の評価

5.7.1　血液学的検査

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、血液学的検査値のベースラインからの変化量の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.1 項参照）。投与期間中の血液学的検査値異常の大部分はグレード 1 又は 2 であった。発現率が高かったグレード 3 以上の血液学的検査値異常はリンパ球数減少及び貧血であった。

5.7.2　生化学検査

アベルマブの投与期間中の生化学検査値の推移は大部分が基準値内であり、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.3.2 項参照）。ベースラインからの変化量の評価では、一部の値の増加又は減少が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。投与終了時の評価では全体的に値のばらつきが大きかったが、これは原疾患の進行及び各試験の後半の時点では被験者数が少ないことによるものと考えられた。

肝機能検査

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、発現率が高かったグレード 3 以上の投与期間中の肝機能検査値異常は、ビリルビン増加（それぞれ 1.1、2.0 及び 2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 1.1、3.8 及び 0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 3.4、2.3 及び 2.5%）であった（2.7.4 項表 2.7.4-76 参照）。免疫関連の肝炎の解析結果は 5.4.2.3 項に記載した。免疫関連の肝炎の発現率は低く（それぞれ 1.1、0.9 及び 0%）、ほとんどの肝機能検査値の増加は原疾患の進行によるものと考えられた。

薬物性肝障害

Hy’s law の基準に該当する可能性のある被験者

Hy’s law の基準に該当する可能性のある被験者［総ビリルビンの基準値上限（upper limit of normal; ULN）の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現し、アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以下］は 2 名であった（2.7.4.3.2.1.2 項参照）。

しかし、これらの被験者にはいずれも薬物以外の原因が存在したため、Hy’s law の基準に該当しなかった。いずれの被験者も試験参加前から存在する肝転移を有する乳癌患者であり、疾患進行に伴い肝転移が進行していた。これら 2 名の叙述は 2.7.4.3.2.1.2 項に記載した。

アルカリホスファターゼの増加を伴うトランスアミナーゼ及びビリルビンの増加

総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現し、アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍超であった被験者は 20 名（EMR100070-001 試験で 19 名、EMR100070-002 試験で 1 名）であった（2.7.4 項表 2.7.4-77 参照）。これらの 20 名には、いずれも肝

酵素及びビリルビン増加の薬物以外の原因が存在した。上記の臨床検査値異常が認められた 20 名の叙述は 2.7.4.3.2.1.2 項に記載した。

腎機能検査

グレード 3 以上の投与期間中のクレアチニン増加は、EMR100070-001 試験で 6 名（0.4%）、EMR100070-002 試験で 1 名（2.5%）に認められ、EMR100070-003 試験では認められなかった（2.7.4 項表 2.7.4-78 参照）。

その他の生化学検査値

グレード 3 以上の投与期間中のアミラーゼ増加は EMR100070-003 試験で 1 名（1.1%）、EMR100070-001 試験で 19 名（1.3%）、EMR100070-002 試験で 4 名（10.0%）、グレード 3 以上のリパーゼ増加は EMR100070-003 試験で 4 名（4.5%）、EMR100070-001 試験で 58 名（4.0%）、EMR100070-002 試験で 7 名（17.5%）に認められた（2.7.4.3.2.3 項参照）。いずれの被験者にも膵炎は認められなかった。

5.7.3　甲状腺ホルモン

EMR100070-001 試験では、ベースライン及び投与期間中に 1 回以上評価を受けた被験者で、以下のような FT4 及び TSH のベースラインからの変化が認められた（2.7.4.3.2.5 項参照）：

FT4（pmol/L）：

- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 741 名中 61 名（8.2%）、ベースライン値が基準値を超えており、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 8 名（1.1%）であった。
- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 741 名中 71 名（9.6%）、ベースライン値が基準値未満であり、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 5 名（0.7%）であった。

TSH（mU/L）：

- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 756 名中 62 名（8.2%）、ベースライン値が基準値を超えており、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 13 名（1.7%）であった。
- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 756 名中 131 名（17.3%）、ベースライン値が基準値未満であり、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 10 名（1.3%）であった。

EMR100070-003 試験では、FT4 及び TSH の推移を記述統計量により評価した（EMR100070-003 試験 CSR 表 15.3.5.10、図 15.3.5.12 及び図 15.3.5.13 参照）。

- アベルマブ投与中の FT4 の平均値の推移は基準値内であり、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- TSH では、13 週目に平均値の増加が認められたが、これは 1 名の外れ値によるものと考えられた。25 週目及び投与終了時の平均値は基準値内であった。

EMR100070-002 試験（2.7.4.3.2.5 項参照）では、ベースライン及び投与期間中に 1 回以上評価を受けた被験者で、以下のような FT4 及び TSH のベースラインからの変化が認められた：

FT4（pmol/L）：

- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 37 名中 4 名（10.8%）であった。
- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 37 名中 3 名（8.1%）であった。

TSH（mU/L）：

- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 37 名中 7 名（18.9%）であった。
- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 37 名中 7 名（18.9%）であった。

5.8　バイタルサイン及び心電図

5.8.1　バイタルサイン

バイタルサイン［体重、body mass index（BMI）、拡張期及び収縮期血圧、体温、心拍数、呼吸数］の評価では、新たな安全性の問題は認められなかった（2.7.4.4.1 項参照）。

5.8.2　心電図

心電図の記述統計量及びアベルマブの曝露量と心拍数補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate; QTc）の関係の統合解析の方法は、心電図の統合解析及び曝露量と QTc の関係の解析（Module 5.3.5.3 QTc 報告書参照）に記載した。

記述統計量及び曝露量と QTc の関係の解析を含む心電図の解析の結果（3.4 項）、アベルマブによる心室再分極への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

心電図の概要

心電図の統合解析は、EMR100070-003 試験（10 mg/kg）、EMR100070-001 試験（1、3、10 及び 20 mg/kg）及び EMR100070-002 試験（3、10 及び 20 mg/kg）でアベルマブを 1 回以上投与され、投与期間中に症例報告書の心電図の項目に基づく心電図の評価を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とし、EMR100070-003 試験の 86 名、EMR100070-001 試験の 1474 名及び EMR100070-002 試験の 51 名（計 1611 名）が含まれた。大部分の被験者（n=1562）はアベルマブ 10 mg/kg の投与を受けた。EMR100070-001 試験と EMR100070-002 試験の被験者の性別及び年齢は類似していた。これらの 2 試験と比べて、EMR100070-003 試験では高齢（75 歳以上）の被験者の割合及び男性の割合が高かった。

心電図の統合解析では、約 1600 名の治験実施施設の単回の測定による 16000 件を超える心電図を用いた。その結果を以下に示す：

- 大部分の測定時点で Fridericia 式により心拍数補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate by Fridericia's formula; QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）及び試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate by a project specific factor; QTcP）のベースラインからの変化量（ΔQTcP）の平均値は投与前で 5 msec 未満、投与後 2 時間で 10 msec 未満［90%信頼区間（confidence interval; CI）の上限は 12 msec 未満］であった。QTcF、QTcP、ΔQTcF 及び ΔQTcP はばらつきが大きく、EMR100070-001 試験の 10 mg/kg コホートでは ΔQTcF の標準偏差は大部分の測定時点で約 20 msec（範囲：11.7～32.9 msec）であった。
- 治験実施施設の測定による臨床的に意味のある心電図異常の解析では、投与期間中の QTcF が 500 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートの 33 名（2.1%）のみであった。ΔQTcF が 60 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートで 59 名（3.9%）、20 mg/kg コホートで 1 名であった。QTcP の結果も同様であった。
- 心電図の中央判定で QTcF が 500 msec を上回った被験者は評価可能な 12 名中 1 名、ΔQTcF が 60 msec を上回った被験者は評価可能な 20 名中 2 名のみであった。これらの 3 名はいずれも QTc 延長と関連する心臓の病歴を有するか、QTc を延長させることが知られている薬物を併用していた。
- 治験実施施設の測定では QTc の最大値が過大に測定され、異常値の発現率が過大評価されたと考えられた。
- ジフェンヒドラミンを使用した被験者では、アベルマブ 10 及び 20 mg/kg 投与後の最高血清中濃度（maximum serum concentration; C_{max}）測定時点のモデルで推定した ΔQTcP は小さく（それぞれ 3.492 及び 4.172 msec）、90% CI の上限はいずれも 7 msec 未満であり、20 msec を大きく下回った。

以上より、非臨床安全性データ及びアベルマブがモノクローナル抗体であることと一致して、記述統計量及び曝露量と QTc の関係の解析を含む心電図の解析の結果、アベルマブによる心室再分極への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.9　特別な患者集団及び状況下の安全性

5.9.1　サブグループ解析

サブグループ解析の結果、癌腫、年齢、性別、BMI 及びその他のサブグループ間で、TEAE、irAE 及び IRR の傾向は類似していた（2.7.4.5 項参照）。TEAE（irAE を含む）の発現率は、製剤の製造工程のプロセス B と比べてプロセス A で高かったが、初回発現時期の解析ではプロセス A と B で同様であったことを考慮すると、発現率の差は、プロセス B と比べてプロセス A の投与期間が長かったことによるものと考えられた。

日本人の mMCC を含む癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。

EMR100070-003 試験の日本人／外国人の TEAE の概要を表 2.5 - 16 に示す。

EMR100070-003 試験では、日本人の mMCC 患者 3 名が登録された。重篤な TEAE は日本人で 2/3 名（66.7%）、外国人で 34/85 名（40.0%）、グレード 3 以上の TEAE は日本人で 2/3 名（66.7%）、外国人で 52/85 名（61.2%）、治験薬の投与中止に至った TEAE は日本人で 0/3 名（0%）、外国人で 2/85 名（2.4%）に認められた。

日本人にのみ発現した TEAE（腸炎、歯肉痛、歯周病、腋窩痛、肝機能異常、肺感染、糖尿病及び 1 型糖尿病）が認められたが、これらの事象はいずれも 1 名のみに発現しており、これらの事象と類似する TEAE（胃腸出血、イレウス、歯感染、歯痛、胸部不快感、胸痛、肝不全、肝損傷、肺炎、上気道感染、高血糖及び低血糖）が外国人で認められたことから、これらの事象は日本人に特有の有害事象とは考えられなかった（5.3.5.3.6 項表 1.2 参照）。

表 2.5 - 16　　日本人／外国人の TEAE の概要（EMR100070-003 試験）

Event	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=85) n (%)
Any TEAE	3 (100.0)	83 (97.6)
TEAE Grade ≥3	2 (66.7)	52 (61.2)
Related TEAE	3 (100.0)	59 (69.4)
Related TEAE, Grade ≥3	0	4 (4.7)
TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	0	2 (2.4)
Related TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	0	1 (1.2)
Serious TEAE	2 (66.7)	34 (40.0)
Related Serious TEAE	1 (33.3)	4 (4.7)
TEAE Leading to Death	0	8 (9.4)
Related TEAE Leading to Death	0	0

Source: Refer to Module 2.7.4 Table 85
N/n=number of subjects, TEAE=treatment emergent adverse event

EMR100070-002 試験では、用量漸増パートに登録された日本人の転移性又は局所進行性固形癌患者 6 名及び拡大パートに登録された日本人の胃癌患者 34 名にアベルマブ 10 mg/kg を投与した際の安全性及び忍容性は全体的に良好であった。日本人にのみ発現した TEAE（苔癬化、腫瘍崩壊症候群、網状赤血球数増加、腫瘍性血栓症、四肢不快感、悪性疾患下の貧血、上部消化管出血、医療機器不具合、穿刺部位疼痛、胆道感染、足部白癬、尿路結石、前立腺閉塞及び脂漏）が認められたが、これらの事象はいずれも 1 名のみに発現していることから、日本人に特有の有害事象とは考えられなかった（ISS 表 12.6.2.1 参照）。

5.9.2　その他の要因

アベルマブの使用に影響する可能性のあるその他の要因（薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響など）は SCS に記載した（2.7.4.5 項参照）。

5.10　添付文書に記載する安全性情報

ガイドラインに基づき、副作用の基準を設定し、臨床データの評価により添付文書（案）に記載する副作用を特定した（表 2.5 - 17）。

EMR100070-003 試験で発現率が 10%以上であったすべての有害事象（重症度及び治験薬との因果関係を問わない）を添付文書（案）に記載する副作用として特定した。また、EMR100070-003 試験で発現率が 10%未満であった有害事象又は EMR100070-001 試験の有害事象のうち、副作用として特定した有害事象も以下に記載する。副作用として特定した有害事象は以下に基づき選択した：

- 生物学的妥当性：病態が免疫介在性の作用機序と関連すると考えられる
- 同クラスの他の薬物で過去に報告されている
- 個々の事象の因果関係の強さ：アベルマブの投与開始と時間的に関連しており、他の原因がない
- 重症度：より重症な事象が発現する可能性の下限
- 同じ医学的概念を有する事象（上腹部痛及び下腹部痛を含む腹痛など）
- IRR の症状である事象

表 2.5 - 17　　mMCC 患者で発現率が 10%以上の有害事象（EMR100070-003 試験）

Adverse Reactions	Avelumab (N=88) All Grade Toxicity (%)	Avelumab (N=88) Grade 3-4 Toxicity (%)
血液及びリンパ系障害		
貧血	15	10
胃腸障害		
下痢	23	0
悪心	21	0
便秘	17	1
腹痛 [a]	16	2
嘔吐	11	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労 [b]	50	2
末梢性浮腫 [c]	19	0
傷害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応 [d]	17	0
臨床検査		
体重減少	14	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	19	2
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [e]	33	2
関節痛	16	1
神経系障害		
浮動性めまい	13	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	17	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹 [f]	17	0
血管障害		
高血圧	13	6

Source: Study EMR100070-003 Clinical Study Report Listing 16.2.7.1
MedDRA Version 18.1 and NCI-CTCAE v4.03 and v4.0
[a] Abdominal pain is a composite term that includes abdominal pain upper, abdominal pain lower.
[b] Fatigue is a composite term that includes asthenia.
[c] Edema peripheral is a composite term that includes peripheral swelling.
[d] Infusion related reaction is a composite term that includes drug hypersensitivity, hypersensitivity, Type I hypersensitivity and anaphylactic reaction.
[e] Musculoskeletal pain is a composite term that includes back pain, myalgia, neck pain, pain in extremity.
[f] Rash is a composite term that includes rash maculo-papular, rash pruritic, rash erythematous, rash macular, rash papular, rash generalized.
N=number of subjects

EMR100070-003 試験又は EMR100070-001 試験（他の固形癌患者を対象とした第 I 相、単群、多施設共同試験）で発現率が 10%未満であった有害事象のうち、他に臨床的に重要な副作用として特定された事象は、免疫関連の肺臓炎（5.4.2.1 項）、大腸炎（5.4.2.2 項）、肝炎（5.4.2.3 項）、内分泌障害（甲状腺障害及び副腎機能不全）（5.4.2.4 項）、心筋炎（5.4.2.7 項）及び筋炎（5.4.2.7 項）である。

EMR100070-003 試験でアベルマブの投与を受けた mMCC 患者で発現率が 1%以上のグレード 3 又は 4 の主な臨床検査値異常を表 2.5 - 18 に示す。

表 2.5 - 18　mMCC 患者で発現率が 1%以上のグレード 3 又は 4 の主な臨床検査値異常（EMR100070-003 試験）

Laboratory Tests	Grade 3-4 (N=88) (%)
Chemistry	
Increased lipase	5
Increased alanine aminotransferase (ALT)	3
Increased aspartate aminotransferase (AST)	1
Increased bilirubin	1
Increased amylase	1
Hematology	
Lymphopenia	20
Anemia	10
Thrombocytopenia	1

Source: Module 2.7.4 Table 74, Table 75, Table 80, ISS Table 12.8.1.12.2
NCI-CTCAE v4.03 and v4.0
N=number of subjects

5.11　安全性のアップデート

現在実施中の第 II 相単群試験（EMR100070-003 試験）については、前項までに記載したデータカットオフでの安全性成績に加えて、中間解析結果（パート B、データカットオフ時点：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が得られている（資料 5.3.5.1.3 Study EMR 100070-003 Technical Report 参照）。また、米国承認申請後に提出された 90 日安全性最新情報（データカットオフ時点：EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験:20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]安全性データベース：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）についても報告されている（資料 5.3.5.3.7 90-Day Safety Update Report 参照）。以下にその要約を示した。

5.11.1 EMR100070-003 （Part B）中間解析報告

EMR100070-003（mMCC 患者を対象にアベルマブの有効性及び安全性を評価する第 II 相、非盲検、多施設共同試験）で、実施中の Part B では、中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

で、アベルマブを 1 回以上投与された 29 名の被験者のうち、27 名が腫瘍評価の追跡を継続し、20 名が治験薬投与を継続していた。治験薬投与期間中央値は 8 週間（範囲：2～38 週間）、投与回数の最大値は 18 回であった。28 名の被験者で TEAE を 1 件以上発現し、このうち 8 名において重篤な有害事象が報告された。治験薬と関連性を否定できない TEAE は 23 名の被験者で報告され、このうち 2 名において治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象が報告された。9 名の被験者が治験薬投与を中止、このうち 5 名が治験薬と関連性を否定できない有害事象のために中止した。

データカットオフ時点で、2 名が病勢進行により死亡した。

本治験で報告された免疫関連の有害事象は甲状腺機能低下症、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹で、これらは全て軽度であった。治験薬投与と関連性を否定できない死亡は報告されなかった。IRR が 7 名で報告された。その大多数が軽度から中等度で、1 名がグレード 3 の IRR であったが、発現したその日に回復した。

5.11.2　90 日安全性最新報告書（SUR）

90 日安全性最新報告書（SUR）の第 II 相単群試験（EMR100070-003 試験 Part A、N=88）及び第 I 相単群試験（EMR100070-001 試験、N=1650）に基づいた安全性の評価は、有害事象の発現率及び割合を、Safety of Clinical Summary (SCS)のデータカットオフ時点（EMR100070-001 試験は 20■年 ■月 ■日及び EMR100070-003 試験は 20■年 ■月 ■日）、及び SUR のデータカットオフ時点（20■年 ■月 ■日）までの期間で比較した。SUR のデータカットオフ時点の各有害事象の発現率は、グレード 3 以上の TEAE（SUR では 58.0%に対して、SCS では 50.5%）、重篤な TEAE（SUR では 44.7%に対して、SCS では 39.9%）、一時的な治験薬の投与中止に至った TEAE（IRR を除く）（SUR では 20.9%に対して、SCS では 15.1%）においてわずかな上昇が認められた（表 2.7.4- 102）。しかし、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE（SUR では 10.2%に対して、SCS では 9.7%）、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE（SUR では 6.2%に対して、SCS では 5.8%）、及び治験薬と関連性を否定できない一時的な治験薬の投与中止に至った TEAE（IRR を除く）（SUR では 7.1%に対して、SCS では 5.8%）では、あまり変化がみられなかった。

SCS のデータカットオフ時点以降に受領した累積安全性データからは、■■■■■安全性データベースのカットオフである 20■年 ■月 ■■日まで進行中の試験から得られたデータも含め、新規の安全性シグナルは認められなかった。

全体では、SUR のデータのカットオフに対して、irAE を発現した被験者の割合は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で、それぞれ 17.0%（SCS では 15.9%）及び 14.1%（SCS では 11.4%）、グレード 3 以上の irAE を発現した被験者の割合は、それぞれ 3.4%（SCS では 1.1%）及び 2.2%（SCS では 1.6%）であった。

SCS で報告した内容と同様に、EMR100070-001 試験の総計 3 名の被験者が免疫関連と考えられる事象により死亡した（1 名は致死的な免疫関連の肺炎、2 名が致死的な免疫関連の肝炎を発現）。また、腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験（B9991002 試験）では、死亡に至った免疫関連の心筋炎が 1 名に認められた（■■■■■安全性データベースからの報告であり、今回の統合された安全性解析対象集団には含まれず）。

アベルマブの特定されたリスクと判定された免疫関連事象は、免疫関連の肺臓炎、大腸炎・重度の下痢、肝炎、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全）、筋炎、心筋炎、及び発疹であり、SUR のために受領した新規情報以降では、高血糖／糖尿病として報告された 2 名を詳細に解析したところ、1 型糖尿病が SCS 以降に免疫関連事象として特定されたリスクと判定された。

SUR 提出後に免疫関連の内分泌障害のサブグループである下垂体機能低下症、腎障害、ギラン・バレー症候群及びぶどう膜炎の免疫関連事象が、アベルマブの特定されたリスクとして追加された。また、全身性炎症反応症候群、関節リウマチ及び乾癬は各 1 名のみに認められたが、診断内容が疑わしいか、又は交絡するリスク因子が認められた。免疫関連の性腺機能低下症、尋常性白斑、サルコイドーシス、脳炎、脳症、重症筋無力症、又は（自己免疫性又は急性）膵炎は報告されなかった。

IRR の解析から、SUR データと SCS データを比較した場合、発現率に僅かなばらつきは認められるが、IRR の安全性プロファイルは類似していることが示唆された。

安全性最新報告書のデータカットオフ時点では、IRR を発現した被験者の割合は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で、それぞれ 21.6%（SCS と同様）及び 25.5%（SCS では 24.2%）であった。グレード 3 以上の IRR を発現した被験者は EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験では 0.7%（SCS では 1.0%）であった。EMR1000070-001 試験では、3 名の被験者（SCS で報告された内容と同様）がグレード 4 の IRR を発現した。

IRR の頻度に対する前投薬の影響はわずかで、初回投与中に IRR を発現した被験者の割合は、前投薬あり（20.1%）及び前投薬なし（19.5%）で同程度であった。しかし、前投薬を行った方が IRR の重症度が軽減される傾向にあるようで、グレード 3 以上の IRR を発現した被験者の割合は、前投薬なし（1.6%）の方が、前投薬あり（0.3%）に比べて高かった。

IRR の初回発現のほとんどが初回投与と関連しており、5 回目以降の投与で初めて IRR を発現した被験者はほとんどいなかった。ほとんどの IRR は発現したその日に回復した。EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験では、投与速度を減速した被験者の割合は、それぞれ 10.2%（SCS と同様）及び 7.0%（SCS では 6.6%）であった。一時的に投与を中断した被験者の割合は、それぞれ 11.4%（SCS では 9.1%）及び 8.6%（SCS では 7.5%）であった。IRR によりアベルマブ投与を永続的に中断した被験者は、EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験では 2.1%（SCS では 1.9%）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを慎重に評価した結果、新たな安全性の所見は認められなかった。ベースラインを含むあらゆる時点で ADA 陽性被験者の割合は低かったが（SUR では 4.3%に対して、SCS では 3.8%）、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者とで、アベルマブの安全性プロファイルは類似していた。解析では、特別な集団における臨床的に重要な新規の安全性シグナルは認められなかった。

表 2.5 - 19　　TEAE の概要 （安全性解析対象集団、全被験者）

	003 Part A			001			Total		
	SCS (N=88) n (%)	SUR (N=88) n (%)	Delta (%)	SCS (N=1452) n (%)	SUR (N=1650) n (%)	Delta (%)	SCS (N=1540) n (%)	SUR (N=1738) n (%)	Delta (%)
Subjects With At Least One									
Any TEAE	86 (97.7)	86 (97.7)	0.0	1359 (93.6)	1611 (97.6)	4.0	1445 (93.8)	1697 (97.6)	3.8
TEAE, Grade >= 3	54 (61.4)	55 (62.5)	1.1	723 (49.8)	953 (57.8)	8.0	777 (50.5)	1008 (58.0)	7.5
Related TEAE	62 (70.5)	62 (70.5)	0.0	942 (64.9)	1102 (66.8)	1.9	1004 (65.2)	1164 (67.0)	1.8
Related TEAE, Grade ≥ 3	4 (4.5)	7 (8.0)	3.5	146 (10.1)	170 (10.3)	0.2	150 (9.7)	177 (10.2)	0.5
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (2.3)	5 (5.7)	3.4	193 (13.3)	239 (14.5)	1.2	195 (12.7)	244 (14.0)	1.3
TEAEs (excluding IRRs) leading to temporary treatment discontinuation	21 (23.9)	21 (23.9)	0.0	211 (14.5)	342 (20.7)	6.2	232 (15.1)	363 (20.9)	5.8
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (1.1)	4 (4.5)	3.4	90 (6.2)	103 (6.2)	0.0	91 (5.9)	107 (6.2)	0.3
Related TEAEs(excluding IRRs) leading to temporary treatment discontinuation	6 (6.8)	6 (6.8)	0.0	84 (5.8)	118 (7.2)	1.4	90 (5.8)	124 (7.1)	1.3
Serious TEAE	36 (40.9)	37 (42.0)	1.1	578 (39.8)	740 (44.8)	5.0	614 (39.9)	777 (44.7)	4.8
Related serious TEAE	5 (5.7)	6 (6.8)	1.1	85 (5.9)	102 (6.2)	0.3	90 (5.8)	108 (6.2)	0.4
TEAE leading to death	8 (9.1)	8 (9.1)	0.0	163 (11.2)	220 (13.3)	2.1	171 (11.1)	228 (13.1)	2.0
Related TEAE leading to death	0	0	0.0	6 (0.4)	4 (0.2)	-0.2[a]	6 (0.4)	4 (0.2)	-0.2[a]
irAE	14 (15.9)	15 (17.0)	1.1	165 (11.4)	232 (14.1)	2.7	179 (11.6)	247 (14.2)	2.6
Treatment related irAE	11 (12.5)	13 (14.8)	2.3	140 (9.6)	193 (11.7)	2.1	151 (9.8)	206 (11.9)	2.1
IRR	19 (21.6)	19 (21.6)	0.0	352 (24.2)	420 (25.5)	1.3	371 (24.1)	439 (25.3)	1.2
Treatment related IRR	19 (21.6)	19 (21.6)	0.0	336 (23.1)	403 (24.4)	1.3	355 (23.1)	422 (24.3)	1.2

SCS: Summary of Clinical Safety; SUR: 90-Day Safety Update Report; irAE = immune-related adverse event, IRR = infusion-related reaction, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, and TEAE = treatment-emergent adverse event

Delta is calculated as difference in displayed percentage between SCS and SUR.

a For 2 subjects, the investigators re-assesed the reason leading to death, which resulted in a lower number of subjects.

Note: Reasons for negative Delta: the number of subjects with an AE stayed the same but the number of overall subjects increased or the number of subjects with an AE changed in the database by investigator’s re-assessment leading to a lower number of subjects with that specific AE.

表 2.5 - 20　　サブカテゴリーに分類した irAE の概要

	EMR100070-003				EMR100070-001			
	SCS N = 88		SUR N = 88		SCS N = 1452		SUR N = 1650	
	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
All irAEs	15.9	1.1	17.0	3.4	11.4	1.6	14.1	2.2
免疫関連肺臓炎	0	0	0	0	0.8	0.3	1.3	0.4
免疫関連大腸炎	2.3	0	2.3	0	0.9	0.2	1.5	0.4
免疫関連肝炎	1.1	1.1	2.3	2.3	0.9	0.6	0.8	0.7
免疫関連内分泌障害	5.7	0	5.7	1.1	4.8	0.1	6.1	0.3
甲状腺障害	5.7	0	5.7	1.1	4.5	0.1	5.6	0.1
甲状腺機能低下症	4.5	0	4.5	1.1	3.9	0.1	5.2	0.1
甲状腺機能亢進症	2.3	0	1.1	0	0.5	0	0.4	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0.3	0	0.2	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0.4	0.1	0.5	0.1
１型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
下垂体障害	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0
性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫関連腎炎及び腎機能障害	1.1	0	1.1	0	0.1	0	0	0
免疫関連発疹（乾癬を含む）	5.7	0	8.0	0	4.3	0.1	5.0	0.1
その他の免疫関連AEs	0	0	0	0	0.8	0.3	1.2	0.5
筋炎	0	0	0	0	0	0	0.5	0.3
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の免疫関連事象	0	0	0	0	0.8	0.3	0.6	0.2

irAE: immune-related adverse event; SCS: Summary of Clinical Safety; SUR: Safety Update Report

a　Myocarditis was classified as an identified risk based on 1 event reported in the 20 mg/kg cohort of Study EMR100070-001 and 1 report of myocarditis reported in Study B9991002 (avelumab in combination with axitinib).

b　Summary terms were not included in initial submission. Numbers were regenerated post-hoc based on the data cut-off of the SCS.

a For 2 subjects, the investigators re-assesed the reason leading to death, which resulted in a lower number of subjects.

Note: Reasons for negative Delta: the number of subjects with an AE stayed the same but the number of overall subjects increased or the number of subjects with an AE changed in the database by investigator’s re-assessment leading to a lower number of subjects with that specific AE.

5.12　安全性の結論

安全性の結論を以下に示す：

- アベルマブの安全性プロファイルは、88 名の mMCC 患者（EMR100070-003 試験 Part A）及び 1738 名（EMR100070-001 試験を含む）を超えるその他の進行性固形癌患者によって十分に評価され、全体的に良好かつ忍容可能であった。
- 日本人の転移性又は局所進行性の固形腫瘍患者（EMR100070-002 試験; N=40, EMR10007-003 Part A 試験; N=3）の安全性プロファイルは外国人のそれとほぼ同様であり、日本人患者に特有な安全性の懸念はないと考えられた。
- EMR100070-003 試験 Part B（N=29）における安全性プロファイルも 90 日安全性最新報告書（SUR）と類似していた。
- mMCC 患者及びその他の固形癌患者の TEAE の発現状況は、下記に示す IRR 及び irAE を除き、進行性癌患者に予測されるものであった。最も発現率が高かった TEAE は、EMR100070-003 試験 Part A 及び EMR100070-001 試験では疲労、EMR100070-002 試験では貧血であった。
- 治験薬と関連性を否定できない TEAE は主にグレード 1 又は 2 であった。治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 8.0%、EMR100070-001 試験で 10.3%、EMR100070-002 試験で 7.5%であった。
- 治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率はすべての試験で比較的低く、mMCC 患者を対象とした EMR100070-003 試験では 88 名中 4 名（4.5%）、EMR100070-001 試験では 103 名（6.2%）、EMR100070-002 試験では 3 名（7.5%）であった。また、投与期間の後の治療の中止（治験薬と関連性を否定できない間質性腎炎によるクレアチニン増加）が 1 名に認められた。
- いずれの試験でもほとんどの死亡は疾患進行によるものであった。
- 治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は 5 名（EMR100070-001 試験で 4 名、EMR100070-002 試験で 1 名）に認められた（5 名中 3 名は irAE、以下に記載）。ただし、EMR100070-002 試験の 1 名はデータカットオフ後に報告された事象が多臓器不全に変更され、治験薬と関連性なしと判断された。
- irAE は主にグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った irAE の低い発現率を考慮すると、irAE は管理可能と考えられた。
    - irAE の発現率は EMR100070-003 試験で 17.0%、EMR100070-001 試験で 14.1%、EMR100070-002 試験で 10.0%であった。
    - グレード 3 以上の irAE の発現率は EMR100070-003 試験で 3.4%、EMR100070-001 試験で 2.2%であった。EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の irAE は認められなかった。
    - 治験薬最終投与の 90 日後までに irAE の新規発現は 9 名に認められた。これらの事象は、グレード 3 の AST/ALT 上昇 1 名を除いていずれもグレード 1 又は 2 であった。

- アベルマブ投与時に死亡に至った肺臓炎、急性肝不全及び肝不全（各 1 名）が認められた（いずれも EMR100070-001 試験）。また、アベルマブとアキシチニブを併用投与された腎細胞癌患者 1 名（B9991002 試験）で死亡に至った免疫関連の心筋炎が認められた。

- アベルマブ投与による重要な特定されたリスクと判定された有害事象は、間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎､神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症及び infusion reaction であった。アベルマブ投与により、脳炎・髄膜炎が数例認められ、他の抗 PD-1/PD-L1 抗体でも記載が認められていることから、脳炎・髄膜炎を重要な潜在的リスクとした。また、胚・胎児毒性及び臓器移植歴のある患者への使用についても、重要な潜在的リスクとした。その他の免疫関連有害事象に分類された下垂体障害、ぶどう膜炎、重症筋無力症、膵炎､発疹、尋常性白斑、サルコイドーシス、全身性炎症反応症候群、関節リウマチ及び乾癬は認められないか、少数例であり、個々の症例において、アベルマブ以外の原因が存在するか、診断内容が疑わしいものであった。そのため、重要なリスクと判定しなかった。
- アベルマブの投与に伴い発現したほとんどの infusion reaction、初回投与時に認められ、投与 5 回目以降に発現した患者は少なかった。
  - infusion reaction の発現率は、EMR100070-003 試験で 21.6%、EMR100070-001 試験で 25.5%、EMR100070-002 試験で 30.0%であった。IRR で死亡に至った患者はいなかった。
  - グレード 3 以上の infusion reaction は EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では認められず、EMR100070-001 試験で被験者の 0.7%に認められた。
  - グレード 4 の IRR は EMR100070-001 試験で 3 名に認められたが、このうち 2 名は前投薬を必須とする前に発現した（EMR100070-003 試験では、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬の前投薬が必須であった）。
  - 投与速度の減速に至った IRR の発現率は EMR100070-003 試験で 10.2%、EMR100070-001 試験で 7.0%、EMR100070-002 試験で 7.5%であり、治験薬の投与中断に至った IRR の発現率はそれぞれ 11.4%、8.6%及び 7.5%であった。
  - 治験薬の投与中止に至った IRR は EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では認められず、EMR100070-001 試験で被験者の 2.1%に認められた。
  - 初回投与における infusion reaction の発現率は前投薬ありで（20.1%）及び 前投薬なし（19.5%）で変わらなかった。しかし、グレード 3 以上の infusion reaction の発現率は前投薬ありで（0.3%）及び 前投薬なし（1.6%）であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価では、新たな安全性の所見は認められなかった。
- サブグループ解析の結果、癌腫、年齢、性別、BMI 及びその他のサブグループ間で、TEAE、irAE 及び infusion reaction の傾向は類似していた。
- プロセス A とプロセス B で製造された製剤を投与された患者数の割合はほぼ同数であり、曝露状況も同様であった。TEAE（irAE を含む）の発現率は、製剤の製造工程のプロセス B と比べてプロセス A で高かったが、初回発現時期の解析ではプロセス A と B で同様であったことを

考慮すると、発現率の差は、プロセス B と比べてプロセス A の投与期間が長かったことによるものと考えられた。

- 日本人の mMCC を含む癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。
- [redacted]安全性データベースのデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）までの最新の安全性の結果では、SCS（Module 2.7.4 参照）に記載されていない予測できない安全性の問題又は傾向は認められなかった。

これらのことから、以下のことが考察された。

アベルマブの最新の安全性データは、初期に報告された安全性プロファイルと同等であった。曝露時間の増加に基づいて、いくつかの TEAE で発生率に増加が観察されたが、追加の安全性ジグナルは特定されなかった。

アベルマブの 2 週間毎 10 mg/kg 投与の安全性プロファイルは、mMCC を有する 117 人の被験者（EMR100070-003 試験 Part A 及び Part B）及び進行した固形腫瘍を有する 1738 名を超える被験者において特徴付けられ、一般的に管理可能で忍容性があると考えられた。アベルマブでの重要な特定されたリスクは、主に免疫関連有害事象（irAE）と考えられる、間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害及び筋炎・横紋筋融解症、また infusion reaction であった。解析対象集団、試験デザイン、irAE の定義が異なるため、有害事象の発生率を直接比較することはできないが、アベルマブで観察された irAE のパターンは、抗 PD-1 モノクローナル抗体および他の抗 PD- L1 モノクローナル抗体で認められるものと同様であった。また、infusion reaction について、重症度は通常軽度から中等度であり、主にアベルマブの初回投与から 4 回目までの投与に発現していた。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　ベネフィット

転移性メルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）は極めて希少で、対策がとられていない、生命を脅かす疾患であり、メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma; MCC）に対する既承認の治療法及び標準療法は存在しない。MCC は一般的に化学療法に感受性を示す腫瘍と考えられているが、化学療法の適応外使用による奏効は短く、毒性は重篤であり、生存期間への有用性は証明されていない。MCC は他の皮膚癌と比較して侵襲的であり、転移後の予後は不良であることから、奏効の持続性の欠如は、mMCC の治療への医療上の必要性が高いことを意味している（Grabowski 2008、Lemos 2010、Santamaria-Barria 2013）。

EMR100070-003 試験 Part A に登録された 88 名の結果から、アベルマブは mMCC 患者に対して十分な臨床的有用性を有することが示された。本試験のデータから、アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与は mMCC 患者に対して有効であり、DRR は化学療法を大きく上回っていた。

mMCC 患者の現状の治療選択肢は、化学療法（シクロホスファミド、トポテカン、ドキソルビシン、エピルビシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン及びエトポシドなど）に限られている。mMCC 患者では化学療法は開始当初は奏効を示す場合があるが、これらの奏効が長期間持続する可能性は低い。NCCN ガイドラインでは、ステージ IV の MCC について、「・・・文献では MCC が化学療法に感受性を示すエビデンスが示されているが、奏効は持続しない・・・」と記載されている（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016）。同様に、最近の欧州のガイドライン（Lebbe 2015、Cassler 2016）では、化学療法による奏効は「持続期間が短く、全生存期間（overall survival; OS）の中央値は 9 ヵ月で、高齢患者で毒性が強い」と記載されている。

奏効が持続しない点に加え、化学療法には臨床的に問題となる毒性があり、高齢者が多い MCC 患者（EMR100070-003 試験の年齢の中央値は 72.5 歳）への治療を選択する際には、毒性について慎重に考慮する必要がある。MCC に関する文献は少ないが、進行性 MCC 患者を対象とした 1 試験では化学療法の毒性と関連のある死亡の発現率は 7.7%であり（Voog 1999）、65 歳を超える患者での死亡率は 16%であった。別の文献では、MCC 患者での化学療法と関連のある死亡の発現率は 3.4%であった（Tai 2000）。これらの化学療法の欠点（奏効が持続しない、毒性が強い）により、MCC 患者にとって、既承認の治療選択肢に対する高い医療上の必要性が未だに存在している。

EMR100070-003 試験では、客観的奏効率（objective response rate; ORR）は 31.8%（95.9%信頼区間［CI］：21.9～43.1）であり、完全奏効（complete response; CR）が 8/88 名（9.1%）、部分奏効（partial response; PR）が 20/88 名（22.7%）に認められた。特に、これらの奏効は持続的に認められ、Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月の奏効持続率は 92%（95% CI : 70～98）であり、6 ヵ月の持続的奏効率（durable response rate; DRR）は 29.1%（95% CI：19.5～38.8）であった。奏効期間（duration of response; DOR）は中央値に到達しなかったが、95% CI（8.3 ヵ月～未到達）から mMCC でのアベルマブによる奏効は長期間持続することが示唆された。

アベルマブによる奏効の持続は、別の臨床所見でも支持された。サブグループ解析では、Kaplan-Meier 法により奏効の持続が評価可能な全てのサブグループで奏効の持続が認められ、6 ヵ月の奏効

持続率は 84%～100%であった。また、無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）の Kaplan-Meier 曲線は後半の時点で横ばいとなり、これは主に奏効の持続によるものと考えられた。

MCC に対するアベルマブによる奏効は臨床的に意味のあるものであった。mMCC に対するアベルマブによる奏効は早期に認められる傾向があり、時間とともに PR から CR に改善する奏効や、治療中止後も持続する奏効が認められた。奏効（CR と PR を含む）はリンパ節病変のみを有する患者だけではなく、内臓病変を有する患者でも認められた。更に、腫瘍サイズが上位 25%に含まれる腫瘍でも奏効が認められた。

外観を損なう頚部腫瘤が退縮した 1 名のように、mMCC 患者でのアベルマブによる腫瘍縮小効果は、視覚的に顕著な変化を示す場合があった。更に、腫瘍退縮と相関する健康関連 QOL の軽度～中程度の改善が認められ、アベルマブによる治療を受けた被験者では全体的に有益な結果が得られたことが示された。

ステージ IV の患者に二次療法以降のアベルマブを投与した主要な試験（EMR100070-003 試験）の結果について、化学療法実施時のヒストリカルデータとの比較や、被験者内のアベルマブ投与時と前治療時の無増悪期間の比較により、アベルマブの有用性が示唆された。アベルマブ投与時の結果を観察研究 100070-Obs001 及び Iyer の文献（Iyer 2016）と比較すると、いずれの場合も 6 ヵ月の DRR、6 ヵ月 PFS 率及び CR 達成率は、アベルマブ投与時の方が高かった。更に、per-protocol 集団（Iyer の文献の対象集団と類似）を対象とした感度解析でも、DRR はアベルマブ投与時の方が高かった（表 2.5 - 21）。最後に、EMR100070-003 試験のアベルマブ投与時の PFS を前治療時の無増悪期間と比較した際のハザード比は 0.70（95% CI：0.50～1.00）であり、単群試験である本試験の患者集団で、アベルマブによる十分な臨床効果が得られたことが示唆された。

表 2.5 - 21　mMCC 患者での主な有効性の結果の二次療法以降のアベルマブと観察研究及び文献の化学療法との比較

		100070-Obs001		
Efficacy parameter	**EMR100070-003 2L+ (N= 88)**	**Part A immunocompetent 2L+ (N=14)**	**Part B immunocompetent 2L+ (N=29)**	**Iyer Study 2L (N= 30)[a]**
DRR by ITT, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	0 (0.0, 23.2)	0 (0.0, 11.9)	6.7 (0.8, 22.1)
DRR by PP, % (95% CI)[b]	36.9 (24.8, 48.9)	N/A	N/A	6.7 (0.8, 22.1)
6-month PFS by ITT, % (95% CI)	40 (29, 50)	0	3.4 (0.3, 14.9)	13 (4, 28)
6-month OS by ITT, % (95% CI)	69 (58, 78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)	N/A
CR rate, %	9.1	0	0	3.3

Source: Study EMR100070-003 Clinical Study Report Tables 15.2.1.1.1, 15.2.2.1, 15.2.3.1, 15.2.4.1, and 15.2.13.1, Study 100070-Obs001 Clinical Study Report Tables 13 and 16, and Iyer et al 2016 (with additional data from a personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

a: Of the 30 patients, 4 (13.3%) had systemic immune suppression. Results are from all subjects.

b: PP Analysis set (N=64) represents the subjects with measurable Baseline disease and at least 1 tumor evaluation assessment, since all subjects met the disease specific requirements of M1 status, correct MCC histology, and had progressed after prior line of chemotherapy in the metastatic setting.
2L = second line, 2L+ = second line or later, CR = complete response, DRR = durable response rate, ITT = intent to treat, N/A = not applicable, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, and PP = per protocol

12 ヵ月間以上の追跡調査に基づくと、EMR100070-003 試験パート A では、2L+の治療において、6 ヵ月間以上の追跡調査（主要解析）で報告された持続的奏効が引き続き示されている。奏効期間の中央値にはまだ到達しておらず、95%信頼区間の下限は 18 ヵ月であることから、2L+の治療における持続的奏効が示されている。また、6 ヵ月時点の持続的奏効率が 30.6%（95% CI：20.9～40.3）であり、Kaplan-Meier 法に基づく奏効例の 6 ヵ月持続率が 93%と推定されたことからも、奏効の持続性が示された。12 ヵ月 PFS 率は 30%（95% CI：21～41）と推定された。全生存期間の中央値は 12.9 ヵ月間（95% CI：7.5～推定不能）であり、12 ヵ月全生存率は 52%（95% CI：41～62）、15 ヵ月全生存率は 44%（95% CI：32～54）と推定された。

試験結果のその他の特性（大型腫瘍での奏効やベースラインからの腫瘍量の変化を反映した奏効など）も臨床的有用性を示唆している。また、奏効が認められた部位は臨床的に意義のあるものであり、内臓病変がある被験者やリンパ節以外の病変がある被験者でも奏効が認められた。奏効の発現様式からもアベルマブの臨床的に意義のある有用性が示された。持続的に腫瘍が縮小するという所見からは、免疫調節作用により化学療法とは異なる有用性が得られることが示唆される。最初の進行後も治験薬の投与を継続するという治験実施計画書の規定に関しては、被験者 1 名で IERC 判定による「偽増悪」が認められたが、本被験者では次の評価で PR が認められ、その後、CR に変更となったことから、投与の継続は有用であったと考えられた。奏効が認められた被験者の QOL への影響は全体的に良好であった。患者の報告に基づく評価では、腫瘍の縮小に伴って軽度～中程度の改善が認められた。また、1 名では外観を損なう病変の退縮が認められた。対照群なしでは解釈が困難であるものの、PFS 及び OS の結果は ORR 及び DOR の結果を支持しており、本試験の患者集団のかなりの割合で、アベルマブによる臨床効果が長期間持続したことが示唆された。有効性のサブグループ解析では、PD-L1 ステータス、MCV 陽性／陰性、並びに腫瘍における PD-L1 及び MCV ステータスの組み合わせによって定義されるサブグループを含む、全てのサブグループで奏効が認められた。全体として、評価したサブグループでは予測因子となるバイオマーカーは特定されなかった。

年齢、地域、機能状態、原発部位、内臓病変の有無及びリンパ節病変の有無を含む広範なサブグループで、アベルマブの有効性が示された。アベルマブの有効性が評価された日本人患者は 3 名のみであるが、このうち 1 名で CR が得られ、その奏効が 8.3 ヵ月持続したことは、アベルマブの有効性が示された intent-to-treat 集団の成績と一致している。また、ベースライン時の腫瘍量が上位 25%のサブグループでは、奏効率が低下する傾向が認められた。化学療法の前治療レジメン数が少ないサブグループでは、奏効率が上昇する傾向が認められた。プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）の発現状態、メルケル細胞ポリオーマウイルスの陽性／陰性被験者及び両者の組み合わせによる全てのサブグループで、臨床的に意味のある奏効率が認められた。腫瘍 CD8 陽性／陰性状態による奏効率への影響は認められなかった。

また EMR100070-003 試験パート B では、13 週間以上追跡調査された全被験者から構成される最大解析対象集団 B（FAS-B）では、13 週間以上追跡調査された 16 名中 10 名で、IERC の報告に基づき奏効が確定された［完全奏効（CR）3 名及び部分奏効（PR）7 名、確定奏効率（ORR）62.5%（95%

CI：35.4～84.8)]。また、未確定の奏効が 2 名で認められており、未確定 ORR は 75%（95% CI：47.6～92.7）であった。データカットオフ時点では、10 名で確定した奏効全てが持続中であったため、奏効期間（DOR）の中央値及び 95% CI は推定できなかった。3 ヵ月間以上確定奏効が持続した被験者は 6 名であり、DOR は 4.3+～6.5+ヵ月間であった。IERC の評価に基づく 16 名の PFS については、4 名（25.0%）で PFS イベントが報告され、12 名（75.0%）では PFS イベントは報告されなかった（打ち切り）。PFS 中央値は推定不能であった（95% CI：1.9 ヵ月～NE)。

本申請に含まれるデータから、前治療の化学療法後に疾患進行が認められた mMCC 患者に対するアベルマブの有用性は、同様に既承認の治療法がない患者集団である化学療法歴のない mMCC 患者に対しても拡大できることが示唆される。第 1 に、DOR は一次療法の化学療法と比べて二次療法以降のアベルマブ投与時の方が十分に長く、PFS や OS に対する明らかな不利益は認められなかった。第 2 に、アベルマブ投与時の ORR は前化学療法歴が 2 レジメン以上の患者と比べて 1 レジメンの患者で高く、一次療法としてアベルマブを投与した際の ORR はさらに上昇することが予想される。第 3 に、奏効の持続は評価可能な全てのサブグループで認められたため、化学療法歴のない患者集団に対しても有用性が拡大できることが示唆される。以上より、奏効の持続に関する上記の臨床的特徴を考慮すると、アベルマブは化学療法歴のない患者も含め、mMCC 患者に対して有用であると考えられる。これらのことから、化学療法歴にかかわらず、申請する効能・効果を「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定した。

結論として、EMR100070-003 試験で認められたアベルマブの有効性は、日本人を含む mMCC 患者に対する化学療法として臨床的に意味があると考えられた。プロスペクテイブに実施した本試験では、長期間の奏効の持続や治療中止後も持続する奏効が認められたことを考慮すると、アベルマブは臨床的に意味のある腫瘍縮小効果を有すると考えられる。さらに、視認可能な皮膚病変、内臓病変又は大きな腫瘍の退縮が認められたことは、有用性を示唆している。また、複数の被験者での大きな腫瘍の退縮や、腫瘍サイズの縮小と相関する健康関連 QOL の軽度～中程度の改善も、この希少な侵襲性の悪性腫瘍に対する臨床的有用性を示唆している。

6.2　リスク

単剤療法としてアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した際の安全性プロファイルは全体的に管理可能かつ忍容可能であった。EMR100070-003 試験パート A (N=88) 及び EMR100070-001 試験 (N=1650)で最も発現率が高かった試験治療下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event; TEAE）は疲労であった。EMR100070-002 試験 (N=40)で最も発現率が高かった TEAE は貧血であった。EMR100070-003 試験パート A では、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE の発現率は 8.0%であり、治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE（トランスアミナーゼ上昇）が 4 名（4.5%）に認められた。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE は認められなかった。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE の発現率は 10.3%、治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 6.2%、治験薬と関連のある死亡に至った TEAE は 4 名（0.2%）に認められた。日本人患者を対象とした EMR100070-002 試験では、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE が 3 名（7.5%）に認められ、治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE（上部消化管出血、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）も 3 名（7.5%）に認められた。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE は 1 名（2.5%）に認められた。

統合データ及び試験別データの解析から、免疫関連有害事象でもある間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、並びに infusion reaction がアベルマブ投与による重要な特定されたリスクと判定された。

脳炎・髄膜炎は数例に認められ、抗 PD-1 及び抗 PD-L1 モノクローナル抗体の作用に基づくアベルマブの重要な潜在的リスクと判断された。また、胚・胎児毒性及び臓器移植歴のある患者への使用もアベルマブの重要な潜在的リスクと判断された。その他の免疫関連の有害事象として、下垂体障害、ぶどう膜炎、重症筋無力症、膵炎、発疹、尋常性白斑、サルコイドーシス、全身性炎症反応症候群、関節リウマチ及び乾癬は認められないか、少数例であり、個々の症例において、アベルマブ以外の原因が存在するか、診断内容が疑わしいものであった。そのため、重要なリスクと判定しなかった。

irAE

irAE の発現率は EMR100070-003 試験パート A で 17.0%、EMR100070-001 試験で 14.1%、EMR100070-002 試験で 10.0%であり、グレード 3 以上の irAE の発現率はそれぞれ 3.4%、2.1%、0%であった。アベルマブの投与中止に至った irAE の発現率は EMR100070-003 試験のパート A で 2.3%、EMR100070-001 試験で 1.8%、EMR100070-002 試験で 2.5%（1 名）であった。死亡に至った irAE は 3 名に認められた（いずれも EMR100070-001 試験：肺臓炎 1 名、肝炎 2 名）。これらの 3 名ではいずれも剖検は行われず、交絡因子（転移性疾患の進行、ランソプラゾール、レバミピド、phazyme 及びオキシコドンの併用、敗血症又は腹膜炎の可能性）が認められた。また、アベルマブとアキシチニブの併用療法を受けた腎細胞癌患者（B9991002 試験）1 名で死亡に至った irAE（心筋炎）が認められた。

免疫関連有害事象のリスクについて注意喚起するため、添付文書では、間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害及び筋炎・横紋筋融解症等のリスクを記載し、これらの事象のモニタリング及び管理、治療の中止等を示す。さらに、添付文書には、最も重要な安全性情報についての具体的な警告及び説明も記載する。

IRR

IRR の発現率は EMR100070-003 試験パート A で 21.6%、EMR100070-001 試験で 25.5%、EMR100070-002 試験で 30.0%であった。EMR100070-003 試験パート A 及び EMR100070-002 試験ではグレード 3 以上の IRR は認められず、EMR100070-001 試験でのグレード 3 以上の IRR の発現率は 0.7 %であった。グレード 4 の IRR は EMR100070-001 試験で 3 名に認められたが、このうち 2 名は前投薬を必須とする前に発現した（EMR100070-003 試験パート A では、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬の前投薬が必須であった）。グレード 5 の IRR は認められなかった。ほとんどの IRR は初回投与時に発現し、4 回目以降の投与時に IRR はほぼ認められなかった。ほとんどの IRR は発現当日に回復した。注入速度の減速に至った IRR の発現率は EMR100070-003 試験で 10.2%、EMR100070-001 試験で 7.0%、EMR100070-002 試験で 7.5%であり、注入の中断に至った IRR の発現率はそれぞれ 11.4%、8.6%及び 7.5%であった。EMR100070-003 試験のパート A 及び EMR100070-002 試験ではアベルマブの投与中止に至った IRR は認められず、EMR100070-001 試験でのアベルマブの投与中止に至った IRR の発現率は 1.9%であった。

ほとんどの IRR の初回発現時期は初回投与時であり(EMR100070-003 試験のパーA では 18.2%、EMR100070-001 試験では 20.2%、EMR100070-002 試験では 27.5%)、5 回目以降の投与時に IRR が認められたのはすべて EMR100070-001 試験の 6 名のみであった。また、全グレードの IRR を対象とした発現率の解析では、4 週目以降に IRR の初回発現リスクは横ばいとなり、4 週目以降の発現率の上昇は無視できる程度であった（2.7.4 項図 6 参照）。初回投与時に発現したグレード 1 の悪寒が 3 回目の投与時にグレード 3 へ悪化した 1 名を除き、グレード 3 以上の IRR はいずれも初回又は 2 回目の投与時に認められた。

最初の 4 回の投与中に発現した IRR の再発が認められた被験者は、EMR100070-003 試験で 1 名（2、3、4、5、6 回目の投与時に発現したグレード 2 の背部痛）、EMR100070-001 試験で 11 名（5～20 回目の投与時に発現、重篤な事象 1 名を含む、いずれの事象もグレード 1 又は 2）であった。被験者 5 名では、4 回目の静脈内投与の後に 2 回以上の再発事象が発生した。

グレード 3 以上の IRR が最初に認められた 20■年 ■月以降、臨床試験では IRR のリスクを軽減するため、アベルマブの各投与の約 30～60 分前に抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェン（パラセタモール）による前投薬（ジフェンヒドラミン 25～50 mg とアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など）を必須とした。

EMR100070-001 試験では、前投薬なしの患者と前投薬ありの患者の IRR の発現率の差は小さく、IRR は前投薬なしの患者 142 名中 25 名（17.6%）及び前投薬ありの患者 1395 名中 229 名（16.4%）に認められた。EMR100070-001 試験における初回静脈内投与の間の IRR 発生率は、前治療あり（20.2%）と前治療なし（19.5%）との間で類似していた。しかし、グレード 3 以上の IRR 発生率は、前治療ありの被験者（1527 名中 5 名、0.3%）よりも前治療なしの被験者（123 名中 2 名、1.6%）で高かったため、前治療は IRR の重症度を低下させる傾向があると考えられた。IRR の初発は初回静脈内投与と相関していることが多く、5 回目以降の静脈内投与において IRR の初発はほとんど認められなかった。最初の 4 回の静脈内投与のうち 1 回に関連して IRR を発生した被験者では、4 回目の静脈内投与の後に再発事象はほとんど認められなかった。グレード 3 以上の IRR はすべて初回又は 2 回目の静脈内投与で発生した。IRR の多くは発生した当日中に回復した。

これらの統合データ及び試験別データでは、2 名を除く IRR は 1～4 回目の投与時に発現し、多くは 1～2 回目の投与時に発現しているため、最初の 4 回の投与時に前投薬を必須とすることを提案する。最初の 4 回の投与時に発現した IRR が再発する可能性があるため、4 回目以降のアベルマブ投与時の前投薬は、臨床上の判断及びそれまでの IRR の発現状況／重症度に基づいて実施すべきである。

IRR 発現時の管理及び投与の変更に関するガイドラインを添付文書に記載する。

脳炎・髄膜炎

irAE である脳炎・髄膜炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられ、アベルマブ投与においても少数例認められていることから、重要な潜在的リスクとして考えられた。

胚・胎児毒性

妊娠マウスモデルでは、PD-L1 シグナル伝達系の遮断は胎児の忍容性を悪化させ、流産の発現率を上昇させたと報告されている（2.6.6.6 項参照）。そのためアベルマブの作用機序を考慮すると、妊娠中のアベルマブの投与は流産又は死産などの胎児毒性の原因となる潜在的リスクが示唆される。こ

れまでにアベルマブ投与後の先天奇形の発現は報告されていない。有害な妊娠転帰に関する潜在的リスクについて添付文書に記載し、妊娠可能な女性にはアベルマブ投与中に妊娠することを避けるよう助言し、アベルマブ投与中及び投与終了後 2 ヵ月以上は有効な避妊を行うべきであることを記載する。

臓器移植歴のある患者への使用

アベルマブ投与により、同種造血幹細胞移植歴のある患者 2 例で本剤との因果関係が否定されない移植片対宿主病（以下、「GVHD」）が報告されている。抗 PD-1 抗体において腎移植歴のある患者での移植臓器拒絶反応が報告されており、アベルマブの作用機序から、固形臓器移植歴のある患者又は同種造血幹細胞移植歴のある患者において移植臓器拒絶反応又は GVHD の発現が想定されたことから、重要な潜在的リスクと考えられた。

免疫原性

モノクローナル抗体製剤では、一般的にモノクローナル抗体への免疫原性が認められるが、SCS で報告されているように、ADA の発生頻度は低かった。ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者では数的に IRR 頻度が高い。しかしながら、多くの患者では ADA 陽転前に IRR が発現しており、上記の関連性における因果関係は示されていないことから、重要なリスクとはしなかった。

免疫記憶

毒性試験では感染症は認められなかったため、免疫記憶への影響による潜在的リスクを評価するための試験は実施しなかった。感染症、PD-L1 及び PD-1 の発現並びに解剖学的局在性（Blackburn 2010）に関する問題は複雑であるため、免疫記憶への影響は病原体及び標的組織によって変わってくると考えられる。マウスの試験でのエフェクター記憶を有する T 細胞の増加及び腫瘍抗原への反応性の増強は、免疫機能の記憶を示唆している（2.4.2.2 項参照）。アベルマブの臨床試験で認められた感染症関連の有害事象については、臨床的安全性の概要に示した試験別の標準的な安全性の解析に含めたが、アベルマブ投与と関連のある重度の感染症の発現率の上昇は認められなかった（2.7.4.2.1.2 項表 28 参照）。

安全性のまとめ

安全性解析対象には、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与された 3 名の日本人を含む mMCC 患者 117 名、非日本人のその他の固形癌患者 1650 名及び日本人のその他の固形癌患者 40 名が含まれており、アベルマブ 10 mg/kg の安全性プロファイルを評価するために十分な被験者数であると考えられる。日本人と非日本人の間で安全性プロファイルに大きな違いは認められず、日本人 mMCC 患者でも安全性プロファイルは全体的に管理可能かつ忍容可能であった。アベルマブ投与による重要な特定されたリスクには間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害及び筋炎・横紋筋融解症が含まれた。infusion reaction も重要な特定されたリスクとして判定されたが、ほとんどの infusion reaction は軽度又は中等度で、アベルマブの最初の 4 回の投与時のみに発現し、投与中断又は対症療法により管理可能であった。また、脳炎・髄膜炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴のある患者への使用については、重要な潜在的リスクと判定された。

結論

mMCC は極めて希少で、対策がとられていない、生命を脅かす疾患であり、mMCC に対する既承認の治療法及び標準療法は存在しない。mMCC は一般的に化学療法に感受性を示す腫瘍と考えられているが、化学療法の適応外使用による奏効は短く、毒性は重篤であり、生存期間への有用性は証明されていない。MCC は他の皮膚癌と比較して侵襲的であり、転移後の予後は不良であることから、奏効の持続性の欠如は、mMCC の治療への医療上の必要性が高いことを意味している。一方、アベルマブはこの治療が困難な患者集団で良好な忍容性及び長期間持続する奏効、すなわち Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月の奏効持続率 92%という臨床的に意味のある腫瘍縮小効果を示した。アベルマブの有効性が評価された日本人患者は 3 名であるが、このうち 1 名で CR が得られ、その奏効が持続したことは、全体集団の成績と一致していた。

また、アベルマブの 10 mg/kg 隔週静脈内投与は忍容可能であり、有害事象は管理可能であった。mMCC 患者を含む日本人癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。加えて、日本人と外国人で、アベルマブの PK 及び免疫原性に大きな差は認められなかった。

本申請の主要な試験は化学療法歴のある患者集団を対象として実施されたが、奏効の持続はアベルマブ投与時の一貫した特性であり、前治療の化学療法のレジメン数が少ないほどアベルマブ投与時の奏効率が上昇したことから、アベルマブは化学療法歴のない患者集団に対しても臨床的に意味のある有用性を有すると考えられる。この予測は、転移後の化学療法未治療の被験者を対象にアベルマブによる 1L 治療を行った治験の早期中間解析で高い奏効率が報告されたことによって、裏付けられた。

FDA は、2017 年 3 月 23 日に、12 歳以上の mMCC 被験者の治療を適応としてアベルマブを承認している。今回の試験結果は、日本で医療ニーズが高く、既承認の薬剤がないことと併せ、アベルマブの適応症を化学療法歴によらない mMCC とすることが妥当であることを示していると考えられる。

以上より、日本人の根治切除不能なメルケル細胞癌患者に対して、アベルマブは持続的なベネフットと管理可能な安全性プロファイルを提供する新しい治療法となり得ると考えられる。

7　参考文献

Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. Clin Cancer Res 2013;19(19):5351-5360.

Agelli M and Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2003;49(5):832-841.

Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. J Cutan Pathol 2010;37(1):20-27.

Ansell SM, Lesokhin AM, Ivan Borrello I. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372 (4):311-319.

Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol 2016; ePub Jun 27.

Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. JAMA Dermatol 2014;150(7):716-723.

Becker J. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol 2010;21(Suppl 7):vii81-vii85.

Becker JC, Lorenz E, Haas G, et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. European Society for Medical Oncology, Copenhagen, Denmark, October 7 – 11, 2016. Abstract no. 2602.

Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. Curr Oncol Rep 2011;13(6):488-497.

Blackburn SD, Crawford A, Shin H, et al. Tissue-specific differences in PD-1 and PD-L1 expression during chronic viral infection: Implications for CD8 T-cell exhaustion. J Virol 2010;84(4):2078–2089.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373(2):123-35.

Boccara O, Girard C, Mortier L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma - Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. Eur J Dermatol 2012;22(3):375-379.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373(17):1627-1639.

Burack J and Altschuler EL. Sustained remission of metastatic Merkel cell carcinoma with treatment of HIV infection. J R Soc Med 2003;96:238-239.

Cassler M., Merril D., Bichakjian CK., et al. Merkel cell carcinoma therapeutic update. Curr Treat Options in Oncol 2016;17:36-53.

Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with second-line or later chemotherapy in a community oncology setting in the United States. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 19th Annual European Congress, Vienna, Austria, October 29 - November 2, 2016. Abstact no. 67567.

Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002;8(8):793-800.

Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet 2002;359(9305):497-498.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10030):1837-1846.

Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008;319(5866):1096-1100.

Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. J Clin Oncol 2016;34(Suppl): Abstract No. 6009.

Fife B and Pauken K. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. Ann NY Acad Sci 2011;1217:45-59.

Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate 141. Oral presentation at: AACR Annual Meeting, April 16-20, 2016; New Orleans, LA, US.

Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. Oncotarget 2016;7(3):3403-3415.

Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: A phase Ib trial. European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, September 25-29, 2015. Abstract No. 3090.

Grabowski J, Saltzstein SL, Sadler GR, Tahir Z, Blair S. A comparison of Merkel cell carcinoma and melanoma: Results from the California Cancer Registry. Clin Med Oncol 2008;2:327-333.

Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. Cancer Res 2015;75(18):3720 3727.

Hauschild A and Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: A new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma? Lancet Oncology ePub September 1, 2016.

Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58(3):375-381.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10027):1540-1550.

Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. Cancer Res 2005;65:1089 1096.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.

Hoffman-Censits JH, Grivas P, Van Der Heijden MS, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol 2016;34(Suppl 2S). Abstract No. 355.

Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: An uncommon effect of a common drug. Cardiol J 2010;17(5):509-511.

Ishihara K, et al., Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. Int J Clin Oncol 2008;13(1): 33-41.

Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:12293-12297.

Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8(+) and CD4(+) T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood. Clin Cancer Res. 2011;17(21):6671-6680.

Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med 2016 Jul 19. doi: 10.1002/cam4.815. [Epub ahead of print]

Jennison C and Turnbull BW. Group sequential methods with applications to clinical trials. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2000.

Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. J Natl Cancer Inst 2010;102(11):793-801.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373(1):23 34.

Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51:2396-2403.

Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 2010;63(5):751-761.

Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary results of a phase I study of nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. American Society of Hematology 56th Annual Meeting, December 6 9, 2014, San Francisco, CA, US. Abstract No. 291.

Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. Cancer Immunol Res 2013;1(1):54-63.

Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2016; Epup ahead of print. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9761.

Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: Etiological similarities and differences. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:153-158.

Motheral B, Brooks J, Clark MA, et al. A checklist for retrospective database studies – Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. Value in Health 2003;6:90-7.

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813.

Muirhead R, Ritchie DM. Partial regression of Merkel cell carcinoma in response to withdrawal of azathioprine in an immunosuppresion-induced case of metastatic Merkel cell carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19:96.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016.

Nghiem P, Bhatia S, Daud A, et al. Melanoma and skin cancer I. European Society for Medical Oncology, September 25-29, 2015, Vienna, Austria. Abstract no. 22LBA.

Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med. 2016;374:2542-2552.

Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. J Invest Dermatol. 2013;133(3): 642-646.

Penn I and First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. Transplantation 1999;68:1717-1721.

Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;515:558-562.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015(8):908-918.

Riley J. PD-1 signaling in primary T cells. Immunol Rev (2009);229:114-125.

Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372(26):2521-2532.

Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. J Clin Invest 2012;122(12):4645-4653.

Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909 1920.

Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. Ann Surg Oncol 2013;20(4):1365-1373.

Santos-Juanes J, Fernandez-Vega I, Fuentes N, et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: A systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2015;173(1):42-49.

Segal NH, Ou S-H I, Balmanoukian AS, et al. Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. J Clin Oncol 2015;33. Abstract no. 3011.

Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE 012): An open label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol 2016;17(7):956-965.

Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: Case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 1991;14(2):166-169.

Sharma P and Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science 2015;348:56-61.

Spurgeon ME and Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. Virology 2013;435(1):118-30.

Tai PTH, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000;18:2493-2499.

Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer 1999;85(12):2589-2595.

Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. J Clin Oncol 2015;33. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379.

Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res. 2015;75(24):5228 5234.

Younes A, Santoro A, Zinzani PL, et al. Checkmate 205: Nivolumab in classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV) - A phase 2 study. J Clin Oncol 2016;34. Abstract no. 7535.

Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, et al. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. Am J Cardiol 1997;80(9):1168-1173.

小野友道ほか、Merkel 細胞・Merkel 細胞癌－この謎多き細胞たち、 金原出版 2005; 115-20

厚生労働省大臣官房統計情報部、2014 年閲覧第 96 表総患者数、疾病基本分類別 https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do

古場慎一、永瀬浩太郎、成澤寛、［抄録］メルケル細胞癌における本邦報告例のまとめ、日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4);938（第 114 回皮膚科学会ポスター発表）

永瀬浩太郎ほか、メルケル細胞癌 最新の知見と治療方針、日皮会誌 2014; 124(13): 2960-2962.

山﨑直也ほか、皮膚科臨床アセット 17、皮膚の悪性腫瘍、中山書店 2014; 268-76