

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

1	背景及び概観	5
1.1	製剤開発工程の概要	5
1.2	バイオアベイラビリティ／生物学的同等性	6
1.3	分析法及び分析法のバリデーション	7
1.3.1	血清中アベルマブ濃度の定量	11
1.3.2	アベルマブに対する抗薬物抗体の検出	13
1.3.3	アベルマブに対する中和抗体の検出	14
1.3.4	アベルマブに対する IgE 抗体の検出	14
1.3.5	PD-L1 発現の免疫組織化学的検出	15
1.3.6	末梢血単核細胞上の PD-L1 標的占有率	16
1.3.7	探索バイオマーカー	17
2	個々の試験結果の要約	17
3	全試験を通しての結果の比較及び解析	17
3.1	プロセス間の薬物動態の比較	17
3.2	プロセス間の免疫原性発現頻度の比較	20
3.3	プロセス間の安全性の比較	22
3.4	プロセス間のメルケル細胞癌を用いた有効性の比較	23
3.5	プロセス間の臨床データの要約	23
4	付録	24

表一覧

表 2.7.1 - 1	プロセス A 及びプロセス B 製剤の比較	6
表 2.7.1 - 2	薬物濃度、免疫原性及びバイオマーカーの分析に使用した生体試料分析法	8
表 2.7.1 - 3	各試験で評価及び報告された薬物濃度の分析対象物質	10
表 2.7.1 - 4	各試験で評価及び報告された免疫原性の分析対象物質	10
表 2.7.1 - 5	各試験で評価及び報告されたバイオマーカーの分析対象物質	11
表 2.7.1 - 6	10 mg/kg 静脈内持続投与したときの投与終了時のアベルマブ血清中濃度（PK プロセス要約対象集団）	19
表 2.7.1 - 7	10 mg/kg 静脈内持続投与したときのアベルマブ血清中トラフ濃度（PK プロセス要約対象集団）	20
表 2.7.1 - 8	ADA 結果に基づいた患者特性	21
表 2.7.1 - 9	製剤製造工程別の免疫原性の発現頻度	22
表 2.7.1 - 10	アベルマブの生体試料分析法のバリデーションの要約	24
表 2.7.1 - 11	アベルマブの免疫原性分析法のバリデーションの要約	25
表 2.7.1 - 12	探索バイオマーカー分析法のパフォーマンス特性	26

図一覧

図 2.7.1 - 1	アベルマブ投与回数 1、3 及び 4 回静脈内持続投与したときの投与終了時のアベルマブ血清中濃度のボックスプロット（PK プロセス要約対象集団）	18
図 2.7.1 - 2	アベルマブ投与回数 1、3 及び 4 回静脈内持続投与したときのアベルマブ血清中トラフ濃度のボックスプロット（PK プロセス要約対象集団）	19

略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADA-IgE	immunoglobulin class E specific against avelumab	アベルマブに結合する特異的免疫グロブリン E
AE	adverse event	有害事象
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
C _{EOI}	concentration at the end of infusion	持続投与終了時の濃度
CLIA	clinical laboratory improvement amendments	臨床検査改善修正法案
C _{trough}	concentration at trough, prior to next dose administration	トラフ濃度
%CV	coefficient of variation percentage	%変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOE	design of experiments	実験計画法
DP	drug product	製剤
DS	drug substance	原薬
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECLA	Electrochemiluminescence assay	電気化学発光法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FFPE	formalin fixed paraffin embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
F/T	freeze/thaw	凍結／融解
GCP	Good Clinical Practices	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HRP	horseradish peroxidase	西洋わさびペルオキシダーゼ
IFN	Interferon	インターフェロン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学 (的)
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL	interleukin	インターロイキン
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
kUA/L	1000 units of absorption (2.42 nanograms) per liter	吸光度の 1000 単位 (2.42 ng/L)
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LOD	limit of detection	検出限界
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性メルケル細胞癌
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質-1
MCPyV	Merkel cell polyomavirus	メルケル細胞ポリオマーウイルス
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NC	not calculable	算出せず
NHV	normal healthy volunteer	健康被験者
NT	not tested	検討せず
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	ヒト末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD-1	programmed death 1	プログラム細胞死受容体 1

略号	英語	日本語
PD-L1	programmed death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Pop PK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QC	quality control	品質管理
RANTES	regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted	—
SOT	solid organ tumor	固形組織腫瘍
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TO	target occupancy	標的占有率

1 背景及び概観

アベルマブ（治験成分記号 MSB0010718C）は、プログラム細胞死リガンド 1（programmed death ligand 1; PD-L1）分子に選択的な完全ヒト型免疫グロブリン G（immunoglobulin G; IgG）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チェックポイント阻害分子として発現するとともに（Fife 2011、Riley 2009）、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。アベルマブは PD-L1 に結合して、PD-L1 及びプログラム細胞死受容体 1（programmed death 1; PD-1）との間の相互作用を遮断する。アベルマブは抗腫瘍表面抗原分類（cluster of differentiation; CD）8 陽性 T 細胞上に発現する PD-L1 の抑制作用を除去することにより、細胞傷害性 T 細胞の応答を回復させる（Sharma 2015）。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の既知の役割及び癌での PD-L1 発現と予後との高い相関性から、PD-L1/PD-1 相互作用を遮断する免疫療法は種々の癌種に対して非常に有望な治療法になりうることを示唆している。

アベルマブは、細胞傷害性のナチュラルキラー細胞及びマクロファージ上の fragment crystalline（Fc）受容体の関与を介して、特定の状況で抗体依存性の細胞媒介性細胞傷害を媒介し、新たな抗腫瘍機序となる可能性がある（Boyerinas 2015）。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の重要な役割を考慮し、アベルマブは様々な腫瘍を有する患者に対する可能性のある治療法として現在開発中である。現在までに、1600 名以上の成人患者にアベルマブを投与した。

生物薬剤学及び関連する分析法の概要として、2 種類の薬剤製造プロセスを用いたアベルマブの臨床開発及び臨床データ解析に用いた分析法の概要を示す。

1.1 製剤開発工程の概要

アベルマブ製剤（drug product; DP）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 DP は、原薬（drug substance; DS）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（design of experiments; DOE）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（Module 3.2.P.2.2 Pharmaceutical Development - Drug Product 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、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 DP 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 DP 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 DP 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。

製剤処方変更は大きな変更ではなく（表 2.7.1-1）、最も重要な変更は、プロセス A 製剤で抗酸化剤として使用した L-メチオニンの除去であり、DOE の結果、この添加剤含有の有益性は示されなかった。その他の変更は、タンパク質含有量の増量及び製剤の pH の最適化であった。

表 2.7.1 - 1 プロセス A 及びプロセス B 製剤の比較

Material	Process A (mg/mL)	Process B (mg/mL)	Excipient Function
Avelumab	10.0	20.0	Active ingredient
D-mannitol	51.0	51.0	Tonicity adjustment
Polysorbate 20	0.5	0.5	Stabilizing agent
L-methionine	0.21	-	Antioxidant
Acetic acid glacial*	-	0.60*	Buffering agent
Sodium hydroxide*	-	0.3 (target pH 5.2)*	pH adjustment
Sodium acetate trihydrate	1.36*	-	Buffering agent
Hydrochloric acid	pH to 5.5±0.1	-	pH adjustment
Water for injection	q.s.	q.s.	Solvent

Source: Module 3.2.P.2.2 Table 1

q.s.: quantum satis (for as much as required)

*Corresponding to 10 mM sodium acetate

DS 及び DP 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（Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Development History Section 4 参照）。

プロセス A 製剤又はプロセス B 製剤のいずれか 1 製剤を投与された患者は、薬物動態 [pharmacokinetic(s); PK]、免疫原性及び安全性の部分集団又はそれらに関する共変量の評価対象とした。これらの解析で工程間の臨床的な有意差は認められなかった（Section 3）。

1.2 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性

アベルマブは希釈して静脈内投与する液剤であるため、バイオアベイラビリティ試験は必要とされない。製剤処方及び製造工程を同時に変更した B 製剤は、A 製剤と分析化学的に同等／同質であったため、生物学的同等性試験を実施しなかった（Section 3）。

1.3 分析法及び分析法のバリデーション

アベルマブの臨床開発に用いられた分析法の要約を表 2.7.1 - 2 に示す。各試験で検討した分析対象物質を表 2.7.1 - 3、表 2.7.1 - 4 及び表 2.7.1 - 5 に示す。生体試料分析法及び免疫原性分析法のバリデーションの要約をそれぞれ表 2.7.1 - 10 及び表 2.7.1 - 11 に示す。

バリデートされた免疫測定法で血清中アベルマブの定量を (Section 1.3.1)、2 ヲ所の分析施設で実施した。クロスバリデーション試験は、EMR100070-001 試験で得られた投与後試料で行った。

バリデートされた電気化学発光 (electrochemiluminescence; ECL) 分析法で、血清中抗薬物抗体 (anti-drug antibody; ADA) を検出した (Section 1.3.2)。

中和抗体 (neutralizing antibody; NAb) 分析法は開発中である (Section 1.3.3)。

バリデートされた免疫測定法で、アベルマブに特異的に結合する免疫グロブリン E 抗体 (immunoglobulin class E specific against avelumab; ADA-IgE) を検出した (Section 1.3.4)。

バリデートされた免疫組織化学的 (Immunohistochemistry; IHC) 手法により、腫瘍組織上の PD-L1 染色を評価した (Section 1.3.5)。

バリデートされたフローサイトメトリー法により、ヒト末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cell; PBMC) 上の PD-L1 標的占有率 (target occupancy; TO) を検出した。これらの試験は、2 ヲ所の分析施設で実施した (Section 1.3.6)。最初の分析施設で EMR100070-001 試験から得た一連の試料を評価し、2 番目の分析施設で EMR100070-001 試験から得た残りの試料及び EMR100070-002 試験から得た全試料を評価した。

その他の探索バイオマーカー法は表 2.7.1 - 2、表 2.7.1 - 5 及び Section 1.3.7 に示す。バイオマーカー計画全体の考察は Module 2.7.2.3.3.1 を参照する。

表 2.7.1 - 2 薬物濃度、免疫原性及びバイオマーカーの分析に使用した生体試料分析法

Assay Type	Analyte	Technology	Matrix	Validation Status	Assay Report(s)	Studies Tested
PK	avelumab	Immunoassay	NHV serum	Validated	RF6870 RF7010 1-IV104-V0	EMR100070-001 EMR100070-002
PK	avelumab	Immunoassay	NHV serum Solid tumor serum	Validated	218-1407 -IV104-V0	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003
ADA	Anti-avelumab Antibody	ECLA	NHV serum	Validated	-170 -170A1	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003
ADA	Anti-avelumab IgE Antibody	ImmunoCAP	NHV serum	Validated	IP190 IP373	EMR100070-001
biomarker	Tumor PD-L1 expression	IHC	FFPE tumor tissues	Analytically Validated	BMT201-0515CLW -6-GR004-V0 PD-L1 IHC DVSR	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003
biomarker	Target Occupancy	Flow cytometry	Human PBMC	Research Assay	IONCIBDZ08031201	EMR100070-001
biomarker	Target Occupancy	Flow cytometry	Human PBMC	Validated Fit for Purpose	V162	EMR100070-001 EMR100070-002
biomarker	Cytokine (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, and TNF α)	ECLA	Serum	Validated Fit for Purpose	-GR006-V0	EMR100070-001
biomarker	Cytokine (IL-6, IL-17)	ECLA	Serum	Validated Fit for Purpose	-GR007-V0	EMR100070-001
biomarker	Cytokine (RANTES)	ELISA	Serum	Validated Fit for Purpose	V971	EMR100070-001 EMR100070-002
biomarker	Cytokine (MCP-1)	ELISA	Serum	Validated Fit for Purpose	V1160	EMR100070-001 EMR100070-002

Assay Type	Analyte	Technology	Matrix	Validation Status	Assay Report(s)	Studies Tested
biomarker	Cytokine proinflammatory panel (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, and TNF α)	ECLA	Serum	Validated Fit for Purpose	V187	EMR100070-002
biomarker	MCPyV	PCR	DNA extracted from FFPE tumor tissue	Validated Fit for Purpose	■-IV117-B0 BL-168	EMR100070-003
biomarker	MCPyV	IHC	FFPE tumor tissue	Validated Fit for Purpose	MK_IHC_0615	EMR100070-003
biomarker	CD8	IHC	FFPE tumor tissue	Validated Fit for Purpose	■S354-PD	EMR100070-003

Abbreviations: ADA: anti-drug antibody; CD8: cluster of differentiation 8; DNA: deoxyribonucleic acid; ECLA: electrochemiluminescence assay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FFPE: formalin fixed paraffin embedded; IHC: immunohistochemistry; IFN: interferon; IgE: immunoglobulin class E; IL: interleukin; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; MCPyV: merkel cell polyomavirus; NHV: normal healthy volunteer; PBMC: peripheral blood mononuclear cells; PCR: polymerase chain reaction; PD-L1: programmed death ligand 1; PK: pharmacokinetic; RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted; TNF: tumor necrosis factor

Study Number	Indication	Analyte	Lab and Regulated Status
EMR100070-001	Solid tumor	avelumab	RBM, GLP
		avelumab	█████, GLP
EMR100070-002	Solid tumor	avelumab	RBM, GLP
		avelumab	█████, GLP
EMR100070-003	Merkel cell carcinoma	avelumab	█████, GLP

Study Number	Indication	Analyte	Lab and Regulated Status
EMR100070-001	Solid tumor	ADA	██████████, GLP
		ADA-IgE	██████████, CLIA
EMR100070-002	Solid tumor	ADA	██████████, GLP
EMR100070-003	Merkel cell carcinoma	ADA	██████████, GLP

Abbreviations: ADA: anti-drug antibodies; ADA-IgE: IgE specific against avelumab; ██████████: ██████████; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; GLP: good laboratory practices; ██████████: ██████████; ██████████: ██████████

表 2.7.1 - 5 各試験で評価及び報告されたバイオマーカーの分析対象物質

Study Number	Indication	Cohort(s)	Biomarker Analytes	Lab and Regulated Status
EMR100070-001	Solid tumor	Dose escalation	Target Occupancy	Sponsor, Research
		Dose escalation	Target Occupancy	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF α)	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (IL-6 and IL-17)	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (RANTES)	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (MCP-1)	██████ GCP
EMR100070-002	Solid tumor	Dose escalation	PD-L1 on tumor	██████ GCP
		Dose escalation	Target Occupancy	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (RANTES)	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (MCP-1)	██████ GCP
		Dose escalation	Cytokine (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF α)	██████ GCP
EMR100070-003	Merkel cell carcinoma	All	PD-L1 on tumor	██████ GCP
		All	MCPyV PCR	RBM, GCP
		All	MCPyV IHC	██████ GCP
		All	CD8 IHC	██████ GCP

Abbreviations: CD8: cluster of differentiation 8; GCP good clinical practices; IFN: interferon; IHC: immunohistochemistry; IL: interleukin; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; MCPyV: Merkel cell polyomavirus; PCR: polymerase chain reaction; PD-L1: programmed death ligand 1; RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted; RBM: Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy; TNF: tumor necrosis factor

1.3.1 血清中アベルマブ濃度の定量

ヒト血清中アベルマブ濃度の定量法を RBM (Istituto di Ricerche Biomediche、イブレア、イタリア) で開発してバリデートした後 (RF6870 及び RF7010 参照)、██████ (██████、██████、米国) に移管して適格性を確認した (218-1407 参照)。Gyrolab 分析装置を用いた 3 ステップのサンドイッチ免疫測定法である。コンパクトディスク上の分析対象物質を特異的に捕捉するビーズに、ビオチン標識遺伝子組換えヒト B7-H1/PD-L1 Fc キメラを結合させ、カラムを作製した。試料、検量線用標準試料及び品質管理 (quality control; QC) 試料をカラムに負荷し、分析対象物質である非結合型アベルマブを特異的にビーズに捕捉させる。Alex Fluor®-647 標識遺伝子組換えヒト B7-H1/PD-L1 Fc キメラをカラムに負荷し、捕捉されたアベルマブと結合させてレーザー誘発蛍光検出器によって定量した。測定された相対発光量 (relative light unit; RLU) は、検量線用標準試料、QC 試料又は試料中のアベルマブ量に比例する。

両分析施設（RBM 及び █████）を通して、日間精度は 15.5%変動係数（coefficient of variation percentage; %CV）以下、日間真度は 13.5% bias（絶対値）以下及び日間トータルエラーは 19.1%以下であった。試験実施者の違いに対する頑健性は、複数の試験実施者が実施し、その真度及び精度の評価で確認した。製剤の同質性は確認されており、プロセス A 及びプロセス B のロットによる違いは本定量法で区別されなかった。そのため、プロセス A 又はプロセス B のいずれかで調製した QC 試料は、プロセス A 又はプロセス B のいずれかで作製した検量線に対して判定基準内の定量値であった。定量下限（lower limit of quantitation; LLOQ）は、真度及び精度データに基づき 0.2 µg/mL であった。溶血した試料及び脂質過多試料を含む健康被験者（normal healthy volunteer; NHV）の 20 個体の血清のうち 17 個体の血清、及び固形組織腫瘍（solid organ tumor; SOT）を有する患者 50 個体の血清のうち 41 個体の血清で選択性が確認された。-80°C で凍結／融解（freeze/thaw; F/T）を 5 サイクル後、添加試料中の分析対象物質は安定であった。室温で 8 時間、更に分析装置のコンパクトディスク 5 枚の処理時間に相当する待機時間後、添加試料中の分析対象物質は安定であった。試料安定性は、-80°C で少なくとも 36 ヶ月間安定であることが確認された。試験内バリデーションで実施した投与後試料の再分析は、試験及び分析施設に関わらず 88～96%の試料が乖離度±30%以内で適合した（Study EMR100070-001 Appendix 16.1.13、Study EMR100070-002 Appendix 16.1.13、Study EMR100070-003 Appendix 16.1.13 参照）。

クロスバリデーションは、事前に確認された長期安定性期間内に EMR100070-001 試験から全患者、既報告の濃度（低値から高値）及び分析時期（初期から後期）の違いに関わらず、ランダムに選択した投与後試料を用いて 2 ヶ所の分析施設間で実施した（15-IV104-V0 参照）。添加試料 15 検体（バリデーションに用いた 5 濃度を各 3 検体）及び EMR100070-001 試験の患者から得た 75 検体の投与後試料を両分析施設で評価した。全ての添加試料は、±20%以内の判定基準を満たした。EMR100070-001 試験で得た投与後試料では、75 検体中 54 検体（72%）が±30%以内であり、3 分の 2 の試料（66.7%）が±30%以内の判定基準を満たしていた。また、分析施設間のクロスバリデーションで、個々の得られた試料間の % bias の分布は、はじめに測定した分析施設の結果と類似していた。

アベルマブ濃度を測定する生体試料分析法は精度、真度、頑健性、選択性が示され、キャリアオーバー及びプロゾーン効果の影響を受けず、RBM から █████に移管することが可能であった。本法は、固形腫瘍を有する患者の血清試料を用いて、アベルマブ濃度を定量するのに適している。

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の PK 試料は、RBM（20██年██月██日～20██年██月██日）又は █████（20██年██月██日開始）で分析し、用量漸増コホートは RBM で分析し、拡大コホートは RBM 及び █████で分割して分析した。生体試料分析の報告は各分析施設で分析した個別試料単位の一覧に示す（Study EMR100070-001 Appendix 16.1.13、Study EMR100070-002 Appendix 16.1.13 参照）。EMR100070-003 試験から得た PK 試料は █████で分析した。測定した QC 試料濃度は全分析を通して一致した値であった。

EMR100070-001 試験の検体のうち 134 検体が RBM で既に測定済であったが、意図せず全ての分注検体が █████で再分析された。これらについては RBM で最初に測定した値を採用した。両分析施

設で LLOQ 超であった試料 103 検体のうち 80 検体 (78%) は $\pm 30\%$ 以内であり、クロスバリデーションの判定基準も満たしていた。いずれかの分析施設で LLOQ 未満であった試料 31 検体のうち 29 検体 (94%) は、両分析施設で LLOQ 未満であった。この想定外の再分析もまた RBM と [REDACTED] 間のクロスバリデーションを支持している。

1.3.2 アベルマブに対する抗薬物抗体の検出

ADA を検出するためのバリデートされた分析法が開発される前、探索的な方法 (RF7660、RF7840 参照) を用いて、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日の期間に EMR100070-001 試験から得られた 250 検体の試料を分析した。これらの予備的なデータは EMR100070-001 試験 CSR Appendix 16.1.13 に記載されており、最終的な解析には使用しなかったが、バリデートされた分析法を用いた陽性及び陰性の結果との一致率は 100%であった。

バリデートされた方法は段階的 ECL 分析法であり [REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]、米国) で開発及びバリデートした ([REDACTED]-170、[REDACTED]-170A1 参照)。この分析法では、ビオチン標識アベルマブをストレプトアビジン固相化プレート上で捕捉する。試料及び QC 試料を酸とインキュベーションし、抗体とアベルマブの複合体を解離させる。その後、中和し、分析対象物質が特異的に捕捉される固相化プレートでインキュベーションする。Sulfo-tag (ルテニウム錯体) 標識アベルマブをインキュベーションして捕捉された測定対象物質と結合させた後、ECL 検出器により定量する。測定したシグナルは QC 試料又は試料中の ADA 量に比例する。スクリーニングアッセイで陽性を示した試料は、引き続き、過剰のアベルマブ存在下でシグナルが減少するかを確認アッセイで検討する。更に、陽性と確定された試料については、存在する ADA の抗体価を検討する。

免疫原性分析法は [REDACTED] でバリデートされた。カットポイントは、50 個体の NHV 血清を用いて 1.80 とした。日内精度は 12.8% CV 以下であった。担当者の違いによる頑健性は、複数の担当者が実施し、精度を評価することで確認した。検出限界 (limit of detection; LOD) はアベルマブ非存在下で 15.5 ng/mL (陽性対照抗体) であった。酸解離処理を用いることで、薬物耐性はアベルマブ 31.3 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で 250 ng/mL の検出が可能であった。アベルマブ 10 mg/kg を 2 週ごとの投与間隔で、トラフ濃度 (concentration at trough, prior to next dose administration; C_{trough}) の中央値は 19.8～32.9 $\mu\text{g/mL}$ であることから (Study EMR100070-001 CSR Table 15.4.1.3.5 参照)、薬物耐性レベルは臨床試験における分析に十分であると予想される。選択性は NHV 血清 10 個体を用いて確認された (すなわち、10 個体全ての血清において、無添加試料は陰性と判定され、250 ng/mL 添加試料は陽性と判定された)。試料の安定性は -80°C で少なくとも 19 ヶ月間、7 回の F/T サイクルを繰り返しても、安定であることが確認された。

NHV で設定されたカットポイントを用いて、日本人患者から得られた試料 (EMR100070-002 試験) を評価したとき、偽陽性率が低かった。そのため、集団特異的なカットポイントとして、EMR100070-002 試験での投与前試料を用いて設定した。日本人集団内の低い個体間変動を考慮して、カットポイントを 1.17 に設定したとき (Study EMR100070-002 CSR Appendix 16.1.13、Report

██████-062 Section 12.5 参照)、スクリーニングアッセイでは偽陽性と陽性が混在するが、確認アッセイで偽陽性は除外された。001 試験及び 003 試験でも、002 試験と同様に固形がん患者による試験特異的なカットポイント (1.25 ; 再評価前は NHV で設定した 1.80) を用いて、再評価中である。

██████で実施した ADA を検出する免疫原性分析法は精度、頑健性及び選択性が認められた (表 2.7.1 - 11)。本法は、固形腫瘍を有する患者から得られた血清試料を用いて ADA を測定するのに適している。

EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験から得た試料は、段階的 ECL 分析法を用いて 20██年██月██日に █████で分析を開始した。本定量法は長期間にわたって安定であり、全分析を通して検出された QC 値は一貫していた。

1.3.3 アベルマブに対する中和抗体の検出

アベルマブ生物活性を中和する抗体を評価するために、当初、細胞を用いた分析法を用いた。NAb 分析法の開発及び予備的バリデーション結果から、臨床試験での十分な感度及び薬物耐性を有する適切な NAb 分析法を構築することはできなかった (██████-127 参照)。低感度であった主な理由は、固形腫瘍を有する未治療患者から得た陰性の血清間で個体間変動が大きく、カットポイントが最大検出阻害率の近傍であったためである。個々の血清にアベルマブを曝露したときのこれらの細胞株に対する固有の NAb 分析法特性のため、これらの細胞株のそれ以上の特性を検討することは中止した。

競合的リガンドに基づく NAb 分析法を開発中であり █████でバリデートする予定である。本 NAb 分析法フォーマットは、PD-1 と PD-L1 との相互作用を遮断するアンタゴニスト作用機序に基づき選択した (Wu 2016)。アベルマブと PD-L1 標的との相互作用を阻害することは、アベルマブの生物活性を中和して、PD-1 の結合を回復するのに十分である。

測定法の開発及びバリデーションは進行中であるが、初期の試験により、高濃度のポリクロナール陽性対照抗体はアベルマブと PD-L1 標的との相互作用を干渉することが明らかとなった。このことから、少なくともポリクロナール陽性対照の一部も中和することが示唆された。より正確に分析法の特性を検討するために、モノクローナル NAb 対照の生成も進行中である。

バリデーション終了後、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験を通して、ADA 分析法で陽性と確定した全試料のうち残余が十分な試料について █████で NAb 分析法での特性検討を行う予定である。

1.3.4 アベルマブに対する IgE 抗体の検出

ADA-IgE の測定方法を █████で開発してバリデートした後 (IP190 参照)、██████ (██████、██████、米国) に移管して適格性を確認した (IP373 参照)。アベルマブ (ImmunoCAP に共有結合) は血清試料中の特異的 IgE と反応する。非特異性 IgE を洗浄後、IgE に対する酵素標識抗体を添加し複合体を形成させる。インキュベーション後、非結合型酵素抗

IgE を洗浄して、結合した複合体を現像剤とインキュベーションする。反応を停止させた後、溶出液の蛍光を測定する。蛍光度が高いほど、より多くの特異的 IgE が試料中に存在する。試験結果を評価するために、血清試料の蛍光度は検量線を用いて濃度に変換される。

本生体試料分析法により、精度、頑健性、特異性及び選択性が示された（表 2.7.1 - 11）。日内精度は 8.61% CV 以下であった。LOD は 0.10 kUA/L であった。0.13 kUA/L の低い陽性対照を 10 µg/mL までのアベルマブ存在下で検出できた。添加試料中の分析対象物質は、30°C で 8 週間まで（2～8°C で 2 年間に外挿される）、4 回の F/T サイクルを繰り返した後も安定であった。

EMR100070-001 試験から得た 109 検体のみ、ADA 陽性と ADA 陰性並びに注入に伴う反応 (infusion related reaction; IRR) 陽性と IRR 陰性の検体を分析した。試験は [REDACTED] で実施した。

1.3.5 PD-L1 発現の免疫組織化学的検出

PD-L1 を検出する IHC 測定法は Dako®デンマーク A/S（グロストルプ、デンマーク）によってさまざまな腫瘍型で開発された。Dako PD-L1 IHC 73-10 pharmDx™キット（別名 PD-L1 IHC MSB0010718C pharmDx キット）は、ウサギ由来の遺伝子組換え一次モノクローナル抗体クローン MKP1A07310 を含み、それは PD-L1 の C 末端細胞質ペプチドで感作することによって生産された（BMT20 [REDACTED] 0515CLW 参照）。MKP1A07310 の知的所有権は Merck KGaA（ダルムシュタット、ドイツ）にあり、許可を得て Dako が使用した。試験キットは、ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded; FFPE) ヒト組織生検及び切除標本を用いた PD-L1 発現を検出するために最適化されている。

正に帯電したスライド上の腫瘍標本から調製した組織切片を、まずクローン MKP1A07310 の一次抗体とインキュベーションし、続いて西洋わさびペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase; HRP) 検出試薬とインキュベーションした。その後、発色剤ジアミノベンジジンを添加すると HRP により酸化され、抗原部位で可視反応生成物になる。明視野顕微鏡検査を用いて、外科病理医が腫瘍標本の染色を評価する。PD-L1 の発現は、細胞膜及び／又は陽性細胞の細胞質内の茶色の沈着物として検出される。腫瘍細胞の PD-L1 発現解析には、形質膜の染色のみ記録する。PD-L1 IHC 染色強度は、0～3+の標準尺度を使用して、0 は陰性、1+は軽度、2+は中程度、3+は高度の染色として評価する。また、各強度の陽性腫瘍細胞染色の割合を記録する。

アベルマブの臨床試験を実施する前に、プロトタイプの PD-L1 分析法を用いて、重要な特性試験を行った（PD-L1 IHC DVSR 参照）。8 種類の細胞株間の IHC 染色強度は、文献で報告されている PD-L1 発現レベルと類似した順位を示した。本分析法は 7 種類の FFPE 非小細胞肺癌組織標本（5～99%の細胞）を用いて広範なダイナミックレンジの PD-L1 発現を 0、1+、2+及び 3+染色強度の識別プロファイルで検出することが可能であった。腫瘍細胞及びマクロファージの細胞膜の IHC 染色パターンは、文献で報告されている期待値と一致していた。精度は日内（1+で 10%以下の陽性細胞、2+で 10%以下の陽性細胞、平均染色強度の差は 0.25 以下）、日間（1+で 10%以下、2+で 6%以下、平均染色強度 0.4 以下）、装置間（1+で 5%以下、2+で 13%以下、平均染色強度 0.6 以下）、担当者間

(1+で 10%以下、2+で 15%以下、平均染色強度 0.2 以下)で確認された。温度 (95～99°C)、pH (8.7～9.4)、スライド切片組織厚 (3～5 µm)、分析単位の大きさ (10 枚未満～30 枚超のスライド) 及び試薬ロット (3 ロット) の変更に対する頑健性は、あらゆる条件で 1+で 7%以下、2+で 14%以下及び平均染色強度は 0.3 以下であることが確認された。

アベルマブの臨床試験から得られた試料の染色及び評価を可能にするために、Dako は [REDACTED] (■-GR004-V0 参照) に、プロトタイプ of PD-L1 分析法を移管した。[REDACTED] の実験担当者は、練習用試料でプロトタイプのキット、関連ハードウェア (PT Link and Autostainer Link48™) 及びソフトウェア (プロトタイプ of プロトコールでプログラミングした DakoLink™ version 4.0) を用いて [REDACTED] 施設内で訓練を受けた。また、[REDACTED] が契約している外科病理医は PD-L1 染色評価の訓練を受け、訓練効果に対する所定の判定基準に従って試験を受けた。病理医の追跡試験を適切な間隔で実施中である。

PD-L1 IHC 73-10 pharmDx 分析法の分析パフォーマンスの確認において、抗体及び分析法感度、特異性、精度、標準試料の安定性及び頑健性は判定基準を満たすことが示された。したがって、本法は、固形腫瘍を有する患者から得た FFPE 組織学的標本を用いて PD-L1 発現を検出するのに適していると考えられた。

EMR100070-003 試験から得られた試料は [REDACTED] で分析された。本試験中に、病理医は 4 種類の探索カットオフ (染色強度 1%でカットオフ、染色強度 5%でカットオフ、2+以上の染色で 25%カットオフ及び 10%以上の PD-L1 発現免疫細胞を有する PD-L1 ホットスポット) で標本をスコア化する訓練を受けた。

1.3.6 末梢血単核細胞上の PD-L1 標的占有率

ヒト PBMC 上の PD-L1 の TO を測定するフローサイトメトリー法は EMD Serono (IONCIBDZ0803120 ■ 参照) で開発され、[REDACTED] に移管しバリデートされた (V162 参照)。全血から PBMC を調製し、非特異性結合を飽和させるためにヒト IgG とインキュベーション後、抗 CD3 AlexaFluor-488、抗 CD20 フィコエリトリン及びビオチン標識アベルマブ又はビオチン標識 MSB0010707C (不活性対照) のカクテルと 4°C でインキュベーションした。その後、ビオチン標識抗体と結合させるために、ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと 4°C でインキュベーションした。測定対象は CD20+CD3+細胞に限られ、TO を算出した。

PBMC の生存細胞が 85%以上のとき、本 TO 法は精度、用量比例性及び頑健性が示された (V162 参照)。本法は、固形腫瘍を有する患者から得た PBMC を用いて TO を定量するのに適している。

EMR100070-001 試験の試料は、EMD Serono (59 検体: 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) 又は [REDACTED] (59 検体: 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日) で分析した。バイオマーカー試料分析報告は各測定施設で個人の試料単位で記載する (Study EMR100070-001 Appendix 16.1.14 参照)。

EMR100070-002 試験の試料は [REDACTED] で分析した。試料は液体窒素下で輸送し、分析まで液体窒素中で保存した。

1.3.7 探索バイオマーカー

その他のバイオマーカーキット及びカスタマイズしたアッセイは [REDACTED]、RBM [REDACTED] 及び [REDACTED] で実施した (表 2.7.1 - 12)。

2 個々の試験結果の要約

プロセス A 及びプロセス B の製剤は分析化学的に類似していたので、非臨床及びヒトでの生物薬剤学試験は実施しなかった。

3 全試験を通しての結果の比較及び解析

in vitro 溶解性試験、バイオアベイラビリティ試験及び比較バイオアベイラビリティ試験は、DS 及び DP で実施しなかった。

臨床試験の実施中に、プロセス A からプロセス B の製剤に治験薬を変更した (Section 1.1)。DS 及び DP の重要な製造工程変更及び軽微な製剤処方変更は、包括的な同等性／同質性評価作業により裏付けられ、本評価作業により、変更前後で分析化学的に同等／同質であると全体的に結論付けられた (Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Development History Section 4 参照)。

生物薬剤学及び 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。

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認された。

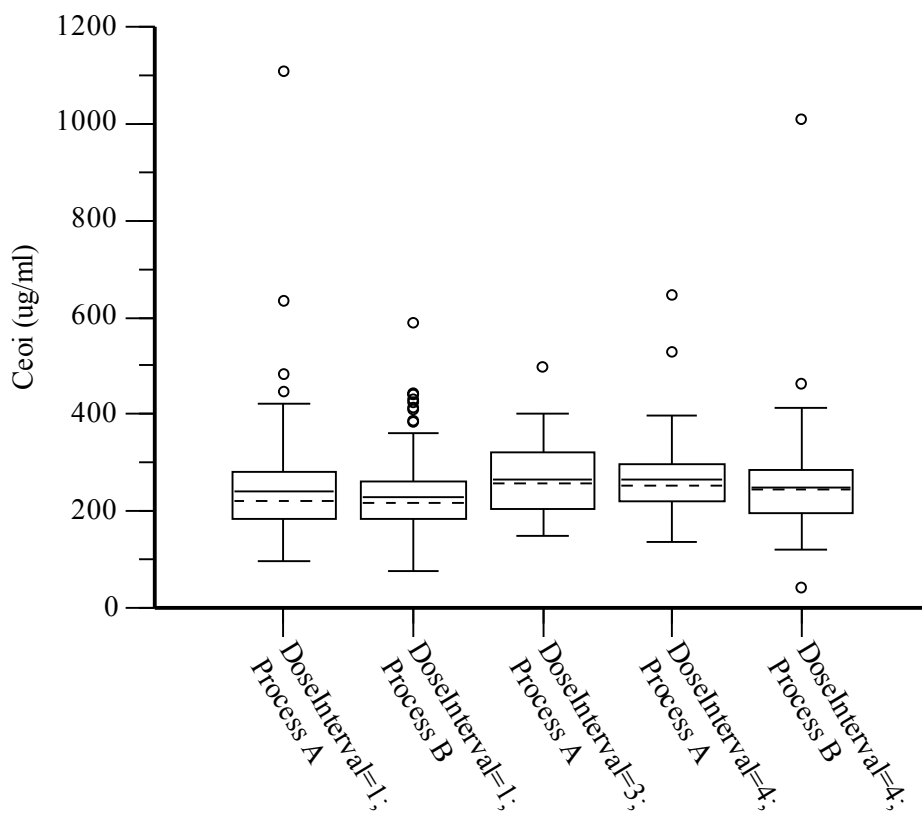
3.1 プロセス間の薬物動態の比較

プロセス A 及びプロセス B の製剤を用いたアベルマブの PK 解析は、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された患者を対象に EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験を通して実施した。プロセス B でなくプロセス A の製剤使用時に多くの PK 試料が採取されたので、C_{trough} 及び持続投与終了時の濃度 (concentration at the end of infusion; C_{EOI}) を解析に使用した。2 つの工程を比較するために、投与回数 1、3 及び 4 (すなわち、初回投与後及び定常状態付近と予想される 2 つの投与後時間、30 日は終末相半減期の 5 倍の期間に相当) を選択した。その時点で十分なデータが入手でき、十分な比較が可能であった。投与回数 3 の群には、プロセス B の C_{EOI} データが含まれなかったが、プロセス A の結果は定常状態である投与回数 4 と同程度であった。

アベルマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与され、持続投与回数 1、3 又は 4 後に得た C_{trough} データがある患者のうち、658 名はプロセス A 製剤、543 名はプロセス B 製剤のみ投与された。プロセス A 及びプロセス B の両製剤を投与された患者は解析から除外した。治験実施計画書に規定された採取スケジュールにより、C_{EOI} の解析にはプロセス A 製剤のみ投与された 134 名及びプロセス B 製剤の

み投与された 425 名の部分集団を利用した。C_{EOI} (図 2.7.1-1 及び表 2.7.1-6) 及び C_{trough} (図 2.7.1-2、表 2.7.1-7) は全来院を通してプロセス間で同程度であった。

図 2.7.1 - 1 アベルマブ投与回数 1、3 及び 4 回静脈内持続投与したときの投与終了時のアベルマブ血清中濃度のボックスプロット (PK プロセス要約対象集団)



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.1.3

Abbreviations: C_{EOI}: Concentration at end of infusion; IQR: inter-quartile ratio

Boxplot showing 25%-75% quartiles, with tails to 1.5* IQR.

Dashed line = median; Solid line = arithmetic mean.

Individuals beyond IQR tails are shown as outliers.

Note: For dosing interval 3 (Day 29) no C_{EOI} data are available for any subject treated with Process B.

表 2.7.1 - 6 10 mg/kg 静脈内持続投与したときの投与終了時のアベルマブ血清中濃度（PK プロセス要約対象集団）

Interval	Process	N	Mean±s.d. (µg/mL)	Min (µg/mL)	Median (µg/mL)	Max (µg/mL)	GM (µg/mL)	CV GM %
Dosing Interval 1 (Day 1)	Process A	134	240±109	99	220	1110	224	36.2
	Process B	425	228±63.2	76.3	219	589	219	27.7
Dosing Interval 3 (Day 29)	Process A	44	264±75.2	148	257	498	254	28.2
	Process B	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dosing Interval 4 (Day 43)	Process A	80	264±75.1	139	255	646	256	25.9
	Process B	249	251±82.2	43	245	1010	240	30.8

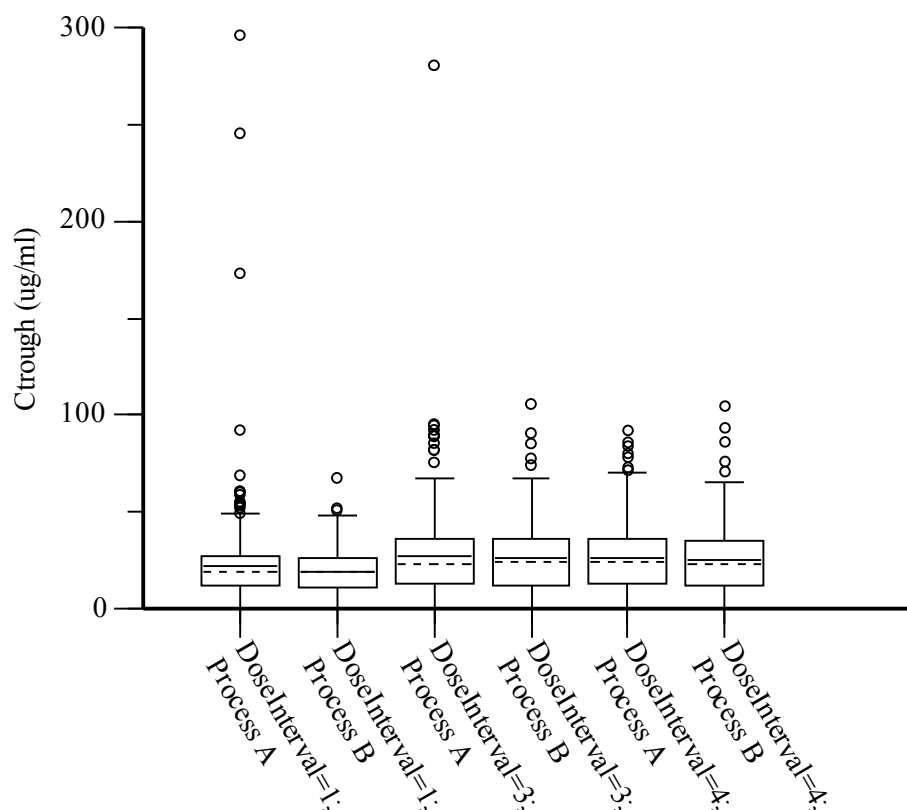
Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.1.1

Abbreviations: CEOI: Concentration at end of infusion; CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; NC: not calculable (because no samples were collected); s.d.: standard deviation

All values are listed with a precision of 3 significant figures.

Note: For dosing interval 3 (Day 29) no CEOI data are available for any subject treated with process B.

図 2.7.1 - 2 アベルマブ投与回数 1、3 及び 4 回静脈内持続投与したときのアベルマブ血清中トラフ濃度のボックスプロット（PK プロセス要約対象集団）



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.1.4

Abbreviations: IQR: inter-quartile ratio; Ctrough: concentration at trough, prior to next dose administration

Boxplot showing 25%-75% quartiles, with tails to 1.5* IQR.

Dashed line = median; Solid line = arithmetic mean.

Individuals beyond IQR tails are shown as outliers.

表 2.7.1 - 7 10 mg/kg 静脈内持続投与したときのアベルマブ血清中トラフ濃度（PK プロセス要約対象集団）

Interval	Process	N	Mean±s.d. (µg/mL)	Min (µg/mL)	Median (µg/mL)	Max (µg/mL)	GM (µg/mL)	CV GM %
Dosing Interval 1 (Day 1)	Process A	641	21.8±19.2	0	19.5	296	NC	NC
	Process B	454	19.5±10.6	0	18.9	67.7	NC	NC
Dosing Interval 3 (Day 29)	Process A	440	26.8±21.6	0	23	280	NC	NC
	Process B	331	25.9±17.6	0	24.1	106	NC	NC
Dosing Interval 4 (Day 43)	Process A	329	26.3±17.6	0	24.2	92.1	NC	NC
	Process B	260	25.1±17.5	0	23.6	105	NC	NC

Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.1.2

Abbreviations: CV: coefficient of variation; GM: geometric mean; NC: not calculable (due to individual 0 values existing in the group); s.d. standard deviation

All values are listed with a precision of 3 significant figures

製造工程（プロセス A 又はプロセス B）は母集団 PK（population pharmacokinetics; Pop PK）解析でパラメータに対する影響を探索するための共変量として組み入れた。Pop PK 解析には EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、EMR100070-003 試験で収集された全ての PK データを含めた。最終 Pop PK モデルには製造工程は組み入れなかった（Module 2.7.2.3.2.5.1 参照）。このことから、プロセス A とプロセス B の製剤間で PK は同程度であることが示された。

結論として、C_{trough}、C_{EOI} 及び Pop PK 解析の結果から、プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の PK は類似している。

3.2 プロセス間の免疫原性発現頻度の比較

アベルマブの ADA 発現頻度の解析は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験でアベルマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された患者で実施した。1 回以上 ADA が検出された患者 1484 名のうち 734 名はプロセス A 製剤、551 名はプロセス B 製剤を投与された。プロセス A 及びプロセス B の両製剤を投与された患者は、解析から除外した。

ADA 結果のパターンに基づき患者を分類した（表 2.7.1 - 8、Module 2.7.2.4.1.2 参照、Shankar 2014）。

表 2.7.1 - 8 ADA 結果に基づいた患者特性

Category	Definition	Subject at Risk (Denominator for Incidence)
Never positive	No positive results at any time point	Number of subjects with at least 1 valid result at any time point
Ever positive	At least 1 positive result at any time point	Number of subjects with at least 1 valid result at any time point
Pre-existing	A positive ADA result prior to treatment with avelumab	Number of subjects with valid baseline result
Treatment boosted	A positive ADA result prior to treatment with avelumab and the titer $\geq 8 \times$ baseline titer while on avelumab treatment	Number of subjects with valid baseline and at least 1 valid post-baseline result
Treatment-emergent	Not positive prior to treatment with avelumab and with at least 1 positive post-baseline result	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)
Transient positive	If treatment-emergent subjects have (a single positive evaluation, or duration between first and last positive result < 16 weeks) and last assessment not positive.	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)
Persistent positive	If treatment-emergent subjects have duration between first and last positive result ≥ 16 weeks or a positive evaluation at the last assessment	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)

ADA: anti-drug antibody; NR: no result.

ADA を指標とした免疫原性の発現頻度は工程変更前後で類似しており（表 2.7.1 - 9）、臨床試験下で発現した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。

表 2.7.1 - 9 製剤製造工程別の免疫原性の発現頻度

Process	Process A only	Process B only	All Subjects
Ever positive n/N0 (%)	27/734 (3.7%)	22/551 (4.0%)	56/1484 (3.8%)
Pre-existing n/N1 (%)	4/666 (0.6%)	3/484 (0.6%)	7/1315 (0.5%)
Treatment-boosted n/N2 (%)	0/619	0/437	0/1221
Treatment Emergent n/N3 (%)	23/683 (3.4%)	19/501 (3.8%)	49/1383 (3.5%)
Transient n/N3 (%)	11/683 (1.6%)	1/501 (0.2%)	16/1383 (1.2%)
Persistent n/N3 (%)	12/683 (1.8%)	18/501 (3.6%)	33/1383 (2.4%)

Source: Module 5.3.5.3 SCS Section 12.9.2.1

N0 = The number of subjects with at least 1 valid result at any time point.

N1 = The number of subjects with valid baseline result.

N2 = The number of subjects with valid baseline and at least 1 valid post-baseline result.

N3 = The number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR).

結論として、プロセス B 製剤はプロセス A 製剤と類似した免疫原性の発現頻度であった。

3.3 プロセス間の安全性の比較

EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験で、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週ごとに投与された患者について、アベルマブの有害事象 (adverse event; AE) の発現頻度を解析した (Module 2.7.4.5.2.2 参照)。本解析対象集団 1540 名のうち 748 名はプロセス A 製剤、580 名はプロセス B 製剤を投与された。プロセス A 及びプロセス B の両製剤を投与された患者は、解析から除外した。

プロセス A 製剤と比較してプロセス B 製剤で AE の発現頻度は数値的に低かったが、最初の事象が発現するまでの時間曲線は重複していた (Module 2.7.4.5.2.2 参照)。プロセス B 製剤が最初に使用されたのは EMR100070-001 試験で 20 年 月 日であったので、このデータセットのプロセス B を用いた可能な最長投与期間は 30 週であり、製造工程の違いと投与期間が解析に影響する。したがって、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 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 AE 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、AE 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 (Module 2.7.4.5.2.2 参照)。

EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験を通して実施された曝露／安全性解析の結果、投与期間が典型的な最も重要な予測因子であったが (Module 2.7.2.3.4.3 参照)、製造工程も統計学的に有意な共変量であった。投与期間の共線的項と製造工程との間の交互作用項はモデルにはなかったため、投与期間が解析の交絡因子となった可能性がある。

臨床試験での比較に加え、ヒト PBMC を用いて in vitro サイトカイン放出アッセイを両工程製剤で実施した (Module 2.6.6.8.3 参照)。16 名の提供者から単離した PBMC を比較したとき、プロセス A 又はプロセス B で製造した製剤間のサイトカイン放出プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。

結論として、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。

3.4 プロセス間のメルケル細胞癌を用いた有効性の比較

EMR100070-003 試験の全ての患者はプロセス A 製剤のみを投与されたので、プロセス別の有効性解析は評価できなかった。転移性メルケル細胞癌と診断された患者は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験には組み入れられなかった。

3.5 プロセス間の臨床データの要約

結論として、これらの臨床試験で得たプロセス A 製剤とプロセス B 製剤の PK、免疫原性及び安全性プロファイルによって、既に示された分析的な同等性／同質性が確証された。 C_{trough} 及び C_{EOI} における PK に違いは認められなかった。免疫原性の発現頻度のリスクに違いは認められなかった。AE の数値の低さは、製造工程のためではなく投与期間による交絡のためであった。以上、臨床開発の継続及び市販供給にプロセス B 製剤を使用することは、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験から得たデータにより支持された。

4 付録

表 2.7.1 - 10 アベルマブの生体試料分析法のバリデーシヨンの要約

Assay/ Laboratory	Reports	Studies	Assay principle	Calibratio n curve range (µg/mL)	LLOQ (µg/mL)	Validation QC (µg/mL)	Intra-run Accuracy and Precision at QC concentrations		Inter-run Accuracy and Precision at QC concentrations			Stability
							Accuracy (% bias)	CV% Precision	Accuracy (% bias)	CV% Precision	Total Error	
Drug Concentration/ RBM	RF6870 RF7010 ■-IV104-V0	EMR100070-001 EMR100070-002	Sandwich immuno- assay on Gyrolab platform	0.20-200	0.20	0.20 0.60 20 150 200	NHV -8.3 to 10.6 SOT -13.6 to 16.7	NHV 0.2 to 15.8 SOT 1.0 to 13.0	NHV -3.6 to 4.3 SOT -10.3 to 4.2	NHV 1.8 to 9.0 SOT 2.6 to 15.5	NHV 2.2 to 12.6 SOT 6.7 to 17.0	36 months at -80°C
Drug Concentration/ ■	218-1407 (■-GR023-V0) ■-IV104-V0	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	Sandwich immuno- assay on Gyrolab platform	0.20-200	0.20	0.20 0.60 20 150 200	-15.0 to 17.5	0.3 to 16.1	-4.5 to 13.5	5.2 to 13.3	9.3 to 19.1	NT

CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantitation; NHV: normal healthy volunteer; NT: not tested; QC: quality control; ■: ■; RBM: Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy; SOT: solid organ tumor

表 2.7.1 - 11 アベルマブの免疫原性分析法のバリデーションの要約

Assay/ Laboratory	Reports	Studies	Assay principle	Cut point	Sensitivity (LOD)	Drug Tolerance	Validation QC conc (µg/mL)	CV% Precision at QC concentrations	Stability
								Intra-day	
ADA/ [REDACTED]	[REDACTED]-170 [REDACTED] 170A1	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	Step-wise bridging immunoassay on MSD platform	Floating 1.80	15.5 ng/mL	0.25 µg/mL at 31.3 µg/mL drug	0.25 2.0 5.0	1.1 to 12.8	19 months at -80°C
ADA-IgE/ [REDACTED]	IP190 IP373	EMR100070-001 exploratory	ImmunoCAP assay on [REDACTED]	0.10-100 kUA/L ^a	0.10 kUA/L	0.13 kUA/L at 10 µg/mL drug	0.30 kUA/L 85 kUA/L	2.9 to 5.4	NT
NAb/ [REDACTED]	TBD	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	Competitive ligand-binding assay	Validation pending successful completion of ongoing development					

ADA: anti-drug antibodies; ADA-IgE: IgE specific against avelumab; [REDACTED]; kUA/L: 1000 units of absorption (2.42 nanograms) per liter; LOD: limit of detection; MSD: Mesoscale Discovery; NT: not tested; [REDACTED]; QC: quality control; [REDACTED]; [REDACTED]

a Calibration curve shown for ADA-IgE rather than cut point.

b Precision for [REDACTED]-170 was calculated on raw signal rather than normalized ratio to negative control.

表 2.7.1 - 12 探索バイオマーカー分析法のパフォーマンス特性

Analyte	Manufacturer (Catalog #)	Laboratory	LLOQ (pg/mL)	Precision (CV%)	Assay Report(s)
Cytokine Th1/Th2 panel (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF α)	MSD K15010C	■■■■■	0.61 to 2.4 (IFN γ : 2.4)	intra-run 0.67 to 10.38 inter-run $\leq$ 9.19 total $\leq$ 10.54	■■-GR006-V0
Cytokine (IL-6, IL-17)	MSD Custom	■■■■■	0.6 to 2.4	intra-run 0.77 to 9.96 inter-run $\leq$ 5.86 total $\leq$ 8.63	■■-GR007-V0
Cytokine (RANTES)	R&D Systems DRN00B	■■■■■	23	intra-run 0.59 to 8.83 inter-run $\leq$ 5.25 total $\leq$ 5.58	V971
Cytokine (MCP-1)	R&D Systems DCP00	■■■■■	29.13	intra-run 0.75 to 3.56 inter-run $\leq$ 3.45 total $\leq$ 4.16	V1160
Cytokine proinflammatory panel (IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF α)	MSD K15049G	■■■■■	0.18 to 1.47 (IFN γ : 1.47)	intra-run 0.48 to 9.93 inter-run $\leq$ 8.45 total $\leq$ 9.86	V187
MCPyV PCR	Custom	RBM	NA ^a	100% concordance	■■-IV117-B0 BL-168
MCPyV IHC	Custom	■■■■■	NA ^a	intra-day 0 to 6.1 inter-day 3.4	MK_IHC_0615
CD8 IHC	■■■■■ M7103	■■■■■	NA ^a	intra-day 3.57 to 10.10 inter-day $\leq$ 10.65	■■■■-354-PD

Abbreviations: CD8: cluster of differentiation 8; IHC: immunohistochemistry; LLOQ: lower limit of quantitation; MCP-1: monocyte chemotactic protein 1; MCPyV: merkel cell polyomavirus; MSD: Meso Scale Discovery; NA: not applicable; PCR: polymerase chain reaction; RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted; RBM: Istituto di Ricerche Biomediche, Ivrea, Italy; Th: helper T cell

^a LLOQ not applicable for the PCR and IHC assays.

2.7.2 臨床薬理試験の概要

目次

1	背景及び概観.....	10
1.1	背景	10
1.2	ヒト生体試料試験から得た重要な知見.....	10
1.3	臨床薬理プログラムの目的と適用範囲.....	11
1.4	臨床薬物動態の概要.....	15
1.4.1	内因性要因の概要.....	15
1.4.2	外因性要因の概要.....	16
1.5	薬力学バイオマーカー及び探索的効果予測バイオマーカーの概要.....	17
1.5.1	薬力学バイオマーカー.....	17
1.5.2	探索的効果予測バイオマーカー.....	17
1.6	曝露量－反応解析の概要.....	18
1.6.1	曝露量－有効性解析.....	18
1.6.2	曝露量－安全性解析.....	18
1.6.3	曝露量－QTc 解析.....	19
1.7	免疫原性の概要	19
1.8	推奨投与量の根拠.....	20
2	個々の試験結果の要約.....	21
2.1	EMR100070-001 試験.....	21
2.1.1	薬物動態	21
2.1.2	薬力学	28
2.1.3	免疫原性	29
2.2	EMR100070-002 試験.....	29
2.2.1	薬物動態	29
2.2.2	薬力学	36
2.2.3	免疫原性	36
2.3	EMR100070-003 試験.....	36
2.3.1	薬物動態	37
2.3.2	探索的効果予測バイオマーカー.....	39
2.3.3	免疫原性	40
3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	40
3.1	母集団薬物動態解析.....	40
3.2	薬物動態	45
3.2.1	薬物動態プロファイル.....	45
3.2.2	ヒトにおける薬物動態.....	45
3.2.2.1	吸収.....	45
3.2.2.2	分布.....	46
3.2.2.3	代謝.....	46
3.2.2.4	排泄.....	46

3.2.3	用量及び時間の影響.....	47
3.2.3.1	用量.....	47
3.2.3.2	時間.....	47
3.2.4	内因性要因	48
3.2.4.1	年齢の影響.....	48
3.2.4.2	体重の影響.....	48
3.2.4.3	性別の影響.....	50
3.2.4.4	人種の影響.....	52
3.2.4.5	アルブミンの影響.....	53
3.2.4.6	肝障害の影響.....	54
3.2.4.7	腎障害の影響.....	55
3.2.4.8	疾患状態.....	56
3.2.4.9	日本人と非日本人の患者との PK 特性の比較.....	62
3.2.5	外因性要因	70
3.2.5.1	プロセス.....	70
3.2.5.2	薬物間相互作用.....	71
3.2.6	曝露量の個体間変動及び時期間変動.....	72
3.3	臨床薬力学	72
3.3.1	包括的なバイオマーカー戦略.....	72
3.3.2	末梢血単核細胞の標的占有率.....	73
3.3.3	血清中のサイトカイン評価.....	73
3.3.4	メルケル細胞癌のバイオマーカー評価.....	74
3.4	曝露量－反応解析.....	74
3.4.1	曝露量－反応解析の概略.....	74
3.4.2	曝露量－有効性の結果.....	75
3.4.2.1	曝露量－最良総合効果.....	75
3.4.2.2	曝露量－無増悪生存期間／全生存期間.....	77
3.4.3	曝露量－安全性の結果.....	82
3.4.3.1	曝露量－免疫に関連した有害事象.....	83
3.4.3.2	曝露量－注入に伴う反応.....	85
3.4.3.3	曝露量－TEAE	87
3.4.4	曝露量－QTc の結果.....	87
3.4.5	曝露量－反応の考察.....	89
4	特別な試験.....	91
4.1	免疫原性	91
4.1.1	リスクアセスメント.....	91
4.1.2	免疫原性の試験戦略.....	91
4.1.3	免疫原性の発現頻度及び特性.....	93
4.1.4	免疫原性と薬物動態との関連性.....	97
4.1.5	免疫原性と安全性との関連性.....	102
4.1.6	免疫原性と有効性との関連性.....	104
4.1.7	臨床ベネフィット及びリスクの全体的評価に及ぼす免疫原性の影響.....	105
5	結論.....	106

6	付録.....	107
---	---------	-----

表一覧

表 2.7.2 - 1	ヒト生体試料試験.....	10
表 2.7.2 - 2	臨床薬理学的検討を行った臨床試験.....	12
表 2.7.2 - 3	薬物動態情報を有する全患者の人口統計学的データの連続変数.....	13
表 2.7.2 - 4	薬物動態情報を有する全患者の人口統計学的データの Kategoriy 変数.....	14
表 2.7.2 - 5	固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回投与したときの主な薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）.....	23
表 2.7.2 - 6	固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を反復投与したときの静脈内投与終了時の経時的なアベルマブ濃度.....	25
表 2.7.2 - 7	固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を反復投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough}	26
表 2.7.2 - 8	初回静脈内持続投与後のアベルマブの PK パラメータの要約表（ノンコンパートメント解析）.....	31
表 2.7.2 - 9	持続投与終了時の経時的な血清中アベルマブ濃度の要約表（用量漸増パート）.....	33
表 2.7.2 - 10	経時的なアベルマブの C_{trough} の要約表（用量漸増パート）.....	34
表 2.7.2 - 11	持続投与終了時の経時的な血清中アベルマブ濃度の要約表.....	38
表 2.7.2 - 12	経時的なアベルマブの C_{trough} の要約表.....	38
表 2.7.2 - 13	最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値（Run 124）.....	43
表 2.7.2 - 14	日本人及び非日本人での用量別、初回静脈内持続投与後のアベルマブの C_{max} 及び $AUC_{0-336hr}$ の記述統計量.....	64
表 2.7.2 - 15	実施した統合 PK/PD 解析.....	74
表 2.7.2 - 16	利用した Kategoriy 変数の AUC の四分位値別の要約.....	78
表 2.7.2 - 17	$C_{trough,ss}$ に対する無増悪生存期間の最終多変量モデル.....	80
表 2.7.2 - 18	全生存期間の最終多変量モデル.....	81
表 2.7.2 - 19	グレードを問わない免疫に関連した有害事象の多変量解析のパラメータの $C_{trough,ss}$ 別推定値.....	84
表 2.7.2 - 20	曝露量の四分位値別の免疫に関連した有害事象（グレード 3 以上）の発現頻度.....	85
表 2.7.2 - 21	曝露量の四分位値別の注入に伴う反応の発現頻度.....	86
表 2.7.2 - 22	アベルマブの C_{max} での ΔQ_{TcP} 及び ΔQ_{TcF} のモデルによる予測値.....	89
表 2.7.2 - 23	抗薬物抗体の結果を求めるアルゴリズム.....	92
表 2.7.2 - 24	抗薬物抗体の結果に基づいた患者特性.....	92
表 2.7.2 - 25	EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の用量漸増コホートでの免疫原性の発現頻度.....	93
表 2.7.2 - 26	個々の試験及び統合した安全性概要でのアベルマブ 10 mg/kg を投与した患者の免疫原性の発現頻度.....	94
表 2.7.2 - 27	免疫原性 Kategoriy 別、患者の最大抗体価.....	96
表 2.7.2 - 28	血清陽性の期間別、抗薬物抗体陽性患者の最大抗体価の実測値.....	97
表 2.7.2 - 29	日本人集団を抗薬物抗体状態で層別した、10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{trough} の記述統計量.....	98

表 2.7.2 - 30	日本人集団を抗薬物抗体状態で層別した、10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{EOI} の記述統計量.....	99
表 2.7.2 - 31	抗薬物抗体陽性の日本人患者の抗薬物抗体価及び対応する C_{trough} (EMR100070-002 試験)	101
表 2.7.2 - 32	免疫原性状態別の安全性のサブ解析.....	103
表 2.7.2 - 33	抗薬物抗体応答と注入に伴う反応状態別の IgE 陽性一用量拡大安全性解析対象集団	104
表 2.7.2 - 34	PK 情報を有する全患者の疾患状態連続変数データ	107
表 2.7.2 - 35	PK 情報を有する全患者の疾患状態カテゴリー変数データ	108
表 2.7.2 - 36	PK 情報を有する全患者のプロセス製剤及び併用薬剤の情報.....	110
表 2.7.2 - 37	臨床薬理及び心臓関連の安全性の概要.....	112

図一覧

図 2.7.2 - 1	固形腫瘍を有する患者を対象に初回 1 時間静脈内持続投与したときの投与後時間に対する血清中アベルマブ濃度の平均値 ($\pm$ SD)	22
図 2.7.2 - 2	固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回 1 時間静脈内持続投与したときの用量で標準化した C_{max} と用量の個別値及び幾何平均値.....	24
図 2.7.2 - 3	固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回 1 時間静脈内持続投与したときの用量で標準化した $AUC_{0-336hr}$ と用量の個別値及び幾何平均値.....	25
図 2.7.2 - 4	異なる固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを反復投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough} の平均値 ($\pm$ SD)	27
図 2.7.2 - 5	固形腫瘍を有する患者を対象に初回投与後の時間に対する血清中アベルマブ濃度の平均値 ($\pm$ SD)	27
図 2.7.2 - 6	2 回目のアベルマブ持続投与前の Day 15 に評価された 1、3、10、及び 20 mg/kg コホートでの標的占有率.....	28
図 2.7.2 - 7	用量別、初回静脈内持続投与後の経時的な血清中アベルマブ濃度の平均値 ($\pm$ SD) ー時間プロファイル	30
図 2.7.2 - 8	初回静脈内持続投与後のアベルマブ用量と用量で標準化した C_{max} の散布図	32
図 2.7.2 - 9	初回静脈内持続投与後のアベルマブ用量と用量で標準化した $AUC_{0-336hr}$ の散布図	32
図 2.7.2 - 10	2 週間隔で静脈内持続投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough} のコホート別の平均値推移 (用量漸増パート及び拡大コホートを統合)	35
図 2.7.2 - 11	2 週間隔で静脈内持続投与したときの持続投与終了時のアベルマブ濃度の経時的平均値 ($\pm$ SD) 推移 (用量漸増パート)	35
図 2.7.2 - 12	反復静脈内持続投与後の経時的な個々のアベルマブの C_{trough}	37
図 2.7.2 - 13	最終母集団薬物動態モデル (Run124) における全 PK パラメーター共変量関係のフォレストプロット.....	44
図 2.7.2 - 14	最初の 4 回投与後の時間データに対するアベルマブの実測値及び典型値のプロファイル.....	45
図 2.7.2 - 15	最終母集団薬物動態モデルにおける全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と年齢との関係の欠如.....	48
図 2.7.2 - 16	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と体重との関係.....	49

図 2.7.2 - 17	最終母集団薬物動態モデルの中央コンパートメントの分布容積、中央コンパートメントの分布容積の個体間変動と体重との関係.....	49
図 2.7.2 - 18	10 mg/kg で反復投与後及び体重 80 kg の患者に 800 mg の固定用量投与後のシミュレーションした定常状態の AUC の四分位値	50
図 2.7.2 - 19	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と性別との関係.....	51
図 2.7.2 - 20	男女それぞれについてシミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC	51
図 2.7.2 - 21	最終母集団薬物動態モデルにおける全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と人種との関係の欠如.....	52
図 2.7.2 - 22	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とアルブミンとの関係.....	53
図 2.7.2 - 23	異なるアルブミン四分位値でシミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC の四分位値	54
図 2.7.2 - 24	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と肝障害との関係の欠如.....	55
図 2.7.2 - 25	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と腎障害との関係の欠如.....	56
図 2.7.2 - 26	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とベースライン時の全身腫瘍組織量との関係	57
図 2.7.2 - 27	ベースライン時の四分位値で分類した各腫瘍サイズにおける、シミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC 及び C_{trough} の四分位値	58
図 2.7.2 - 28	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と ECOG 全身状態との関係の欠如.....	59
図 2.7.2 - 29	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とがん腫との関係.....	60
図 2.7.2 - 30	最終母集団薬物動態モデルでシミュレーションしたがん腫ごとの 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC	60
図 2.7.2 - 31	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と PD-L1 発現との関係の欠如.....	62
図 2.7.2 - 32	日本人及び非日本人での用量別、初回静脈内持続投与後のアベルマブの血清中濃度の算術平均値 ($\pm$ SD) ー時間プロファイル.....	63
図 2.7.2 - 33	日本人及び非日本人での初回静脈内持続投与後のアベルマブの C_{max} と用量の回帰プロット.....	64
図 2.7.2 - 34	日本人及び非日本人での初回静脈内持続投与後のアベルマブの $AUC_{0-336hr}$ と用量の回帰プロット.....	65
図 2.7.2 - 35	EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の全ての 10 mg/kg 拡大コホートのコホート別のアベルマブ C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD)	66
図 2.7.2 - 36	日本人、日本人以外のアジア人、及びその他の人種間の全試験を通した 10 mg/kg 用量におけるアベルマブの PK パラメータ及び曝露量指標の比較.....	67
図 2.7.2 - 37	EMR100070-003 試験 (MCC、10 mg/kg) のデータに基づく非日本人患者のアベルマブの C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD) の推移及び個々の日本人患者の PK プロファイル.....	68
図 2.7.2 - 38	EMR100070-003 試験での日本人 mMCC 患者と非日本人 mMCC 患者とのアベルマブの PK パラメータ及び曝露量推定値の比較.....	69

図 2.7.2 - 39	EMR100070-003 試験での日本人 mMCC 患者及び非日本人 mMCC 患者の体重と用量	70
図 2.7.2 - 40	最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と製造工程との関係の欠如	71
図 2.7.2 - 41	曝露量 ($C_{trough,ss}$) に対する関連した共変量の相関プロット	76
図 2.7.2 - 42	客観的奏効率の実測値及び $C_{trough,ss}$ に対する予測奏効率	77
図 2.7.2 - 43	利用した連続変数の AUC 四分位値別の要約	79
図 2.7.2 - 44	曝露量の四分位値別無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線	81
図 2.7.2 - 45	曝露量の四分位値別の全生存期間のカプランマイヤー曲線	82
図 2.7.2 - 46	免疫に関連した有害事象 (グレード 1 以上) の発現率と $C_{trough,ss}$ との関係	83
図 2.7.2 - 47	治療期間別の $C_{trough,ss}$ に対する予測 irAE 発現率	84
図 2.7.2 - 48	注入に伴う反応の発現率と初回投与の C_{max} との関係	86
図 2.7.2 - 49	アベルマブ濃度に対するベースラインからの QTcP 変化 (ジフェンヒドラミン併用患者)	88
図 2.7.2 - 50	試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性の最初の発現までの時間曲線	95
図 2.7.2 - 51	抗薬物抗体陽性既往あり、試験治療下における一過性の抗薬物抗体陽性、及び試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性の患者での最初の抗薬物抗体発現と持続期間との関係	96
図 2.7.2 - 52	患者の抗薬物抗体状態別、アベルマブの C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD) (抗薬物抗体陽性／抗薬物抗体陰性)	98
図 2.7.2 - 53	患者の抗薬物抗体状態別、持続投与終了時のアベルマブの血清中濃度の算術平均値 ($\pm$ SD) (抗薬物抗体陽性／抗薬物抗体陰性)	99
図 2.7.2 - 54	抗薬物抗体発現の初日と 10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD) との関係、試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性患者及び試験治療下における抗薬物抗体発現患者を重ねて描画	100
図 2.7.2 - 55	抗薬物抗体発現別にシミュレーションされた曝露量パラメータ	102

略号一覧

略号	英語	日本語
ΔQ_{Tc}	QTc change from baseline	ベースラインからの QTc 変化量
ΔQ_{TcF}	QTcF change from baseline	ベースラインからの QTcF 変化量
ΔQ_{TcP}	QTcP change from baseline	ベースラインからの QTcP 変化量
ABCB1	ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1	—
ABCC1	ATP-binding Cassette Sub-family C Member 1	—
ABCC2	ATP-binding Cassette Sub-family C Member 2	—
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞媒介性細胞傷害
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
$AUC_{0-336hr}$ or $AUC_{0-day14}$	AUC during the dose interval	投与間隔中の AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC from the time of dosing extrapolated to infinity	投与開始後から無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{0-t}	AUC from the time of dosing to the time of the last observation	投与開始後から最終定量可能時間までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態の AUC
BAb	binding antibody	抗アベルマブ結合抗体
BOR	best overall response	最良総合効果
CCR5	CC chemokine receptor type 5	CC ケモカイン受容体 5
CD3 ⁺	anti-tumor cluster of differentiation 3 positive	抗腫瘍表面抗原分類 3 陽性
CD8 ⁺	anti-tumor cluster of differentiation 8 positive	抗腫瘍表面抗原分類 8 陽性
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
C_{EOI} or C_{EOI}	concentration at the end of the infusion	持続投与終了時濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total systemic clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration observed postdose	最高血清中濃度
$C_{max, first}$	C_{max} after first dose	初回投与の C_{max}
$C_{max, ss}$	C_{max} at steady state	定常状態の C_{max}
CRC	colorectal cancer	結腸直腸癌
CRPC	castrate-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	center of tumor	腫瘍の中央
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時の濃度
$C_{trough, first}$	concentration at the end of the first dosing interval	初回投与間隔終了時の濃度

略号	英語	日本語
C _{trough,ss}	concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔終了時の濃度
CV%	coefficient of variation percentage	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CXCR4	chemokine receptor 4	ケモカイン受容体 4
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過値
ETA1	inter-individual variability in clearance	クリアランスの個体間変動
EOT	end of treatment	投与終了時
FOCEI	first-order conditional with interaction	条件付一次近似法に IIV パラメータとの相関を考慮した FOCE INTERACTION
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
HAHA	human anti-human antibody	ヒト抗ヒト抗体
IERC	inflammatory event regardless of causality	—
IFN	interferon	インターフェロン
IgE	immunoglobulin class E	免疫グロブリン E
IgG1	immunoglobulin class G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学 (的)
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
IM	invasive margin	—
IOV	inter-occasion variability	時期間変動
irAE	immune related adverse event	免疫に関連した有害事象
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
iv	intravenous	静脈内
KD	dissociation constant	解離定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質-1
MCPyV	Merkel cell polyomavirus	メルケル細胞ポリオーマウイルス
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性メルケル細胞癌
mRNA	messenger RNA	伝令 RNA
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
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
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
ORR	objective response rate	客観的奏効率
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学 (的)
PD-1	programmed death receptor 1	プログラム細胞死受容体 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
PHA	phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pI	isoelectric point	等電点
Pop PK	population pharmacokinetic(s)	母集団 PK
PR	partial response	部分奏効
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
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 using Fridericia's formula	Fridericia 式により心拍数補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate using a project specific derived correction 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
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted	—
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	—
SEA	staphylococcal enterotoxin A	ブドウ球菌エンテロトキシン A
SCS	Summary of Clinical Safety	—
s.d. or SD	standard deviation	標準偏差
SLD	sum of the longest diameters	長径の合計
t _{1/2}	terminal elimination half-life	消失半減期
TCR	tissue cross-reactivity	組織交差反応性
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性の薬物消失
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TO	target occupancy	標的占有率
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
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

1 背景及び概観

1.1 背景

アベルマブ（治験成分記号 MSB0010718C）は、プログラム細胞死リガンド 1（programmed death ligand 1; PD-L1）分子に選択的な完全ヒト型免疫グロブリン G1（immunoglobulin class G1; IgG1）モノクローナル抗体（monoclonal antibody; mAb）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（Fife 2011、Riley 2009）、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。アベルマブは PD-L1 に結合し、PD-L1 及びプログラム細胞死受容体 1（programmed death receptor 1; PD-1）との間の相互作用を遮断する。アベルマブは抗腫瘍表面抗原分類 8 陽性（anti-tumor cluster of differentiation 8 positive; CD8⁺）T 細胞上に発現する PD-L1 の抑制作用を除去することにより、細胞傷害性 T 細胞の応答を回復させる（Sharma 2015）。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の既知の役割及び癌での PD-L1 発現と予後との高い相関性から、PD-L1/PD-1 相互作用を遮断する免疫療法は種々のがん腫に対して非常に有望な治療法になりうることを示唆している。

In vitro 試験及び MC38 を用いた in vivo 試験でアベルマブは、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC）を媒介するため（Module 2.4.2 参照）、新たな潜在的抗腫瘍機序になりうる（Boyerinas 2015）と考えられた。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の重要な役割を踏まえ、アベルマブは各種の腫瘍を有する患者に対する将来の治療法として現在開発中である。

この臨床薬理試験の要約には、アベルマブの薬物動態（pharmacokinetics; PK）、薬力学（pharmacodynamics; PD）、母集団 PK（population PK; Pop PK）の包括的な解析、更に有効性、安全性、及び心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate; QTc）の反応に関する PK/PD 解析、並びに転移性メルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）患者の治療を目的とした 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与する用法・用量の根拠を示した。

1.2 ヒト生体試料試験から得た重要な知見

非臨床パッケージから得たヒト生体試料試験及び主要な結論を表 2.7.2 - 1 に示す。これらには in vitro 薬理試験、サイトカイン放出試験、及び組織交差反応性試験が含まれる（Modules 2.4.2.1、2.4.4.7.2、2.4.4.7.3 参照）。

表 2.7.2 - 1 ヒト生体試料試験

試験目的	主要な知見	引用文献
ヒト PD-L1 及びその他の B7 ファミリーメンバーに対する結合	ヒト PD-L1 に対するアベルマブの KD は、約 1 nM であった。 5 種類の異なる PD-L1 の B7 リガンドファミリーパラログに対する結合は 1 µM まで検出されなかった。	PEAT18052012CJW Module 2.6.2.2.1.1 PEAT20131213VS Module 2.6.2.2.1.2
ヒトの腫瘍細胞と PBMC に対する結合	アベルマブは PD-L1 を発現しているヒト腫瘍細胞及び PBMC に結合し、腫瘍細胞では IFN γ 及び PBMC では PHA で PD-L1 発現を刺激することで染色強度は増強された。	IONC201104051DZ Module 2.6.2.2.1.3 Module 2.6.2.2.1.6

試験目的	主要な知見	引用文献
PBMC 刺激アッセイ	アベルマブは T 細胞機能を増強し、IL-2 濃度の上昇として測定される SEA の活性化が認められた。	IONC201104051DZ Module 2.6.2.2.1.6
In vitro TO	ヒト PBMC を用いた in vitro 系で 95% 超の TO を得るには、濃度 1 µg/mL のアベルマブが必要であった。	IONC19092014SM Module 2.6.2.2.1.7
ヒト癌細胞の ADCC 及び CDC	アベルマブはヒト腫瘍細胞株に対して in vitro 系で測定可能な ADCC 活性を示したが、CDC 活性は認められなかった。	PEAT18052012AJW Module 2.6.2.2.1.8 PEAT18052012BJW Module 2.6.2.2.1.9
サイトカイン放出アッセイ	ヒトの全血及び PBMC を用いた初期の検討で、炎症誘発性サイトカインの放出を誘導する明確な証拠は認められなかった。 ドナー 16 名個々から得て PHA で刺激した PBMC を用い、サイトカイン放出が最大になるようデザインした第 2 のサイトカイン放出アッセイを実施した。 この実験条件では、アベルマブは主に IL-6、MCP-1、及び TNFα の放出を誘導した。男性では GM-CSF 及び IL-10 の誘導も認められた。男女ともに弱い散発的な IL-8 及び IL-1β の上昇が認められた。	T17985 T17986 Module 2.6.6.8.2 14-DA471-N0 Module 2.6.6.8.3
組織結合	ヒト組織への結合を検討する TCR 試験では、主に PD-L1 発現が既知のヒト組織、すなわち種々の上皮細胞タイプ、内皮、単核細胞（樹状細胞、リンパ球、単球、及びマクロファージを含む）、脾臓、胎盤トロホブラスト及び脱落膜細胞、平滑筋細胞、神経細胞、及び間葉系幹細胞で染色が認められた。 また、染色は中皮、甲状腺、濾胞付随性細胞、卵巣の顆粒膜細胞、精巣間質細胞、及び骨髄巨核球で認められた。本所見は既存の文献に記載がなく、これは今まで知られていない PD-L1 発現部位又は PD-L1 に密接に関連する別のエピトープを有する予想外の TCR を示している可能性がある。	20015186 Module 2.6.6.8.4

ADCC：抗体依存性細胞媒介性細胞傷害、CDC：補体依存性細胞傷害、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、IFN：インターフェロン、IL：インターロイキン、KD：解離定数、MCP-1：単球走化性タンパク質-1、PBMC：末梢血単核細胞、PD-L1：プログラム細胞死リガンド 1、PHA：フィトヘマグルチニン、SEA：ブドウ球菌エンテロトキシン A、TCR：組織交差反応性、TNF：腫瘍壊死因子、TO：標的占有率

1.3 臨床薬理プログラムの目的と適用範囲

この臨床薬理試験の要約には、アベルマブの PK、PD、Pop PK の包括的な解析、並びに有効性、安全性、及び QTc 評価項目に対する PK/PD 解析を示し、mMCC 患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与する用法・用量の根拠を示した。

臨床試験 3 試験から臨床薬理データを得た。これらの試験の概要を表 2.7.2 - 2 に示す。表 2.7.2 - 2 にはアベルマブ濃度及び抗薬物抗体（anti-drug antibody; ADA）の試料採取時間が含まれる。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）の時点のカットオフとしたデータに基づく。臨床薬理試験の結果は合計 1629 名の患者から得た。これらには、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験の日本人患者 54 名及び EMR100070-003 試験の mMCC 患者 88 名を含む。これら 1629 名の人口統計学的データを表 2.7.2 - 3 及び表 2.7.2 - 4 に示す。その他の共変量は表 2.7.2 - 34、表 2.7.2 - 35、及び表 2.7.2 - 36 に示す。

個々の試験から得た結果を個々の試験の要約に示す（2.1、2.2、2.3 項）。

表 2.7.2 - 2 臨床薬理学的検討を行った臨床試験

治験実施計画書番号／地域	試験対象集団 (N)	PK/ADA 試料採取	投与
EMR100070-001 試験 (第 I 相試験) US (IND 115747)、ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、韓国、ポーランド、台湾 (中華民国)、及び UK EudraCT 番号： 2013-002834-19 (VHP No. 341)	転移性又は局所進行性固形腫瘍を有する成人被験者及び特定の適応症に対する拡大コホート (20 年 月 日の時点で 1490 名が組み入れられた) ^a	用量漸増コホート (53 名) 並びに CRC 及び CRPC を対象とした拡大コホート (25 名) の初回投与中は投与前、1 時間持続投与終了時、初回持続投与後 0.5、1、2、4、6、12、24、36、及び 48 時間に連続的に PK 試料採取 初回投与間隔後の複数回の来院時に上述の用量漸増、CRC、及び CRPC コホートを含む全コホートで試験全体を通してトラフ及び／又は持続投与終了後にスパース PK 試料採取 ベースライン時、試験全体を通して投与前及び投与終了時の来院時に ADA 試料採取	アベルマブを 2 週間隔で静脈内持続投与する 用量漸増パート： 1.0 mg/kg (n=4) 3.0 mg/kg (n=13) 10.0 mg/kg (n=15) 20.0 mg/kg (n=21) 投与拡大パート： 10.0 mg/kg (n=1437)
EMR100070-002 試験 (第 I 相試験) 日本	転移性又は局所進行性固形腫瘍を有する日本人成人被験者及び胃癌患者を対象とした拡大パート (20 年 月 日時点で 51 名が組み入れられた) ^a	用量漸増コホート (17 名) の初回投与中は投与前、1 時間持続投与終了時、初回持続投与後 0.5、1、2、4、6、12、24、36 及び 48 時間に連続的に PK 試料採取 初回投与間隔後の複数回の来院時に用量漸増コホート及び胃癌拡大コホートで試験全体を通してトラフ及び／又は持続投与終了後にスパース PK 試料採取 ベースライン時、試験全体を通して投与前及び投与終了時の来院時に ADA 試料採取	アベルマブを 2 週間隔で静脈内持続投与する 用量漸増パート： 3.0 mg/kg (n=5) 10.0 mg/kg (n=6) 20.0 mg/kg (n=6) 投与拡大パート： 10.0 mg/kg (n=34)
EMR100070-003 試験 (第 II 相試験) US (IND 119394)、オーストラリア、オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、及びスイス EudraCT 番号：2014-000445-79 (VHP No.531)	mMCC 治療を目的として過去に 1 ライン以上の化学療法を受けた成人被験者 (20 年 月 日時点で 88 名が組み入れられ投与を受け、6 ヶ月以上の追跡調査期間が設けられた) ^a	試験全体を通して複数回の来院時に投与前、持続投与終了時、持続投与終了後 2～8 時間を含むスパース PK 試料採取 ベースライン時、試験全体を通して投与前及び投与終了時の来院時に ADA 試料採取	アベルマブを 2 週間隔で静脈内持続投与する 10 mg/kg (n=88)

ADA：抗薬物抗体、CRC：結腸直腸癌、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、IND：治験薬、mMCC：転移性メルケル細胞癌、n：患者数、PK：薬物動態、UK：英国、US：米国、VHP: voluntary harmonization procedure

^a組み入れた患者数は表 2.7.2 - 34 参照

表 2.7.2 - 3 薬物動態情報を有する全患者の人口統計学的データの連続変数

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
Age (y)	63 {60.4} (20-91) [0]	62 {60.1} (30-77) [0]	72.5 {68.7} (33-88) [0]	63 {60.8} (20-91) [0]
Weight (kg)	70.6 {71.1} (30.4-204) [4]	55.5 {55.3} (35.2-89.3) [0]	82.7 {80.9} (47-153) [1]	70.5 {71} (30.4-204) [5]
Height (cm)	168 {168} (135-195) [25]	163 {161} (138-177) [0]	173 {171} (150-185) [1]	168 {168} (135-195) [26]
BSA (m²)	1.8 {1.8} (1.2-2.62) [30]	1.6 {1.58} (1.27-2.01) [0]	1.96 {1.93} (1.43-2.47) [2]	1.8 {1.8} (1.2-2.62) [32]
AST (U/L)	22 {23.4} (2-210) [5]	24 {24.1} (12-122) [0]	26 {27.7} (10-113) [0]	23 {23.7} (2-210) [5]
ALT (U/L)	19 {NC} (0-185) [5]	16 {16.4} (6-70) [0]	18.5 {18.3} (5-62) [0]	19 {NC} (0-185) [5]
Total bilirubin (μmol/L)^a	6.84 {6.9} (0.51-12000) [8]	10.3 {9.13} (3.42-20.5) [0]	6.84 {7.19} (3.3-26) [0]	6.84 {6.98} (0.51-12000) [8]
Albumin (g/L)	39 {38.3} (0.04-430) [5]	37 {39} (21-310) [0]	40.4 {39.8} (24.1-53) [0]	39 {38.4} (0.04-430) [5]
Prothrombin (intl. normalized ratio)	1 {1.08} (0.71-72) [6]	1.03 {1.04} (0.93-1.24) [0]	1.04 {1.08} (0.84-2.94) [0]	1 {1.08} (0.71-72) [6]
Creatinine (μmol/L)^a	72.5 {74.7} (17.7-2560) [10]	62.8 {66.7} (33.6-114) [0]	81.3 {83} (34.5-194) [0]	73.4 {74.8} (17.7-2560) [10]
Creatinine clearance (mL/min)^a	83.1 {82.4} (2.2-150) [11]	73 {75.5} (40.8-139) [0]	77 {79.3} (41.7-150) [0]	82.3 {82} (2.2-150) [11]
Total protein (g/L)	70 {68.2} (0.06-689) [8]	64 {64.7} (49-77) [0]	69 {68.9} (53-89) [0]	70 {68.2} (0.06-689) [8]
eGFR (mL/min/1.73 m²)	86.6 {84.9} (1.3-398) [10]	106 {102} (51.4-178) [10]	75.2 {78.4} (32.6-177) [10]	86.5 {85.0} (1.3-398) [10]

Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5.

NC: not calculable; BSA: body surface area; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

Numbers are median {geometric mean} (range) [missing (absolute number)].

a Extreme values of covariates were observed in 2 subjects. Extreme values were not able to inappropriately influence covariate selection during Pop PK modeling as values were capped (refer to Module 5.3.3.5 PopPk report Section 5.4.3).

表 2.7.2 - 4 薬物動態情報を有する全患者の人口統計学的データのカテゴリ変数

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
Dose level				
1 mg/kg	4 (0.268%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.246%)
3 mg/kg	13 (0.872%)	5 (9.8%)	0 (0%)	18 (1.1%)
10 mg/kg	1452 (97.4%)	40 (78.4%)	88 (100%)	1580 (97%)
20 mg/kg	21 (1.41%)	6 (11.8%)	0 (0%)	27 (1.66%)
Sex				
Male	711 (47.7%)	35 (68.6%)	65 (73.9%)	811 (49.8%)
Female	779 (52.3%)	16 (31.4%)	23 (26.1%)	818 (50.2%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Race				
White	1227 (82.3%)	0 (0%)	81 (92%)	1308 (80.3%)
Black or African American	81 (5.44%)	0 (0%)	0 (0%)	81 (4.97%)
Asian ^a	113 (7.58%)	51 (100%)	3 (3.41%)	167 (10.3%)
American Indian or Alaska Native	5 (0.336%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.307%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.268%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.246%)
Other	60 (4.03%)	0 (0%)	1 (1.14%)	61 (3.74%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	3 (3.41%)	3 (0.184%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	16 (1.07%)	0 (0%)	4 (4.55%)	20 (1.23%)
Not Hispanic or Latino	0 (0%)	51 (100%)	58 (65.9%)	109 (6.69%)
Missing	1474 (98.9%)	0 (0%)	26 (29.5%)	1500 (92.1%)
Renal impairment				
None	628 (42.1%)	18 (35.3%)	25 (28.4%)	671 (41.2%)
Mild	560 (37.6%)	20 (39.2%)	43 (48.9%)	623 (38.2%)
Moderate	287 (19.3%)	13 (25.5%)	20 (22.7%)	320 (19.6%)
Severe	4 (0.268%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.246%)
Missing	11 (0.738%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (0.675%)
Hepatic impairment				
None	1279 (85.8%)	42 (82.4%)	67 (76.1%)	1388 (85.2%)
Mild	188 (12.6%)	9 (17.6%)	20 (22.7%)	217 (13.3%)
Moderate	3 (0.201%)	0 (0%)	1 (1.14%)	4 (0.246%)
Severe	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
Missing	19 (1.28%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (1.17%)

Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5.

CRCL: creatinine clearance; ULN: Upper limit of normal; BILI: serum bilirubin; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase.

Numbers are count (percentage). Renal impairment was defined as Normal renal function: creatinine clearance (CRCL) ≥ 90 mL/min, Mild renal impairment: CRCL ≥ 60 and < 90 mL/min, Moderate renal impairment: CRCL ≥ 30 and < 60 mL/min, Severe renal impairment: CRCL < 30 mL/min.

Hepatic impairment defined as Normal hepatic function: BILI $\leq$ ULN and AST $\leq$ ULN, Mild hepatic impairment: (BILI $\leq$ ULN and AST $>$ ULN) or (BILI $> 1 \times$ ULN and BILI $\leq 1.5 \times$ ULN and any AST), Moderate hepatic impairment: BILI $> 1.5 \times$ ULN and BILI $\leq 3 \times$ ULN, Severe hepatic impairment: BILI $> 3 \times$ ULN.

^a Race “Asian” includes 54 Japanese subjects (51 from Study EMR100070-002 and 3 from Study EMR100070-003).

EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験での、悪性腫瘍患者を対象とした PK、PD、PK/PD 解析（有効性、安全性、及び QTc）、Pop PK 解析及び免疫原性評価を含むアベルマブの臨床薬理学的特性を検討した。

1.4 臨床薬物動態の概要

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 Pop PK 解析を用いて決定した。アベルマブの PK プロファイルはヒト抗体に典型的な特徴を有し、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、消失半減期（terminal elimination half-life; $t_{1/2}$ ）は典型的な mAb と比較して短い。10 mg/kg を 2 週間隔で投与したときの PK パラメータを以下に示す。

- CL は典型的な患者で 0.0246 L/hr [95%信頼区間（confidence interval; CI）：0.0239～0.0252] 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; V_{ss} ）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 6.1 日 [146 時間（95% CI：140～152）] と推定された（Pop PK 解析より）。
- 初回投与後の NCA の結果から、投与後の最高血清中濃度（maximum serum concentration observed postdose; C_{max} ）及び血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve; AUC）は 3 mg/kg 以上で用量に比例して増加し、投与間隔終了時の濃度（concentration at the end of the dosing interval; C_{trough} ）は 10 mg/kg 以上で用量に比例して上昇した。
- 2 週間隔でアベルマブを投与した際のアベルマブの C_{max} 及び AUC の累積係数は、1.25 と推定された（Pop PK 解析より）。

1.4.1 内因性要因の概要

アベルマブの PK に及ぼす内因性要因の影響特性を Pop PK 解析及びシミュレーションにより検討した。本項では概要のみを示し、より詳細な情報は 3.2.4 項に示す。解析の結果から年齢、人種、ベースライン時の腫瘍 PD-L1 状態及び肝障害は、アベルマブの CL あるいは中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution; V_1 ）並びに末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution; V_2 ）に影響を及ぼさないことが示された（3.2.4 項）。

- 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 がん腫などの共変量を最終 Pop PK モデルに導入することにより、説明できない CL の

変動は 5.1%低下した。すなわち CL の個体間変動 (inter-individual variability; IIV) は基本モデル及び最終モデルでそれぞれ 30.3%、25.2%であった (3.1 項)。

- 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 (3.2.4.7 項)。
- 体重は CL、V1、及び V2 に影響することが明らかになり、3 種類のいずれのパラメータも体重増加に伴い増加した。しかし、体重に基づく投与ではベースライン体重の高い (上位 25%) 患者にてごく軽微な曝露量の増加 (曝露の中央値と比較して 20%未満) が予測されるのみである (3.2.4.2 項)。
- アベルマブの PK は、性別による影響が認められた。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。シミュレーションした定常状態の AUC (AUC 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 (3.2.4.3 項)。
- 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た。しかし、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 (3.2.4.8.3 項)。
- 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 (3.2.4.8.1 項)。
- 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 (3.2.4.5 項)。
- 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 (3.2.4.9 項)。
- 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 (4.1.4 項)。

1.4.2 外因性要因の概要

アベルマブの臨床薬理プログラムで検討する必要が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。

- プロセス (3.2.5.1 項)
 - 製造工程の変更 (Module 2.7.1.1.1 参照) は、同等性/同質性評価によりプロセス A 製剤とプロセス B 製剤は同等/同質であると結論付けた (Module 2.7.1.1.1 及び Module 3.2.S.2.6 製造プロセスの開発経緯 — 開発の経緯 4 項参照)。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 (Module 2.7.1.3.1 参照) 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 (3.2.5.2 項)
 - 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 (3.2.5.2 項で検討された併用薬リスト) 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、小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; CYP450) 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。

1.5 薬力学バイオマーカー及び探索的効果予測バイオマーカーの概要

1.5.1 薬力学バイオマーカー

PD 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 (1.2 項)。In vitro 試験の TO データ及び EMR100070-001 試験の用量漸増コホートの患者での初回持続投与後の C_{trough} から、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%以上に達すると予測された。
- 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 週間隔の用量で全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 (2.1.2 項及び 3.3.2 項) が支持された。本試験では、腫瘍を用いた TO を評価しなかったが、3 mg/kg と比較して 10 mg/kg では腫瘍組織でより高い TO を達成する可能性が高いと考えられる。
- 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 (Interferon; IFN) γ 及び腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) α などのいくつかの主要循環血液中サイトカインを測定した (2.1.2 項)。その結果、アベルマブ 10 mg/kg を投与後、IFNγ 及び TNFα 濃度は一過性の変化を示したが、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サイトカインプロファイルの明らかな用量-反応関係は認められなかった。

1.5.2 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対象に、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 (Merkel cell polyomavirus; MCPyV) 状態、並びにスクリーニング時の腫瘍生検での既存の CD8 陽性 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 (2.3 項)。

いずれの探索的バイオマーカー部分集団でも、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、抗腫瘍反応の差と関連する明らかなバイオマーカーの変動傾向は見出されなかった。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。

1.6 曝露量－反応解析の概要

Pop PK モデルで予測された曝露量に基づいて、曝露量と有効性又は安全性との関係を評価した。曝露量－QTc 解析用には濃度測定値を用いた。これらの関係に及ぼす共変量の影響の可能性も評価して要約した (表 2.7.2 - 15)。

1.6.1 曝露量－有効性解析

曝露量－有効性の解析には EMR100070-003 試験でアベルマブを投与した mMCC 患者 88 名から得たデータを用いた。

ロジスティック回帰を用いて最良総合効果 (best overall response; BOR) と定常状態の投与間隔終了時の濃度 (concentration at the end of the dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$) の推定値の関係を評価した。明らかな $C_{trough,ss}$ /BOR 関係が認められ、曝露量の増加に伴い mMCC の奏効率は上昇した (3.4.2.1 項)。いずれの共変量もこの関係に影響を及ぼさなかった。

コックス比例ハザードモデルを用いて、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) 及び全生存期間 (overall survival; OS) とアベルマブ曝露量の関係を評価した (3.4.2.2 項)。曝露量－反応関係は、曝露量の予測値 (AUC_{ss} 及び $C_{trough,ss}$) と PFS 又は OS のいずれかの間に認められた。乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH) 及び PD-L1 発現などの共変量は本関係に影響することがわかった。ただし、曝露量の四分位値を通して共変量の分布が不均衡であることが、これらの解析の解釈を困難にする可能性がある (3.4.2.2 項)。

また、最終モデルに導入しなかった他の複数の共変量の分布は、PK 四分位値間で不均衡であった。特記事項として、下位 25%以外の 3 点の四分位値で明確な不均衡は確認されなかったものの、下位 25%の PK は大きな腫瘍[ベースライン時の各標的病変の長径の合計 (sum of the longest diameters; SLD) が 200 mm 超]、低い相対用量強度 [計画用量の 90%未満しか投与されていない患者 16 名のうち 7 名は、下位 25%の PK であった (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 5 参照)]、早期進行、及び早期死亡の患者が多いと考えられた。この不均衡のため、曝露量－有効性の関係の解釈が困難になる可能性がある。

1.6.2 曝露量－安全性解析

曝露量－安全性の解析は、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験でアベルマブが投与され PK データを有する患者 1629 名から得たデータを用いた。

アベルマブの曝露量は、免疫に関連した有害事象 (immune related adverse event; irAE) 発現頻度の上昇と関連する弱い因子であった。推定された irAE 発現率はアベルマブの曝露量の増加とともに緩やかに上昇した。投与期間は有意な共変量であり、投与期間の長い患者ほど 1 回以上の irAE を発現する確率が高いことが示唆される (3.4.3 項)。また、発症までの時間解析により、初回 irAE の累積発

現頻度は経時的に上昇することが示されたが、頻度曲線の傾きは経時的に減少した (Module 2.7.4.2.1.8 参照)。

試験治療下で発現した有害事象 (treatment-emergent adverse event; TEAE) 又は注入に伴う反応 (infusion related reaction; IRR) の推定発現率は、アベルマブの曝露量の増加に伴う上昇は認められなかった (3.4.3.2 項、3.4.3.3 項)。

1.6.3 曝露量-QTc 解析

EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験の合計 689 名の患者から、濃度測定と時間が一致する実施医療機関判読による 1 回測定 12 誘導心電図 (electrocardiogram; ECG) とアベルマブ濃度を合計 2194 時点 で収集した。なお、IRR の軽減又は予防を目的としてアベルマブ持続投与前にジフェンヒドラミン前投与が頻回に実施されていた。

曝露量-QTc 解析の結果から、Fridericia 式により心拍数補正した QT 間隔 (QT interval corrected for heart rate using 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 using a project specific derived correction factor; QTcP) に関して、QTc 又はベースラインからの QTc 変化量 (QTc change from baseline; Δ QTc) に及ぼすアベルマブの作用は軽微であった (3.4.4 項)。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しても、 Δ QTc 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。
- ジフェンヒドラミンの Δ QTc (約 3.4 msec、3.4.4 項) は小さいが有意な影響を及ぼし、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 Δ QTc の軽微な増加が予測されたが、10 mg/kg 及び 20 mg/kg とともに 90% CI の上限は 7 msec 未満であった。これは評価の閾値 20 msec に満たないものであった。

1.7 免疫原性の概要

本項で示したデータでは免疫原性の発現頻度は低く、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。

- 試験治療下における免疫原性発現頻度は、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した日本人患者の 34 名中 2 名 (5.9%) であった。この値は EMR100070-002 試験のほか EMR100070-003 試験に登録された日本人患者 3 名 (全て ADA 陰性) から得た。5.9% の発現頻度は、分母から日本人患者 3 名を除いた統合安全性解析から得られた非日本人の発現頻度 1383 名中 49 名 (3.5%) と同様であった (4.1.3 項)。試験治療下での同様の発現頻度は 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概して低く、免疫原性の応答期間と最大抗体価の実測値との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、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。持続投与終了時濃度 (concentration at the end of infusion; 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 の有意な共変量と同定されず、最終 Pop PK モデルでは ADA は V2 の共変量として導入されたのみであった。このデータから、 AUC_{ss} ではなく C_{trough} と V2 に関連性があること、及び免疫原性は臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示唆された (4.1.4 項)。
- 統合した安全性解析集団では、ADA 陰性患者 (1428 名のうち 344 名、24.1%) と比較して ADA 陽性患者の IRR の割合が高かった (56 名のうち 19 名、33.9%)。しかし、ADA 陽性患者 56 名のうち ADA 陽転時又は陽転後に 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 (4.1.5 項)、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、また医療機関における 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、ADA 陽性 mMCC 患者 3 名中 2 名でアベルマブ投与により奏効 [2 名は部分奏効 (partial response; PR)] が認められたため (4.1.6 項)、ADA の存在はアベルマブ投与による初期の奏効あるいは ADA 陽転後の奏効継続のいずれも妨げなかった。

1.8 推奨投与量の根拠

mMCC 治療の推奨用量はアベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔静脈内持続投与である。

用量漸増パートを含む第 I 相試験 (EMR100070-001 試験) では最高用量 20 mg/kg まで検討したが、最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) に達しなかった。本試験での妥当な安全性及び忍容性に基つき (Study EMR100070-001 CSR 参照)、第 II 相ピボタル試験 (EMR100070-003 試験) で本用量が選択された。Ex vivo 試験で測定されたように、10 mg/kg 2 週間隔投与では全ての投与間隔を通して PBMC の PD-L1 で高い TO (平均 90%超) に達した。In vitro 試験での TO データ及びアベルマブの C_{trough} の実測値に基づく、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 投与群ではより多くの患者で全ての投与間隔を通して TO が 95%以上に達すると予測された (1.5.1 項及び 3.3.2 項)。もう 1 つの第 I 相試験である EMR100070-002 試験では用量漸増パートで固形腫瘍を有する日本人患者 17 名を対象にアベルマブを最高用量 20 mg/kg まで 2 週間隔で投与し、同様の安全性プロファイルが得られた。アベルマブ曝露量とその用量比例性の観点からアベルマブの PK 特性は日本人患者と非日本人患者で同様であった (2.2 項)。

非盲検、多施設共同 EMR100070-003 試験では、mMCC 患者において 10 mg/kg 用量で意味のある臨床的効果が認められ、6 カ月の持続的奏効率は 29.1%であった。これは、これまでの化学療法の奏効率 0%~6.7%と比較して極めて優れており (Module 2.7.3.3 参照)、文献又は観察研究と比較した場合、早期奏効 (奏効開始の中央値: 6.1 週)、経時的に完全奏効に変わる PR、投与中止後の奏効の長期持続、大きな腫瘍での効果、内臓病変での効果及び比較的高い完全奏効率など有望な特性を示した。重要なことに、奏効が認められた患者での奏効持続率が高く、6 カ月時点での Kaplan-Meier 推定値は 92%、6 カ月時点での PFS 率は 40%であった。これは、持続的な奏効が PFS Kaplan-Meier 曲線にプラトーとして反映されたもので、化学療法ではみられない。本試験では日本人 mMCC 患

者3名が組み入れられ、推奨用量であるアベルマブ 10 mg/kg を2週間隔で投与された。日本人 mMCC 患者3名のうち1名は、8.3ヵ月間持続する完全奏効を示した。本試験の集団全体での6ヵ月の持続的奏効率は29.1%であった。更に、大規模なアベルマブ対象集団（1600名超の患者）から得た安全性データから、アベルマブ 10 mg/kg 2週間隔投与は許容可能かつ管理可能な安全性プロファイル有することが示された。

要約すると、アベルマブ 10 mg/kg 2週間隔投与は本用量で臨床薬理特性が十分に検討されていることに加え、高い臨床的有用性及び管理可能な安全性プロファイルが認められたことから、日本人を含む mMCC 対象集団に適していると考えられる。

2 個々の試験結果の要約

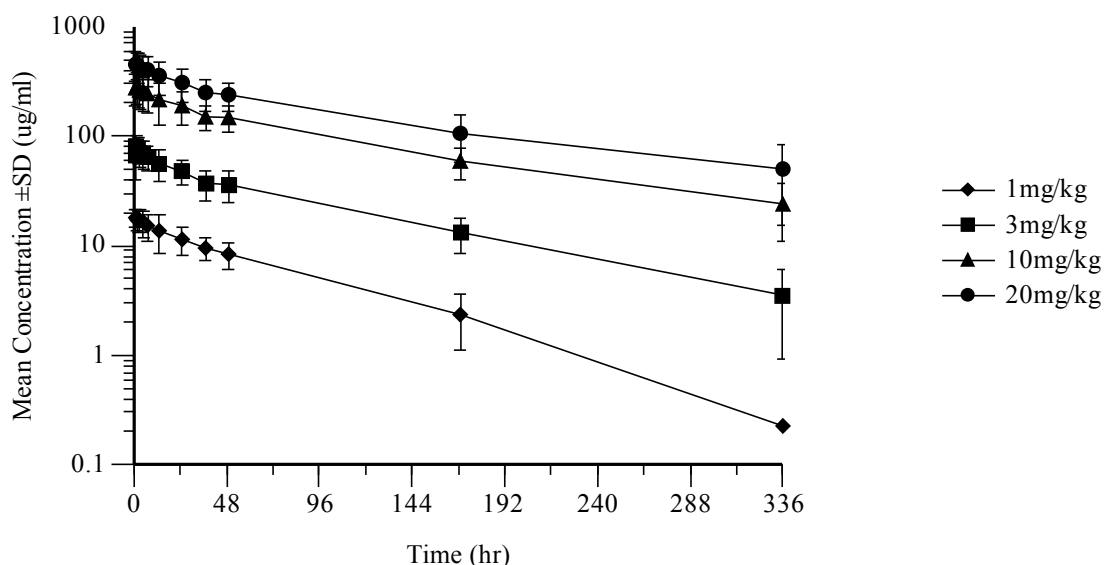
2.1 EMR100070-001 試験

EMR100070-001 試験は、転移性又は局所進行性固形腫瘍を有する患者を対象としたアベルマブの安全性、忍容性、PK、並びに生物学的活性及び臨床効果を検討する第I相、非盲検、反復投与試験で、現在進行中である。検討した投与量は1、3、10、及び20 mg/kg であった。本試験は特定の適応症の拡大パートを含む。20■年 ■月 ■日のデータカットオフ日の時点で本試験の用量漸増パートは完了した。本試験の拡大コホートの登録は進行中である。本試験の用量漸増パートには計53名の患者が登録されて治験薬を1回以上投与され、本試験の拡大パートには16の拡大コホートに1437名の患者が登録されてデータカットオフ日までに治験薬を1回以上投与された。アベルマブ濃度及びADA測定用試料の採取時点を表 2.7.2 - 2 に示す。

2.1.1 薬物動態

用量漸増パートにおける初回投与後時間に対する血清中アベルマブ濃度の平均値を図 2.7.2 - 1 に示す。

図 2.7.2 - 1 固形腫瘍を有する患者を対象に初回 1 時間静脈内持続投与したときの投与後時間に対する血清中アベルマブ濃度の平均値 (± SD)



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.4.2.1.7.

SD: standard deviation

The solid symbols are the mean avelumab serum concentrations, the vertical bars are the s.d. values.

投与間隔 2 週間にわたって得られた測定時点数の多い血清中濃度－時間データに基づき、アベルマブの初回 1 時間持続投与後の PK 及び用量比例性を NCA により検討した。用量で標準化した初回投与後の C_{max} 及び投与間隔中の AUC (AUC during the dose interval; $AUC_{0-336hr}$) などの曝露量パラメータは、3～20 mg/kg で同様と考えられた。このことから、曝露量は 3～20 mg/kg で概して用量比例的に増加することが示唆された (図 2.7.2 - 2 及び図 2.7.2 - 3)。

初回投与後の C_{trough} は 10～20 mg/kg で用量に比例して上昇したが、1～10 mg/kg では用量比例性を上回って上昇した (Study EMR100070-001 CSR Figure 15.4.2.1.18 参照)。この現象は、これらの低用量における標的介在性の薬物消失 (target-mediated drug disposition; TMDD) に起因する可能性がある。初回投与後の $t_{1/2}$ は 1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与群で用量に伴って延長した。しかし、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与群で同様であり、それぞれ 94.6 時間 (3.9 日) 及び 99.1 時間 (4.1 日) であった (表 2.7.2 - 5)。これらの値は、336 時間の投与間隔内の最終試料採取時間を超えて AUC を 20% 超外挿しているプロファイルを除外したことによる偏りの影響を受けている可能性がある。すなわち、より長い半減期を有するプロファイルの一部は除外している (10 mg/kg で 7/48 プロファイル、20 mg/kg で 6/21 プロファイルを除外)。CL の幾何平均値は 10 mg/kg 投与群で 0.362 mL/hr/kg (73 kg 体重の患者で 0.0264 L/hr) と推定された (Study EMR100070-001 CSR Table 15.4.1.1.8 参照)。

表 2.7.2 - 5 固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回投与したときの主な薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

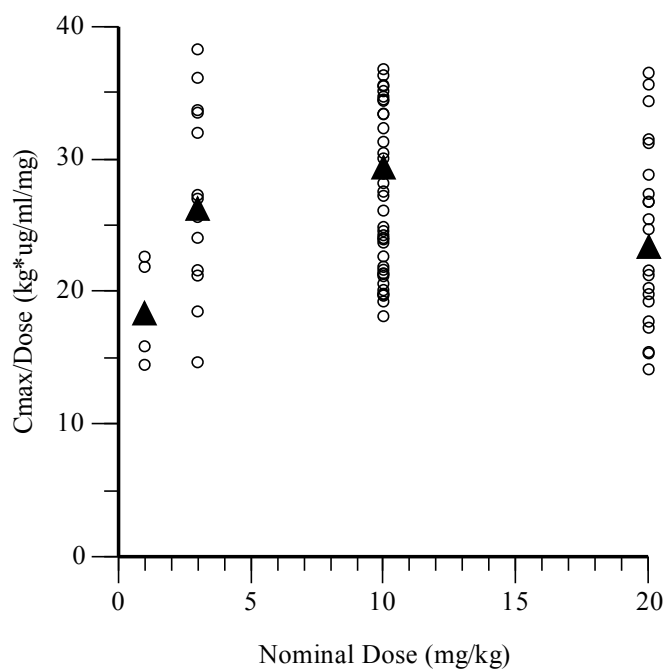
Variable	Dose Group	N ^a	GM ^b	CV% GM ^b	Mean	Median	s.d.
C _{max} (μg/mL)	1 mg/kg	4	18.4	21.8	18.7	18.9	3.96
	3 mg/kg	13	78.9	29.5	81.9	82.6	22.1
	10 mg/kg	48	294	32.5	310	291	109
	20 mg/kg	21	470	29.9	489	494	140
C _{trough} (μg/mL)	1 mg/kg	3	NC	NC	0.227	0.00	0.393
	3 mg/kg	13	NC	NC	3.55	2.98	2.61
	10 mg/kg	39	20.9	57.4	24.0	19.8	13.3
	20 mg/kg	19	36.9	112.0	50.1	44.3	34.6
AUC _{0-t} (hr*μg/mL)	1 mg/kg	4	976	40.7	1040	889	443
	3 mg/kg	13	5740	37.6	6080	7000	1970
	10 mg/kg	48	22800	48.2	24800	24100	9150
	20 mg/kg	21	42200	40.8	45100	45600	15600
AUC _{0-336hr} (hr*μg/mL)	1 mg/kg	2	1180	52.2	1250	1250	591
	3 mg/kg	12	6080	32.1	6340	7020	1800
	10 mg/kg	39	25200	25.3	25900	24300	6680
	20 mg/kg	15	38300	42.0	41100	45400	14800
AUC _{0-∞} (hr*μg/mL)	1 mg/kg	2	1200	56.7	1290	1290	650
	3 mg/kg	12	6520	34.8	6850	7570	2100
	10 mg/kg	39	27700	27.0	28600	27400	7700
	20 mg/kg	15	42700	47.6	46600	48400	18500
t _{1/2} (hr)	1 mg/kg	2	59.5	37.4	61.4	61.4	21.7
	3 mg/kg	12	81.2	30.3	84.3	89.1	21.8
	10 mg/kg	39	94.6	22.0	96.6	97.7	18.6
	20 mg/kg	15	99.1	29.9	103	109	27.4

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 15.4.1.1.17.

AUC_{0-336hr}: area under the serum concentration-time curve during the first dose interval; AUC_{0-∞}: area under the curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{0-t}: area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last observation; C_{max}: maximum plasma concentration observed postdose (usually end of infusion for intravenous administration); C_{trough}: median concentration at the end of infusion; CV%GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects; NC: not calculable; s.d.: standard deviation; t_{1/2}: terminal elimination half-life. Subjects included the dose escalation cohorts (53 subjects) and expansion cohorts (33 subjects), including colorectal cancer expansion cohort (21 subjects) and castrate-resistant prostate cancer expansion cohort (12 subjects). C_{trough} refers to the concentration of the 336 hour sample.

- a AUC_{0-336hr}, AUC_{0-∞}, C_{trough}, and t_{1/2} were not calculated for subjects whose last concentration was not collected after 169 and for subjects with more than 20% AUC extrapolation beyond the last sampling time within the first dosing interval. The full terminal phase may not have been captured as 336 hours (14 days) is less than 6 t_{1/2} (36 days) and subjects with longer t_{1/2} are more likely to have more than 20% AUC extrapolation beyond 336 hours.
- b GM and CV%GM were not calculated for the group where values below quantitative limit are present.

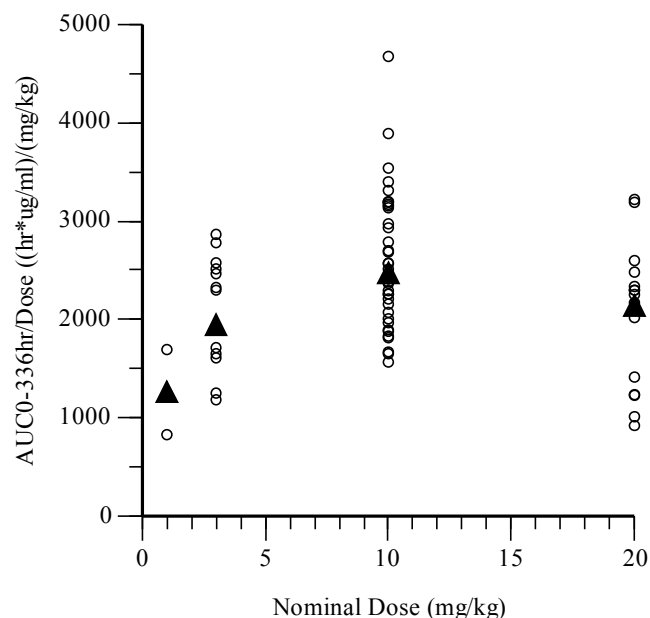
図 2.7.2 - 2 固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回 1 時間静脈内持続投与したときの用量で標準化した C_{max} と用量の個別値及び幾何平均値



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.4.2.1.14.

Open circle: individual values. Filled triangle: geometric mean.

図 2.7.2 - 3 固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを初回 1 時間静脈内持続投与したときの用量で標準化した $AUC_{0-336hr}$ と用量の個別値及び幾何平均値



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.4.2.1.16.

Open circle: individual value. Filled triangle: geometric mean.

アベルマブを反復投与したときの C_{EOI} を測定した (表 2.7.2 - 6)。 C_{EOI} は概して 2 回目及び 3 回目の投与間で定常状態に達し、蓄積は軽微であった。10 mg/kg における C_{EOI} の幾何平均値は Day 15 で 272 $\mu\text{g/mL}$ 、Day 1 で 227 $\mu\text{g/mL}$ であり、その比率は 1.198 であった。患者間変動 30%を考慮すると蓄積は軽微であることが示唆された。

表 2.7.2 - 6 固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を反復投与したときの静脈内投与終了時の経時的なアベルマブ濃度

Dose Group	Day	N	GM ($\mu\text{g/mL}$)	CV% GM	Mean ($\mu\text{g/mL}$)	Median ($\mu\text{g/mL}$)	s.d. ($\mu\text{g/mL}$)
All cohorts 10 mg/kg	1	500	227	28.9	236	223	73.0
	15	40	272	30.0	284	267	85.9
	29	39	263	26.7	273	265	73.9
	43	303	243	29.8	254	246	80.1
	85	163	251	30.3	261	256	70.6
	127	8	307	14.0	309	304	42.0
	169	31	282	22.6	288	287	61.5

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 15.4.1.3.3.

CV%GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects; s.d. standard deviation.

本試験で組み入れられた患者の大部分で C_{trough} が得られた。結果を表 2.7.2 - 7 に示す。

表 2.7.2 - 7 固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブ 10 mg/kg を反復投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough}

Dose Group	Day	N	GM ($\mu\text{g/mL}$)	CV% GM	Mean ($\mu\text{g/mL}$)	Median ($\mu\text{g/mL}$)	s.d. ($\mu\text{g/mL}$)
All cohorts 10 mg/kg	15	1219	NC	NC	21.2	19.8	15.3
	29	1117	NC	NC	24.7	22.4	16.9
	43	889	NC	NC	26.7	24.3	18.0
	57	726	NC	NC	26.3	24.5	17.7
	71	652	NC	NC	28.7	24.7	26.4
	85	501	NC	NC	30.4	27.4	20.1
	99 ^a	32	25.3	61.5	28.8	27.7	13.6
	127	210	NC	NC	37.7	31.0	32.8
	169	180	NC	NC	35.6	32.9	22.0

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 15.4.1.3.5.

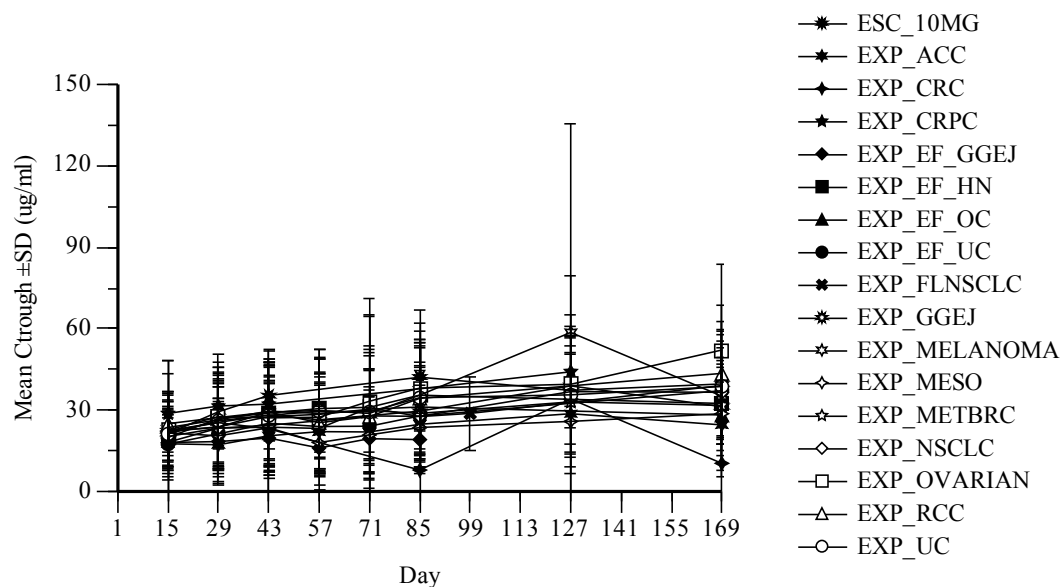
CV%GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects; NC: not calculable; s.d.: standard deviation.

C_{trough} refers to the concentration of the 336 hour sample. NC were not calculable due to existence of values below quantitative limit in the groups.

a, PK samples on Day 99 were collected from non-small cell lung cancer first-line cohort only.

C_{trough} 値は異なるがん腫の患者間で同様であり、10 mg/kg 用量漸増コホートの患者から得られた値とも類似していた (図 2.7.2 - 4)。また、結腸直腸癌 (colorectal cancer; CRC) 及び去勢抵抗性前立腺癌 (castrate-resistant prostate cancer; CRPC) のコホートの患者を対象とした 10 mg/kg の濃度時間プロファイル全体は、用量漸増コホートと同様であった (図 2.7.2 - 5)。図 2.7.2 - 4 及び図 2.7.2 - 5 に示した結果により、EMR100070-001 試験で評価された異なる固形がん腫を有する患者間でアベルマブの PK に意味のある違いは認められないことが裏付けられる。

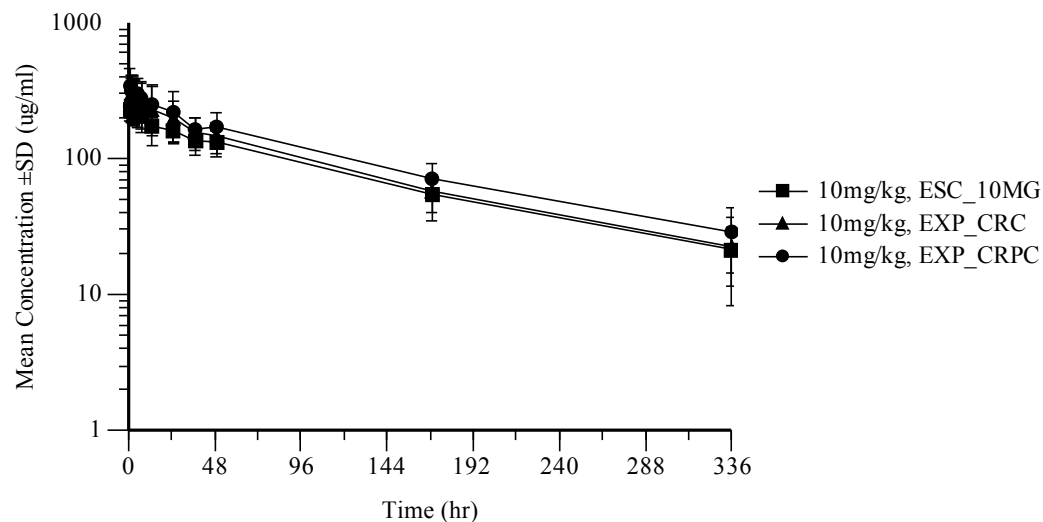
図 2.7.2 - 4 異なる固形腫瘍を有する患者を対象にアベルマブを反復投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough} の平均値 ($\pm$ SD)



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.4.2.2.7.

ACC: adrenocortical carcinoma; CRC: colorectal cancer; CRPC: castrate-resistant prostate cancer; EF: efficacy cohorts; ESC_10MG: dose escalation cohorts who received 10 mg/kg; EXP: dose expansion cohorts; FLNSCLC: first-line non-small cell lung cancer; GGEJ: gastric and gastroesophageal junction cancer; HN: head and neck cancer; MESO: mesothelioma; METBRC: metastatic breast cancer; OC: ovarian cancer; RCC: renal carcinoma; SD: standard deviation; UC: urothelial carcinoma.

図 2.7.2 - 5 固形腫瘍を有する患者を対象に初回投与後の時間に対する血清中アベルマブ濃度の平均値 ($\pm$ SD)



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.4.2.1.8.

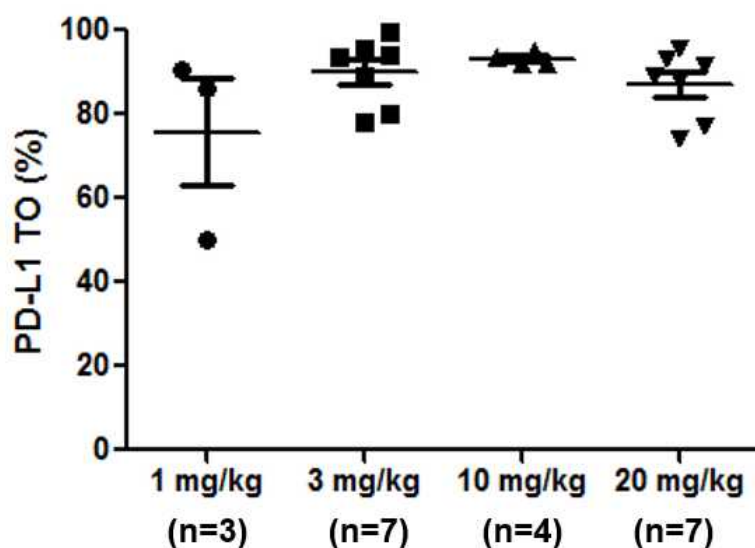
CRC: colorectal cancer (n=21), CRPC: castrate-resistant prostate cancer (n=12), ESC_10MG: dose escalation cohorts who received 10 mg/kg (n=15). EXP: dose expansion cohorts; SD: standard deviation.

2.1.2 薬力学

サイトカイン分析を実施し、RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) 及び各種インターロイキン (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-6、IL-17 を含む)、TNF α 、及び IFN γ の濃度を評価した。分析に用いる血清試料は 1、3、10、及び 20 mg/kg の投与コホートの患者から投与開始後 Day 1 (ベースライン)、3 (48 $\pm$ 6 時間)、8、15、29、43、45、50、及び 85 に得た。TNF α は Day 8 の 10 mg/kg コホート試料で 11.0 $\pm$ 10.5 pg/mL [平均値 $\pm$ 標準偏差 (standard deviation; s.d.)] に一過性に上昇し、IFN γ は Day 3 の 10 mg/kg コホート試料で 2.7 $\pm$ 1.9 pg/mL に一過性に上昇し、Day 15 に 1.9 $\pm$ 1.6 pg/mL のベースライン濃度に低下した。IFN γ の濃度は全般的に低く、投与間隔を通して個々の患者で 6 pg/mL を超えることはなかった (Study EMR100070-001 CSR Table 15.5.1.1V and Listing 16.2.12.1V 参照)。全般的に、血清中サイトカイン濃度は用量及び時間とともに変化したがる明確なパターンは認められなかった。

バリデートされたフローサイトメトリー分析法を用いて、アベルマブ投与後の循環血中の表面抗原分類 3 陽性 (cluster of differentiation 3 positive; CD3⁺) T 細胞上の PD-L1 TO を評価した。1 mg/kg コホートの Day 15 での 2 回目の持続投与前に観察された TO の平均値は 75.7 $\pm$ 22.1%であった。3 mg/kg コホートの Day 15 での TO の平均値は 90.0 $\pm$ 8.1%であった。10 mg/kg コホートの Day 15 での TO の平均値は 93.2 $\pm$ 1.3%であったが、20 mg/kg コホートの Day 15 での TO の平均値は 85.0 $\pm$ 8.7%であった (図 2.7.2 - 6、Study EMR100070-001 CSR Figure 10 Table 15.5.2.1V 参照)。全般的に、3 mg/kg 以上で 2 週間隔投与は全ての投与期間を通して約 90%の末梢 TO を達成するのに十分であった。腫瘍の TO の程度は評価されなかった。

図 2.7.2 - 6 2 回目のアベルマブ持続投与前の Day 15 に評価された 1、3、10、及び 20 mg/kg コホートでの標的占有率



Source: Study EMR100070-001 CSR, Figure 10, Table 15.5.2.1V, Listing 16.2.13.1V.

EMR100070-001 試験の探索的免疫細胞表現型タイピング解析により、20 mg/kg までのいずれの用量でも 2 週間隔投与で、免疫細胞の部分集団（エフェクター細胞及びメモリー細胞）は変化しないことが明らかにされた（Lepone 2015a, Lepone 2015b）。

2.1.3 免疫原性

ADA のデータカットオフ日である 20■年 ■月 ■日まで収集された試料に基づいて要約する。ADA 反応を評価する試料は、用量漸増コホートの患者 53 名のうち 48 名及び拡大コホートの患者 1437 名のうち 1385 名から得られた。用量漸増コホートの患者ではベースライン時に ADA 陽性は認められず、全拡大コホートでは患者 1218 名のうち 7 名（0.6%）はベースライン時に ADA 陽性であり、投与後に抗体価の増加は観察されなかった。

用量漸増コホート間で、ベースライン時に ADA 陰性であった患者 45 名のうち計 2 名（4.4%）は、アベルマブ投与後に ADA 陽性となった。全拡大コホートで、ベースライン時に ADA 陰性であった患者 1291 名のうち 46 名（3.6%）は、アベルマブ投与後に ADA 陽性となった。

アベルマブの PK 曝露量と免疫原性の関連性は 4.1.4 項で考察する。

2.2 EMR100070-002 試験

EMR100070-002 試験は、転移性又は局所進行性固形腫瘍を有する日本人患者を対象としたアベルマブの忍容性、安全性、PK、生物学的活性及び臨床効果を検討する、継続した拡大パートを伴う進行中の第 I 相用量漸増試験である。用量漸増パートでは患者に 3.0、10.0、及び 20.0 mg/kg のアベルマブを 2 週間隔で 1 時間持続投与した。拡大パートは胃癌を有するアジア人患者を対象に実施されており、進行の確定、忍容できない毒性、又は試験若しくは治験薬の中止が起きるまでアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与している。

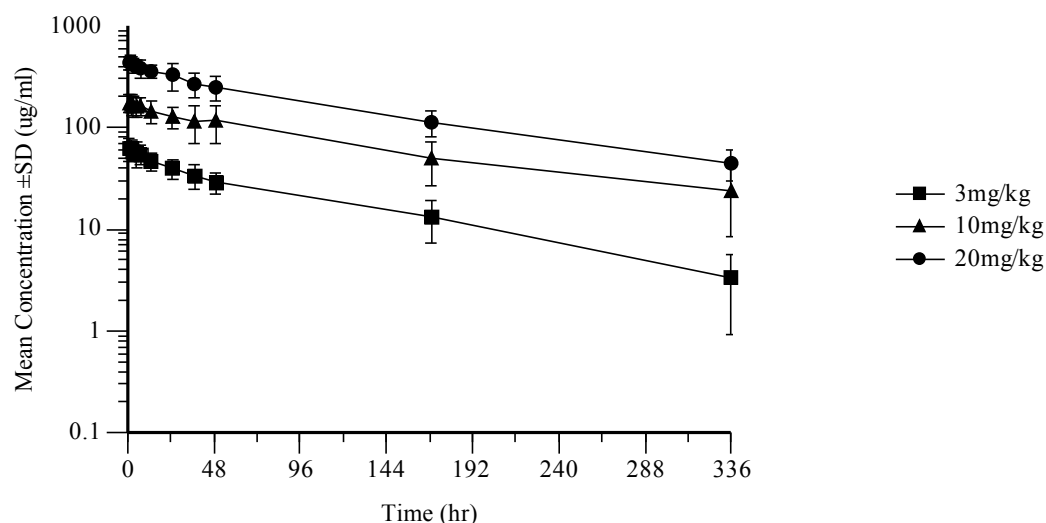
20■年 ■月 ■日のデータカットオフ時点で計 17 名が本試験の用量漸増パートに登録され、34 名は本試験の拡大パートに登録された。アベルマブ濃度及び ADA 測定用試料の採取時点を表 2.7.2 - 2 に示す。

2.2.1 薬物動態

本試験の用量漸増パートで 1 時間静脈内持続投与としてアベルマブを 2 週間隔で 3 mg/kg 投与した日本人患者 5 名、10 mg/kg 投与した日本人患者 6 名、及び 20 mg/kg 投与した日本人患者 6 名から PK データを得た。

用量漸増パートでの初回投与後の血清中アベルマブ濃度の平均値を図 2.7.2 - 7 に示す。

図 2.7.2 - 7 用量別、初回静脈内持続投与後の経時的な血清中アベルマブ濃度の平均値 (±SD) - 時間プロファイル



Source: Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.4.2.1.4.

SD: standard deviation.

The solid symbols are the mean avelumab serum concentrations, the vertical bars are the s.d. values.

日本人患者にアベルマブを初回投与したときの PK 解析結果を表 2.7.2 - 8 に示す。

初回投与後の曝露量パラメータである C_{max} 及び $AUC_{0-336hr}$ は、3~20 mg/kg の用量で用量比例的に増加すると考えられた (図 2.7.2 - 8 及び図 2.7.2 - 9)。 C_{trough} は 10~20 mg/kg の用量で用量比例的に上昇したが、3~10 mg/kg の用量では用量比を上回って上昇した。この現象は、これらの低用量における TMDD に起因する可能性がある。CL の幾何平均値は 10 mg/kg の用量で 0.471 mL/hr/kg (73 kg 体重の患者で 0.0344 L/hr) と算出された。

$t_{1/2}$ は 3~10 mg/kg 用量コホートで用量に伴い延長したが、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 10 mg/kg 用量コホートで 122 時間 (5.1 日) 及び 20 mg/kg 用量コホートにおいて 112 時間 (4.7 日) で同様であった (表 2.7.2 - 8)。

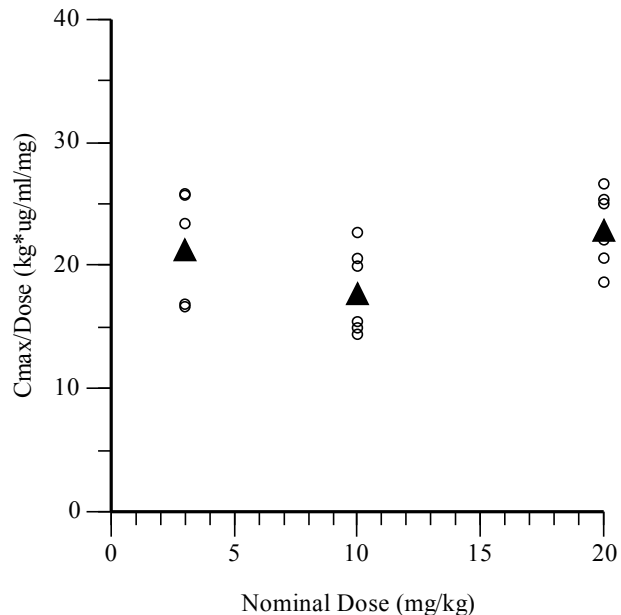
表 2.7.2 - 8 初回静脈内持続投与後のアベルマブの PK パラメータの要約表（ノンコンパートメント解析）

Variable	Dose Group	N	GM	CV% GM	Mean	Median	s.d.
$C_{\max}$ (µg/mL)	3 mg /kg	5	64.0	22.2	65.2	70.5	13.7
	10 mg /kg	6	179	19.6	182	177	35.4
	20 mg /kg	6	459	13.6	462	471	60.9
C_{trough} (µg/mL)	3 mg /kg	4	2.49	121.6	3.32	3.54	2.40
	10 mg /kg	6	18.9	99.2	23.9	20.6	15.5
	20 mg /kg	6	42.4	34.8	44.4	43.2	15.0
AUC_{0-t} (hr*µg/mL)	3 mg /kg	5	5120	32.5	5320	5520	1610
	10 mg /kg	6	20100	40.0	21400	18500	8510
	20 mg /kg	6	46800	23.1	47800	44700	11500
$AUC_{0-336\text{hr}}$ (hr*µg/mL)	3 mg /kg	5	5480	25.5	5620	5470	1340
	10 mg /kg	6	20100	40.0	21400	18500	8500
	20 mg /kg	6	47000	22.8	48000	45200	11400
$AUC_{0-\infty}$ (hr*µg/mL)	3 mg /kg	5	6040	27.5	6220	6000	1570
	10 mg /kg	6	24000	47.4	26100	21500	11800
	20 mg /kg	6	53700	24.3	55100	52300	13900
$t_{1/2}$ (hr)	3 mg /kg	5	94.0	31.7	97.6	104	29.1
	10 mg /kg	6	122	33.1	126	141	33.9
	20 mg /kg	6	112	11.6	113	118	12.4

Source: Study EMR100070-002 CSR, Table 15.4.1.1.13.

$AUC_{0-336\text{hr}}$: area under the serum concentration-time curve during the first dose interval; $AUC_{0-\infty}$: area under the curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{0-t} : area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last observation; $C_{\max}$: maximum plasma concentration observed postdose; C_{trough} : concentration at the end of the dosing interval (336 hr sample); CV%GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects; s.d.: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life.

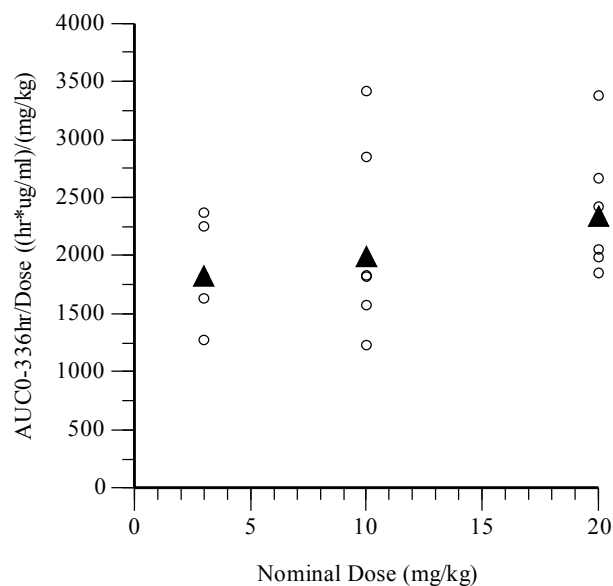
C_{trough} values <LLOQ (0.2 µg/mL) were set to zero for calculation of descriptive statistics.

図 2.7.2 - 8 初回静脈内持続投与後のアベルマブ用量と用量で標準化した $C_{\max}$ の散布図

Source: Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.4.2.1.10.

$C_{\max}$: maximum plasma concentration observed postdose.

Open circle: individual value. Filled triangle: geometric mean.

図 2.7.2 - 9 初回静脈内持続投与後のアベルマブ用量と用量で標準化した $AUC_{0-336hr}$ の散布図

Source: Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.4.2.1.12

$AUC_{0-336hr}$: area under the serum concentration-time curve during the first dose interval.

Open circle: individual value. Filled triangle: geometric mean.

EMR100070-002 試験の用量漸増パート及び拡大パートに登録された患者から C_{trough} 試料を得た。 C_{trough} の平均値を図 2.7.2 - 10 及び表 2.7.2 - 10 に示す (Study EMR100070-002 CSR Table 22 も参照)。 C_{EOI} 試料は EMR100070-002 試験の用量漸増パートに登録された患者から得た。 C_{EOI} の平均値を図 2.7.2 - 11 に示す。

用量漸増パートの Day 85 以降のデータは、継続中の被験者が 4 名未満と限られており、 C_{trough} 濃度の変動は中程度～高度であった。10 mg/kg の用量漸増コホートの患者と比較して拡大コホートの胃癌患者では C_{trough} はわずかに低かった (図 2.7.2 - 10)。ただし、 C_{trough} の中心傾向の推定は胃癌拡大コホート (Day 43 まで 25 名以上、Day 85 で 10 名、Day 127 で 5 名、及び Day 169 で 2 名の患者) と比較して用量漸増コホートの 10 mg/kg 投与群で患者が少数 (Day 1～Day 43 で 6 名及びその後 3 名の患者) であったことによる影響を受けた可能性について留意すべきである (Study EMR100070-002 CSR Table 25 参照)。

C_{EOI} は 10 mg/kg 用量で投与期間中一定と考えられ (表 2.7.2 - 9)、恐らく患者が少数であったことによる中程度の変動が認められた。10 mg/kg での C_{EOI} の平均値は Day 15 で 207 µg/mL、Day 1 で 174 µg/mL であり、その比率は 1.19 である (Study EMR100070-002 CSR 参照)。投与期間中の血清中濃度の蓄積の程度は軽微であり、初回投与時の $t_{1/2}$ 推定値及び 2 週間隔の投与頻度と矛盾しない。

表 2.7.2 - 9 持続投与終了時の経時的な血清中アベルマブ濃度の要約表 (用量漸増パート)

Dose Cohort	Day	N	GM (µg/mL)	CV% GM	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)
3.0 mg/kg	1	5	60.0	25.9	61.6	60.1	15.4
	15	4	79.5	7.8	79.7	79.2	6.24
	29	4	71.3	24.9	72.9	74.5	17.2
	43	4	71.1	32.6	73.8	74.9	22.7
	85	3	65.4	14.8	65.8	68.0	9.41
	127	1	68.4	NC	68.4	68.4	NC
	169	1	68.2	NC	68.2	68.2	NC
10.0 mg/kg	1	6	170	20.8	174	168	35.5
	15	6	202	26.0	207	211	51.9
	29	6	198	23.9	203	193	47.8
	43	6	206	30.3	213	215	60.5
	85	3	211	20.7	214	191	46.0
	127	3	208	42.1	218	256	76.5
	169	3	231	29.6	238	243	65.6
20.0 mg/kg	1	6	428	15.9	433	432	67.8
	15	6	458	16.3	463	459	76.0
	29	5	474	21.8	483	480	107

Dose Cohort	Day	N	GM (µg/mL)	CV% GM	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)
	43	4	440	18.0	446	463	74.8
	85	2	575	11.2	577	577	64.4
	127	1	560	NC	560	560	NC
	169	1	568	NC	568	568	NC

Source: Study EMR100070-002, Table 15.4.1.1.14.

CV% GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; NC: Not Calculable; N: number of subjects in population; s.d.: standard deviation.

Arithmetic mean (Mean), median, s.d., and GM values are listed with a precision of 3 significant figures.

Statistics calculated using data from all subjects from the escalation cohorts.

表 2.7.2 - 10 経時的なアベルマブの C_{trough} の要約表（用量漸増パート）

Dose Cohort	Day	N	GM (µg/mL)	CV% GM	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)
3.0 mg/kg	15	4	2.49	121.6	3.32	3.54	2.40
	29	4	4.22	55.5	4.63	4.51	2.17
	43	4	5.89	40.2	6.26	5.30	2.70
	85	3	6.24	57.1	6.79	7.62	3.05
	127	1	7.04	NC	7.04	7.04	NC
	169	1	9.27	NC	9.27	9.27	NC
10.0 mg/kg	15	6	18.9	99.2	23.9	20.6	15.5
	29	6	16.0	259.5	27.6	29.8	20.8
	43	6	28.8	99.5	35.6	40.0	19.6
	85	3	51.0	30.1	52.6	47.4	16.1
	127	3	44.8	35.8	46.5	54.7	14.3
	169	3	40.5	43.5	43.0	36.2	18.8
20.0 mg/kg	15	6	42.4	34.8	44.4	43.2	15.0
	29	5	53.1	27.5	54.6	54.2	14.4
	43	4	60.9	38.1	64.1	60.4	23.5
	85	2	68.3	32.5	70.0	70.0	21.8
	127	1	64.1	NC	64.1	64.1	NC
	169	1	76.8	NC	76.8	76.8	NC

Source: Study EMR100070-002, Table 15.4.1.1.15.

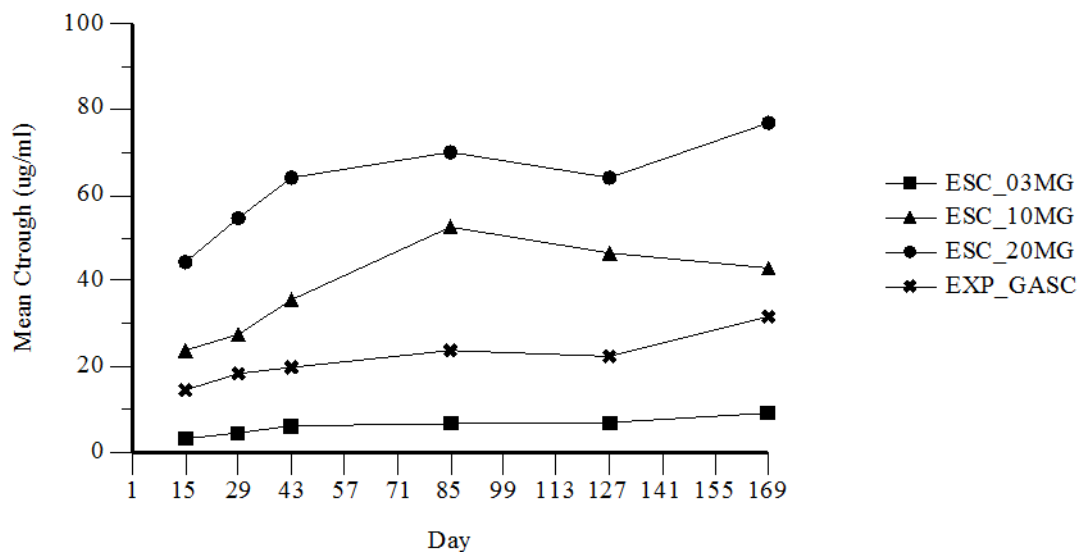
CV% GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; NC: Not Calculable due to existence of LOQs in the group; N: number of subjects in population; LOQ: limit of quantitation; s.d.: standard deviation.

Arithmetic mean (Mean), median, s.d., and GM values are listed with a precision of 3 significant figures.

C_{trough} refers to the concentration of the 336 hour sample.

Statistics calculated using data from all subjects from the escalation cohorts.

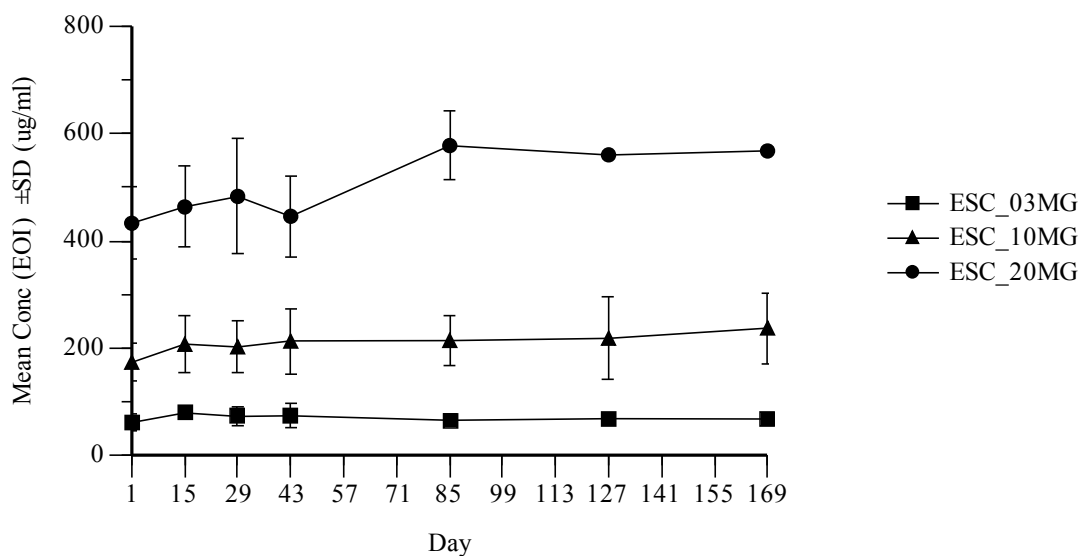
図 2.7.2 - 10 2 週間隔で静脈内持続投与したときの経時的なアベルマブの C_{trough} のコホート別の平均値推移（用量漸増パート及び拡大コホートを統合）



Source: Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.4.2.3.4.

C_{trough} : concentration at the end of the dosing interval; ESC_03MG: Escalation cohort that received 3 mg/kg (n=5); ESC_10MG: Escalation cohort that received 10 mg/kg (n=6); ESC_20MG: Escalation cohort that received 20 mg/kg (n=6); EXP_GASC: Expansion cohort in gastric cancer (n=34).

図 2.7.2 - 11 2 週間隔で静脈内持続投与したときの持続投与終了時のアベルマブ濃度の経時的平均値 (± SD) 推移（用量漸増パート）



Source: Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.4.2.1.23.

CEOI: plasma concentration observed at the end of infusion; ESC_03MG: Escalation cohort that received 3 mg/kg (n=5); ESC_10MG: Escalation cohort that received 10 mg/kg (n=6); ESC_20MG: Escalation cohort that received 20 mg/kg (n=6); SD: standard deviation.

2.2.2 薬力学

サイトカイン分析を実施し、RANTES、単球走化性タンパク質-1 (monocyte chemotactic protein-1; MCP-1)、各種インターロイキン (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-8 を含む)、TNF α 、及び IFN γ の濃度を評価した。分析に使用した血清試料は 3、10、及び 20 mg/kg 投与コホートの患者から投与開始後の Day 1 (ベースライン)、3、8、15、43、及び 50 に得た。サイトカイン濃度は大きな患者間変動を示したが、全般的に低く推移した。10 mg/kg 投与コホートの IFN γ 濃度はベースライン時の 8.9 $\pm$ 2.6 pg/mL から Day 45 で 25.3 $\pm$ 28.9 pg/mL に上昇し、Day 50 に 16.5 $\pm$ 16.7 pg/mL に低下した。10 mg/kg 投与コホートの TNF α 濃度はベースライン時の 2.6 $\pm$ 1.0 pg/mL から Day 15 で 3.2 $\pm$ 1.2 pg/mL に達した。TNF α 濃度の変化は全般的に TNF α 濃度が低いこと意味のある変化ではないと考えられた (Study EMR100070-002 CSR Table 15.5.1.1V and Listing 16.2.12.1v 参照)。

バリデートされたフローサイトメトリーに基づく分析を用いて、アベルマブ投与後のヒトリンパ球 (CD3⁺T 細胞) 上の PD-L1 の TO を評価した。信頼できる TO 評価には 85%以上の PBMC 生存細胞率が必要とされたが、本試験で採取された全 PBMC 試料の生存細胞率は 85%未満であったため解析基準を満たす TO データは得られなかった。

抗 PD-L1 免疫組織化学的 (immunohistochemistry; IHC) 分析法を確立し、アベルマブ投与前に採取された保存腫瘍組織及び新鮮腫瘍組織で PD-L1 発現を評価した。1%をカットオフ (任意の強度で染色された腫瘍細胞が 1%以上) としたとき、評価した 16 名の患者試料のうち 3 試料 (18.7%) は腫瘍細胞の PD-L1 発現が陽性であった。

2.2.3 免疫原性

ADA のデータをデータカットオフ日である 20■■年■■月■■日まで収集された試料に基づいて要約する。用量漸増コホート及び拡大コホートで、ADA 試料を 1 時点以上得られた患者 51 名のうち 3 名 (5.9%) (表 2.7.2 - 25 及び表 2.7.2 - 26) は、ADA 状態が陽性とみなされた。この発現頻度は他の国際共同試験と整合している。日本人集団を対象としたアベルマブの PK 曝露量と免疫原性との関連性は 4.1.4 項で考察する。

2.3 EMR100070-003 試験

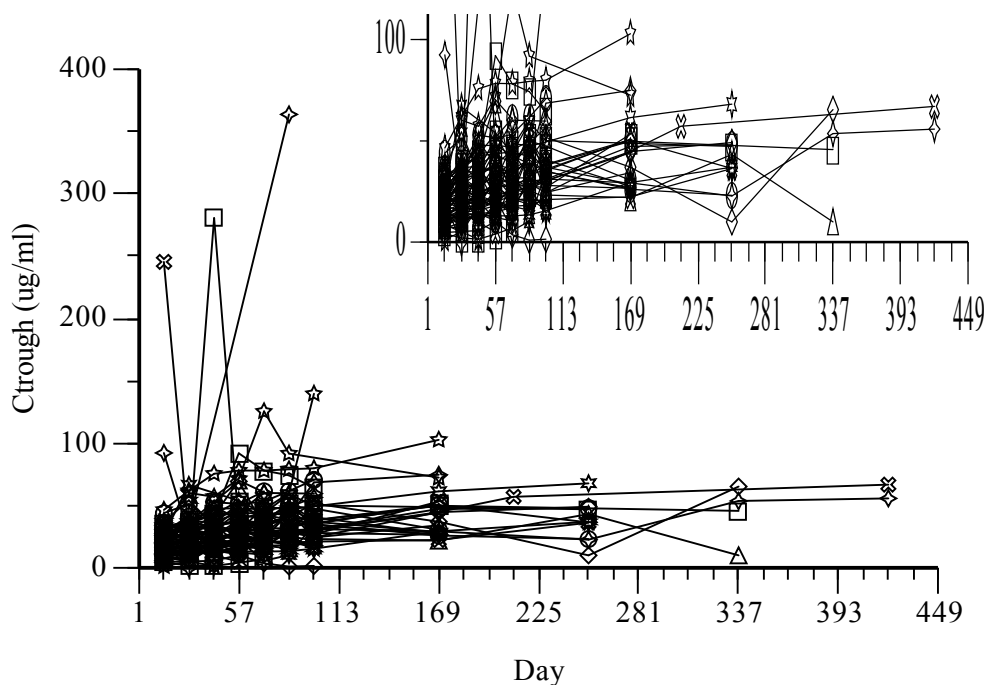
EMR100070-003 試験のパート A はピボタル第 II 相試験であり、1 回以上の化学療法後に疾患が進行した mMCC 患者の治療を目的とする試験である。本試験はアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与する国際共同、非盲検、単群試験であった。患者 88 名を対象とした主解析は、あらかじめ規定した最終患者の組み入れから 6 ヶ月後に実施した (データカットオフ日: 20■■年■■月■■日)。本試験はパート A 及びパート B の 2 パートから構成される。パート A ではファーストライン化学療法で疾患進行した mMCC 患者を登録した。パート B は未治療の患者で構成される予定である。データカットオフ時点でパート B に適格患者が登録されていなかったため、本稿にはパート A の結果のみを示す。

2.3.1 薬物動態

パート A ではアベルマブ濃度測定用に Week 15、Week 25、その後投与期間中 12 週間隔で治験薬持続投与前にスパース血液試料を採取した。投与後試料として Week 1、7、13、25、及び投与期間中 12 週間隔で持続投与終了時及び持続投与後 2～8 時間に採取した。

血清中薬物濃度の変動は大きかった。観測された C_{EOI} の幾何平均値の変動係数 (coefficients of variation percentage; CV%) は 13.8～34.7% の範囲であり (表 2.7.2 - 11)、 C_{trough} で 12.8～101.6% (大部分は約 70%) であった (表 2.7.2 - 12)。アベルマブ濃度の平均値は注入終了時で 252 $\mu\text{g/mL}$ (107～1108 $\mu\text{g/mL}$)、及び初回投与後の C_{trough} で 23.8 $\mu\text{g/mL}$ (1.58～245 $\mu\text{g/mL}$) であった (Study EMR100070-003 CSR Table 15.4.1.1 参照)。 C_{EOI} 及び C_{trough} は概して経時的に上昇し (表 2.7.2 - 11 及び表 2.7.2 - 12)、Pop PK モデルによる予測値と比較して高いと考えられた (3.1 項)。その変化は個々の C_{trough} 値にも反映されている (図 2.7.2 - 12)。変動が大きく、また 24 週 (169 日、表 2.7.2 - 11) 以降の時点でのデータは限られていることから、24 週後の傾向については明確な結論を得ることはできなかった。

図 2.7.2 - 12 反復静脈内持続投与後の経時的な個々のアベルマブの C_{trough}



Source: Study EMR100070-003 CSR, Figure 15.4.2.7.

Insert: Y axis scale ranging (0, 100 $\mu\text{g/mL}$)

表 2.7.2 - 11 持続投与終了時の経時的な血清中アベルマブ濃度の要約表

Dose Group	Day (Week)	N	GM (µg/mL)	CV% GM	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)
10 mg/kg	1 (1)	59	235	34.7	252	236	129
	43 (7)	48	258	24.4	266	261	74.2
	85 (13)	30	268	22.1	274	271	57.7
	169 (25)	23	308	22.7	315	326	65.0
	253 (37)	15	311	23.3	318	322	70.1
	337 (49)	6	371	13.8	373	389	48.3
	421 (61)	4	448	15.8	453	445	71.5

Source: Study EMR100070-003 CSR, Table 15.4.1.7.

CV% GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects in population; s.d.: standard deviation.

Arithmetic mean (Mean), median, s.d., and geometric mean values were listed with a precision of 3 significant figures. Data not shown for the visit where N < 5.

表 2.7.2 - 12 経時的なアベルマブの C_{trough} の要約表

Dose Group	Day (Week)	N	GM (µg/mL)	CV% GM	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)
10 mg/kg	15 (W3)	77	18.5	73.8	23.8	19.4	28.4
	29 (W5)	69	NC	NC	26.4	25.2	13.7
	43 (W7)	59	24.6	88.3	32.3	25.7	35.8
	57 (W9)	56	27.6	68.6	32.7	29.1	18.8
	71 (W11)	52	28.0	70.8	33.5	29.8	21.1
	85 (W13)	42	33.9	92.7	45.5	36.0	53.6
	99 (W15)	37	33.7	78.6	40.3	35.2	24.0
	169 (W25)	24	40.1	42.8	43.6	40.8	19.6
	211 (W31)	1	57.2	NC	57.2	57.2	NC
	253 (W37)	11	34.8	54.9	38.4	37.1	15.7
	337 (W49)	4	36.0	101.6	43.9	49.8	23.7
	421 (W61)	2	61.2	12.8	61.4	61.4	7.79

Source: Study EMR100070-003 CSR, Table 15.4.1.8.

CV% GM: coefficient of variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects in population; NC: not calculable (due to existence of values below quantitative limit in the groups); s.d.: standard deviation.

Data not shown for the visit where N < 5.

2.3.2 探索的効果予測バイオマーカー

探索的サブグループ解析を実施し、抗腫瘍反応を予測するベースライン因子候補として腫瘍細胞の PD-L1 発現及び MCPyV 状態の特性を検討した。約 80% のメルセル細胞癌 (Merkel cell carcinoma; MCC) 細胞は疾患の原因である MCPyV が関与する DNA 形質変換イベントのクローン性の増殖から生じるため、MCPyV 状態を検討した (Garneski 2008)。

PD-L1 腫瘍細胞染色は 1%、5%、及び 25% カットオフ値で定量した (Study EMR100070-003 CSR Section 11.2.1.1 Table 15.1.5.7 参照)。全般的に PD-L1 染色は 1% カットオフで 58 名 (65.9%)、5% カットオフで 19 名 (21.6%)、25% カットオフで 4 名 (4.5%)、及び 10% 以上の PD-L1 発現免疫細胞を伴う PD-L1 ホットスポットを有する 14 名 (15.9%) で陽性であった。1~25% カットオフ値で 14 名 (15.9%) 及び PD-L1 ホットスポットで 17 名 (19.3%) の試料は評価不能であった。

MCPyV 状態は 77 検体の腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) 試料を用いて MCPyV IHC により検査し、71 検体の腫瘍 FFPE 試料を用いて MCPyV ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction; PCR) により検査した (Study EMR100070-003 CSR Section 11.6.2 Table 15.5.2.2 参照)。MCPyV IHC で 46 名 (52.3%) 及び MCPyV PCR で 45 名 (51.1%) は MCPyV 陽性であり、MCPyV IHC で 31 名 (35.2%) 及び MCPyV PCR で 26 名 (29.5%) は MCPyV 陰性であった。腫瘍検体量不足又は同意未取得のため、MCPyV IHC データは 11 名 (12.5%) で欠測、MCPyV PCR データは 17 名 (19.3%) で欠測であった。

MCPyV IHC 及び MCPyV PCR の両方の結果が得られた患者 66 名のうち、MCPyV IHC と MCPyV PCR の結果の一致は 90.9% であった (Study EMR100070-003 CSR Table 15.5.2.3 参照)。MCPyV IHC 分析法で陽性であった全ての患者 (39 名、59.1%) は MCPyV PCR 分析法でも陽性であった。MCPyV PCR 分析法で陰性であった全ての患者 (21 名、31.8%) は MCPyV IHC 分析法でも陰性であった。MCPyV IHC 分析法で陰性であった 6 名 (9.1%) は MCPyV PCR 分析法で陽性であった。

CD8 IHC は 64 名から得られたスクリーニング生検 FFPE 試料で実施した (Study EMR100070-003 CSR Section 11.6.1 Table 15.5.2.1 参照)。CD8 発現の平均陽性割合は invasive margin で最も高く (IM、6.6%)、次いで腫瘍組織全体 (ALL、2.8%)、腫瘍の中央 (CT、2.3%) の順であった。1 mm² 当たりの CD8 陽性細胞数は、invasive margin で最も高く (IM、425.9)、次いで腫瘍組織全体 (ALL、250.4)、腫瘍の中央 (CT、220.5) の順であった。

考慮すべきアベルマブに対する奏効率が MCPyV 及び PD-L1 の探索的バイオマーカー部分集団 (組合せを含む) で観察され、PD-L1 陽性状態で高い奏効を示す傾向が認められたものの、奏効と関連する明確なパターンは認められなかった。1% カットオフを陽性腫瘍細胞の基準とした場合、PD-L1 陽性患者の客観的奏効率 (objective response rate; ORR) は 34.5% (95% CI : 22.5~48.2) に対して、PD-L1 陰性患者の ORR は 18.8% (95% CI : 4.0~45.6) であり、オッズ比は 2.28 (95% CI : 0.53~13.78) であった。5% カットオフでは PD-L1 陽性患者の ORR は 52.6% (95% CI : 28.9~75.6) に対し、PD-L1 陰性患者の ORR は 23.6% (95% CI : 13.2~37.0) であり、オッズ比は 3.59 (95% CI : 1.04~12.31) であった (Study EMR100070-003 CSR and Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 参照)。しかし、CI が大きく重複するため結論を導くことはできない。全般的に、腫瘍の PD-L1 発現状態又は MCPyV 状態に関わらず患者で奏効が認められた。また、IHC によるベースライン時の CD8 腫瘍状態も視覚的に探索した (Study EMR100070-003 CSR Section 11.4.1.1.4 参照)。CD8 状態と奏効との関連性は認められなかった。

概括すると、明確な臨床的有用性を示す効果予測バイオマーカーは同定されなかった (Module 2.7.3.2.3 参照)。

2.3.3 免疫原性

ADA のデータをデータカットオフ日である 20 年 月 日までに収集された試料に基づいて要約する。ADA 応答の評価用試料は 88 名から得られた。妥当なベースライン結果を有する患者ではベースライン時に ADA 陽性は認められなかった (85 名のうち 0 名)。ベースライン後の評価を有する患者 82 名のうち 3 名 (3.8%) においてアベルマブ投与後の ADA 結果が陽性であった。mMCC 集団を対象にアベルマブの PK 曝露量と免疫原性との関連性を 4.1.4 項で考察する。mMCC 集団を対象に有効性と免疫原性との関連性を 4.1.6 項で考察する。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 母集団薬物動態解析

Pop PK 解析は NONMEM ソフトウェア (Version 7.3.0) を用いて条件付一次近似法に IIV パラメータとの相関を考慮した FOCE INTERACTION (first-order conditional with interaction; FOCEI) 推定法にて実施した (Module 5.3.3.5 PopPk report 参照)。進行中の EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験の患者 1629 名から得たデータを用いて PK パラメータを推定し、PK の IIV 及び変動性を予測する共変量を評価した。人口統計学的特性を表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 に示し、その他の共変量の分布を表 2.7.2-34、表 2.7.2-35、及び表 2.7.2-36 (付録) に示す。

線形消失の 2 コンパートメントモデルがデータに最も適合した。IIV は CL、V1、及び V2 に対して仮定し、全てに共分散を考慮した分散共分散ブロックとした。残差は絶対誤差及び比例誤差モデルの混合誤差モデルにより記述した。NCA により EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の低用量で非線形が観察されたが (2 項)、濃度-時間プロットにおける根拠 (低濃度範囲に濃度が低下した際に、急激なクリアランスの増加に伴う濃度低下が観察されることなど) を欠くこと、2 コンパートメント線形モデルの妥当性、及び大多数の濃度が線形範囲にあることを考慮して、TMDD は検討しなかった。ベースライン時の体重は、ステップワイズ法による共変量モデル構築プロセスの開始前に、アロメトリックな共変量として構造モデルの構築の際に CL 及び V1 に導入された。

基本 Pop PK モデルでは CL は 0.0268 L/hr と推定され、べき関数として体重に依存しており、IIV 30.3%を伴う (Module 5.3.3.5 PopPk report Table 6 参照)。この基本モデルから曝露量の要約指標 (経験ベイズパラメータ推定値から算出) を得て、アベルマブの曝露量-反応及び曝露量-安全性モデリングの各々に用いた。実測値に対する個々の予測値のプロットは対称であった。このことから、これらの曝露量指標の導出に使用したモデルパラメータの経験ベイズ推定値が各モデリングの際に妥当であることが示された。

共変量モデル構築は変数増加フェーズ (カイ二乗検定で $p \leq 0.001$ の共変量を導入する)、変数減少フェーズ ($p \leq 0.0005$)、最終変数減少フェーズ (影響を受けるパラメータに 15%以上の変化を与える共変量のみをモデルに残す) の 3 種のステップワイズフェーズで実施した。

以下の共変量（特に明記しない限りベースライン値）を解析で評価し、PK パラメータ CL、V1、V2、及びコンパートメント間クリアランス（intercompartmental clearance; Q）との潜在的関連性を評価した。

- 人口統計学的特性：年齢（AGE）、体重（WTB）、性別（SEX）、人種（RACE）
- 臨床検査値：推定糸球体濾過値（estimated glomerular filtration rate; eGFR）、血清アルブミン（ALB）、血清ビリルビン（BILI）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase; AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase; ALT）、免疫グロブリン（IGG）、PD-L1 発現（PDL1_B1）、総蛋白（TPROT）、プロトロンビン国際標準比（INR）
- 全身腫瘍組織量（TSB）、過去の癌治療数（NACT）、用量（DOSE）、ベースライン時の米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG） performance status（ECOG）、がん腫（TTYPE）、免疫原性の状態（HAHA 及び HAHAEVER）、製剤 [プロセス A 対プロセス B（FORM）]、併用薬 [パラセタモール（CMPAR）、オピオイド（CMOPI）、全身副腎皮質ホルモン（CMCOR）、イブプロフェン（CMIBU）、生物学的製剤（CMBIO）、アセチルサリチル酸（CMACC）]、過去に使用した生物学的製剤（PMBIO）、及びアセトアミノフェン（PREACE）又はジフェンヒドラミン（PREDIP）の前投与。前投与は、データセットの時間変動変数として導入した。

最終 Pop PK モデルには以下の共変量が導入された。

- CL
 - 体重
 - 3 mg/kg 用量
 - 性別
 - ベースライン時の全身腫瘍組織量
 - mMCC がん腫
 - ベースライン時の血清アルブミン
- Q
 - アセトアミノフェン前投与
 - 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer; NSCLC）のがん腫
 - mMCC がん腫
- V1
 - 体重
 - 性別
- V2
 - eGFR
 - アセトアミノフェン前投与

- 頭頸部のがん腫
- 卵巣がん腫
- mMCC がん腫
- 免疫原性（陽性）

アベルマブの最終 Pop PK モデルのパラメータの推定は概して良好であった（表 2.7.2 - 13）。各被験者の V_{ss} は $V1$ 及び $V2$ の合計として算出し、母集団の幾何平均値は 4.73 L (44.2% CV) であった。10 mg/kg を投与された患者について算出した $t_{1/2}$ は 146 時間（6.1 日）（91.5% CV）であった。

表 2.7.2 - 13 最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値 (Run 124)

Parameter	Estimate	%RSE	95% CI	Shrinkage
Clearance (CL, L/hr)	0.0246	1.32	0.0239 - 0.0252	
Central volume (V1, L)	2.83	1.22	2.76 - 2.89	
Peripheral volume (V2, L)	1.17	6.90	1.01 - 1.33	
Inter-compartmental clearance (Q, L/hr)	0.0526	9.21	0.0431 - 0.0622	
Baseline weight on CL	0.358	10.2	0.286 - 0.430	
Baseline albumin on CL	-0.500	4.86	-0.547 - -0.452	
3 mg/kg dose level on CL	0.260	33.9	0.0874 - 0.432	
Sex (male) on CL	0.199	10.6	0.158 - 0.241	
Baseline tumor burden on CL	0.0948	8.70	0.0787 - 0.111	
Tumor type (MCC) on CL	-0.224	11.0	-0.272 - -0.176	
Acetaminophen premedication (none) on Q	-0.56	5.88	-0.625 - -0.496	
Tumor type (NSCLC) on Q	-0.692	6.31	-0.778 - -0.607	
Tumor type (MCC) on Q	-0.864	1.84	-0.895 - -0.833	
Baseline weight on V1	0.367	8.19	0.308 - 0.426	
Sex (male) on V1	0.203	9.69	0.165 - 0.242	
eGFR on V2	-0.507	27.9	-0.785 - -0.230	
Acetaminophen premedication (none) V2	-0.233	13.3	-0.294 - -0.172	
Tumor type (head and neck) on V2	0.726	40.5	0.149 - 1.30	
Tumor type (ovarian) on V2	-0.336	26.9	-0.513 - -0.159	
Tumor type (MCC) on V2	8.58	25.2	4.34 - 12.8	
Immunogenicity (ever) on V2	-0.667	12.4	-0.830 - -0.505	
<i>Interindividual variability</i>				
IIV on CL (ω_{CL}^2 , variance)	0.0634	5.16	0.057 - 0.0699	19.0
cov(CL,V1) ($\omega_{CL,V1}$, covariance)	0.0217	9.96	0.0175 - 0.0259	
IIV on V1 (ω_{V1}^2 , variance)	0.0335	5.83	0.0297 - 0.0374	37.8
IIV on V2 (ω_{V2}^2 , variance)	1.11	8.49	0.924 - 1.29	40.1
IIV on Q (ω_Q^2 , variance)	0.154	29.8	0.0644 - 0.245	78.1
<i>Residual variability</i>				
Proportional residual error (σ_{add})	0.164	0.654	0.162 - 0.166	12.2
Additive residual error (σ_{add} , $\mu\text{g/mL}$)	2.91	1.39	2.83 - 2.99	

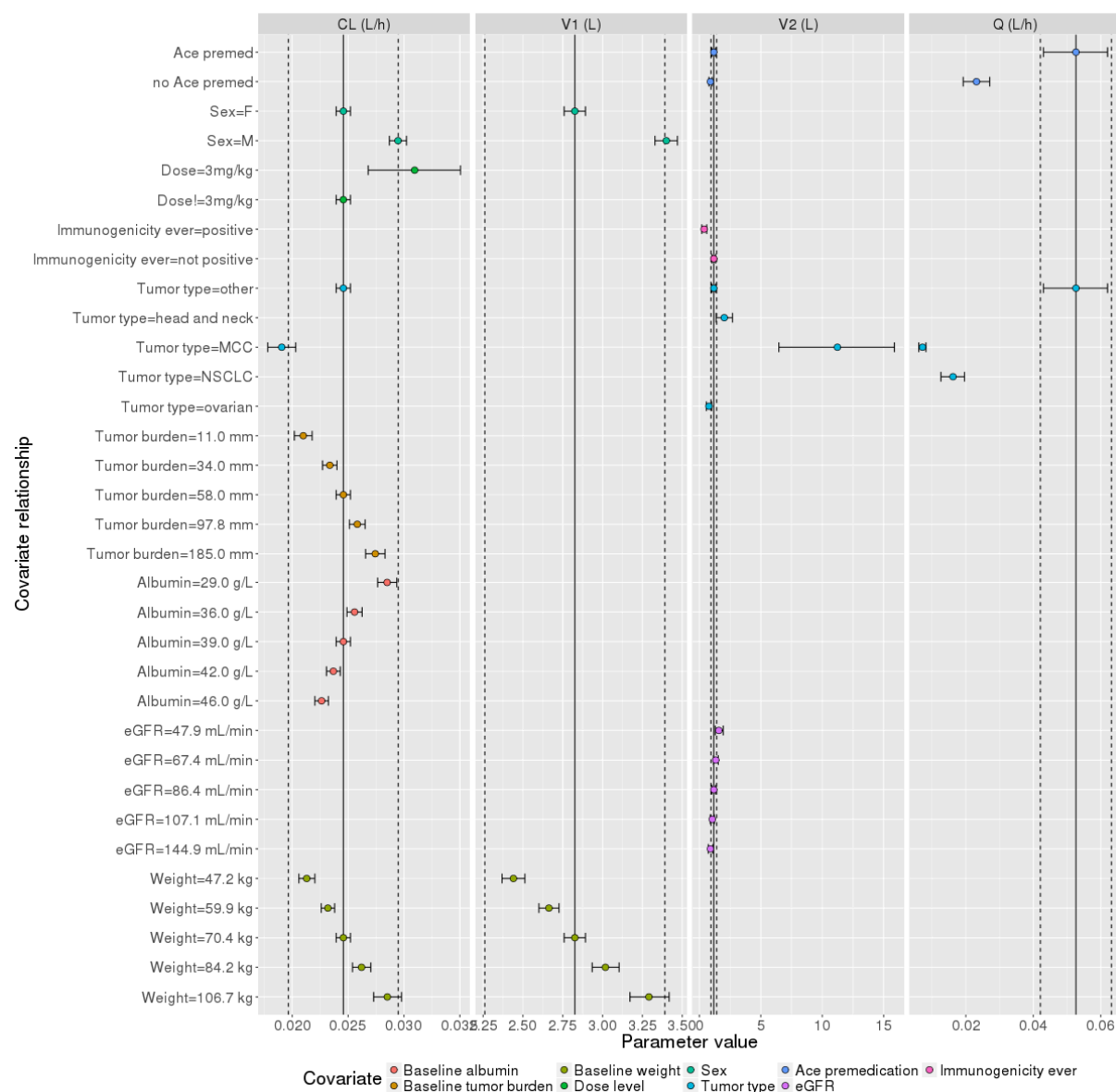
Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 10.

CL: total systemic clearance; CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; IIV: Inter-individual variability; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: non-small cell lung cancer; Q: inter-compartmental clearance; RSE: relative standard error; V1: central volume of distribution; V2: peripheral volume of distribution.

最終 Pop PK モデルの適合度の検査により、最終 Pop PK モデルはデータを適切に記述し、残差変動は小さいことが示された (Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 11 参照)。

最終モデルに導入されている共変量効果を表すフォレストプロットを図 2.7.2 - 13 に示す。図に示すとおり、体重、性別、アルブミン、全身腫瘍組織量、3 mg/kg 用量、及び mMCC ががん腫が有意な共変量として最終モデルに導入された。しかし、3.2.5 項で記載するように、いずれも臨床的意義はないと判断された。

図 2.7.2 - 13 最終母集団薬物動態モデル（Run124）における全 PK パラメーター共変量関係のフォレストプロット



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 10.

!=: not equal to; Ace Premed: acetaminophen premedication for iv; CL: total systemic clearance; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: non-small cell lung cancer; Q: inter-compartmental clearance; V1: central volume of distribution; V2: peripheral volume of distribution.

The covariate values on Y axis correspond to the 5%, 25%, 50%, 75% and 95% percentiles in the population.

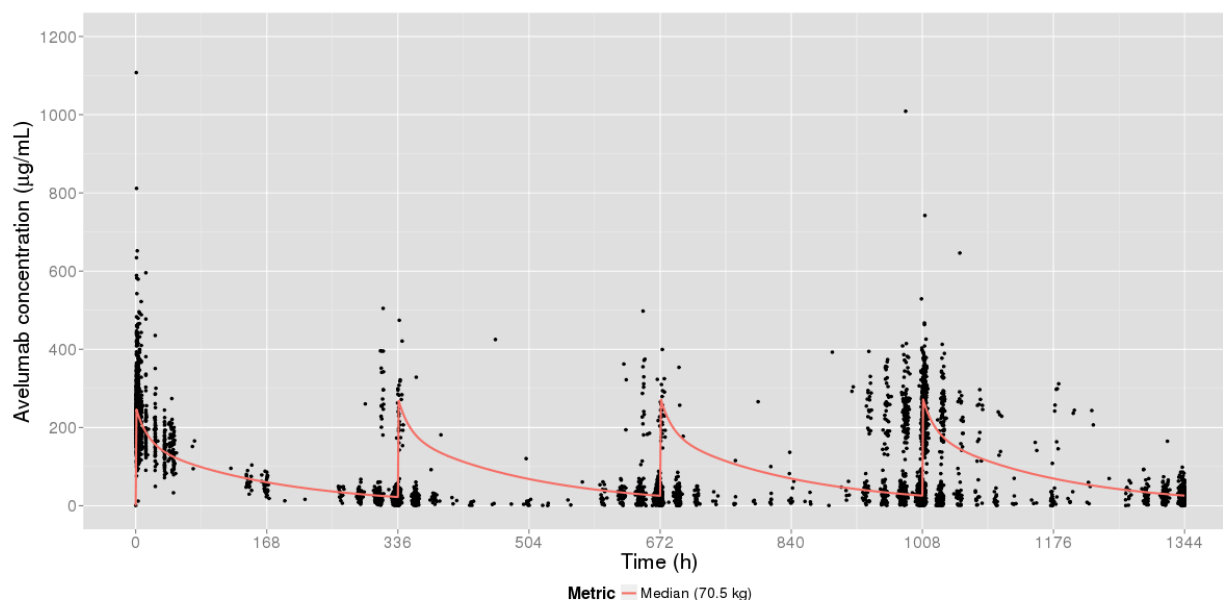
基本 Pop PK モデル (CL と V1 に及ぼす体重の影響を既に導入したモデル) の CL、V1、V2、及び Q の IIV 推定値はそれぞれ 30.3%、19.8%、113%、及び 38.7%であった。最終 Pop PK モデルに導入した共変量の影響を含めると、これら全ての値はそれぞれ 25.2%、18.3%、105%、及び 39.2%に低下 (Q は除く) した。

3.2 薬物動態

3.2.1 薬物動態プロファイル

アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内持続投与された典型的な患者での予測 PK プロファイルを観測データに重ねて図 2.7.2 - 14 に示す。

図 2.7.2 - 14 最初の 4 回投与後の時間データに対するアベルマブの実測値及び典型値のプロファイル



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 16.

The typical subject has all covariates set to their median or most common values (Refer to Module 5.3.3.5 PopPk report Section 6).

3.2.2 ヒトにおける薬物動態

3.2.2.1 吸収

アベルマブは静脈内投与され、バイオアベイラビリティは 100%である。吸収過程の関連はない。

3.2.2.2 分布

治療用タンパク質の分子量は分布の重要な決定因子である。算出分子量 143829.80 ダルトン (Module 3.2.S.1.2 General Information - Structure 参照) から、アベルマブは全身循環及びわずかに細胞外間隙に分布することが予想される。In vitro 試験でアベルマブは PD-L1 発現が既知のヒト組織、すなわち 1.2 項に示すような各種上皮細胞タイプ、内皮、単核細胞 (樹状細胞、リンパ球、単球、及びマクロファージを含む)、臍島、胎盤トロホブラスト及び脱落膜細胞、平滑筋細胞、神経細胞、並びに間葉系幹細胞と結合することが示唆された。

中央及び抹消コンパートメントの分布容積を Pop PK 解析で推定し、典型的な患者ではそれぞれ 2.84 L 及び 1.21 L であった。10 mg/kg を投与された患者の V_{ss} (個々の V_1 と及び V_2 パラメータ値から算出) の幾何平均値は 4.72 L であり、これは主として全身循環の範囲内の分布に相当する。

3.2.2.3 代謝

アベルマブはタンパク質分解異化作用によって分解される。CYP はアベルマブの代謝に寄与しない。

3.2.2.4 排泄

アベルマブは抗体であることから、その主要な排泄機構はタンパク質分解 (異化作用) である。

EMR100070-001 試験で NCA により算出された CL の幾何平均値は、初回 10 mg/kg 投与時で 0.362 mL/hr/kg であった (Study EMR100070-001 CSR Table 15.4.1.1.8 参照)。EMR100070-002 試験では相当する日本人患者の CL 値は 10 mg/kg で 0.471 mL/hr/kg と算出された。Pop PK 解析での典型的な患者の CL の推定値は 0.0246 L/hr であった。幾何平均体重 73 kg を用いると、NCA から得た CL は EMR100070-001 試験 (2.1.1 項) で 0.0264 L/hr 及び EMR100070-002 試験 (2.2.1 項) で 0.0344 L/hr に換算される。したがって、NCA と Pop PK 解析の推定値は同様である。

EMR100070-001 試験のアベルマブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、NCA では 1、3、10、及び 20 mg/kg の用量でそれぞれ 59.5、81.2、94.6、及び 99.1 時間と推定された。これらの値は用量 1 mg/kg から増量するに伴い増加したが、10 mg/kg と 20 mg/kg の用量間では同様であった。これに一致する傾向が EMR100070-002 試験でも観察され、NCA による $t_{1/2}$ の平均推定値は 3、10、及び 20 mg/kg の用量でそれぞれ 94.0、122、及び 112 時間であった。Pop PK 解析から得られた $t_{1/2}$ の推定値は、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した患者で 6.1 日 (146 時間、%CV 91.5%) である。Pop PK から推定されたこの $t_{1/2}$ は、用量漸増及び EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で頻回 PK 試料採取を行った患者について NCA で求めた $t_{1/2}$ と比べてわずかに長かった。この差は Pop PK 解析の患者数が多いこと、及び EMR100070-001 試験の NCA で AUC の外挿部分が 20%超の患者を除外したことに起因すると思われる。

異なる試験及び解析方法で得た $t_{1/2}$ 値は互いに一致したが、内因性 IgG1 で観察されている $t_{1/2}$ (30 日) (Mankarious 1988) 及びイピリムマブ (13 日)、アダリムマブ (14 日)、ベリムマブ (19 日)、及びインフリキシマブ (8.0~9.5 日) などの他の一部のヒト IgG1 mAb の $t_{1/2}$ (Meno-Tetang 2016) よりも短い。

内因性 IgG1 及びその他のヒト IgG1 mAb よりも短い $t_{1/2}$ の実測値は、8.5～9.3 の範囲にあるアベルマブの高い等電点 (isoelectric point; pI) 値に起因する可能性がある (Module 3.2.S.1.3.1.4 参照)。高 pI 値を有する抗体では腫瘍組織を含む組織分布が速く大きいことが観察されており (Bumbaca 2012)、これにより末梢では短い $t_{1/2}$ が観察される。

3.2.3 用量及び時間の影響

3.2.3.1 用量

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験から得た個々の試験データの解析から (それぞれ 2.1.1 項及び 2.2.1 項)、アベルマブ曝露量指標が 1～10 mg/kg の用量で用量比より大きく増加するが、10～20 mg/kg の用量では用量に比例して増加することが示された。

Pop PK 解析では全ての用量のデータを記述するために線形モデルを用いた。最終 Pop PK モデルに導入した共変量の 1 つは 3 mg/kg 投与群であり、推定される影響は CL の 26.0% 増加であった。3 mg/kg 投与群は EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験 (合計 n=18 の患者) に存在するため、「試験」という共変量を代表するものではない。3 mg/kg 投与群の大きな CL を説明しうるのは非線形クリアランス経路で、これは EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で観察された TMDD に起因すると考えられる非線形性と一致する。なお、PK は 10 mg/kg 以上で用量比例性を示し、第 II 相試験でのアベルマブの用量は 10 mg/kg 2 週間隔投与であるため、CL の共変量としての 3 mg/kg 投与群は臨床的に重要ではない。

3.2.3.2 時間

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で、 C_{EOI} は概して 2 回目と 3 回目の投与の間で軽微な蓄積を伴い (EMR100070-001 試験の Week 3 で 1.198、2.1.1 項、EMR100070-002 試験の Week 3 で 1.190、2.2.1 項) 定常状態に達した。EMR100070-003 試験での C_{EOI} の累積係数は Week 24 で約 1.30 であった (2.3.1 項)。EMR100070-003 試験を含む 3 試験で C_{trough} 値は経時的に高くなる傾向が観察されたが、大きな変動性 (CV% : 12.8%～101.6%) が認められており、定常状態ではないと推定することはできなかった (2.1.1 項、2.2.1 項、及び 2.3.1 項)。

Pop PK 解析で時間変動 CL モデルを検討したが安定しなかった。一方、経時変化のない CL を有する Pop PK モデルは 125 日以後の時点における C_{trough} の記述に制限があるものの、3 試験全てから得た PK データを適切に記述することが可能であった (Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 14 参照)。Pop PK データのほとんどは初回投与後 125 日前に採取され、125 日以降の採取は 7.19% のみであったことは留意すべき重要な点である。

Pop PK モデルによれば、3 回目の投与サイクルまでに定常状態に達し累積係数は 1.25 と予想され (図 2.7.2 - 14、3.2.1 項)、これは $t_{1/2}$ 約 6 日と投与間隔 2 週間、及び上記の C_{EOI} で観察された蓄積と矛盾しない。

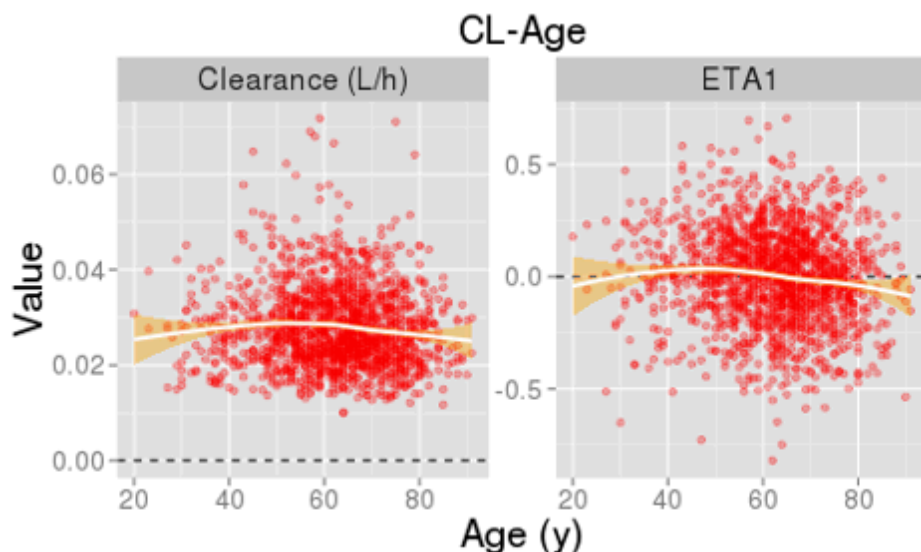
3.2.4 内因性要因

Pop PK 又はアベルマブの CL、V1、V2、又は AUC_{ss} に及ぼす影響に関する PK プロファイルの精査を通じて様々な内因性要因を検討し、結果を以下に記載する。投与開始後から無限大時間まで外挿した AUC (AUC from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{0-∞}) の実測値の変動性は、第 I 相臨床試験で 27.0~56.7%であった (2.1.1 項、表 2.7.2 - 5)。基本 Pop PK モデル解析での CL の IIV は体重の効果を考慮すると 30.3%であった。PK 変動性の程度、及び許容可能かつ管理可能なアベルマブの安全性プロファイルを考慮すると、中央値から 20%未満の PK 曝露量の変化に臨床的意義はなく、用量調節の必要はないと考えられる。

3.2.4.1 年齢の影響

年齢の影響を Pop PK 解析で評価した。年齢の幾何平均値は 63 歳、範囲は 20~91 歳であった。図 2.7.2 - 15 に示すように、年齢に対する CL とクリアランスの個体間変動 (inter-individual variability in clearance; ETA1) のプロットには傾向は認められず、年齢の影響はいずれの Pop PK モデルパラメータにも検出されなかった。

図 2.7.2 - 15 最終母集団薬物動態モデルにおける全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と年齢との関係の欠如



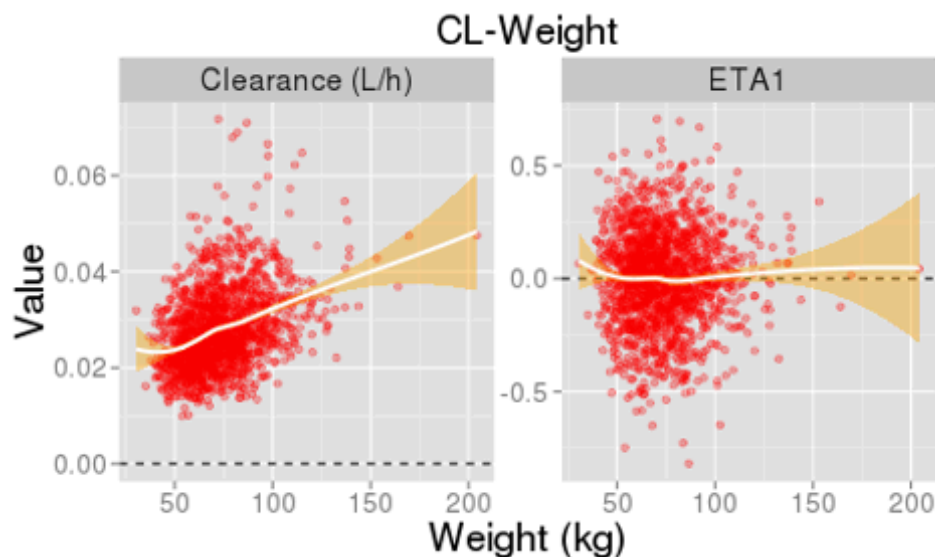
Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: IIV in clearance; IIV: inter-individual variability.

3.2.4.2 体重の影響

早期の探索的解析中に、体重は CL 及び V1 に影響することが明らかになったため基本 Pop PK モデルに導入した。CL 及び V1 に及ぼす体重の影響は最終 Pop PK モデルまで除外されず、CL 及び V1 はいずれも体重の増加に伴って増加する (図 2.7.2 - 16 及び図 2.7.2 - 17)。

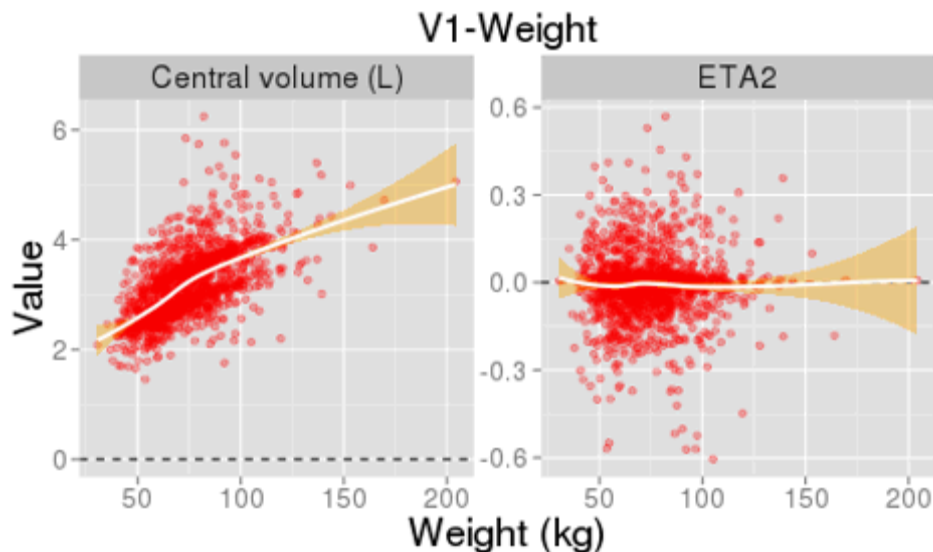
図 2.7.2 - 16 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と体重との関係



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

図 2.7.2 - 17 最終母集団薬物動態モデルの中央コンパートメントの分布容積、中央コンパートメントの分布容積の個体間変動と体重との関係

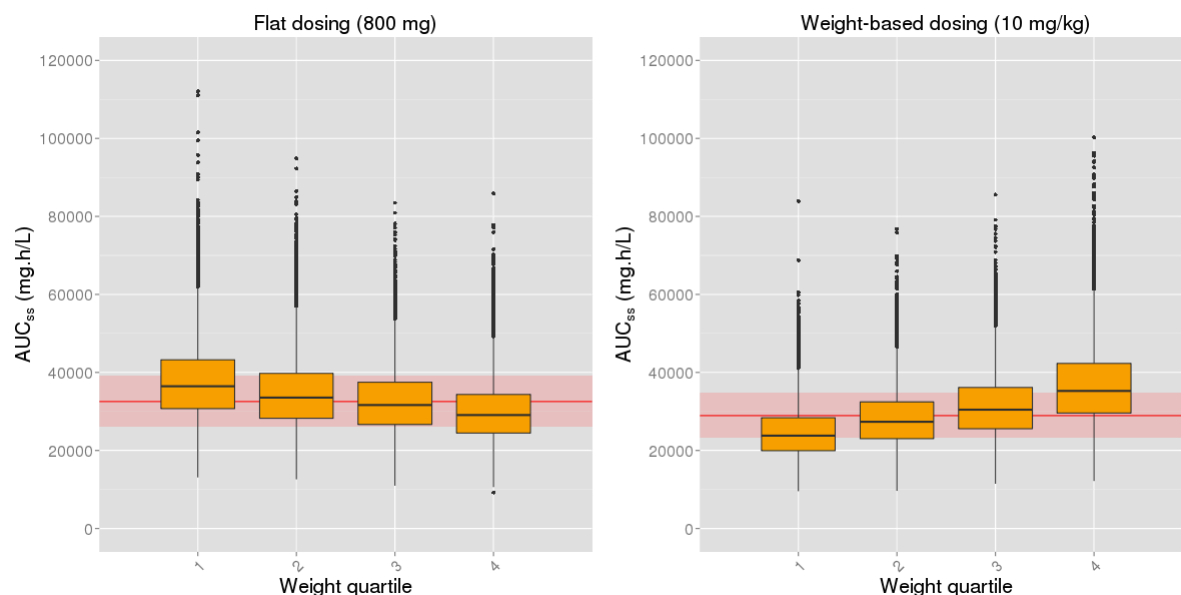


Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 46.

ETA2: IIV in V1; IIV: inter-individual variability; V1: volume of central compartment.

異なる体重四分位値間で曝露量を比較するために、最終 Pop PK モデルを用いてシミュレーションを行った。体重を基準とした投与法の場合、曝露量の中央値に比較してベースライン体重の下位 25% 又は上位 25% では境界に近い (20%未満の) 平均曝露量の変化が予測される (図 2.7.2 - 18)。

図 2.7.2 - 18 10 mg/kg で反復投与後及び体重 80 kg の患者に 800 mg の固定用量投与後のシミュレーションした定常状態の AUC の四分位値



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 17.

AUC_{ss}: area under the serum concentration-time curve at steady state.

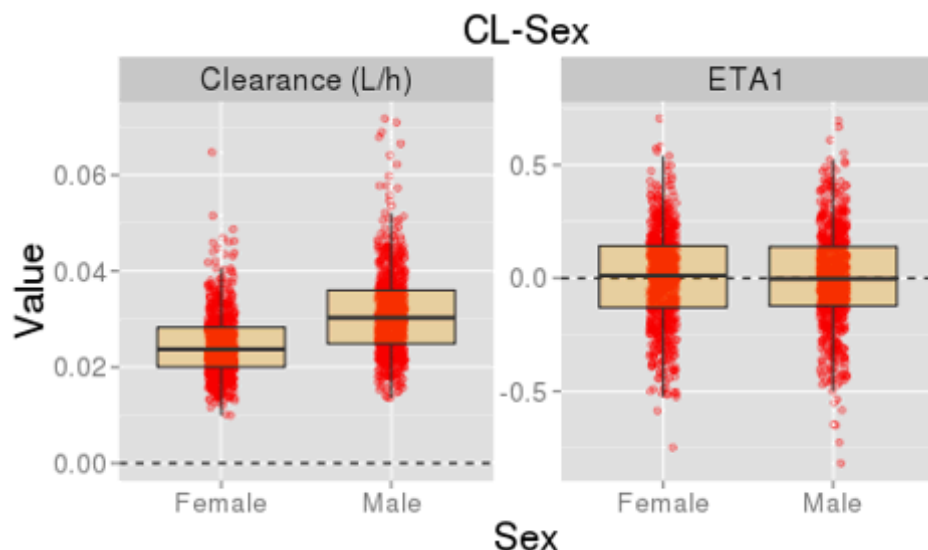
N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents AUC_{ss} for population median of body weight. Red shaded area represents 80-120% range.

体重を基準とする投与及び固定用量投与から検討したシミュレーションは、固定用量投与でも曝露量の変動の改善は期待できないことを示唆している。なお、固定用量投与 800 mg は体重 80 kg との仮定に基づく (Pop PK データセットの平均体重の四捨五入値)。体重を基準とする投与はこれまでアベルマブ開発プログラム全体を通して検討され、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有し、mMCC 治療に有効であることが示されたため、mMCC 患者の推奨用法用量は体重測定結果を基準とする。

3.2.4.3 性別の影響

男性 811 名と女性 818 名を対象とした Pop PK 解析で性別の影響を評価した。体重を考慮した後、性別は CL 及び V1 に影響を及ぼすことがわかった (男性患者の CL は女性患者と比較して 19.9% 高く、男性患者の V1 は女性患者と比較して 20.3% 高い)。CL 及び CL の IIV と性別との関係を図 2.7.2 - 19 に示す。

図 2.7.2 - 19 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と性別との関係

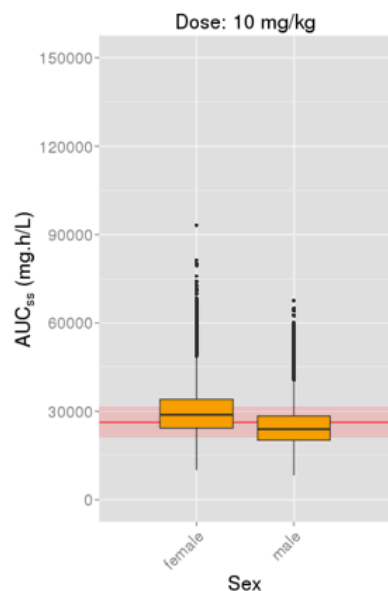


Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

最終 Pop PK モデルを用いて各性別の曝露量を比較するためにシミュレーションを行った。女性の AUC_{ss} 予測値は男性と比較してわずかに高い (図 2.7.2 - 20)。

図 2.7.2 - 20 男女それぞれについてシミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 25.

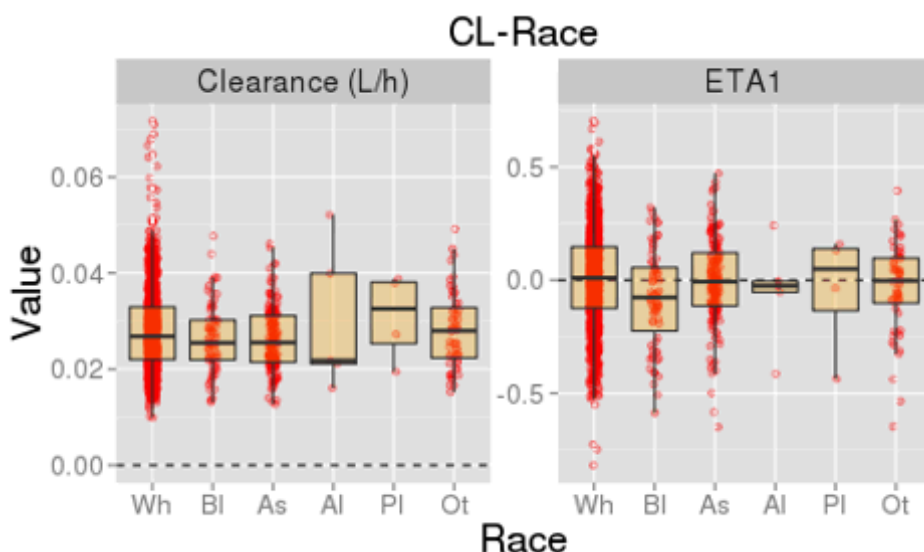
AUC_{ss}: area under the serum concentration-time curve at steady state. N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents median exposure. Red shaded area represents 80-120% range. Box widths represent the amount of observations in each category.

体重を考慮した場合性別によるアベルマブの PK 変化は小さく、臨床的意義はなく又用量調節の必要はないと考えられた。

3.2.4.4 人種の影響

Pop PK フルモデルでは人種は共変量として重要であったが、CL に統計学的に有意な影響を及ぼしたのは 1 種類の個人種カテゴリー（黒人又はアフリカ系アメリカ人）のみであった。CL に対する影響として推定値が最大に増加する、及び最小に減少する 2 人種群の間の CL 推定値の範囲は 15%未満であったため、最終 Pop PK モデルには人種を導入しなかった。変数増加法による共変量モデル構築過程ではアジア人種は統計学的に有意ではなかった。いずれの人種カテゴリーも最終 Pop PK モデルに導入されなかった。CL 及び CL の IIV に及ぼす人種の影響を図 2.7.2 - 21 に示す。

図 2.7.2 - 21 最終母集団薬物動態モデルにおける全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と人種との関係の欠如



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

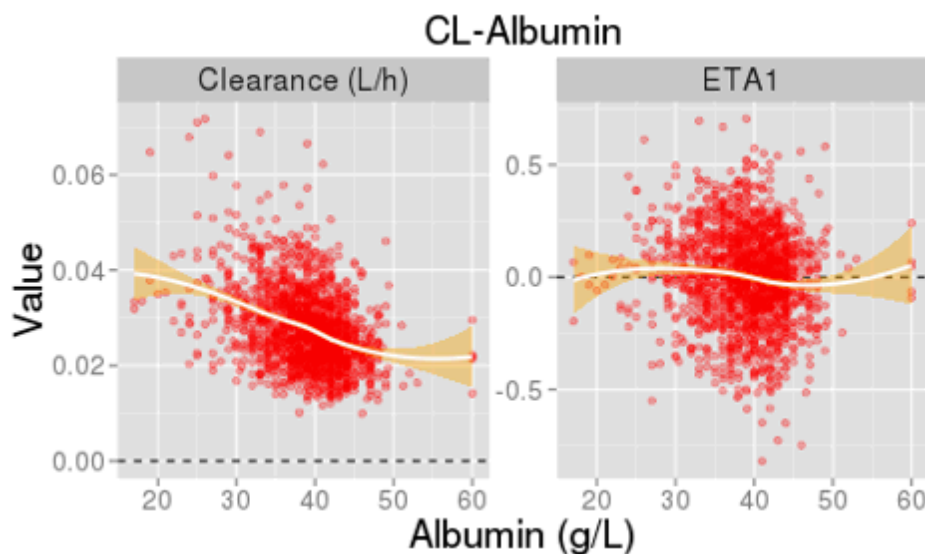
As: Asian; AI: American Indian or Alaska Native; BI: Black or African American; CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability; PI: Native Hawaiian or other Pacific Islander; Wh: White.

更に、日本人及び非日本人の患者の濃度 - 時間プロファイルの視覚的比較並びに Pop PK 解析から得た結果により、人種はアベルマブの PK に臨床的意義のある影響を及ぼさず（3.2.4.9 項）、用量調節の必要はないことが示された。

3.2.4.5 アルブミンの影響

CL 及び CL の IIV とアルブミンとの関係を図 2.7.2 - 22 に示す。最終 Pop PK モデルでアルブミンは CL に（有意な共変量として）影響を及ぼすことがわかった。具体的には、アベルマブの CL はアルブミン濃度の上昇に伴い減少した。しかし、アルブミンの下位 25%及び上位 25%の AUC_{ss} の平均値は AUC_{ss} の中央値の 20%以内であったことから（図 2.7.2 - 23）、曝露量に及ぼすアルブミンの影響に臨床的意義はなく、用量調節の必要はないと考えられた。

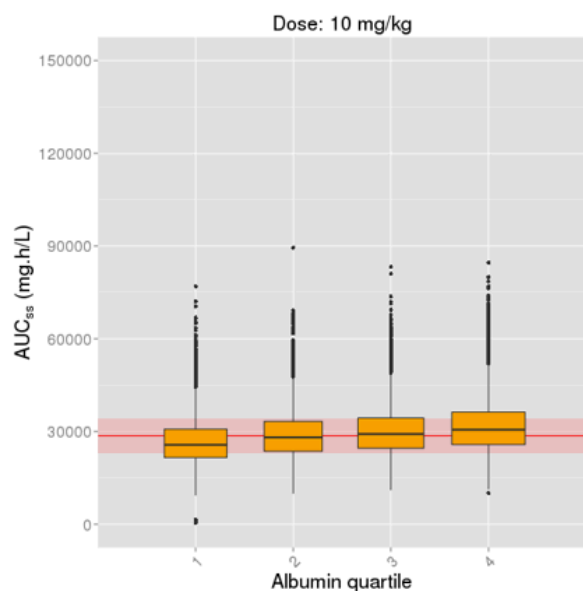
図 2.7.2 - 22 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とアルブミンとの関係



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV inter-individual variability.

図 2.7.2 - 23 異なるアルブミン四分位値でシミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC の四分位値



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 27.

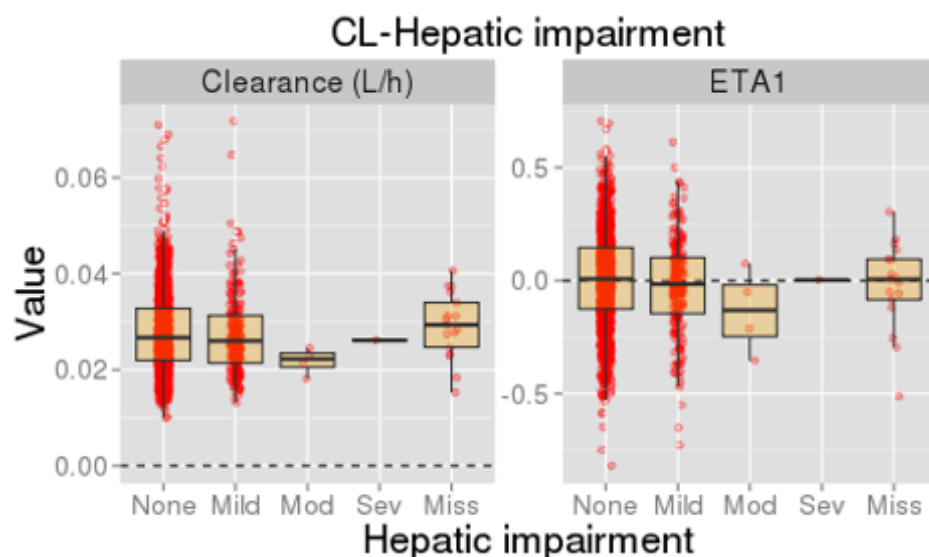
AUC_{ss}: area under the serum concentration-time curve at steady state.

N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents median exposure. Red shaded area represents 80-120% range. Box widths represent the amount of observations in each category.

3.2.4.6 肝障害の影響

アベルマブの PK に及ぼす肝障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。肝障害はアベルマブの PK に大きな影響を及ぼさないと予想された。EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験から得たデータを用いた Pop PK 解析では、Pop PK モデルのパラメータに及ぼす AST（中央値 23 U/L）、ALT（中央値 19 U/L）、血清ビリルビン（中央値 6.84 $\mu\text{mol/L}$ ）、及び血清アルブミン（中央値 39 g/L）の影響を個々に評価することにより肝障害の潜在的な影響を検討した。最終 Pop PK モデルにはいずれかのパラメータに対する AST、ALT、あるいは血清ビリルビンの影響は導入されなかった。なお、アルブミンの影響は 3.2.4.5 項に示す。図 2.7.2 - 24 に肝障害の複合カテゴリーの影響が認められないことを示す。

図 2.7.2 - 24 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と肝障害との関係の欠如



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BILI: serum bilirubin; CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability; ULN: upper limit of normal.

Normal (None) hepatic function: $BILI \leq ULN$ and $AST \leq ULN$ ($n=1388$); Mild hepatic impairment: ($BILI \leq ULN$ and $AST > ULN$) or ($BILI > 1 * ULN$ and $BILI \leq 1.5 * ULN$ and any AST) ($n=217$); Moderate (Mod) hepatic impairment: $BILI > 1.5 * ULN$ and $BILI \leq 3 * ULN$ ($n=4$); Severe (Sev) hepatic impairment: $BILI > 3 * ULN$, ($n=1$); Miss: missing.

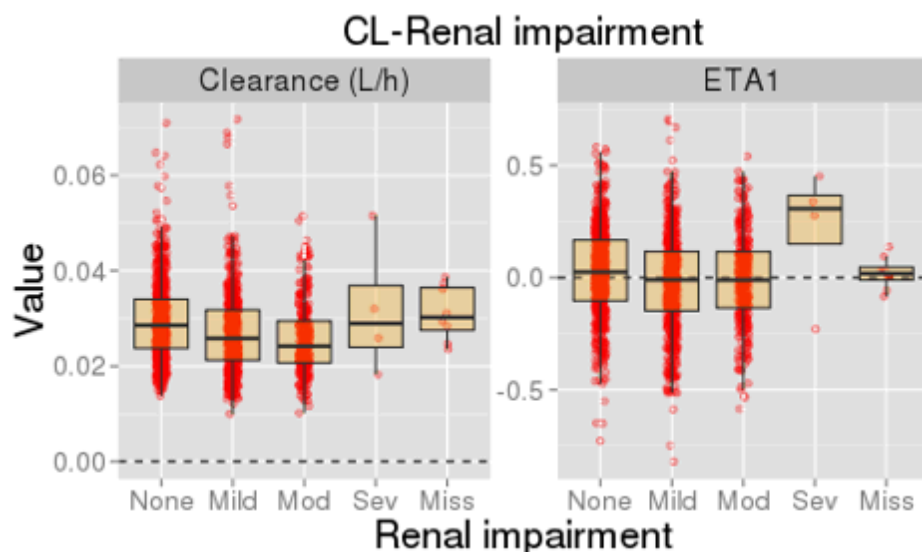
3.2.4.7 腎障害の影響

アベルマブの PK に及ぼす腎障害の影響を評価するための臨床試験は実施していない。Pop PK 解析では正常 ($n=628$)、軽度 ($n=560$)、中程度 ($n=287$)、及び重度 ($n=4$) を含む広い範囲で Pop PK モデルのパラメータに及ぼす eGFR の影響を評価することにより腎障害の潜在的影響を検討した (Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5 参照)。最終 Pop PK モデルではアベルマブの CL に及ぼす eGFR の影響は認められなかった (表 2.7.2 - 13、図 2.7.2 - 25)。

V2 には eGFR の影響が認められた。具体的には、V2 の推定はそれほど正確ではないものの、eGFR の増加に伴い母集団平均に対して V2 は指数-0.507 で減少した。V2 に及ぼす eGFR の影響には臨床的意義はないと考えられ、用量調節の必要はない。

アベルマブの分子量は糸球体濾過カットオフと比較して極めて高いため、検討した重度の腎障害患者数は限定的であったが、軽度、中程度、及び重度の重症度を含む腎障害はアベルマブの PK に影響を及ぼさないと予想された。

図 2.7.2 - 25 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と腎障害との関係の欠如



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; CRCL: creatinine clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

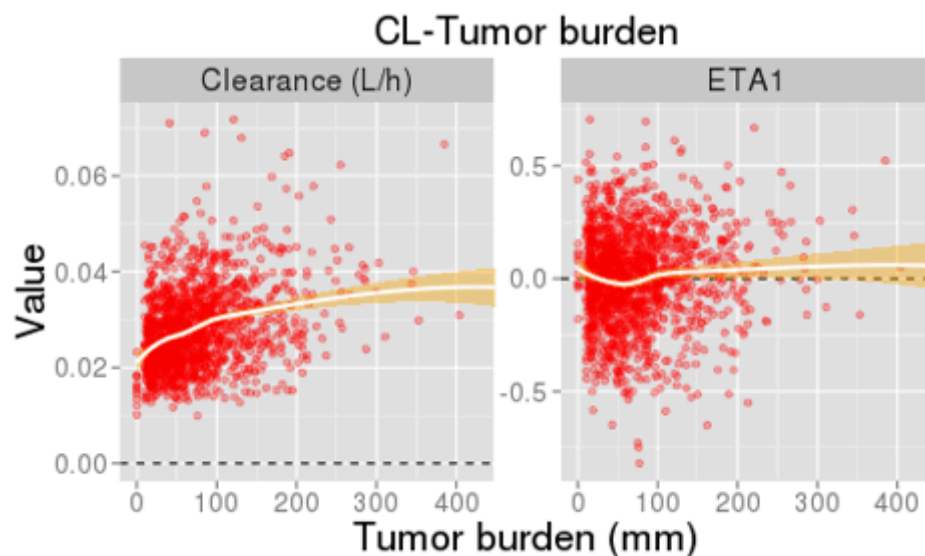
Normal (None) renal function: CRCL ≥ 90 mL/min (n=671); Mild renal impairment: CRCL ≥ 60 and < 90 mL/min (n=623); Moderate (Mod) renal impairment: CRCL ≥ 30 and < 60 mL/min (n=320); Severe (Sev) renal impairment: CRCL < 30 mL/min (n=4); Miss: missing.

3.2.4.8 疾患状態

3.2.4.8.1 全身腫瘍組織量

最終 Pop PK モデルには CL に及ぼすベースライン時の全身腫瘍組織量の影響を導入した。アベルマブの CL はベースライン時の全身腫瘍組織量の増加に伴い上昇することがわかった。CL 及び CL の IIV とベースライン時の全身腫瘍組織量との関係を図 2.7.2 - 26 に示す。

図 2.7.2 - 26 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とベースライン時の全身腫瘍組織量との関係



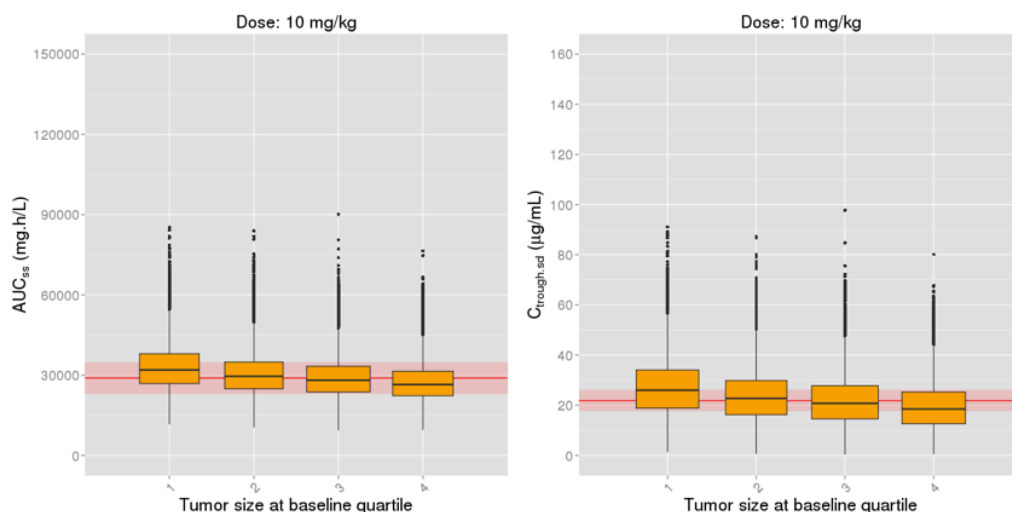
Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

Tumor size values were capped at 400 mm in the Pop PK analysis.

ベースライン時の全身腫瘍組織量の影響は最終 Pop PK モデルに導入したが、Pop PK 解析に導入している全身腫瘍組織量値の範囲では、 AUC_{ss} と $C_{trough,ss}$ の四分位値間で予測される変化量は小さい (図 2.7.2 - 27)。

図 2.7.2 - 27 ベースライン時の四分位値で分類した各腫瘍サイズにおける、シミュレーションした 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC 及び C_{trough} の四分位値



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 26.

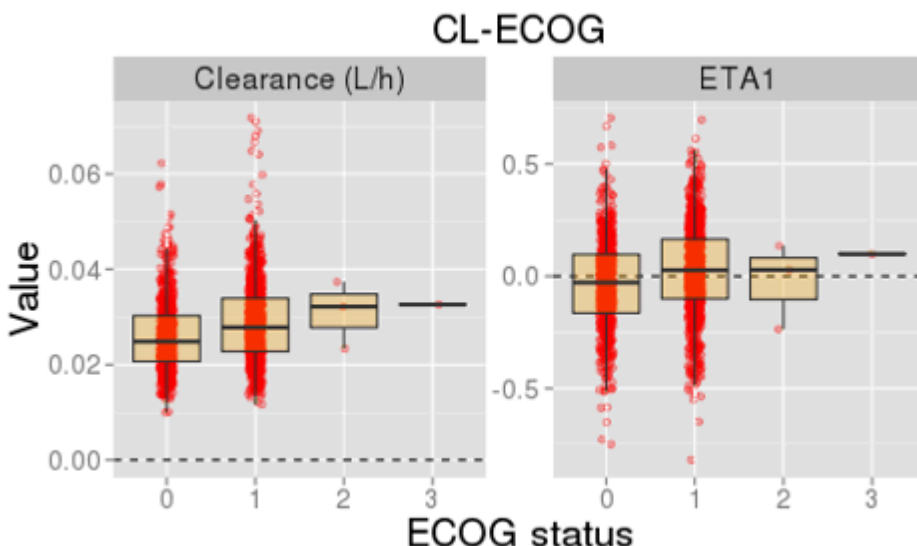
AUC_{ss}: area under the serum concentration-time curve at steady state. N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents median exposure. Red shaded area represents 80-120% range.

ベースライン時の分布での下位 25%及び上位 25%に相当する腫瘍サイズ実測値についてシミュレーションした AUC_{ss} 値は、ベースライン時の腫瘍サイズ実測値の中央値での曝露量の 20%以内である。この変化には臨床的意義はないと考えられ、用量調節は推奨されない。

3.2.4.8.2 ECOG 全身状態

利用可能なデータの不足という制限のもとで ECOG 全身状態 2 以上に傾向性がみられたものの、ECOG 全身状態は最終 Pop PK モデルのパラメータに統計学的に有意に影響すると認められなかった。ECOG 全身状態カテゴリーと CL 及び CL の IIV との関係を図 2.7.2 - 28 に示す。

図 2.7.2 - 28 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と ECOG 全身状態との関係の欠如



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

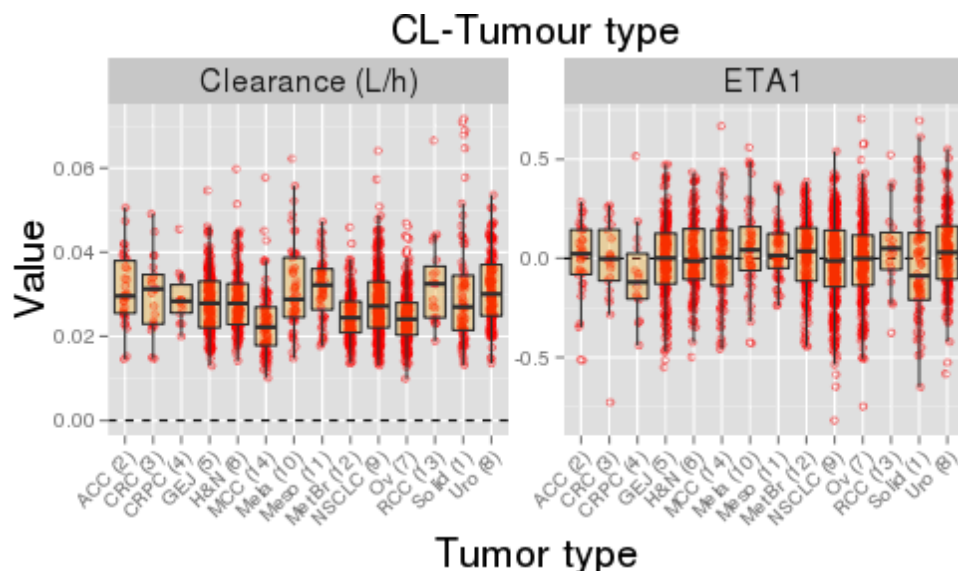
3.2.4.8.3 がん腫

EMR100070-001 試験ではアベルマブの C_{trough} 値を異なる固形がん腫に対して経時的に比較した場合、固形がん腫の影響はみられなかった (図 2.7.2 - 4)。

CL、Q と V2 に及ぼす mMCC がん腫の影響を最終 Pop PK モデルに導入した。更に mMCC 及び NSCLC のがん腫の影響は Q に、頭頸部癌の影響は V2 に認められた。

CL 及び CL の IIV に及ぼす mMCC がん腫の影響を図 2.7.2 - 29 に示す (両プロットの左から 6 番目のバー)。mMCC がん腫の CL はその他のがん腫と比較して 22.4%低いと推定された。なお、各がん腫の CL 値の範囲は重複している (図 2.7.2 - 29 プロット左)。

図 2.7.2 - 29 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動とがん腫との関係

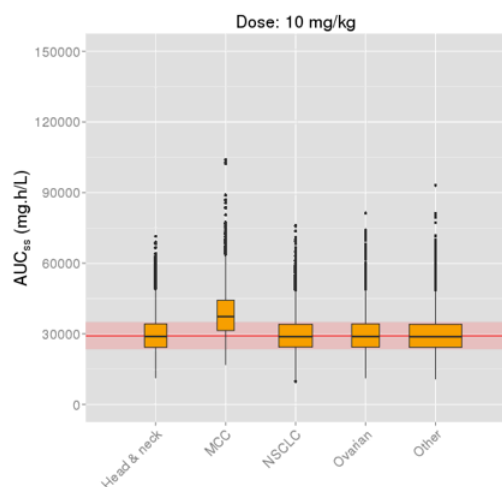


Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

ACC: adrenocortical carcinoma; CL: total systemic clearance; CRC: colorectal cancer; CRPC: castrate-resistant prostate cancer; ETA1: inter-individual variability in clearance; GEJ: gastric and gastroesophageal junction cancer; H&N: head and neck cancer; IIV: inter-individual variability; MCC: Merkel cell carcinoma; Mela: melanoma; Meso: mesothelioma; MetBr: metastatic breast cancer; NSCLC: non-small cell lung cancer; Ov: ovarian cancer; RCC: renal cell carcinoma; Solid: solid tumor; UC: urothelial carcinoma.

The numbers in brackets after the tumor types (on x-axis) are variable numbers and can be ignored.

図 2.7.2 - 30 最終母集団薬物動態モデルでシミュレーションしたがん腫ごとの 10 mg/kg 反復投与後の定常状態の AUC



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 20.

AUC_{ss}: area under the serum concentration-time curve at steady state; H&N: head and neck cancer; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: non-small cell lung cancer; Ovarian: ovarian cancer; Other: all remaining tumor types grouped together.

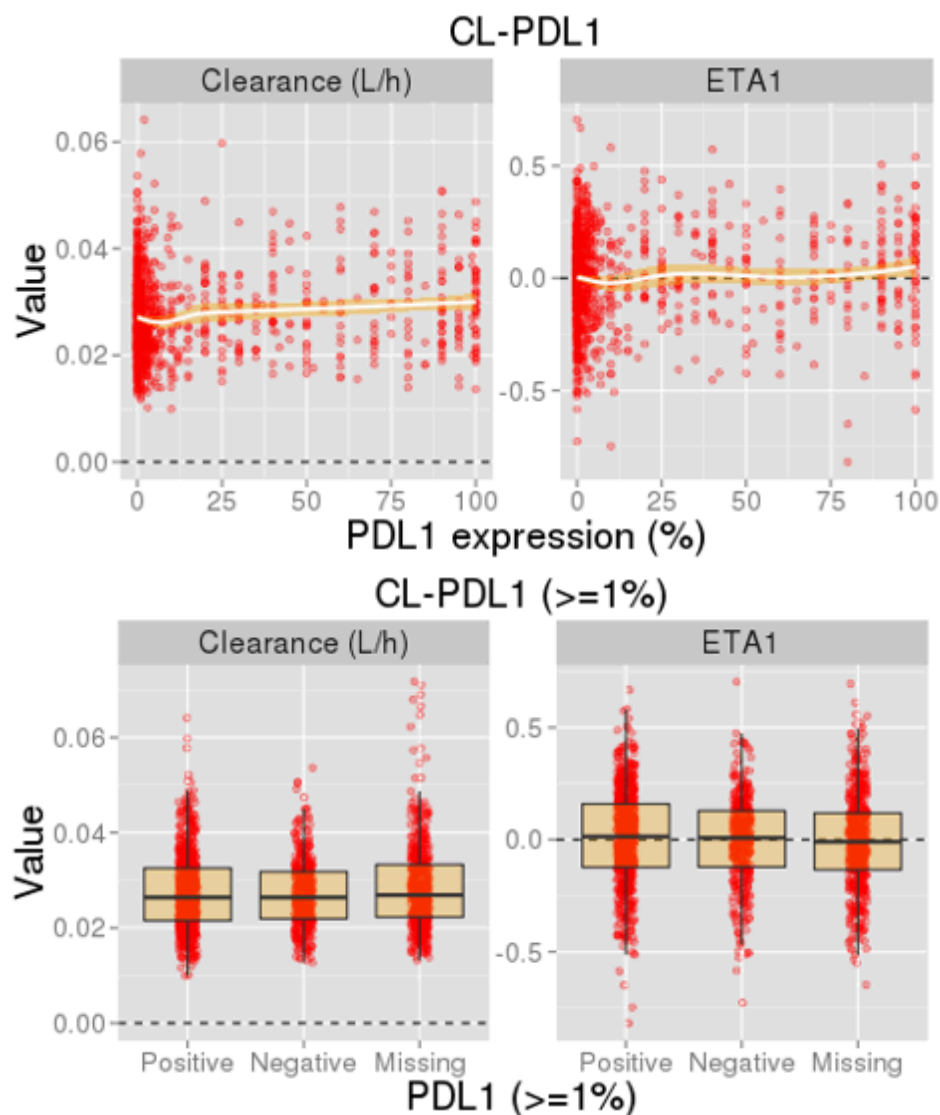
N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents median exposure. Red shaded area represents 80-120% range. Box widths represent the amount of observations in each category.

mMCC 患者の曝露量の予測値は他のがん腫と比較して高い (図 2.7.2-30)。多くの患者で測定時点数の多いデータの PK プロファイルを有する EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験とは対照的に、EMR100070-003 試験ではスパース PK データしか得られておらず、かつ、最高 101.6% の %CV 値に示されるように (2.3.1 項) C_{trough} データには高い変動性が認められた。スパース PK 試料採取で C_{trough} に大きなばらつきがあると、CL について偏った推定値を導くことがある。なお、複数のがん腫を対象とする EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験で観測された C_{trough} は、同様の試験期間では互いに重複していた (表 2.7.2-7、表 2.7.2-10、及び表 2.7.2-12)。しかし、mMCC 集団の推奨用量 (2 週間隔で 10 mg/kg) での有効性を評価したため、MCC がん腫におけるこの観察結果は mMCC の用量選択に影響を及ぼさなかった。

3.2.4.8.4 PD-L1 状態

腫瘍組織の PD-L1 状態は最終 Pop PK モデルでの全てのパラメータに影響を及ぼさないことがわかった。PD-L1 発現 (連続変数及び 1% 以上の PD-L1 発現細胞又は発現細胞なしのカテゴリ変数として) と CL 及び CL の IIV との関係を図 2.7.2-31 に示す。この結果は、PD-L1 状態はアベルマブの全身的な薬物動態に影響を及ぼさず、腫瘍組織中の標的による全般的な全身クリアランスへの寄与は限定的であることを反映している。なお、PD-L1 発現状態は腫瘍組織に発現している PD-L1 受容体の総数 (腫瘍サイズに関連する) を説明しておらず、また腫瘍での局所の組織中濃度も PD-L1 発現によって影響を受ける可能性があることは重要な留意すべき点である。

図 2.7.2 - 31 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と PD-L1 発現との関係の欠如



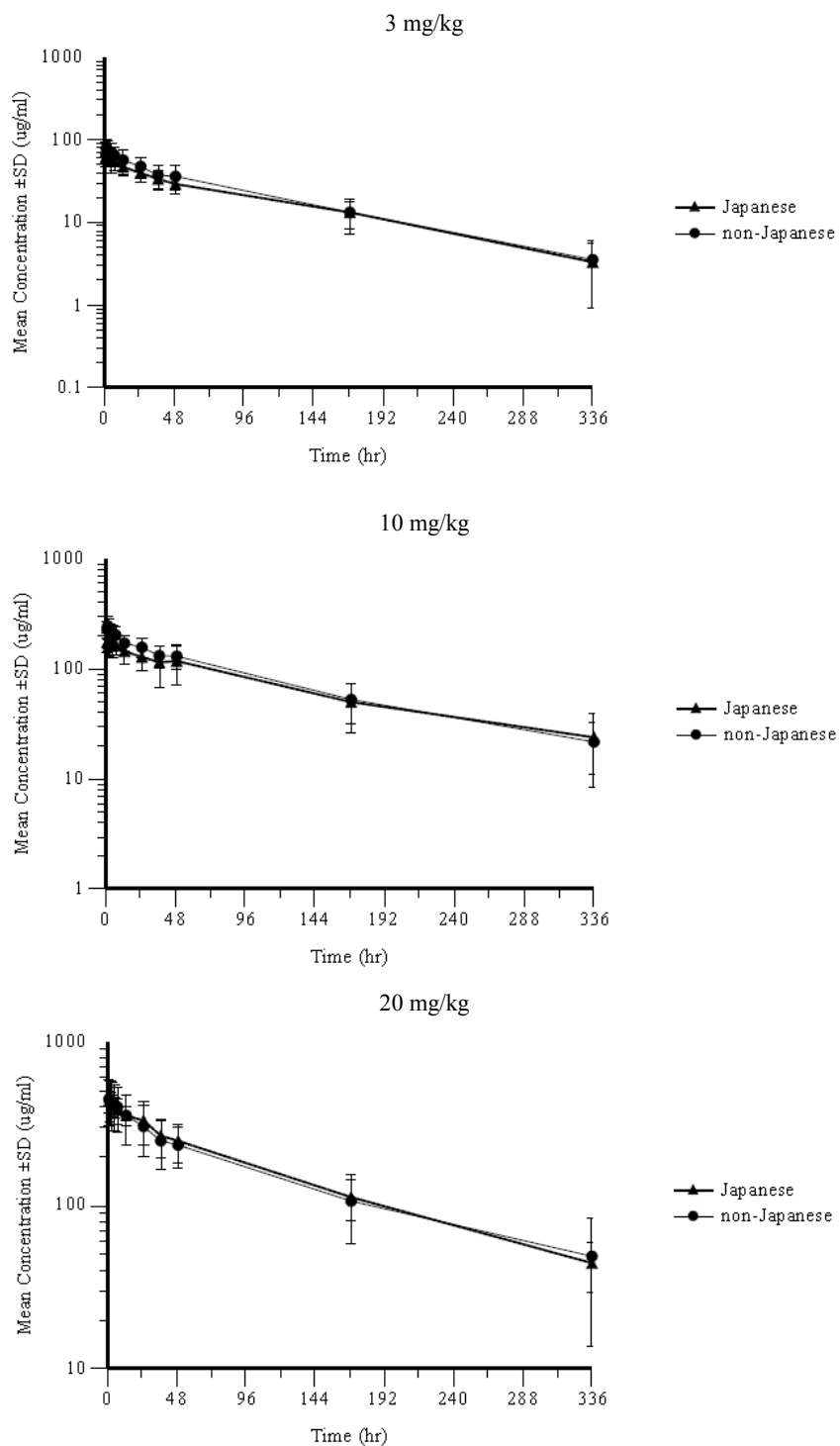
Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

3.2.4.9 日本人と非日本人の患者との PK 特性の比較

EMR100070-002 試験は日本のみで実施されたが、EMR100070-001 試験は主に白色人種患者を対象に実施された国際共同試験であった。これらの 2 試験から得た初回投与後の濃度－時間プロファイルと比較したところ、3、10、及び 20 mg/kg の用量では日本人患者と非日本人患者間で同様であることがわかった (図 2.7.2 - 32)。

図 2.7.2 - 32 日本人及び非日本人での用量別、初回静脈内持続投与後のアベルマブの血清中濃度の算術平均値 (± SD) - 時間プロファイル



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.1.2.

SD: standard deviation.

また、用量－曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-336hr}$) 関係を日本人患者と非日本人患者とで比較し、表 2.7.2 - 14 及び回帰プロット (図 2.7.2 - 33 及び図 2.7.2 - 34) に示した。アベルマブ曝露量の分布は2つの人種集団間で重複していた。日本人及び非日本人集団のいずれでも、3～20 mg/kg の用量範囲で初回静脈内持続投与後のアベルマブの用量－曝露量関係の線形性が同様に認められた。

表 2.7.2 - 14 日本人及び非日本人での用量別、初回静脈内持続投与後のアベルマブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-336hr}$ の記述統計量

	$C_{\max}$						$AUC_{0-336hr}$					
	Japanese			Non-Japanese			Japanese			Non-Japanese		
	N	Geo Mean ($\mu\text{g/mL}$)	CV Geo Mean (%)	N	Geo Mean ($\mu\text{g/mL}$)	CV Geo Mean (%)	N	Geo Mean ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	CV Geo Mean (%)	N	Geo Mean ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	CV Geo Mean (%)
3 mg/kg	5	64.0	22.2	13	78.9	29.5	5	5480	25.5	12	6080	32.1
10 mg/kg	6	179	19.6	13	244	21.5	6	20100	40.0	11	22200	24.5
20 mg/kg	6	459	13.6	20	463	29.9	6	47000	22.8	14	36900	40.8

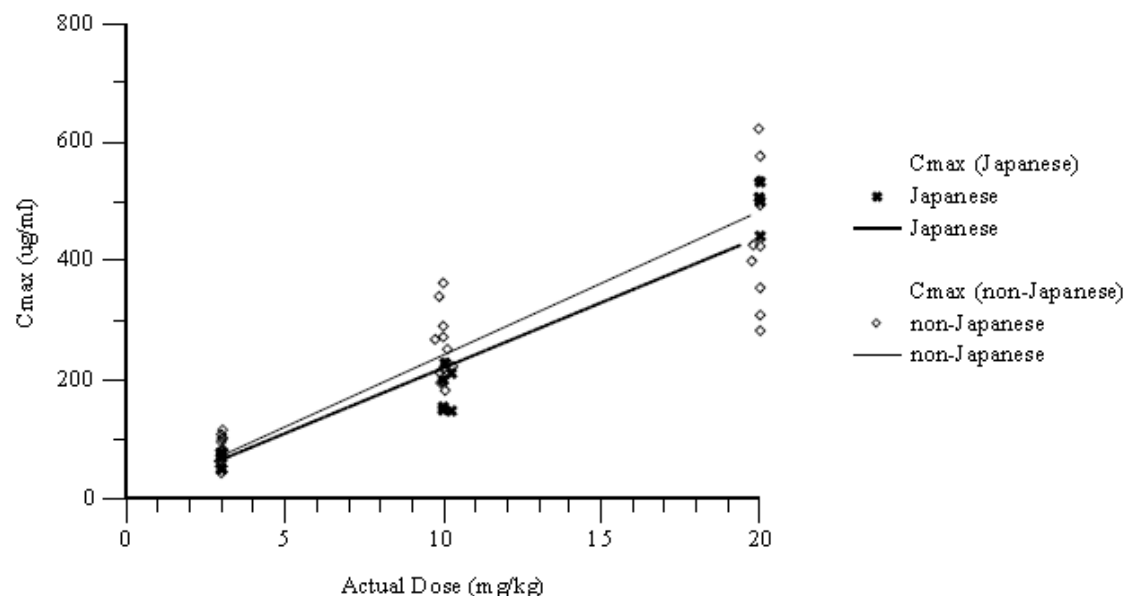
Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.2.1 and 2.2.2.2.

CV: coefficient of variation; N: number of subjects in population.

Geometric mean (GeoMean) values are listed with a precision of 3 significant figures.

All subjects with Rich PK Sampling were treated with Process A material.

図 2.7.2 - 33 日本人及び非日本人での初回静脈内持続投与後のアベルマブの $C_{\max}$ と用量の回帰プロット

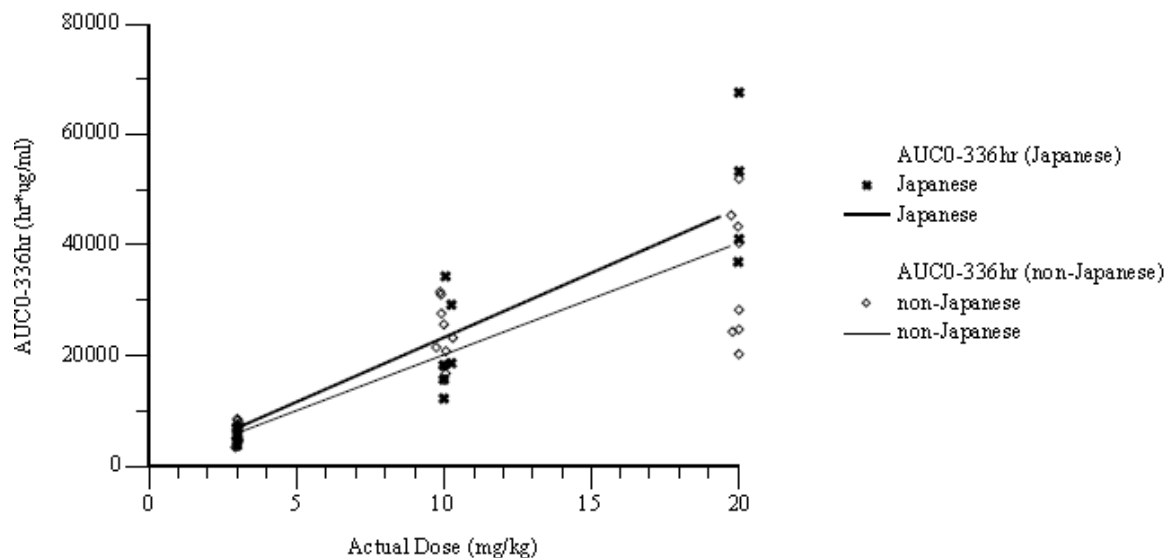


Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.2.3.

Regression line for $C_{\max}$ in Japanese: $R^2 = 0.9746$, Intercept = 0, Slope = 22.03

Regression line for $C_{\max}$ in non-Japanese: $R^2 = 0.9313$, Intercept = 0, Slope = 24.19

図 2.7.2 - 34 日本人及び非日本人での初回静脈内持続投与後のアベルマブの $AUC_{0-336hr}$ と用量の回帰プロット



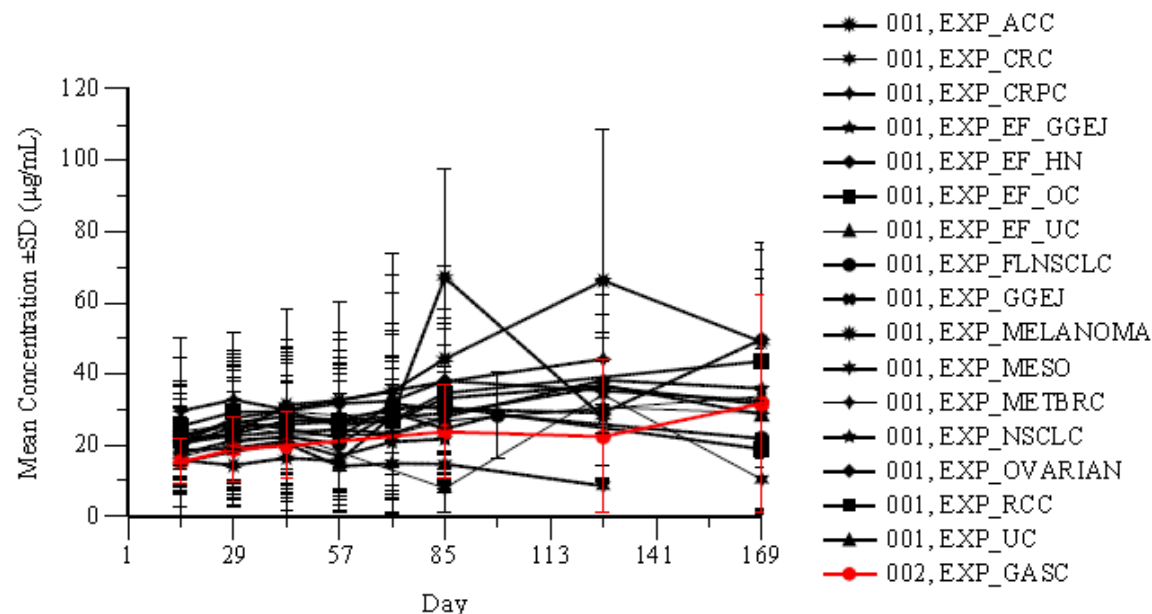
Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.2.4.

Regression line for $AUC_{0-336hr}$ in Japanese: $R^2 = 0.9407$, Intercept = 0, Slope = 2333

Regression line for $AUC_{0-336hr}$ in non-Japanese: $R^2 = 0.9061$, Intercept = 0, Slope = 2021

図 2.7.2 - 35 に示すとおり、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のいずれの 10 mg/kg 拡大コホートでもアベルマブの C_{trough} 値はがん腫間で同様であった。赤で強調した日本人（胃癌）患者の C_{trough} 値は、非日本人患者の C_{trough} 値の範囲内であった。

図 2.7.2 - 35 EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の全ての 10 mg/kg 拡大コホートのコホート別のアベルマブ C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD)



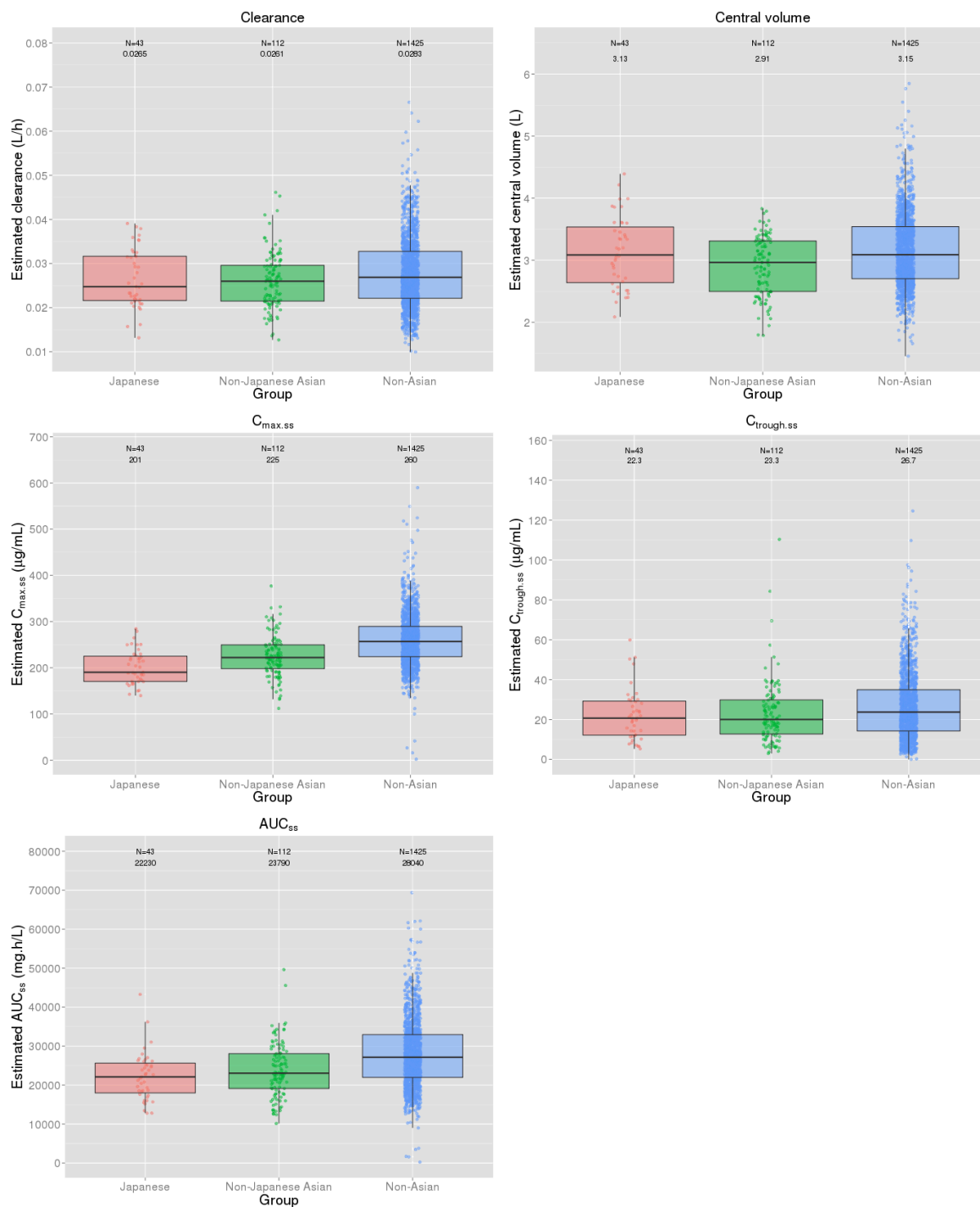
Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.3.2.

001: Study EMR100070-001; 002: Study EMR100070-002; EXP: dose expansion cohorts; ACC: adrenocortical carcinoma; CRC: colorectal cancer; CRPC: castrate-resistant prostate cancer; EF: efficacy cohorts; GGEJ: gastric and gastroesophageal junction cancer; HN: head and neck cancer; OC: ovarian cancer; UC: urothelial carcinoma; FLNSCLC: first-line non small cell lung cancer; MESO: mesothelioma; METBRC: metastatic breast cancer; NSCLC: non small cell lung cancer; RCC: renal carcinoma; GASC: gastric cancer; SD: standard deviation.

最終 Pop PK モデルに基づき、アベルマブの PK パラメータ及び曝露量指標 [CL、V1、 AUC_{ss} 、定常状態の C_{max} (C_{max} at steady state; $C_{max,ss}$)、及び $C_{trough,ss}$] のベイズ法による post-hoc 推定値を日本人、日本人以外のアジア人、及び他の人種間で比較し、日本人患者の曝露量が非日本人集団と異なるかどうかを評価した (図 2.7.2 - 36)。

10 mg/kg 用量で、CL (日本人: 0.0265 L/h、日本人以外のアジア人: 0.0261 L/h、アジア人以外: 0.0283 L/h)、 AUC_{ss} (日本人: 22230 mgC_{max,ss} (日本人: 201 μ g/mL、日本人以外のアジア人: 225 μ g/mL、アジア人以外: 260 μ g/mL) の各推定値 (算術平均値) は日本人患者では非日本人患者と比べて -2~23%低かったが、臨床的意義は認められなかった。日本人の $C_{trough,ss}$ (22.3 μ g/mL) は他のアジア人患者 (23.3 μ g/mL) と比べて 4%、アジア人以外 (26.7 μ g/mL) と比べて 16%低かったが、臨床的意義は認められなかった。V1 は全ての非日本人集団と同様であった (日本人: 3.13 L、日本人以外のアジア人: 2.91 L、アジア人以外: 3.15 L)。概して、日本人集団の PK 特性は非日本人集団の PK 特性のばらつきの範囲内であり、人種間で PK 特性に臨床的意義のある違いは認められなかった。

図 2.7.2 - 36 日本人、日本人以外のアジア人、及びその他の人種間の全試験を通した 10 mg/kg 用量におけるアベルマブの PK パラメータ及び曝露量指標の比較

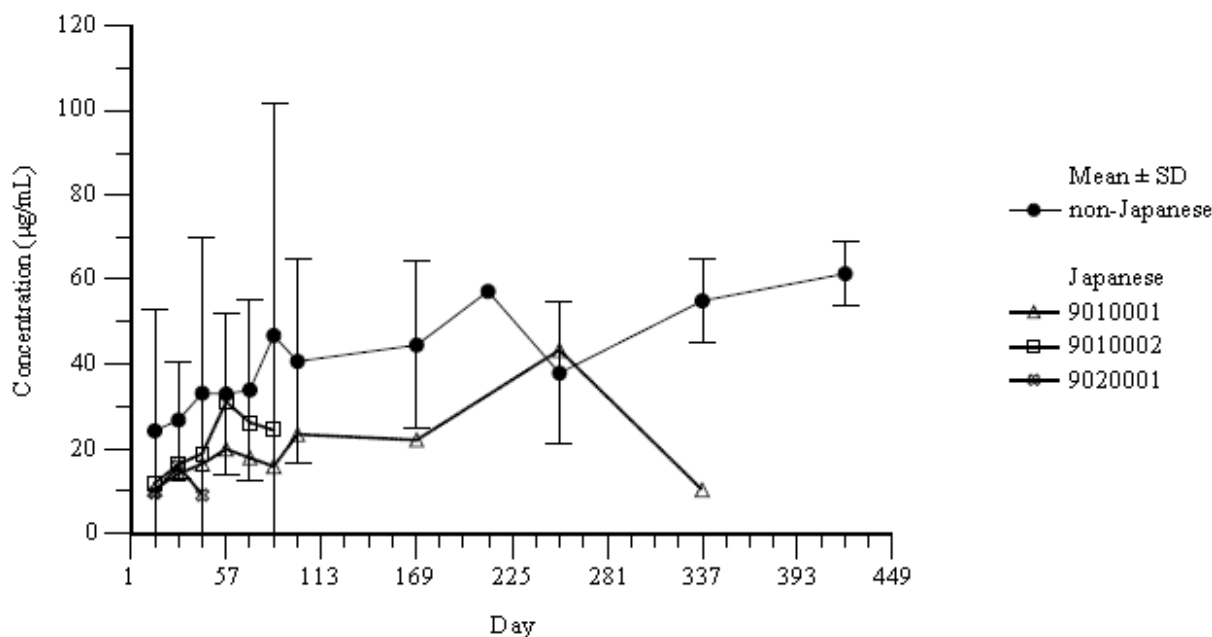


Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 33.

Box plots represent medians and interquartile ranges. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range. Points are individual data points. Annotations represent numbers of subjects per group (N) and means. Japanese: N=43; Non-Japanese Asian: N=112; Non-Asian: N=1425

日本人患者 3 名を含む EMR100070-003 試験の mMCC 患者で、非日本人患者のアベルマブ C_{trough} 値の算術平均 $\pm$ s.d.の経時的推移に日本人患者の個々の C_{trough} 推移を重ねて示す (図 2.7.2 - 37)。日本人 mMCC 患者の C_{trough} は非日本人患者の個体間変動のほぼ範囲内であった。

図 2.7.2 - 37 EMR100070-003 試験 (MCC、10 mg/kg) のデータに基づく非日本人患者のアベルマブの C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD) の推移及び個々の日本人患者の PK プロファイル

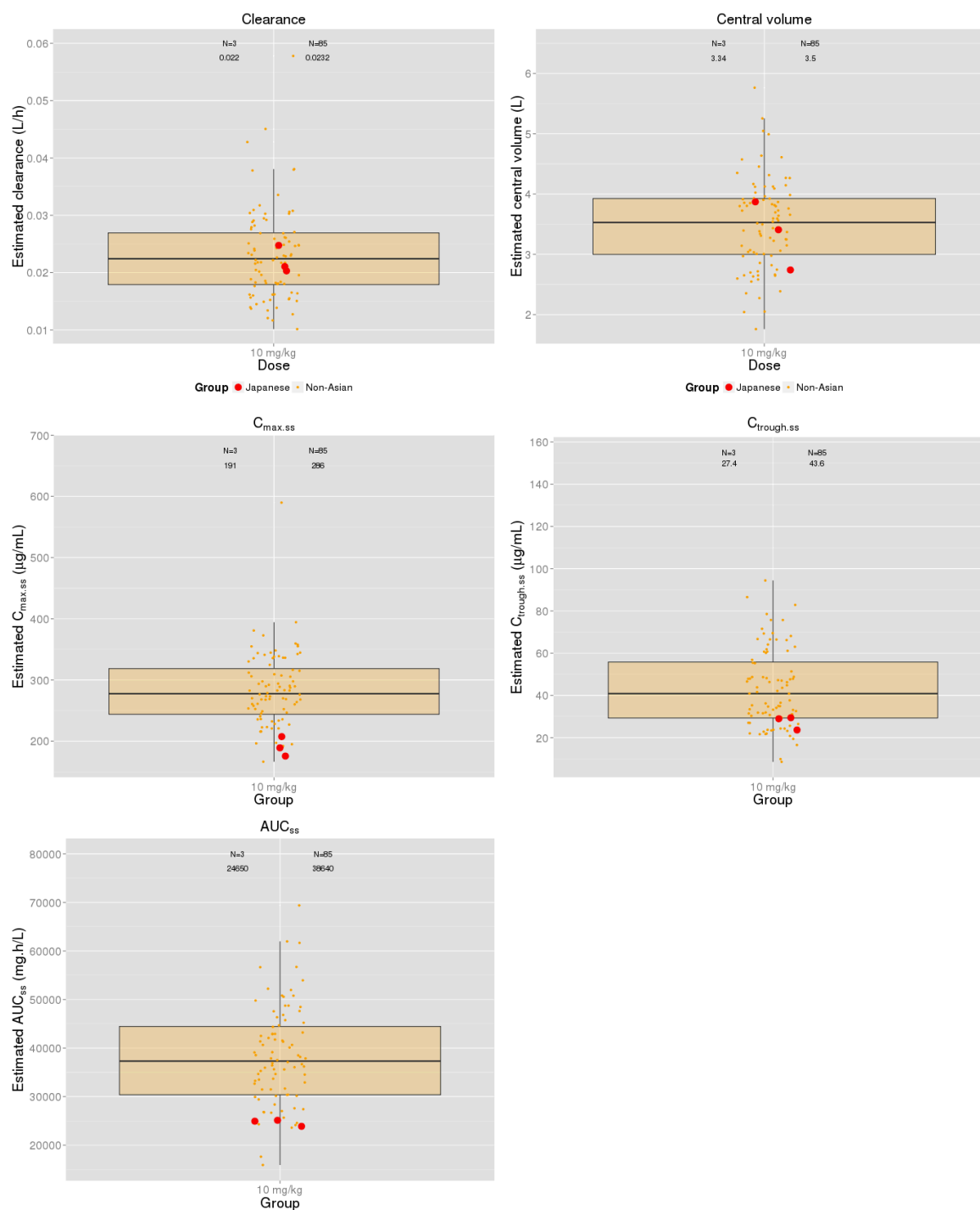


Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.2.3.3.

MCC: Merkel cell carcinoma; SD: standard deviation.

ベイズ法による曝露量指標の post-hoc 推定値の箱ひげ図により、上記に示す個々の実測値に一致して、日本人患者 3 名は曝露量範囲の中でも低値寄りであることが示された。しかし、CL 及び V1 の推定値は中央値に近く、非日本人患者の変動の範囲以内であった (図 2.7.2 - 38)。図 2.7.2 - 39 に用量及び体重の分布に日本人患者を強調して示す。

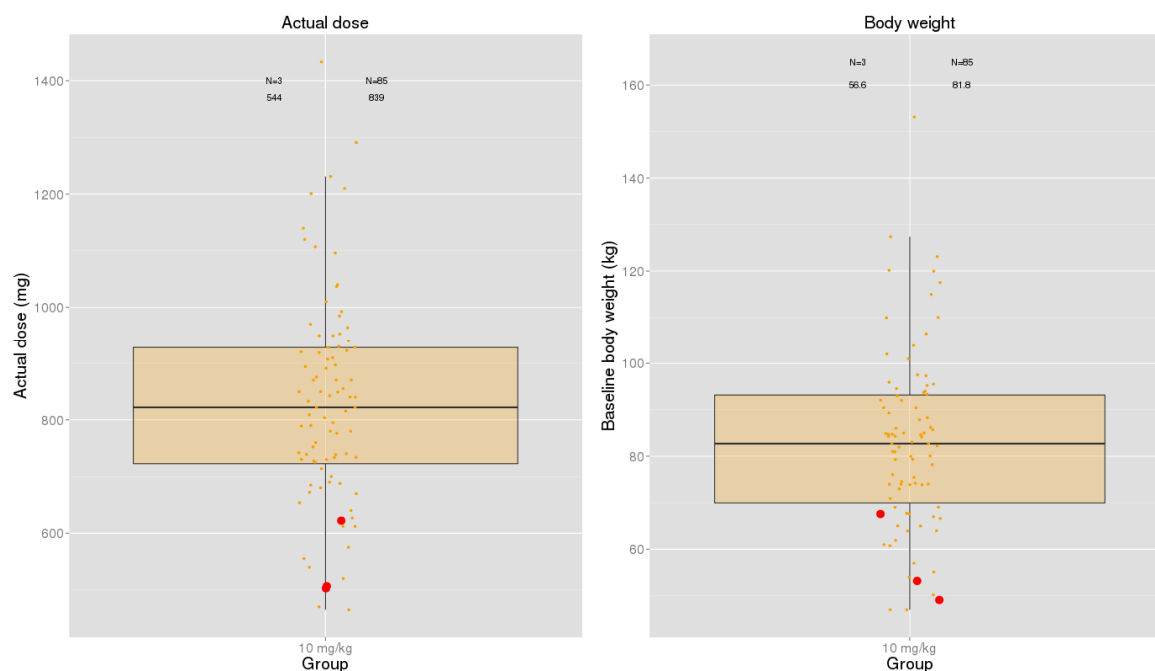
図 2.7.2 - 38 EMR100070-003 試験での日本人 mMCC 患者と非日本人 mMCC 患者とのアベルマブの PK パラメータ及び曝露量推定値の比較



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 39.

Box plots represent medians and interquartile ranges. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range. Points are individual data points (orange for non-Asian, red for Japanese). Annotations represent numbers of subjects per group (N) and means (left for Japanese: N=3, right for non-Asian: N=85)

図 2.7.2 - 39 EMR100070-003 試験での日本人 mMCC 患者及び非日本人 mMCC 患者の体重と用量



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 40.

Box plots represent medians and interquartile ranges. Whiskers represent 1.5 times the interquartile range. Points are individual data points (orange for non-Asian, red for Japanese). Annotations represent numbers of subjects per group (N) and means (left for Japanese: N=3, right for non-Japanese: N=85)

図 2.7.2 - 38 及び図 2.7.2 - 39 に示すように、日本人と非日本人の患者間でクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に違いはなく、体重から導き出された実投与用量が違うことから、体重の差を除き、アベルマブの曝露量に関して日本人と非日本人の患者間で内因性の生理学的差異は認められないと考えられた。

上記の結果に基づき、日本人と非日本人との間でアベルマブの PK に大きな違いはないと結論した。

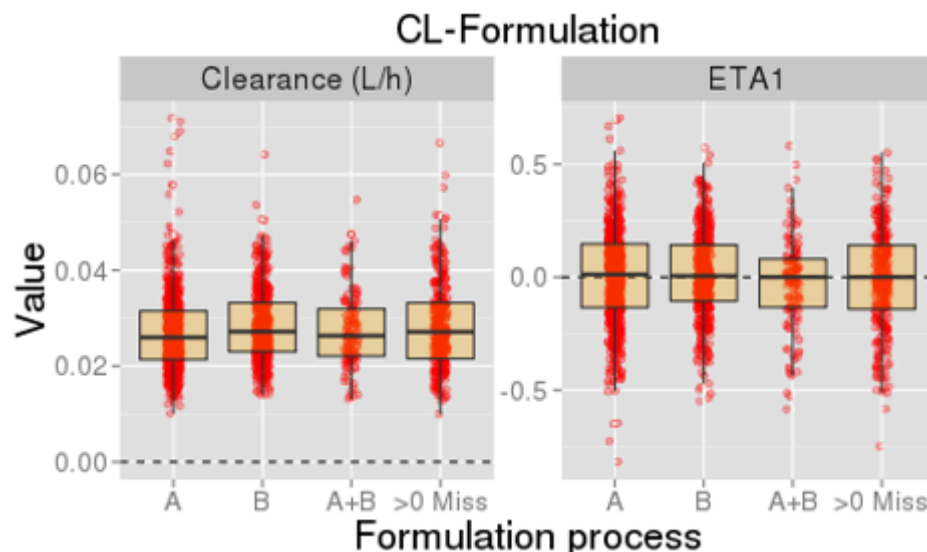
3.2.5 外因性要因

3.2.5.1 プロセス

臨床試験の実施中に、プロセス A からプロセス B に製剤は変更され (Module 2.7.1.1.1 参照)、包括的な同等性/同質性評価によって同等性/同質性が支持された (Module 2.7.1.1.1, Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Development History Section 4 参照)。C_{EOI} 及び C_{trough} 値は、プロセス A のみ又はプロセス B のみを投与した患者間で比較し (Module 2.7.1.3.1 参照)、同等性/同質性が示された。ステップワイズ法による共変量モデル構築中に、製造工程の共変量は有意ではなかったため、最終 Pop PK モデルには導入しなかった。Pop PK により、アベルマブの PK はプロセス A 製剤とプロセス B 製剤との間で同等性/同質性が明らかとなり、これは PK 要約結果と一致している

(Module 2.7.1.3.1 参照)。最終 Pop PK モデルでアベルマブの PK に及ぼす製造工程の影響が認められないことを図 2.7.2 - 40 に示す。

図 2.7.2 - 40 最終母集団薬物動態モデルの全身クリアランス、全身クリアランスの個体間変動と製造工程との関係の欠如



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 45.

CL: total systemic clearance; ETA1: inter-individual variability in clearance; IIV: inter-individual variability.

A: Subjects received Process A only; B: Subjects received Process B only; A+B: Subjects received both Process A and Process B; >0 Miss: Subjects with at least 1 missing lot number.

3.2.5.2 薬物間相互作用

クリアランス機構の違いのために mAb と低分子間の PK の DDI は一般的ではなく、大部分は軽微である (Huang 2010)。アベルマブは全身の細胞内リソソームタンパク質分解によって除去されるため、CYP 酵素調節因子やトランスポーター調節因子である小分子薬による影響を受けないと予想される。

Pop PK 解析にはアセトアミノフェン前投与、ジフェンヒドラミン前投与、並びにイブプロフェン、アセチルサリチル酸、オピオイド、副腎皮質ホルモン及びその他の生物学的製剤療法との併用の潜在的影響を導入した。アベルマブの最終 Pop PK モデルでアセトアミノフェン前投与のみパラメータ V2 及び Q に影響を及ぼした (表 2.7.2 - 13)。その影響は機序的に説明することはできず技術的な副効果の可能性があった。その影響は AUC_{ss} 全体に影響を与えることはなく (Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 23 参照)、臨床的意義はないと判断された。ステロイドの使用は最終 Pop PK モデル及び PK/有効性モデルのパラメータに影響を及ぼさなかった (3.4.2 項)。

mAb であるアベルマブはその他の小分子薬に直接的な DDI の影響を及ぼすこともないと予想される。IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN γ 、及び TNF α を含む複数の循環血中のサイトカインが CYP 発現に関与していると報告されている (Harvey 2014)。IFN γ 濃度はアベルマブ投与により一過性かつ緩やかな変化を示したため (2.1.2 項)、小分子薬の PK に及ぼす影響の可能性は軽微と判断された。

ヒト肝細胞で 10 ng/mL IFN γ を用いた *in vitro* 試験で、CYP2B6、CYP2C8、及び CYP3A4 酵素の伝令 RNA (messenger RNA; mRNA) 発現は低下し、CYP2B6 及び CYP3A4 酵素のタンパク質濃度は低下し、ABCB1 (ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1)、ABCC1 (ATP-binding Cassette Sub-family C Member 1)、ABCC2 (ATP-binding Cassette Sub-family C Member 2)、ケモカイン受容体 4 (chemokine receptor 4; CXCR4) 及び CC ケモカイン受容体 5 (CC chemokine receptor type 5; CCR5) トランスポーターの mRNA 発現は上昇した (Aitken 2007)。ヒト PBMC を用いた 10 ng/mL IFN γ の *in vitro* 試験では、ABCB1、ABCC1、ABCC2、CXCR4 及び CCR5 トランスポーターの mRNA 発現は上昇した (Liptrott 2009)。10 ng/mL IFN γ は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で観察された IFN γ 濃度と比較して 1000 倍近く高いため、アベルマブは薬物代謝酵素又はトランスポーターに阻害又は誘導による影響を及ぼす可能性は低い。

要約すると、アベルマブは他の薬剤との薬物動態学的 DDI を惹起しないと予想される。アベルマブは主に異化作用経路で代謝されるため、他の薬剤はアベルマブの体内動態に影響を及ぼさないと予想される。アベルマブは *in vivo* ではサイトカイン発現調節への関与が大きくはないため、阻害又は誘導の観点からは薬物代謝酵素又はトランスポーターを介して他の薬剤に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

3.2.6 曝露量の個体間変動及び時期間変動

CL の IIV は体重による変動性を事前に考慮した基本 Pop PK モデルで 30.3%と推定された。時期間変動 (inter-occasion variability; IOV) に対応する推定値は 9.1%であった。CL に対する IIV 及び IOV の相対的大きさにより、個体間変動は個体内変動と比較して大きいことが示された。

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 がん腫などの共変量を導入した後の最終 Pop PK モデルでは、CL の IIV は 25.2%と推定された。これらの共変量を導入することにより説明できない CL の変動は 5.1%低下し (3.1 項)、この結果は、これらの有意な共変量に対して用量調節の必要はないという結論を支持している。

3.3 臨床薬力学

3.3.1 包括的なバイオマーカー戦略

アベルマブの臨床開発プログラムにおけるバイオマーカー戦略には、アベルマブを投与した患者を対象とした PD-1/PD-L1 経路への作用を示す PD バイオマーカーの評価及びアベルマブ抗腫瘍反応に関する効果予測バイオマーカーの同定の 2 つの主要な目的があった。

PD バイオマーカーとして TO 及び血清中のサイトカイン発現レベルが含まれた。循環末梢血白血球上の PD-L1 分子とアベルマブの結合を、TO を評価するために経時的に採取した血液試料を用いてフローサイトメトリーにより検討した。サイトカインプロファイルはインターロイキン (IL-17、IL-6、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70、IL-13) など炎症誘発性サイトカイン、TNF α 、及び IFN γ を対象とした。

現在抗 PDx 抗体に対する応答の効果予測バイオマーカーはなく、それを見出すことは免疫系の動的特性を考慮すると容易ではない。PD-1 経路は免疫回避の重要な機序であるため、腫瘍又は免疫細胞の PD-L1 発現は、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答の効果予測バイオマーカー候補であ

る (Garon 2015)。しかし、PD-L1 発現と治療に対する応答との関係についてはいまだ結論が得られていない (Teixido 2015、Herbst 2014)。したがって、複数のがん腫に対するアベルマブ治療の効果予測バイオマーカーとして PD-L1 を使用することを支持するにはより多くの証拠が必要である。その他の効果予測バイオマーカーは、アベルマブによる治療で更にベネフィットを得られる患者集団の定義をより明確にするために有用である。mMCC 患者を対象とした EMR100070-003 試験で評価された効果予測バイオマーカー候補は、1) 腫瘍細胞の PD-L1 発現レベル、2) 腫瘍の MCPyV 状態、及び 3) スクリーニング腫瘍生検で治療前から存在する CD8 陽性 T 細胞の細胞密度及び局在性とした。

その他の探索的な効果予測バイオマーカー解析は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験の拡大コホートから得た患者試料を用いて現在進行中である。ベースライン時の腫瘍生検試料の遺伝子発現プロファイリング、ベースライン時に採取した血清試料のハイスループットプロテオミクス解析、及び血液 DNA の薬理遺伝学的検査を検討するがこれらに限らない。EMR100070-003 試験の MCC 患者を対象に血清学的検査の探索を行い、疾病負荷及び奏効とベースラインレベルとの関連性をモニタリングするために、MCPyV 腫瘍タンパク質抗体を検出する。これらの解析の目的は、腫瘍組織又は末梢血液のいずれかで、アベルマブ奏効を予測しうる潜在的ゲノミックバイオマーカー及びプロテオミックバイオマーカーを同定することである。その他の詳細は Module 5.3.4.2 バイオマーカー計画の概要を参照すること。

3.3.2 末梢血単核細胞の標的占有率

PBMC を用いた ex vivo 及び in vitro での TO データにより、10 mg/kg 以上で高い末梢 TO を達成しうると裏付けられている。

In vitro の TO 解析により、1 µg/mL はアベルマブを添加した健康被験者の全 PBMC 試料で 95% 超の TO で飽和状態に到達するのに十分な濃度であることが示された (1.2 項)。EMR100070-001 試験の用量漸増コホートでの初回持続投与後の C_{trough} の実測値に基づき、10 mg/kg を 2 週間隔で投与された患者全 12 名及び 3 mg/kg を 2 週間隔で投与された患者 13 名のうち 10 名に対して、TO は全ての投与間隔を通して 95% 以上に達すると予想された。EMR100070-001 試験の用量漸増コホートで 10 mg/kg を投与した患者の PBMC を用いた ex vivo の TO 解析では、TO は 93.2±1.29% であった。この結果は in vitro での観察結果を裏付けていた (2.1.2 項)。同データの曝露量-TO 解析によりこの観察結果が確認された (Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 28 参照)。

要約すると、アベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔投与により、C_{trough} はほぼ全ての患者で 1 µg/mL を超え、投与間隔全体を通して PBMC で高い標的飽和に達すると予想される。なお、腫瘍組織の TO は評価されておらず、先に示唆したように末梢 TO よりも低い可能性がある点に留意すべきである (Deng 2016)。高用量ほど薬物分布は大きくなると予想されるため、3 mg/kg 用量と比較して 10 mg/kg は腫瘍で高い TO に達している可能性が高いと予想される。

3.3.3 血清中のサイトカイン評価

IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFNγ 及び TNFα を含む複数の主要な循環血液中サイトカインを 6 週間にわたって測定した (2.1.2 項、2.2.2 項)。アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で反復投与後、IFNγ 及び TNFα 濃度は、一過性で緩やかな変化を示したが、全体的に低く推移した。明らかな用量反応は認められなかった。

3.3.4 メルケル細胞癌のバイオマーカー評価

スクリーニング腫瘍生検を用いた腫瘍細胞の PD-L1 発現レベル、MCPyV 状態、並びに CD8 陽性 T 細胞の既存細胞密度及び局在性などの効果予測バイオマーカー候補を、得られた mMCC 試料で検討した。

探索的サブグループ分析を実施し、奏効、腫瘍細胞の PD-L1 発現、及び MCPyV 状態のベースライン効果予測因子候補としての特性を検討した。PD-L1 陽性状態は高い奏効率を示す傾向にあったが、アベルマブに対する持続的奏効は全ての腫瘍 MCPyV 及び腫瘍 PD-L1（1%カットオフ及び 5%カットオフ）の部分集団で観察された。腫瘍 CD8 状態を視覚的に検討したが、奏効との関連性は認められなかった。以上、2.3.2 項で考察したように、明確な臨床有用性を示す効果予測バイオマーカーは同定されなかった（Module 2.7.3.2.3 参照）。

3.4 曝露量－反応解析

3.4.1 曝露量－反応解析の概略

有効性、安全性、及び QTc のアベルマブ曝露量－反応関係の特性を検討した。用いた PK 曝露量指標及び用いた共変量を含む全ての曝露量－反応解析の概略を表 2.7.2 - 15 に示す。

表 2.7.2 - 15 実施した統合 PK/PD 解析

Analysis	Studies	Response	PK parameter(s)	Covariates
Exposure/ Efficacy	EMR100070-003	BOR	C _{trough,sd} C _{trough,ss} AUC _{ss} Cave C _{trough,ss,obs}	AMT, age, BLWEIGHT, BLBMI, tumor size at baseline, albumin, ALP, ALT, AST, bilirubin, LDH, HGB, PLAT, NTILES, RDOSINT, sex, race, REGIONP, PTRTGRIN, PTRTGR3N, ECOG, PD-L1, MCVPPVPCR, MCVPIHC, METAD, CMATNF, CMCOR, Radio, INIDGRN
Exposure/ Efficacy	EMR100070-003	PFS OS	C _{trough,sd} C _{trough,ss} AUC _{first} AUC _{ss} C _{max,sd} C _{max,ss} CL	Age, BLWEIGHT, tumor size at baseline (primary and all target lesions), albumin, LDH, ALP, ALT, AST, bilirubin, PLAT, NTILES, sex, race, PTRTGRIN, ECOG, PD-L1 status, CD8, HAHA, RADIO, INIDGRN, type of prior treatment, number of doses, treatment duration, end of treatment reason, maximum tumor shrinkage, stage at study entry, primary tumor site, prior sentinel nod biopsy, metastatic nodes, nodal disease
Exposure/ Safety ^a	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	TEAE1 TEAE2 TEAE3 irAE1 ^a	AUC _{ss} C _{trough,first} C _{trough,ss}	Age, sex, race, tumor type, tumor burden, weight, ECOG status, treatment duration, no. previous cancer treatments, formulation, relative dose intensity, HAHA(ever), diphenhydramine, acetaminophen
Exposure/ Safety	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	IRR	AUC _{first} C _{max,first} C _{trough,first}	Age, sex, race, tumor type, weight, ECOG status, treatment duration, no. previous cancer treatments, formulation, HAHA(ever), amount of first dose
Concentration/ QTc	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	QTcF QTcP	Observed concentration at QTc time point	Diphenhydramine

Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report, Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report, Module 5.3.5.3 Exposure safety report.

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AMT: dose amount (μg); AST: aspartate aminotransferase; AUC_{ss}: steady state AUC; AUC_{first}: AUC after first dose; BLWEIGHT: weight at baseline; BLBMI: BMI at baseline; CD8: CD8

infiltrating immune cells at baseline; CL: total systemic clearance; $C_{max,first}$: C_{max} after first dose; $C_{max,sd}$: C_{max} after single dose; $C_{max,ss}$: steady state C_{max} ; C_{trough} : concentration at the end of dose interval; $C_{trough,first}$: concentration at the end of the first dosing interval; $C_{trough,sd}$: C_{trough} after single dose; $C_{trough,ss}$: steady state C_{trough} ; $C_{trough,ss,obs}$: observed $C_{trough,ss}$; CMATNF: concomitant medication of anti-TNF; CMCOR: concomitant medication of corticosteroids for systemic use; ECOG: ECOG status at baseline; HAHA: human anti-human antibody (term used in CSR for anti-drug antibodies [ADA]); HAHA(ever): subjects who were HAHA positive at any time point; HGB: hemoglobin; INIDGRN: time since diagnosis; LDH: lactate dehydrogenase; MCVPIHC: MCVpV viral status at baseline (IHC); MCVVPCR: MCVpV viral status at baseline (PCR); METAD: metastatic disease at diagnosis; NTLES: number of non-target lesions; PLAT: platelets; PTRTGR3N: number of prior anti-cancer drug therapies in metastatic setting; PTRTGRIN: number of prior anti-cancer drug therapies; RADIO: prior radiotherapy; RDOSINT: relative dose intensity; REGIONP: world region.

a irAE3 was initially planned, but not conducted since only observed in 1.6% of patients (refer to Module 5.3.5.3 Exposure safety report, Figure 1).

曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析で用いられた各種 PK 曝露量指標は、基本 Pop PK モデル（体重を含むモデル）を用いて推定した。PK/QTc 解析ではアベルマブ濃度の実測値を用いた。

曝露量－反応解析では有効性評価項目として BOR、PFS、及び OS を組み入れた。

曝露量－有効性解析は EMR100070-003 試験でアベルマブを投与した mMCC 患者 88 名から得たデータを用いた。患者は RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）改訂版 version 1.1 にしたがって独立評価項目審査委員会で判定された主要評価項目 BOR に基づき奏効例又は非奏効例に分類され、ロジスティック回帰を用いてデータを解析した。また、副次的評価項目として PFS 及び OS のコックス比例ハザードモデルを用いて曝露量－有効性解析を実施した。曝露量－有効性解析で用いた各種曝露量パラメータを表 2.7.2 - 15 に示す。

曝露量－反応解析では有害事象（adverse event; AE）として irAE、IRR、及び TEAE を組み入れた。

曝露量－安全性解析は EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験でアベルマブを投与し PK データを有する全ての患者 1629 名から得たデータを用いた。

各 AE タイプに関して、患者を「AE」（AE の発現あり）又は「非 AE」（AE の発現なし）に分類し、曝露量、潜在的共変量、及び AE 発現頻度との関係をロジスティック回帰を用いて評価した。

曝露量－QTc 解析の QTc 評価項目は、QTcP 及び QTcF を対象とした。EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験の患者合計 689 名から、濃度測定と時間が一致する、実施医療機関判読による 1 回測定の 12 誘導 ECG とアベルマブ濃度を合計 2194 点収集した。線形混合作用モデルを用いて血清中アベルマブ濃度と QTc 実測値及びベースラインからの QTc 変化量との関係を記述した。患者の人口統計学的情報及び方法に関する詳細なデータは別の報告書に要約した（Module 5.3.5.3 QTc Report 参照）。

3.4.2 曝露量－有効性の結果

3.4.2.1 曝露量－最良総合効果

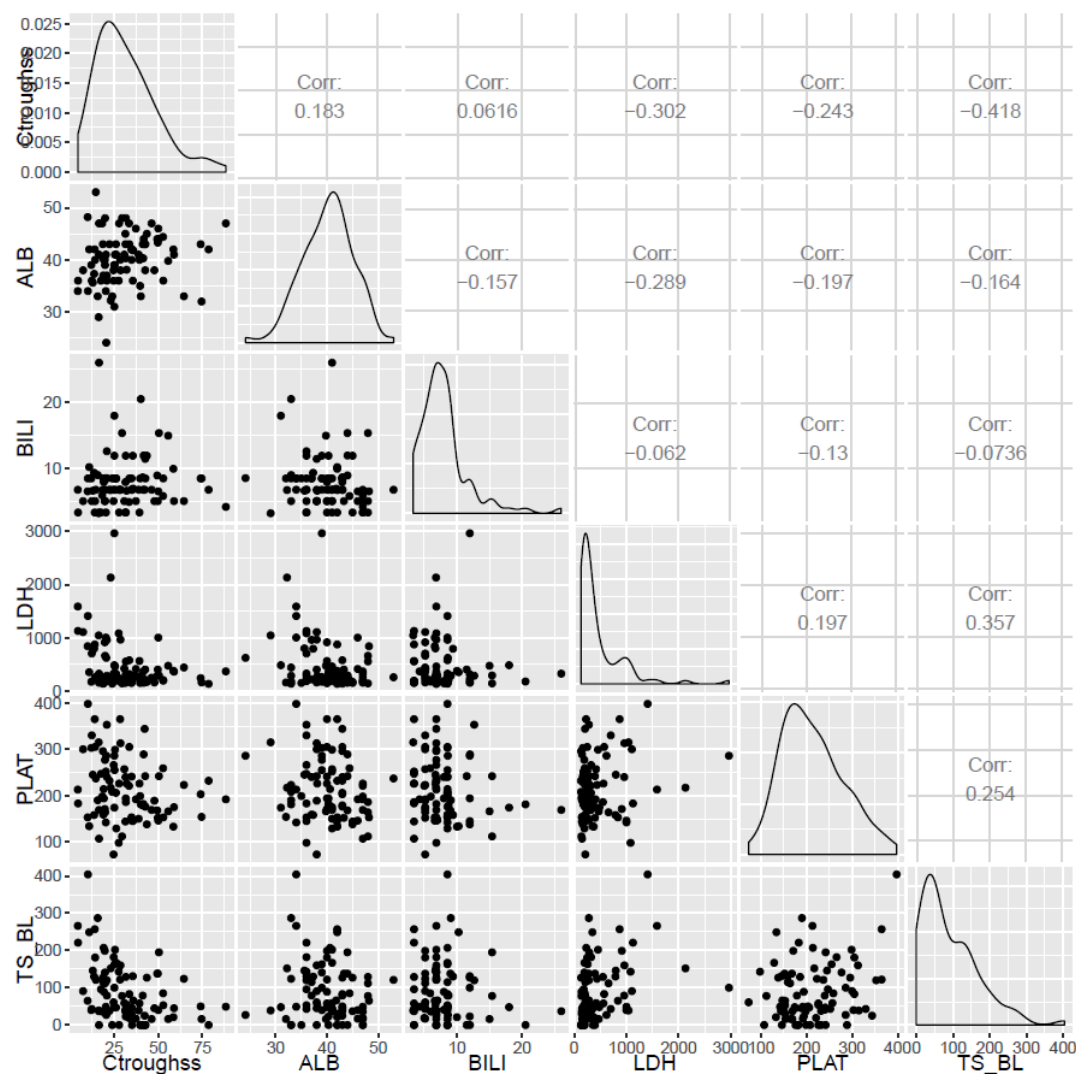
EMR100070-003 試験の mMCC 患者 88 名から得たデータを用いた多変量ロジスティック回帰から、各種の曝露量指標と BOR の確率の潜在的関係を評価した。検討した共変量を表 2.7.2 - 15 に記載する。多変量ロジスティック回帰分析の使用には、以下の考慮すべき仮定が存在する：

- ・ 奏効率のロジット（対数オッズとも称される）は、所定の曝露量指標と予測因子の線形性に依存する。

- 曝露量の範囲が曝露量と奏効率の関係を適切に評価するのに十分である。

曝露量と一部の共変量との相関を図 2.7.2 - 41 に示す。これらの共変量は、有用と思われる文献情報に基づいて選択された (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report 参照)。

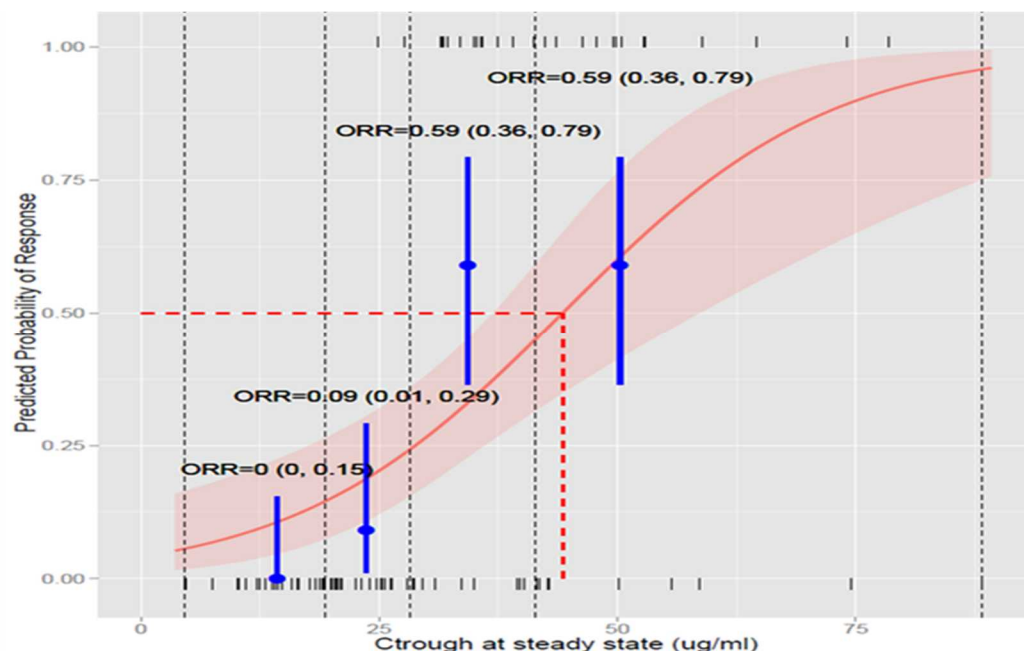
図 2.7.2 - 41 曝露量 ($C_{trough,ss}$) に対する関連した共変量の相関プロット



Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report Figure 6.

ALB: albumin; BILI: serum bilirubin; LDH: lactate dehydrogenase; PLAT: platelet; TS_BL: baseline tumor size.

単変量解析において、最も予測性の高い PK 曝露量指標を選別し、 $C_{trough,ss}$ を見出した。有意な共変量は認められなかった (全て $p > 0.05$)、最終モデルには導入しなかった (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report Section 5.5.2 参照)。最終曝露量-BOR 解析で予測された $C_{trough,ss}$ と奏効率の関係を図 2.7.2 - 42 に示す。

図 2.7.2 - 42 客観的奏効率の実測値及び $C_{trough,ss}$ に対する予測奏効率

Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report Figure 4.

CI: confidence interval.

Curve represents model-predicted relationship between $C_{trough,ss}$ and probability of response. Shaded area represents 95% CI.

Dashed vertical lines are 0th, 25th, 50th, 75th and 100th percentiles of $C_{trough,ss}$ from the left to the right.

Blue filled points and error bars indicate observed objective response rate (ORR) and 95% CIs from Clopper and Pearson method (refer to Clopper and Pearson 1934) for estimated probability of response by $C_{trough,ss}$ quartile. Rugs (small vertical black lines at the top and bottom of the plot) represent observed distribution of $C_{trough,ss}$ for responders (above) and non-responders (below).

Red vertical dashed line represents $C_{trough,ss}$ needed to achieve 50% of response, which was estimated to be 44.25 $\mu\text{g/mL}$ (82% percentile of the current range of $C_{trough,ss}$). Red horizontal dashed line indicates 50% probability line.

非線形ロジスティック回帰を用いてデータ解析を行った。しかし、利用したデータでは非線形モデルで信頼できるパラメータ推定値を得るには不十分であった (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy BOR report Section 5.5.5 参照)。

曝露量－BOR の関係で有意な共変量は認められなかったが、複数の共変量の分布は PK の四分位値間で不均衡であった。PK の下位 25%以外の四分位値間で明確な不均衡は認められなかったが、PK の下位 25%は大きな腫瘍（ベースライン時で 200 mm SLD 超）、低い相対用量強度（計画用量の 90% 未満しか投与されていない患者 16 名のうち 7 名は PK の下位 25%、Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 5 参照）、早期進行、及び早期死亡の患者が多い傾向があった点に留意すべきである (Module 5.3.5.3 Exposure safety report Section 8.7 参照)。この不均衡により、曝露量－有効性 (BOR) の関係の解釈は困難になる可能性がある。

3.4.2.2 曝露量－無増悪生存期間／全生存期間

曝露量の四分位値間でのカテゴリー変数共変量の分布を表 2.7.2 - 16 に示し、曝露量の四分位値間での曝露量－PFS/OS を考慮した連続変数共変量の分布を図 2.7.2 - 43 に示す。大半の共変量が曝露量

の四分位値間で不均衡であることは明らかである。AUC_{ss} 及び C_{trough,ss} の相関性は高いため、C_{trough,ss} でも同様の不均衡が予想される (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 1 参照)。

表 2.7.2 - 16 利用したカテゴリー変数の AUC の四分位値別の要約

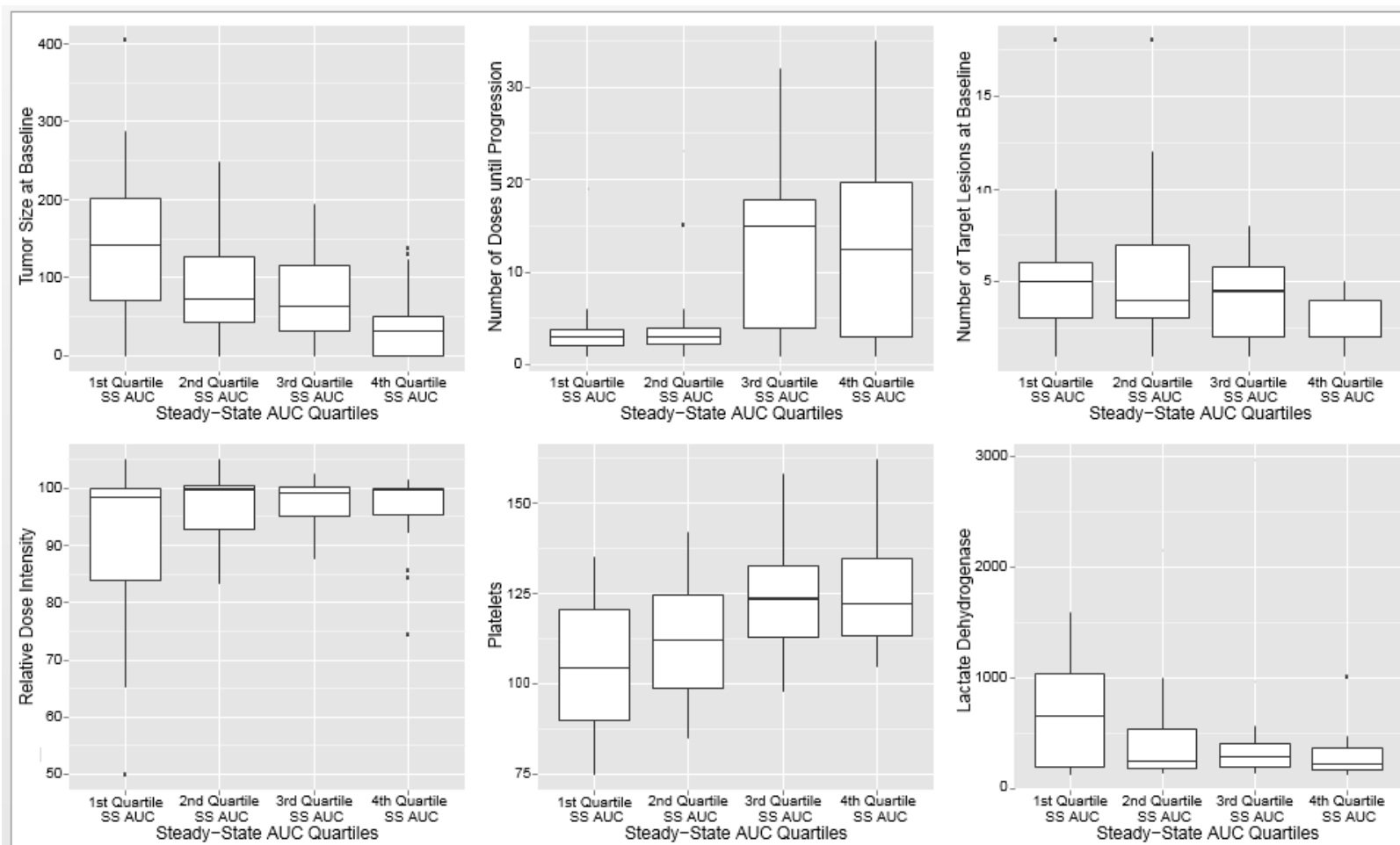
Variable	Category	1st Quartile	2nd Quartile	3rd Quartile	4th Quartile
N		22	22	22	22
Target Lesions at Baseline	No	2 (9%)	1 (5%)	1 (5%)	7 (32%)
	Yes	20 (91%)	21 (95%)	21 (95%)	15 (68%)
ECOG	0	8 (36%)	11 (50%)	14 (64%)	16 (73%)
	1	14 (64%)	11 (50%)	8 (36%)	6 (27%)
PD-L1 ≥ 1%	No	2 (9%)	6 (27%)	3 (14%)	5 (23%)
	Yes	18 (82%)	13 (59%)	11 (50%)	16 (73%)
	Missing	2 (9%)	3 (14%)	8 (36%)	1 (5%)
Primary Tumor is Known	non-skin	6 (27%)	0 (0%)	4 (18%)	4 (18%)
	Skin	14 (64%)	20 (91%)	16 (73%)	17 (77%)
	Missing	2 (9%)	2 (9%)	2 (9%)	1 (5%)
Sex	Male	16 (73%)	17 (77%)	17 (77%)	15 (68%)
	Female	6 (27%)	5 (23%)	5 (23%)	7 (32%)
Prior Radiotherapy	No	5 (23%)	2 (9%)	6 (27%)	5 (23%)
	Yes	17 (77%)	20 (91%)	16 (73%)	17 (77%)
Time Since Diagnosis	≤ 1 year	5 (23%)	4 (18%)	2 (9%)	8 (36%)
	> 1 year and ≤ 2 years	12 (55%)	5 (23%)	11 (50%)	4 (18%)
	> 2 years	5 (23%)	13 (59%)	9 (41%)	10 (45%)
Concomitant Medication of	No	17 (77%)	19 (86%)	16 (73%)	19 (86%)
Corticosteroids	Yes	5 (23%)	3 (14%)	6 (27%)	3 (14%)
Reason for Treatment Discontinuation	Treatment Ongoing	1 (5%)	2 (9%)	10 (45%)	13 (59%)
	AE	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
	Lost to Follow-Up	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Protocol Deviation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
	Death	5 (23%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
	Progressive Disease	12 (55%)	17 (77%)	9 (41%)	6 (27%)
	Subject Withdrawal	3 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Complete Response	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
	Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)

Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Table 3.

AE: adverse event; AUC: area under the concentration-time curve; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N: number of patients; PD-L1: programmed death-ligand 1.

The counts and percentages of each of the primary categorical covariates in which there is potential imbalance across quartiles of AUC at steady-state are presented.

図 2.7.2 - 43 利用した連続変数の AUC 四分位値別の要約



Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 4.

SS: steady state.

The y-axis from the top left moving clockwise: tumor size at baseline, number of doses until progression, number of non-target lesions at baseline, lactate dehydrogenase, platelets, and relative dose intensity. The box plots are binned by the quartiles of AUC at steady-state exposures.

コックス比例ハザードモデルを用いてアベルマブ曝露量に対する PFS 及び OS との関係を評価し、更に予測共変量の潜在的影響を探索した。最初に PK 曝露量指標及び潜在的共変量の単変量解析を実施し ($p \leq 0.1$)、次に多変量解析と変数減少法 ($p \leq 0.05$) を実施した。

RECIST 改訂版 version 1.1 による PFS [IERC (inflammatory event regardless of causality) 腫瘍評価に基づく] は、治験薬の初回投与から最初の疾患進行又は死亡 (最終腫瘍評価又は治験薬の初回投与から 12 週間以内に死亡が発生した場合) のいずれか遅い方が認められるまでの時間として定義された。

PFS の最終モデルには共変量として定常状態の C_{trough} ($p < 0.0001$) 及び 5%以上の PD-L1 発現 ($p = 0.0184$) を導入した。PFS の最終モデルの結果を表 2.7.2 - 17 に示す。

表 2.7.2 - 17 $C_{trough,ss}$ に対する無増悪生存期間の最終多変量モデル

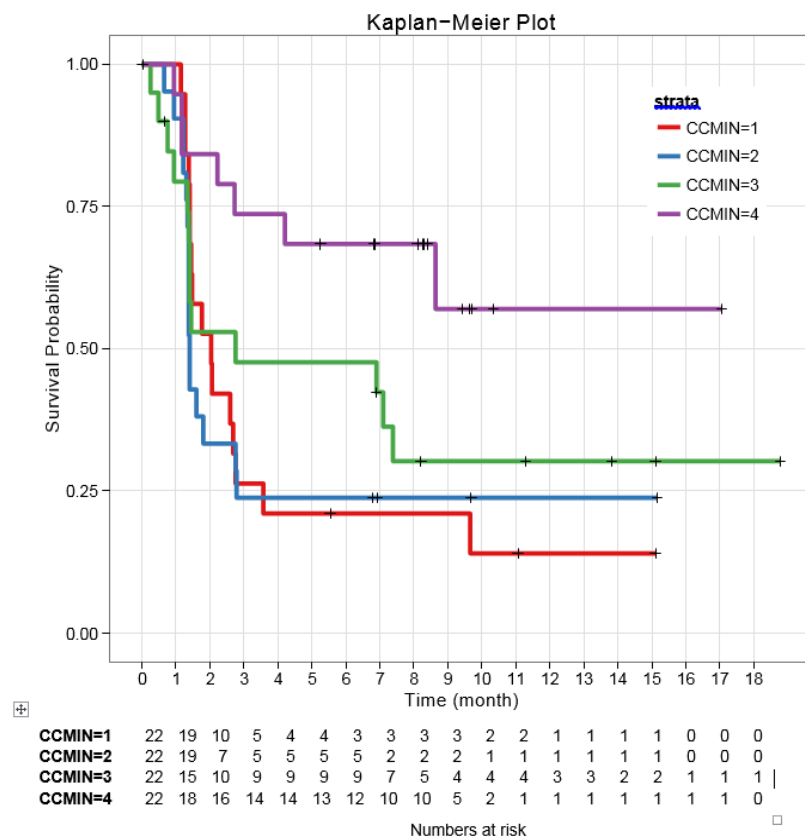
Variable	Estimate	Standard Error	z-value	p-value
Steady-state C_{trough}	-0.0559	0.0130	-4.3189	<0.0001
PD-L1 Expression $\geq 5\%$	-0.9458	0.4012	-2.3573	0.0184

Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Table A5.4.

C_{trough} : the concentration at the end of dose interval; PD-L1: programmed death-ligand 1.

この結果から PFS 反応は曝露量に依存すると考えられ、高曝露量は長期の PFS につながることを示唆される (図 2.7.2 - 44)。ただし、ベースライン時の共変量、PD-L1 状態、及び共変量間の共直線性に不均衡 (表 2.7.2 - 16 及び図 2.7.2 - 43) があるため、解析の解釈は困難になる可能性がある。

図 2.7.2 - 44 曝露量の四分位値別無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線



Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 8c.

CCMIN: $C_{trough,ss}$ quartile

変数減少法に則した結果、OS の最終モデル (n=70) は $C_{trough,ss}$ 、ECOG、LDH、並びに $C_{trough,ss}$ と LDH 及び ECOG と LDH との交互作用項で構成された。しかし、ECOG の効果は有意ではなく、ECOG と LDH との交互作用項は有意であった。

OS の最終モデルを表 2.7.2 - 18 に示す。

表 2.7.2 - 18 全生存期間の最終多変量モデル

Variable	Estimate	Standard Error	z-value	p-value
Steady-state C_{trough}	-0.1673	0.0383	-4.3742	<0.0001
ECOG	0.3664	0.6026	0.6080	0.5432
LDH	-0.0029	0.0013	-2.1435	0.0321
Steady-state C_{trough} /LDH Interaction	0.0002	0.0001	3.0414	0.0024
ECOG/LDH Interaction	0.0025	0.0010	2.6458	0.0082

Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Table A5.2.

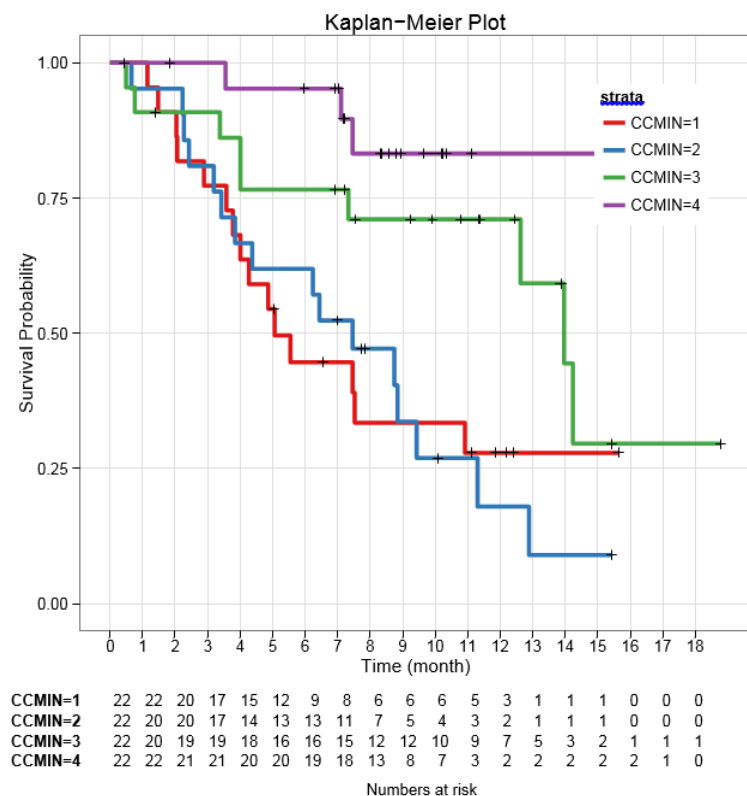
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactate dehydrogenase.

The final model with steady-state C_{trough} included n=70 patients.

CONFIDENTIAL
INFORMATION

81/114

図 2.7.2 - 45 曝露量の四分位値別の全生存期間のカプランマイヤー曲線



Source: Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 6c.

CCMIN: C_{trough,ss} quartile

また、生存曲線から OS は曝露量に依存すると考えられ、高曝露量は長期の生存期間につながることを示唆される。しかし、ベースライン時の共変量である LDH 又は ECOG の曝露量四分位値間における不均衡及び共変量間の共直線性により、曝露量－OS 解析の解釈は困難になる可能性がある。

また、最終モデルに導入しなかったその他の複数の共変量の分布は PK の四分位値間で不均衡であった。曝露量－BOR 解析 (3.4.2.1 項) で記載したように、PK の下位 25%以外の四分位値間では明確な不均衡は確認できなかったが、PK の下位 25%は、大きな腫瘍、低い相対用量強度、早期進行、及び早期死亡の患者が多いと考えられる。この不均衡により、曝露量－有効性 (PFS/OS) 関係の解釈は困難になる可能性がある。

3.4.3 曝露量－安全性の結果

曝露量－安全性解析で検討した共変量を表 2.7.2 - 15 に要約する。

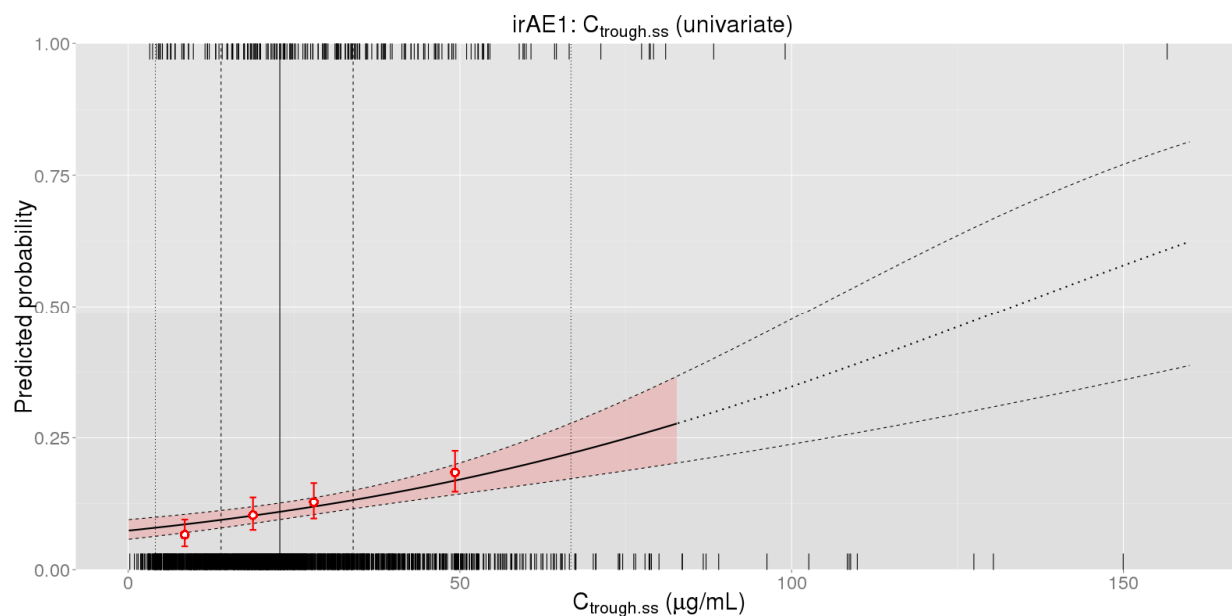
3.4.3.1 曝露量－免疫に関連した有害事象

グレード1以上のirAEはEMR100070-001試験、EMR100070-002試験、及びEMR100070-003試験で12.0%の患者に報告された（Module 5.3.5.3 Exposure Safety Report Figure 1 参照）。グレード3以上のirAEは、EMR100070-001試験で1.68%、EMR100070-002で1.98%、EMR100070-003試験で1.14%の患者に報告された（Module 5.3.5.3 Exposure Safety Report Figure 2 参照）。

3種類のPK曝露量指標[AUC_{ss}、初回投与間隔終了時の濃度（concentration at the end of the first dosing interval; C_{trough,first}）、及びC_{trough,ss}]を用いた曝露量－irAE（グレード1以上）解析は概して同様であった（Module 5.3.5.3 Exposure safety report Section 5.5.1 参照）。C_{trough,ss}の結果を本稿に示す（Module 5.3.5.3 Exposure safety report Table 18 も参照）。

単変量モデルに基づくC_{trough,ss}とirAE発現率との関係から、曝露量の増加に伴うirAE発現率の緩やかな増加が認められた（図2.7.2-46）。

図 2.7.2 - 46 免疫に関連した有害事象（グレード1以上）の発現率とC_{trough,ss}との関係



Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Figure 7.

irAE1: immune-related adverse events grade ≥ 1 .

Curve represents model-predicted relationship between C_{trough,ss} and estimated adverse event probability. Shaded area represents 95% CI to 99th percentile of C_{trough,ss} (guide lines indicate predictions beyond this point). Solid vertical line is median C_{trough,ss}. Dashed vertical lines are 25th and 75th percentiles of C_{trough,ss}. Points and error bars indicate means and 95% CIs for adverse event probability by exposure quartile. Rugs above and below represent distribution of C_{trough,ss} for at least 1 irAE (top) and none (bottom).

最終モデルを表2.7.2-19に要約する。発現頻度との有意な相関はC_{trough,ss}、投与期間、製剤、性別、がん腫（卵巣癌及びNSCLC）、及び相対用量強度に対して認められた。

表 2.7.2 - 19 グレードを問わない免疫に関連した有害事象の多変量解析のパラメータの $C_{\text{trough,ss}}$ 別推定値

Variable	Coefficient	Std. Error	z value	Pr(> z)	Odds ratio (95% CI)
$C_{\text{trough,ss}}$ (μg/mL)	0.01171	0.004209	2.783	0.005393	1.012 (1.003-1.02)
Duration of treatment (w)	0.02726	0.004333	6.291	3.15e-10	1.028 (1.019-1.036)
Sex (female)	0.3886	0.171	2.272	0.02306	1.475 (1.038-2.093)
Formulation (Process B)	-0.8781	0.2578	-3.406	0.000658	0.4156 (0.2443-0.7013)
Formulation (Process A+B)	-0.09232	0.2973	-0.311	0.7562	0.9118 (0.5062-1.673)
Formulation (Missing)	0.4057	0.1948	2.082	0.03733	1.5 (0.992-2.192)
Tumor type: Ovarian	-0.7468	0.2945	-2.536	0.01123	0.4739 (0.2451-0.8642)
Tumor type: NSCLC	-0.5932	0.2215	-2.678	0.007399	0.5525 (0.3663-0.8449)
Relative dose intensity (%)	-0.02112	0.008513	-2.481	0.01309	0.9791 (0.962-0.9958)
(Intercept)	-0.7479	0.8295	-0.902	0.3672	

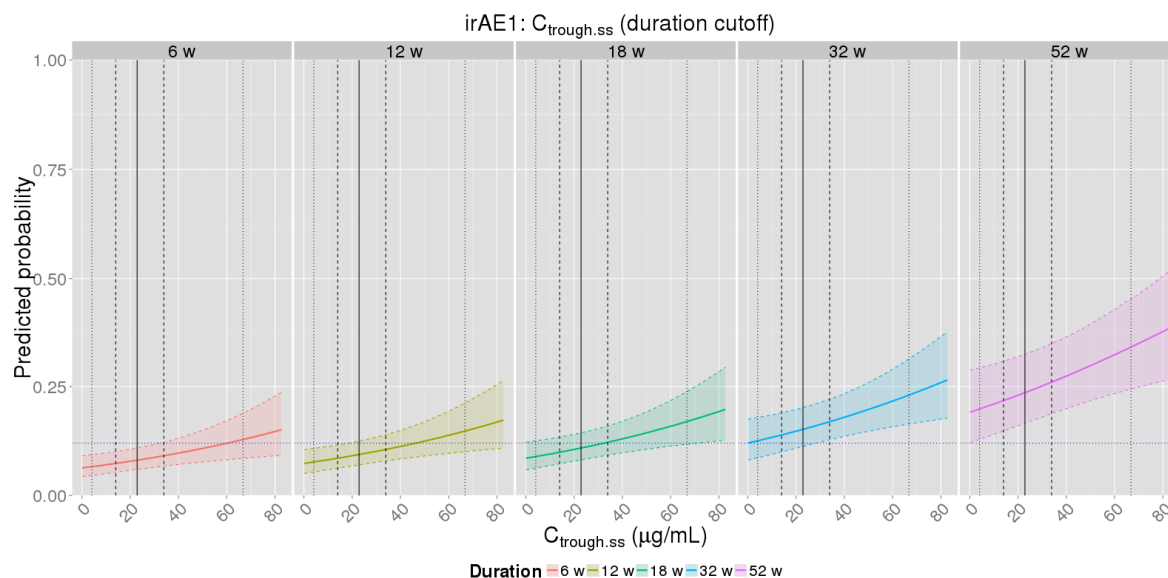
Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Table 18.

$C_{\text{trough,ss}}$: trough concentration at steady state; NSCLC: non-small cell lung cancer.

Odds ratios represent the factor by which odds of an AE change with a unit increase of given explanatory variable. 95% CIs calculated by nonparametric bootstrapping with BCa bias correction (n=2000 replicates).

投与期間が 18 週間以下の時に、曝露量－irAE の関係は比較的平坦であると考えられ、32 週以上の投与期間でのみ緩やかに増加した (図 2.7.2 - 47)。

図 2.7.2 - 47 治療期間別の $C_{\text{trough,ss}}$ に対する予測 irAE 発現率



Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Figure 38.

$C_{\text{trough,ss}}$: trough concentration at steady state; w: weeks

Vertical black lines denote median and 2.5th, 25th, 75th and 97.5th quantiles of observed $C_{\text{trough,ss}}$; horizontal dashed line is the observed AE incidence; and the curves and shaded areas represent the predicted exposure-AE relationship and its 95% CI.

CONFIDENTIAL
INFORMATION

84/114

全ての有意な共変量 ($p < 0.05$) のうち、 $C_{\text{trough,ss}}$ は最も弱い irAE 発現頻度予測因子であった。投与期間は曝露量－irAE 解析の有意な共変量であった。このことから、長期の投与期間を有する患者ほど 1 回以上の irAE 発現率が高いことが示唆された。発症までの時間解析でも経時的に初回 irAE の累積頻度の上昇が示されたが、頻度曲線の傾きは経時的に減少した (Module 2.7.4.2.1.8 参照)。

プロセスも解析で有意な予測因子であった。プロセス B 製剤を投与された患者は、低い irAE 発現率と関連があると考えられる。しかし、両プロセス群で投与期間に違いがあり、プロセス A 製剤の平均値は 14.0 週間、プロセス B 製剤の平均値は 10.6 週間である (Module 2.7.1.3.3 及び Module 2.7.4.5.2.2 参照)。プロセスと投与期間との共直線性により解析が困難になる可能性があった。初回発症までの時間解析から、工程間の違いは言及するほどではないことが示された (Module 2.7.4.5.2.2 参照)。

グレード 3 以上の irAE については利用できる情報は極めて限られているため、グレード 3 以上の irAE の曝露量－応答解析に意義は認められず実施しなかった。しかし、データから曝露量の四分位値間で発現頻度は同様であることが示された (表 2.7.2 - 20)。

表 2.7.2 - 20 曝露量の四分位値別の免疫に関連した有害事象（グレード 3 以上）の発現頻度

	At least 1 AE	No AE
$C_{\text{trough,ss}}$		
Q1 (0.25-14.0 µg/mL)	5 (1.23%)	403 (98.8%)
Q2 (14.1-22.9 µg/mL)	6 (1.47%)	401 (98.5%)
Q3 (22.9-33.9 µg/mL)	11 (2.7%)	396 (97.3%)
Q4 (34.0-156.6 µg/mL)	5 (1.23%)	402 (98.8%)
AUC_{ss}		
Q1 (237-21425 mg·h/L)	4 (0.98%)	404 (99%)
Q2 (21436-26314 mg·h/L)	5 (1.23%)	402 (98.8%)
Q3 (26331-31931 mg·h/L)	11 (2.7%)	396 (97.3%)
Q4 (31964-98507 mg·h/L)	7 (1.72%)	400 (98.3%)

Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Table 22.

Q: quartile.

3.4.3.2 曝露量－注入に伴う反応

グレードを問わない IRR は EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験及び EMR100070-003 試験で 24.3%の患者に報告された (Module 5.3.5.3 Exposure Safety Report Figure 1 参照)。各試験におけるグレードを問わない IRR は EMR100070-001 試験で 24.3%、EMR100070-002 試験で 29.4%、及び EMR100070-003 試験で 21.6%の患者に報告された (Module 5.3.5.3 Exposure Safety Report Figure 2 参照)。

IRR は概して初回又は 2 回目の投与サイクル中に発現し、 C_{max} は IRR 自体によって最も影響を受けにくい指標と予測されるため、初回投与の C_{max} ($C_{\text{max,first}}$) を曝露量－IRR 解析に使用した。IRR の推定発現率は曝露量で変化せず (図 2.7.2 - 48)、観測データと整合していた (表 2.7.2 - 21)。

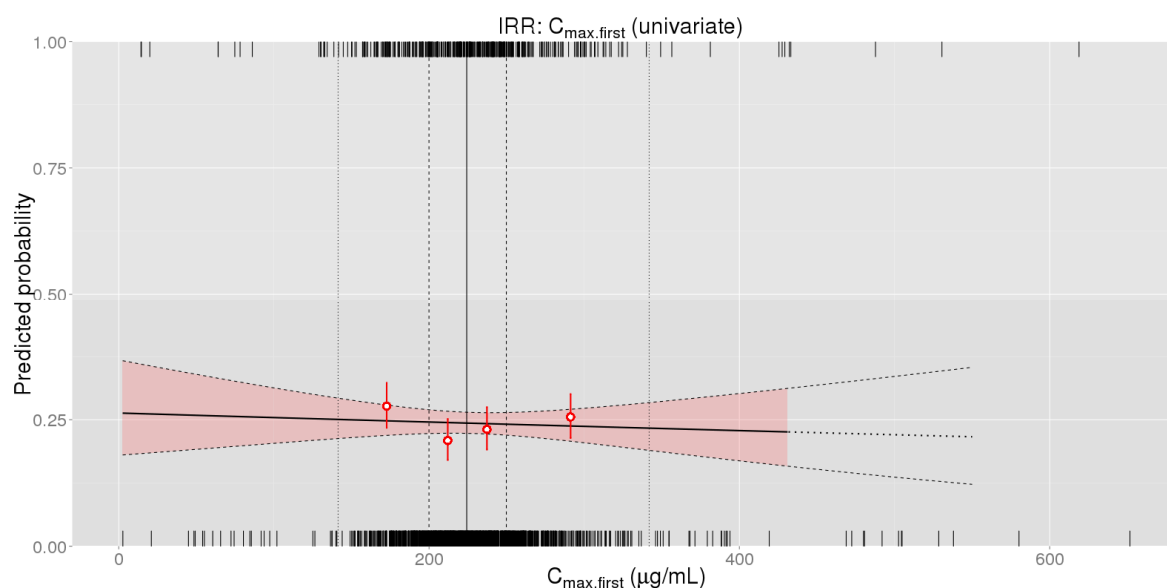
表 2.7.2 - 21 曝露量の四分位値別の注入に伴う反応の発現頻度

	At least 1 IRR	No IRR
$C_{\max, \text{first}}$		
Q1 (2.66-199.9 µg/mL)	113 (27.7%)	295 (72.3%)
Q2 (200.0-224.3 µg/mL)	85 (20.9%)	322 (79.1%)
Q3 (224.4-249.8 µg/mL)	94 (23.1%)	313 (76.9%)
Q4 (249.8-651.7 µg/mL)	104 (25.6%)	303 (74.4%)

Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Table 24.

$C_{\max, \text{first}}$: maximum concentration in the first dosing interval; IRR: infusion related reaction; Q: quartile.

Odds ratios represent the factor by which odds of an AE change with a unit increase of given explanatory variable. 95% CIs calculated by nonparametric bootstrapping with BCa bias correction (n=2000 replicates).

図 2.7.2 - 48 注入に伴う反応の発現率と初回投与の $C_{\max}$ との関係

Source: Module 5.3.5.3 Exposure safety report Figure 57.

Curve represents model-predicted relationship between $C_{\max, \text{first}}$ and adverse event probability. Shaded area represents 95% CI to 99th percentile of $C_{\max, \text{first}}$ (guide lines indicate predictions beyond this point). Solid vertical line is median $C_{\max, \text{first}}$. Dashed vertical lines are 25th and 75th percentiles of $C_{\max, \text{first}}$. Points and error bars indicate means and 95% CIs for adverse event probability by exposure quartile. Rugs above and below represent distribution of $C_{\max, \text{first}}$ for at least 1 IRR (top) and none (bottom).

単変量モデルに基づき予測した $C_{\max, \text{first}}$ と IRR の発現率の関連性 (が認められないこと) を図 2.7.2 - 48 に示す。

3.4.3.3 曝露量－TEAE

グレードを問わない TEAE の発現率は曝露量に伴い増加することはなかった。グレード 3 の TEAE の推定発現率は曝露量の増加に伴い減少する傾向があると考えられる。この所見に対し、曝露量が低い患者は (ECOG 及びベースライン腫瘍サイズに関して) より重度な疾患状態にあり AE を発現する可能性が高いことも解釈の 1 つになりうる (Module 5.3.5.3 Exposure safety report Section 6.1.3 参照)。全身腫瘍組織の増加はグレード 3 以上の TEAE の発現頻度の増加に関連し、また ECOG 全身状態が 1 以上であると TEAE の発現の増加に関連した。

3.4.4 曝露量－QTc の結果

1600 名を超える患者の大規模な安全性データベースの臨床データには心イベントのシグナルは認められなかった。中心傾向解析により、大部分の時点で平均 ΔQTc は 10 msec 未満であることが示された。更に、ECG の外れ値 (投与中で QTcF が 500 msec 超又は ΔQTc が 60 msec 超) を示す多数の患者が実施医療機関の機械判読により認められたが、外れ値を示した 32 名の評価可能な患者のうち中央判定で確認されたのは 3 名のみであった。QTc 外れ値が確定した当該全患者 3 名をその後再検討したところ、当該患者はいずれも考慮すべき既存の心血管既往歴を有するか、又は QT 間隔を延長することが知られている薬剤を併用していた。また、そのうち 2 名は心臓ペースメーカーを装着していた (Module 5.3.5.3 QTc Report Section 1.2.2、Module 2.7.4.4.3 参照)。

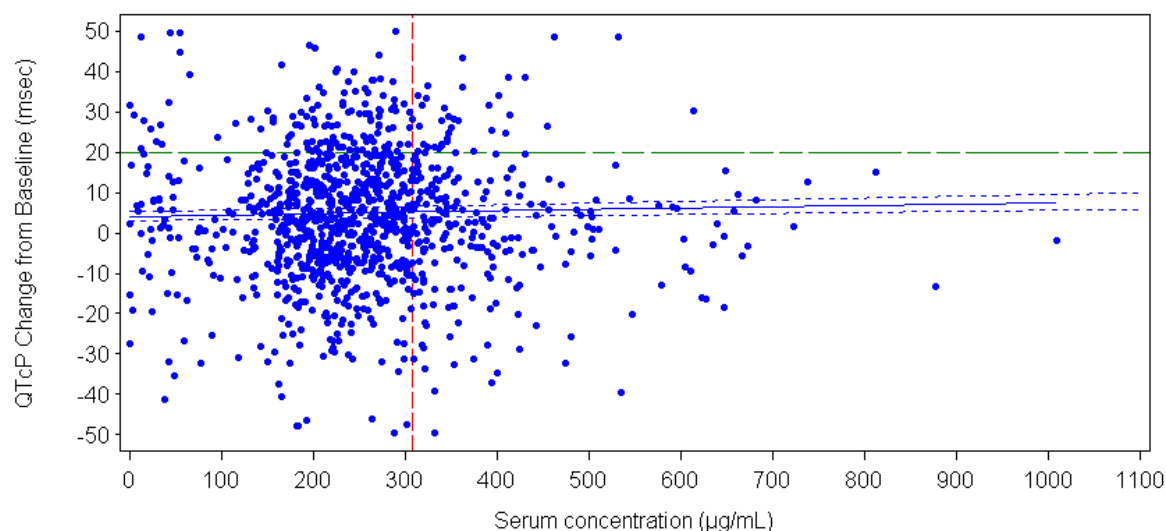
定量的曝露量－QTc 解析は EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験で、689 名の患者から得た、アベルマブ濃度測定と時間が一致する、実施医療機関の機械判読による 1 回測定 ECG 2194 点を用いて実施した。IRR を軽減するため、又は予防の目的でアベルマブを持続投与する前にジフェンヒドラミン前投与が頻回に行われていた (ジフェンヒドラミンの投与頻度は、アベルマブ 10 mg/kg で 66～80% の範囲)。ジフェンヒドラミンは QTc リスクの増加と関連することが報告されているため (Zareba 1997、Husain 2010)、曝露量－QTc 解析の共変量としてジフェンヒドラミンを検討した。

結果を以下に示した (Module 5.3.5.3 QTc Report 参照)：

- 曝露量－QTc 関係の評価には、QT 間隔及び RR 間隔との相関が排除されるため、QTcP が最も優れた QTc 指標であることがわかった。すなわち、QTcF と RR の有意な相関が認められたため (ピアソン相関係数 $r=0.194$)、QTcP を主要な解析変数として用いた。ただし、QTcF でも全ての解析を実施した。
- 曝露量－ベースラインからの QTcP 変化量 (QTcP change from baseline; $\Delta QTcP$) 解析の最終モデルを以下に示した。
 - ジフェンヒドラミンは $\Delta QTcP$ に小さいが有意な影響を及ぼし、推定値 (90% CI) は 3.363 msec (1.851～4.874) 及び p 値は 0.001 未満であった。
 - ジフェンヒドラミン作用を考慮したところ $\Delta QTcP$ に及ぼすアベルマブ濃度の影響は軽微であり、回帰式の傾きは有意ではなく小さかった。傾きの推定値 (90% CI) は 0.003 msec/($\mu\text{g/mL}$) (-0.002～0.009)、p 値は 0.266 であった (図 2.7.2 - 49)。

- ジフェンヒドラミンを併用した患者の場合、本モデルはアベルマブの $C_{\max}$ で軽微な $\Delta QTcP$ の増加 (10 mg/kg で 3.492 msec 及び 20 mg/kg で 4.172 msec) を予測し、両側 90% CI の上限は 10 mg/kg 及び 20 mg/kg で 7 msec 未満であり、 $\Delta QTcP$ は評価の閾値 20 msec をはるかに下回っている (表 2.7.2 - 22)。
- 同様の結果がベースラインからの $QTcF$ 変化量 ($QTcF$ change from baseline; $\Delta QTcF$) で認められた。
- 曝露量- $\Delta QTcF$ 解析の最終モデルにより、アベルマブ濃度の影響は $\Delta QTcF$ に対して有意でないことが示され、ジフェンヒドラミンの作用を考慮すると、薬物濃度に対する $\Delta QTcF$ の傾き (90% CI) は 0.005 msec/($\mu\text{g/mL}$) (0.000~0.010)、p 値は 0.123 であった (表 2.7.2 - 22)。
- ジフェンヒドラミンを併用した患者の場合、本モデルはアベルマブの $C_{\max}$ で軽微な $\Delta QTcF$ の増加 (10 mg/kg で 3.650 msec 及び 20 mg/kg で 4.650 msec) を予測し、両側 90% CI の上限は 10 mg/kg 及び 20 mg/kg で 7 msec 未満であり、 $\Delta QTcF$ も評価の閾値 20 msec をはるかに下回っている (表 2.7.2 - 22)。

図 2.7.2 - 49 アベルマブ濃度に対するベースラインからの $QTcP$ 変化 (ジフェンヒドラミン併用患者)



Source: Module 5.3.5.3 SCS Figure 12.10.3.5.6.

CI: confidence interval.

The green dashed horizontal reference line is for the 20 msec change from baseline.

The red dashed vertical reference line is for the Geometric Mean of $C_{\max}$ for 10 mg/kg from Study EMR100070-001.

The sloping solid blue lines represent the predicted mean and associated dashed lines are the 90% CI.

表 2.7.2 - 22 アベルマブの $C_{\max}$ での $\Delta QTcP$ 及び $\Delta QTcF$ のモデルによる予測値

	Dose level	Observed maximal geometric mean C_{EOI} of avelumab ($\mu\text{g/mL}$) ^a	Model-estimated ΔQTc at $C_{\max}$	90% CI
$\Delta QTcP$	10 mg/kg	307	3.492	(2.141, 4.842)
	20 mg/kg	505	4.172	(2.066, 6.279)
$\Delta QTcF$	10 mg/kg	307	3.650	(2.214, 5.087)
	20 mg/kg	505	4.650	(2.423, 6.877)

Source: Module 5.3.5.3 SCS Table 12.10.3.11.1 and Table 12.10.3.11.6, EMR100070-001 CSR Table 15.4.1.3.3.

C_{EOI} : concentration at end of infusion; CI: confidence interval; $C_{\max}$: maximum observed concentration; Δ : change from baseline; QTc: QT interval corrected for heart rate; QTcF: QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; QTcP: QT interval corrected for heart rate using a project specific derived correction factor.

a geometric mean values are the largest observed C_{EOI} in EMR100070-001 (refer to Study EMR100070-001 CSR) across all visits where $n > 3$. For more PK information, see Table 37 (Appendix).

これらの試験にはプラセボ対照又は患者内対照が存在せず、観測された QTc の小さな変化に寄与する可能性がある様々な他の要因又は患者内変動（サーカディアンリズムなど）を検討していないことに留意することは重要である。

要約すると、ジフェンヒドラミン作用を考慮後の軽微で有意でない傾きなど、アベルマブ濃度が 4 種類の QTc 指標（QTcP/QTcF 絶対値及びベースラインからの変化量）全てに及ぼす影響は軽微であった。ジフェンヒドラミンを投与された患者の場合、アベルマブの $C_{\max}$ で予測される $\Delta QTcP$ 又は QTcF への影響は軽微で、90% CI の上限はいずれの用量でも 7 msec 未満であった。ジフェンヒドラミンを投与されていない患者では、QTc 変化は更に小さいと予測される。統合した臨床 ECG 及び曝露量-QTc 解析により、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示された。

3.4.5 曝露量－反応の考察

曝露量－有効性データの解析、特に癌適応の場合解析が容易でないことは文献に記載がある（Roy 2016、Wang 2016）。本考察は PK、ベースライン疾患要因、及び反応間の相互影響、並びにこの相互影響がいかに関与しているかの曝露量－有効性解析の解釈に影響を及ぼすかを中心に展開する。ベースライン要因の不均衡により、交絡した曝露量－生存曲線を導く可能性がある。

これらの注意点の多くは 3.4.2 項に示される曝露量－有効性解析に当てはまる。しかし、mMCC は極めてまれな皮膚腫瘍である。曝露量の四分位値間で平衡の取れたベースライン疾患特性を得ることが不可能なのは自明である。そのため、曝露量－有効性解析は疾患特性の観点から曝露量の四分位値間で完全には均衡していないデータを用いて行われた。したがって、これらの解析は探索的なものとして捉えるべきである。

有効性（EMR100070-003 試験のデータに基づく）は、PK 曝露量と BOR の確率との関係に特徴があり、 $C_{\text{trough,ss}}$ の上昇は BOR の確率の上昇につながることを認められた。曝露量－BOR 解析では統計学的に有意な共変量は認められなかった。

同様に、PK 曝露量と副次的評価項目である PFS 及び OS との間にも関係は認められた。共変量 (LDH 及び PD-L1) は有意であり、最終モデルに導入された。しかし、PK 四分位値間でのこれらの共変量の不均衡は結果の解釈を難しくする可能性がある。

更に、最終モデルに導入されなかったその他の複数の共変量の分布も PK 四分位値間で不均衡であった。特記事項として、PK の下位 25%以外の四分位値間では確認できなかったが、PK の下位 25% は大きな腫瘍 (ベースラインで 200 mm 超の SLD)、低い相対用量強度 (計画用量の 90%未満しか投与されなかった患者 16 名のうち 7 名は PK の下位 25%) (Module 5.3.4.2 Exposure efficacy PFS/OS report Figure 5 参照)、早期進行、及び早期死亡の患者が多いと考えられる。これらの不均衡のために曝露量－BOR/PFS/OS 関係の解釈もまた困難になる可能性がある。

曝露量－反応解析の最終モデルは BOR、PFS、及び OS で異なる。3 つの解析のいずれでも、曝露量と有効性評価項目には統計学的に有意な関係が認められたが、曝露量－BOR の最終モデルにはいずれの共変量も導入されなかった。一方、曝露量－PFS 及び曝露量－OS の最終モデルには共変量が導入された。PK 曝露量のほかに有効性のその他の探索的共変量が見い出された点で異なる結果となった理由としては以下が挙げられる：

- BOR は主要評価項目であり PFS/OS と比較して十分に検討された後に得られた評価項目である。
- 異なる解析方法が用いられた。
- 共変量間の交互作用項は、曝露量－BOR 解析でなく曝露量－PFS 及び曝露量－OS 解析で検討された。
- 曝露量－BOR 解析は全ての mMCC 患者 (n=88) で入手可能な共変量のみを考慮したが、曝露量－PFS 及び曝露量－OS 解析は 70 名のみの患者で入手可能な共変量を利用した。
- 共変量選択に適用した統計基準は解析間で共通ではなかった。

全般的に、主要評価項目及び副次的評価項目 2 項目の曝露量－有効性解析の最終モデルは、ある時点における抗腫瘍反応を捉える主要評価項目 (BOR) と、抗腫瘍反応の持続を評価する副次的評価項目 2 項目 (PFS/OS) を取り扱っているため相互に補完的である。

曝露量－安全性解析の場合、曝露量－irAE 関係曲線は短期間の投与期間 (18 週以下) では変化が平坦又は緩やかであると考えられる。irAE の発現率は、より長い投与期間後に曝露量の増加に伴い緩やかに増加すると予測された。投与期間は曝露量－irAE 解析の有意な共変量であった。このことから、長い投与期間を有する患者ほど irAE を 1 回以上発現する確率は高いことが示唆された。発症までの時間解析でも、経時的に初回 irAE の累積頻度の上昇が示されたが、頻度曲線の傾きは経時的に減少した (Module 2.7.4.2.1.8 参照)。

グレード 3 以上の irAE は EMR100070-003 試験で 1.1%、EMR100070-001 試験で 1.6%の患者で報告された。発現頻度が低くデータが限られているため、グレード 3 以上の irAE に対する曝露量－反応解析に意義があるとは考えられず実施しなかった。

解析された他の全ての AE では、曝露量の増加に伴って AE 発現頻度が上昇することはないと考えられた。IRR の発現率と C_{max} との関係は平坦である。

最後に、濃度－QTc 解析によりアベルマブは心臓再分極に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが明らかになった。アベルマブ濃度と ΔQTc 関係の傾きは、統計学的にゼロと有意な差はなかった。

ジフェンヒドラミンとアベルマブの併用投与は QTc の軽微な変化と関連があるが、10 mg/kg 用量の C_{max} で予測された変化は 7 msec 未満である。

実施した全ての曝露量-反応解析及び臨床データを考慮すると、アベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔投与の申請用量は、意味のある臨床有益性及び忍容できる安全性プロファイルをもたらすことが示された。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

4.1.1 リスクアセスメント

アベルマブは、IgG1 定常領域（ADCC 活性を促進することができる）を有する完全ヒト型 mAb であり、哺乳類の細胞株を用いて生産される。患者で提示される新規エピトープは、可変領域の相補性決定部位である。哺乳類の糖修飾を有する完全ヒト型 mAb と同様に、ADA の発現頻度が低いと予想され、IgG1 定常領域に対する耐性及び全般的にタンパク質構造に新規配列の割合が少ないことと整合する（Koren 2008）。

2 種類の製造工程は臨床開発で検査され、分析化学的に同等性／同質性であった（Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Development History Section 4 参照）。新規の製剤関連及び工程関連の不純物は認められなかった。たとえ PK に顕著な違いがなかった場合でも、理論的には軽微な違いが免疫原性の発現頻度を変化させる可能性があるとして示されているが、免疫原性に対する影響は予想されなかった（Reusch 2015、Rosenberg 2012）。この問題を検討するために、PK、免疫原性、及び安全性に関する工程別の総合解析を臨床試験全体を通して実施した（Module 2.7.1.3 参照）。

非臨床安全性試験で同定された特異的なリスクは過敏症であり、アベルマブを反復投与したマウスで認められ、過敏症はマウス抗ヒト抗体の高い濃度に関連があると推測された（Module 2.6.6.8.1 参照）。非臨床試験の動物種を用いた免疫原性の発現頻度からは患者での発現頻度を予測することはできないが、安全性の結果はヒトでの潜在的なリスクを示す。完全ヒト型 IgG1 に対して患者で免疫応答を起こすリスクは低いため、当該リスクは低いことが予想されるが、EMR100070-001 試験から得た試料のサブセットを用いて安全性プロファイル全体に及ぼす抗アベルマブ免疫グロブリン E（immunoglobulin class E; IgE）の潜在的影響を検討した。

試験内及び試験間の解析で免疫原性の発現頻度並びに PK、安全性、及び有効性に及ぼす抗アベルマブ結合抗体（binding antibody; BAb）の潜在的関連性の特徴を明らかにした。4.1.3 項～4.1.6 項及び 4.1.7 項の結論で、これらの解析を示す。

4.1.2 免疫原性の試験戦略

リスクアセスメントに基づき、第 I 相及び第 II 相臨床開発での免疫原性試験は、上述したサブセット試料の IgE 特性に加えてアベルマブに対する BAb に着目した。また、中和抗体（neutralizing antibody; NAb）試験を計画した。これらの検討の方法の説明は、Module 2.7.1.1.3.2～2.7.1.1.3.4 を参照のこと。これらのデータを用いて PK、安全性、及び有効性との関連性を評価した。

段階的な検討スキームを用いてスクリーニング、確認、及び抗体価分析を通して ADA 結果を求めた（表 2.7.2 - 23）。確定した結果に基づき個々の患者を分類した（表 2.7.2 - 24）。

表 2.7.2 - 23 抗薬物抗体の結果を求めるアルゴリズム

Sample Screen Result	Confirmatory	Titer	ADA Result
Negative	NA	NA	Negative
NR	NA	NA	NR
Positive	Negative	NA	Negative
Positive	NR	NA	NR
Positive	Positive	Number	Number
Positive	Positive	NR	Positive-TNR

ADA: anti-drug antibody; NA: not applicable; NR: not reportable; TNR: titer not reportable.

表 2.7.2 - 24 抗薬物抗体の結果に基づいた患者特性

Category	Definition	Subject at Risk (Denominator for Incidence)
Never positive	No positive results at any time point	Number of subjects with at least 1 valid result at any time point
Ever positive	At least 1 positive result at any time point	Number of subjects with at least 1 valid result at any time point
Pre-existing	A positive ADA result prior to treatment with avelumab	Number of subjects with valid baseline result
Treatment boosted	A positive ADA result prior to treatment with avelumab and the titer $\geq$ 8-fold of baseline titer while on avelumab treatment	Number of subjects with valid baseline and at least 1 valid post-baseline result
Treatment-emergent	Not positive prior to treatment with avelumab and with at least 1 positive post-baseline result	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)
Transient positive	If treatment-emergent subjects have (a single positive evaluation, or duration between first and last positive result $<$ 16 weeks) and last assessment not positive.	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)
Persistent positive	If treatment-emergent subjects have duration between first and last positive result $\geq$ 16 weeks or a positive evaluation at the last assessment	Number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, NR)

ADA: anti-drug antibody; NR: not reportable.

免疫応答を起こすリスクの評価は、試験治療下での ADA 抗体価上昇及び試験治療下での ADA 発現状況に着目した。PK、安全性、及び有効性との潜在的関連性のリスクについての評価は、これまでの ADA 陽性状態に加えて、患者評価中の試験治療下での ADA 発現状態に着目した。

EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験については、固形がん患者集団による試験特異的なカットポイントを適用した現在実施中の再評価（Module 2.7.1.1.3.2 参照）により、ADA 陽性と判定

される患者が増える可能性があり、その結果は今後報告する。なお、EMR100070-002 試験のデータに適用した日本人患者集団におけるカットポイントに変更はない。

NAb 試験が計画されているが、バリデートされた分析法はまだ利用できない (Module 2.7.1.1.3.4 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は低いため、データカットオフ日の時点において、ADA 陽性患者 61 名の約 100 検体の試料は NAb 分析を保留している。

4.1.3 免疫原性の発現頻度及び特性

免疫原性の発現頻度は EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験、及び EMR100070-003 試験で示し、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験を通して統合解析した (表 2.7.2 - 25 及び表 2.7.2 - 26)。

表 2.7.2 - 25 EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の用量漸増コホートでの免疫原性の発現頻度

Dose Level (mg/kg)	1	3		10		20	
Study	001	001	002	001	002	001	002
Ever positive n/N0 (%)	0/4	2/13 (15.4%)	1/5 (20%)	0/15	0/6	0/21	0/6
Pre-existing n/N1 (%)	0/4	0/13	0/5	0/7	0/6	0/19	0/6
Treatment boosted n/N2 (%)	0/3	0/13	0/5	0/6	0/6	0/18	0/6
Treatment-emergent n/N3 (%)	0/3	2/13 (15.4%)	1/5 (20%)	0/9	0/6	0/20	0/6
Transient n/N3 (%)	0/3	1/13 (7.7%)	0/5	0/9	0/6	0/20	0/6
Persistent n/N3 (%)	0/3	1/13 (7.7%)	1/5 (20%)	0/9	0/6	0/20	0/6

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 49; Study EMR100070-002 CSR, Table 39.

001: Study EMR100070-001; 002: Study EMR100070-002.

N0 = The number of subjects with at least 1 valid result.

N1 = The number of subjects with valid baseline result.

N2 = The number of subjects with valid baseline and at least 1 valid post-baseline result.

N3 = The number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, not reportable).

表 2.7.2 - 26 個々の試験及び統合した安全性概要でのアベルマブ 10 mg/kg を投与した患者の免疫原性の発現頻度

Indication	Solid Organ Tumor		mMCC	Integrated Safety Summary
Studies	EMR100070-001 expansion	EMR100070-002 expansion	EMR100070-003	EMR100070-001 EMR100070-003
Ever positive n/N0 (%)	53/1385 (3.8%)	2/34 (5.9%)	3/88 (3.4%)	56/1484 (3.8%)
Pre-existing n/N1 (%)	7/1218 (0.6%)	0/34	0/85	7/1315 (0.5%)
Treatment boosted n/N2 (%)	0/1132	0/31	0/79	0/1221
Treatment-emergent n/N3 (%)	46/1291 (3.6%)	2/31 (6.5%)	3/82 (3.8%)	49/1383 (3.5%)
Transient n/N3 (%)	16/1291 (1.2%)	0/31	1/82 (1.3%)	16/1383 (1.2%)
Persistent n/N3 (%)	30/1291 (2.3%)	2/31 (6.5%)	2/82 (2.5%)	33/1383 (2.4%) ^a

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 70; Study EMR100070-002 CSR, Table 61; Study EMR100070-003 CSR, Table 49; Module 5.3.5.3 SCS Table 12.9.2.1.1.

ADA: anti-drug antibody; CSR: clinical study report; SCS: summary of clinical safety

N0 = The number of subjects with at least 1 valid result.

N1 = The number of subjects with valid baseline result.

N2 = The number of subjects with valid baseline and at least 1 valid post-baseline result.

N3 = The number of subjects with at least 1 valid post-baseline result and without positive baseline results (including missing, not reportable).

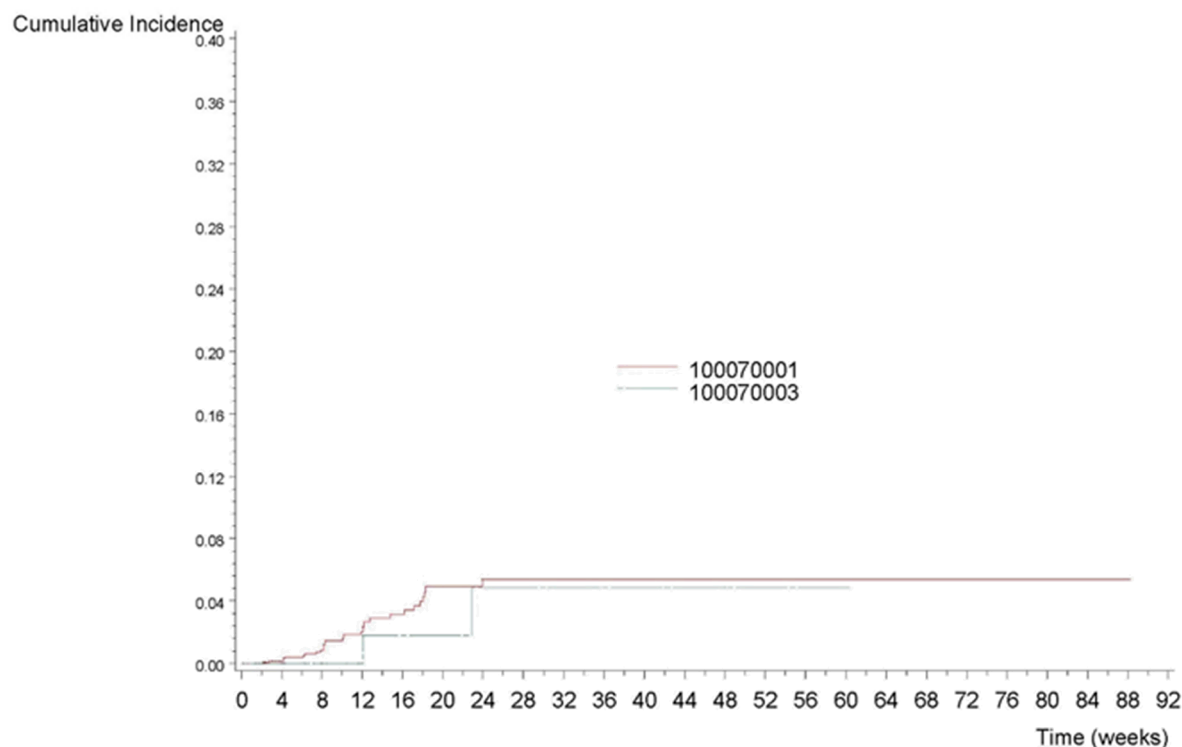
a One subject was characterized as transient for Study 100070-003 and persistent for the SCS based on slightly different calculations for duration. The SCS calculated duration of 16 weeks including the date of first and last ADA-positive result. The CSR, calculated duration of 15.9 weeks as the difference between the first and last ADA-positive result.

個々の試験を通して試験治療下で発現した免疫原性の発現頻度は 3.6～6.5%であり、統合した安全性解析では 3.5%であった。mMCC 患者を対象とした試験治療下での免疫原性の発現頻度 3.8%は、統合安全性解析から得た免疫原性の発現頻度 3.5%と同様であった。

試験治療下での免疫原性の発現頻度は、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した日本人患者において 34 名中 2 名 (5.9%) であった。この値は、EMR100070-002 試験のほか EMR100070-003 試験に登録された日本人患者 3 名 (全て ADA 陰性) から導き出された。5.9%の発現頻度は、分母から日本人患者 3 名を除いた統合安全性解析から得られた非日本人における発現頻度 1380 名中 49 名 (3.5%) と同様であった。

試験治療下における持続的 ADA 陽性患者に対して ADA 発現の時間経過を評価した (図 2.7.2 - 50)。発現は試験 EMR100070-001 試験と EMR100070-003 試験間で同様であり、最初の 20～24 週にわたってほぼ一定であった。

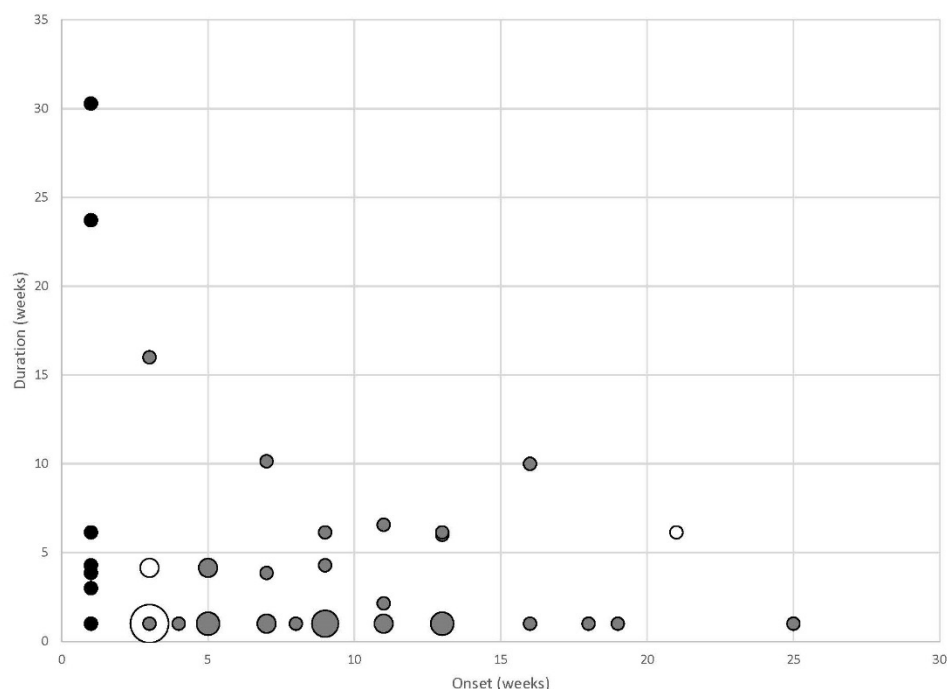
図 2.7.2 - 50 試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性の最初の発現までの時間曲線



Source: Module 5.3.5.3 SCS Figure 12.9.2.2.

抗体産生応答の期間は ADA 陽性患者に対して算出した (Module 5.3.5.3 SCS Listings 12.9.2.3.1 through 12.9.3.2.6 参照)。発現に対する期間は ADA 陽性既往あり、試験治療下における一過性の ADA 陽性、及び試験治療下における持続的 ADA 陽性として示した (図 2.7.2 - 51)。ADA は投与期間と直接関連があるため、最も長い期間は ADA 陽性既往のある患者で観察された。試験治療下における持続的及び一過性の ADA 陽性の相対的な発現頻度は、継続した投与期間に伴って上昇する可能性がある。

図 2.7.2 - 51 抗薬物抗体陽性既往あり、試験治療下における一過性の抗薬物抗体陽性、及び試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性の患者での最初の抗薬物抗体発現と持続期間との関係



Source: Module 5.3.5.3 SCS Listings 12.9.2.3.1 through 12.9.2.3.6.

Circle area is proportional to the number of subjects with that combination of values. Black circles represent pre-existing positive subjects, gray circles represent persistent positive subjects, and white circles represent transient positive subjects.

免疫原性の発現頻度が低いことに加えて、最大抗体価も低く、最大抗体価が 1 の患者が半数以上であった（表 2.7.2 - 27）。ADA 陽性既往ありの患者の投与中の抗体価は概して低かった。血清陽性の期間と最大抗体価の実測値との明確な関係は認められなかった（表 2.7.2 - 28）。

表 2.7.2 - 27 免疫原性カテゴリー別、患者の最大抗体価

Maximum Titer Measured	Pre-existing Positive (n=7)	Persistent Positive (n=33)	Transient Positive (n=16)	Ever Positive (n=56)
1	6 (85.7%)	13 (39.4%)	12 (75.0%)	31 (55.4%)
2	0	1 (3.0%)	1 (6.3%)	2 (3.6%)
4	1 (14.3%)	5 (15.2%)	0	6 (10.7%)
8	0	6 (18.2%)	2 (12.5%)	8 (14.3%)
16	0	4 (12.1%)	1 (6.3%)	5 (8.9%)
32	0	2 (6.1%)	0	2 (3.6%)
64	0	2 (6.1%)	0	2 (3.6%)

Source: Module 5.3.5.3 SCS Listings 12.9.2.3.1 through 12.9.2.3.6.

n: number of patients.

表 2.7.2 - 28 血清陽性の期間別、抗薬物抗体陽性患者の最大抗体価の実測値

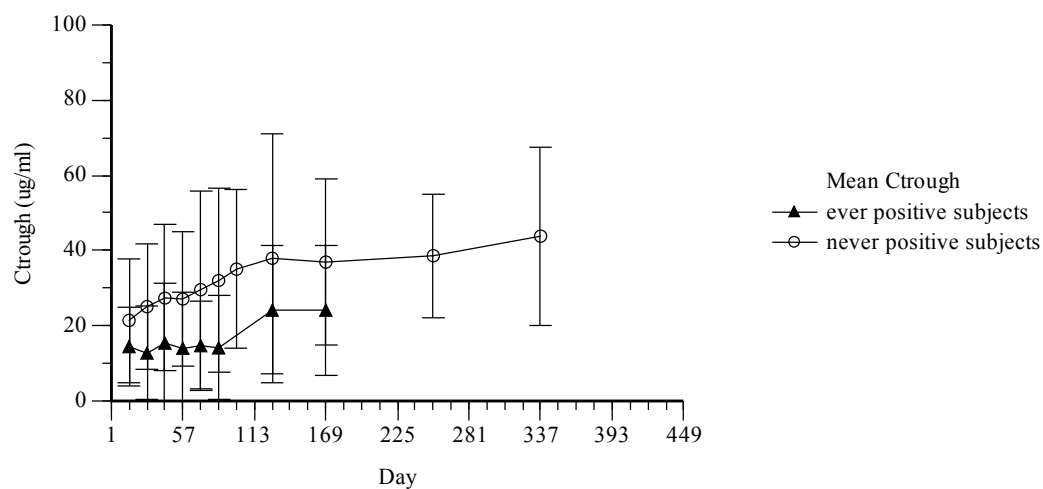
Duration (wk)	Maximum Observed Titer						
	1	2	4	8	16	32	64
1	22	2	2	4	3	2	-
>1 to 3	1	-	1	-	-	-	-
>3 to 5	5	-	1	1	1	-	-
>5 to 7	1	-	-	2	1	-	2
>7 to 13	1	-	-	1	-	-	-
>13 to 25	-	-	2	-	-	-	-
>25	1	-	-	-	-	-	-

Source: Module 5.3.5.3 SCS Listings 12.9.2.3.1 through 12.9.2.3.6

4.1.4 免疫原性と薬物動態との関連性

個々の試験での PK に及ぼす影響の解析を補うために、PK に及ぼす免疫原性の影響をアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与された全ての患者で解析した。C_{trough} の平均濃度は ADA 陰性患者と比較して、ADA 陽性患者（51 名）で低い傾向が認められた（図 2.7.2 - 52、Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.1.3 and Section 2.3.1.4 参照）。個体間変動（Day 43 の C_{trough} は、ADA 陽性患者で 15.4±15.8 µg/mL であり、ADA 陰性患者で 27.4±19.5 µg/mL）を考慮すると、この傾向は統計学的に有意ではない。日本人患者で ADA 陽性患者数は少ないため、日本人患者の ADA 状態で層別化した C_{trough} の平均値のプロファイルを全対象集団と比較することは困難である。ただし、ADA 陽性が 2 名以上存在する Day 43 まで、ADA 陽性陰性を問わず C_{trough} の中央値は同様であった（表 2.7.2 - 29、Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.4.3 参照）。ADA 陰性患者と比較して C_{EOI} の平均値は ADA 陽性患者（25 名）でも同様であった（図 2.7.2 - 53、Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.1.2 参照）。日本人患者で ADA 陽性患者数は少ないため、日本人患者の ADA 状態で層別化した C_{EOI} の平均値のプロファイルを全対象集団と比較することは困難である（表 2.7.2 - 30、Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.4.1 参照）。

図 2.7.2 - 52 患者の抗薬物抗体状態別、アベルマブの C_{trough} の算術平均値 ($\pm$ SD) (抗薬物抗体陽性／抗薬物抗体陰性)



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.1.4.

ADA: anti-drug antibody; SD: standard deviation.

Mean values plotted only if the number of subjects for a given day was greater than 2. Points with $N < 3$ subjects are not included in this plot. N ever positive: 51 (Day 15); 50 (Day 29); 37 (Day 43); 23 (Day 57); 23 (Day 71); 20 (Day 85); 10 (Day 127); 8 (Day 169).

For individual plots of ADA and C_{trough} , refer to Study EMR100070-001 CSR, Figure 15.5.3.7, Study EMR100070-002 CSR, Figure 15.5.3.4, Study EMR100070-003 CSR, Figure 15.5.3.5.

表 2.7.2 - 29 日本人集団を抗薬物抗体状態で層別した、10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{trough} の記述統計量

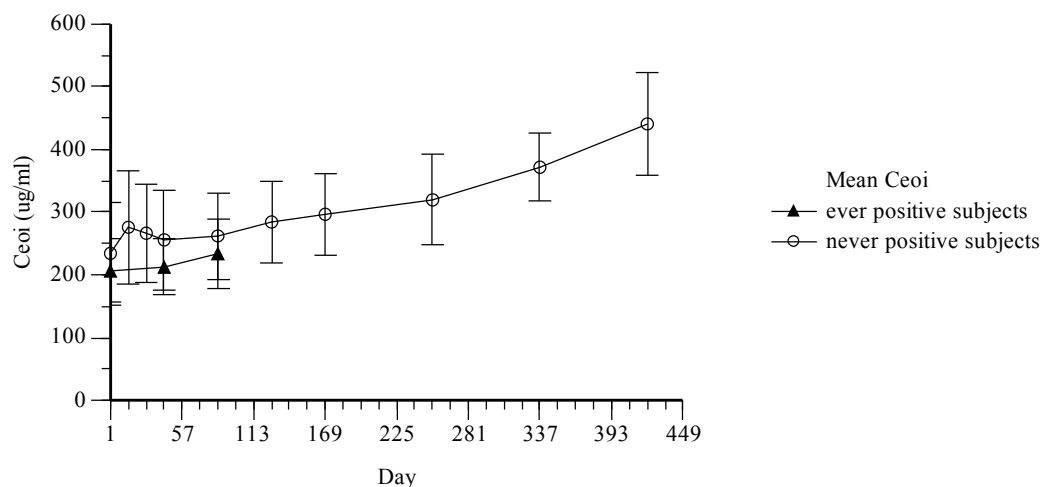
DAY	ADA							
	ever positive				never positive			
	Mean (ug/mL)	Median (ug/mL)	s.d. (ug/mL)	N	Mean (ug/mL)	Median (ug/mL)	s.d. (ug/mL)	N
15	15.5	15.5	2.24	2	16.1	14.7	8.88	37
29	21.8	21.8	5.50	2	19.6	16.3	12.2	34
43	18.9	18.9	8.29	2	22.4	19.2	13.2	32
57	NC	NC	NC	NC	25.6	25.6	7.89	2
71	NC	NC	NC	NC	22.1	22.1	5.91	2
85	8.61	8.61	NC	1	30.6	28.0	17.0	14
99	NC	NC	NC	NC	23.5	23.5	NC	1
127	7.74	7.74	NC	1	34.9	30.0	21.1	7
169	NC	NC	NC	NC	35.8	32.4	20.0	6
253	NC	NC	NC	NC	43.4	43.4	NC	1
337	NC	NC	NC	NC	10.4	10.4	NC	1

Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.4.3.

ADA: anti-drug antibody; N: number of subjects; s.d.: standard deviation; NC: Not Calculable due to insufficient number of subjects.

Arithmetic mean (Mean), Median and s.d. values are listed with a precision of 3 significant figures. C_{trough} values <LLOQ (0.2 µg/mL) set to zero for descriptive statistics. C_{trough} refers to the concentration of the 336 hr sample ("scheduled time").

図 2.7.2 - 53 患者の抗薬物抗体状態別、持続投与終了時のアベルマブの血清中濃度の算術平均値 (± SD) (抗薬物抗体陽性／抗薬物抗体陰性)



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.1.2.

Ceoi: concentration at the end of infusion; SD: standard deviation.

Mean values plotted only if the number of subjects for a given day was greater than 2. Points with N<3 subjects are not included in this plot. N ever positive: 25 (Day 1); 12 (Day 43); 7 (Day 85).

表 2.7.2 - 30 日本人集団を抗薬物抗体状態で層別した、10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{EOI} の記述統計量

DAY	ADA							
	ever positive				never positive			
	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)	N	Mean (µg/mL)	Median (µg/mL)	s.d. (µg/mL)	N
1	136	136	52.4	2	180	169	49.9	41
15	NC	NC	NC	NC	207	211	51.9	6
29	NC	NC	NC	NC	203	193	47.8	6
43	NC	NC	NC	NC	203	189	55.0	8
85	NC	NC	NC	NC	199	184	38.8	5
127	NC	NC	NC	NC	218	256	76.5	3
169	NC	NC	NC	NC	220	206	64.5	4
253	NC	NC	NC	NC	178	178	NC	1

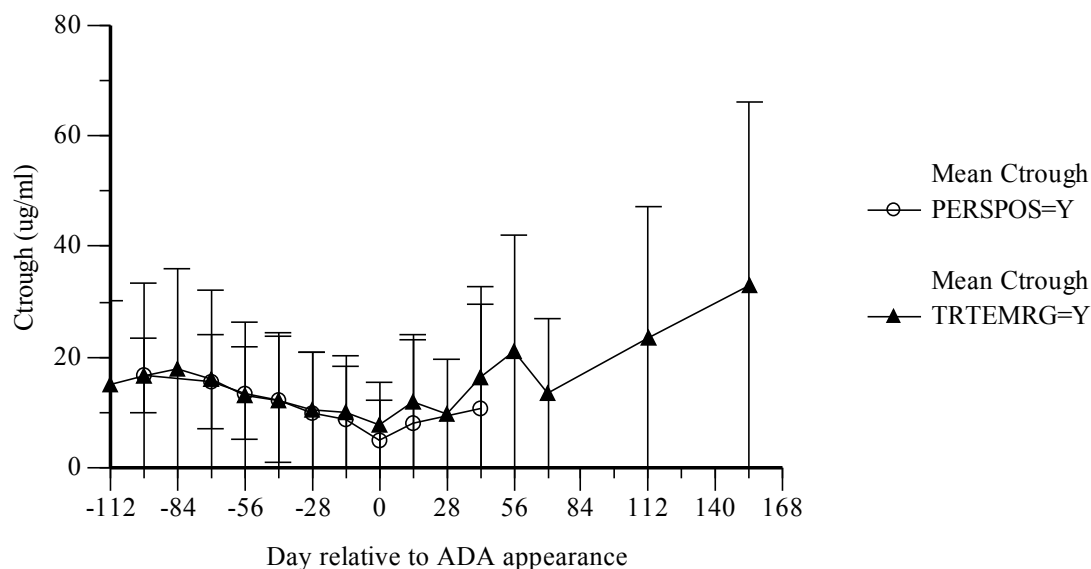
Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.4.1.

ADA: anti-drug antibody; s.d.: standard deviation; N: number of subjects; NC: Not Calculable due to insufficient number of subjects; C_{EOI}: Concentration at end of infusion.

Arithmetic mean (Mean), Median and s.d. values are listed with a precision of 3 significant figures.

試験治療下における ADA 発現患者に対して、ADA の初回検出を Day 1 とし、時間に対する C_{trough} 及び C_{EOI} 濃度をプロットした (Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.3 参照)。C_{EOI} 結果は試験治療下における ADA 発現患者 6 名からしか得られていないが、抗体陽転の前後で数値的に同様であった。試験治療下における ADA 発現が認められた患者では、C_{trough} の平均値は抗体陽転に近づくにつれてわずかに低くなる傾向であった (図 2.7.2 - 54)。評価可能な患者が少なく限られているが、抗体陽転後の C_{trough} の明らかな上昇からは、免疫原性発現後の PK と ADA の関連性は示されなかった。

図 2.7.2 - 54 抗薬物抗体発現の初日と 10 mg/kg 静脈内持続投与後のアベルマブの C_{trough} の算術平均値 (± SD) との関係、試験治療下における持続的抗薬物抗体陽性患者及び試験治療下における抗薬物抗体発現患者を重ねて描画



Source: Module 5.3.5.3 PKS Combined Report Section 2.3.3.13.

ADA: anti-drug antibody; PERSPOS: persistent treatment-emergent positive; SD: standard deviation; TRTEMRG: treatment-emergent positive.

Mean values plotted only if the number of subjects for a given day was greater than 2. Points with N<3 subjects are not included in this plot.

N persistent positive: 3 (Day -98); 5 (Day -70); 6 (Day -56); 12 (Day -42); 10 (Day -28); 10 (Day -14); 19 (Day 0); 4 (Day 14); 3 (Day 42).

N treatment-emergent positive: 4 (Day -112); 5 (Day -98); 4 (Day -84); 6 (Day -70); 8 (Day -56); 15 (Day -42); 11 (Day -28); 14 (Day -14); 33 (Day 0); 16 (Day 14); 10 (Day 28); 8 (Day 42); 4 (Day 56); 4 (Day 70); 3 (Day 112); 3 (Day 154).

EMR100070-002 試験で、ADA 陽性日本人患者 3 名の ADA 抗体価及び対応する C_{trough} を表 2.7.2 - 31 に要約する。日本人患者の ADA 陽性発現は Week 19 以降であり、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験での結果と同様である。最大抗体価は 2.0 (用量漸増コホートの 3.0 mg/kg の患

者番号 20001)、4.0 (胃癌の拡大コホートの患者番号 20011) 及び 8.0 (胃癌の拡大コホートの患者番号 70003) であり、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験で ADA 陽性患者の比較的頻度の高い最大抗体価と大きな違いは示されなかった (表 2.7.2 - 27)。患者番号 20001 及び患者番号 20011 の場合、ADA 陽性の結果が出た時点又はそれ以後に取得した PK 試料はなかった。しかし、Week 19 で ADA 陽性であった患者番号 70003 の場合、Week 19 の C_{trough} は ADA 陰性であった Week 13 の濃度と同様であった。このことから、非日本人患者に対して上述したように、免疫原性の陽転は、患者番号 70003 の測定濃度に影響を及ぼさないことが示唆される。

表 2.7.2 - 31 抗薬物抗体陽性の日本人患者の抗薬物抗体価及び対応する C_{trough}
(EMR100070-002 試験)

GROUP	ESC_03MG		EXP_GASC		EXP_GASC	
SUBJID	20001		20011		70003	
Visit	ADA	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	ADA	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	ADA	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
SCREENING	NEG	N.A.	NEG	N.A.	NEG	N.A.
WEEK 3 DAY 15	NEG	1.79	NEG	17.07	NEG	13.90
WEEK 5 DAY 29	NEG	4.24	NEG	25.73	NEG	17.95
WEEK 7 DAY 43	NEG	4.79	NEG	24.77	NEG	13.04
WEEK 13 DAY 85	NEG	3.42	NEG	N.R.	NEG	8.61
WEEK 19 DAY 127	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	8.0	7.74
END OF TREATMENT	2.0	N.R.	4.0	N.R.	N.R.	N.R.

Source: Study EMR100070-002 CSR, Listing 15.5.3.3.

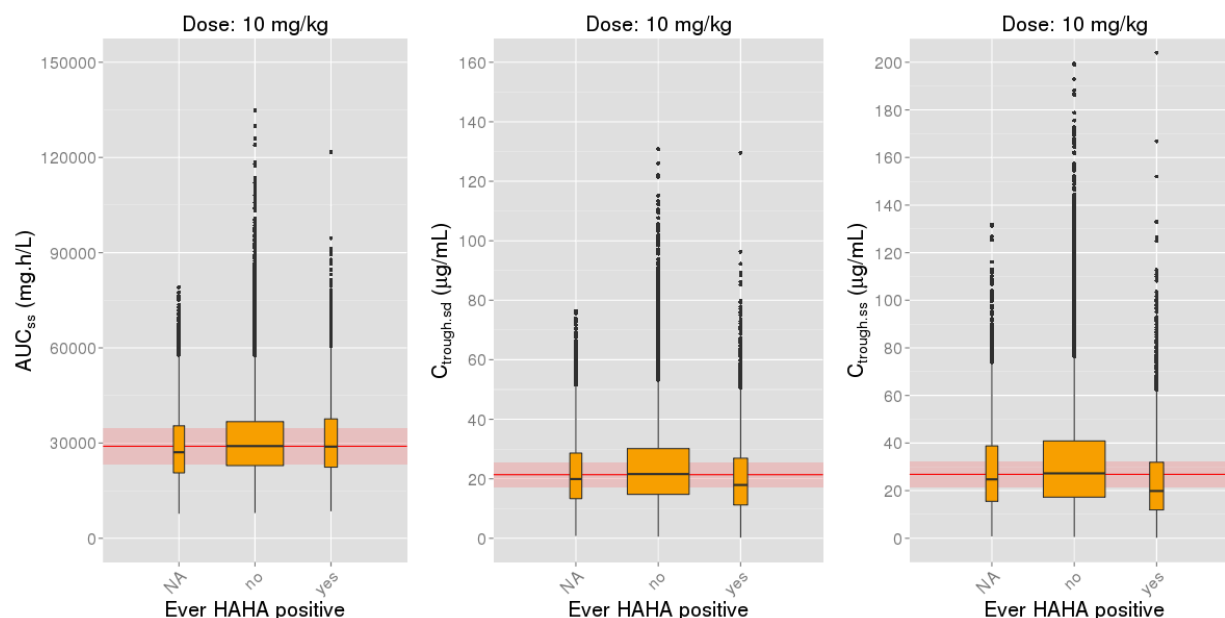
For ADA positive patients, the titer is displayed.

ADA: anti-drug antibody; ESC: escalation cohort; EXP_GASC: expansion cohort gastric cancer (10 mg/kg);

N.A.: not applicable; N.R.: no result available; NEG: ADA result negative.

Pop PK モデルの構築において、ADA 陽性と ADA 陰性のカテゴリーを用いて免疫原性の潜在的影響を CL、V1、及び V2 で検討した。最終 Pop PK モデルにおいて免疫原性の影響は V2 (66.7%減少) のみ有意であり、低い C_{trough} と整合していた。ADA は Pop PK モデル構築中に CL 及び V1 に対する有意な共変量として同定されなかった (3.1 項)。ADA 陽性患者では、Pop PK モデルで C_{trough} が低い傾向が予測され、 AUC_{ss} には変化は認められなかった (図 2.7.2 - 55)。

図 2.7.2 - 55 抗薬物抗体発現別にシミュレーションされた曝露量パラメータ



Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Figure 22.

AUC_{ss}: area under the serum concentration time curve at steady state; C_{trough,sd}: concentration at the end of the dosing interval after a single dose; C_{trough,ss}: concentration at the end of the dosing interval at steady state; HAHA: human anti-human antibody (term used for anti-drug antibodies in the Study CSR).

N=100,000 simulated datasets. Black horizontal lines are medians. Boxes are interquartile range. Solid red horizontal line represents median exposure. Red shaded area represents 80-120% range. Box widths represent the amount of observations in each category. Subjects were “Ever HAHA positive” if they had measurable antibodies at any point in the duration of the 3 studies.

ADA 陽性結果とアベルマブの C_{trough} の低い実測値、更にアベルマブの C_{EOI} の同様の実測値との関係は、V2 減少によると考えられる。CL 及び AUC_{ss} 推定値に変化は観察されなかった。以上、免疫原性と PK との間に臨床的意義のある関連性は認められない。

4.1.5 免疫原性と安全性との関連性

安全性に及ぼす免疫原性の影響は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験で試験治療下における ADA 発現又は ADA 陽性患者を統合した安全性解析集団で評価した。試験治療下における ADA 発現なし又は ADA 陰性と比較して AE を評価した（表 2.7.2 - 32、Module 2.7.4.3.3.2 参照）。

表 2.7.2 - 32 免疫原性状態別の安全性のサブ解析

Safety Measure	Treatment-emergent ADA vs. non-TEADA ^a		Ever vs. Never Positive ADA ^a		All Patients ^b (N=1540)
	Treatment-emergent (N=49)	Not treatment-emergent (N=1435)	Ever positive (N=56)	Never positive (N=1428)	
TEAE	49 (100%)	1352 (94.2%)	54 (96.4%)	1347 (94.3%)	1445 (93.8%)
TEAE grade ≥ 3	31 (63.3%)	723 (50.4%)	35 (62.5%)	719 (50.4%)	777 (50.5%)
Related TEAE	38 (77.6%)	935 (65.2%)	41 (73.2%)	932 (65.3%)	1004 (65.2%)
Related TEAE grade ≥ 3	5 (10.2%)	139 (9.7%)	5 (8.9%)	139 (9.7%)	150 (9.7%)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	10 (20.4%)	183 (12.8%)	11 (19.6%)	182 (12.7%)	195 (12.7%)
TEAEs excluding IRRs leading to drug interruption	10 (20.4%)	217 (15.1%)	12 (21.4%)	215 (15.1%)	232 (15.1%)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	7 (14.3%)	84 (5.9%)	7 (12.5%)	84 (5.9%)	91 (5.9%)
Related TEAEs excluding IRRs leading to drug interruption	3 (6.1%)	86 (6.0%)	3 (5.4%)	86 (6.0%)	90 (5.8%)
Serious TEAE	27 (55.1%)	567 (39.5%)	30 (53.6%)	564 (39.5%)	614 (39.9%)
Related Serious TEAE	3 (6.1%)	82 (5.7%)	3 (5.4%)	82 (5.7%)	90 (5.8%)
TEAE Leading to Death	4 (8.2%)	161 (11.2%)	5 (8.9%)	160 (11.2%)	171 (11.1%)
Related TEAE Leading to Death	0	5 (0.3%)	0	5 (0.4%)	6 (0.4%)
irAEs	7 (14.3%)	171 (11.9%)	8 (14.3%)	170 (11.9%)	179 (11.6%)
Treatment Related irAEs	4 (8.2%)	146 (10.2%)	5 (8.9%)	145 (10.2%)	151 (9.8%)
IRR	18 (36.7%)	345 (24.0%)	19 (33.9%)	344 (24.1%)	371 (24.1%)
Treatment Related IRR	17 (34.7%)	331 (23.1%)	18 (32.1%)	330 (23.1%)	355 (23.1%)

Source: Module 5.3.5.3 SCS Table 12.6.1.1, Table 12.6.1.2.11, and Table 12.6.1.2.12.

ADA: anti-drug antibody; AE: adverse event; irAE: immune related adverse event; IRR: infusion related reaction; N: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

^a Treatment-emergent ADA are all subjects without a positive baseline test and at least 1 positive post-treatment sample. Non-treatment emergent are the sum of subjects negative at all time points and subjects positive prior to first treatment. Ever positive ADA are all subjects with at least 1 positive ADA, at either baseline or post-treatment. Never positive are subjects negative at all time points.

^b All patients includes the 56 subjects that do not have valid ADA results.

ADA 転帰を無作為化することはできないため解釈は難しいが、ADA 陽性患者は高い割合で重篤な TEAE（関連のない重篤な TEAE）、投与中止に至った TEAE、及び IRR を発現した。更に、投与中断に至った IRR を除く TEAE を発現した割合は、ADA 陽性及び ADA 陰性の患者で同程度であったため、IRR と ADA との関連性を更に調査した。

ADA 陽性患者 11 名の投与中止に至った TEAE には、3 件の IRR（最大重症度はグレード 2）、及び 1 件の自己免疫障害が含まれた（Module 5.3.5.3 SCS Listings 12.9.2.4.1 through 12.9.2.4.6 参照）。そのカテゴリーは、全ての患者 195 名での投与中止に至った TEAE と同様である（Module 2.7.4 Table 23 参

照)。IRR による投与中止の発現頻度は安全性解析集団全体（1540 名のうち 27 名、1.8%）と比較して ADA 陽性患者（56 名のうち 3 名、5.4%）で数値的に高い（Module 2.7.4 Table 63 参照）。

ADA 陽転に対する IRR の時期の評価により、IRR の大半は最初の 2 回の持続投与で ADA 発現前に起こることが示された。このことから関連性は示唆される。しかし因果関係を示すものではない（Module 5.3.5.3 SCS Listing 12.7.2.11 and Listings 12.9.2.4.1 through 12.9.2.4.6 参照）。IRR を有する ADA 陽性患者 19 名のうち、15 名の患者が ADA 陽転前に IRR を発現し（11 名は初回持続投与時）、2 名は ADA 陽転の前後で IRR を発現し（3 回目の持続投与後に IRR を発現した ADA 陽性患者 1 名を含む）、2 名が ADA 陽転後に IRR を発現した（ベースライン時に ADA 陽性で初回持続投与時のみに IRR を発現した 1 名を含む）。IRR を発現した ADA 陽性患者 19 名の最大重症度の内訳はグレード 1 が 8 名、グレード 2 が 10 名、グレード 3 が 1 名であり、全ての患者と割合は類似していた（Module 2.7.4.2.1.8.2.3 参照）。

全体の安全性評価に加えて ADA 応答及び IRR 状態の関連を調べる試料のサブセットを選択し、適格な IgE 分析で評価した。マウスを用いた非臨床試験の知見と同様に、この標的解析はヒト被験者でのアナフィラキシーリスクを評価するものであった。

患者 54 名の 104 検体の個々の試料を用いて、IgE 分析を実施した（表 2.7.2-33）。これらの試料の場合、試料から得た個々の IgE と ADA 結果に加え、合致した来院での IRR の有無との関係を定性的に評価した。投与前 IgE の検出とそれに続く投与後の IRR との関係は認められなかった。

表 2.7.2 - 33 抗薬物抗体応答と注入に伴う反応状態別の IgE 陽性一用量拡大安全性解析対象集団

Infusion-related Reaction Status	Expansion Cohorts N=1437	
	ADA-Positive	ADA-Negative
Infusion-related reaction n/N (%)	0/0	0/10
No infusion-related reaction n/N (%)	5/30 (16.7)	7/63 (11.1)

Source: Study EMR100070-001 CSR, Table 71.

ADA: anti-drug antibody.

The numerator (n) corresponds to the number of IgE positive samples. The denominator (N) corresponds to the number of samples with valid IgE results from each ADA response and IRR status combination.

免疫原性の発現頻度が低いことから評価は困難であったが、安全性プロファイルに及ぼす有意な影響は認められなかった。このデータから、IRR 発現頻度及び IRR を含む AE による投与中止の数値的な増加が示された。この増加はリスク評価の変化を示すものではなく、医療機関で IRR 観察とは別に免疫原性をモニタリングする必要性もないと考えられる。

4.1.6 免疫原性と有効性との関連性

有効性に及ぼす ADA の影響を明らかにするための解析は、EMR100070-003 試験で mMCC 患者に限定して実施した（Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy 参照）。発現頻度が低いため、これらの患者の応答データは免疫原性状態と合わせて以下に定性的に記載する（Study EMR100070-003 CSR Section 12.5.4.2 参照）。

患者 1 名は試験 Day 85 で ADA 陽性（抗体価 4）と報告され、その時点までは陰性であった。ADA 陽転で C_{trough} に一過性の低下が認められた。抗体価は試験 Day 160（抗体価 8）で投与終了時（end of treatment; EOT）に増加した。データカットオフ時点で当該患者は既に試験治療を受けておらず、確定 BOR は PR で試験 Day 42 に最初に記録された。当該患者は 5.3 ヶ月で PFS 打切りとされ、試験 Day 160 に EOT で報告される最終評価では PR を継続していた。

2 番目の患者は試験 Day 43 で ADA 陽性（抗体価 8）と報告され、その時点までは陰性であった。 C_{trough} 試料は ADA 陽転時点又はその後には採取されなかった。抗体価は試験 Day 84 の EOT で低下した（抗体価 2）。データカットオフ時点で当該患者の確定 BOR は試験 Day 42 の進行で既に試験治療を受けていなかった。当該患者の PFS は 1.4 ヶ月で、試験 Day 84 に EOT で報告される最終評価で進行は継続していた。

3 番目の患者は試験 Day 127 に ADA 陽性（抗体価 8）と報告され、その時点までは陰性であった。ADA 陽転時点又はその後に C_{trough} の変化は認められなかった。抗体価は試験 Day 169 に低下し（抗体価 2）、試験 Day 211 に陰性となり、試験 Day 421 の直近の評価まで陰性であった。データカットオフ時点で当該患者は試験治療を継続しており、確定 BOR は試験 Day 44 の PR であった。当該患者は試験 Day 421 のデータカットオフで報告された最終評価で PR を継続しており、PFS は 13.8 ヶ月で打切りであった。

免疫原性の発現頻度は低いため、有効性との関連性の定量的評価は実施できなかった。これらのデータから ADA の存在は、アベルマブ投与による初期の奏効あるいは ADA 陽転後の奏効継続のいずれも妨げないと考えられる。

4.1.7 臨床ベネフィット及びリスクの全体的評価に及ぼす免疫原性の影響

EMR100070-001 試験及び EMR100070-003 試験の統合解析から、試験治療下における ADA 発現の頻度 3.5%は免疫原性のリスクは低いとの予測と整合している。抗体価は低く ADA 応答期間と相関しない。

C_{trough} 濃度は ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者で低い傾向にあったが、その差は統計学的に有意ではなかった。 C_{EOI} は影響を受けず、試験治療下における ADA 発現患者で抗体陽転の前後に違いは認められなかった。ADA は Pop PK モデルの構築の過程で CL 及び V1 の有意な共変量として同定されなかったため、ADA は最終 Pop PK モデルの V2 のみに導入された。AUC_{ss} の推定値に変化は認められなかった。以上、これらの観測データと Pop PK モデルにより、ADA と PK との臨床的意義のある関連性は認められないことが明らかになった。

EMR100070-003 試験では ADA 陽性患者 3 名のうち 2 名は投与に反応し、有効性に及ぼす影響は認められなかった。

ADA 陽性患者では高い割合で投与中止に至った TEAE 及び IRR が発現したが、安全性プロファイルに関しては臨床的意義のある免疫原性の影響は特定されなかった。IRR を発現した大半の ADA 陽性患者は ADA 陽転前にこれらの TEAE を発現したことから、因果関係は認められないことが示唆された。また、IRR と ADA-IgE との関係は認められなかった。数値的増加はリスク評価の変化を示すものではなく、医療機関内で IRR の観察とは別に免疫原性をモニタリングする必要性も示されなかったため、安全性プロファイルに及ぼす重要な影響は認められなかった。

バリデートされた NAb 分析法は本申請時において得られていない。免疫原性発現頻度が低いこと及び mMCC 患者での高いアンメットニーズにより、このデータセットが存在しなくても本患者集団を対象としたリスクベネフィット評価全体に影響を及ぼすことはないと予想される。BAb 陽性患者の部分集団は NAb 陽性であると予想されるため、解釈は BAb と比較して依然として困難であることが予想されるが、PK、有効性、及び安全性に及ぼす将来的な影響分析は、利用可能なデータが入手でき次第実施される予定である。

以上、これらのデータから、アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与される患者では、免疫原性抗体陽転は低リスクであること並びに PK、安全性、及び有効性と免疫原性との関連性は低リスクであることが示される。

5 結論

アベルマブの PK はヒト抗体に典型的な特徴を有し、CL が低く分布容積は限定的である。しかし、 $t_{1/2}$ は典型的な mAb と比べて短い。初回投与後の NCA の結果から、 C_{max} 及び AUC は 3 mg/kg 以上で用量に比例して増加し、 C_{trough} は 10 mg/kg 以上で用量に比例して上昇した。2 週間隔で投与した際のアベルマブの AUC の累積係数は 1.25 と推定された (Pop PK 解析より)。

Pop PK 解析のシミュレーションで示すように、アベルマブの PK に及ぼす複数の内因性要因 (体重、アルブミン、及び性別) の影響に臨床的意義は認められない。製造工程、年齢、人種、腎障害、及び肝障害などその他の共変量は、アベルマブの PK に影響しないことが明らかとなった。アベルマブの PK には日本人と非日本人との間に臨床的意義のある違いは認められなかった。したがって、日本人患者を含めて 10 mg/kg 投与に用法・用量調節の必要性はない。

2 週間隔で投与される 10 mg/kg 用量は、PBMC で PD-L1 の高い TO (90%超) を達成した。

免疫原性の発現頻度は日本人を含む臨床試験全体を通して一貫して低かった。PK、安全性、及び有効性との関連性解析は免疫原性発現頻度が低かったために限られたものであったが、アベルマブに対する ADA の存在によってアベルマブ治療のリスク評価全体に不利な影響を受けるとは考えられなかった。

アベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔投与での曝露量は、管理可能な安全性及び忍容性プロファイル並びに臨床的意義のある持続的な奏効と関連する。

これらを考慮した結果、アベルマブ 10 mg/kg 2 週間隔投与は、非日本人患者と同様に日本人の mMCC 患者の治療に推奨される。

6 付録

表 2.7.2 - 34 PK 情報を有する全患者の疾患状態連続変数データ

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
PD-L1 expression^a (%)	2 {NC} (0-100) [521]	0 {NC} (0-95) [11]	2 {NC} (0-100) [14]	2 {NC} (0-100) [546]
Tumor burden (mm)	60 {NC} (0-750) [49]	55.5 {58.5} (15-195) [1]	60 {NC} (0-404) [0]	60 {NC} (0-750) [50]
Relative dose intensity (%)	100 {96.6} (21.6-112) [0]	99.9 {98.6} (84.8-109) [0]	99.4 {94.8} (50-105) [0]	100 {96.6} (21.6-112) [0]

Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5.

Numbers are median {geometric mean} (range) [missing (absolute number)].

n: number of subjects, NC: not calculable.

a PD-L1 expression categories are shown for 3 thresholds: the % of tumor cells staining with any intensity, the number of subjects with at least 1% of tumor cells staining with any intensity, and the number of subjects with at least 5% of tumor cells staining with any intensity.

表 2.7.2 - 35 PK 情報を有する全患者の疾患状態カテゴリー変数データ

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
PD-L1 expression^a (1%)				
Negative (<1%)	352 (23.6%)	31 (60.8%)	16 (18.2%)	399 (24.5%)
Positive (≥1%)	617 (41.4%)	9 (17.6%)	58 (65.9%)	684 (42%)
Missing	521 (35%)	11 (21.6%)	14 (15.9%)	546 (33.5%)
PD-L1 expression^a (5%)				
Negative (<5%)	575 (38.6%)	31 (60.8%)	54 (61.4%)	660 (40.5%)
Positive (≥5%)	394 (26.4%)	9 (17.6%)	20 (22.7%)	423 (26%)
Missing	521 (35%)	11 (21.6%)	14 (15.9%)	546 (33.5%)
Number of non-target lesions				
1	309 (20.7%)	20 (39.2%)	13 (14.8%)	342 (21%)
2	297 (19.9%)	11 (21.6%)	12 (13.6%)	320 (19.6%)
3	216 (14.5%)	10 (19.6%)	9 (10.2%)	235 (14.4%)
4	100 (6.71%)	3 (5.88%)	10 (11.4%)	113 (6.94%)
5	80 (5.37%)	2 (3.92%)	13 (14.8%)	95 (5.83%)
6	36 (2.42%)	0 (0%)	10 (11.4%)	46 (2.82%)
7	28 (1.88%)	0 (0%)	3 (3.41%)	31 (1.9%)
8	19 (1.28%)	0 (0%)	4 (4.55%)	23 (1.41%)
9	6 (0.403%)	0 (0%)	1 (1.14%)	7 (0.43%)
10	9 (0.604%)	0 (0%)	2 (2.27%)	11 (0.675%)
11	5 (0.336%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.307%)
12	1 (0.0671%)	0 (0%)	1 (1.14%)	2 (0.123%)
13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
14	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
15	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
16	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
17	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18	1 (0.0671%)	0 (0%)	2 (2.27%)	3 (0.184%)
Missing	381 (25.6%)	5 (9.8%)	8 (9.09%)	394 (24.2%)
ECOG status				
Fully active (0)	550 (36.9%)	35 (68.6%)	49 (55.7%)	634 (38.9%)
Restricted in physically strenuous activity (1)	935 (62.8%)	16 (31.4%)	39 (44.3%)	990 (60.8%)
Ambulatory, capable of self care but unable to work (2)	4 (0.268%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.246%)
Capable of only limited self care (3)	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Number of prior anti-cancer therapies (NACT)				

CONFIDENTIAL
INFORMATION

108/114

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
1	406 (27.2%)	4 (7.84%)	52 (59.1%)	462 (28.4%)
2	332 (22.3%)	14 (27.5%)	26 (29.5%)	372 (22.8%)
3	221 (14.8%)	15 (29.4%)	7 (7.95%)	243 (14.9%)
4	141 (9.46%)	13 (25.5%)	3 (3.41%)	157 (9.64%)
5	94 (6.31%)	3 (5.88%)	0 (0%)	97 (5.95%)
6	58 (3.89%)	1 (1.96%)	0 (0%)	59 (3.62%)
7	36 (2.42%)	0 (0%)	0 (0%)	36 (2.21%)
8	25 (1.68%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (1.53%)
9	14 (0.94%)	1 (1.96%)	0 (0%)	15 (0.921%)
10	11 (0.738%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (0.675%)
11	4 (0.268%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.246%)
12	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
13	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
14	1 (0.0671%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.0614%)
Missing	145 (9.73%)	0 (0%)	0 (0%)	145 (8.9%)
Immunogenicity status (HAHA, ever) ^b				
Never positive (0)	1396 (93.7%)	48 (94.1%)	85 (96.6%)	1529 (93.9%)
Ever positive (1)	55 (3.69%)	3 (5.88%)	3 (3.41%)	61 (3.74%)
Missing	39 (2.62%)	0 (0%)	0 (0%)	39 (2.39%)

Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5.

n: number of subjects.

Numbers are count (percentage).

a PD-L1 expression categories are shown for 3 thresholds: the % of tumor cells staining with any intensity, the number of subjects with at least 1% of tumor cells staining with any intensity, and the number of subjects with at least 5% of tumor cells staining with any intensity.

b HAHA (ever) as used in the Pop PK analysis included 13 unconfirmed positive results from study EMR100070-001; 61 (3.74%) were confirmed.

表 2.7.2 - 36 PK 情報を有する全患者のプロセス製剤及び併用薬剤の情報

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
Formulation^a				
Process A	557 (37.4%)	40 (78.4%)	88 (100%)	685 (42.1%)
Process B	482 (32.3%)	9 (17.6%)	0 (0%)	491 (30.1%)
Both Process A and B	128 (8.59%)	1 (1.96%)	0 (0%)	129 (7.92%)
At least 1 missing lot number	323 (21.7%)	1 (1.96%)	0 (0%)	324 (19.9%)
Concomitant paracetamol				
No	61 (4.09%)	1 (1.96%)	0 (0%)	62 (3.81%)
Yes	1429 (95.9%)	50 (98%)	88 (100%)	1567 (96.2%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant ibuprofen				
No	1174 (78.8%)	51 (100%)	72 (81.8%)	1297 (79.6%)
Yes	316 (21.2%)	0 (0%)	16 (18.2%)	332 (20.4%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant acetylsalicylic acid				
No	1245 (83.6%)	51 (100%)	67 (76.1%)	1363 (83.7%)
Yes	245 (16.4%)	0 (0%)	21 (23.9%)	266 (16.3%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant opioids				
No	552 (37%)	32 (62.7%)	32 (36.4%)	616 (37.8%)
Yes	938 (63%)	19 (37.3%)	56 (63.6%)	1013 (62.2%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant systemic corticosteroids				
No	1020 (68.5%)	33 (64.7%)	65 (73.9%)	1118 (68.6%)
Yes	470 (31.5%)	18 (35.3%)	23 (26.1%)	511 (31.4%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant biologics				
No	988 (66.3%)	36 (70.6%)	85 (96.6%)	1109 (68.1%)
Yes	502 (33.7%)	15 (29.4%)	3 (3.41%)	520 (31.9%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Previous biologics				
No	1028 (69%)	40 (78.4%)	88 (100%)	1156 (71%)
Yes	462 (31%)	11 (21.6%)	0 (0%)	473 (29%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Premedication with diphenhydramine				
No	401 (26.9%)	7 (13.7%)	29 (33%)	437 (26.8%)
Yes	1089 (73.1%)	44 (86.3%)	59 (67%)	1192 (73.2%)

CONFIDENTIAL
INFORMATION

110/114

Covariate	EMR100070-001 (n=1490)	EMR100070-002 (n=51)	EMR100070-003 (n=88)	Total (n=1629)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Premedication with acetaminophen				
No	334 (22.4%)	4 (7.84%)	28 (31.8%)	366 (22.5%)
Yes	1156 (77.6%)	47 (92.2%)	60 (68.2%)	1263 (77.5%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Source: Module 5.3.3.5 PopPk report Table 5.

n: number of subjects.

Numbers are count (percentage).

a: The Pop PK does not impute Formulation for subjects with missing lot information on the eCRF, including when due to skipped dose.

表 2.7.2 - 37 臨床薬理及び心臓関連の安全性の概要

Therapeutic dose	10 mg/kg of avelumab once every 2 weeks (Q2W) (the maximum proposed clinical dosing regimen) After the first dose with the maximum proposed clinical dosing regimen, the observed geometric mean (CV%): C_{max} 294 µg/mL (32.5%), $AUC_{0-day14}$: 25200 µg*hr/mL (25.3%), and $AUC_{0-∞}$: 27700 µg*hr/mL (27.0%) in non-Japanese subjects ^a , C_{max} 179 µg/mL (19.6%), $AUC_{0-day14}$: 20100 µg*hr/mL (40.0%), and $AUC_{0-∞}$: 24000 µg*hr/mL (47.4%) in Japanese subjects ^b . At the steady state with the maximum proposed clinical dosing regimen, the observed geometric mean (CV%) of C_{max} (at Day 127) 307 µg/mL (14.0%) in non-Japanese subjects ^a , C_{EOI} (at Day 127) 208 µg/mL (42.1%) in Japanese subjects ^b and the estimated steady state geometric mean (CV%) of AUC_{0-tau} 26214 µg*hr/mL (35.4%) based on Population PK analysis ^c	
Maximum tolerated dose	MTD not reached in human; 20 mg/kg Q2W was studied and was found to be well tolerated in human. ^{d,e} NOAEL: 140 mg/kg in cynomolgus monkeys ^j	
Principal adverse events	No dose limiting adverse events were observed at the 10 mg/kg dose level. As of 20 November 2015, the most frequently observed treatment-emergent adverse events (incidence > 10%) in study EMR100070-001 (all patients treated at the dose of 10 mg/kg of avelumab once every 2 weeks) were fatigue (28.8%), nausea (22.5%), constipation (17.1%), infusion-related reaction (16.9%), diarrhea (16.7%), weight decreased (15.5%), decreased appetite (16.0%), vomiting (14.7%), anemia (12.9%), abdominal pain (12.7%), pyrexia (12.5%), cough (11.6%), dyspnoea (11.2%) and back pain (10.6%). Identified risks with avelumab include immune-related adverse events (11.4%) and infusion related reactions (24.2%) ^d . In study EMR100070-002, as of 20 November 2015, the most frequently observed treatment-emergent adverse events (incidence > 33%) among patients treated at the dose of 10 mg/kg of avelumab once every 2 weeks in dose escalation were stomatitis (50.0%), pyrexia (33.3%), white blood cell count decreased (33.3%) and infusion related reaction (33.3%). Identified risks with avelumab include infusion related reactions (33.3%). The most frequently observed treatment-emergent adverse events (incidence > 10%) among patients in expansion were anaemia (26.5%), nausea (20.6%), decreased appetite (20.6%), pruritus (17.6%), abdominal pain (14.7%), vomiting (14.7%), pyrexia (14.7%), dry skin (14.7%), infusion related reaction (14.7%), fatigue (11.8%) and rash (11.8%). Identified risks with avelumab include immune-related adverse events (11.8%) and infusion related reactions (14.7%) ^e . In the 3 Japanese subjects in Study EMR100070-003, one of them had a grade 2 irAE nephritis resulting in sequelae of grade 3 creatinine increase leading to treatment discontinuation ^f .	
Maximum dose tested ^d	Single Dose	20 mg/kg
	Multiple Dose	20 mg/kg Q2W and the median avelumab treatment duration was 10 weeks (range 1-64 weeks).
Exposures achieved at maximum tested dose	Single Dose	The observed geometric mean (CV%) after first dose in study EMR100070-001: C_{max} 470 µg/mL (29.9%), $AUC_{0-day14}$ 38300 µg*hr/mL (42.0%), and $AUC_{0-∞}$ 42700 µg*hr/mL (47.6%) ^a The observed geometric mean (CV%) after first dose in study EMR100070-002: C_{max} 459 µg/mL (13.6%), $AUC_{0-day14}$ 47000 µg*hr/mL (22.8%), and $AUC_{0-∞}$ 53700 µg*hr/mL (24.3%) ^b
	Multiple Dose	Study EMR100070-001: Observed largest geometric mean (CV%) of C_{max} : 505 µg/mL (32.5%) ^a Because dose-proportional AUC_{0-tau} at steady-state from 3 to 20 mg/kg, the projected AUC_{0-tau} at 20 mg/kg is 2* AUC_{0-tau} at 10 mg/kg: 52428 (2*26214) µg*hr/mL Study EMR100070-002: Observed largest geometric mean (CV%) of C_{EOI} : 575 µg/mL (11.2%) ^b . AUC at steady-state was not investigated.
Range of linear PK ^{a,b}	C_{max} and AUC (after 1 st dose): 3 to 20 mg/kg every 2 weeks C_{trough} (after the 1 st dose): 10 to 20 mg/kg	
Accumulation at steady state	The calculated accumulation ratio was 1.25 based on the terminal half-life of 6.1 days and 2 week dosing regimen ^c	
Metabolites	Amino acids	

Absorption	Absolute/Relative Bioavailability	Not applicable (N/A) for iv infusion
	T _{max}	Observed median (range) for parent at 10 mg/kg after the first dose: 1.5 hours (1-25 hours) ^c and 1.5 hours (1 – 3 hours) ^b Median (range) for metabolites: N/A
Distribution	V _d /F or V _d	Calculated geometric mean (CV%): V _{ss} 4.73 (44.2%) from Pop PK ^c
	% bound	Mean (CV%): N/A
Elimination	Route	Primary route; percent dose eliminated: expected to be 100% proteolytic catabolism Other routes: N/A
	Terminal t _{1/2}	Observed geometric mean (CV%) of terminal t _{1/2} for parent: 94.6 hours or 3.9 days (22.0%) ^a and 122 hours or 5.1 days (33.1%) ^b Calculated terminal t _{1/2} based on Pop PK analysis across all dose levels was 146 hours (6.1 days) ^c Mean (CV%) for metabolites: N/A
	CL/F or CL	Estimated geometric mean (CV%) of CL: 0.0268 L/hr (30.4%) from Pop PK analysis ^c
Intrinsic Factors ⁱ	Age	There was no influence of age on avelumab PK according to the Pop PK analysis.
	Sex	Male subjects had a 19.9% higher clearance and a 20.3% higher V ₁ than female subjects based on the Pop PK analysis.
	Race	There was no influence of race on avelumab PK according to the Pop PK analysis.
	Hepatic & Renal Impairment	There was no influence of eGFR on avelumab CL. No influence of hepatic impairment on avelumab PK was found based on the Pop PK analysis.
	Other factors	Albumin concentration was found to be related to CL. As albumin levels increase, avelumab CL decreases which leads to a marginal increases in AUC values. Baseline weight was found to influence CL and V ₁ in a Pop PK analysis. Subjects with a large-weight tend to have a marginal increase in the exposure relative to the median exposure when weight-based dosing was used. Baseline tumor size was related to clearance: the larger the tumor size leads to a modest increase in clearance and a lower exposure. Premedication for iv infusion, acetaminophen, was found to be related to Q and V ₂ , which should have only a marginal effect on exposure. The 3 mg/kg dose group showed a 26.0% higher clearance compared to the other dose groups, resulting in a relatively lower exposure (however this result was based only on 18 subjects). Immunogenicity was found to be related to decreased V ₂ , resulting in lower trough concentrations. Avelumab PK varies by tumor type. For MCC subjects the clearance was lower by 22.4%, resulting in a higher AUC _{ss} , compared to all other tumor types. All other effects of tumor type had only marginal effects on exposure. None of the effects necessitates a dosage adjustment.
Extrinsic Factors	Drug interactions	DDI is not expected.
	Food Effects	N/A
Preclinical Cardiac Safety ^j	In line with guidelines ICH S6(R1) and S9, the investigation of safety pharmacologically relevant parameters of the cardiovascular, respiratory and central nervous system was included in the 4-week i.v. repeat-dose toxicity study and in the pivotal 13-week i.v. repeat dose toxicity study in cynomolgus monkeys. In both toxicity studies, heart rate, electrocardiogram, arterial blood pressure, respiratory rate, central nervous system parameters and body temperature were unaffected by the treatment with avelumab at the high dose level of 140 mg/kg. In vitro hERG study: N/A	

CONFIDENTIAL
INFORMATION

113/114

Clinical Cardiac Safety	Based on database cutoff date 20 November 2015, the number of subjects studied in study EMR100070-001, a phase I clinical studies at different drug dose levels in different solid tumors are: 13 (3 mg/kg), 1452 (10 mg/kg), and 21 (20 mg/kg). Based on database cutoff date 20 November 2015, out of 1452 subjects treated with 10 mg/kg of avelumab in study EMR100070-001 every 2 weeks, following events were observed: Electrocardiogram QT prolonged and Syncope in 11 subjects each (0.8%), Seizure in 7 subjects (0.5%), Ventricular tachycardia in 1 subject (0.1%). The Sponsor's continuous medical review and signal detection activities did not yield a pro-arrhythmic safety signal so far ^{d,e} .
-------------------------	--

AUC: area under the serum concentration-time curve; AUC_{0-day14}: area under the serum concentration-time curve through 14 days; AUC_{0-∞}: area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity; AUC_{0-tau}: area under the serum concentration-time curve through time tau; CL: total systemic clearance; C_{EOI}: concentration at the end of infusion; C_{max}: maximum observed concentration; CV%: coefficient of variation, DDI: drug-drug interaction; hERG: human Ether-à-go-go-Related Gene; ICH: International Conference on Harmonization; iv: intravenous; MTD: maximum tolerated dose; N/A: not applicable; NOAEL: no observed adverse effect level; Pop PK: population pharmacokinetic(s); PK: pharmacokinetic(s); Q: intercompartmental clearance; Q2W: every two weeks; V1: volume of central compartment; V2: volume of peripheral compartment.

- a. Refer to EMR100070-001 CSR, Section 11.3.1
- b. Refer to EMR100070-002 CSR, Section 11.3.1
- c. Refer to Module 5.3.3.5 PopPk Report Section 5.5.4
- d. Refer to EMR100070-001 CSR
- e. Refer to EMR100070-002 CSR
- f. Refer to EMR100070-003 CSR
- g. Refer to EMR100070-001 CSR Table 15.4.1.1.7
- h. Refer to EMR100070-002 CSR Table 15.4.1.1.7
- i. Refer to Module 5.3.3.5 PopPk Report Section 2
- j. Refer to Module 2.6.2.4 and Module 2.4.2.4

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

1	背景及び概観.....	8
1.1	メルケル細胞癌を適応とするアベルマブの開発計画の概要.....	10
1.2	主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験）の概要.....	13
1.2.1	患者集団	13
1.2.2	用量の選択	14
1.2.3	治療法	14
1.2.4	主要評価項目及びその他の有効性評価項目	15
1.2.5	健康関連の生活の質.....	18
1.2.6	統計手法	19
1.3	観察研究 100070-Obs001 の概要.....	20
2	個々の試験結果の要約.....	20
2.1	主要な試験（EMR100070-003 試験）の概要.....	20
2.1.1	患者集団	23
2.1.1.1	被験者の内訳及び治験薬への曝露.....	23
2.1.1.2	人口統計学的及びベースライン時の特性.....	25
2.1.2	有効性の成績.....	29
2.1.2.1	最良総合効果（主要評価項目）及び客観的奏効率.....	29
2.1.2.2	奏効の持続性及び奏効までの期間.....	30
2.1.2.3	奏効の特性.....	34
2.1.2.4	無増悪生存期間.....	37
2.1.2.5	無増悪生存期間及び直近の抗がん剤治療時の無増悪期間.....	41
2.1.2.6	全生存期間.....	42
2.1.2.7	感度分析.....	44
2.1.2.8	免疫関連最良総合効果.....	45
2.1.2.9	患者の報告に基づく評価：健康関連の生活の質.....	46
2.2	観察研究 100070-Obs001 の概要.....	48
2.3	サブグループでの結果の比較.....	50
3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	54
3.1	二次療法以降の被験者に対する観察研究 100070-Obs001 と主要な第 II 相試験 （EMR100070-003 試験）の結果の比較.....	54
3.1.1	観察研究 100070-Obs001 の被験者の内訳.....	54
3.1.2	患者集団	59
3.1.3	有効性	60
3.1.3.1	観察研究 100070-Obs001 の感度分析	63
3.2	ステージ IV のメルケル細胞癌患者に二次療法の化学療法を投与した文献と二次療法以降の アベルマブを投与した主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験）の結果の比較	64
3.3	実臨床で一次療法の化学療法を受けた患者との結果の比較.....	67
3.4	日本人に対する有効性.....	69

4	申請後に得られた有効性の結果.....	70
4.1	EMR100070-003 試験治験総括報告書補遺 2.....	70
4.1.1	被験者の内訳 – パート A, 6 ヶ月及び 12 ヶ月追跡調査解析	71
4.1.2	最良総合効果.....	72
4.1.3	奏効期間	73
4.1.4	無増悪生存期間.....	76
4.1.5	全生存期間	77
4.1.6	サブグループ別の有効性評価項目	79
4.1.6.1	PD-L1 のサブグループ別の有効性.....	79
4.1.6.2	免疫組織化学的検査によるメルケル細胞ポリオーマウイルス発現状況	84
4.1.6.3	ベースライン時の腫瘍量.....	85
4.1.6.4	全身療法の前治療レジメン数.....	87
4.1.6.5	ベースライン時の内臓転移.....	88
4.2	EMR100070-003 試験テクニカルレポート 1.....	90
4.2.1	最良総合効果.....	91
4.2.2	奏効期間	92
4.2.3	無増悪生存期間.....	94
5	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	94
6	効果の持続、耐薬性.....	95
7	考察及び結論.....	95
8	付録.....	99
8.1	付録 1：最良総合効果が完全奏効又は部分奏効であった被験者の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧.....	99

表一覧

表 2.7.3- 1	主要な試験（EMR100070-003 試験）と観察研究 100070-Obs001 の主なデザインの特性.....	11
表 2.7.3- 2	無増悪生存期間の一般的な打ち切り基準.....	17
表 2.7.3- 3	特別な症例を対象とした無増悪生存期間の打ち切り基準.....	17
表 2.7.3- 4	有効性成績の要約（ITT 集団）	22
表 2.7.3- 5	被験者の内訳及び主な試験中止理由（スクリーニング解析対象集団）	24
表 2.7.3- 6	アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）	25
表 2.7.3- 7	主な人口統計学的及びベースライン時の特性（ITT 集団）	26
表 2.7.3- 8	メルケル細胞癌患者の病歴（ITT 集団）	27
表 2.7.3- 9	独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果（ITT 集団）	29
表 2.7.3- 10	独立評価項目レビュー委員会判定による奏効期間及び持続的奏効率（ITT 集団）	31
表 2.7.3- 11	独立評価項目レビュー委員会及び治験担当医師の判定による奏効までの期間（ITT 集団）	33
表 2.7.3- 12	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（ITT 集団）	38

表 2.7.3- 13	治験担当医師の判定による免疫関連無増悪生存期間 (ITT 集団)	40
表 2.7.3- 14	全生存期間 (ITT 集団)	43
表 2.7.3- 15	確定最良総合効果の感度分析.....	45
表 2.7.3- 16	治験担当医師の判定による免疫関連最良総合効果 (ITT 集団)	46
表 2.7.3- 17	7 週目の腫瘍サイズの変化量と健康関連の生活の質スコアの変化量の相関性 (ITT 集団)	47
表 2.7.3- 18	二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者の除外理由 (パート A)	58
表 2.7.3- 19	二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者選択の概要 (パート B)	59
表 2.7.3- 20	二次療法以降の患者の人口統計学的及びベースライン時の特性	60
表 2.7.3- 21	主要な試験 (EMR100070-003 試験) と観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者の結果.....	62
表 2.7.3- 22	観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者の最良総合効果及び客観的奏効率	63
表 2.7.3- 23	観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者のその他の有効性の結果	64
表 2.7.3- 24	EMR100070-003 試験の結果とヒストリカル対照とした文献の二次療法の患者の結果	66
表 2.7.3- 25	一次療法を受けた患者の人口統計学的及びベースライン時の特性.....	68
表 2.7.3- 26	一次療法としての化学療法及び二次療法以降のアベルマブ投与の有効性の結果	69
表 2.7.3- 27	被験者の内訳及び主な試験中止理由 (スクリーニング解析対象集団)	71
表 2.7.3- 28	独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果 (ITT 集団)	72
表 2.7.3- 29	独立評価項目レビュー委員会判定による奏効期間 (ITT 集団)	73
表 2.7.3- 30	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 (ITT 集団)	76
表 2.7.3- 31	全生存期間 (ITT 集団)	78
表 2.7.3- 32	PD-L1 のサブグループ別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)	81
表 2.7.3- 33	免疫組織化学的検査によるメルケル細胞ポリオーマウイルス発現状況のサブグループ別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)	84
表 2.7.3- 34	ベースライン時腫瘍量のサブグループ別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)	86
表 2.7.3- 35	全身療法の前治療レジメン数別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)	87
表 2.7.3- 36	内臓転移の有無別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)	89
表 2.7.3- 38	独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果 (FAS)	92
表 2.7.3- 39	IERC 判定による無増悪生存期間 (FAS-B)	94
表 2.7.3- 40	二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者へのアベルマブ投与による主な有効性の結果と観察研究及び文献に基づく化学療法の結果との比較.....	97
表 2.7.3- 41	RECIST 1.1 を用いた独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果が完全奏効であった被験者 (n=8) の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧 (EMR100070-003 試験)	100
表 2.7.3- 42	RECIST 1.1 を用いた独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果が部分奏効であった被験者 (n=20) の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧 (EMR100070-003 試験)	102

図一覧

図 2.7.3- 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)	32
図 2.7.3- 2	独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果別の月あたりの標的病変のベースラインからの変化率 (ITT 集団)	35
図 2.7.3- 3	標的病変の SLD のベースラインからベースライン後の最良値までの変化量 (ITT 集団)	36
図 2.7.3- 4	EMR100070-003 試験で大きな腫瘍の退縮が認められた 1 名	37
図 2.7.3- 5	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 曲線 (ITT 集団)	39
図 2.7.3- 6	免疫関連無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)	41
図 2.7.3- 7	無増悪生存期間と転移性疾患に対する直近の抗がん剤治療時の無増悪期間の比較 (ITT 集団)	42
図 2.7.3- 8	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)	44
図 2.7.3- 9	7 週目の腫瘍サイズの変化量と Functional Assessment of Cancer Therapy -Melanoma 総スコアの変化量の相関性 (ITT 集団)	48
図 2.7.3- 10	ORR のサブグループ解析のフォレストプロット (ITT 集団)	51
図 2.7.3- 11	二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者の選択過程 (パート A)	55
図 2.7.3- 12	二次療法以降又は一次療法の患者選択の流れ (パート A)	57
図 2.7.3- 13	主要な試験 (EMR100070-003 試験)、観察研究 100070-Obs001 (免疫が正常な患者) 及び文献 (Iyer ら 2016) の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線	67
図 2.7.3- 14	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)	70
図 2.7.3- 15	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)	75
図 2.7.3- 16	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 曲線 (ITT 集団)	77
図 2.7.3- 17	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)	79
図 2.7.3- 18	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 曲線 (ITT 集団、1%及び 5%のカットオフでの PD-L1 発現状況別)	82
図 2.7.3- 19	独立評価項目レビュー委員会判定による全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、1%及び 5%のカットオフでの PD-L1 発現状況別)	83
図 2.7.3- 20	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、未確定奏効までの期間、及び未確定奏効の期間 (FAS-C)	93

略号一覧

略号	英語	日本語
1L	first-line chemotherapy	一次療法
2L	second-line chemotherapy	二次療法
2L+	second-line or later chemotherapy	二次療法以降
3L	third-line chemotherapy	三次療法
AE	adverse event	有害事象
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DOR	duration of response	奏効期間
DRR	durable response rate	持続的奏効率
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EHR	electronic health record	electronic health record
EMR	electronic medical records	electronic medical records
EQ-5D	EuroQol-EQ-5D	EuroQol-EQ-5D
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – Global	Functional Assessment of Cancer Therapy – Global
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
F/U	follow up	follow up
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRQoL	health-related quality of life.	health-related quality of life.
IERC	Independent Endpoint Review Committee	独立評価項目レビュー委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IHC-MCPyV	Merkel cell polyoma virus status determined by immunohistochemistry	Merkel cell polyoma virus status determined by immunohistochemistry
iKM	iKnow Med	iKnow Med
irBOR	immune-related best overall response	免疫関連最良総合効果
irPFS	immune-related progression-free survival	免疫関連無増悪生存期間

略号	英語	日本語
irRC	immune-related response criteria	immune-related response criteria
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
iv	intravenous	静脈内投与
KM	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier
LN	lymph node	lymph node
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性メルケル細胞癌
MCPyV	Merkel cell polyoma virus	メルケル細胞ポリオーマウイルス
N/n	number of subjects	number of subjects
NA	not available/ not applicable	not available/ not applicable
NE	not estimable/ not evaluable	not estimable/ not evaluable
NTL	nontarget lesion	nontarget lesion
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCR-MCPyV	Merkel cell polyoma virus status determined by polymerase chain reaction	Merkel cell polyoma virus status determined by polymerase chain reaction
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
PP	per protocol	Per protocol
PR	partial response	部分奏効
QOL	quality of life	生活の質
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1
SLD	sum of target lesion diameters	標的病変の長径和
SD	stable disease	安定
TL	target lesion	target lesion
TTD	time to treatment discontinuation	time to treatment discontinuation
TTP	time to progression	無増悪期間
UNK	unknown	unknown

略号	英語	日本語
■	■	■

1 背景及び概観

メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma; MCC）は重篤で、生命を脅かす疾患であり、承認された治療法及びエビデンスに基づく標準療法は存在しない。MCC は、メルケル細胞ポリオーマウイルス（Merkel cell polyoma virus; MCPyV）、紫外線への曝露、免疫抑制及び高齢と関連のある侵襲性の皮膚悪性腫瘍である（Agelli 及び Clegg 2003、Feng ら 2008）。この希少な皮膚悪性腫瘍は神経内分泌腫瘍に分類され、高い局所再発率、内臓転移率及び死亡率を伴っている（Becker 2010、Boccardo ら 2012）。MCC は、Toker により皮膚の索状癌として最初に報告された（Toker 1972）。診断時、ほとんどの MCC 患者は局所性疾患を有し（70%～80%）、所属リンパ節転移は 9%～26%、遠隔転移は 1%～4%認められる（Pectasides ら 2006）。しかし、MCC の局所転移、リンパ節転移及び遠隔転移の頻度は、幅広い値（20%～75%）が報告されている（Prieto Muñoz ら 2013）。米国では、2011 年の年間 MCC 罹患率は 100000 人あたり 0.79 名と推定されている（Fitzgerald ら 2015）。欧州での 1995～2002 年の罹患率は 100000 人あたり 0.13 名と報告されている（van der Zwan ら 2013）。日本での MCC の総患者数は不明であるが、日本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 患者総数は 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皮膚悪性腫瘍患者総数 21670 名のおよそ 0.5%に相当する（Ishihara ら 2008）。

臨床的有効性の概要では、ステージ IV、M1（所属リンパ節を越えた転移）又は遠隔転移を伴う MCC を転移性メルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）と定義した。これまでの報告では診断時の年齢の中央値は約 76 歳であり、患者の 5%～12%で転移性疾患が認められる（Agelli 及び Clegg 2010、Fitzgerald ら 2015、Allen ら 2005、Lemos ら 2010）。mMCC は診断時に認められることは少なく、mMCC 患者の生存率は低い。Santamaria-Barria らの報告で、161 名の MCC 患者ではステージ IV の疾患は 15 名（9%）で認められた。これらの患者の 5 年生存率は 0%であり、死亡までの期間の中央値は 6 カ月、平均値は 7.8 カ月であった（Santamaria-Barria ら 2013）。MCC は診断後に転移を生じ易く、診断後 3 年以内に mMCC へ進行する患者が多い（Lemos ら 2010、Allen ら 2005）。また、全 MCC 患者のうち最大 6%がステージ IV の患者であると報告されている（Fields ら 2011、Allen ら 2005）。mMCC 患者の生存率は低く、5 年生存率は 0%～18%と報告されている（Allen ら 2005、Lemos ら 2010、Santamaria-Barria ら 2013）。最近の報告では、遠隔転移を有する 784 名の患者の 5 年生存率は 13.5% [95%信頼区間（confidence interval; CI）：11.0～16.3] と報告されている（Harms ら 2016）。日本では、MCC 患者 372 名のうち、21 名がステージ IV と診断され、ステージ IV の患者の 2 年生存率及び 5 年生存率はそれぞれ 31%及び 0%であったと報告されている（古場ら 2015）。

MCC への免疫認識が存在することを支持する幾つかのエビデンスが示されている。MCPyV は MCC 患者の約 80%に存在し、免疫組織化学的検査を用いて評価したサンプルでの発現割合は 97%に達する（Feng ら 2008、Santos-Juanes ら 2015、Rodig ら 2012）。日本では MCC 患者の 72%が MCPyV 陽性と判定され、この感染割合は他国での値と類似している（山崎ら 2014）。このウイルスは DNA に取り込まれ、MCPyV 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 ら 2008、Bhatia ら 2011）。ウイルス陰性腫瘍では、紫外線曝露と関連する mutation burden の特徴は腫瘍形成で重要であり、新生抗原の発現増加、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 ら 2015、Goh ら 2016、Harms ら 2015）。ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus; HIV）感染、特定の血液悪性疾患及び固形臓器移植による免疫抑制

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 集団の約 8%~10%である (Heath ら 2008、Paulson ら 2013)。

MCC は化学療法に感受性を示すが、奏効期間 (duration of response; DOR) は短く、長期の奏効が得られる事例は少ない。米国総合がん情報ネットワークガイドラインでは、ステージ IV の MCC に対する化学療法は「…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, 2016)。同様に、最近の欧州のガイドライン (Lebbe ら 2015) 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 ヶ月で、高齢患者で毒性が強い」と記載されている。局所進行性又は転移性 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割合は 7.7% であり、65 歳を超える患者の死亡率は 16%であった (Voog ら 1999)。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割合は 3.4%であった (Tai ら 2000)。以上より、mMCC は新たな治療選択肢への医療ニーズが大きい非常に希少な疾患である。

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 モノクローナル抗体である。PD-L1 は、免疫チェックポイントとして上皮細胞、血管内皮細胞 (Fife 及び Pauken 2011、Riley 2009) 及び多くの免疫細胞に発現しており、腫瘍細胞が免疫を回避する際に利用されている。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) 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 細胞の抑制作用が減弱され、細胞傷害性 T 細胞の応答が回復することが期待される (Sharma 及び Allison 2015)。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の既知の役割及び PD-L1 発現と癌の予後との高い相関性から、PD-L1/PD-1 相互作用を遮断する免疫療法は、非常に有望な戦略であると考えられる。

細胞傷害性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの結晶化可能断片領域の受容体との結合に関する特定の条件下で、アベルマブが抗体依存性細胞傷害を介して抗腫瘍活性を発揮する別の作用機序が存在する可能性が示されている (Boyerinas ら 2015)。T 細胞応答の抑制に対する PD-L1 の役割の重要性から、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。これまでに 1600 名を超える成人被験者がアベルマブの投与を受けている。

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 ら 2013、Afanasiev ら 2013)。さらに、PD-L1 及び PD-1 受容体の両方の発現が亢進することに伴い、MCPyV 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 ら 2013、Iyer ら 2011)。免疫関連抑制マーカーのこれらの発現パターンは、MCC に対する免疫チェックポイント阻害薬による治療の可能性を探索する根拠となっている。さらに、ウイルス陰性腫瘍では新抗原の発現増加 (Harms ら 2015、Goh ら 2016、Wong ら 2015) 及び免疫認識の可能性を伴う紫外線による変異原性が認められることが最近報告されている。最近、ステージ IIIb/IV の MCC 患者を対象とした小規模な第 II 相試験で、一次療法 (first-line chemotherapy; 1L) として投与した抗 PD-1 抗体製剤による腫瘍縮小効果が認められた (Nghiem ら 2016b)。これらの所見は抗 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。

臨床的有効性の概要では、最も予後不良な集団として、遠隔転移 (M1 又はステージ IV) を有し、転移後の 1L 後に疾患が進行した患者の均一な集団を対象とした、大規模でプロスペクティブな第 II 相試験でのアベルマブの有効性を要約している。さらに、アベルマブの有効性の結果を実臨床での化学療法の結果 (アベルマブの臨床試験の参考として実施したレトロスペクティブな観察研究の結果

及び文献の結果)と比較した。これらのデータは、mMCC 患者の治療でのアベルマブの必要性及びベネフィットを支持している。

1.1 メルケル細胞癌を適応とするアベルマブの開発計画の概要

臨床的有効性の概要では、アベルマブの適応を mMCC とすることを支持する主要な試験 (EMR100070-003 試験パート A、データカットオフ日: 2016 年 3 月 3 日) の結果を示し、参考として化学療法を受けた mMCC 患者を対象とした観察研究 100070-Obs001 の結果と比較した。加えて、EMR100070-003 試験パート B (データカットオフ日: 2016 年 12 月 30 日) の中間解析結果も示し考察した。

- EMR100070-003 試験 (mMCC 患者を対象にアベルマブの有効性及び安全性を検討する第 II 相、非盲検、多施設共同試験) は、mMCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg を投与した主要な第 II 相、単群試験であり、試験実施中である。本試験のパート A では 1L 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 患者を対象とした。これら二次療法以降 (second-line or later chemotherapy; 2L+) の被験者のデータは臨床的有効性の概要に含まれ、その詳細は 1.2 項に記載した。パート B の試験デザインはパート A と同様であるが、対象集団を未治療のステージ IV の mMCC 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、パート B の主要評価項目は最良総合効果 (best overall response; BOR) ではなく持続的奏効率 (durable response rate; DRR) とした。2016 年第 2 四半期から開始したパート B の中間解析結果も本臨床的有効性の概要に含めた。
- 観察研究 100070-Obs001 (化学療法後の mMCC 患者の臨床転帰を評価するレトロスペクティブな観察研究) は、第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) の対象集団と同様の患者集団での自然経過での参考情報を得ることを目的とする観察研究 (非介入、レトロスペクティブ) であり、既に完了している。観察研究 100070-Obs001 では安全性データは収集しなかった。

主要な試験 (EMR100070-003 試験) と観察研究 100070-Obs001 の主なデザインの特性を [表 2.7.3-1](#) に示す。EMR100070-003 試験パート A では 2L+患者にパート B では 1L 患者にアベルマブを投与した。観察研究 100070-Obs001 のパート A では米国の実臨床での 2L+及び 1L の化学療法の結果を示し、パート B では欧州での 2L+の化学療法の学術的成績を示した。各試験の詳細は以降の項に記載した。

表 2.7.3- 1 主要な試験（EMR100070-003 試験）と観察研究 100070-Obs001 の主なデザインの特徴

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 (confirmatory)	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
Setting	Outpatient	Outpatient	Mostly community	Mostly academic
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+
Avelumab dose	10 mg/kg, iv, once every 2 weeks	10 mg/kg, iv, 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	Durable response, defined as confirmed BOR of CR or PR according to RECIST 1.1, by central review by 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
Patient-reported Outcomes	Changes in EQ-5D and FACT-M scores; subject interviews	Changes in EQ-5D and FACT-M scores; subject interviews	None	None
Statistical considerations	Multiplicity adjustment in the primary analysis of BOR to	No multiplicity adjustment as no confirmatory interim analysis for	Descriptive analyses	Descriptive analyses

	account for group sequential testing approach, including repeated confidence intervals. Descriptive analyses for all other endpoints.	DRR. Descriptive analyses for all endpoints.		
--	---	--	--	--

Source: Study EMR100070-003 CSR 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; CR, complete response; DOR, duration of response; DRR, durable response rate; EQ-5D, EuroQol-EQ-5D; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma; IERC, Independent Endpoint Review Committee; iv, intravenous; MCC, Merkel cell carcinoma; mMCC, metastatic Merkel cell carcinoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; 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.

mMCC 患者でのアベルマブの有効性プロファイルの評価は臨床試験 1 試験 (EMR100070-003 試験、評価資料) 及び観察研究 1 試験 (100070-Obs001 試験、参考資料) に基づいて行われている。本項では有効性を評価するために実施された EMR100070-003 試験のデザインについて述べる。なお、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目的で実施した観察研究 1 試験 (100070-Obs001 試験) のデザインについても記述している。

1.2 主要な第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) の概要

第 II 相試験 EMR100070-003 試験は、アベルマブを mMCC への適応として申請するための主要な試験である。本試験は遠隔転移を有する患者にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する国際共同、単群試験として実施中であり、被験者登録は完了している。現在、進行性又は転移性の MCC に対する承認済みの治療法はないため、本試験を単群試験としたことは適切と考えた。また、生存期間延長のエビデンスを有する二次療法 (second-line chemotherapy; 2L) の化学療法は存在せず、標準療法も存在しないため、本試験で併用薬を用いないことは適切と考えた。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 ら 2009) を用いて判定した BOR とした。BOR は薬物の腫瘍縮小効果を直接評価できるため、単群試験の評価項目として適切と考えた。副次評価項目には、DOR、6 カ月目及び 12 カ月目の奏効状態、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) 及び OS が含まれた。EMR100070-003 試験は、mMCC の治療を対象としたこれまでで最も大規模 (n = 88) で、最も頑健な前向きプロスペクティブ試験である。本試験ではステージ IV (又は M1) の疾患を有する均一な集団を対象とした。本試験は主要評価項目 (RECIST 1.1 に基づく BOR) の判定を IERC が行った点、並びに奏効 [完全奏効 (complete response; CR) 及び部分奏効 (partial response; PR)] を 2 回目の腫瘍評価で検証し最終腫瘍評価として確定する点で頑健である。日本でアベルマブを申請するため、日本人の mMCC 患者で当該試験の組入れ基準に合致する者を、実施可能な範囲で最大限組み込むよう計画して実施した。

1.2.1 患者集団

主要な EMR100070-003 試験では、転移後に 1L 以上の化学療法を受けた後に疾患進行が認められた遠隔転移を伴う MCC 患者を対象としており、これは医療ニーズが最も大きい集団と考えたことによる。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 以上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、HIV 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。試験計画段階で、日本人患者を最大限組み入れることとした。

主な選択・除外基準を以下に示す：

- 組織学的に診断された MCC
 - 腫瘍細胞中のサイトケラチン 20 (又は実施医療機関での検査でパンサイトケラチン、AE1/AE3、Cam5.2 等の他の適切なサイトケラチン発現) の免疫組織化学的検出法による診断で MCC が確認された患者

- ・ 被験者は転移性疾患を有する患者のみとし、MCC が再発又は切除不能であるが非転移性の場合には除外した。
- ・ mMCC に対して化学療法による 1L 以上の治療歴があり、直近の化学療法の実施後に疾患が進行した患者を対象とした。具体的には、mMCC 治療として以下に示す化学療法を 1L 以上受けた者とした：シクロホスファミド、トポテカン、ドキシソルビシン、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、エトポシドに加えカルボプラチン又はシスプラチンの併用
- ・ 生検用検体の採取が可能な患者（新鮮な検体又は組入れ前 4 週間以内の検体、これらを採取できない場合は記録資料でも可）
- ・ 登録時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者
- ・ 余命が 12 週間以上と推定される患者
- ・ 過去 5 年以内に悪性疾患（MCC を除く）に罹患していない患者。ただし、根治的治療を行った一部の表在性腫瘍を除く。
- ・ RECIST 1.1 に基づき評価可能な 1 次元測定可能病変が 1 ヶ所以上ある患者（皮膚病変を含む）
- ・ PD-L1 又は MCPyV の発現状況に基づく被験者の選択は行わなかった。
- ・ アベルマブは免疫系を介して作用するため、免疫抑制薬による治療、HIV 感染、慢性リンパ性白血病を含む悪性疾患及び固形臓器移植などにより医原性又は後天性の免疫抑制状態にある患者は除外した。
- ・ 自己免疫疾患患者は除外した。
- ・ 免疫チェックポイント阻害薬又は T 細胞共刺激調節薬による治療歴がある患者は除外した。
- ・ 抗がん治療の併用は許容しなかった。

1.2.2 用量の選択

主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験）の用量は、アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与とした。設定根拠は、第 I 相試験（EMR100070-001 試験）で十分な安全性及び忍容性が認められ、20 mg/kg までの用量を投与した用量漸増パートで最大耐用量に到達しなかったことに基づいている [EMR100070-001 治験総括報告書（clinical study report; CSR）参照]。10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与時の末梢血単核細胞の PD-L1 の標的占有率は高く（90%超）、in vitro 及び ex vivo 試験で示された臨床的有用性が期待できる用量であると考えられた（EMR100070-001 試験 CSR 参照）。

1.2.3 治療法

アベルマブを 10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回静脈内投与した。腫瘍測定（放射線画像及び身体的診察による皮膚病変の評価を含む）を 6 週間ごとに実施し、RECIST 1.1 を用いて腫瘍縮小効果を判定した。治療は以下の時点まで継続した。

- ・ 治療不成功（臨床的に重大な悪化がない場合、画像診断による PD 後も治療を継続できた）

- 許容できない毒性
- 同意撤回
- 治験実施計画書に規定した治験又は治験薬の中止基準に抵触

治験担当医師により確定 CR が報告された被験者は、治験担当医師の判断で CR 確定後少なくとも 6 ヶ月間、最長で 12 ヶ月間の治療を受けることができた。治験担当医師が、12 ヶ月間を超える治療で被験者がベネフィットを得られる可能性があると考えた場合、治験依頼者と協議した上で治療が許可された。CR が確定した被験者で治療を終了した後に再発がみられ、その再発が本治験の終了前である場合は、治験担当医師の判断と医学専門家の合意の上で治療を 1 回再開することができた。治療を再開できる被験者は、毒性によりアベルマブによる治療を中止していない者とした。治療を再開した被験者は本治験への参加を継続し、治験実施計画書及び評価スケジュールの「進行まで」のスケジュールに従い治療と検査・観察を実施した。

被験者は治験薬投与と有効性及び安全性の評価を受けるために、定期的に来院した。

1.2.4 主要評価項目及びその他の有効性評価項目

主要な試験 (EMR100070-003 試験) の主要評価項目は、RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による BOR であった。BOR は客観的奏効率 (objective response rate; ORR) の算出に用い、ORR は腫瘍縮小効果を直接評価できるため、単群の第 II 相試験の評価項目として適切と考えた。本試験の対象集団に対する承認済み又はエビデンスに基づく治療法は存在しないため、単群のデザインは適切と考えた。

主要評価項目を補完するものとして、副次評価項目に、DOR、6 ヶ月目及び 12 ヶ月目の奏効状態、PFS 及び OS を含めた。

追加解析として、DRR、奏効までの期間、腫瘍縮小率、直近の化学療法実施時の無増悪期間 (time to progression; TTP) とアベルマブ投与時の PFS の比較及び臨床的に意義のある様々なサブグループ (前治療の化学療法のレジメン数、腫瘍サイズ、腫瘍部位など) の解析を行った。また、主要解析の結果の頑健性を評価するため、主要評価項目の感度分析を行った。

最良総合効果

主要評価項目は RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による確定 BOR であった。IERC は放射線専門医 1 名及び癌専門医 2 名を含む、最低 3 名から構成された。IERC の役割は、放射線画像所見及び身体所見 (皮膚病変マッピング/身体的評価) を確認し、RECIST 1.1 を用いて各被験者の各評価時点の腫瘍縮小効果を判定することであった。IERC の全ての構成メンバー、権限及び進行方法の詳細は、IERC によるレビューの開始前に規定された IERC 規約 (EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.1.16 参照) に記載した。IERC の主な特性を以下に示す：

- 評価者は独立しており、腫瘍縮小効果に対する治験担当医師の判定及び被験者の管理状態を知ることなく、レビュー及び被験者の評価を完了した。
- IERC 規約は IERC によるレビューの開始前に規定され、改訂時には評価者の再訓練を行うこととした。

- 各被験者の各来院時の全ての腫瘍の画像及び写真は、同じ放射線専門医がレビューした。
- ベースラインから最終来院時を通して、放射線専門医によるレビューは腫瘍評価の来院ごとに順番に実施し、腫瘍縮小効果の判定は次の来院のレビューを行う前に行った。
- レビューは段階的に行い、最初に放射線画像による RECIST の評価を実施し、次に IERC 委員による皮膚病変及び評価を確定するためのその他の臨床情報の評価を行った。
- データの品質管理は IERC 管理組織が行い、IERC 規約及び RECIST に基づく評価の一貫性を保証した。

確定 BOR は、治験薬投与開始から PD が記録されるまでの全ての腫瘍評価来院（次の抗がん治療開始時を除く）で得られた最良の腫瘍縮小効果で、以下に示す確定の要件を満たすものと定義した。確定 ORR は、確定 BOR が CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。

RECIST 1.1 に基づき、腫瘍縮小効果の確定の要件は以下の通りとした：

- CR 又は PR は 2 回目の腫瘍評価で検証し最終腫瘍評価として確定する必要がある、6 週間隔の定期的な評価スケジュールに従って、最初に奏効が観察されてから 6 週間後に確定することが望ましいが、最初に CR 又は PR が記録されてから少なくとも 5 週間の間隔を置くこととした。
- PR は、最初に PR が記録された次の評価時点よりも後の時点で確定することが可能であった。
- BOR を安定（stable disease; SD）と判定するための期間は、治験薬投与開始から 6 週後以降と定義した。

奏効期間

DOR は、RECIST 1.1 を用いた IERC 判定により奏効が確定した各被験者について、奏効が最初に観察された時点から PD が最初に観察された時点まで、又は最終腫瘍評価から 12 週間以内に死亡した場合は死亡が観察された時点までのいずれか早い方までの期間として算出した。最初の PD の日付の決定方法の詳細は IERC 規約に記載した。データカットオフ時点で奏効は確定しているが、最終腫瘍評価から 12 週間以内に PD も死亡も記録されていない被験者は、最終腫瘍評価日をもって DOR を打ち切りとした。

持続的奏効率

6 ヶ月の DRR は、6 ヶ月以上持続する客観的腫瘍縮小効果が認められた被験者の割合と定義した。DRR は EMR100070-003 試験の治験実施計画書では評価項目として規定していなかったが、ORR の結果に関する奏効の持続性を評価するための追加解析として算出した。6 ヶ月という期間は、化学療法を受けた mMCC 患者の短い DOR を考慮すると、臨床的に意義のある期間と考えられる。

無増悪生存期間

RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による PFS は、治験薬の初回投与日から進行（progressive disease; PD）が最初に観察された時点まで、又は最終腫瘍評価若しくは初回投与から 12 週間以内に死亡した場合は死亡が観察された時点のいずれか遅い方までの期間として算出した。最初の PD の日付の決定方法の詳細は IERC 規約に記載した。

本試験では打ち切り基準を以下のように規定した。

以下の両基準を満たす被験者に対しては、表 2.7.3-2 に示す一般的な打ち切り基準を適用した。

- ベースラインでの腫瘍評価
- 治療開始後の 1 回以上の適切な腫瘍評価

表 2.7.3-2 無増悪生存期間の一般的な打ち切り基準

			Date of event / censoring	Censoring
PD according to RECIST 1.1 as assessed by the IERC			Date of PD	No
No PD	Death within 12 weeks after last tumor assessment or date of first study treatment (whichever is later)	Yes	Date of death	No
		No	Date of last adequate tumor assessment	Yes

Source: Study EMR100070-003 CSR Appendix 16.1.9.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee, PD, progressive disease, RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

ベースラインで腫瘍評価を行わなかった、又はベースライン以降の腫瘍評価をまったく受けなかった被験者に対しては、一般的な打ち切り基準ではなく、表 2.7.3-3 に示す特別な打ち切り基準を適用した。

表 2.7.3-3 特別な症例を対象とした無増悪生存期間の打ち切り基準

			Date of event / censoring	Censoring
No tumor assessment at Baseline	Death within 12 weeks after first study treatment	Yes	Date of death	No
		No	Date of first study treatment	Yes
No tumor response assessment post Baseline	Death within 12 weeks after first study treatment	Yes	Date of death	No
		No	Date of first study treatment	Yes

Source: Study EMR100070-003 CSR Appendix 16.1.9.

全生存期間

OS は、治験薬の初回投与日から死亡日までの期間と定義した。データカットオフ時点で生存している被験者又は追跡不能の被験者は、最後に生存が記録された日をもって OS を打ち切りとした。

6 ヶ月目及び 12 ヶ月目の奏効状態

治験薬投与開始後 6 ヶ月目及び 12 ヶ月目の奏効状態を RECIST 1.1 を用いて判定した（IERC 判定）。治験薬投与開始後 6 ヶ月目又は 12 ヶ月目より前に奏効（CR 又は PR）が記録されており、当該時点で以下に示すいずれの項目にも該当しない被験者を奏効とみなした：

- 死亡
- RECIST 1.1 を用いた IERC 判定による PD
- 追跡不能
- 同意撤回

1.2.5 健康関連の生活の質

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。

EQ-5D：EQ-5D（3 段階評価版）は、多様な介入による健康転帰を一般的な尺度で評価、位置づけ及びモニターすることを目的として 1990 年に作成された（[The EuroQol Group 1990](#)、[Herdman ら 2011](#)）。調査票には 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）が含まれ、近年 5 段階評価に改訂された（EQ-5D-5L）。また、健康状態を 0～100 点で自己判定する視覚アナログ尺度も含まれており、点数が高いほど健康状態が良いことを示している。EQ-5D の効用値は、0.0（最悪の健康状態）から 1.0（最高の健康状態）までの範囲となる。EQ-5D-5L は、様々な医学的状態の包括的な健康関連の生活の質（quality of life; QOL）の指標として広く受け入れられており、診療報酬決定時の補助として用いられている。

FACT-M：FACT-M には、一般的なコアモジュール [Functional Assessment of Cancer Therapy - Global (FACT-G)] に加えて、黒色腫に特化した 24 項目のモジュールが含まれている（[Cormier ら 2005](#)）。FACT-G の目的は、慢性疾患を有する患者の健康関連 QOL を、4 領域（身体面、社会・家族面、心理面、機能面）にわたる 27 項目により測定することである。合計スコアは 0 点～108 点で、スコアが高いほど健康関連 QOL が良いことを示している。FACT-M では黒色腫に特化した 24 項目が追加される。MCC 及び黒色腫はともに悪性度の高い皮膚悪性腫瘍である。MCC と黒色腫では多少の差はある（MCC の方が予後が悪いなど）が、MCC に特化した健康関連 QOL の指標は存在しないため、FACT-M の内容は MCC 患者の QOL を評価するのに適切であると考えられる。全ての FACT-M スコアは、スコアが高いほど健康関連 QOL が良いことを示している。

1.2.6 統計手法

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 ヶ月後の中間解析及び最後の被験者の投与開始から 6 ヶ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 の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 (Iyer ら 2016) 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、ORR が過大に算出された可能性がある。

計画時の登録被験者数は 84 名であったが、登録終了の決定時にスクリーニング中であった 4 名が追加で登録された。計画時の 84 名ではなく実際に 88 名が登録されたことを考慮し、計画した群逐次検定法を二期群逐次検定法へ更新した。すなわち、主要解析の帰無仮説 (ORR が 20%以下) は、RECIST 1.1 を用いて確定 PR 又は CR が 88 名中 26 名で認められた場合に棄却されるものとした。これに対応する正確二項検定の名目上の p 値は 0.0211 である。ORR が 20%以下という帰無仮説の元で、試験全体 (中間解析又は最終解析) で有意な結果が得られる確率は 0.0223 以下であり、全体の第一種の過誤は 0.025 (片側) 以下に制御された。

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 [intent-to-treat (ITT) 集団] を有効性の解析対象とした。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。6 ヶ月目及び 12 ヶ月目の奏効状態の解析では、データカットオフ日から 6 (12) ヶ月以上前に治験薬の投与を開始した全ての被験者を対象に、6 (12) ヶ月目に奏効が得られた被験者の割合を算出した。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 を直近の化学療法実施時の 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、直近の抗がん治療実施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。なお、EMR100070-003 試験に登録された被験者では、直近の化学療法実施時の PFS のイベントは必然的に死亡ではなく疾患進行となるため、直近の化学療法実施時の TTP は PFS と同等である。

追加解析では、ORR と 6 ヶ月の奏効持続率の Kaplan-Meier 推定値の積として、6 ヶ月の DRR を推定した。6 ヶ月の奏効持続率の 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、DRR の 95% CI の近似値を推定した。この解析は、主要解析時点では追跡調査期間が 6 ヶ月であるため、EMR100070-003 試験の統計解析計画書 (EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.1.9 参照) で規定された 6 ヶ月以上持続する奏効を示した被験者の割合により DRR を推定するには十分なデータが得られていなかったため実施した。

ベースライン時及び試験期間中の全ての調査時点の EQ-5D 及び FACT-M スコアの記述統計量を算出し、ベースラインからの変化量を要約した。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。

1.3 観察研究 100070-Obs001 の概要

主要な試験から得られた成績の解釈に役立てるため、観察研究 100070-Obs001 を実施した。MCC 患者の転帰に関する文献は少なく、また報告バイアスに影響されとの認識から、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（パート A は ██████████、パート B は ██████████）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。

2 個々の試験結果の要約

本項では、有効性を評価した臨床試験 1 試験（EMR100070-003 試験）のデータを記載した。3 項では、本試験のデータと観察研究 100070-Obs001 及び文献のデータを比較した。

2.1 主要な試験（EMR100070-003 試験）の概要

主要な試験（EMR100070-003 試験）は、転移後に 1L 以上の化学療法による前治療を受けた 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、単群試験である。PD-L1 又は MCPyV の発現状況に基づく被験者の選択は行わなかった。本試験はアベルマブの承認を支持することを目的とし、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁と相談の上、以下に示す特徴を有する試験デザインとした：1) 統計学的な計画により設定された被験者数及び事前に規定した解析計画によるプロスペクティブな試験、2) 転移後に 1L 以上の化学療法による前治療を受けたステージ IV（M1、遠隔転移）の患者の均一な集団を使用、3) 国際共同試験、4) バイアスの可能性を低下させるため、IERC による客観的奏効の中央判定を実施、5) 評価の頑健性を保証するため、RECIST 1.1 を用いた 2 回目の評価で腫瘍縮小効果を確定。

治験実施計画書で規定した中間解析を、56 番目の被験者の治験薬投与開始 6 ヶ月後（データカットオフ日：20██年██月██日）に実施した。中間解析では帰無仮説（ORR が 20%以下）は棄却できず、計画通り試験を継続した。最初の 56 名の被験者を対象とした主要評価項目の BOR の解析では、ORR は 30.4%（多重性を調整した 99.1% CI：15.7～48.5）であり、56 名中 PR は 11 名、CR は 6 名認められた。3 名の日本人被験者のうち 2 名（被験者 9010001 及び 9020001）は本中間解析に含まれている。

主要解析は、アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与を受けた全ての被験者 88 名（日本人被験者 3 名を含む）を対象とし、事前に規定した最後の被験者の投与開始から 6 ヶ月後の時点（データカットオフ日：2016 年 3 月 3 日）で実施した。日本人被験者の 3 名は全て本解析に含まれた。

全ての被験者が MCC に関する選択基準を満たしており、M1 の疾患を有し、転移後に 1L 以上の抗がん剤による前治療を受けており、2L 以上の抗がん剤による前治療を受けていた被験者の割合は 35.2%であった。ITT 集団 88 名では、年齢の中央値は 72.5 歳、65 歳以上の被験者は 75.0%、男性は 73.9%、白人は 92.0%であった。ECOG PS は 0 が 55.7%、1 が 44.3%であった。被験者の多くは北米（58.0%）又は西欧（33.0%）で登録された。

アベルマブの投与回数の中央値は 7.0 回（範囲 1～35 回）であり、投与期間の中央値は 17.00 週（範囲 2.0～76.0 週）であった。追跡調査期間（投与開始からデータカットオフ日までの期間）の範囲は 6.0～19.3 カ月（中央値は 10.4 カ月）であった。

アベルマブの投与により十分に大きく、長期間持続する臨床効果が認められ、奏効率、奏効の持続性、内臓病変及び大きい腫瘍の奏効、奏効の早期発現、投与中の PR の CR への改善及び治験薬投与中止後も持続する奏効が一部の被験者で得られたことから、アベルマブの臨床効果は臨床的に意義があると考えた。さらに、外観を損なう腫瘍が目に見えて退縮したこと（1 名）や奏効に伴って主観的に QOL が改善していることを通じて、被験者で治療の好ましい効果が得られていると考えた。有効性の結果の要約を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3- 4 有効性成績の要約 (ITT 集団)

Efficacy Parameter	Avelumab N = 88 (100%)
Confirmed best overall response (BOR) per RECIST 1.1, IERC	
Complete response, n (%)	8 (9.1)
Partial response, n (%)	20 (22.7)
Stable disease, n (%)	9 (10.2)
Non-CR /Non-PD ^a , n (%)	1 (1.1)
Progressive disease ^b , n (%)	32 (36.4)
Not evaluable ^c , n (%)	18 (20.5)
Objective response rate (ORR)	
Response rate, CR+PR, n (%) (95.9% CI ^d)	28 (31.8) (21.9, 43.1)
Duration of response (DOR)^e	
Median, months (95% CI)	NE (8.3, NE)
Min, max	2.8+, 17.5+
6-month by KM, % (95% CI)	92 (70 , 98)
Durable response rate (DRR)^f	
6-month, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)
Response status	
Proportion in response at 6 months, % (95% CI)	30.7 (21.3, 41.4)
Progression-free survival (PFS)	
Median, months (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)
Time to response^e	
Median, weeks	6.1
Overall survival (OS)	
6-month OS rate by KM, % (95% CI)	69 (58, 78)

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 15.2.4.1, Table 15.2.5.1, and Table 15.2.9.1.

Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; DRR, durable response rate; IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; KM, Kaplan-Meier; N/n, number of subjects; NE, not estimable/ not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; +, denotes a censored value.

^a RECIST category for subjects with non-target lesions only. This subject did not have measureable disease at baseline and a best overall response of partial response or stable disease could not be distinguished.

^b One subject with BOR of PD on study, had received an investigational T cell co-regulator monoclonal antibody as 1L therapy for metastatic disease (a protocol deviation) followed by a regimen of carboplatin and etoposide, and reported best prior response to both regimens was stable disease.

^c Subjects non-evaluable for a confirmed best overall response had either no baseline lesions identified by the IERC (n = 4), baseline but no post-baseline assessments (n = 10: 4 subjects who died within 6 weeks after start of treatment, and 6 additional subjects who discontinued study treatment in the first 6 weeks), all post-baseline assessments that were non-evaluable (n = 2), no post-baseline tumor assessment prior to start of new anticancer therapy (n = 1), or stable disease of insufficient duration (< 6 weeks after start date without further evaluable tumor assessment; n = 1).

^d Accounting for group sequential testing at interim and primary analysis.

^e Based on number of subjects with confirmed response (CR+PR).

^fPost-hoc analysis based on the ORR and the KM estimate for 6-month durability.

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）であった。帰無仮説（ORR が 20%以下）は棄却され、主要目的に対する有効性の基準は満たされた。CR が認められた被験者は 8 名（9.1%）であり、内臓病変及び大きい腫瘍を有する被験者が含まれた。

アベルマブによる奏効は長期間持続した（表 2.7.3- 4）。DOR は中央値に到達せず、95% CI が 8.3 ヶ月～未到達であったことは、観察研究及び文献の化学療法実施時の結果（3 項）と比較して、奏効が長期間持続していることを示している。また、Kaplan-Meier 法による DOR が 6 ヶ月以上であった被験者の割合は 92%（95% CI : 70~98）であり、長期間の持続が示されている。追加解析として推定した 6 ヶ月の DRR は 29.1%（95% CI : 19.5~38.8）であった。さらに、6 ヶ月 PFS 率は 40%（95% CI : 29~50）であり、PFS の Kaplan-Meier 曲線は後半の時点で横ばいとなったことから、アベルマブによる奏効の持続が示された（2.1.2.4 項）。化学療法実施時の PFS の Kaplan-Meier 曲線は横ばいとはならなかった（3 項及び図 2.7.3- 13）。

奏効は早期に認められ、奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。また、当初は SD 又は PR であった腫瘍縮小効果が、時間とともに改善する可能性や、投与中止後も奏効が持続する可能性が示された（2.1.2.2 項）。

EMR100070-003 試験の有効性データ全体（2.1.2 項）から、奏効の特性及び発現様式を考慮すると、アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与は mMCC 患者に対して十分に有用であると考えられる。奏効は早期に発現して長期間持続し、内臓病変の奏効、大きい腫瘍の奏効及び高い腫瘍縮小率が認められた。さらに、一部の被験者では時間とともに改善する奏効や投与中止後も持続する奏効が認められた。1 名では外観を損なう頸部腫瘍の視覚的に明らかな退縮が認められた。また、試験期間を通して、被験者の QOL と腫瘍縮小率の正の相関が認められた。評価可能な全てのサブグループで十分な ORR 及び一貫した奏効の持続が認められ、顕著な傾向として、前治療の化学療法のレジメン数が少ない被験者の方が ORR が高かった。PD-L1、MCPyV 及び CD8 の発現状況による全てのバイオマーカーのサブグループで奏効が認められ、PD-L1 が陽性のサブグループでは ORR が高くなる傾向が認められた。サブグループ解析でも奏効の持続性が示された。サブグループ解析の詳細は 2.3 項に記載した。

化学療法を行った場合と比較してアベルマブ投与時の DRR は 4 倍以上であり（3 項）、奏効の多くは持続していることから、奏効の持続性に関するアベルマブの有用性は明らかであった。さらに、CR が認められた被験者の割合は、化学療法実施時と比較してアベルマブ投与時で高かった（3 項）。十分な有用性を結論付けるための EMR100070-003 試験の結果の詳細は、本項の以下に記載した。3 項では、主要な試験（EMR100070-003 試験）のアベルマブ投与時の結果と観察研究 100070-Obs001 及び文献の化学療法実施時の結果を比較した。

2.1.1 患者集団

2.1.1.1 被験者の内訳及び治験薬への曝露

化学療法による前治療後に疾患が進行した遠隔転移を伴う患者 88 名が登録され、治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者を ITT 集団に含めた。3 名の日本人を含む 88 名の被験者の内訳を表 2.7.3- 5 に示す。日本人患者 3 名の詳細は 3.4 項に記載した。

表 2.7.3- 5 被験者の内訳及び主な試験中止理由（スクリーニング解析対象集団）

Disposition	Avelumab n (%)
Number of screened subjects	125
Number of subjects received at least 1 dose of study treatment	88 (100.0)
Treatment ongoing	26 (29.5)
Off treatment	62 (70.5)
Reason for discontinuation of treatment	62 (70.5)
Adverse event	2 (2.3)
Lost to follow-up	1 (1.1)
Protocol non-compliance	1 (1.1)
Death	7 (8.0)
Disease progression	44 (50.0)
Withdrew consent	4 (4.5)
Other	3 (3.4)
Subjects discontinued treatment but are still in follow-up	15 (17.0)
Subjects discontinued the study after receiving at least 1 dose of study treatment	47 (53.4)
Study reached predefined end	0
Lost to follow-up	1 (1.1)
Death	39 (44.3)
Withdrew consent ^a	7 (8.0)
Other	0

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.1.1.1.

Abbreviations: n, number of subjects.

^a Death was reported subsequently for 4 of these subjects.

アベルマブの投与回数の中央値は 7.0 回（範囲 1～35 回）であり、投与期間の中央値は 17.00 週（範囲 2.0～76.0 週）であった。追跡調査期間（投与開始からデータカットオフ日までの期間）の中央値は 10.4 カ月（範囲 6.0～19.3 カ月）であった（EMR100070-003 試験 CSR 表 15.1.1.5 参照）。アベルマブの投与状況を表 2.7.3- 6 に示す。

表 2.7.3- 6 アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）

Characteristic Statistic	Avelumab N = 88 (100%)
Duration of avelumab therapy (weeks) ^a	
n (%)	88 (100.0)
Mean ± standard deviation	23.15 ± 18.925
Median	17.00
Quartile 1; quartile 3	7.36; 37.00
Minimum; maximum	2.0; 76.0
Number of avelumab infusions	
n (%)	88 (100.0)
Mean ± standard deviation	11.1 ± 9.21
Median	7.0
Quartile 1; quartile 3	3.0; 18.0
Minimum; maximum	1; 35

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.3.0.1.

Abbreviations: N/n, number of subjects.

^a Duration of therapy (weeks) was calculated as: date of last dose minus date of first dose plus 14 days and divided by 7.

2.1.1.2 人口統計学的及びベースライン時の特性

EMR100070-003 試験の対象集団は、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。主な人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.3-7 に、MCC の病歴を表 2.7.3-8 に示す。さらなる詳細は EMR100070-003 試験 CSR の 11.2 項に示す（EMR100070-003 試験 CSR 11.2 項参照）。

表 2.7.3- 7 主な人口統計学的及びベースライン時の特性（ITT 集団）

Characteristic	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Sex	
Male	65 (73.9)
Female	23 (26.1)
Race	
White	81 (92.0)
Black or African American	0
Asian	3 (3.4)
Not Collected at the Site	3 (3.4)
Unknown	1 (1.1)
Ethnicity	
Hispanic/Latino	
Yes	4 (4.5)
No	58 (65.9)
Missing	26 (29.5)
Japanese ^a	
Yes	3 (3.4)
Missing	85 (96.6)
Geographic region	
North America	51 (58.0)
Latin America	0
Western Europe	29 (33.0)
Eastern Europe	0
Australia	5 (5.7)
Asia	3 (3.4)
Missing	0
Age (Years)	
n	88 (100.0)
Mean ± standard deviation	69.7 ± 10.71
Median	72.5
Quartile 1; quartile 3	64.5; 77.0
Minimum; maximum	33; 88
Age Categories	
< 65 years	22 (25.0)
≥ 65 years	66 (75.0)
65 to < 75 years	35 (39.8)
75 to < 85 years	28 (31.8)
≥ 85 years	3 (3.4)
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	
0	49 (55.7)
1	39 (44.3)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.1.3.1.

Abbreviations: N/n, number of subjects; ITT, intent-to-treat.

^a Only Asian subjects were asked whether they were Japanese.

表 2.7.3- 8 メルケル細胞癌患者の病歴（ITT 集団）

Characteristics	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Site of primary tumor	
Lymph nodes	12 (13.6)
Skin	67 (76.1)
Other	2 (2.3)
Missing	7 (8.0)
Visceral ^a metastases at baseline per IERC	
Yes	47 (53.4)
No	41 (46.6)
Sum of target lesion diameter at baseline per IERC, (mm)	
n	77 (87.5)
Missing	11 (12.5)
Mean ± standard deviation	101.0 ± 76.01
Median	79.0
Quartile 1; quartile 3	43.0; 138.0
Minimum; maximum	16; 404
Time since first metastatic disease (months)	
Median (range)	10.4 (1.5, 159.0)
Quartile 1; quartile 3	6.3, 17.2
Time since last progression of disease prior to study entry (months)	
n	84 (95.5)
Median (range)	1.3 (0.1, 11.6)
M stage at study entry	
M1	88 (100.0)
Number of prior anti-cancer therapy regimens	
1	52 (59.1)
2	26 (29.5)
3	7 (8.0)
≥4	3 (3.4)

Characteristics	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Number of prior anti-cancer therapy lines for metastatic disease	
1	57 (64.8)
2	27 (30.7)
3	3 (3.4)
≥4	1 (1.1)
PD-L1 tumor cell status at 1% cut-off	
Positive	58 (65.9)
Negative	16 (18.2)
Not evaluable	14 (15.9)
PD-L1 tumor cell status at 5% cut-off	
Positive	19 (21.6)
Negative	55 (62.5)
Not evaluable	14 (15.9)
IHC-MCPyV	
Positive	46 (52.3)
Negative	31 (35.2)
Not evaluable	11 (12.5)
Combination of PD-L1 (1%) and IHC-MCPyV	
PD-L1 + IHC-MCPyV +	36 (40.9)
PD-L1 + IHC-MCPyV -	19 (21.6)
PD-L1 - IHC-MCPyV +	9 (10.2)
PD-L1 - IHC-MCPyV -	7 (8.0)
Not evaluated	17 (19.3)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.1.5.1, Table 15.1.5.3, Table 15.1.5.7, Table 15.2.1.20, Table 15.2.1.21, and Table 15.5.2.2.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee; IHC-MCPyV, Merkel cell polyoma virus status determined by immunohistochemistry; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects; PD-L1, programmed death ligand 1.

^a Visceral defined as not skin and not lymph node; skin category included anything reported as skin, soft tissue and eyelid.

全ての被験者が本試験登録時に M1 の転移性疾患を有しており、転移性疾患の診断からの期間の中央値は 10.4 ヶ月（範囲 1.5～159.0 ヶ月）であった。全ての被験者が転移性疾患に対して 1L 以上の抗がん剤による前治療を受けていた。2L 以上の前治療を受けていた被験者は 36 名（40.9%）であった。前治療後に疾患進行が認められてからの期間の中央値は 1.3 ヶ月（範囲 0.1～11.6 ヶ月）であった。原発部位は多くの被験者で皮膚（76.1%）であった。内臓転移は 47 名（53.4%）に認められた。ベースライン時にリンパ節病変のみが認められた被験者は 19 名（21.6%）であった（図 2.7.3-10）。

免疫組織化学的検査（EMR100070-003 試験 CSR 9.5.1.4.1 項参照）で腫瘍の PD-L1 の発現状況が評価可能であった被験者は 74 名 (84.1%)、MCPyV の発現状況が評価可能であった被験者は 77 名 (87.5%) であった。評価可能な被験者のうち、PD-L1 が 1%のカットオフで陽性であった被験者の割合は 78.4%、PD-L1 が 5%のカットオフで陽性であった被験者の割合は 25.7%、MCPyV が陽性であった被験者の割合は 59.7%であった。PD-L1 と MCPyV の発現状況がともに評価可能であった被験者は 71 名 (80.7%) であった。

2.1.2 有効性の成績

2.1.2.1 最良総合効果（主要評価項目）及び客観的奏効率

主要評価項目（BOR）の解析結果から、臨床的に意義のある有効性が認められた（表 2.7.3-9）。奏効が認められた被験者の割合は十分に高く（31.8%）、CR が認められた被験者の割合は 9.1%であった。帰無仮説（ORR が 20%以下）は棄却され、主要目的に対する有効性の基準は満たされた。

表 2.7.3-9 独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果（ITT 集団）

	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Best overall response	
Complete response	8 (9.1)
Partial response	20 (22.7)
Stable disease	9 (10.2)
Progressive disease ^a	32 (36.4)
Non-CR / non-PD ^b	1 (1.1)
Not evaluable ^c	18 (20.5)
Objective response rate	
Response rate (CR + PR)	28 (31.8)
95.9% CI ^d	(21.9, 43.1)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.1.1.1.

Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects; PD, progressive disease; PR, partial response.

^a One subject with BOR of PD on study, had received an investigational T cell co-regulator monoclonal antibody as 1L therapy for metastatic disease (a protocol deviation) followed by a regimen of carboplatin and etoposide, and the reported best prior response to both regimens was stable disease.

^b RECIST category for subjects with non-target lesions only. This subject did not have measureable disease at baseline and a best overall response of partial response or stable disease could not be distinguished.

^c Subjects non-evaluable for a confirmed best overall response had either no baseline lesions identified by the IERC (n = 4), baseline but no post-baseline assessments (n = 10: 4 subjects who died within 6 weeks after start of treatment, and 6 additional subjects who discontinued study treatment in the first 6 weeks), all post-baseline assessments that were non-evaluable (n = 2), no post-baseline tumor assessment prior to start of new anticancer therapy (n = 1), or stable disease of insufficient duration (< 6 weeks after start date without further evaluable tumor assessment; n = 1).

^d Using the Clopper-Pearson method. Repeated CI taking the group sequential testing approach into account.

重要な点として、奏効は腫瘍量の大きい被験者と小さい被験者の両方で認められた。CR が認められた被験者のうち、ベースライン時に標的病変の長径和（sum of target lesion diameters; SLD）が上位 25%に含まれた被験者は 1 名、ベースライン時に内臓病変を有する被験者は 2 名であった。PR が認められた被験者 20 名のうち、ベースライン時に SLD が上位 25%に含まれた被験者は 2 名、ベースライン時に内臓病変を有する被験者は 14 名であった（表 2.7.3-40 及び表 2.7.3-41）。

サブグループ解析の結果は 2.3 項、感度分析の結果は 2.1.2.7 項に記載した。

2.1.2.2 奏効の持続性及び奏効までの期間

アベルマブによる奏効は長期間持続し（表 2.7.3-10）、未だデータ量が十分でないものの、データカットオフ時点で多くの被験者で奏効が持続していた（82.1%、23/28 名）。データカットオフ時点で奏効が認められ、かつ 6 ヶ月以上奏効が持続していた被験者は 16 名（CR が 7 名、PR が 9 名）であった。Kaplan-Meier 法による DOR が 6 ヶ月以上であった被験者の割合は 92%（95% CI：70～98）であった。6 ヶ月の DRR は 29.1%（95% CI：19.5～38.8）であった（表 2.7.3-10 及び図 2.7.3-1）。持続期間の範囲はカットオフ時点で 2.8～17.5 ヶ月であった。

DOR は中央値に到達せず、さらに長期の追跡調査期間が必要と考えられるが、95% CI（8.3 ヶ月～未到達）は長期の持続性を示している。各サブグループでも奏効の持続性が示された（2.3 項）。

治験薬投与中止後に奏効が持続した被験者は 8 名であり、そのうち 5 名ではデータカットオフ時点で奏効が持続していた。これらの被験者は、アベルマブ中止後の奏効持続中に次の抗がん治療を開始しなかった。治験薬投与中止後に奏効が持続した被験者 8 名のうち、最終来院時から持続していると報告された CR が 2 名、最終来院時から増悪していないと報告された PR が 3 名に認められた。CR が認められた 2 名は、治験実施計画書に従って、CR が確定した来院時から 6 ヶ月以上持続した後に治験薬投与を中止した。被験者別の結果でも奏効の持続性は明らかであった（図 2.7.3-1、図 2.7.3-2、表 2.7.3-40、表 2.7.3-41）。CR が認められた 8 名のうち 4 名では 7 週目に CR は認められず、その後の来院時に CR が認められた。PR 又は CR が認められ、治験中止後も奏効が持続し、データカットオフ時点で奏効が持続していた 5 名の被験者のうち 2 名では中止後の長期間の持続（約 8 ヶ月及び 10 ヶ月以上）が認められた。特に、17.5 ヶ月以上持続する CR が認められた 1 名では、投与中止後に 9.5 ヶ月以上奏効が持続した（治験実施計画書では確定 CR の 6 ヶ月後に被験者の判断で投与中止可能であった）。さらに、3 名で治験薬投与中止後に奏効が持続し、有害事象による投与中止から約 8 ヶ月持続している PR が 1 名、投与中止から約 1.5 ヶ月持続している PR が 1 名、投与中止から約 1 ヶ月持続している CR が 1 名に認められた（さらなる情報は、表 2.7.3-40、表 2.7.3-41 及び EMR100070-003 試験 CSR 一覧表 16.2.6.3.1、16.2.6.5、16.2.1.1、16.2.4.8、16.2.4.9、16.2.4.10 参照）。

アベルマブによる奏効は早期に認められた（表 2.7.3-11、図 2.7.3-1、表 2.7.3-40、表 2.7.3-41）。奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。奏効が認められた 28 名のうち、7 週目（最初の腫瘍評価時点）までに奏効が認められた被験者は 22 名（78.6%）であった。これら 22 名のうち、SLD が上位 25%（>138 mm）に含まれた被験者は 3 名、内臓の標的病変を有する被験者は 13 名（内臓は皮膚及びリンパ節以外と定義し、皮膚には皮膚、軟部組織及び眼瞼が含まれた）、CR が認められた被験者は 4 名（内臓病変が 2 名、皮膚病変のみが 1 名、リンパ節病変のみが 1 名）であった。奏効が認められた 28 名のうち、6 名では 7 週目までに奏効が認められず、内訳は 13 週目に PR が認められた被験者

が 5 名、19 週目（127 日目）に PR が認められた被験者が 1 名であった。標的病変の縮小は、ほぼ投与開始後 7 週以内に開始していた（図 2.7.3-2）。

表 2.7.3- 10 独立評価項目レビュー委員会判定による奏効期間及び持続的奏効率（ITT 集団）

	Avelumab N = 28 (100%)
Number of subjects without event (censored), n (%)	23 (82.1)
Number of subjects with an event, n (%)	5 (17.9)
Progressive disease, n (%)	5 (17.9)
Death, n (%)	0
Duration of response ^a	
Median (months)	NE
Minimum, maximum	2.8+, 17.5+
95% CI	(8.3, NE)
Proportion of duration of response, % (95% CI) ^{a, b}	
3 months	96 (77, 99)
6 months	92 (70, 98)
12 months	74 (47, 89)
Durable response rate (DRR) ^c	
6-month, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.2.1 and Table 15.2.13.1.

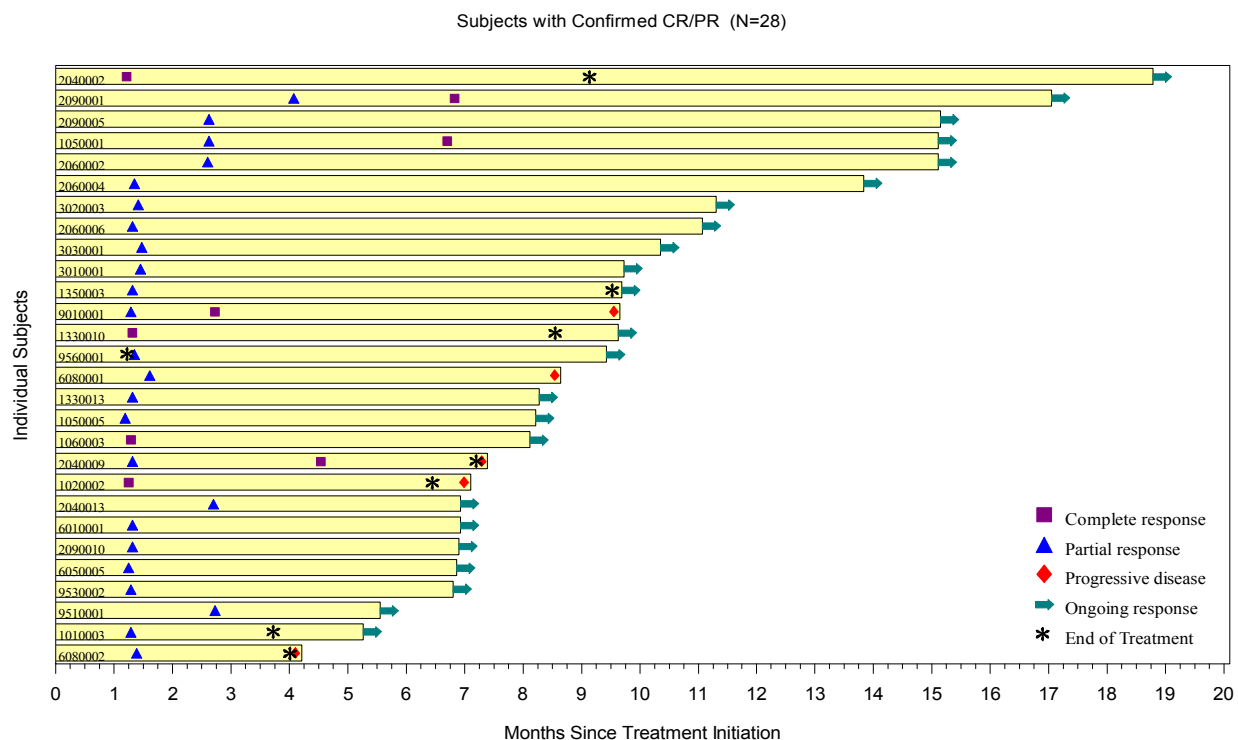
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DRR, durable response rate; IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable/ not evaluable; N/n, number of subjects; ORR, objective response rate; PR, partial response; +, denotes a censored value.

^a Based on Kaplan-Meier estimates.

^b The denominator is the number of subjects with a confirmed response of CR or PR according to IERC assessment.

^c Post-hoc analysis based on the ORR and the KM estimate for 6-month durability.

図 2.7.3- 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)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.2.20.

Abbreviations: CR, complete response; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects; PR, partial response.

治験薬投与を受けた3名の日本人被験者のうち、CRが認められPFSが9.7ヵ月（IERC判定）であった日本人被験者1名（被験者9010001）は図2.7.3-1に含まれる。当該日本人患者の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、DORは8.3ヵ月で奏効の継続が認められた。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、打ち切りによるOS期間は12.4ヵ月であった。

表 2.7.3- 11 独立評価項目レビュー委員会及び治験担当医師の判定による奏効までの期間
(ITT 集団)

Time to response (weeks)	Avelumab N = 28 (100%) n (%)
Time to response (weeks) according to IERC assessment^a	
n	28 (100.0)
Mean ± standard deviation	7.7 ± 3.06
Median	6.1
Quartile 1; quartile 3	6.0; 7.1
Minimum; maximum	6; 18
Time to response (weeks) according to Investigator assessment^b	
n	28 (100.0)
Mean ± standard deviation	8.4 ± 5.07
Median	6.1
Quartile 1; quartile 3	6.1; 9.1
Minimum; maximum	6; 30

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.9.1 and Table 15.2.9.2.

Abbreviations: CR, complete response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects; PR, partial response.

^a Only subjects with a confirmed response of CR or PR according to IERC assessment were included.

^b Only subjects with a confirmed response of CR or PR according to Investigator assessment were included.

一部の被験者では時間とともに奏効が改善し、PR がその後確定 CR へ改善した被験者が 4 名認められた。

- 1 名では 13 週目に PR、その約 18 週後に CR が認められ、その約 36 週後の最終評価時点で CR が持続していた。
- 1 名では 19 週目に PR、その約 12 週後に CR が認められ、その約 44 週後の最終評価時点で CR が持続していた。
- 1 名では 7 週目に PR、その約 14 週後に CR が認められ、その約 12 週後に PD が認められるまで CR が持続した。
- 1 名では 7 週目に PR、その 6 週後に CR が認められ、その後 PD が認められるまで約 30 週 CR が持続した。

2.1.2.3 奏効の特性

アベルマブによる奏効の特性は臨床的に意義があり、十分な腫瘍縮小率（図 2.7.3- 2 及び図 2.7.3- 3）及び治療が困難な腫瘍の縮小（表 2.7.3- 40 及び表 2.7.3- 41）が認められた。奏効が認められた 28 名のうち、CR は 8 名に認められた。CR が認められた被験者のうち、内臓病変を有する被験者は 2 名であり、別の 1 名はベースライン時の SLD が上位 25% (>138 mm) に含まれた腫瘍量の大きい被験者で、DOR が 8.3 ヶ月であった。PR が認められた 20 名のうち、内臓病変を有する被験者は 14 名、ベースライン時の SLD が上位 25% に含まれた被験者は 2 名であり、これら 2 名の PR は持続しており、DOR はそれぞれ 12.4 及び 9.7 ヶ月で打ち切りとされた。PR が持続している別の 1 名では、ベースライン時の SLD が上位 25%～50% に含まれた外観を損なう頸部腫瘍の視覚的に明らかな退縮が認められた（図 2.7.3- 4）（生検時に治験担当医師により「病理学的完全奏効」と記録され、奏効に関する質問を介して報告された）。

また、治療がより困難なサブグループを含む各サブグループでも臨床的有用性のエビデンスが認められた（図 2.7.3- 10、表 2.7.3- 40 及び表 2.7.3- 41）。

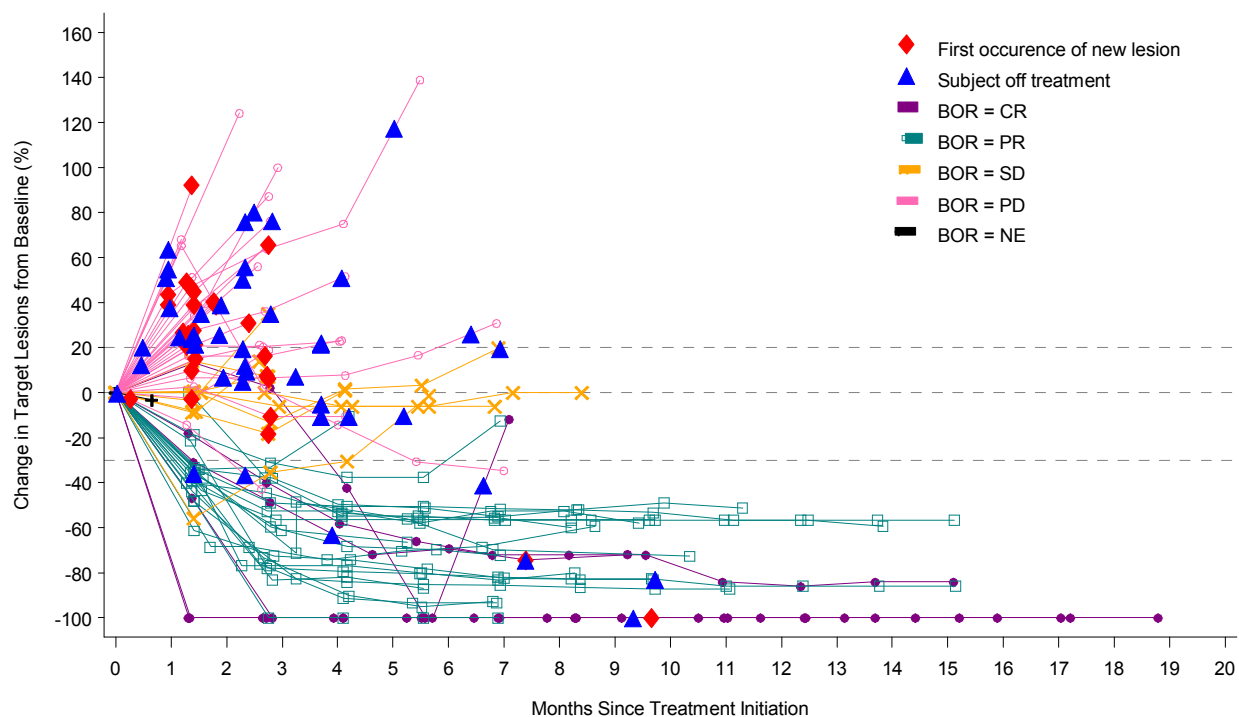
- ベースライン時に内臓病変が認められた 47 名中 16 名（34.0%）で奏効（CR が 2 名、PR が 14 名）が認められ、奏効が認められた 28 名中 16 名（57.1%）で内臓病変の奏効が認められた。
- ベースライン時にリンパ節以外の病変が認められた 69 名中 21 名（30.4%）で奏効（CR が 5 名、PR が 16 名）が認められ、奏効が認められていた 28 名中 21 名（75.0%）でベースライン時にリンパ節以外の病変が認められていた。
- ベースライン時の SLD が上位 25% であった 19 名中 3 名（15.8%）で奏効（CR が 1 名、PR が 2 名）が認められ、奏効が認められた 28 名中 3 名（10.7%）でベースライン時の SLD が上位 25% であった。ベースライン時の SLD が上位 50% であった 38 名中 10 名（26.3%）で奏効が認められ、奏効が認められた 28 名中 10 名（35.7%）でベースライン時の SLD が上位 50% であった。

サブグループ解析の詳細は 2.3 項に記載した。大きい奏効（SLD のベースラインからの 70% を超える減少）は、17 名（ITT 集団全体の 19.3%、ベースライン時に測定可能病変を有し、投与期間中に SLD が 1 回以上測定された 65 名のうち 26.2%）で認められた（図 2.7.3- 2 及び図 2.7.3- 3）。ベースラインからの変化率が測定可能な 65 名中 5 名（7.7%）で 100% の縮小が認められた（EMR100070-003 試験 CSR 一覧表 16.2.6.3.1 参照）。

IERC 判定では、「偽増悪」（RECIST による PD 判定後の退縮と定義）として、標的病変のベースラインからの 20% 以上の増大後の退縮が認められた被験者は 1 名のみであった。本被験者（被験者 3020005）は 7 週目（36 日目）の IERC 及び治験担当医師の判定による BOR が PD であったが、治験薬投与を継続した。本被験者ではその後の IERC の評価で SLD のベースラインからの 34.7% の減少を伴う腫瘍の退縮が認められ、213 日目の最終来院時に確定 PR が持続していた（EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.1 項参照）。

図 2.7.3-2 独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果別の月あたりの標的病变のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

Subjects with Baseline and at Least One Post-baseline Target Lesion Assessment (N=65)

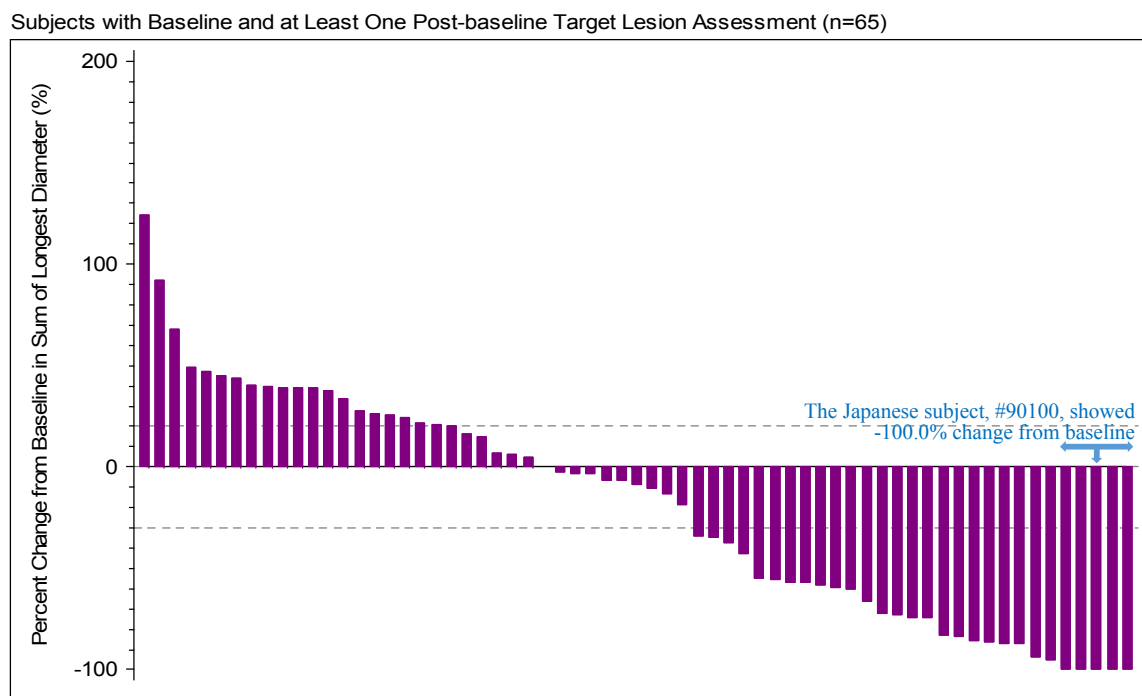


Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.10.1.1.

Abbreviations: BOR, best overall response; CR, complete response; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects; NE, not estimable/ not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

BOR is identified as follows: CR, purple filled circle; PR, green square; SD, yellow X; PD, pink open circle; NE, black.

図 2.7.3- 3 標的病変の SLD のベースラインからベースライン後の最良値までの変化量 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.10.3.

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; n, number of subjects; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SLD, sum of target lesion diameters.

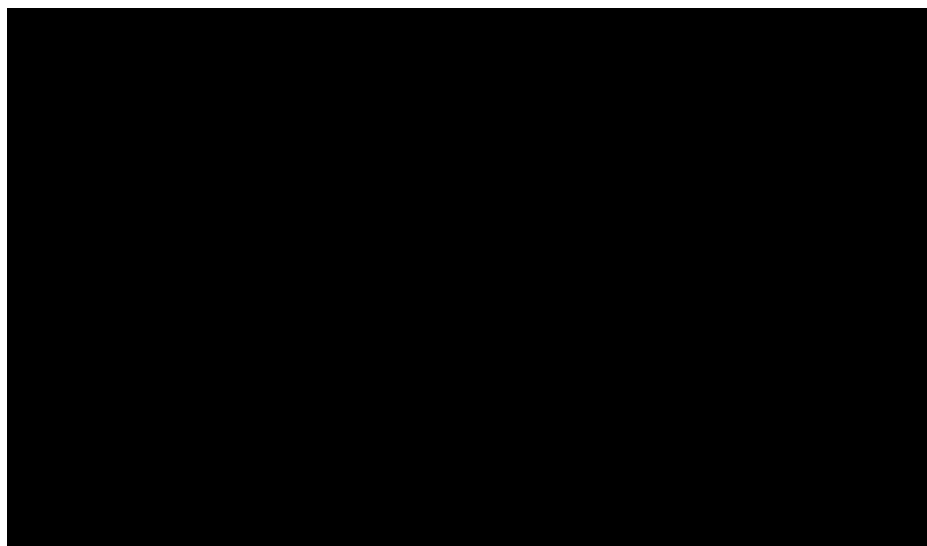
Horizontal lines represent criteria for PD (+20%) and PR (-30%) according to RECIST 1.1 (refer to Eisenhauer et al 2009).

Shown are data from all 65 subjects in the ITT who had a sum of target lesion diameters at baseline and at least one post-baseline time point.

日本人被験者（被験者 9010001）は SLD のベースラインからの 100%減少が認められた被験者 5 名のうちの 1 名であった（図 2.7.3- 3）。

外観を損なう大きな頸部腫瘍の視覚的に明らかな退縮が 1 名に認められた（図 2.7.3- 4）。

図 2.7.3- 4 EMR100070-003 試験で大きな腫瘍の退縮が認められた 1 名



被験者 1010003 は 82 歳の白人男性であり、登録時の ECOG PS は 1 で、腫瘍の PD-L1 及び MCPyV は陰性であった。標的病変はベースライン時の SLD が 131 mm（中央値より大きい）の頸部の皮膚小結節であり、皮下の非標的病変を 1 病変有していた。IERC の判定により 7 週目に PR（BOR）が認められ、最終評価時に SLD の 66%（44 mm）の減少が認められた。PR は 3.9 カ月以上持続し、PFS は 5.3 カ月で打切りとされた。右頸部の腫瘍領域の皮膚生検が 7 週目及び 13 週目の腫瘍評価来院時に行われ、13 週目の病理報告書では腫瘍は陰性と報告された（治験担当医師が奏効に関する質問を介して確認）。本被験者は、治験実施計画書からの逸脱（投与スケジュールが遵守できない）により投与を中止するまで、アベルマブを 7 回投与された。治験薬投与中止の次（約 6 週後）の腫瘍評価では、IERC 判定による奏効は持続していた。

2.1.2.4 無増悪生存期間

PFS の解析結果（表 2.7.3- 12 及び図 2.7.3- 5）は、2.1.2.2 項に記載した奏効の持続性と一致していた。Kaplan-Meier 法による 6 カ月 PFS 率は 40%（95% CI : 29～50）であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線は後半の時点で横ばいとなり、奏効が持続している被験者によるものと考えられた。6 カ月目に PFS イベントが認められなかった 29 名のうち、奏効（CR 又は PR）が 25 名、SD が 3 名、非 CR かつ非 PD が 1 名に認められた（表 2.7.3- 40 及び表 2.7.3- 41）。免疫関連無増悪生存期間（immune-related progression-free survival; irPFS）の結果（表 2.7.3- 13 及び図 2.7.3- 6）も同様であり、Kaplan-Meier 法による 6 カ月 irPFS 率は 46%（95% CI : 35～57）であった。

表 2.7.3- 12 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（ITT 集団）

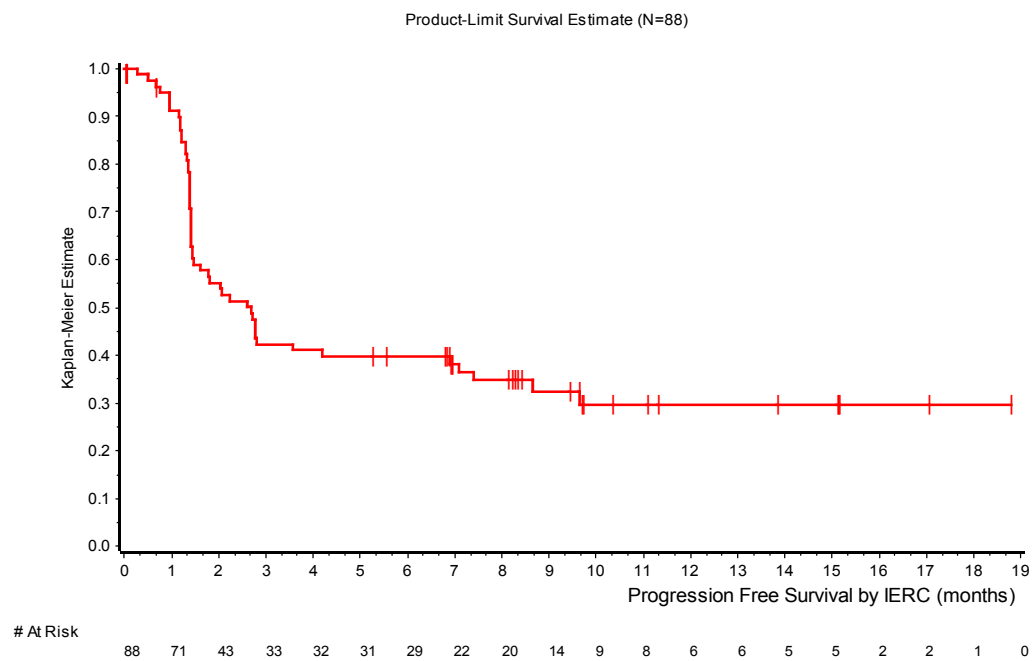
	Avelumab N = 88 (100%)
Number of subjects without event (censored), n (%)	36 (40.9)
Number of subjects with an event, n (%)	52 (59.1)
Progressive disease, n (%)	44 (50.0)
Death, n (%)	8 (9.1)
Progression-free survival time ^a	
Median (months)	2.7
95% CI	(1.4, 6.9)
Progression-free rates, % (95% CI) ^a	
3 months	42 (31, 53)
6 months	40 (29, 50)
12 months	30 (19, 41)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.3.1.

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects.

^a Based on Kaplan-Meier estimates.

図 2.7.3- 5 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 曲線 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.3.22.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects.

表 2.7.3- 13 治験担当医師の判定による免疫関連無増悪生存期間（ITT 集団）

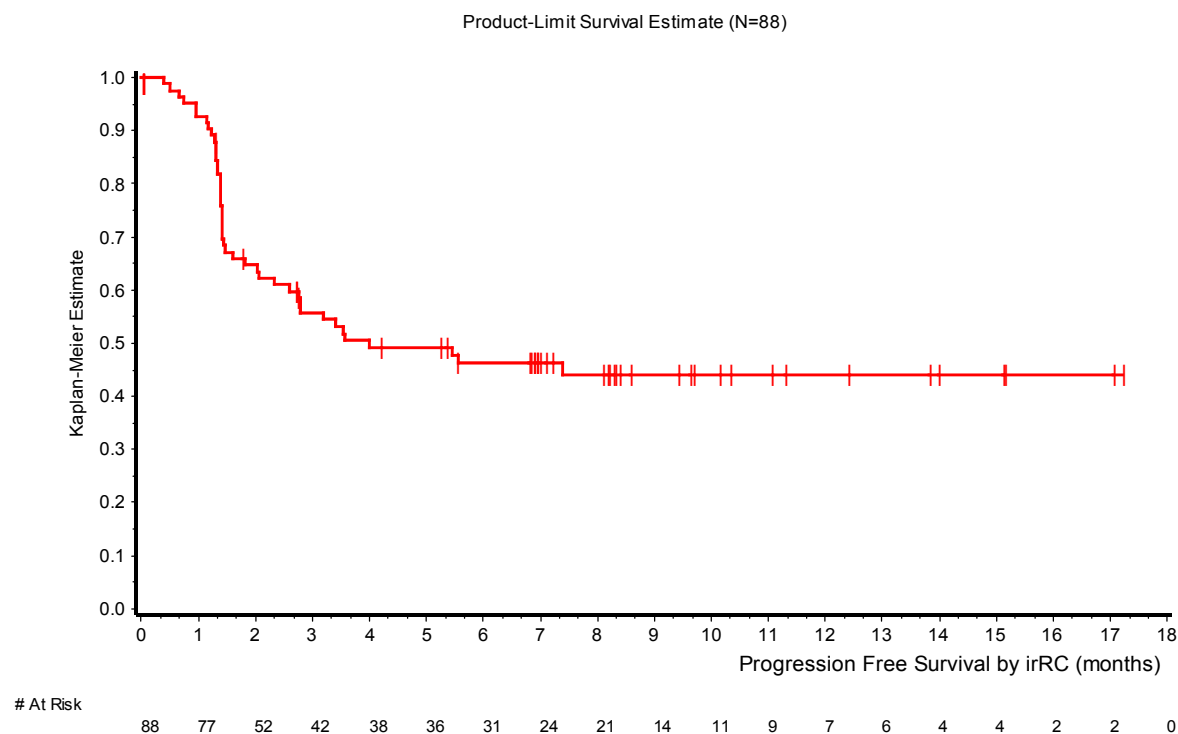
	Avelumab N = 88 (100%)
Number of subjects without event (censored), n (%)	44 (50.0)
Number of subjects with an event, n (%)	44 (50.0)
Progressive disease, n (%)	32 (36.4)
Death, n (%)	12 (13.6)
Progression-free survival time ^a	
Median (months)	4.0
Minimum, maximum	0.03, 17.2
95% CI	(2.3, -)
Progression-free rates, % (95% CI) ^a	
3 months	56 (44, 66)
6 months	46 (35, 57)
12 months	44 (33, 55)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.3.12.

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects.

^a Based on Kaplan-Meier estimates.

図 2.7.3- 6 免疫関連無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.3.26.

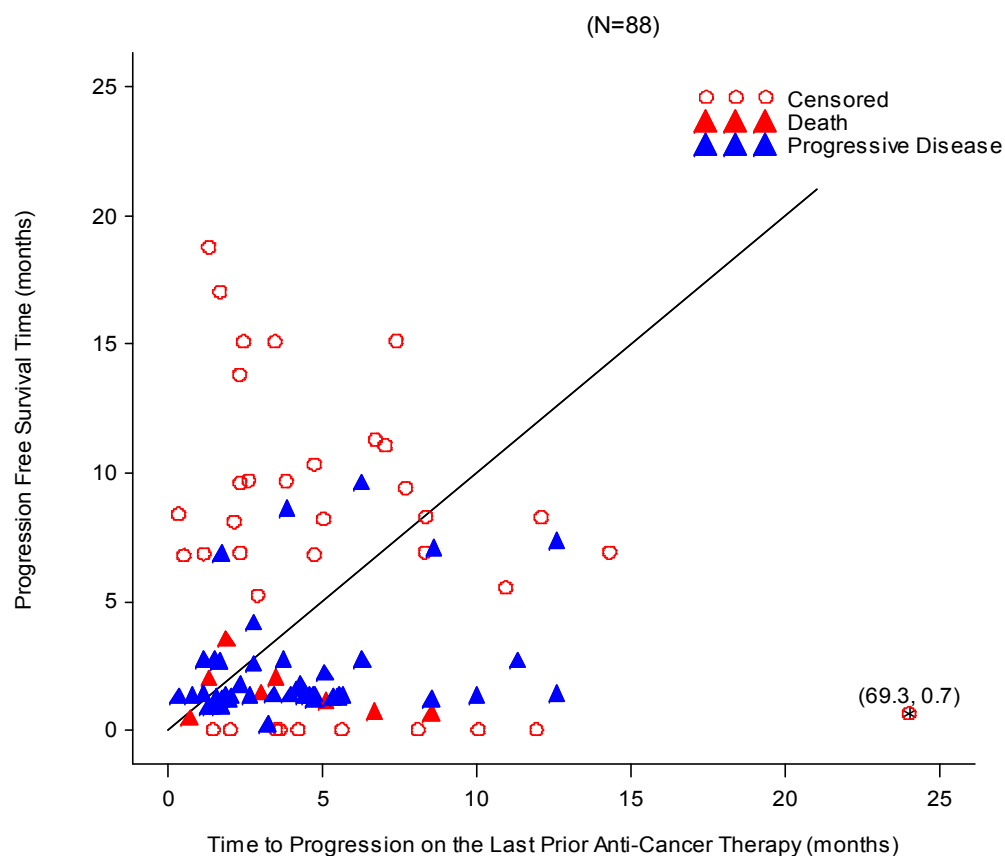
Abbreviations: irRC, immune-related response criteria; ITT, intent-to-treat; N, number of subjects.

2.1.2.5 無増悪生存期間及び直近の抗がん剤治療時の無増悪期間

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、shared frailty モデルを用いて被験者内比較を行った。なお、EMR100070-003 試験に登録された被験者では、直近の化学療法実施時の PFS のイベントは必然的に死亡ではなく疾患進行となるため、直近の化学療法実施時の TTP は PFS と同等である。

ITT 集団に含まれる全ての被験者 88 名で転移性疾患に対する直近の化学療法実施時に PD が認められ、TTP の中央値は 3.8 カ月 (95% CI : 2.8~4.7) であった。直近の化学療法実施時の TTP に対するアベルマブ投与時の PFS のハザード比は 0.70 (95% CI : 0.50~1.00) であり、アベルマブ投与の方が PFS イベントのリスクは低く、現行のアベルマブ投与時の PFS は直近の化学療法実施時の TTP よりも延長する傾向が示された (図 2.7.3- 7)。直近の化学療法実施時の TTP よりも中央値が短かったにもかかわらず、アベルマブ投与時の PFS の方が良好な傾向が認められたのは、アベルマブ投与時の PFS の分布の形 (奏効が持続している被験者が多く、後半の時点で横ばいとなる) が原因と考えられる (2.1.2.4 項)。一方、直近の化学療法実施時の TTP の分布は指数関数的に減衰し、6 カ月以降の時点では無増悪率が低下している。アベルマブ投与時の PFS の方が長くなる傾向は、非対照試験である本試験でのアベルマブの有効性の根拠となり得ると考えた。

図 2.7.3- 7 無増悪生存期間と転移性疾患に対する直近の抗がん剤治療時の無増悪期間の比較 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.6.3.

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; N, number of subjects; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression.

The identity line is indicated.

* Outlier subject with a value > 24 months is indicated with its TTP and PFS time in parenthesis.

前治療時の腫瘍縮小効果及び TTP 並びにアベルマブ投与時の腫瘍縮小効果、DOR 及び PFS の一覧表は EMR100070-003 試験 CSR 一覧表 16.2.6.15 に示されている (EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.2.6.15 参照)。

2.1.2.6 全生存期間

データ量は十分でないものの、OS の解析結果 (表 2.7.3-14 及び図 2.7.3-8) は、2.1.2.2 項に記載した奏効の持続性と一致していた。6 ヶ月生存率は 69% (95% CI : 58~78)、OS の中央値は 11.3 ヶ月 (95% CI : 7.5~14.0) であった。解析時点で 43 名 (48.9%) が死亡していた。

表 2.7.3- 14 全生存期間（ITT 集団）

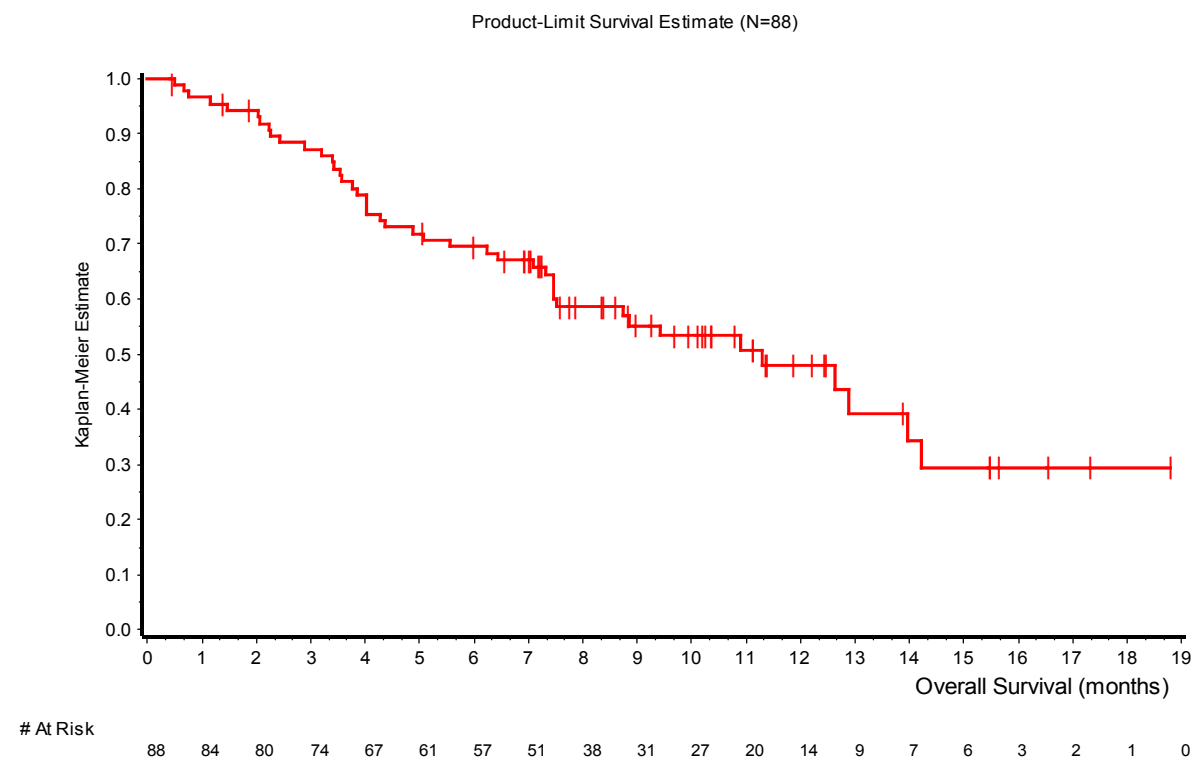
	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Number of subjects without event (censored)	45 (51.1)
Number of subjects with an event (death)	43 (48.9)
Overall survival time ^a	
Median (months)	11.3
Minimum, maximum	0.4, 18.8
95% CI	(7.5, 14.0)
Survival rates, % (95% CI) ^a	
3 months	87 (78, 93)
6 months	69 (58, 78)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.4.1.

Abbreviations: CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects.

^a Based on Kaplan-Meier estimates.

図 2.7.3- 8 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.4.19.

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; N, number of subjects.

2.1.2.7 感度分析

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、全体的に類似していた（表 2.7.3- 15）。感度分析には、per protocol (PP) 集団 [ベースライン後の評価を 1 回以上受け、ベースライン時に測定可能病変を有し、登録時に適格な疾患の状態（M1 及び組織学的診断）を有する被験者と定義] での IERC 判定による BOR、治験担当医師の判定による BOR、測定可能病変を有する被験者での IERC 判定による BOR 及びベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者での IERC 判定による BOR が含まれた。登録時、全ての被験者の疾患は適格な状態であったため、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は、PP 集団と同一であった [ただし、6 週目未満の 1 回のみの評価で SD と判定され、BOR が評価不能であった 1 名は、PP 集団（n = 64）には含まれなかったが、測定可能病変を有し、ベースライン後の SLD の評価を 1 回以上受けた被験者（n = 65）には含まれた]。

これら 4 つの感度分析による ORR の範囲は 31.8%~40.6%であった（主要解析による ORR:31.8%）。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に対する解析は、ステージ IV の 2L の mMCC 患者を対象とした Iyer らの文献（Iyer ら 2016）と同じ解析方法であり、Iyer らの文献での化学療法実施時の ORR は 23.3%であった（3.2 項）。同じ解析方法である PP 集団を対象とした

感度分析によるアベルマブ投与時の ORR は 40.6%であった [全ての被験者が PP 集団の疾患の状態に関する要件 (MCC の組織学的診断を有し、転移後の直近の化学療法実施後に疾患が進行) を満たしていたため、PP 集団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の集団であった]。なお、治験担当医師と IERC の奏効 (PR 又は CR) 判定の一致率 (奏効の有無が両方の判定で一致した被験者の割合) は、90.9% (80/88 名) であった。各感度分析の詳細は EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1 項に示している (EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1 項参照)。EMR100070-003 試験と文献との比較結果は 3.2 項に示す。

BOR の主要解析では、様々なサブグループでも臨床的に意義のある腫瘍縮小効果が認められた (2.3 項)。

表 2.7.3- 15 確定最良総合効果の感度分析

	Investigator Assessment	IERC Assessment		
		Per Protocol Analysis Set ^a	Measurable Disease at Baseline	≥ 1 Post-Baseline Assessment
	N = 88 (100%) n (%)	N = 64 (100%) n (%)	N = 77 (100%) n (%)	N = 74 (100%) n (%)
Best overall response				
Complete response	8 (9.1)	6 (9.4)	6 (7.8)	8 (10.8)
Partial response	20 (22.7)	20 (31.3)	20 (26.0)	20 (27.0)
Stable disease	14 (15.9)	9 (14.1)	9 (11.7)	9 (12.2)
Progressive disease	35 (39.8)	29 (45.3)	29 (37.7)	32 (43.2)
Non-complete response / non-progressive disease	0	0	0	1 (1.4)
Not evaluable	11 (12.5)	0	13 (16.9)	4 (5.4)
Objective response rate				
Response rate (CR + PR)	28 (31.8)	26 (40.6)	26 (33.8)	28 (37.8)
95% CI (exact) ^b	(22.3, 42.6)	(28.5, 53.6)	(23.4, 45.4)	(26.8, 49.9)

Source: Study EMR100070-003 CSR: Table 15.2.1.1.1p, Table 15.2.1.1.2, Table 15.2.1.3, and Table 15.2.1.13.

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; MCC, Merkel cell carcinoma; N/n, number of subjects; 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 95% Exact CI using the Clopper-Pearson method.

2.1.2.8 免疫関連最良総合効果

免疫関連効果判定基準 (immune-related response criteria) に基づく BOR を検討するため、治験担当医師の判定による免疫関連最良総合効果 (immune-related best overall response; irBOR) を評価した (表 2.7.3- 16)。RECIST を用いた治験担当医師の判定による BOR (表 2.7.3- 15) と比較して、irBOR では

新たに2名がCRと評価された（治験担当医師の判定によるBORでは1名はSD、1名はPD）。いずれの被験者も偽増悪（RECISTによるPD判定後のSDやPRへの改善）と定義され、1名は7週目にSD、次の来院時にPDと判定され、その後PR及びCRが認められた。別の1名は7週目にPDと判定され、その後SD及びCRが認められた。

表 2.7.3- 16 治験担当医師の判定による免疫関連最良総合効果（ITT 集団）

	Avelumab N = 88 (100%) n (%)
Best overall response	
Complete response	10 (11.4)
Partial response	20 (22.7)
Stable disease	16 (18.2)
Progressive disease	24 (27.3)
Not evaluable	18 (20.5)
Objective response rate	
Response rate (CR + PR)	30 (34.1)
95% CI (exact) ^a	(24.3, 45.0)

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.1.14.

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; ITT, intent-to-treat; N/n, number of subjects; PR, partial response.

^a 95% Exact CI using the Clopper-Pearson method.

2.1.2.9 患者の報告に基づく評価：健康関連の生活の質

ベースライン時に72名（81.8%）がEQ-5Dを実施し、70名（79.5%）がFACT-Mを実施した。25週目では、試験を継続中の被験者45名のうち、32名（71.1%）がEQ-5Dを実施し、31名（68.9%）がFACT-Mを実施した。試験期間を通して、試験参加中の被験者の60%以上が患者の報告に基づく評価を実施した。患者の報告に基づく評価を実施した被験者の割合が低いことは、バイアスの原因となる可能性がある（特に25週目以降）。

EQ-5Dの視覚アナログ尺度、EQ-5D Index スコア又はFACT-M スコアで測定した被験者の全般的健康状態に大きな変化はみられず、被験者の健康関連QOLの推移は安定していた。

ベースライン後の最初の評価時点（7週目）で、有効性（腫瘍サイズの縮小率）と被験者の健康状態／健康関連QOL（ベースラインからの変化量）の間に正の関連がみられた。相関係数はEQ-5D Index スコア、機能的健康感、FACT-M Trial Outcome Index、FACT-G 合計スコア及びFACT-M 合計スコアで最も大きかった。後半の評価時点では被験者数が少なくなったが、投与期間を通して同様の結果が認められた（13、19、25週目）。以上より、腫瘍サイズの縮小は健康関連QOLの小～中程度の改善と相関していると考えられる。7週目の腫瘍サイズの変化量（ベースラインからの変化率）とEQ-5D及びFACT-M スコアのベースラインからの変化量の相関係数及び単変量線形回帰係数を表 2.7.3- 17 に示す。単変量線形回帰モデルに基づく解析では（図 2.7.3- 9、表 2.7.3- 17）、30%の腫瘍縮小は7週目

の FACT-M 合計スコアの予測値の平均 5.5 ポイントの改善に相当していた [7 週目に腫瘍サイズの変化がない場合に対し、回帰係数 0.184 (95% CI : -0.340~-0.027) で外挿]。この値は疾患に特化した健康関連 QOL である FACT-M 合計スコアの臨床的に意義のある改善と考えられる (Askew ら 2009)。さらに詳細な健康関連 QOL の図表及び一覧は、5.3.5.1 項に添付した訂正版に示している (EMR100070-003 CSR の正誤表参照)。

表 2.7.3- 17 7 週目の腫瘍サイズの変化量と健康関連の生活の質スコアの変化量の相関性 (ITT 集団)

Name of HRQoL Score	Correlation Coefficient ^a (95% CI)	Regression Coefficient ^b (Slope, 95% CI)	Predicted mean difference in HRQoL Score at Week 7 for 30% vs 0% tumor size reduction ^c	Clinically Meaningful Difference from literature
EQ-5D				
Visual analogue scale	-0.188 (-0.470, 0.134)	-0.091 (-0.248, 0.065)	2.73	7 to 12 ^d
Index	-0.318 (-0.570, -0.004)	-0.002 (-0.003, -0.000)	0.06	0.06 to 0.09 ^d
FACT-M				
Physical well-being	-0.148 (-0.441, 0.177)	-0.022 (-0.070, 0.027)	0.66	2 to 3 ^f
Emotional well-being	-0.147 (-0.441, 0.178)	-0.016 (-0.051, 0.020)	0.48	2 to 3 ^f
Social/family well-being	-0.271 (-0.538, 0.052)	-0.028 (-0.060, 0.005)	0.84	2 to 3 ^f
Functional well-being	-0.468 (-0.679, -0.173)	-0.063 (-0.102, -0.023)	1.89	2 to 3 ^f
Melanoma subscale	-0.307 (-0.565, 0.013)	-0.056 (-0.113, 0.002)	1.68	2 to 4 ^e
Melanoma surgery scale	-0.300 (-0.560, 0.021)	-0.049 (-0.101, 0.003)	1.47	1 to 2 ^e
FACT-G total	-0.338 (-0.588, -0.021)	-0.128 (-0.247, -0.009)	3.84	5 to 7 ^f
FACT-M total	-0.364 (-0.607, -0.050)	-0.184 (-0.340, -0.027)	5.52	4 to 6 ^e
FACT-M trial outcome index	-0.364 (-0.607, -0.050)	-0.140 (-0.259, -0.021)	4.20	5 to 9 ^e

Source: refer to Module 5.3.5.1 Table 15.2.7.5 and Table 15.2.7.6. (Note: erratum to Study EMR100070-003 CSR provided.)
Abbreviations: CI, confidence interval; EQ-5D, EuroQol-EQ-5D; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy - Global; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL, health-related quality of life; ITT, intent-to-treat.

^a Pearson correlation coefficient was calculated between relative change (% change from baseline) in tumor size at each time point and absolute change from baseline in EQ-5D (and FACT-M) scores at the same time point. A visit window of -/+7 days was applied to map the time point between tumor assessment and quality of life assessment.

^b Regression coefficient was calculated by simple linear regression, with absolute change from baseline in HRQoL scores as the dependent variable and relative change (% change from baseline) in tumor size at the same time point as the predictor.

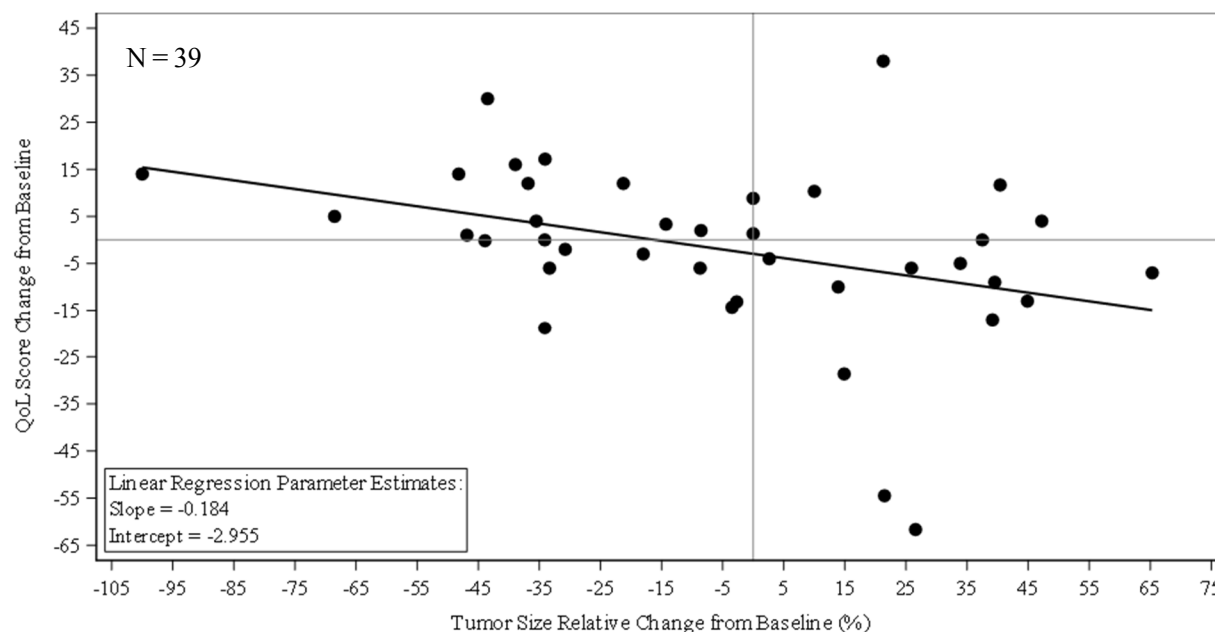
^c Extrapolation of predicted mean change from baseline with 30% decrease in tumor size (vs. 0% change in tumor size) calculated as: (regression coefficient) X (30).

^d Refer to Pickard et al 2007.

^e Refer to Askew et al 2009.

^f Refer to Yost et al 2013.

図 2.7.3- 9 7 週目の腫瘍サイズの変化量と Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma 総スコアの変化量の相関性 (ITT 集団)



Source: refer to Module 5.3.5.1 Figure 15.2.7.17. (Note: erratum to Study EMR100070-003 CSR provided.)

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; QOL, quality of life.

2.2 観察研究 100070-Obs001 の概要

主要な試験である EMR100070-003 試験の成績の解釈に役立てるため、観察研究 100070-Obs001 のパート A (米国の 2L+と 1L の 2 コホート) 及びパート B (欧州の 2L+の 1 コホート) では、実施中の EMR100070-003 試験パート A (2L+のアベルマブ) 及びパート B (1L のアベルマブ) と同様の選択基準により遠隔転移を有する MCC の成人患者を調査した。

観察研究 100070-Obs001 の主な実施方法を以下に記載した。詳細は観察研究 100070-Obs001 総括報告書 9 項に示している (観察研究 100070-Obs001 総括報告書 9 項参照)。

観察研究 100070-Obs001 のパート A では、EMR100070-003 試験パート A の 2L+の患者集団と同様の患者集団として、米国の 2L の患者集団を慎重に選択した。mMCC 患者の転帰をさらに検討するため、2 番目のコホートとして 1L の患者を追加した。1L のコホートへは、その後患者が 2L の治療を受けたかどうかにかかわらず、1L の患者として含めた。診療録では局所転移が「転移性」疾患と混同される場合があるため、観察研究 100070-Obs001 のパート A ではステージ IV の疾患を有する患者のみを登録した。MCC の正しい病理学的診断の記録も必須とした。診療録の詳細なレビューを行い、放射線検査の報告書及び医師の経過記録に記載された遠隔転移が、局所転移ではないことを確認した。診療録では以下の遠隔転移の基準のいずれかを満たす記載を必須とした。

- 1 治療レジメン数の記載で、遠隔転移への治療レジメン又は遠隔転移に関する記載がある
- 2 初回診断時又は現在の状況がステージ IV である
- 3 遠隔転移を示す M1 の転移がある
- 4 転移部位（骨、肺など）の記載がある
- 5 現在又は過去の病歴に遠隔転移を伴う MCC の診断がある。

また、除外基準も EMR100070-003 試験と同様とし、抗体製剤／T 細胞共刺激調節薬を使用した患者、他の臨床試験に登録された患者及び過去数年間に固形癌（皮膚の基底細胞癌／扁平上皮癌、膀胱の上皮内癌、子宮頸部上皮内癌は除く）が認められた患者などは除外した。MCC は免疫不全と関連する場合があります、EMR100070-003 試験では HIV 感染、臓器移植、慢性リンパ性白血病、他の悪性疾患又は免疫抑制薬による免疫抑制状態にある患者は除外したため、追加データを収集して本観察研究の主要解析対象集団を免疫が正常な患者とし、主要解析対象集団の適格性を満たした全ての患者を感度分析の対象集団とした。

化学療法の腫瘍縮小効果の評価は EMR100070-003 試験と同様に頑健であった。全ての画像診断報告書及び関連する経過記録に対し、臨床的経験の豊富な独立の評価者によるレビューを行った。RECISTに基づき腫瘍縮小効果を分類するため、特定の臨床的基準を定義し、レビューアーに提供した。画像診断報告書及び関連する経過記録の記載が、RECISTに基づく客観的な分類を行うのに不足している場合、代替として RECIST を指針とした推定又は解釈の基準を用いて腫瘍縮小効果を分類した。2 名の評価者が事前に規定した基準により腫瘍縮小効果を分類できなかった場合、本観察研究の責任医師が評価及び最終的な判定を行った。

観察研究 100070-Obs001 のパート B では、上記のパート A と同様の研究方法を計画し、欧州のドイツ、オーストリア及びスイスの 2L+の集団を対象とした。パート A（米国の研究）との主な違いは、パート B の化学療法の BOR は、医師から提供された定期的な放射線検査のデータから、RECIST 1.1 よりも臨床判断に基づいて判定された点である。

パート A と同様に、観察研究 100070-Obs001 のパート B では EMR100070-003 試験と同様の 2L+の患者を厳密に選択した。2L+の患者を対象とした場合、1L の患者を対象とした場合と比べて、転移後の 1L 以上の化学療法が無効であったかどうかを厳密に考慮する必要がある。パート B（欧州の研究）では、パート A と異なり、欧州のレジストリで 1L の化学療法のコホートに関する情報が利用できなかった。また、観察研究 100070-Obs001 では EMR100070-003 試験（ECOG PS が 0 又は 1 の患者のみ登録）と異なり、ECOG PS による患者の選択は行わなかった。

観察研究 100070-Obs001 の両パートでは、事前に規定した統計解析計画 [観察研究 100070-Obs001 実施計画書／統計解析計画書第 4 版(観察研究 100070-Obs001 総括報告書付録 16.1 参照)]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。免疫が正常な患者（HIV 感染、臓器移植、様々な血液癌及び治療による免疫抑制を除外）は、EMR100070-003 試験の患者集団と最も類似している集団であるため、主要解析の対象集団とした。全ての適格な患者を対象とした解析も行った。

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り、アベルマブの結果の参考として両方の集団を評価することは重要である。米国

の 2L+ の化学療法のデータの予備的な解析後に実施計画書／統計解析計画書を改訂し、1L の化学療法のコホート、副次評価項目の DRR 及びパート B（欧州の研究）を追加した。

2.3 サブグループでの結果の比較

人口統計学的及びベースライン時の特性（内臓病変、リンパ節病変のみ、既知の原発部位の代替である皮膚腫瘍の原発部位、SLD によるベースライン時の腫瘍サイズ、前治療のレジメン数、PD-L1 及び MCPyV の発現状況、年齢及び ECOG PS を含む）による全てのサブグループで、アベルマブによる奏効が認められた（図 2.7.3-10）。

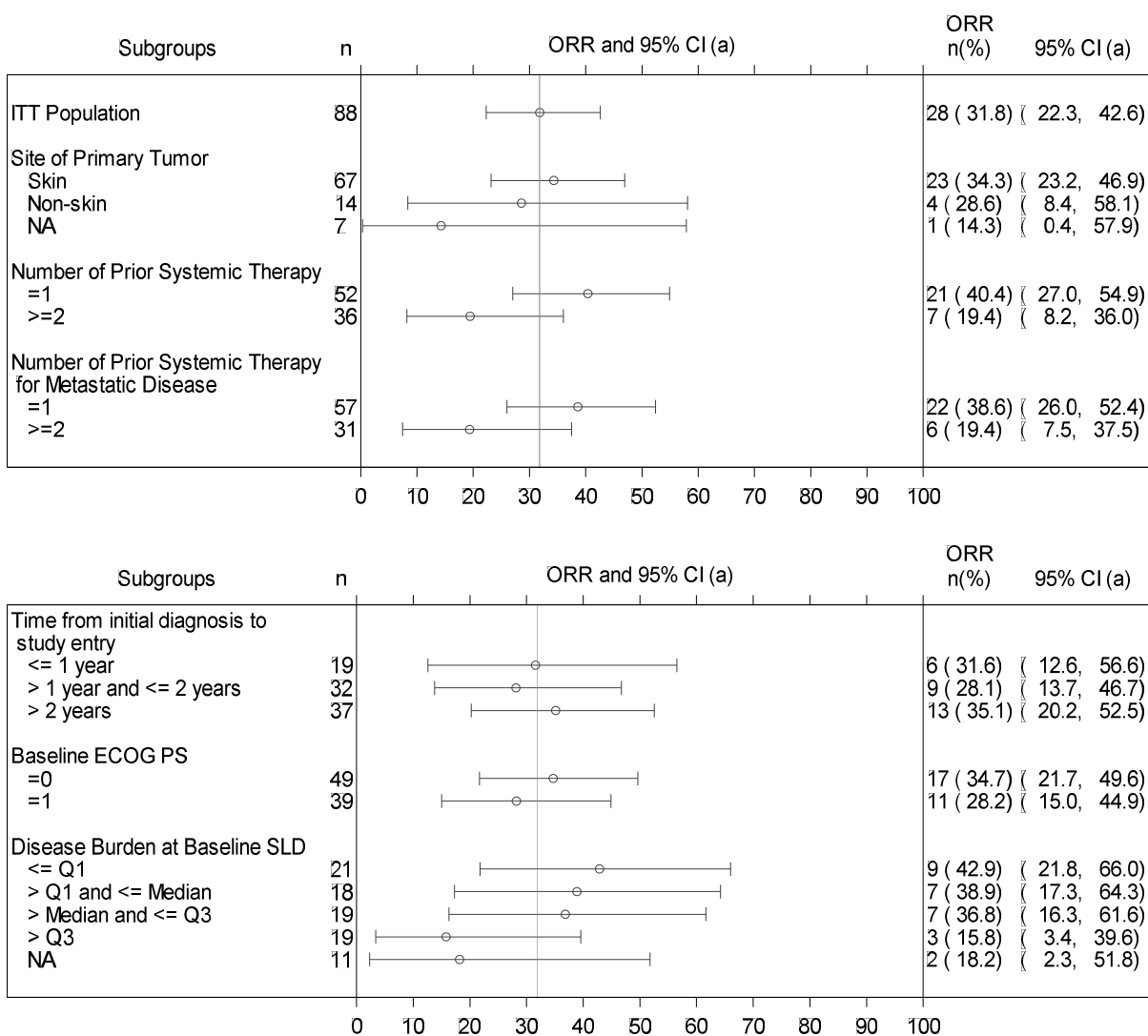
各サブグループでの顕著な傾向として、前治療の化学療法のレジメン数が少ない被験者の方が ORR が高かった。腫瘍量が上位 25% に含まれた被験者では ORR が低くなる傾向も認められた。また、奏効は PD-L1 及び MCPyV の発現状況にかかわらず認められたが、PD-L1 が 1% 又は 5% のカットオフで陽性の被験者では ORR が高くなる傾向が認められた。

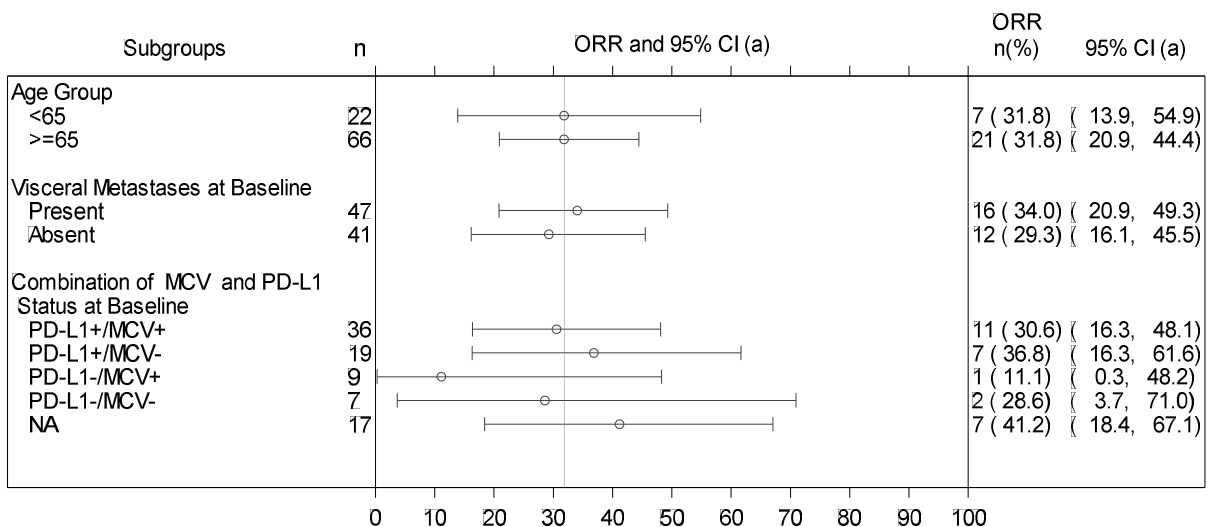
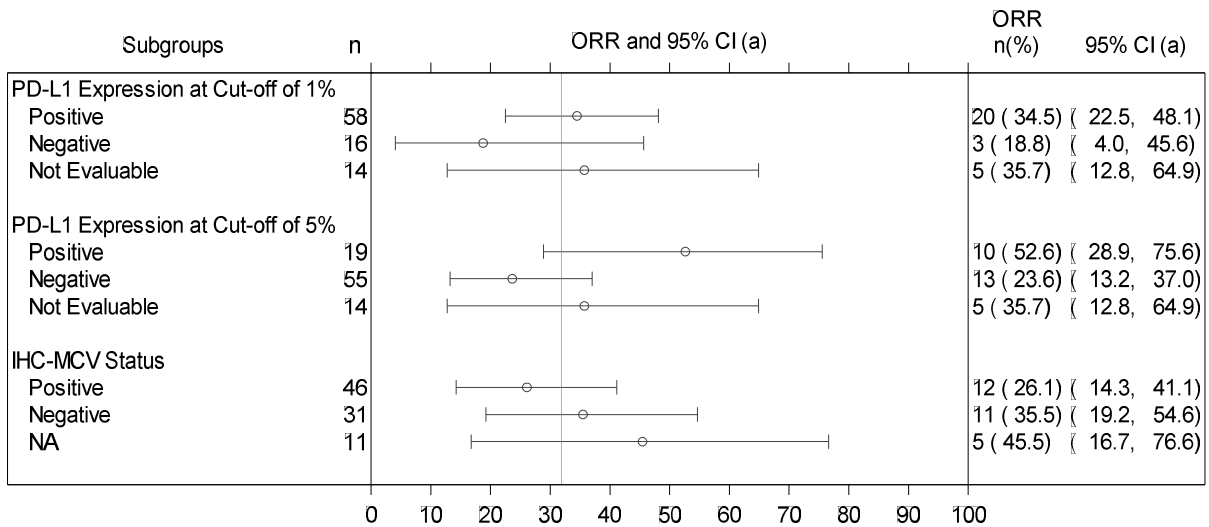
1% のカットオフでは、PD-L1 が陽性の被験者の ORR は 34.5%（95% CI：22.5～48.1）、陰性の被験者の ORR は 18.8%（95% CI：4.0～45.6）であり、オッズ比は 2.28（95% CI：0.53～13.78）であった。5% のカットオフでは、PD-L1 が陽性の被験者の ORR は 52.6%（95% CI：28.9～75.6）、陰性の被験者の ORR は 23.6%（95% CI：13.2～37.0）であり、オッズ比は 3.59（95% CI：1.04～12.31）であった。PD-L1 が陽性の腫瘍を有する被験者では ORR が高くなる傾向が認められたが、PD-L1 が陰性の被験者でも ORR は十分に高かったため、PD-L1 は予測因子のバイオマーカーとは考えられなかった。免疫組織化学的検査で MCPyV が陽性の被験者の ORR は 26.1%、陰性の被験者の ORR は 35.5%、オッズ比は 1.56（95% CI：0.51～4.67）であり、CI が広く、明らかな傾向は認められなかった。PD-L1 の発現状況の組合せ（1% と 5%）及び PD-L1（1%）と MCPyV の発現状況の組合せのサブグループでは、全てのサブグループで奏効が認められた（図 2.7.3-10）。サブグループ解析のさらなる詳細は EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.4 項に示している（EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.4 項参照）。

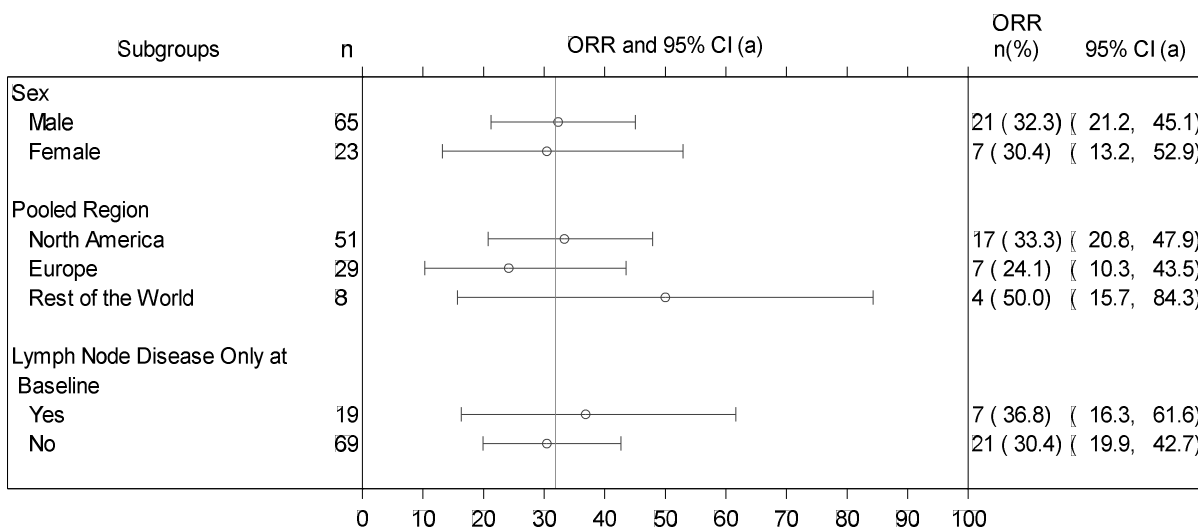
免疫組織化学的検査によるベースライン時の CD8 の発現状況も図示した（EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.4 項参照）。CD8 の発現状況と奏効の間に相関は認められなかった。将来的にバイオマーカーの探索的解析を実施し、臨床薬理の概要（2.7.2.3.3.1 項参照）に記載する予定である。

ORR のサブグループ解析のフォレストプロットを図 2.7.3-10 に示す。

図 2.7.3- 10 ORR のサブグループ解析のフォレストプロット (ITT 集団)







Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.12.1.

Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IHC-MCV, Merkel cell polyoma virus (determined by immunohistochemistry); ITT, intent-to-treat; MCV, Merkel cell polyoma virus; n, number of subjects; NA, not available/ not applicable; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand 1; SLD, sum of target lesion diameters.

^a 95% Exact CI using the Clopper-Pearson method.

各サブグループの Kaplan-Meier 法による 6 カ月の奏効持続率は 81%~100%であり、奏効の持続が認められた (EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.2.1 項参照)。ただし、PD-L1 が陰性 (1%カットオフ) のサブグループでは、被験者数が少なく 6 カ月の奏効持続率が推定できなかった。奏効が認められた被験者のうち、PD-L1 が陰性の被験者は 3 名であり、これらの 3 名ではいずれも最終来院時に奏効が持続していたものの (DOR の範囲は 3.9~5.6 カ月以上)、結論付けるためのデータ量は十分とは言えない (表 2.7.3-40 及び表 2.7.3-41)。効果が持続した症例の割合は ECOG PS の状態によらず類似していた [DOR が 6 カ月以上 : PS 0 : 94% (95%CI : 65~99)、PS 1 : 89% (95%CI : 43~98)]。PFS は、ECOG PS が 0 の被験者サブグループでは ECOG PS が 1 の場合と比較して、6 カ月 PFS の割合が高くなる傾向を示した [PFS 6 カ月率 : PS 0 : 47% (95%CI : 31~60)、PS 1 : 31% (95%CI : 17~47)]。6 カ月生存率は、ECOG PS が 1 の被験者に比べ、ECOG PS が 0 の被験者で高かった [OS 6 カ月率 : PS 0 : 85% (95%CI : 72~93)、PS 1 : 49% (95%CI : 32~63)]。さらに詳細なデータを EMR100070-003 試験 CSR 15 項に示している (EMR100070-003 試験 CSR Table 15.2.2.6、Table 15.2.3.6、及び Table 15.2.4.6 参照)。

奏効 (CR 又は PR) が認められた被験者別のベースライン時の特性と評価項目の情報に関する表を EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.1 項に示している (EMR100070-003 試験 CSR 11.4.1.1.1 項参照)。

EMR100070-003 試験では抗薬物抗体が陽性の被験者は 3 名認められ、これらの被験者の BOR は PR が 2 名、PD が 1 名であった。正式なサブグループ解析に必要な陽性の被験者 5 名より少ないが、これらの 3 名の BOR 及び PFS を免疫原性の評価の一部として記載した (臨床薬理の概要 2.7.2.4.1.6 項参照)。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 二次療法以降の被験者に対する観察研究 100070-Obs001 と主要な第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) の結果の比較

本項では、アベルマブ投与を受けた被験者による主要な第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) の成績と化学療法を受けた被験者による観察研究 100070-Obs001 の結果を比較した。観察研究 100070-Obs001 は、主要な試験である EMR100070-003 試験の成績を解釈する上で役立つように、化学療法を受けた mMCC 患者のヒストリカルデータを与えるものとしてデザインした (1.3 項)。

3.1.1 観察研究 100070-Obs001 の被験者の内訳

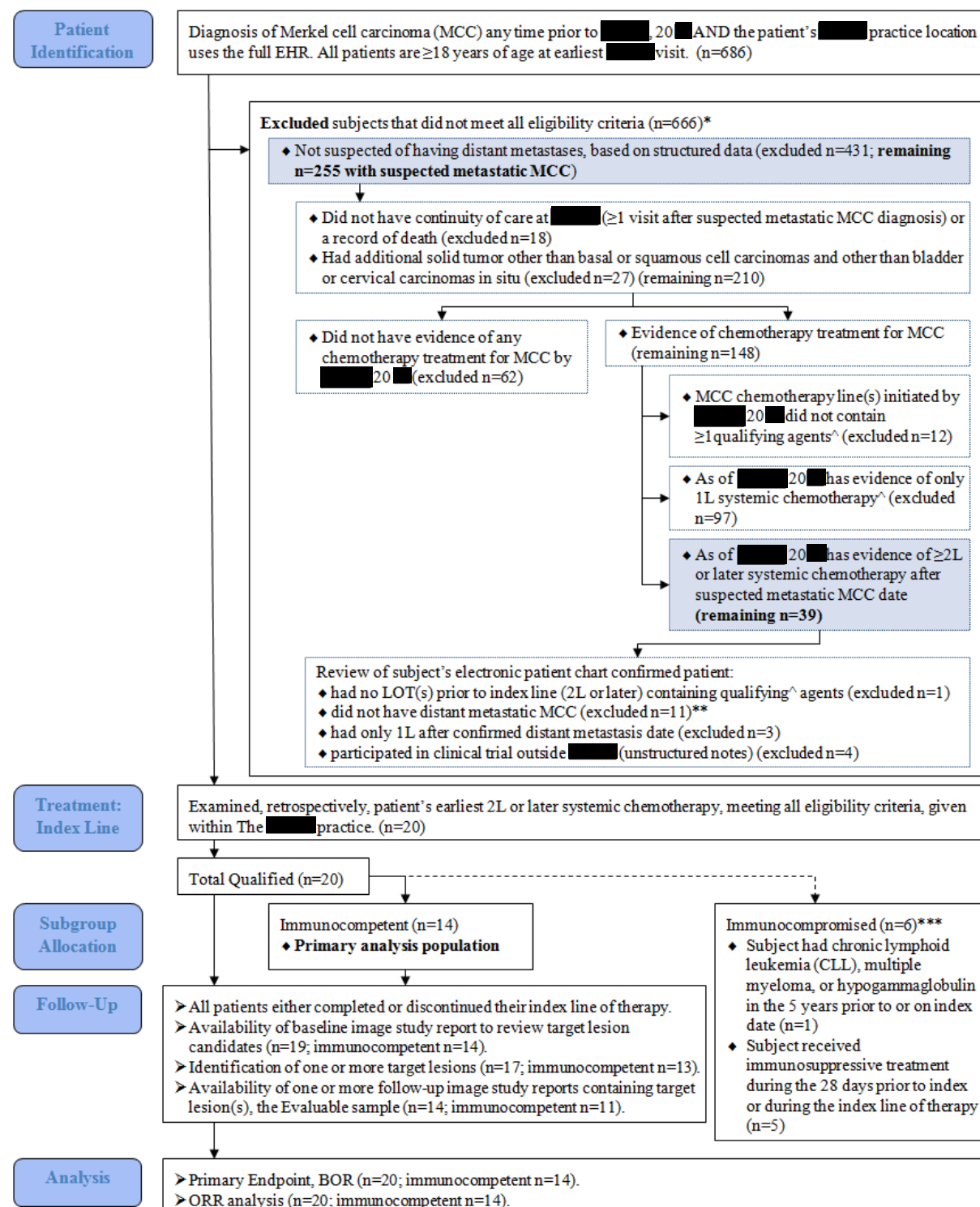
パート A (米国)

観察の開始が 20 年 月以降で、20 年 月 日までに iKnowMed 電子健康記録システムのデータベースで特定された MCC 患者は 686 名存在した (図 2.7.3-11)。

このうち多くの患者 (431 名) では遠隔転移の証拠を示す記録が認められず、除外された。その他の選択基準が適用され、1L 以上の化学療法を受けた遠隔転移を伴う mMCC が疑われる患者 120 名が選ばれた。このうち転移性と診断された後に 2L の化学療法を受けた記録のある患者は 39 名であり、診療録を慎重に確認して、幾つかの理由により (推定による診断日の補完、施設外の他の介入試験への参加など) 19 名が除外された (表 2.7.3-18)。最終的に、2L+の化学療法を受けた患者と認定された患者は 20 名であった (図 2.7.3-12)。これらの 20 名のうち、免疫が正常な患者は 14 名であった。免疫不全患者 6 名のうち、免疫抑制薬の投与を受けた患者は 5 名、特定の血液癌の患者が 1 名であった。20 名のうち、3L の化学療法を受けた患者は 1 名のみであり、残りの 19 名は 2L の化学療法を受けていた。

1L の化学療法のコホートでは、上述の通り、データベースから計 120 名が最初に適格と判断された (図 2.7.3-12)。診療録を慎重に確認して、1L の化学療法を受けた患者として適格とされた患者は 67 名であった。2L+の化学療法を受けた患者と同様に、最も多かった除外理由は遠隔転移が認められないことであった。1L の化学療法を受けた遠隔転移を有する mMCC 患者 67 名のうち (3.3 項)、免疫が正常な患者は 51 名であった (患者の内訳の詳細は観察研究 100070-Obs001 総括報告書 10.1 項参照)。免疫不全患者 16 名のうち、免疫抑制薬の投与を受けた患者は 14 名、特定の血液癌の患者が 2 名であった (観察研究 100070-Obs001 総括報告書付録 16.2 参照)。

図 2.7.3- 11 二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者の選択過程（パート A）



Source: Study 100070-Obs001 study report Figure 1.

Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; 2L, second-line chemotherapy; BOR, best overall response; EHR, electronic health record; HIV, human immunodeficiency virus; iKM, iKnow Med; LOT, line of therapy; MCC, Merkel cell carcinoma; n, number of subjects; ORR, objective response rate; [REDACTED] [REDACTED]

* None of the subjects met any of these exclusion criteria:

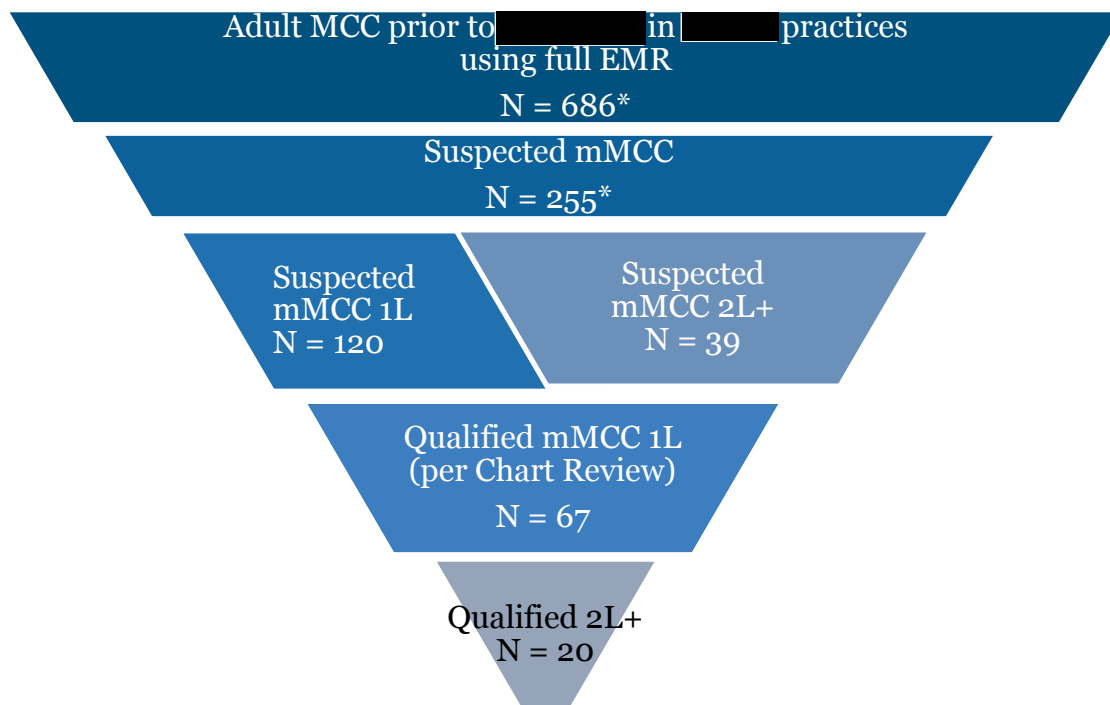
- Participated in any █████ clinical trials during study period
- Did not have evidence of continuity of care at █████ (≥1 visit following index date) or a record of death
- Had history of T-cell co-regulatory protein agents prior to index date
- Did not have minimum prior medical history, defined as either having initial █████ visit at least 30 days prior to index or chart's unstructured physician notes from initial █████ visits containing information on prior metastatic MCC therapies and relevant MCC history.

** Subjects' structured data was queried for 'suspicion' of metastatic disease based on the 5 criteria outlined in Study 100070-Obs001 study report. However, once these 11 subjects' electronic charts were examined, they were determined to have only advanced or regional disease that was being treated or labeled as metastatic disease in iKM.

*** None of the subjects had evidence of either characteristic below that would have identified them into the immunocompromised subgroup:

- Had illness that compromised the immune system (CD4 count <500 during 12 months prior to index date or diagnosed with HIV as of index date)
- Had documented organ or allogeneic stem cell transplant prior to index or during index line of therapy.

図 2.7.3- 12 二次療法以降又は一次療法の患者選択の流れ（パート A）



Source: Study 100070-Obs001 study report Figure 2.

Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; 2L+, second-line or later chemotherapy; EMR, electronic medical records; MCC, Merkel cell carcinoma; mMCC, metastatic Merkel cell carcinoma; N, number of subjects; ██████

* None of the subjects met any of the following exclusion criteria:

- Participated in any ██████ clinical trials during study period
- Did not have evidence of continuity of care at ██████ (≥1 visit following index date) or a record of death
- Had history of T-cell co-regulatory protein agents prior to index date
- Did not have minimum prior medical history, defined as either having initial ██████ visit at least 30 days prior to index or chart's unstructured physician notes from initial ██████ visits containing information on prior metastatic MCC therapies and relevant MCC history.

表 2.7.3- 18 二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者の除外理由（パート A）

Disqualified	Number of Patients	%
Total patients	39	100.0
Not disqualified	20	51.3
Disqualified:	19	48.7
1 st line did not include allowed drug	1	5.2
No second line or later	3	15.8
Participated in clinical trial	4	21.1
No distant metastasis	11	57.9

Source: Study 100070-Obs001 study report Table 3.

パート B（欧州）

20■年■月■日から20■年■月までにMCCレジストリで971名のMCC患者が特定された（表 2.7.3- 19）。このうち進行性の転移性疾患と診断された患者は326名であった。ステージIVの遠隔転移を有する患者は242名であり、全身療法による治療を受けていた。このうち化学療法を受けていた患者は171名のみであった。これらの171名のうち、2L+の化学療法を受けた患者として適格とされた患者は34名であった。

2L+の化学療法を受けた患者として適格とされた患者34名のうち、免疫が正常な患者は29名であった。免疫不全患者5名のうち、特定の血液癌の患者は4名、免疫抑制薬の投与を受けた患者は1名であった。患者選択の概要を表 2.7.3- 19 に示す。

表 2.7.3- 19 二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者選択の概要（パート B）

	Subjects Excluded		Subjects Remaining	
	N	%	N	%
Subjects with MCC ■■■ 20■■■–■■■ 20■■■			971	100
Subjects with advanced metastatic disease only	645	66.4	326	33.6
Attrition reasons among metastatic MCC (n = 326)				
Subjects with Stage IV distant metastases	84	25.8	242	74.2
Subjects treated with systemic therapy (e.g., interferons, somatostatin analogues, kinase inhibitors, radiopeptides, chemotherapy)	18	7.4	224	92.6
Subjects treated with chemotherapy (e.g., cisplatin, carboplatin, etoposide, anthracyclins, or taxanes)	53	23.7	171	76.3
Subjects with 1L and 2L	137	80.1	34	19.9
Subjects available for analysis ^a (same as above)			34	

Source: Study 100070-Obs001 study report Table 4.

Abbreviations: 1L, first-line chemotherapy; 2L, second-line chemotherapy; MCC, Merkel cell carcinoma; N, number of subjects.

^a The final sample size of 34 subjects represented only 10.4% of all subjects with metastatic disease in the MCC registry. Of the 34 qualified subjects with 2L or later chemotherapy, 29 were also immunocompetent. Of the 5 subjects who were immunocompromised, 4 had a selected hematological malignancy and 1 subject received an immunosuppression drug.

3.1.2 患者集団

主要な試験（EMR100070-003 試験）と観察研究 100070-Obs001 で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、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（表 2.7.3- 20）。ECOG PS が 1 の患者の割合が EMR100070-003 試験と比べて観察研究 100070-Obs001 のパート A で高かったが、EMR100070-003 試験で ECOG PS は治験薬の効果へ影響を及ぼさなかった（2.3 項）。なお、内臓転移の項目は EMR100070-003 試験〔皮膚以外（皮膚は皮膚、軟部組織及び眼瞼と定義）及びリンパ節以外〕と観察研究 100070-Obs001（骨又はリンパ節以外の転移部位）で定義が異なり、比較することができないため、表 2.7.3- 20 には含めなかった（全ての適格な患者の人口統計学的及びベースライン時の特性は観察研究 100070-Obs001 総括報告書 Table 9 参照）。

表 2.7.3- 20 二次療法以降の患者の人口統計学的及びベースライン時の特性

	Study EMR100070-003 N = 88	Study 100070-Obs001 Part A (US) Immunocompetent N = 14	Study 100070-Obs001 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
Other	3 (3.4)	0	0
Not collected, unknown or not documented	4 (4.5)	6 (42.9)	29 (100.0)
Region, n (%)			
North America ^a	51 (58.0) ^a	14 (100.0) ^a	0
Europe	29 (33.0)	0	29 (100.0)
Other	8 (9.1)	0	0
Age, years, mean (standard deviation)	69.7 (10.71)	72.5 (11.7)	64.4 (11.6)
ECOG PS, n (%)			
0	49 (55.7)	0	NA
1	39 (44.3)	13 (92.9)	NA
Unknown	0	1 (7.1)	NA
Stage at diagnosis, n (%)			
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 IIIB	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 Table 15.1.3.1 and Listing 16.4 (stage derived according to Harms et al [refer to Harms et al 2016]); Study 100070-Obs001 study report Table 7 and Table 10.

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N/n, number of subjects; NA, not available/not applicable.

^a All US

3.1.3 有効性

試験デザイン及び評価方法の違い並びに患者集団が異なる可能性を考慮し、主要な試験（EMR100070-003 試験）と観察研究 100070-Obs001 を比較する統計学的検定は行わなかった。結果は記述的に解析し、EMR100070-003 試験の結果と化学療法実施時の結果を並べて表示したため、解釈には注意すべきである。主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験）の有効性の結果は、観察研究

100070-Obs001 のパート A 及びパート B の 2L+の患者の結果と比べて良好であることが示唆された（表 2.7.3- 21、図 2.7.3- 13 及び観察研究 100070-Obs001 総括報告書 11.1.1 項及び 11.2.1 項参照）。

- ORR は観察研究 100070-Obs001 のパート A（28.6%、95% CI：8.4～58.1）及びパート B（10.3%、95% CI：2.2～27.4）の免疫が正常な患者と比べてアベルマブ投与時（31.8%、95.9% CI：21.9～43.1）で高かった。
- CR と判定された患者の割合はアベルマブ投与時で 9.1%（8/88 名）であったが、観察研究 100070-Obs001 では認められなかった（パート A 及びパート B で計 0/43 名）。
- 6 カ月の DRR はアベルマブ投与時で 29.1%（95% CI：19.5～38.8）であったが、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B では 0%（95% CI：パート A が 0.0～23.2、パート B が 0.0～11.9）であった。
- Kaplan-Meier 法による 6 カ月の奏効持続率はアベルマブ投与時で 92%（95% CI：70～98）であったが、観察研究 100070-Obs001 のパート A 及びパート B では 0%であり、3 カ月を超える奏効は認められなかった。
- PFS の Kaplan-Meier 曲線は、主要な試験（EMR100070-003 試験）では最終的に横ばいとなったが、観察研究 100070-Obs001 の化学療法実施時では指数分布を示した（図 2.7.3- 13）。

EMR100070-003 試験と観察研究 100070-Obs001 の有効性の結果を表 2.7.3- 21 に示す。観察研究 100070-Obs001 のサブグループ解析の結果は 3.1.3.1 項に示した。

表 2.7.3- 21 主要な試験（EMR100070-003 試験）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 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			
Complete response, n (%)	8 (9.1)	0	0
Partial response, n (%)	20 (22.7)	4 (28.6)	3 (10.3)
Stable disease, n (%)	9 (10.2)	2 (14.3)	3 (10.3)
Progressive disease, n (%)	32 (36.4)	5 (35.7)	23 (79.3)
Non-CR /Non-PD, n (%)	1 (1.1)	0	0
Not evaluable, n (%)	18 (20.5)	3 (21.4)	0
Objective response rate			
Response rate (CR+PR), % (95% CI)	31.8 (21.9, 43.1) ^b	28.6 (8.4, 58.1)	10.3 (2.2, 27.4)
Duration of response^c			
Median, months (95% CI)	NE (8.3, NE)	1.7 (0.5, 3.0)	1.9 (1.3, 2.1)
Durable response rate			
6-month, %, (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8) ^d	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)
Overall survival			
6-month OS rate by KM, % (95% CI)	69 (58, 78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)

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, and Table 15.2.4.1; Study 100070-Obs001 study report Table 13 and Table 16.

Abbreviations: 2L+, second-line or later chemotherapy; BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; N/n, number of subjects; NE, not estimable/ not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

Note: All 2L+ subjects 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 95.9% CI accounting for group sequential testing strategy.

^c Based on number of subjects with confirmed response (CR+PR).

^d Based on the ORR and the KM estimate for 6-month durability.

3.1.3.1 観察研究 100070-Obs001 の感度分析

観察研究 100070-Obs001 の主要解析対象集団は、EMR100070-003 試験（アベルマブの免疫調節作用を考慮し、免疫が正常な患者を登録）と合わせて免疫が正常な患者とし、HIV 感染、臓器移植、治療による免疫抑制及び免疫が抑制される悪性疾患を有する患者は除外した。感度分析として、全ての適格な 2L+ の患者の結果を、免疫が正常な患者と並べて表 2.7.3-22 に示す。2L+ の免疫不全患者（パート A 6 名、パート B 5 名）では奏効が認められなかったが、被験者数が少ないため結果の解釈は困難であった。

表 2.7.3- 22 観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者の最良総合効果及び客観的奏効率

Response	Part A		Part B	
	All Qualified (N = 20) n (%)	Immunocompetent ^{a,b} (N = 14) n (%)	All Qualified (N = 34) n (%)	Immunocompetent ^{a,b} (N = 29) n (%)
Best overall response				
Complete response	0	0	0	0
Partial response	4 (20.0)	4 (28.6)	3 (8.8)	3 (10.3)
Stable disease	2 (10.0)	2 (14.3)	3 (8.8)	3 (10.3)
Progressive disease	8 (40.0)	5 (35.7)	28 (82.4)	23 (79.3)
Not evaluable	6 (30.0)	3 (21.4)	0	0
No baseline information and no F/U information	1 (16.7)	0		
No F/U information and no target lesions	2 (33.3)	1 (33.3)		
No F/U information	3 (50.0)	2 (66.7)		
Objective response rate, % (95% CI)^{c,d}	20.0 (5.7, 43.7)	28.6 (8.4, 58.1)	8.8 (1.9, 23.7)	10.3 (2.2, 27.4)

Source: Study 100070-Obs001 study report Table 13.

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; F/U, follow up; HIV, human immunodeficiency virus; N/n, number of subjects; PR, partial response.

^a excludes HIV, organ transplant, various hematologic malignancies and therapeutic immunosuppression.

^b Note that no responses occurred in the immunocompromised group, in Part A (n = 6) and Part B (n = 5).

^c Objective response rate was calculated as subjects with CR or PR out of the total number of qualified subjects.

^d Clopper-Pearson exact binomial confidence intervals were provided.

その他の有効性の結果は全ての適格な患者と免疫が正常な患者で類似していた（表 2.7.3- 23）が、免疫不全患者（パート A 6 名、パート B 5 名）では奏効は認められなかった。パート A とパート B の全ての患者で DOR は 3 ヶ月以下であり、DOR の中央値は 2 ヶ月未満であった。パート A とパート B の両方で OS は短かった（5.5 ヶ月未満）。

表 2.7.3- 23 観察研究 100070-Obs001 の二次療法以降の患者のその他の有効性の結果

Efficacy Parameter	Part A		Part B	
	All Qualified (N = 20)	Immunocompetent ^{a,b} (N = 14)	All Qualified (N = 34)	Immunocompetent ^{a,b} (N = 29)
Number with CR or PR	4	4	3	3
DRR ^c , % (95% CI)	0.0 (0.0, 16.8)	0.0 (0.0, 23.2)	0.0 (0.0, 10.3)	0.0 (0.0, 11.9)
DOR ^d median (95% CI)	1.7 months (0.5, 3.0)	1.7 months (0.5, 3.0)	1.9 months (1.3, 2.1)	1.9 months (1.3, 2.1)
TTD ^d median (95% CI)	1.5 months (0.3, 2.5)	1.8 months (0.3, 3.3)	2.7 months (2.5, 2.9)	2.8 months (2.5, 4.3)
PFS ^d median (95% CI)	2.1 months (1.0, 3.2)	2.2 months (1.2, 3.5)	3.0 months (2.6, 3.1)	3.0 months (2.5, 3.2)
PFS rate ^d , % (95% CI)				
6 months	0	0	2.9 (0.2, 13.0)	3.4 (0.3, 14.9)
12 months	0	0	0	0
OS ^d median (95% CI)	4.4 months (2.2, 6.2)	4.3 months (2.1, 6.2)	5.3 months (4.3, 5.8)	5.3 months (4.3, 6.0)
OS ^d rate, % (95% CI)				
6 months	30.2 (11.6, 51.4)	26.8 (7.3, 51.5)	26.4 (13.1, 41.8)	27.5 (13.0, 44.2)
12 months	0	0	0	0

Source: Study 100070-Obs001 study report Table 16.

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; DRR, durable response rate; HIV, human immunodeficiency virus; N, number of subjects; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; TTD, time to treatment discontinuation.

^a excludes HIV, organ transplant, various hematologic malignancies and therapeutic immunosuppression.

^b Note that no responses occurred in the immunocompromised group, in Part A (n = 6) and Part B (n = 5).

^c DRR was calculated as subjects with CR or PR lasting ≥ 6 months out of the total number of qualified subjects.

^d Kaplan-Meier estimate.

3.2 ステージ IV のメルケル細胞癌患者に二次療法の化学療法を投与した文献と二次療法以降のアベルマブを投与した主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験）の結果の比較

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 2016a](#)）。遠隔転移を有する 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](#)）が存在する。Iyer らの文献及び主要な試験（EMR100070-003 試験）の結果を本項に要約する。

Iyer らの文献（[Iyer ら 2016](#)）の ORR は 23.3%（7/30 名、95% CI : 9.9~42.3）であった。文献では一般的に評価不能なデータは除外されるため、転帰が過大に報告される傾向があることに注意すべきである。例えば、Iyer らの文献（[Iyer ら 2016](#)）では、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、独立したレビューではなく医師による評価を採用している。さらに、2L+の患者を対象とした観察研究 100070-Obs001 とは異なり、Iyer らの文献（[Iyer ら 2016](#)）では 2L の化学療法を受けた患者のみが対象とされた。Iyer らの文献と同様に、EMR100070-003 試験のベースラ

イン時の測定可能病変又は投与期間中の腫瘍評価が行われていない被験者を除外した感度分析では、アベルマブ投与時の IERC 判定による確定 ORR は 40.6% (n=64、95% CI : 28.5~53.6) であった (表 2.7.3- 24)。なお、Iyer らの文献 (Iyer ら 2016) では 2L の化学療法を受けた患者 30 名中 4 名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。

アベルマブによる奏効が長期間持続したのに対し、Iyer らの文献 (Iyer ら 2016) では観察研究 100070-Obs001 と同様に、2L の化学療法による奏効は持続しなかった。EMR100070-003 試験では、Iyer らの文献 (Iyer ら 2016) と比べて DOR、DRR 及び 6 ヶ月 PFS 率の改善が大きく (表 2.7.3- 24)、これらの結果を反映して PFS の Kaplan-Meier 曲線は後半の時点で横ばいとなった。Iyer らの文献 (Iyer ら 2016) では、観察研究 100070-Obs001 と同様に化学療法実施時の PFS の Kaplan-Meier 曲線は指数関数的に減衰し、早期に 0 に到達した。これはアベルマブ投与時の PFS の Kaplan-Meier 曲線が二相性の分布を示し、後半の時点で横ばいとなったこととは対照的である (図 2.7.3- 13)。

表 2.7.3- 24 EMR100070-003 試験の結果とヒストリカル対照とした文献の二次療法の患者の結果

Efficacy Parameter	EMR100070-003 ITT N = 88	EMR100070-003 PP ^a N = 64	Retrospective Study by Iyer et al 2016 N = 30 ^b
BOR per RECIST 1.1			
Complete response, n (%)	8 (9.1)	6 (9.4)	1 (3.3)
Partial response, n (%)	20 (22.7)	20 (31.3)	6 (20.0)
Stable disease, n (%)	9 (10.2)	9 (14.1)	1 (3.3)
Progressive disease, n (%)	32 (36.4)	29 (45.3)	22 (73.3)
Non-CR /Non-PD, n (%)	1 (1.1)	0	0
Not evaluable, n (%)	18 (20.5)	0	0
Objective response rate			
Response rate, CR+PR, n (%) (95% CI)	28 (31.8) (21.9, 43.1) ^c	26 (40.6) (28.5, 53.6)	7 (23.3) (9.9 42.3)
Duration of response			
Median, months (95% CI)	NE (8.3, NE)	NE (8.3, NE)	3.3
6-month by KM, % (95% CI)	92 (70 , 98)	91 (67, 98)	NA
Durable response rate			
6-month, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	36.9 (24.8, 48.9)	6.7 (0.8, 22.1)
Progression-free survival			
Median, months (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)	2.8 (1.6, 7.4)	2.0 (1.3, 2.7)
6-month PFS rate by KM, % (95% CI)	40 (29, 50)	44 (31, 55)	13 (4, 28)

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, and Table 15.2.3.1p; refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

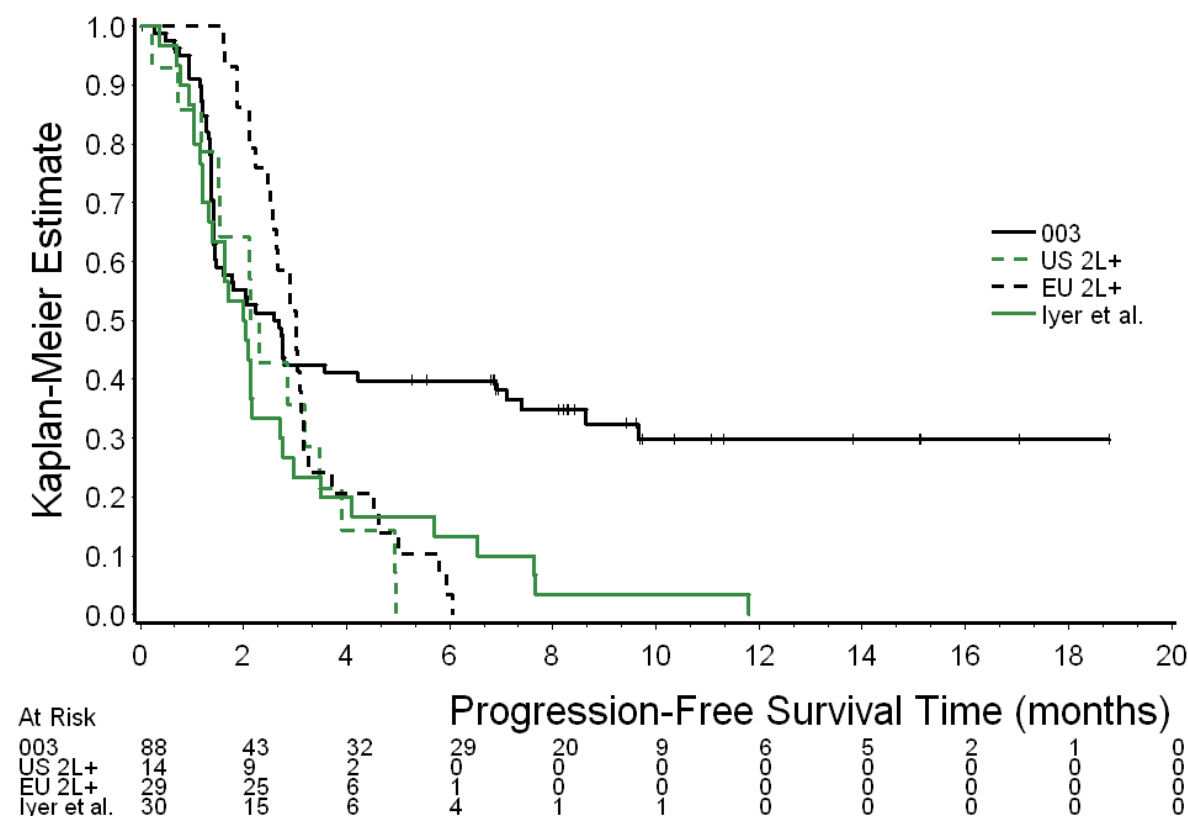
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; ITT, intent-to-treat; KM, Kaplan-Meier; MCC, Merkel cell carcinoma; N/n, number of subjects; NA, not available/ not applicable; NE, not estimable/ not evaluable; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PP, per protocol; PR, partial response; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

^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.

^c 95.9% CI accounting for group sequential testing strategy.

図 2.7.3- 13 主要な試験（EMR100070-003 試験）、観察研究 100070-Obs001（免疫が正常な患者）及び文献（Iyer ら 2016）の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 4, Study 100070-Obs001 study report Figure 10 and Figure 12, and refer to Iyer et al 2016.

Abbreviations: 2L+, second-line or later chemotherapy; PP, per protocol.

Legend: 003, Study EMR100070-003 (Figure 4); US 2L+, Study 100070-Obs001 Part A (US), 2L+ chemotherapy (Figure 10); EU 2L+, Study 100070-Obs001 Part B (EU), 2L+ chemotherapy (Figure 12); and Iyer et al, refer to Iyer et al 2016;

3.3 実臨床で一次療法の化学療法を受けた患者との結果の比較

観察研究 100070-Obs001 及び Iyer らの文献（Iyer ら 2016）では、2L の化学療法（EMR100070-003 試験に相当）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。

観察研究 100070-Obs001 では、1L の化学療法を受けた遠隔転移を有する mMCC 患者として適格とされた患者は 67 名であった。2L+の化学療法を受けた患者と同様に、最も多かった除外理由は遠隔転移が認められないことであった。観察研究 100070-Obs001 の 1L 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 2.7.3- 25 に示す（全ての適格な患者の特性は観察研究 100070-Obs001 総括報告書 10.2 項参照）。

表 2.7.3- 25 一次療法を受けた患者の人口統計学的及びベースライン時の特性

	Study 100070-Obs001 Part A (US) Immunocompetent N = 51	Study 100070-Obs001 Part A (US) All Qualified N = 67
Male, n (%)	43 (84.3)	53 (79.1)
Race, n (%)		
White or Caucasian	34 (66.7)	43 (64.2)
Other or not documented	17 (33.3)	24 (35.8)
Region		
US, n (%)	51 (100)	67 (100)
Age, years, mean (standard deviation)	75.8 (10.7)	74.4 (10.5)
ECOG PS, n (%)		
0	11 (21.6)	14 (20.9)
1	25 (49.0)	32 (47.8)
2 or 3 ^a	5 (9.8)	8 (11.9)
Unknown	10 (19.6)	13 (19.4)
Stage at diagnosis, n (%)		
I	10 (19.6)	16 (23.9)
II	14 (27.5)	18 (26.9)
III	11 (21.6)	14 (20.9)
IV	6 (11.8)	7 (10.4)
Missing, unconfirmed, or unknown	10 (19.6)	12 (17.9)

Source: Study 100070-Obs001 study report Table 8 and Table 11.

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N/n, number of subjects.

^a Corrected percentage calculation presented; errata to source documents pending.

2L+のアベルマブ投与時の ORR は、1L の化学療法実施時と比べて同程度か低い値であったが、DOR は 2L+のアベルマブ投与時の方が十分に長く、2L+のアベルマブ投与時の 6 カ月の DRR は 1L の化学療法実施時の約 2 倍であった (表 2.7.3-26)。DOR の中央値は、アベルマブ投与時では未到達 (95% CI : 8.3 カ月～未到達) であったが、1L の化学療法実施時には観察研究 100070-Obs001 の免疫が正常な患者で 6.7 カ月 (95% CI : 1.2～10.5)、全ての適格な患者で 5.7 カ月 (95% CI : 2.6～8.7)、Iyer らの文献 (Iyer ら 2016) で 2.8 カ月であった。6 カ月目の PFS 及び OS 率は、2L+のアベルマブと 1L の化学療法で同程度であった。

表 2.7.3- 26 一次療法としての化学療法及び二次療法以降のアベルマブ投与の有効性の結果

Efficacy Parameter	EMR100070 -003 2L+ N = 88	Study 100070-Obs001 Part A (US) Immunocompetent 1 st Line ^a N = 51	Study 100070- Obs001 Part A (US) All Eligible 1 st Line ^a N = 67	Iyer et al 2016 1 st Line N = 62 ^b
ORR, % (95% CI)	31.8 (21.9, 43.1) ^c	29.4 (17.5, 43.8)	31.3 (20.6, 43.8)	54.8 (41.7, 67.5)
ORR analysis subgroup by number of prior chemotherapy line, % (95% CI)	Previous 1 line: 40.4 (27.0, 54.9) Previous ≥2 lines: 19.4 (8.2, 36.0)	NA	NA	NA
Median DOR, months (95% CI)	Median not reached (8.3, NE)	6.7 (1.2, 10.5)	5.7 (2.6, 8.7)	2.8
6-month DRR, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	15.7 (7.0, 28.6)	14.9 (7.4, 25.7)	17.7 (9.2, 29.5)
6-month PFS rate, % (95% CI)	40 (29, 50)	47.1 (33.0, 59.9)	44.8 (32.7, 56.2)	NA
6-month OS rate, % (95% CI)	69 (58, 78)	66.7 (52.0, 77.8)	70.1 (57.5, 79.5)	NA

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.1.1.1, Figure 15.2.12.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.13.1, Table 15.2.3.1, and Table 15.2.4.1; Study 100070-Obs001 study report Table 14 and Table 17; refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

Abbreviations: 2L+, second-line or later chemotherapy; CI, confidence interval; DOR, duration of response; DRR, durable response rate; N, number of subjects; NA, not available/ not applicable; NE, not estimable/ not evaluable; ORR, objective response rate; 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, 14 (22.6%) had systemic immune suppression. Results are from all subjects.

^c 95.9% CI accounting for group sequential testing strategy.

3.4 日本人に対する有効性

EMR100070-003 試験に登録された日本人被験者 3 名の被験者背景、及び被験者別の有効性の結果を本項に要約するとともに図 2.7.3- 14 に示す。

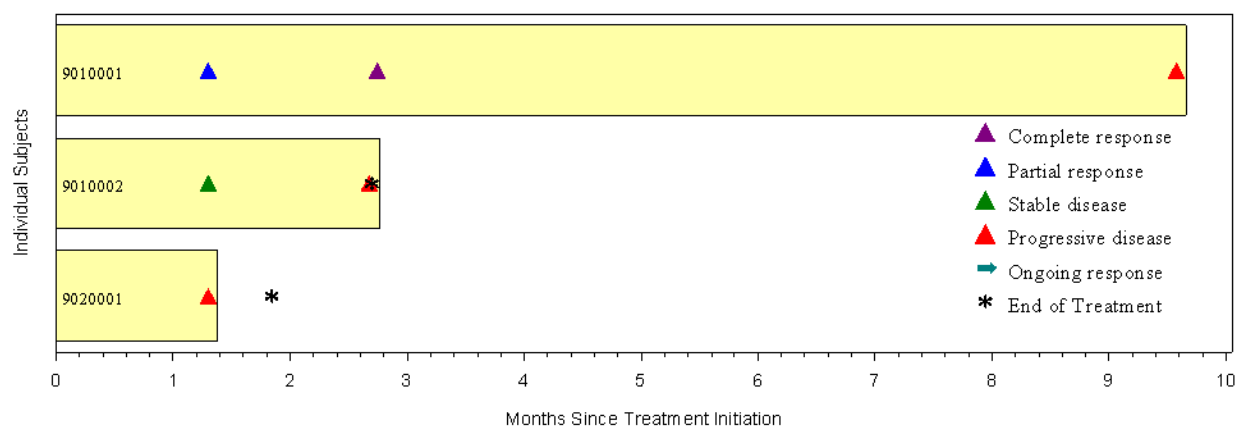
被験者 9010001 は 74 歳の男性であり、ECOG PS は 0 であった。本被験者は転移病変 (M1) を有しており、原疾患と転移病変に対する前治療として 1L の全身療法を受けた。原疾患の最初の診断から 1.3 年が経過し、転移病変の診断から 9.5 カ月が経過していた。アベルマブは 24 回投与され、投与期間は 55.86 週であった。データカットオフ日までの追跡調査期間は 12.4 カ月であった。BOR は CR であった。7 週目 (最初の腫瘍評価時) に PR、次いで 13 週目に CR が認められ、奏効が 6 カ月以上持続した (DOR : 8.3 カ月)。IERC 判定による PFS は 9.7 カ月であった。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、打ち切りによる OS 期間は 12.4 カ月であった。

被験者 9010002 は 78 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 カ月が経過していた。アベルマブは 7 回投与され、投与期間は 14.00 週であった。BOR は SD であった。IERC 判定による PFS は 2.8 カ月であった。データカットオフ時点で、本被験者は死亡していた（OS：5.6 カ月）。

被験者 9020001 は 73 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 カ月が経過していた。アベルマブは 4 回投与され、投与期間は 10.29 週であった。BOR は PD であった。IERC 判定による PFS は 1.4 カ月であった。データカットオフ時点で、本被験者は死亡していた（OS：7.5 カ月）。

図 2.7.3- 14 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）



Source: Study EMR100070-003 CSR Figure 15.2.2.20 (modified).

Abbreviations: N, number of subjects.

観察研究 100070-Obs001 に日本人患者は含まれていない。

4 申請後に得られた有効性の結果

承認申請後、EMR100070-003 試験パート A 及びパート B の有効性の結果の最新情報を、それぞれ EMR100070-003 試験 CSR 補遺 2 及び EMR100070-003 試験テクニカルレポート 1 に要約した。本報告に使用したデータの cutoff 日は、パート A が 2016 年 9 月 3 日であり、パート B が 2016 年 12 月 30 日である。

4.1 EMR100070-003 試験治験総括報告書補遺 2

EMR100070-003 試験パート A は、1L 以上の化学療法を受けて進行した mMCC 患者を対象として実施中の、アベルマブの国際共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。主要解析は、全ての被験者

が、アベルマブの初回投与から少なくとも 6 ヶ月間の追跡調査を終了した後に実施した（6 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ日：2016 年 3 月 3 日）。

その後、追加の探索的有効性解析を計画し、それを、本試験のパート A に登録された被験者を対象として、事前に規定したデータカットオフ時点である最後の被験者の治験薬投与開始から 12 ヶ月後に実施することとした（12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ日：2016 年 9 月 3 日）。

本補遺（EMR100070-003 試験 CSR 補遺 2）では、この 12 ヶ月追跡調査解析の結果を報告する。

4.1.1 被験者の内訳 – パート A, 6 ヶ月及び 12 ヶ月追跡調査解析

化学療法による前治療後に疾患が進行した遠隔転移を伴う患者 88 名が登録され、治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者を ITT 集団に含めた。注目すべきは、3 人の被験者が、治験実施計画書に従って確認された CR（理由：その他）に続いて、少なくとも 6 ヶ月の治療後に治療を中止したことである。6 ヶ月及び 12 ヶ月追跡調査解析における被験者の内訳及び主な試験中止理由を表 2.7.3-27 に示す。

表 2.7.3- 27 被験者の内訳及び主な試験中止理由（スクリーニング解析対象集団）

Disposition	Avelumab 6-month minimum follow-up analysis n (%)	Avelumab 12-month minimum follow-up analysis n (%)
Number of screened subjects	125	125
Number of subjects received at least 1 dose of study treatment	88 (100.0)	88 (100.0)
Treatment ongoing	26 (29.5)	19 (21.6)
Off treatment	62 (70.5)	69 (78.4)
Reason for discontinuation of treatment	62 (70.5)	69 (78.4)
Adverse event	2 (2.3)	7 (8.0)
Lost to follow-up	1 (1.1)	1 (1.1)
Protocol non-compliance	1 (1.1)	1 (1.1)
Death	7 (8.0)	7 (8.0)
Disease progression	44 (50.0)	44 (50.0)
Withdrew consent	4 (4.5)	4 (4.5)
Other	3 (3.4)	5 (5.7)
Subjects discontinued treatment but are still in follow-up	15 (17.0)	16 (18.2)
Subjects discontinued the study after receiving at least 1 dose of study treatment	47 (53.4)	53 (60.2)
Study reached predefined end	0	0
Lost to follow-up	1 (1.1)	2 (2.3)
Death	39 (44.3)	44 (50.0)
Withdrew consent ^a	7 (8.0)	7 (8.0)
Other	0	0

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 1

^a Death was reported subsequently for 4 of these subjects.

4.1.2 最良総合効果

ITT 集団の被験者 88 名のうち、10 名 (11.4%) で IERC 判定による確定 CR が認められた (表 2.7.3-28)。

6 ヶ月追跡調査解析と比べ、12 ヶ月追跡調査解析 (IERC 判定による) では、以前に PR と判定されていた 1 名及び以前に非 CR/非 PD と判定されていた 1 名がその後 CR と判定され、追加された。

BOR が SD であったのは 9 名 (10.2%)、PD であったのは 32 名 (36.4%)、評価不能であったのは 18 名 (20.5%) であり、いずれも 6 ヶ月間追跡調査 (主要) 解析から変わらなかった。

表 2.7.3- 28 独立評価項目レビュー委員会判定による確定最良総合効果 (ITT 集団)

	Avelumab N = 88	
	6-month minimum follow-up analysis	12-month minimum follow-up analysis
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	8 (9.1)	10 (11.4)
Partial response	20 (22.7)	19 (21.6)
Stable disease	9 (10.2)	9 (10.2)
Non-complete response / non-progressive disease	1 (1.1)	0 (0)
Progressive disease	32 (36.4)	32 (36.4)
Not evaluable ^a	18 (20.5)	18 (20.5)
Objective Response Rate		
CR + PR (Response rate), n (%)	28 (31.8)	29 (33.0)
95% CI (exact) ^b	(22.3, 42.6)	(23.3, 43.8)

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 2.

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; N/n, number of subjects; PD, progressive disease; PR, partial response.

^a see Table 15.2.1.22 for reasons for BOR assessment of “not evaluable”.

^b 95% exact CI using the Clopper-Pearson method.

Note: In the 12-month minimum follow-up analysis, 1 subject previously reported (at the primary 6-month minimum follow-up analysis) with a BOR of non-CR/non-PD (Subject 100070-003-407-0003) and 1 subject who previously had a BOR of PR now converted to CR (Subject 100070-003-105-0005). Refer to Listings 16.2.6.3.1, and 16.2.6.5 (12-month minimum follow-up analysis) and Study EMR100070-003 Clinical Study Report Listings 16.2.6.3.1, and 16.2.6.5 (6-month minimum follow-up analysis).

18 名 (20.5%) が、IERC により BOR 評価不能と判定された。全体として、ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者数は、6 ヶ月追跡調査解析の時点では 74 名と報告されたのに対し、12 ヶ月追跡調査解析の時点では 75 名と報告された。注：12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ前に、被験者 100070-003-136-0003 (6 ヶ月追跡調査解析の時点では、本被験者は、ベースライン時に IERC 判定標的病変も非標的病変も有していないと報告されていた) は、最終来院時 (338 日目) の IERC 判定で不明確な病変が報告されたことに基づき、ベースライン後の腫瘍評価を有しているものとして

分類された。6 ヶ月追跡調査解析以降、被験者を BOR 評価不能と判定した理由にその他の変更はなかった。

4.1.3 奏効期間

12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ時点で、奏効が確定した (IERC 判定による CR 又は PR) 29 名のうち、25 名が 6 ヶ月以上の DOR 及び 13 名が 12 ヶ月以上の DOR となった (図 2.7.3-15)。

6 ヶ月追跡調査解析と比べ、12 ヶ月追跡調査解析 (IERC 判定による) では、以前に PR と判定されていた 1 名及び以前に非 CR/非 PD と判定されていた 1 名がその後 CR と判定され、追加された。BOR が PR であった 3 名は疾患進行を来した (DOR は、6.9、8.6、18.0 ヶ月であった)。

奏効が確定した 29 名のうち 21 名 (72.4%) は、12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ時点で奏効が持続しており、DOR 解析では打ち切りとした。最も長い持続中の奏効期間としては、1 名 (CR) での 23.3 ヶ月及び 3 名 (このうち 2 名は CR) での 18.0 ヶ月が挙げられる。打ち切りを説明するため、Kaplan-Meier 法によって DOR を解析した。

DOR は、12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ時点で中央値に到達していないが、現時点で 95% CI の下限が 18.0 ヶ月 (95% CI : 18.0 ヶ月～未到達) と報告されていることは注目に値する (表 2.7.3-29)。Kaplan-Meier 法を使用した場合、奏効が確定した被験者の 93% (95% CI : 74～98) は、奏効期間が 6 ヶ月以上になると推定され、74% (95% CI : 53～87) は、奏効期間が 12 ヶ月以上になると推定される。

12 ヶ月追跡調査解析のデータカットオフ時点で、奏効が確定した 29 名のうち、14 名がデータカットオフ日前に投与を中止した [理由 : 5 名が有害事象による中止、4 名が PD による中止、3 名が治験責任医師による CR 確定後の (治験実施計画書規定の) 6 ヶ月間投与後の中止、1 名が被験者の治験実施計画書不遵守による中止、1 名が被験者の要請による中止]。

治験薬中止後の最終来院時に、4 名の CR を含めて、9 名で奏効の持続が報告された (図 2.7.3-15)。

表 2.7.3-29 独立評価項目レビュー委員会判定による奏効期間 (ITT 集団)

	Avelumab	
	6-month minimum follow-up analysis (N=28)	12-month minimum follow-up analysis (N=29)
Number of subjects without event (censored), n (%)	23 (82.1)	21 (72.4)
Number of subjects with an event, n (%)	5 (17.9)	8 (27.6)
Progressive disease, n (%)	5 (17.9)	8 (27.6)
Death, n (%)	0	0
Duration of response ^a		
Median (months)	NE	NE
Minimum, maximum	2.8, 17.5+	2.8, 23.3+
95% CI	(8.3, NE)	(18.0, NE)

	Avelumab	
	6-month minimum follow-up analysis (N=28)	12-month minimum follow-up analysis (N=29)
Proportion of duration of response, % (95% CI) ^b		
3 months	96 (77, 99)	97 (78, 100)
6 months	92 (70, 98)	93 (74, 98)
12 months	74 (47, 89)	74 (53, 87)
Durable response rate (DRR) ^c		
6-month, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	30.6 (20.9, 40.3)

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 5

Abbreviations: CI, confidence interval; N/n, number of subjects; NE, not estimable.

^a Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

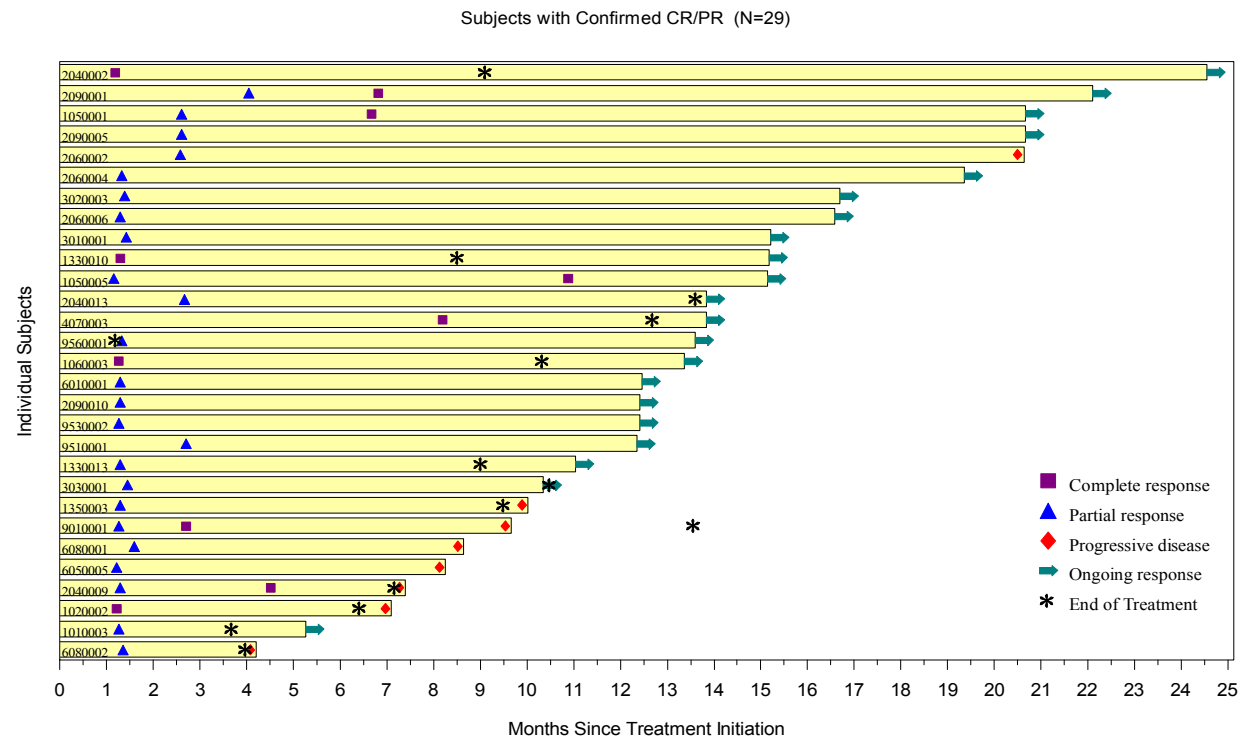
^b Based on Kaplan-Meier estimates.

+ Denotes a censored value is provided (as response was ongoing).

^c Post-hoc analysis based on the ORR and the KM estimate for 6-month durability. The denominator is the number of subjects in the total population.

IERC 判定による奏効までの期間及び DOR を図 2.7.3- 15 に示す。

図 2.7.3- 15 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）



Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Figure 2.

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response.

4.1.4 無増悪生存期間

Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（表 2.7.3-30）は 2.7 カ月（95% CI : 1.4~6.9）であり、6 カ月 PFS 率は 40%（95% CI : 29~50）、12 カ月及び 15 カ月 PFS 率はそれぞれ 30%（95% CI : 21~41）であった。

これらの解析結果は、主として奏効が持続している被験者によるものであった。12 カ月時点で、54 名に PFS イベントが認められ、PFS イベントが認められない 21 名（IERC 判定による）には、奏効した被験者 19 名（CR 7 名、PR 12 名）及び SD となった被験者 2 名が含まれた。

表 2.7.3- 30 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（ITT 集団）

	Avelumab N=88	
	6-month minimum follow-up analysis	12-month minimum follow-up analysis
Number of subjects without event (censored), n (%)	36 (40.9)	33 (37.5)
Number of subjects with an event, n (%)	52 (59.1)	55 (62.5)
Progressive disease	44 (50.0)	47 (53.4)
Death	8 (9.1)	8 (9.1)
Progression-free survival time ^a (months)		
Median	2.7	2.7
Minimum, maximum	0.03, 18.8	0.03, 24.5
95% CI	(1.4, 6.9)	(1.4, 6.9)
Number of subjects at risk / failed / progression-free rates, % up to (95% CI) ^b		
3 months	33 / 45 / 42 (31, 53)	33 / 45 / 42 (31, 53)
6 months	29 / 47 / 40 (29, 50)	30 / 47 / 40 (29, 50)
12 months	6 / 52 / 30 (19, 41)	21 / 54 / 30 (21, 41)
15 months	Not determined ^c	11 / 54 / 30 (21, 41)

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 9.

Abbreviations: CI, confidence interval; N/n, number of subjects.

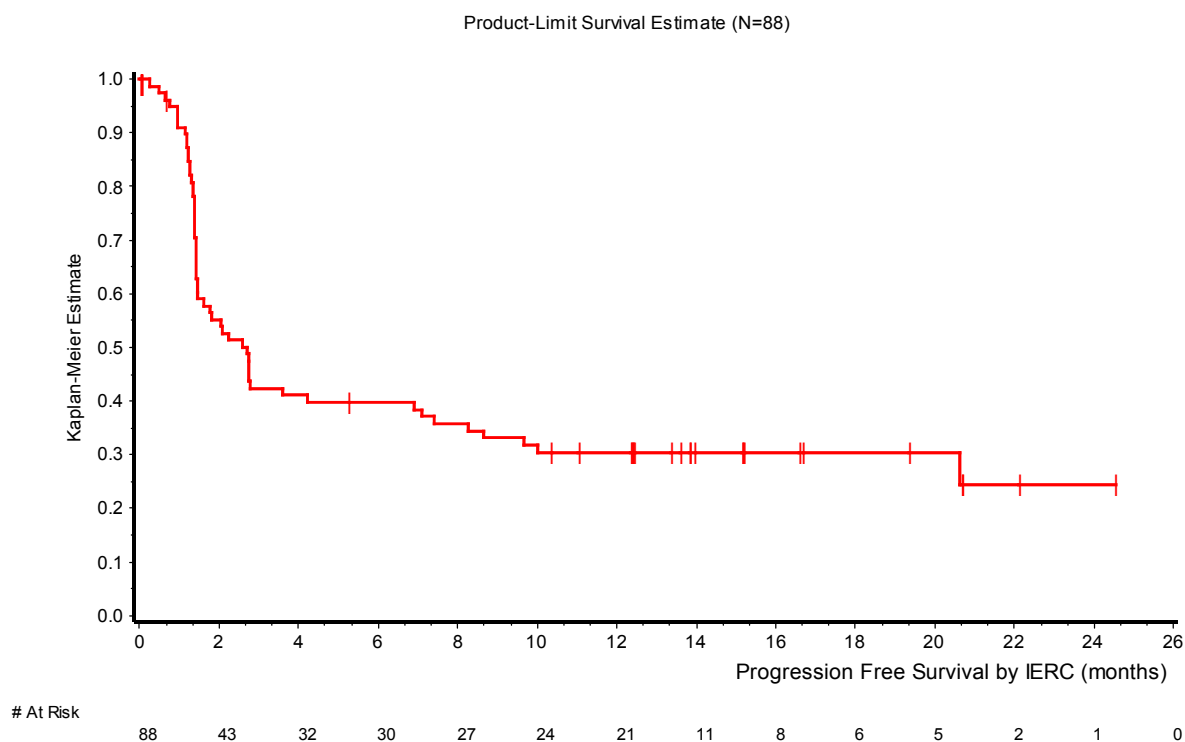
^a Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

^b Based on Kaplan-Meier estimates.

^c Not determined in the 6-month minimum follow-up analysis due to the low number of subjects having reached this time point.

PFS（IERC 判定による）の Kaplan-Meier 曲線は、明らかに横ばいとなっている（図 2.7.3-16）。

図 2.7.3- 16 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 曲線 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Figure 3.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee.

4.1.5 全生存期間

全体として、12 カ月追跡調査解析のデータカットオフ時点で 48 名 (54.5%) が死亡していた (表 2.7.3-31)。

OS の推定中央値は 12.9 カ月 (95% CI : 7.5～未到達) であり、6 カ月 OS 率は 70% (95% CI : 59～78)、12 カ月 OS 率は 52% (95% CI : 41～62)、15 カ月 OS 率は 44% (95% CI : 32～54) であった。

表 2.7.3- 31 全生存期間（ITT 集団）

	Avelumab N=88	
	6-month minimum follow-up analysis	12-month minimum follow-up analysis
Number of subjects without event (censored), n (%)	45 (51.1)	40 (45.5)
Number of subjects with an event (death), n (%)	43 (48.9)	48 (54.5)
Overall survival time ^a (months)		
Median	11.3	12.9
Minimum, maximum	0.4, 18.8	0.4, 24.7
95% CI	(7.5, 14.0)	(7.5, NE)
Number of subjects at risk / failed / survival rates, % up to (95% CI) ^b		
3 months	74 / 11 / 87 (78, 93)	75 / 11 / 87 (78, 93)
6 months	57 / 26 / 69 (58, 78)	59 / 26 / 70 (59, 78)
12 months	14 / 39 / 48 (35, 60)	41 / 41 / 52 (41, 62)
15 months	Not determined ^c	23 / 46 / 44 (32, 54)

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 10.

Abbreviations: CI, confidence interval; N/n, number of subjects; NE, not estimable.

^a Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

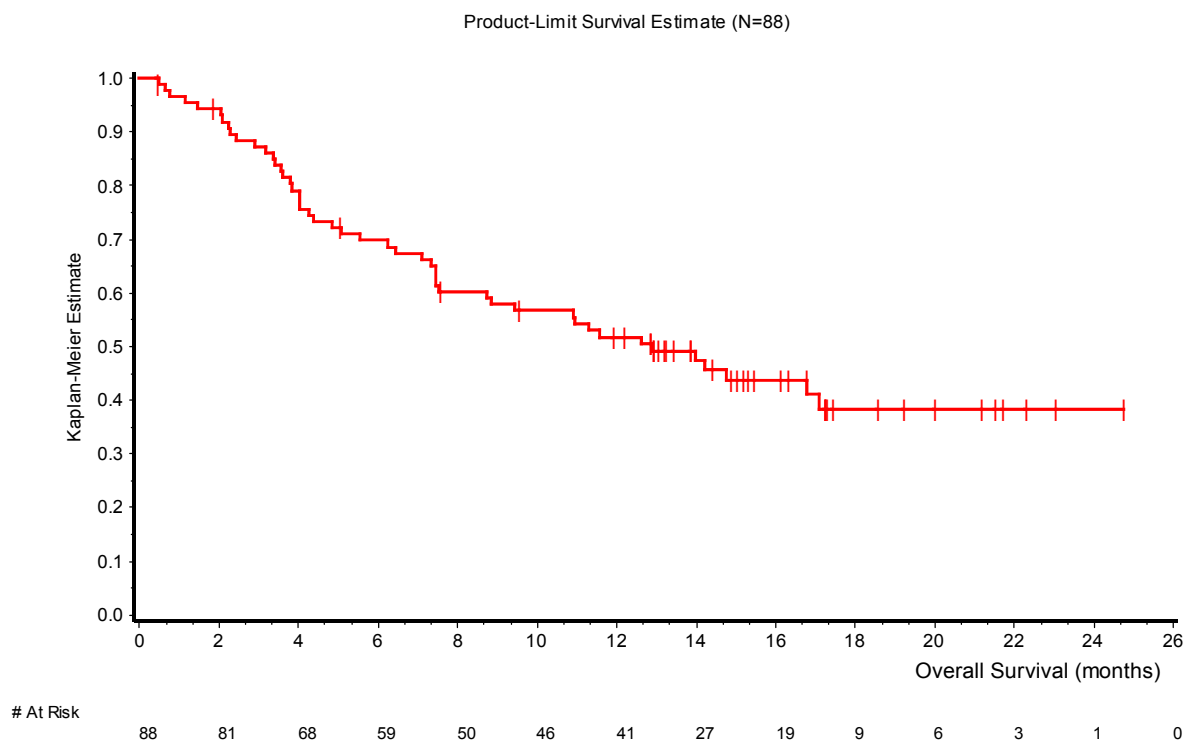
^b Based on Kaplan-Meier estimates.

^c Not determined in the 6-month minimum follow-up analysis due to the low number of subjects having reached this timepoint.

Note: For the 12-month minimum follow-up analysis, the cause of death was disease progression for 44 subjects and was unknown for 4 subjects (refer to Listing 16.2.1.1).

OS の Kaplan-Meier 曲線は、末端部分が（指数関数的な減衰を示すのではなく）延長しており、横ばいになる可能性がある（図 2.7.3- 17）。

図 2.7.3- 17 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Figure 6.

4.1.6 サブグループ別の有効性評価項目

本項では、最も重要と考えられる（医学的及び科学的判断に基づく）サブグループ因子（PD-L1 発現状況、IHC-MCPyV 発現状況、ベースライン時の腫瘍量、全身療法の前治療レジメン数、ベースライン時の内臓転移）の要約を詳述する。

注：症例数がサブグループ解析全体でも少なく、各サブグループでは更に減るため、導き出すことができる結論は限られる。

4.1.6.1 PD-L1 のサブグループ別の有効性

全体として、PD-L1 が陰性（1%のカットオフ）の被験者 16 名のうち 3 名が奏効し、その全てが PR であった。持続期間が 6 ヶ月超と報告された持続的奏効が認められた 2 名のうち、1 名は IHC-MCPyV 陰性であり、もう 1 名は IHC-MCPyV 陽性であった。

重要なことに、臨床的に意義のある ORR が、PD-L1 発現が 1%未満の被験者（全被験者の 18.8%）及び PD-L1 発現が 5%未満の被験者（全被験者の 23.6%）で認められた。しかし、サブグループ間の差（PD-L1 発現が陽性の被験者の方が良好であることを示している）も認められ、その差は 5%のカットオフでより顕著であるように見えた（表 2.7.3-32）。ORR は、PD-L1 発現が 5%以上の被験者（n = 19）で 57.9%、PD-L1 発現が 1%以上の被験者（N = 58）で 36.2%、PD-L1 発現のホットスポットが 10%以上の被験者（N = 14）で 21.4%、PD-L1 発現が 25%以上の被験者（N = 4）で 50.0%であった。

ORR のオッズ比 (5%カットオフによる PD-L1 発現陰性でのオッズに対する陽性でのオッズの比) が 4.44 (95% CI : 1.28~15.51) であることから、PD-L1 陽性の被験者の方が ORR が高くなる可能性があることが示唆された (表 2.7.3- 32)。

DOR が 12 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は、PD-L1 発現が 5%未満であり、かつ奏効した被験者 13 名で 92%であったのに対し、PD-L1 発現が 5%以上であり、かつ奏効した被験者 11 名では 70%であった。DOR が 6 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は 100 (未到達~未到達) となり、PD-L1 の発現状況とは無関係であった。

PFS のサブグループ解析では、PD-L1 発現が 1%以上又は 5%以上の被験者の方が良好であった (図 2.7.3- 18)。PFS の中央値は、PD-L1 発現が 5%未満の被験者で 1.6 ヶ月であったのに対し、PD-L1 発現が 5%以上の被験者では 10.0 ヶ月であり、PFS のハザード比 (5%カットオフによる PD-L1 発現陰性でのハザードに対する陽性でのハザードの比) は 0.49 (95% CI : 0.24~0.98) であった。

OS のサブグループ解析では、PD-L1 発現が 1%以上又は 5%以上の被験者の方が良好である傾向が示唆された (図 2.7.3- 19)。OS の中央値は、PD-L1 発現が 5%以上の被験者で未到達であったのに対し (データカットオフ時点で 19 名中 8 名が死亡)、PD-L1 発現が 5%未満の被験者では 12.6 ヶ月であった (55 名中 31 名が死亡)。OS の中央値は、PD-L1 発現が 1%以上の被験者で 14.8 ヶ月であったのに対し、PD-L1 発現が 1%未満の被験者では 7.1 ヶ月であった。

表 2.7.3- 32 PD-L1 のサブグループ別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)

	Avelumab N=74 ^a			
	PD-L1 at Cut-off of 1%		PD-L1 at Cut-off of 5%	
	Positive (n=58)	Negative (n=16)	Positive (n=19)	Negative (n=55)
BOR				
Confirmed ORR, % (95% CI) ^b	36.2 (24.0, 49.9)	18.8 (4.0, 45.6)	57.9 (33.5, 79.7)	23.6 (13.2, 37.0)
Odds ratio (positive over negative) (95% CI)	2.46 (0.57, 14.82)		4.44 (1.28, 15.51)	
DOR	n=21	n=3	n=11	n=13
Median DOR (months) (95% CI) ^c	NE (18.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (6.9, NE)	18.0 (18.0, NE)
Estimated Rate for 6-month DOR, % (95% CI) ^d	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
Estimated Rate for 12-month DOR, % (95% CI) ^d	80 (55, 92)	NE (NE, NE)	70 (33, 89)	92 (54, 99)
PFS				
Median PFS time (months) (95% CI) ^c	2.2 (1.4, 9.7)	2.6 (1.0, NE)	10.0 (1.5, NE)	1.6 (1.4, 2.7)
6-month PFS rate, % (95% CI) ^d	43 (30, 56)	29 (9, 53)	63 (38, 80)	31 (19, 44)
12-month PFS rate, % (95% CI) ^d	34 (22, 47)	29 (9, 53)	47 (24, 67)	27 (15, 40)
15-month PFS rate, % (95% CI) ^d	34 (22, 47)	NE (NE, NE)	47 (24, 67)	27 (15, 40)
Hazard ratio (positive over negative) (95% CI)	0.78 (0.38, 1.57)		0.49 (0.24, 0.98)	
Overall survival				
Median overall survival time (months) (95% CI) ^c	14.8 (8.8, NE)	7.1 (3.4, NE)	NE (6.4, NE)	12.6 (7.1, 17.1)
6-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	74 (60, 83)	61 (32, 80)	79 (53, 92)	68 (54, 79)
12-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	55 (41, 67)	40 (17, 63)	58 (33, 76)	50 (36, 63)
15-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	49 (34, 61)	20 (2, 54)	58 (33, 76)	40 (26, 53)
Hazard ratio (positive over negative) (95% CI) ^d	0.56 (0.27, 1.16)		0.65 (0.30, 1.42)	

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 16.

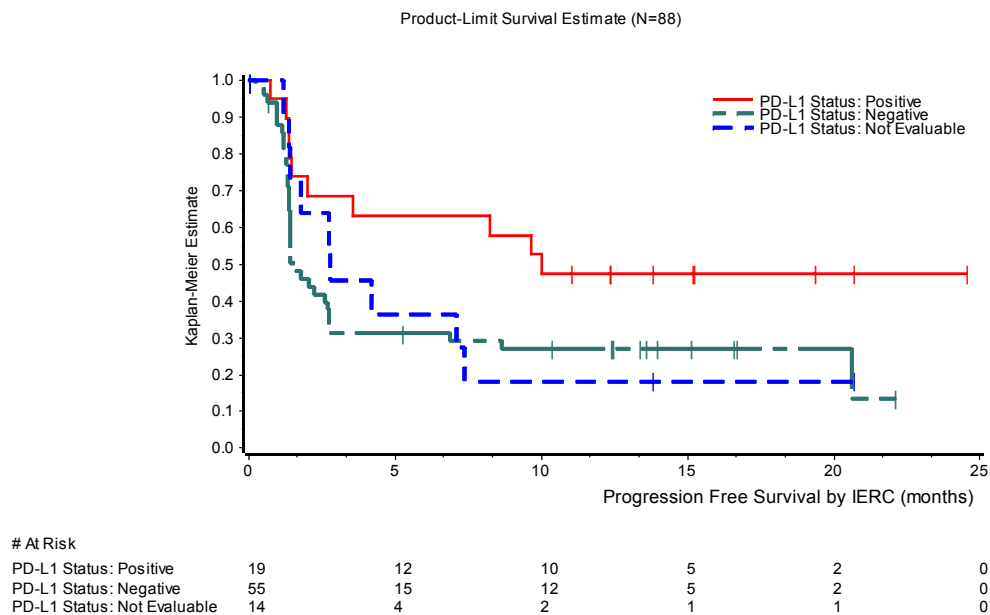
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; N/n, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, Objective Response Rate; PD-L1, Programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival.

Note: For applicable endpoints, tumor assessment is according to the IERC.

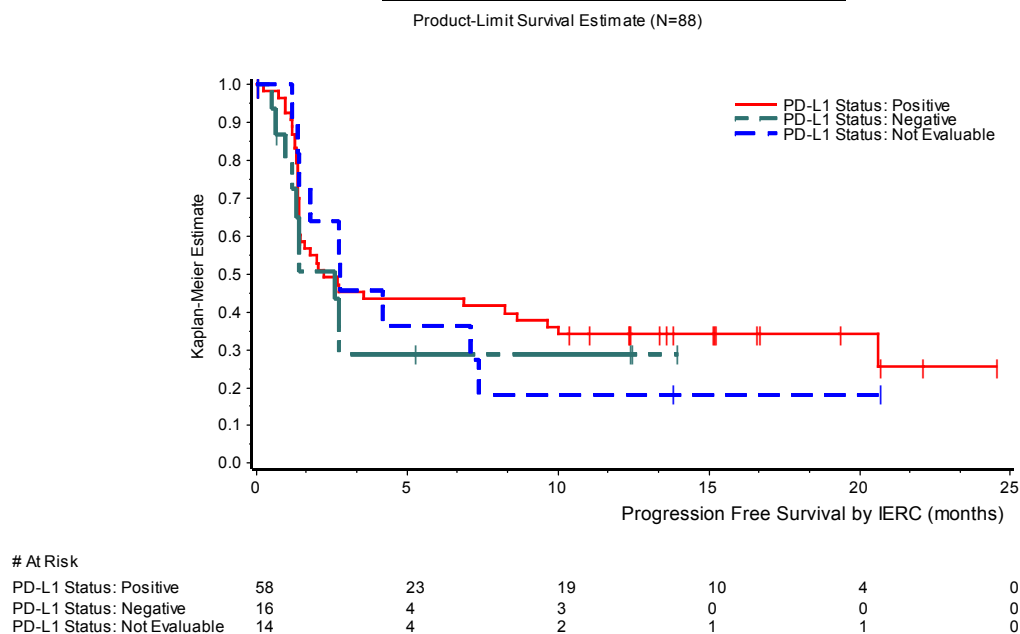
^a Please refer to source tables for data on subjects who were not evaluable for PD-L1.^b 95% exact confidence interval (CI) using the Clopper-Pearson method.^c Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.^d Based on Kaplan-Meier estimates.

図 2.7.3- 18 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 曲線
(ITT 集団、1%及び 5%のカットオフでの PD-L1 発現状況別)

5%のカットオフでの PD-L1 発現状況



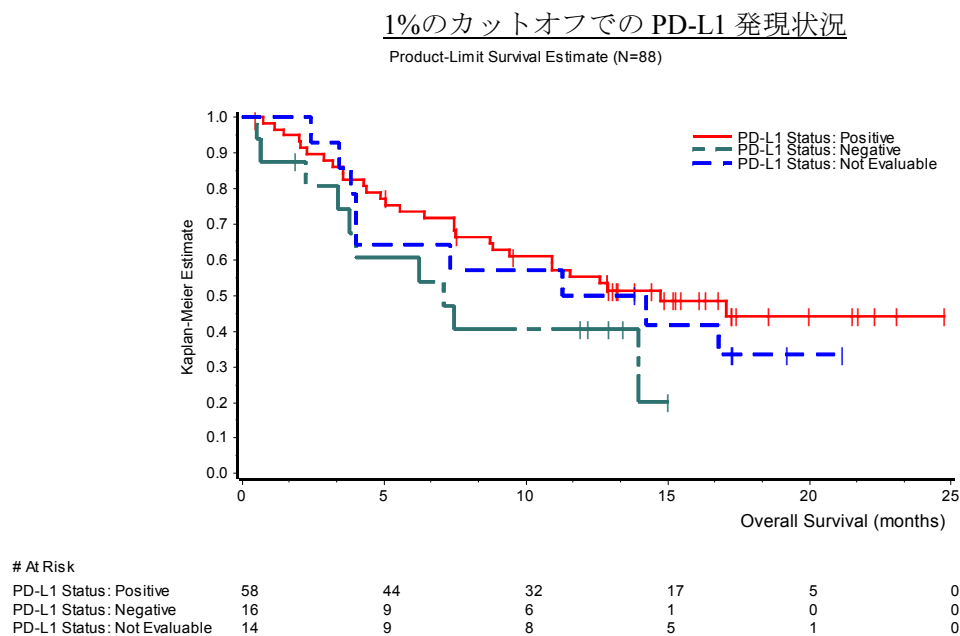
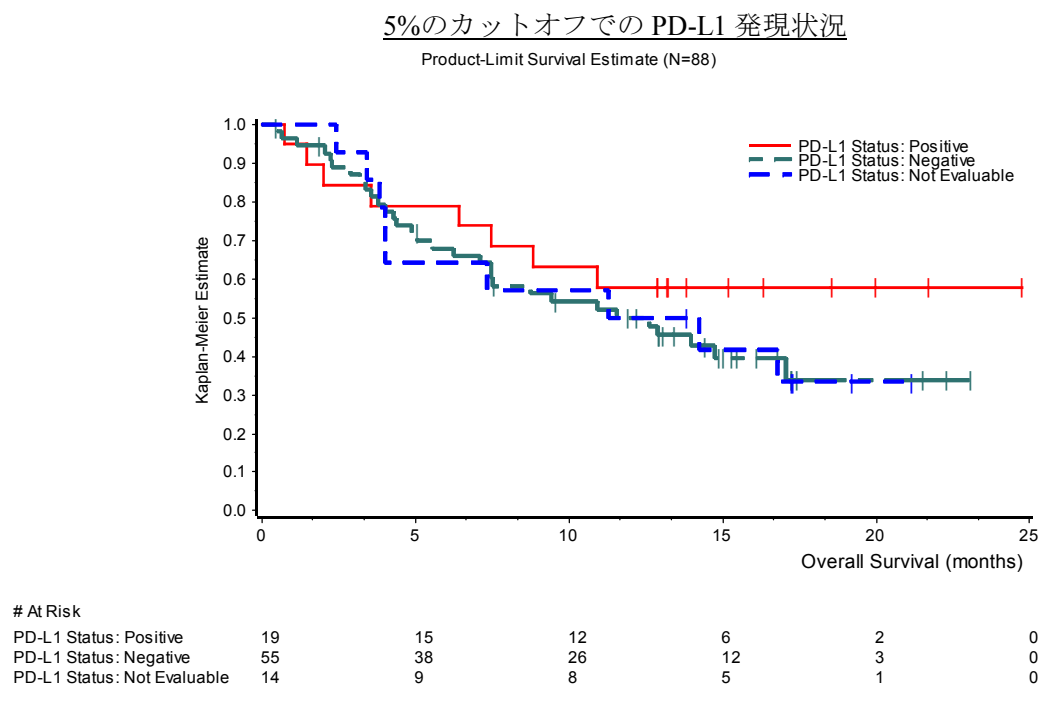
1%のカットオフでの PD-L1 発現状況



Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Figure 9.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee; PD-L1, programmed death ligand 1.

図 2.7.3- 19 独立評価項目レビュー委員会判定による全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、1%及び5%のカットオフでの PD-L1 発現状況別）



Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Figure 10.

Abbreviations: IERC, Independent Endpoint Review Committee; PD-L1, programmed death ligand 1.

4.1.6.2 免疫組織化学的検査によるメルケル細胞ポリオーマウイルス発現状況

注：サンプルが不十分だったため（5名）、又は任意の薬理ゲノミクスへの同意にはDNAに組み込まれたMCVも含まれると考えられていたことによる同意の欠如のために、PCR-MCPyV（Merkel cell polyoma virus status determined by polymerase chain reaction）の結果を有する被験者は比較的少なかった（12名）。したがって、IHC-MCPyVデータはサブグループ解析で提示するのみとするが、IHC-MCPyV発現状況とPCR-MCPyV発現状況の間には高度の一致が認められた（90%）。

IHCによる腫瘍のMCV発現状況の影響は、ORR、DOR、及びPFSではほとんど又は全く認められなかった（表2.7.3-33）。OSの中央値は、MCV陽性の被験者で8.7ヵ月であったのに対し、MCV陰性の被験者では14.2ヵ月であった。

表 2.7.3- 33 免疫組織化学的検査によるメルケル細胞ポリオーマウイルス発現状況のサブグループ別の有効性評価項目の要約（ITT 集団）

	Avelumab N=77 ^a	
	Positive (n=46)	Negative (n=31)
BOR		
Confirmed ORR, % (95% CI)	28.3 (16.0, 43.5)	35.5 (19.2, 54.6)
Odds ratio (negative over positive) (95% CI) ^b	1.40 (0.47, 4.12)	
DOR		
	n=13	n=11
Median DOR (months) (95% CI) ^c	NE (8.3, NE)	NE (6.9, NE)
Estimated Rate for 6-month DOR, % (95% CI) ^d	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
Estimated Rate for 12-month DOR, % (95% CI) ^d	83 (48, 96)	80 (41, 95)
PFS		
Median PFS time (months) (95% CI) ^c	2.0 (1.4, 3.6)	2.8 (1.4, NE)
6-month PFS rate, % (95% CI) ^d	34 (20, 49)	45 (27, 62)
12-month PFS rate, % (95% CI) ^d	29 (16, 43)	34 (17, 51)
15-month PFS rate, % (95% CI) ^d	29 (16, 43)	34 (17, 51)
Hazard ratio (negative over positive) (95% CI)	0.90 (0.50, 1.61)	
Overall survival		
Median overall survival time (months) (95% CI) ^c	8.7 (4.9, NE)	14.2 (7.5, NE)
6-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	59 (43, 72)	84 (66, 93)
12-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	47 (31, 61)	58 (39, 73)

	Avelumab N=77 ^a	
	Positive (n=46)	Negative (n=31)
15-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	40 (25, 55)	44 (24, 62)
Hazard ratio (negative over positive) (95% CI)	0.84 (0.45, 1.56)	

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 17.

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; N/n, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

Note: For applicable endpoints, tumor assessment is according to the IERC.

^a Please refer to source tables for data on subjects who were not applicable for ICH-MCV.

^b 95% exact confidence interval (CI) using the Clopper-Pearson method.

^c Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

^d Based on Kaplan-Meier estimates.

4.1.6.3 ベースライン時の腫瘍量

ベースライン時の腫瘍量が上位 25%に含まれた 3 名 (15.8%) で奏効が認められ、それぞれ奏効が持続し、1 名は CR が 8.3 ヶ月間 (100070-003-901-0001) 並びに 2 名は PR が 17.9 ヶ月後 (100070-003-206-0004) 及び 15.2 ヶ月後 (100070-003-206-0006) も持続した。

しかし、全体的に見ると、腫瘍量が上位 25%に含まれた被験者でより低い ORR が観察される傾向が認められたが (上位 25%での 15.8%に対し、その他の各四分位数では 36.8%~42.9%)、CI は広範にオーバーラップした。

サブグループ間の差を見ると、ベースライン時の SLD が中央値以下の被験者の方が結果が良好であった (表 2.7.3-34)。

ORR は、ベースライン時の SLD が中央値以下であった被験者で 41.0%であったのに対し、ベースライン時の SLD が中央値を超えていた被験者では 26.3%であった。

DOR が 12 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は、ベースライン時の SLD が中央値以下であり、かつ奏効した被験者 16 名で 81%であったのに対し、ベースライン時の SLD が中央値を超えており、かつ奏効した被験者 10 名では 56%であった。これに対応する、DOR が 6 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は、94%及び 90%であった。

PFS の中央値は、ベースライン時の SLD が中央値以下であった被験者で 7.1 ヶ月であったのに対し、SLD が中央値を超えていた被験者では 1.8 ヶ月であった。PFS のハザード比 (ベースライン時 SLD が中央値以下でのハザードに対する中央値超でのハザードの比) は 1.82 (95% CI : 1.04~3.18) となり、SLD が中央値以下であった被験者で PFS が延長する可能性があることを示した。

OS の中央値は、ベースライン時の SLD が中央値以下であった被験者で 14.8 ヶ月であったのに対し、ベースライン時の SLD が中央値を超えていた被験者では 6.2 ヶ月であった。OS のハザード比 (ベースライン時 SLD が中央値以下でのハザードに対する中央値超でのハザードの比) は 2.18 (95% CI : 1.19~3.98) となり、SLD が中央値以下であった被験者で OS が延長する可能性があることを示した。

表 2.7.3- 34 ベースライン時腫瘍量のサブグループ別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)

	Avelumab N=77 ^a	
	SLD ≤ Median (n=39)	SLD > Median (n=38)
BOR		
Confirmed ORR, % (95% CI) ^b	41.0 (25.6, 57.9)	26.3 (13.4, 43.1)
Odds ratio (> median over ≤ median) (95% CI)	0.51 (0.17, 1.49)	
DOR		
	n=16	n=10
Median DOR (months) (95% CI) ^c	NE (18.0, NE)	NE (2.8, NE)
Estimated Rate for 6-month DOR, % (95% CI) ^d	94 (63, 99)	90 (47, 99)
Estimated Rate for 12-month DOR, % (95% CI) ^d	81 (52, 94)	56 (21, 81)
PFS		
Median PFS time (months) (95% CI) ^c	7.1 (1.6, NE)	1.8 (1.4 ,2.8)
6-month PFS rate, % (95% CI) ^d	50 (33, 65)	29 (15, 44)
12-month PFS rate, % (95% CI) ^d	42 (26, 57)	16 (6, 30)
15-month PFS rate, % (95% CI) ^d	42 (26, 57)	16 (6, 30)
Hazard ratio (> median over ≤ median) (95% CI)	1.82 (1.04, 3.18)	
Overall survival		
Median overall survival time (months) (95% CI) ^c	14.8 (11.3, NE)	6.2 (3.8, 10.9)
6-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	81 (64, 91)	52 (35, 67)
12-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	65 (47, 78)	32 (18, 48)
15-month overall survival rate, % (95% CI) ^d	50 (31, 66)	29 (15, 44)
Hazard ratio (> median over ≤ median) (95% CI)	2.18 (1.19, 3.98)	

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 18.

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; N/n, number of subjects; NE:, not evaluable; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; SLD, sum of longest target lesion diameters.

Note: For applicable endpoints, tumor assessment is according to the IERC.

^a Please refer to source tables for data on subjects who were not applicable for SLD.

^b 95% exact confidence interval (CI) using the Clopper-Pearson method.

^c Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

^d Based on Kaplan-Meier estimates.

4.1.6.4 全身療法の前治療レジメン数

サブグループ間の差から、全身療法による前治療が 1L であった被験者の方が良好となる傾向が認められた (表 2.7.3-35)。

ORR は、全身療法による前治療が 1L であった被験者で 40.4%であったのに対し、全身療法による前治療が 2L 以上であった被験者では 22.2%であった。

DOR が 12 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は、全身療法による前治療が 1L であり、かつ奏効した被験者 21 名で 70%であったのに対し、全身療法による前治療が 2L 以上であり、かつ奏効した被験者 8 名では 86%であった。これに対応する、DOR が 6 ヶ月以上となる被験者の割合の推定値は、90%及び 100%であった。

PFS の中央値は、全身療法による前治療が 1L であった被験者で 3.5 ヶ月であったのに対し、全身療法による前治療が 2L 以上であった被験者では 1.4 ヶ月であった。PFS のハザード比 (1L に対する 2L 以上のハザード比) は 1.76 (95% CI : 1.03~2.99) となり、全身療法による前治療が 1L のみであった被験者で PFS が延長する可能性があることを示している。

OS の中央値は、全身療法による前治療が 1L であった被験者で 16.8 ヶ月であったのに対し、全身療法による前治療が 2L 以上であった被験者では 7.5 ヶ月であった。OS のハザード比 (前治療 1L 対 2L 以上) は、1.51 (95% CI : 0.86~2.67) となった。

表 2.7.3- 35 全身療法の前治療レジメン数別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)

	Avelumab N=88	
	1 Line (n=52)	≥ 2 Lines (n=36)
BOR		
Confirmed ORR, % (95% CI) ^a	40.4 (27.0, 54.9)	22.2 (10.1, 39.2)
Odds ratio (≥ 2 over 1) (95% CI)	0.42 (0.14, 1.20)	
DOR		
	n=21	n=8
Median DOR (months) (95% CI) ^b	NE (8.6, NE)	NE (6.9, NE)
Estimated Rate for 6-month DOR, % (95% CI) ^c	90 (66, 97)	100 (NE, NE)
Estimated Rate for 12-month DOR, % (95% CI) ^c	70 (45, 85)	86 (33, 98)
PFS		
Median PFS time (months) (95% CI) ^b	3.5 (2.0, NE)	1.4 (1.3, 2.8)
6-month PFS rate, % (95% CI) ^c	48 (33, 61)	28 (14, 44)
12-month PFS rate, % (95% CI) ^c	36 (23, 50)	22 (10, 37)
15-month PFS rate, % (95% CI) ^c	36 (23, 50)	22 (10, 37)
Hazard ratio (≥ 2 over 1) (95% CI)	1.76 (1.03, 2.99)	

	Avelumab N=88	
	1 Line (n=52)	≥ 2 Lines (n=36)
Overall survival		
Median overall survival time (months) (95% CI) ^b	16.8 (8.8, NE)	7.5 (4.0, 17.1)
6-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	76 (62, 86)	60 (42, 74)
12-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	54 (39, 67)	49 (32, 64)
15-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	51 (35, 64)	35 (19, 51)
Hazard ratio (≥ 2 over 1) (95% CI)	1.51 (0.86, 2.67)	

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 19.

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; N/n, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

Note: For applicable endpoints, tumor assessment is according to the IERC.

^a 95% exact confidence interval (CI) using the Clopper-Pearson method.

^b Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

^c Based on Kaplan-Meier estimates.

4.1.6.5 ベースライン時の内臓転移

ベースライン時の内臓転移（皮膚以外及びリンパ節以外と定義）は、取扱いがより複雑であるが、得られた所見は、ベースライン時に内臓転移がある被験者となない被験者の間で広く類似していた（表 2.7.3-36）。

表 2.7.3- 36 内臓転移の有無別の有効性評価項目の要約 (ITT 集団)

	Avelumab N=88	
	Present (n=47)	Absent (n=41)
BOR		
Confirmed ORR, % (95% CI)	34.0 (20.9, 49.3)	31.7 (18.1, 48.1)
Odds ratio (present over absent) (95% CI) ^a	1.11 (0.42, 3.00)	
DOR	n=16	n=13
Median DOR (months) (95% CI) ^b	18.0 (7.0, NE)	NE (8.3, NE)
Estimated Rate for 6-month DOR, % (95% CI) ^c	88 (59, 97)	100 (NE, NE)
Estimated Rate for 12-month DOR, % (95% CI) ^c	69 (40, 86)	82 (45, 95)
PFS		
Median PFS time (months) (95% CI) ^b	2.6 (1.4, 4.2)	2.7 (1.4, NE)
6-month PFS rate, % (95% CI) ^c	34 (21, 48)	47 (30, 63)
12-month PFS rate, % (95% CI) ^c	25 (13, 38)	38 (22, 54)
15-month PFS rate, % (95% CI) ^c	25 (13, 38)	38 (22, 54)
Hazard ratio (present over absent) (95% CI)	1.33 (0.77, 2.29)	
Overall survival		
Median overall survival time (months) (95% CI) ^b	11.3 (6.2, 16.8)	NE (7.3, NE)
6-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	67 (52, 79)	72 (56, 84)
12-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	46 (31, 60)	57 (41, 71)
15-month overall survival rate, % (95% CI) ^c	37 (22, 52)	51 (34, 66)
Hazard ratio (present over absent) (95% CI)	1.45 (0.81, 2.59)	

Source: Study EMR100070-003 CSR Addeum 2 Table 20.

Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; IERC, Independent Endpoint Review Committee; N/n, number of subjects; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

Note: For applicable endpoints, tumor assessment is according to the IERC.

^a 95% exact confidence interval (CI) using the Clopper-Pearson method.

^b Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

^c Based on Kaplan-Meier estimates.

4.2 EMR100070-003 試験テクニカルレポート 1

EMR100070-003 試験では現在、遠隔転移を伴う MCC を有する未治療の被験者を、112 名を組み入れる計画に基づき、本試験のパート B に登録中である。被験者は、米国、ドイツ及びフランスで登録されており、登録は現在も行われている。最初の被験者は20■■年■■月■■日に登録され、本中間解析のデータカットオフ（2016 年 12 月 30 日）時点で、合計29 名の被験者が治験薬を少なくとも1 回投与された。登録された全被験者が組入時点で転移性（M1）と診断された未治療の MCC 患者であった。

本テクニカルレポートには、EMR100070-003 試験パート B の被験者の、データカットオフ（2016 年 12 月 30 日）時点の初期中間データ解析から得られた結果を記載する。本解析には、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、治験薬の曝露量、有害事象、並びに RECIST 1.1 を用いた独立評価項目レビュー委員会判定及び治験担当医師の判定による奏効を含めている。この初期中間解析から得られたデータは、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも初回治験薬投与日からデータカットオフ（2016 年 12 月 30 日）まで追跡調査を受けた全ての被験者からなる最大の解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）のうち、以下に挙げる部分集団で解析した：6 ヶ月間追跡調査を受けた FAS（FAS with a minimum 6-months follow-up）と定義する FAS-A、13 週間追跡調査を受けた FAS（FAS with a minimum 13-weeks follow-up）と定義する FAS-B、及び 6 週間追跡調査を受けた FAS（FAS with a minimum 6-weeks follow-up）と定義する FAS-C。

患者集団

パート B の被験者は、既治療の mMCC を対象としたパート A と異なり、遠隔転移を伴う MCC（Stage IV）を有する未治療の被験者を対象としているが、それ以外はパート A と同じである。

用量

パート B の用量はパート A と同じである。

治療法

パート B の治療法はパート A と同じである。

主要評価項目及びその他の有効性評価項目

パート B の主要評価項目は持続的奏効であり、RECIST 1.1（IERC 判定）に従った確定 BOR は副次評価項目であった。IERC は査読放射線専門医 1 名と査定放射線専門医 1 名から構成され、各時点で最終的に客観的奏効を独立した癌専門医が確認した。さらに、パート B では腫瘍評価スケジュールを修正し、1 年目は 6 週間ごと、2 年目からは 12 週間ごとに 5 年間の生存追跡を実施した。それ以外の評価項目はパート A と同じである。

健康関連の生活の質

パート B の健康関連の生活の質の評価方法はパート A と同じである。

統計手法

主要目的、関連するサブグループ分析、一貫性、及び安全性評価を行うため、パート B の予定被験者数は、112 名を計画した。真の DRR が 45%であると仮定すると、正確な 95%CI の下限が 20%を超える確率は>99%、30%を超える確率は 90%となる。

一次化学療法による DRR のヒストリカルデータは、P. Nghiem (personal communication) 及び Iyer らの報告 (Iyer et al 2016 参照) に基づいており、62 名の患者のうち 11 名が 6 カ月の持続的奏効、すなわち、DRR17.7% (95%CI : 9.2,29.5) であった。本試験のパート B は、十分な精度で DRR を推定することを目的としてしている。例えば、112 人の被験者では、DRR 28.6%は Iyer らの DRR 報告値を棄却する正確な (Clopper-Pearson) 95%CI (20.4%; 37.9%) に、DRR 40.2%は Iyer らの 95%CI の上限を棄却する 95%CI (31.0%; 49.9%) に、DRR 44.6%は正確な 95%CI (35.2%; 54.3%) になる。

試験 EMR100070-003 パート B の統計的方法はパート A のものと類似しているが、主な違いは次のとおりである (詳細は試験 EMR100070-003 テクニカルレポート 1 に含まれる統計解析プランのバージョン 2 参照)。

- DRR は FAS の全被験者うち、RECIST 1.1 に従い IERC により確定された、少なくとも 6 カ月の CR 及び PR に基づ客観的奏効を示した被験者の割合
- Avelumab による治療の PFS 期間は、直近の抗がん剤治療の TTP と比較されない (パート B では前治療がないため) .
- irRECIST に基づく解析は、IERC の評価に基づいて実行される

4.2.1 最良総合効果

表 2.7.3-37 は、RECIST 1.1 を用い、EMR100070-003 試験パート B IERC 規約第 1.0 版に基づいて実施された IERC 判定による BOR を示している。13 週間追跡調査を受けた 16 名では、IERC は 10 名の確定奏効 (CR 3 名及び PR 7 名) を報告し、確定 ORR は 62.5% (95% CI : 35.4~84.8) であった。さらに、2 名が未確定奏効であり、未確定 ORR は 75% (95% CI : 47.6~92.7) となった。6 週間追跡調査を受けた合計 25 名の被験者では、IERC は 17 名の未確定奏効を報告し、ORR は 68.0% (95%CI : 46.5~85.1) であった。これらの高い奏効率は、臨床的に意義がある。

表 2.7.3- 37 独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果（FAS）

	FAS-B ≥ 13 week follow-up Confirmed BOR N=16	FAS-B ≥ 13 week follow-up Unconfirmed BOR N=16	FAS-C ≥ 6 week follow-up Unconfirmed BOR N=25
Best Overall Response, n (%)			
Complete response	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (12.0)
Partial response	7 (43.8)	9 (56.3)	14 (56.0)
Stable disease	2 (12.5)	0 (0)	2 (8.0)
Progressive disease	3 (18.8)	3 (18.8)	5 (20.0)
Not evaluable	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (4.0)
Objective Response Rate			
Response rate (CR + PR) n (%)	10 (62.5)	12 (75.0)	17 (68.0)
95% CI	(35.4, 84.8)	(47.6, 92.7)	(46.5, 85.1)

Source: Study EMR100070-003 Technical Report 1 Table 4

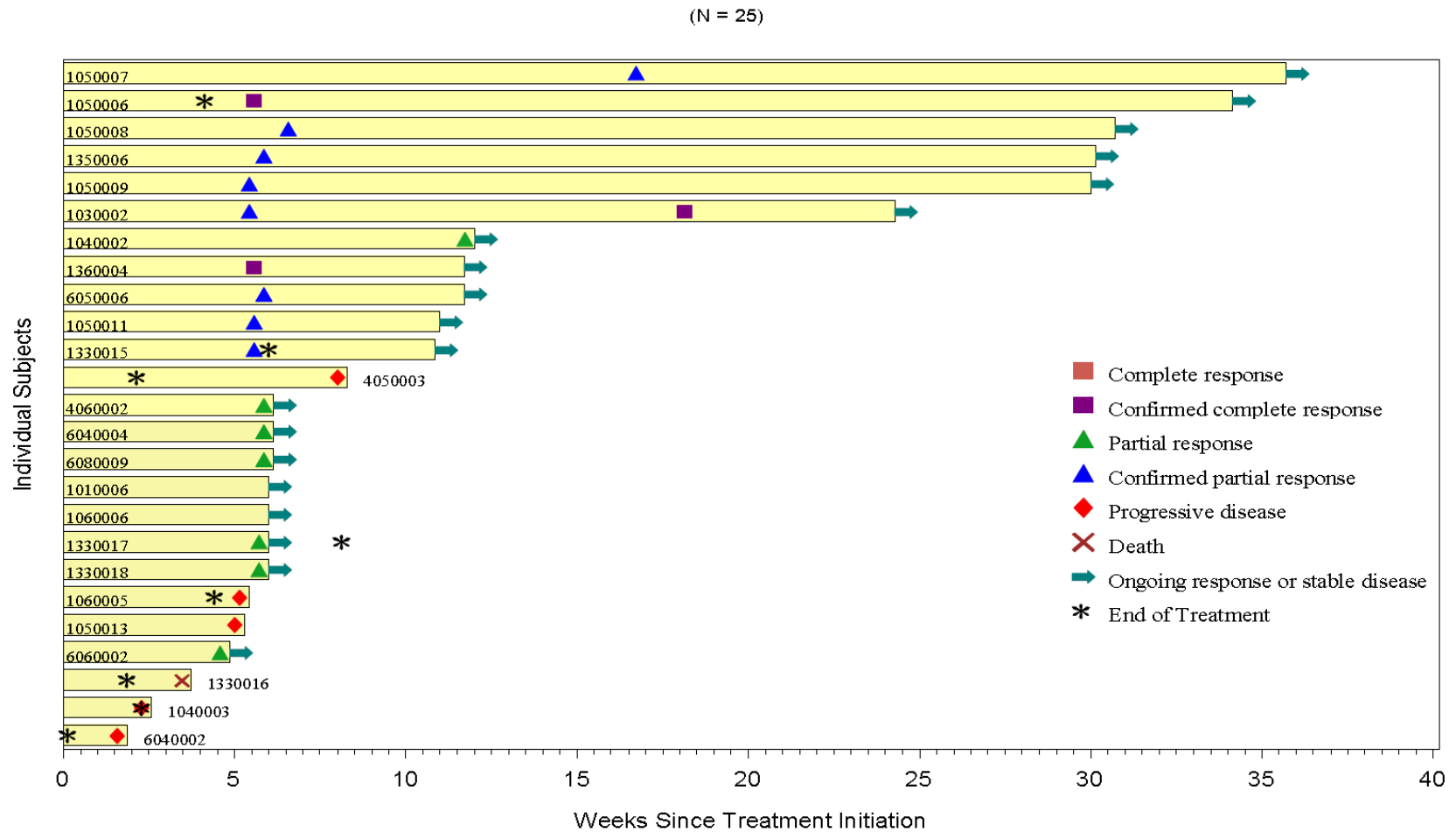
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; CR, complete response; FAS, full analysis set; N/n, number of subjects; PR, partial response.

4.2.2 奏効期間

図 2.7.3-20 は、6 週間追跡調査を受けた全ての被験者の、TTP、未確定奏効までの期間、及び未確定奏効の期間を示している。IERC 判定による 17 名のうちの 15 名の未確定奏効を含め、大半の奏効が 7 週目の初回来院時に認められた。10 名の確定奏効の全てがデータカットオフ時点で持続しており、DOR の中央値及び 95% CI を推定することはできなかった。6 名は、奏効期間が 3 ヶ月以上（範囲：4.3 ヶ月以上～6.5 ヶ月以上）であることが確定した。6 ヶ月間追跡調査を受けた 5 名（100%）は IERC 判定による確定奏効が持続中で、1 名の CR の奏効期間は 6.5 ヶ月以上であり、4 名の PR の奏効期間は 4.3 ヶ月以上～5.6 ヶ月以上であった。これらの確定奏効に加え、6 週間追跡調査を受けた被験者での 7 つのうちの 6 つの未確定奏効もデータカットオフ時点で持続していた。（注：被験者 100070-003-133-0017 の未確定奏効は、有害事象による治験薬中止後、当該被験者が次の腫瘍評価前に他の癌療法を開始したために、7 週目で打ち切りとした）。

データカットオフ時点で、5 名に、それぞれ 13、18、37、38、58 日目の IERC 判定による PD が認められた。

図 2.7.3- 20 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、未確定奏効までの期間、及び未確定奏効の期間（FAS-C)



Source: Study EMR100070-003 Technical Report 1 Figure 1

4.2.3 無増悪生存期間

表 2.7.3- 38 は、データカットオフ時点の、13 週間追跡調査を受けた被験者 16 名の、IERC 判定による PFS を示している。PFS イベントは 4 名 (25.0%) で報告され、12 名 (75.0%) では報告されなかった (打切りとした)。PFS の中央値を推定することはできなかった (95% CI: 1.9 カ月～未到達)。

表 2.7.3- 38 IERC 判定による無増悪生存期間 (FAS-B)

	Avelumab ≥13-week follow-up N=16
Number of subjects without event (censored), n (%)	12 (75.0)
Number of subjects with an event, n (%)	4 (25.0)
Progressive disease, n (%)	3 (18.8)
Death, n (%)	1 (6.3)
Progression-free survival time ^a	
Median (months)	NE
95% CI	1.9, NE

Source: Study EMR100070-003 Technical Report 1 Table 6.

Abbreviations: CI, confidence interval; N/n, number of subjects; NE, not estimable.

^a Based on Kaplan-Meier estimates.

5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床的有効性の概要に記載したように、mMCC 患者の主要な試験 (EMR100070-003 試験パート A 及びパート B) で用いた 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与では、化学療法と比較して良好で、臨床的に意義のある有効性が認められた。臨床薬理の概要 (2.7.2 項参照、曝露量と有効性、安全性及び心電図の関係も解析) 及び臨床的安全性の概要 (2.7.4 項参照) に記載したように、10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与の安全性及び忍容性は良好であり、臨床的に意義のある持続的な奏効が認められた。以上のようにベネフィット・リスク比が良好であったことから、mMCC 患者の推奨用量は 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与とされた。

日本人は 3 名の被験者で有効性を評価した。日本人の MCC 被験者でも、10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与の有用性が示唆されていると考えた。これは 3 名のうち 1 名の被験者で 8.3 カ月継続する奏効 (PR+CR) が認められ、その傾向が全被験者による有効性評価の結果と類似しているためである。また、MCC 患者を含む日本人被験者での安全性プロファイルは非日本人のそれと大きく異なるものではなく、日本人に特異的な安全上の問題も認められていない (2.7.4.5.1.3 項参照)。また、初回静脈内投与後のアベルマブの曝露は、日本人と非日本人で類似していた (2.7.2.3.2.4.9 項参照)。以上のことから、日本人の mMCC 患者に対する推奨用量も 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与とした。

臨床薬理の概要では、EMR100070-003 試験の薬物動態の試験別の結果 (2.7.2.2.3 項参照)、母集団薬物動態 (2.7.2.3.1 項参照)、薬物動態 (測定値及びモデルによる推定値) と有効性の関係 (2.7.2.3.4

項参照)を記載した。併せて、臨床薬理の概要で、標的占有率(2.7.2.3.3 項参照)、モデル及びシミュレーション(2.7.2.3.4.2 項参照)、曝露量と安全性の関係(2.7.2.3.4.3 項参照)及び曝露量とQTcの関係(2.7.2.3.4.4 項参照)についても論じている。臨床的安全性の概要では、用量別の安全性データ(2.7.4.2.1.9 項参照)及び心電図の解析結果(2.7.4.4.3 項参照)を記載している。

6 効果の持続、耐薬性

有効性の時間的側面(DOR、DRR、奏効までの期間)は2.1.2.2 項に記載した。

7 考察及び結論

EMR100070-003 試験 パート A (6 ヶ月追跡調査解析)

アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与による単剤療法は、最も予後不良な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 mMCC に対して、長期間持続する奏効を示した。ORR は 31.8% (95.9% CI : 21.9~43.1) で、このうち CR が認められた被験者の割合は 9.1%であり、これらの被験者で 6 ヶ月の DRR が 29.1% (95% CI : 19.5~38.8) であったことの臨床的な意義は大きい。奏効は早期に認められ、奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。全ての被験者に 6 ヶ月以上の追跡調査を行った後のアベルマブの DOR は中央値に到達しなかったが、95% CI (8.3 ヶ月~未到達) は奏効が長期間持続することを示唆している。Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月の奏効持続率が 92%であったことや、PFS の Kaplan-Meier 曲線が後半の時点で横ばいとなり、奏効が持続している被験者によるものと考えられたことも(2.1.2.4 項)、奏効の持続性を示していた。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が認められ、Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月の奏効持続率は評価可能な全てのサブグループで高かった(81%~100%)。

ORR 及び奏効の持続性に加えて、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)も臨床的な有用性を示している。ベースライン時の腫瘍量が上位 25%であった 19 名中 3 名(15.8%)で奏効(CR が 1 名、PR が 2 名)が認められた。奏効が認められた 28 名のうち、10 名でベースライン時の腫瘍量が上位 50%であった。腫瘍量のベースラインからの減少率が 70%を超える大きい奏効は 17 名に認められ、このうち 5 名では CR が認められた。腫瘍量の全てのサブグループで奏効が認められたが、ベースライン時の腫瘍量が最も大きいサブグループでは ORR が低くなる傾向が認められた。

奏効の発現部位は臨床的に意義のあるものであった。ベースライン時に内臓病変が認められた 47 名中 16 名(34.0%)で奏効(CR が 2 名、PR が 14 名)が認められ、奏効が認められた 28 名中 16 名(57.1%)で内臓病変の奏効が認められた。ベースライン時にリンパ節以外の病変が認められた 69 名中 21 名(30.4%)で奏効(CR が 5 名、PR が 16 名)が認められ、奏効が認められた 28 名中 21 名(75.0%)でベースライン時にリンパ節以外の病変が認められていた。サブグループ解析では、内臓病変又はリンパ節以外の病変の有無による ORR の差は認められなかった。

奏効の発現様式も有用性を示唆している。時間とともに奏効が改善した所見(少なくとも 4 名の PR が 6~18 週のアベルマブの投与中に CR へ改善)や、5 名で治験薬の投与中止後も奏効が持続し、うち 2 名では短期間の投与にもかかわらず、投与中止後に長期間(約 8 ヶ月及び 10 ヶ月以上)奏効

が持続した。この所見は、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。

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、試験期間中の被験者の QOL は安定しており、ベースラインからの改善は腫瘍の縮小と相関する傾向が認められた。1 名では外観を損なう腫瘍の視覚的に明らかな退縮が認められた。

治験実施計画書の規定では最初の疾患進行後も治験薬の投与を継続可能であったことは重要であった。本試験では IERC 判定による「偽増悪」は 88 名中 1 名のみで認められ、本被験者では PD 判定後の次の評価時点で奏効が認められたため、投与の継続は有用であったと考えられた。

年齢、地域、機能状態、前治療の化学療法のレジメン数及び原発部位を含む様々なサブグループで、アベルマブの有効性が示された。PD-L1 及び MCPyV 発現状況による全てのサブグループで奏効が認められ、PD-L1 が陽性の被験者では ORR が高くなる傾向が認められた。各サブグループでの顕著な傾向として、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。同様の傾向が日本人被験者でも認められた。本試験に登録された 3 名の日本人被験者のうち 1 名で長期間持続する奏効が認められた（7 週目の最初の腫瘍評価で PR、13 週目の腫瘍評価で CR が認められ、DOR が 8.3 ヶ月）。

ステージ IV の 2L+患者にアベルマブを投与した主要な試験（EMR100070-003 試験）の結果では、ヒストリカルデータとの比較や、アベルマブ投与時の PFS と前治療時の TTP との被験者内の比較により、アベルマブ投与時の良好な有効性が示された。アベルマブ投与時の結果を観察研究 100070-Obs001 及び Iyer らの文献（[Iyer ら 2016](#)）と比較すると、いずれの場合も 6 ヶ月の DRR、6 ヶ月 PFS 率及び CR 達成率は、アベルマブ投与時の方が高かった（表 2.7.3- 39）。さらに、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を対象とした感度分析では、アベルマブ投与時の 6 ヶ月の DRR（36.9%）は Iyer らの文献（[Iyer ら 2016](#)）の 6 ヶ月の DRR（6.7%）よりも高かった。

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 の 2L+の mMCC 患者の結果は、2L のステージ IV の患者を対象とした文献（[Iyer ら 2016](#)）の結果と類似しており（3.2 項）、様々な状況下の 2L 又は 2L+の化学療法実施時の DOR は短くなる傾向が認められた。EMR100070-003 試験のアベルマブ投与時の PFS を前治療時の TTP 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 2.7.3- 39 二次療法以降の転移性メルケル細胞癌患者へのアベルマブ投与による主な有効性の結果と観察研究及び文献に基づく化学療法の結果との比較

Efficacy Parameter	EMR100070-003 N = 88 2L+	Study100070-Obs001 Part A, immunocompetent N = 14 2L+	Study 100070-Obs001 Part B, immunocompetent N = 29 2L+	Iyer Study N = 30 ^a 2L
DRR by ITT, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	0.0 (0.0, 23.2)	0.0 (0.0, 11.9)	6.7 (0.8, 22.1)
DRR by PP, % (95% CI) ^b	36.9 (24.8, 48.9)	NA	NA	6.7 (0.8, 22.1)
6-month PFS rate by ITT, % (95% CI)	40 (29, 50)	0	3.4 (0.3, 14.9)	13 (4, 28)
6-month OS rate by ITT, % (95% CI)	69 (58, 78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)	NA
CR rate by ITT, %	9.1	0	0	3.3

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.13.1, Table 15.2.3.1, and Table 15.2.4.1; Study 100070-Obs001 study report Table 13 and Table 16; refer to Iyer et al 2016 (with additional data from personal communication with P. Nghiem and calculations by the Sponsor).

Abbreviations: 2L, second-line chemotherapy; 2L+, second-line or later chemotherapy; CI, confidence interval; CR, complete response; DRR, durable response rate; ITT, intent-to-treat; MCC, Merkel cell carcinoma; N, number of subjects; NA, not available/ not applicable; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PP, per protocol.

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

^b Per Protocol Analysis Set (N = 64). 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, proven MCC histology, and had progressed after prior line of chemotherapy in the metastatic setting; for exploratory, descriptive purposes only.

EMR100070-003 試験 パート A (12 ヶ月追跡調査解析)

EMR100070-003 試験パート A の 12 ヶ月追跡調査解析の結果、臨床的に意義のある 2L + mMCC の奏効率が示された。

- ・IERC 判定による 10 名の CR と 19 名の PR を含む、33.0% (95%CI : 23.3,43.8) の ORR が報告された。
- ・ORR は感度分析全体で一貫していた。

持続的奏効：

- ・ 6 ヶ月持続的奏効率は 30.6% (95%CI : 20.9,40.3)
- ・ DOR 中央値に未達、95%CI の下限は 18.0 ヶ月
- ・ 6 ヶ月奏効持続率は 93% (95%CI : 74,98) と推定され、12 ヶ月間奏効持続率は 74% (95%CI : 53,87) と推定された。

PFS の延長と意義のある OS：

- ・ 12 ヶ月及び 15 ヶ月の推定 PFS 率はそれぞれ 30% (95%CI : 21,41)
- ・ OS 中央値は 12.9 ヶ月 (95%CI : 7.5、NE)

- 12 ヶ月生存率は、52% (95%CI : 41,62)、15 ヶ月生存率は 44% (95%CI : 32,54) と推定

EMR100070-003 試験 パート B

中間解析（最小 6 週間の追跡調査、n=25、最小 13 週間の追跡調査、n=16）から得られた 1LmMCC における試験結果は、2L + mMCC におけるアベルマブ治療の試験結果と一致しており、前治療レジメン数が少ないほど奏効率が上がる傾向がみられた。

1L mMCC における奏効率：

- 13 週の追跡調査による 16 名の被験者の結果に基づく確定 ORR は 62.5% (95 % CI : 35.4,84.8)。10 名の奏効が確定した。
- 6 週の追跡調査による 25 名の被験者の結果に基づく未確定 ORR は 68.0% (95%CI : 46.5,85.1)。未確定の奏効 17 名。

持続的奏効の潜在的可能性：

- 確定した 10 名の奏効と未確定の 7 名中 6 名が、直近の調査時に奏効が持続していた。
- 治療開始後少なくとも 6 カ月間の追跡調査に至った全被験者（5 名中 5 名）は、直近の調査時に奏効が持続していた。
- 確定した 6 名の奏効は、少なくとも 3 ヶ月持続しており、1 名は 6.5 ヶ月持続している。
- 奏効のあった被験者 2 名は、治療を中止した後も奏効が継続していた。

なお、短期間での追跡調査のため、本中間解析では主要評価項目である持続的奏効は評価していない。

結論

RECIST 1.1 を用いた主要評価の独立したレビュー及び腫瘍縮小効果の確定を行ったプロスペクティブな試験である EMR100070-003 試験のデータは、化学療法とのヒストリカルデータと比較して良好なアベルマブの有効性を示した。アベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与により、長期間持続する奏効が認められた。データ量は十分でないものの、Kaplan-Meier 法による 12 ヶ月の奏効持続率が 93%であったことや、奏効が長期間持続したことにより、アベルマブの臨床的有用性が強く支持される。奏効の発現部位及び発現様式も臨床的有用性を示唆している。さらに、一部の被験者で認められた QOL との正の相関を伴う顕著な腫瘍の退縮は、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。化学療法による用量を制限する重篤な毒性（高齢者で顕著）とは対照的に、アベルマブの安全性プロファイルは管理可能であることを加味すると（2.7.4 臨床的安全性の概要参照）、アベルマブの薬剤としての全般的なプロファイルから、本剤は mMCC 患者に対する新しい治療選択肢を提供するものであると考える。日本人被験者データによるアベルマブの有効性プロファイルについても、全被験者データによるものと同様の傾向を示している。

8 付録

8.1 付録 1：最良総合効果が完全奏効又は部分奏効であった被験者の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧

表 2.7.3- 40 RECIST 1.1 を用いた独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果が完全奏効であった被験者（n = 8）の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧（EMR100070-003 試験）

Subjects with CR per IERC	SLD IERC TLs (mm)	IERC TL Site	IERC NTL Site	Best Change SLD from Baseline	BOR (early response at Week 7)	DOR (month) Last Visit Status	PFS (month) Status	OS (month) Status	Age Sex ECOG PS	Primary Site (years)	Prior Lines Systemic Therapy in mMCC (Response) ^a	PD-L1 IHC-MCPyV
1020002	17	1 Adrenal	0	-100%	CR (CR)	5.8 PD	7.1 PD	10.8 Alive	65 M 1	Skin (2.2)	1 (PR)	NE NA
1050001	50	2 LN	0	-86%	CR	12.4 CR	15.1 No event	15.6 Alive	79 F 1	LN (0.8)	1 (SD)	+ +
1060003	NTL	0	1 Skin	NA	CR (CR)	6.8 CR	8.1 No event	8.8 Alive	78 F 1	Skin (0.9)	1 (PD)	+ +
1330010	NTL	0	1 LN	NA	CR (CR)	8.2 CR	9.6 No event	10.2 Alive	75 M 0	Skin (2.3)	1 (PD)	+ +
2040002	37	2 LN, peritoneum	0	-100%	CR (CR)	17.5 CR	18.8 No event	18.8 Alive	47 F 0	LN (1.2)	2 (PD, SD)	+ -
2040009	39	2 LN	4 LN	-74%	CR (PR)	6.0 PD	7.4 PD	11.4 Alive	59 M 0	Skin (1.4)	1 (SD)	NE NA
2090001	45	2 LN	1 Skin	-100%	CR	12.9 CR	17.1 No event	17.3 Alive	60 M 0	Skin (1.5)	2 (PD, PD)	+ +
9010001	143	3 LN, soft tissue (skin)	4 LN, soft tissue (skin)	-100%	CR (PR)	8.3 PD	9.7 PD	12.4 Alive	74 M 0	Skin (1.3)	1 (PR)	+ +

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 14, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.5.2, Listing 16.2.4.5.4, Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.6.3.1, Listing 16.2.6.5, Listing 16.2.6.7, Listing 16.2.6.10, Listing 16.2.9.3, and Appendix 16.4.

Abbreviations: BOR, best overall response; CR, complete response; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; F, female; IERC, Independent Endpoint Review Committee; IHC-MCPyV, Merkel cell polyoma virus status determined by immunohistochemistry; LN, lymph node; M, male; mMCC, metastatic Merkel cell carcinoma; n, number of subjects; NA, not available/ not applicable; NE, not estimable/ not evaluable; NTL, nontarget lesion; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD, stable disease; SLD, sum of target lesion diameters; TL, target lesion.

Notes:

Visceral category for baseline tumor determined per lesions identified by IERC that are not skin and not lymph node; skin category included anything reported as skin, soft tissue and eyelid.

An SLD >138 mm was in the upper quartile.

Subjects without a last visit status of “PD” and without PFS status of “Event” have ongoing response.

^a Response reported by Investigator to prior systemic chemotherapy for metastatic disease.

表 2.7.3- 41 RECIST 1.1 を用いた独立評価項目レビュー委員会判定による最良総合効果が部分奏効であった被験者（n = 20）の主なベースライン時の特性、腫瘍評価及び評価項目の一覧（EMR100070-003 試験）

Subjects with PR per IERC	SLD IERC TLs (mm)	IERC TL Site	IERC NTL Site	Best Change SLD from Baseline	BOR (early response Week 7)	DOR (month) Last Visit Status	PFS (month) Status	OS (month) Status	Age Sex ECOG PS	Primary Site (years)	Prior Lines Systemic Therapy in mMCC (Response) ^a	PD-L1 IHC-MCPyV	Total Doses Reason d/c
1010003	131	2 Skin	1 Skin	-66%	PR (PR)	3.9 PR	5.3 No event	7.2 Alive	82 M 1	Skin (0.7)	1 (PD)	- -	7 PV
1050005	45	2 LN	4 LN	-60%	PR (PR)	7.0 PR	8.2 No event	9.2 Alive	85 F 1	LN (5.6)	2 (SD, PR)	+ +	21
1330013	30	2 LN, skin	2 LN, skin	-83%	PR (PR)	6.9 PR	8.3 No event	8.6 Alive	75 M 1	Skin (1.3)	1 (SD)	+ +	18
1350003	124	3 LN, pancreas, peritoneum	1 LN	-83%	PR (PR)	8.3 PR	9.7 No event	10.1 Alive	82 M 1	Skin (3.9)	1 (SD)	+ -	22 PD
2040013	16	1 LN	1 LN	-38%	PR	4.2 SD	6.9 No event	7.9 Alive	74 M 0	LN (1.7)	1 (SD)	NE -	18
2060002	53	4 Lung, peritoneum, adrenal	2 Peritoneum, bone	-57%	PR	12.5 PR	15.1 No event	15.4 Alive	77 M 1	Skin (4.4)	2 (SD, PD)	+ NA	34
2060004	182	2 Liver	1 Liver	-59%	PR (PR)	12.4 PR	13.8 No event	13.9 Alive	55 F 0	Skin (0.6)	1 (PR)	+ -	31
2060006	195	4 LN, pancreas, soft tissue	4 LN, soft tissue, peritoneum, adrenal	-87%	PR (PR)	9.7 PR	11.1 No event	11.1 Alive	64 M 1	Skin (1.7)	1 (PR)	+ -	25

Subjects with PR per IERC	SLD IERC TLs (mm)	IERC TL Site	IERC NTL Site	Best Change SLD from Baseline	BOR (early response Week 7)	DOR (month) Last Visit Status	PFS (month) Status	OS (month) Status	Age Sex ECOG PS	Primary Site (years)	Prior Lines Systemic Therapy in mMCC (Response) ^a	PD-L1 IHC-MCPyV	Total Doses Reason d/c
2090005	127	3 LN, pancreas, subcutaneous	2 LN, subcutaneous	-86%	PR	12.5 PR	15.1 No event	15.4 Alive	70 M 0	Skin (3.5)	1 (SD)	NE -	33
2090010	25	1 Adrenal	2 Soft tissue, bone	-100%	PR (PR)	5.5 PR	6.9 No event	6.9 Alive	63 M 0	Skin (1.4)	1 (SD)	+ -	16
3010001	23	1 LN	0	-57%	PR (PR)	8.2 PR	9.7 No event	10.2 Alive	81 M 0	Skin (0.9)	1 (PD)	+ +	23
3020003	129	5 LN, lung, peritoneum	4 LN, lung, peritoneum	-55%	PR (PR)	9.8 PR	11.3 No event	11.3 Alive	73 F 0	Skin (13.1)	3 (SD, SD, SD)	+ +	24
3030001	66	2 LN	3 LN	-73%	PR (PR)	8.8 PR	10.3 No event	10.3 Alive	74 M 0	UNK (0.7)	1 (SD)	+ +	22
6010001	79	3 LN, peritoneum	3 LN, peritoneum, bone	-72%	PR (PR)	5.6 PR	6.9 No event	7.7 Alive	71 M 1	Skin (2.2)	1 (CR)	- +	17
6050005	138	4 LN, adrenal, peritoneum	3 LN, adrenal	-93%	PR (PR)	5.6 PR	6.9 No event	6.9 Alive	77 M 0	Skin (4.7)	2 (PD, NA)	+ -	16
6080001	54	1 Adrenal	0	-74%	PR (PR)	7.0 NE	8.6 PD	11.1 Alive	78 M 0	Skin (2.9)	1 (PD)	+ +	22
6080002	85	2 Liver	0	-34%	PR (PR)	2.8 PD	4.2 PD	10.3 Alive	68 M 0	Skin (5.8)	1 (PD)	NE NA	10 PD
9510001	138	5 Skin, LN, peritoneum	4 LN, peritoneum	-87%	PR	2.8 PR	5.6 No event	6.5 Alive	59 M 0	Skin (2.3)	1 (CR)	+ -	13

Subjects with PR per IERC	SLD IERC TLs (mm)	IERC TL Site	IERC NTL Site	Best Change SLD from Baseline	BOR (early response Week 7)	DOR (month) Last Visit Status	PFS (month) Status	OS (month) Status	Age Sex ECOG PS	Primary Site (years)	Prior Lines Systemic Therapy in mMCC (Response) ^a	PD-L1 IHC-MCPyV	Total Doses Reason d/c
9530002	41	3 Skin, LN	5 Skin, lung	-95%	PR (PR)	5.5 PR	6.8 No event	7.0 Alive	73 M 0	Skin (2.9)	1 (PD)	- -	16
9560001	19	1 Liver	1 Liver	-58%	PR (PR)	8.0 PR	9.4 No event	9.7 Alive	71 F 1	Skin (1.5)	1 (UNK)	+ NA	4 AE

Source: Study EMR100070-003 CSR Table 15, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.5.2, Listing 2.4.5.4, Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.6.3.1, Listing 16.2.6.5, Listing 16.2.6.7, Listing 16.2.6.10, Listing 16.2.9.3, and Appendix 16.4.

Abbreviations: AE, adverse event; BOR, best overall response; CR, complete response; d/c, discontinuation; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; F, female; IERC, Independent Endpoint Review Committee; IHC-MCPyV, Merkel cell polyoma virus status determined by immunohistochemistry; LN, lymph node; M, male; mMCC, metastatic Merkel cell carcinoma; n, number of subjects; NA, not available/ not applicable; NE, not estimable/ not evaluable; NTL, nontarget lesion; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PV, protocol violence; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD, stable disease; SLD, sum of target lesion diameters; TL, target lesion; UNK, unknown.

Notes:

Visceral category for baseline tumor determined per lesions identified by IERC that are not skin and not lymph node; skin category included anything reported as skin, soft tissue and eyelid.

An SLD >138 mm was in the upper quartile.

Subjects without a last visit status of “PD” and without PFS status of “Event” have ongoing response.

^aResponse reported by Investigator to prior systemic chemotherapy for metastatic disease.