2.7.5 参考文献

Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. Clin Cancer Res 2013;19(19):5351-60.

Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2003;49(5):832-41.

Agelli M, Clegg LX. The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma. Curr Probl Cancer 2010;34:14-37

Aitken A, Morgan ET. Gene-Specific Effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2007;35(9):1687-93.

Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005;23(10):2300-9.

Ansell SM, Lesokhin AM, Ivan Borrello I. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372 (4):311-9.

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

Askew YX, Palmer JL, Cella D, et al. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma Quality of Life Questionnaire. Value in Health 2009;23.

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

Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. Curr Oncol Rep 2011;13(6):488-97.

Boccara O, Girard C, Mortier L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma - Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. Eur J Dermatol 2012;22(3):375-9.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39.

Boyerinas B, Jochems C, Fantini M et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti–PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. Cancer Immunol Res 2015;3(10):1148-57.

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

Bumbaca D, Boswell CA, Fielder PJ et al. Physiochemical and biochemical factors influencing the pharmacokinetics of antibody therapeutics. AAPS J 2012;14(3):554-58.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial [abstract]. Biometrika 1934;26:404-13.

Cormier JN, Davidson L, Xing YM, et al. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. J Support Oncol 2005;3:139-45.

Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, et al. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody, an Immune Checkpoint Inhibitor. MABS 2016;8(3):593-603.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.

The EuroQol Group – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. Health Policy 1990;16:199-208.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10030):1837-46.

Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008;319(5866):1096-100.

Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. J Clin Oncol 2016;34(Suppl): abstract 6009.

Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. Ann Surg 2011;254:465-73.

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

Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. Am Surg 2015;81(8):802-80.

Garneski KM, de Caprio JA, Nghiem P. Does a new polyomavirus contribute to Merck cell carcinoma? Genome Biol 2008;99:228.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. New Eng J Med 2015;372:2018-28.

Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. Cancer Res 2016;76(14 Suppl): abstract CT099. Oral presentation at: American Association for Cancer Research Annual Meeting, April 16-20, 2016; New Orleans, LA, US.

Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. Oncotarget 2016;7(3):3403-15.

Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: A phase Ib trial. European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, September 25-29, 2015; abstract 3090.

Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis of the new 8th Edition AJCC Staging System. Ann Surg Oncol 2016; DOI 10.1245/s10434-016-5266-4.

Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. Cancer Res 2015;75(18):3720-7.

Harvey RD, Morgan ET. Cancer, inflammation, and therapy: effects on cytochrome p450-mediated drug metabolism and implications for novel immunotherapeutic agents. Clin Pharmacol Ther 2014;96(4):449-57.

Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58(3):375-81.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10027):1540-50.

Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014;515:563-7.

Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res 2011; 20:1727-36.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;63:711-23.

Hoffman-Censits JH, Grivas P, Van Der Heijdenet MS, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol 2016;34(Suppl 2S): abstract 355.

Hotzel I, Theil FP, Bernstein LJ et al. A strategy for risk mitigation of antibodies with fast clearance. MAbs 2012;4(6):753-60.

Huang SM, Zhao H, Lee JI et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther 2010;87(4):497-503.

Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: an uncommon effect of a common drug. Cardiol J 2010;17(5):509-11.

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

Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8(+) and CD4(+) T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood. Clin Cancer Res. 2011;17(21):6671-80.

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

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

Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. John Wiley and Sons, New York 1980; chapter 1:1-20.

Koren E, Smith HW, Shores E, et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. JIM 2008;333:1-9.

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

Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51:2396-403.

Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 2010;63(5):751-61.

Lepone L, Donahue R, Grenga I, et al. Evaluation of immune cell subsets of cancer patients treated with Avelumab, a fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb capable of mediating ADCC of human tumor cells. J Immunother Cancer,2015a;3(2):254.

Lepone L, Donahue R, Grenga I, et al. Evaluation of immune cell subsets of cancer patients treated with Avelumab, a fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb capable of mediating ADCC of human tumor cells. J Immunother Cancer 2015b;3(2):254, poster.

Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary results of a phase I study of nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. American Society of Hematoly 56th Annual Meeting, San Francisco, CA, US, December 6 9, 2014; abstract 291.

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

Liptrott NJ, Penny M, Bray PG et al. The impact of cytokines on the expression of drug transporters, cytochrome P450 enzymes and chemokine receptors in human PBMC. Br J Pharmacol 2009;156:497-508.

Mankarious S, Lee M, Fischer S et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. J Lab Clin Med 1988;112(5):634-40.

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

Meno-Tetang GML. Target-driven pharmacokinetics of biotherapeutics. In: Zhou H, Theil FP (ed.). ADME and translational pharmacokinetics - pharmacodynamics of therapeutic proteins. John Wileys 2016, chapter 15.

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

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015a;373:1803-13.

Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2015b;33(13):1430-7.

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

Nghiem P, Bharmal M, Mahnke L, et al. Systematic literature review of efficacy, safety, and tolerability outcomes of interventions in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 34, 2016a (suppl; abstr e21018).

Nghiem P, Bhatia S, Daud A, et al. Melanoma and skin cancer I. European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, September 25-29, 2015; abstract 22LBA.

Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med. 2016b; 374:2542-52.

Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. J Invest Dermatol. 2013;133(3): 642-6.

Pectasides D, Pectasides M, Economopolous M. Merkel cell cancer of the skin Annals of Oncology. 2006;17:1489-95.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2007, 5:70-8.

Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;515:558-62.

Prieto Muñoz I, Pardo Masferrer J, Olivera Vegas J, et al. Merkel cell carcinoma from 2008 to 2012: reaching a new level of understanding. Cancer Treat Rev 2013;39(5):421-9.

Reusch D, Tejada ML. Fc glycans of therapeutic antibodies as critical quality attributes. Glycobiology 2015;25(12):1325-34.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015(8):908-18.

Riley J. PD-1 signaling in primary T cells. Immunol Rev (2009);229:114-25.

Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372(26):2521-32.

Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. J Clin Invest. 2012; 122(12): 4645-53.

Rosenberg AS, Verthelyi D, Cherney BW. Managing uncertainty: A perspective on risk pertaining to product quality attributes as they bear on immunogenicity of therapeutic proteins. J Pharm Sci 2012;101:3560-67.

Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet 2016; 387:1909-20.

Roy A. Modeling and simulation approaches to support development of immuno-oncology drugs. ASCPT 2016, oral presentation.

Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY,et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution.Ann Surg Oncol 2013;20(4):1365-73.

Santos-Juanes J, Fernandez-Vega I, Fuentes N, et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: A systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2015;173(1):42-9.

Segal NH, Ou S-H I, BalmanoukianAS, et al. Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. J Clin Oncol 2015;33: abstract 3011.

Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): An open label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol 2016;17(7):956-65.

Shankar G, Arkin S, Cocea L, et al. Assessment and reporting of the Clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides - Harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J 2014;16(4):658-73.

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

Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000;18:2493-9.

Teixido C, Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, et al. Predictive factors for immunotherapy in melanoma. Ann Transl Med 2015;3(15):208-17.

Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Derm 1972;105:107-10.

van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer. 2013:49(11): 2565-78.

Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer 1999;85(12): 2589-95.

Wang Y. Special considerations for modeling exposure-response for biologics and ADCs-regulatory perspective. ASCPT 2016, oral presentation.

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

Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res. 2015;75(24):5228-34.

Wu B, Chung S, Jiang XR, et al. Strategies to Determine Assay Format for the Assessment of Neutralizing Antibody Responses to Biotherapeutics. AAPS J 2016. Epub ahead of print. DOI: 10.1208/s12248-016-9954-6.

Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACTG) is valid for monitoring quality of life in non-Hodgkin lymphoma patients. Leuk Lymphoma 2013;54(2):290-7.

Younes A, Santoro A, Zinzani PL, et al. Checkmate 205: Nivolumab in classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant and brentuximab vedotin - A phase 2 study. J Clin Oncol 2016;34: abstract 7535.

Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, et al. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. Am J Cardiol 1997;80(9):1168-73.

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

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

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

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

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

1 臨床試験一覧表 7
2 個々の試験の概要 9
2.1 EMR 100070-003 試験（パート A）（評価資料） 9
2.2 EMR 100070-001 試験（評価資料） 29
2.3 EMR 100070-002 試験（評価資料） 54
2.4 100070-Obs001 試験（参考資料） 73
3 付録 82
3.1 有害事象一覧 82
3.2 個別症例の詳細 256

表目次

表 2.7.6- 1 臨床試験一覧表 8
表 2.7.6- 2 被験者の内訳（EMR100070-003 試験） 14
表 2.7.6- 3 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験） 16
表 2.7.6- 4 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（EMR100070-003 試験） 19
表 2.7.6- 5 有害事象の要約（EMR100070-003 試験） 23
表 2.7.6- 6 IRR の発現状況（EMR100070-003 試験） 25
表 2.7.6- 7 irAE の発現状況（EMR100070-003 試験） 26
表 2.7.6- 8 被験者の内訳（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験） 35
表 2.7.6- 9 被験者の内訳（拡張パート）（EMR100070-001 試験） 36
表 2.7.6- 10 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験） 37
表 2.7.6- 11 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡張パート）（EMR100070-001 試験） 39
表 2.7.6- 12 固形癌患者にアベルマブを初回投与した際の主な PK パラメータ（EMR100070-001 試験） 43
表 2.7.6- 13 有害事象の要約（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験） 46
表 2.7.6- 14 有害事象の要約（拡張パート）（EMR100070-001 試験） 47
表 2.7.6- 15 irAE の要約（EMR100070-001 試験） 50
表 2.7.6- 16 irAE の発現状況（拡張パート）（EMR100070-001 試験） 50
表 2.7.6- 17 被験者の内訳（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験） 58
表 2.7.6- 18 被験者の内訳（拡張パート）（EMR100070-002 試験） 59
表 2.7.6- 19 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験） 60

表 2.7.6- 20　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡張パート）（EMR100070-002 試験）.....62
表 2.7.6- 21　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の主な PK パラメータ（EMR100070-002 試験）.....65
表 2.7.6- 22　有害事象の要約（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験）.....68
表 2.7.6- 23　有害事象の要約（拡張パート）（EMR100070-002 試験）.....69
表 2.7.6- 24　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性（100070-Obs001 試験）.....76
表 2.7.6- 25　ファーストラインの化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）.....77
表 2.7.6- 26　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR（100070-Obs001 試験）.....78
表 2.7.6- 27　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のその他の有効性解析（100070-Obs001 試験）.....78
表 2.7.6- 28　ファーストラインの化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）.....79
表 2.7.6- 29　ファーストラインの化学療法を実施した患者のその他の有効性解析（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）.....80
表 2.7.6- 30　全ての有害事象（EMR 100070-003 試験）.....83
表 2.7.6- 31　全ての有害事象（用量漸増パート）（EMR 100070-001 試験）.....105
表 2.7.6- 32　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（用量漸増パート）（EMR 100070-001 試験）.....145
表 2.7.6- 33　全ての有害事象（拡張パート）（EMR 100070-001 試験）.....165
表 2.7.6- 34　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（拡張パート）（EMR 100070-001 試験）.....207
表 2.7.6- 35　全ての有害事象（用量漸増パート）（EMR 100070-002 試験）.....222
表 2.7.6- 36　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（用量漸増パート）（EMR 100070-002 試験）.....236
表 2.7.6- 37　全ての有害事象（拡張パート）（EMR 100070-002 試験）.....244
表 2.7.6- 38　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（拡張パート）（EMR 100070-002 試験）.....251

図目次

図 2.7.6- 1　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間静脈内投与した際の算術平均（±標準偏差）血清中アベルマブ濃度 - 時間曲線（片対数スケール）（EMR100070-001 試験）.....41
図 2.7.6- 2　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間持続静脈内投与した際の投与量で補正した $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-001 試験）.....42
図 2.7.6-3　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間持続静脈内投与した際の投与量で補正した C_{max} の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-001 試験）.....43

図 2.7.6-4　種々の固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移（EMR100070-001 試験）.....45
図 2.7.6-5　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の算術平均（±標準偏差）血清中アベルマブ濃度 - 時間曲線（片対数スケール）（EMR100070-002 試験）.....63
図 2.7.6-6　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の投与量で補正した C_{max} の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-002 試験）.....64
図 2.7.6-7　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の投与量で補正した $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-002 試験）.....65
図 2.7.6-8　日本人固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移（EMR100070-002 試験）.....67

略語・用語一覧

ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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 concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}336\ hr}$	area under the concentration-time curve from the time of dosing to the end of dose interval	投与開始から次回投与開始までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	投与開始から無限大までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last observation	投与開始から最終観察時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{max}	maximum concentration observed postdose	投与後に観察された最高血中濃度
C_{trough}	trough concentration observed postdose	投与後に観察された最低（トラフ）濃度
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
DRR	durable response rate	奏効が持続した患者の割合
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EQ-5D	EuroQol EQ-5D	—
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma	—
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IERC	Independent Endpoint Review Committee	独立評価項目レビュー委員会
IFN-γ	interferon-gamma	インターフェロンγ
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学的検査

IL	interleukin	インターロイキン
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
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
irRC	immune-related response criteria	—
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ITT	Intent-to-Treat	—
λz	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数
MCC	Merkel cell carcinoma	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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI	the National Cancer Institute	米国国立癌研究所
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed death 1	—
PD-L1	programmed death ligand 1	—
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	—
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
SD	stable disease	安定
SLD	sum of the longest diameter	腫瘍最長径和
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TTD	time to treatment discontinuation	治療中止までの期間
TTP	time to progression	無増悪期間

ULN	upper limit of normal range	基準値上限
USON	The US Oncology Network	—
アベルマブ		アベルマブ（遺伝子組換え）

1　臨床試験一覧表

全臨床試験の一覧を表 2.7.6- 1 に示す。

表 2.7.6- 1　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザイン	被験薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（投与例数/総登録例数）	被験者の種類	試験の進行状況 報告書の種類［添付資料番号］
第 II 相試験（評価資料）	EMR 100070-003（8 ヵ国 a)）	臨床的活性及び安全性の検討	多施設、国際共同、単群、非盲検	アベルマブ 10 mg/kg、2 週間に 1 回、静脈内投与	＜パート A＞ 88/125 ＜パート B＞ データカットオフ時点 d) で未登録	＜パート A＞ 1 ライン以上の化学療法の治療歴かつ直近の化学療法の実施後に進行した転移性 MCC 患者 ＜パート B＞ 転移後に全身療法を受けていない転移性 MCC 患者	継続 中間報告書 d) ［5.3.5.1.1］
第 I 相試験（評価資料）	EMR 100070-001（11 ヵ国 b)）	安全性、忍容性、薬物動態、生物学的活性及び臨床的活性の検討	多施設、国際共同、用量漸増、非盲検、コホート拡張	＜用量漸増パート＞ アベルマブ 1、3、10、20 mg/kg、2 週間に 1 回、静脈内投与 ＜拡張パート＞ アベルマブ 10 mg/kg、2 週間に 1 回、静脈内投与	＜用量漸増パート＞ 53/54 ＜拡張パート＞ 1437/1972	＜用量漸増パート＞ 転移性又は局所進行性の固形癌を有する患者 ＜拡張パート＞ 非小細胞肺癌等の特定の固形癌を有する患者	継続 中間報告書 e) ［5.3.5.2.1］
第 I 相試験（評価資料）	EMR 100070-002（日本）	忍容性、安全性、薬物動態、生物学的活性及び臨床的活性の検討	非盲検、用量漸増、コホート拡張	＜用量漸増パート＞ アベルマブ 3、10、20 mg/kg、2 週間に 1 回、静脈内投与 ＜拡張パート＞ アベルマブ 10 mg/kg、2 週間に 1 回、静脈内投与	＜用量漸増パート＞ 17/21 ＜拡張パート＞ 34/38	＜用量漸増パート＞ 転移性又は局所進行性の固形癌を有する日本人患者 ＜拡張パート＞ 胃癌又は胃食道接合部腺癌を有するアジア人患者	継続 中間報告書 f) ［5.3.5.2.2］
観察試験（参考資料）	100070-Obs001（4 ヵ国 c)）	治療アウトカムの評価	レトロスペクティブ、観察試験	—	＜パート A＞ 87 ＜パート B＞ 34	＜パート A＞ USON/iKnowMed に記録のあるファーストライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者 ＜パート B＞ DKFZ に記録のあるセカンドライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者	完了 観察試験報告書 ［5.3.5.4.1］

DKFZ：Deutsches Krebsforschungszentrum、MCC：Merkel cell carcinoma、USON：The US Oncology Network

a) オーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、スイス、米国

b) ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、韓国、台湾、中国、イギリス、米国

c) 米国、ドイツ、オーストリア、スイス

d) データカットオフ日（2016 年 3 月 3 日）, e) データカットオフ日（2015 年 11 月 20 日）, f) データカットオフ日（2015 年 11 月 20 日）

2　個々の試験の概要

2.1　EMR 100070-003 試験（パート A）（評価資料）

2.1.1　試験方法の概略

試験の標題：メルケル細胞癌患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の臨床的活性及び安全性を検討する第 II 相非盲検多施設共同試験

治験実施施設及び地域 : 38 施設（オーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、スイス、米国）

試験期間：試験開始日：2014 年 7 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）
試験終了日：実施中（本解析時のデータカットオフ日：2016 年 3 月 3 日）

試験の相：　第 II 相

目的
主要目的

- 一次化学療法で奏効がみられなかった転移性メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma; MCC）患者を対象に、固形がんの効果判定規準第 1.1 版（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; RECIST 1.1）を基準に独立判定した客観的奏効率（objective response rate; ORR）によりアベルマブの臨床的活性を評価する

副次目的

- 奏効期間（duration of response; DOR）を RECIST 1.1 に従って評価する
- 無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）を RECIST 1.1 に従って評価する
- MCC 患者に対するアベルマブの安全性プロファイルを評価する
- 全生存期間（overall survival; OS）を評価する
- 投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の奏効状態を RECIST 1.1 に従って評価する
- MCC 患者でのアベルマブの母集団薬物動態（pharmacokinetics; PK）をスパースサンプリングにより評価する
- アベルマブの免疫原性を評価し、曝露量との相関を検討する

探索的目的

- アベルマブの免疫原性と臨床的結果（ORR 及び有害事象）の相関を検討する
- modified immune-related response criteria（irRC）を用いて、免疫関連最良総合効果（immune-related best overall response; irBOR）及び免疫関連 PFS（immune-related progression-free survival; irPFS）を RECIST 1.1 に従って評価する

- 直近の抗癌剤治療での無増悪期間（time to progression; TTP）とアベルマブによる治療での PFS を比較する
- 各評価時点での標的病変のベースラインからの腫瘍縮小を評価する
- アベルマブに対する疾患反応と関連するバイオマーカーの変化を評価する
- 腫瘍の programmed death ligand 1（PD-L1）発現と最良総合効果（best overall response; BOR）の関連を評価する
- 転移性 MCC 患者の評価によるアベルマブのベネフィットを探索する

試験デザイン

本試験は、転移性 MCC 患者を対象としてアベルマブの有効性及び安全性を評価する、多施設、国際共同、単群、非盲検、第 II 相試験で現在も継続中である。本試験はパート A 及びパート B の 2 部で構成される。パート A では、転移性 MCC に対して 1 ライン以上の化学療法の治療歴があり、かつ直近の化学療法の実施後に病勢進行が認められた患者を対象とした。パート B では、転移後に全身療法を受けていない患者を対象とした。

主解析は、カットオフ日を最後の被験者の投与開始 6 ヵ月後（2016 年 3 月 3 日）として計画し、実施した。本報告では、主解析に基づくパート A の有効性及び安全性データの要約を示す。パート B はパート A への組入れが完了した後、治験実施計画書改訂 7（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 8.0 版）に従って開始した。カットオフ日の 2016 年 3 月 3 日以前にパート B に組み入れられた被験者はいなかった。したがって、本報告ではパート A の結果のみを示す。

パート A の探索的解析は最後の被験者の投与開始 12 ヵ月後をカットオフ日として実施する予定であり、その結果は今後の報告で示す。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：84 名、解析時：88 名

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

パート A での主な選択基準：

- 組織学的に診断された MCC
  1) 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査（immunohistochemistry; IHC）による診断で MCC が確認された患者
  2) 転移性疾患を有する患者。MCC が再発又は切除不能であるが非転移性の場合は除外した。
  3) 転移性 MCC に対し、以下の化学療法による 1 ライン以上の治療歴があり、直近の化学療法の実施後に病勢進行が認められた患者：シクロホスファミド、topotecan（ノギテカン）、ドキソルビシン、エピルビシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、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保存検体でも可）
- 登録時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 の患者

- 余命が 12 週間を超えると推定される患者
- RECIST 1.1 に従って評価可能な 1 次元測定可能病変を 1 ヵ所以上有する患者（皮膚病変を含む）

パート A での主な除外基準：

- 抗 programmed death 1（PD-1）抗体、抗 PD-L1 抗体、抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 抗体等の T 細胞共調節蛋白質（免疫チェックポイント）を標的とする抗体・薬剤による治療歴がある患者
- 実施中の抗癌剤治療［例：細胞減少療法、放射線治療（骨への緩和的照射又は非標的表層病変への照射を除く）、免疫療法、エリスロポエチン以外のサイトカイン療法］がある患者。有効性評価で標的とみなされた表層病変又は治験薬の有効性評価に影響した可能性のある表層病変に対する放射線治療は許容されなかった。
- ステロイド若しくは他の免疫抑制剤による全身療法を実施中の患者、又は本試験の治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬が投与された患者。試験期間中の全身性ステロイド剤の短期投与［アレルギー反応又は免疫関連有害事象（immune-related adverse event; irAE）に対する投与］は可とした。
- 過去 5 年以内に悪性疾患（MCC を除く）に罹患した患者。ただし、基底細胞癌、扁平上皮癌又は子宮頸部上皮内癌を除く。
- 過去に同種幹細胞移植を含む臓器移植が実施された患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査陽性、後天性免疫不全症候群の発症、又は B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス検査陽性で急性若しくは慢性の感染が判明している患者

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量

アベルマブの用量は 10 mg/kg とし、各投与日に測定した体重に基づき決定した。被験者にアベルマブを 2 週間に 1 回、1 時間（−10 分／+20 分、すなわち 50～80 分）かけて静脈内投与した。

アベルマブ投与の約 30～60 分前に、抗ヒスタミン剤及びパラセタモール（アセトアミノフェン）の投与を必須とした［例：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びパラセタモール（アセトアミノフェン）650 mg 静注又は等価な経口剤］。このレジメンは実施医療機関の基準及びガイドラインに応じて適宜変更可とした。

対照薬、用法及び用量

本試験は単群試験であり、該当しない。

評価項目

有効性

有効性の主要評価項目は RECIST 1.1 に従って独立評価項目レビュー委員会（Independent Endpoint Review Committee; IERC）が判定した BOR とした。完全奏効（complete response; CR）及び部分奏効（partial response; PR）は、CR 又は PR が最初に記録されてから 5 週目以降、できるかぎり 6 週間隔で定期的に実施される二次腫瘍評価で確定することとした。主解析は ORR とした。ORR は、BOR

が CR 又は PR である被験者の割合と定義し、解析対象集団は治験薬が投与された全ての被験者である Intent-to-Treat（ITT）集団とした。

BOR が安定（stable disease; SD）であるとする最小期間は、投与開始後 6 週以上と定義した。確定していない PR 又は CR は、SD の最小期間を満たす場合に SD として報告した。SD の最小期間に満たない場合は、BOR は評価不能であるか、以後の評価で増悪が認められた場合は進行（progressive disease; PD）とした。

さらに、投与開始 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の DOR、PFS、OS 及び奏効状態を評価項目とした。

健康関連の生活の質（quality of life; QOL）を一般的な質問表［EuroQol EQ-5D（EQ-5D）］、黒色腫モジュール［Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma（FACT-M）］等の癌特有の質問表、及び被験者への問診（任意）を用いて評価した。

予測バイオマーカー

スクリーニング時の腫瘍生検での PD-L1 腫瘍発現のレベル、メルケル細胞ポリオーマウイルス（Merkel cell polyoma virus; MCPyV）の状態並びに既存の CD8 陽性 T 細胞の数及び局所化等の予測／予後バイオマーカーの候補は、利用可能な検体を用いて調査した。

薬物動態

スパースサンプリングに基づき PK の要約統計量を示した。PK の主解析の結果はアベルマブ臨床開発プログラムの母集団 PK モデルに基づき導出したパラメータを含めて実施し、本報告とは別に報告される。

安全性

- 米国国立癌研究所（the National Cancer Institute; NCI）有害事象共通用語規準バージョン 4.0（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0; CTCAE v4.0）に基づく試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現数及び重症度
- NCI CTCAE v4.0 に基づく治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数、重症度及び発現期間

統計手法

被験者数の設定

有効性の解析は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を対象とする ITT 解析対象集団で実施した。

計画時の被験者数は、以下の仮定に基づき 84 名とした。

- ORR が 35%
- 帰無仮説を「ORR が 20%以下」とした検定の全体の有意水準 α=0.025（片側）

2 段階の群逐次検定法を適用した。帰無仮説は、56 名組入れ後の中間解析では 20 名、84 名組入れ後の主解析では 25 名の被験者で RECIST 1.1 に従って治療効果が PR 又は CR と確定された場合に棄却できるものとした。これに対応する正確二項検定の名目上の P 値は、それぞれ 0.0045 及び 0.0214 であった。「ORR が 20%以下」の帰無仮説のもと、中間解析又は主解析で肯定的な結果を得

る全確率は、二項分布に従うとき 0.0225 以下である。したがって、全体の第一種過誤は 2.5%（片側）のレベルに制御される。

これらの仮定のもと、中間解析又は主解析で帰無仮説を棄却するための検出力は約 87%であった。

計画時の被験者数 84 名に対し、実際に組み入れた被験者数は 88 名であり、計画した群逐次検定法は統計解析計画書で次のように変更された。主解析の「ORR が 20%以下」の帰無仮説は、88 名中 26 名の被験者で RECIST 1.1 に従って治療効果が PR 又は CR と確定さ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」の帰無仮説のもと、中間解析又は主解析で肯定的な結果を得る全確率は 0.0223 以下である。したがって、全体の第一種過誤は 2.5%（片側）のレベルに制御された。

その他の評価項目は記述統計量で要約を示し、推定の不確実性評価のため信頼区間を示した。また、DOR、PFS 及び OS のパラメータ推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性は、有害事象の発現頻度並びにバイタルサイン、心電図、体重及び臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の変化を評価した。特に注目すべき有害事象として irAE 及び注入に伴う反応（infusion-related reaction; IRR）を評価した。

irAE の当初の解析は、事前に特定した ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）基本語の検索リストを利用するものであった。この検索リストは治験依頼者が維持管理するバージョン管理されたレポジトリー内に記録されており、解析のためにデータベースロック前に最終化された。

その後 irAE の定義を変更し、既定の MedDRA 基本語検索式及び有害事象の医学的レビューの 2 段階アプローチとした。免疫抑制療法・コルチコステロイド又はホルモン置換療法が実施された事象は irAE として評価した。有害事象にその他の明白な病因がない場合又は組織病理学検査若しくは生検で免疫性の事象に一致した場合も irAE とした。

また、IRR の当初の解析は、注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及び 1 型過敏症に対する MedDRA 基本語で構成される検索リストを利用するものであった。検索リストは治験依頼者が維持管理するバージョン管理されたレポジトリー内に記録されており、データベースロック前に、実施中の試験データの解析のため治験薬投与日（治験薬投与後）又はその翌日を発現日として最終化された。

その後 IRR の定義を変更し、構成する MedDRA 基本語を注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及び 1 型過敏症とし、さらに、IRR の定義を拡大し、投与日に発現し 2 日以内に回復した注入反応の潜在的症状に対する基本語（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹）を付加した。

2.1.2　試験の結果

2.1.2.1　被験者の内訳

被験者 125 名が本試験に登録され、スクリーニングを受けた。そのうち 88 名に治験薬が 1 回以上投与され、これらの被験者を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち、主解析のデータカットオフ時点（2016 年 3 月 3 日）で 26 名（29.5%）が治療を継続していた。

データカットオフ時点で 62 名（70.5%）が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は疾患進行が 50.0%、次いで死亡が 8.0%であった。2 名（2.3%）は有害事象（1 名は治験薬との因果関係が

否定された心嚢液貯留、もう 1 名は治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇）の発現により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った 62 名中 15 名（17.0%）は、試験を継続し追跡調査に移行した。データカットオフ時点で 47 名（53.4%）が試験を中止し、主な試験中止理由は死亡が 44.3%、同意撤回が 8.0%であった。

被験者の内訳を表 2.7.6- 2 に示す。

表 2.7.6- 2　　被験者の内訳（EMR100070-003 試験）

Disposition	Avelumab N (%)
Number of screened subjects	125
Subjects discontinued prior to the first study treatment[a]	37
Subject did not meet all eligibility criteria	29
Withdrew informed consent	2
Adverse event	1
Death	1
Other	4
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[a]	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)

Disposition	Avelumab N (%)
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[a]	47 (53.4)
Study reached predefined end	0
Lost to follow-up	1 (1.1)
Death	39 (44.3)
Withdrew consent	7 (8.0)
Other	0

a Reasons are presented in CSR Listing 16.2.1.1.
Source: CSR Table 15.1.1.1.

2.1.2.2　　ベースライン及び人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の被験者 88 名のうち、男性は 73.9%、女性は 26.1%であった。年齢の中央値は 72.5 歳であり、65 歳以上の高齢者が 75.0%を占めた。被験者の多く（92.0%）は白人であった。ベースラインの ECOG PS は全ての被験者で 0（55.7%）又は 1（44.3%）であった。

全被験者 88 名が本試験登録時に M1 転移性疾患を有していた。転移性疾患の初回診断からの期間の中央値は 10.4 ヵ月であり、本試験登録前の最後に PD が認められてからの期間の中央値は 1.3 ヵ月であった。全ての被験者が転移性疾患に対して 1 ライン以上の抗癌剤治療を受けており、ライン数の内訳は 1 ラインが 64.8%、2 ラインが 30.7%、3 ラインが 3.4%、4 ライン以上が 1.1%であった。転移性疾患に対する治療に加えアジュバント治療及び局所治療も含めた過去の抗癌剤治療のライン数は、1 ラインが 59.1%、2 ラインが 29.5%、3 ラインが 8.0%、4 ライン以上が 3.4%であった。

スクリーニング来院時の疾患の範囲は、IERC が識別した標的病変及び非標的病変に応じて分類され、病変部位は、63 名（71.6%）が皮膚及び粘膜、12 名（13.6%）がリンパ節のみ、4 名（4.5%）が皮膚のみであった。ベースライン時の内臓転移は 47 名（53.4%）に認められ、41 名（46.6%）には認められなかった。なお、「内臓」は皮膚及びリンパ節以外の部位、「皮膚」は皮膚、軟組織又は眼瞼と定義した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6- 3 に示す。

表 2.7.6- 3　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（EMR100070-003 試験）

Characteristic (ITT analysis set)	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)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
Other	0
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	
Yes	3 (3.4)
No	0
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)

Characteristic (ITT analysis set)	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	
0	49 (55.7)
1	39 (44.3)
Weight (kg)	
n	88 (100.0)
Mean±standard deviation	83.09±19.151
Median	82.85
Quartile 1; quartile 3	69.95; 93.15
Minimum; maximum	47.0; 153.1
Body mass index (kg/m^2)	
n	87 (98.9)
Missing	1 (1.1)
Mean±standard deviation	28.16±6.025
Median	27.50
Quartile 1; quartile 3	24.20; 29.90
Minimum; maximum	19.0; 56.2

Source: CSR Table 15.1.3.1.

ベースライン時のバイオマーカー

各カットオフ値での腫瘍 PD-L1 の発現状況を以下に示す。

- 染色強度を有する細胞が 1%以上：陽性 58 名（65.9%）、陰性 16 名（18.2%）、評価不能 14 名（15.9%）
- 染色強度を有する細胞が 5%以上：陽性 19 名（21.6%）、陰性 55 名（62.5%）、評価不能 14 名（15.9%）
- 染色強度 2+以上の細胞が 25%以上：陽性 4 名（4.5%）、陰性 70 名（79.5%）、評価不能 14 名（15.9%）
- PD-L1 ホットスポット、PD-L1 発現免疫細胞が 10%以上：陽性 14 名（15.9%）、陰性 57 名（64.8%）、評価不能 17 名（19.3%）

MCPyV の状態は、MCPyV IHC により 77 個の腫瘍検体を検査し、MCPyV ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction; PCR）により 71 個の検体を検査した。MCPyV IHC 及び MCPyV PCR のいずれの検査でも、半数以上の被験者が MCPyV 陽性であった（MCPyV IHC 52.3%、MCPyV PCR 51.1%）。IHC 及び PCR の両方の検査結果が得られた被験者は、PCR では陽性 45 名、陰性 21 名に対し、IHC では陽性 39 名、陰性 27 名であった。なお、MCPyV PCR を実施した被験者数が比較的少なかったが、ウイルス統合 DNA の同意が薬理ゲノミクス同意文書（任意）に含まれたために同意が得られない被験者がいたこと（12 名）又は検体が不十分であったことによるもので、サブグループ解析には MCPyV IHC のデータのみを用いる。

スクリーニング時に 64 名の被験者から採取された生検検体に対して、腫瘍の CD8 陽性 T 細胞の IHC を実施した。CD8 陽性 T 細胞の割合の平均値は、invasive margin で最も高く（6.6%）、次いで全腫瘍領域（2.8%）、及び腫瘍中心部（2.3%）であった。1 mm^2 当たりの CD8 陽性細胞の数は invasive margin で最も高く（425.9）、次いで全腫瘍領域（250.4）、及び腫瘍中心部（220.5）であった。

2.1.2.3　有効性

2.1.2.3.1　主要評価項目及び副次評価項目

有効性の中間解析の結果

治験実施計画書に従い、56 人目の被験者の治験薬投与開始 6 ヵ月後の 20■年 ■月 ■日をデータカットオフ日として有効性の中間解析を実施した。治験薬が投与された最初の 56 名を対象に解析した結果、主要評価項目である BOR は PR が 11 名、CR が 6 名であり、ORR は 30.4%（多重性を調整した 99.1%信頼区間：15.7～48.5%）と推定された。本中間解析で「ORR が 20%以下」の帰無仮説は棄却されず、計画どおり試験は継続された。

主解析の結果

主解析は、治験薬が 1 回以上投与され、最後の被験者の治験薬投与開始から最短 6 ヵ月の追跡調査を完了した 88 名の被験者を対象とした。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.7.6- 4 に示す。

被験者 88 名中 8 名（9.1%）が CR、20 名（22.7%）が PR と確定された結果、ORR は 31.8%（多重性を調整した 95.9%信頼区間：21.9～43.1%）であった。奏効は 28 名に認められ、閾値である 26 名以上を満たしたことから、帰無仮説「ORR が 20%以下」は棄却された。

腫瘍量の大きい被験者及びベースライン時に内臓転移がみられた被験者で奏効が認められた。内臓転移がみられた被験者 47 名のうち、16 名（34.0%）で奏効がみられ、そのうち 2 名（4.3%）が CR、14 名（29.8%）が PR と判定された。ベースライン時の腫瘍最長径和（sum of the longest diameter; SLD）の上位 25%値に含まれた被験者 19 名のうち、3 名（15.8%）で奏効がみられ、そのうち 1 名が CR、2 名が PR であった。被験者 1 名は外観を損なう頸部腫瘍があったが、RECIST に従って PR と判定され、写真での評価でも視覚的に明らかなほど劇的に縮小した。

アベルマブの治療効果には持続性があり、奏効がみられた被験者 28 名中 23 名（82.1%）が主解析のデータカットオフ時点でも奏効が持続していた［中央値は未到達、（95%信頼区間：8.3 ヵ月～推定不能）、範囲：2.8+～17.5+ヵ月］。Kaplan-Meier 推定の結果、6 ヵ月以上持続した奏効の割合は 92%（95%信頼区間：70～98%）と推定された。

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上標的病変が評価された被験者 64 名のうち、17 名（26.6%）にベースライン時の腫瘍量から 70%以上の縮小がみられ、5 名（7.8%）は完全に寛解（100%縮小）した。奏効は早期にみられ、大半の被験者（78.6%、28 名中 22 名）では初回評価時（治験実施計画書で Week 7 と規定）に確認され、奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。

アベルマブの投与中止後も 9 ヵ月を超えて持続した CR イベントが 1 件、8 ヵ月を超えて持続した PR イベントが 1 件認められたほか、その他の CR／PR イベントのうち 3 件はデータカットオフ時点でも持続しており、投与中止後の効果持続を示す結果が得られた（なお、奏効がみられた被験者で、疾患進行以外の理由で投与を中止した後、他の抗癌剤治療の追加が報告された被験者はいな

い)。さらに、4 名の被験者では、最初に PR と判定されたが、その後 6～14 週の間に CR と判定された。

表 2.7.6- 4　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果（EMR100070-003 試験）

Efficacy Parameter (ITT analysis set)	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Primary endpoint	
Best overall response	
Complete response, n (%)	8 (9.1)
Partial response, n (%)	20 (22.7)
Stable disease, n (%)	9 (10.2)
Non-complete response / non-progressive disease, n (%)	1 (1.1)
Progressive disease, n (%)	32 (36.4)
Not evaluable[a], n (%)	18 (20.5)
Objective response rate (CR + PR) %, (95.9% CI)[b]	31.8 (21.9, 43.1)
Secondary endpoints	
Duration of objective response (CR or PR)	
Median, months (range)	NR (2.8, 17.5)
Proportion of responses with duration of ≥ 6 months, % (95% CI)[c]	92 (70, 98)
Proportion of responses with duration of ≥12 months, % (95% CI)[c]	74 (47, 89)
6 month durable response rate, % (95% CI)[d]	29.1 (19.5, 38.8)
Response status (CR or PR)	
Proportion of subjects with objective response at 6 months, % (95% CI)[b]	30.7 (21.3, 41.4)
Proportion of subjects with objective response at 12 months, % (95% CI)[b]	20.7 (8.0, 39.7)
Progression-free survival	
Median, months (95% CI)	2.7 (1.4, 6.9)
6-month progression-free rate, % (95% CI)[c]	40 (29, 50)
12-month progression-free rate, % (95% CI)[c]	30 (19, 41)

Efficacy Parameter (ITT analysis set)	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Overall survival	
Median, months (95% CI)	11.3 (7.5, 14.0)
6-month survival rate, % (95% CI)[c]	69 (58, 78)
12-month survival rate, % (95% CI)[c]	48 (35, 60)

CI: confidence interval; CR: complete response; IERC: Independent Endpoint Review Committee; ITT: Intent-to-Treat; N: number of subjects; NR: not reached; PR: partial response.
Note: The ITT analysis set included 1 subject who had a BOR of progressive disease with a protocol deviation of having received (and progressed) a prior T-cell co-regulator agonist (experimental 4-1BB antibody).
a Eighteen subjects were not evaluable for BOR according to IERC assessment for the following reasons: 14 subjects with no post-Baseline assessment, 2 subjects with all post-Baseline assessments with an overall response of not evaluable due to insufficient / missing radiologic scans, 1 subject with new anticancer therapy started prior to first post-Baseline assessment, and 1 subject with SD of insufficient duration.
b Exact CI using the Clopper-Pearson method, with a 95.9% CI for ORR adjusting for multiplicity in primary analysis.
c Based on Kaplan-Meier estimates.
d Product of ORR and 6 month Kaplan-Meier estimate of duration of response (post-hoc analysis)
Source: CSR Table 15.2.1.1.1, Table 15.2.2.1, Table 15.2.3.1, Table 15.2.4.1, Table 15.2.5.1, Table 15.2.5.2, Table 15.2.13.1

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味のある ORR が認められ（範囲：11.1～52.6%）、全ての解析結果で信頼区間の重なりがみられた。サブグループ因子内では、以下の各因子で最も大きな差がみられた。

- 過去の化学療法のライン数：1 ライン（40.4%）、2 ライン以上（19.4%）
- 転移性疾患に対する過去の化学療法のライン数：1 ライン（38.6%）、2 ライン以上（19.4%）
- 1%以上の PD-L1 腫瘍発現：陽性（34.5%）、陰性（18.8%）
- 5%以上の PD-L1 腫瘍発現：陽性（52.6%）、陰性（23.6%）

ベースライン時の内臓転移の有無及びリンパ節・非リンパ節の病変では被験者間で ORR に臨床的に意味のある差は認められなかった。既知・未知の主要病変に代替して皮膚・非皮膚病変を探索的に検討したが、差は認められなかった。

IHC による MCPyV 腫瘍状態の影響はほとんどみられなかった。PD-L1 と MCPyV の複合腫瘍状態では信頼区間の大きな重なりが認められたことから、結論は得られなかった。概して、全ての腫瘍 PD-L1、MCPyV、及び PD-L1／MCPyV バイオマーカーサブグループの複合では、奏効が認められた。SLD で測定した腫瘍サイズの上位 25%に含まれる被験者では治療効果が低くなる傾向がみられたが、前述のとおり信頼区間は広範囲に重なっていた。

視覚的評価では、いずれのパラメータでも、IERC が判定した BOR とベースライン時の CD8 陽性 T 細胞密度との間に明らかな関連はみられなかった。

2.1.2.3.2　探索的評価項目

- 直近の抗癌剤治療での TTP と本試験の PFS の比較：転移性疾患に対する直近の抗癌剤治療での TTP と比較したとき、ガンマ分布を用いた単変量共用 frailty モデルに基づくハザード比は 0.70（95%信頼区間：0.50～1.00）、共変量を追加したガンマ分布を用いた共用 frailty モデルに基づくハザード比は 0.64（95%信頼区間：0.45～0.91）であった。直近の抗癌剤治療での TTP の中央値 3.8 ヵ月（95%信頼区間：2.8～4.7 ヵ月）と比較してアベルマブの PFS の中央値は 2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.4～6.9）と短かったことに反して、各ハザード比はアベルマブ投与時の PFS に有利な結果となった。これはアベルマブの PFS 曲線には奏効の持続によるプラトーが観察され、PFS 曲線が 2 相性であることから説明できる。
- 腫瘍縮小：標的病変の縮小は、ほとんどの場合投与開始後 6 週間以内に始まった。わずかな被験者で標的病変はベースラインから 20%以上増大した後に縮小に転じた。被験者 88 名のうち、1 名に「偽増悪」がみられ、RECIST に従って PD を認めた後に腫瘍が縮小し PR となった。

健康関連 QOL EQ-5D 及び FACT-M

- スクリーニング時に、72 名（81.8%）が EQ-5D を実施し、70 名（79.5%）が FACT-M を実施した。Week 25 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。試験期間全体を通し、回答可能な被験者の 60%以上が患者報告アウトカムの質問表を実施した。しかしながら、患者報告アウトカムデータが得られた被験者割合は、特に Week 25 以降では限定的であり、このことがバイアスとなった可能性がある。
- EQ-5D 視覚アナログ尺度若しくは EQ-5D Index スコア、又は FACT-M スコアで測定した被験者の健康状態全般に大きな変化はみられず、被験者の健康関連 QOL は経時的に安定していることが示唆された。
- Week 7 に、臨床効果（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）の間に正の関連がみられた。相関係数は EQ-5D Index スコア、Functional Well-Being、FACT-M Trial Outcome Index、FACT-G 及び FACT-M 合計スコアで最も大きかった。被験者数は後の評価時点では少なくなったが、投与期間を通して結果は同様であった（Week 13、Week 19、Week 25）。
- 上記の関連から、単変量線形回帰モデルに基づき導出される結果として、30%の腫瘍縮小は、臨床的に意味のある改善として予測された Week 7 の FACT-M 合計スコアの平均 7 ポイントの改善に対応していた［Week 7 に腫瘍サイズの変化がない場合に対し、回帰係数 0.233（95%信頼区間：−0.402～−0.063）で外挿］。

2.1.2.4　薬物動態

本試験ではアベルマブ濃度のスパースサンプリングデータを用いた。アベルマブ濃度の幾何平均値は静脈内投与終了時で 235 μg/mL、初回投与終了後のトラフでは 18.5 μg/mL であった。静脈内投

与終了時の濃度及びトラフ濃度は経時的に上昇した。測定値のばらつきが大きく、Week 24 以降の測定時点では評価可能なデータ数が限られていたことから、確定的な結論は得られていない。

2.1.2.5　免疫原性

評価可能な抗薬物抗体（anti-drug antibody; ADA）検体が 1 点以上得られた被験者 88 名のうち、3 名はいずれかの時点で ADA 陽性であった。同一被験者内では ADA 検出後に PK の変化はみられなかったものの、セロコンバージョンの発生頻度が少ないことから確実な結論は得られていない。

2.1.2.6　安全性

2.1.2.6.1　有害事象

投与期間の中央値は 23.15 週であり、投与回数の中央値は 7.0 回であった。

転移性 MCC を有する高齢の被験者に対するアベルマブ投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡はなかった。治験薬との因果関係が否定できない他の重篤な有害事象は 5 名（5.7%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 4 名（4.5%）に認められ、Grade 4 の有害事象は認められなかった。2 名（2.3%）は有害事象（トランスアミナーゼ上昇、心嚢液貯留）の発現のため治験薬の投与が中止された。

有害事象の要約を表 2.7.6- 5 に示す。

表 2.7.6- 5　有害事象の要約（EMR100070-003 試験）

Number of Subjects with any:	Avelumab N=88 n (%)
TEAE[a]	86 (97.7)
Related TEAE[b]	62 (70.5)
Serious TEAE	36 (40.9)
Related serious TEAE	5 (5.7)
TEAE, Grade ≥ 3	54 (61.4)
Related TEAE, Grade ≥ 3[c]	4 (4.5)
TEAE leading to death	8 (9.1)
Related TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (2.3)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (1.1)
Treatment-emergent irAE[d]	14 (15.9)
Related treatment-emergent irAE[d]	11 (12.5)
Treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)
Related treatment-emergent IRR[d]	19 (21.6)

irAE: immune-related adverse event; IRR: infusion-related reaction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Note: One additional related AE led to discontinuation; however, the onset was > 30 days past last treatment administration and therefore did not qualify as a treatment-emergent event; the event was a sequelae (Grade 1 increase in creatinine) of a related TEAE (Grade 2 tubulointerstitial nephritis) for which treatment with avelumab had been delayed.
a TEAEs are defined as events that started during the time from the first dose of study drug to the last dose date + 30 days or earliest date of subsequent anticancer drug therapy minus 1 day, whichever occurred first.
b Related TEAEs are defined as events with a relationship of missing, unknown, or yes.
c No Grade 4 treatment-related TEAEs were reported.
d irAEs were identified according to a 2-level approach using predefined MedDRA Preferred Term queries as well as a medical review evaluating corticosteroid use and possible alternative etiologies. Infusion-related reactions were identified using MedDRA Preferred Terms of infusion-related reaction, drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, hypersensitivity, type 1 hypersensitivity, and additional potential symptoms of infusion reactions (ie, Preferred Terms of pyrexia, chills, flushing, hypotension, dyspnoea, wheezing, back pain, abdominal pain, and urticaria) occurring on the day of the infusion and resolving within 2 days.
Source: CSR Table 15.3.1.1.

MedDRA 器官別大分類及び基本語別の全ての有害事象の一覧並びに治験薬との因果関係が否定できない有害事象の一覧を付録 3.1 の表 2.7.6- 30 及び表 2.7.6- 31 にそれぞれ示す。

全体に、比較的よくみられた有害事象（発現率 15%以上）は、疲労（33 名、37.5%）、下痢（20 名、22.7%）、悪心（18 名、20.5%）、食欲減退（17 名、19.3%）、末梢性浮腫（16 名、18.2%）、便秘及及び咳嗽（各 15 名、17.0%）、関節痛（14 名、15.9%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 5%以上）は、疲労（21 名、23.9%）、注入に伴う反応（13 名、14.8%）、悪心及び下痢（各 8 名、9.1%）、無力症（7 名、8.0%）、発疹（6 名、6.8%）、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹（各 5 名、5.7%）であった。

発現率が 2.5%以上の重篤な有害事象は、急性腎不全及び疾患進行各 4 名（4.5%）、貧血 3 名（3.5%）であった。なお、疾患進行に加え、悪性新生物進行及び新生物進行も各 1 名（各 1.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5 名（5.7%）に 6 件認められた。

ほとんどの有害事象は治験薬に対する措置を要しないか、措置（休薬又は注入速度低下）により管理可能であった。被験者 1 名に治験薬との因果関係が否定できないトランスアミナーゼ上昇が発現し、治験薬の投与が中止された。また、投与期終了後、1 名に Grade 1 の血中クレアチニン増加が発現し、試験の中止に至った（発現日が最終投与後 30 日を超えていたため治験薬投与後に発現した事象として集計されなかった）。被験者は Grade 2 の尿細管間質性腎炎を発現しており（治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されず、消失するまで治験薬の投与が延期されていた）、これに伴う事象であると考えられた。

データカットオフ時点（2016 年 3 月 3 日）で、治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が確認された被験者は 12 名（13.6%）であった。主な死因は、不明の 1 名を除きいずれも疾患進行であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の理由で死亡した被験者及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録 3.2.1 に示す。

2.1.2.6.2　特に注目すべき有害事象

irAE 及び IRR を特に注目すべき有害事象として定義した。20[redacted]年[redacted]月に行われた当局との事前相談の結果、本報告のためにデータを移送し当初の解析を実施した後、それぞれの同定基準を変更した。変更後の基準に従い、irAE は事前に規定した MedDRA 基本語検索式による同定に加え、コルチコステロイドの使用及び考えられる他の病因を評価する医学的レビューの 2 段階アプローチにより同定した。IRR は、MedDRA 基本語の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症、1 型過敏症に加え、投与日に発現し 2 日以内に回復した注入反応の潜在的症状に対する基本語（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹）として同定した。

変更後の定義及び医学的レビューの結果を用いて、irAE 及び IRR の解析を再度実施した。今後の解析では変更後の定義を使用するため、本報告では変更後の定義に基づく結果のみを示す。

注入に伴う反応（IRR）

本試験でみられた IRR の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、管理可能であった。IRR で治験薬の投与中止に至った事象はなく、ほとんどが発現日に回復した。いずれも初回又は 2 回目の投与時に初めて発現し、大半が初回投与時に発現した。

IRR の発現状況を表 2.7.6- 6 に示す。

表 2.7.6- 6　　IRR の発現状況（EMR100070-003 試験）

	Avelumab N=88 (100%) n (%)
Subjects with one or more infusion-related reaction[a]	19 (21.6)
Grade 1	5 (5.7)
Grade 2	14 (15.9)
Grade 3 to 5	0
Time relative to first onset	
Infusion 1	16 (18.2)
Infusion 2	3 (3.4)
Infusion 3 or later	0

IRR: infusion-related reaction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.
a Infusion-related reactions were identified using MedDRA Preferred Terms of infusion-related reaction, drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, hypersensitivity, type 1 hypersensitivity, and additional potential symptoms of infusion reactions (ie, Preferred Terms of pyrexia, chills, flushing, hypotension, dyspnoea, wheezing, back pain, abdominal pain, and urticaria) occurring on the day of the infusion and resolving within 2 days.
Source: CSR Table 15.3.1.20.

免疫関連有害事象（irAE）

14 名（15.9%）の被験者で治験薬の投与開始後に irAE の発現がみられた。よくみられた irAE は、免疫性甲状腺障害（5 名、5.7%）［内訳は甲状腺機能低下症（4 名、4.5%）及び甲状腺機能亢進症（2 名、2.3%）］及び免疫性発疹（5 名、5.7%）であった。さらに、免疫性大腸炎に分類される irAE が 2 名（2.3%）にみられ、いずれも基本語で下痢として報告された。免疫性肝炎（基本語：トランスアミナーゼ上昇）及び免疫性腎炎・腎機能障害（基本語：尿細管間質性腎炎）は各 1 名（1.1%）にみられた。Grade 3 以上の irAE はトランスアミナーゼ上昇の 1 件のみであった。

irAE の発現状況を表 2.7.6- 7 に示す。

表 2.7.6- 7　　irAE の発現状況（EMR100070-003 試験）

Primary Subcategory[a] Preferred Term	Avelumab N=88 (100%) n (%)	
	All	Grade ≥ 3
Subjects with one or more treatment-emergent irAE[b]	14 (15.9)	1 (1.1)
Immune-mediated Endocrinopathies: Thyroid Disorders	5 (5.7)	0
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	0
Immune-mediated Rash	5 (5.7)	0
紅斑	1 (1.1)	0
そう痒症	1 (1.1)	0
発疹	3 (3.4)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0
Immune-mediated Colitis	2 (2.3)	0
下痢	2 (2.3)	0
Immune-mediated Hepatitis	1 (1.1)	1 (1.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)
Immune-mediated Nephritis and Renal Dysfunction	1 (1.1)	0
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0
Immune-mediated Endocrinopathies: Adrenal Insufficiency	0	0
Immune-mediated Endocrinopathies: Pituitary Dysfunction	0	0
Immune-mediated Endocrinopathies: Type 1 Diabetes Mellitus	0	0
Immune-mediated Pneumonitis	0	0

irAE: immune-related adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a TEAEs were coded using the MedDRA Version 18.1.

b A subject may have more than one event within a class.

Source: CSR Table 15.3.1.19.

2.1.2.6.3　臨床検査値異常

血液学的検査及び血液生化学検査項目の平均値及び中央値は、血中尿素窒素、ナトリウム及びトリアシルグリセロールリパーゼでベースライン時に正常範囲内であったものが投与終了時に正常範囲外となったが、臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。

臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。血液学的検査でみられた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、貧血［Grade 3：9 名（10.2%）］、リンパ球数減少［Grade 3：13 名（14.8%）、Grade 4：5 名（5.7%）］、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少［いずれも Grade 3：1 名］であった。血液生化学検査で 5%以上の被験者にみられた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［Grade 3：6 名（6.8%）］、高血糖［Grade 3：7 名（8.0%）］及び低ナトリウム血症［Grade 3：11 名（12.5%）］であった。血液生化学検査で Grade 4 以上の臨床検査値異常はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（asparate aminotransferase; AST）増加及びリパーゼ増加が各 1 名（1.1%）のみであった。

血液学的検査の重篤な有害事象は 5 名（5.7%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血液生化学検査の重篤な有害事象は Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇、Grade 3 の低ナトリウム血症及び Grade 4 の肝損傷が各 1 名であり、Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.1.2.6.4　バイタルサイン

バイタルサイン（体温、体重、心拍数、収縮期／拡張期血圧、呼吸数）のベースラインからの変動に、アベルマブ投与による影響を示す根拠は認められなかった。

バイタルサインの重篤な有害事象として Grade 2 の呼吸困難が 2 名、Grade 1 の頻脈が 1 名に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.1.3　結論

- 一次化学療法以降に進行した転移性 MCC を有する患者を対象にアベルマブを投与したときの ORR は 31.8%（多重性を調整した 95.9%信頼区間：21.9～43.1%）であり、アベルマブは臨床的に意味のある強い抗腫瘍活性を示した。被験者 88 名中 8 名（9.1%）が CR と判定された。
- アベルマブは以下に示すとおり、著しい奏効持続性を示した。
  - ORR 31.8%及び Kaplan-Meier 推定による 6 ヵ月以上持続した奏効の割合 92%から推定される 6 ヵ月持続的奏効率は 29.1%であった（95%信頼区間：19.5～38.8%）。
  - データカットオフ時点で被験者の多くは奏効が持続しており、DOR の中央値は未到達（95%信頼区間：8.3 ヵ月～推定不能）であった。
  - 6 ヵ月間無増悪であった被験者の割合は 40%（95%信頼区間：29～50%）であった。
- アベルマブ投与時の PFS は、直近の抗癌剤治療での TTP に比べ長い傾向がみられ、本非無作為化試験条件での臨床的活性を支持する結果であった。
- アベルマブの投与中止後も腫瘍縮小効果が持続することが示された。CR イベント 1 件は投与中止後 9 ヵ月、PR イベント 1 件は投与中止後 8 ヵ月をそれぞれ超えて持続した。その他の CR／PR イベントのうち 3 件も投与中止後に奏効が持続しており、データカットオフ時点で継

続中であった（奏効がみられたが疾患進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者のうち、他の抗癌剤治療の開始が報告された被験者はいなかった）。さらに、4 名は最初の判定では PR であったがアベルマブの追加投与で CR と判定された。

- 以下の理由から、アベルマブは臨床的に意味のある治療効果を有すると考えられた。
  - 腫瘍量の最も大きい被験者で奏効がみられた（腫瘍サイズの上位 25%に含まれる被験者 19 名のうち CR 1 名及び PR 2 名）。
  - 内臓転移を有した被験者 47 名中 16 名（34.0%）で奏効がみられ、そのうち 2 名は CR と判定された。
  - ベースライン時のリンパ節の状態に依存しなかった。ベースライン時にリンパ節の病変を有さなかった 69 名中 21 名（30.4%）で奏効がみられた。
  - 腫瘍縮小効果は大きく、評価可能な被験者のうち 26.6%の被験者で 70%を超える腫瘍サイズの縮小が認められた。
  - 早期に奏効がみられ、奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。
- 奏効は、腫瘍 PD-L1 発現状態又は腫瘍 MCPyV の状態に依存しなかった。PD-L1 発現判定のいずれのカットオフ値（1%、5%）でも、PD-L1 陽性の被験者で奏効率が高い傾向がみられた。しかしながら、PD-L1 陰性の各サブグループで意味のある ORR が得られ、腫瘍の CD8 の状態は奏効には関連しないと考えられた。
- サブグループ解析では、各サブグループに該当する被験者が少なく信頼区間の幅が広かったことから、最終的な結論は得られなかった。過去の化学療法のライン数で最も大きな差がみられ（1 ライン：ORR=40.4% ; 2 ライン以上：ORR=19.4%）、ライン数が多いほど奏効率が低かった。また、腫瘍 PD-L1 陰性及び腫瘍サイズの上位 25%の被験者で奏効率が低い傾向がみられた。ECOG PS、性別、年齢、地域、診断からの期間、ベースライン時の内臓疾患の有無、ベースライン時のリンパ節疾患の有無、又は皮膚／非皮膚での主な腫瘍の有無の各因子では差はみられなかった。
- Kaplan-Meier 推定による 6 ヵ月以上持続した奏効の割合は、評価可能なサブグループで 84～100%であり、奏効の持続がみられた。
- 臨床効果（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）の間には正の関連があり、主に Week 7 に認められた。

高齢者が多数を占める本試験の被験者集団でアベルマブによる治療の忍容性は概ね良好であった。

- ほとんどの有害事象は治験薬の投与に対する措置を必要としないか、一時的な休薬、注入速度の低下等の措置で管理可能であった。
- irAE はほとんどが Grade 1～2 であり管理可能であった。irAE の発現により治験薬の投与が中止された被験者は 1 名のみであった（Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇）。さらに、1 名は投与期終了後に免疫性の尿細管間質性腎炎の発現に起因する血中クレアチニン増加を発現したため、試験を中止した。
  - IRR はいずれも Grade 1～2 であり、概して注入速度の低下で管理可能であった。2 名を除き、いずれの被験者でも発現日に回復した。

2.2　EMR 100070-001 試験（評価資料）

2.2.1　試験方法の概略

試験の標題：転移性又は局所進行性の固形癌を有する被験者及び選択した対象疾患に拡張した被験者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の安全性、忍容性、薬物動態、生物学的活性及び臨床的活性を検討する第 I 相非盲検複数用量漸増試験

治験実施施設及び地域：134 施設（ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、韓国、台湾、中国、イギリス、米国）

試験期間：試験開始日：2013 年 1 月 31 日（最初の被験者の組入れ日）
試験終了日：実施中（本解析時のデータカットオフ日：2015 年 11 月 20 日）
用量漸増完了日：20■年■月 ■ 日（最後の被験者の最終投与日+30 日）

試験の相：第 I 相

目的

本中間報告は、用量漸増パートの最終的な解析結果を示すとともに、継続中の拡張パートでの安全性、PK 及び免疫原性について、2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点での予備的な結果を示すことを目的とする。本中間報告では本試験でこれまでに観察されたアベルマブの全般的な安全性及び PK プロファイルを検討することを意図しており、拡張パートの有効性及び個々のコホートの結果は示していない。

主要目的

- アベルマブの安全性及び忍容性を評価し、転移性又は局所進行性の固形癌を有する被験者に対するアベルマブの最大耐用量（maximum tolerated dose; MTD）を決定する
- 有効性拡張コホート［卵巣癌、尿路上皮癌、胃癌又は胃食道接合部癌（3 次療法）、頭頸部扁平上皮癌］を対象に、BOR を RECIST 1.1 に従って評価する

副次目的

- アベルマブの PK プロファイルを明らかにし、曝露量と標的占有率との相関を検討する
- アベルマブの免疫原性を評価し、曝露量及び生物学的活性との相関を検討する
- BOR 及び PFS を RECIST 1.1 に従って評価する
- irBOR 及び irPFS を RECIST 1.1 に基づく modified irRC に従って評価する
- OS を評価する
- アベルマブに対する血中／血清中の生物学的応答を評価する
- 腫瘍の PD-L1 発現と BOR の関連を評価する
- 可溶性因子（例：サイトカインプロファイル、可溶性 PD-1、可溶性 PD-L1）及び免疫細胞プロファイリング（例：ナチュラルキラー細胞、好中球、リンパ球）の変化を検討する

探索的目的（有効性拡張コホートのみ）

- サイトカインプロファイルの変化を検討する
- 遺伝子発現プロファイリングにより遺伝子発現の変化を探索する

試験デザイン

本試験は用量漸増非盲検第 I 相試験であり、用量漸増パートに続き複数の固形癌を対象疾患とする並行群にコホートを拡張した。

用量漸増パートは標準的な用量漸増「3+3」コホートデザインを用い、1 mg/kg 隔週投与で開始し 10 mg/kg まで漸増した。10 mg/kg が投与された被験者 6 名は用量制限毒性（dose limiting toxicity; DLT）観察期を終了し、10 mg/kg での安全性が確認された後、15 mg/kg コホート（1 名に DLT が観察された場合）又は 20 mg/kg コホート（DLT が観察されなかった場合）に組み入れることとした。15 mg/kg 又は 20 mg/kg の各用量コホートに対し、他のコホートに用いた方法で治験薬の安全性、PK、標的占有率及び薬力学的活性を評価した。

拡張パートには以下の固形癌を対象とする 16 コホートがあり、非小細胞肺癌、胃癌又は胃食道接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、副腎皮質癌、中皮腫、腎細胞癌、尿路上皮癌を含む。

2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点で用量漸増パートは完了しており、拡張パートへの組入れを実施中であった。本報告では用量漸増パートの最終結果及び継続中の拡張パートの安全性の中間解析結果を示す。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：用量漸増パート 18～60 名、拡張パート 1610 名

解析時：用量漸増パート 53 名、拡張パート 1437 名

対象集団（選択基準の概要）

用量漸増パートの主な選択基準：

- 文書による同意が得られている
- 18 歳以上の男性又は女性である
- 転移性又は局所進行性の固形癌が組織学的又は細胞学的に確定されており、標準療法が存在しない又は標準療法で効果がみられなかった患者。保存検体の利用又は新たな生検の実施は任意とした。
- 登録時に ECOG PS が 0 又は 1 であり、余命が 3 ヵ月以上と推定される
- RECIST 1.1 に従って評価可能な 1 次元測定可能病変を 1 ヵ所以上有する患者。ただし、転移性の去勢抵抗性前立腺癌患者又は乳癌患者は 1 次元測定可能病変がなくとも客観的根拠があれば組入れ可とした。
- 十分な血液学的機能、肝機能及び腎機能を有する患者

拡張パートの主な選択基準：

- 文書による同意が得られている
- 18 歳以上の男性又は女性である
- 最終ライン治療実施後で再発、治療抵抗性又は進行性の疾患を有する被験者。ただし、非小細胞肺癌（ファーストライン）及び胃癌又は胃食道接合部癌を主コホートとする被験者は最終ライン治療後の進行を要件としない。具体的には、以下の要件を満たすこと。

主な拡張コホート：

- 白金製剤を含む 2 剤併用療法後の非小細胞肺癌：組織学的又は細胞学的に確定したステージ IIIB 又はステージ IV の非小細胞肺癌で、1 ラインの白金併用化学療法の実施後に進行していること。被験者は転移性疾患に対して 1 ラインのみの白金製剤を含む 2 剤併用療法を受けていること（すなわち、白金製剤併用レジメンでアジュバント療法を実施した場合は、転移性疾患を対象としていないため不適格とした)。本コホートへの組入れは米国のみで実施した。
- 非小細胞肺癌（ファーストライン）：組織学的に確定したステージ IV（7th International Association for the Study of Lung Cancer による分類）又は再発の非小細胞肺癌を有すること。被験者は転移性疾患又は再発に対する治療を受けていないこと。上皮増殖因子受容体遺伝子変異又は未分化リンパ腫キナーゼ遺伝子転座／再配列を活性化していないこと（状態が不明な場合は非扁平細胞の組織学的検査を実施することとした)。
- 胃癌又は胃食道接合部癌：組織学的に確定した切除不能な局所進行性若しくは転移性の胃癌又は胃食道接合部の腺癌を有すること。進行の有無によらず転移性疾患に対する 1 次化学療法が実施されていること。転移性疾患に対する治療歴が 1 ライン以下であること。トラスツズマブの投与歴がないこと（ただし、ヒト上皮増殖因子受容体 2 陽性は許容した)。ネオアジュバント化学療法として白金製剤を含む 2 剤又は 3 剤併用療法を実施したが外科手術には至らなかった被験者は適格とした。
- 転移性乳癌：組織学的に確定した局所進行性又は転移性乳癌で、標準療法に対して治療抵抗性又はその実施後に進行した腫瘍を有すること。転移性疾患に対する細胞毒性療法による治療歴が 3 ライン以下であること。禁忌でない場合はタキサン及びアントラサイクリンの投与歴があること。

副次的拡張コホート：

- 結腸直腸癌：組織学的又は細胞学的に確定した再発又は治療抵抗性の転移性結腸直腸癌で、オキサリプラチン／フルオロピリミジン及び（又は）イリノテカン／フルオロピリミジン、並びに適格な場合はセツキシマブ（Erbitux）及びベバシズマブ（Avastin）を含む前治療が奏効していないこと。本コホートへの組入れは米国のみで実施した。
- 去勢抵抗性前立腺癌：組織学的又は細胞学的に確定した無症候性又は症候が最小限の転移性の去勢抵抗性前立腺癌を有すること。疾患（測定可能病変又は非測定可能病変）の客観的証拠があること。精巣摘出術を受けていない被験者では、テストステロンが去勢レベル（50 ng/dL 以下）まで安定的に抑制されていること。本コホートへの組入れは米国のみで実施した。

- 黒色腫：組織学的又は細胞学的に確定したステージ IIIc 又は IV の切除不能な黒色腫を有し、転移性疾患に対する 1 ライン以上の標準療法で奏効していないこと。
- 卵巣癌：組織学的又は細胞学的に確定した再発又は治療抵抗性のステージ III～IV の卵巣上皮、卵管又は腹膜の癌を有すること。アジュバント療法又は転移性疾患に対する治療の実施後に病勢進行が認められること。
- 副腎皮質癌：組織学的又は細胞学的に確定した転移性副腎皮質癌を有すること。転移性疾患に対する全身療法による白金製剤療法を含む 1 ライン以上の治療歴を有すること。
- 中皮腫：組織学的又は細胞学的に確定した切除不能な中皮腫（肋膜又は腹膜）を有すること。疾患進行後に白金製剤 - ペメトレキセドを含むレジメン又は白金製剤を含むレジメンに続きペメトレキセドが投与され（又はその逆も可）、病勢進行が認められること。放射線未照射の測定可能病変が 1 ヵ所以上存在すること。
- 尿路上皮癌：局所進行性又は転移性の尿路移行上皮癌（腎盂、尿管、膀胱、尿道を含む）の組織学的又は細胞学的記録があること。手術不可能な局所進行性又は転移性尿路上皮癌又は再発に対して、シスプラチン化学療法が不適格又は 1 ライン以上の白金製剤を含むレジメンでの治療後に進行がみられた被験者は許容した。
- 腎細胞癌（ファーストラインから拡張可能なセカンドライン）：組織学的又は細胞学的に確認された転移性の腎細胞癌で、淡明細胞型の成分を有すること。測定可能病変が存在すること。転移性腎細胞癌に対するファーストラインの全身療法レジメンで奏効していないこと（ファーストラインとして組み入れられた被験者を除く）。

有効性拡張コホート：

- 胃癌又は胃食道接合部癌（サードライン）
- 卵巣癌（白金抵抗性及びリポソーマルドキソルビシン前治療薬）
- 尿路上皮癌（白金不適合又は 1 ライン以上の白金併用療法実施後に進行）
- 頭頸部扁平上皮癌（白金不適合又は 1 ライン以上の白金併用療法実施後に進行）

- 登録時に ECOG PS が 0 又は 1 であり、余命が 3 ヵ月以上と推定される
- RECIST 1.1 に従って評価可能な 1 次元測定可能病変を 1 ヵ所以上有する。ただし、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者は 1 次元測定可能病変がなくとも客観的根拠があれば組入れ可とした。
- 十分な血液機能、肝機能及び腎機能を有する

治験薬及び投与方法
被験薬、用法及び用量、投与期間
アベルマブは濃度 10 mg/mL 含有量 80 mg 又は濃度 20 mg/mL 含有量 200 mg の製剤として供給された。
用量漸増パートでは、アベルマブ 1、3、10 及び 20 mg/kg を各用量コホートの被験者に投与した。拡張パートの用量として 10 mg/kg が選択された。
被験者にアベルマブを 2 週間に 1 回、1 時間（−10 分／+20 分、すなわち 50～80 分）かけて静脈内投与した。

治験責任医師、治験審査委員会及び独立倫理委員会にレターが送付された 2014 年 1 月 29 日以前は、抗ヒスタミン剤及びパラセタモールの前投薬は任意であったが、レター受領後から必須とされた。抗ヒスタミン剤及びパラセタモール（アセトアミノフェン）［例：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びパラセタモール（アセトアミノフェン）500～650 mg 静注又は等価な経口剤］をアベルマブ投与の約 30～60 分前に投与することが治験実施計画書改訂 7（2014 年 7 月 30 日付治験実施計画書第 8 版）で規定された。本前投薬レジメンは実施医療機関の基準及びガイドラインに基づいて適宜変更可とした。

アベルマブの投与は、病勢進行若しくは受容できない毒性が認められるまで、又は試験／投与中止基準に該当するまで継続された。CR が認められた被験者は、CR の判定後、治験責任医師の判断により最長 24 ヵ月間投与を継続できるものとした。24 ヵ月を超えて治療を継続することが被験者の益になると治験責任医師が判断した場合は、治験依頼者の医学専門家と協議したうえで許可された。被験者が CR を達成し既に治験薬投与を終了していた場合でも、投与時と同じ用量及びスケジュールで再開できるものとした。

被験者が CR を達成しアベルマブの投与を終了した後、試験終了前に病勢進行が認められた場合は、治験責任医師の判断により、治験依頼者の医学専門家の同意を得たうえで 1 回に限り投与時と同じ用量及びスケジュールで再開できるものとした。ただし、初回治療で毒性の発現により治験薬の投与中止に至った場合は再開不可とした。治療を再開した被験者は試験を継続し、治験実施計画書の評価スケジュールに規定された疾患進行が認められるまでのスケジュールに従って観察された。

対照薬、用法及び用量、投与期間

該当しない。

評価項目

有効性

- 有効性拡張コホートに組み入れられた被験者を対象に、RECIST 1.1 に従って IERC により判定された BOR

薬物動態

- $AUC_{0\text{-}336\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$、λz、C_{max}、t_{max}、及び $t_{1/2}$ を含む PK パラメータ。血清中アベルマブ濃度の解析用検体は、試験全体を通して様々な時点で全被験者から採取した。

薬力学

- 受容体占有率（薬力学）：用量漸増パートで連続的に採取した血液検体を用い、末梢循環血単核球上の PD-L1 分子へのアベルマブの結合をフローサイトメトリーにて測定した。

用量漸増パート及び拡張パートでの安全性

- 全ての用量群及び対象疾患に対して、NCI CTCAE v4.0 に基づく試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現数、重症度、及び発現期間

- NCI CTCAE v4.0 に基づく治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数、重症度、及び発現期間

統計手法

統計解析計画書で規定されない限り、全てのデータは実測値で評価し、欠測値の補完は行わなかった。

試験結果は記述統計量で表し、連続変数に対しては平均値、中央値、範囲を算出し、適切な方法で偏差を求めた。定性的変数に対しては度数及び割合を集計した。推定値の不確かさを評価するために信頼区間を示した。明示しない限り、割合の算出には対象集団に含まれる全被験者数を分母として用いた。統計解析計画書で規定されない限り、欠測であっても集計の分母に含めた。

解析は安全性解析対象集団に対して実施した。安全性の評価は、有害事象の発現頻度並びにバイタルサイン、心電図、体重及び臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の変化に基づき評価した。

特に注目すべき有害事象は、irAE 及び IRR として規定した。当局との事前相談の結果、治験依頼者は試験開始後に irAE 及び IRR の定義を変更した。

irAE の当初の定義は、MedDRA に基づき、irAE に該当する MedDRA 基本語からなる検索リストにより定義した。変更後は、既定の MedDRA 基本語検索式と併せてコルチコステロイドの使用及び可能性のある他の病因に関する医学的レビューを行う 2 段階アプローチを採用した。

IRR は当初、MedDRA 基本語の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及び 1 型過敏症として検索された。変更後は、IRR をより広範囲に特徴付けるため、投与日に発現し 2 日以内に回復した注入反応の潜在的症状に対する基本語（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹）を追加した。

本報告では、変更後の定義に従って拡張パートの irAE 及び IRR に関する安全性の結果を示す。

2.2.2　試験の結果

本中間報告では用量漸増パートの有効性及び安全性データの最終解析結果並びに 2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点の拡張パートの安全性データの中間解析結果を示す。

2.2.2.1　被験者の内訳

用量漸増パートで治験薬が 1 回以上投与された被験者 53 名を用量漸増パートの安全性解析対象集団とした。用量漸増パートでは全被験者が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は疾患進行（67.9%）が最も多く、次いで有害事象（24.5%）であった。

拡張パートで治験薬が 1 回以上投与された被験者 1437 名を拡張パートの安全性解析対象集団とした。データカットオフ時点で 406 名（28.3%）が治験薬の投与を継続しており、1031 名（71.7%）が治験薬の投与を中止していた。データカットオフ時点での主な中止理由は疾患進行が 714 名（49.7%）と最も多く、次いで有害事象が 142 名（9.9%）であった。

用量漸増パート及び拡張パートの被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6- 8 及び表 2.7.6- 9 に示す。

表 2.7.6- 8　　被験者の内訳（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験）

	Dose Cohort				
	1 mg/kg n (%)	3 mg/kg n (%)	10 mg/kg n (%)	20 mg/kg n (%)	Overall n (%)
All subjects who signed an ICF[a]					54
Safety analysis set subjects[b]	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Still on treatment	0	0	0	0	0
Off treatment	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Still in follow-up	0	1 (7.7)	8 (53.3)	9 (42.9)	18 (34.0)
Off study	4 (100.0)	12 (92.3)	7 (46.7)	12 (57.1)	35 (66.0)
Treatment reinitiated	0	0	0	0	0
Reason off treatment	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Adverse event	1 (25.0)	1 (7.7)	4 (26.7)	7 (33.3)	13 (24.5)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Protocol non-compliance	0	0	0	0	0
Death	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.9)
Disease progression	2 (50.0)	11 (84.6)	10 (66.7)	13 (61.9)	36 (67.9)
Withdrew consent	0	1 (7.7)	1 (6.7)	0	2 (3.8)
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
Reason off study	4 (100.0)	12 (92.3)	7 (46.7)	12 (57.1)	35 (66.0)
Study reached predefined end	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (7.7)	0	1 (4.8)	2 (3.8)
Death	4 (100.0)	10 (76.9)	7 (46.7)	10 (47.6)	31 (58.5)
Withdrew consent	0	1 (7.7)	0	0	1 (1.9)
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

ICF: informed consent form; n: number of subjects.

a The ICF was not specific to a dose cohort; therefore, only the total is shown.

b The number of subjects in the safety analysis set was used as denominator for the calculation of percentage.

Source: CSR Table 15.1.1.1V and Table 15.1.1.2V.

表 2.7.6- 9　　被験者の内訳（拡張パート）（EMR100070-001 試験）

	Expansion Cohorts N=1437 n (%)
All subjects who signed an ICF	1972
Safety analysis set subjects[a]	1437 (100.0)
Still on treatment	406 (28.3)
Off treatment	1031 (71.7)
Still in follow-up[b]	388 (27.0)
Off study[b]	643 (44.7)
Treatment reinitiated	1 (0.1)
Reason off treatment[c]	1031 (71.7)
Adverse event	142 (9.9)
Lost to follow-up	5 (0.3)
Protocol non-compliance	9 (0.6)
Death	62 (4.3)
Disease progression	714 (49.7)
Withdrew consent	55 (3.8)
Other	44 (3.1)
Reason off study	643 (44.7)
Study reached predefined end[d]	1 (0.1)
Lost to follow-up	27 (1.9)
Death	526 (36.6)
Withdrew consent	78 (5.4)
Other	11 (0.8)

ICF: informed consent form; N/n: number of subjects.

a The number of subjects in the safety analysis set was used as denominator for the calculation of percentage.

b The still in follow-up and off study summarizations included the status of re-treated subjects that had discontinued re-treatment.

c Off treatment was summarized based on the data from the first treatment period.

d Subject 1540007 was listed as meeting predefined study end on [redacted]20[redacted] It was subsequently determined the subject had died; the database has been corrected for the final analysis.

Source: CSR Table 15.1.1.1W and Table 15.1.1.2W.

2.2.2.2　　ベースライン及び人口統計学的特性

用量漸増パートで治験薬が投与された被験者 53 名の年齢の中央値は 58.0 歳であり、65 歳未満の被験者が 75.5%を占めた。性別は男性 50.9%、女性 49.1%であり、人種は白人が 88.7%を占めた。ベースライン時の ECOG PS は全被験者が 0（41.5%）又は 1（58.5%）であった。転移性疾患が認められてから治験薬の投与開始までの期間の中央値は 21.750 ヵ月（範囲：2.30～225.71 ヵ月）であり、最後に病勢進行が認められてからの期間の中央値は 1.445 ヵ月（範囲 : 0.03～19.84 ヵ月）であった。

登録時の遠隔転移は、被験者のほとんど（50 名、94.3%）が M1 であり、M1b が 1 名（1.9%）、MX が 2 名（3.8%）にみられた。

拡張パートで治験薬が投与された被験者 1437 名の年齢の中央値は 63.0 歳であり、65 歳未満の被験者が 55.5%を占めた。性別は男性 47.6%、女性 52.4%であり、人種は白人が 82.1%を占めた。ベースライン時の ECOG PS は、ほぼ全ての被験者で 0（36.7%）又は 1（62.9%）であった。初回診断からの期間及び初回転移からの期間はいずれもばらつきが大きく、コホートごとに前治療の要件など選択基準が異なることによるものと考えられた。被験者の多く（86.8%）は本試験への登録時に転移性疾患を有していた。

用量漸増パート及び拡張パートの人口統計学的特性及びベースライン時の特性をそれぞれ表 2.7.6- 10 及び表 2.7.6- 11 に示す。

表 2.7.6- 10　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験）

Characteristic	Dose Cohort 1 mg/kg N=4 n (%)	3 mg/kg N=13 n (%)	10 mg/kg N=15 n (%)	20 mg/kg N=21 n (%)	Overall N=53 n (%)
Age (years)[a]	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Mean±standard deviation	60.3±5.32	58.0±11.42	56.7±10.96	53.9±12.47	56.2±11.32
Median	60.5	59.0	56.0	59.0	58.0
Quartile 1; quartile 3	56.0; 64.5	50.0; 67.0	49.0; 66.0	46.0; 61.0	49.0; 64.0
Minimum; maximum	54; 66	34; 75	39; 76	29; 77	29; 77
Age category	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
< 65 years	3 (75.0)	9 (69.2)	10 (66.7)	18 (85.7)	40 (75.5)
≥ 65 years	1 (25.0)	4 (30.8)	5 (33.3)	3 (14.3)	13 (24.5)
65 to 74 years	1 (25.0)	3 (23.1)	4 (26.7)	2 (9.5)	10 (18.9)
75 to 84 years	0	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (4.8)	3 (5.7)
≥ 85 years	0	0	0	0	0
Sex	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Male	2 (50.0)	4 (30.8)	7 (46.7)	14 (66.7)	27 (50.9)
Female	2 (50.0)	9 (69.2)	8 (53.3)	7 (33.3)	26 (49.1)

Characteristic	Dose Cohort 1 mg/kg N=4 n (%)	 3 mg/kg N=13 n (%)	 10 mg/kg N=15 n (%)	 20 mg/kg N=21 n (%)	 Overall N=53 n (%)
Race	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
White	3 (75.0)	13 (100.0)	11 (73.3)	20 (95.2)	47 (88.7)
Black or African American	0	0	2 (13.3)	0	2 (3.8)
Asian	1 (25.0)	0	2 (13.3)	0	3 (5.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
ECOG PS	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
0	1 (25.0)	4 (30.8)	8 (53.3)	9 (42.9)	22 (41.5)
1	3 (75.0)	9 (69.2)	7 (46.7)	12 (57.1)	31 (58.5)
Weight (kg)	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Mean±standard deviation	67.1±12.56	72.9±19.04	69.3±14.88	77.9±18.79	73.4±17.44
Median	63.2	67.0	73.5	75.5	73.5
Quartile 1; quartile 3	59.1; 75.2	64.4; 86.1	59.9; 83.7	69.6; 84.3	62.4; 84.3
Minimum; maximum	57; 85	45; 113	44; 90	40; 126	40; 126
Body mass index (kg/m^2)[b]	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Mean±standard deviation	25.08±3.979	25.37±4.483	23.45±3.418	25.97±4.968	25.04±4.392
Median	24.25	26.10	23.60	24.40	24.40
Quartile 1; quartile 3	22.45; 27.70	24.00; 27.00	21.80; 26.20	23.20; 28.50	22.90; 27.00
Minimum; maximum	21.2; 30.6	17.6; 33.8	17.2; 29.1	16.5; 40.6	16.5; 40.6

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/n: number of subjects.

a Age (years) = (date of informed consent - date of birth + 1)/365.25.

b Body mass index (kg/m^2) = weight (kg)/[height (m)]^2.

Source: CSR Table 15.1.2.1V.

表 2.7.6- 11　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡張パート）（EMR100070-001 試験）

Characteristic	Expansion Cohorts N=1437 n (%)
Age (years)[a]	1437 (100.0)
Mean±standard deviation	61.9±11.98
Median	63.0
Quartile 1; quartile 3	54.0; 70.0
Minimum; maximum	20; 91
Age category	1437 (100.0)
< 65 years	798 (55.5)
≥ 65 years	639 (44.5)
65 to 74 years	431 (30.0)
75 to 84 years	184 (12.8)
≥ 85 years	24 (1.7)
Sex	1437 (100.0)
Male	684 (47.6)
Female	753 (52.4)
Race	1437 (100.0)
White	1180 (82.1)
Black or African American	79 (5.5)
Asian	110 (7.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.3)
American Indian or Alaska Native	5 (0.3)
Other	59 (4.1)
Geographic region	1437 (100.0)
North America	1093 (76.1)
Europe	268 (18.6)
Asia	76 (5.3)

Characteristic	Expansion Cohorts N=1437 n (%)
Weight (kg)	1436 (99.9)
Missing	1 (0.1)
Mean±standard deviation	73.3±18.47
Median	70.6
Quartile 1; quartile 3	60.0; 84.0
Minimum; maximum	30; 204
Body mass index (kg/m^2)[b]	1409 (98.1)
Missing	28 (1.9)
Mean±standard deviation	25.70±5.551
Median	25.00
Quartile 1; quartile 3	21.90; 28.90
Minimum; maximum	12.3; 63.3
ECOG PS	1437 (100.0)
0	528 (36.7)
1	904 (62.9)
2	4 (0.3)
3	1 (0.1)
4	0
5	0
Nicotine use	1392 (96.9)
Missing	45 (3.1)
Never Used	571 (39.7)
Regular User	123 (8.6)
Occasional user	17 (1.2)
Former user	681 (47.4)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/n: number of subjects.
a Age (years) = (date of informed consent - date of birth + 1)/365.25.
b Body mass index (kg/m^2) = weight (kg)/[height (m)]^2.
Source: CSR Table 15.1.2.1W.

2.2.2.3　有効性

2.2.2.3.1　有効性の結果（用量漸増パート）

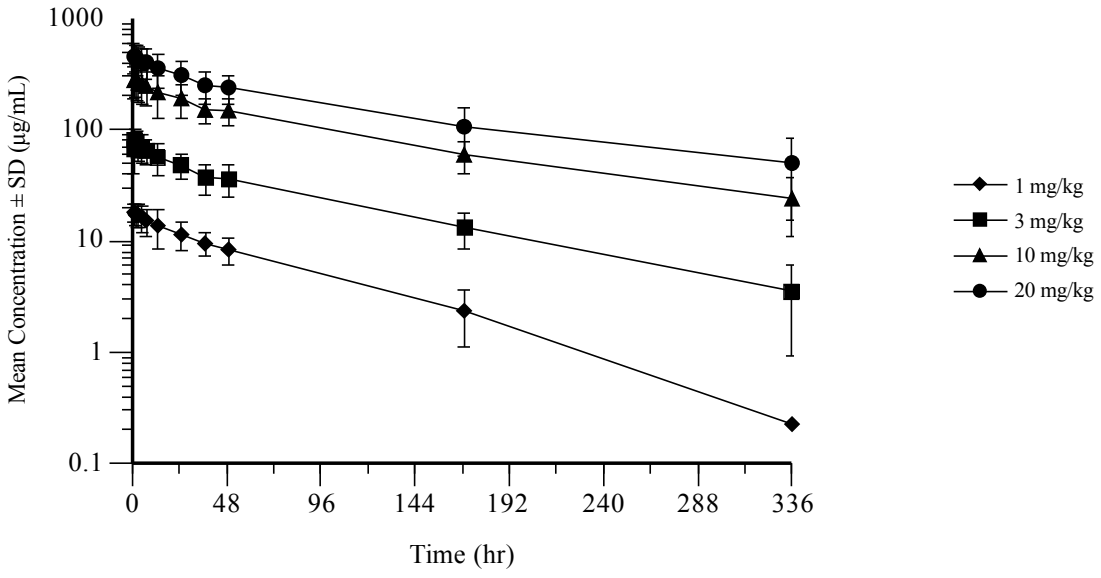
用量漸増パートでの RECIST 1.1 に従って医師が判定した BOR は、PR が 2 名（3.8%）［10 mg/kg コホートの 1 名（6.7%）及び 20 mg/kg コホートの 1 名（4.8%）］、SD が 32 名（60.4%）、PD が 12 名（22.6%）であり、7 名（13.2%）は評価不能であった。

なお、拡張パートの有効性の解析は本中間解析では実施していない。

2.2.2.4　薬物動態

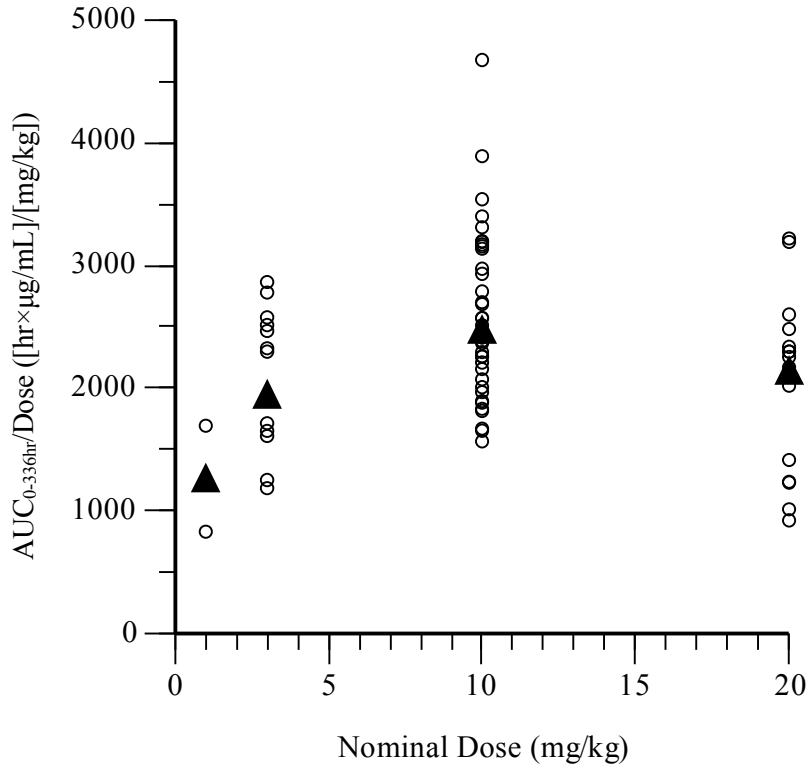
固形癌患者にアベルマブを 1、3、10、20 mg/kg の投与量で 1 時間静脈内投与した際の平均血清中アベルマブ濃度推移を図 2.7.6- 1、投与量で補正した $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ 及び C_{max} の個別値及び幾何平均値のプロットをそれぞれ図 2.7.6- 2 及び図 2.7.6-3 に、初回投与後のアベルマブの主な PK パラメータを表 2.7.6- 12 に、また、種々の固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移を図 2.7.6-4 に示した。用量漸増パートの 1～20 mg/kg の各コホートの見かけの $t_{1/2}$ は用量の増加に伴い延長したものの、10 mg/kg と 20 mg/kg の間の差は比較的小さかった（幾何平均値はそれぞれ 3.9 日、4.1 日）。初回投与後の AUC 及び C_{max} は 3～20 mg/kg 間では用量に比例して増加した。1～3 mg/kg では非線形性が観察され、アベルマブの標的介在性の薬物消失によるものと考えられた。およそ 3 回投与時には血清中アベルマブ濃度は顕著な蓄積もなく定常状態に達した。拡張コホートでは、血清中トラフ濃度は癌種間で同様であった。

図 2.7.6- 1　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間静脈内投与した際の算術平均（±標準偏差）血清中アベルマブ濃度 - 時間曲線（片対数スケール）（EMR100070-001 試験）



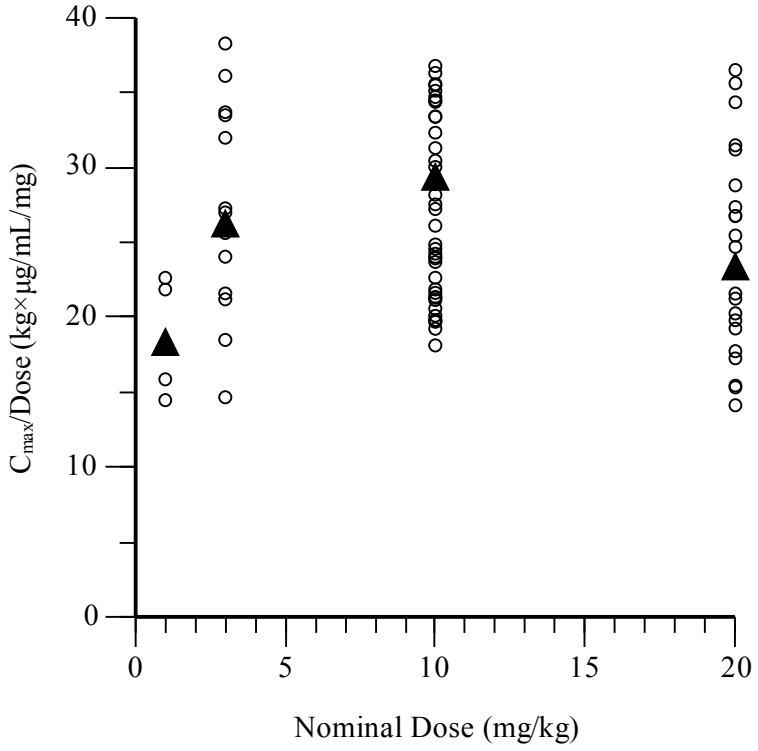
SD: standard deviation.
Source: CSR Figure 15.4.2.1.7.

図 2.7.6- 2　　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間持続静脈内投与した際の投与量で補正した $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-001 試験）



Source: CSR Figure 15.4.2.1.16.

図 2.7.6-3　固形癌患者にアベルマブを初回 1 時間持続静脈内投与した際の投与量で補正した C_{max} の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-001 試験）



Source: CSR Figure 15.4.2.1.14.

表 2.7.6- 12　固形癌患者にアベルマブを初回投与した際の主な PK パラメータ（EMR100070-001 試験）

Variable	Dose Group	N[a]	GM[b]	CV% GM[b]	Mean	Median	StDev
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

Variable	Dose Group	N[a]	GM[b]	CV% GM[b]	Mean	Median	StDev
$AUC_{0\text{-}t}$ (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
$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (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
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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

$AUC_{0\text{-}336\ hr}$: area under the serum concentration-time curve during the first dose interval; $AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the curve from the time of dosing extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$: 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}: median concentration at the end of infusion; CV%GM: coefficient variation for geometric mean; GM: geometric mean; N: number of subjects; NC: not calculable; StDev: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life.

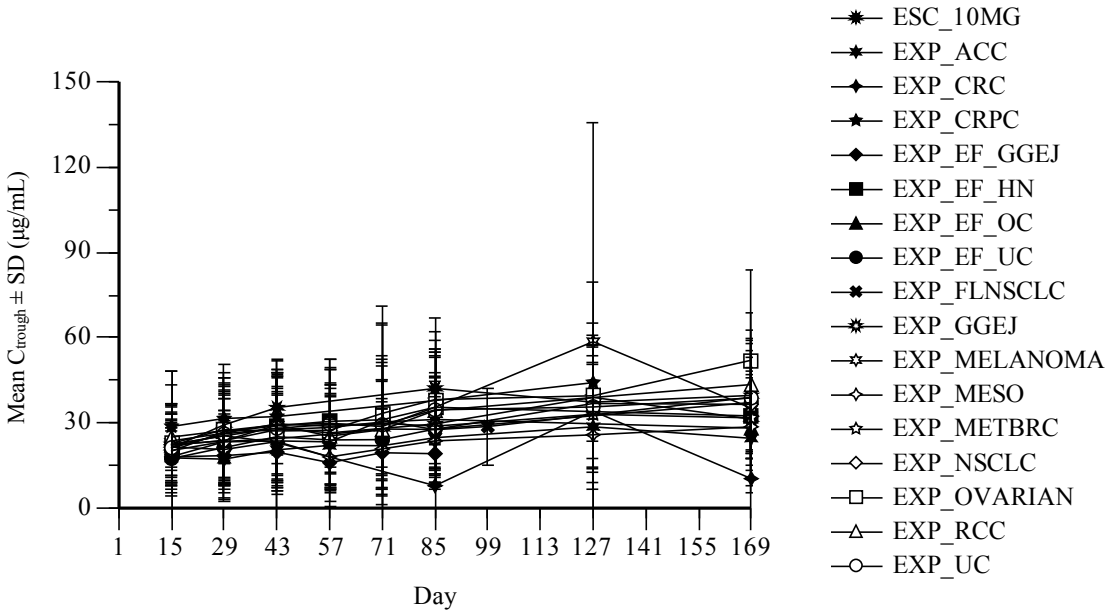
Subjects included the dose escalation cohorts (53 subjects) and expansion cohorts (33 subjects), including colorectal cancer expansion cohort (21 subjects) and castrate-resistant prostate cancer expansion cohort (12 subjects). C_{trough} refers to the concentration of the 336 hour sample.

a $AUC_{0\text{-}336\ hr}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{trough}, and $t_{1/2}$ were not calculated for any subject whose last concentration was collected at 169 hours or earlier. The full terminal phase may not have been captured as 336 hours is less than 6 $t_{1/2}$.

b GM and CV%GM were not calculated for the group where values below quantitative limit are present.

Source: CSR Table 15.4.1.1.17.

図 2.7.6-4　　種々の固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移（EMR100070-001 試験）



ESC: dose escalation cohorts. EXP: dose expansion cohorts: 10MG: 10 mg/kg. ACC: adrenocortical carcinoma. CRC: colorectal cancer. CRPC: castrate-resistant prostate cancer. EF: efficacy cohorts. GCEJ: 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. RCC: renal carcinoma.
Source: CSR Figure 15.4.2.2.7.

いずれの用量漸増コホートにも、用量と ADA 発現との間に明確な関係はみられなかった。拡張コホートでは、投与後の持続的な ADA 発現率は 2.3%であり、全ての発現を含めると 3.6%であった。ベースライン時の ADA 陽性率は 0.6%であり、投与によりブーストされた抗体価はみられなかった。アベルマブ濃度は ADA 陽性の各検体でも過去に陽性であった被験者でも低く、アベルマブの力価検定で ADA が PK に直接影響したか、干渉したものと考えられた。IRR は ADA 陽性被験者で高い傾向がみられたが、投与前の免疫グロブリン E（immunoglobulin E; IgE）濃度との関連はみられなかった。

2.2.2.5　　薬力学

用量漸増パートの標的占有率の結果から、3 mg/kg（隔週）以上の用量では、検査された被験者のほとんどが投与間隔全体を通じて末梢血単核球での高い標的占有率（約 90%）を達成することが示された。なお、腫瘍での標的占有率は評価しなかった。

血清中サイトカイン濃度は投与量及び投与時点によりばらつきがみられ、明らかなパターンは生じなかった。インターフェロンγ（interferon-gamma; IFN-γ）の濃度は、10 mg/kg コホートの Day 3 の検体で濃度の平均値がベースラインの 2 倍を超えない程度まで上昇した。これはアベルマブの作用機序に矛盾しない結果であったが、全体的に濃度は低かった。

なお、拡張パートの薬力学データは本報告時点で得られていない。

2.2.2.6　安全性

2.2.2.6.1　有害事象

用量漸増パート全体での投与期間の中央値は 12.0 週（範囲：2～92 週）、投与回数の中央値は 6.0 回、相対用量強度が 90%を超えた被験者の割合は 90.6%であった。

拡張パートの投与期間の中央値は 11.9 週（範囲：2～108 週）、投与回数の中央値は 5.0 回、相対用量強度が 90%を超えた被験者の割合は 88.1%であった。

用量漸増パート及び拡張パートの有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6- 13 及び表 2.7.6- 14 に示す。

表 2.7.6- 13　有害事象の要約（用量漸増パート）（EMR100070-001 試験）

	Dose Cohort				
	1 mg/kg N=4 n (%)	3 mg/kg N=13 n (%)	10 mg/kg N=15 n (%)	20 mg/kg N=21 n (%)	Overall N=53 n (%)
Any TEAE[a]	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
TEAE, Grade ≥ 3	4 (100.0)	8 (61.5)	10 (66.7)	13 (61.9)	35 (66.0)
Related TEAE[b]	3 (75.0)	9 (69.2)	14 (93.3)	17 (81.0)	43 (81.1)
Related TEAE, Grade ≥ 3	1 (25.0)	0	5 (33.3)	3 (14.3)	9 (17.0)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (25.0)	1 (7.7)	4 (26.7)	6 (28.6)	12 (22.6)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (25.0)	0	1 (6.7)	4 (19.0)	6 (11.3)
Serious TEAE	2 (50.0)	6 (46.2)	6 (40.0)	8 (38.1)	22 (41.5)
Related serious TEAE	0	0	3 (20.0)	3 (14.3)	6 (11.3)
TEAE leading to death	2 (50.0)	4 (30.8)	2 (13.3)	1 (4.8)	9 (17.0)
Related TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Treatment-emergent irAE	0	1 (7.7)	3 (20.0)	2 (9.5)	6 (11.3)
Related treatment-emergent irAE	0	1 (7.7)	2 (13.3)	2 (9.5)	5 (9.4)
Treatment-emergent IRR	0	0	1 (6.7)	3 (14.3)	4 (7.5)
Related treatment-emergent IRR	0	0	1 (6.7)	3 (14.3)	4 (7.5)

irAE: immune-related adverse event; IRR: infusion-related reaction; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a　TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period. The on-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date + 30 days, or the earliest date of subsequent anticancer drug therapy − 1 day, whichever occurred first, unless otherwise stated.

b　Relationship with study treatment was based on investigator's assessment.

Source: CSR Table 15.3.1.1V.

表 2.7.6- 14　有害事象の要約（拡張パート）（EMR100070-001 試験）

TEAE Category	Expansion Cohorts N=1437 (100%) n (%)
Any TEAE[a]	1344 (93.5)
TEAE, Grade ≥ 3	713 (49.6)
Related TEAE[b]	928 (64.6)
Related TEAE, Grade ≥ 3	141 (9.8)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	189 (13.2)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	89 (6.2)
Serious TEAE	572 (39.8)
Related serious TEAE	82 (5.7)
TEAE leading to death	161 (11.2)
Related TEAE leading to death	6 (0.4)
Treatment-emergent irAE[c]	162 (11.3)
Related treatment-emergent irAE[c]	138 (9.6)
Treatment-emergent IRR[c]	347 (24.1)
Related treatment-emergent IRR[c]	332 (23.1)

irAE: immune-related adverse event; IRR: infusion-related reaction; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period. The on-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date + 30 days, or the earliest date of subsequent anticancer drug therapy − 1 day, whichever occurred first, unless otherwise stated.

b Relationship with study treatment was based on investigator's assessment.

c In consultation with health authorities, the criteria for identification of irAEs and IRRs were updated after the data transfer and original analysis for this report (see Section 2.2.2.6.2).

Source: CSR Table 15.3.1.1W.

MedDRA 器官別大分類及び基本語別の全ての有害事象の一覧及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の一覧を、用量漸増パートは付録 3.1 の表 2.7.6- 31 及び表 2.7.6- 32 に、拡張パートは表 2.7.6- 33 及び表 2.7.6- 34 にそれぞれ示す。

用量漸増パート

DLT が観察された被験者はいずれの用量漸増コホートでも 1 名以下であり、本試験で MTD には到達しなかった。本試験の最大用量（20 mg/kg）が投与された被験者 1 名に、2 件の DLT が観察された（Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び Grade 3 の自己免疫障害）。10 mg/kg 以下の用量では DLT が観察された被験者はいなかったことから、アベルマブ 10 mg/kg は安全かつ忍容性が良好であると考えられ、拡張パートの用量には 10 mg/kg が選択された。

用量漸増パートの被験者 53 名のうち、有害事象は全被験者に発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、疲労（28 名、52.8%）、貧血（15 名、28.3%）、発熱（14 名、26.4%）、インフルエンザ様

疾患（13 名、24.5%）、悪心（11 名、20.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 名、18.9%）、体重減少及び下痢（各 8 名、15.1%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 43 名（81.1%）に発現した。主な事象（発現率 10%以上）は、疲労（21 名、39.6%）、インフルエンザ様疾患（11 名、20.8%）、発熱（8 名、15.1%）、悪寒（6 名、11.3%）であった。

2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点までに、31 名（58.5%）の死亡が認められた。死因不明の 13 名（24.5%）を除き、ほとんどの被験者（14 名、26.4%）が疾患進行による死亡と判定された。疾患進行以外の有害事象による死亡は 4 名（7.5%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、疾患進行による死亡が 2 名（3.8%）、疾患進行以外の有害事象による死亡が 1 名（1.9%）、死因不明が 2 名（3.8%）であった。疾患進行以外の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 22 名（41.5%）に発現した。このうち 2 名以上の被験者に発現した事象は、疾患進行が 6 名（11.3%）、呼吸困難及び自己免疫障害が各 3 名（5.7%）、肺炎が 2 名（3.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、自己免疫障害が 3 件（5.7%）、疲労、インフルエンザ様疾患、発声障害、下腹部痛、アミラーゼ増加及び筋炎が各 1 名（1.9%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 名（22.6%）に発現した。このうち 2 名以上の被験者に発現した事象は、自己免疫障害、クレアチンホスホキナーゼ増加及び疾患進行が各 2 名（3.8%）であり、自己免疫障害及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係が否定されなかった。

拡張パート

主な有害事象（発現率 15%以上）は、疲労（405 名、28.2%）、悪心（320 名、22.3%）、便秘及び注入に伴う反応（各 245 名、17.0%）、下痢（239 名、16.6%）、食欲減退（230 名、16.0%）、並びに体重減少（220 名、15.3%）であった。Grade 3 以上の有害事象は疾患進行が 119 名（8.3%）に認められた。その他の Grade 3 以上の有害事象はいずれも発現率が 5%未満であった。Grade 3 以上の注入に伴う反応は 10 名（0.7%）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（発現率 10%以上）は、注入に伴う反応（243 名、16.9%）及び疲労（232 名、16.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象はいずれも発現率が 1%未満であった。

転帰が死亡であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、6 名（0.4%）に認められた。そのうち 4 名（0.3%）は呼吸窮迫（2 名）、肺臓炎及び自己免疫性肝炎（各 1 名）により死亡したが、他の死因として基礎疾患又は併発症が考えられた。

重篤な有害事象は、疾患進行が 118 名（8.2%）、呼吸困難が 42 名（2.9%）に認められた。その他はいずれも発現率が 2.5%未満であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は注入に伴う反応が 13 名（0.9%）、肺臓炎が 8 名（0.6%）に認められた。その他の事象はいずれも発現率が 0.5%未満であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応が 31 名（2.2%）、疾患進行が 27 名（1.9%）に認められた。その他の事象はいずれも発現率が 1%未満であった。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応が 31 名（2.2%）に認められた。その他の事象はいずれも発現率が 1%未満であった。

データカットオフ時点（2015 年 11 月 20 日）で、治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が確認された被験者は 158 名（11.0%）であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の理由で死亡した被験者及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録 3.2.2 に示す。

2.2.2.6.2　特に注目すべき有害事象

注入に伴う反応（IRR）

用量漸増パート及び拡張パートの Grade 3 以上の IRR の発現率は 1.0%未満であり、重症度は概ね軽度又は中等度であった。IRR は概ね管理可能であり発現の当日又は翌日に回復した。

用量漸増パートの IRR は、試験開始当初の定義（MedDRA 基本語の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症、1 型過敏症）として同定した結果、4 名（7.5%）に 1 件以上の発現が認められ、そのうち 10 mg/kg コホートの 1 名（6.7%）は初回投与時、20 mg/kg コホートの 3 名（14.3%）は 2 回目投与時に初めて発現した。

拡張パートの IRR は、当初の定義に加え、投与日に発現し 2 日以内に回復した注入反応の潜在的症状に対する基本語（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹）を含めて同定した結果、347 名（24.1%）に 1 件以上の発現が認められた。IRR の初回発現時期は、初回投与時が 274 名（19.1%）、2 回目が 53 名（3.7%）、3 回目が 14 名（1.0%）、4 回目以降が 6 名（0.4%）であった。

免疫関連有害事象（irAE）

irAE は、用量漸増パートでは当初の定義（事前に規定した MedDRA 基本語からなる検索リストを利用）により、拡張パートでは既定の MedDRA 基本語検索式に加え、コルチコステロイドの使用及び可能性のある他の病因に関する医学的レビューの 2 段階アプローチにより集計した。

拡張パートでは、サブカテゴリーの免疫性甲状腺障害が最も多く、主に基本語の甲状腺機能低下症が 55 名（3.8%）に認められた。Grade 3 以上の免疫性肝炎が 8 名に発現し、内訳は基本語で自己免疫性肝炎（4 名、0.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 名、0.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名、0.1%）、急性肝不全及び肝不全（各 1 名、0.1%）であった。

用量漸増パート及び拡張パートの irAE の要約を表 2.7.6- 15 に、拡張パートの irAE の発現状況を表 2.7.6- 16 に示す。

表 2.7.6- 15　irAE の要約（EMR100070-001 試験）

TEAE Category	Dose-escalation Cohorts[a] N=53 n (%)	Expansion Cohorts[b] N=1437 (100%) n (%)
Any irAE	6 (11.3)	162 (11.3)
Related irAE[c]	5 (9.4)	138 (9.6)
irAE, Grade ≥ 3	3 (5.7)	21 (1.5)
Related irAE, Grade ≥ 3[c]	3 (5.7)	20 (1.4)

irAE: immune-related adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a irAEs were identified according to a pre-specified search list of MedDRA Preferred Terms, documented in a version-controlled repository maintained by the sponsor and finalized for analysis prior to database lock. Only TEAEs are included in the table.

b irAEs were identified according to a 2-level approach using predefined MedDRA Preferred Term queries as well as a medical review evaluating corticosteroid use and possible alternative etiologies.

c Relationship with study treatment was based on investigator's assessment.

Source: CSR Table 15.3.1.16V and Table 15.3.1.17_1W.

表 2.7.6- 16　irAE の発現状況（拡張パート）（EMR100070-001 試験）

Primary Subcategory MedDRA Preferred Term[a]	Expansion Cohorts N=1437 (100%) Any n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Subjects with ≥ 1 irAE[b]	162 (11.3)	21 (1.5)
Immune-mediated Endocrinopathies: Thyroid Disorders	66 (4.6)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	55 (3.8)	1 (0.1)
Immune-mediated Rash	63 (4.4)	2 (0.1)
発疹	20 (1.4)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	5 (0.3)	1 (0.1)
Immune-mediated Hepatitis	13 (0.9)	8 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.6)	2 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.6)	3 (0.2)
自己免疫性肝炎	4 (0.3)	4 (0.3)
急性肝不全	1 (0.1)	1 (0.1)
肝不全	1 (0.1)	1 (0.1)

	Expansion Cohorts N=1437 (100%)	
Primary Subcategory MedDRA Preferred Term[a]	Any n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Immune-mediated Colitis	12 (0.8)	2 (0.1)
大腸炎	2 (0.1)	2 (0.1)
Immune-mediated Pneumonitis	12 (0.8)	4 (0.3)
肺臓炎	12 (0.8)	4 (0.3)
Other Immune-mediated Adverse Events	10 (0.7)	3 (0.2)
筋炎	3 (0.2)	1 (0.1)
自己免疫障害	1 (0.1)	1 (0.1)
ギラン・バレー症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
Immune-mediated Endocrinopathies: Adrenal Insufficiency	6 (0.4)	1 (0.1)
副腎機能不全	6 (0.4)	1 (0.1)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; irAE: immune-related adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n: number of subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.

a TEAEs were coded using the MedDRA Version 18.1 and graded according to CTCAE v4.0 and irAEs were according to case definition classified by medical review. Relationship with study drug was according to Investigator assessment.

b A subject may have more than 1 event within a System Organ Class or Preferred Term, but the subject was counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.

Source: CSR Table 15.3.1.17_1W.

2.2.2.6.3　臨床検査値異常

用量漸増パート

血液学的検査及び血液生化学検査で平均値及び中央値に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。

ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者 52 名のうち、血液学的検査では Grade 3 以上に悪化した項目は貧血及びリンパ球数減少のみであり、Grade 4 に悪化したリンパ球数減少が 1 名（1.9%）に認められた。血液生化学検査では、Grade 4 への悪化が 52 名中 5 名（9.4%）に認められ、リパーゼ増加が 3 名（5.7%）、クレアチンホスホキナーゼ増加及び高カリウム血症が各 1 名（1.9%）であった。肝毒性は認められなかった。

臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、血液学的検査では貧血［Grade 3：6 名（11.3%）］、リンパ球数減少［Grade 3 : 11 名（20.8%）、Grade 4 : 1 名（1.9%）］、血液生化学検査では低アルブミン血症［Grade 3 : 3 名（5.7%）］、アルカリホスファターゼ増加［Grade 3：3 名（5.7%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［Grade 3：4 名（7.5%）］、AST 増加［Grade 3：3 名（5.7%）］、γ-グルタミルトランス

フェラーゼ増加［Grade 3：5 名（9.4%）］、高血糖［Grade 3：4 名（7.5%）］、リパーゼ増加［Grade 3：12 名（22.6%）、Grade 4：3 名（5.7%）］、低リン酸血症［Grade 3：4 名（7.5%）］及び低ナトリウム血症［Grade 3：3 名（5.7%）］であった。

拡張パート

血液学的検査及び血液生化学検査で平均値及び中央値に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。

臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、血液学的検査ではリンパ球数減少［Grade 3：182 名（12.7%）、Grade 4：10 名（0.7%）］、血液生化学検査では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［Grade 3：97 名（6.8%）、Grade 4：30 名（2.1%）］、高血糖［Grade 3：72 名（5.0%）、Grade 4：4 名（0.3%）］及び低ナトリウム血症［Grade 3：132 名（9.2%）、Grade 4：8 名（0.6%）］であった。

2.2.2.6.4　バイタルサイン

用量漸増パート及び拡張パートともに、バイタルサインの異常は比較的まれであり、10%以上の被験者に報告されたバイタルサインの異常の可能性がある事象は認められなかった。

用量漸増パートではバイタルサインの重篤な有害事象として低血圧が 1 名（1.9%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

2.2.3　結論

本試験は、用量漸増パートで標準的な「3+3」コホートデザインにより MTD を決定することとし、続く拡張パートで複数の固形癌を対象疾患とする並行群にコホートを拡張した。

用量漸増パートでは、3+3 の用量漸増アルゴリズムで組み入れられた 18 名、並びに安全性、PK 及び標的占有率の評価のために追加された 35 名の計 53 名が組み入れられた。被験者の年齢の中央値は 58.0 歳で、65 歳未満が 75.5%、男性が 50.9%であった。全被験者が転移性疾患を有し、ベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。用量漸増パートの各用量コホート間で、MTD の決定に影響を及ぼす可能性のある患者背景の違いはみられなかった。

本試験で設定したアベルマブの最大用量 20 mg/kg 隔週投与で 2 件の DLT（Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び Grade 3 の自己免疫障害）が認められたが、同一被験者での発現であり、MTD には到達しなかった。10 mg/kg までの用量では DLT は認められず、PK 及び標的占有率の結果と併せて検討した結果、拡張コホートの用量として 10 mg/kg が選択された。

拡張パートは 12 種類の腫瘍タイプを含む 16 コホートで構成し、1437 名の被験者に治験薬が投与された。被験者の年齢の中央値は 63.0 歳で、65 歳未満が 55.5%、男性が 47.6%であった。ベースライン時の ECOG PS は 5 名を除いて全て 0 又は 1 であり、大半の被験者が転移性疾患を有していた。拡張パートの選択基準が多様であったことから、初回診断からの期間及び初回転移からの期間のばらつきが大きかったが、安全性の評価には影響しないと考えられた。

アベルマブ治療のリスクとされる irAE 及び IRR を検討した結果、アベルマブ 10 mg/kg 投与の忍容性は概ね良好であり、観察された有害事象のほとんどは対症療法又はコルチコステロイド投与に

より管理可能であった。1%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応（2.2%）のみであった。

IRR は 347 名（24.1%）に発現し、うち 14 名（1.0%）に Grade 3 以上の IRR が発現した。

全死亡のうち 6 名は主な死因が治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、総じて基礎疾患又は併発症も主な死因として考えられた。

アベルマブの安全性プロファイルは承認されている PD-1/PD-L1 を標的とするモノクローナル抗体のプロファイルに類似していた。特に注目すべき有害事象として irAE を検討した結果、irAE の発現率、種類及び重症度は他のチェックポイント阻害剤の添付文書の記載内容に矛盾するものではなく、予測可能であった。

データカットオフ時点までに、投与中止に至った有害事象は用量漸増パートでは 3 名（5.7%）に、拡張パートでは 16 名（1.1%）に発現した。用量漸増パートで投与中止に至った irAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

用量漸増パートでは 2 名（3.8%）で RECIST 1.1 に従った医師の判定により奏効が確定し、10 mg/kg コホートの 1 名（6.7%）及び 20 mg/kg コホートの 1 名（4.8%）がともに PR と判定された。32 名（60.4%）の BOR は SD と確定した。7 名（13.2%）は評価不能であった。したがって、アベルマブはある程度の腫瘍縮小効果を示したが、10 mg/kg 未満の低用量コホートでは準最大の薬用量であった可能性がある。

PK を検討した結果、アベルマブの初回投与後の PK は 10～20 mg/kg の範囲では $AUC_{0\text{-}336\ hr}$、C_{trough} 及び C_{max} のいずれも比例的に増加し、概ね線形であった。したがって、アベルマブの標的介在性の薬物消失は 10 mg/kg でほぼ飽和するものと考えられた。アベルマブの PK は拡張コホートの癌種間で同様であった。

免疫原性を検討した結果、拡張パートでは、投与後の持続的な ADA 発現率は 2.3%、全発現率は 3.6%であった。ベースライン時の ADA 陽性率は 0.6%であり、投与によりブーストされた抗体価はみられなかった。トラフ濃度は ADA 陽性の各検体でも過去に陽性であった被験者でも低く、アベルマブの力価検定で ADA が PK に直接影響したか、干渉したものと考えられた。IRR は ADA 陽性被験者で高い傾向がみられたが、投与前の IgE 濃度との関連はみられなかった。

薬力学を検討した結果、アベルマブ 10 mg/kg の反復投与後、サイトカイン濃度に一時的かつ軽度（2 倍未満）の変化がみられた。他の用量コホートでも同程度の変化がみられたが、明らかな用量反応性はみられなかった。用量漸増パートでは、3 mg/kg 以上の用量で、Day 15（2 回目の投与前）に標的占有率が約 90%のプラトーに達した。

以上の結果から、転移性又は局所進行性の固形癌を有する被験者に対するアベルマブ 10 mg/kg 投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。

2.3　EMR 100070-002 試験（評価資料）

2.3.1　試験方法の概略

試験の標題：転移性又は局所進行性の固形癌を有する日本人被験者を対象としたアベルマブ（MSB0010718C）の忍容性・安全性・薬物動態・生物学的及び臨床的活性の検討、並びに拡張パートで胃癌を有するアジア人被験者を対象とする第 I 相試験

治験実施施設及び地域：12 施設（日本）

試験期間：試験開始日：2013 年 9 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）
試験終了日：実施中（試験開始から■年後、20■年■月を予定）

試験の相：第 I 相

目的
主要目的

- 胃癌を含む固形癌を有する日本人被験者にアベルマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。用量漸増パートではアベルマブを単剤投与開始後 3 週間に発現した DLT から MTD を決定する

副次目的

- アベルマブの PK プロファイルを検討する
- 腫瘍組織中の PD-L1 の発現を評価する
- アベルマブの作用機序、すなわちアベルマブに対する反応／耐性に関連する分子マーカー、細胞マーカー、及び可溶性マーカー（受容体占有率及びサイトカイン濃度の変化など）を探索する
- アベルマブの免疫原性を評価する
- BOR 及び PFS を RECIST 1.1 に従って評価する
- irBOR 及び irPFS を RECIST 1.1 に基づく modified irRC に従って評価する
- OS を評価する
- NCI CTCAE v4.0 に基づき、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現頻度及び種類を評価する

本中間報告の目的は用量漸増パートの最終解析結果を示すとともに、継続中の拡張パートについてデータカットオフ時点（2015 年 11 月 20 日）での安全性、PK 及び免疫原性の予備的な結果を示すことである。本中間報告では本試験でこれまでに観察されたアベルマブの全般的な安全性及び PK プロファイルを検討することを意図しており、拡張パートの有効性の結果は示していない。

試験デザイン

本試験は用量漸増非盲検第 I 相試験であり、用量漸増パートに続き胃癌を有するアジア人被験者にコホートを拡張した。

用量漸増パートは標準的な用量漸増「3+3」コホートデザインを用い、DLT の発現状況により 3、10、又は 20 mg/kg の各用量コホートに 3 名又は 6 名の日本人被験者を組み入れた。DLT 観察期間は治験薬投与開始後 3 週間とした。用量漸増パートの被験者でアベルマブ 10 mg/kg の忍容性が確認された場合、アベルマブの安全性及び有効性を検討するために拡張パートの被験者にアベルマブ 10 mg/kg が隔週投与された。病勢進行が確定するまで、受容できない毒性が発現するまで、又は同意の撤回若しくは治験薬投与が中止されるまで投与を継続した。

2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点で用量漸増パートは完了しており（5 名は投与を継続中）、拡張パートへの組入れを実施中であった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：用量漸増パート最大 18 名、拡張パート 40 名

中間報告時：用量漸増パート 17 名、拡張パート 34 名

対象集団（選択基準の概要）

以下の選択基準を全て満たすこと

(1) 文書による同意が得られている

(2) 20 歳以上の男性又は女性である

(3) a. 用量漸増パートのみ
組織学的又は細胞学的に転移性又は局所進行性の固形癌であることが確定されており、標準療法が存在しないか標準療法で効果がみられなかった患者

(3) b. 拡張パートのみ

- ホルマリン固定パラフィン包埋新鮮及び保存腫瘍組織が入手可能である
- 組織学的又は細胞学的に確定された再発又は治療抵抗性で切除不能のステージ IV の胃癌又は胃食道接合部腺癌［次の分類に従う：the American Joint Committee on Cancer（AJCC）／国際対がん連合第 7 版］を有し、白金製剤及びフッ化ピリミジン系製剤、その後タキサン系薬剤又はイリノテカンによるファーストライン及びセカンドラインの治療を実施後に病勢進行がみられた患者（拡張パート 2）
- フッ化ピリミジン系製剤及び白金製剤の両方を含む化学療法を 1 又は 2 レジメン受けた後に病勢進行がみられた被験者が適格とされた（拡張パート 1）

(4) 登録時に ECOG PS が 0 又は 1 であり、余命が 3 ヵ月以上と推定される

(5) 拡張パートのみ

- 1 つ以上の測定可能病変を有する（RECIST 1.1 の定義に基づく）
- 高度の腹腔内転移を認めない。以下の基準を適用する：
  - 臨床的にイレウス又はサブイレウスを認めない
  - 中等度から高度の腹水を認めない（腹水は肝周囲又は骨盤腔に限定されること）

(6) 以下に定義する十分な血液機能を有する：白血球数が 3×10^9/L 以上、好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上、リンパ球数が 0.5×10^9/L 以上、血小板数が 75×10^9/L 以上、ヘモグロビンが 8.5 g/dL 以上。

拡張パートの被験者は、白血球数、好中球数の許容範囲はそれぞれ、2×10^9/L 以上、1.0×10^9/L 以上とした。

(7) 以下に定義する十分な肝機能を有する：全ての被験者について、総ビリルビン値が基準値上限（upper limit of normal range; ULN）の 1.5 倍以下、並びに AST 値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値が ULN の 2.5 倍以下

(8) 以下に定義する十分な腎機能を有する：Cockcroft-Gault 式で推定されるクレアチニン・クリアランスが 50 mL/min を超えている。ただし拡張パートの被験者は、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下であれば許容された。

(9) 妊娠リスクがある場合には、登録時からアベルマブの最終投与後 6 ヵ月までの間、有効な避妊法（外科的避妊手術、又はコンドーム、ペッサリー若しくは子宮内避妊具のいずれかを使用するバリア避妊法、又は女性用経口避妊薬、いずれも本邦承認の方法）を用いることに同意できる。（本治験薬のヒト胎児の形成段階における影響は不明である。被験者の女性又はそのパートナーが本試験参加中に妊娠したとき又はその疑いが生じたときは、速やかに担当医に知らせなければならない。）

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

アベルマブは濃度 10 mg/mL、含有量 80 mg 又は濃度 20 mg/mL、含有量 200 mg の製剤として供給された。

用量漸増パートでは 3、10、20 mg/kg を、拡張パートでは 10 mg/kg を隔週静脈内投与した。アベルマブの投与は病勢進行、受容できない毒性が発現するまで、又は同意撤回若しくは治験薬投与が中止されるまで投与を継続した。

対照薬、用法及び用量、投与期間

該当しない。

評価項目

主要評価項目

- 用量漸増パートでの投与開始後最初の 3 週間での DLT 発現

副次評価項目

- PK プロファイル：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$（初回投与のみ）、λz、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$
- 発現プロファイル：IHC により評価された腫瘍組織中の PD-L1
- アベルマブの作用機序又はアベルマブに対する反応／耐性に関連する分子マーカー、細胞マーカー、及び可溶性マーカー（受容体占有率及びサイトカイン濃度の変化など）の探索
- RECIST 1.1 に従い評価する BOR が認められるまでの期間
- Modified irRC に従い評価する irBOR が認められるまでの期間
- RECIST 1.1 に従い評価する PFS（拡張パートのみ）
- Modified irRC に従い評価する irPFS（拡張パートのみ）

- OS（拡張パートのみ）
- 抗アベルマブ抗体の血清力価、アイソタイプ及び中和能
- NCI CTCAE v4.0 に基づく有害事象の発現頻度及び種類

統計手法

安全性及び有効性の解析は、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を対象とする安全性解析対象集団に対して実施した。PK パラメータの解析は、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に 1 個以上測定可能な濃度データが得られた全ての被験者を対象とする PK 解析対象集団に対して実施した。

明示しない限り、本試験の結果は各データの特性に基づき以下の記述統計量を用いて要約した。

- 連続変数：測定値及び欠測値の個数、平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値及び最大値。
- カテゴリカル変数：頻度及び割合（%）。割合は明示しない限り対象集団の被験者数に基づいて計算し、統計解析計画書で規定されない限り欠測の場合も分母に含めた。

2.3.2　試験の結果

2.3.2.1　被験者の内訳

用量漸増パートでは全体で 21 名から同意取得し、そのうち治験薬が 1 回以上投与された 17 名を用量漸増パートの安全性解析対象集団とした。本中間報告のデータカットオフ時点（2015 年 11 月 20 日）で 5 名（29.4%）の被験者が治験薬投与を継続中であり、1 名（5.9%）が投与中止後の追跡調査を実施中であった。投与中止理由は疾患進行が最も多く（10 名、58.8%）、次いで死亡及びその他の理由（各 1 名、5.9%）であった。試験を中止した被験者は 11 名（64.7%）であり、そのうち 9 名（52.9%）は死亡、1 名（5.9%）は追跡調査不能により試験を中止した。もう 1 名（5.9%）は既定の試験終了に到達したとの理由で集計されたが、データカットオフ時点で追跡調査期間中であったことが判明し、当該被験者の症例報告書（case report form; CRF）は訂正された。

データカットオフ時点で 38 名の被験者が拡張パートへの参加に同意した。そのうち治験薬が 1 回以上投与された 34 名を拡張パートの安全性解析対象集団とした。データカットオフ時点で 10 名（29.4%）が治験薬投与を継続中であり、投与を中止した被験者は 24 名（70.6%）であった。投与中止理由は疾患進行が最も多く（20 名、58.8%）、次いで有害事象（3 名、8.8%）及び死亡（1 名、2.9%）であった。データカットオフ時点で 15 名（44.1%）が試験を中止し、そのうち 13 名（38.2%）は死亡による中止であった。ほか 2 名（5.9%）は既定の試験終了に到達したとの理由で集計されたが、データカットオフ時点で追跡調査期間中であったことが判明し、当該被験者の CRF は訂正された。

用量漸増パート及び拡張パートの被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6- 17 及び表 2.7.6- 18 に示す。

表 2.7.6- 17　被験者の内訳（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験）

	Dose Cohort			
Disposition	3 mg/kg (N=5) n (%)	10 mg/kg (N=6) n (%)	20 mg/kg (N=6) n (%)	Overall (N=17) n (%)
All subjects who signed an ICF[a]	NA	NA	NA	21
Safety Analysis Set subjects	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (100.0)
Still on study treatment	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (29.4)
Discontinued from study treatment	4 (80.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (70.6)
Still in follow-up	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)
Discontinued from study	3 (60.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	11 (64.7)
Reasons for study treatment discontinuation	4 (80.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (70.6)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Protocol non-compliance	0	0	0	0
Death	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)
Disease progression	3 (60.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	10 (58.8)
Withdrew consent	0	0	0	0
Other	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Reasons for study discontinuation	3 (60.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	11 (64.7)
Study reached predefined end*	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Lost to follow-up	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Death	3 (60.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (52.9)
Withdrew consent	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

ICF: informed consent form; N: number of population; n: number of sample subjects; NA: not applicable.

a An ICF is not specific to a particular dose cohort.

The number of subjects in the Safety Analysis Set was used as denominator for the calculation of percentage.

* The subject (002-0008) has been corrected in the eCRF and is now ‘still in follow-up’.

Source: CSR Table 15.1.1.1v and Table 15.1.1.2v.

表 2.7.6- 18　　被験者の内訳（拡張パート）（EMR100070-002 試験）

Disposition	Gastric Cancer (N=34) n (%)
All subjects who signed an ICF	38
Safety Analysis Set subjects	34 (100.0)
Still on study treatment	10 (29.4)
Discontinued from study treatment	24 (70.6)
Still in follow-up	9 (26.5)
Discontinued from study	15 (44.1)
Reasons for study treatment discontinuation	24 (70.6)
Adverse event	3 (8.8)
Lost to follow-up	0
Protocol non-compliance	0
Death	1 (2.9)
Disease progression	20 (58.8)
Withdrew consent	0
Other	0
Reasons for study discontinuation	15 (44.1)
Study reached predefined end*	2 (5.9)
Lost to follow-up	0
Death	13 (38.2)
Withdrew consent	0
Other	0

ICF: informed consent form; N: number of population; n: number of sample subjects.
The number of subjects in the Safety Analysis Set was used as denominator for the calculation of percentage.
* The subject (002-0011) was still in follow-up and subject 0090001 died after 20 November 2015 cut-off, so was in follow-up.
Source: CSR Table 15.1.1.1w and Table 15.1.1.2w.

2.3.2.2　ベースライン及び人口統計学的特性

用量漸増パートで治験薬が投与された被験者 17 名の年齢の中央値は 62.0 歳であり、65 歳未満の被験者が 58.8%を占めた。男性は 10 名（58.8%）、女性は 7 名（41.2%）であった。全被験者が日本人であった。ベースラインの ECOG PS はいずれの被験者も 0 又は 1 であった。初回診断からの期間の中央値は 2.860 年（範囲：1.31～22.27 年）であり、最後に病勢進行が確認されてからの期間の中央値は 1.220 ヵ月（範囲：0.03～5.26 ヵ月）であった。TNM 分類による登録時の転移は M1 が 12 名（70.6%）、M1a が 2 名（11.8%）及び M1b が 3 名（17.6%）であった。

拡張パートで治験薬が投与された被験者 34 名の年齢の中央値は 62.5 歳であり、65 歳未満の被験者が 58.8%を占めた。男性は 25 名（73.5%）であり、全被験者が日本人であった。ベースラインの ECOG PS はいずれの被験者も 0 又は 1 であった。初回診断からの期間の中央値は 1.475 年（範囲：0.50～9.09 年）であり、最後に病勢進行が確認されてからの期間の中央値は 0.870 ヵ月（範囲：0.26～1.48 ヵ月）であった。TNM 分類による登録時の転移は M1 が 32 名（94.1%）と大半を占めた。

用量漸増パート及び拡張パートの人口統計学的特性及びベースライン時の特性をそれぞれ表 2.7.6- 19 及び表 2.7.6- 20 に示す。

表 2.7.6- 19　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験）

	Dose Cohort			
Characteristic	3 mg/kg (N=5) n (%)	10 mg/kg (N=6) n (%)	20 mg/kg (N=6) n (%)	Overall (N=17) n (%)
Age (years)[a] , n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
Mean±s.d.	51.8±15.80	57.0±13.48	66.0±6.42	58.6±12.96
Median	46.0	62.0	67.0	62.0
Q1; Q3	45.0; 67.0	59.0; 62.0	62.0; 70.0	56.0; 67.0
Minimum; maximum	32; 69	30; 67	56; 74	30; 74
Age category, n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
< 65 years	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	10 (58.8)
≥ 65 years	2 (40.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	7 (41.2)
65 - < 75 years	2 (40.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	7 (41.2)
75 - < 85 years	0	0	0	0
≥ 85 years	0	0	0	0

Characteristic	Dose Cohort 3 mg/kg (N=5) n (%)	 10 mg/kg (N=6) n (%)	 20 mg/kg (N=6) n (%)	 Overall (N=17) n (%)
Sex, n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
Male	3 (60.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	10 (58.8)
Female	2 (40.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (41.2)
Race, n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
Asian	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (100.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity, n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
Japanese	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (100.0)
Not Japanese	0	0	0	0
Height (cm), n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
Mean±s.d.	157.2±7.12	164.2±9.58	159.5±7.37	160.5±8.19
Median	152.0	165.5	159.0	159.0
Q1; Q3	152.0; 165.0	153.0; 174.0	155.0; 165.0	153.0; 165.0
Minimum; maximum	152; 165	153; 174	149; 170	149; 174
Weight (kg), n (missing)	5 (0)	6 (0)	6 (0)	17 (0)
Mean±s.d.	52.64±4.994	56.75±11.568	61.52±7.087	57.22±8.793
Median	54.80	58.20	62.15	56.40
Q1; Q3	48.10; 56.40	46.50; 67.60	55.10; 68.80	51.90; 64.40
Minimum; maximum	46.5; 57.4	41.6; 68.4	51.9; 69.0	41.6; 69.0

表 2.7.6- 20　人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡張パート）（EMR100070-002 試験）

Characteristic	Gastric Cancer (N=34) n (%)
Age (years)[a], n (missing)	34 (0)
Mean±s.d.	62.6±9.95
Median	62.5
Q1; Q3	57.0; 72.0
Minimum; maximum	37; 77
Age category, n (missing)	34 (0)
< 65 years	20 (58.8)
≥ 65 years	14 (41.2)
65 - < 75 years	12 (35.3)
75 - < 85 years	2 (5.9)
≥ 85 years	0
Sex, n (missing)	34 (0)
Male	25 (73.5)
Female	9 (26.5)
Race, n (missing)	34 (0)
White	0
Black or African American	0
Asian	34 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Other	0
ECOG PS, n (missing)	34 (0)
0	21 (61.8)
1	13 (38.2)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N: number of subjects in population; n: number of sample subjects; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3; s.d.: standard deviation.
a Age (years) = (Date of Informed Consent – Date of Birth + 1)/365.25.
Source: CSR Table 15.1.2.1w.

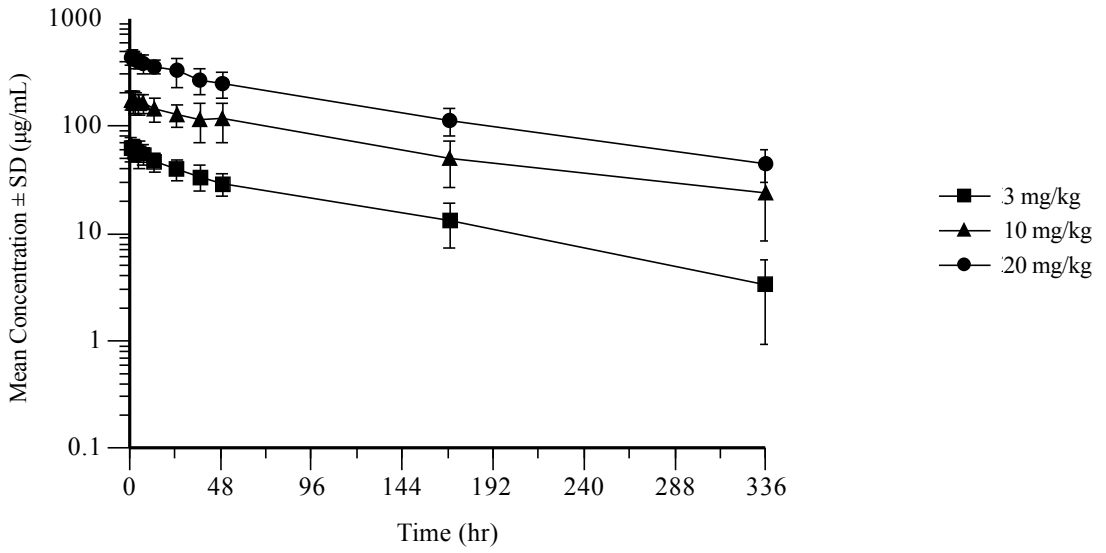
2.3.2.3　有効性

本中間報告で有効性の解析は実施していない。

2.3.2.4　薬物動態

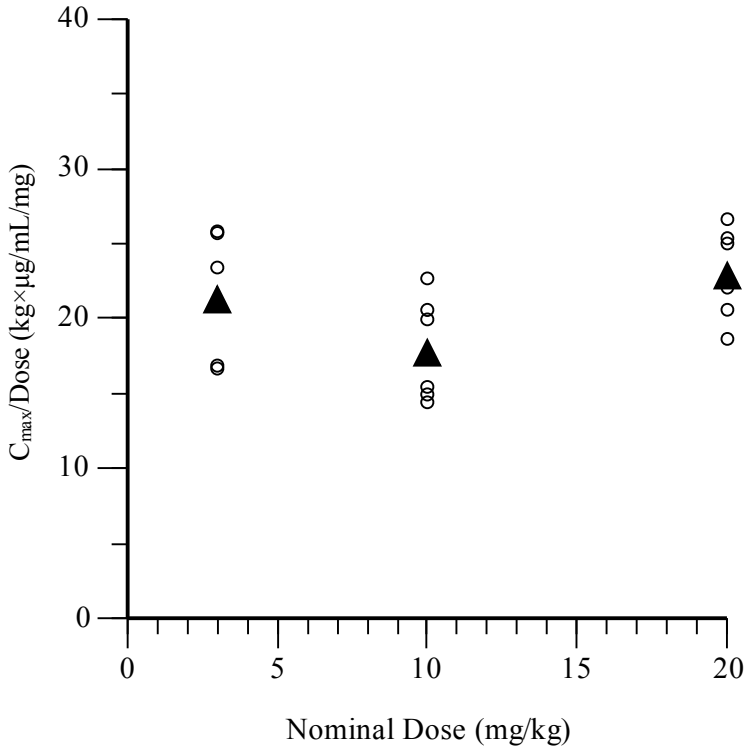
日本人固形癌患者にアベルマブを 3、10、20 mg/kg の投与量で 1 時間静脈内投与した際の平均血清中アベルマブ濃度推移を図 2.7.6-5、投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ の個別値及び幾何平均値のプロットをそれぞれ図 2.7.6-6 及び図 2.7.6-7 に、初回投与後のアベルマブの主な PK パラメータを表 2.7.6-21 に、また、日本人固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移を図 2.7.6-8 に示した。初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ から、アベルマブの曝露量は、3～20 mg/kg 間では概ね投与量に比例して増加した。3～20 mg/kg 投与時の見かけの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 94～122 時間（3.9～5.1 日）と推定された。投与回数の増加に伴い、推定された初回投与後の $t_{1/2}$ 及び本試験の投与スキーム（2 週間に 1 回投与）に沿った軽度の蓄積がみられた。

図 2.7.6-5　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の算術平均（±標準偏差）血清中アベルマブ濃度 - 時間曲線（片対数スケール）（EMR100070-002 試験）



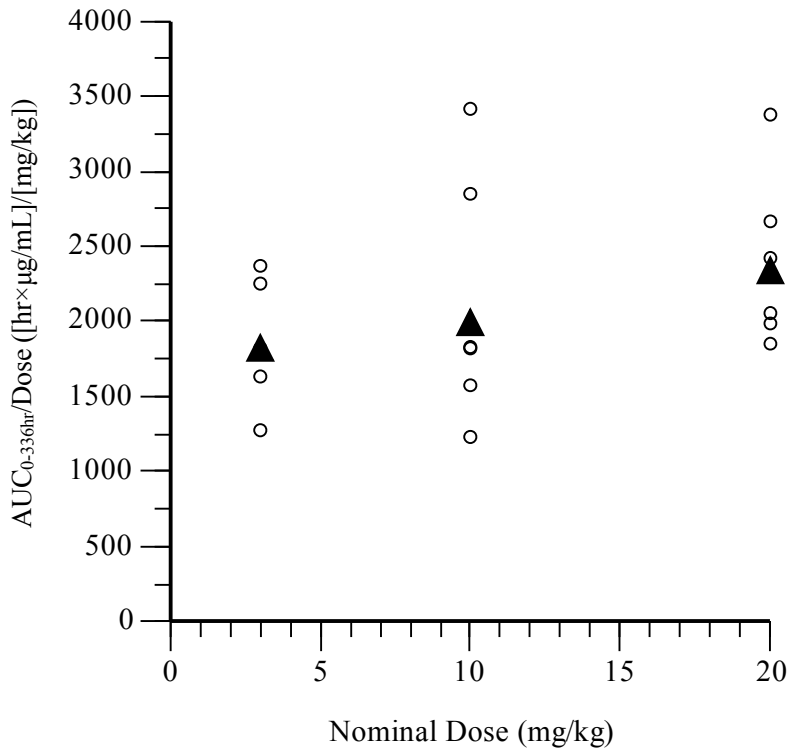
SD: standard deviation.
Source: CSR Figure 15.4.2.1.4.

図 2.7.6-6　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の投与量で補正した C_{max} の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-002 試験）



Source: CSR Figure 15.4.2.1.10.

図 2.7.6-7　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の投与量で補正した $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ の個別値（○）及び幾何平均値（▲）のプロット（EMR100070-002 試験）



Source: CSR Figure 15.4.2.1.12.

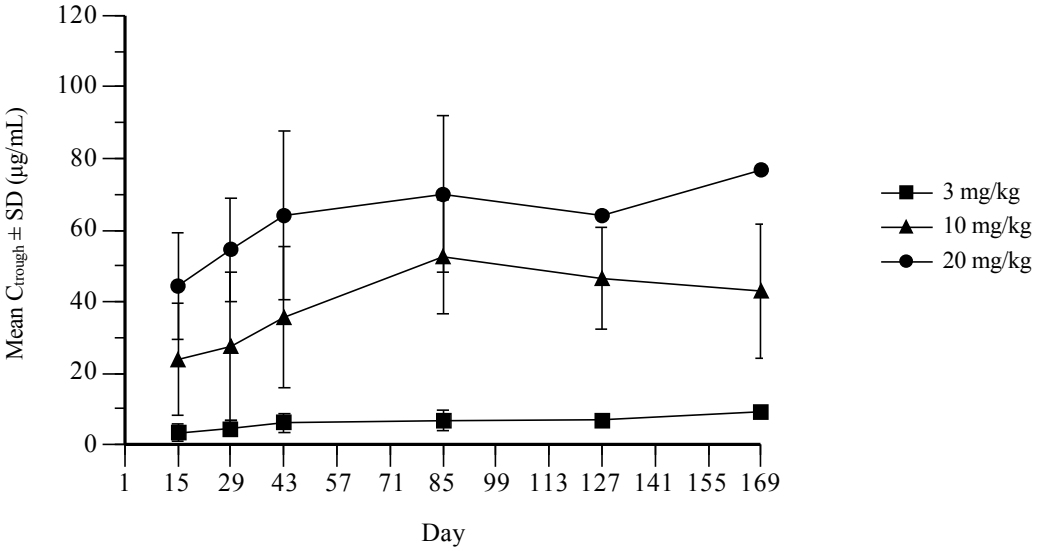
表 2.7.6- 21　日本人固形癌患者にアベルマブを初回静脈内投与した際の主な PK パラメータ（EMR100070-002 試験）

Variable	Dose Cohort	Mean	Median	s.d.	N	GM	CV% GM
C_{max} (µg/mL)	3 mg/kg	65.2	70.5	13.7	5	64	22.2
	10 mg/kg	182	177	35.4	6	179	19.6
	20 mg/kg	462	471	60.9	6	459	13.6
C_{trough} (µg/mL)	3 mg/kg	3.32	3.54	2.4	4	2.49	121.6
	10 mg/kg	23.9	20.6	15.5	6	18.9	99.2
	20 mg/kg	44.4	43.2	15.0	6	42.4	34.8

Variable	Dose Cohort	Mean	Median	s.d.	N	GM	CV% GM
$AUC_{0\text{-}t}$ (hr*μg/mL)	3 mg/kg	5320	5520	1610	5	5120	32.5
	10 mg/kg	21400	18500	8510	6	20100	40.0
	20 mg/kg	47800	44700	11500	6	46800	23.1
$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (hr*μg/mL)	3 mg/kg	5620	5470	1340	5	5480	25.5
	10 mg/kg	21400	18500	8500	6	20100	40.0
	20 mg/kg	48000	45200	11400	6	47000	22.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr*μg/mL)	3 mg/kg	6220	6000	1570	5	6040	27.5
	10 mg/kg	26100	21500	11800	6	24000	47.4
	20 mg/kg	55100	52300	13900	6	53700	24.3
$t_{1/2}$ (hr)	3 mg/kg	97.6	104	29.1	5	94	31.7
	10 mg/kg	126	141	33.9	6	122	33.1
	20 mg/kg	113	118	12.4	6	112	11.6

N: number of subjects in population; GM: geometric mean; LLOQ: lower limit of quantification; s.d.: standard deviation.
Arithmetic mean (Mean), Median, s.d., and geometric mean (GM) values are listed with a precision of 3 significant figures.
C_{trough} values <LLOQ (0.2 μg/mL) set to zero for descriptive statistics.
Source: CSR Table 15.4.1.1.13.

図 2.7.6-8　日本人固形癌患者にアベルマブを反復投与した際の血清中トラフ濃度推移（EMR100070-002 試験）



SD: standard deviation.
Source: CSR Figure 15.4.2.1.21.

2.3.2.5　免疫原性

PK 解析対象集団の被験者 51 名中、用量漸増パートの 1 名（3 mg/kg コホート）及び拡張パートの 2 名の計 3 名（5.9%）は、全ての時点で ADA 陽性であった。そのうち 2 名では ADA 陽性となった時点以降の検体は採取されなかった。ほか 1 名は ADA 陽性となった時点のトラフ濃度は ADA 陰性のときの濃度と同程度であった。免疫原性はこの被験者に観察された濃度に影響を与えていないが、免疫原性によるセロコンバージョンが日本人集団でのアベルマブの PK 曝露に影響する可能性は排除できない。

2.3.2.6　薬力学

血清中のサイトカインの解析では、Rantes、単球化学走化性蛋白質-1 及び複数のインターロイキン（IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-13、IL-8 など）、腫瘍壊死因子-α、並びに IFN-γ の濃度を評価した。アベルマブの継続投与に伴い、IFN-γ 及び IL-10 でベースラインの 3～4 倍程度の蓄積がみられた。サイトカインの絶対量は IFN-γ では 0～150 ng/mL と低かった。本試験で採取された末梢血単核細胞の生存率が低かったことから、標的占有率データは得られなかった。

2.3.2.7　安全性

2.3.2.7.1　有害事象

転移性又は局所進行性の固形癌を有する被験者（用量漸増パート）及び胃癌を有する被験者（拡張パート）にアベルマブを隔週投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

用量漸増パート全体での投与期間の中央値は 14.1 週（範囲：4～104 週）、投与回数の中央値は 6.0 回（範囲：2～50 回）、相対用量強度の中央値は 0.99（範囲：0.9～1.0）であった。

拡張パート全体の投与期間の中央値は 11.9 週（範囲：2～66 週）、投与回数の中央値は 6.0 回（範囲：1～31 回）、相対用量強度が 90%を超えた被験者の割合は 97.1%であった。

用量漸増パート及び拡張パートの有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6- 22 及び表 2.7.6- 23 に示す。

表 2.7.6- 22　有害事象の要約（用量漸増パート）（EMR100070-002 試験）

	Dose Cohort n (%)			
TEAE Category	3 mg/kg (N=5) n (%)	10 mg/kg (N=6) n (%)	20 mg/kg (N=6) n (%)	Overall (N=17) n (%)
Subjects With at Least One:				
TEAE	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	16 (94.1)
TEAE, Grade ≥3	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (17.6)
Related TEAE	3 (60.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	11 (64.7)
Related TEAE, Grade ≥3	0	0	0	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Serious TEAE	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
Related serious TEAE	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Related TEAE leading to death	0	0	0	0
Treatment emergent irAE	0	0	0	0
Related treatment emergent irAE	0	0	0	0
Treatment emergent IRRs	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (29.4)
Related treatment emergent IRRs	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (29.4)

NCI CTCAE version 4.0.
irAE: immune-related adverse event; IRR: infusion-related reaction; N: number of subjects in population; n: number of sample subjects; TEAE: treatment-emergent adverse event.
TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period.
On-treatment period is defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date + 30 days, or earliest date of subsequent anticancer therapy – 1 day, whichever occurs first.
A subject may have more than 1 event within a class.

Source: CSR Table 15.3.1.02v.

表 2.7.6- 23　有害事象の要約（拡張パート）（EMR100070-002 試験）

TEAE Category	Gastric Cancer (N=34) n (%)
Subjects With at Least One:	
TEAE	32 (94.1)
TEAE, Grade ≥3	17 (50.0)
Related TEAE	27 (79.4)
Related TEAE, Grade ≥3	3 (8.8)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	6 (17.6)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (8.8)
Serious TEAE	8 (23.5)
Related serious TEAE	1 (2.9)
TEAE leading to death	2 (5.9)
Related TEAE leading to death	1 (2.9)
Treatment emergent irAE	4 (11.8)
Related treatment emergent irAE	4 (11.8)
Treatment emergent IRRs	5 (14.7)
Related treatment emergent IRRs	5 (14.7)

NCI CTCAE version 4.0
irAE: immune-related Adverse Event; IRR: infusion-related reaction; N: number of subjects in population; n: number of sample subjects; TEAE: treatment emergent adverse event.
TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period.
On-treatment period is defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date + 30 days, or earliest date of subsequent anticancer therapy – 1 day, whichever occurs first.
A subject may have more than 1 event within a class.
Source: CSR Table 15.3.1.01w.

MedDRA 器官別大分類及び基本語別の全ての有害事象の一覧及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の一覧を、用量漸増パートは付録 3.1 の表 2.7.6- 35 及び表 2.7.6- 36 に、拡張パートは表 2.7.6- 37 及び表 2.7.6- 38 にそれぞれ示す。

用量漸増パート

アベルマブ 3、10、又は 20 mg/kg が投与されたいずれの被験者にも DLT は報告されず、本試験で MTD には到達しなかった。

用量漸増パートの被験者 17 名のうち、有害事象は 16 名（94.1%）に発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、嘔吐及び注入に伴う反応（各 5 名、29.4%）、悪心、口内炎、発熱及び斑状丘疹状皮

疹（各 4 名、23.5%）、白血球数減少及び頭痛（各 3 名、17.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 3 名（17.6%）に発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 名（64.7%）に発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、注入に伴う反応（5 名、29.4%）、斑状丘疹状皮疹及び口内炎（各 4 名、23.5%）並びに白血球数減少（3 名、17.6%）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現はなかった。

2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点までに 9 名（52.9%）の死亡が認められ、主な死因はいずれも疾患進行であった。このうち 1 名（5.9%）は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった。疾患進行以外の有害事象による死亡はなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 2 名（11.8%）に 3 件発現した。内訳は意識変容状態、頭痛、強直性痙攣が各 1 名（5.9%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

irAE の発現はなかった。

IRR は 5 名（29.4%）に発現し、いずれも Grade 2 以下であったが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査で平均値及び中央値に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。

ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者 17 名のうち、血液学的検査では 10 mg/kg コホート 1 名の発熱性好中球減少症、血液生化学検査では 3 mg/kg コホート 1 名の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、10 及び 20 mg/kg コホート各 1 名の血清アミラーゼ増加、20 mg/kg コホート 1 名の高トリグリセリド血症でそれぞれ Grade 3 への悪化が認められた。

血液学的検査の臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり、3 mg/kg コホートの 1 名に Grade 3 のリンパ球数減少が認められた。血液生化学検査の臨床検査値異常は、Grade 3 の血清アミラーゼ増加が 2 名に認められたほか、Grade 3 の低血糖、高血糖、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低リン酸血症及び高トリグリセリド血症が認められたが、いずれも 1 名のみであった。

血液学的検査及び血液生化学検査の結果から、肝毒性、血液毒性を示す明白な根拠は認められなかった。

バイタルサインの異常は比較的まれであり、臨床的に問題となる可能性のあるバイタルサインの異常がみられた被験者の割合は、用量漸増パート全体の 20%未満であった。

以上より、アベルマブ投与は安全で良好な忍容性を有すると考えられ、拡張パートでの用量として 10 mg/kg が選択された。

<u>拡張パート</u>

胃癌を有する拡張パートの被験者 34 名のうち、有害事象は 32 名（94.1%）に発現した。主な事象（発現率 15%以上）は、貧血（9 名、26.5%）、悪心及び食欲減退（各 7 名、20.6%）、そう痒症（6 名、17.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 17 名（50.0%）に発現し、貧血が 8 名（23.5%）、イレウス及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2 名（5.9%）に発現した以外はいずれも 1 名のみの発現であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 27 名（79.4%）に発現した。主な事象（発現率 10%以上）は、そう痒症（6 名、17.6%）、注入に伴う反応（5 名、14.7%）、発熱及び発疹（各 4 名、11.8%）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名（8.8%）に発現し、貧血が 2 名（5.9%）に発現した以外はいずれも 1 名のみの発現であった。

2015 年 11 月 20 日のデータカットオフ時点までに 13 名（38.2%）の死亡が認められ、主な死因はほとんどが疾患進行であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は 2 名（5.9%）に認められ、1 名は腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全による死亡であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。もう 1 名は心筋梗塞による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 8 名（23.5%）に発現した。内訳はイレウスが 2 名（5.9%）、胃出血、腸閉塞、上部消化管出血、心筋梗塞、胆道感染、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全が各 1 名（2.9%）であり、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（17.6%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名（8.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象で 2 名以上に発現した事象はなかった。

IRR は 5 名（14.7%）に発現した。いずれも Grade 2 以下で、初回投与時の発現であった。

irAE は 4 名（11.8%）に発現した。内訳は甲状腺機能亢進症が 3 名（8.8%）、甲状腺機能低下症及び大腸炎が各 1 名（2.9%）であり、いずれも Grade 2 以下で、治験薬との因果関係は否定されなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査で平均値及び中央値に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。

臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常は、血液学的検査では貧血［Grade 3：9 名（26.5%）］、リンパ球数減少［Grade 3：3 名（8.8%）］、血液生化学検査では低アルブミン血症［Grade 3：4 名（11.8%）］、アミラーゼ増加［Grade 3 : 3 名（8.8%）］、慢性腎臓病［Grade 3 : 2 名（5.9%）］、低ナトリウム血症［Grade 3 : 3 名（8.8%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［Grade 3 : 2 名（5.9%）］、リパーゼ増加［Grade 3 : 4 名（11.8%）、Grade 4：3 名（8.8%）］であった。

バイタルサインの異常は比較的まれであり、臨床的に問題となる可能性のあるバイタルサインの異常がみられた被験者の割合は、拡張コホート全体の 30%未満であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の理由で死亡した被験者及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録 3.2.3 に示す。

2.3.3　結論

本試験では、用量漸増パートで標準的な「3+3」コホートデザインを用いてアベルマブの MTD を決定することとし、続く拡張パートで胃癌を有する患者にコホートを拡張した。

用量漸増パートでは被験者 17 名が組み入れられた。被験者の年齢の中央値は 62.0 歳で、65 歳未満が 58.8%、男性が 58.8%であった。全被験者が日本人であり、転移性疾患を有し、ベースラインの ECOG PS は 0 又は 1 であった。

用量漸増パートで DLT は認められず、MTD には達しなかったため、拡張コホートの用量として 10 mg/kg が選択された。

拡張パートでは被験者 34 名に治験薬が投与された。被験者の年齢の中央値は 62.5 歳で、65 歳未満が 58.8%、男性が 73.5%であった。全被験者が日本人であり、ベースラインの ECOG PS は 0 又は 1 であった。

用量漸増パートでは、重篤な有害事象は 2 名（11.8%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。疾患進行以外の死因による死亡、転帰が死亡の有害事象はなかった。

IRR は、用量漸増パートでは 5 名（29.4%）に発現した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、投与中止に至った IRR はなく、多くは投与速度の低下により管理可能であった。拡張パートでは、全被験者 34 名が治験薬の前投与を受けており、IRR は 5 名（14.7%）に発現し、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

用量漸増パートで irAE の発現はなかった。拡張パートでは irAE は 4 名（11.8%）に発現し、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であったが、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った irAE は 1 名（2.9%）に発現した。irAE の発現による死亡はなかった。

血液毒性又は肝毒性の明確な根拠となる結果は認められなかった。血液学的検査項目及び肝機能検査値の異常はほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の血液学的検査項目の異常は用量漸増パートの 3 mg/kg コホートの 1 名に認められたリンパ球数減少であった。

PK を検討した結果、3.0～20 mg/kg の範囲では、初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ は概ね投与量に比例して増加し、見かけの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 94～122 時間（3.9～5.1 日）と推定された。投与回数の増加に伴い、推定された初回投与後の $t_{1/2}$ 及び本試験の投与スキーム（2 週間に 1 回投与）に沿った軽度の蓄積がみられた。

1 個以上の ADA 検体が得られた 51 名の免疫原性を検討した結果、全ての時点で ADA 陽性であった被験者は用量漸増パートの 1 名（3 mg/kg コホート）及び拡張パートの 2 名の計 3 名（5.9%）であり、完全ヒトモノクローナル抗体及び他の国際共同試験での知見から予測される結果であった。ADA 陽性となった後の検体で ADA の影響はみられなかったが、免疫原性によるセロコンバージョンが日本人集団でのアベルマブの PK 曝露に影響する可能性は排除できない。データが限定されているため、免疫原性の安全性への影響に関して結論付けることはできない。

薬力学を検討した結果、血清中のサイトカイン濃度は各用量及び測定時点で違いがみられたが、特定の傾向は認められなかった。10 及び 20 mg/kg コホートで IFN-γ 及び IL-10 の増加がみられ、アベルマブの作用機序と矛盾しなかったものの、サイトカイン濃度は全体的に低かった。

転移性又は局所進行性の固形癌を有する日本人患者（用量漸増パート）及び胃癌を有する日本人患者（拡張パート）にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

2.4　100070-Obs001 試験（参考資料）

2.4.1　試験方法の概略

試験の標題：　転移性メルケル細胞癌患者を対象に化学療法実施後の治療アウトカムを評価するレトロスペクティブ観察試験

治験実施施設及び地域：
パート A：　米国 19 州の The US Oncology Network（USON）の外来患者のがん医療情報
パート B：　56 施設（ドイツ 53 施設、オーストリア 2 施設、スイス 1 施設）の MCC 登録情報

試験期間：
パート A：　20■年 ■月～20■年■月
パート B：　20■年 ■月～20■年 ■月

試験の相：　該当しない

目的
パート A
主要目的として、セカンドライン以降の化学療法に対する ORR を BOR に基づき評価する。BOR は RECIST 1.1 を基準として用いた。副次目的は以下のとおりとした。

- セカンドライン以降の化学療法に対する DOR、PFS、OS、治療中止までの期間（time to treatment discontinuation; TTD）、及び奏効が持続した患者の割合（durable response rate; DRR）を評価する。
- ファーストラインの化学療法を実施した患者集団を対象に上記の目的を評価する。

パート B
主要目的として、セカンドライン以降の化学療法に対する ORR を、医師の臨床的判断による BOR に基づき評価する。副次目的はパート A と同様であるが、パート A とは主に以下の 2 点で異なる。

- BOR は RECIST ではなく医師の臨床的判断に基づく。
- パート B ではセカンドラインの化学療法を実施した被験者のみが対象であるため、ファーストラインの化学療法アウトカムもこれらの被験者での結果として示す。

両パートとも、主解析は免疫機能が正常な被験者及び全ての適格被験者を対象とした。

試験デザイン
パート A
パート A は、ファーストライン以降の化学療法を実施した米国の遠隔転移性 MCC 患者を対象とした、レトロスペクティブな観察的、記述的試験である。
USON の一部である地域密着型がん医療ネットワークの生涯健康医療電子記録システムである iKnowMed を用いて米国でファーストライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者の記

録を確認した後、患者のカルテを確認し患者集団を選択した。レトロスペクティブに取得したデータを用いて、臨床医が RECIST 1.1 に従って BOR を判定した。

パート B

パート B は、セカンドライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者を対象とした、レトロスペクティブな観察的コホート研究である。

セカンドライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者の匿名化された観察情報を、Deutsches Krebsforschungszentrum（DKFZ）の所有する MCC 登録情報のうちドイツ語使用国（ドイツ、オーストリア、スイス）の情報を取得して評価した。登録された奏効データは担当医が提供し、RECIST ではなく日常の放射線治療及び臨床的に判断した BOR に基づいた。

被験者数

パート A

セカンドライン以降の化学療法を実施した患者 20 名、うち免疫機能が正常な患者 14 名

ファーストラインの化学療法を実施した患者 67 名、うち免疫機能が正常な患者 51 名

パート B

セカンドライン以降の化学療法を実施した遠隔転移性 MCC 患者 34 名、うち免疫機能が正常な患者 29 名

セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のうちファーストラインの化学療法を実施した患者 32 名、うち免疫機能が正常な患者 28 名

対象集団（選択基準の概要）

遠隔転移性 MCC と診断された患者

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量

該当しない。

対照薬、用法及び用量

該当しない。

観察期間

パート A の観察期間：20■年 ■月 ■日～20■年■月 ■日（20■年 ■月 ■日まで追跡）

パート B の観察期間：20■年 ■月 ■日～20■年■月 ■日（20■年 ■月まで追跡）

評価項目

有効性

主要評価項目は全身化学療法の各ラインに対する BOR とした。有効性のその他の評価項目には DOR、持続的奏効、TTD、PFS、及び OS が含まれた。評価項目は全てセカンドライン以降の化学療法を実施した患者及びファーストラインの化学療法を実施した患者を対象とした。主解析は免疫機能が正常な患者を対象とし、その他の解析では全ての適格患者を対象とした。

安全性

本試験で安全性は評価しなかった。

統計手法

記述統計量を示した。結果は総計を示した。連続データは患者数及び割合を記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、第 1 四分位数及び第 3 四分位数、及び欠測の数）とともに示した。カテゴリカル変数（年齢区分、人種等）は患者数及び割合を示した。欠測の数も示した。患者背景、臨床的特性、治療及び治療アウトカムに対して記述的解析を行なった。

アウトカム解析は免疫機能が正常な全ての患者を対象とし、全適格患者でも同様に実施した。有効性の評価項目は、ファーストラインの化学療法を実施した患者を対象として解析した。主要評価項目として、ORR は、選択基準を満たし除外基準に該当しなかった患者で、免疫機能が正常な全ての患者のうち、CR 又は PR を達成した患者の割合と定義した。イベント発現までの期間の評価には Kaplan-Meier 法を用いた。

2.4.2　試験の結果

2.4.2.1　被験者の内訳

パート A では、セカンドライン以降の化学療法を実施した適格患者は 20 名であり、そのうち免疫機能が正常な患者は 14 名であった。ファーストラインの化学療法を実施した適格患者は 67 名であり、そのうち免疫機能が正常な患者は 51 名であった。

パート B の全体では、セカンドライン以降の化学療法を実施した適格患者は 34 名であり、そのうち免疫機能が正常な患者は 29 名であった。ファーストラインの化学療法を実施した患者は 32 名であり、そのうち免疫機能が正常な患者は 28 名であった。

2.4.2.2　ベースライン及び人口統計学的特性

2.4.2.2.1　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者

セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性を表 2.7.6-24 に示す。

両パートとも、患者の大半は男性であった。

パート A では、診断時にステージ IV であった患者の割合はパート B の患者に比べて低かった。原発腫瘍部位は下肢又は体幹が最も多かった。免疫機能が正常な患者及び全適格患者で最も多く使用されていた前治療薬は、いずれも topotecan（それぞれ 42.9%、35.0%）及びビンクリスチン＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン（それぞれ 28.6%、25.0%）であった。セカンドライン以降の化学療法の治療期間（平均値±標準偏差）は、免疫機能が正常な患者で 63.6±47.9 日、全適格患者で 56.3±52.2 日であり、パート B の患者（それぞれ 86.5±35.5 日、84.0±33.8 日）に比べて短かった。

パート B では、原発腫瘍部位は上肢が最も多かった。免疫機能が正常な患者及び全適格患者で最も多く使用されていた前治療薬は、いずれもカルボプラチン＋エトポシド（それぞれ 27.6%、26.5%）及びドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤（それぞれ 24.1%、29.4%）であった。

表 2.7.6- 24　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性（100070-Obs001 試験）

	Part A		Part B	
Parameter	All Qualified (N=20)	Immunocompetent (N=14)	All Qualified (N=34)	Immunocompetent (N=29)
Gender, n (%)				
Male	14 (70.0)	11 (78.6)	22 (64.7)	18 (62.1)
Female	6 (30.0)	3 (21.4)	12 (35.3)	11 (37.9)
Race, n (%)				
Caucasian	9 (45.0)	8 (57.1)		
ND	11 (55.0)	6 (42.9)	34 (100)	29 (100)
Age at index in years				
Average (SD)	73.3 (10.4)	72.5 (11.7)	64.4 (11.3)	64.4 (11.6)
Median	73.5	75.2	67.5	67.0
(25th, 75th percentiles)	(66.0, 81.1)	(63.6, 81.1)	(61.0, 72.0)	(61.0, 73.0)
ECOG, n (%)			N/A	N/A
0	1 (5.0)	0		
1	16 (80.0)	13 (92.9)		
2	1 (5.0)	0		
Unknown	2 (10.0)	1 (7.1)		
Metastatic status[a]				
Visceral metastases	14 (70.0)	10 (71.4)	20 (58.8)[b]	16 (55.2)[b]
Not noted or missing	4 (20.0)	2 (14.3)	7 (20.6)	6 (20.7)
Non visceral metastases (bone / lymph node only)	2 (10.0)	2 (14.3)	7 (20.6)[c]	7 (24.1)[c]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N/A: not available; ND: not documented; SD: standard deviation.

[a] For Part A, based on documented location of target lesions. If a patient did not have a target lesion identified or site not noted, it was classified under not noted. Non-visceral = bone or lymph node metastases only (no other sites); visceral = any other metastatic site other than bone or lymph node only.

[b] Visceral metastases and/or elevated lactate dehydrogenase according to classification of malignant melanoma.

[c] Distant soft tissue and lymph node metastases according to classification of malignant melanoma.

Source: CSR Table 7 and Table 10.

2.4.2.2.2　ファーストラインの化学療法を実施した患者

ファーストラインの化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性（パート A のみ）を表 2.7.6- 25 に示す。

患者の大半は男性であった。

表 2.7.6- 25　ファーストラインの化学療法を実施した患者のベースライン及び人口統計学的特性（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）

Parameter	All Qualified (N=67)	Immunocompetent (N=51)
Gender, n (%)		
Male	53 (79.1)	43 (84.3)
Female	14 (20.9)	8 (15.7)
Race, n (%)		
Caucasian	43 (64.2)	34 (66.7)
Other or ND	24 (35.8)	17 (33.3)
Age at index in years		
Average (SD)	74.4 (10.5)	75.8 (10.7)
Median	75.8	78.1
(25th, 75th percentiles)	(67.1, 82.3)	(67.9, 83.7)
ECOG, n (%)		
0	14 (20.9)	11 (21.6)
1	32 (47.8)	25 (49.0)
2 or 3[a]	8 (9.0)	5 (5.9)
Unknown	13 (19.4)	10 (19.6)
Metastatic status,[b] n (%)		
Visceral metastases	46 (68.65)	34 (66.67)
Non visceral metastases (bone/lymph node only)	14 (20.90)	10 (19.61)
Not noted	7 (10.45)	7 (13.72)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ND: not documented; SD: standard deviation.

[a] Too few patients had an ECOG status of 3, thus, ECOG values 2 and 3 were combined.

[b] Based on documented location of target lesions. If a patient did not have a target lesion identified or site not noted, it was classified under not noted. Non-visceral = bone or lymph node metastases only (no other sites); visceral = any other metastatic site other than bone or lymph node only.

Source: CSR Table 8 and Table 11.

2.4.2.3　有効性

2.4.2.3.1　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者

セカンドライン以降の化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR、並びにその他の有効性解析の結果をそれぞれ表 2.7.6- 26 及び表 2.7.6- 27 に示す。

両パートとも、セカンドライン以降の化学療法を実施した免疫機能が正常な患者及び全適格患者のいずれにも CR を達成した患者はいなかった。

両パートとも、DOR が 3 ヵ月を超えた患者はなく、DOR の中央値は 2 ヵ月未満であった。OS の中央値は 4～6 ヵ月であった。

表 2.7.6- 26　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR（100070-Obs001 試験）

	Part A		Part B	
Response	All Qualified (N=20) n (%)	Immunocompetent (N=14) n (%)	All Qualified (N=34) n (%)	Immunocompetent (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
Objective Response Rate[a,b] (95% CI)	20.0 (5.7, 43.7)	28.6 (8.4, 58.1)	8.8 (1.9, 23.7)	10.3 (2.2, 27.4)

CI: confidence interval

[a] Objective response rate was calculated as patients with complete response or partial response out of the total number of qualified patients.

[b] Clopper-Pearson exact binomial confidence intervals were provided.

Note: The immunocompetent group was the primary analysis population.

Source: CSR Table 13.

表 2.7.6- 27　セカンドライン以降の化学療法を実施した患者のその他の有効性解析（100070-Obs001 試験）

	Part A		Part B	
Response	All Qualified (N=20)	Immunocompetent (N=14)	All Qualified (N=34)	Immunocompetent (N=29)
No. with CR or PR	4	4	3	3
DRR[a] (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[b] median (95% CI) (months)	1.7 (0.5, 3.0)	1.7 (0.5, 3.0)	1.9 (1.3, 2.1)	1.9 (1.3, 2.1)
TTD[b] median (95% CI) (months)	1.5 ((0.3, 2.5)	1.8 (0.3, 3.3)	2.7 (2.5, 2.9)	2.8 (2.5, 4.3)
PFS[b] median (95% CI) (months)	2.1 (1.0, 3.2)	2.2 (1.2, 3.5)	3.0 (2.6, 3.1)	3.0 (2.5, 3.2)
PFS rate[b] (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[b] median (95% CI) (months)	4.4 (2.2, 6.2)	4.3 (2.1, 6.2)	5.3 (4.3, 5.8)	5.3 (4.3, 6.0)

OS[b] 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

CI: confidence interval; CR: complete response; DOR: duration of response; DRR: durable response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial response; TTD: time to treatment discontinuation.

[a] DRR was calculated as patients with CR or PR lasting ≥ 6 months out of the total number of qualified patients. Clopper-Pearson exact binomial confidence intervals are provided.

[b] Kaplan-Meier estimate.

Note: The immunocompetent group was the primary analysis population.

Source: CSR Table 16.

2.4.2.3.2　　ファーストラインの化学療法を実施した患者

ファーストラインの化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR、並びにその他の有効性解析の結果をそれぞれ表 2.7.6- 28 及び表 2.7.6- 29 に示す。

ファーストラインの化学療法を実施した免疫機能が正常な患者の BOR は、CR が 7 名（13.7%）、PR が 8 名（15.7%）であった。全適格患者では、CR が 10 名（14.9%）、PR が 11 名（16.4%）であった。

表 2.7.6- 28　　ファーストラインの化学療法を実施した患者の BOR 及び ORR（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）

Response	All Qualified (N=67) n (%)	Immunocompetent (N=51) n (%)
Best overall response		
Complete response	10 (14.9)	7 (13.7)
Partial response	11 (16.4)	8 (15.7)
Stable disease	1 (1.5)	1 (2.0)
Progressive disease	31 (46.3)	21 (41.2)
Not evaluable	14 (20.9)	14 (27.5)
Objective Response Rate[a,b] (95% CI)	31.3 (20.6, 43.8)	29.4 (17.5, 43.8)

CI: confidence interval.

[a] Objective response rate was calculated as patients with complete response or partical response out of the total number of qualified patients.

[b] Clopper-Pearson exact binomial confidence intervals were provided.

Note: The immunocompetent group was the primary analysis population.

Source: CSR Table 14.

表 2.7.6- 29　　ファーストラインの化学療法を実施した患者のその他の有効性解析（パート A のみ）（100070-Obs001 試験）

Response	All Qualified (N=67)	Immunocompetent (N=51)
No. with CR or PR	21	15
DRR[a,b] (95% CI)	14.9 (7.4, 25.7)	15.7 (7.0, 28.6)
DOR median (95% CI) (months)	5.7 (2.6, 8.7)[c]	6.7 (1.2, 10.5)
TTD median (95% CI) (months)	2.5 (2.2, 3.2)	2.4 (2.2, 2.9)
PFS median (95% CI) (months)	4.6 (3.0, 7.0)[d]	4.6 (2.8, 7.7)[e]
PFS rate[f] (95% CI)		
6 months	44.8 (32.7, 56.2)	47.1 (33.0, 59.9)
12 months	21.8 (12.7, 32.4)	24.8 (13.8, 37.4)
18 months	16.3 (8.4, 26.5)	17.3 (8.1, 29.5)
24 months	10.2 (4.0, 19.7)	8.7 (2.4, 20.0)
OS median (95% CI) (months)	10.2 (7.4, 15.2)[g]	10.5 (7.2, 10.2)[h]
OS rate (95% CI)		
6 months	70.1 (57.5, 79.5)	66.7 (52.0, 77.8)
12 months	44.0 (31.5, 55.8)	45.3 (31.0, 58.6)
18 months	28.7 (17.7, 40.7)	30.2 (17.5, 4.0)
24 months	24.5 (14.1, 36.4)	24.4 (12.7, 38.3)

CI: confidence interval; CR: complete response; DOR: duration of response; DRR: durable response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial response; TTD: time to treatment discontinuation.

[a] DRR was calculated as patients with CR or PR lasting ≥ 6 months (180 days) out of qualified patients. There were 21 patients with CR or PR, and 10 of these had a response lasting ≥ 6 months. Fifteen responders were immunocompetent, and of these patients, 8 had a response lasting ≥ 6 months. Seven patients had PFS > 20 months that were driving the PFS rate at 24 months.

[b] Clopper-Pearson exact binomial confidence intervals are provided.

[c] One patient had data greater than the study end date, and was censored at the study end date of [redacted]20[redacted] with a duration of 42.8 months.

[d] Four patients had data greater than the study end date, and were censored at the study end date of [redacted]20[redacted]

[e] Two patients had data greater than the study end date, and were censored at the study end date of [redacted]20[redacted].

[f] Kaplan-Meier estimates.

[g] Seven patients had overall survival data greater than the study end date, and were censored at the study end date of [redacted]20[redacted]

[h] Four patients had data greater than the study end date, and were censored at the study end date of [redacted]20[redacted].

Note: The immunocompetent group was the primary analysis population.

Source: CSR Table 17.

2.4.2.4　　安全性

本試験で安全性は評価しなかった。

2.4.3　　結論

本試験の目的は、エビデンスに基づく標準的な治療法がない遠隔転移性 MCC 患者でのアウトカムを評価することであった。治療の選択肢及び期待されるアウトカムを述べた文献は少ない。こうした情報不足に対処するため、レトロスペクティブな観察研究である本試験では、セカンドライン

の化学療法を実施後に病勢進行が認められた遠隔転移性 MCC 患者を対象とした信頼できる治療歴データを用いた。

本試験の結果、セカンドライン以降の化学療法を実施した患者で 6 ヵ月を超えて奏効が持続した患者はみられなかった。CR を達成した患者はなく、DOR の中央値は 2 ヵ月未満であった。ファーストラインの化学療法を実施した患者では、DRR はセカンドライン以降の化学療法を実施した患者に比べて高かったものの、奏効率は極めて低かった。さらに、セカンドライン以降の化学療法を実施した患者の ORR は、ファーストラインの化学療法を実施した患者に比べてかなり低かった。現在の化学療法は症候性患者での症状緩和に有効であると考えられるが、DOR は極めて短いことが多い。本試験の結果は、遠隔転移性 MCC 患者に対する化学療法の有効性を評価する近年の体系的な文献調査の結果に矛盾しておらず、本領域での文献の少なさを補うものであった。

転移性 MCC は極めてまれであり、重要なアンメット・ニーズがあることが本試験で示された。転移性 MCC 患者では、化学療法は治療初期には奏効する可能性があるが、DOR は極めて短く、生存率が低いなど、患者にとってより良いアウトカムをもたらさない。本試験の患者集団の予後が悪いことからも新たな治療アプローチが必要であると言える。