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

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ADCC	antibody dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AM	arithmetic mean	算術平均値
ATA	anti-therapeutic antibody	抗薬物抗体
AUC	area under serum-concentration time curve	血中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-21}	AUC from Day 1 to Day 21	投与前から21日までの AUC
AUC_{0-21}/D	dose-normalized AUC from Day 1 to Day 21	実投与量で除した AUC_{0-21}
AUCss	AUC at steady-state	定常状態の AUC
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{max}/D	dose-normalized C_{max}	実投与量で除した最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
C_{min}/D	dose-normalized C_{min}	実投与量で除した最低血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EML4	echinoderm microtubule associated protein-like 4	微小管会合蛋白4
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験実施に関する基準
HR	hazard ratio	ハザード比
IC スコア	—	腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
imAE	immune mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IND	investigational new drug (application)	（米国の）（新薬）臨床試験実施申請
ITT	intent-to-treat	—
IxRS	interactive web/voice response system	インタラクティブ Web／音声応答システム
KRAS	Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene homolog	カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
MAD	maximum acceptable dose	最大許容量
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
OS	overall survival	全生存期間

略語	英名	和名
PD-1	programmed death 1	―
PD-L1	programmed death-ligand 1	―
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PPK	population pharmacokinetics	―
PR	partial response	部分奏効
QTcF	corrected QT according to Fridericia	Fridericia の補正式による QT 間隔
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形癌の治療効果判定のための規準
Roche/Genentech 社	―	F. Hoffmann-La Roche 社及び Genentech 社
SD	standard deviation	標準偏差
TC スコア	―	腫瘍細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 背景 7
2.5.1.1.1 非小細胞肺癌の疫学 7
2.5.1.1.2 非小細胞肺癌の治療の現状と課題 7
2.5.1.1.3 PD-1/PD-L1 経路の分子生物学 10
2.5.1.1.4 アテゾリズマブの特徴 10
2.5.1.2 臨床開発計画 11
2.5.1.2.1 海外臨床開発計画 11
2.5.1.2.2 国内臨床開発計画 11
2.5.1.3 臨床データパッケージ 11
2.5.1.4 PD-L1 検査の方法 12
2.5.1.5 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製剤開発経緯 14
2.5.2.2 分析法 14
2.5.2.2.1 血清中アテゾリズマブ濃度の分析法 14
2.5.2.2.2 ヒト血清中抗薬物抗体（ATA）の分析法 14
2.5.2.2.3 血清中薬物中和抗体の分析法 14
2.5.2.2.4 腫瘍細胞と腫瘍浸潤免疫細胞の IHC 法 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 15
2.5.3.2 健康成人での薬物動態 15
2.5.3.3 患者での薬物動態 15
2.5.3.3.1 JO28944 試験 15
2.5.3.3.2 PCD4989g 試験（海外試験） 15
2.5.3.3.3 BIRCH 試験（国際共同試験） 15
2.5.3.3.4 OAK 試験（国際共同試験） 16
2.5.3.3.5 POPLAR 試験（海外試験） 16
2.5.3.3.6 FIR 試験（海外試験） 16
2.5.3.4 体重あたり投与量の薬物動態の比較 16
2.5.3.5 固定用量移行への妥当性 17
2.5.3.6 1200 mg 投与時の薬物動態 17
2.5.3.7 母集団薬物動態解析 18
2.5.3.7.1 母集団薬物動態解析モデルの外部バリデーション 18

2.5.3.8 曝露量と反応性の関係 18
2.5.3.9 内因性要因の検討 21
2.5.3.9.1 肝機能障害，腎機能障害患者への影響 21
2.5.3.10 外因性要因の検討 21
2.5.3.11 民族差の検討 21
2.5.3.12 薬物間相互作用 22
2.5.3.13 ATA 22
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 23
2.5.4.1.1 OAK 試験 23
2.5.4.1.1.1 治験計画概要 23
2.5.4.1.1.2 有効性の結果概要 24
2.5.4.1.2 POPLAR 試験 25
2.5.4.1.2.1 治験計画概要 25
2.5.4.1.2.2 有効性の結果概要 26
2.5.4.1.3 BIRCH 試験 27
2.5.4.1.3.1 治験計画概要 27
2.5.4.1.3.2 有効性の結果概要 28
2.5.4.1.4 FIR 試験 29
2.5.4.1.4.1 治験計画概要 29
2.5.4.1.4.2 有効性の結果概要 29
2.5.4.1.5 PCD4989g 試験 30
2.5.4.1.5.1 治験計画概要 30
2.5.4.1.5.2 有効性の結果概要（非小細胞肺癌コホート） 30
2.5.4.2 患者背景 31
2.5.4.3 OS 36
2.5.4.4 PFS 39
2.5.4.5 奏効率 41
2.5.4.6 日本人集団の有効性成績 42
2.5.4.6.1 日本人集団の有効性成績（OAK 試験） 42
2.5.4.6.2 日本人集団の有効性成績（BIRCH 試験） 44
2.5.4.7 OAK 試験の PD-L1 発現状況別の OS の成績 45
2.5.4.8 有効性成績のまとめ 46
2.5.5 安全性の概括評価 46
2.5.5.1 安全性の結果概要 47
2.5.5.2 全般的な曝露状況 49
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 52
2.5.5.4 比較的よくみられる有害事象 52

2.5.5.5 死亡 69
2.5.5.6 その他の重篤な有害事象 76
2.5.5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 78
2.5.5.8 治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象 82
2.5.5.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 82
2.5.5.9.1 本剤の注目すべき有害事象 82
2.5.5.9.2 免疫介在性有害事象（imAE） 85
2.5.5.10 PD-L1 発現状況別の安全性の成績 85
2.5.5.11 日本人集団の安全性成績 86
2.5.5.11.1 日本人集団の安全性成績（OAK 試験） 86
2.5.5.11.2 日本人集団の安全性成績（BIRCH 試験） 89
2.5.5.12 安全性成績のまとめ 89
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1 治療の背景 90
2.5.6.1.1 疾患又は症状 90
2.5.6.1.2 現行の治療 90
2.5.6.2 ベネフィット 90
2.5.6.3 リスク 90
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 91
2.5.7 参考文献 93

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，アテゾリズマブ又は MPDL3280A）は，Programmed death-ligand 1（PD-L1）を標的とするヒト化免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブを有効成分として含有する点滴静脈内注射剤として開発されている。

本剤の臨床試験として，プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者における本剤の有効性と安全性をドセタキセルと比較する，国際共同第 III 相非盲検ランダム化試験［GO28915試験（OAK 試験）］を実施した結果，本剤の高い有効性及び忍容性が示された。加えて，OAK 試験の日本人集団，局所進行又は転移性の PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相単群臨床試験［GO28754試験（BIRCH 試験）］の日本人集団の結果から，日本人での本剤の有効性が期待でき，忍容性が確認された。

そこで，これらの結果に基づき，「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を適応とする，本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 非小細胞肺癌の疫学

肺癌は世界中で患者数の多い悪性腫瘍の1つである。世界では，2012年の年間罹患者数は約182.5万人（男性約124.2万人，女性約58.3万人）[1)]，本邦では2015年の予測年間罹患者数は約13.4万人（男性約9.1万人，女性約4.3万人）[2)]と推計されている。また，肺癌の年間の死亡者数は世界で約159.0万人（男性約109.9万人，女性約49.1万人，2012年）[1)]，本邦で約7.7万人（男性約5.5万人，女性約2.2万人，2015年予測値）[2)]と推計され，世界でも本邦でも多くの患者が死亡しており，本邦では悪性腫瘍に伴う死因の第1位（男女計及び男性）となっている。

肺癌はその組織型により，腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌，小細胞癌等に分類され[3)]，病態や治療方針から小細胞肺癌と非小細胞肺癌（腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌等）に大別されている。非小細胞肺癌は全肺癌の85～90%を占める[4), 5)]。

本邦では，非小細胞肺癌と診断された患者の内，診断時には，13.2%が Stage IIIb，18.8%が Stage IV と診断され，これらの患者の5年生存率は，それぞれ16.7%，5.8%と報告されている[5)]。これらのことから，局所進行・転移性の非小細胞肺癌は生命に重大な影響がある重篤な疾患であるといえる。

2.5.1.1.2 非小細胞肺癌の治療の現状と課題

(1) 非小細胞肺癌の治療の現状

1) ガイドラインで推奨される治療方針

非小細胞肺癌の治療方針は，国内外を問わず，TNM 分類の Stage（病期分類）に基づいて決定されている。

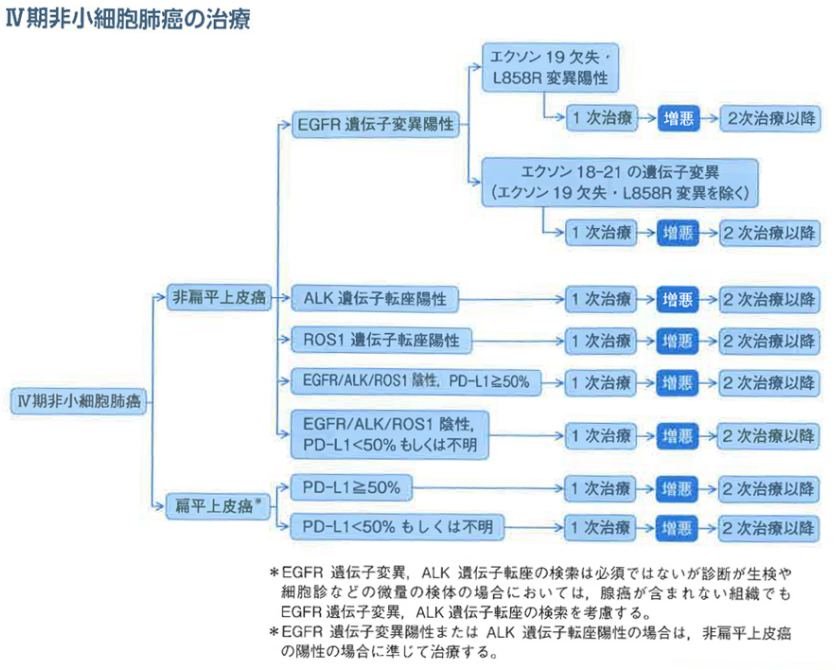
① 本邦のガイドラインで推奨される治療方針

日本肺癌学会による肺癌診療ガイドライン[6)]によれば，Stage I 及び Stage II では外科的切除が標準的治療である。局所進行性である Stage III は，T 因子，N 因子に基づき治療方針が細分化され，Stage IIIA では TNM 分類や切除可能性，根治的放射線照射の実施の可否に応じて，外科的切除，化学放射線療法又は放射線単独療法が選択され，Stage IIIB では化学放射線療法が標準的治療として行われる。切除不能な Stage IIIA 及び Stage IIIB の内，根治照射不能な患者では，Stage IV の患者と同じく化学療法が標準的治療となる。

肺癌診療ガイドライン[6]では，図 2.5.1.1.2-1に示す治療アルゴリズムに従って治療を決定する。

進行期非小細胞肺癌の治療戦略は非扁平上皮癌と扁平上皮癌で異なる。

図 2.5.1.1.2-1　日本肺癌学会による Stage Ⅳ の非小細胞肺癌の治療アルゴリズム



上皮増殖因子受容体（EGFR）
未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）
［6)より転載］

以下に，非扁平上皮癌及び扁平上皮癌の二次治療に対して用いられる化学療法を示す。

a)　非扁平上皮癌

EGFR 遺伝子変異，ALK 遺伝子転座及び ROS1遺伝子転座が陰性か不明の非扁平上皮癌で，一次治療にペムブロリズマブ未使用の場合，二次治療以降の治療として，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）0～1であれば，PD-1阻害剤［ペムブロリズマブ単剤（PD-L1 ≥ 1%）又はニボルマブ単剤］，ドセタキセル ± ラムシルマブ，ペメトレキセド単剤又は S-1単剤が推奨される。ECOG PS2であれば，ドセタキセル単剤，ペメトレキセド単剤又は S-1単剤が推奨される。

b)　扁平上皮癌

一次治療にペムブロリズマブ未使用の扁平上皮癌の場合，二次治療以降の治療として，ECOG PS0～1であれば，PD-1阻害剤［ペムブロリズマブ単剤（PD-L1 ≥ 1%）又はニボルマブ単剤］，ドセタキセル ± ラムシルマブ又は S-1単剤が推奨される。ECOG PS2であれば，ドセタキセル単剤又は S-1単剤が推奨される。

②　海外のガイドラインで推奨される治療方針

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[7]及び欧州臨床腫瘍学会ガイドライン[4]でも，転移性又は再発非小細胞肺癌に対し，EGFR 遺伝子変異検査及び ALK 遺伝子転座の検査を推奨／検討し，その結果に基づき治療方針を決定する点は肺癌診療ガイドラインと

同様である。

NCCN ガイドラインでは，プラチナ製剤による化学療法での治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌（扁平上皮癌及び非扁平上皮癌）患者に対する二次治療以降の治療法として，抗 programmed death 1（PD-1）抗体であるニボルマブ及びペムブロリズマブに加え，抗 PD-L1抗体である本剤の使用を推奨している。

2) 非小細胞肺癌の二次治療の成績

EGFR 遺伝子変異と ALK 遺伝子転座が陰性か不明の非小細胞肺癌の二次治療以降として本邦で使用される薬剤の成績を表 2.5.1.1.2-1に示す。

表 2.5.1.1.2-1 二次治療で推奨されている薬剤の有効性成績

二次治療としてのレジメン	奏効率 (%)	PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)	1年生存割合 (%)
TAX 317[8)]				
ドセタキセル 100 mg/m^2	6.3	NA	5.9	19
ドセタキセル 75 mg/m^2	5.5	NA	7.5	37
Best supportive care	NA	NA	4.6	19
TAX 320[9)]				
ドセタキセル 100 mg/m^2	10.8	NA	5.5	21
ドセタキセル 75 mg/m^2	6.7	NA	5.7	32
ビノレルビン又はイフォスファミド	0.8	NA	5.6	19
JMEI[10)]				
ドセタキセル	8.8	2.9	7.9	29.7
ペメトレキセド	9.1	2.9	8.3	29.7
VITAL[11)]				
ドセタキセル + placebo	8.9	4.1	10.4	45
ドセタキセル + Aflibercet	23.3	5.2	10.1	45
REVEL[12)]				
ラムシルマブ + ドセタキセル	23	4.5	10.5	NA
placebo + ドセタキセル	14	3.0	9.1	NA
DELTA[13)]				
エルロチニブ	17.0	2.0	14.8	NA
ドセタキセル	17.9	3.2	12.2	NA
Igawa et al. [14)]				
ペメトレキセド	9.6	3.4	11.9	NA
CheckMate 017[15)]*				
ニボルマブ	20	3.5	9.2	42
ドセタキセル	9	2.8	6.0	24
CheckMate 057[16)]**				
ニボルマブ	19	2.3	12.2	51
ドセタキセル	12	4.2	9.4	39
KEYNOTE010[17)]				
全体				
ペムブロリズマブ 2 mg/kg	18	3.9	10.4	43.2
ペムブロリズマブ 10 mg/kg	18	4.0	12.7	52.3
ドセタキセル	9	4.0	8.5	34.6
tumour proportion score ≥50%				
ペムブロリズマブ 2 mg/kg	30	5.0	14.9	NA
ペムブロリズマブ 10 mg/kg	29	5.2	17.3	NA
ドセタキセル	8	4.1	8.2	NA

全生存期間（OS）
無増悪生存期間（PFS）
NA: 該当なし

*:扁平上皮癌患者を対象とした治験。
**:非扁平上皮癌患者を対象とした治験。
［8)，9)，10)，11)，12)，13)，14)，15)，16)及び17)より作成］

(2) 非小細胞肺癌の治療の課題

局所進行・転移性非小細胞肺癌患者の二次治療以降では，ドセタキセルをはじめとする現在の標準治療で6～15カ月程度の生存期間中央値が得られるようになった。近年本邦でも承認された immune checkpoint 阻害剤（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）により，局所進行・転移性非小細胞肺癌患者の生存期間は改善傾向にある。しかし，更に生存期間を延長する薬剤が求められており，非小細胞肺癌の新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は極めて高いと考えられる。

2.5.1.1.3 PD-1/PD-L1経路の分子生物学

近年の研究から，腫瘍細胞及びその周囲の微小環境には，種々の免疫抑制因子が関与し腫瘍に対する免疫反応を妨げる「がん免疫逃避機構」が存在すること，その中心的な経路の一つとして，T 細胞の免疫機能抑制に関わる immune checkpoint が存在することが明らかになってきた。PD-1/PD-L1経路は immune checkpoint の一つであり，抗腫瘍免疫反応の制御に重要な役割を果たしていると考えられている[18)]。

PD-L1（又は B7-H1，CD274）は，主として腫瘍細胞又は免疫細胞上に発現する膜タンパクである。

抗腫瘍免疫において中心的役割を担う T 細胞は抗原提示細胞との相互作用により活性化され，腫瘍細胞を攻撃する。また，活性化 T 細胞上には，PD-1（又は CD279）及び B7-1（CD80）と呼ばれる受容体が発現する。PD-L1がこれらの受容体に結合すると，T 細胞増殖，サイトカイン産生及び細胞溶解活性が阻害され，T 細胞の機能的不活化や抑制に至る[19)]。

この機構は本来，自己に対する過剰な免疫反応を制御する機能と考えられている。しかし，腫瘍細胞では，腫瘍細胞上に発現した PD-L1が T 細胞上の PD-1又は B7-1と結合することで，免疫回避がもたらされると報告されている[19)]。

PD-L1の発現は肺癌を含む多くの種類の腫瘍で認められており（他に卵巣癌，悪性黒色腫，結腸癌等）[20)]，いくつかの悪性腫瘍では PD-L1の過剰発現と予後不良との関連も報告されている（腎癌[21)]，悪性黒色腫[22)]，肺癌[23)]，卵巣癌[24)]等）。

モノクローナル抗体を用いた PD-1/PD-L1経路の遮断は，いくつかのマウス腫瘍モデルにおいて強力な抗腫瘍活性を速やかに示すことが報告されている[25), 26)]。これらの報告から，腫瘍微小環境には腫瘍特異的 T 細胞が不活化又は抑制状態で存在している場合があり，PD-1/PD-L1経路を遮断することで腫瘍特異的 T 細胞応答を再活性化できることが示唆されている。

2.5.1.1.4 アテゾリズマブの特徴

アテゾリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて生産される IgG1モノクローナル抗体である。本剤は，PD-L1を標的とし，T 細胞上の抑制性受容体 PD-1や B7-1との結合を阻害する。

標的細胞と結合した抗体の Fc 領域と，エフェクター細胞（NK 細胞等）が有する Fc 受容体が結合すると，抗体依存性細胞傷害（ADCC）が誘導される。PD-L1を発現した T 細胞と抗 PD-L1抗体が結合した際に ADCC が誘導されると，腫瘍特異的な応答が再活性化された T 細胞が ADCC によって傷害されるおそれがある。そこで，本剤は，重鎖の298番目のアミノ酸残基をアスパラギンからアラニンへ置換することで，重鎖に N-結合型糖鎖が付加されなくなり，Fc 受容体との結合性を大幅に低減させた。その結果，Fc エフェクター機能により誘導される ADCC を回避することを可能にした。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外臨床開発計画

2011年6月より悪性腫瘍を対象とした第 I 相非盲検用量漸増試験（PCD4989g 試験）を開始した。

本項では，本承認申請の対象である，非小細胞肺癌に対する本剤単独投与の開発状況を記載する。

PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホート，及び，2つの海外第 II 相臨床試験（POPLAR 試験及び FIR 試験）の成績に基づき，本剤を用いた治療法が局所進行又は再発非小細胞肺癌患者の二次治療以降の治療として有用であることが，特に PD-L1陽性の患者で期待できることから，F. Hoffmann-La Roche 社及び Genentech 社（Roche/Genentech 社）は FDA に対し，2014年12月に Breakthrough Therapy の指定申請を行い，2015年1月に指定を受けた。

Roche/Genentech 社は，Breakthrough Therapy の指定を受けたこと及び種々の FDA との面談結果をもとに，PCD4989g 試験，JO28944試験（国内第 I 相試験），FIR 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験の結果に基づき， 2016年2月に非小細胞肺癌に対する承認申請を米国で行い，同年10月にプラチナ製剤を含むがん化学療法施行中若しくは施行後に増悪した転移性非小細胞肺癌に対して承認を取得した。なお，米国では審査期間中に OAK 試験の結果を当局に提出した。

また，Roche/Genentech 社は，欧州でも，PCD4989g 試験，JO28944 試験，FIR 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験の結果に基づく非小細胞肺癌の承認申請を2016年4月に行った。欧州でも，審査期間中に OAK 試験の結果を当局に提出した。2017年9月に，がん化学療法施行中若しくは施行後に増悪した，局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対して承認を取得した。

2.5.1.2.2 国内臨床開発計画

本邦では，[redacted]年に，Roche/Genentech 社から，本剤の国内開発及び販売に関するライセンスを取得した。

2013年8月から，国内第 I 相試験である JO28944試験を実施し，日本人における安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。当該治験結果に基づき，[redacted]年[redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を行った上で，OAK 試験に参加した。また，[redacted]年[redacted]月から BIRCH 試験に参加し，[redacted]年[redacted]月に申請前相談を行った。

今般，OAK 試験で本剤の高い有用性が認められ，OAK 試験及び BIRCH 試験の日本人集団の結果から日本人での本剤の有効性が期待でき，忍容性が確認されたことから，これらの臨床試験結果に基づき承認申請を行うものである。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

今回の承認申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。

本申請の有効性の評価資料として，OAK 試験，BIRCH 試験，POPLAR 試験，PCD4989g 試験及び FIR 試験を用いた。安全性及び薬物動態の評価資料としては，有効性の評価資料である5試験に加え，JO28944試験を用いた。

表 2.5.1.3-1 今回の承認申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量[a]	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
海外	PCD4989g (GO27831)	I (Roche /Genentech)	非盲検 1群	局所進行又は転移性固形癌患者，あるいは造血器腫瘍患者	481[b]	用量漸増ステージ: 0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10 及び20 mg/kg 拡張ステージ: 10，15，20 mg/kg 及び 1200 mg/body	安全性 MTD 及び DLT 第 II 相試験推奨用量	5.3.3.2-1 <評価>
国内	JO28944	I (中外)	非盲検 1群	進行固形癌患者	6[c]	コホート1：10 mg/kg コホート2：20 mg/kg	安全性 （有害事象及び DLT）	5.3.3.2-2 <評価>
国内及び海外	GO28915 (OAK)	III (Roche /Genentech)	ランダム化 非盲検 2群	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	全体: 1225 日本人: 101	本剤群：1200 mg/body ドセタキセル群：75 mg/m^2	有効性 （OS）	5.3.5.1-1 <評価>
海外	GO28753 (POPLAR)	II (Roche /Genentech)	ランダム化 非盲検 2群	局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（二次治療及び三次治療）	287	本剤群：1200 mg/body ドセタキセル群：75 mg/m^2	有効性 （OS）	5.3.5.1-2 <評価>
国内及び海外	GO28754 (BIRCH)	II (Roche /Genentech)	非盲検 1群	PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌（一次治療，二次治療及び三次治療以降）	全体: 667 日本人: 27	1200 mg/body	有効性 （奏効率）	5.3.5.2-1 <評価>
海外	GO28625 (FIR)	II (Roche /Genentech)	非盲検 1群	PD-L1陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌（一次治療及び二次治療以降）	138	1200 mg/body	有効性 （奏効率）	5.3.5.2-2 <評価>

最大耐用量（MTD）
用量制限毒性（DLT）
[a]: すべての治験で，本剤（及びドセタキセル）は3週間に1回投与した。
[b]: データカットオフ時点で本剤の投与を受けた被験者数。この内，非小細胞肺癌患者は88例。
[c]: この内，非小細胞肺癌患者は3例。

2.5.1.4 PD-L1検査の方法

ヒト腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片を検体として，腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞上の PD-L1発現を，PD-L1特異的ウサギモノクローナル一次抗体（SP142）を用いた免疫組織化学（IHC）にて検出した（2.7.1.1.2.4項参照）。

腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞の PD-L1の発現状況を表す IHC スコアの基準を表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1 非小細胞肺癌の治験で使用したPD-L1発現の分類基準

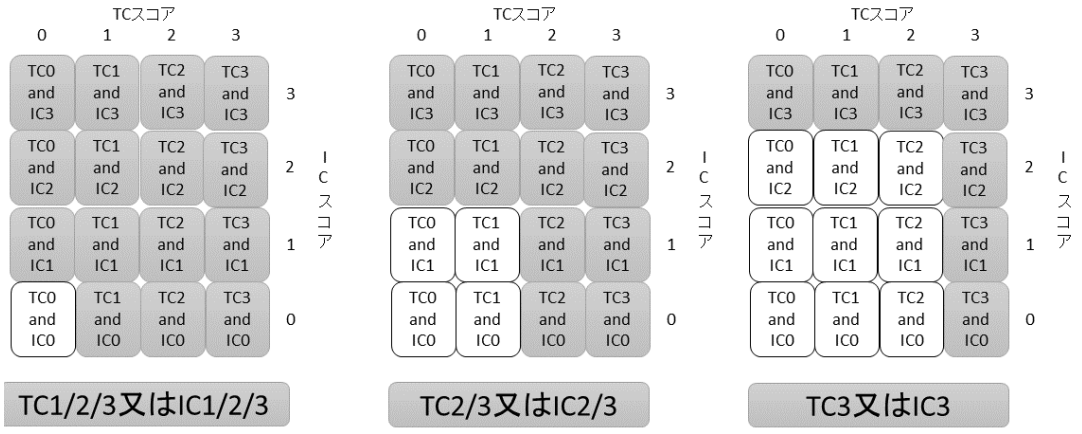
IHC スコアリングのアルゴリズム	PD-L1発現レベル
PD-L1の陽性反応が認められない 又は，染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞*の1%未満に認められる	IC0
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる	IC1
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる	IC2
染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる	IC3
PD-L1の陽性反応が認められない 又は，染色強度に関係なく，PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%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

*:腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞
［5.3.5.1-2 Table 1を改変］

以下，腫瘍細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）を TC スコア，腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1発現状況（又はその評価結果）を IC スコアと表記する。TC スコア及び IC スコアの内訳は上記のとおりとする。また，IC スコアが1以上の集団を IC1/2/3，IC スコアが2以上の集団を IC2/3，TC スコアが1以上の集団を TC1/2/3，TC スコアが2以上の集団を TC2/3と表記する。

本申請資料中に頻出する被験者集団の IHC スコアの内訳を図 2.5.1.4-1に示す。

図 2.5.1.4-1 本申請資料中に頻出する被験者集団の IHC スコアの内訳



［5.3.5.1-2 Table 4を改変］

2.5.1.5 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた海外臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議（ICH）の GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施した。また，本申請に用いた国内臨床試験は，ヘルシンキ宣言，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発経緯

本申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧は表 2.7.1.1.1-2に示した。有効性及び安全性の評価資料として用いた国際共同第 III 相臨床試験［GO28915試験（OAK 試験）］，国際共同第 II 相臨床試験［GO28754試験（BIRCH 試験）］においては，国内市販予定製剤である第 III 相試験用製剤を用いた。海外で実施された第 II 相臨床試験［GO28753試験（POPLAR 試験），GO28625試験（FIR 試験）］では，　*C1　用製剤を用いた。国内第 I 相臨床試験（JO28944試験），海外第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験）では，　*C1　用製剤と　*C2　用製剤を用いた。

PCD4989g 試験，JO28944試験では，体重あたりの投与量で用量漸増試験を実施したが，PCD4989g 試験の途中成績を以って1200 mg/body の固定用量が推奨用量とされ（2.7.2.3.2），製剤変更が行われた。

なお，本剤は点滴静脈注射薬であり，製剤変更時のバイオアベイラビリティ試験，生物学的同等性試験などは実施していない。

2.5.2.2 分析法

2.5.2.2.1 血清中アテゾリズマブ濃度の分析法

本申請に使用した血清中アテゾリズマブ濃度の分析法及び対象試験は，2.7.1.1.2.1に示した。血清中アテゾリズマブ濃度は，海外第 I 相臨床試験の PCD4989g 試験では Genentech 社及び [redacted] 社の両施設で，その他の試験はすべて [redacted] 社で分析が行われた。血清中アテゾリズマブ濃度の分析には，サンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法を用い，Genentech 社及び [redacted] 社による定量範囲はそれぞれ60.0～2400 ng/mL 及び60.0～2000 ng/mL であった。なお，PCD4989g 試験で採取された血清試料を用いて測定施設間のクロスバリデーションを実施し，施設間で測定値に差がないことを確認している。

2.5.2.2.2 ヒト血清中抗薬物抗体（ATA）の分析法

本申請に使用したヒト血清中 ATA の分析法及び対象試験は，2.7.1.1.2.2に示した。ATA の分析は，海外第 I 相臨床試験の PCD4989g 試験は Genentech 社で，その他の試験についてはすべて [redacted] 社で分析が行われた。ATA の分析には，ブリッジング ELISA 法を用い，Genentech 社及び [redacted] 社による感度は，それぞれ10.7 ng/mL 及び20.0 ng/mL であった。

2.5.2.2.3 血清中薬物中和抗体の分析法

本申請に使用した血清中薬物中和抗体の分析法及び対象試験は，2.7.1.1.2.3に示した。本分析法では第一段階として本剤非存在下で血清試料を分析して得られる応答変数 (Total Assay Response: TAR) を測定し，第二段階として本剤存在下で血清試料の応答変数（With Drug Response: WDR）を測定することにより，PD-L1と PD-1の複合体形成阻害の減衰度合いを評価した。抗薬物中和抗体が存在すると本剤による PD-L1と PD-1の複合体形成阻害は減衰される。

2.5.2.2.4 腫瘍細胞と腫瘍浸潤免疫細胞の IHC 法

全試験において，IHC 法により生体由来の組織又は細胞中の PD-L1を検出した。スライド上の検体（生体由来の組織又は細胞）に抗 PD-L1ウサギモノクローナル抗体（SP142）を反応させると検体中に存在する PD-L1と結合する。更に組織標本を染色し，鏡検により染色度合いを観察し，PD-L1発現レベルの判定が行われた。なお，すべての試験で同一の分析法原理が用いられており，試験間での PD-L1発現有無の選択に違いは生じていない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.3 患者での薬物動態

2.5.3.3.1 JO28944試験

国内の進行固形癌患者を対象に本剤10及び20 mg/kg 投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。サイクル3以降の10 mg/kg 群及び20 mg/kg 群のトラフ値はそれぞれ，84.6～179及び232～292 μg/mL で推移した。

また，10 mg/kg 投与群の1例に ATA の発現がみられた。ただし，同一投与量の他の2例と比較しても，血清中アテゾリズマブ濃度に差異はみられなかった。また，Cycle 1 Day 1及び Cycle 4 Day 1の投与前30分及び投与後30分，最終観察時に心電図検査を実施した結果，10 mg/kg 投与群の2例に450 msec を超え480 msec 以下の Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）の延長がみられたが，ベースラインからの QTcF の変化量が30 msec を超える延長を示した被験者はみられなかった。

2.5.3.3.2 PCD4989g 試験（海外試験）

海外の局所進行又は転移性固形癌患者，造血器腫瘍患者に本剤単剤で反復投与した場合の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。

本治験は，2つのステージで構成されており，用量漸増ステージは，投与量別に0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg が3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われ，拡張ステージは10，15，20 mg/kg 及び1200 mg/body が3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われた。

実投与量で除した，投与前から21日までの血清中薬物濃度–時間曲線下面積，最高血清中濃度及び最低血清中濃度（$AUC_{0\text{-}21}$/D，C_{max}/D 及び C_{min}/D）の幾何平均値は，1 mg/kg～20 mg/kg の各投与群で同程度の値であり，1 mg/kg から20 mg/kg の範囲において線形性を示した。また，1200 mg/body 投与時の C_{max}/D 及び C_{min}/D も1 mg/kg～20 mg/kg 投与時と同程度の値であった。

また，拡張ステージで血清中アテゾリズマブ濃度とベースラインからの QTcF の変化量の関連性を検討した結果，本剤が QT 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。

低用量のコホート（0.3，1及び3 mg/kg 投与群）では ATA 発現後の血清中アテゾリズマブ濃度が定量下限値未満への低下がみられたが，10 mg/kg，15 mg/kg，20 mg/kg，1200 mg/body 投与群においては著しい血清中アテゾリズマブ濃度の低下はみられなかった。ATA の発現による血清中アテゾリズマブ濃度に及ぼす影響は低いと考えられた。

2.5.3.3.3 BIRCH 試験（国際共同試験）

国内外の PD-L1陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に本剤を固定用量1200 mg で3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われた。

1200 mg/body 投与における Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値は，それぞれ397 μg/mL 及び78.9 μg/mL であり，Cycle 7 Day 21（Cycle 8 Day 1投与前に該当）における C_{min} の幾何平均値は193 μg/mL であった。初回投与時に頻回の採血が実施された一部の被験者の投与前から21日までの血清中薬物濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}21}$）の幾何平均値［幾何平均値の変動係数（CV）%，例数］は，3142 day•μg/mL（22.1%, N=41）であった。

また，日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度推移に民族差はみられなかった。

ATA の発現は，投与前に639例中34例，投与後に624例中240例にみられた。Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は，ATA の発現時は168 μg/mL，非発現時は208 μg/mL であり，ATA の発現に伴う血清中アテゾリズマブ濃度への影響は低いと考えられた。

2.5.3.3.4 OAK 試験（国際共同試験）

国内外のプラチナ製剤併用化学療法施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象にドセタキセルを対照薬として本剤の有効性及び安全性を検討した。

本剤群には613例が登録され，1200 mg/body 投与における血清中アテゾリズマブ濃度は，Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値が，それぞれ345 μg/mL 及び74.9 μg/mL であり，Cycle 7 Day 21（Cycle 8 Day 1投与前に該当）における C_{min} の幾何平均値が183 μg/mL であった。

また，日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度推移に民族差はみられなかった。

ATA の発現は，投与前に593例中21例，投与後に565例中172例にみられた。Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は，ATA の発現時は160 μg/mL，非発現時は193 μg/mL であり，ATA の発現に伴う血清中アテゾリズマブ濃度への影響は低いと考えられた。

2.5.3.3.5 POPLAR 試験（海外試験）

海外のプラチナ製剤を含む化学療法実施中又は実施後に病勢進行した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象にドセタキセルを対照薬として本剤の有効性，安全性を検討した。本剤群には144例が登録され，1200 mg/body 投与における血清中アテゾリズマブ濃度は，Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値が，それぞれ326 μg/mL 及び58.8 μg/mL であり，Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値が161 μg/mL であった。

ATA の発現は，投与前に140例中11例，投与後に135例中73例にみられた。Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は，ATA の発現時は138 μg/mL，非発現時は203 μg/mL であり血清中アテゾリズマブ濃度の著しい低下はみられておらず，ATA の発現による血清中アテゾリズマブ濃度に及ぼす影響は低いと考えられた。

2.5.3.3.6 FIR 試験（海外試験）

海外の局所進行又は転移性の PD-L1陽性の非小細胞肺癌患者を対象に本剤を固定用量1200 mg で3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われた。Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値は，それぞれ405 μg/mL 及び68.8 μg/mL であり，Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は206 μg/mL であった。

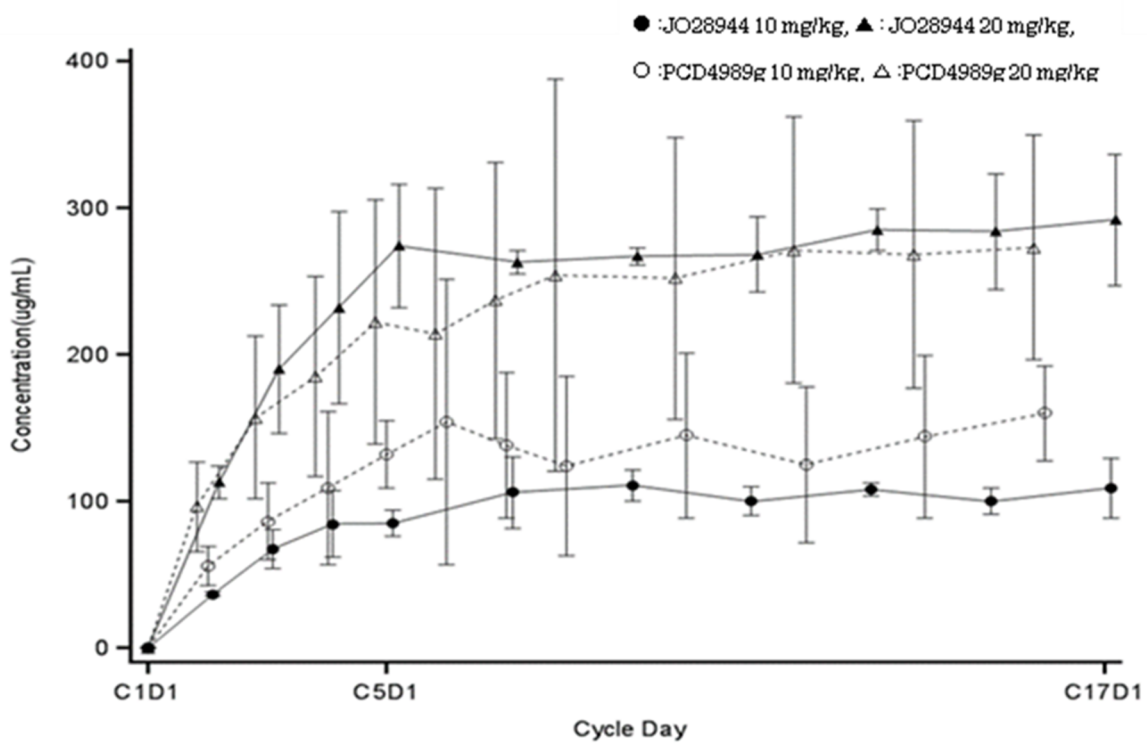
ATA の発現は，投与前に136例中2例，投与後に129例中66例にみられた。Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は，ATA の発現時は191 μg/mL，非発現時は220 μg/mL であり，血清中アテゾリズマブ濃度の著しい低下はみられておらず，ATA の発現による血清中アテゾリズマブ濃度に及ぼす影響は低いと考えられた。

2.5.3.4 体重あたり投与量の薬物動態の比較

体重あたりの投与が行われた JO28944試験，PCD4989g 試験の10 mg/kg 及び20 mg/kg 投与時の薬物動態を比較した結果を図 2.5.3.4-1に示した。

日本人における血清中アテゾリズマブ濃度と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度は同様の推移を示した。

図 2.5.3.4-1 JO28944試験，PCD4989g 試験の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移の比較（平均値 ± 標準偏差）



(C1D1: Cycle 1 Day 1, C5D1: Cycle 5 Day 1, C17D1: Cycle 17 Day 1)
［5.3.5.3-5 図 5-4を再掲］

2.5.3.5 固定用量移行への妥当性

PCD4989g 試験の途中成績を以って，母集団薬物動態モデルを構築し，シミュレーションにより固定用量移行への妥当性を検討した。外国人においては15 mg/kg 投与時と1200 mg/body 投与時の曝露量が同程度となることが示唆され，1200 mg/body が推奨用量として設定された。

また，日本人の曝露量は外国人との体重差を考慮すると増加することが予想される。日本人に1200 mg/body を投与した場合をシミュレーションすると，外国人の15 mg/kg 投与に比べて曝露量が上昇する可能性が示唆されるものの，外国人の20 mg/kg 投与よりは曝露量が低下すると示唆された。更に，JO28944試験でも20 mg/kg 投与時に DLT の発現はみられておらず，用量依存的な有害事象も認められていないことから，日本人被験者への1200 mg/kg 投与は安全性上の問題はないと考え，1200 mg/body を推奨用量とした。

なお，BIRCH 試験，OAK 試験において1200 mg/body 投与時に日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度は，ほぼ同様であり，安全性上の懸念もみられなかった。

2.5.3.6 1200 mg 投与時の薬物動態

本剤1200 mg/body で投与が行われた BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，OAK 試験における Cycle1 Day 1の投与前，投与後30分，次サイクル投与前の血清中アテゾリズマブ濃度は，表 2.5.3.6-1に示した。定常状態（Cycle 7 Day 21）における平均値は181～225 μg/mL であった。

表 2.5.3.6-1 1200 mg/body 投与時の血清中アテゾリズマブ濃度

Visit	Nominal Time From First Dose (day)	BIRCH			POPLAR		
		N	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	N	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)
C1D1	0	646	0.285	4.35	139	6.15	46.1
C1D1	0.021	624	429	218	-	-	-
C1D1	0.0625	-	-	-	139	336	80.7
C1D21	21	596	87.8	41.7	128	67.0	40.4
C2D21	42	518	134	57.2	112	102	40.8
C3D21	63	467	163	70.7	102	125	55.5
C7D21	147	275	212	88.5	63	181	84.8

Visit	Nominal Time From First Dose (day)	FIR			OAK		
		N	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	N	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)
C1D1	0	134	0.00104	0.00850	594	2.58	30.9
C1D1	0.0625	135	425	138	561	400	127
C1D21	21	125	77.0	33.2	534	83.2	31.0
C2D21	42	100	113	55.2	445	130	55.8
C3D21	63	92	151	70.8	405	158	66.4
C7D21	147	51	225	95.4	222	205	99.4

Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc.
N: number used to calculate statistics, AM：Arithmetic Mean，SD：Standard Deviation
［表 2.7.2.2.3.3-1，表 2.7.2.2.3.4-1，表 2.7.2.2.3.5-1，表 2.7.2.2.3.6-1より作成］

2.5.3.7 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析（PPK 解析）は，PCD4989g 試験，JO28944試験に組み込まれた，472例4563ポイントの血清中アテゾリズマブ濃度を用いた。ベースモデルは，2-コンパートメントモデルで1次消失のモデルが選択され，クリアランスにアルブミン，ATA 発現有無，腫瘍量，体重が，中央コンパートメントの分布容積にアルブミン，体重，性別が，末梢コンパートメントの分布容積に性別が，それぞれ共変量となることが示唆された。ATA 発現に伴う曝露量の減少は，定常状態における AUC（AUC_{ss}），C_{max}，C_{min} でそれぞれ14%，6%，19%程度であり，有効性，安全性などに影響を与えるほどの曝露量の低下ではないと考えられた。

2.5.3.7.1 母集団薬物動態解析モデルの外部バリデーション

第 II 相臨床試験（BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験）の血清中アテゾリズマブ濃度（920例3891ポイント）及び第 III 相臨床試験（OAK 試験）の血清中アテゾリズマブ濃度（596例2754ポイント）を用いて，PCD4989g 試験及び JO28944試験で構築した PPK モデルに対して，外部バリデーションを実施した。BIRCH 試験，FIR 試験，OAK 試験の結果は PPK モデルに合致したが，POPLAR 試験ではクリアランスと中心コンパートメントの分布容積を若干大きく推定したため，濃度を低く推定する可能性が示唆された。ただし曝露量-反応性解析に影響を及ぼすほどではないと考えられた。

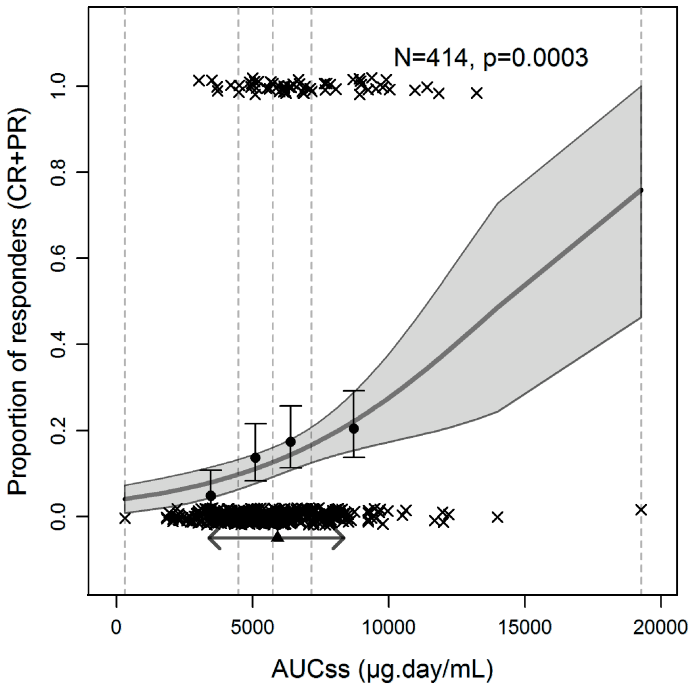
2.5.3.8 曝露量と反応性の関係

曝露量と有効性の解析には，第 III 相臨床試験（OAK 試験）の奏効率［固形癌の治療効果判定のための規準（RECIST Ver.1.1）］と曝露量との関連性を検討した結果，曝露量依存的に奏効率が上昇する傾向がみられた（図 2.5.3.8-1）。

また，曝露量と安全性の解析には，BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）における Grade 3～5の有害事象発現有無について，曝露量との関連性を検討した結果，関連性はみられなかった（図 2.5.3.8-2）。また，OAK 試験でも，同様に

曝露量とグレード3以上の有害事象発現に関連性はみられなかった（図 2.5.3.8-3）。

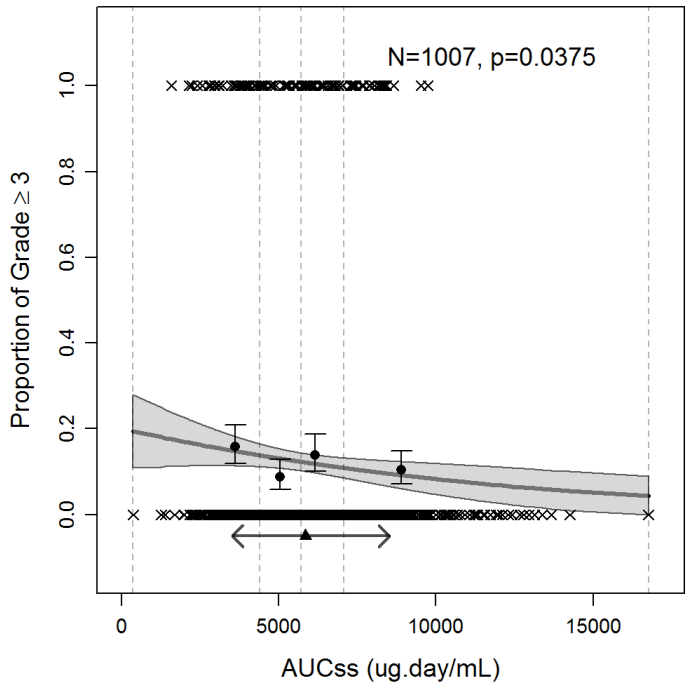
図 2.5.3.8-1 OAK 試験における曝露量（AUC_{ss}）と奏効率の関係



AUCss=AUC at steady-state; CR=complete response; PR=partial response; N=number of patients; P=p value of Wald test in logistic regression of ORR vs. exposure. The grey solid line and shaded area represent the logistic regression slope model and 95% prediction interval. The filled circles and error bar represent ORR in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the response events (0: no, 1: yes). The triangle and two-headed arrow represent the mean exposure and exposure interval between the 10th and the 90th percentile for patients receiving 1200 mg atezolizumab, respectively.

［5.3.5.3-4 Figure 4-1を再掲］

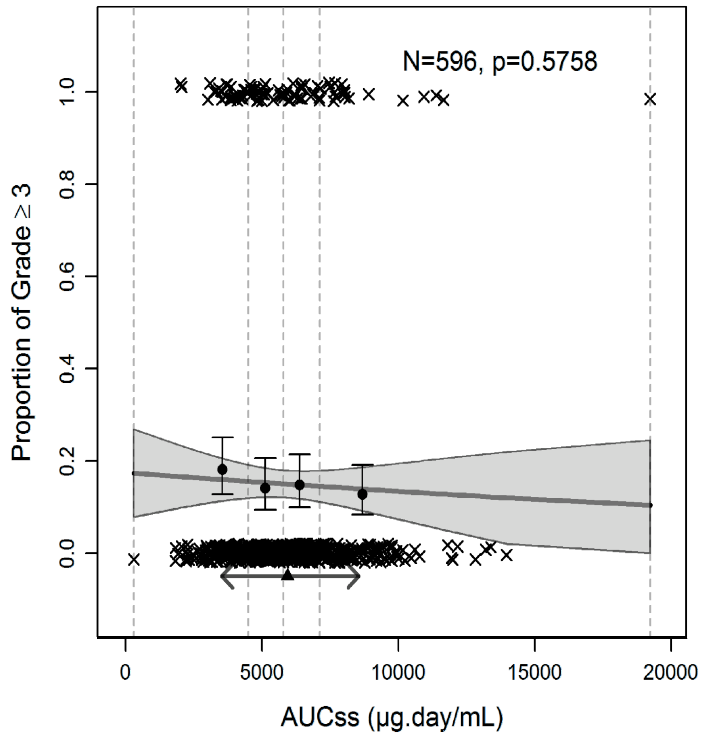
図 2.5.3.8-2 BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）における曝露量（AUC_{ss}）とグレード3～5の有害事象発現有無の関係



N=number of patients; P=p value of Wald test in logistic regression of incidence vs. exposure. The thick solid line and shaded area represent the logistic regression slope model and 95% prediction interval. The filled circles and error bar represent the incidence in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the events (0: no, 1: yes).

［5.3.5.3-3 Figure 4-2を再掲］

図 2.5.3.8-3 OAK 試験における曝露量（AUC_{ss}）とグレード3～5の有害事象発現有無の関係



N=number of patients; P=p value of Wald test in logistic regression of incidence vs. exposure. The thick solid line and shaded area represent the logistic regression slope model and 95% prediction interval. The filled circles and error bar represent the incidence in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the events (0: no, 1: yes).

［5.3.5.3-4 Figure 4-11を再掲］

2.5.3.9 内因性要因の検討

母集団薬物動態解析の結果，体重がクリアランス，中央コンパートメントの分布容積，性別が中央コンパートメントの分布容積，末梢コンパートメントの分布容積の共変量となることが示唆された（2.7.2.3.4.1）。

2.5.3.9.1 肝機能障害，腎機能障害患者への影響

母集団薬物動態解析おいて，肝機能，腎機能に関する変数は共変量として組み入れられなかった。また，軽度肝機能障害患者，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者，重度腎機能障害患者と肝機能又は腎機能が正常値の患者（表 2.7.2.3.6.1-1，表 2.7.2.3.6.2-1）でクリアランスを比較した結果，同程度の値が得られた。以上から，軽度肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対しては本剤の用量調節を実施する必要はないと考えた。なお，中等度肝機能障害患者，重度肝機能障害患者に対しての安全性，有効性は確立していない。

2.5.3.10 外因性要因の検討

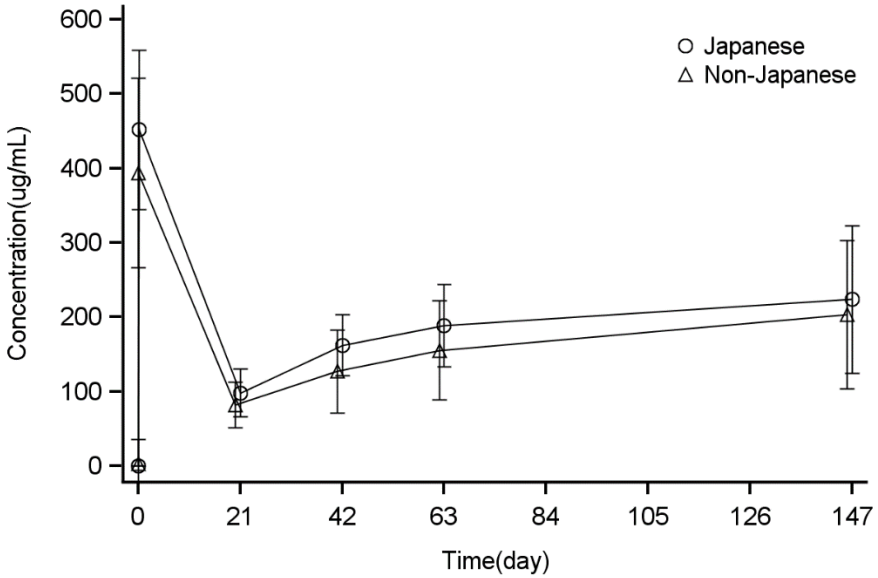
母集団薬物動態解析の結果，　*C1　用製剤と　*C2　用製剤での薬物動態に差はみられなかった。

2.5.3.11 民族差の検討

PCD4989g 試験及び JO28944試験の結果及び PPK 解析から，薬物動態に民族差がないことが確認された（2.7.2.3.1，2.7.2.3.4.1）。また，1200 mg/body 投与時のトラフ濃度推移（BIRCH

試験及びOAK試験）からも薬物動態に民族差がないことが確認された（図 2.5.3.11-1）。

図 2.5.3.11-1 日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度推移の比較（OAK試験）（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.3-6 図 6-1を再掲］

2.5.3.12 薬物間相互作用

薬物間相互作用試験は実施していない。

2.5.3.13 ATA

PCD4989g試験，BIRCH試験，POPLAR試験，FIR試験，OAK試験においてATA発現状況を表 2.5.3.13-1に示した。ATAの発現によるC_{min}の低下は20～80 μg/mL程度であった。また，母集団薬物動態解析で，ATA 発現に伴う曝露量の減少は，AUC_{ss}，C_{max}，C_{min} でそれぞれ14%，6%，19%程度と推定された。これらは，有効性に影響を与えるほどの著しい血清中アテゾリズマブ濃度の低下ではないと考えられた。

表 2.5.3.13-1 ATAの発現状況

	PCD4989g All Patients n = 481	BIRCH All Patients n = 659	POPLAR Atezolizumab Arm n = 142	FIR All Patients n = 137	OAK Atezolizumab Arm n=609
Post-baseline evaluable patients	439	624	135	129	565
No. of patients positive for ATA	139 (31.7%)	240 (38.5%)	73 (54.1%)	66 (51.2%)	172 (30.4%)
No. of patients negative for ATA	300 (68.3%)	384 (61.5%)	62 (45.9%)	63 (48.8%)	393 (69.6%)

［表 2.7.2.3.10.1.1-1を改変］

更に，PCD4989g試験，BIRCH試験，POPLAR試験，FIR試験で，ATA発現がみられた症例を対象に，中和抗体の発現有無についての検討が実施された。投与後に ATA 発現がみられ，中和抗体発現有無を検討した症例は少数例であり，明確な結論を見出すことは出来なかった。

2.5.4 有効性の概括評価

非小細胞肺癌患者に対する本剤の有効性は，日本を含む国際共同第 III 相臨床試験である GO28915試験（OAK 試験），海外第 II 相臨床試験である GO28753試験（POPLAR 試験），日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である GO28754試験（BIRCH 試験），海外第 II 相臨床試験である GO28625試験（FIR 試験）及び海外第 I 相臨床試験である PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートの結果に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

2.5.4.1.1 OAK 試験

2.5.4.1.1.1 治験計画概要

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

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

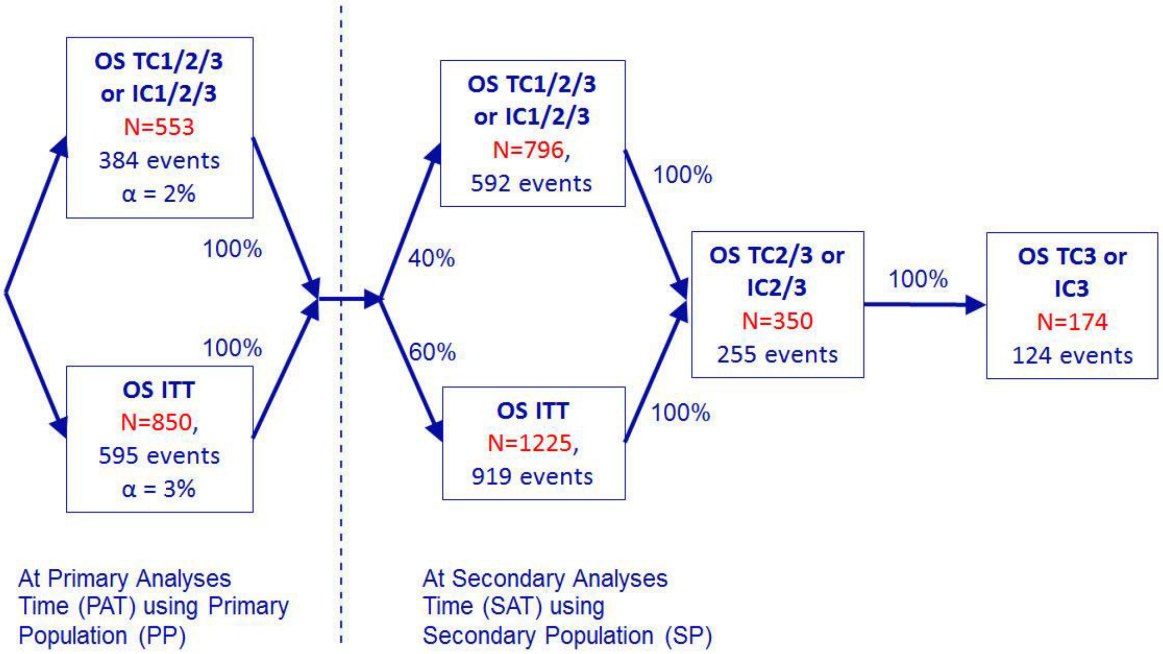
本治験の主要評価項目は OS とし，有効性の副次的評価項目は PFS，奏効率及び奏効期間とした。

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

試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，主要解析時点での OS は，α を TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団と ITT 集団の検定にそれぞれ0.02と0.03に分割した。主要解析時のいずれかの検定結果が有意であった場合には，α を階層的に二次解析に移行することとした（図 2.5.4.1.1.1-1）。

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

図 2.5.4.1.1.1-1 主要解析時と二次解析時の OS の検定の手順（OAK 試験）



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

［5.3.5.1-1 Figure 2を再掲］

2.5.4.1.1.2 有効性の結果概要

(1) 主要評価項目

ドセタキセル群と本剤群の OS の比較を，ITT 集団と TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団で行った。結果の要約を表 2.5.4.1.1.2-1に示す。

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

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

表 2.5.4.1.1.2-1 OAK 試験の主要評価項目の要約

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

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_os，t_ttet01_IT850_TC123IC123_os を改変］

(2) 主な副次的評価項目

ITT 集団の主な副次的評価項目の要約を表 2.5.4.1.1.2-2に示す。

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

表 2.5.4.1.1.2-2 OAK 試験の主な副次的評価項目の要約

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

*: RECIST v1.1，主治医評価

［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_pfsinv，Table 29を改変］

2.5.4.1.2 POPLAR 試験

2.5.4.1.2.1 治験計画概要

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

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

本治験の主要評価項目は OS とし，有効性の副次的評価項目は PFS，奏効率及び奏効期間とした。

本治験の主要解析は，ITT 集団で OS イベントが180件集積時に実施することとした。試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，OS の3回の中間解析（ITT 集団で OS イベントが30，100及び150件集積時に実施）及び主要解析（ITT 集団で OS イベン

トが180件集積時に実施）の有意水準をそれぞれ，0.0001，0.0001，0.001及び0.0488とした。主要解析時点で，両側有意水準（α）0.0488に制御するため，OS は順序を固定した階層的な閉手順に従って評価した。階層は PD-L1発現状況により定義される4つの集団で構成される。各階層の検定は，1つ前の階層の検定結果が両側有意水準（α）0.0488で有意であった場合のみ実施することで，試験全体の第1種の過誤確率を制御した（表 2.5.4.1.2.1-1）。

表 2.5.4.1.2.1-1 階層的な閉手順を使用した OS の検定の順序（POPLAR 試験）

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

［5.3.5.1-2 Table 6を改変］

2.5.4.1.2.2 有効性の結果概要

(1) 主要評価項目

ドセタキセル群と本剤群の OS の比較を，順序を固定した階層的な閉手順を用いて，PD-L1発現状況により定義される4つの被験者集団で段階的に行った。結果の要約を表 2.5.4.1.2.2-1に示す。

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

表 2.5.4.1.2.2-1 POPLAR 試験の主要評価項目の要約

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

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

(2) 主な副次的評価項目

ITT 集団の主な副次的評価項目の要約を表 2.5.4.1.2.2-2に示す。

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

表 2.5.4.1.2.2-2 POPLAR 試験の主な副次的評価項目の要約

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

*: RECIST v1.1，主治医評価

［5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_pfsinv_dc8May2015，Table 27を改変］

2.5.4.1.3 BIRCH 試験

2.5.4.1.3.1 治験計画概要

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

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

することとした。

用法･用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body を点滴静脈内投与した。

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

試験全体の第1種の過誤確率を両側有意水準（α）0.05に制御するために，主要評価項目［奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）］を，順序を固定した階層的な閉手順に従って評価した。階層はコホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの集団で構成される。各階層の検定は，1つ前の階層の検定結果が両側有意水準（α）0.05で有意であった場合のみ実施することで，試験全体の第1種の過誤確率を制御した。比較対象には，集団ごとに設定した歴史対照の奏効率を用いた（表 2.5.4.1.3.1-1）。

表 2.5.4.1.3.1-1 階層的な閉手順を使用した奏効率の検定の順序（BIRCH 試験）

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

［5.3.5.2-1 Figure 2を改変］

2.5.4.1.3.2 有効性の結果概要

(1) 主要評価項目

有効性解析対象集団の奏効率（RECIST v1.1，委員会評価）と歴史対照の奏効率の比較を，順序を固定した階層的な閉手順を用いて，コホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの被験者集団で段階的に行った。結果の要約を表 2.5.4.1.3.2-1に示す。

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

表 2.5.4.1.3.2-1 BIRCH 試験の主要評価項目の要約

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

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

(2) 主な副次的評価項目

主な副次的評価項目の要約を表 2.5.4.1.3.2-2に示す。

OS は追跡期間が短くイベント数が不十分であり，コホート2及びコホート3では OS の中央

値を推定できなかった。1年生存割合は，コホート1では65.01%（95%CI：53.97～76.05%），コホート2では57.16%（95%CI：48.62～65.71%），コホート3では54.42%（95%CI：47.33～61.52%）であった。PFS の中央値はコホート1では5.454カ月（95%CI：2.990～6.867カ月），コホート2では2.760カ月（95%CI：1.511～3.483カ月），コホート3では2.793カ月（95%CI：2.694～3.745カ月）であった。

表 2.5.4.1.3.2-2 BIRCH 試験の主な副次的評価項目の要約

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

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

2.5.4.1.4 FIR 試験

2.5.4.1.4.1 治験計画概要

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

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

用法・用量は，21日を1サイクルとして，各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body を点滴静脈内投与した。

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

2.5.4.1.4.2 有効性の結果概要

有効性成績の要約を表 2.5.4.1.4.2-1に示す。

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

副次的評価項目である RECIST v1.1に基づく奏効率は，modified RECIST に基づく奏効率とほぼ同様の結果であった。OS の中央値は，コホート1では推定不能（95%CI：推定不能），コホート2では10.612カ月（95%CI：5.749カ月～推定不能），コホート3では6.834カ月（95%CI：3.154～16.197カ月）であった。PFS の中央値は，コホート1では4.468カ月（95%CI：3.253～8.312カ月），コホート2では2.727カ月（95%CI：1.478～3.450カ月），コホート3では2.497カ月（95%CI：1.183～4.172カ月）であった。

表 2.5.4.1.4.2-1 FIR 試験の有効性成績の要約

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

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

2.5.4.1.5 PCD4989g 試験

2.5.4.1.5.1 治験計画概要

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

本治験は用量漸増ステージと拡張ステージの2つのステージで構成される。

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

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

MTD 又は MAD が決定後の拡張ステージでは，非小細胞肺癌患者約40例，腎細胞癌患者約40例，悪性黒色腫患者約20例，固形癌患者/造血器腫瘍患者約495例及び生検評価可能な患者20例を登録することとし，それまでに得られた成績に基づいて決定した用量で，3週間に1回，点滴静脈内投与することとした。拡張ステージの各適応疾患に登録された最初の14例で，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）がみられない場合は，該当する適応疾患の症例登録を一時中断することとした。

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

本治験の主要目的は安全性及び忍容性の評価，MTD の決定及び DLT の評価，並びに第 II 相臨床試験推奨用量の同定とした。予備的な有効性評価を本治験の副次的目的の1つとし，PFS，奏効率，奏効期間及び最良総合効果で評価することとした。

2.5.4.1.5.2 有効性の結果概要（非小細胞肺癌コホート）

用量漸増ステージ及び拡張ステージに登録された非小細胞肺癌患者88例（非小細胞肺癌コホ

ート）の有効性成績の要約を表 2.5.4.1.5.2-1に示す。

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

表 2.5.4.1.5.2-1 PCD4989g 試験の有効性成績の要約（非小細胞肺癌コホート）

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

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

2.5.4.2 患者背景

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験，及び PCD4989g 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.5.4.2-1に示す。

1) 人口統計学的特性

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

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

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

2) ベースライン時の疾患特性

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

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

3) ベースライン時の TC スコア及び IC スコア

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

POPLAR 試験では，IC スコアについてドセタキセル群と本剤群の間に不均衡は認められな

かった。TC スコアは，本剤群で TC0の被験者の割合が高く，TC2の被験者の割合が低かった。

表 2.5.4.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時特性（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

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

	OAK 試験（二次又は三次治療）		POPLAR 試験（二次又は三次治療）		PCD4989g 試験（一次，二次又は三次治療以降）
	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	非小細胞肺癌コホート
喫煙歴					
なし	72 (16.9%)	84 (19.8%)	29 (20.3%)	27 (18.8%)	17 (19.3%)
現在喫煙	67 (15.8%)	59 (13.9%)	21 (14.7%)	25 (17.4%)	10 (11.4%)
過去にあり	286 (67.3%)	282 (66.4%)	93 (65.0%)	92 (63.9%)	61 (69.3%)
EGFR 遺伝子変異					
n	425	425	83	83	88
陽性	43 (10.1%)	42 (9.9%)	8 (9.6%)	10 (12.0%)	10 (11.4%)
陰性	310 (72.9%)	318 (74.8%)	75 (90.4%)	72 (86.7%)	54 (61.4%)
T790M	–	–	0	1 (1.2%)	–
評価不能	72 (16.9%)	65 (15.3%)	–	–	24 (27.3%)
KRAS 遺伝子変異					
n	425	425	30	42	88
陽性	33 (7.8%)	26 (6.1%)	13 (43.3%)	14 (33.3%)	14 (15.9%)
陰性	104 (24.5%)	99 (23.3%)	17 (56.7%)	28 (66.7%)	37 (42.0%)
評価不能	288 (67.8%)	300 (70.6%)	–	–	37 (42.0%)
EML4−ALK 融合遺伝子転座					
n	425	425	58	61	88
陽性	0	2 (0.5%)	3 (5.2%)	0	2 (2.3%)
陰性	201 (47.3%)	223 (52.5%)	55 (94.8%)	61 (100.0%)	44 (50.0%)
評価不能	224 (52.7%)	200 (47.1%)	–	–	42 (47.7%)
TC スコア					
0	–	–	82 (57.3%)	96 (66.7%)	45 (51.1%)
1	–	–	21 (14.7%)	19 (13.2%)	7 (8.0%)
2	–	–	25 (17.5%)	14 (9.7%)	18 (20.5%)
3	–	–	15 (10.5%)	15 (10.4%)	10 (11.4%)
不明	–	–	–	–	8 (9.1%)
IC スコア					
0	–	–	63 (44.1%)	62 (43.1%)	28 (31.8%)
1	–	–	54 (37.8%)	53 (36.8%)	15 (17.0%)
2	–	–	18 (12.6%)	19 (13.2%)	24 (27.3%)
3	–	–	8 (5.6%)	10 (6.9%)	13 (14.8%)
不明	–	–	–	–	8 (9.1%)
TC スコア（TC1IC1 Reread*4）					
0	296 (69.6%)	294 (69.2%)	–	–	–
1	38 (8.9%)	41 (9.6%)	–	–	–
2	48 (11.3%)	46 (10.8%)	–	–	–
3	39 (9.2%)	40 (9.4%)	–	–	–
不明	4 (0.9%)	4 (0.9%)	–	–	–
IC スコア（TC1IC1 Reread*4）					
0	219 (51.5%)	210 (49.4%)	–	–	–
1	142 (33.4%)	158 (37.2%)	–	–	–

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

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

(2) BIRCH 試験及び FIR 試験

BIRCH 試験及び FIR 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.5.4.2-2に示す。

1) 人口統計学的特性

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

2) ベースライン時の疾患特性

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

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

表 2.5.4.2-2 人口統計学的特性及びベースライン時特性（BIRCH 試験及び FIR 試験）

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

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

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

2.5.4.3 OS

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の OS の要約を表 2.5.4.3-1に示す。また，OAK 試験及び POPLAR 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.3-1及び図 2.5.4.3-2に示す。

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

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

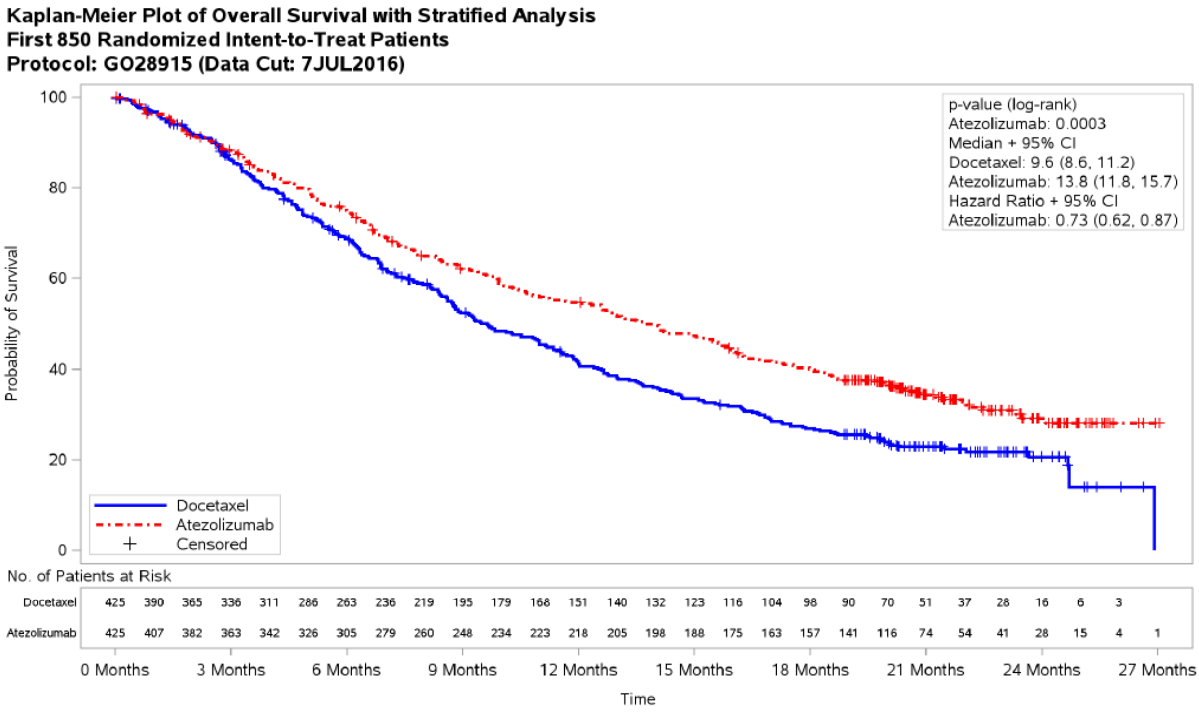
PCD4989g 試験の OS の中央値は，16.526カ月（95%CI：13.700～22.012カ月），1年生存割合は63.07%（95%CI：52.48～73.65%）であった。

表 2.5.4.3-1　OS の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

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

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

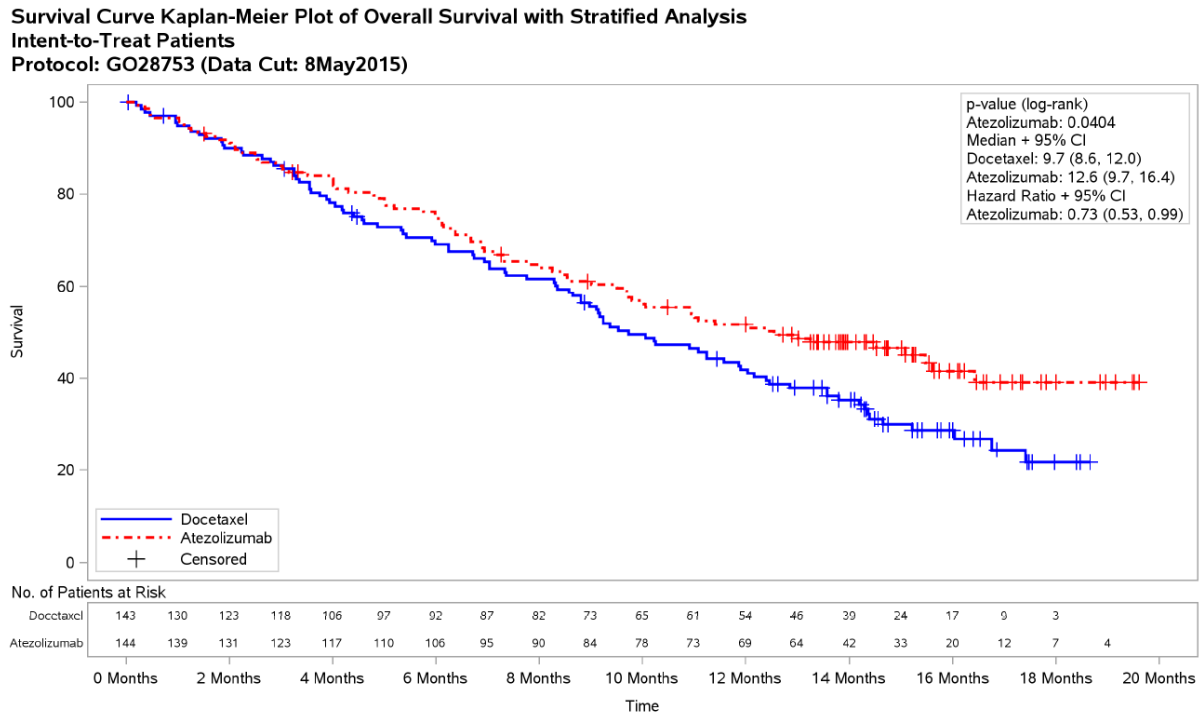
図 2.5.4.3-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験, ITT 集団）



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

[5.3.5.1-1 Figure 7を再掲]

図 2.5.4.3-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（POPLAR 試験, ITT 集団）



Stratificaton are: ihclevel priortx hist. Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/g_kmg01.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692c/s28753j/reports/g_kmg01_IT_os_dc8May2015.png 24JUL2015 0:10

[5.3.5.1-2 Figure 4を再掲]

(2) BIRCH 試験及び FIR 試験

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

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

2.5.4.4 PFS

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の PFS の要約を表 2.5.4.4-1に示す。また，OAK 試験及び POPLAR 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4.4-1及び図 2.5.4.4-2に示す。

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

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

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

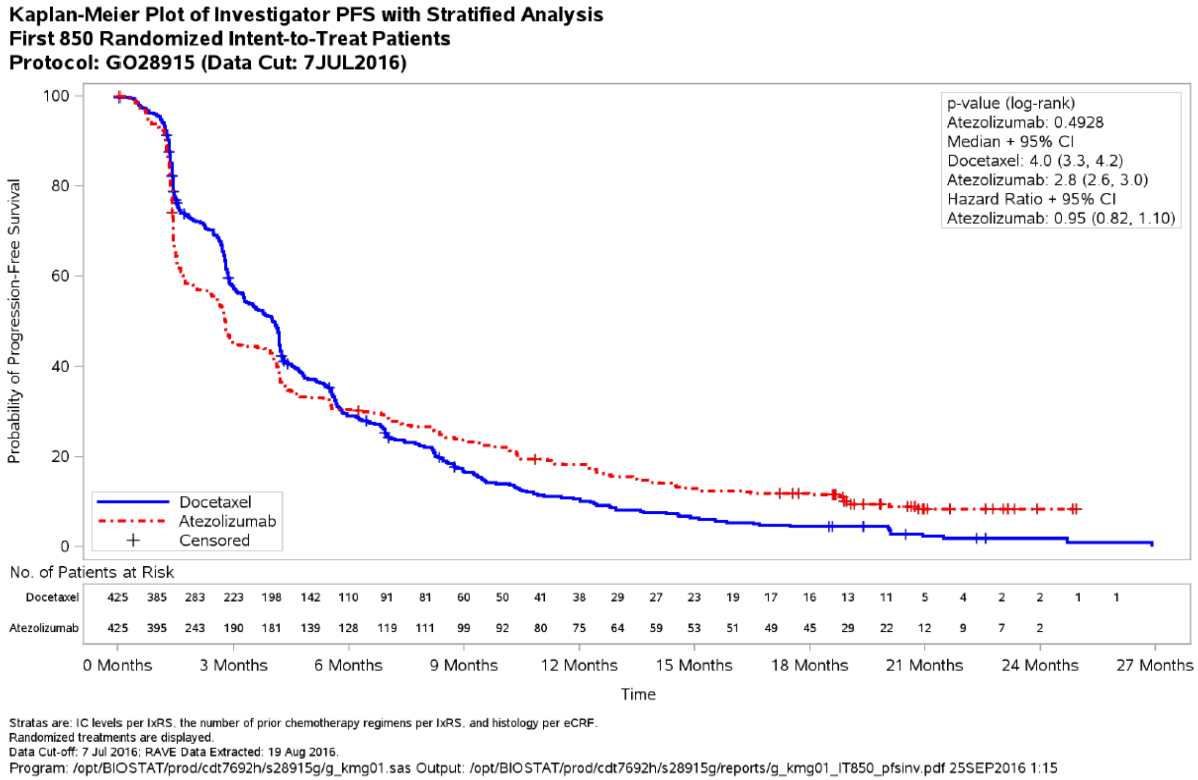
表 2.5.4.4-1 PFS の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

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

*: RECIST v1.1，主治医評価

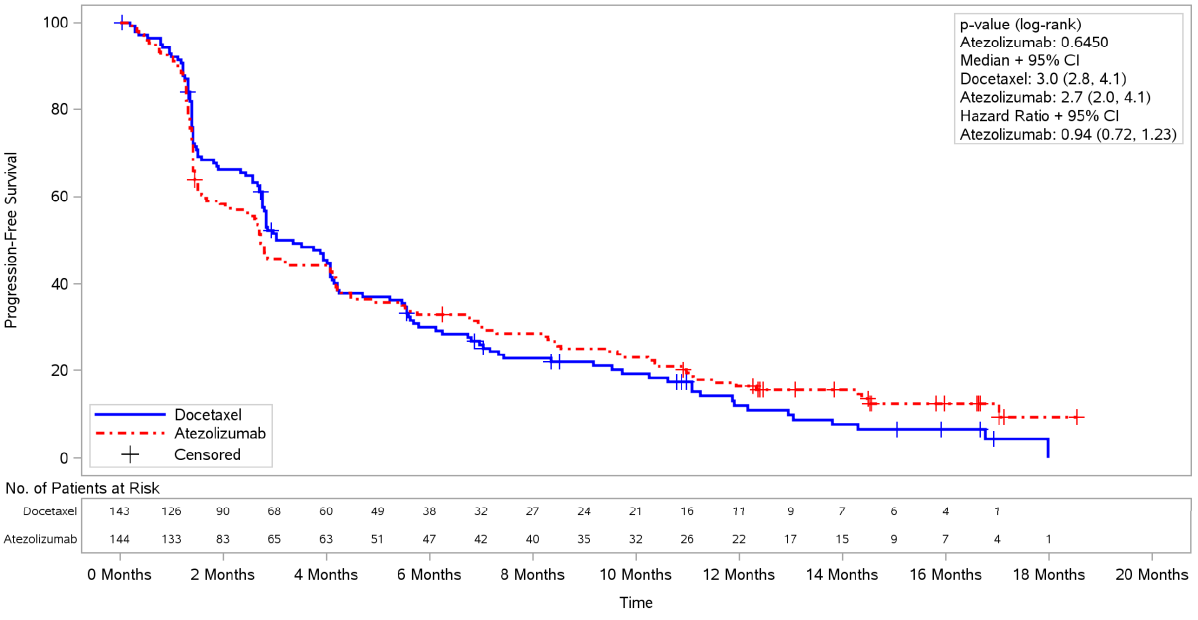
［5.3.5.1-1 t_ttet01_IT850_pfsinv，5.3.5.1-2 t_ttet01_IT_pfsinv_dc8May2015，5.3.3.2-1 t_ef_tte_pfs_i10t50_NSCLC_PFSINV_EE を改変］

図 2.5.4.4-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験，ITT 集団）



[5.3.5.1-1 Figure 9を再掲]

図 2.5.4.4-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（POPLAR 試験，ITT 集団）



[5.3.5.1-2 Figure 7を再掲]

(2) BIRCH 試験，FIR 試験

BIRCH 試験の PFS の中央値は，コホート1で5.454カ月（95%CI：2.990～6.867カ月），コホート2で2.760カ月（95%CI：1.511～3.483カ月），コホート3で2.793カ月（95%CI：2.694～3.745カ月）であった。

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

2.5.4.5 奏効率

PD-L1発現状況に関わらず患者を登録した OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の結果を(1)に，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を登録した BIRCH 試験及び FIR 試験の結果を(2)に示す。

(1) OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験

OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験の奏効率の要約を表 2.5.4.5-1に示す。

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

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

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

表 2.5.4.5-1 奏効率の要約（OAK 試験，POPLAR 試験及び PCD4989g 試験）

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

*: RECIST v1.1

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

(2) BIRCH 試験，FIR 試験

BIRCH 試験及び FIR 試験の奏効率の要約を表 2.5.4.5-2に示す。

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

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

あった。

表 2.5.4.5-2 奏効率の要約（BIRCH 試験及び FIR 試験，試験全体（TC2/3又は IC2/3））

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

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

2.5.4.6 日本人集団の有効性成績

2.5.4.6.1 日本人集団の有効性成績（OAK 試験）

OAK 試験の日本人集団の OS，PFS 及び奏効率の成績を以下に示す。

(1) OS

日本人集団の OS の要約を表 2.5.4.6.1-1に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.6.1-1に示す。

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

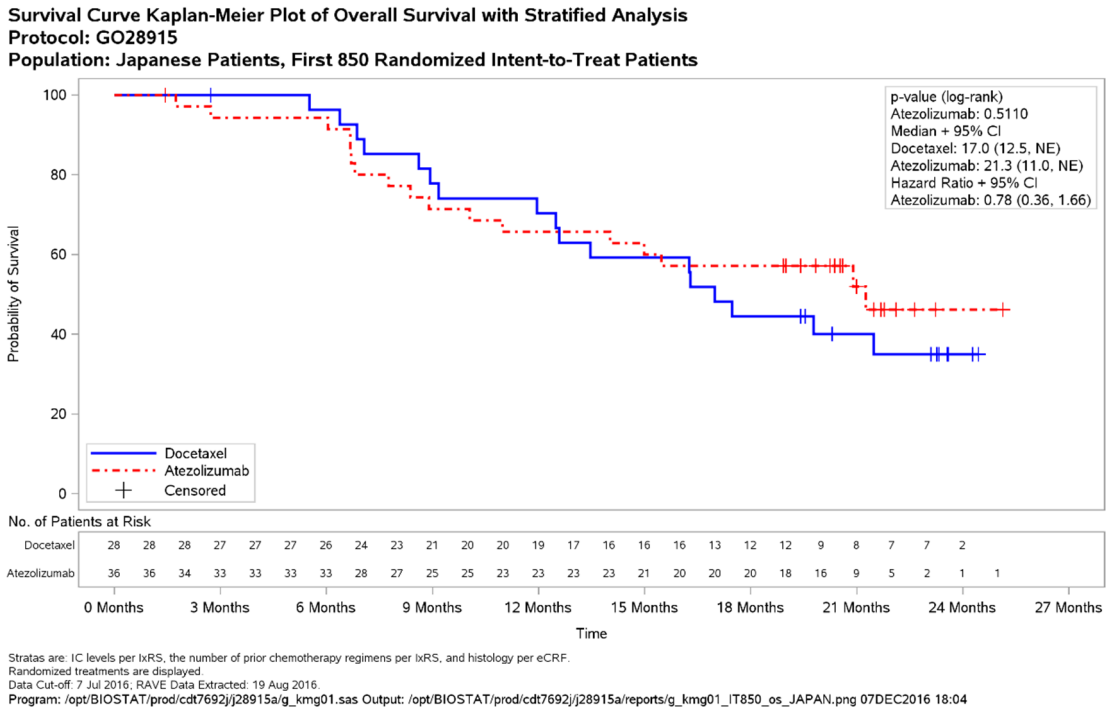
また，日本人集団の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.65（95%CI：0.05～7.94）であり，OS 中央値は，ドセタキセル群で推定不能（95%CI：9.2カ月～推定不能），本剤群で21.3カ月（95%CI：15.0カ月～推定不能）であった。試験全体の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS のドセタキセル群に対する本剤群の Stratified HR は0.74（95%CI：0.58～0.93），OS 中央値はドセタキセル群で10.3カ月（95%CI：8.8～12.0カ月），本剤群で15.7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

表 2.5.4.6.1-1 OS の要約（OAK 試験，日本人集団）

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

［5.3.5.1-3 t_ttet01_IT850_os_JAPAN，t_ttet01_IT850_TC123IC123_os_JAPAN を改変］

図 2.5.4.6.1-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験，日本人集団，ITT 集団）



［5.3.5.1-3 g_kmg01_IT850_os_JAPAN_g1を再掲］

(2) PFS

日本人集団の PFS の要約を表 2.5.4.6.1-2に示す。

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

表 2.5.4.6.1-2 PFS の要約（OAK 試験，日本人集団）

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

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

(3) 奏効率

日本人集団の奏効率の要約を表 2.5.4.6.1-3に示す。

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

表 2.5.4.6.1-3 奏効率の要約（OAK 試験，日本人集団）

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

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

2.5.4.6.2 日本人集団の有効性成績（BIRCH 試験）

BIRCH 試験では，PD-L1発現状況が TC2/3又は IC2/3の患者を対象としたため，以下に示す日本人集団の PD-L1発現状況は，TC2/3又は IC2/3である。BIRCH 試験の日本人集団の奏効率及び PFS の成績を以下に示す。なお，日本人集団の OS は，試験全体集団と同様に追跡期間が短くイベント数が不十分であり，OS の中央値を推定できなかった。

(1) 奏効率

日本人集団の奏効率の要約を表 2.5.4.6.2-1に示す。

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

表 2.5.4.6.2-1 奏効率の要約（BIRCH 試験，日本人集団）

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

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

(2) PFS

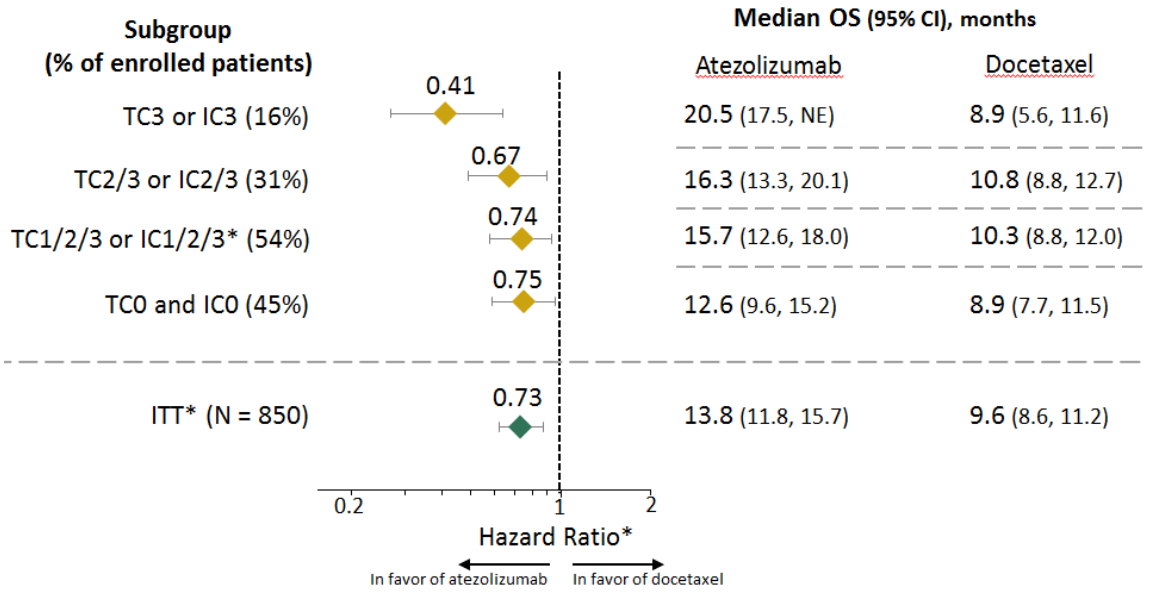
日本人集団の PFS の中央値は，コホート1で6.932カ月（95%CI：推定不能），コホート2で2.070カ月（95%CI：1.413～5.552カ月），コホート3で4.140カ月（95%CI：2.760カ月～推定不能）であった（5.3.5.3-1 t_eff_tte_time_PFSRADS_JAPAN_SE）。

2.5.4.7 OAK 試験の PD-L1発現状況別の OS の成績

OAK 試験を対象に，TC スコアと IC スコアを組み合わせた PD-L1発現状況別部分集団の OS の解析を探索的に実施した。各被験者集団の OS を要約した Forest Plot を図 2.5.4.7-1に示す。

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

図 2.5.4.7-1 OS の TC スコアと IC スコアを組み合わせた PD-L1発現状況別部分集団解析（OAK 試験）



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

［5.3.5.1-1 Figure 13を再掲］

2.5.4.8 有効性成績のまとめ

PD-L1発現状況を問わない非小細胞肺癌（二次治療又は三次治療）を対象とした OAK 試験の ITT 集団及び TC1/2/3又は IC1/2/3被験者集団で，主要評価項目である OS がドセタキセル群と比較して本剤群で統計学的に有意に延長し，本剤の有効性が認められた。OAK 試験と同様の患者を対象とした POPLAR 試験の ITT 集団でも，本剤の有効性に関する良好な結果が認められた。また，PD-L1陽性非小細胞肺癌（一次治療，二次治療及び三次治療以降）を対象とした BIRCH 試験の結果，コホート及び PD-L1発現状況により定義される7つのすべての集団で，事前に治験実施計画書で定めた歴史対照の奏効率を統計学的に有意に上回り，PD-L1陽性非小細胞肺癌（一次治療及び二次治療以降）を対象とした FIR 試験では，BIRCH 試験と同様に奏効率の改善が認められた。

日本人集団の有効性の結果では，OAK 試験及び BIRCH 試験の日本人集団において，各試験全体と同様な結果が得られ，本剤の有効性が一貫して確認された。したがって，本剤は日本人の非小細胞肺癌患者に対して高い有効性を有すると考えられた。

PD-L1発現状況別の有効性の結果では，OAK 試験の PD-L1発現状況別部分集団の OS の成績から，PD-L1発現レベルに関わらず本剤の有効性が得られると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は，非小細胞肺癌患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相臨床試験である GO28915試験（OAK 試験），非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 II 相臨床試験である GO28753試験（POPLAR 試験），PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象とした日本を含む国際共同第 II 相臨床試験である GO28754試験（BIRCH 試験），PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 II 相臨床試験である GO28625試験（FIR 試験），固形癌患者（非小細胞肺癌患者を含む）又は造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I 相臨床試験である PCD4989g 試験，及び

固形癌患者（非小細胞肺癌患者を含む）を対象とした国内第 I 相臨床試験である JO28944試験の結果に基づき評価した。

2.5.5.1 安全性の結果概要

安全性の評価対象とした治験の結果の概要を表 2.5.5.1-1，表 2.5.5.1-2及び表 2.5.5.1-3に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性の結果概要（OAK 試験）

試験名	OAK 試験							
	全体				日本人			
群・コホート	本剤群		ドセタキセル群		本剤群		ドセタキセル群	
N	609		578		56		45	
因果関係	all	related	all	related	all	related	all	related
全有害事象	573 (94.1%)	390 (64.0%)	555 (96.0%)	496 (85.8%)	52 (92.9%)	49 (87.5%)	45 (100.0%)	44 (97.8%)
Grade 3 以上の有害事象	237 (38.9%)	—	324 (56.1%)	—	15 (26.8%)	13 (23.2%)	41 (91.1%)	41 (91.1%)
死亡に至った有害事象	10 (1.6%)	0	14 (2.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
重篤な有害事象	194 (31.9%)	59 (9.7%)	181 (31.3%)	102 (17.6%)	11 (19.6%)	11 (19.6%)	9 (20.0%)	8 (17.8%)
投与中止に至った有害事象	46 (7.6%)	28 (4.6%)	108 (18.7%)	84 (14.5%)	10 (17.9%)	10 (17.9%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)
投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象	152 (25.0%)	66 (10.8%)	210 (36.3%)	167 (28.9%)	—	—	—	—

例数(%)
all: 因果関係を問わない
related: 因果関係を否定できない
—: not applicable
［5.3.5.1-3 ae_rae_p10_GO28915_SE，ae_g3_p10_GO28915_SE，ae_rae_dd_GO28915_SE，ae_rae_ser_GO28915_SE，ae_rae_dis_GO28915_SE，ae_rae_mod_GO28915_SE，ae_rae_p10_GO28915_SE_JAPAN，ae_g3_p10_GO28915_SE_JAPAN，aet02g345r_GO28915_SE_JAPAN，ae_rae_dd_GO28915_SE_JAPAN，ae_rae_ser_GO28915_SE_JAPAN 及び ae_rae_dis_GO28915_SE_JAPAN を改変］

表 2.5.5.1-2 安全性の結果概要（POPLAR 試験及び BIRCH 試験）

試験名	POPLAR 試験				BIRCH 試験			
群・コホート	本剤群		ドセタキセル群		全体		日本人	
N	142		135		659		27	
因果関係	all	related	all	related	all	related	all	related
全有害事象	136 (95.8%)	95 (66.9%)	130 (96.3%)	119 (88.1%)	617 (93.6%)	422 (64.0%)	27 (100.0%)	23 (85.2%)
Grade 3以上の有害事象	63 (44.4%)	—	76 (56.3%)	—	271 (41.1%)	—	8 (29.6%)	—
死亡に至った有害事象	6 (4.2%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)	19 (2.9%)	1 (0.2%)	0	0
重篤な有害事象	50 (35.2%)	12 (8.5%)	46 (34.1%)	23 (17.0%)	233 (35.4%)	60 (9.1%)	8 (29.6%)	6 (22.2%)
投与中止に至った有害事象	11 (7.7%)	2 (1.4%)	30 (22.2%)	24 (17.8%)	34 (5.2%)	11 (1.7%)	—	—
投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象	34 (23.9%)	15 (10.6%)	44 (32.6%)	32 (23.7%)	172* (26.1%)*	83*(12.6 %)*	—	—

例数(%)
all: 因果関係を問わない
related: 因果関係を否定できない
—: not applicable
*: 休薬に至った有害事象
［5.3.5.2-1 Table 53，5.3.5.1-2 Table 62，及び5.3.5.3-1 ae_g3_p10_GO28754_SE，ae_rae_ser_GO28754_SE，ae_rae_mod_GO28754_SE，ae_rae_p10_GO28754_SE_JAPAN，ae_g3_p10_GO28754_SE_JAPAN，ae_rae_dd_GO28754_SE_JAPAN，ae_rae_ser_GO28754_SE_JAPAN，ae_g3_p10_GO28753_SE，ae_rae_dd_GO28753_SE 及び ae_rae_ser_GO28753_SE を改変］

表 2.5.5.1-3 安全性の結果概要（FIR 試験，PCD4989g 試験及び JO28944試験）

試験名	FIR 試験		PCD4989g 試験		JO28944試験	
群・コホート	全体		全体		全体	
N	137		481		6	
因果関係	all	related	all	related	all	related
全有害事象	136 (99.3%)	93 (67.9%)	466 (96.9%)	347 (72.1%)	6 (100.0)	6 (100.0)
Grade 3以上の有害事象	71 (51.8%)	—	226 (47.0%)	—	0	0
死亡に至った有害事象	5 (3.6%)	1 (0.7%)	17 (3.5%)	3 (0.6%)	0	0
重篤な有害事象	65 (47.4%)	14 (10.2%)	182 (37.8%)	40 (8.3%)	1	1
投与中止に至った有害事象	13 (9.5%)	3 (2.2%)	32 (6.7%)	16 (3.3%)	0	0
投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象	32* (23.4%)*	11* (8.0%)*	91 (18.9%)	39 (8.1%)	3*	2*

例数(%)
all: 因果関係を問わない
related: 因果関係を否定できない
—: not applicable
*: 休薬に至った有害事象
［5.3.5.2-2 Table 32，5.3.3.2-1 Table 27，5.3.3.2-2 Table15.3-7，Table 15.3-8，Listing16.2-21，Listing16.2-19，Listing16.2-18，5.3.5.3-1 ae_g3_p10_GO28625_SE，ae_rae_ser_GO28625_SE，ae_rae_mod_GO28625_SE，ae_g3_p10_GO27831_SE，ae_rae_dd_GO27831_SE 及び ae_rae_ser_GO27831_SE，ae_rae_p10_JO28944_sp を改変］

2.5.5.2 全般的な曝露状況

(1) 安全性解析対象例数

OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験及び JO28944試験の安全性解析対象例数を表 2.5.5.2-1に示す。いずれの治験も，少なくとも1回治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

表 2.5.5.2-1 各治験の安全性解析対象例数

試験名	ドセタキセル群	本剤群	安全性解析対象例数
OAK 試験	578	609	1187
POPLAR 試験	135	142	277
BIRCH 試験	–	659	659
FIR 試験	–	137	137
PCD4989g 試験	–	481	481
JO28944試験	–	6	6

［5.3.5.1-1 Table 13，5.3.5.1-2 Table 16，5.3.5.2-1 Table 13，5.3.5.2-2 Table 9，5.3.3.2-1 Table 17及び5.3.3.2-2 Table 15.1-2を改変］

(2) 曝露状況の要約

本剤1200 mg/body を3週間に1回（1サイクル：21日）投与した OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験の曝露状況を表 2.5.5.2-2に，本剤0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10，15，20 mg/kg 及び1200 mg/body を3週間に1回投与した PCD4989g 試験の曝露状況を表 2.5.5.2-3に，本剤10 mg/kg 又は20 mg/kg を3週間に1回投与した JO28944試験の曝露状況を表 2.5.5.2-4に示す。

表 2.5.5.2-2 曝露状況の要約（OAK 試験，BIRCH 試験，POPLAR 試験及び FIR 試験）

試験名	OAK 試験		POPLAR 試験		BIRCH 試験				FIR 試験			
群	ドセタキセル群	本剤群	ドセタキセル群	本剤群	コホート1	コホート2	コホート3	全体	コホート1	コホート2	コホート3	全体
例数	578	609	135	142	139	267	253	659	31	93	13	137
投与期間（月）												
平均値（SD）	3.0 (3.3)	6.2 (6.7)	3.1 (3.5)	6.2 (5.7)	5.3 (3.8)	4.8 (3.7)	4.8 (3.6)	4.9 (3.7)	5.0 (3.5)	4.8 (5.1)	3.9 (3.0)	4.8 (4.6)
中央値	2.1	3.4	2.1	3.7	4.9	4.1	4.1	4.2	4.3	2.5	3.5	2.9
範囲	0－23	0－26	0－17	0－19	0 - 14	0 - 15	0 - 14	0－15	0－11	0－19	1－10	0－19
投与期間（月）[*1]												
3カ月未満	351 (60.7%)	294 (48.3%)	82 (60.7%)	59 (41.5%)	51 (36.7%)	108 (40.4%)	102 (40.3%)	261 (39.6%)	11 (35.5%)	53 (57.0%)	6 (46.2%)	70 (51.1%)
3～6カ月	162 (28.0%)	113 (18.6%)	32 (23.7%)	26 (18.3%)	25 (18.0%)	50 (18.7%)	50 (19.8%)	125 (19.0%)	7 (22.6%)	10 (10.8%)	4 (30.8%)	21 (15.3%)
6～12カ月	51 (8.8%)	77 (12.6%)	16 (11.9%)	27 (19.0%)	57 (41.0%)	99 (37.1%)	96 (37.9%)	252 (38.2%)	13 (41.9%)	17 (18.3%)	3 (23.1%)	33 (24.1%)
12カ月以上	14 (2.4%)	125 (20.5%)	5 (3.7%)	30 (21.1%)	6 (4.3%)	10 (3.7%)	5 (2.0%)	21 (3.2%)	0	13 (14.0%)	0	13 (9.5%)
投与回数												
平均値（SD）	5.1 (4.4)	9.6 (9.5)	5.3 (4.8)	9.6 (8.0)	8.4 (5.3)	7.7 (5.1)	7.6 (5.1)	7.8 (5.2)	8.0 (4.7)	7.7 (7.3)	6.5 (4.2)	7.6 (6.5)
中央値	4.0	6.0	4.0	6.0	8.0	7.0	6.0	7.0	7.0	4.0	6.0	5.0
範囲	1－30	1－38	1－26	1－28	1 - 21	1 - 21	1 - 21	1－21	1－15	1－26	2－16	1－26
累積投与量（mg）												
平均値（SD）	641.8 (527.3)	11504.9 (11356.9)	702.7 (623.4)	11543.8 (9611.5)	–	–	–	–	–	–	–	–
中央値	514.9	7200.0	545.0	7200.0	–	–	–	–	–	–	–	–
範囲	1－3800	1200－45600	106－3879	1200－33600	–	–	–	–	–	–	–	–
Dose Intensity[*2]（%）												
平均値（SD）	96.0 (9.6)	96.0 (5.9)	96.3 (4.6)	96.1 (5.2)	98.7 (7.0)	98.3 (6.7)	97.9 (7.2)	98.2 (6.9)	97.9 (10.5)	95.6 (6.9)	96.0 (5.6)	96.1 (7.8)
中央値	97.7	97.7	97.7	97.7	100.0	100.0	100.0	100.0	98.8	97.7	98.4	97.8
範囲	50－286	44－108	65－100	68－102	33 - 100	50 - 100	50 - 100	33－100	80－147	60－109	80－100	60－147

*1: 投与期間 = 最終投与日 – 初回投与日 +1日

*2: 累積投与量（mg）/予定投与量（mg）× 100

［5.3.5.1-1 Table 55，5.3.5.1-2 Table 63，5.3.5.2-1 Table 54及び5.3.5.2-2 Table 33を改変］

表 2.5.5.2-3　曝露状況の要約（PCD4989g 試験）

Study Drug Exposure (GO27831:PCD4989g)
Protocol: GO27831
Population: Safety Evaluable Patients

	atezolizumab Total (N=481)	atezolizumab <=1 mg/kg q3w IV (N=9)	atezolizumab 3 mg/kg q3w IV (N=3)	atezolizumab 10 mg/kg q3w IV (N=36)	atezolizumab 15 mg/kg q3w IV (N=236)	atezolizumab 20 mg/kg q3w IV (N=146)	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=51)
Treatment duration (months)							
n	481	9	3	36	236	146	51
Mean (SD)	6.06 (6.98)	4.50 (6.95)	19.57 (16.41)	11.50 (10.95)	5.49 (5.59)	7.11 (7.34)	1.29 (0.99)
Median	3.45	2.07	21.46	9.48	3.42	4.62	1.34
Min - Max	0.0 - 35.0	0.7 - 21.9	2.3 - 35.0	0.0 - 32.4	0.0 - 29.7	0.0 - 32.6	0.0 - 4.1
Treatment duration (months)							
n	481	9	3	36	236	146	51
0 to <3	229 (47.6%)	6 (66.7%)	1 (33.3%)	10 (27.8%)	112 (47.5%)	53 (36.3%)	47 (92.2%)
>=3 to 6	76 (15.8%)	1 (11.1%)	0	4 (11.1%)	38 (16.1%)	29 (19.9%)	4 (7.8%)
>=6 to 12	122 (25.4%)	1 (11.1%)	0	13 (36.1%)	60 (25.4%)	48 (32.9%)	0
>=12	54 (11.2%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	9 (25.0%)	26 (11.0%)	16 (11.0%)	0
Dose intensity (%)							
n	481	9	3	36	236	146	51
Mean (SD)	100.1 (2.1)	100.8 (2.5)	113.1 (12.3)	99.9 (1.2)	100.1 (1.9)	99.9 (1.7)	100.0 (0.0)
Median	100.0	100.1	114.9	100.0	100.0	100.0	100.0
Min - Max	89 - 124	99 - 107	100 - 124	94 - 102	89 - 112	90 - 108	100 - 100
Number of doses							
n	481	9	3	36	236	146	51
Mean (SD)	8.5 (7.4)	7.3 (9.8)	26.0 (19.7)	12.6 (8.3)	8.2 (6.5)	9.8 (7.8)	2.8 (1.4)
Median	6.0	4.0	32.0	14.5	6.0	7.0	3.0
Min - Max	1 - 42	2 - 32	4 - 42	1 - 34	1 - 23	1 - 37	1 - 7
Total cumulative dose (mg)							
n	481	9	3	36	236	146	51
Mean (SD)	10885.9 (10363.5)	3583.2 (8866.5)	34037.4 (28606.6)	12676.4 (10693.8)	9589.3 (8164.0)	15142.0 (12135.5)	3364.7 (1663.1)
Median	6480.0	93.2	48188.7	12250.4	6142.5	11279.0	3600.0
Min - Max	1 - 57256	1 - 26838	1113 - 52810	794 - 43452	660 - 34917	1080 - 57256	1200 - 8400

Treatment duration is the date of the last dose of study medication minus the date of the first dose plus one day. Dose intensity is total amount of actual dose as reported by site divided by total amount of planned dose, which is calculated as planned dose * derived baseline weight * number of visits.
Extraction date: 15May2015 Datacut date: 02Dec2014

Adaptation from output t_ex_GO27831_SE
［5.3.5.3-1 t_ex_GO27831_SE を改変］

表 2.5.5.2-4 曝露状況の要約（JO28944試験，本剤群）

Extent of Exposure to Trial Drug
Protocol(s): JO28944
Analysis: Safety Population

Variable Statistics	MPDL3280A 10 mg/kg (N=3)	MPDL3280A 20 mg/kg (N=3)
Treatment Duration (weeks)		
n	3	3
Mean	42.70	41.70
Median	53.90	56.10
Std Dev	25.89	25.64
Min-Max	13.1-61.1	12.1-56.9
Total Cumulative Dose (mg)		
n	3	3
Mean	7639.0	20424.7
Median	8920.0	26028.0
Std Dev	5241.3	14130.4
Min-Max	1876-12121	4352-30894
Number of Administration		
4	1 (33.3%)	1 (33.3%)
17	1 (33.3%)	0 (0.0%)
18	0 (0.0%)	1 (33.3%)
19	0 (0.0%)	1 (33.3%)
20	1 (33.3%)	0 (0.0%)
Relative Dose Intensity (%)		
n	3	3
Mean	94.70	98.43
Median	94.70	98.80
Std Dev	3.40	2.07
Min-Max	91.3-98.1	96.2-100.3

Adaptation from output mtsum_sp
［5.3.3.2-2 Table 15.3-1を改変］

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

OAK 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，FIR 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1に示す。

OAK 試験及び POPLAR 試験の人口統計学的特性及びその他の特性では，安全性評価に影響を及ぼすような群間の差は認められなかった。

PCD4989g 試験の全体集団の481例において，性別は男性が278例（57.8%），女性が203例（42.2%），年齢は中央値（範囲）が62.0（21～89）歳であった。30例以上登録された悪性腫瘍の種類は，多い順に尿路上皮癌が92例，非小細胞肺癌が88例，腎細胞癌が70例，トリプルネガティブ乳癌が54例，悪性黒色腫が45例であった。ECOG PS は0が215例（44.8%），1が263例（54.8%），2が2例（0.4%）であった。また，体重（範囲）は1 mg/kg 以下のコホートで49.9～90.7 kg，3 mg/kg コホートで72.6～114.3 kg，10 mg/kg コホートで55.8～149.2 kg，15 mg/kg コホートで42.0～149.0 kg，20 mg/kg コホートで36.5～168.0 kg，1200 mg コホートで45.6～124.0 kg であった（5.3.5.3-1 t_dm_all_GO27831_IT 参照）。

JO28944試験の被験者6例の性別は，男性が3例，女性が3例で，年齢は中央値（範囲）が51.0（41～69）歳であった。悪性腫瘍の種類は，肺癌が3例，その他が3例（膵癌，悪性黒色腫及び胸腺癌が各1例）であった。ECOG PS は0が2例，1が4例であった（5.3.3.2-2 11-2項参照）。体重（範囲）は10 mg/kg コホートで44.6～71.3 kg，20 mg/kg コホートで54.4～81.3 kg であった（5.3.3.2-2 表 11.2-1参照）。

2.5.5.4 比較的よくみられる有害事象

(1) OAK 試験

いずれかの群で発現率10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.4-1に，発現率10%以上の有害事

象の重症度別の要約を表 2.5.5.4-2に示す。

安全性解析対象集団1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，有害事象は本剤群の573例（94.1%），ドセタキセル群の555例（96.0%）に認められた。

安全性解析対象例1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，本剤群で20%以上に認められた有害事象は，疲労［本剤群163例（26.8%），ドセタキセル群205例（35.5%）］，食欲減退［本剤群143例（23.5%），ドセタキセル群136例（23.5%）］及び咳嗽［本剤群141例（23.2%），ドセタキセル群105例（18.2%）］であった。ドセタキセル群で20%以上に認められた有害事象は，疲労（上記参照），脱毛症［本剤群3例（0.5%），ドセタキセル群202例（34.9%）］，下痢［本剤群94例（15.4%），ドセタキセル群141例（24.4%）］，貧血［本剤群70例（11.5%），ドセタキセル群136例（23.5%）］，食欲減退（上記参照）及び悪心［本剤群108例（17.7%），ドセタキセル群131例（22.7%）］であった。

治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）で，本剤群の20%以上に認められたものはなかった。ドセタキセル群の20%以上に認められた，治験薬との因果関係が否定されない有害事象は，脱毛症［本剤群3例（0.5%），ドセタキセル群198例（34.3%）］，疲労［本剤群87例（14.3%），ドセタキセル群177例（30.6%）］及び食欲減退［本剤群52例（8.5%），ドセタキセル群116例（20.1%）］であった。

表 2.5.5.4-1 発現率10%以上の有害事象の要約（OAK 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	573 (94.1%)	390 (64.0%)	555 (96.0%)	496 (85.8%)
疲労	163 (26.8%)	87 (14.3%)	205 (35.5%)	177 (30.6%)
食欲減退	143 (23.5%)	52 (8.5%)	136 (23.5%)	116 (20.1%)
咳嗽	141 (23.2%)	23 (3.8%)	105 (18.2%)	13 (2.2%)
呼吸困難	118 (19.4%)	19 (3.1%)	112 (19.4%)	15 (2.6%)
無力症	116 (19.0%)	51 (8.4%)	114 (19.7%)	96 (16.6%)
悪心	108 (17.7%)	53 (8.7%)	131 (22.7%)	112 (19.4%)
発熱	108 (17.7%)	49 (8.0%)	76 (13.1%)	40 (6.9%)
便秘	107 (17.6%)	28 (4.6%)	82 (14.2%)	46 (8.0%)
下痢	94 (15.4%)	47 (7.7%)	141 (24.4%)	109 (18.9%)
嘔吐	74 (12.2%)	23 (3.8%)	62 (10.7%)	50 (8.7%)
関節痛	73 (12.0%)	28 (4.6%)	58 (10.0%)	41 (7.1%)
貧血	70 (11.5%)	24 (3.9%)	136 (23.5%)	114 (19.7%)
背部痛	67 (11.0%)	9 (1.5%)	42 (7.3%)	7 (1.2%)
筋骨格痛	64 (10.5%)	10 (1.6%)	25 (4.3%)	10 (1.7%)
末梢性浮腫	54 (8.9%)	15 (2.5%)	82 (14.2%)	57 (9.9%)
筋肉痛	39 (6.4%)	21 (3.4%)	91 (15.7%)	81 (14.0%)
末梢性ニューロパチー	24 (3.9%)	6 (1.0%)	65 (11.2%)	58 (10.0%)
口内炎	19 (3.1%)	13 (2.1%)	63 (10.9%)	59 (10.2%)
味覚異常	18 (3.0%)	11 (1.8%)	58 (10.0%)	56 (9.7%)
好中球減少症	10 (1.6%)	7 (1.1%)	90 (15.6%)	85 (14.7%)
脱毛症	3 (0.5%)	3 (0.5%)	202 (34.9%)	198 (34.3%)
発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	0	62 (10.7%)	61 (10.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_p10_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:00 Page 1 of 1
ICH 国際医薬用語集（MedDRA）
因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.1-3 ae_rae_p10_GO28915_SE を再掲］

安全性解析対象集団1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，Grade 3以上の有害事象は本剤群の237例（38.9%），ドセタキセル群の324例（56.1%）に認められた。

安全性解析対象例1187例中10%以上に認められた有害事象の内，本剤群で Grade 3以上の事象の発現率が1%以上であったものは，疲労［本剤群17例（2.8%），ドセタキセル群23例（4.0%）］，呼吸困難［本剤群16例（2.6%），ドセタキセル群15例（2.6%）］，貧血［本剤群14例（2.3%），ドセタキセル群33例（5.7%）］，無力症［本剤群8例（1.3%），ドセタキセル群13例（2.2%）］及び背部痛［本剤群7例（1.1%），ドセタキセル群4例（0.7%）］であった。

安全性解析対象例1187例中いずれかの群で10%以上に認められた有害事象の内，ドセタキセル群で Grade 3以上の事象の発現率が1%以上であったものは，好中球減少症［本剤群3例（0.5%），ドセタキセル群75例（13.0%）］，発熱性好中球減少症［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群62例（10.7%）］，貧血（上記参照），疲労（上記参照），呼吸困難（上記参照），無力症（上記参照），下痢［本剤群4例（0.7%），ドセタキセル群11例（1.9%）］，口

内炎［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群11例（1.9%）］，食欲減退［本剤群2例（0.3%），ドセタキセル群9例（1.6%）］，末梢性ニューロパチー［本剤群0例，ドセタキセル群7例（1.2%）］であった。

表 2.5.5.4-2　発現率10%以上の有害事象の重症度別の要約（OAK 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) Any Grade No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) >= Grade3 No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Any Grade No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) >= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	573 (94.1%)	237 (38.9%)	555 (96.0%)	324 (56.1%)
疲労	163 (26.8%)	17 (2.8%)	205 (35.5%)	23 (4.0%)
食欲減退	143 (23.5%)	2 (0.3%)	136 (23.5%)	9 (1.6%)
咳嗽	141 (23.2%)	2 (0.3%)	105 (18.2%)	1 (0.2%)
呼吸困難	118 (19.4%)	16 (2.6%)	112 (19.4%)	15 (2.6%)
無力症	116 (19.0%)	8 (1.3%)	114 (19.7%)	13 (2.2%)
悪心	108 (17.7%)	4 (0.7%)	131 (22.7%)	2 (0.3%)
発熱	108 (17.7%)	1 (0.2%)	76 (13.1%)	1 (0.2%)
便秘	107 (17.6%)	2 (0.3%)	82 (14.2%)	1 (0.2%)
下痢	94 (15.4%)	4 (0.7%)	141 (24.4%)	11 (1.9%)
嘔吐	74 (12.2%)	2 (0.3%)	62 (10.7%)	4 (0.7%)
関節痛	73 (12.0%)	3 (0.5%)	58 (10.0%)	1 (0.2%)
貧血	70 (11.5%)	14 (2.3%)	136 (23.5%)	33 (5.7%)
背部痛	67 (11.0%)	7 (1.1%)	42 (7.3%)	4 (0.7%)
筋骨格痛	64 (10.5%)	4 (0.7%)	25 (4.3%)	1 (0.2%)
末梢性浮腫	54 (8.9%)	1 (0.2%)	82 (14.2%)	3 (0.5%)
筋肉痛	39 (6.4%)	1 (0.2%)	91 (15.7%)	4 (0.7%)
末梢性ニューロパチー	24 (3.9%)	0	65 (11.2%)	7 (1.2%)
口内炎	19 (3.1%)	1 (0.2%)	63 (10.9%)	11 (1.9%)
味覚異常	18 (3.0%)	0	58 (10.0%)	0
好中球減少症	10 (1.6%)	3 (0.5%)	90 (15.6%)	75 (13.0%)
脱毛症	3 (0.5%)	0	202 (34.9%)	1 (0.2%)
発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	62 (10.7%)	62 (10.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_g3_p10_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:04 Page 1 of 1

［5.3.5.1-3 ae_g3_p10_GO28915_SE を再掲］

群間で発現率に5%を超える差がみられた有害事象を5.3.5.1-1 t_aet02_diff_SE_5d_ae に示す。この内，ドセタキセル群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象は，筋骨格痛［本剤群64例（10.5%），ドセタキセル群25例（4.3%）］及びそう痒症［本剤群50例（8.2%），ドセタキセル群18例（3.1%）］であった。これに対して，本剤群と比較してドセタキセル群で発現率が高かった有害事象は，疲労［本剤群163例（26.8%），ドセタキセル群205例（35.5%）］，末梢性浮腫［本剤群54例（8.9%），ドセタキセル群82例（14.2%）］，粘膜の炎症［本剤群9例（1.5%），ドセタキセル群41例（7.1%）］，下痢［本剤群94例（15.4%），ドセタキセル群141例（24.4%）］，口内炎［本剤群19例（3.1%），ドセタキセル群63例（10.9%）］，筋肉痛［本剤群39例（6.4%），ドセタキセル群91例（15.7%）］，脱毛症［本剤群3例（0.5%），ドセタキセル群202例（34.9%）］，爪の障害［本剤群0例，ドセタキセル群30例（5.2%）］，末梢性ニューロパチー［本剤群24例（3.9%），ドセタキセル群65例（11.2%）］，味覚異常［本

剤群18例（3.0%），ドセタキセル群58例（10.0%）］，末梢性感覚ニューロパチー［本剤群6例（1.0%），ドセタキセル群43例（7.4%）］，貧血［本剤群70例（11.5%），ドセタキセル群136例（23.5%）］，好中球減少症［本剤群10例（1.6%），ドセタキセル群90例（15.6%）］，発熱性好中球減少症［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群62例（10.7%）］及び好中球数減少［本剤群2例（0.3%），ドセタキセル群55例（9.5%）］であった。

(2) POPLAR 試験

いずれかの群で発現率10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.4-3に，発現率10%以上の有害事象の重症度別の集計を表 2.5.5.4-4に示す。

発現率10%以上の有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び Grade 3以上の有害事象は，OAK 試験の結果と概ね同様であった。

表 2.5.5.4-3 発現率10%以上の有害事象の要約（POPLAR 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28753:POPLAR)
Protocol: GO28753
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=142) AE No. (%)	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=142) Related AE No. (%)	Docetaxel (N=135) AE No. (%)	Docetaxel (N=135) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	136 (95.8%)	95 (66.9%)	130 (96.3%)	119 (88.1%)
疲労	55 (38.7%)	29 (20.4%)	54 (40.0%)	47 (34.8%)
食欲減退	49 (34.5%)	25 (17.6%)	28 (20.7%)	21 (15.6%)
咳嗽	38 (26.8%)	1 (0.7%)	33 (24.4%)	5 (3.7%)
呼吸困難	38 (26.8%)	7 (4.9%)	27 (20.0%)	4 (3.0%)
悪心	31 (21.8%)	17 (12.0%)	45 (33.3%)	37 (27.4%)
便秘	29 (20.4%)	7 (4.9%)	32 (23.7%)	16 (11.9%)
下痢	24 (16.9%)	10 (7.0%)	38 (28.1%)	30 (22.2%)
発熱	24 (16.9%)	10 (7.0%)	16 (11.9%)	8 (5.9%)
貧血	23 (16.2%)	8 (5.6%)	26 (19.3%)	22 (16.3%)
関節痛	22 (15.5%)	6 (4.2%)	12 (8.9%)	7 (5.2%)
不眠症	19 (13.4%)	4 (2.8%)	11 (8.1%)	0
筋骨格痛	19 (13.4%)	2 (1.4%)	7 (5.2%)	1 (0.7%)
嘔吐	18 (12.7%)	8 (5.6%)	18 (13.3%)	16 (11.9%)
背部痛	16 (11.3%)	1 (0.7%)	11 (8.1%)	3 (2.2%)
発疹	15 (10.6%)	10 (7.0%)	16 (11.9%)	13 (9.6%)
肺炎	15 (10.6%)	3 (2.1%)	4 (3.0%)	3 (2.2%)
無力症	14 (9.9%)	9 (6.3%)	22 (16.3%)	18 (13.3%)
筋肉痛	8 (5.6%)	4 (2.8%)	18 (13.3%)	13 (9.6%)
脱毛症	3 (2.1%)	2 (1.4%)	52 (38.5%)	51 (37.8%)
好中球減少症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	17 (12.6%)	15 (11.1%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.4%)	1 (0.7%)	16 (11.9%)	15 (11.1%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28753a/reports/ae_rae_p10_GO28753_SE.out
17NOV2016 13:39 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。

［5.3.5.3-1 ae_rae_p10_GO28753_SE を再掲］

表 2.5.5.4-4 発現率10%以上の有害事象の重症度別の要約（POPLAR 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28753:POPLAR)
Protocol: GO28753
Population: Safety-Evaluable Patients

	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=142)		Docetaxel (N=135)	
MedDRA Preferred Term	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	136 (95.8%)	63 (44.4%)	130 (96.3%)	76 (56.3%)
疲労	55 (38.7%)	3 (2.1%)	54 (40.0%)	10 (7.4%)
食欲減退	49 (34.5%)	2 (1.4%)	28 (20.7%)	0
咳嗽	38 (26.8%)	0	33 (24.4%)	0
呼吸困難	38 (26.8%)	10 (7.0%)	27 (20.0%)	2 (1.5%)
悪心	31 (21.8%)	1 (0.7%)	45 (33.3%)	0
便秘	29 (20.4%)	0	32 (23.7%)	1 (0.7%)
下痢	24 (16.9%)	1 (0.7%)	38 (28.1%)	4 (3.0%)
発熱	24 (16.9%)	0	16 (11.9%)	0
貧血	23 (16.2%)	4 (2.8%)	26 (19.3%)	5 (3.7%)
関節痛	22 (15.5%)	3 (2.1%)	12 (8.9%)	2 (1.5%)
不眠症	19 (13.4%)	0	11 (8.1%)	2 (1.5%)
筋骨格痛	19 (13.4%)	2 (1.4%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)
嘔吐	18 (12.7%)	0	18 (13.3%)	0
背部痛	16 (11.3%)	1 (0.7%)	11 (8.1%)	1 (0.7%)
発疹	15 (10.6%)	2 (1.4%)	16 (11.9%)	1 (0.7%)
肺炎	15 (10.6%)	9 (6.3%)	4 (3.0%)	2 (1.5%)
無力症	14 (9.9%)	1 (0.7%)	22 (16.3%)	3 (2.2%)
筋肉痛	8 (5.6%)	1 (0.7%)	18 (13.3%)	3 (2.2%)
脱毛症	3 (2.1%)	0	52 (38.5%)	1 (0.7%)
好中球減少症	2 (1.4%)	0	17 (12.6%)	15 (11.1%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.4%)	0	16 (11.9%)	1 (0.7%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28753a/reports/ae_g3_p10_GO28753_SE.out
17NOV2016 13:41 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 ae_g3_p10_GO28753_SE を再掲］

(3) BIRCH 試験

いずれかのコホートで発現率10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.4-5に，発現率10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.5.5.4-6に示す。

表 2.5.5.4-5　発現率10%以上の有害事象の要約（BIRCH 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=659) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	617 (93.6%)	422 (64.0%)	127 (91.4%)	79 (56.8%)	246 (92.1%)	169 (63.3%)	244 (96.4%)	174 (68.8%)
疲労	203 (30.8%)	117 (17.8%)	45 (32.4%)	22 (15.8%)	74 (27.7%)	49 (18.4%)	84 (33.2%)	46 (18.2%)
食欲減退	148 (22.5%)	53 (8.0%)	32 (23.0%)	13 (9.4%)	47 (17.6%)	16 (6.0%)	69 (27.3%)	24 (9.5%)
咳嗽	144 (21.9%)	17 (2.6%)	33 (23.7%)	4 (2.9%)	45 (16.9%)	4 (1.5%)	66 (26.1%)	9 (3.6%)
呼吸困難	143 (21.7%)	24 (3.6%)	36 (25.9%)	5 (3.6%)	42 (15.7%)	9 (3.4%)	65 (25.7%)	10 (4.0%)
悪心	141 (21.4%)	68 (10.3%)	26 (18.7%)	12 (8.6%)	61 (22.8%)	27 (10.1%)	54 (21.3%)	29 (11.5%)
下痢	112 (17.0%)	64 (9.7%)	24 (17.3%)	10 (7.2%)	50 (18.7%)	29 (10.9%)	38 (15.0%)	25 (9.9%)
発熱	107 (16.2%)	52 (7.9%)	18 (12.9%)	9 (6.5%)	45 (16.9%)	19 (7.1%)	44 (17.4%)	24 (9.5%)
便秘	93 (14.1%)	25 (3.8%)	18 (12.9%)	6 (4.3%)	36 (13.5%)	7 (2.6%)	39 (15.4%)	12 (4.7%)
嘔吐	86 (13.1%)	26 (3.9%)	16 (11.5%)	3 (2.2%)	35 (13.1%)	9 (3.4%)	35 (13.8%)	14 (5.5%)
そう痒症	76 (11.5%)	60 (9.1%)	16 (11.5%)	10 (7.2%)	31 (11.6%)	25 (9.4%)	29 (11.5%)	25 (9.9%)
関節痛	75 (11.4%)	35 (5.3%)	14 (10.1%)	7 (5.0%)	30 (11.2%)	13 (4.9%)	31 (12.3%)	15 (5.9%)
無力症	71 (10.8%)	44 (6.7%)	13 (9.4%)	8 (5.8%)	24 (9.0%)	13 (4.9%)	34 (13.4%)	23 (9.1%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_rae_p10_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:31

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=659) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) Related AE No. (%)
背部痛	69 (10.5%)	12 (1.8%)	16 (11.5%)	1 (0.7%)	24 (9.0%)	6 (2.2%)	29 (11.5%)	5 (2.0%)
発疹	60 (9.1%)	43 (6.5%)	12 (8.6%)	6 (4.3%)	27 (10.1%)	21 (7.9%)	21 (8.3%)	16 (6.3%)
頭痛	59 (9.0%)	22 (3.3%)	12 (8.6%)	6 (4.3%)	19 (7.1%)	7 (2.6%)	28 (11.1%)	9 (3.6%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_rae_p10_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:31

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_p10_GO28754_SE を再掲］

表 2.5.5.4-6　発現率10%以上の有害事象の重症度別の要約（BIRCH 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659)		atezolizumab Cohort 1 (N=139)		atezolizumab Cohort 2 (N=267)		atezolizumab Cohort 3 (N=253)	
	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	617 (93.6%)	271 (41.1%)	127 (91.4%)	58 (41.7%)	246 (92.1%)	108 (40.4%)	244 (96.4%)	105 (41.5%)
疲労	203 (30.8%)	15 (2.3%)	45 (32.4%)	3 (2.2%)	74 (27.7%)	7 (2.6%)	84 (33.2%)	5 (2.0%)
食欲減退	148 (22.5%)	6 (0.9%)	32 (23.0%)	0	47 (17.6%)	3 (1.1%)	69 (27.3%)	3 (1.2%)
咳嗽	144 (21.9%)	5 (0.8%)	33 (23.7%)	0	45 (16.9%)	3 (1.1%)	66 (26.1%)	2 (0.8%)
呼吸困難	143 (21.7%)	28 (4.2%)	36 (25.9%)	5 (3.6%)	42 (15.7%)	9 (3.4%)	65 (25.7%)	14 (5.5%)
悪心	141 (21.4%)	10 (1.5%)	26 (18.7%)	3 (2.2%)	61 (22.8%)	4 (1.5%)	54 (21.3%)	3 (1.2%)
下痢	112 (17.0%)	5 (0.8%)	24 (17.3%)	1 (0.7%)	50 (18.7%)	2 (0.7%)	38 (15.0%)	2 (0.8%)
発熱	107 (16.2%)	5 (0.8%)	18 (12.9%)	0	45 (16.9%)	3 (1.1%)	44 (17.4%)	2 (0.8%)
便秘	93 (14.1%)	2 (0.3%)	18 (12.9%)	0	36 (13.5%)	1 (0.4%)	39 (15.4%)	1 (0.4%)
嘔吐	86 (13.1%)	8 (1.2%)	16 (11.5%)	1 (0.7%)	35 (13.1%)	4 (1.5%)	35 (13.8%)	3 (1.2%)
そう痒症	76 (11.5%)	0	16 (11.5%)	0	31 (11.6%)	0	29 (11.5%)	0
関節痛	75 (11.4%)	4 (0.6%)	14 (10.1%)	1 (0.7%)	30 (11.2%)	3 (1.1%)	31 (12.3%)	0
無力症	71 (10.8%)	9 (1.4%)	13 (9.4%)	2 (1.4%)	24 (9.0%)	3 (1.1%)	34 (13.4%)	4 (1.6%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_g3_p10_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:34

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659)		atezolizumab Cohort 1 (N=139)		atezolizumab Cohort 2 (N=267)		atezolizumab Cohort 3 (N=253)	
	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
背部痛	69 (10.5%)	10 (1.5%)	16 (11.5%)	3 (2.2%)	24 (9.0%)	2 (0.7%)	29 (11.5%)	5 (2.0%)
発疹	60 (9.1%)	2 (0.3%)	12 (8.6%)	0	27 (10.1%)	0	21 (8.3%)	2 (0.8%)
頭痛	59 (9.0%)	2 (0.3%)	12 (8.6%)	0	19 (7.1%)	1 (0.4%)	28 (11.1%)	1 (0.4%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_g3_p10_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:34

［5.3.5.3-1 ae_g3_p10_GO28754_SE を再掲］

(4) FIR 試験

いずれかのコホートで発現率10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.4-7に，発現率10%以上の有害事象の重症度別の集計を表 2.5.5.4-8に示す。

表 2.5.5.4-7 発現率10%以上の有害事象の要約（FIR 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=137) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	136 (99.3%)	93 (67.9%)	31 (100.0%)	23 (74.2%)	92 (98.9%)	61 (65.6%)	13 (100.0%)	9 (69.2%)
疲労	56 (40.9%)	35 (25.5%)	15 (48.4%)	6 (19.4%)	36 (38.7%)	25 (26.9%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)
呼吸困難	38 (27.7%)	3 (2.2%)	8 (25.8%)	2 (6.5%)	28 (30.1%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	0
咳嗽	37 (27.0%)	5 (3.6%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	31 (33.3%)	4 (4.3%)	2 (15.4%)	0
悪心	36 (26.3%)	20 (14.6%)	9 (29.0%)	8 (25.8%)	23 (24.7%)	11 (11.8%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
下痢	28 (20.4%)	12 (8.8%)	8 (25.8%)	3 (9.7%)	16 (17.2%)	5 (5.4%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)
食欲減退	28 (20.4%)	19 (13.9%)	6 (19.4%)	5 (16.1%)	20 (21.5%)	12 (12.9%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
便秘	26 (19.0%)	3 (2.2%)	8 (25.8%)	2 (6.5%)	14 (15.1%)	1 (1.1%)	4 (30.8%)	0
関節痛	26 (19.0%)	8 (5.8%)	6 (19.4%)	2 (6.5%)	18 (19.4%)	5 (5.4%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
背部痛	26 (19.0%)	1 (0.7%)	5 (16.1%)	0	19 (20.4%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	0
発熱	25 (18.2%)	10 (7.3%)	6 (19.4%)	4 (12.9%)	17 (18.3%)	5 (5.4%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
貧血	24 (17.5%)	7 (5.1%)	6 (19.4%)	3 (9.7%)	17 (18.3%)	4 (4.3%)	1 (7.7%)	0
嘔吐	20 (14.6%)	8 (5.8%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	13 (14.0%)	7 (7.5%)	3 (23.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_rae_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:25

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=137) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) Related AE No. (%)
低カリウム血症	18 (13.1%)	4 (2.9%)	2 (6.5%)	0	12 (12.9%)	4 (4.3%)	4 (30.8%)	0
上気道感染	17 (12.4%)	1 (0.7%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	13 (14.0%)	0	0	0
体重減少	15 (10.9%)	3 (2.2%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)	8 (8.6%)	1 (1.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
肺炎	14 (10.2%)	0	3 (9.7%)	0	11 (11.8%)	0	0	0
頭痛	13 (9.5%)	3 (2.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	8 (8.6%)	0	3 (23.1%)	2 (15.4%)
喀血	12 (8.8%)	0	5 (16.1%)	0	6 (6.5%)	0	1 (7.7%)	0
そう痒症	12 (8.8%)	9 (6.6%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	7 (7.5%)	4 (4.3%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
末梢性浮腫	12 (8.8%)	3 (2.2%)	3 (9.7%)	0	7 (7.5%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
胸痛	12 (8.8%)	1 (0.7%)	1 (3.2%)	0	9 (9.7%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	0
疼痛	11 (8.0%)	1 (0.7%)	5 (16.1%)	0	4 (4.3%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
皮膚乾燥	11 (8.0%)	5 (3.6%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	10 (10.8%)	4 (4.3%)	0	0
湿性咳嗽	11 (8.0%)	2 (1.5%)	1 (3.2%)	0	10 (10.8%)	2 (2.2%)	0	0
低ナトリウム血症	11 (8.0%)	1 (0.7%)	1 (3.2%)	0	10 (10.8%)	1 (1.1%)	0	0
不安	11 (8.0%)	0	0	0	9 (9.7%)	0	2 (15.4%)	0
尿路感染	7 (5.1%)	0	3 (9.7%)	0	2 (2.2%)	0	2 (15.4%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_rae_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:25

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=137) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) Related AE No. (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.4%)	6 (4.4%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.4%)	6 (4.4%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
腫瘍疼痛	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
骨痛	5 (3.6%)	2 (1.5%)	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_rae_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:25

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_p10_GO28625_SE を再掲］

表 2.5.5.4-8　発現率10%以上の有害事象の重症度別の要約（FIR 試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137)		atezolizumab Cohort 1 (N=31)		atezolizumab Cohort 2 (N=93)		atezolizumab Cohort 3 (N=13)	
	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	136 (99.3%)	71 (51.8%)	31 (100.0%)	15 (48.4%)	92 (98.9%)	49 (52.7%)	13 (100.0%)	7 (53.8%)
疲労	56 (40.9%)	2 (1.5%)	15 (48.4%)	0	36 (38.7%)	2 (2.2%)	5 (38.5%)	0
呼吸困難	38 (27.7%)	4 (2.9%)	8 (25.8%)	0	28 (30.1%)	4 (4.3%)	2 (15.4%)	0
咳嗽	37 (27.0%)	1 (0.7%)	4 (12.9%)	0	31 (33.3%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	0
悪心	36 (26.3%)	1 (0.7%)	9 (29.0%)	1 (3.2%)	23 (24.7%)	0	4 (30.8%)	0
下痢	28 (20.4%)	2 (1.5%)	8 (25.8%)	1 (3.2%)	16 (17.2%)	0	4 (30.8%)	1 (7.7%)
食欲減退	28 (20.4%)	0	6 (19.4%)	0	20 (21.5%)	0	2 (15.4%)	0
便秘	26 (19.0%)	1 (0.7%)	8 (25.8%)	0	14 (15.1%)	0	4 (30.8%)	1 (7.7%)
関節痛	26 (19.0%)	1 (0.7%)	6 (19.4%)	0	18 (19.4%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	0
背部痛	26 (19.0%)	4 (2.9%)	5 (16.1%)	0	19 (20.4%)	4 (4.3%)	2 (15.4%)	0
発熱	25 (18.2%)	0	6 (19.4%)	0	17 (18.3%)	0	2 (15.4%)	0
貧血	24 (17.5%)	5 (3.6%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)	17 (18.3%)	4 (4.3%)	1 (7.7%)	0
嘔吐	20 (14.6%)	2 (1.5%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	13 (14.0%)	0	3 (23.1%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_g3_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:27

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137) Any Grade No. (%)	atezolizumab Total (N=137) >= Grade3 No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) Any Grade No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) >= Grade3 No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) Any Grade No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) >= Grade3 No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) Any Grade No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) >= Grade3 No. (%)
低カリウム血症	18 (13.1%)	5 (3.6%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	12 (12.9%)	2 (2.2%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
上気道感染	17 (12.4%)	2 (1.5%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	13 (14.0%)	0	0	0
体重減少	15 (10.9%)	0	6 (19.4%)	0	8 (8.6%)	0	1 (7.7%)	0
肺炎	14 (10.2%)	6 (4.4%)	3 (9.7%)	2 (6.5%)	11 (11.8%)	4 (4.3%)	0	0
頭痛	13 (9.5%)	0	2 (6.5%)	0	8 (8.6%)	0	3 (23.1%)	0
喀血	12 (8.8%)	1 (0.7%)	5 (16.1%)	0	6 (6.5%)	1 (1.1%)	1 (7.7%)	0
そう痒症	12 (8.8%)	0	4 (12.9%)	0	7 (7.5%)	0	1 (7.7%)	0
末梢性浮腫	12 (8.8%)	1 (0.7%)	3 (9.7%)	0	7 (7.5%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
胸痛	12 (8.8%)	2 (1.5%)	1 (3.2%)	0	9 (9.7%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
疼痛	11 (8.0%)	2 (1.5%)	5 (16.1%)	0	4 (4.3%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	0
低ナトリウム血症	11 (8.0%)	6 (4.4%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	10 (10.8%)	5 (5.4%)	0	0
湿性咳嗽	11 (8.0%)	0	1 (3.2%)	0	10 (10.8%)	0	0	0
皮膚乾燥	11 (8.0%)	0	1 (3.2%)	0	10 (10.8%)	0	0	0
不安	11 (8.0%)	0	0	0	9 (9.7%)	0	2 (15.4%)	0
尿路感染	7 (5.1%)	0	3 (9.7%)	0	2 (2.2%)	0	2 (15.4%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_g3_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:27

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137)		atezolizumab Cohort 1 (N=31)		atezolizumab Cohort 2 (N=93)		atezolizumab Cohort 3 (N=13)	
	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)	Any Grade No. (%)	>= Grade3 No. (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.4%)	3 (2.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.4%)	3 (2.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)	2 (15.4%)	0
腫瘍疼痛	6 (4.4%)	2 (1.5%)	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
骨痛	5 (3.6%)	1 (0.7%)	0	0	3 (3.2%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_g3_p10_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:27

［5.3.5.3-1 ae_g3_p10_GO28625_SE を再掲］

(5) PCD4989g 試験

いずれかのコホートで発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.7.1-1に，発現率が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.7.1-2に示す。

安全性解析対象集団481例の10%以上に認められた有害事象は，疲労，悪心，食欲減退，発熱，呼吸困難，咳嗽，下痢，便秘，貧血，嘔吐，背部痛，無力症，頭痛，関節痛，発疹，そう痒症，腹痛，不眠症，末梢性浮腫，悪寒及び尿路感染であった。

PCD4989g 試験で発現率10%以上であった有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び Grade 3以上の有害事象は，OAK 試験及び POPLAR 試験の本剤群並びに，BIRCH 試験，FIR 試験の結果と概ね同様であった。

(6) JO28944試験

いずれかのコホートで発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.5.5.4-9に示す。

有害事象の発現状況に，用量の違いによる特段の差異は認められなかった。また，JO28944 試験では，Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.4-9 発現率10%以上の有害事象の要約（JO28944試験）

Adverse Events by Relation to Trial Treatment (JO28944)
Protocol(s):JO28944
Analysis:Safety Population

Adverse Event	atezolizumab Total N=6		atezolizumab 10 mg/kg q3w IV N=3		atezolizumab 20 mg/kg q3w IV N=3	
	AE No. (%)	Related AE No. (%)	AE No. (%)	Related AE No. (%)	AE No. (%)	Related AE No. (%)
Total Number of patients with AE	6 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
発疹	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)
頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
下痢	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
そう痒症	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
口腔咽頭不快感	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
多形紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
疲労	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
嘔吐	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
歯痛	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
発熱	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
齲歯	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
筋骨格痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
好中球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
迷走神経障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
蕁麻疹	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
喉頭痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
挫傷	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
擦過傷	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
肺炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
不眠症	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0

事象名:MedDRA ver. 16.1

Program : $PROD/cdt7446c/c28944b/ae_rae_p10_JO28944.sas
Output : $PROD/cdt7446c/c28944b/reports/ae_rae_p10_JO28944_sp.out
10NOV2016 19:17 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_p10_JO28944_sp を再掲］

2.5.5.5 死亡

(1) OAK 試験

治験期間中の死亡の内訳を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。また，すべての死亡例の一覧を5.3.5.1-1 l_ael04_SE に，個別症例の詳細は5.3.5.1-1 Narratives 1. Page 266に示した。

解析時点で，本剤群383例及びドセタキセル群402例の死亡が報告された。

治験薬投与開始日以降，治験薬最終投与日から30日までに報告された死亡は本剤群62例（16.2%），ドセタキセル群42例（10.4%）であった。この内，最も多かった死因は病勢進行（本剤群51例，ドセタキセル群28例）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5。発現日が治験薬投与開始日以降，最終投与日から30日まで又は治験実施計画書に記載されていない治療の開始前まで）の要約を表 2.5.5.5-1に示す。

本剤群で2例以上に認められた Grade 5の有害事象は，敗血症［本剤群2例（0.3%），ドセタ

キセル群1例（0.2%）］であった。本剤群で認められた Grade 5の有害事象はすべて，本剤との因果関係が否定された。

ドセタキセル群で2例以上に認められた Grade 5の有害事象は，突然死［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群2例（0.3%）］，肺炎［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群2例（0.3%）］及び気道感染［本剤群0例，ドセタキセル群2例（0.3%）］であった。ドセタキセル群で認められた Grade 5の有害事象の内，気道感染1例（0.2%）は，ドセタキセルとの因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5.5-1 死亡に至った有害事象の要約（OAK 試験）

Adverse Events leading to Death by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	10 (1.6%)	0	14 (2.4%)	1 (0.2%)
敗血症	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
突然死	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
肺炎	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
呼吸困難	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
肺出血	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
死亡	1 (0.2%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2%)	0	0	0
腎不全	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.2%)	0	0	0
気道感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.2%)	0
自然気胸	0	0	1 (0.2%)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.2%)	0
喀血	0	0	1 (0.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dd.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_dd_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:09 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.1-3 ae_rae_dd_GO28915_SE を再掲］

(2) POPLAR 試験

治験期間中の死亡の内訳を表 2.7.4.2.1.2-3に示す。また，すべての死亡例の一覧を5.3.5.1-2 l_ael04_SE_dc8May2015に，個別症例の詳細は5.3.5.1-2 Narratives 1 Page 248に示した。

解析時点で，本剤群76例（53.5%）及びドセタキセル群92例（68.1%）の死亡が報告された。最も多かった死因は病勢進行（本剤群66例，ドセタキセル群85例）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5。発現日が治験薬投与開始後，最終投与日から30日まで又は治験実施計画書に記載されていない治療の開始前まで）の要約を表 2.5.5.5-2に示す。

本剤群では，2例以上に認められた Grade 5の有害事象は無かった。本剤群で認められた Grade 5の有害事象の内，心不全の1例（0.7%）は治験薬との因果関係を否定されなかった。

ドセタキセル群で，2例以上に認められた Grade 5の有害事象は，死亡及び敗血症［いずれも

本剤群0例，ドセタキセル群2例（1.5%）］であった。ドセタキセル群で認められた Grade 5の有害事象の内，死亡，敗血症及び急性呼吸窮迫症候群各1例（0.7%）は本剤との因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5.5-2 死亡に至った有害事象の要約（POPLAR 試験）

Adverse Events leading to Death by Relation to Trial Treatment (GO28753:POPLAR)
Protocol: GO28753
Population: Safety-Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=142) AE No. (%)	atezolizumab 1200 mg q3w IV (N=142) Related AE No. (%)	Docetaxel (N=135) AE No. (%)	Docetaxel (N=135) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (4.2%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)
心不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
気胸	1 (0.7%)	0	0	0
塞栓症	1 (0.7%)	0	0	0
潰瘍性出血	1 (0.7%)	0	0	0
肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7%)	0	0	0
死亡	0	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)
敗血症	0	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

事象名：MedDRA ver. 18.0
Data Cut-off: 8 May 2015; SDTM Data Extracted: 16 Jul 2015.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dd.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28753a/reports/ae_rae_dd_GO28753_SE.out
17NOV2016 13:42 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_dd_GO28753_SE を再掲］

(3) BIRCH 試験

治験期間中の死亡の内訳を表 2.7.4.2.1.2-5に示す。また，すべての死亡例の一覧を5.3.5.2-1 l_dd_SE に，個別症例の詳細は5.3.5.2-1 NARRATIVES 1.1 Page 249に示した。

解析時点で安全性解析対象集団659例中，223例の死亡が報告された。この内，治験薬最終投与後30日以内の死亡は63例（9.6%）であった。最も多かった死因は病勢進行（200例）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5。発現日が治験薬投与開始後，最終投与日から30日まで又は治験実施計画書に記載されていない治療の開始前まで）の要約を表 2.5.5.5-3に示す。

安全性解析対象集団659例中，2例以上に認められた Grade 5の有害事象は，肺炎3例（0.5%）及び突然死2例（0.3%）であった。この内，肺炎の1例（0.2%）は本剤との因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5.5-3　死亡に至った有害事象の要約（BIRCH 試験）

Adverse Events leading to Death by Relation to Trial Treatment (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=659) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	19 (2.9%)	1 (0.2%)	2 (1.4%)	0	10 (3.7%)	0	7 (2.8%)	1 (0.4%)
肺炎	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
突然死	2 (0.3%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
呼吸不全	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0
肝不全	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心停止	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
心肺不全	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺感染	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_rae_dd_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:39

Adverse Events leading to Death by Relation to Trial Treatment (GO28754:BIRCH)
Protocol: GO28754
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=659) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=659) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=139) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=267) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=253) Related AE No. (%)
急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸窮迫	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
死亡	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0
内出血	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 28-MAY-2015; Final RAVE extraction date: 07-AUG-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28754a/reports/ae_rae_dd_GO28754_SE.out
09NOV2016 10:39

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_dd_GO28754_SE を再掲］

(4) FIR 試験

治験期間中の死亡の内訳を表 2.7.4.2.1.2-7に示す。また，すべての死亡例の一覧を5.3.5.2-2 l_dd_SE に，個別症例の詳細は5.3.5.2-2 Narratives 1 Page 155に示した。

解析時点で安全性解析対象集団137例中，60例の死亡が報告された。この内，治験薬最終投与後30日以内の死亡は14例（10.2%）であった。報告された死因の内，最も多かったものは非小細胞肺癌（28例）であり，次いで多かったものは病勢進行（18例）であった。これらの死因はいずれも原疾患の進行によるものと考えられた。

死亡に至った有害事象（Grade 5。発現日が治験薬投与開始後，最終投与日から30日まで又は治験実施計画書に記載されていない治療の開始前まで）の要約を表 2.5.5.5-4に示す。

2例以上に認められた Grade 5の有害事象は無かった。コホート2で認められた Grade 5の収縮性心膜炎の1例（0.7%）は，本剤との因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5.5-4　死亡に至った有害事象の要約（FIR 試験）

Adverse Events leading to Death by Relation to Trial Treatment (GO28625:FIR)
Protocol: GO28625
Population: Treated Patients

MedDRA Preferred Term	atezolizumab Total (N=137) AE No. (%)	atezolizumab Total (N=137) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 1 (N=31) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 2 (N=93) Related AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) AE No. (%)	atezolizumab Cohort 3 (N=13) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (3.6%)	1 (0.7%)	2 (6.5%)	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	0	0
心タンポナーデ	1 (0.7%)	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
心停止	1 (0.7%)	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
収縮性心膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0
呼吸障害	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 18.0
Clinical cut-off date: 07-JAN-2015; Final RAVE extraction date: 20-MAY-2015

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dd.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28625a/reports/ae_rae_dd_GO28625_SE.out
09NOV2016 10:29

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.3-1 ae_rae_dd_GO28625_SE を再掲］

(5) PCD4989g 試験

治験期間中の死亡の内訳を表 2.7.4.2.1.2-9に，また，非小細胞肺癌コホートのすべての死亡例の一覧を5.3.3.2-1 l_dd_NSCLC_SE に，個別症例の詳細は5.3.3.2-1 Narratives 1.1.1 Page 7721に示した。

解析時点で安全性解析対象集団481例中，治験薬投与開始後，最終投与日から30日までに死亡した被験者は46例（9.6%）であった。死因として報告された事項の内，最も多かったものはフォローアップ期間中の死亡（121例）であり，次いで多かったものは病勢進行（70例）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5。発現日が治験薬投与開始後，最終投与日から30日まで又は治験実施計画書に記載されていない治療の開始前まで）の要約を表 2.7.4.2.1.2-10に示す。

安全性解析対象集団481例中，2例以上に認められた Grade 5の有害事象は，急性呼吸不全2例（0.4%）であった。

(6) JO28944試験

本治験に参加した6例の被験者では，治験期間中（治験薬投与開始後～治験薬最終投与30日まで）の死亡は認められなかった。

2.5.5.6 その他の重篤な有害事象

(1) OAK 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-1に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-1 l_ael03_SE に，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.1-1 Narratives 5 Page 1072に示した。

重篤な有害事象は，本剤群で194/609例（31.9%），ドセタキセル群で181/578例（31.3%）に認められた。

本剤群609例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎［本剤群20例（3.3%），ドセタキセル群31例（5.4%）］，呼吸困難［本剤群12例（2.0%），ドセタキセル群8例（1.4%）］，胸水［本剤群12例（2.0%），ドセタキセル群6例（1.0%）］，発熱［本剤群9例（1.5%），ドセタキセル群8例（1.4%）］，肺塞栓症［本剤群9例（1.5%），ドセタキセル群2例（0.3%）］及び気道感染［本剤群8例（1.3%），ドセタキセル群4例（0.7%）］であった。

ドセタキセル群578例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症［本剤群0例，ドセタキセル群37例（6.4%）］，肺炎（上記参照），呼吸困難（上記参照），発熱（上記参照），貧血［本剤群5例（0.8%），ドセタキセル群7例（1.2%）］，下痢［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群7例（1.2%）］及び胸水（上記参照）であった。

(2) POPLAR 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-2に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-2 l_ael03_SE_dc8May2015に，治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.1-2 Narratives 5 Page 538に示した。

重篤な有害事象は，本剤群で50/142例（35.2%），ドセタキセル群で46/135例（34.1%）に認められた。

本剤群142例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎［本剤群8例（5.6%），ドセタキセル群3例（2.2%）］，呼吸困難［本剤群7例（4.9%），ドセタキセル群1例（0.7%）］，胸水［本剤群4例（2.8%），ドセタキセル群0例］，発熱［本剤群3例（2.1%），ドセタキセル群1例（0.7%）］，肺塞栓症［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群6例（4.4%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群0例］，発疹［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群0例］，低酸素症［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群0例］，気胸［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群0例］，心タンポナーデ［本剤群2例

（1.4%），ドセタキセル群0例］及び嚥下障害［本剤群2例（1.4%），ドセタキセル群0例］であった。

ドセタキセル群135例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症［本剤群0例，ドセタキセル群7例（5.2%）］，肺塞栓症（上記参照），肺炎（上記参照），喀血［本剤群1例（0.7%），ドセタキセル群3例（2.2%）］，敗血症［本剤群0例，ドセタキセル群3例（2.2%）］，好中球減少症，死亡及び慢性閉塞性肺疾患［いずれも本剤群0例，ドセタキセル群2例（1.5%）］であった，

(3) BIRCH 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-3に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.3-1 l_sae_GO28754_SE に，本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.2-1 Narratives 1.5 Page 725に示した。

重篤な有害事象は，コホート1で43/139例（30.9%），コホート2で96/267例（36.0%），コホート3で94/253例（37.2%），全体として233/659例（35.4%）に認められた。

安全性解析対象集団659例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎22例（3.3%），呼吸困難18例（2.7%），肺臓炎及び発熱各15例（2.3%），及び，嘔吐7例（1.1%）であった。

(4) FIR 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-4に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.3-1 l_sae_GO28625_SE に，本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.2-2 Narratives 5 Page 280に示した。

重篤な有害事象は，コホート1で16/31例（51.6%），コホート2で43/93例（46.2%），コホート3で6/13例（46.2%），全体として65/137例（47.4%）に認められた。

安全性解析対象集団137例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎7例（5.1%），呼吸困難6例（4.4%），喀血及び背部痛各4例（2.9%），下痢及び胸痛各3例（2.2%），上気道感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，胸水，筋力低下，心タンポナーデ，心嚢液貯留，深部静脈血栓症，下気道感染，肺塞栓症，肺出血及び疼痛各2例（1.5%）であった。

(5) PCD4989g 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.7.2-5に示す。また，非小細胞肺癌コホートで発現した重篤な有害事象の一覧を5.3.3.2-1 l_ae_ser_NSCLC_SER_SE に，本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.3.2-1 Narratives 1.5 Page 8412に示した。

重篤な有害事象は，1 mg/kg 以下のコホートで1/9例（11.1%），10 mg/kg コホートで15/36例（41.7%），15 mg/kg コホートで94/236例（39.8%），20 mg/kg コホートで56/146例（38.4%），1200 mg コホートで16/51例（31.4%），全体として182/481例（37.8%）に認められた。なお，3 mg/kg コホートの3例では，重篤な有害事象は認められなかった。

安全性解析対象集団481例の1%以上に認められた重篤な有害事象は，呼吸困難16例（3.3%），発熱15例（3.1%），腹痛9例（1.9%），肺炎及び胸水各8例（1.7%），疲労7例（1.5%），低酸素症，尿路感染，背部痛及び疼痛各6例（1.2%），及び，貧血及び急性腎不全各5例（1.0%）であった。

(6) JO28944試験

重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.3.2-2 Listing 16.2-19に，個別症例の詳細を2.7.6.2.2.1項に示す。

重篤な有害事象は，10 mg/kg コホートで1/3例，全体として1/6例に認められた。コホート1の1例に認められた重篤な有害事象は，インフルエンザ様疾患であり，治験薬との因果関係は否

定されなかった。なお，20 mg/kg のコホートの3例では，重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) OAK 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.5.5.7-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で46/609例（7.6%），ドセタキセル群で108/578例（18.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の内，本剤群609例の1%以上に認められたものはなかった。ドセタキセル群578例の1%以上に認められた，治験薬の投与中止に至った有害事象は，疲労［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群15例（2.6%）］，錯感覚［本剤群0例，ドセタキセル群11例（1.9%）］，末梢性ニューロパチー及び無力症［いずれも本剤群0例，ドセタキセル群10例（1.7%）］，肺炎［本剤群3例（0.5%），ドセタキセル群7例（1.2%）］，呼吸困難［本剤群1例（0.2%），ドセタキセル群6例（1.0%）］及び末梢性浮腫［本剤群0例，ドセタキセル群6例（1.0%）］であった。

表 2.5.5.7-1 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（OAK 試験）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	46 (7.6%)	28 (4.6%)	108 (18.7%)	84 (14.5%)
肺炎	3 (0.5%)	2 (0.3%)	7 (1.2%)	5 (0.9%)
髄膜炎	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0
胸水	2 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)
認知障害	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
敗血症	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
過敏症	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
肝炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
水疱性皮膚炎	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
脳血管発作	2 (0.3%)	0	0	0
疲労	1 (0.2%)	0	15 (2.6%)	14 (2.4%)
呼吸困難	1 (0.2%)	0	6 (1.0%)	1 (0.2%)
突然死	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
肺出血	1 (0.2%)	0	2 (0.3%)	0
注入に伴う反応	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
下垂体炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
感染性腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
視神経炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脳炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
肺浸潤	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
網膜症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
薬物性肝障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
類天疱瘡	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
気管支痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.2%)	0	0	0
骨痛	1 (0.2%)	0	0	0
死亡	1 (0.2%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2%)	0	0	0
腎不全	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.2%)	0	0	0
錯感覚	0	0	11 (1.9%)	11 (1.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dis.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_dis_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:16

Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Related AE No. (%)
末梢性ニューロパチー	0	0	10 (1.7%)	10 (1.7%)
無力症	0	0	10 (1.7%)	10 (1.7%)
末梢性浮腫	0	0	6 (1.0%)	5 (0.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	4 (0.7%)	4 (0.7%)
食欲減退	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
全身性浮腫	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
薬物過敏症	0	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)
好中球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
貧血	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
気道感染	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
胃炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
呼吸不全	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
上部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脱水	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
爪の障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
爪囲炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肺水腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
汎血球減少症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
浮腫	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹痛	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹部敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
嚥下障害	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
下部消化管出血	0	0	1 (0.2%)	0
気管支炎	0	0	1 (0.2%)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	0
憩室炎	0	0	1 (0.2%)	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.2%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.2%)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (0.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名 : MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dis.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_dis_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:16

Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=609) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=609) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=578) Related AE No. (%)
自然気胸	0	0	1 (0.2%)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.2%)	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.2%)	0
虫垂炎	0	0	1 (0.2%)	0
尿閉	0	0	1 (0.2%)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.2%)	0
喀血	0	0	1 (0.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dis.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_dis_GO28915_SE.out
07DEC2016 17:16 Page 3 of 3

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.1-3 ae_rae_dis_GO28915_SE を再掲］

(2) POPLAR 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-2に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で11/142例（7.7%），ドセタキセル群で30/135例（22.2%）に認められた。

(3) BIRCH 試験

本剤の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-3に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は，コホート1で8/139例（5.8%），コホート2で15/267例（5.6%），コホート3で11/253例（4.3%），全体として34/659例（5.2%）に認められた。

(4) FIR 試験

本剤の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-4に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は，コホート1で2/31例（6.5%），コホート2で9/93例（9.7%），コホート3で2/13例（15.4%），全体として13/137例（9.5%）に認められた。

(5) PCD4989g 試験

本剤の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.3-5に示す。

本剤の投与中止に至った有害事象は，10 mg/kg コホートで2/36例（5.6%），15 mg/kg コホートで20/236例（8.5%），20 mg/kg コホートで7/146例（4.8%），1200 mg コホートで3/51例（5.9%），全体として32/481例（6.7%）に認められた。なお，1 mg/kg 以下のコホートの9例及び3 mg/kg コホートの3例では，本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) JO28944試験

本治験に参加した6例の被験者では，本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.8 治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象

(1) OAK 試験

治験薬の投与量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-1に示す。

治験薬の投与量変更に至った有害事象は，本剤群で152/609例（25.0%），ドセタキセル群で210/578例（36.3%）に認められた。

(2) POPLAR 試験

治験薬の投与量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-2に示す。

治験薬の投与量変更に至った有害事象は，本剤群で34/142例（23.9%），ドセタキセル群で44/135例（32.6%）に認められた。

(3) BIRCH 試験

本剤の休薬に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-3に示す。

本剤の休薬に至った有害事象は，コホート1で33/139例（23.7%），コホート2で66/267例（24.7%），コホート3で73/253例（28.9%），全体として172/659例（26.1%）に認められた。

(4) FIR 試験

本剤の休薬に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-4に示す。

本剤の休薬に至った有害事象は，コホート1で11/31例（35.5%），コホート2で19/93例（20.4%），コホート3で2/13例（15.4%），全体として32/137例（23.4%）に認められた。

(5) PCD4989g 試験

本剤の投与量変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-5に示す。

本剤の投与量変更に至った有害事象は，1 mg/kg 以下のコホートで2/9例（22.2%），3 mg/kg コホートで2/3例（66.7%），10 mg/kg コホートで12/36例（33.3%），15 mg/kg コホートで43/236例（18.2%），20 mg/kg コホートで28/146例（19.2%），1200 mg コホートで4/51例（7.8%），全体として91/481例（18.9%）に認められた。

(6) JO28944試験

本剤の休薬に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7.4-6に示す。

本剤の休薬に至った有害事象は，10 mg/kg コホートで2/3例（66.7%），20 mg/kg コホートで1/3例（33.3%），全体として3/6例（50.0%）に認められた。

2.5.5.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.9.1 本剤の注目すべき有害事象

本剤により過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な事象が認められることから，本剤の注目すべき有害事象として，以後に記載した事象群を用いて評価した。これらの事象群の評価は，OAK 試験の結果を中心に行った。

(1) 肝炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，肝炎（事象群）は本剤群の67例（11.0%），ドセタキセル群の22例（3.8%）に認められた。

Grade 5の肝炎（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された肝炎（事象群）は本剤群の5例（0.8%）及びドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った肝炎（事象群）は本剤群の5例（0.8%）及びドセタキセル群の1例

（0.2%）に，治験薬の投与量変更に至った肝炎（事象群）は本剤群の10例（1.6%）及びドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

(2) 肺臓炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，肺臓炎（事象群）は本剤群の14例（2.3%），ドセタキセル群の4例（0.7%）に認められた。

Grade 5の肺臓炎（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された肺臓炎（事象群）は本剤群の7例（1.1%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った肺臓炎（事象群）は本剤群の3例（0.5%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に，治験薬の投与量変更に至った肺臓炎（事象群）は本剤群の5例（0.8%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に認められた。

(3) 大腸炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，大腸炎（事象群）は本剤群の2例（0.3%），ドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

Grade 5の大腸炎（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された大腸炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）及びドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った大腸炎（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至った大腸炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）及びドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

(4) 膵炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，膵炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5の膵炎（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された膵炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った膵炎（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至った膵炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

(5) 内分泌系

1) 糖尿病

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，糖尿病（事象群）は本剤群の20例（3.3%）及びドセタキセル群の32例（5.5%）に認められた。

Grade 5の糖尿病（事象群）は認められなかった。

重篤な有害事象として報告された糖尿病（事象群）は本剤群の3例（0.5%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った糖尿病（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至った糖尿病（事象群）は本剤群の2例（0.3%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に認められた。

2) 甲状腺機能低下症

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，甲状腺機能低下症（事象群）は本剤群の27例（4.4%）及びドセタキセル群の2例（0.3%）に認められた。

Grade 5の甲状腺機能低下症（事象群），重篤な有害事象として報告された甲状腺機能低下症（事象群），治験薬の投与中止に至った甲状腺機能低下症（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至った甲状腺機能低下症（事象群）は本剤群の4例（0.7%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

3) 甲状腺機能亢進症

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，甲状腺機能亢進症（事象群）は本剤群の17例（2.8%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に認められた。

Grade 5の甲状腺機能亢進症（事象群），重篤な有害事象として報告された甲状腺機能亢進症（事象群）及び治験薬の投与中止に至った甲状腺機能亢進症（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至った甲状腺機能亢進症（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

4) 副腎機能不全

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，副腎機能不全（事象群）は本剤群の3例（0.5%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5の副腎機能不全（事象群），重篤な有害事象として報告された副腎機能不全（事象群），治験薬の投与中止に至った副腎機能不全（事象群）及び治験薬の投与量変更に至った副腎機能不全（事象群）は両群で認められなかった。

(6) 神経障害

1) ギラン・バレー症候群

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，ギラン・バレー症候群（事象群）は本剤群の4例（0.7%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5のギラン・バレー症候群（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告されたギラン・バレー症候群（事象群）は本剤群の2例（0.3%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至ったギラン・バレー症候群（事象群）は両群で認められなかった。治験薬の投与量変更に至ったギラン・バレー症候群（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

2) 重症筋無力症

安全性解析対象1187例では，重症筋無力症（事象群）は両群で認められなかった。

(7) 髄膜脳炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，髄膜脳炎（事象群）は本剤群の5例（0.8%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5の髄膜脳炎（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された髄膜脳炎（事象群）及び治験薬の投与中止に至った髄膜脳炎（事象群）は本剤群の4例（0.7%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与量変更に至った髄膜脳炎（事象群）は両群で認められなかった。

(8) ぶどう膜炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，ぶどう膜炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5のぶどう膜炎（事象群），重篤な有害事象として報告されたぶどう膜炎（事象群），治験薬の投与中止に至ったぶどう膜炎（事象群）及び治験薬の投与量変更に至ったぶどう膜炎

（事象群）は両群で認められなかった。

(9) 腎炎

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，腎炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

Grade 5の腎炎（事象群）は，両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された腎炎（事象群）及び治験薬の投与中止に至った腎炎（事象群）は本剤群の1例（0.2%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与量変更に至った腎炎（事象群）は両群で認められなかった。

(10) 発疹

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，発疹（事象群）は本剤群の177例（29.1%），ドセタキセル群の274例（47.4%）に認められた。

Grade 5の発疹（事象群）は両群で認められなかった。

重篤な有害事象として報告された発疹（事象群）は本剤群の5例（0.8%）に認められ，ドセタキセル群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った発疹（事象群）は本剤群の4例（0.7%）及びドセタキセル群の1例（0.2%）に，治験薬の投与量変更に至った発疹（事象群）は本剤群の10例（1.6%）及びドセタキセル群の8例（1.4%）に認められた。

(11) 筋炎

安全性解析対象1187例では，筋炎（事象群）は認められなかった。

2.5.5.9.2 免疫介在性有害事象（imAE）

本剤の作用機序から，imAE に注目し，解析を行った。imAE は他の明確な要因がなく全身性のステロイド投与を要した有害事象と定義し，症例報告書の併用療法及び有害事象ページから集計した。なお，全身性のステロイド投与を行った有害事象として集計された事象（Systemic Corticosteroid Dataset）の内，adverse events of special interest に該当する事象は，他の要因の有無に関わらず自動的に imAE の集計に含めた。

OAK 試験での imAE の発現状況の要約を5.3.5.1-1 Table 89に示す。

安全性解析対象1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，imAE は本剤群の77例（12.6%），ドセタキセル群の55例（9.5%）に認められた。Grade 3の imAE は本剤群の31例（5.1%），ドセタキセル群の5例（0.9%）に，Grade 4の imAE は本剤群の7例（1.1%），ドセタキセル群の1例（0.2%）に認められた。Grade 5の imAE は両群で認められなかった。

imAE として集計された事象の内，本剤群の1%以上に認められた事象は，発疹［本剤群8例（1.3%），ドセタキセル群21例（3.6%）］，呼吸困難［本剤群7例（1.1%），ドセタキセル群1例（0.2%）］，肺臓炎［本剤群6例（1.0%），ドセタキセル群4例（0.7%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［本剤群6例（1.0%），ドセタキセル群5例（0.9%）］であった。ドセタキセル群の1%以上に認められた事象は，発疹（上記参照）及び末梢性ニューロパチー［本剤群0例，ドセタキセル群25例（4.3%）］であった。

2.5.5.10 PD-L1発現状況別の安全性の成績

PD-L1の発現状況が安全性プロファイルに及ぼす影響の有無を考察するため，OAK 試験の本剤群の PD-L1発現状況別の安全性の成績を比較した（表 2.7.4.2.1.6-1）。

TC1/2/3又は IC1/2/3被験者集団と TC0及び IC0被験者集団の安全性成績は概ね同様であり，OAK 試験の安全性解析対象集団の成績とも大きく異なるものではなかった。

2.5.5.11 日本人集団の安全性成績

2.5.5.11.1 日本人集団の安全性成績（OAK 試験）

OAK 試験の日本人集団の10%以上に認められた有害事象の要約を表 2.5.5.11.1-1に，10%以上に認められた有害事象の重症度別の要約を表 2.5.5.11.1-2に，重篤な有害事象の要約を表 2.5.5.11.1-3に，治験薬の中止に至った有害事象の要約を表 2.5.5.11.1-4に，本剤の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7.6-6に示す。なお，死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.1-3 ae_rae_dd_GO28915_SE_JAPAN 参照）。

OAK 試験の日本人集団安全性プロファイルは，2.5.5.4項～2.5.5.8項に示した OAK 試験全体のものと大きく異なるものではなく，日本人患者に特有な安全性の懸念は確認されなかった。

表 2.5.5.11.1-1 発現率10%以上の有害事象の要約（OAK 試験，日本人集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: Japanese Patients, All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=56) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=56) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	52 (92.9%)	49 (87.5%)	45 (100.0%)	44 (97.8%)
発熱	20 (35.7%)	16 (28.6%)	11 (24.4%)	10 (22.2%)
鼻咽頭炎	11 (19.6%)	4 (7.1%)	6 (13.3%)	3 (6.7%)
発疹	9 (16.1%)	9 (16.1%)	13 (28.9%)	13 (28.9%)
食欲減退	8 (14.3%)	6 (10.7%)	26 (57.8%)	25 (55.6%)
便秘	8 (14.3%)	5 (8.9%)	15 (33.3%)	14 (31.1%)
下痢	8 (14.3%)	8 (14.3%)	11 (24.4%)	7 (15.6%)
頭痛	8 (14.3%)	7 (12.5%)	5 (11.1%)	4 (8.9%)
口内炎	7 (12.5%)	6 (10.7%)	20 (44.4%)	20 (44.4%)
疲労	7 (12.5%)	7 (12.5%)	9 (20.0%)	9 (20.0%)
不眠症	7 (12.5%)	1 (1.8%)	6 (13.3%)	2 (4.4%)
倦怠感	6 (10.7%)	6 (10.7%)	24 (53.3%)	24 (53.3%)
関節痛	6 (10.7%)	6 (10.7%)	14 (31.1%)	14 (31.1%)
悪心	5 (8.9%)	3 (5.4%)	19 (42.2%)	18 (40.0%)
そう痒症	5 (8.9%)	5 (8.9%)	5 (11.1%)	4 (8.9%)
白血球数減少	4 (7.1%)	4 (7.1%)	13 (28.9%)	13 (28.9%)
貧血	4 (7.1%)	4 (7.1%)	8 (17.8%)	8 (17.8%)
好中球減少症	3 (5.4%)	3 (5.4%)	16 (35.6%)	16 (35.6%)
白血球減少症	3 (5.4%)	3 (5.4%)	13 (28.9%)	13 (28.9%)
背部痛	3 (5.4%)	3 (5.4%)	6 (13.3%)	4 (8.9%)
好中球数減少	2 (3.6%)	1 (1.8%)	22 (48.9%)	22 (48.9%)
味覚異常	2 (3.6%)	1 (1.8%)	13 (28.9%)	13 (28.9%)
筋肉痛	2 (3.6%)	2 (3.6%)	9 (20.0%)	9 (20.0%)
末梢性浮腫	1 (1.8%)	1 (1.8%)	16 (35.6%)	16 (35.6%)
皮膚乾燥	1 (1.8%)	0	7 (15.6%)	4 (8.9%)
浮腫	1 (1.8%)	1 (1.8%)	5 (11.1%)	5 (11.1%)
脱毛症	0	0	28 (62.2%)	28 (62.2%)
発熱性好中球減少症	0	0	16 (35.6%)	16 (35.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	14 (31.1%)	14 (31.1%)
爪変色	0	0	8 (17.8%)	8 (17.8%)
顔面浮腫	0	0	5 (11.1%)	5 (11.1%)
爪の障害	0	0	5 (11.1%)	5 (11.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_p10_GO28915_SE_JAPAN.out
07DEC2016 17:02 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。

［5.3.5.1-3 ae_rae_p10_GO28915_SE_JAPAN を再掲］

表 2.5.5.11.1-2 重症度別の有害事象の要約（発現率10%以上）（OAK 試験, 日本人集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: Japanese Patients, All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=56) Any Grade No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=56) >= Grade3 No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) Any Grade No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) >= Grade3 No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	52 (92.9%)	15 (26.8%)	45 (100.0%)	41 (91.1%)
発熱	20 (35.7%)	0	11 (24.4%)	0
鼻咽頭炎	11 (19.6%)	0	6 (13.3%)	0
発疹	9 (16.1%)	0	13 (28.9%)	0
食欲減退	8 (14.3%)	0	26 (57.8%)	3 (6.7%)
便秘	8 (14.3%)	0	15 (33.3%)	0
下痢	8 (14.3%)	0	11 (24.4%)	1 (2.2%)
頭痛	8 (14.3%)	0	5 (11.1%)	0
口内炎	7 (12.5%)	0	20 (44.4%)	2 (4.4%)
疲労	7 (12.5%)	2 (3.6%)	9 (20.0%)	0
不眠症	7 (12.5%)	0	6 (13.3%)	0
倦怠感	6 (10.7%)	0	24 (53.3%)	0
関節痛	6 (10.7%)	0	14 (31.1%)	0
悪心	5 (8.9%)	0	19 (42.2%)	0
そう痒症	5 (8.9%)	0	5 (11.1%)	0
白血球数減少	4 (7.1%)	0	13 (28.9%)	12 (26.7%)
貧血	4 (7.1%)	0	8 (17.8%)	1 (2.2%)
好中球減少症	3 (5.4%)	1 (1.8%)	16 (35.6%)	16 (35.6%)
白血球減少症	3 (5.4%)	0	13 (28.9%)	12 (26.7%)
背部痛	3 (5.4%)	0	6 (13.3%)	0
好中球数減少	2 (3.6%)	1 (1.8%)	22 (48.9%)	22 (48.9%)
味覚異常	2 (3.6%)	0	13 (28.9%)	0
筋肉痛	2 (3.6%)	0	9 (20.0%)	0
末梢性浮腫	1 (1.8%)	0	16 (35.6%)	0
皮膚乾燥	1 (1.8%)	0	7 (15.6%)	0
浮腫	1 (1.8%)	0	5 (11.1%)	0
脱毛症	0	0	28 (62.2%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	16 (35.6%)	16 (35.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	14 (31.1%)	0
爪変色	0	0	8 (17.8%)	0
顔面浮腫	0	0	5 (11.1%)	0
爪の障害	0	0	5 (11.1%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_g3_p10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_g3_p10_GO28915_SE_JAPAN.out
07DEC2016 17:05 Page 1 of 1

［5.3.5.1-3 ae_g3_p10_GO28915_SE_JAPAN を再掲］

表 2.5.5.11.1-3 重篤な有害事象の要約（OAK 試験，日本人集団）

Serious Adverse Events by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: Japanese Patients, All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=56) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=56) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	11 (19.6%)	11 (19.6%)	9 (20.0%)	8 (17.8%)
髄膜炎	3 (5.4%)	3 (5.4%)	0	0
肺臓炎	2 (3.6%)	2 (3.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
肺炎	1 (1.8%)	0	2 (4.4%)	2 (4.4%)
発熱	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
ギラン・バレー症候群	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
過敏症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
間質性肺疾患	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
脳炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
細菌性肺炎	1 (1.8%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	3 (6.7%)	3 (6.7%)
好中球数減少	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
気胸	0	0	1 (2.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_ser.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_ser_GO28915_SE_JAPAN.out
07DEC2016 17:14 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。

［5.3.5.1-3 ae_rae_ser_GO28915_SE_JAPAN を再掲］

表 2.5.5.11.1-4 治験薬の中止に至った有害事象の要約（OAK 試験，日本人集団）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation to Trial Treatment (GO28915:OAK)
Protocol: GO28915
Population: Japanese Patients, All Safety Evaluable Patients

MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (Actual) (N=56) AE No. (%)	Atezolizumab (Actual) (N=56) Related AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) AE No. (%)	Docetaxel (Actual) (N=45) Related AE No. (%)
Total number of patients with at least one adverse event	10 (17.9%)	10 (17.9%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)
髄膜炎	3 (5.4%)	3 (5.4%)	0	0
肺炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
下垂体炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
過敏症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
間質性肺疾患	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
脳炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
肺臓炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
好中球減少症	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
白血球減少症	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.
AEs collected after first treatment dose and within 30 days from last treatment dose are included unless the AE occurred after the start of a non-protocol cancer therapy within the 30 day post-treatment period.
事象名：MedDRA ver. 19.0
Data Cut-off: 7 Jul 2016; RAVE Data Extracted: 19 Aug 2016.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/ae_rae_dis.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7692j/j28915a/reports/ae_rae_dis_GO28915_SE_JAPAN.out
07DEC2016 17:17 Page 1 of 1

因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定し，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した。
［5.3.5.1-3 ae_rae_dis_GO28915_SE_JAPAN を再掲］

2.5.5.11.2 日本人集団の安全性成績（BIRCH 試験）

BIRCH 試験の日本人集団の10%以上に認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.7.1-5に，10%以上に認められた有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.2.1.7.1-6に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.7.1-7に示す。なお，死亡に至った有害事象は認められなかった。

BIRCH 試験の日本人集団安全性プロファイルは，2.5.5.4項～2.5.5.8項に示した BIRCH 試験全体のものと大きく異なるものではなく，日本人患者に特有な安全性の懸念は確認されなかった。

2.5.5.12 安全性成績のまとめ

安全性の評価対象とした治験の結果の概要を表 2.5.5.1-1，表 2.5.5.1-2及び表 2.5.5.1-3に示す。

OAK 試験の安全性解析対象例1187例（本剤群609例，ドセタキセル群578例）中，本剤群で20%以上に認められた有害事象は，疲労，食欲減退及び咳嗽であった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象で，本剤群の20%以上に認められたものはなかった。

安全性解析対象例1187例中10%以上に認められた有害事象の内，本剤群で Grade 3以上の事象の発現率が1%以上であったものは，疲労，呼吸困難，貧血，無力症及び背部痛であった。

認められた有害事象の内，多くは軽度であり，休薬や適切な治療によって管理可能であった。また，PD-L1発現の程度により本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。

OAK 試験の日本人集団でも本剤は忍容可能であり，本剤の安全性プロファイルは国内外で大きく異ならないと考えられた。

本剤の作用機序を考慮し，本剤の注目すべき有害事象及び imAE を検討した。本剤の注目すべき有害事象又は imAE として認められたそれぞれの事象の多くは軽度であり，休薬や適切な治療によって管理可能であった。

以上のことから，日本人を含む切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する，本剤の1200 mg/body の用量での安全性が確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

非小細胞肺癌の疫学を2.5.1.1.1項に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

非小細胞肺癌の治療の現状を2.5.1.1.2(1)項に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

非盲検ランダム化比較第 III 相臨床試験である OAK 試験の ITT 集団（850例）で，主要評価項目である OS が，ドセタキセル群と比較して本剤群で統計学的に有意に延長した［P = 0.0003（層別 log-rank 検定）］。ドセタキセル群と比較した本剤群の HR は0.73（95%CI：0.62～0.87）であった。OS の中央値は本剤群で13.8カ月（95%CI：11.8～15.7カ月），ドセタキセル群で9.6カ月（95%CI：8.6～11.2カ月）であった。また，OAK 試験の TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団（463例）でも，OS が，ドセタキセル群と比較して本剤群で統計学的に有意に延長した［P= 0.0102（層別 log-rank 検定）］。ドセタキセル群と比較した本剤群の HR は0.74（95%CI：0.58～0.93）であった。OS の中央値は本剤群で15.7カ月（95%CI：12.6～18.0カ月），ドセタキセル群で10.3カ月（95%CI：8.8～12.0カ月）であった。

二次治療の標準療法の1つであるドセタキセル単剤療法と比較して，本剤の単剤療法は，非小細胞肺癌患者の OS を延長することが示された。

OAK 試験の ITT 集団の1年生存割合は本剤群で54.70%（95%CI：49.86～59.55%），ドセタキセル群で41.12%（95%CI：36.16～46.08%）であり，18カ月生存割合は本剤群で40.04%（95%CI：35.24～44.83%），ドセタキセル群で26.92%（95%CI：22.41～31.42%）であった。このことから，12カ月以降の長期生存患者が，ドセタキセル群と比較して本剤群で多く認められる可能性が示唆された。

OAK 試験の PD-L1 IHC スコアを用いて層別した OS の部分集団解析結果を図 2.5.4.7-1に示す。OS を延長する本剤の効果は PD-L1の発現レベルに関わらず認められた。

2.5.6.3 リスク

OAK 試験の安全性の結果の概要を表 2.5.5.1-1に，いずれかの群で10%以上認められた有害事象の要約を表 2.5.5.4-1に，発現率10%以上の有害事象の重症度別の集計を表 2.5.5.4-2に，治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.5.5.7-1に示す。また，OAK 試験の TC1/2/3又は IC1/2/3被験者集団と，TC0及び IC0の被験者集団の安全性の概要を表 2.7.4.2.1.6-1に示す。

OAK 試験では，全有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5），重篤な有害事象，投与量変更に至った有害事象の発現率はドセタキセル群と本剤群で概ね同様であった。Grade 3以上の有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現率は，ドセタキセル群と比較して本剤群で低かった。

有害事象の内訳では，筋骨格痛及びそう痒症の発現率がドセタキセル群と比較して本剤群で高かった。一方，疲労，末梢性浮腫，粘膜の炎症，下痢，口内炎，筋肉痛，脱毛症，爪の障害，末梢性ニューロパチー，味覚異常，末梢性感覚ニューロパチー，貧血，好中球減少症，発熱性

好中球減少症及び好中球数減少の発現率が，本剤群と比較してドセタキセル群で高かった。

これらのことから，本剤は，これまでの化学療法剤と異なる安全性プロファイルをもつ薬剤であり，有害事象の重症度，重篤度及び発現頻度は忍容可能であることが確認された。また，PD-L1発現の程度により本剤の安全性プロファイルに差は認められなかった。

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

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

これら免疫介在性と考えられる事象（infusion reaction を除く）は，全事象の発現割合は低いものの，Grade 3以上の事象や重篤な有害事象が認められた。発現した事象の大部分は休薬や適切な処置により本剤の投与再開が可能であったものの，本剤の投与中止に至った事象も認められた。

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

これらについては観察を十分に行い，異常が認められた場合には，免疫介在性の可能性を考慮し，休薬，投与中止するとともに，鑑別診断に基づき，治療薬（全身性ステロイド剤等）の投与などの適切な処置を行うことが必要であると考えられる。

OAK 試験の注入に伴う反応（MedDRA Preferred Term）の発現率は本剤群で0.8%，ドセタキセル群で1.0%であり，大部分は Grade 1～2であった（表 2.7.6.2.1.3-1参照）。既に承認されている他の点滴静脈注射剤と同様，本剤は，infusion reaction が発現する可能性がある。このため，本剤の初回投与は60分をかけて行い，投与中から投与後に患者の状態を十分に観察する必要があると考えられる。また，重篤な infusion reaction があらわれた場合には，本剤の投与を直ちに中止し，適切な処置を行うことが必要と考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

局所進行・再発の非小細胞肺癌に対する，既存の薬剤による二次治療の選択肢は少ない。また，その効果は十分なものではなく，更に疾患の進行を遅らせ，生存期間を延長する薬剤が求められている。このような状況下で，二次治療の標準療法の1つであるドセタキセル単剤療法と比較して，PD-L1を標的とした新規の immune checkpoint 阻害剤である本剤の単剤療法は OS を延長することが，第 III 相非盲検ランダム化比較臨床試験である OAK 試験で示された。

本剤は，これまでの化学療法剤と異なる安全性プロファイルをもつ薬剤であり，有害事象の重篤度及び発現頻度は忍容可能であることが確認された。本剤投与時に懸念される重要なリス

クとして，免疫介在性の事象群が特定されている。これらの事象は，休薬，投与中止，治療薬（全身性ステロイド剤等）の投与などの適切な処置により管理可能と考えられる。これらのリスクに対しては，添付文書等で注意喚起を行う。また，通常の医薬品安全性監視活動とリスク最小化活動に加えて，追加の医薬品安全性監視活動とリスク最小化活動を講じる予定である（M1.11参照）。

日本人集団に対する本剤の有効性，薬物動態及び安全性の結果は，日本人集団を含む国際共同治験全体の結果と同様であり，日本人でも OAK 試験で認められた OS の延長が期待できる。

局所進行・再発の非小細胞肺癌は生命に重大な影響を及ぼす致死的な疾患であること，既存の薬剤による二次治療の選択肢は少ないことを考慮すると，本剤のベネフィットはリスクを大きく上回り，本剤は局所進行・再発の非小細胞肺癌患者の予後改善に貢献する治療選択肢の1つとして位置づけられる。

2.5.7 参考文献

1) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/
2) 国立がん研究センターがん対策情報センター．2015年のがん統計予測．http://ganjoho.jp/
3) 下里幸雄．WHO 肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類第三版の解説:肺上皮性腫瘍について．肺癌 2000;40(1):1-10.
4) Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
5) Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. J Thorac Oncol. 2010 Sep;5(9):1369-75.
6) 日本肺癌学会．EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2016年版 金原出版
7) National Comperhensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3 2017.
8) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-103.
9) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62.
10) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.
11) Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, Novello S, Ozguroglu M, Goksel T, et al Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non–small-cell lung cancer: a randomized, controlled Phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30:3640-7.
12) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.
13) Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8.
14) Igawa S, Ryuge S, Wada M, Otani S, Maki S, Takakura A, et al. Pemetrexed for previously treated patients with non-small cell lung cancer and differences in efficacy according to thymidylate synthase expression. Chemotherapy. 2012;58(4):313-20
15) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.
16) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(17):1627-39.
17) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, 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.

18) Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2005;54(4):307-14.
19) Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. Cancer Immunol Immunother. 2007;56(5):739-45.
20) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002;8(8):793-800.
21) Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. Cancer Res. 2006;66(7):3381-5.
22) Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer. 2010;116(7):1757-66.
23) Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. Med Oncol. 2011;28(3):682-8.
24) Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(9):3360-5.
25) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(19):12293-7.
26) Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2003;63(19):6501-5.