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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ATA	Anti-Therapeutic Antibody	抗薬物抗体
DIG	Digoxigenin	ジゴキシゲニン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
HRP	Horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IC	Tumor-infiltrating immune cells	腫瘍浸潤免疫細胞
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学的検査
PD-L1	Programmed death-ligand 1	－
TC	Tumor cell	腫瘍細胞
TAR	Total Assay Response	－
WDR	With Drug Response	－

目次

頁
2.7 臨床概要 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発過程 4
2.7.1.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 分析法 5
2.7.1.1.2.1 ヒト血清中アテゾリズマブ濃度の分析法 5
2.7.1.1.2.2 ヒト血清中抗薬物抗体（ATA）の分析法 6
2.7.1.1.2.3 ヒト血清中抗薬物中和抗体の分析法 7
2.7.1.1.2.4 腫瘍細胞（TC）と腫瘍浸潤免疫細胞（IC）の免疫組織化学的検査法（IHC 法） 8
2.7.1.1.2.4.1 分析法原理 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4 付録 9

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，有効成分としてアテゾリズマブ（遺伝子組換え）を1バイアルあたり1200 mg 含有する注射剤である。本節では，本剤の生物薬剤学，血清中アテゾリズマブ濃度の分析法，抗薬物抗体（ATA）の分析法，抗薬物中和抗体の分析法，Programmed death-ligand 1（PD-L1）の発現状況を腫瘍細胞（TC）又は腫瘍浸潤免疫細胞（IC）を用いて検査する免疫組織化学的検査法（IHC 法）の概要について記載した。

2.7.1.1.1 製剤開発過程

本剤の原薬は，開発段階において，*製法A，*製法B，*製法C，*製法Dと製造方法を変更しており，臨床試験では，*製法B～*製法D製法により製造した原薬を用いた。製剤は，　*C1　用製剤[redacted]と　*C2　用製剤[redacted]の2種の製剤が臨床試験で用いられた。使用された原薬と製剤種別を表 2.7.1.1.1-1に示した。

なお，原薬製法の開発経緯は2.3.S.2.6，異なる製法及び処方の同等性評価については2.3.S.2.6.3，製剤開発の経緯及び製剤処方の変更の詳細は2.3.P.2.3に示した。

表 2.7.1.1.1-1 原薬種別と製剤種別

原薬製法	製剤種別
*製法B	*C1　用製剤[redacted]
*製法C	*C2　用製剤[redacted]
*製法D	

［2.3.S.2.6.2 表2.3.S.2.6.2-1を改変］

「　*C1　用製剤」は，国内第 I 相臨床試験（JO28944試験），海外第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験），海外第 II 相臨床試験（GO28625試験：FIR）及び海外第 II 相臨床試験（GO28753試験：POPLAR）に用いられ，「　*C2　用製剤」は JO28944試験，PCD4989g 試験，国際共同第 II 相臨床試験（GO28754試験：BIRCH）及び国際共同第 III 相臨床試験（GO28915試験：OAK）で用いられた。

国内市販予定製剤及び海外市販製剤は，　*C2　用製剤と同一の処方で製剤化されたものである。製剤の一覧と使用された試験を表 2.7.1.1.1-2に示した。

*C1　用製剤と　*C2　用製剤は，共に点滴静脈注射薬であり，製剤間のバイオアベイラビリティ試験，生物学的同等性試験は実施されていないが，母集団薬物動態解析において製剤間による薬物動態に差異はみられないことが確認された（2.7.2.3.4.1）。

表 2.7.1.1.1-2 臨床試験使用製剤

製剤種別	使用試験
*C1　用製剤 [redacted]	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験） JO28944（国内第 I 相臨床試験） GO28625（FIR：海外第 II 相臨床試験） GO28753（POPLAR：海外第 II 相臨床試験）
*C2　用製剤 [redacted]	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験） JO28944（国内第 I 相臨床試験） GO28754（BIRCH：国際共同第 II 相臨床試験） GO28915（OAK：国際共同第 III 相臨床試験）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.1.1.1 製剤開発の経緯

臨床試験で用いられた *C1 用製剤[redacted]と *C2 用製剤[redacted]の処方を表2.7.1.1.1.1-1に示した。

*C1 用製剤として，タンパク質濃度[redacted] mg/mL の薬液[redacted] mL を[redacted] mL ガラスバイアルに充填する製剤が開発された。

PCD4989g 試験の予備的解析の結果から，1200 mg/body の固定用量を推奨用量として決定し，タンパク質濃度60 mg/mL の薬液20 mL を20 mL ガラスバイアルに充填する製剤が開発された。

表 2.7.1.1.1.1-1 *C1 用製剤と *C2 用製剤の処方

Component	Formulation [redacted]	Formulation [redacted]
Active Ingredient (Atezolizumab)	[redacted] mg/mL	60 mg/mL
L-Histidine	[redacted] mM[a]	20 mM[b]
Glacial Acetic Acid	[redacted] mM[a]	13 mM[b]
Sucrose	[redacted] mM	120 mM
Polysorbate 20	[redacted] mg/mL	0.4 mg/mL
pH	[redacted]	5.8
Nominal Fill Volume	[redacted] mL	20.0 mL
Dose Strength	[redacted] mg	1200 mg
Dosage Form	Concentrate for solution for infusion	Concentrate for solution for infusion

[a] To obtain pH of [redacted].
[b] To obtain pH of 5.8.

［2.3.P.2.2.1.1 表2.3.P.2.2.1.1-1を再掲］

2.7.1.1.2 分析法

ヒト血清中アテゾリズマブ濃度及び血清中 ATA の分析法は Genentech 社で確立され，同社で測定を行った。その後，[redacted]社（以下，[redacted]社）に両分析法を移管し，[redacted]社で測定を行った。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し測定に十分な真度・精度を有することを確認している。また，ヒト血清中抗薬物中和抗体の分析法が Genentech 社で確立され，同社で測定を行った。各分析法について以下に記載する。

2.7.1.1.2.1 ヒト血清中アテゾリズマブ濃度の分析法

ヒト血清中アテゾリズマブ濃度は，[redacted]を固相化し，[redacted]及び[redacted]を検出試薬としたサンドイッチ ELISA 法を用いて測定した。本分析法における血清中アテゾリズマブ濃度の定量下限値は60 ng/mL であった。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.1-1に示し，また，分析施設別の対象試験を表 2.7.1.1.2.1-2に示した。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。

表 2.7.1.1.2.1-1 ヒト血清中アテゾリズマブ濃度分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション報告書番号	定量範囲 (ng/mL)	真度 (%bias)	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間
Genentech	MPDL.005.AVR_1	60.0～2400	-6～-1	2～5
				2～11
[redacted]	MPDL.005.AVR_1	60.0～2000	-7.17～4.17	1.57～4.12
				2.21～4.59

表 2.7.1.1.2.1-2 血清中アテゾリズマブ濃度分析施設別の対象試験一覧

分析施設	対象試験
Genentech	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験）
[redacted]	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験） JO28944（国内第 I 相臨床試験） GO28754（BIRCH：国際共同第 II 相臨床試験） GO28625（FIR：海外第 II 相臨床試験） GO28753（POPLAR：海外第 II 相臨床試験） GO28915（OAK：国際共同第 III 相臨床試験）

2.7.1.1.2.2 ヒト血清中抗薬物抗体（ATA）の分析法

本分析法は，測定試料中の ATA をビオチン標識アテゾリズマブ及び DIG（digoxigenin）標識アテゾリズマブと混合して複合体を形成させ，ストレプトアビジン固相化プレートに結合した複合体を[redacted]で検出するブリッジング ELISA 法である。

試料の測定ではスクリーニング試験及び吸収試験が行われた。スクリーニング試験では，偽陰性判定を最小限に抑えるため，5%程度の偽陽性が出現するように本剤を投与していないヒト血清を用いてスクリーニングカットポイントを設定することにより陽性／陰性の判定を行った。スクリーニング試験で陽性と判定された試料について，非特異的結合の影響を確認するため本剤添加による吸収試験が行われた。その結果，ATA 陽性と判定された試料について測定結果として抗体価（titer）を示した。

[redacted]抗体を陽性コントロールとしたときの本分析法の感度は Genentech 社で10.7 ng/mL，[redacted] 社で20.0 ng/mL であった。また，血清中に本剤が[redacted]/mL 存在する条件で[redacted]/mL の陽性コントロールが検出可能であった。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.2-1に示し，また，分析施設別の対象試験を表 2.7.1.1.2.2-2に示した。

表 2.7.1.1.2.2-1 ヒト血清中抗薬物抗体分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション報告書番号	検出感度 (ng/mL)	精度（%） 上段：測定内 下段：測定間
Genentech	MPDL.006.AVR_1	10.7	2～4
			3～13
[redacted]	MPDL.006.AVR_1	20.0	2.9%以下
			13.0%以下

表 2.7.1.1.2.2-2 ヒト血清中抗薬物抗体分析施設別の対象試験一覧

測定施設	対象試験
Genentech	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験）
[redacted]	JO28944（国内第 I 相臨床試験） GO28754（BIRCH：国際共同第 II 相臨床試験） GO28625（FIR：海外第 II 相臨床試験） GO28753（POPLAR：海外第 II 相臨床試験） GO28915（OAK：国際共同第 III 相臨床試験）

2.7.1.1.2.3 ヒト血清中抗薬物中和抗体の分析法

本分析法は，PD-1及び PD-L1間の結合を阻害する本剤に対する中和抗体を検出する[redacted]法である。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を分析して得られる応答変数（With Drug Response, WDR）を測定する。第一段階で TAR がバリデーションで設定した範囲内の試料についてのみ TAR/WDR 値を算出する。TAR が範囲外の試料は[redacted]法が干渉の影響をうけているため，中和抗体分析結果は判定不能と判断する。TAR が設定範囲内の試料について TAR/WDR 値を指標として PD-L1と PD-1の複合体形成阻害の減衰度合いを評価する。抗 Atezolizumab 中和抗体が存在するならば，本剤による PD-L1と PD-1の複合体形成阻害は減衰される。TAR/WDR 値がカットポイント以下である試料を中和抗体陽性と判定した。

本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.3-1に示し，また，対象試験を表 2.7.1.1.2.3-2に示した。

表 2.7.1.1.2.3-1 ヒト血清中抗薬物中和抗体分析法のバリデーション結果

測定施設	Genentech
バリデーション報告書番号	MPDL.007.AVR_0
中和抗体検出感度	[redacted] ng/mL
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

表 2.7.1.1.2.3-2 対象試験一覧

測定施設	対象試験
Genentech	PCD4989g（海外第 I 相臨床試験） GO28754（BIRCH：国際共同第 II 相臨床試験） GO28753（POPLAR：海外第 II 相臨床試験） GO28625（FIR：海外第 II 相臨床試験）

2.7.1.1.2.4 腫瘍細胞（TC）と腫瘍浸潤免疫細胞（IC）の免疫組織化学的検査法（IHC 法）

PD-L1高発現患者の選択は，試験を通して一貫した測定原理，測定方法を用いたため，各試験での PD-L1発現有無の選択に違いは生じていない。分析法について以下に記載する。

2.7.1.1.2.4.1 分析法原理

免疫組織化学染色法により生体由来の組織又は細胞中の PD-L1の検出を行うものである。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。次にヒドロキシキノキサリン標識抗ウサギ IgG ヤギポリクローナル抗体を反応させた後，ペルオキシダーゼ標識抗ヒドロキシキノキサリンマウスモノクローナル抗体を反応させると，スライド上に＜PD-L1―抗 PD-L1ウサギモノクローナル抗体（SP142）―ヒドロキシキノキサリン標識抗ウサギ IgG ヤギポリクローナル抗体― ペルオキシダーゼ標識抗ヒドロキシキノキサリンマウスモノクローナル抗体＞の結合物が形成される。

続いて，この結合物にヒドロキシキノキサリン標識タイラマイドを反応させると，過酸化水素の存在下で結合物を標識しているペルオキシダーゼの触媒作用によりタイラマイドがラジカル化され，ペルオキシダーゼ近傍の組織中アミノ酸に結合する。そのためヒドロキシキノキサリン標識タイマライドは組織上の PD-L1抗原近傍に集積する。集積したヒドロキシキノキサリン標識タイラマイドとペルオキシダーゼ標識抗ヒドロキシキノキサリンマウスモノクローナル抗体を反応させると，結合物となる。この結合物に3,3'-ジアミノベンジジン及び過酸化水素を添加すると，茶褐色に染色される。染色された組織標本を鏡検により観察し，PD-L1の発現レベルとした。

PD-L1の検出原理図を図 2.7.1.1.2.4.1-1に示した。また，図中の略名を表 2.7.1.1.2.4.1-1に示した。

図 2.7.1.1.2.4.1-1　PD-L1の検出原理図

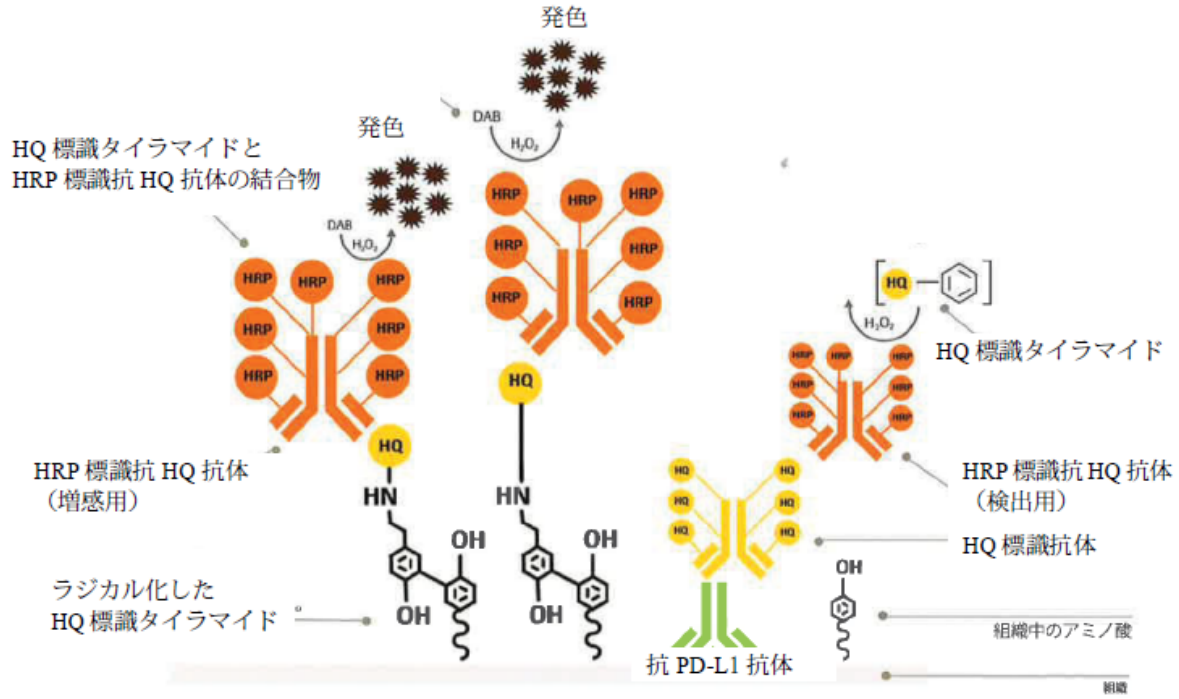


表 2.7.1.1.2.4.1-1　PD-L1検出原理図の略名一覧

成分名	略名
抗 PD-L1ウサギモノクローナル抗体（SP142）	抗 PD-L1抗体
ヒドロキシキノキサリン標識抗ウサギ IgG ヤギポリクローナル抗体	HQ 標識抗体
ペルオキシダーゼ標識抗ヒドロキシキノキサリンマウスモノクローナル抗体	HRP 標識抗 HQ 抗体
3,3'-ジアミノベンジジン	DAB
過酸化水素	H_2O_2
ヒドロキシキノキサリン標識タイマライド	HQ 標識タイマライド

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

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）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ATA	Anti-Therapeutic Antibody	抗薬物抗体
AM	Arithmetic mean	算術平均値
AUC	Area under serum-concentration time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-21}	Area under serum-concentration time curve 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}
AUC_{inf}	Area under serum-concentration time curve from time 0 to infinity	投与前から最終観察時点濃度を外挿した時点までの AUC
AUC_{ss}	Steady state of Area under serum-concentration time curve	定常状態における AUC
BLQ	Below the limit of quantitation	定量下限
CL	Clearance	クリアランス
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
C_{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
－	Dose Escalation Cohort	用量漸増ステージ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	東部癌共同研究グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
－	Expansion Cohort	拡張ステージ
GM	Geometric Mean	幾何平均値
k_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MAX	Maximum value	最大値
－	MEDIAN	中央値
MIN	Minimum value	最小値
N	Number used to calculate statistics	例数
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
pcVPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check	－
PD-L1	Programmed death-ligand 1	－
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
QTc	Corrected QT	補正による QT 間隔

略語	英名	和名
QTcF	Corrected QT according to Fridericia	Fridericia の補正式による QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
R_{kel}	Accumulation ratio based on k_{el}	k_{el} を用いて算出した蓄積係数
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Half life	半減期
－	Tumor burden	腫瘍量
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬物動態 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 9
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 9
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 9
2.7.2.2.3.1 JO28944 試験（国内試験） 9
2.7.2.2.3.2 PCD4989g 試験（海外試験） 11
2.7.2.2.3.3 BIRCH 試験（国際共同試験） 16
2.7.2.2.3.4 OAK 試験（国際共同試験） 20
2.7.2.2.3.5 POPLAR 試験（海外試験） 24
2.7.2.2.3.6 FIR 試験（海外試験） 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.2.3.1 体重あたり投与量時の日本人と外国人の薬物動態の比較 28
2.7.2.3.2 固定用量移行への妥当性 32
2.7.2.3.3 1200 mg/body 投与時の薬物動態の比較 33
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 33
2.7.2.3.4.1 母集団薬物動態モデル（PPK モデル）の構築 33
2.7.2.3.4.2 母集団薬物動態モデル（PPK モデル）の外部バリデーション 34
2.7.2.3.4.2.1 第 II 相臨床試験を用いた外部バリデーション 34
2.7.2.3.4.2.2 第 III 相臨床試験を用いた外部バリデーション 35
2.7.2.3.5 曝露量と反応性の関係 36
2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係（OAK 試験） 36
2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係（BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）及び OAK 試験） 37
2.7.2.3.6 内因性要因の検討 39
2.7.2.3.6.1 肝機能障害における薬物動態 39
2.7.2.3.6.2 腎機能障害における薬物動態 40
2.7.2.3.7 外因性要因の検討 40
2.7.2.3.8 民族差の検討 40
2.7.2.3.9 薬物間相互作用 40
2.7.2.3.10 抗薬物抗体（ATA） 41
2.7.2.3.10.1 ATA による影響 41

2.7.2.3.10.1.1 ATA 発現状況 41
2.7.2.3.10.1.2 ATA 発現症例における中和抗体の発現状況 42
2.7.2.4 特別な試験 42
2.7.2.5 付録 42

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当するヒト生体試料を用いた試験は実施されていない。

2.7.2.1.2 臨床薬物動態

テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，有効成分としてアテゾリズマブ（遺伝子組換え）を1バイアルあたり1200 mg 含有する注射剤である。

本剤の臨床薬物動態は，国内で実施した第 I 相臨床試験（JO28944試験）と海外で実施された第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験），日本からも参画した国際共同第 II 相臨床試験［GO28754試験（BIRCH 試験）］，国際共同第 III 相臨床試験［GO28915試験（OAK 試験）］，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）］の計6試験により検討した。

また，PCD4989g 試験，JO28944試験の血清中アテゾリズマブ濃度を用いた母集団薬物動態（PPK）解析により，本剤の薬物動態に影響を与える共変量の探索が実施され PPK モデルが構築された。更に，第 II 相臨床試験，第 III 相臨床試験データを用いて，PPK モデルの外部バリデーションを行い，曝露量と有効性，曝露量と安全性の関連性の検討を実施した。本剤の臨床薬物動態の評価に用いた試験の概要を表 2.7.2.1.2-1に示した。

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬物動態の評価に用いた試験

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	用法・用量	薬物動態 採血ポイント	抗薬物抗体（ATA） 採血ポイント	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO28944	I （中外）	非盲検 1群	進行固形癌患者	6	コホート1：10 mg/kg コホート2：20 mg/kg （3週1回投与）	・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） Day 2（投与後24時間） Day 4（投与後72時間） Day 8，15，22* ・ Cycle 2～6： Day 1（投与後30分）：Cycle 6は除く Day 22*：Cycle 5は除く ・ Cycle 7： Day 1（投与後30分） ・ Cycle 8以降：偶数サイクルの Day 22* ・ 最終観察（最終投与30日以内）	・ Cycle 1： Day 1（投与前） Day 22* ・ Cycle 2，3，4，6： Day 22* ・ 最終観察（最終投与30日以内）	5.3.3.2-2 <評価>
海外	PCD4989g	I (Roche/Genentech)	非盲検 1群	局所進行又は転移性固形癌患者，造血器腫瘍患者	483	Dose Escalation Cohort（用量漸増ステージ）：0.01，0.03，0.1，0.3，1，3，10及び20 mg/kg（3週1回投与） Expansion Cohort（拡張ステージ）：10，15及び20 mg/kg（3週1回投与） 1200 mg/body（3週1回投与）	・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） Day 2（投与後24時間） Day 4（投与後72時間：Dose Escalation Cohort のみ） Day 8，15 ・ Cycle 2，3，4，5，7： Day 1（投与前，投与後30分） （Expansion Cohort の投与後30分は Cycle 2，3，4のみ） ・ Cycle 12，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 17，20以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 投与中止後（30日ごとに120日後まで）	・ Cycle 1： Day 1（投与前） ・ Cycle 2，4： Day 1（投与前） ・ Cycle 8，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 17，20以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 投与中止後（30日ごとに120日後まで）	5.3.3.2-1 <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：144 ドセタキセル群：143	本剤群：1200 mg/body（3週1回投与） ドセタキセル群：75 mg/m^2（3週1回投与）	（本剤群） ・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） ・ Cycle 2，3，4： Day 1（投与前） ・ Cycle 8，16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	（本剤群） ・ Cycle 1： Day 1（投与前） ・ Cycle 2，3，4： Day 1（投与前） ・ Cycle 8，16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	5.3.5.1-2 <評価>

地域	試験番号	相 (依頼者)	試験 デザイン	対象	登録 例数	用法・用量	薬物動態 採血ポイント	抗薬物抗体（ATA） 採血ポイント	CTD 番号 <資料区分>
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 （3週1回投与）	・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） ・ Cycle 2，4，8： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後90日以降	・ Cycle 1： Day 1（投与前） ・ Cycle 2，3，4，8： Day 1（投与前） ・ Cycle 8以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後90日以降	5.3.5.2-2 <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）	667 日本人 27	1200 mg/body （3週1回投与）	（登録1～40例目まで） ・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） Day 2（投与後24時間） Day 4（投与後72時間） Day 8，15 ・ Cycle 2，3，4，8，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日 （登録41例目以降） ・ Cycle 1： Day 1（投与前，投与後30分） ・ Cycle 2，3，4，8，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	（登録1～40例目まで） ・ Cycle 1： Day 1（投与前） ・ Cycle 2，3，4，8，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日 （登録41例目以降） ・ Cycle 1： Day 1（投与前） ・ Cycle 2，3，4，8，16： Day 1（投与前） ・ Cycle 16以降8サイクルごと： Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	5.3.5.2-1 <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 （3週1回投与） ドセタキセル群： 75 mg/m^2（3週1回投与）	本剤群のみ ・ Cycle 1 Day 1（投与前，投与後30分） ・ Cycle 2，3，4 Day 1（投与前） ・ Cycle 8，16及び8サイクルごと Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	本剤群のみ ・ Cycle 1 Day 1（投与前） ・ Cycle 2，3，4 Day 1（投与前） ・ Cycle 8，16及び8サイクルごと Day 1（投与前） ・ 投与中止/終了来院時 ・ 最終投与後120日	5.3.5.1-1 <評価>

*JO28944試験の Day 22は，次サイクルの Day 1の投与前

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1 JO28944試験（国内試験）

国内の進行固形癌患者6例を対象に，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評価する目的で第 I 相臨床試験が実施された。

本治験は，用量別に2コホートで構成されており，コホート1（10 mg/kg），コホート2（20 mg/kg）に各3例が登録され，初回投与時に頻回採血による薬物動態の検討が行われた後，3週間に1回の間隔で反復投与時の薬物動態の検討が行われた。

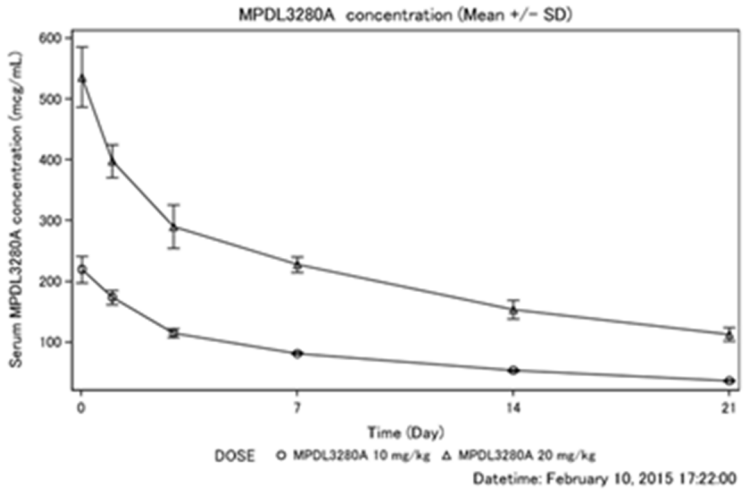
(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移，薬物動態パラメータの検討結果

初回投与時の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.1-1に，3週間に1回の間隔で反復投与した際の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.1-2に示し，初回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.1-1に示した。

初回投与前の採血を除き，すべての時点で血清中アテゾリズマブ濃度が確認され，Cycle 3以降の10 mg/kg 投与群及び20 mg/kg 投与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（投与量として446，469及び713 mg）及び20 mg/kg 投与群（投与量として1088，1446及び1626 mg）の CL はそれぞれ236 ± 57.2及び213 ± 60.9 mL/day（平均値 ± 標準偏差，以下同様），V_{ss} はそれぞれ3.72 ± 1.14及び3.82 ± 0.718 L，$t_{1/2}$は11.7 ± 0.969及び13.0 ± 1.32 day であり，両用量群の CL，V_{ss} 及び $t_{1/2}$はほぼ同じ値を示した。

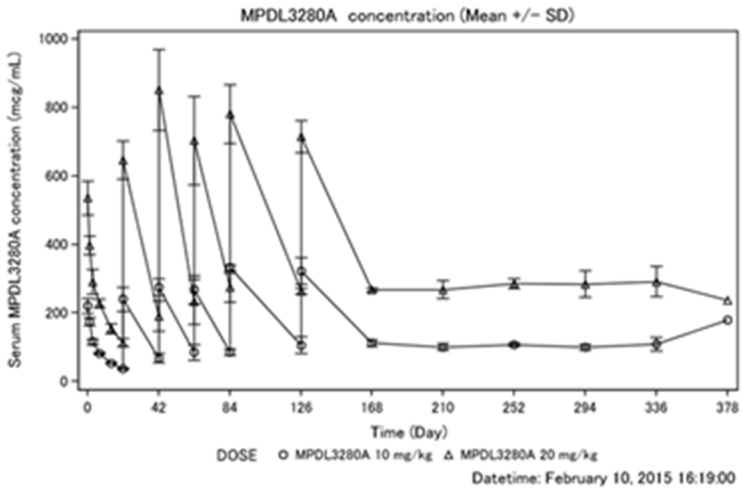
図 2.7.2.2.3.1-1 初回投与時の血清中アテゾリズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



（MPDL3280A：アテゾリズマブ）

［5.3.3.2-2 図 11.4.1.2-1を再掲］

図 2.7.2.2.3.1-2 反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



（MPDL3280A：アテゾリズマブ）

［5.3.3.2-2 図 11.4.1.2-2を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-1 初回投与時の血清中アテゾリズマブの薬物動態パラメータ

	N	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (day•μg/mL)	CL (mL/day)	V_{ss} (L)
10 mg/kg	3	220 ± 21.9	2290 ± 101	236 ± 57.2	3.72 ± 1.14
20 mg/kg	3	536 ± 49.4	6630 ± 668	213 ± 60.9	3.82 ± 0.718

平均値 ± 標準偏差

［5.3.3.2-2 表 11.4.1.2-3，表 11.4.1.2-4を改変］

(2) 蓄積係数の検討結果

初回投与時の消失速度定数（k_{el}）から求めた10 mg/kg 投与群及び20 mg/kg 投与群の蓄積係数（R_{kel}）（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，1.40 ± 0.0582及び1.49 ± 0.0816であった。実測の蓄積係数は C_{max} から算出した場合には1.47 ± 0.283及び1.25 ± 0.262，C_{min} から算出した場合には3.06 ± 1.65及び2.53 ± 0.277であった。初回投与時の消失速度定数から求めた蓄積係数（R_{kel}）と実測の蓄積係数は大きく異ならなかった。

(3) 抗薬物抗体（ATA）の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

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。

(4) QT/QTc 間隔への影響

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行った。なお，1時点につき3回の心電図測定を実施した。10 mg/kg 投与群の2例が450 msec を超え480 msec 以下の QTcF を示したが，ベースラインからの変化量（ΔQTcF）が30 msec を超える延長を示した被験者はみられなかった。（表 2.7.2.2.3.1-2，表 2.7.2.2.3.1-3）

表 2.7.2.2.3.1-2 QTcF データのカテゴリカル解析

	10 mg/kg 投与群 (n=3)	20 mg/kg 投与群 (n=3)
QTcF ≤ 450	1(33.3%)	3(100.0%)
450 < QTcF ≤ 480	2(66.7%)	0(0.0%)
480 < QTcF ≤ 500	0(0.0%)	0(0.0%)
500 < QTcF	0(0.0%)	0(0.0%)

［5.3.3.2-2 Table 15.3-16 Post-Baseline QTc Interval and Risk Assessment を改変］

表 2.7.2.2.3.1-3 ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）のカテゴリカル解析

	10 mg/kg 投与群 (n=3)	20 mg/kg 投与群 (n=3)
ΔQTcF ≤ 30 msec	3(100.0%)	3(100.0%)
30 < ΔQTcF ≤ 60 msec	0(0.0%)	0(0.0%)
60 msec ≤ ΔQTcF	0(0.0%)	0(0.0%)

［5.3.3.2-2 Table 15.3-17 QTc Change from Baseline and Risk Assessment を改変］

2.7.2.2.3.2 PCD4989g 試験（海外試験）

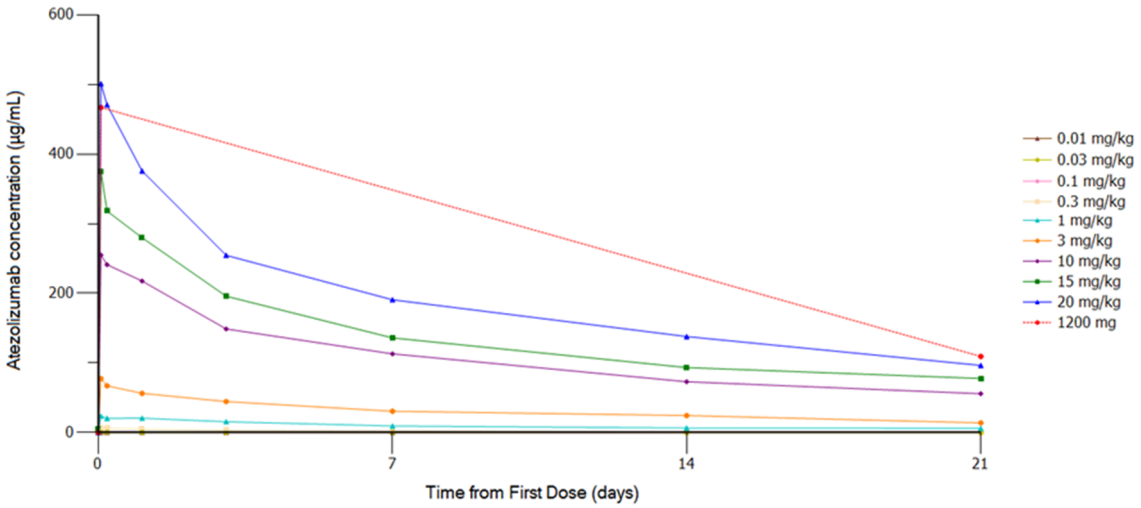
海外の局所進行又は転移性固形癌患者，造血器腫瘍患者に本剤を単剤で反復投与した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び免疫原性を評価する第 I 相臨床試験を実施した。

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，用量別に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。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移，薬物動態パラメータの検討結果

初回投与時の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.3.2-1に示し，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.3.2-1に示した。実投与量で除した $AUC_{0\text{-}21}$/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。

図 2.7.2.2.3.2-1 初回投与時の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移（平均値）



1200 mg/body 投与時は C_{max} と C_{min} のみ採血を実施
［5.3.3.2-1 Figure 2を再掲］

表 2.7.2.2.3.2-1 初回投与時の血清中アテゾリズマブの薬物動態パラメータ

Atezolizumab Dose Group	Atezolizumab PK Parameters in Cycle 1 (GM, %CV)				
	C_{max} (µg/mL)	C_{max}/D (µg/mL/mg)	C_{min} (µg/mL)	C_{min}/D (µg/mL/mg)	$t_{1/2}$ [a] (days)
0.01 mg/kg (n = 1)	NA	NA	NA	NA	NA
0.03 mg/kg (n = 1)	0.37	0.16	NA	NA	NA
0.1 mg/kg (n = 1)	0.96	0.14	NA	NA	NA
0.3 mg/kg (n = 3)	6.49 (19) n = 3	0.33 (8.3) n = 3	NA	NA	NA
1 mg/kg (n = 3)	25.8 (17) n = 3	0.35 (26) n = 3	3.80 (160) n = 3	0.05 (120) n = 3	26.6 n = 1
3 mg/kg (n = 3)	75.6 (26) n = 3	0.27 (24) n = 3	12.2 (62) n = 3	0.04 (67) n = 3	21.8 n = 1
10 mg/kg (n = 36)	265 (16) n = 36	0.30 (24) n = 36	54.1 (25) n = 34	0.06 (33) n = 34	22.7 (56) n=10
15 mg/kg (n = 235)	332 (53) n = 232	0.29 (57) n = 232	67.1 (73) n = 214	0.06 (76) n = 214	18.0 (39) n = 29
20 mg/kg (n = 145)	472 (35) n = 145	0.31 (37) n = 145	91.1 (36) n = 132	0.06 (43) n = 132	23.7 (36) n = 28
1200 mg (n = 45)	405 (50) n = 40	0.34 (50) n = 40	95.5 (51) n = 30	0.08 (51) n = 30	NA

C_{max} = maximum serum concentration; C_{min} = trough or minimum serum concentration; CV (%) = (percent) coefficient of variation (geometric mean); C_{max}/D = dose-normalized C_{max}; C_{min}/D = dose-normalized C_{min}; GM = geometric mean; NA = PK parameter is not available due to insufficient data; PK = pharmacokinetic.

Note: PK parameters were not calculated for the 0.01-mg/kg, 0.03-mg/kg, and 1200-mg dose groups due to insufficient data.

[a] The terminal half-life ($t_{1/2}$) was only calculated for patients with 3 or more consecutive end-of-treatment samples and reported as harmonic mean = pseudo SD.

[b] Given the 18.0 - 26.6 day $t_{1/2}$ and the fact that $AUC_{0\text{-}inf}$ was calculated using Cycle 1 data only, $AUC_{0\text{-}inf}$, CL and V_{ss} estimates are considered to be approximate in nature.

［5.3.3.2-1 Table 49を改変］

表 2.7.2.2.3.2-1 初回投与時の血清中アテゾリズマブの薬物動態パラメータ（続）

Atezolizumab Dose Group	Atezolizumab PK Parameters in Cycle 1 (GM, %CV)				
	$AUC_{0\text{-}21}$ (day*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21}$/D (day*μg/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}inf}$[b] (day*μg/mL)	CL[b] (L/day)	V_{ss}[b] (L)
0.1 mg/kg (n = 1)	1.62	0.240	1.62	4.23	5.30
0.3 mg/kg (n = 3)	31.5 (8.1) n = 3	1.59 (12) n = 3	33.0 (7.9) n = 2	0.603 (15) n = 2	2.79 (13) n = 2
1 mg/kg (n = 3)	201 (8.5) n = 3	2.73 (27) n = 3	225 (2.8) n = 2	0.296 (19) n = 2	2.66 (53) n = 2
3 mg/kg (n = 3)	601 (34) n = 3	2.19 (25) n = 3	651 (22) n = 2	0.420 (10) n = 2	5.20 (7.4) n = 2
10 mg/kg (n = 36)	2240 (17) n = 29	2.46 (28) n = 29	2780 (22) n = 9	0.329 (33) n = 9	4.28 (39) n = 9
15 mg/kg (n = 235)	2730 (27) n = 29	2.23 (22) n = 29	3280 (35) n = 17	0.365 (23) n = 17	4.89 (22) n = 17
20 mg/kg (n = 145)	3870 (21) n = 32	2.59 (27) n = 32	4860 (23) n = 10	0.288 (30) n = 10	3.89 (30) n = 10

$AUC_{0\text{-}21}$ = AUC from Day 1 to Day 21; $AUC_{0\text{-}21}$/D = dose-normalized AUC from Day 1 to Day 21;
$AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinity; CL = clearance; V_{ss} = volume at steady-state;
CV (%) = (percent) coefficient of variation; NA = PK parameter is not available due to insufficient data; GM = geometric mean; PK = pharmacokinetic.
Note: PK parameters were not calculated for the 0.01-mg/kg, 0.03-mg/kg, and 1200-mg dose groups due to insufficient data.
[a] The terminal half-life ($t_{1/2}$) was only calculated for patients with 3 or more consecutive end-of-treatment samples and reported as harmonic mean = pseudo SD.
[b] Given the 18.0 - 26.6 day $t_{1/2}$ and the fact that AUC0-inf was calculated using Cycle 1 data only, $AUC_{0\text{-}inf}$, CL and V_{ss} estimates are considered to be approximate in nature.
［5.3.3.2-1 Table 49を改変］

(2) 蓄積係数の検討結果

1 mg/kg 以上が投与された被験者の Cycle 1 Day 1の投与後30分の C_{max} 及び Cycle 1 Day 21の C_{min}（Cycle 2 Day 1）を用いて算出した各サイクルにおける蓄積係数の要約統計量を表2.7.2.2.3.2-2に示した。蓄積係数は，Cycle 4～5まで上昇する傾向がみられた。Cycle 4～8までの C_{min} 及び C_{max} から算出した蓄積係数の範囲は，2.04～2.39と1.21～1.41であり，Cycle 4には定常状態に到達していると考えられた。

表 2.7.2.2.3.2-2 1 mg/kg 以上が投与された被験者から算出した蓄積係数の要約統計量

	C_{min} (GM, %CV)	C_{max} (GM, %CV)
Cycle 2	1.52 (42)	1.15 (38)
	n=333	n=384
Cycle 3	1.82 (42)	1.29 (34)
	n=290	n=307
Cycle 4	2.07 (42)	1.32 (44)
	n=165	n=277
Cycle 5	2.04 (61)	1.41 (56)
	n=81	n=55
Cycle 6	2.39 (52)	1.38 (43)
	n=133	n=70
Cycle 7	2.39 (68)	1.36 (58)
	n=100	n=34
Cycle 8	NA	1.21 (70)
		n=15

C_{max} = maximum serum concentration; C_{min} = trough or minimum serum concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean. NA = pharmacokinetic data at the end of cycle 8 is not available.
The reference concentration for C_{min} is Cycle 1 Day 21 (predose for Cycle 2).
The reference concentration for C_{max} is Cycle 1 Day 1, 30-minute postdose.
［5.3.3.2-1 Table 50を改変］

(3) ATA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

ATA の発現は，0.1 mg/kg 以上の用量群で確認された。低用量群（0.3，1及び3 mg/kg 投与群）の患者では ATA 発現後の血清中アテゾリズマブ濃度の定量下限未満への低下がみられた。10，15，20 mg/kg 及び1200 mg/body 用量群の ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.3.2-3に示した。10 mg/kg 以上の投与群では，ATA の発現による血清中アテゾリズマブ濃度への大きな影響はみられなかった。

表 2.7.2.2.3.2-3 ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度

Atezolizumab PK Parameters, stratified by ATA Status (GM, %CV)							
Dose	ATA Status	C_{max} C1 postdose (μg/mL)	C_{min} C2 predose (μg/mL)	C_{min} C4 predose (μg/mL)	C_{min} C5 predose (μg/mL)	C_{min} C8 predose (μg/mL)	C_{max} C8 postdose (μg/mL)
10 mg/kg	+	235 (20) n = 12	47.4 (22) n = 12	91.1 (62) n = 10	118 (26) n = 3	NA	NA
	-	260 (24) n = 22	58.2 (23) n = 22	105 (32) n = 17	140 (13) n = 4	112 (65) n = 3	NA
15 mg/kg	+	297 (150) n = 82	54.5 (110) n = 87	95 (190) n = 60	107 (280) n = 35	176 (67) n = 22	516 (24) n = 9
	-	306 (240) n = 128	77.4 (41) n = 127	144 (46) n = 93	146 (150) n = 69	196 (55) n = 33	386 (63) n = 5
20 mg/kg	+	435 (21) n = 26	70.9 (35) n = 27	132 (53) n = 23	168 (80) n = 11	163 (130) n = 13	388 n = 1
	-	505 (24) n = 104	97.2 (33) n = 105	180 (48) n = 90	206 (58) n = 49	237 (59) n = 30	614 n = 1
1200 mg	+	392 (27) n = 3	56.9 (45) n = 3	144 n = 1	143 n = 1	NA	NA
	-	458 (22) n = 26	101 (48) n = 27	139 (43) n = 7	142 n = 1	NA	NA

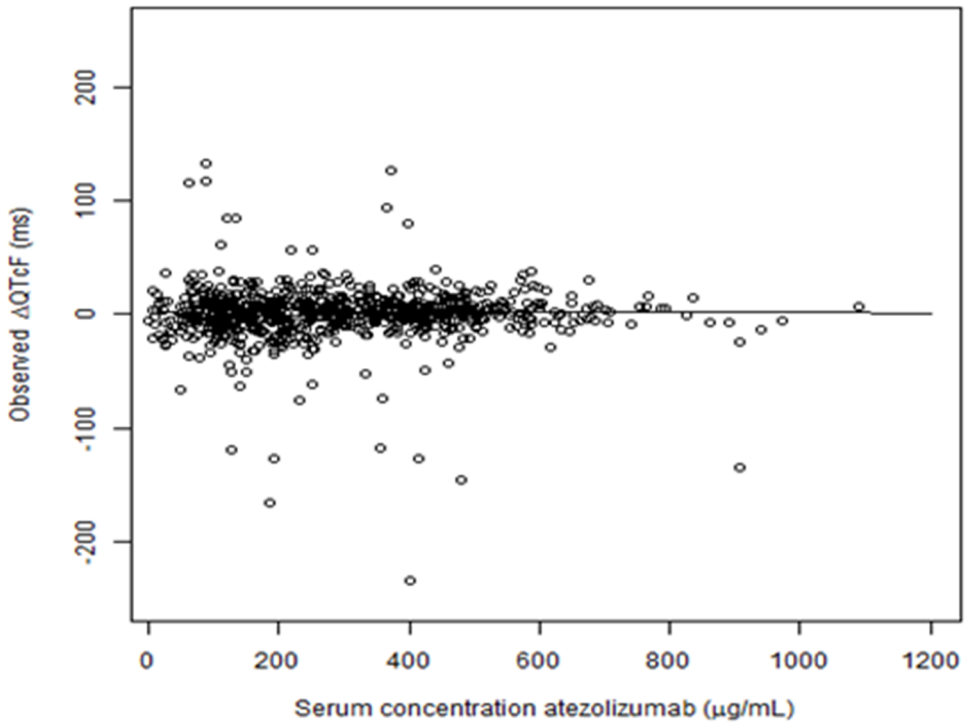
C1：Cycle 1，C2：Cycle 2，C4：Cycle 4，C5：Cycle 5，C8：Cycle 8
［5.3.3.2-1 Table 61を改変］

(4) QT/QTc 間隔への影響

拡張ステージで，スクリーニング時，Cycle 1 Day 1の投与前30分及び投与後30分，Cycle 4 Day 1の投与前30分及び投与後30分，中止終了時に心電図検査を行い，結果は中央判定にて評価した。なお，1時点につき3回の心電図測定を実施した。

同時刻に採血を実施した血清中アテゾリズマブ濃度と ΔQTcF の関連性を図 2.7.2.2.3.2-2に示した。線形回帰を行った結果，血清中アテゾリズマブ濃度と ΔQTcF の傾き及びその90%信頼区間は0.0056[-0.0006;0.0118]であり，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。

図 2.7.2.2.3.2-2 血清中アテゾリズマブ濃度と ΔQTcF の関連性



（本グラフでは，外れ値である血清中アテゾリズマブ濃度：2850 μg/mL，ΔQTcF：13.2 ms が除外されている。なお，信頼区間の算出などには当該データも含んで解析を行っている。）
［5.3.5.3-2 Figure 4を改変］

2.7.2.2.3.3 BIRCH 試験（国際共同試験）

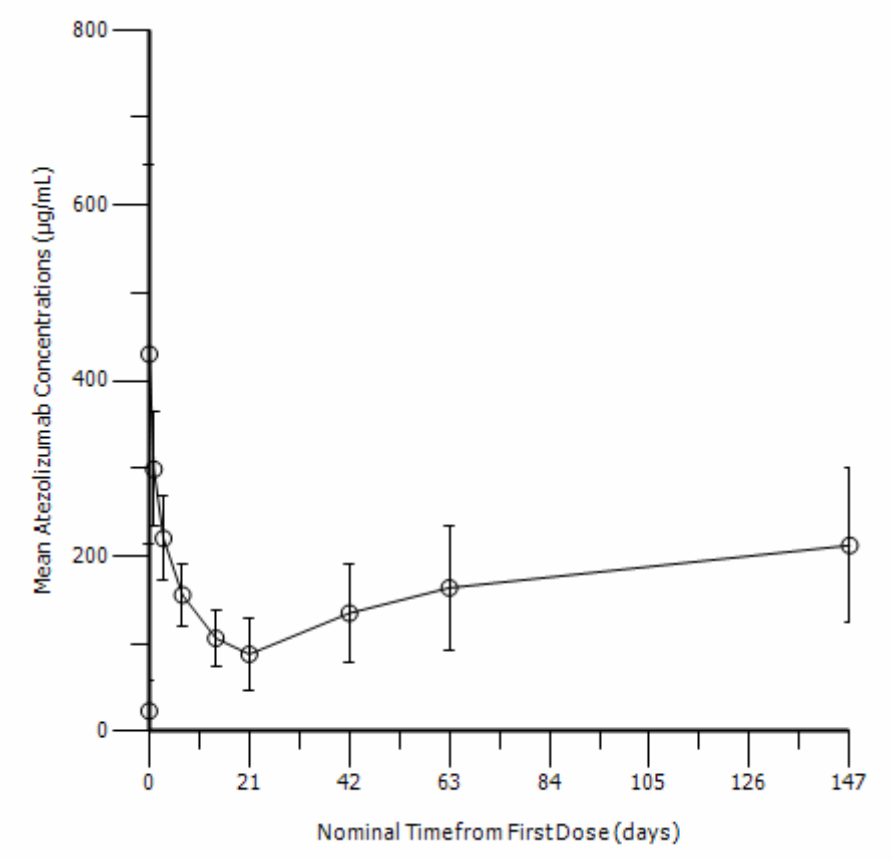
国内外の PD-L1陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に本剤を固定用量1200 mg で3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われた。全体で667例が登録され，国内からは27例が登録された。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

1200 mg/body を3週間に1回反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の推移を図 2.7.2.2.3.3-1 に示し，要約統計量を表 2.7.2.2.3.3-1に示した。

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 であった。Cycle 1 Day 1の投与前に8例で血清中アテゾリズマブ濃度が検出されたが，その理由は不明である。C_{min} は，1200 mg/body を3週に1回投与で4～8サイクルまでに定常状態に到達していると考えられ，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。また，頻回の採血が実施された被験者において，$AUC_{0\text{-}21}$の幾何平均値及び幾何平均値の CV%は，3142 day•μg/mL（22.1%，N=41）であった。

図 2.7.2.2.3.3-1　1200 mg/body 反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.2-1 Figure 11を再掲］

表 2.7.2.2.3.3-1 1200 mg/body 反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit [a]	Nominal Time From First Dose (day)	N	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
C1D1	0[b]	646	0.285	4.35	NE	NE	0.000	0.000	83.8
C1D1	0.021	624	429	218	397	67.2	0.030	414	4870
C1D2	1	47	299	65.3	292	21.5	191	289	468
C1D4	3	44	220	48.4	215	22.4	139	211	324
C1D8	7	38	155	35.4	151	24.5	89.1	154	217
C1D15	14	36	106	32.1	101	32.2	41.6	104	189
C1D21	21	596	87.8	41.7	78.9	55.8	0.959	84.8	637
C2D21	42	518	134	57.2	118	80.5	0.030	130	449
C3D21	63	467	163	70.7	143	80.4	0.030	158	449
C7D21	147	275	212	88.5	193	48.7	21.3	201	566

AM = Arithmetic Mean; CV = coefficient of variation; GM = Geometric Mean; LLOQ = lower limit of quantitation, defined as 0.06 μg/mL; N = number used to calculate statistics; NE = not estimable; SD = standard deviation.

[a] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D." For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc.

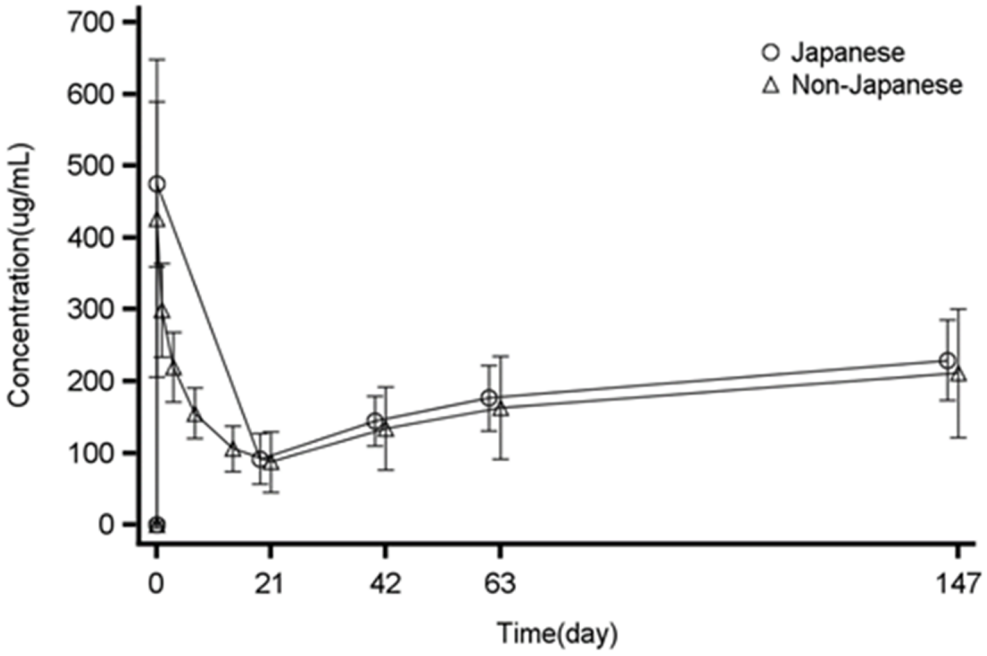
[b] Of N = 646 Cycle 1, Day 1 predose (Nominal Time = 0) samples, 8 samples were above the LLOQ, defined as 0.06 μg/mL.

［5.3.5.2-1 Table 52を改変］

(2) 国内外別の血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

本試験に登録された667例の内，27例の日本人の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の推移を図 2.7.2.2.3.3-2に，要約統計量を表 2.7.2.2.3.3-2に示した。1200 mg/body 投与時の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。

図 2.7.2.2.3.3-2 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（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.3-5 図 5-5を再掲］

表 2.7.2.2.3.3-2 日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit	Time	日本人		外国人	
		N	Mean ± SD (%CV)	N	Mean ± SD (%CV)
Cycle 1 Day 1	投与前	27	0.00989 ± 0.0357 (361)	619	0.297 ± 4.44 (1500)
	投与30分後	27	474 ± 115 (24.2)	597	427 ± 221 (51.9)
Cycle 2 Day 1	投与前	25	92.0 ± 35.4 (38.5)	571	87.6 ± 42.0 (47.9)
Cycle 3 Day 1	投与前	21	144 ± 34.8 (24.1)	497	134 ± 58.0 (43.3)
Cycle 4 Day 1	投与前	20	176 ± 45.5 (25.8)	447	163 ± 71.6 (44.1)
Cycle 8 Day 1	投与前	11	229 ± 55.6 (24.2)	264	211 ± 89.6 (42.4)

（μg/mL）

［5.3.5.3-5 表 4-3，表 4-4を改変］

(3) ATA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

ATA の発現は，投与前に639例中34例（5.3%），投与後に624例240例（38.5%）にみられた。ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.3.3-3に示した。1200 mg/body を3週に1回投与時の Cycle 7 Day 21における C_{min} の幾何平均値は，ATA 発現時は168 μg/mL，非発現時は208 μg/mL であった。また，Cycle 1に頻回の採血が実施された被験者の AUC の幾何平均値及び幾何平均値の CV%は，ATA の発現時が3044 day•μg/mL （24.2%, N=17），非発現時が3211 day•μg/mL （20.8%, N=24）であった。

ATA の発現に伴う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 の発現が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。

表 2.7.2.2.3.3-3 ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit [a]	Nominal Time (day)	N [b]	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
ATA Positive [c] (N=238)									
C1D1	0 [d]	235	0.262	4.01	NE	NE	0.000	0.000	61.5
C1D1	0.021	228	413	121	398	26.6	209	403	1320
C1D2	1	20	300	62.7	294	20.1	207	294	468
C1D4	3	19	214	47.6	209	22.7	139	211	298
C1D8	7	17	154	38.8	149	27.3	91.6	155	217
C1D15	14	14	104	32.9	98.1	37.1	41.6	105	172
C1D21	21	231	77.5	33.3	68.1	66.6	0.959	76.2	188
C2D21	42	196	115	54.0	96.1	95.8	0.222	112	293
C3D21	63	182	143	71.3	121	88.5	0.179	136	449
C7D21	147	97	187	78.1	168	53.1	25.4	176	408
ATA Negative [c] (N=381)									
C1D1	0 [d]	376	0.326	4.74	NE	NE	0.000	0.000	83.8
C1D1	0.021	361	439	268	394	90.2	0.030	420	4870
C1D2	1	25	300	69.5	293	23.0	191	289	441
C1D4	3	23	226	48.3	221	21.2	166	210	324
C1D8	7	20	159	30.6	157	19.3	106	154	217
C1D15	14	22	108	32.2	103	29.6	66.9	103	189
C1D21	21	365	94.3	45.1	86.5	45.6	3.49	89.6	637
C2D21	42	322	146	56.1	133	66.9	0.030	137	449
C3D21	63	285	176	67.4	159	72.2	0.030	171	399
C7D21	147	178	226	90.9	208	44.3	21.3	211	566

[a] Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc.

[b] AM = Arithmetic Mean; BLQ = below the limit of quantitation; CV = coefficient of variation; GM = Geometric Mean; LLOQ = lower limit of quantitation, defined as 0.06 μg/mL; N = number used to calculate statistics; SD = standard deviation.

[c] For 35 patients, the ATA status was unknown.

[d] At Cycle 1, Day 1 predose (Nominal Time = 0) samples, six patients in the ATA negative group and two patients in the ATA positive group were above the LLOQ.

［5.3.5.2-1 Table 84を改変］

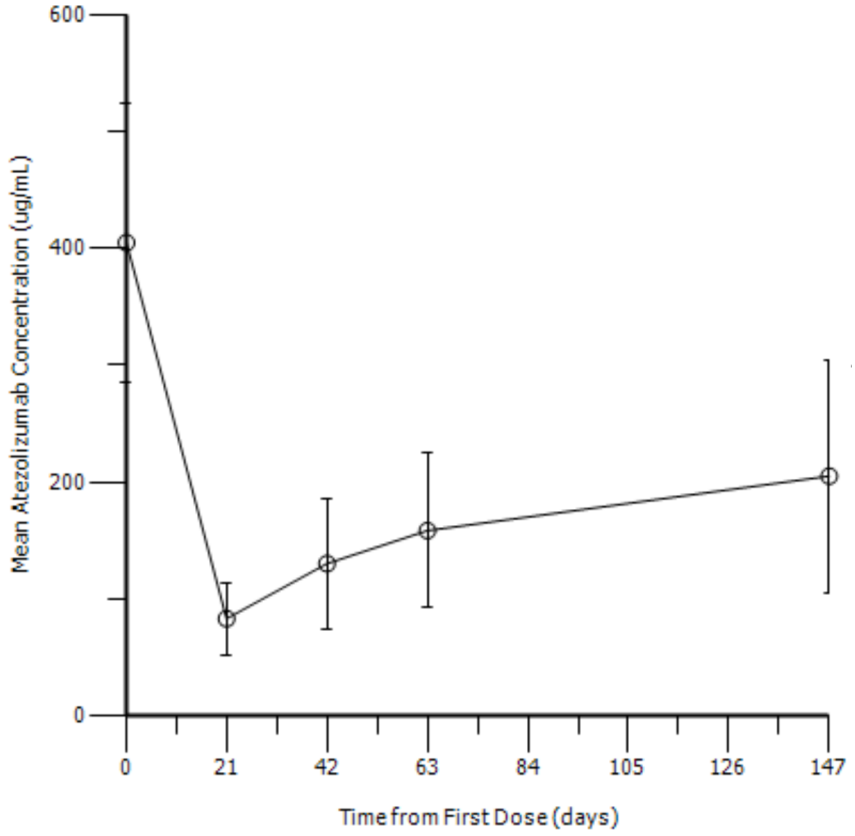
2.7.2.2.3.4 OAK 試験（国際共同試験）

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て，本剤は固定用量1200 mg 又はドセタキセル75 mg/m^{2}を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。全体で1225例が登録され，本剤群には613例が登録され，薬物動態評価が実施されたのは606例であった。なお，国内からは本剤群に56例が登録された。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

1200 mg/body を3週間に1回反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の推移を図 2.7.2.2.3.4-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.2.3.4-1に示した。Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値は，それぞれ345 μg/mL 及び74.9 μg/mL であった。C_{min} は，1200 mg/body を3週に1回投与で4～8サイクルまでに定常状態に到達していると考えられ，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183 μg/mL であった。

図 2.7.2.2.3.4-1 1200 mg/body 反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.1-1 Figure 25を改変］

表 2.7.2.2.3.4-1 1200 mg/body 反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit [a]	Nominal Time From First Dose (day)	N [b]	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
C1D1	0	594	2.58	30.9	NA	NA	0	0	536
C1D1	0.0625	561	400	127	345	153.5	0.03	393	1390
C1D21	21	534	83.2	31.0	74.9	66.9	0.03	81.8	184
C2D21	42	445	130	55.8	116	70.2	0.03	126	592
C3D21	63	405	158	66.4	141	71.2	0.03	151	397
C7D21 [c]	147	222	205	99.4	183	55.3	5.58	186	924

AM = Arithmetic Mean; CV = coefficient of variation; GM = Geometric Mean; LLOQ = lower limit of quantitation, defined as 60 ng/mL; NA = Not Available; SD = standard deviation.

[a] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D". For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1. Predose Cycle 1 is C1D1 0 days. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose Cycle 2 is C1D21, predose Cycle 3 is C2D21, etc.

[b] N is the number used to calculate statistics.

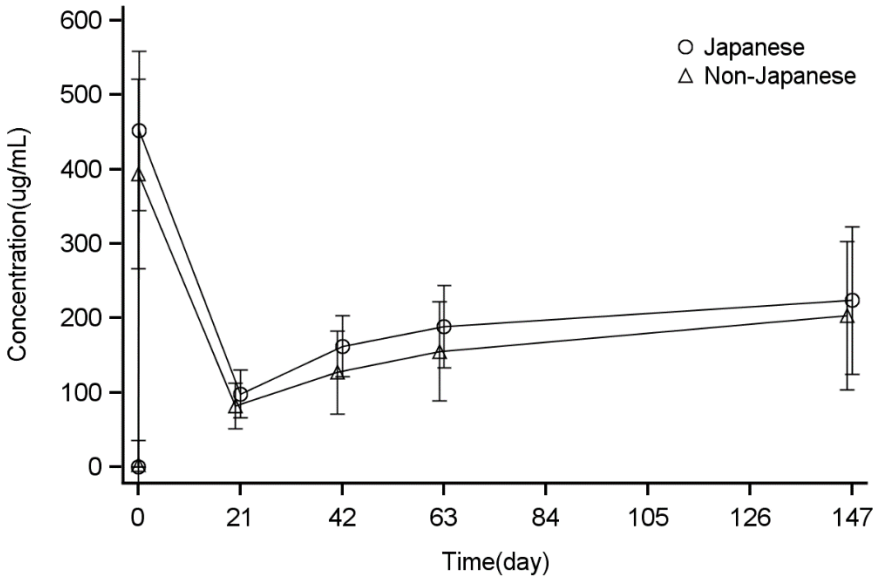
[c] PK data are summarized up to Cycle 7 Day 21 (or pre-dose Cycle 8).

［5.3.5.1-1 Table 53を改変］

(2) 国内外別の血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

本試験では，本剤の薬物動態は606例で評価され56例の日本人の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の推移を図 2.7.2.2.3.4-2に，要約統計量を表 2.7.2.2.3.4-2に示した。1200 mg/body 投与時の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。

図 2.7.2.2.3.4-2 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（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.3-6 図 6-1を再掲］

表 2.7.2.2.3.4-2 日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit	Time	日本人		外国人	
		N	Mean ± SD (%CV)	N	Mean ± SD (%CV)
Cycle 1 Day 1	投与前	56	0	538	2.85 ± 32.4 (1140)
	投与30分後	56	452 ± 107 (23.7)	505	394 ± 127 (32.3)
Cycle 2 Day 1	投与前	46	98.2 ± 32.4 (33.0)	488	81.8 ± 30.6 (37.4)
Cycle 3 Day 1	投与前	40	162 ± 40.8 (25.2)	405	127 ± 56.1 (44.2)
Cycle 4 Day 1	投与前	35	188 ± 55.6 (29.5)	370	155 ± 66.7 (42.9)
Cycle 8 Day 1	投与前	18	224 ± 99.1 (44.3)	204	204 ± 99.5 (48.9)

(μg/mL)

［5.3.5.3-6 表 5-1，5-2を改変］

(3) ATA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

ATA の発現は，投与前に593例中21例（3.5%），投与後に565例中172例（30.4%）にみられた。ATA の発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.3.4-3に示した。1200 mg/body を3週に1回投与時の 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 であった。

ATA の発現に伴う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 の発現が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。

表 2.7.2.2.3.4-3 ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit[a]	Nominal Time (day)	N[b]	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
ATA Positive (N=172)									
C1D1	0	165[c]	1.86	23.8	NA	NA	0	0	306[d]
C1D1	0.0625	152	385	139	330	156.6	0.03	366	1390
C1D21	21	165	70.9	33.1	58.2	113.4	0.03	69.5	181
C2D21	42	133	103	48.9	84.8	118.4	0.03	102	255
C3D21	63	122	133	61.1	117	63.2	5.59	125	302
C7D21	147	63	179	75.3	160	61.6	5.58	166	393
ATA Negative (N=393)									
C1D1	0	387[c]	3.17	35.0	NA	NA	0	0	536[d]
C1D1	0.0625	371	411	120	368	114.9	0.03	402	1310
C1D21	21	368	88.8	28.5	83.9	36.6	10.4	87.0	184
C2D21	42	311	142	54.6	133	38.8	36.0	136	592
C3D21	63	283	169	65.9	152	72.4	0.03	158	397
C7D21	147	159	216	106	193	51.7	27.3	198	924

AM = Arithmetic Mean; CV = coefficient of variation; GM = Geometric Mean; LLOQ = lower limit of quantitation, defined as 0.06 μg/mL; NA = Not Available; SD = standard deviation.

[a] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D". For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc. Pre-dose Cycle 1 is C1D1 0 days. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Pre-dose Cycle 2 is C1D21, predose Cycle 3 is C2D21, etc.

[b] N is the number used to calculate statistics;

[c] ATA status was unknown in 42 patients (time = 0), 38 patients (time = 0.0625), and 2 patients (time = 21 and 42)

[d] At Cycle 1, Day 1 pre-dose (Nominal Time = 0) samples, six patients in the ATA negative group and two patients in the ATA positive group were above the LLOQ.

［5.3.5.1-1 Table 95を改変］

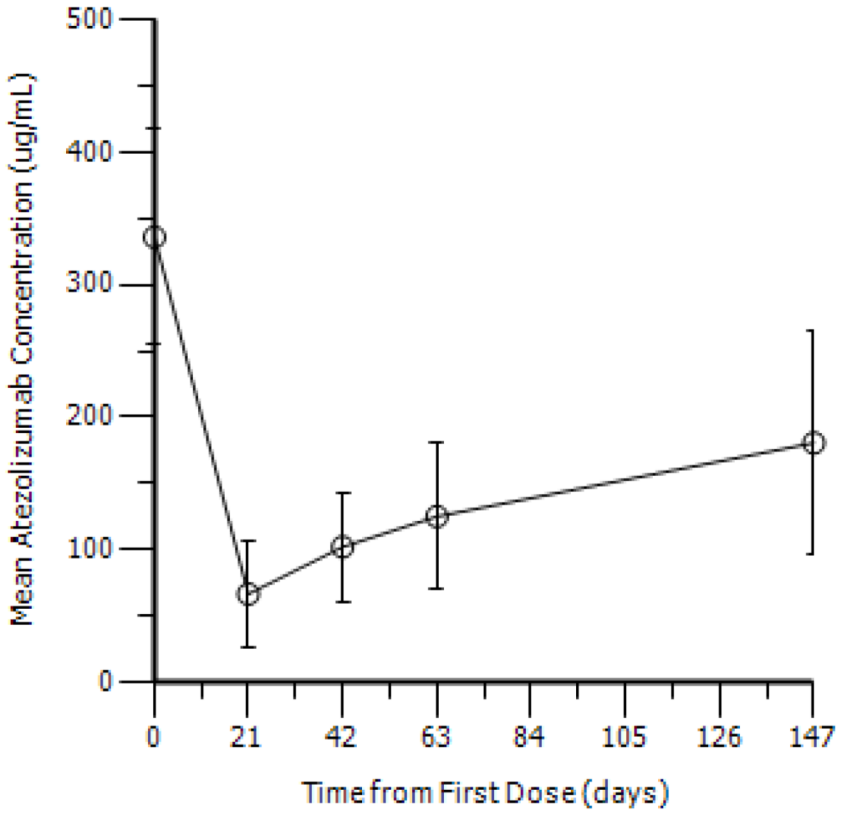
2.7.2.2.3.5 POPLAR 試験（海外試験）

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，安全性を比較することを目的とした第 II 相臨床試験を実施した。287例が登録され，本剤1200 mg/body 投与群（3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与）に144例，ドセタキセル75 mg/m^{2}投与群に143例が割り付けられた。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討

血清中アテゾリズマブの濃度推移及び要約統計量を図 2.7.2.2.3.5-1及び表 2.7.2.2.3.5-1に示した。Cycle 1の C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値は，それぞれ326 μg/mL 及び58.8 μg/mL であった。Cycle 1 Day 1の投与前に3例で血清中アテゾリズマブ濃度が検出されたが，その理由は不明である。1200 mg/body を3週に1回投与で4～8サイクルまでに定常状態に到達していると考えられ，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161 μg/mL であった。

図 2.7.2.2.3.5-1 1200 mg/body を3週1回投与時の平均血清中アテゾリズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.1-2 Figure 30を改変］

表 2.7.2.2.3.5-1 1200 mg/body を3週1回投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit[1]	Nominal Time From First Dose (day)	N[2]	AM (µg/mL)	AM SD (µg/mL)	GM (µg/mL)	GM %CV	Min (µg/mL)	Median (µg/mL)	Max (µg/mL)
C1D1	0	139	6.15[3]	46.1	NE	NE	0.00	0.00	432
C1D1	0.0625	139	336	80.7	326	25.1	169	333	579
C1D21	21	128	67.0	40.4	58.8	67.1	0.488	63.8	428
C2D21	42	112	102	40.8	93.0	52.9	5.2	99.4	240
C3D21	63	102	125	55.5	112	56.8	12.7	119	353
C7D21	147	63	181	84.8	161	55.0	23.9	164	476

[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc. Predose Cycle 1 is C1D1 0 days. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose Cycle 2 is C1D21, predose Cycle 3 is C2D21 etc.

[2] N: number used to calculate statistics; AM: Arithmetic Mean; SD=standard deviation; CV = coefficient of variation; GM: Geometric Mean; LLOQ: lower limit of quantitation, defined as 0.06 µg/mL.

[3] Of N= 139 Cycle 1, Day 1 pre-dose (Nominal Time = 0) samples, three samples were above the LLOQ, defined as 0.06 µg/mL.

［5.3.5.1-2 Table 61を改変］

(2) ATA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響結果の検討

ATA の発現は，投与前に140例中11例（7.9%），投与後に135例中73例（54.1%）にみられた。ATA の発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.3.5-2に示した。1200 mg/body を3週に1回投与時の 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 であった。ATA の発現に伴う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 の発現が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。

表 2.7.2.2.3.5-2 ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit[1]	Nominal Time (day)	N[2]	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
ATA Positive (N=73)									
C1D1	0	73[4]	10.3	62.4	NE[5]	NE	0.00	0.00	432[3]
C1D1	0.0625	72	317	79.8	307	26.1	169	308	502
C1D21	21	70	58.2	48.7	48.4	83.4	0.488	54.0	428
C2D21	42	59	85.1	34.0	76.6	58.0	5.20	80.0	182
C3D21	63	53	106	43.0	96.0	51.9	13.4	104	260
C7D21	147	38	157	85.3	138	58.2	23.9	140	476
ATA Negative (N=62)									
C1D1	0	60[4]	1.75	13.6	NE	NE	0.00	0.00	105[3]
C1D1	0.0625	60	356	79.0	347	22.9	205	350	579
C1D21	21	58	77.5	23.7	74.3	30.2	35.3	75.4	175
C2D21	42	53	122	39.4	115	34.5	54.3	117	240
C3D21	63	49	146	60.0	132	56.5	12.7	146	353
C7D21	147	25	216	72.0	203	38.6	87.2	232	373

[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D". For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc. Predose Cycle 1 is C1D1 0 days. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose Cycle 2 is C1D21, predose Cycle 3 is C2D21 etc.

[2] N: number used to calculate statistics; AM: Arithmetic Mean; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; GM: Geometric Mean; LLOQ: lower limit of quantitation, defined as 0.06 μg/mL

[3] At Cycle 1, Day 1 pre-dose (Nominal Time = 0) samples, one patient in the ATA negative group and two patients in the ATA positive group were above the LLOQ.

[4] For 7 patients their ATA status was unknown.

[5] Not evaluated

［5.3.5.1-2 Table 85を改変］

2.7.2.2.3.6 FIR 試験（海外試験）

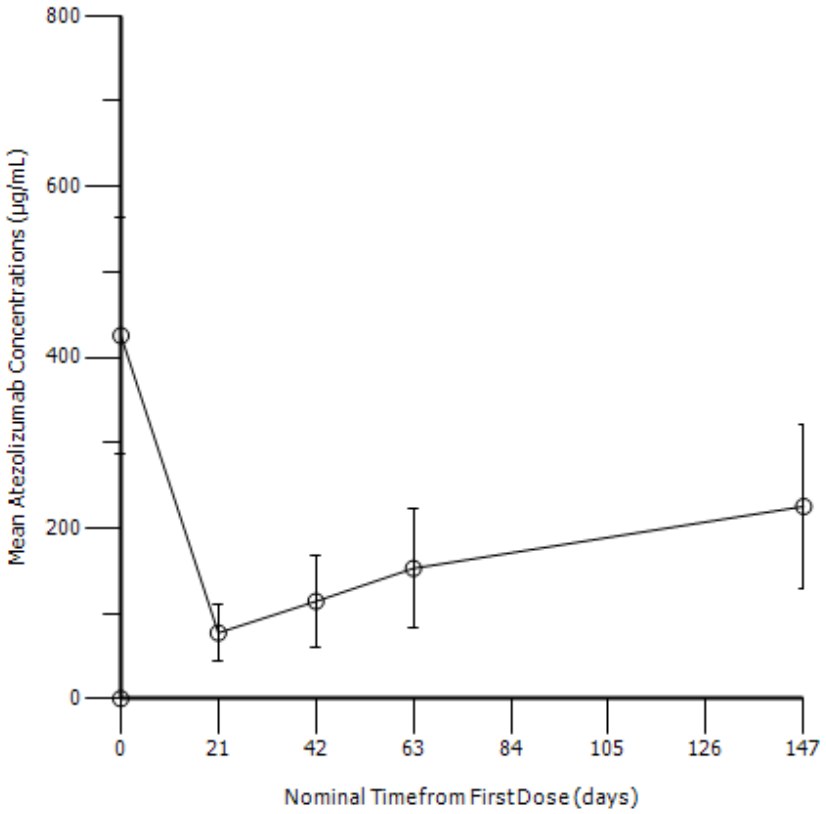
海外の局所進行又は転移性の PD-L1陽性の非小細胞肺癌患者を対象に本剤を固定用量1200 mg で3週間に1回の間隔（1サイクル：21日）で反復投与が行われ138例が登録された。本治験では，前治療数別にコホート1（1次治療），コホート2（2次治療以降），コホート3（2次治療以降で既治療の脳転移巣を有する）で層別されたが，薬物動態はコホートを通して評価がなされた。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

血清中アテゾリズマブ濃度の濃度推移及び要約統計量を図 2.7.2.2.3.6-1及び表 2.7.2.2.3.6-1に示した。

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 であった。1200 mg/body を3週に1回投与で4～8サイクルまでに定常状態に到達していると考えられ，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206 μg/mL であった。

図 2.7.2.2.3.6-1 1200 mg/body を3週1回投与時の血清中アテゾリズマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.2-2 Figure 8を改変］

表 2.7.2.2.3.6-1 1200 mg/body を3週1回投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit[1]	Nominal Time From First Dose (day)	N[2]	AM (µg/mL)	AM SD (µg/mL)	GM (µg/mL)	GM %CV	Min (µg/mL)	Median (µg/mL)	Max (µg/mL)
C1D1	0	134	0.00104	0.00850	NE	NE	0.00	0.00	0.0729[3]
C1D1	0.0625	135	425	138	405	31.7	214	402	939
C1D21	21	125	77.0	33.2	68.8	55.3	11	75.5	166
C2D21	42	100	113	55.2	90.6	136.6	0.030[4]	108	296
C3D21	63	92	151	70.8	123	136.9	0.030[4]	141	336
C7D21	147	51	225	95.4	206	45.9	65.7	225	579

[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc.

[2] N: number used to calculate statistics; AM: Arithmetic Mean; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; GM: Geometric Mean; LLOQ: lower limit of quantitation, defined as 0.06 µg/mL.

[3] Of N=134 Cycle 1, Day 1 predose (Nominal Time = 0) samples, two were above the LLOQ, defined as 0.06 µg/mL.

[4] LLOQ/2 was substituted for subject 181003 who reported BLQ at C3D1 and C4D1.

［5.3.5.2-2 Table 31を改変］

(2) ATA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

ATA の発現は，投与前に136例中2例（1.5%），投与後に129例中66例（51.2%）にみられた。ATA の発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2.3.6-2に示した。1200 mg/body を3週に1回投与時の 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，ATA の発現に伴う血清中アテゾリズマブ濃度の著しい低下はみられていないことから，ATA の発現が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。

表 2.7.2.2.3.6-2 ATA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Visit[1]	Nominal Time (day)	N[2]	AM (μg/mL)	AM SD (μg/mL)	GM (μg/mL)	GM %CV	Min (μg/mL)	Median (μg/mL)	Max (μg/mL)
ATA Positive (N=66)									
C1D1	0	65[5]	0.00102	0.00826	NE	NE	0.00	0.00	0.0666[3]
C1D1	0.0625	64	417	151	393	35.5	214	391	857
C1D21	21	62	67.4	31.9	59.2	59.5	11	64.4	166
C2D21	42	50	95.8	52.0	69.3	219.4	0.0300[4]	93.1	242
C3D21	63	43	132	66.5	98.5	235.4	0.0300[4]	122	336
C7D21	147	24	206	76.8	191	42.6	65.7	190	367
ATA Negative (N=63)									
C1D1	0	61[5]	0.00102	0.00933	NE	NE	0.00	0.00	0.0729
C1D1	0.0625	63	428	111	415	25.9	219	411	771
C1D21	21	63	86.6	31.9	79.8	45.9	19.2	84.0	155
C2D21	42	50	130	53.3	118	49.7	17.3	125	296
C3D21	63	49	168	70.9	150	56.0	17.2	166	321
C7D21	147	27	242	108	220	48.4	98.8	246	579

1 Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc.

2 N: number used to calculate statistics; AM: Arithmetic Mean; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; GM: Geometric Mean; BLQ: below the limit of quantitation; LLOQ: lower limit of quantitation, defined as 0.06 μg/mL

3 At Cycle 1, Day 1 predose (Nominal Time = 0) samples, one patient each in the ATA positive and negative groups were above the LLOQ.

4 LLOQ/2 was substituted for subject 181003 who reported BLQ at C3D1 and C4D1.

5 For eight subjects their ATA status was unknown

［5.3.5.2-2 Table 46を改変］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

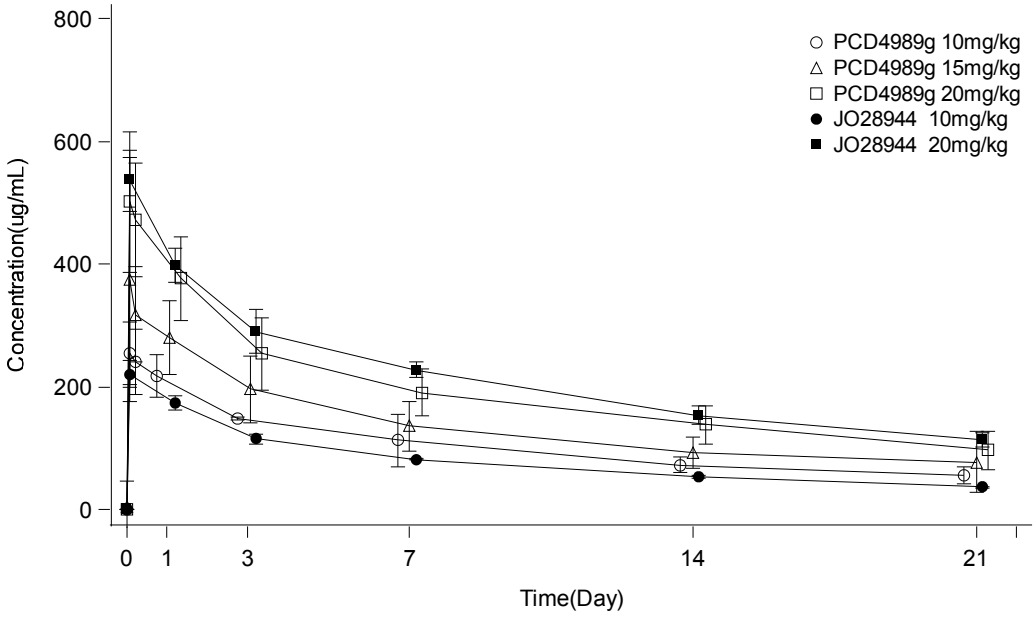
2.7.2.3.1 体重あたり投与量時の日本人と外国人の薬物動態の比較

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。なお，PCD4989g 試験のみの投与量である15 mg/kg も参考として含めた。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の比較

JO28944試験，PCD4989g 試験における血清中アテゾリズマブ濃度推移を図 2.7.2.3.1-1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 2.7.2.3.1-1 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）

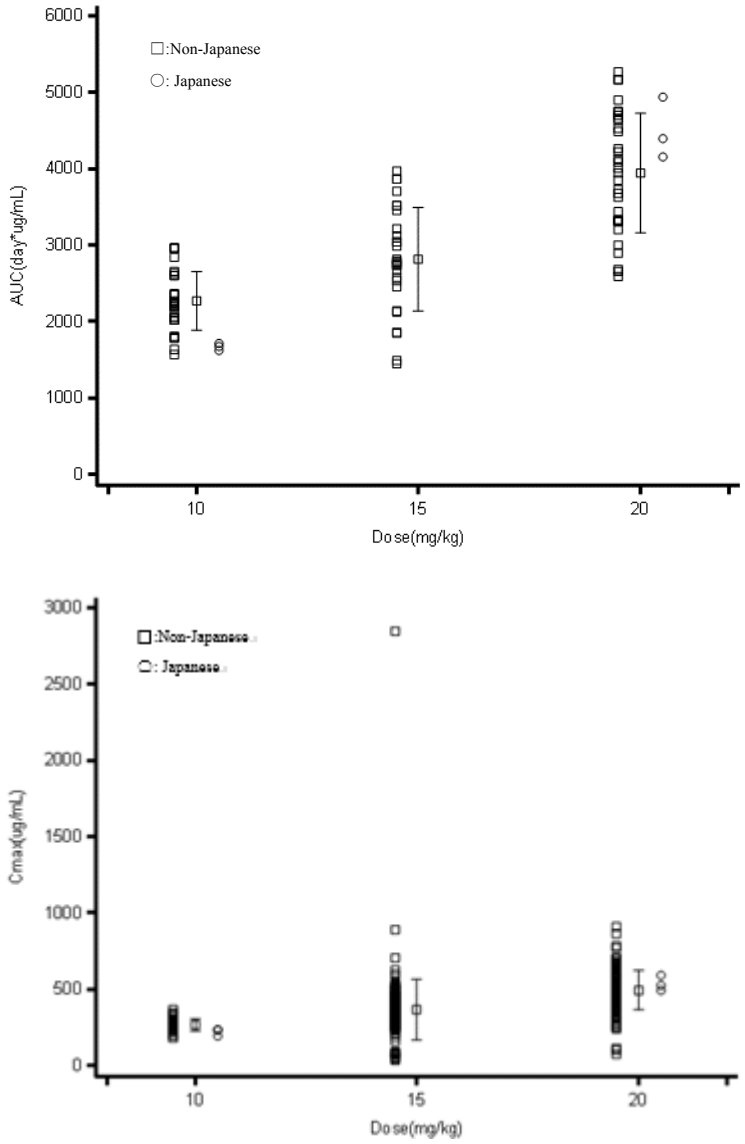


［5.3.5.3-5 図5-3を再掲］

(2) 薬物動態パラメータの比較

JO28944試験，PCD4989g 試験における薬物動態パラメータを図 2.7.2.3.1-2に示し，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3.1-1に示した。$AUC_{0\text{-}21}$，C_{max}，は同投与量の外国人とほぼ同様の範囲であり，薬物動態に著しい民族差はみられないと考えられた。

図 2.7.2.3.1-2 JO28944試験, PCD4989g 試験の薬物動態パラメータの比較（上段：AUC_{0-21}, 下段：C_{max}）（個別値及び平均値 ± 標準偏差）



［5.3.5.3-5 図 5-1, 図 5-2を再掲］

表 2.7.2.3.1-1 JO28944試験，PCD4989g 試験の薬物動態パラメータの比較

	PCD4989g						JO28944			
	10 mg/kg		15 mg/kg		20 mg/kg		10 mg/kg		20 mg/kg	
$AUC_{0\text{-}21}$ (day•μg/mL)	29	2270 ± 384 (17)	29	2820 ± 677 (24)	32	3950 ± 783 (20)	3	1670 ± 49.3 (3.0)	3	4500 ± 398 (8.9)
C_{max} (μg/mL)	36	268 ± 41.5 (16)	232	368 ± 200 (54)	145	494 ± 130 (26)	3	220 ± 21.9 (10)	3	536 ± 49.4 (9.2)
CL (L/day)	9	0.34 ± 0.11 (33)	17	0.37 ± 0.09 (23)	10	0.30 ± 0.09 (30)	3	0.236 ± 0.0572 (24)	3	0.213 ± 0.0609 (29)
V_{ss} (L)	9	4.54 ± 1.61 (36)	17	5.00 ± 1.09 (22)	10	4.03 ± 1.06 (26)	3	3.72 ± 1.14 (31)	3	3.82 ± 0.718 (19)
$t_{1/2}$ (day)	10	25.8 ± 14.7 (57)	29	19.3 ± 7.35 (38)	28	25.2 ± 9.65 (38)	3	11.7 ± 0.969 (8.3)	3	13.0 ± 1.32 (10)

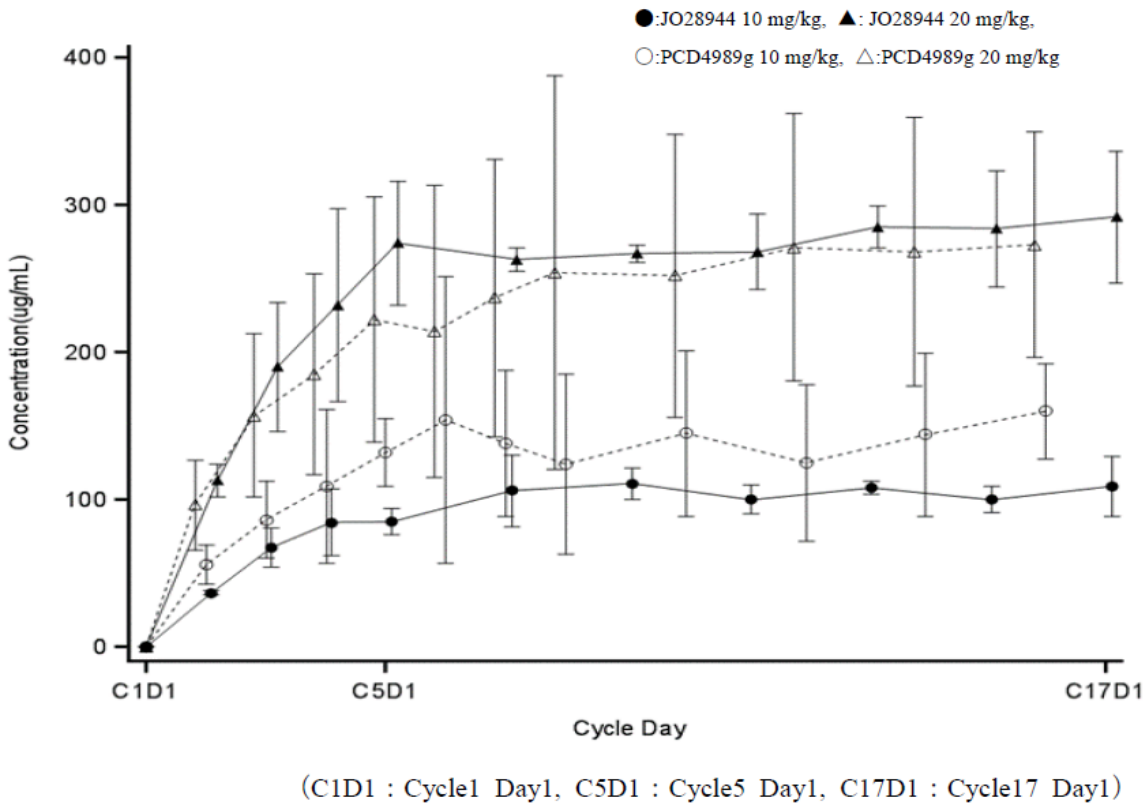
N 数，平均値 ± 標準偏差
(%CV)

［5.3.5.3-5 表 4-2を再掲］

(3) 3週間に1回反復投与時の血清中アテゾリズマブ濃度の比較

JO28944試験，PCD4989g 試験において，3週間に1回で反復投与した際の血清中アテゾリズマブ濃度の推移を図 2.7.2.3.1-3に示した。血清中アテゾリズマブ濃度は，日本人，外国人の間で大きな差はみられておらず，薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと考えられた。

図 2.7.2.3.1-3 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）

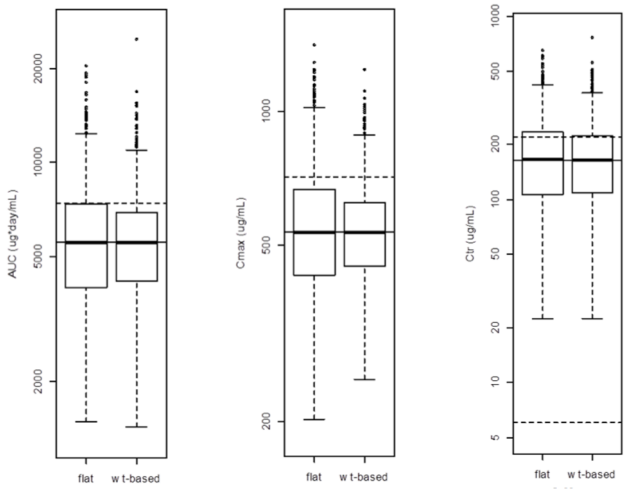


［5.3.5.3-5 図 5-4を再掲］

2.7.2.3.2 固定用量移行への妥当性

固定用量への移行は，体重あたりの投与に比べて用量調整時のミスの減少，バイアル中の秤量後の残存薬剤廃棄の回避，処方の簡便性などの利点があげられることから，[redacted]年[redacted]月時点でカットオフした PCD4989g 試験の10 mg/kg，15 mg/kg，20 mg/kg 投与群の薬物動態採血データ（162例1326ポイント）を用いて母集団薬物動態モデルを構築し，体重あたりの投与量から固定用量移行の妥当性を検討した。Genentech 社が過去に実施した臨床試験における癌患者の体重データを用いて，各投与群で1000例ずつのシミュレーションを実施した結果，15 mg/kg（3週1回投与）が1200 mg/body（3週1回投与）と同程度の曝露量となることが示唆され，PCD4989g 試験の拡張ステージ及び第 II 相臨床試験以降における1200 mg/body（3週1回投与）を推奨用量とした（図 2.7.2.3.2-1）。

図 2.7.2.3.2-1 固定用量（1200 mg）又は体重あたり（15 mg/kg）投与時のシミュレーションにおける AUC，C_{max}，C_{trough} の箱ひげ図



AUC = area under the curve; C_{max} = maximum concentration; C_{trough} (C_{tr})= concentration at trough; q3w = every 3 weeks;
Notes: This figure is based on a preliminary model from Study PCD4989g.
Solid line: Median model-predicted AUC (left), C_{max} (center), and C_{trough} (right) following 15 mg/kg q3wk.
Upper dashed line: Median model-predicted AUC (left), C_{max} (center), and C_{trough} (right) following 20 mg/kg q3wk (1.33-fold elevation).
Lower dashed line: C_{trough} target (6 µg/mL).

過去に国内で実施した日本人肺癌患者を対象とした臨床試験における体重の平均値は59.24 kg であり，シミュレーションによると日本人を対象とした1200 mg/body 投与時の曝露量は，外国人15 mg/kg 投与時に比べ中央値で約20%（C_{trough} で1.24倍，AUC で1.19倍）上昇することが予想された。ただし，外国人の20 mg/kg 投与時の曝露量は外国人の15 mg/kg 投与時に比べて約33%上昇すると推定されていることから，日本人の1200 mg/body 投与時は，外国人の20 mg/kg 投与時よりも曝露量が低くなることが予想された。

更に，PCD4989g 試験，JO28944試験において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みられていないことから，日本人被験者への1200 mg/body 投与は安全性上の問題はないと考え，BIRCH 試験における日本人の用量は，外国人と同様の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。

2.7.2.3.3 1200 mg/body 投与時の薬物動態の比較

1200 mg/body 投与が行われた BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，OAK 試験における Cycle 1 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2.7.2.3.3-1に示すとおりとなった。定常状態に到達していると考えられる Cycle 7 Day 21における平均値は181～225 μg/mL で，標準偏差は84.8～99.4 μg/mL であり，試験間で大きく異ならなかった。

表 2.7.2.3.3-1 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］

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では，PCD4989g 試験の内，1 mg/kg から20 mg/kg 及び1200 mg/body が投与され薬物動態評価が可能な症例及び JO28944試験の2試験から得られた472例4563ポイントの血清中アテゾリズマブ濃度を用いて，母集団薬物動態モデル（PPK モデル）を構築した。各試験の症例数と血清中アテゾリズマブ濃度のポイント数を表 2.7.2.3.4-1に示した。

表 2.7.2.3.4-1 母集団薬物動態解析に用いた各試験の症例数及び血清中アテゾリズマブ濃度のポイント数

試験番号	症例数	血清中アテゾリズマブ濃度のポイント数
PCD4989g 試験	466例	4461
JO28944試験	6例	102

［5.3.3.5-1 Table 4-3を改変］

2.7.2.3.4.1 母集団薬物動態モデル（PPK モデル）の構築

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た。

年齢，体重，アルブミン，ビリルビン，AST，ALT，eGFR，クレアチニンクリアランス，腫瘍量（Tumor burden），性別，ECOG Performance status（PS），人種，実施国，ATA 発現有無，

PD-L1発現量（IC スコア，TC スコア），製剤（ *C1 用製剤, *C2 用製剤），脳転移有無，肝転移有無，内臓転移有無，転移巣数，癌腫を用いて共変量探索を実施した。

その結果，アルブミン，ATA 発現有無，腫瘍量，体重がクリアランスに対する共変量，アルブミン，体重，性別が中央コンパートメントの分布容積に対する共変量，性別が末梢コンパートメントの分布容積に対する共変量となることが示唆された。

その他の変数については共変量としては検出されなかった。

なお，統計学的に ATA 発現は共変量として認められたものの，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。

最終モデルにおける薬物動態パラメータは，クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積が0.200 L/day，3.28 L，定常状態における分布容積及び半減期が6.91 L，27日であった。

2.7.2.3.4.2 母集団薬物動態モデル（PPK モデル）の外部バリデーション

国内，海外第 I 相臨床試験で構築された PPK モデル（2.7.2.3.4.1）に対して，第 II 相臨床試験（BIRCH，POPLAR，FIR）の血清中アテゾリズマブ濃度を用いて外部バリデーションを実施し，曝露量と反応性の解析（Exposure-Response 解析）を実施した。また，第 III 相臨床試験（OAK）の血清中アテゾリズマブ濃度を用いて，外部バリデーションを実施し，Exposure-Response 解析を実施した。

2.7.2.3.4.2.1 第 II 相臨床試験を用いた外部バリデーション

3種の第 II 相臨床試験で本剤が投与され，血清中アテゾリズマブ濃度が得られた920例3891ポイントのデータを用いて，国内，海外第 I 相臨床試験で構築された PPK モデルの外部バリデーションを実施した。各臨床試験別の症例数，採血ポイント数は，表 2.7.2.3.4.2.1-1に示した。

表 2.7.2.3.4.2.1-1 外部バリデーションに用いた第 II 相臨床試験の症例数及び血清中アテゾリズマブ濃度のポイント数

試験名称	PK 評価例数	サンプル数
BIRCH	652 Cohort1:138 Cohort2:263 Cohort3:251	2846 Cohort1:626 Cohort2:1145 Cohort3:1075
FIR	128 Cohort1:31 Cohort2:84 Cohort3:13	403 Cohort1:104 Cohort2:259 Cohort3:40
POPLAR	140	642
合計	920	3891

［5.3.3.5-2 Table 4-1を改変］

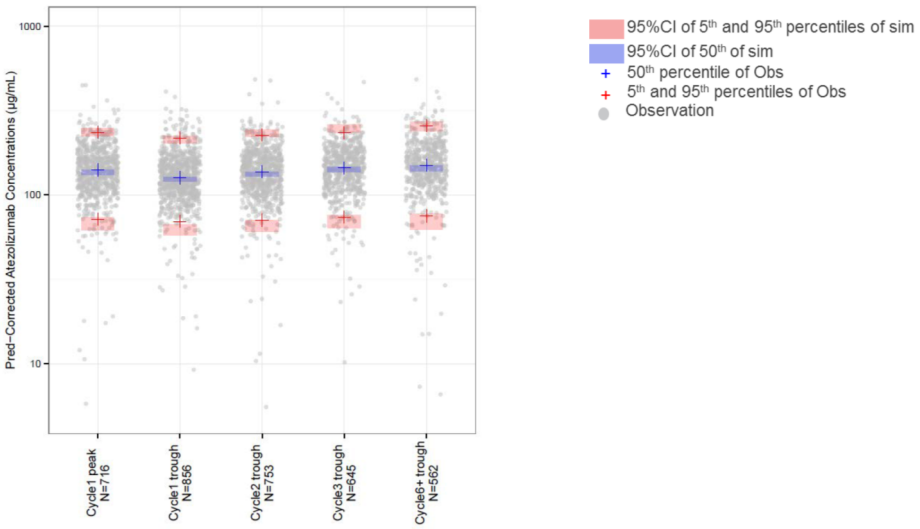
3試験分のデータに対して PPK モデルを用いて外部バリデーションを行った結果，第 I 相臨床試験で構築された最終モデルに追加又は除外された共変量は存在しなかった。

Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）を行った結果を図 2.7.2.3.4.2.1-1に示した。3試験においては，pcVPC の結果より，本 PPK モデルはすべてのサイクルの C_{max}，C_{min} を予測できていると考えられた。

試験別では，BIRCH と FIR の結果は合致していたが，POPLAR は CL と V_1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

（Exposure-Response）に影響を及ぼすほどではないと考えられた。

図 2.7.2.3.4.2.1-1 BIRCH 試験，FIR 試験，POPLAR 試験の全データを用いた Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）の結果



［5.3.3.5-2 Figure4-2を再掲］

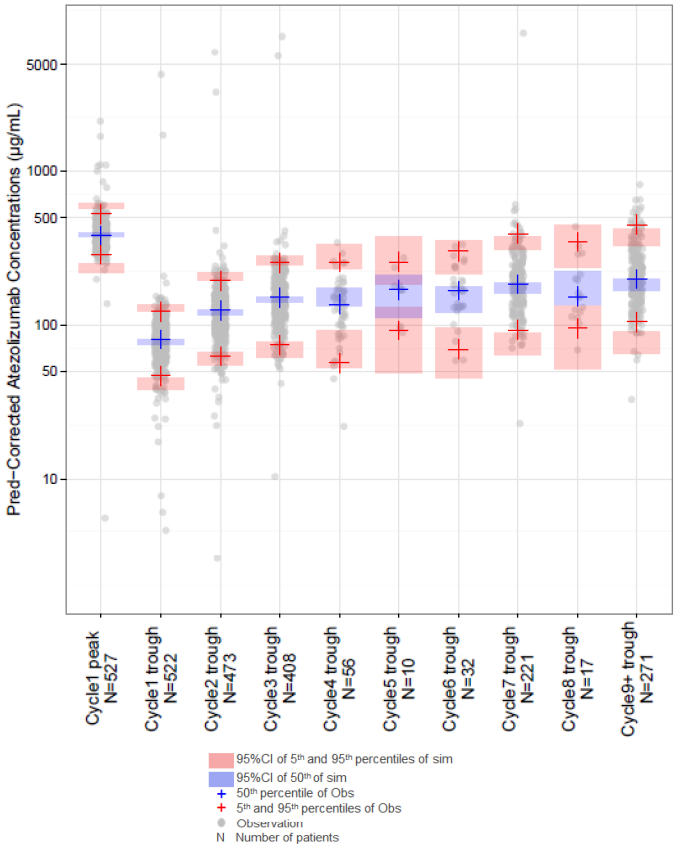
2.7.2.3.4.2.2 第 III 相臨床試験を用いた外部バリデーション

第 III 相臨床試験（OAK 試験）で本剤が投与され，血清中アテゾリズマブ濃度が得られた596例2754ポイントのデータを用いて，国内，海外第 I 相臨床試験で構築された母集団薬物動態モデルの外部バリデーションを実施した。

OAK 試験のデータに対して PPK モデルを用いて外部バリデーションを行った結果，第 I 相臨床試験で構築された最終モデルに新たに追加された共変量は存在しなかった。ただし，性別がクリアランス，アルブミンがクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する共変量から除外された。

pcVPC を行った結果を図 2.7.2.3.4.2.2-1に示した。pcVPC の結果より，本 PPK モデルはすべてのサイクルの C_{max}，C_{min} を予測できていると考えられた。

図 2.7.2.3.4.2.2-1 OAK 試験のデータを用いた Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）の結果



［5.3.3.5-3 Figure 4-2を再掲］

2.7.2.3.5 曝露量と反応性の関係

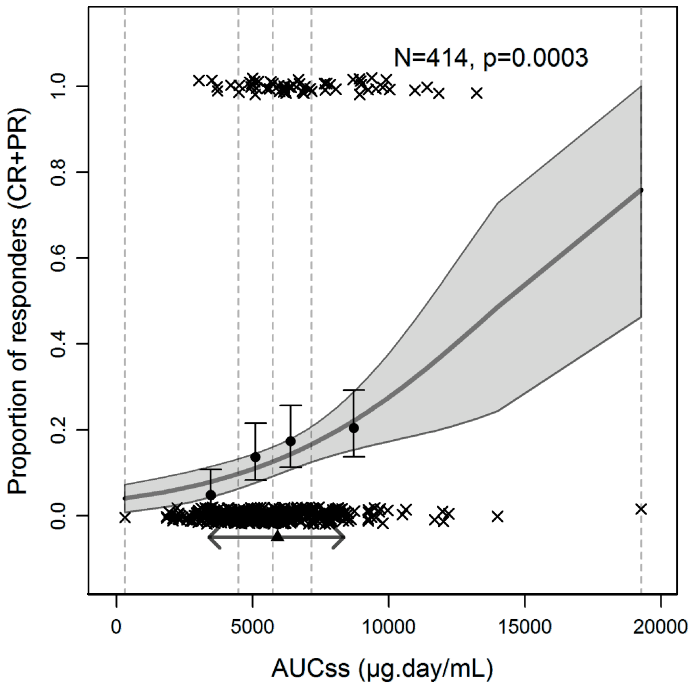
有効性について，OAK 試験での評価結果，安全性については，FIR 試験，POPLAR 試験，BIRCH 試験，PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホート及び OAK 試験を対象に，曝露量との関係性の解析を実施した。なお，曝露量は PPK モデルから推測した個々の薬物動態パラメータ（CL）を用いて，初回投与量/CL で AUC_{ss} を推定した。

2.7.2.3.5.1 曝露量と有効性の関係（OAK 試験）

曝露量と有効性の解析には，OAK 試験の曝露量と奏効率（RECIST Ver.1.1）との関係性についてロジスティック回帰により検討した。

定常状態における AUC を曝露量として，奏効率との関係を図 2.7.2.3.5.1-1に示した。奏効率は，曝露量依存的に上昇すると示唆された。

図 2.7.2.3.5.1-1 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.

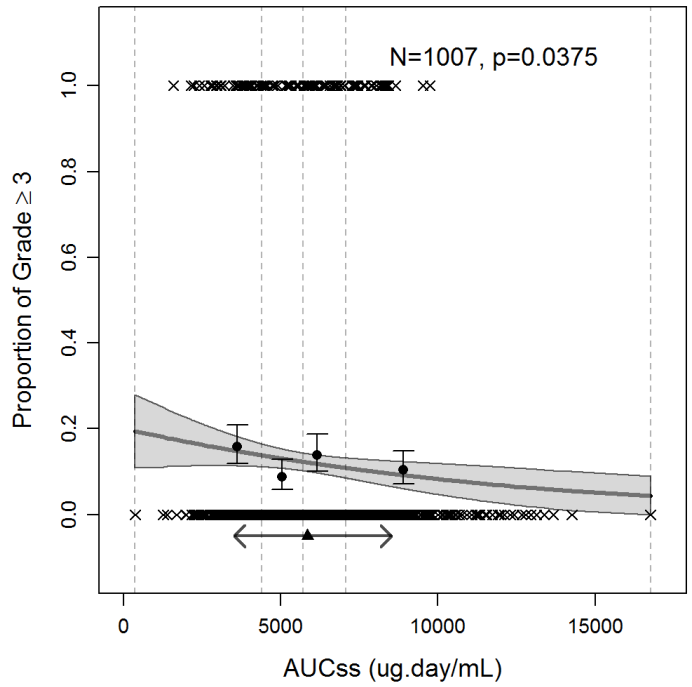
［5.3.5.3-4 Figure 4-1を再掲］

2.7.2.3.5.2 曝露量と安全性の関係（BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）及び OAK 試験）

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）及び OAK 試験における CTCAE でグレード3～5の有害事象発現有無について，曝露量との関連性をロジスティック解析により検討した。

BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験の曝露量とグレード3～5の有害事象発現有無の関係について図 2.7.2.3.5.2-1に示し，OAK 試験の曝露量とグレード3～5の有害事象発現有無の関係を図 2.7.2.3.5.2-2に示した。それぞれ，曝露量とグレード3～5の有害事象発現に関連性はみられなかった。

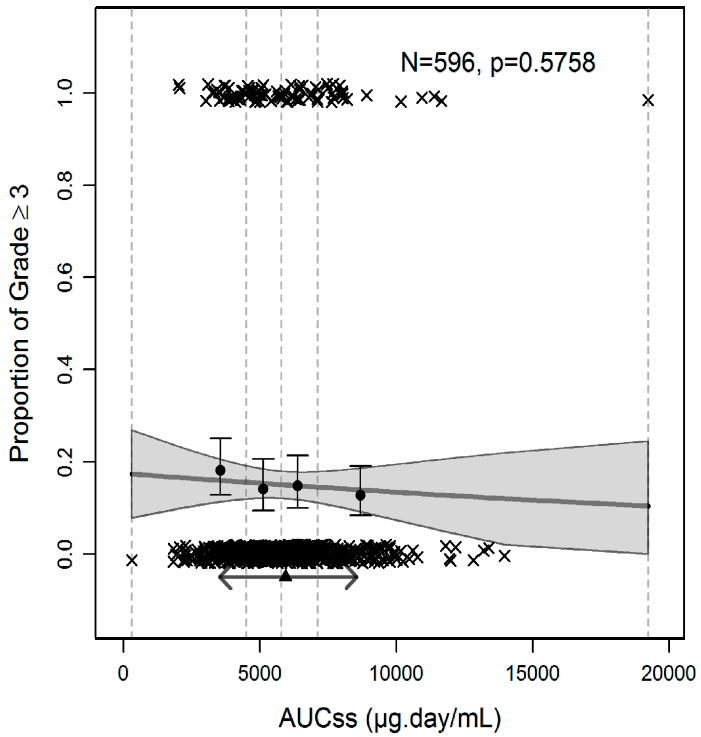
図 2.7.2.3.5.2-1 BIRCH 試験，POPLAR 試験，FIR 試験，PCD4989g 試験（非小細胞肺癌コホート）における曝露量（AUC_{ss}）とグレード3～5の有害事象発現有無の関係



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 2.7.2.3.5.2-2 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］

2.7.2.3.6 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）。

2.7.2.3.6.1 肝機能障害における薬物動態

母集団薬物動態解析の結果，ビリルビン，AST，ALT，肝転移の有無は，薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択されなかった。また，母集団薬物動態において肝機能を表2.7.2.3.6.1-1に示すカテゴリーに分類したところ，肝機能が正常な患者（n = 401）の CL は0.208 L/day，軽度肝機能障害患者（n = 71）は0.210 L/day で大きく異ならないことから，軽度肝機能障害患者に対して本剤の用量調節を実施する必要はないと考えた。一方で中等度，重度肝機能患者に対しての安全性，有効性は確立していない。

表 2.7.2.3.6.1-1 検査値による肝機能障害分類

カテゴリー	検査値
Normal （正常）	ビリルビン ≤upper limit of normal (ULN) AST ≤ ULN
Mild （軽度）	ビリルビン：1.0 × ULN から1.5 × ULN or AST > ULN and ビリルビン ≤ ULN
Moderate （中等度）	ビリルビン：1.5 × ULN から3.0 × ULN AST：規定なし
Severe （重度）	ビリルビン > 3.0 × ULN AST：規定なし

［5.3.3.5-1 Table 4-13を改変］

2.7.2.3.6.2 腎機能障害における薬物動態

母集団薬物動態解析の結果，eGFR，クレアチニンクリアランスは，薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択されなかった。また，母集団薬物動態解析において，腎機能を表2.7.2.3.6.2-1に示すカテゴリーに分類したところ，腎機能正常な患者（n = 140）の CL は0.212 L/day，軽度腎機能障害患者（n = 208）は0.210 L/day，中等度腎機能障害患者（n = 116）は0.202 L/day，重度腎機能障害患者（n = 8）は0.202 L/day で大きく異ならないことから，腎機能障害により本剤の用量調節を実施する必要はないと考えた。

表 2.7.2.3.6.2-1 検査値による腎機能障害分類

カテゴリー	検査値
Normal （正常）	eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2
Mild （軽度）	60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2
Moderate （中等度）	30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2
Severe （重度）	eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2

［5.3.3.5-1 Table 4-12を改変］

2.7.2.3.7 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。

2.7.2.3.8 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，トラフ濃度推移からも薬物動態に民族差がないことが確認された（2.7.2.2.3.3(2)，2.7.2.2.3.4(2)）。

2.7.2.3.9 薬物間相互作用

薬物間相互作用試験は実施していない。

2.7.2.3.10 抗薬物抗体（ATA）

2.7.2.3.10.1 ATA による影響

2.7.2.3.10.1.1 ATA 発現状況

PCD4989g 試験，BIRCH 試験，FIR 試験，POPLAR 試験及び OAK 試験で免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.3.10.1.1-1に示した。本剤投与後に ATA 発現は30.4～54.1%にみられたが，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も ATA 発現症例は非発現症例に比べてクリアランスが16%程度大きくなると推定されたが，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。なお，ATA 発現時の有効性及び安全性の詳細については，それぞれ2.7.3.5及び2.7.4.3.2に示した。

表 2.7.2.3.10.1.1-1 本剤投与前及び投与後の ATA 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
Baseline					
Baseline evaluable patients	458	639	140	136	593
No. of patients positive for ATA	14 (3.1%)	34 (5.3%)	11 (7.9%)	2 (1.5%)	21 (3.5%)
No. of patients negative for ATA	444 (96.9%)	605 (94.7%)	129 (92.1%)	134 (98.5%)	572 (96.5%)
Post-Baseline					
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%)
Treatment-induced[a] ATA	136	227	70	64	171
Treatment-enhanced[b] ATA	3	13	3	2	1
No. of patients negative for ATA	300 (68.3%)	384 (61.5%)	62 (45.9%)	63 (48.8%)	393 (69.6%)
Treatment-unaffected[c] ATA	10	19	8	0	19
No. of ATA-positive patients with transient[d] ATA	98 (72.1%)	174 (76.7%)	54 (77.1%)	45 (70.3%)	98 (57.3%)
No. of ATA-positive patients with persistent[e] ATA	38 (27.9%)	53 (23.3%)	16 (22.9%)	19 (29.7%)	73 (42.7%)

ATA = anti-therapeutic antibodies

Note: See Shankar et al. (2014) for further details on the definition of treatment-induced, treatment-enhanced, transient, and persistent ATA.

a Treatment-induced ATAs = Patients who had a baseline-negative ATA result who developed anti-atezolizumab antibodies at any time after initial drug administration.

b Treatment-enhanced ATAs = Patients who had a baseline-positive ATA result in whom the assay signal was enhanced (greater than baseline titer by ≥ 0.60 titer units) at any time after initial drug administration.

c Treatment-unaffected ATAs = Patients who had a baseline-positive ATA result in whom the assay signal was not enhanced (not greater than baseline titer by ≥ 0.60 titer units) at any time after initial drug administration. These patients are considered post-baseline negative for ATAs.

d Transient ATA = Treatment-induced ATA positive result detected (a) at only one post-baseline sampling timepoint (excluding last timepoint) OR (b) at 2 or more timepoints during treatment where the first and last ATA positive samples are separated by a period of < 16 weeks, irrespective of any negative samples in between

e Persistent ATA = Treatment-induced ATA positive result detected (a) at the last post-baseline sampling timepoint OR (b) at 2 or more timepoints during treatment where the first and last ATA positive samples are separated by a period ≥ 16 weeks, irrespective of any negative samples in between.

［5.3.3.2-1 Table 60，5.3.5.2-1 Table 83，5.3.5.1-2 Table 84，5.3.5.2-2 Table 45，5.3.5.1-1 Table 94を改変］

2.7.2.3.10.1.2 ATA 発現症例における中和抗体の発現状況

PCD4989g 試験，BIRCH 試験，POPLAR 試験及び FIR 試験において ATA の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検討した。中和抗体の発現結果を表2.7.2.3.10.1.2-1に示した。中和抗体の発現がみられ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。

表 2.7.2.3.10.1.2-1 投与後に ATA 発現がみられた症例における中和抗体の発現状況

	PCD4989g	BIRCH	POPLAR	FIR
Total number of ATA positive samples tested	276	501	182	127
Number of NAb positive samples	11	0	0	1
Number of NAb negative samples	13	28	11	2
Number of NAb indeterminate samples	252	473	171	124

Nab: neutralizing antibody

［5.3.3.2-1 p.11772，5.3.5.2-1 p.7967，5.3.5.1-2 p.4938，5.3.5.2-2 p.2618より作成］

2.7.2.4 特別な試験

本剤の特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

なし。