

**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）)
[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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
bTMB	blood tumor mutation burden	血液検体中の腫瘍の遺伝子変異量
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum or plasma concentration	最高血清中/血漿中濃度
C _{min}	Minimum serum or plasma concentration	最低血清中/血漿中濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
EU	European Union	欧州連合
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
ITT	intent-to-treat	—
IxRS	interactive web/voice response system	インタラクティブ音声／ウェブ応答システム
OS	overall survival	全生存期間
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	—
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
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
SOC	system organ class	器官別大分類

目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価.....	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1 背景.....	5
2.5.1.1.1 小細胞肺癌の疫学.....	5
2.5.1.1.2 進展型小細胞肺癌の治療の現状と課題.....	5
2.5.1.2 臨床開発計画.....	7
2.5.1.2.1 海外臨床開発計画.....	7
2.5.1.2.2 国内臨床開発計画.....	7
2.5.1.3 臨床データパッケージ.....	7
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守.....	7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	7
2.5.2.1 製剤開発過程.....	7
2.5.2.2 分析法.....	8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	8
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた試験.....	8
2.5.3.2 健康成人での薬物動態.....	8
2.5.3.3 患者での薬物動態.....	8
2.5.3.3.1 GO30081 試験.....	8
2.5.3.4 用法用量設定の妥当性.....	10
2.5.3.5 母集団薬物動態モデルの外部バリデーション.....	11
2.5.4 有効性の概括評価.....	11
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略.....	11
2.5.4.2 有効性の結果.....	12
2.5.4.2.1 試験対象集団.....	12
2.5.4.2.2 OS.....	12
2.5.4.2.3 PFS.....	15
2.5.4.2.4 奏効率及び奏効期間.....	18
2.5.4.2.5 無増悪生存割合及び生存割合.....	18
2.5.4.2.6 患者報告に基づく肺癌症状の悪化までの期間.....	18
2.5.4.2.7 日本部分集団の有効性の結果.....	18
2.5.4.2.7.1 試験対象集団（日本部分集団）.....	18
2.5.4.2.7.2 OS（日本部分集団）.....	19
2.5.4.2.7.3 PFS（日本部分集団）.....	19
2.5.4.2.7.4 奏効率及び奏効期間（日本部分集団）.....	20
2.5.4.2.7.5 無増悪生存割合及び生存割合（日本部分集団）.....	20

2.5.4.3	有効性成績のまとめ	21
2.5.5	安全性の概括評価	21
2.5.5.1	安全性の結果概要	21
2.5.5.2	全般的な曝露状況	22
2.5.5.3	比較的良好にみられる有害事象	24
2.5.5.4	死亡	26
2.5.5.5	その他の重篤な有害事象	27
2.5.5.6	治験薬の投与中止に至った有害事象	27
2.5.5.7	治験薬の投与量変更（休薬又は減量）に至った有害事象	27
2.5.5.8	器官別又は症候群別有害事象の解析	28
2.5.5.9	日本部分集団の安全性の結果	30
2.5.5.10	市販後データ	33
2.5.5.11	安全性成績のまとめ	33
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	34
2.5.6.1	治療の背景	34
2.5.6.1.1	疾患又は症状	34
2.5.6.1.2	現行の治療	34
2.5.6.2	ベネフィット	34
2.5.6.3	リスク	35
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	36
2.5.7	参考文献	36

2.5 臨床に関する概括評価

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、アテゾリズマブ）は、Programmed death-ligand 1を標的とするヒト化免疫グロブリン G1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である。

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とし、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を比較する第 I/III 相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照臨床試験（GO30081試験）を実施した。その結果、本剤と化学療法との併用療法で高い有効性及び忍容性が示された。また、GO30081試験の日本部分集団でも本剤と化学療法との併用療法で有効性が期待され、忍容性が確認された。

これらの結果に基づき、本剤の小細胞肺癌に対する適応を追加する目的で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 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2018年の年間罹患数は209.4万人（男性136.9万人，女性72.5万人）¹⁾、本邦では2017年の年間罹患数は12.9万人（男性8.7万人，女性4.2万人）²⁾と予測されている。また、肺癌の年間死亡数は世界で176.1万人（男性118.5万人，女性57.6万人，2018年）¹⁾、本邦で7.8万人（男性5.6万人，女性2.2万人，2017年）²⁾と予測され、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。小細胞肺癌は全肺癌の多くとも20%程度³⁾⁻⁶⁾であり、本邦の罹患数は多くても約2.6万人と推計される。小細胞肺癌は腫瘍の増殖が迅速なこと，早期に広範な転移が生じることを特徴とする⁷⁾。小細胞肺癌の病期分類では，TNM 分類とともに，内科的治療の選択時には限局型小細胞肺癌と進展型小細胞肺癌の2段階の分類が汎用されている。限局型小細胞肺癌は化学療法及び放射線療法で治療可能であり，長期生存が得られる可能性もある。しかしながら，小細胞肺癌の大半（60%～70%）は進展型小細胞肺癌として診断されるため，長期生存が得られることはまれであり^{8),9)}，5年生存率は約2.8%と報告されている¹⁰⁾。

2.5.1.1.2 進展型小細胞肺癌の治療の現状と課題

進展型小細胞肺癌の一次治療では，国内外ともに白金製剤とエトポシド又はイリノテカンの併用療法が推奨されている。

National Comprehensive Cancer Network ガイドラインでは，患者の performance status にかかわらず，白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン） + エトポシド併用療法を標準療法，カルボプラチン + イリノテカン併用療法を選択肢の1つとしている¹¹⁾。欧州臨床腫瘍学会ガイドラインでは，進展型の用語は使用しないものの，相当する病期に対して，白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン） + エトポシド併用療法を最も推奨度が高い治療法として推奨している¹²⁾。

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン¹³⁾では，患者の Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）及び年齢に応じた薬物療法が推奨されている（表 2.5.1.1.2-1参照）。

表 2.5.1.1.2-1 本邦で進展型小細胞肺癌の一次治療に推奨される薬物療法

患者背景		薬物療法	推奨度
ECOG PS 0～2		シスプラチン + イリノテカン	1A
70歳以下		シスプラチン + エトポシド	2A
ECOG PS 0～2 71歳以上	シスプラチン一括投与可能	シスプラチン + エトポシド	1B
	シスプラチン一括投与困難	カルボプラチン + エトポシド あるいは シスプラチン（分割投与） + エトポシド	1C
ECOG PS 3		カルボプラチン + エトポシド あるいは シスプラチン（分割投与） + エトポシド	2C
ECOG PS 4		推奨なし	

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status

推奨度（推奨の強さ：1 = 強い，2 = 弱い）（エビデンスの強さ：A = 高い，B = 中等度，C = 弱い）

[参考文献¹³⁾より作成]

進展型小細胞肺癌は、化学療法を用いた一次治療に対して高い感受性を示す。進展型小細胞肺癌患者を対象とし、一次治療としての白金製剤 + エトポシドを評価した第 II 相又は第 III 相ランダム化臨床試験では、奏効率は44%～73%と高かった（表 2.5.1.1.2-2参照）。また、これらの臨床試験、シスプラチン併用療法とカルボプラチン併用療法を比較したランダム化臨床試験¹⁴⁾、及び両併用療法を比較した4つのランダム化臨床試験のメタアナリシス〔シスプラチン併用療法、カルボプラチン併用療法の有効性はそれぞれ、奏効率が67%、66%、無増悪生存期間（PFS）の中央値が5.5カ月、5.3カ月、全生存期間（OS）の中央値が9.6カ月、9.4カ月〕¹⁵⁾の結果から、両併用療法の有効性が同等であることが示唆された。しかしながら、PFS 中央値は4～8カ月、OS 中央値は9～11カ月といまだに短く、大半の患者は再発により死亡する^{7),16)}。したがって、進展型小細胞肺癌ではより効果の高い新たな治療選択肢に対して医療上の必要性が極めて高い。

表 2.5.1.1.2-2 前治療歴のない進展型小細胞肺癌患者を対象としたランダム化臨床試験

	白金製剤の用量	エトポシドの用量	奏効率 (%)	PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)
Roth et al. 1992 ¹⁷⁾	シスプラチン20 mg/m ² , Day 1～5	80 mg/m ² , Day 1～5	61%	4.3	8.6
Pujol et al. 2001 ¹⁸⁾	シスプラチン100 mg/m ² , Day 2	100 mg/m ² , Day 1～3	61%	6.3	9.3
Noda et al. 2002 ¹⁹⁾	シスプラチン80 mg/m ² , Day 1	100 mg/m ² , Day 1～3	68%	4.8	9.4
Eckardt et al. 2006 ²⁰⁾	シスプラチン80 mg/m ² , Day 1	100 mg/m ² , Day 1～3	69%	6.3	10.1
Hanna et al. 2006 ²¹⁾	シスプラチン60 mg/m ² , Day 1	120 mg/m ² , Day 1～3	44%	4.6	10.2
Okamoto et al. 2007 ¹⁴⁾	シスプラチン25 mg/m ² , Day 1～3	80 mg/m ² , Day 1～3	73%	4.7	9.9
Okamoto et al. 2007 ¹⁴⁾	カルボプラチン AUC 5, Day 1	80 mg/m ² , Day 1～3	73%	5.2	10.6
Rudin et al. 2008 ²²⁾	カルボプラチン AUC 5, Day 1	80 mg/m ² , Day 1～3	60%	7.6	10.6
Socinski et al. 2009 ⁸⁾	カルボプラチン AUC 5, Day 1	100 mg/m ² , Day 1～3	52%	5.4	10.6
Nagel et al. 2011 ²³⁾	カルボプラチン AUC 6, Day 1	120 mg/m ² , Day 1～3	67%	7.0	11.0
Schmittl et al. 2011 ²⁴⁾	カルボプラチン AUC 5, Day 1	140 mg/m ² , Day 1～3	52%	6.0	9.0

AUC = 血中薬物濃度-時間曲線下面積；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外臨床開発計画

F. Hoffmann-La Roche 社及び Genentech 社（Roche/Genentech 社）は、第 Ia 相臨床試験（PCD4989g 試験）及び第 Ib 相臨床試験（GP28328試験）の結果を踏まえ、全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象として、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を比較する第 I/III 相臨床試験（GO30081試験）を2016年6月より開始した。

GO30081試験の結果、本剤と化学療法との併用療法で高い有効性及び忍容性が示されたことから、Roche/Genentech 社は、米国では2018年9月に小細胞肺癌を対象とした承認申請を行い、翌年3月に承認を取得した。また、欧州連合（EU）では2018年10月に小細胞肺癌を対象とした承認申請を行った。

2.5.1.2.2 国内臨床開発計画

本邦では、2016年8月から GO30081試験に参加した。GO30081試験の日本部分集団でも試験全体と一貫した有効性及び忍容性が確認されたことから、これらの結果に基づき承認申請を行うこととした。

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。

本申請の評価資料として、GO30081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>
国内 及び 海外	GO30081	I/III (Roche /Genentech 社)	ランダム 化 二重盲検 2群	全身療法 未治療の 進展型小 細胞肺癌 患者	試験全体: 403 日本: 42	本剤併用群: 本剤 1200 mg/body カルボプラチン AUC 5 エトポシド 100 mg/m ² プラセボ併用群: プラセボ カルボプラチン AUC 5 エトポシド 100 mg/m ²	PFS OS	5.3.5.1-1 <評価>

AUC = 血中薬物濃度-時間曲線下面積；OS = 全生存期間；PFS = 無増悪生存期間

^a: 21日を1サイクルとし、本剤、プラセボ及びカルボプラチンは各サイクルの Day 1に、エトポシドは各サイクルの Day 1,2,3に点滴静脈内投与した。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の 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。本邦では、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 製剤開発過程

GO30081試験で使用された製剤は、国内市販製剤及び海外市販製剤と同一処方である。なお、製剤の詳細は、初回申請である非小細胞肺癌の申請資料2.7.1.1.1に記載した。

2.5.2.2 分析法

ヒト血清中アテゾリズマブ濃度の分析法、ヒト血清中抗薬物抗体の分析法は、初回申請である非小細胞肺癌の申請資料2.7.1.1.2に記載した方法と同一である。

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 GO30081試験

海外及び国内における全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象として、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を、多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照試験で検討した。用法・用量は、21日を1サイクルとし、導入療法期間（Cycles 1～4）では各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body 又はプラセボ、カルボプラチン AUC 5 mg/mL・min 及びエトポシド100 mg/m²を、Day 2及びDay 3にエトポシド 100 mg/m²を3週に1回投与した。導入療法終了後、本剤1200 mg/body 又はプラセボの3週に1回投与による維持療法を継続した。

初回投与147日後における血清中アテゾリズマブの C_{min} の平均値（標準偏差）は186（73.5）µg/mL であった（2.7.2.2.3.1(1)参照）。初回申請である非小細胞肺癌の血清中アテゾリズマブの C_{min}（平均値：181～225 µg/mL，標準偏差：84.8～99.4 µg/mL，アテゾリズマブの非小細胞肺癌の申請資料 表2.7.2.3.3-1）と大きく異ならず、癌腫の違い及びカルボプラチン + エトポシドの併用によるアテゾリズマブの薬物動態への影響はみられなかった。

日本人と外国人の血清中アテゾリズマブ濃度は、表 2.5.3.3.1-1及び図 2.5.3.3.1-1に示すとおり民族差はみられなかった。なお、本申請資料では日本の実施医療機関で登録された被験者を日本人とした。

表 2.5.3.3.1-1 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 ¹	Time ² (day)	N ³	Mean (µg/mL)	SD (µg/mL)	GM (µg/mL)	GM %CV	Min (µg/mL)	Med (µg/mL)	Max (µg/mL)
Japanese	C1D1	0.0625	20	447	105	429	33.5	126	451	618
	C1D21	21	20	93.3	14.6	92.2	16.0	65.0	95.7	121
	C2D21	42	20	137	31.1	133	25.9	60.2	138	213
	C3D21	63	19	162	46.9	157	26.1	116	142	280
	C7D21	147	9	213	53.7	207	25.3	141	192	296
Non-Japanese	C1D1	0.0625	165	382	137	243	828	0.030	390	779
	C1D21	21	154	78.9	33.4	69.3	90.3	0.030	74.8	275
	C2D21	42	146	118	54.2	109	40.7	33.0	112	528
	C3D21	63	137	135	57.0	115	110	0.030	124	333
	C7D21	147	79	183	75.0	167	45.8	49.1	174	364

SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum.

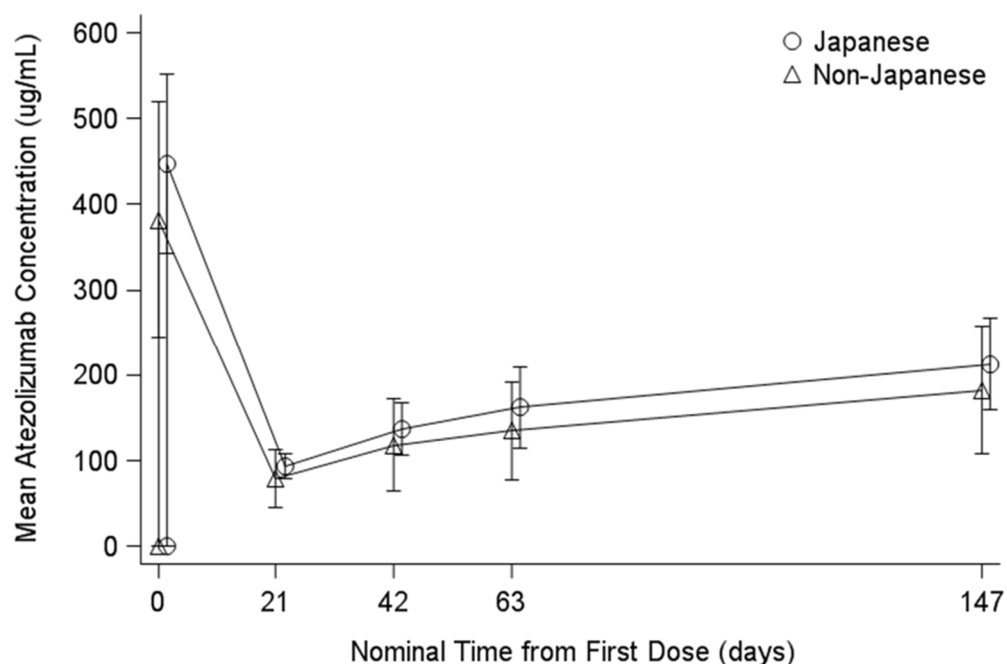
¹ Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose Cycle 2 is C1D21, predose Cycle 3 is C2D21 etc.

² Time = nominal time from first dose.

³ N = number of patients included in summary statistics.

[表2.7.2.2.3.1-2を再掲]

図 2.5.3.3.1-1 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（平均値 ± 標準偏差）



[図2.7.2.2.3.1-2を再掲]

初回投与42日後の血漿中カルボプラチンの C_{max} の平均値（標準偏差）は本剤併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ11300（5090）ng/mL 及び13900（3590）ng/mL であった。 C_{min} の平均値（標準偏差）は、本剤併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ126（48.1）ng/mL 及び144（58.3）ng/mL であった。本剤併用群とプラセボ併用群を比較して、本剤の併用によるカルボプラチンの薬物動態への影響はみられなかった（2.7.2.2.3.1(3)参照）。

初回投与42日後の血漿中エトポシドの C_{max} の平均値（標準偏差）は本剤併用群及びプラセボ併用群でそれぞれ17700（3600）ng/mL 及び16600（2180）ng/mL であった。本剤併用群とプラセボ併用群を比較して、本剤の併用によるエトポシドの薬物動態への影響はみられなかった（2.7.2.2.3.1(4)参照）。

抗薬物抗体（ADA）の発現は、本剤投与前で4/196例（2.0%）、本剤投与後で35/188例（18.6%）にみられた（2.7.2.4.1.1.1参照）。ADA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度を表2.5.3.3.1-2及び図 2.5.3.3.1-2に示した。

初回投与147日後における血清中アテゾリズマブの C_{min} の平均値（標準偏差）は、ADA 陽性集団では144（55.4） μ g/mL、ADA 陰性集団では193（74.2） μ g/mL であった。

表 2.5.3.3.1-2 アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回投与時の ADA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

ADA status	Visit ¹	Time ² (day)	N ³	Mean (µg/mL)	SD (µg/mL)	GM (µg/mL)	GM %CV	Min (µg/mL)	Med (µg/mL)	Max (µg/mL)
Positive	C1D1	0.0625	34	404	83.4	395	21.7	237	396	577
	C1D21	21	33	81.8	44.1	73.8	46.2	34.7	73.2	275
	C2D21	42	30	108	33.5	103	33	56	110	173
	C3D21	63	28	126	50.4	108	79.3	6.88	130	212
	C7D21	147	14	144	55.4	135	40	65.9	137	261
Negative	C1D1	0.0625	144	389	136	262	628	0.03	393	779
	C1D21	21	141	80.3	28.7	71.1	92.8	0.03	79.5	156
	C2D21	42	136	123	55.3	114	40.9	33	115	528
	C3D21	63	128	141	57.4	122	107	0.03	130	333
	C7D21	147	74	193	74.2	179	43.9	49.1	186	364

ADA = anti-drug antibodies; SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum.

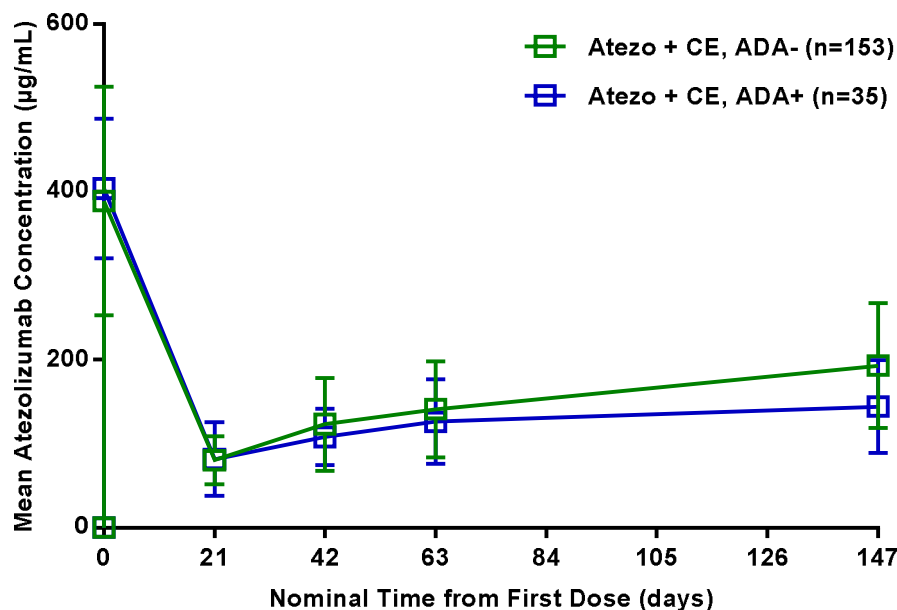
¹ Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1, etc. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion, predose Cycle 3 is C2D21 etc.

² Time = nominal time from first dose.

³ N = number of patients included in summary statistics.

[表2.7.2.4.1.1.2-1を再掲]

図 2.5.3.3.1-2 アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回投与時の ADA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



ADA = anti-drug antibodies; Atezo + CE = atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide

[図2.7.2.4.1.1.2-1を再掲]

2.5.3.4 用法用量設定の妥当性

本剤1200 mg を3週に1回投与する用法用量は、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反復投与した第1a相臨床試験であるPCD4989g試験のカットオフデータを用いたModeling & Simulationにより設定した。詳細は、初回申請である非小細胞肺癌での申請資料2.7.2.3.2に記載した。

2.5.3.5 母集団薬物動態モデルの外部バリデーション

海外及び国内第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験, JO28944試験）で構築した母集団薬物動態モデル（詳細は初回申請の非小細胞肺癌での申請資料2.7.2.3.4を参照）に対して、GO30081試験で得られた血清中アテゾリズマブ濃度（192例940ポイント）を用いて、外部バリデーションを実施した。その結果、本モデルは進展型小細胞肺癌患者の血清中アテゾリズマブ濃度を十分に表現できていると考えられた。また、薬物動態に影響を及ぼす可能性のある新たな共変量及び除外された共変量は存在しなかった（2.7.2.3.1.1参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

小細胞肺癌患者に対する本剤の有効性は、GO30081試験（データカットオフ日：2018年4月24日）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

(1) 治験デザイン概要

GO30081試験は、全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とし、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした第 I/III 相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照臨床試験である。適格とされた被験者を、インタラクティブ音声／ウェブ応答システム（IxRS）を介して、層別置換ブロック法により、本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用群（以下、本剤併用群）又はプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用群（以下、プラセボ併用群）のいずれかに1：1でランダム割付けした。割付因子として、性別（男性 vs.女性）、ECOG PS（0 vs. 1）及び脳転移の有無（あり vs.なし）を用いた。治験依頼者及びその代理人、主治医を含む実施医療機関の担当者及び被験者に対し、治療法の割付けを盲検化した。ただし、IxRS サービス提供者（被験者のランダム化及び治験薬キット割付けの検証について責任を負う外部の独立統計調整センター）、薬物動態／薬力学検査施設の担当者、外部の独立データモニタリング委員会の委員、及び治験依頼者の薬物動態及び抗薬物抗体分析の実施担当者に対しては、治療法の割付けを明らかにした。

治療期間は導入療法期間と維持療法期間で構成される。導入療法期間では、21日を1サイクルとし、本剤又はプラセボと化学療法を4サイクル投与した。各サイクルの Day 1に本剤1200 mg/body 又はプラセボ、カルボプラチン AUC 5及びエトポシド100 mg/m²を、Day 2及び Day 3にエトポシド100 mg/m²を投与した。維持療法期間では、21日を1サイクルとし、固形癌の治療効果判定のための規準（RECIST）v1.1に基づく画像所見上の病勢進行が認められるまで、本剤1200 mg/body 又はプラセボの投与を継続した。病勢進行が認められた後も、以下の基準をすべて満たす場合は、主治医の判断で治験薬の投与継続を可能とした。

- 主治医が判断した臨床的利益の証拠がある
- 病勢進行に起因すると考えられる ECOG PS の悪化がない
- 解剖学的に重要な部位に腫瘍進行がない
- 他の治療選択肢を保留して治験薬の投与を継続することを、被験者が文書で同意している。

なお、GO30081試験は global enrollment phase と中国拡大コホートで構成される。global enrollment phase に約400例の被験者が登録された後は、中国以外での登録を締め切り、中国拡大コホートとして中国からの登録のみ継続された。global enrollment phase 及び中国拡大コホートに登録された中国からの被験者による解析（中国部分集団解析）は、global enrollment phase で登録された被験者集団の解析とは別の総括報告書で要約することとした。本申請では、global enrollment phase の情報を示す。

(2) 有効性評価項目

主要有効性評価項目は、PFS 及び OS とした。副次的有効性評価項目は、奏効率、奏効期間、無増悪生存割合（6カ月及び1年）、生存割合（1年及び2年）及び患者報告に基づく肺癌症状の悪化までの期間とした。

PFS、奏効率及び奏効期間の評価は、RECIST v1.1に基づく主治医判定を用いた。

有効性の解析対象は、ランダム化された全被験者（ITT 集団）とし、各被験者は割り付けられた治験薬の投与を受けたかどうかにかかわらず、割り付けられた群に属するものとした。

(3) 主要有効性評価項目の解析手法

主要有効性評価項目を2つ設定したことに起因する多重性を調整するため、group sequential Holm 法を適用した。PFS の仮説検定は両側有意水準0.005、OS の仮説検定は両側有意水準0.045で実施することとし、いずれかの帰無仮説が棄却された場合、その評価項目に割り当てられた α は棄却されていない他の検定にリサイクルされることとした。

OS の中間解析は約240件の OS イベントが発生した時点で1回実施することとし、OS の最終解析は約306件の OS イベントが発生した時点で実施することとした。

PFS の主要解析は OS の中間解析と同時に実施することとし、当該時点では約295件の PFS イベント発生が期待された。

PFS の主要解析では、IxRS に登録された性別（男性 vs.女性）、ECOG PS（0 vs. 1）によって被験者を層別し、層別 log-rank 検定を用いて群間で PFS を比較した。層別しない log-rank 検定を用いた比較も行った。Kaplan-Meier 法を用いて、各治療群の PFS 中央値を推定した。Brookmeyer-Crowley 法を用いて、各治療群の PFS 中央値の95%信頼区間（CI）を算出した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比（HR）及びその95%CI を推定した。層別しない HR の推定値も提示することとした。

OS の解析にも、PFS と同様の手法を用いた。OS の中間解析及び最終解析の棄却限界値は、O'Brien-Fleming 法の棄却限界値に近似する Lan-DeMets の α 消費関数を用いて算出することとした。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 試験対象集団

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者403例が本剤併用群又はプラセボ併用群にランダム化された（プラセボ併用群202例、本剤併用群201例）。有効性の解析対象はランダム化された全被験者（ITT 集団）とし、各被験者は割り付けられた治験薬の投与を受けたかどうかにかかわらず、割り付けられた群に属するものとした。

ITT 集団の人口統計学的及びベースライン時特性を表2.7.3.3.1.2-1に示す。いずれの項目でも群間の偏りは認められなかった。両群とも、年齢の中央値は64歳、男性が約65%、白人が約80%であった。ECOG PS は1の被験者が約65%、脳転移はなしの被験者が約90%であった。

2.5.4.2.2 OS

OS を主要評価項目の1つとした。

OS の中間解析には、2018年4月24日にカットオフしたデータを用いた。当該時点で OS イベントは238件集積していた。

プラセボ併用群に対して本剤併用群で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められた（層別 HR = 0.701, 95%CI : 0.541~0.909 ; 層別 log-rank 検定 : P = 0.0069）（表 2.5.4.2.2-1及び図 2.5.4.2.2-1参照）。

患者背景、ベースライン時の特性及び血液検体中の腫瘍の遺伝子変異量（bTMB）別に、OS の部分集団解析を行った。患者背景及びベースライン時の特性別の部分集団解析では、大部分の集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の OS の HR の点推定値は1未満であり、本剤併

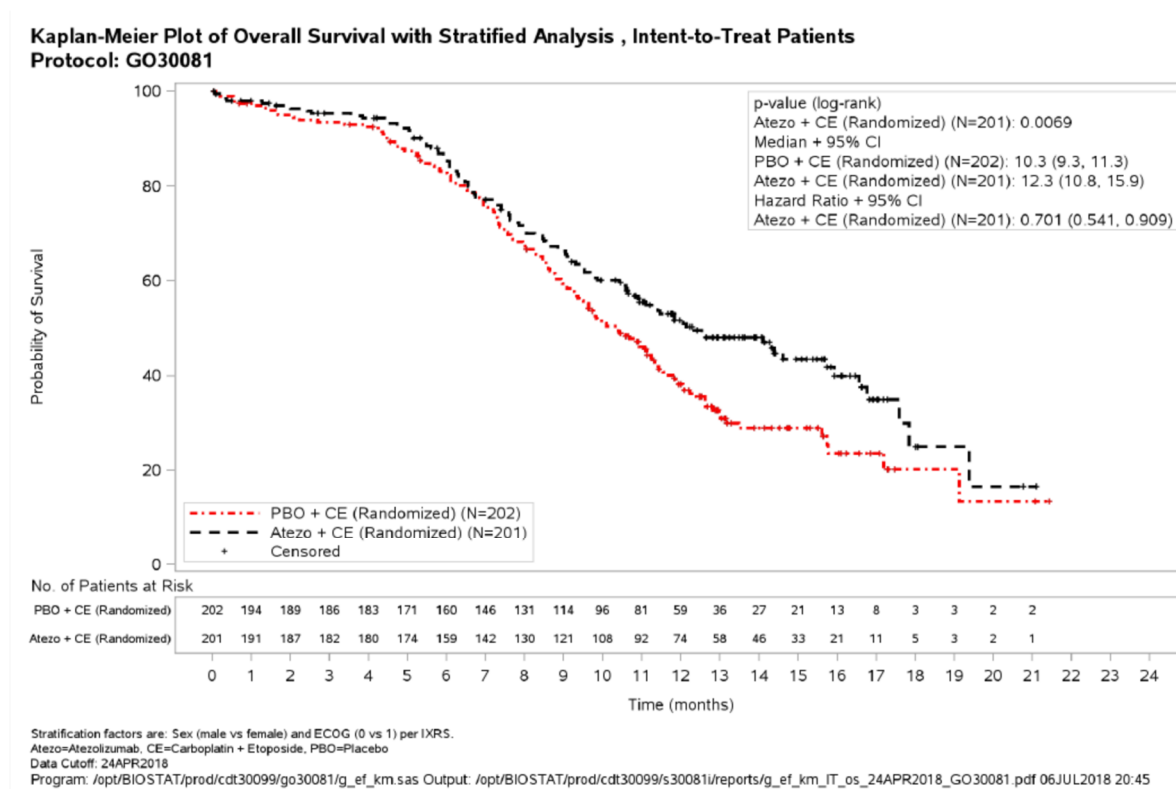
用群の治療効果の一貫性が示された（図 2.5.4.2.2-2参照）。また，bTMB 別の部分集団解析では，bTMB を測定できた被験者のすべての部分集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の OS の HR の点推定値は1を下回っていた（図 2.5.4.2.2-3参照）。

表 2.5.4.2.2-1 OS の要約（G030081試験，中間解析）

レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド (N = 202)	本剤 + カルボプラチン + エトポシド (N = 201)
イベント数	134 (66.3%)	104 (51.7%)
中央値 (95%CI)	10.3カ月 (9.3～11.3カ月)	12.3カ月 (10.8～15.9カ月)
層別 HR (95%CI)		0.701 (0.541～0.909)
P 値 (層別 log-rank 検定)		0.0069
非層別 HR (95%CI)		0.712 (0.550～0.921)
P 値 (非層別 log-rank 検定)		0.0093

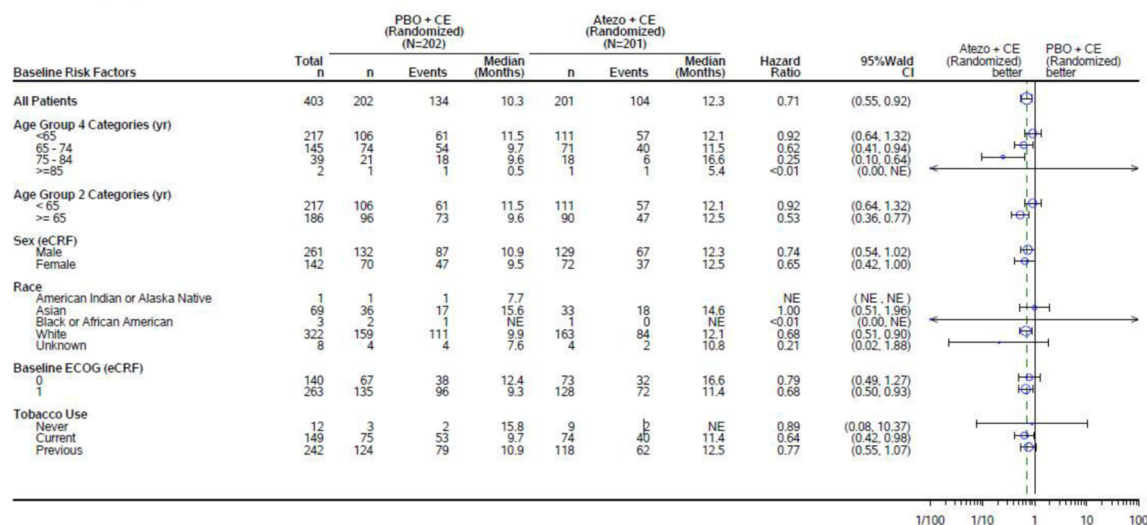
[表2.7.3.2.1.1-1を再掲]

図 2.5.4.2.2-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（G030081試験，中間解析）



[図2.7.3.2.1.1-1を再掲]

図 2.5.4.2.2-2 患者背景及びベースライン時の特性別の OS の部分集団解析 (G030081試験)

Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

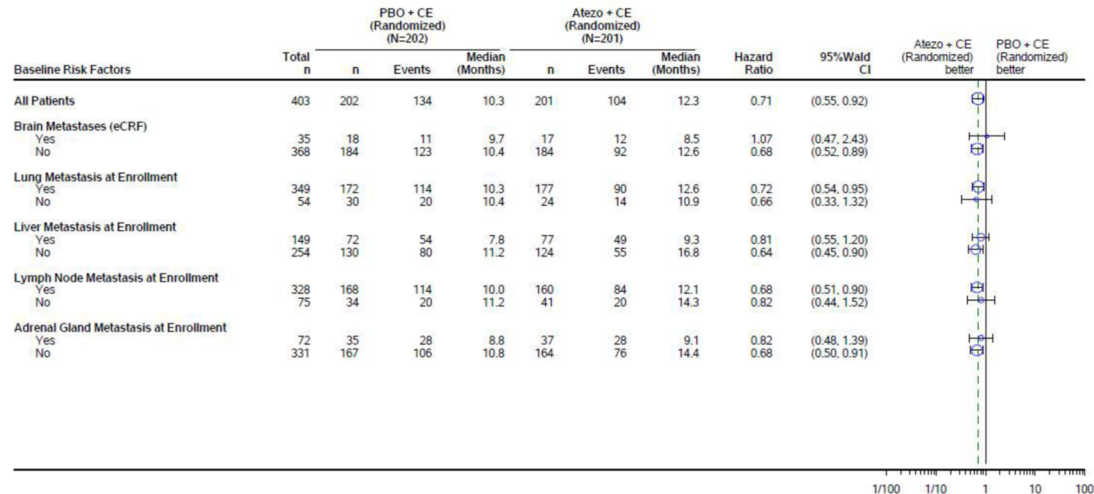
The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_IT_os_p1_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:41

Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

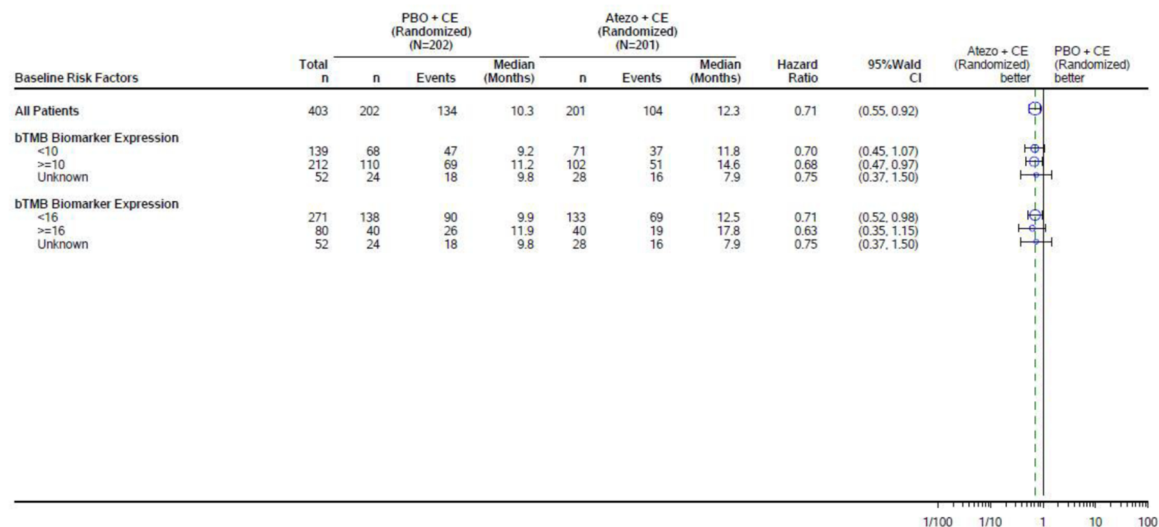
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_IT_os_p2_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:42

[図2.7.3.3.3.2-1を再掲]

図 2.5.4.2.2-3 bTMB 別の OS の部分集団解析 (G030081試験)

Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_IT_os_p3_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:43

[図2.7.3.3.3.2-2を再掲]

2.5.4.2.3 PFS

PFS を主要評価項目の1つとした。

PFS の主要解析には、2018年4月24日にカットオフしたデータを用いた。当該時点で PFS イベントは360件集積していた。

プラセボ併用群に対して本剤併用群で、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（層別 HR = 0.772, 95%CI : 0.624~0.955 ; 層別 log-rank 検定 : P = 0.0170）（表 2.5.4.2.3-1及び図 2.5.4.2.3-1参照）。

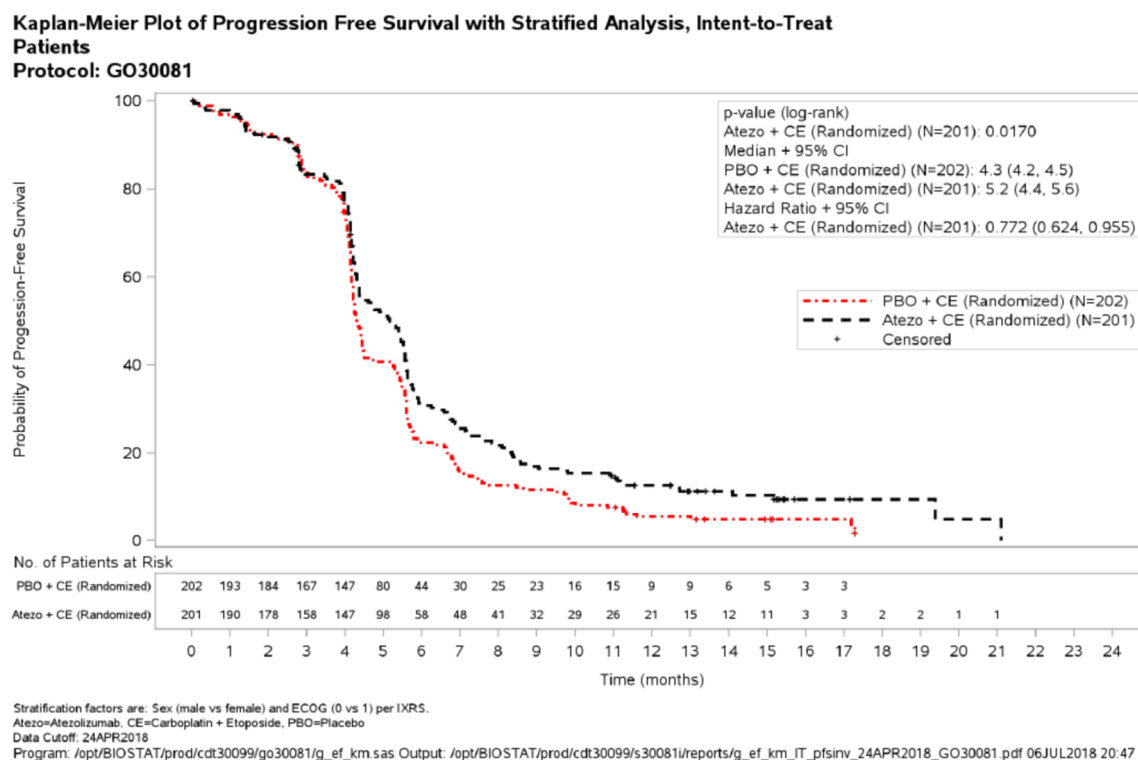
患者背景、ベースライン時の特性及び bTMB 別に、PFS の部分集団解析を行った。患者背景及びベースライン時の特性別の部分集団解析では、大部分の集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の PFS の HR の点推定値は1未満であり、本剤併用群の治療効果の一貫性が示された（図 2.5.4.2.3-2参照）。また、bTMB 別の部分集団解析では、bTMB を測定できた被験者のすべての部分集団でプラセボ併用群に対する本剤併用群の PFS の HR の点推定値は1を下回っていた（図 2.5.4.2.3-3参照）。

表 2.5.4.2.3-1 PFS の要約 (G030081試験, 主要解析)

レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド (N = 202)	本剤 + カルボプラチン + エトポシド (N = 201)
イベント数	189 (93.6%)	171 (85.1%)
中央値 (95%CI)	4.3カ月 (4.2~4.5カ月)	5.2カ月 (4.4~5.6カ月)
層別 HR (95%CI)	0.772 (0.624~0.955)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	0.0170	
非層別 HR (95%CI)	0.759 (0.615~0.937)	
P 値 (非層別 log-rank 検定)	0.0100	

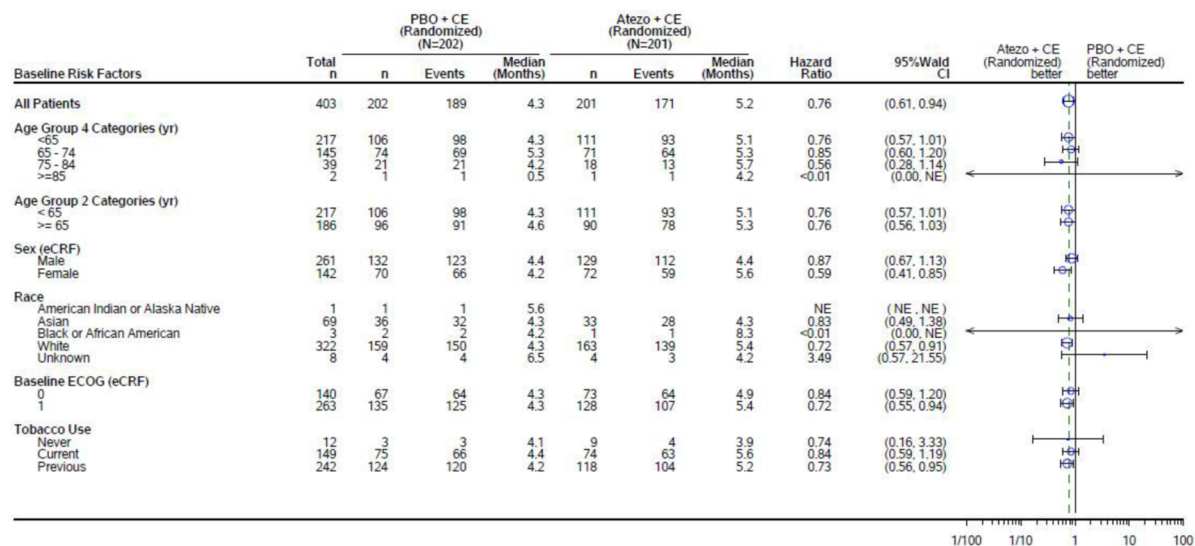
[表2.7.3.2.1.2-1を再掲]

図 2.5.4.2.3-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (G030081試験, 主要解析)



[図2.7.3.2.1.2-1を再掲]

図 2.5.4.2.3-2 患者背景及びベースライン時の特性別の PFS の部分集団解析 (G030081試験)

Forest Plot - Subgroup Analysis of Progression Free Survival per RECIST v1.1 - Investigator, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

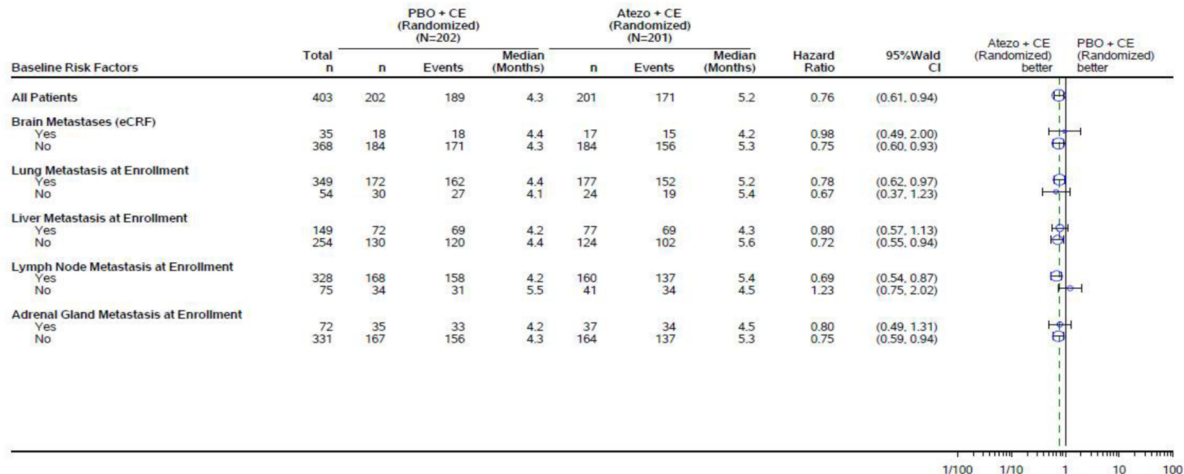
The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_IT_pfsinv_p1_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:43

Forest Plot - Subgroup Analysis of Progression Free Survival per RECIST v1.1 - Investigator, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

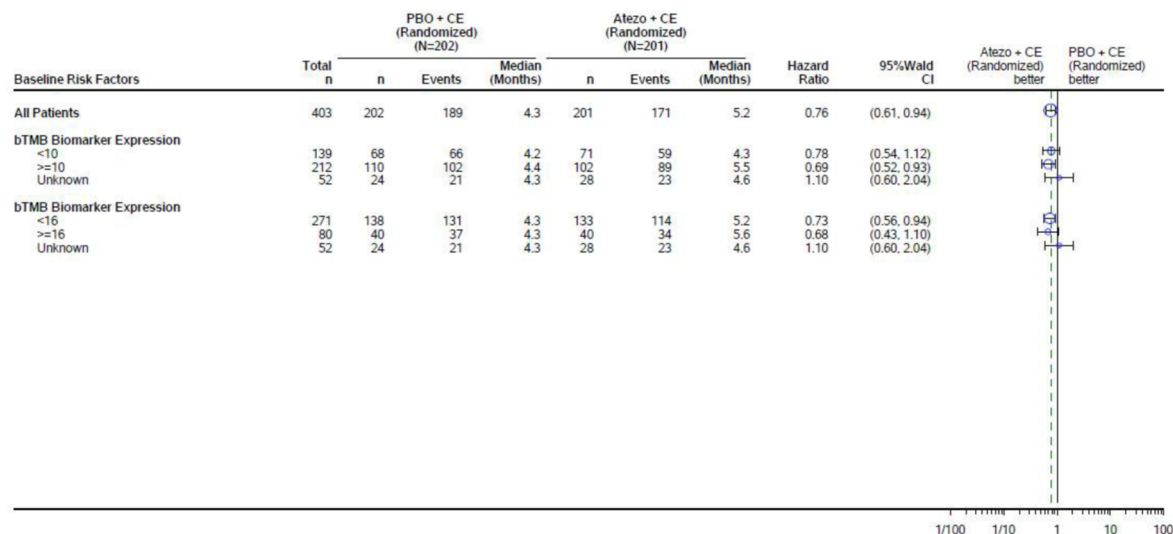
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_IT_pfsinv_p2_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:44

[図2.7.3.3.3.2-3を再掲]

図 2.5.4.2.3-3 bTMB 別の PFS の部分集団解析 (G030081試験)

Forest Plot - Subgroup Analysis of Progression Free Survival per RECIST v1.1 - Investigator, Intent-to-Treat Patients
Protocol: G030081

Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.

Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo

Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_tte_fp.sas

Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081/reports/g_ef_tte_fp_inv_p3_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:45

[図2.7.3.3.3.2-4を再掲]

2.5.4.2.4 奏効率及び奏効期間

奏効率は、プラセボ併用群64.4% (95%CI : 57.33%~70.95%) , 本剤併用群60.2% (95%CI : 53.07%~67.02%) であった (表2.7.3.2.2-1参照)。

奏効期間の中央値は、プラセボ併用群3.9カ月 (95%CI : 3.1~4.2カ月) , 本剤併用群4.2カ月 (95%CI : 4.1~4.5カ月) であり、プラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.700 (95%CI : 0.532~0.922) であった (表2.7.3.2.2-1参照)。

2.5.4.2.5 無増悪生存割合及び生存割合

6カ月無増悪生存割合は、プラセボ併用群22.39% (95%CI : 16.56%~28.22%) , 本剤併用群30.86% (95%CI : 24.26%~37.45%) , 1年無増悪生存割合はプラセボ併用群5.35% (95%CI : 2.14%~8.56%) , 本剤併用群12.62% (95%CI : 7.85%~17.40%) であった (表2.7.3.2.2-1参照)。

1年生存割合は、プラセボ併用群38.23% (95%CI : 31.18%~45.27%) , 本剤併用群51.69% (95%CI : 44.35%~59.03%) であった (表2.7.3.2.2-1参照)。

2.5.4.2.6 患者報告に基づく肺癌症状の悪化までの期間

患者報告に基づく肺癌症状の悪化までの期間は、5.3.5.1-3 Figure 1に示した。

2.5.4.2.7 日本部分集団の有効性の結果

2.5.4.2.7.1 試験対象集団 (日本部分集団)

日本の実施医療機関から登録された42例 (プラセボ併用群22例, 本剤併用群20例) の被験者を日本部分集団とした。

日本部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表2.7.3.3.3.1.1-1に示す。

日本部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性は、大部分の項目で群間に偏りは認められなかった。また、いずれの項目でも ITT 集団と日本部分集団の間に、有効性の評価に大きな影響を与える差は認められなかった。

2.5.4.2.7.2 OS（日本部分集団）

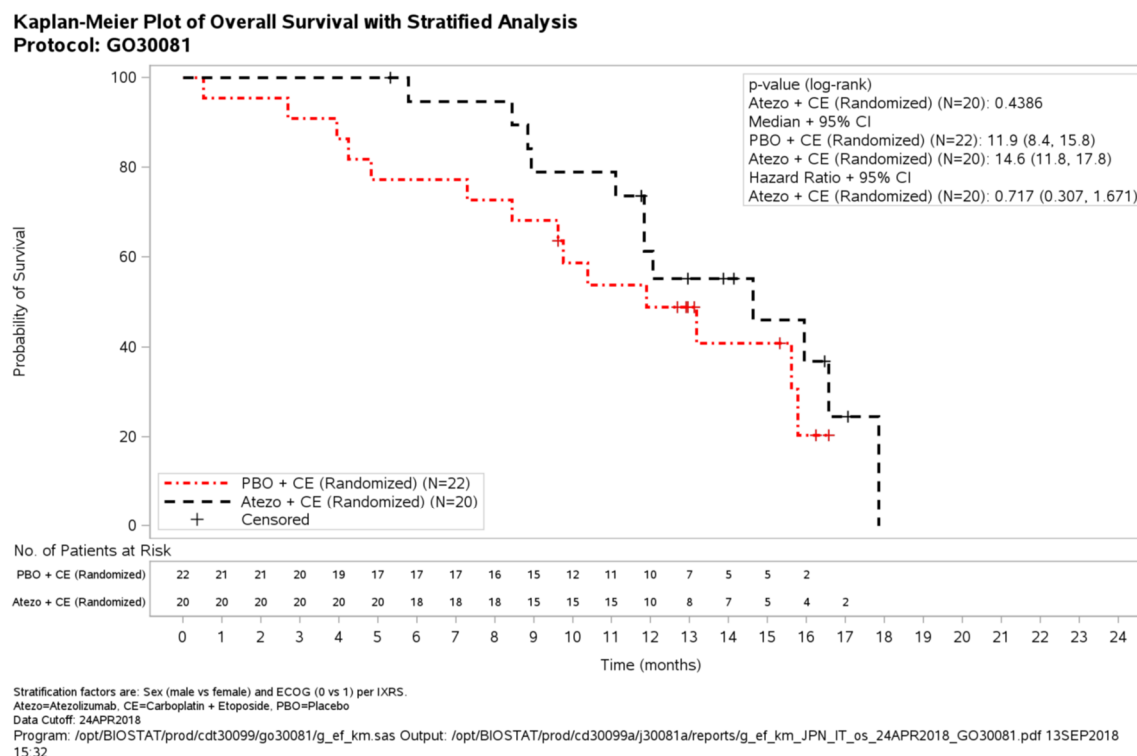
日本部分集団の OS のプラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.717（95%CI：0.307～1.671）であり、ITT 集団と一貫する結果であった（表 2.5.4.2.7.2-1及び図 2.5.4.2.7.2-1参照）。

表 2.5.4.2.7.2-1 日本部分集団の OS の要約（G030081試験，中間解析）

レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド (N = 22)	本剤 + カルボプラチン + エトポシド (N = 20)
イベント数	14 (63.6%)	12 (60.0%)
中央値 (95%CI)	11.9カ月 (8.4～15.8カ月)	14.6カ月 (11.8～17.8カ月)
層別 HR (95%CI)	0.717 (0.307～1.671)	
非層別 HR (95%CI)	0.652 (0.293～1.450)	

[表2.7.3.3.3.1.2-1を再掲]

図 2.5.4.2.7.2-1 日本部分集団の OS の Kaplan-Meier 曲線（G030081試験，中間解析）



[図2.7.3.3.3.1.2-1を再掲]

2.5.4.2.7.3 PFS（日本部分集団）

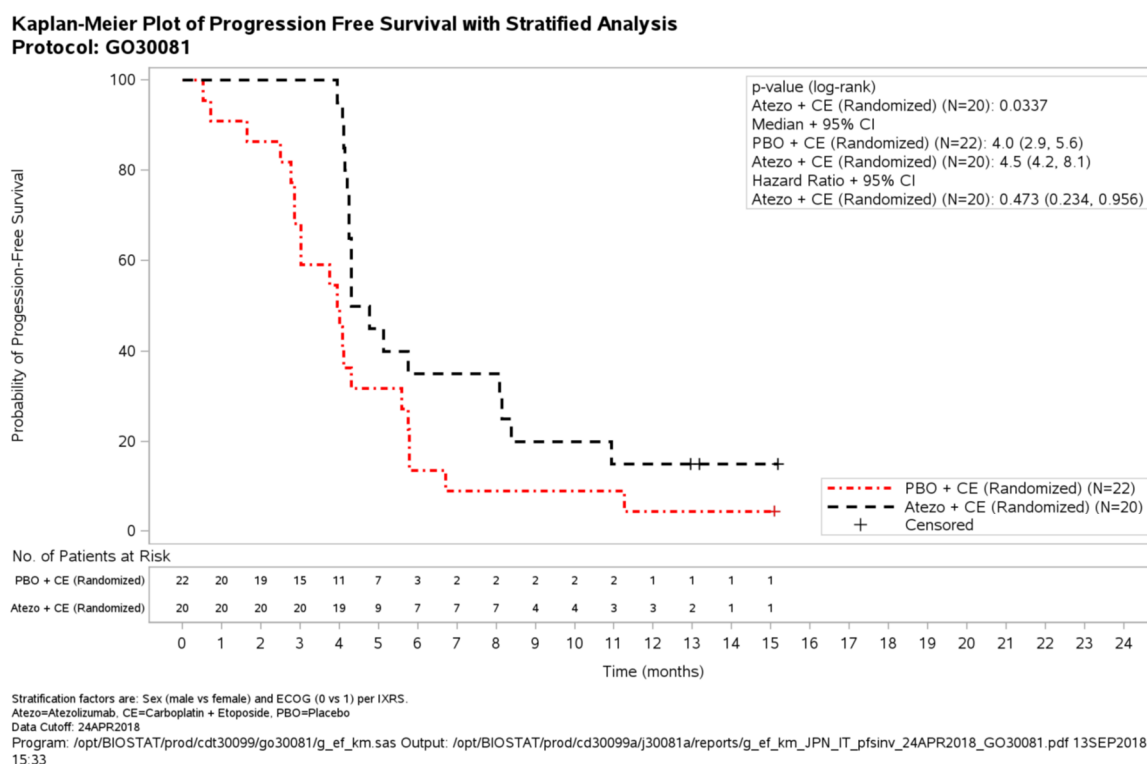
日本部分集団の PFS のプラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.473（95%CI：0.234～0.956）であり、ITT 集団と一貫する結果であった（表 2.5.4.2.7.3-1及び図 2.5.4.2.7.3-1参照）。

表 2.5.4.2.7.3-1 日本部分集団の PFS の要約 (G030081試験, 主要解析)

レジメン	プラセボ + カルボプラチン + エトポシド (N = 22)	本剤 + カルボプラチン + エトポシド (N = 20)
イベント数	21 (95.5%)	17 (85.0%)
中央値 (95%CI)	4.0カ月 (2.9～5.6カ月)	4.5カ月 (4.2～8.1カ月)
層別 HR (95%CI)	0.473 (0.234～0.956)	
非層別 HR (95%CI)	0.496 (0.257～0.960)	

[表2.7.3.3.3.1.2-2を再掲]

図 2.5.4.2.7.3-1 日本部分集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線 (G030081試験, 主要解析)



[図2.7.3.3.3.1.2-2を再掲]

2.5.4.2.7.4 奏効率及び奏効期間 (日本部分集団)

日本部分集団の奏効率は、プラセボ併用群50.0% (95%CI: 28.22%～71.78%)、本剤併用群75.0% (95%CI: 50.90%～91.34%)であった (表2.7.3.3.3.1.3-1参照)。

日本部分集団の奏効期間の中央値は、プラセボ併用群4.2カ月 (95%CI: 2.8～5.4カ月)、本剤併用群3.4カ月 (95%CI: 2.9～6.6カ月)であった (表2.7.3.3.3.1.3-1参照)。

2.5.4.2.7.5 無増悪生存割合及び生存割合 (日本部分集団)

日本部分集団の6カ月無増悪生存割合は、プラセボ併用群13.64% (95%CI: 0.00%～27.98%)、本剤併用群35.00% (95%CI: 14.10%～55.90%)、1年無増悪生存割合はプラセボ併用群4.55% (95% CI: 0.00%～13.25%)、本剤併用群15.00% (95%CI: 0.00%～30.65%)であった (表2.7.3.3.3.1.3-1参照)。

日本部分集団の1年生存割合は、プラセボ併用群48.95% (95%CI: 27.70%～70.20%)、本剤併用群61.40% (95%CI: 38.74%～84.07%)であった (表2.7.3.3.3.1.3-1参照)。