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）

2.7 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

なし

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
2.7.1.1.2 分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

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

本節で記載すべきテセントリク点滴静注1200 mg の生物薬剤学，ヒト血清中アテゾリズマブ濃度の分析法，抗薬物抗体の分析法の概要は，初回申請である非小細胞肺癌での申請資料2.7.1に記載した。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験である 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。

2.7.1.1.2 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。GO30081試験における測定施設の一覧を表2.7.1.1.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2-1 測定施設一覧

測定施設	測定対象
[redacted]	ヒト血清中アテゾリズマブ濃度 ヒト血清中抗薬物抗体

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請において，本項に記載すべき新たな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

本申請において，本項に記載すべき新たな試験は実施されていない。

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））
［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
ADA	Anti-drug antibody (also known as anti-therapeutic antibody [ATA])	抗薬物抗体
Atezo	Atezolizumab	アテゾリズマブ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
CE	Carboplatin and Etoposide	カルボプラチン及びエトポシド
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
PBO	Placebo	プラセボ
pcVPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check	—
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
2.7.2.1.2 臨床薬物動態 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 6
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 6
2.7.2.2.3.1 GO30081 試験 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.2.3.1 母集団薬物動態（PPK）解析 11
2.7.2.3.1.1 GO30081 試験を用いた PPK モデルの外部バリデーション 11
2.7.2.3.2 民族差の検討 12
2.7.2.3.3 薬物間相互作用の検討 12
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.4.1 抗薬物抗体（ADA） 12
2.7.2.4.1.1 ADA による影響 12
2.7.2.4.1.1.1 ADA 発現状況 12
2.7.2.4.1.1.2 ADA の血清中アテゾリズマブ濃度への影響 13
2.7.2.5 付録 14

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 含有する点滴静脈内注射剤である。二次治療を対象とした非小細胞肺癌患者に対する承認が得られており，詳細な薬物動態については，初回申請資料の2.7.2に記載している。小細胞肺癌患者に対する本剤の臨床薬物動態は，全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象とした日本を含む国際共同第 I/III 相臨床試験である GO30081試験の結果に基づき検討した。

また，海外及び国内第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験，JO28944試験）の血清中アテゾリズマブ濃度を用いて構築した母集団薬物動態（PPK）モデル（初回申請資料2.7.2.3.4）に対して，GO30081試験のデータを用いて外部バリデーションを実施し，全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者の薬物動態に影響を及ぼす共変量について探索を行った。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 採血ポイント	CTD 番号 <資料区分>
国内及び海外	GO30081 (IMpower133)	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例 本剤 併用群： 201例 プラセボ 併用群： 202例	【本剤併用群】 導入療法（Cycles 1-4） ・Day 1 本剤1200 mg/body カルボプラチン AUC 5 3週1回投与 ・Day 1, 2, 3 エトポシド100 mg/m^2 3週間隔投与 維持療法 ・Day 1 本剤1200 mg/body 3週1回投与 【プラセボ併用群】 導入療法（Cycles 1-4） ・Day 1 プラセボ カルボプラチン AUC 5 3週1回投与 ・Day 1, 2, 3 エトポシド100 mg/m^2 3週間隔投与 維持療法 ・Day 1 プラセボ 3週1回投与	本剤 ・Cycle 1： Day 1（投与前，投与終了後30分） ・Cycles 2, 3, 4, 8： Day 1（投与前） ・Cycle 16以降8サイクル毎： Day 1（投与前） ・投与中止時 ・本剤最終投与後120日目 カルボプラチン* ・Cycles 1, 3： Day 1（投与前，投与終了5-10分前，投与終了後1時間） エトポシド* ・Cycles 1, 3： Day 1（投与前，投与終了5-10分前，投与終了後1時間，投与終了後4時間）	・Cycles 1, 2, 3, 4, 8 Day 1（投与前） ・Cycle 16以降8サイクル毎： Day 1（投与前） ・投与中止時 ・本剤最終投与後120日目	5.3.5.1-1 <評価>

*: 一部の実施医療機関では，約40例の部分集団についてカルボプラチン及びエトポシドの薬物動態評価を追加で実施することとした。追加の薬物動態評価は，被験者が当該サイクルにおいてカルボプラチンとエトポシド両方の投与を受けている場合にのみ実施することとした。

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 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に，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試験を実施した。本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用群（以下，本剤併用群）に201例，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）に202例が割り付けられた。

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/m^{2}を，Day 2及び Day 3にエトポシド100 mg/m^{2}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，導入療法及び維持療法における薬物動態を検討した。アテゾリズマブを投与した201例の内，195例で薬物動態を評価し，198例で抗薬物抗体（ADA）を評価した。

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度推移の検討結果

本剤1200 mg/body を3週に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 2.7.2.2.3.1-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.2.3.1-1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濃度の平均値（標準偏差）は186（73.5）μg/mL であった。

初回申請である非小細胞肺癌の定常状態における血清中アテゾリズマブ濃度（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。

図 2.7.2.2.3.1-1　アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回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）



Atezo + CE = atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide
［5.3.5.1-1 Figure 11を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-1 アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回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[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)
C1D1	0.0625	185	389	135	258	669	0.03	395	779
C1D21	21	174	80.6	32.1	71.6	84.5	0.03	79.1	275
C2D21	42	166	120	52.3	112	39.7	33	114	528
C3D21	63	156	138	56.4	119	102	0.03	130	333
C7D21	147	88	186	73.5	171	44.5	49.1	177	364

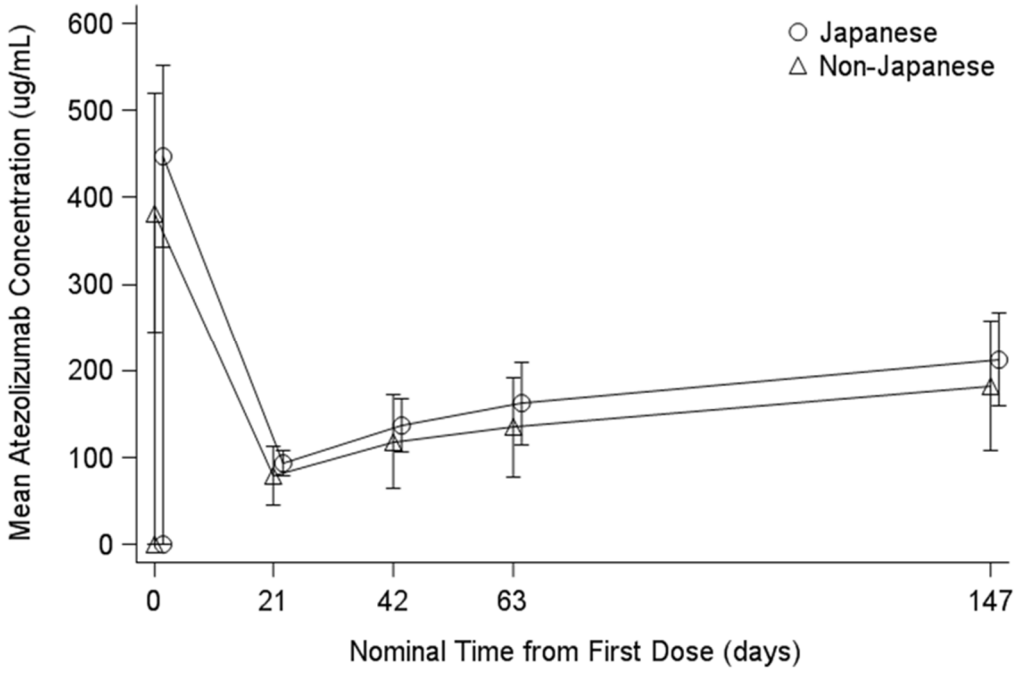
SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum.
[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by “C” and Day abbreviated by “D”. For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose 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.
［5.3.5.1-1 Table 31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

本試験において，本剤の薬物動態が評価された本剤併用群195例の内，20例の日本人の血清中アテゾリズマブ濃度と175例の外国人の血清中アテゾリズマブ濃度の推移を図 2.7.2.2.3.1-2に，要約統計量を表 2.7.2.2.3.1-2に示した。

カルボプラチン及びエトポシド併用における本剤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大きな差異はみられず，薬物動態に民族差はみられなかった。

図 2.7.2.2.3.1-2　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）



［5.3.3.3-1 図6-1を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-2　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[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

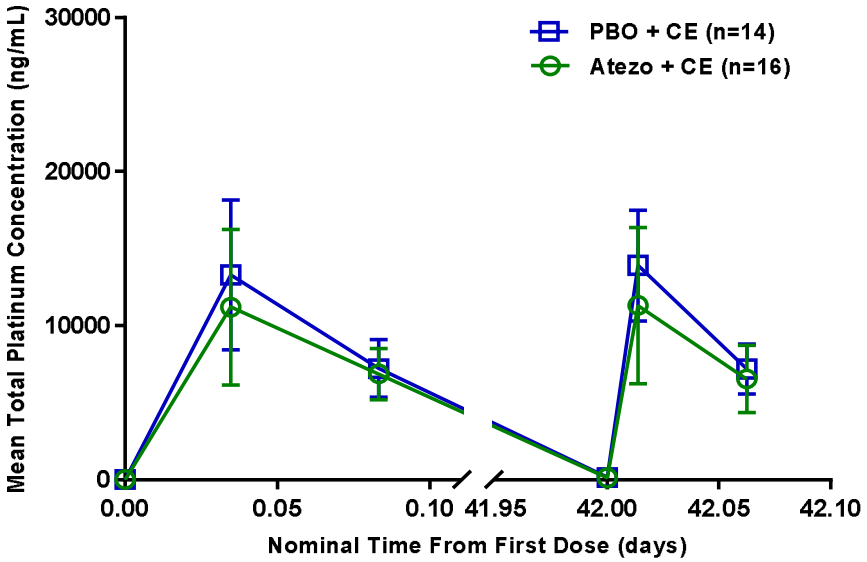
SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum.
[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D". For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1. C_{max} is C1D1 30 minutes post end of infusion. Predose 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.
［5.3.3.3-1 表5-1を改変］

(3)　血漿中カルボプラチン濃度推移の検討結果

カルボプラチン AUC 5 mg/mL•min を3週に1回反復投与時の本剤併用群16例及びプラセボ併用群14例における血漿中カルボプラチン濃度の推移を図 2.7.2.2.3.1-3に示し，要約統計量を表 2.7.2.2.3.1-3に示した。

初回投与42日後の 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。

図 2.7.2.2.3.1-3　カルボプラチン AUC 5 mg/mL·min を3週に1回反復投与時の血漿中カルボプラチン濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



Atezo + CE = atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide; PBO + CE = placebo in combination with carboplatin and etoposide
［5.3.5.1-1 Figure 12を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-3　カルボプラチン AUC 5 mg/mL·min を3週に1回反復投与時の血漿中カルボプラチン濃度の要約統計量

	Visit[1]	Time[2] (day)	N[3]	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	GM (ng/mL)	GM %CV	Min (ng/mL)	Med (ng/mL)	Max (ng/mL)
Atezo + CE	C1D1	0.0347	11	11200	5060	9800	68.9	2000	10600	20900
	C1D1	0.0833	12	6860	1670	6650	27.3	4160	7220	9010
	C2D21	42	13	126	48.1	115	52.6	50	131	185
	C3D1	42.0139	13	11300	5090	10500	41.8	6010	8940	23500
	C3D1	42.0625	13	6540	2200	6160	38.4	3170	6630	10300
PBO + CE	C1D1	0.0347	12	13300	4880	12200	48.7	4170	13800	21100
	C1D1	0.0833	11	7200	1880	7010	24.3	5010	6850	11800
	C2D21	42	12	144	58.3	131	54	50	149	239
	C3D1	42.0139	13	13900	3590	13500	25.4	9060	13200	22100
	C3D1	42.0625	13	7180	1630	7000	25	4220	7610	9690

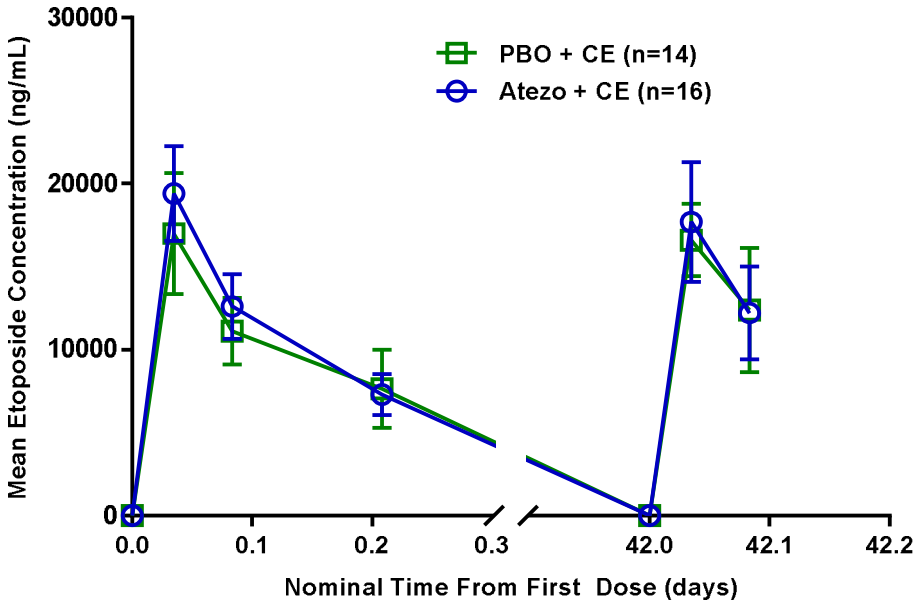
SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum; Atezo = atezolizumab; CE = carboplatin and etoposide; PBO = placebo.
[1] Visit is denoted by Cycle abbreviated by "C" and Day abbreviated by "D". For example, C1D1 corresponds to Cycle 1, Day 1. C_{max} is C1D1 5-10 minutes prior to end of infusion, predose Cycle 3 is C2D21, C_{max} is C3D1 5-10 minutes prior to end of infusion etc.
[2] Time = nominal time from first dose.
[3] N = number of patients included in summary statistics.
［5.3.5.1-1 Table 32を改変］

(4)　血漿中エトポシド濃度推移の検討結果

エトポシド100 mg/m^{2}を3週毎に3日連続で反復投与時の本剤併用群16例及びプラセボ併用群14例における血漿中エトポシド濃度の推移を図 2.7.2.2.3.1-4に示し，要約統計量を表 2.7.2.2.3.1-4に示した。

初回投与42日後の 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。

図 2.7.2.2.3.1-4 エトポシド100 mg/m²を3週毎に3日連続で反復投与時の血漿中エトポシド濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）



Atezo + CE = atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide; PBO + CE = placebo in combination with carboplatin and etoposide

［5.3.5.1-1 Figure 13を再掲］

表 2.7.2.2.3.1-4 エトポシド100 mg/m²を3週毎に3日連続で反復投与時の血漿中エトポシド濃度の要約統計量

	Visit[1]	Time[2] (day)	N[3]	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	GM (ng/mL)	GM %CV	Min (ng/mL)	Med (ng/mL)	Max (ng/mL)
Atezo + CE	C1D1	0.0347	10	19400	2860	19200	15	15000	19200	23900
	C1D1	0.0833	12	12600	1960	12500	15.3	10000	12400	16800
	C1D1	0.2083	9	7300	1230	7210	17.4	5350	7110	9010
	C2D21	42	13	NR	NR	0.552	NR	NR	0.5	1.82
	C3D1	42.0347	9	17700	3600	17400	20.4	12600	17600	23500
	C3D1	42.0833	13	12200	2810	11900	22.9	8160	12100	18400
	C3D1	42.2083	11	7960	2090	7750	24.3	5750	7440	13000
PBO + CE	C1D1	0.0347	10	17000	3640	16700	20.2	13400	16200	24800
	C1D1	0.0833	8	11100	2010	10900	18.5	8290	11200	14400
	C1D1	0.2083	9	7640	2360	7330	30.6	4830	6740	12000
	C2D21	42	13	NR	NR	0.553	NR	NR	0.5	1.85
	C3D1	42.0347	11	16600	2180	16400	12.9	13900	16000	20200
	C3D1	42.0833	10	12400	3740	12000	25.6	9260	11500	22200
	C3D1	42.2083	10	6740	1230	6650	18	5030	6620	9040

SD = standard deviation; GM = geometric mean; CV = coefficient of variation; Min = minimum; Med = median; Max = maximum; NR = not reported; Atezo = atezolizumab; CE = carboplatin and etoposide; PBO = placebo.

[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 5-10 minutes prior to end of infusion, predose Cycle 3 is C2D21, C_{max} is C3D1 5-10 minutes prior to end of infusion etc.

[2] Time = nominal time from first dose.

[3] N = number of patients included in summary statistics.

［5.3.5.1-1 Table 33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　母集団薬物動態（PPK）解析

海外及び国内第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験，JO28944試験）のデータを用いて PPK モデルを構築した。PPK 解析の詳細は，初回申請である非小細胞肺癌での申請資料2.7.2.3.4に記載した。構築した PPK モデルの最終モデルには共変量として，クリアランスにアルブミン，ADA 発現の有無，腫瘍量，体重，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，末梢コンパートメントの分布容積に性別が組み込まれた。

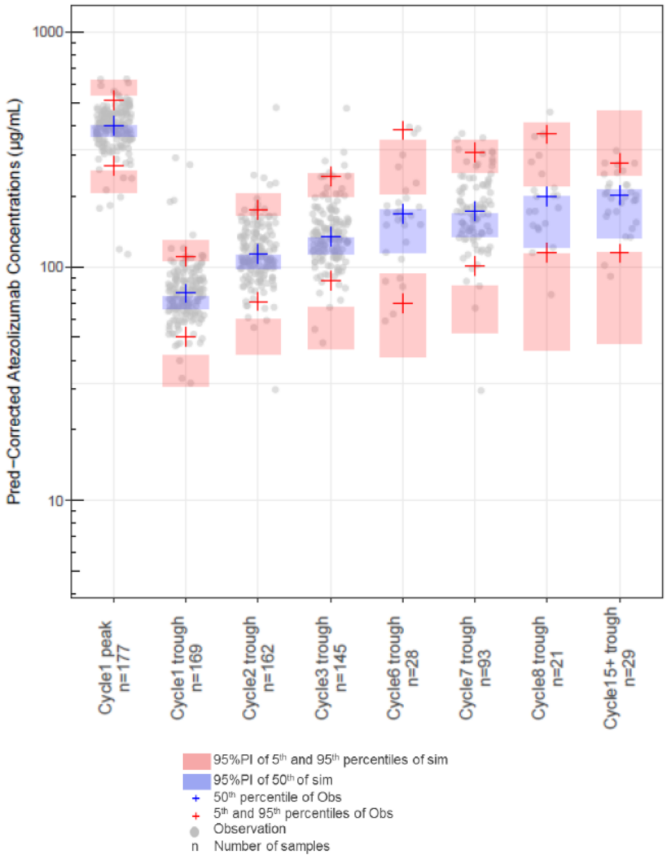
2.7.2.3.1.1　GO30081試験を用いた PPK モデルの外部バリデーション

GO30081試験の本剤併用群において血清中アテゾリズマブ濃度が得られた192例940ポイントのデータを用いて，海外及び国内第 I 相臨床試験で構築した PPK モデル（初回申請資料2.7.2.3.4，以下，Phase I PPK モデル）の外部バリデーションを実施した。

Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）を行った結果を図 2.7.2.3.1.1-1 に示した。pcVPC の結果より，予測値が実測値よりも低い傾向がみられたものの，C_{max} 及び C_{min} の実測値の中央値，5%点及び95%点は，Phase I PPK モデルによる予測血清中濃度の範囲内に概ね収まることが示されており，Phase I PPK 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。

以上より，癌腫及び化学療法（カルボプラチン + エトポシド）併用によるアテゾリズマブの薬物動態へ及ぼす影響は少ないと考えられた。

図 2.7.2.3.1.1-1　GO30081試験のデータを用いた pcVPC の結果



［5.3.3.5-1 Figure 2を再掲］

2.7.2.3.2 民族差の検討

日本人と外国人における血清中アテゾリズマブ濃度の推移及び要約統計量より，薬物動態に民族差がないことが確認された（2.7.2.2.3.1(2)）。

2.7.2.3.3 薬物間相互作用の検討

薬物間相互作用試験は実施していない。GO30081試験及び初回申請資料で示した本剤の臨床試験結果から，本剤単独投与時と本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用時の血清中アテゾリズマブ濃度は同程度であった（2.7.2.2.3.1(1)）。また，本剤併用による，カルボプラチン及び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(3), 2.7.2.2.3.1 (4)）。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 抗薬物抗体（ADA）

2.7.2.4.1.1 ADA による影響

2.7.2.4.1.1.1 ADA 発現状況

GO30081試験で本剤投与前及び投与後における ADA を測定し，免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.4.1.1.1-1に示した。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。

表 2.7.2.4.1.1.1-1 本剤投与前及び投与後の ADA 発現状況

	Atezo + CE n = 198
Baseline evaluable patients	n = 196
No. of patients positive for ADA	4 (2.0%)
No. of patients negative for ADA	192
Post-baseline evaluable patients	n = 188
No. of patients positive for ADA	35 (18.6%)
Treatment-induced ADA[a]	35
Treatment-enhanced ADA[b]	0
No. of patients negative for ADA	153
Treatment-unaffected ADA[c]	4

ADA = anti-drug antibodies, can also be referred to as ATA or anti−therapeutic antibodies; Atezo = atezolizumab; CE = carboplatin and etoposide.

Note: See Shankar et al. 2014 for further details on the definition of treatment-induced and treatment-enhanced ADA.

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

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

c Treatment-unaffected ADAs = Patients who had a baseline-positive ADA result in whom the assay result 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 ADAs.

［5.3.5.1-1 Table 66を再掲］

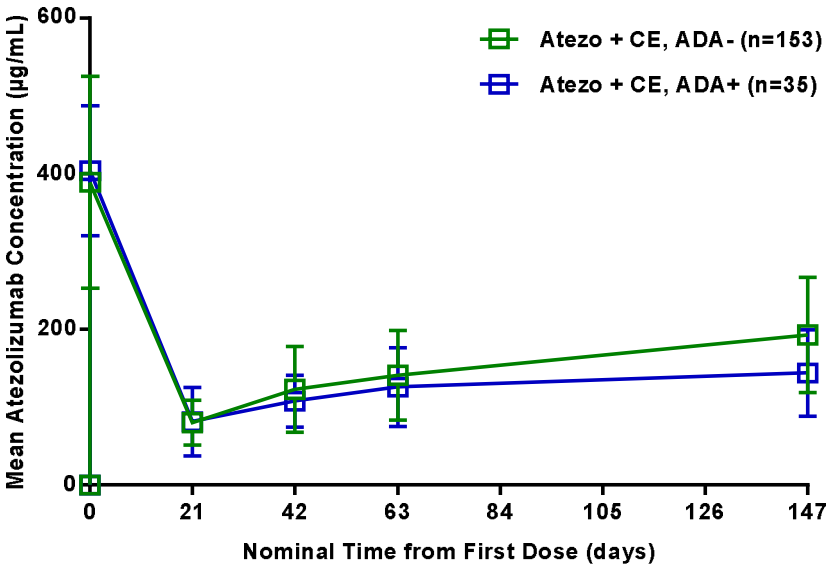
2.7.2.4.1.1.2 ADA の血清中アテゾリズマブ濃度への影響

ADA 発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の推移を図 2.7.2.4.1.1.2-1に示し，要約統計量を表 2.7.2.4.1.1.2-1に示した。

本剤1200 mg/body を3週に1回反復投与時の初回投与147日後における C_{min} の平均値（標準偏差）は，ADA 陽性集団では144（55.4）μg/mL，ADA 陰性集団では193（74.2）μg/mL であった。

なお，ADA 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。

図 2.7.2.4.1.1.2-1 アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回反復投与時の 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
［5.3.5.1-1 Figure 16を再掲］

表 2.7.2.4.1.1.2-1 アテゾリズマブ1200 mg/body を3週に1回反復投与時の 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.
［5.3.5.1-1 Table 67を改変］

2.7.2.5 付録

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））
［小細胞肺癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

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
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	―
HR	hazard ratio	ハザード比
iDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
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
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

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要（GO30081 試験） 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1 GO30081 試験の主要評価項目の結果 7
2.7.3.2.1.1 OS（中間解析） 7
2.7.3.2.1.2 PFS（主要解析） 8
2.7.3.2.2 GO30081 試験の副次的評価項目の結果 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団（GO30081 試験） 10
2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準 10
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 10
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 13
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（GO30081 試験） 14
2.7.3.3.3.1 日本部分集団の有効性の結果 14
2.7.3.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 14
2.7.3.3.3.1.2 主要評価項目の結果 19
2.7.3.3.3.1.3 副次的評価項目の結果 20
2.7.3.3.3.2 その他の部分集団解析 21
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 25
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 26
2.7.3.6 参考文献 28

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，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。

小細胞肺癌患者に対する本剤の有効性は，進展型小細胞肺癌患者を対象とした日本を含む国際共同第 I/III 相臨床試験である GO30081試験の結果に基づき評価した。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要（GO30081試験）

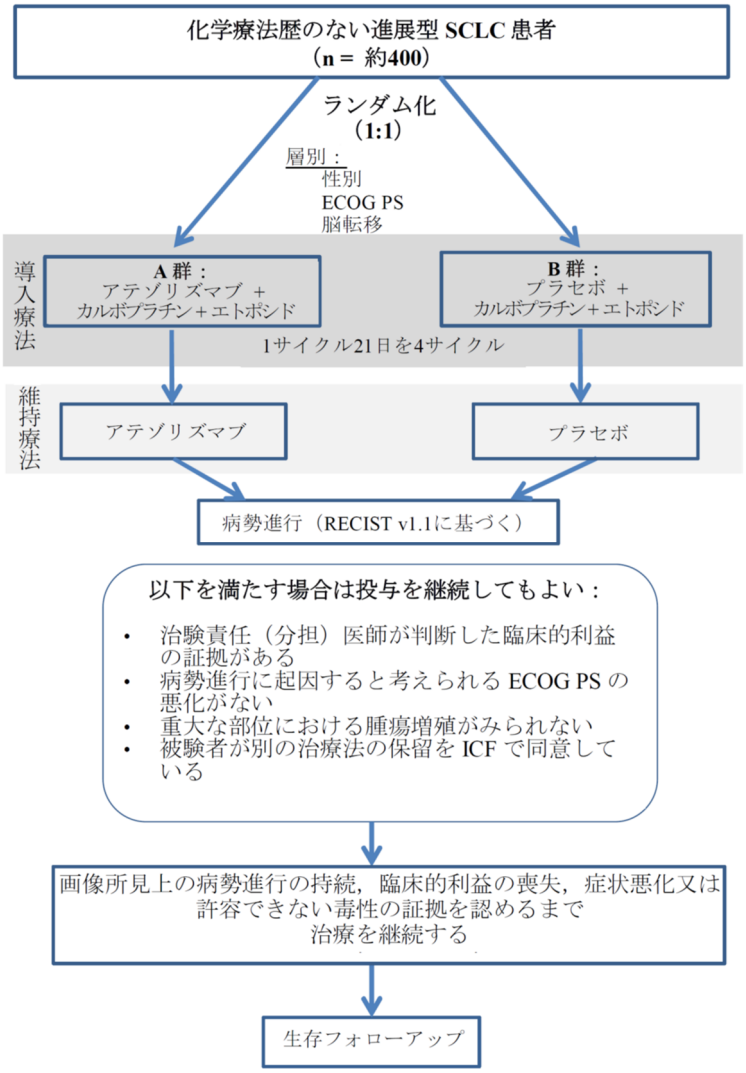
(1) 治験デザイン概要

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（図 2.7.3.1.1-1参照）。割付因子として，性別（男性 vs.女性），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（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（iDMC）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/m^{2}を，Day 2及び Day 3 にエトポシド100 mg/m^{2}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。

図 2.7.3.1.1-1　治験デザイン概要（GO30081試験）



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status；ICF = 説明同意文書；RECIST = 固形癌の治療効果判定のための規準；SCLC = 小細胞肺癌
［5.3.5.1-1 Figure 1を改変］

なお，治験実施計画書作成時点では，GO30081試験は第 III 相試験として定義づけられていたが，iDMC による盲検解除された安全性データ評価（各群で少なくとも12例が2サイクルの投与を受けた後に実施）が治験実施計画に含まれていることを受け，本治験は第 I/III 相試験として再定義された。

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，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（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) 主要な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し，試験全体の第1種の過誤確率を両側5%以内に制御するため，group sequential Holm 法[1]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。層別 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。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書を改訂し，以下のとおり OS 及び PFS の統計解析計画と解析時期を変更した。

- 被験者数に対するイベント数の割合が，中間解析時は45%から55%に増加，最終解析時は74%から70%に減少するように，OS の解析時期を設定した。更に，258件のイベント発生時に計画されていた2回目の OS の中間解析を削除した。これらの変更に伴い，OS の最終解析に必要なイベント数は298件から280件に，予想されるイベント集積時期は最初の被験者のランダム化37カ月後から31カ月後に変更された。
- α を効率よく消費し検出力を最大にするために，多重性の調整方法を α の分割から group sequential Holm 法へ変更した。これにより，一方の主要有効性評価項目のみで有意差があった場合，その評価項目に割り当てられた α をもう一方の評価項目にリサイクル可能となった。

また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に統計解析計画書を改訂し，以下のとおり OS 及び PFS の解析時期を変更した。

- 本試験以外（GO29436試験）の結果から，本剤の OS に対する治療効果を検証するには当初の計画よりも長い時間を要することが示唆された。そこで，本剤の有効性を適切に評価できるようにするため，OS の中間解析及び最終解析時期を，被験者数に対するイベント数の割合が，中間解析時は55%から60%に，最終解析時は70%から77%に増加するように変更した。これらの変更に伴い，OS の中間解析に必要なイベント数は220件から240件に，最終解析に必要なイベント数は280件から306件に変更された。また，OS の中間解析と同時に実施する PFS の主要解析時に期待されるイベント数は，275件から295件に，予想されるイベント集積時期は最初の被験者のランダム化23カ月後から25カ月後に変更された。

更に，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に統計解析計画書を改訂し，以下のとおり解析に用いる層別因子を変更した。

- 試験開始時点ではすべての割付調整因子を層別解析の層別因子とすることとしていた。しかし，解析結果の安定性を担保するため，割付調整因子で層別された部分集団のいずれかにおいて，発生した PFS イベント又は OS イベントが10件を下回る場合には，もっとも該当例数の少ない割付調整因子を層別因子から除外することとした。結果として，今回の解析時点で PFS イベント又は OS イベントが10件を下回った部分集団が複数あり，もっとも該当例数の少ない割付調整因子は脳転移を有する被験者（32/403例）であったため，脳転移の有無を層別因子から除外した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

403例をランダム化した（プラセボ併用群202例，本剤併用群201例）。ランダム化した全被験者を ITT 集団とし，有効性解析の対象とした。ITT 集団の被験者は，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。また，ランダム化した全被験者の内，少なくとも1回治験薬を投与された394例（プラセボ併用群196例，本剤併用群198例）を安全性評価可能集団とし，安全性解析の対象とした。安全性評価可能集団の被験者は，本剤の投与を1回でも受けたかどうかに従い群分けされた。

本申請では，OS の中間解析及び PFS の主要解析（データカットオフ日：2018年4月24日）の結果を記載した。

2.7.3.2.1　GO30081試験の主要評価項目の結果

2.7.3.2.1.1　OS（中間解析）

2018年4月24日のデータカットオフ時点では，238件の OS イベントが集積していた。この時点での有意水準は α = 0.0193とした。

OS の要約を表 2.7.3.2.1.1-1，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.1-1に示す。

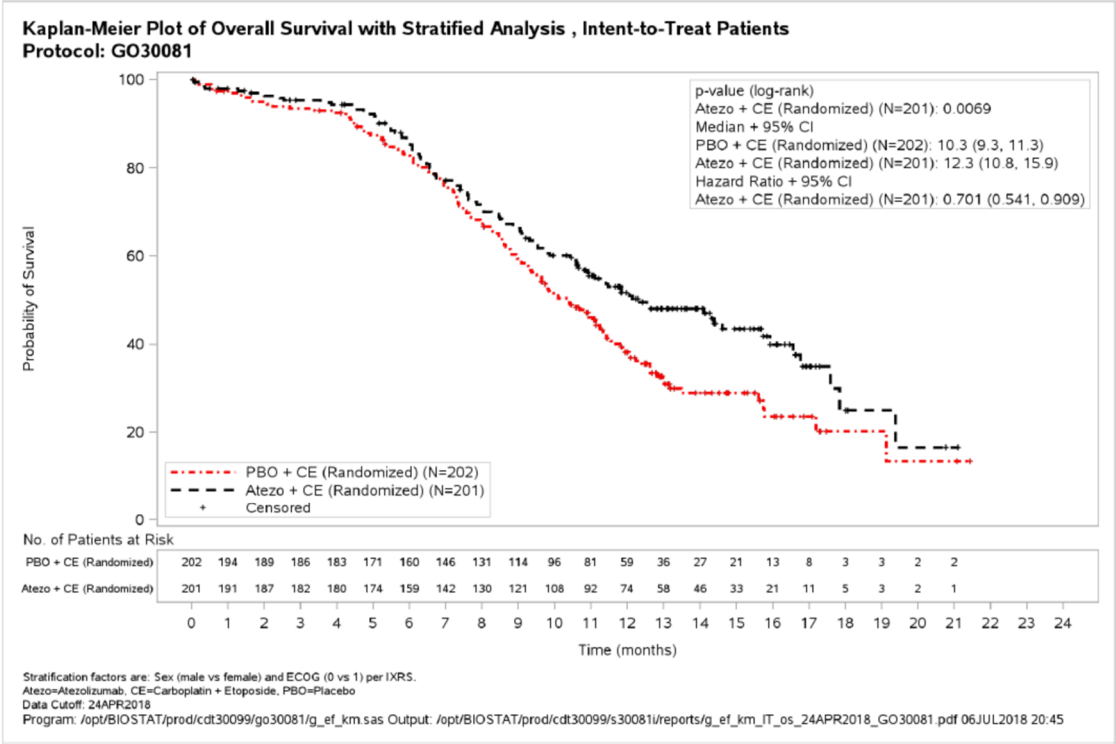
プラセボ併用群に対して本剤併用群で，統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 HR = 0.701，95%CI：0.541～0.909；層別 log-rank 検定：P = 0.0069）。

表 2.7.3.2.1.1-1　OS の要約（GO30081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	

［5.3.5.1-1 Table 18を改変］

図 2.7.3.2.1.1-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（GO30081試験，中間解析）



［5.3.5.1-1 Figure 4を再掲］

2.7.3.2.1.2　PFS（主要解析）

2018年4月24日のデータカットオフ時点では，360件の PFS イベントが集積していた。

PFS の要約を表 2.7.3.2.1.2-1，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1.2-1に示す。

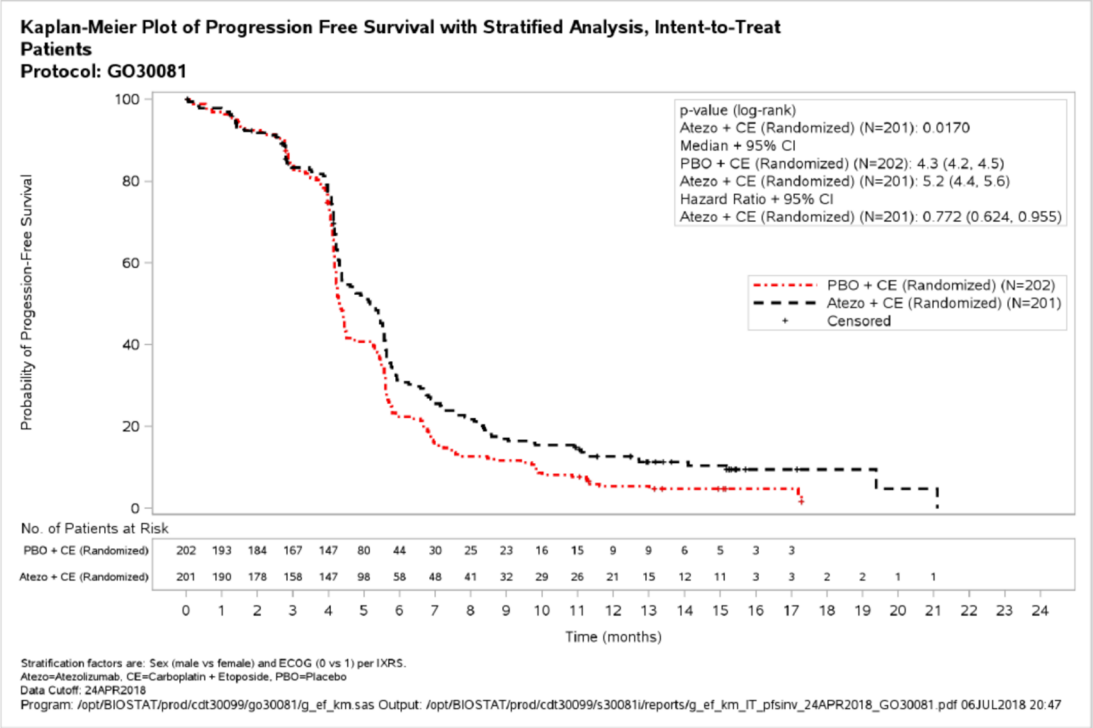
プラセボ併用群に対して本剤併用群で，統計学的に有意な PFS の延長が認められた（層別 HR = 0.772，95%CI：0.624～0.955；層別 log-rank 検定：P = 0.0170）。

表 2.7.3.2.1.2-1　PFS の要約（GO30081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	

［5.3.5.1-1 Table 19を改変］

図 2.7.3.2.1.2-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO30081試験，主要解析）



［5.3.5.1-1 Figure 5を再掲］

2.7.3.2.2　GO30081試験の副次的評価項目の結果

無増悪生存割合，生存割合，奏効率及び奏効期間の要約を表 2.7.3.2.2-1に，患者報告に基づく肺癌症状の悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を5.3.5.1-3 Figure 1に示す。

表 2.7.3.2.2-1　無増悪生存割合，生存割合，奏効率及び奏効期間の要約（GO30081試験）

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)
6カ月無増悪生存割合 (95%CI)	22.39% (16.56%～28.22%)	30.86% (24.26%～37.45%)
1年無増悪生存割合 (95%CI)	5.35% (2.14%～8.56%)	12.62% (7.85%～17.40%)
1年生存割合 (95%CI)	38.23% (31.18%～45.27%)	51.69% (44.35%～59.03%)
2年生存割合 (95%CI)	NE (NE)	NE (NE)
測定可能病変を有する被験者数	202	201
奏効数	130	121
奏効率 (95%CI)	64.4% (57.33%～70.95%)	60.2% (53.07%～67.02%)
奏効期間		
イベント数 (%)	123 (94.6%)	103 (85.1%)
中央値 (95%CI)	3.9カ月 (3.1～4.2カ月)	4.2カ月 (4.1～4.5カ月)
層別 HR (95%CI)	0.700 (0.532～0.922)	

NE = Not estimable.
［5.3.5.1-1 Table 18，5.3.5.1-1 Table 19，5.3.5.1-1 Table 25，5.3.5.1-1 Table 27を改変］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団（GO30081試験）

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を登録対象とした。主な選択基準及び除外基準を表2.7.3.3.1.1-1に示した。

表 2.7.3.3.1.1-1 主な選択基準及び除外基準（GO30081試験）

	主な基準
選択基準	18歳以上の男女 ECOG PS 0又は1の患者 組織学的又は細胞学的に確認された進展型小細胞肺癌患者 進展型小細胞肺癌に対する全身投与による治療歴がない患者 RECIST v1.1の定義による測定可能病変がある患者 ランダム化前14日以内の臨床検査で評価した造血器及び主要臓器機能が，治験実施計画書で定める基準を満たしている患者
除外基準	活動性又は未治療の中枢神経系転移がある患者 根治的治療を受けていない脊髄圧迫又はランダム化前1週間以上にわたる臨床的安定の所見が得られていない脊髄圧迫がある患者 軟膜・髄膜疾患がある患者 コントロールされていない胸水，心嚢液貯留，腹水がある患者 コントロールされていない又は症候性の高カルシウム血症がある患者 ランダム化前5年以内に小細胞肺癌以外の悪性疾患がある患者 自己免疫疾患の既往歴がある患者 特発性肺線維症，器質化肺炎，薬物誘発性肺臓炎，特発性肺臓炎の既往歴，又はスクリーニング時の活動性肺臓炎の所見がある患者 活動性のB型肝炎又はC型肝炎ウイルス感染がある患者 ランダム化時点で重度の感染症がある患者 重大な心血管系疾患がある患者 同種骨髄移植又は臓器移植の施行歴がある患者 ランダム化前1週間以内に免疫抑制剤の全身投与を受けた患者

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

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。

表 2.7.3.3.1.2-1 人口統計学的及びベースライン時特性（GO30081試験）

Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Age (years)			
n	202	201	403
Mean (SD)	63.6 (9.0)	63.8 (8.8)	63.7 (8.9)
Median	64.0	64.0	64.0
Min - Max	26 - 87	28 - 90	26 - 90
Age group (years)			
n	202	201	403
< 65	106 (52.5%)	111 (55.2%)	217 (53.8%)
>= 65	96 (47.5%)	90 (44.8%)	186 (46.2%)
Age group (years)			
n	202	201	403
<65	106 (52.5%)	111 (55.2%)	217 (53.8%)
65 - 74	74 (36.6%)	71 (35.3%)	145 (36.0%)
75 - 84	21 (10.4%)	18 (9.0%)	39 (9.7%)
>=85	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Sex (eCRF)			
n	202	201	403
Male	132 (65.3%)	129 (64.2%)	261 (64.8%)
Female	70 (34.7%)	72 (35.8%)	142 (35.2%)
Sex (IxRS)			
n	202	201	403
Male	132 (65.3%)	130 (64.7%)	262 (65.0%)
Female	70 (34.7%)	71 (35.3%)	141 (35.0%)
Race			
n	202	201	403
American Indian or Alaska Native	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
Asian	36 (17.8%)	33 (16.4%)	69 (17.1%)
Black or African American	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
White	159 (78.7%)	163 (81.1%)	322 (79.9%)
Unknown	4 (2.0%)	4 (2.0%)	8 (2.0%)
Ethnicity			
n	202	201	403
Hispanic or Latino	8 (4.0%)	8 (4.0%)	16 (4.0%)
Not Hispanic or Latino	185 (91.6%)	187 (93.0%)	372 (92.3%)
Not Stated	4 (2.0%)	4 (2.0%)	8 (2.0%)
Unknown	5 (2.5%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
Weight (kg) at baseline			
n	196	197	393
Mean (SD)	75.71 (17.81)	75.36 (19.74)	75.53 (18.78)
Median	73.50	73.00	73.00
Min - Max	39.0 - 129.0	45.0 - 181.0	39.0 - 181.0
Baseline ECOG (eCRF)			
n	202	201	403
0	67 (33.2%)	73 (36.3%)	140 (34.7%)
1	135 (66.8%)	128 (63.7%)	263 (65.3%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_dm.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_dm_IT_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 19:58

Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Baseline ECOG (IxRS)			
n	202	201	403
0	72 (35.6%)	73 (36.3%)	145 (36.0%)
1	130 (64.4%)	128 (63.7%)	258 (64.0%)
Tobacco Use History			
n	202	201	403
Never	3 (1.5%)	9 (4.5%)	12 (3.0%)
Current	75 (37.1%)	74 (36.8%)	149 (37.0%)
Previous	124 (61.4%)	118 (58.7%)	242 (60.0%)
Brain Metastases (eCRF)			
n	202	201	403
Yes	18 (8.9%)	17 (8.5%)	35 (8.7%)
No	184 (91.1%)	184 (91.5%)	368 (91.3%)
Brain Metastases (IxRS)			
n	202	201	403
Yes	16 (7.9%)	16 (8.0%)	32 (7.9%)
No	186 (92.1%)	185 (92.0%)	371 (92.1%)
bTMB Biomarker Expression			
n	178	173	351
<10	68 (38.2%)	71 (41.0%)	139 (39.6%)
>=10	110 (61.8%)	102 (59.0%)	212 (60.4%)
bTMB Biomarker Expression			
n	178	173	351
<16	138 (77.5%)	133 (76.9%)	271 (77.2%)
>=16	40 (22.5%)	40 (23.1%)	80 (22.8%)
SLD at Baseline			
n	202	201	403
Mean (SD)	116.58 (58.28)	120.90 (58.88)	118.73 (58.55)
Median	105.50	113.00	111.00
Min - Max	15.0 - 353.0	12.0 - 325.0	12.0 - 353.0

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_dm.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_dm_IT_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 19:58

［5.3.5.1-1 Table 16を再掲］

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

解析対象集団の要約を表 2.7.3.3.1.3-1に，被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.3-2に示す。

ランダム化された403例（プラセボ併用群202例，本剤併用群201例，以下同順）の内，394例（197例，197例）が治験薬の投与を受けた。2018年4月24日のデータカットオフ時点で266例（142例，124例）が治験を中止しており，治験中止理由の大部分は死亡であった。

表 2.7.3.3.1.3-1 解析対象集団の要約（GO30081試験）

Analysis Populations, All Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE	Atezo + CE	All Patients
All Randomized Intent-to-Treat Patients	202	201	403
Measurable Disease at Baseline per Investigator in Intent-to-Treat Patients	202	201	403
All Safety Evaluable Patients	196	198	394
ADA Evaluable Atezo Patients	0	188	188
PRO Evaluable Patients for EORTC QLQ-C30	177	170	347
PRO Evaluable Patients for EORTC QLQ-LC13	169	166	335
PRO Evaluable Patients for EQ-5D-5L	169	165	334
All PK Evaluable Atezolizumab Treated Patients	0	192	192

ATA = anti-therapeutic antibodies; PRO = patient reported outcome, PK=Pharmacokinetic. Safety, ATA and PK Evaluable populations are actual treatment received. All other populations are randomized treatment.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_pop.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_pop_ALL_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 19:56

［5.3.5.1-1 Table 14を再掲］

表 2.7.3.3.1.3-2 被験者の内訳（GO30081試験）

Patient Disposition from Study, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=202)	Atezo + CE (Randomized) (N=201)	All Patients (N=403)
Received Treatment	197 (97.5%)	197 (98.0%)	394 (97.8%)
On-study Status	60 (29.7%)	77 (38.3%)	137 (34.0%)
Alive: On Treatment	11 (5.4%)	23 (11.4%)	34 (8.4%)
Alive: In Follow-Up	49 (24.3%)	54 (26.9%)	103 (25.6%)
Discontinued Study	142 (70.3%)	124 (61.7%)	266 (66.0%)
Death	132 (65.3%)	101 (50.2%)	233 (57.8%)
Lost To Follow-Up	1 (0.5%)	3 (1.5%)	4 (1.0%)
Physician Decision	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
Withdrawal By Subject	9 (4.5%)	18 (9.0%)	27 (6.7%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_ds.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/t_ds_IT_24APR2018_GO30081.out
06JUL2018 19:55

［5.3.5.1-1 Table 12を再掲］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

該当なし。

なお，主要評価項目である PFS 及び OS の結果は2.7.3.2.1に，副次的評価項目の結果は2.7.3.2.2に記載した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（GO30081試験）

2.7.3.3.3.1 日本部分集団の有効性の結果

2.7.3.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性

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，プラセボ併用群で年齢が65歳以上74歳未満の割合，ECOG PS が1の割合及び血液検体中の腫瘍の遺伝子変異量（bTMB）が10変異/メガベース（「mut/Mb」）以上の割合がやや高く，本剤併用群で年齢が65歳未満の割合，ECOG PS が0の割合，bTMB が10 mut/Mb 未満の割合がやや高かったものの，大部分の項目で群間の偏りはなく，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。

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。

表 2.7.3.3.3.1.1-1　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（GO30081試験）

Demographics and Baseline Characteristics
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=22)	Atezo + CE (Randomized) (N=20)	All Patients (N=42)
Age (years)			
n	22	20	42
Mean (SD)	70.2 (7.7)	67.1 (9.0)	68.7 (8.4)
Median	69.0	67.5	68.5
Min - Max	56 - 87	46 - 80	46 - 87
Age group (years)			
n	22	20	42
< 65	6 (27.3%)	9 (45.0%)	15 (35.7%)
>= 65	16 (72.7%)	11 (55.0%)	27 (64.3%)
Age group (years)			
n	22	20	42
<65	6 (27.3%)	9 (45.0%)	15 (35.7%)
65 - 74	10 (45.5%)	6 (30.0%)	16 (38.1%)
75 - 84	5 (22.7%)	5 (25.0%)	10 (23.8%)
>=85	1 (4.5%)	0	1 (2.4%)
Sex (eCRF)			
n	22	20	42
Male	17 (77.3%)	17 (85.0%)	34 (81.0%)
Female	5 (22.7%)	3 (15.0%)	8 (19.0%)
Sex (IxRS)			
n	22	20	42
Male	17 (77.3%)	17 (85.0%)	34 (81.0%)
Female	5 (22.7%)	3 (15.0%)	8 (19.0%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_dm.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/t_dm_JPN_IT_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 15:06

Demographics and Baseline Characteristics
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=22)	Atezo + CE (Randomized) (N=20)	All Patients (N=42)
Race			
n	22	20	42
Asian	22 (100.0%)	20 (100.0%)	42 (100.0%)
Ethnicity			
n	22	20	42
Not Hispanic or Latino	22 (100.0%)	20 (100.0%)	42 (100.0%)
Weight (kg) at baseline			
n	22	20	42
Mean (SD)	62.23 (12.44)	59.15 (9.50)	60.76 (11.11)
Median	62.50	58.00	61.00
Min - Max	39.0 - 80.0	46.0 - 80.0	39.0 - 80.0
Baseline ECOG (eCRF)			
n	22	20	42
0	5 (22.7%)	8 (40.0%)	13 (31.0%)
1	17 (77.3%)	12 (60.0%)	29 (69.0%)
Baseline ECOG (IxRS)			
n	22	20	42
0	6 (27.3%)	8 (40.0%)	14 (33.3%)
1	16 (72.7%)	12 (60.0%)	28 (66.7%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Demographics and Baseline Characteristics
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=22)	Atezo + CE (Randomized) (N=20)	All Patients (N=42)
Tobacco Use History			
n	22	20	42
Never	1 (4.5%)	1 (5.0%)	2 (4.8%)
Current	3 (13.6%)	5 (25.0%)	8 (19.0%)
Previous	18 (81.8%)	14 (70.0%)	32 (76.2%)
Brain Metastases (eCRF)			
n	22	20	42
Yes	2 (9.1%)	4 (20.0%)	6 (14.3%)
No	20 (90.9%)	16 (80.0%)	36 (85.7%)
Brain Metastases (IxRS)			
n	22	20	42
Yes	2 (9.1%)	3 (15.0%)	5 (11.9%)
No	20 (90.9%)	17 (85.0%)	37 (88.1%)
bTMB Biomarker Expression			
n	20	19	39
<10	8 (40.0%)	11 (57.9%)	19 (48.7%)
>=10	12 (60.0%)	8 (42.1%)	20 (51.3%)
bTMB Biomarker Expression			
n	20	19	39
<16	15 (75.0%)	17 (89.5%)	32 (82.1%)
>=16	5 (25.0%)	2 (10.5%)	7 (17.9%)

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Demographics and Baseline Characteristics
Protocol: GO30081

	PBO + CE (Randomized) (N=22)	Atezo + CE (Randomized) (N=20)	All Patients (N=42)
SLD at Baseline			
n	22	20	42
Mean (SD)	106.07 (50.14)	91.55 (44.51)	99.16 (47.54)
Median	100.50	98.55	100.50
Min - Max	32.0 - 218.0	12.0 - 171.9	12.0 - 218.0

Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/t_dm.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd30099a/j30081a/reports/t_dm_JPN_IT_24APR2018_GO30081.out
13SEP2018 15:06

［5.3.5.1-2 t_dm_JPN_IT_24APR2018_GO30081を再掲］

2.7.3.3.3.1.2　主要評価項目の結果

(1) OS

日本部分集団の OS の要約を表 2.7.3.3.3.1.2-1，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1.2-1に示す。

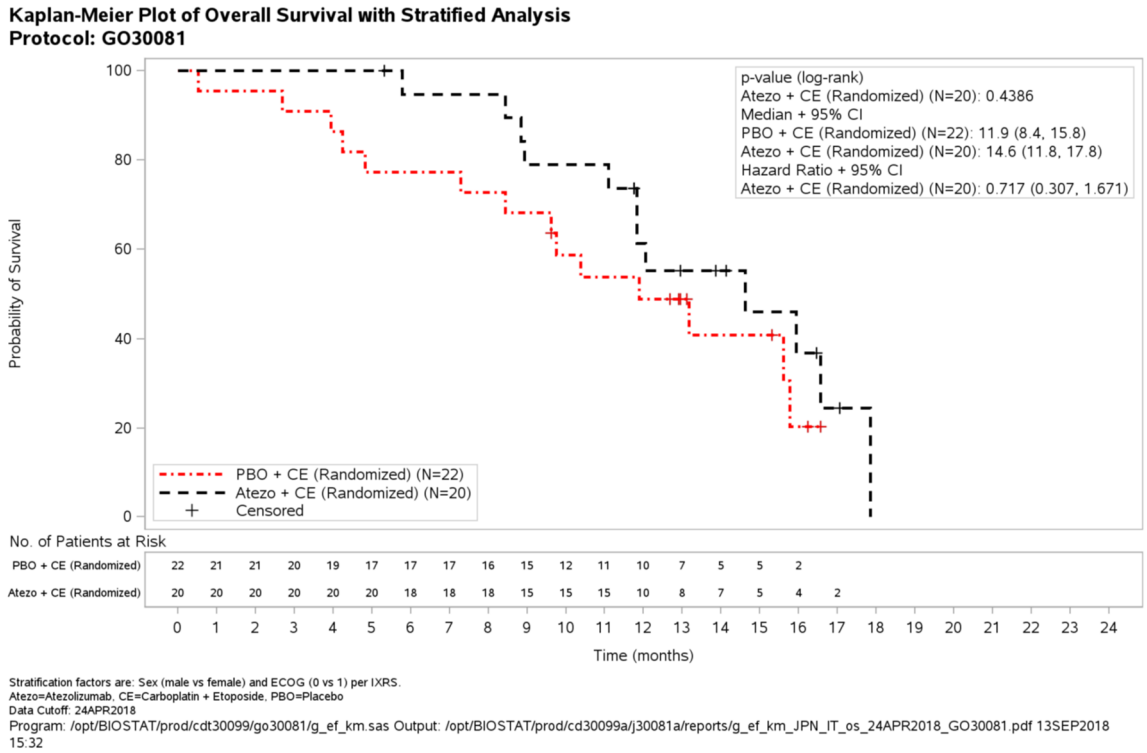
日本部分集団の OS のプラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.717（95%CI：0.307～1.671）であり，ITT 集団と一貫する結果であった。

表 2.7.3.3.3.1.2-1　日本部分集団の OS の要約（GO30081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)	

［5.3.5.1-2 t_ef_ttet01_JPN_IT_os_24APR2018_GO30081を改変］

図 2.7.3.3.3.1.2-1　日本部分集団の OS の Kaplan-Meier 曲線（GO30081試験，中間解析）



［5.3.5.1-2 g_ef_km_JPN_IT_os_24APR2018_GO30081を再掲］

(2) PFS

日本部分集団の PFS の要約を表 2.7.3.3.3.1.2-2，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1.2-2に示す。

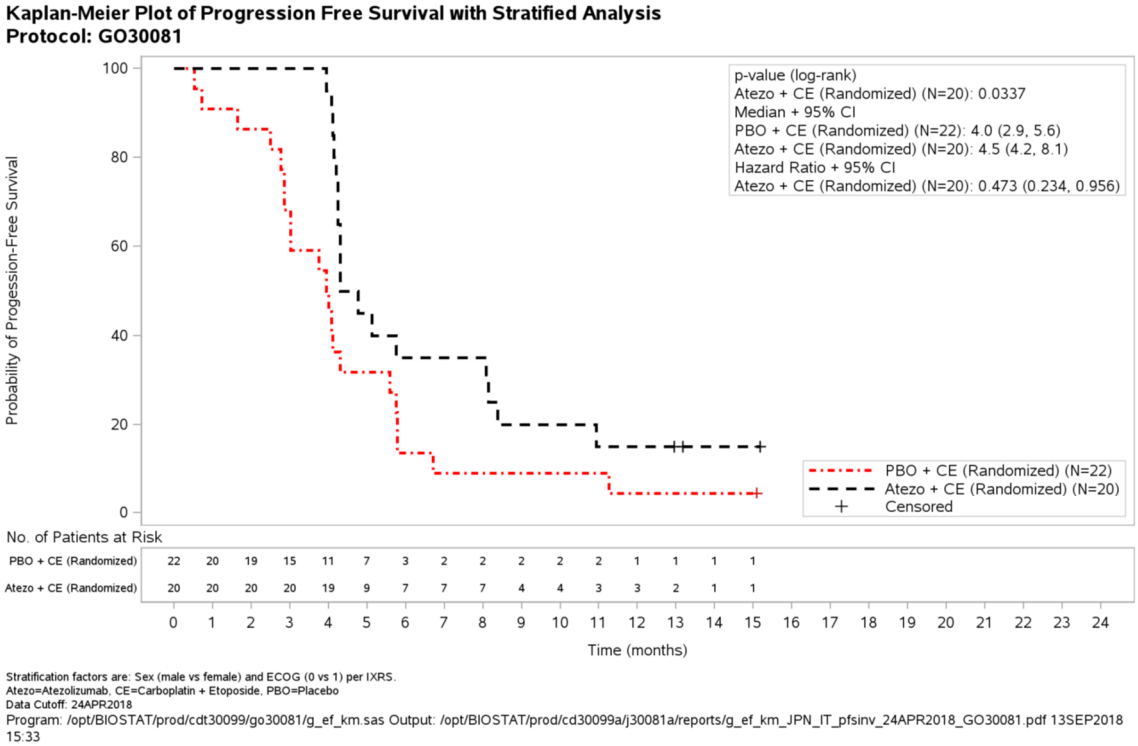
日本部分集団の PFS のプラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.473（95%CI：0.234～0.956）であり，ITT 集団と一貫する結果であった。

表 2.7.3.3.3.1.2-2　日本部分集団の PFS の要約（GO30081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)	

［5.3.5.1-2 t_ef_ttet01_JPN_IT_pfsinv_24APR2018_GO30081を改変］

図 2.7.3.3.3.1.2-2　日本部分集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線（GO30081試験，主要解析）



［5.3.5.1-2 g_ef_km_JPN_IT_pfsinv_24APR2018_GO30081を再掲］

2.7.3.3.3.1.3　副次的評価項目の結果

日本部分集団の無増悪生存割合，生存割合，奏効率及び奏効期間の要約を表 2.7.3.3.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.3.3.1.3-1　日本部分集団の無増悪生存割合，生存割合，奏効率及び奏効期間の要約（GO30081試験）

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)
6カ月無増悪生存割合 (95%CI)	13.64% (0.00%～27.98%)	35.00% (14.10%～55.90%)
1年無増悪生存割合 (95%CI)	4.55% (0.00%～13.25%)	15.00% (0.00%～30.65%)
1年生存割合 (95%CI)	48.95% (27.70%～70.20%)	61.40% (38.74%～84.07%)
2年生存割合 (95%CI)	NE (NE)	NE (NE)
測定可能病変を有する被験者数	22	20
奏効数	11	15
奏効率 (95%CI)	50.0% (28.22%～71.78%)	75.0% (50.90%～91.34%)
奏効期間		
イベント数 (%)	10 (90.9%)	12 (80.0%)
中央値 (95%CI)	4.2カ月 (2.8～5.4カ月)	3.4カ月 (2.9～6.6カ月)

NE = Not estimable.
［5.3.5.1-2 t_ef_ttet01_JPN_IT_pfsinv_24APR2018_GO30081，5.3.5.1-2 t_ef_ttet01_JPN_IT_os_24APR2018_GO30081，5.3.5.1-2 t_ef_rspt01_JPN_IT_MD_besrspi_RAND_24APR2018_GO30081，5.3.5.1-2 t_ef_dor_JPN_IT_MD_OBJRDTI_objrdri_24APR2018_GO30081を改変］

2.7.3.3.3.2　その他の部分集団解析

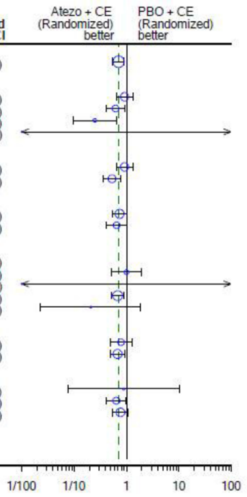
患者背景（年齢，性別，人種／民族等），ベースライン時の特性（ECOG PS，喫煙状況，脳転移の有無等）及び bTMB 別に，OS 及び PFS の部分集団解析を行った。OS の部分集団解析の結果を図 2.7.3.3.3.2-1及び図 2.7.3.3.3.2-2に，PFS の部分集団解析の結果を図 2.7.3.3.3.2-3及び図 2.7.3.3.3.2-4に示す。

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 及び PFS の HR の点推定値は1を下回っていた。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 及び PFS の HR の点推定値は1を下回っていた。

図 2.7.3.3.3.2-1　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（GO30081試験）

Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081

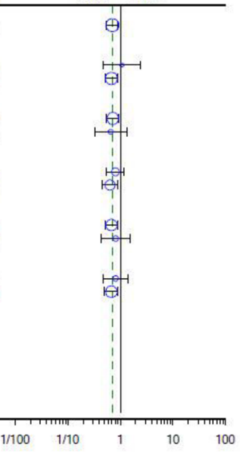
Baseline Risk Factors	Total n	PBO + CE (Randomized) (N=202) n	Events	Median (Months)	Atezo + CE (Randomized) (N=201) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95%Wald CI
All Patients	403	202	134	10.3	201	104	12.3	0.71	(0.55, 0.92)
Age Group 4 Categories (yr)									
<65	217	106	61	11.5	111	57	12.1	0.92	(0.64, 1.32)
65 - 74	145	74	54	9.7	71	40	11.5	0.62	(0.41, 0.94)
75 - 84	39	21	18	9.6	18	6	16.6	0.25	(0.10, 0.64)
>=85	2	1	1	0.5	1	1	5.4	<0.01	(0.00, NE)
Age Group 2 Categories (yr)									
< 65	217	106	61	11.5	111	57	12.1	0.92	(0.64, 1.32)
>= 65	186	96	73	9.6	90	47	12.5	0.53	(0.36, 0.77)
Sex (eCRF)									
Male	261	132	87	10.9	129	67	12.3	0.74	(0.54, 1.02)
Female	142	70	47	9.5	72	37	12.5	0.65	(0.42, 1.00)
Race									
American Indian or Alaska Native	1	1	1	7.7				NE	(NE , NE)
Asian	69	36	17	15.6	33	18	14.6	1.00	(0.51, 1.96)
Black or African American	3	2	1	NE	1	0	NE	<0.01	(0.00, NE)
White	322	159	111	9.9	163	84	12.1	0.68	(0.51, 0.90)
Unknown	8	4	4	7.6	4	2	10.8	0.21	(0.02, 1.88)
Baseline ECOG (eCRF)									
0	140	67	38	12.4	73	32	16.6	0.79	(0.49, 1.27)
1	263	135	96	9.3	128	72	11.4	0.68	(0.50, 0.93)
Tobacco Use									
Never	12	3	2	15.8	9	2	NE	0.89	(0.08, 10.37)
Current	149	75	53	9.7	74	40	11.4	0.64	(0.42, 0.98)
Previous	242	124	79	10.9	118	62	12.5	0.77	(0.55, 1.07)



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/s30081i/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: GO30081

Baseline Risk Factors	Total n	PBO + CE (Randomized) (N=202) n	Events	Median (Months)	Atezo + CE (Randomized) (N=201) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95%Wald CI
All Patients	403	202	134	10.3	201	104	12.3	0.71	(0.55, 0.92)
Brain Metastases (eCRF)									
Yes	35	18	11	9.7	17	12	8.5	1.07	(0.47, 2.43)
No	368	184	123	10.4	184	92	12.6	0.68	(0.52, 0.89)
Lung Metastasis at Enrollment									
Yes	349	172	114	10.3	177	90	12.6	0.72	(0.54, 0.95)
No	54	30	20	10.4	24	14	10.9	0.66	(0.33, 1.32)
Liver Metastasis at Enrollment									
Yes	149	72	54	7.8	77	49	9.3	0.81	(0.55, 1.20)
No	254	130	80	11.2	124	55	16.8	0.64	(0.45, 0.90)
Lymph Node Metastasis at Enrollment									
Yes	328	168	114	10.0	160	84	12.1	0.68	(0.51, 0.90)
No	75	34	20	11.2	41	20	14.3	0.82	(0.44, 1.52)
Adrenal Gland Metastasis at Enrollment									
Yes	72	35	28	8.8	37	28	9.1	0.82	(0.48, 1.39)
No	331	167	106	10.8	164	76	14.4	0.68	(0.50, 0.91)



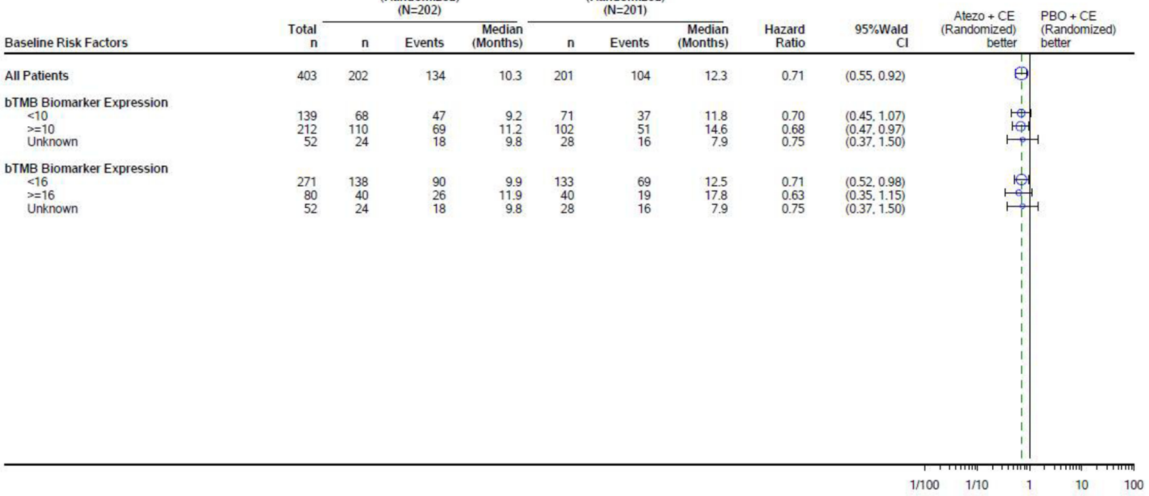
Medians were estimated from Kaplan-Meier method. NE = Not estimable.
Hazard ratios relative to PBO + CE and the associated confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.
The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.
The size of the symbol is proportional 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/s30081i/reports/g_ef_tte_fp_IT_os_p2_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:42

［5.3.5.1-1 Figure 9を再掲］

図 2.7.3.3.3.2-2 bTMB 別の OS の部分集団解析（GO30081試験）

Forest Plot - Subgroup Analysis of Overall Survival, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO30081

Baseline Risk Factors	Total n	PBO + CE (Randomized) (N=202) n	Events	Median (Months)	Atezo + CE (Randomized) (N=201) n	Events	Median (Months)	Hazard Ratio	95%Wald CI
All Patients	403	202	134	10.3	201	104	12.3	0.71	(0.55, 0.92)
bTMB Biomarker Expression									
<10	139	68	47	9.2	71	37	11.8	0.70	(0.45, 1.07)
>=10	212	110	69	11.2	102	51	14.6	0.68	(0.47, 0.97)
Unknown	52	24	18	9.8	28	16	7.9	0.75	(0.37, 1.50)
bTMB Biomarker Expression									
<16	271	138	90	9.9	133	69	12.5	0.71	(0.52, 0.98)
>=16	80	40	26	11.9	40	19	17.8	0.63	(0.35, 1.15)
Unknown	52	24	18	9.8	28	16	7.9	0.75	(0.37, 1.50)



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/s30081i/reports/g_ef_tte_fp_IT_os_p3_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:43

［5.3.5.1-1 Table 28を再掲］