目次

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 ASPS の疫学 5
2.5.1.1.2 ASPS の治療の現状 6
2.5.1.1.3 ASPS の腫瘍生物学的特徴 11
2.5.1.2 臨床開発計画 12
2.5.1.2.1 海外臨床開発計画 12
2.5.1.2.2 国内臨床開発計画 12
2.5.1.3 臨床データパッケージ 13
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製剤開発経緯 14
2.5.2.2 分析法 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 14
2.5.3.2 健康成人での薬物動態 14
2.5.3.3 患者での薬物動態 14
2.5.3.3.1 GO29664 試験 14
2.5.3.3.2 母集団薬物動態（popPK）解析 15
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 17
2.5.4.1.1 NCI 試験 17
2.5.4.1.1.1 治験計画概要 17
2.5.4.1.1.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目 18
2.5.4.1.1.3 サンプルサイズ設計 18
2.5.4.1.2 ALBERT 試験 18
2.5.4.1.2.1 治験計画概要 18
2.5.4.1.2.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目 19
2.5.4.1.2.3 閾値奏効割合，期待奏効割合及びサンプルサイズ設計 19
2.5.4.1.3 NCI 試験及び ALBERT 試験で主要評価項目を奏効割合とした根拠 20
2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 20
2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性（NCI 試験） 20
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性（ALBERT 試験） 20
2.5.4.3 奏効割合及び病勢コントロール割合（IRC 評価） 20
2.5.4.4 Waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot 21
2.5.4.5 奏効期間（IRC 評価） 26

2.5.4.6 PFS（IRC 評価）.....26
2.5.4.7 血管新生阻害薬による前治療有無別の部分集団解析結果.....28
2.5.4.8 各患者の奏効持続期間.....29
2.5.4.9 有効性のまとめ.....30
2.5.5 安全性の概括評価.....30
2.5.5.1 安全性の結果の概要.....31
2.5.5.2 全般的な曝露状況.....32
2.5.5.2.1 安全性解析対象の患者数.....32
2.5.5.2.2 曝露状況の要約.....33
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象.....33
2.5.5.4 死亡.....40
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象.....40
2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象.....40
2.5.5.7 治験薬の休薬に至った有害事象.....41
2.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象の解析.....41
2.5.5.9 市販後データ.....42
2.5.5.10 安全性のまとめ.....42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....42
2.5.6.1 治療の背景.....42
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....42
2.5.6.1.2 現行の治療.....43
2.5.6.2 ベネフィット.....43
2.5.6.3 リスク.....43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....44
2.5.7 参考文献.....45

表一覧

表 2.5.1.1.2-1 ASPS に対する抗悪性腫瘍薬の使用成績.....7
表 2.5.1.1.2-2 Pazopanib を投与され奏効した ASPS 患者の PFS（Stacchiotti らの報告）.....9
表 2.5.1.1.2-3 一次治療の要約（MASTER KEY プロジェクトに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者集団）.....10
表 2.5.1.1.2-4 Pazopanib 後の治療の要約（MASTER KEY プロジェクトに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者集団のうち pazopanib の治療歴及び pazopanib 後の治療情報を有していた患者）.....11
表 2.5.1.1.2-5 ASPS に対する他の抗 PD-1/PD-L1阻害剤の成績.....11
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.....13
表 2.5.3.3.1-1 アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg/body Q3W 反復投与時の各年齢集団における血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量.....15
表 2.5.4.3-1 奏効割合（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象

集団）.....21
表 2.5.4.5-1 奏効期間（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）.....26
表 2.5.4.6-1 PFS（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象集団）.....26
表 2.5.4.7-1 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，血管新生阻害薬の前治療有無別）.....29
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....31
表 2.5.5.1-2 安全性の概要（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....31
表 2.5.5.1-3 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，年齢集団別）.....32
表 2.5.5.3-1 発現割合が10%以上の有害事象の重症度別の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....34
表 2.5.5.3-2 発現割合が10%以上の有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....36
表 2.5.5.3-3 いずれかの年齢集団で発現割合が10%以上の有害事象の重症度別の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....37

図一覧

図 2.5.1.1.2-1 Pazopanib を投与された ASPS 患者を含む Swimmer Plot（Urakawa らの報告）.....8
図 2.5.1.1.2-2 C-CAT の利活用検索ポータルの検索結果.....9
図 2.5.3.3.2-1 popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの AUC.....16
図 2.5.3.3.2-2 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの C_{max}.....16
図 2.5.3.3.2-3 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの C_{min}.....17
図 2.5.4.4-1 患者ごとの径和の最大縮小割合/増大割合（Waterfall plot，IRC 評価，NCI 試験）.....22
図 2.5.4.4-2 患者ごとの径和の最大縮小割合/増大割合（Waterfall plot，IRC 評価，ALBERT 試験）.....22
図 2.5.4.4-3 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，NCI 試験）.....23
図 2.5.4.4-4 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，ALBERT 試験）.....24
図 2.5.4.4-5 患者ごとの径和の時系列変化（Spider plot，IRC 評価，NCI 試験）.....25
図 2.5.4.4-6 患者ごとの径和の時系列変化（Spider Plot，IRC 評価，ALBERT 試験）.....25
図 2.5.4.6-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団）.....27
図 2.5.4.6-2 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験，有効性解析対象集団）.....28
図 2.5.4.7-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，血管新生阻害薬の前治療有無別）.....29

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ASPS	alveolar soft part sarcoma	胞巣状軟部肉腫
AUC	area under the concentration-time curve	薬物血清中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
CSR	clinical study report	総括報告書
ESMO	European Society of Medical Oncology	—
IRC	independent review committee	独立評価機関
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	disease progression	病勢進行
PD-1	programmed death 1	—
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	stable disease	病勢安定
TMB	Tumor Mutation Burden	—

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（PD-L1）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 及び同840 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブを有効成分として含有する点滴静脈内注射剤として開発されている。

成人（18歳以上）及び小児/若年者（2歳以上17歳以下）の，測定可能病変を有する治癒切除不能胞巣状軟部肉腫（ASPS）患者に対し本剤を投与する海外第 II 相非盲検単群試験（NCI 試験）を実施した結果，本剤の臨床的意義のある有効性が得られ，忍容性も良好であった。

また，16歳以上の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を評価する国内第 II 相非盲検単群試験（ALBERT 試験）を実施した結果，日本人での本剤の有効性が期待される結果が得られ，忍容性も良好であった。

加えて，既治療固形がんの小児及び若年成人患者（30歳未満）での本剤の安全性及び薬物動態を評価する海外多施設共同非盲検早期相試験（GO29664試験）の結果から，小児患者（17歳以下）に本剤15 mg/kg（最大1200 mg）を3週間に1回投与した場合の薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルは，成人での既知の薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルと概ね一致していることが示唆され，新たな安全性シグナルは確認されなかった。

そこで，これらの結果に基づき，2歳以上の ASPS 患者に対する本剤の適応を取得するための，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 ASPS の疫学

悪性軟部腫瘍は，脂肪肉腫，滑膜肉腫，横紋筋肉腫など，数多くの由来及び組織型を有する多様な疾患の集合である。

悪性軟部腫瘍の発生数は全悪性腫瘍の1%前後と報告されている。米国の SEER データベースでは，1973年～2006年に登録された全悪性腫瘍約311万例中，悪性軟部腫瘍は48,012例（1.5%）であった[1)]。本邦の全国骨・軟部腫瘍登録結果をまとめた全国軟部腫瘍登録一覧表（2015年）によると，2006年～2015年の10年間で登録された悪性軟部腫瘍は12,608例であった[2)]。

ASPS は悪性軟部腫瘍のサブタイプの1つである。

ASPS の発生数は悪性軟部腫瘍の1%未満と報告されている。米国の SEER データベースで，1973年～2006年に登録された ASPS の患者は164例[1)]（1973年～2012年では251例[3)]），本邦の全国軟部腫瘍登録一覧表（2015年）では2006年～2015年に登録された ASPS は128例であった[2)]。

ASPS の好発年齢は若年，所謂 AYA 世代とされ，全国軟部腫瘍登録一覧表（2015年）に登録された ASPS 患者の年齢中央値は28歳であった[2)]。

小児での ASPS 症例も報告されている[4)]。Ogose らの報告[5)]によると，骨軟部肉腫治療研究会が行った retrospective study では，1975年～2000年までの期間に本邦の27施設を受診した ASPS 患者57例の年齢の範囲は7歳～75歳（平均値26歳）であった。Ogura らの報告[6)]によると，1979年から2008年までの間に国立がん研究センター中央病院ほか医療機関を受診した ASPS 患者26例の年齢の範囲は2歳～46歳（平均値27歳，うち18歳以下が7例）であった。また，松井ら[7)]は日本人の13歳の患者の症例報告を行っている。

ASPS は四肢に好発し，進行は緩徐であるが肺・骨・脳転移などの血行性転移を起こし，死亡する転帰である。転移性 ASPS の患者の生存期間中央値は約3年と報告されている[8)]。転移性となってからの進行は緩徐とは言い難く，ASPS は致死的な疾患である。

ASPS は国内外ともに稀な疾患であり，ASPS の病態に対する人種差，国内外差の報告は確認されていない。

ASPS の小児患者は成人患者と同様に，初発部位の多くは四肢，主な転移部位は肺，骨等であり，化学療法抵抗性かつ血管新生阻害薬に感受性を示すことが報告されている[9)]。

2.5.1.1.2 ASPS の治療の現状

1) ガイドラインで推奨される治療方針

悪性軟部腫瘍の治療法は，国内外問わず，外科切除を基本とする。進行度が高い場合には，腫瘍の種類，患者の年齢や状態に応じて放射線療法や薬物療法（あるいは手術とそれらの組み合わせ）を用いる。

a. 本邦のガイドラインで推奨される治療方針

軟部腫瘍診療ガイドライン2020[2)]は，切除不能進行・再発悪性軟部腫瘍の一次治療として doxorubicin 単剤，腫瘍縮小による臨床的効果が期待される場合には doxorubicin ＋ifosfamide を推奨している。二次治療では組織型，目的（腫瘍縮小又は生存期間延長）に応じて選択肢が異なるとされる。

しかし，ASPS は化学療法に対し抵抗性とされ，sunitinib（日本では保険適用外），pazopanib，trabectedin，eriblin を ASPS の治療選択肢として挙げている。

b. 海外のガイドラインで推奨される治療方針

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）Guideline[10)]では，悪性軟部腫瘍全般に対する一次治療の preferred regimen は anthracycline-based regimen（doxorubicin を含む），NTRK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対しては larotrectinib と entrectinib としている。

ASPS の preferred regimen は sunitinib，pazopanib，pembrolizumab（単剤又は axitinib との併用），atezolizumab（本剤）としている。

European Society of Medical Oncology（ESMO）のガイドライン[11)]でも，悪性軟部腫瘍全般に対して anthracycline 系のレジメンを推奨するが，ASPS は化学療法に抵抗性としている。ESMO ガイドラインでは，ASPS に対する推奨レジメンは挙げておらず，「（ASPS に対し）部分的な有効性が報告されたものの未承認/保険適用外であるレジメン」として programmed death 1（PD-1）/PD-L1阻害剤を紹介している。

2) ASPS に対する抗悪性腫瘍薬の成績

ASPS が極めて希少な疾患であることから，過去の報告の多くが retrospective な研究結果であり，prospective な試験結果報告も対象患者数に限りがある。

表 2.5.1.1.2-1　ASPS に対する抗悪性腫瘍薬の使用成績

報告	Portera et al 2001[12]	Reichardt et al 2003[13]	Stacchiotti et al 2011[14]	Li et al 2016[15]
種類	retrospective	retrospective +publication review	retrospective	retrospective
治療	化学療法	化学療法	sunitinib	sunitinib
患者数	26	68	9	14
最良総合効果				
CR	1	3	0	0
PR	0	2	5	4
SD	9	28	3	10
PD	15	35	1	0
その他	評価不能1	—	—	—
奏効割合	3.8% (1/26)*	7.4%	55.6% (5/9)*	28.6% (4/14)*
病勢コントロール割合	38.5% (10/26)*	48.5% (33/68)*	88.9% (8/9)*	100% (14/14)*
PFS 中央値	報告なし	報告なし	17カ月	41.0カ月

報告	Stacchiotti et al 2018[16]	Liu et al 2020[17]	Urakawa et al 2020[18]	Nakamura et al 2016[19]
種類	retrospective	retrospective	Phase 2	retrospective
治療	pazopanib	pazopanib	pazopanib	pazopanib
患者数	30（評価可能29）	31	ASPS: 5	ASPS: 12
最良総合効果			(12週時点)	
CR	1	1	0	0
PR	7	10	1	4
SD	17	17	3	4
PD	4	3	1	1
その他	評価不能1	—	—	評価不能3
奏効割合	27%	35.5 %	20.0%	33.3% (4/12)*
病勢コントロール割合	83.3% (25/30)*	90.3%	80.0%	66.7% (8/12)*
PFS 中央値	13.6カ月	13.7カ月	15.6カ月	76.6週

報告	Groisberg et al 2017[20]	Wilky et al 2019[21]
種類	retrospective	Phase 2
治療	immunotherapy	pembrolizumab + axitinib
患者数	ASPS: 4	ASPS: 12（評価可能11）
最良総合効果		
CR	—	0
PR	2	6
SD	2	2
PD	—	(合計4) *
その他	—	—
奏効割合	50.0% (2/4)*	54.5%
病勢コントロール割合	100% (4/4)*	72.7%
PFS 中央値	報告なし	12.4カ月

*: 論文中の関連報告値を使用し，手元計算にて算出した参考値

完全奏効（CR）
部分奏効（PR）
病勢安定（SD）
病勢進行（PD）
無増悪生存期間（PFS）

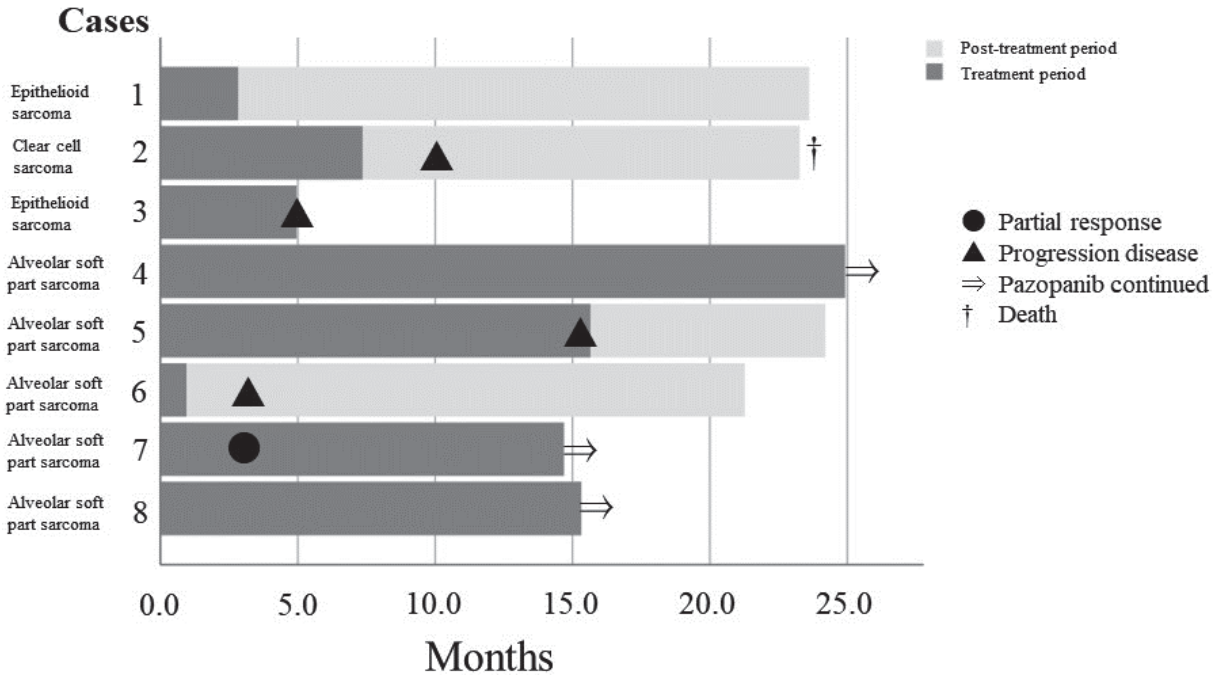
3) Pazopanib の奏効期間又は PFS の報告

ASPS に対する pazopanib の使用成績は retrospective な調査結果が大半であり，奏効期間を示す報告は少ない。

Alshamsan ら[22] が行った，pazopanib の投与を受けた軟部肉腫45例に対する retrospective 調査に ASPS 患者が4例含まれており，うち1例の奏効期間が1年を超えたと記述されている。

Urakawa ら[18] が行った，化学療法抵抗性肉腫（ASPS，明細胞肉腫及び類上皮肉腫）に pazopanib を投与する第 II 相試験では，ASPS 患者が5例含まれていた。Pazopanib 投与12週時点で最良総合効果が PR であったのは ASPS の患者1例であり，この患者の PFS は14.7カ月であった。各患者の swimmer plot を図 2.5.1.1.2-1に示す。

図 2.5.1.1.2-1 Pazopanib を投与された ASPS 患者を含む Swimmer Plot（Urakawa らの報告）



［文献[18] より再掲］

Stacchiotti ら[16] が行った，pazopanib 及び/又は trabectedin を投与された ASPS 患者の retrospective 調査では，pazopanib を投与された30例の PFS 中央値は13.6カ月であった。この集団のうち，CR は1例，PR は7例に認められた。Pazopanib で奏効が認められた8例の PFS を表 2.5.1.1.2-2に示す。

表 2.5.1.1.2-2　Pazopanib を投与され奏効した ASPS 患者の PFS（Stacchiotti らの報告）

Patient ID	Past medication	Response	PFS (months)
25	Sunitinib, crizotinib, doxorubicin	PR	13.1
27	Crizotinib, sunitinib	PR	6.2
30	Cyclophosphamide	PR	8.7
31	Sunitinib, crizotinib	CR	15.2
42	Doxorubicin, gemcitabine, docetaxel	PR	15.0
44	Not applicable	PR	3.6
45	Not applicable	PR	32.2
49	Not applicable	PR	26.4

［文献 16) より改変］

Kim ら23) が行った，転移性 ASPS 患者に対し pazopanib を投与する第 II 相試験では，6例の患者が登録され，このうち1例で PR が認められた。この患者の PFS は5.5カ月であった。

4)　C-CAT（がんゲノム情報管理センター）の利活用検索ポータルを用いた調査結果 24)

C-CAT の利活用検索ポータルに公開されている情報（C-CAT Ver.20230220）から，ASPS の患者及び患者が受けた治療を検索した。なお，検索条件は，悪性腫瘍の種類の第1階層を「Soft Tissue_軟部組織」，第2階層を「ASPS_胞巣状軟部肉腫」とした。

検索条件に合致した ASPS 患者36例のうち，22例が Expert Panel 前の治療情報を有していた。

18例が pazopanib 単剤治療（周術期補助療法を除く）を受けていた。この18例の，実臨床下で医師に判定された治療効果［必ずしも Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づくものではない］は PR が2例，SD が13例，評価不能等が3例であった。患者18例中の PR の患者の割合は約11.1%と算出された。

Pazopanib 治療の後，別の抗悪性腫瘍薬の治療を受けていたのは2例（nivolumab，trabectedin 各1例）であった。実臨床下で医師に判定された治療効果は，nivolumab 投与患者で SD，trabectedin 投与患者で病勢進行であった。

なお，本邦で pembrolizumab は，「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」及び「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の適応を有しているが，今回検索された ASPS 患者のうち pembrolizumab の治療歴を有する者はいなかった。

図 2.5.1.1.2-2　C-CAT の利活用検索ポータルの検索結果

	検索条件に合致したASPS患者 N=36
EP前の治療情報のないASPS患者	14
EP前の治療情報を有するASPS患者	22
┗パゾパニブ治療歴なし	2
┗パゾパニブ治療歴あり	20
┗パゾパニブ単剤の治療歴あり	19
┗パゾパニブ単剤の実施目的が術前後補助療法以外	18
┗パゾパニブ後の抗がん剤投与あり	2

［文献24) より再掲］

5)　MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータ調査結果[25)]

MASTER KEY プロジェクトは，国立がん研究センター中央病院を中心に開始されたプロジェクトで，レジストリ研究と副試験から構成される。

レジストリ研究は，これまでまとまった臨床情報が蓄積されてこなかった希少がん患者の大規模なデータベースを蓄積することで，分子生物学的な評価指標（バイオマーカー）を含めた希少がんの特性を明らかにすることを目的とする。レジストリ研究に登録された患者は，個別のバイオマーカーの結果に応じた副試験を紹介される。なお，ALBERT 試験（2.5.4.1.2 項参照）は，MASTER KEY プロジェクトの副試験の1つで，ASPS 患者を対象とする。

今般，MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータから，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者の治療情報を調査した。

2023年4月6日データカットオフ時点で，MASTER KEY プロジェクトのレジストリに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者は13例であった。13例全例が抗悪性腫瘍薬の一次治療の情報を有していた（表 2.5.1.1.2-3）。この13例のうち，治療効果（必ずしも RECIST に基づくものではない）が CR であった患者はおらず，PR は1例（7.7%。使用薬剤：治験薬）で報告された。一次治療に pazopanib を投与された患者5例の治療効果は，SD が3例，病勢進行が1例，情報なしが1例であった。

治療ラインを問わず pazopanib の治療歴を有していた患者は12例であり，治療効果は PR が2例（16.7%），SD が6例，病勢進行が1例，不明が3例であった。

Pazopanib の治療歴及び pazopanib 後の治療情報を有していた患者は5例であった（表 2.5.1.1.2-4）。このうち，pazopanib 以降の次治療として sunitinib を投与された患者1例と，pazopanib 以降2番目の治療として治験薬を投与された患者1例で治療効果が SD と報告された。なお，pazopanib 以降の次治療として eribulin を投与された患者1例，doxorubicin を投与された患者1例と，pazopanib 以降2番目の治療として trabectedin を投与された患者1例で治療効果が病勢進行と報告され，残りは不明であった。

表 2.5.1.1.2-3　一次治療の要約（MASTER KEY プロジェクトに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者集団）

Number of 1st Line Therapy

Population: All (ALBERT試験登録患者を含まない) (N=13)

Treatment	n (%)
治験薬	5 (38.5%)
パゾパニブ	5 (38.5%)
スニチニブ	1 (7.7%)
樹状細胞ワクチン療法	1 (7.7%)
ゲムシタビン＋ドセタキセル	1 (7.7%)

2023 年 4 月 6 日データカットオフ

［文献[25)] より再掲］

表 2.5.1.1.2-4　Pazopanib 後の治療の要約（MASTER KEY プロジェクトに登録され，ALBERT 試験に参加しなかった ASPS 患者集団のうち pazopanib の治療歴及び pazopanib 後の治療情報を有していた患者）

Response by Drug Treatment and Time Releation with Register Date

Population: Pazopanib投与例（ALBERT試験登録患者を含まない）（N=12）

Order	Time Relation	Treatment	Response	n (%)
1 (n=5)	レジストリ登録前	ドキソルビシン	PD	1 (20.0%)
		ゲムシタビン	不明	1 (20.0%)
		スニチニブ	SD	1 (20.0%)
	レジストリ登録後	エリブリン	PD	2 (40.0%)
2 (n=4)	レジストリ登録前	治験薬	SD	1 (25.0%)
			不明	1 (25.0%)
	レジストリ登録後	ドキソルビシン	不明	1 (25.0%)
		トラベクテジン	PD	1 (25.0%)

Order: pazopanib 投与後の投与順番。1 は pazopanib の次に投与された薬剤。
2023 年 4 月 6 日データカットオフ
［文献[25]より再掲］

1) b 項に示したとおり，NCCN ガイドラインでは ASPS に対する preferred regimen として，本剤に加え pembrolizumab（単剤又は axitinib との併用）を挙げている。

Tellez ら[26]による review 及び Yang[27]らによる review で，ASPS に対する他の抗 PD-1/PD-L1阻害剤の成績を報告している。これらのうち，症例報告でない公表論文から数値が確認できたものを表 2.5.1.1.2-5にまとめた。

ASPS に対する免疫チェックポイント阻害剤の有用性が期待されているものの，ASPS のみを対象とし抗 PD-1/PD-L1阻害剤を投与した試験は限られており，概ね他の軟部肉腫を含んだ集団の中で ASPS の部分集団の成績として報告されている。

表 2.5.1.1.2-5　ASPS に対する他の抗 PD-1/PD-L1阻害剤の成績

治療	N	奏効	PFS	出典
Pembrolizumab + axitinib	ASPS: 12	奏効割合：54.5%	12.4カ月	Wilky et al. 2019[21]
Geptanolimab	37	奏効割合：37.8%	6.9カ月	Shi et al. 2020[28]
Toripalimab	ASPS: 12	奏効割合：25.0%	11.1カ月	Yang et al. 2020[29]
Immunotherapy	ASPS: 4	2例 PR 2例 SD	報告なし	Groisberg et al. 2017[20]
Nivolumab + Ipilimumab	ASPS: Nivo arm: 1 Nivo Ipi arm: 1	Nivo arm の1例で PR Nivo Ipi arm の1例は非奏効	報告なし	D'Angelo et al. 2018[30]

2.5.1.1.3　ASPS の腫瘍生物学的特徴

ASPS は特異的な染色体転座 t(X;17)(p11;q25)を有しており，この転座によって X 染色体上の *transcription factor E3（TFE3）gene* と，17番染色体上の *alveolar soft part sarcoma locus（ASPL）gene* が *ASPL-TFE3*融合遺伝子（又は *ASPSCR1-TFE3*融合遺伝子）を形成することが知られている[31]。この *ASPL-TFE3*融合遺伝子は，ASPS の診断上も重要とされる。小児

を含む ASPS 患者69例の retrospective 調査のなかで，検査可能であった26例全例で *ASPL-TFE3*転座がみられた[32)] ことから，*ASPL-TFE3*融合遺伝子は患者の年齢を問わず ASPS に特徴的であると考えられる。

TFE3は CD4+T 細胞の CD40リガンド発現に関与する[33)] ことが知られている一方，ASPL-TFE3は野生型の TFE3よりも強力な transactivator であることも報告されており[34)]，ASPL-TFE3と ASPS の病態と免疫応答との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。

また，ASPS の腫瘍細胞に HLA Class I が認められた[35)]，腫瘍の xenograft model で ASPS では PD-L1（CD274）mRNA 発現レベルが高かった[36)] との報告もある。加えて，ASPS 転移巣で CD8+T 細胞が PD-1も発現していること，ASPS 腫瘍細胞が PD-L1を発現していることが報告されていた[37)]。小児～若年成人の腫瘍検体の腫瘍浸潤免疫細胞プロファイリングを行った結果，ASPS 検体の immune signature score は高く，各サブタイプの免疫細胞の数も多かった[38)]。ASPS のこれらの腫瘍生物学的な特徴により，本剤が ASPS に対し有効性を示す可能性が期待された。

ASPS 以外の軟部腫瘍では，消化管間質腫瘍[39)]，軟骨肉腫[40)]，類上皮肉腫，横紋筋肉腫，滑膜肉腫[41)] 等で PD-L1発現が認められたとの報告がある。*ASPL-TFE3*融合遺伝子は一部の腎細胞癌でも観察される[34)] が，他の悪性軟部腫瘍での報告はない。

なお，ASPS の Tumor Mutation Burden（TMB）や高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI）は少ないと報告されている。Groisberg ら[42)] の報告では，AACR GENIE database から同定した ASPS 患者20例全例で，遺伝子変異量は少なかったとのことであった。また，Shi ら[28)] の報告では，ASPS 患者37例中29例で MSI 検査，27例で TMB 検査を行い，29例全例でマイクロサテライト安定，27例全例で one mutation/Mb 未満（TMB low）であった。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外臨床開発計画

ASPS 患者に対する本剤の有効性，安全性を評価することを目的として，National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program は，医師主導治験として ML39345試験（以下，NCI 試験）を実施した。Genentech 社が本治験のデザインに協力し，Cooperative Research and Development Agreement を通じて NCI に資金及びアテゾリズマブを提供した。

NCI 試験は，成人（18歳以上）及び小児/若年者（2歳以上17歳以下）の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者に対し本剤を投与する海外第 II 相非盲検単群試験である。

NCI 試験立案時，ASPS に対する本剤の効果は確立されていなかった。しかし，局所進行又は転移性固形癌患者あるいは造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相非盲検用量漸増試験（PCD4989g 試験。本剤初回申請資料参照）の結果から，非小細胞肺癌をはじめとした様々な悪性腫瘍に対し，本剤が奏効することが示唆されていた。

また，NCI 試験実施計画書作成時，免疫組織化学により，ASPS 転移巣で CD8+T 細胞が PD-1も発現していること，ASPS 腫瘍細胞が PD-L1を発現していることが報告されており[37)]，PD-1/PD-L1経路は ASPS で免疫抑制に関連し，PD-1/PD-L1経路の阻害が ASPS に対する有効性に寄与することが期待された。このことから，NCI 試験の対象を ASPS 患者とした。

F. Hoffman-La Roche 社及び Genentech 社は，NCI 試験及び GO29664試験結果に基づく申請を2022年6月に米国で行い，同年12月に，成人及び2歳以上の小児における切除不能又は転移性の ASPS に対する本剤単剤療法の適応の承認を取得した。

2.5.1.2.2 国内臨床開発計画

NCI 試験で報告された奏効割合（主治医評価）が32%であったことを踏まえ[43)]，国立がん研究センター中央病院は，本邦の医師主導治験である ALBERT 試験を立案した。治験実施計画策定にあたり，20[redacted]年[redacted]月に ALBERT 試験デザインについてレギュラトリーサイエンス

戦略相談を実施し，目標患者数及び対象患者の妥当性を確認した。その後，国立がん研究センター中央病院ほか計4施設にて ALBERT 試験を実施した。

今般，ALBERT 試験結果から日本人に対しても本剤の有効性が示唆され，忍容性も良好であったことから，20■年■月に医薬品申請前相談を行ったところ，[redacted]，事後相談にて再度相談をすることを独立行政法人医薬品医療機器総合機構から推奨された。[redacted]，提出し，20■年■月に事後相談を行い，「[redacted]。」との見解を得た。

これらのことから，2歳以上の ASPS 患者に対する本剤の適応を取得するための，承認事項一部変更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

ASPS 患者に対する本剤の有効性の評価資料として，NCI 試験及び ALBERT 試験を用いた。薬物動態の評価資料には GO29664試験，安全性の評価資料には NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験を用いた（表 2.5.1.3-1）。

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	NCCH1907/MK008 （ALBERT 試験）	II (国立がん研究センター中央病院ほか)	非盲検 単群	治癒切除不能な ASPS 患者	21	18歳以上：本剤 1200 mg 16歳～17歳：15 mg/kg（最大 1200 mg）	奏効割合 （IRC 評価）	5.3.5.2-1 <評価>
海外	ML39345 （NCI 試験）	II (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program)	非盲検 単群	治癒切除不能な ASPS 患者	50	（Monotherapy Arm） 18歳以上：本剤 1200 mg 2歳～17歳：15 mg/kg（最大 1200 mg）	奏効割合 （IRC 評価）	5.3.5.2-2 <評価>
海外	GO29664	Early phase (Roche /Genentech)	非盲検 単群	30歳未満の固形がん患者	90	18歳以上：本剤 1200 mg 17歳以下：15 mg/kg（最大 1200 mg）	安全性及び忍容性，薬物動態，免疫原性，用量評価，有効性	5.3.5.2-3[b] <評価> 5.3.5.2-4[c] <評価>

独立評価機関（IRC）

米国国立がん研究所（NCI）

[a]: 21 日を 1 サイクルとし，各サイクルの Day 1 に静脈内投与した。

[b]: Primary 総括報告書（CSR）（2018 年 4 月 2 日データカットオフ）

[c]: Final CSR（2019 年 6 月 6 日データカットオフ）

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施の基準（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 省令を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発経緯

30歳未満の固形がん患者を対象とした GO29664試験で使用した製剤は，国内市販製剤及び海外市販製剤と同一のものである。製剤の詳細は，本剤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

血清中アテゾリズマブ濃度の分析法及び血清中抗アテゾリズマブ抗体の分析法は，本剤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。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.3 患者での薬物動態

2.5.3.3.1 GO29664試験

GO29664試験は，30歳未満（若年成人及び小児：体重3 kg 以上）の前治療歴のある固形がん患者を対象にアテゾリズマブの用法用量を検討した試験である。

本試験では，最初の5例は2歳以上の患者として，その後に2歳未満の患者が登録できるデザインとして実施した。

血清中アテゾリズマブ濃度は，84例で評価された。血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量を表 2.5.3.3.1-1に示した。投与147日後（Cycle 8 Day1）の血清中アテゾリズマブ濃度は，2歳未満，2歳-12歳未満，12歳-18歳未満，18歳以上の集団においてそれぞれ NA，166 ± 19.8，145 ± 21.9，209 ± 8.10［幾何平均値 ± %変動係数（CV）］μg/mL であった。

アテゾリズマブ点滴静脈内投与後，2歳以上の年齢集団では Cycle 1の血清中アテゾリズマブ濃度の最高血清中濃度（C_{max}）の幾何平均値は312‐424 μg/mL であり，最低血清中濃度（C_{min}）の幾何平均値は56.5‐79.9 μg/mL の範囲であった。2歳未満の2例の評価は，Cycle 1後のアテゾリズマブ投与後濃度の幾何平均値（%CV）に限定され，その C_{max} は105 μg/mL（6.90）であり，これは2歳以上の患者と比較して約3-4倍低かった。

アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg/body の固定用量を反復投与後，C_{min} は投与期間を通して各サイクルで増加し軽度の蓄積が認められた。Cycle 8のトラフ濃度は Cycle 1のトラフ濃度の約2.5‐3.0倍であった。本剤のトラフ濃度は Cycle 4-8で定常状態に達した。2歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の年齢集団では18歳以上の年齢集団と比較して曝露量が低い傾向が認められたが、定常状態の C_{min} はターゲット血清中濃度である6 μg/mL を上回って維持された。

表 2.5.3.3.1-1　アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg/body Q3W 反復投与時の各年齢集団における血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

Age (Years)	Body Weight (kg) median (min–max)	Dose (mg/kg)	N	Cycle 1 (µg/mL)	Cycle 2 (µg/mL)	Cycle 3 (µg/mL)	Cycle 4 (µg/mL)		Cycle 8 (µg/mL)
				C_{max}	pre-dose	pre-dose	pre-dose	C_{max}	pre-dose
<2	9.10 (8.70–9.50)	15	2	105 (6.90)	24.1 [a]	NA	NA	NA	NA
2 to <12	22.5 (12.0–74.4)	15	26	312 (28.7)	59.3 (31.4) [b]	58.9 (234.4) [c]	99.2 (36.4) [d]	382 (16.4) [d]	166 (19.8) [e]
12 to <18	51.2 (28.2–105)	15	34	337 (26.8)	56.5 (50.4) [f]	85.0 (47.4) [g]	113 (41.1) [h]	373 (78.9) [h]	145 (21.9) [e]
≥18	61.0 (46.2–154)	Flat [m]	18	424 (26.9)	79.9 (52.7) [h]	148 (48.9) [i]	121 (80.4) [j]	626 (29.2) [j]	209 (8.10) [k]

C_{max} = maximum serum concentration; C_{min} = minimum serum concentration; NA = not available.
[a] N = 1; [b] N = 25; [c] N = 13; [d] N = 11; [e] N = 4; [f] N = 32; [g] N = 19; [h] N = 16; [i] N = 8; [j] N = 6; [k] N = 2.
[m] "Flat" corresponds to a flat dose of atezolizumab of 1200 mg.
Source: t_pkc

［5.3.5.2-3 Table 29 を再掲］

また，アテゾリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）の評価が実施された87例において，ADA の発現は，2歳未満，2歳-12歳未満，12歳-18歳未満，18歳以上の集団においてそれぞれアテゾリズマブ投与前では NA，24例中0例（0%），36例中1例（2.8%），18例中1例（5.6%）にみられ，アテゾリズマブ投与後は NA，24例中5例（20.8%），35例中4例（11.4%），18例中2例（11.1%）でみられた。2歳未満の年齢集団では2例とも ADA の評価不能であったため NA とした。

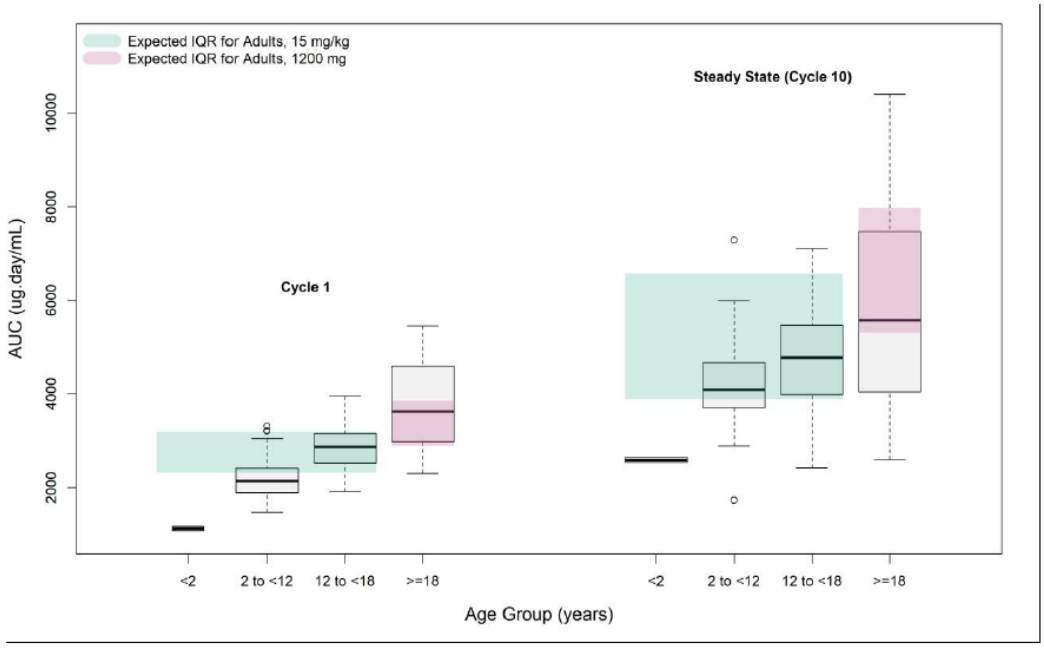
投与63日後（Cycle 4 Day 1 pre-dose）の血清中アテゾリズマブ濃度の平均値 ± 標準偏差は，ADA 非発現時で123 ± 59.3 µg/mL，ADA 発現時は98.0 ± 51.2 µg/mL で20%程度の減少であった。

2.5.3.3.2　母集団薬物動態（popPK）解析

GO29664試験のアテゾリズマブ濃度データを用いて popPK モデルの構築及びその popPK モデルを用いた小児及び若年成人における曝露量のシミュレーションを行った。

本剤初回申請資料2.7.2.3.4に記載した popPK モデルをベースとして，GO29664試験に登録された小児及び若年成人固形がん患者の87例431時点の血清サンプルから得られたアテゾリズマブ濃度を用いて popPK モデルを構築した。新たに構築した popPK モデルから，アテゾリズマブの薬物動態パラメータ及び薬物動態に影響を与える因子は，小児及び若年成人と成人で類似することが確認された。また，アテゾリズマブの曝露量［薬物血清中濃度－時間曲線下面積（AUC），C_{max} 及び C_{min}］は，2歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の年齢集団と18歳以上の若年成人及び成人で大きな差異は認められなかった（図 2.5.3.3.2-1，図 2.5.3.3.2-2及び図 2.5.3.3.2-3）。2歳以上12歳未満の年齢集団では，Cycle 1の AUC 及び C_{max} が15 mg/kg 投与の成人と比べて20%程度低いものの，Cycle 1及び定常状態における C_{min} は成人と類似しており，その値はアテゾリズマブのターゲット血清中濃度である6 µg/mL を十分上回ることが示唆された。

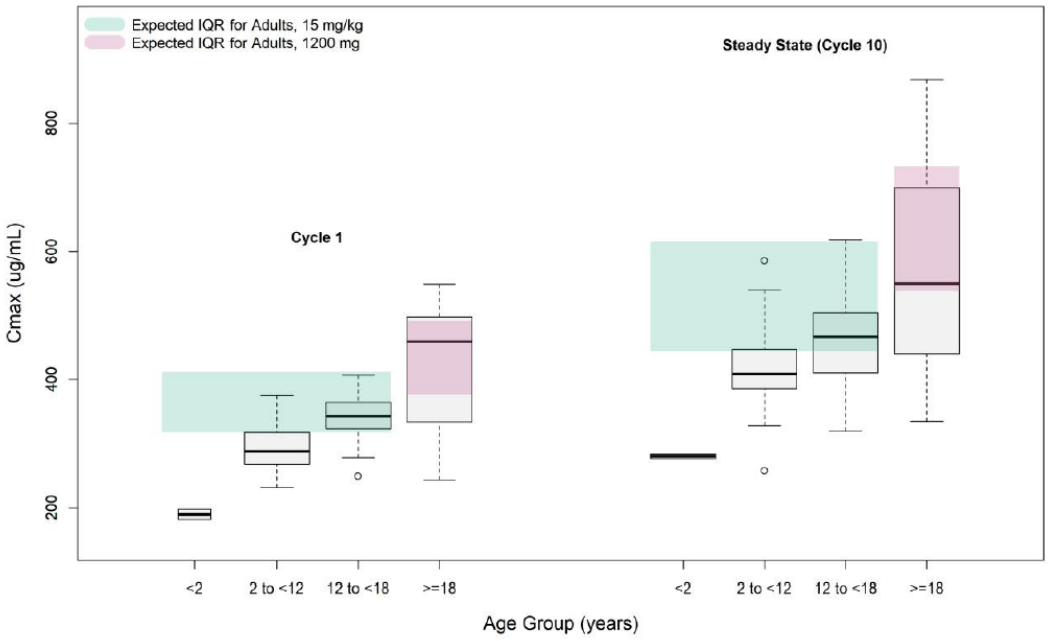
図 2.5.3.3.2-1 popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの AUC



AUC: area under the curve; Expected IQR: inter-quartile range from simulated distributions (n=1000) based on reported geometric means and %CVs[2]; dosing was once every 3 weeks.

［5.3.3.5-1 Figure 4-7 を再掲］

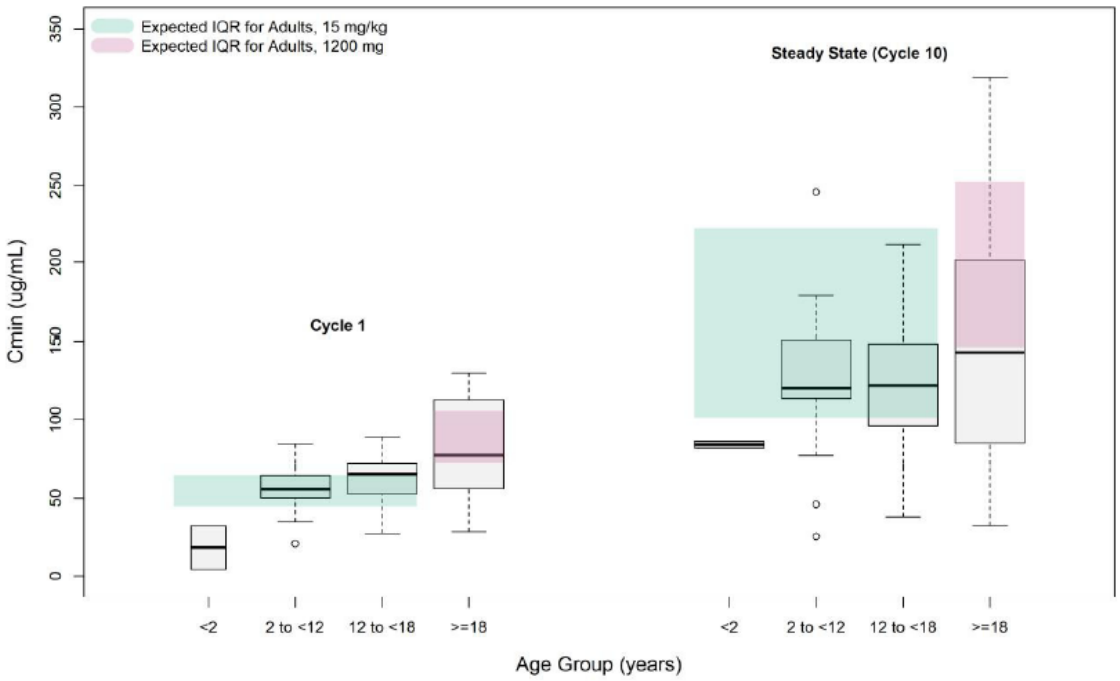
図 2.5.3.3.2-2 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの C_{max}



Cmax: maximum concentration; CmaxSS: Cmax at steady-state; Expected IQR: inter-quartile range from simulated distributions (n=1000) based on reported geometric means and %CVs[2]. The box-plots indicate the median and inter-quartile range (25th to 75th percentile). The whiskers indicate 1.5 times the inter-quartile range.

［5.3.3.5-1 Figure 4-8 を再掲］

図 2.5.3.3.2-3 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの C_{min}



Cmin: minimum concentration; CminSS: Cmin at steady-state; Expected IQR: inter-quartile range from simulated distributions (n=1000) based on reported geometric means and %CVs[2]. The box-plots indicate the median and inter-quartile range (25th to 75th percentile). The whiskers indicate 1.5 times the inter-quartile range.

［5.3.3.5-1 Figure 4-9 を再掲］

2.5.4 有効性の概括評価

ASPS 患者に対する本剤の有効性は，海外第 II 相試験である NCI 試験及び国内第 II 相試験である ALBERT 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.5.4.1.1 NCI 試験

2.5.4.1.1.1 治験計画概要

成人（18歳以上）及び小児/若年者（2歳以上17歳以下）の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者に対し本剤を投与する第 II 相非盲検単群試験を，米国で実施した。

NCI 試験は，本剤単剤投与レジメンを評価する monotherapy arm と，monotherapy arm で病勢進行した成人患者に対し本剤 + bevacizumab のレジメンを評価する combination arm で構成されている。なお，combination arm は2021年1月7日の治験実施計画書改訂（Serial 0052）で追加され，NCI 試験のデータカットオフ時点（2021年9月1日）で combination arm にクロスオーバーした患者は4例であった。本文書では monotherapy arm の試験デザイン及び結果を示す。

NCI 試験の monotherapy arm では，Simon の2段階デザインを採用した。最初に9例の患者を登録し，1例以上の患者で奏効が認められた場合，患者を15例追加登録することとした。患者24例中3例以上（12.5%以上）で奏効が認められた場合，有効性を更に検討する価値があると判断することとした。最終的に，NCI 試験の monotherapy arm の予定患者数は53例と

した。

本剤の用法・用量は，21日を1サイクルとし，成人（18歳以上）患者には1200 mg，小児/若年者（2歳以上17歳以下）の患者には15 mg/kg（最大1200 mg），各サイクルの Day 1に静脈内投与した。2年以上本剤投与を継続した患者には，2年間までの treatment holiday を許容した。有害事象による治験薬投与の遅延がない場合又は treatment holiday でない場合，本剤の投与を以下の基準のいずれかが適用されるまで継続した。

- 病勢進行
- 治験薬の更なる投与を妨げる併発疾患
- 忍容不可能な有害事象
- 患者が治験の中止を決定した場合
- 患者の状態の全般的又は特異的な変化により，治験責任医師の判断で患者が更なる治験薬投与を受け入れられなくなる場合

臨床的有用性のエビデンスを示した患者は，Immune RECIST の下で継続するための治験実施計画書第11.1項に示された基準を満たす場合には，RECIST による病勢進行が認められた後も，治験薬の投与継続を許容する場合があるとした。

2.5.4.1.1.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目

NCI 試験の有効性解析対象集団は，monotherapy arm に登録され，治験実施計画書に規定された用量の本剤投与を1回以上受けた患者集団とした。

NCI 試験の有効性の主要評価項目は奏効割合（IRC）評価とした。有効性の副次的評価項目は奏効割合（主治医評価），奏効期間（IRC 評価及び主治医評価），PFS（IRC 評価及び主治医評価）とした。

2.5.4.1.1.3 サンプルサイズ設計

NCI 試験の monotherapy arm では，Simon の2段階デザインを採用した。最初に9例の患者を登録し，1例以上の患者で奏効が認められた場合，患者を15例追加登録することとした。患者24例中3例以上（12.5%以上）で奏効が認められた場合，有効性を更に検討する価値があると判断することとした。このデザインにより，片側有意水準10%（実質片側有意水準9.3%），真の奏効割合が25%以上の場合，検出力は90%以上となる。真の奏効割合が5%未満の場合，NCI 試験全体で帰無仮説が棄却されない確率は91%以上であり，早期無効中止の確率は63%以上である。

閾値奏効割合5%は，自然に（あるいは偶発的に）腫瘍が縮小する可能性は稀であるものの，未知の因子により腫瘍が縮小する可能性を考慮して設定された。また，一般的に殺細胞性抗がん剤に反応せず，切除不能となった場合に確立された標準治療が存在しない，アンメットメディカルニーズの高い疾患に対し，臨床的に意義があると明らかに判断できる値として期待奏効割合を25%と設定された。治験薬の作用機序を確認することを目的に，少なくとも10組（ベースライン時及び Cycle 3 Day 1）の評価可能な生検検体を確実に入手するため，NCI 試験の monotherapy arm の登録患者数の上限を53例に増やした。この新たな上限は，対のない生検標本，不十分な品質の生検，及び生検標本に寄与しない可能性のある患者の登録の可能性を考慮したものである（例えば，小児患者）。

2.5.4.1.2 ALBERT 試験

2.5.4.1.2.1 治験計画概要

16歳以上の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者を対象に，本剤の有効性及び

安全性を評価する第 II 相非盲検単群試験を，本邦で実施した。予定登録患者数は20例とした。

本剤の用法・用量は，21日を1サイクルとし，18歳以上の患者には1200 mg，16～17歳の患者には15 mg/kg（最大1200 mg），各サイクルの Day 1に静脈内投与した。

患者は以下基準のいずれかに該当するまで，本剤の投与を継続した。

- 本剤による治療が無効と判断された場合
- 有害事象により本剤による治療が継続できない場合
- 有害事象との関連が否定できない理由により，患者が本剤による治療の中止を申し出た場合
- 有害事象との関連が否定できる理由により，患者が本剤による治療の中止を申し出た場合
- 本剤治療中の死亡
- その他，治験実施計画書違反が判明，登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した，社会的理由や安全管理上の問題により本剤による治療の継続が困難と判断された，妊娠が判明，追跡不能，治療が著効して治癒切除を見込む手術を行った場合等

2.5.4.1.2.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目

ALBERT 試験の有効性解析対象集団は，全登録例のうち，治験薬が1回以上投与された患者から，患者選択基準を満たさないことが事後的に確認された患者（不適格例）と，登録後に IRC 評価の登録時判定より測定可能病変ありと判定されなかった患者（IRC 評価不適格例）を除外した集団とした。

ALBERT 試験の有効性の主要評価項目は奏効割合（IRC 評価）とした。有効性の副次的評価項目は奏効割合（主治医評価），PFS（IRC 評価及び主治医評価）及び全生存期間（OS）とした。

2.5.4.1.2.3 閾値奏効割合，期待奏効割合及びサンプルサイズ設計

ALBERT 試験の対象とする ASPS では，従来の殺細胞性抗がん薬の効果はほとんど期待できず，有効な標準治療は存在しない。血管新生阻害薬の有効性の報告もあるがまだ標準治療として確立されておらず，現在の臨床で軟部腫瘍全体に対する標準治療は doxorubicin とされている。このため，ALBERT 試験では，閾値設定の参考として doxorubicin の奏効割合を考慮し[12)]，その水準を上回る有効性を示すことができれば十分な有効性があると判断できると考え，閾値奏効割合を5%と設定した。

ALBERT 試験実施計画書作成時に NCI 試験で報告された奏効割合（主治医評価）が32%であったこと[43)]，また標準治療ではないものの血管新生阻害薬である pazopanib が国内では使用可能であり，その奏効割合は26.7%と報告されていること[16)]を参考に，ALBERT 試験の期待奏効割合を30%と設定した。

ALBERT 試験の主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）では，帰無仮説「真の奏効割合が，閾値奏効割合（5%）以下である」に対して，二項検定を行った。試験全体の有意水準は片側2.5%とした。

期待奏効割合30%，閾値奏効割合5%，有意水準2.5%（片側），検出力80%という条件から，必要解析対象数は18人となり，10%程度の不適格患者を考慮して予定登録患者数を20人と設定した。なお，目標患者数の妥当性は，20[redacted]年[redacted]月に実施したレギュラトリーサイエンス戦略相談にて独立行政法人医薬品医療機器総合機構の確認を得ている。

2.5.4.1.3 NCI 試験及び ALBERT 試験で主要評価項目を奏効割合とした根拠

奏効が得られることにより，疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることがいくつかのがん種で報告されている[44) -47)]。ASPS 患者を対象とした臨床試験で，臨床症状（患者報告アウトカム）を評価項目とした公表論文はないものの，ASPS も他の悪性腫瘍と同様，奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できると考えられた。また，治癒切除不可能な ASPS 患者に対し奏効割合に基づき本剤の薬効を評価することは可能であり，得られた結果は十分に臨床的意義を持つと考えられた。

抗悪性腫瘍薬を対象とした各極の臨床評価ガイドラインによれば，奏効割合は探索的/初期臨床試験において薬効を評価するにあたっては，適切な指標であると記載されている[48)]。更に，米国食品医薬品局のガイダンス[49)]によれば，「奏効割合の臨床的意義は，程度，持続時間及び CR の割合によって評価される」「奏効割合によって測定された治療効果は，accelerated approval 及び traditional approval を支持する代替エンドポイントであり，いくつかの条件（特定の疾患や使用状況，CR の数や効果の持続期間を含めた効果の大きさ，及び腫瘍の部位や使用可能な治療法などの疾患の状態といったリスクベネフィット）が満たされれば，奏効割合が直接的な臨床ベネフィットを表していることになる」旨が記載されている。

これらのことから，NCI 試験及び ALBERT 試験では，奏効割合を主要評価項目として設定した。

2.5.4.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

2.5.4.2.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性（NCI 試験）

有効性解析対象集団49例の年齢の中央値は31.0歳（範囲：1[redacted]～70歳）であった。成人集団のうち1例は65歳以上であり，小児集団の2例の患者は1[redacted]歳及び1[redacted]歳であった［なお，NCI 試験の有効性解析では，21 CFR 201.57に従い17歳未満の者を小児（pediatrics）として取り扱った］。男性［24例（49.0%）］と女性［25例（51.0%）］の割合は概ね同様であった。白人，黒人，アジア人はそれぞれ27例（55.1%），14例（28.6%），5例（10.2%）であった（表 2.7.3.3.1.1.1-1）。

49例（100%）全例が ASPS に対する手術歴を有し，27例（55.1%）の患者は少なくとも1レジメン以上の抗腫瘍薬剤療法を受けた。化学療法歴及び免疫療法歴を有する患者はそれぞれ，26例（53.1%）及び6例（12.2%）であった（表 2.7.3.3.1.1.1-2，表 2.7.3.3.1.1.1-3）。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性（ALBERT 試験）

有効性解析対象集団20例の年齢の中央値は32.5歳（範囲：18～61歳）であった。男性は6例（30.0%），女性は14例（70.0%）であった。

ASPS に対する手術歴ありの患者は19例（95.0%），なしの患者は1例（5.0%）であった。殺細胞性抗がん剤の治療歴ありの患者は6例（30.0%），血管新生阻害薬の治療歴ありの患者は12例（60.0%）であった（表 2.7.3.3.1.1.2-1）。

2.5.4.3 奏効割合及び病勢コントロール割合（IRC 評価）

NCI 試験及び ALBERT 試験では，奏効割合（IRC 評価）を主要評価項目とした。

NCI 試験では，1回目の解析（Amendment E，2017年11月14日）を最初に登録された9例を対象に実施し，1例で奏効（PR）が認められた。2回目の解析（Amendment H，2018年11月8日）は最初に登録された19例を対象に実施し，8例で奏効（PR）が認められた。なお，2回目の解析時点で，事前に規定した3例以上の奏効が認められたことから，24例での解析は実施しなかった。

NCI 試験及び ALBERT 試験の奏効割合（IRC 評価）は，24.5%［95%信頼区間（CI）：13.34～38.87%］及び10.0%（95%CI：1.2～31.7%）であった。

NCI 試験では病勢コントロール割合（CR，PR 及び SD の患者の割合）を，評価項目として治験実施計画書に事前に規定しなかった。なお，NCI 試験の有効性解析対象患者49例に占める病勢コントロールを示した患者（IRC 評価）36例の割合は約73.5%であった。

NCI 試験に登録された小児集団の患者2例の最良総合効果は，1例で PR，1例で SD であった。

ALBERT 試験で探索的評価項目として評価した病勢コントロール割合（IRC 評価）は80.0%（95%CI：56.3～94.3%）であった（表 2.5.4.3-1）。

表 2.5.4.3-1 奏効割合（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

治験	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
奏効数 奏効割合（IRC 評価） (95%CI)	12 24.5% (13.34～38.87%)	2 10.0% (1.2～31.7%)
病勢コントロール数 病勢コントロール割合（IRC 評価）(95%CI)	36* 約73.5%*	16 80.0% (56.3～94.3%)
CR (%)	0	2 (10%*)
PR (%)	12 (24.5%)	0
SD (%)	24 (49.0%)	14 (70%*)
PD (%)	10 (20.4%)	4 (20%*)
評価不能等 (%)	3 (6.1%)	0

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

*: 解析計画及び解析結果に含まれない，手元計算に基づく参考値。

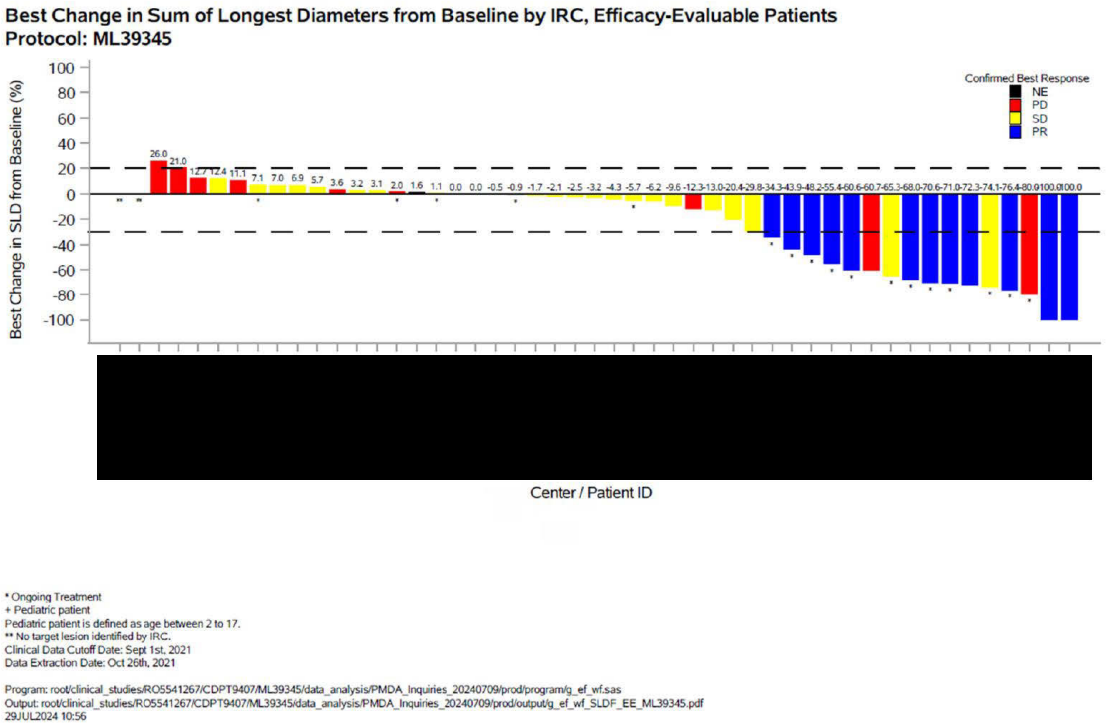
データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日

［5.3.5.2-2 Table 7，5.3.5.2-1 Table 14.2-1-1 及び Table 14.4-5-1 を改変］

2.5.4.4 Waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot

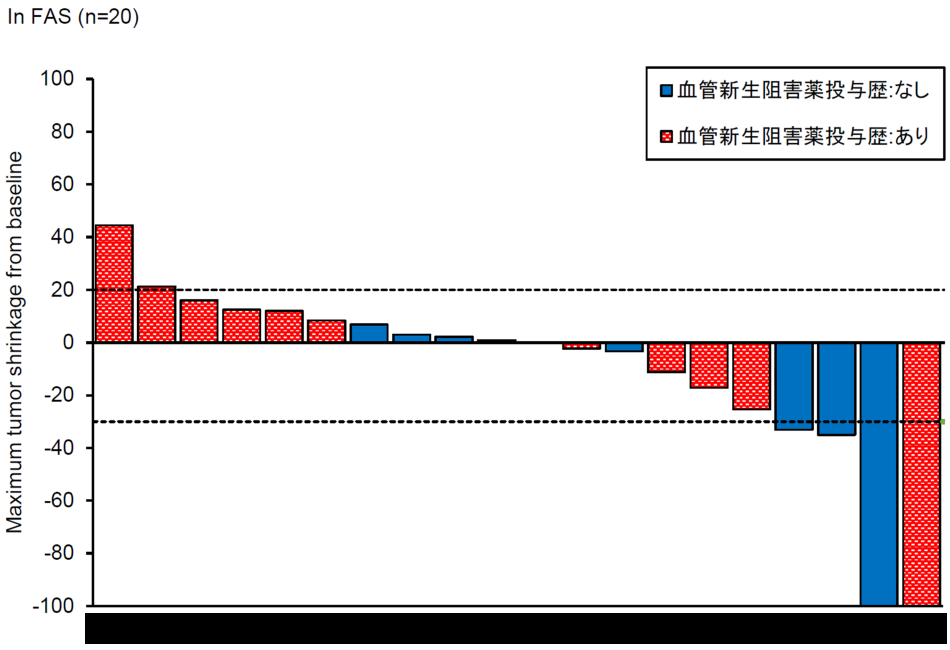
NCI 試験及び ALBERT 試験いずれでも，最良総合効果（confirmed）が奏効ではなかった患者（非奏効患者）にも，径和の最大縮小割合が30%を超える腫瘍縮小効果が認められた（表 2.7.3.3.2.2-1，図 2.5.4.4-1及び図 2.5.4.4-2）。また，NCI 試験及び ALBERT 試験の swimmer plot 及び spider plot では，奏効患者だけでなく非奏効患者も，本剤の投与を長期継続できたことが示唆された。加えて，両試験の spider plot から，奏効した場合は奏効が長期間持続する傾向がみられた（図 2.5.4.4-3，図 2.5.4.4-4，図 2.5.4.4-5及び図 2.5.4.4-6）。

図 2.5.4.4-1　患者ごとの径和の最大縮小割合/増大割合（Waterfall plot，IRC 評価，NCI 試験）



［令和 ■ 年 ■月 ■日付初回面談後照会事項に対する回答 図 ■■■■-C-006- 1 を再掲］

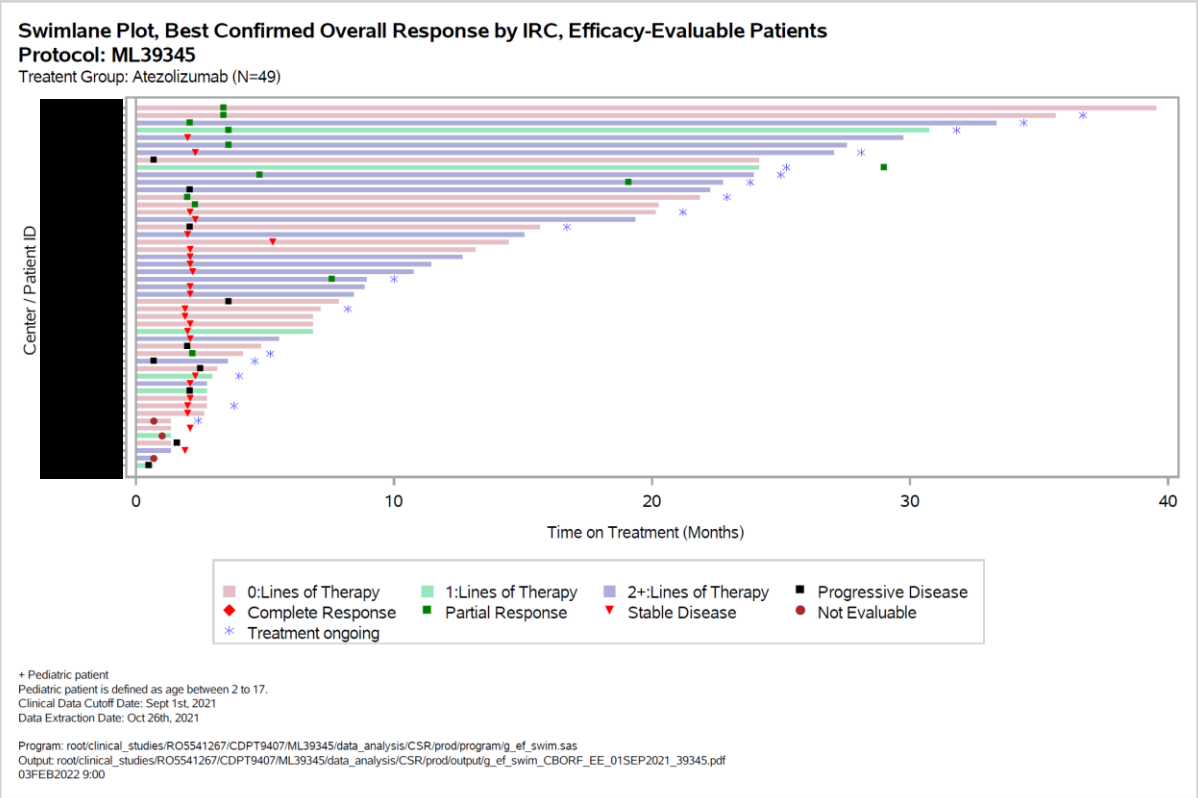
図 2.5.4.4-2　患者ごとの径和の最大縮小割合/増大割合（Waterfall plot，IRC 評価，ALBERT 試験）



［5.3.5.2-1 Figure 14.4-1-2 を再掲］

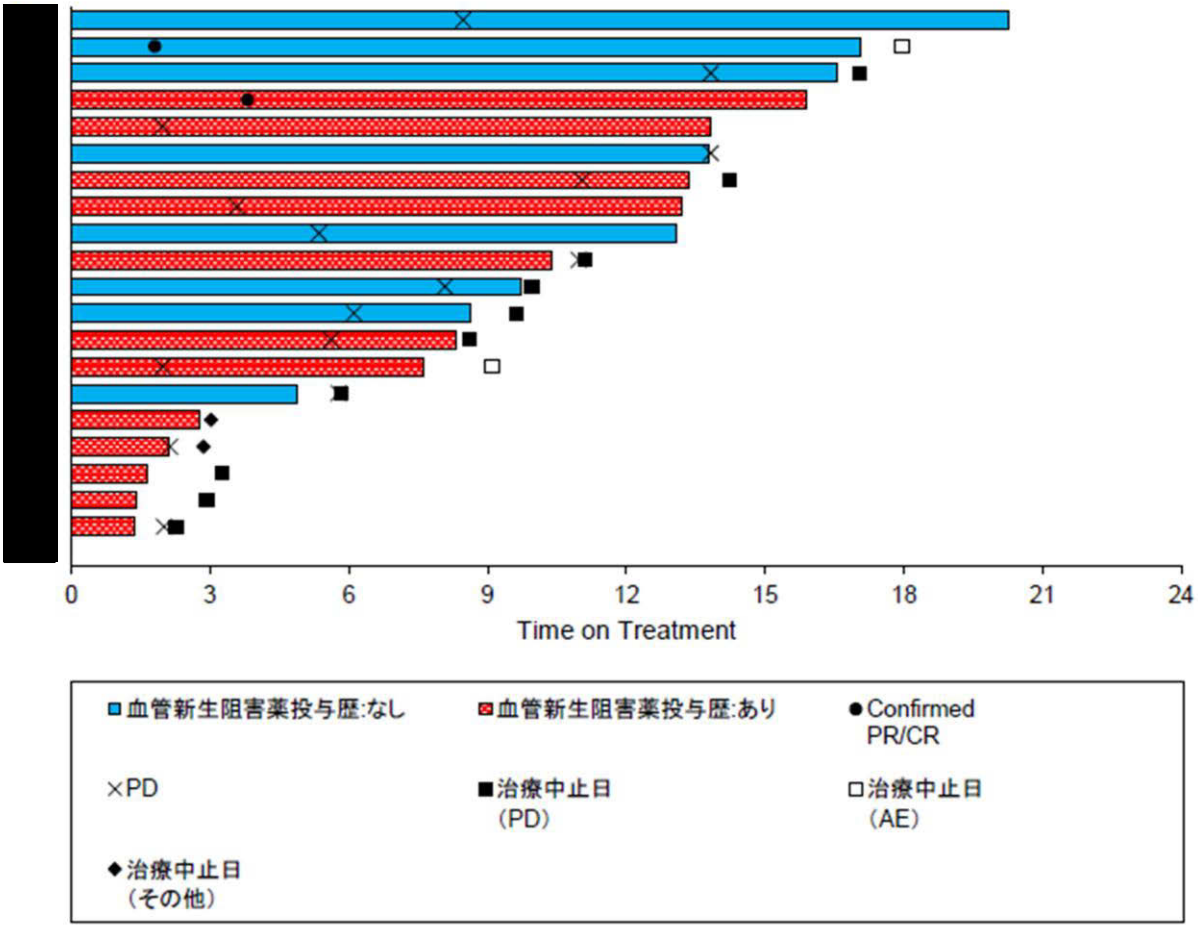
ALBERT 試験では最良変化率の結果が得られていない患者はいなかった。

図 2.5.4.4-3 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，NCI 試験）



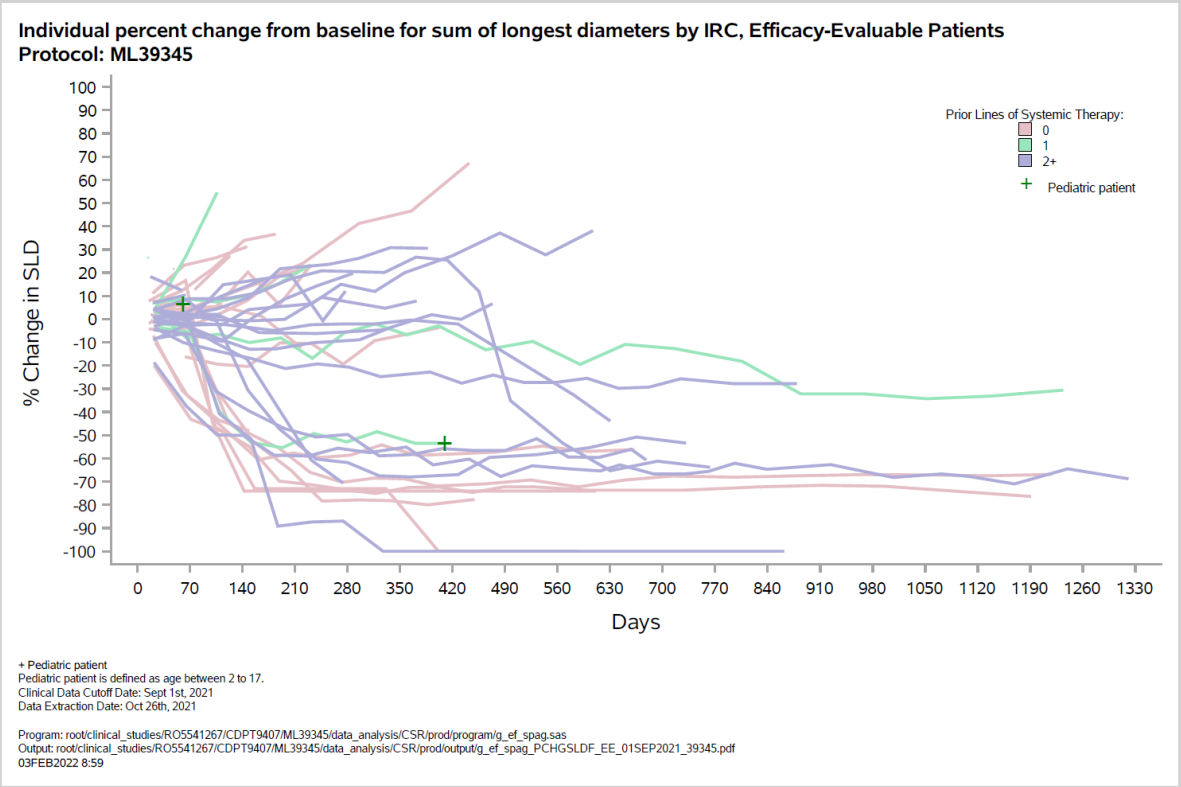
［5.3.5.2-2 g_ef_swim_CBORF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.5.4.4-4 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，ALBERT 試験）



［令和 ■ 年 ■月 ■ 日付初回面談後照会事項に対する回答 図 ■■■■-C-006- 3 を再掲］

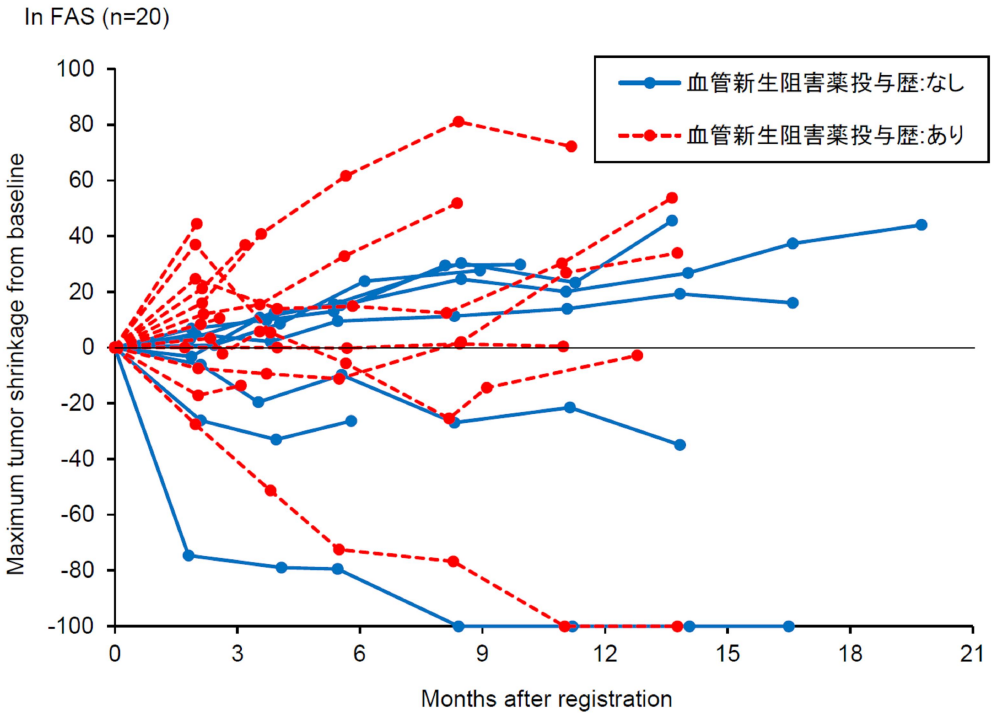
図 2.5.4.4-5　患者ごとの径和の時系列変化（Spider plot，IRC 評価，NCI 試験）



［5.3.5.2-2 g_ef_spag_PCHGSLDF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

記載不能な患者は 2 例であり，理由は IRC 評価にて標的病変が認められなかったためであった。

図 2.5.4.4-6　患者ごとの径和の時系列変化（Spider Plot，IRC 評価，ALBERT 試験）



［5.3.5.2-1 Figure 14.4-2-2 を再掲］

ALBERT 試験では記載不能な患者はいなかった。

2.5.4.5 奏効期間（IRC 評価）

奏効期間は，NCI 試験では副次的評価項目とし，ALBERT 試験では探索的評価項目とした。

NCI 試験の奏効期間（IRC 評価）中央値は，推定不能（95%CI：17.0カ月～推定不能）であった。ALBERT 試験の奏効期間（IRC 評価）は中央値，95%CI ともに推定不能であった（表 2.5.4.5-1）。

表 2.5.4.5-1 奏効期間（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）

治験	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
奏効数	12	2
奏効期間（IRC 評価）		
イベント数 (%)	3 (25.0%)	0
中央値 (95%CI)	推定不能 (17.0カ月～推定不能)	推定不能 (推定不能)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日

［5.3.5.2-2 Table 9 及び 5.3.5.2-1 Table 14.4-2-1 を改変］

2.5.4.6 PFS（IRC 評価）

NCI 試験及び ALBERT 試験では，PFS を副次的評価項目とした。

NCI 試験及び ALBERT 試験の PFS（IRC 評価）中央値は，7.2カ月（95%CI：3.7～9.9カ月）及び5.8カ月（95%CI：2.9～11.0カ月）であった（表 2.5.4.6-1，図 2.5.4.6-1，図 2.5.4.6-2）。

表 2.5.4.6-1 PFS（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

治験	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
PFS（IRC 評価）		
イベント数 (%)	31 (63.3%)	17 (85%*)
中央値 (95%CI)	7.2カ月 (3.7～9.9カ月)	5.8カ月 (2.9～11.0カ月)
6カ月 PFS 割合 (95%CI)	57.27% (42.68～71.86%)	48.5% (25.4～68.2%)
1年 PFS 割合 (95%CI)	35.09% (20.59～49.58%)	21.5% (6.7～41.7%)

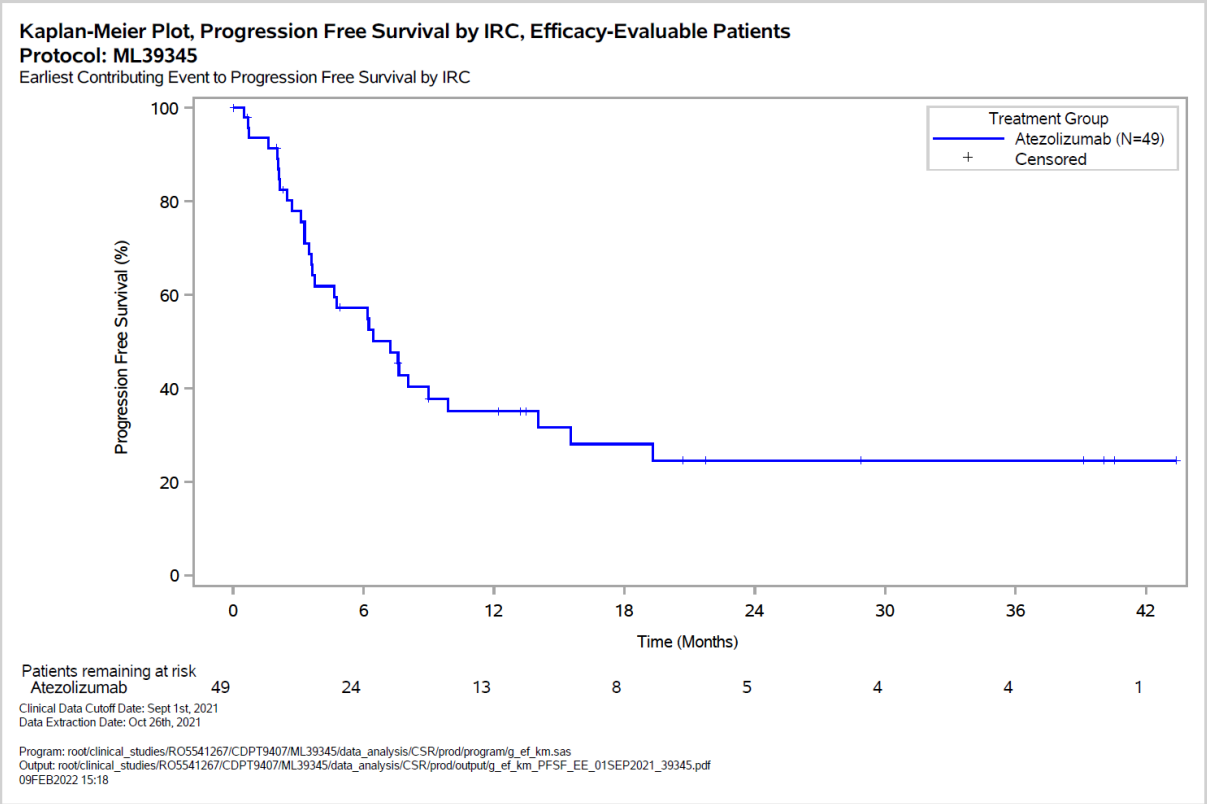
RECIST v1.1。

*: 解析計画及び解析結果に含まれない，手元計算に基づく参考値。

データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日

［5.3.5.2-2 t_ef_tte_PFSF_EE_01SEP2021_39345 及び 5.3.5.2-1 Table 14.2-3-9 を改変］

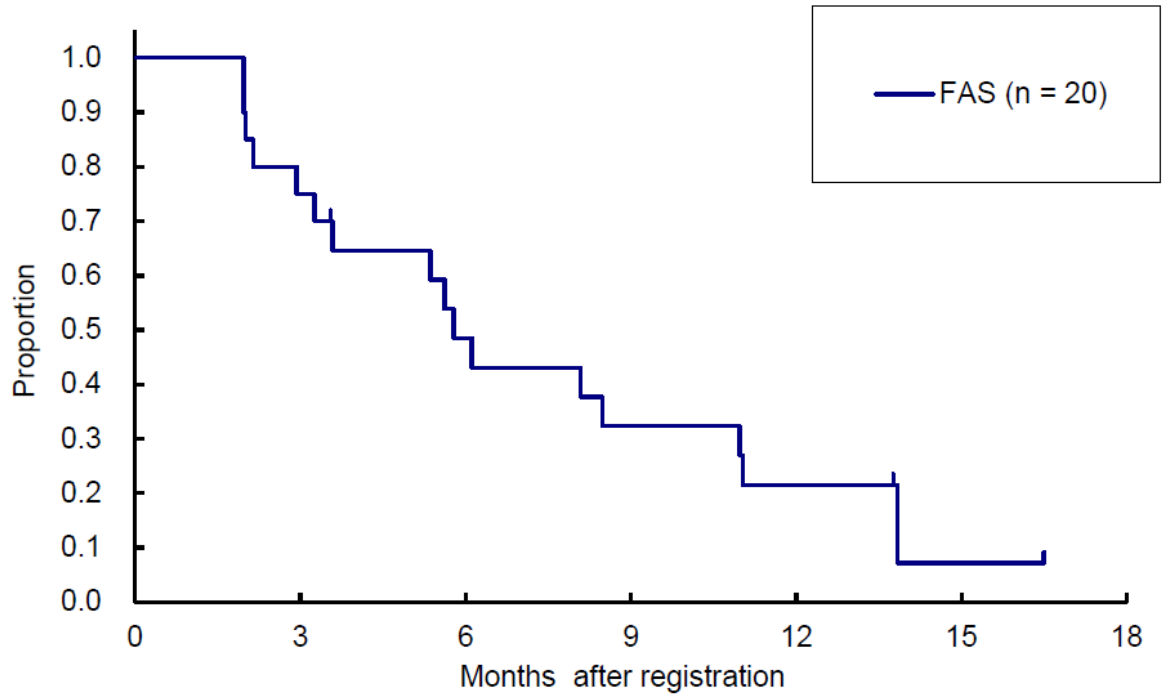
図 2.5.4.6-1　PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団）



RECIST v1.1。
データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.2-2 g_ef_km_PFSF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.5.4.6-2 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

In FAS (n=20)
- K-M曲線



- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18
FAS	At risk	20	15	9	6	4	1	0
	Censoring	—	0	1	1	1	2	3

RECIST v1.1。
データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Figure 14.2-1-9 及び Table 14.2-3-9 を改変］

2.5.4.7 血管新生阻害薬による前治療有無別の部分集団解析結果

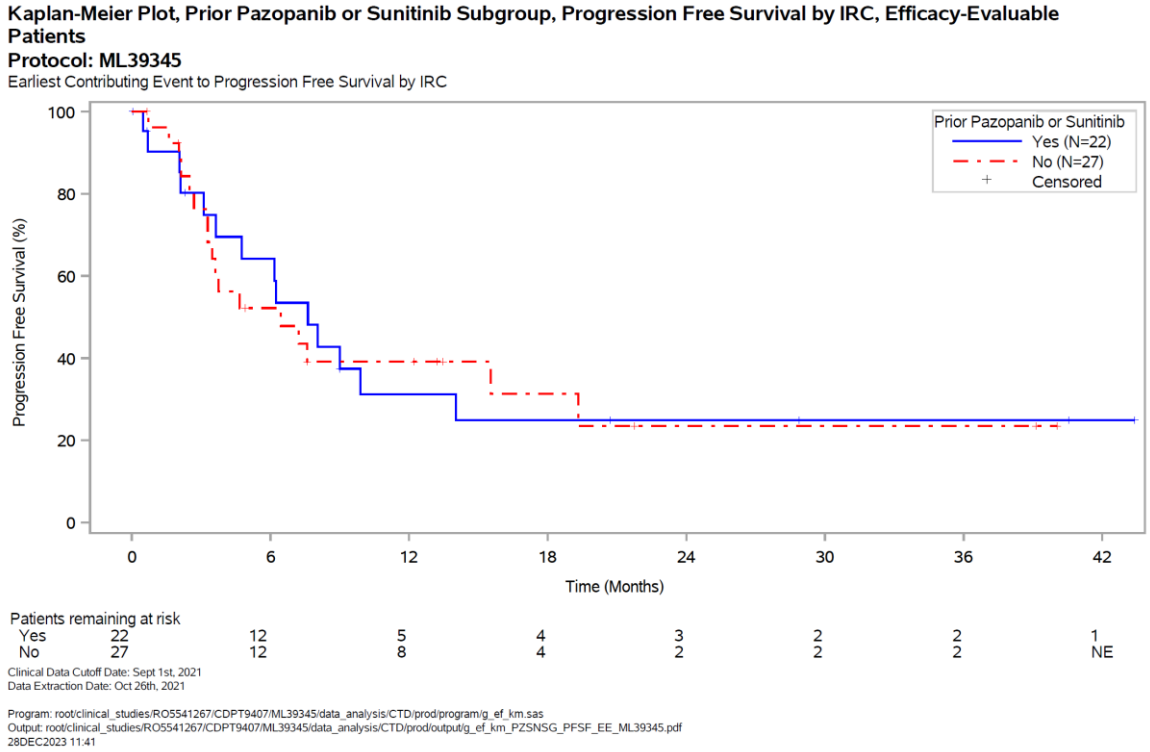
NCI 試験では，血管新生阻害薬による前治療の有無に関わらず，奏効割合は同程度であった（表 2.5.4.7-1）。また，PFS の分布も，Kaplan-Meier 曲線から大きな乖離がないことが示唆された（図 2.5.4.7-1）。

表 2.5.4.7-1　奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，血管新生阻害薬の前治療有無別）

治験	NCI 試験		ALBERT 試験	
	IRC 評価		IRC 評価	
血管新生阻害薬の前治療	なし	あり	なし	あり
N	27	22	8	12
奏効数	6	6	1	1
奏効割合 (95%CI)	22.2% (8.62～42.26%)	27.3% (10.73～50.22)	12.5% (0.3～52.7%)	8.3% (0.2～38.5%)
PFS 中央値 (95%CI)	6.4カ月 (3.5～19.3カ月)	7.6カ月 (3.6～14.0カ月)	解析未実施	解析未実施

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。IRC 評価。
データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_PZSNSG_CBORF_EE_ML39345，t_ef_tte_PZSNSG_PFSF_EE_ML39345 及び 5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2 を改変］

図 2.5.4.7-1　PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，血管新生阻害薬の前治療有無別）



RECIST v1.1。
データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.3-1 g_ef_km_PZSNSG_PFSF_EE_ML39345 を再掲］

2.5.4.8　各患者の奏効持続期間

ASPS に対する pazopanib の成績を2.5.1.1.2 3)項に，NCI 試験及び ALBERT 試験の奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間を表 2.7.3.3.2.5-1及び表 2.7.3.3.2.5-2に，MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータから，ALBERT 試験に参加した患者を含めて ASPS 患者の pazopanib の治療情報を調査した結果を表 2.7.3.3.2.5-3に示した。

2.5.4.9 有効性のまとめ

米国で実施された NCI 試験では，最初に登録された19例の被験者を対象に有効性の主解析を実施した。IRC 評価の結果19例中8例で奏効が認められ，事前に規定した3例以上の奏功が認められたことから有効性が期待できるとして試験規模を拡大した。

NCI 試験の有効性解析対象集団49例で，主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）は24.5%（95%CI：13.34～38.87%）であり，試験設計時の期待値と同程度の値が得られた。有効性解析対象患者49例に占める NCI 試験の病勢コントロールを示した患者（IRC 評価）36例の割合は約73.5%であった。 NCI 試験に登録された小児集団の患者2例の最良総合効果は，1例で PR，1例で SD であった。これらの結果から，ASPS に対する本剤の臨床的に意義のある抗腫瘍効果が確認され，米国では NCI 試験結果に基づき ASPS に対する本剤の承認を取得した。また，NCCN ガイドラインで本剤が preferred regimen に挙げられた。

本邦で実施された ALBERT 試験では，有効性解析対象集団20例の，主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）は10.0%（95%CI：1.2～31.7%）であり，95%CI の下限が事前に設定した閾値奏効割合5%を下回ったものの，奏効患者2例の最良総合効果（IRC 評価）はいずれも CR であった。また，病勢コントロール割合（IRC 評価）は80.0%（95%CI：56.3～94.3%）であった。

NCI 試験及び ALBERT 試験いずれでも，最良総合効果（confirmed）が奏効ではなかった患者（非奏効患者）にも，径和の最大縮小割合が30%を超える腫瘍縮小効果が認められた。また，NCI 試験及び ALBERT 試験の swimmer plot 及び spider plot では，奏効患者だけでなく非奏効患者も，本剤の投与を長期継続できたことが示唆された。加えて，両試験の spider plot から，奏効した場合は奏効が長期間持続する傾向がみられた。

NCI 試験及び ALBERT 試験に登録された患者集団は ASPS 患者の中でも治癒切除不能で病期も後期であり，ALBERT 試験で2例の CR が認められた臨床的意義は大きい。また，従来の化学療法の retrospective study から試算される病勢コントロール割合は50%未満であること（表 2.5.1.1.2-1）を考慮すると，NCI 試験及び ALBERT 試験で得られた高い病勢コントロール割合は本剤の効果が寄与していると考えられる。ASPS は死亡に至る疾患であり，CR や PR だけでなく，SD を長期に維持できることの臨床的意義は大きいと考えられた。

NCI 試験と ALBERT 試験の waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot は類似しており，ASPS に対する本剤の有効性に国内外差はないと考えられた。

ASPS に対する pazopanib の治療成績の報告は，その多くが選択バイアス等の影響を受ける可能性がある retrospective な報告であり，prospective 試験の報告も患者登録が予定数に達しなかったものもあり，情報量が限られている。また，これらの報告と，NCI 試験及び ALBERT 試験では，追跡期間，奏効の確定の要否や，投与中止基準も異なり，結果を直接比較することは困難である。しかし，これらの報告や調査結果から得られた奏効患者の個別の PFS と，NCI 試験及び ALBERT 試験の奏効患者の PFS を並べると，NCI 試験及び ALBERT 試験で得られた値は pazopanib の過去の報告の値に劣るものではないと考えられた。

NCI 試験での血管新生阻害薬の前治療有無別の部分集団解析結果から，前治療に血管新生阻害薬を受けた後の患者に対しても，本剤の有効性が示唆された。

NCI 試験及び ALBERT 試験の結果及び ASPS の病態に国内外差はないことから，日本人 ASPS 患者に対する本剤の有効性が期待できると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

ASPS 患者に対する本剤の安全性は，海外第 II 相試験である NCI 試験及び国内第 II 相試験である ALBERT 試験の結果に基づき評価した。また，2歳以上18歳未満の患者に対する本剤の安全性を，GO29664試験の結果に基づき評価した。なお，GO29664試験は，2018年4月2日データカットオフ時点での結果を記載した。

2.5.5.1 安全性の結果の概要

1) NCI 試験

安全性の概要を表 2.5.5.1-1に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性の概要（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Overall Summary of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one AE	49 (100%)
Total number of AEs	1417
Total number of patients discontinued from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	20 (40.8%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (2.0%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	10 (20.4%)
Related Serious AE	4 (8.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (4.1%)
AE leading to dose modification/interruption	17 (34.7%)
Related AE	47 (95.9%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	7 (14.3%)
Grade 3-5 AE	27 (55.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
Includes adverse events occurring on or after the start of treatment and up to 30 days post last treatment.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Program:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_summ.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_summ_SE_01SEP2021_39345.out
15MAR2022 11:34
Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 Table 11 を再掲］

2) ALBERT 試験

安全性の概要を表 2.5.5.1-2に示す。

表 2.5.5.1-2 安全性の概要（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	N = 20	
	治験薬との因果関係を問わない	治験薬との因果関係あり
全有害事象	20 (100.0%)	16 (80.0%)
Grade 3以上の有害事象	6 (30.0%)	4 (20.0%)
Grade 5の有害事象	0	0
重篤な有害事象	3 (15.0%)	2 (10.0%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (15.0%)	3 (15.0%)
治験薬の休薬に至った有害事象	4 (20.0%)	4 (20.0%)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-3，Table 14.3.1-4，Table 14.3.1-5，Table 14.3.1-6，Table 14.3.1-8，Table 14.3.1-9，Table 14.3.1-10 及び Table 14.3.1-11 を改変］

3) GO29664 試験

年齢集団別の安全性の概要を表 2.5.5.1-3に示す。

表 2.5.5.1-3 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，年齢集団別）

Overall Summary of Adverse Events by Age Group, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (100.0%)	28 (96.6%)	37 (97.4%)	18 (100.0%)	85 (97.7%)
Total number of events	4	370	398	247	1019
Total number of deaths	2 (100.0%)	22 (75.9%)	26 (68.4%)	14 (77.8%)	64 (73.6%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0	0
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (50.0%)	10 (34.5%)	14 (36.8%)	6 (33.3%)	31 (35.6%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (50.0%)	1 (3.4%)	0	0	2 (2.3%)
Serious AE leading to dose interruption	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	0	5 (5.7%)
Related Serious AE	0	5 (17.2%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (50.0%)	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	3 (3.4%)
AE leading to dose interruption	0	3 (10.3%)	5 (13.2%)	1 (5.6%)	9 (10.3%)
Related AE	0	21 (72.4%)	19 (50.0%)	17 (94.4%)	57 (65.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
Related AE leading to dose interruption	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
Grade 3-4 AE	1 (50.0%)	17 (58.6%)	22 (57.9%)	11 (61.1%)	51 (58.6%)
Grade 3-4 Related AE	0	8 (27.6%)	4 (10.5%)	8 (44.4%)	20 (23.0%)
AESI	0	15 (51.7%)	17 (44.7%)	8 (44.4%)	40 (46.0%)
Immune-mediated AE	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	10 (11.5%)
AE treated with immunosuppressant agents other than a systemic corticosteroid	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1 Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018

Program:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_summ_byage.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_summ_byage_SE.out
15AUG2018 23:24

Note: Patients with immune-mediated AEs are those who experienced an AESI and were treated with systemic corticosteroids within 30 days of AESI onset.

［5.3.5.2-3 Table 17 を再掲］

2.5.5.2 全般的な曝露状況

2.5.5.2.1 安全性解析対象の患者数

1) NCI 試験

NCI 試験では50例の患者が登録された。このうち，monotherapy arm で，投与量や回数を問わず本剤の投与を受けた49例を，安全性解析対象集団とした。

2) ALBERT 試験

ALBERT 試験では21例の患者が登録された。このうち，本剤の投与を1回以上受けた20例を，安全性解析対象集団とした。

3) GO29664 試験

GO29664試験では90例の患者が登録された。このうち，投与量や回数を問わず本剤の投与を受けた87例を，安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2.2 曝露状況の要約

1) NCI 試験

累積投与量の中央値は13200.00 mg（範囲：2400.0～69600.0 mg）であり，投与期間中央値は8.9カ月（範囲：1～40カ月）であった（表 2.7.4.1.2.2-1）。

2) ALBERT 試験

累積投与量の中央値は18600.0 mg（範囲：2400～36000 mg）であった（表 2.7.4.1.2.2-2）。

3) GO29664 試験

累積投与量の中央値は1980.0 mg（範囲：132～37170 mg）であり，投与期間中央値は0.8カ月（範囲：0.0～23.6カ月）であった（表 2.7.4.1.2.2-3）。

2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象

1) NCI 試験

有害事象は49例（100.0%）に認められた。

発現割合が40%以上の事象は，疲労27例（55.1%），高血糖26例（53.1%），リンパ球数減少22例（44.9%），悪心，高血圧及び頭痛各21例（42.9%），咳嗽20例（40.8%）であった（表 2.5.5.3-1）。

治験薬との因果関係ありの有害事象は47例（95.9%）に認められた。

Grade 3の有害事象は27例（55.1%）に認められた。

発現割合が5%以上の Grade 3の事象は，高血圧，四肢痛及び体重増加各3例（6.1%）であった。

Grade 4及び Grade 5の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.3-1　発現割合が10%以上の有害事象の重症度別の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49)	
	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	49 (100%)	27 (55.1%)
胃腸障害		
悪心	21 (42.9%)	0
嘔吐	18 (36.7%)	0
便秘	16 (32.7%)	0
下痢	13 (26.5%)	1 (2.0%)
腹痛	10 (20.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	27 (55.1%)	1 (2.0%)
発熱	12 (24.5%)	1 (2.0%)
インフルエンザ様疾患	9 (18.4%)	0
悪寒	6 (12.2%)	0
非心臓性胸痛	6 (12.2%)	0
疼痛	5 (10.2%)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	6 (12.2%)	0
副鼻腔炎	5 (10.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	14 (28.6%)	1 (2.0%)
四肢痛	14 (28.6%)	3 (6.1%)
背部痛	11 (22.4%)	0
筋肉痛	8 (16.3%)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	18 (36.7%)	2 (4.1%)
血管障害		
高血圧	21 (42.9%)	3 (6.1%)
ほてり	5 (10.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	20 (40.8%)	0
呼吸困難	16 (32.7%)	0
アレルギー性鼻炎	8 (16.3%)	0
口腔咽頭痛	6 (12.2%)	0
鼻閉	6 (12.2%)	0
心臓障害		
洞性頻脈	6 (12.2%)	0
洞性徐脈	5 (10.2%)	0
頻脈	5 (10.2%)	0
神経系障害		
頭痛	21 (42.9%)	2 (4.1%)
浮動性めまい	11 (22.4%)	0
精神障害		
不眠症	13 (26.5%)	0
不安	12 (24.5%)	0
うつ病	7 (14.3%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_P10_SE_ML39345.out
10JAN2024 16:18

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49) All Grade	 Grade3-5
代謝および栄養障害		
高血糖	26 (53.1%)	2 (4.1%)
低ナトリウム血症	12 (24.5%)	0
食欲減退	11 (22.4%)	1 (2.0%)
低血糖	8 (16.3%)	0
低カリウム血症	7 (14.3%)	0
低リン血症	7 (14.3%)	1 (2.0%)
低カルシウム血症	6 (12.2%)	0
高カリウム血症	5 (10.2%)	0
脱水	5 (10.2%)	0
内分泌障害		
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	0
甲状腺機能低下症	5 (10.2%)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	14 (28.6%)	0
皮膚乾燥	7 (14.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (12.2%)	0
そう痒症	6 (12.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (12.2%)	1 (2.0%)
臨床検査		
リンパ球数減少	22 (44.9%)	2 (4.1%)
白血球数減少	15 (30.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (22.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.4%)	1 (2.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (18.4%)	0
体重減少	9 (18.4%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (16.3%)	0
体重増加	8 (16.3%)	3 (6.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2%)	1 (2.0%)
血小板数減少	6 (12.2%)	0
好中球数減少	6 (12.2%)	0
血中ビリルビン増加	5 (10.2%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_P10_SE_ML39345.out
10JAN2024 16:18　Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aegrd_P10_SE_ML39345 を再掲］

2)　ALBERT 試験

有害事象は20例（100.0%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱8例（40.0%），リンパ球数減少6例（30.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頭痛及び貧血各5例（25.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少各4例（20.0%）であった（表 2.5.5.3-2）。

治験薬との因果関係ありの有害事象は16例（80.0%）に認められた。

Grade 3の有害事象は6例（30.0%）に認められた。内訳は，リンパ球数減少3例（15.0%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，白血球数減少，体重増加，発熱，耳下腺炎，貧血，甲状腺炎，癌疼痛及び肝機能異常各1例（5.0%）であった。

Grade 4及び Grade 5の事象は認められなかった。

表 2.5.5.3-2 発現割合が10%以上の有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
臨床検査									
リンパ球数減少	2	1	3	0	6	30.0	20.0	15.0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	0	0	0	5	25.0	0.0	0.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	1	0	0	4	20.0	5.0	0.0	0.0
好中球数減少	0	4	0	0	4	20.0	20.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1	0	3	15.0	10.0	5.0	0.0
血小板数減少	3	0	0	0	3	15.0	0.0	0.0	0.0
白血球数減少	0	2	1	0	3	15.0	15.0	5.0	0.0
体重増加	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	4	3	1	0	8	40.0	20.0	5.0	0.0
倦怠感	1	1	0	0	2	10.0	5.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症									
膀胱炎	0	2	0	0	2	10.0	10.0	0.0	0.0
上咽頭炎	1	1	0	0	2	10.0	5.0	0.0	0.0
上気道感染	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害									
貧血	2	2	1	0	5	25.0	15.0	5.0	0.0
胃腸障害									
悪心	3	0	0	0	3	15.0	0.0	0.0	0.0
便秘	0	2	0	0	2	10.0	10.0	0.0	0.0
嘔吐	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
神経系障害									
頭痛	4	1	0	0	5	25.0	5.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	3	0	0	0	3	15.0	0.0	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害									
湿疹	0	2	0	0	2	10.0	10.0	0.0	0.0
皮膚腫瘤	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
癌疼痛	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-2 を改変］

3) GO29664 試験

有害事象は85例（97.7%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱36例（41.4%），疲労31例（35.6%），便秘29例（33.3%），貧血25例（28.7%），咳嗽22例（25.3%），嘔吐21例（24.1%），下痢19例（21.8%）及び食欲減退及び頭痛各18例（20.7%）でであった（表 2.5.5.3-3）。

治験薬との因果関係ありの有害事象は57例（65.5%）に認められた。

Grade 3以上の有害事象は51例（58.6%）に認められた。

発現割合が5%以上の Grade 3以上の有害事象は，貧血19例（21.8%），リンパ球数減少7例（8.0%），医療機器関連感染，血小板減少症，好中球数減少及び白血球数減少各5例（5.7%）であった。Grade 5の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.3-3 いずれかの年齢集団で発現割合が10%以上の有害事象の重症度別の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)		2 - <12 years (N=29)		12 - <18 years (N=38)		>= 18 years (N=18)		All (N=87)	
	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	2 (100%)	1 (50.0%)	28 (96.6%)	17 (58.6%)	37 (97.4%)	22 (57.9%)	18 (100%)	11 (61.1%)	85 (97.7%)	51 (58.6%)
胃腸障害										
便秘	0	0	8 (27.6%)	0	9 (23.7%)	2 (5.3%)	12 (66.7%)	0	29 (33.3%)	2 (2.3%)
嘔吐	0	0	7 (24.1%)	0	12 (31.6%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	21 (24.1%)	3 (3.4%)
下痢	0	0	9 (31.0%)	0	6 (15.8%)	0	4 (22.2%)	0	19 (21.8%)	0
腹痛	0	0	5 (17.2%)	1 (3.4%)	6 (15.8%)	0	6 (33.3%)	0	17 (19.5%)	1 (1.1%)
悪心	0	0	5 (17.2%)	0	7 (18.4%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	0	15 (17.2%)	1 (1.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態										
発熱	0	0	11 (37.9%)	0	18 (47.4%)	2 (5.3%)	7 (38.9%)	0	36 (41.4%)	2 (2.3%)
疲労	0	0	10 (34.5%)	0	11 (28.9%)	1 (2.6%)	10 (55.6%)	0	31 (35.6%)	1 (1.1%)
胸痛	0	0	1 (3.4%)	0	5 (13.2%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	0	9 (10.3%)	1 (1.1%)
疼痛	0	0	5 (17.2%)	2 (6.9%)	2 (5.3%)	2 (5.3%)	0	0	7 (8.0%)	4 (4.6%)
無力症	0	0	3 (10.3%)	0	0	0	2 (11.1%)	0	5 (5.7%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	3 (16.7%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)
感染症および寄生虫症										
鼻炎	0	0	4 (13.8%)	0	4 (10.5%)	0	2 (11.1%)	0	10 (11.5%)	0
医療機器関連感染	0	0	4 (13.8%)	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (5.3%)	0	0	6 (6.9%)	5 (5.7%)
咽頭炎	0	0	2 (6.9%)	0	4 (10.5%)	0	0	0	6 (6.9%)	0
肺感染	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)
肝胆道系障害										
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	2 (11.1%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_P10_SE_GO29664.out
10JAN2024 16:22

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)		2 - <12 years (N=29)		12 - <18 years (N=38)		>= 18 years (N=18)		All (N=87)	
	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
筋骨格系および結合組織障害										
四肢痛	0	0	5 (17.2%)	1 (3.4%)	5 (13.2%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	0	11 (12.6%)	2 (2.3%)
背部痛	0	0	4 (13.8%)	0	3 (7.9%)	0	4 (22.2%)	0	11 (12.6%)	0
関節痛	0	0	5 (17.2%)	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	2 (11.1%)	0	9 (10.3%)	1 (1.1%)
頚部痛	0	0	4 (13.8%)	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	1 (5.6%)	0	7 (8.0%)	1 (1.1%)
筋肉痛	0	0	1 (3.4%)	0	2 (5.3%)	0	2 (11.1%)	0	5 (5.7%)	0
血液およびリンパ系障害										
貧血	1 (50.0%)	1 (50.0%)	10 (34.5%)	8 (27.6%)	9 (23.7%)	6 (15.8%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)	25 (28.7%)	19 (21.8%)
血小板減少症	0	0	3 (10.3%)	1 (3.4%)	4 (10.5%)	3 (7.9%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	8 (9.2%)	5 (5.7%)
血管障害										
高血圧	0	0	0	0	2 (5.3%)	0	2 (11.1%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	1 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (50.0%)	0	7 (24.1%)	0	10 (26.3%)	0	4 (22.2%)	1 (5.6%)	22 (25.3%)	1 (1.1%)
呼吸困難	0	0	1 (3.4%)	0	4 (10.5%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	2 (2.3%)
鼻出血	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	2 (11.1%)	0	3 (3.4%)	0
心臓障害										
頻脈	0	0	1 (3.4%)	0	5 (13.2%)	0	3 (16.7%)	0	9 (10.3%)	0
神経系障害										
頭痛	0	0	6 (20.7%)	1 (3.4%)	6 (15.8%)	0	6 (33.3%)	0	18 (20.7%)	1 (1.1%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	2 (11.1%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (11.1%)	0	2 (2.3%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_P10_SE_GO29664.out
10JAN2024 16:22

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)		2 - <12 years (N=29)		12 - <18 years (N=38)		>= 18 years (N=18)		All (N=87)	
	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
精神障害										
不安	0	0	0	0	3 (7.9%)	0	2 (11.1%)	0	5 (5.7%)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	1 (50.0%)	0	9 (31.0%)	1 (3.4%)	6 (15.8%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	0	18 (20.7%)	3 (3.4%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (3.4%)	0	4 (10.5%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)	3 (3.4%)
低カリウム血症	0	0	2 (6.9%)	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	4 (4.6%)
高カリウム血症	0	0	1 (3.4%)	0	1 (2.6%)	0	2 (11.1%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	1 (1.1%)
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	0	0	3 (10.3%)	0	3 (7.9%)	0	2 (11.1%)	0	8 (9.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
腫瘍疼痛	0	0	1 (3.4%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)	2 (2.3%)
臨床検査										
リンパ球数減少	0	0	4 (13.8%)	3 (10.3%)	4 (10.5%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	11 (12.6%)	7 (8.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (13.8%)	2 (6.9%)	4 (10.5%)	0	2 (11.1%)	0	10 (11.5%)	2 (2.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (13.8%)	2 (6.9%)	3 (7.9%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	10 (11.5%)	4 (4.6%)
白血球数減少	0	0	5 (17.2%)	3 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	0	10 (11.5%)	5 (5.7%)
血小板数減少	0	0	3 (10.3%)	2 (6.9%)	4 (10.5%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	0	8 (9.2%)	4 (4.6%)
体重減少	0	0	3 (10.3%)	0	2 (5.3%)	0	3 (16.7%)	0	8 (9.2%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	3 (10.3%)	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	3 (16.7%)	0	7 (8.0%)	1 (1.1%)
好中球数減少	0	0	4 (13.8%)	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	0	7 (8.0%)	5 (5.7%)
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	2 (11.1%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	3 (3.4%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (11.1%)	2 (11.1%)	2 (2.3%)	2 (2.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_P10_SE_GO29664.out
10JAN2024 16:22

［5.3.5.3-1 aegrd_P10_SE_GO29664 を再掲］

2.5.5.4 死亡

1) NCI 試験

死亡した患者は2例であり，いずれも死因は悪性疾患（malignant disease）であった。
治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった（表 2.7.4.2.1.2-1）。

2) ALBERT 試験

死亡した患者は3例であり，3例とも死因は病勢進行であった。
治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった（表 2.7.4.2.1.2-2）。

3) GO29664 試験

死亡した患者は64例であり，死因は病勢進行が62例，その他が2例であった。
治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった（表 2.7.4.2.1.2-3）。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

1) NCI 試験

重篤な有害事象は20例（40.8%）に認められた。
2例以上に認められた重篤な有害事象は，四肢痛，肺炎，肺出血及び疲労各2例（4.1%）であった。このうち，疲労1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.3-1）。

2) ALBERT 試験

重篤な有害事象は3例（15.0%）に認められた。
認められた重篤な有害事象は，心不全，癌疼痛，甲状腺炎，肝機能異常及び耳下腺炎各1例（5.0%）であった。このうち，甲状腺炎，肝機能異常及び耳下腺炎各1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.3-2）。

3) GO29664 試験

重篤な有害事象は31例（35.6%）に認められた。
2例以上に認められた重篤な有害事象は，発熱4例（4.6%），医療機器関連感染，胸水，胸痛，脱水及び疼痛各2例（2.3%）であった，このうち，発熱2例，胸水，胸痛，脱水各1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.3-3）。

2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) NCI 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（4.1%）に認められた。
認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，骨折，腫瘍疼痛及び妊娠各1例（2.0%）であった。治験薬との因果関係ありの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.4.1-1）。

2) ALBERT 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は，3例（15.0%）に認められた。
認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，バセドウ病，悪心及び肺臓炎各1例（5.0%）であった（表 2.7.4.2.1.4.1-2）。このうち，バセドウ病，悪心及び肺臓炎各1例は，治験薬との因果関係ありであった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-10）。

3) GO29664 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は3例（3.4%）に認められた。

認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，トランスアミナーゼ上昇，ファンコニー症候群，糖尿病性ケトアシドーシス及び肺感染各1例（1.1%）であった。このうち，トランスアミナーゼ上昇，ファンコニー症候群及び糖尿病性ケトアシドーシス各1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.4.1-3）。

2.5.5.7　治験薬の休薬に至った有害事象

1)　NCI 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は15例（30.6%）に認められた。

2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は，四肢痛及び肺臓炎各2例（4.1%）であった。このうち，肺臓炎2例及び四肢痛1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。

2)　ALBERT 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は4例（20.0%）に認められた。

認められた治験薬の休薬に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，心不全，甲状腺機能低下症，甲状腺炎，発熱，肝機能異常，耳下腺炎，癌疼痛及び肺臓炎各1例（5.0%）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-2）。このうち，甲状腺機能低下症，甲状腺炎，発熱，肝機能異常，耳下腺炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肺臓炎各1例は，治験薬との因果関係ありであった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-9）。

3)　GO29664 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は9例（10.3%）に認められた。

2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は，咳嗽，肺臓炎及び発熱各2例（2.3%）であった。このうち，咳嗽1例は，治験薬との因果関係ありであった（表 2.7.4.2.1.4.2-3）。

2.5.5.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤により過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な事象が認められることから，本剤の注目すべき有害事象として，以下に記載した事象群を用いて評価した。

NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験での集計結果を以下に示す。

	NCI 試験	ALBERT 試験	GO29664試験
本剤の注目すべき有害事象の要約	表 2.7.4.7.1.1.1-1	表 2.7.4.7.1.1.2-1	表 2.7.4.7.1.1.3-1
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	表 2.7.4.7.1.1.1-2		表 2.7.4.7.1.1.3-2
死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約	治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。		
重篤な有害事象として報告された本剤の注目すべき有害事象の要約	表 2.7.4.7.1.1.1-4	表 2.7.4.7.1.1.2-3	表 2.7.4.7.1.1.3-4
治験薬の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象の要約	治験薬の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7.1.1.1-5）	表 2.7.4.7.1.1.2-4	表 2.7.4.7.1.1.3-5

	NCI 試験	ALBERT 試験	GO29664試験
治験薬の休薬に至った本剤の注目すべき有害事象の要約	表 2.7.4.7.1.1.1-6	表 2.7.4.7.1.1.2-5	表 2.7.4.7.1.1.3-6

2.5.5.9 市販後データ

本剤は2016年5月18日にプラチナ製剤既治療の進行尿路上皮癌に対して米国で最初に承認された。また，欧州連合では2017年9月21日にプラチナ製剤既治療の進行尿路上皮癌及び転移性非小細胞肺癌に対して承認された。定期的安全性最新報告のデータカットオフ日である2023年5月17日時点で，本剤は約120の国で承認されている。

国際誕生日から2023年4月末までの販売量（mg）に基づいて算出した本剤の推定使用患者数は，433,872人であった。

世界における2016年5月18日から2023年5月17日までの市販後情報源からの累積の有害事象の入手状況を表 2.7.4.6.3-1に示した。報告件数の多かった器官別大分類は，一般・全身障害および投与部位の状態，傷害、中毒および処置合併症，胃腸障害等であった。これらのデータから新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report に記載したデータを分析，検討した結果，安全性上の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており，医薬品リスク管理計画書に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により，本剤の市販後の安全性は確保されると考える。

2.5.5.10 安全性のまとめ

NCI 試験の安全性解析対象集団49例で，有害事象は49例（100.0%）全例に認められた。

発現割合が40%以上の事象は，疲労27例（55.1%），高血糖26例（53.1%），リンパ球数減少22例（44.9%），悪心，高血圧及び頭痛各21例（42.9%），咳嗽20例（40.8%）であった。

ALBERT 試験の安全性解析対象集団20例で，有害事象は20例（100.0%）全例に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱8例（40.0%），リンパ球数減少6例（30.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頭痛及び貧血各5例（25.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少各4例（20.0%）であった。

GO29664試験の安全性解析対象集団87例で，有害事象は85例（97.7%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱36例（41.4%），疲労31例（35.6%），便秘29例（33.3%），貧血25例（28.7%），咳嗽22例（25.3%），嘔吐21例（24.1%），下痢19例（21.8%），食欲減退及び頭痛各18例（20.7%）であった。

NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験で認められた有害事象のうち，多くは休薬や適切な治療によって管理可能であった。

本剤の作用機序を考慮し，本剤の注目すべき有害事象を検討した。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤の安全性プロファイルから予測可能な範囲であり，多くは軽度で休薬や適切な治療によって管理可能であった。

以上のことから，小児を含む ASPS 患者に対する本剤の忍容性が示唆された。ASPS 患者での本剤の安全性プロファイルは，他の悪性腫瘍の患者での本剤の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ASPS の疫学を2.5.1.1.1項に記載した。

ASPS は悪性軟部腫瘍のサブタイプの1つである。ASPS の発生数は，全悪性腫瘍の1%前後

とされる悪性軟部腫瘍のうちの，1%未満と報告されている。

ASPS の好発年齢は若年であり，小児での症例も報告されている。ASPS は四肢に好発し，進行は緩徐であるが肺・骨・脳転移などの血行性転移を起こし，死亡する転帰である。転移性 ASPS の患者の生存期間中央値は約3年と報告されている。いずれは再発や死亡の転帰に至ることから，ASPS は生命に重大な影響がある重篤な疾患であるといえる。

2.5.6.1.2 現行の治療

ASPS の治療の現状を2.5.1.1.2項に記載した。

ASPS は化学療法に対し抵抗性とされ，sunitinib（日本では保険適用外），pazopanib，trabectedin，eribulin が ASPS の治療選択肢とされている。

Pazopanib は悪性軟部腫瘍の治療薬として承認されていることから，本邦でも実臨床下で sunitinib の代替薬として ASPS に対して使用されている。しかし，pazopanib が奏効しない例，奏効した後に病勢進行する例も多く，pazopanib 治療を行った場合も ASPS の予後は不良である。また，pazopanib の重大な副作用に挙げられる肝機能障害，高血圧，心機能障害，出血等により治療継続困難となる場合もある。加えて，pazopanib 治療後に病勢進行した患者の治療選択肢は極めて限られている。

ASPS に対する現在の治療法は十分ではなく，現在使用可能な薬剤と異なる作用機序を有する新たな治療選択肢の医療上の必要性は高い。

2.5.6.2 ベネフィット

成人（18歳以上）及び小児/若年者（2歳以上17歳以下）の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者に対し本剤を投与する第 II 相非盲検単群試験（NCI 試験）を，米国で実施した。

有効性解析対象集団49例で，主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）は24.5%（95%CI：13.34～38.87%）であり，試験設計時の期待値と同程度の値が得られた。有効性解析対象患者49例に占める NCI 試験の病勢コントロールを示した患者（IRC 評価）36例の割合は約73.5%であった。

16歳以上の，測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を評価する第 II 相非盲検単群試験（ALBERT 試験）を，本邦で実施した。

有効性解析対象集団20例の，主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）は10.0%（95%CI：1.2～31.7%）であり，95%CI の下限が事前に設定した閾値奏効割合5%を下回ったものの，奏効患者2例の最良総合効果（IRC 評価）はいずれも CR であった。また，病勢コントロール割合（IRC 評価）は80.0%（95%CI：56.3～94.3%）であった。

NCI 試験及び ALBERT 試験いずれでも，最良総合効果（confirmed）が奏効ではなかった患者（非奏効患者）にも，径和の最大縮小割合が30%を超える腫瘍縮小効果が認められた。また，奏効患者だけでなく非奏効患者も，本剤の投与を長期継続できたことが示唆された。加えて，奏効した場合は奏効が長期間持続する傾向がみられた。

前治療に血管新生阻害薬を受けた後の患者に対しても，本剤の有効性が示唆された。

2.5.6.3 リスク

ASPS 患者に対する本剤の安全性プロファイルは，他の悪性腫瘍患者に対する本剤の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。

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

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

上記の事象群については，1型糖尿病，重症筋無力症，腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎・横紋筋融解症，心筋炎，血球貪食症候群及び Infusion reaction を除き，NCI 試験又は ALBERT 試験で発現が認められ，発現割合は低いものの Grade 3以上の事象や重篤な有害事象が認められた。発現した事象の大部分は休薬や適切な処置により本剤の投与再開が可能であったものの，本剤の投与中止に至った事象も認められた。なお，1型糖尿病，重症筋無力症，腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎・横紋筋融解症，心筋炎，血球貪食症候群及び Infusion reaction は，NCI 試験及び ALBERT 試験での発現は認められなかったものの，他の臨床試験の本剤投与群又は製造販売後の本剤投与患者で発現が認められていること，及び本剤の作用機序を鑑み，本剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクに含めた。

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

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

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ASPS は若年者に好発し，小児での症例も報告される致死的な疾患である一方，ASPS を効能・効果として承認された薬剤はなく，標準治療も確立していない。本邦で実臨床下 ASPS に対して使用されている pazopanib 治療を行った場合も ASPS の予後は不良である。加えて，pazopanib 治療後に病勢進行した患者の治療選択肢は極めて限られている。

測定可能病変を有する治癒切除不能 ASPS 患者を対象とした本剤単剤療法により，腫瘍縮小効果及び高い病勢コントロール割合が得られた。また，奏効患者だけでなく非奏効患者も本剤の投与を長期継続できることが示唆され，奏効した場合は奏効が長期間持続する傾向がみられた。加えて，前治療に血管新生阻害薬を受けた後の患者に対しても，本剤の有効性が示唆された。

NCI 試験及び ALBERT 試験に登録された患者集団は ASPS 患者の中でも治癒切除不能で病期も後期であり，ALBERT 試験で2例の CR が認められた臨床的意義は大きい。また，従来の化学療法の retrospective study から試算される病勢コントロール割合は50%未満であること（表 2.5.1.1.2-1）を考慮すると，NCI 試験及び ALBERT 試験で得られた高い病勢コントロール割合は本剤の効果が寄与しており，CR や PR だけでなく，SD を長期に維持できることの臨床的意義は大きいと考えられた。

ASPS 患者に対する本剤の安全性プロファイルは，他の悪性腫瘍患者に対する本剤の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。有害事象の重篤度及び発現頻度は忍容可能であることが確認された。

認められた安全性リスクを勘案すると，本剤のベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられる。

本剤初回申請資料2.7.2.2.3.3項に記載のとおり，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/body で3週間に1回の間隔で反復投与した国際共同試験で，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。また，その後の適応追加時でも，申請資料に記載のとおり対象疾患に関わらず，本剤の薬物濃度に民族差はみられていない。

本剤の薬物動態及び安全性は小児と成人で大きな差異がないことが確認された（2.5.3.3項及び表 2.5.5.1-3）。日本人小児の薬物動態及び安全性は外国人小児と大きな差異はないと想定される。

ASPS は国内外ともに稀な疾患であり，ASPS の病態に対する人種差，国内外差の報告は確認されていない。また，小児の ASPS の臨床所見，化学療法抵抗性，転移部位などの疾患特性は，成人症例と類似していると考えられる。

2歳以上18歳未満の ASPS 患者に対する本剤の有効性及び安全性の結果は限られているものの，小児と成人で本剤の薬物動態及び安全性に大きな差異がないことから，有効性及び安全性が期待できると考えられた。また，ASPS の疾患特性及び本剤の薬物動態に国内外差がないことから，海外試験の結果は国内に外挿可能と考えられた。これらのことから，小児（2歳以上18歳未満）の日本人 ASPS 患者に対しても，本剤の有効性及び安全性が期待でき，ベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられた。

本剤単剤療法は，ASPS 患者に対する新たな治療選択肢として位置づけられる。現在，ASPS の治療選択肢は限られており，現在使用可能な薬剤と異なる作用機序（免疫チェックポイント阻害）を有する本剤が，ASPS の治療選択肢に加わる臨床的意義は大きいと考えられる。

2.5.7 参考文献

1) Ferrari A, Sultan I, Huang TT, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. Pediatr Blood Cancer 2011;57(6):943-49.
2) 日本整形外科学会．軟部腫瘍診療ガイドライン2020 改訂第3版．南江堂.
3) Wang H, Jacobson A, Harmon DC, et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: A SEER analysis. J Surg Oncol 2016;113(5):581-6.
4) Wang Y, Du B, Yang M, He W. Paediatric orbital alveolar soft part sarcoma recurrence during long-term follow-up: a report of 3 cases and a review of the literature. BMC Ophthalmol 2020;20(1):60.
5) Ogose A, Yazawa Y, Ueda T, et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. Oncology 2003;65(1):7-13.
6) Ogura K, Beppu Y, Chuman H, et al. Alveolar soft part sarcoma: a single-center 26-patient case series and review of the literature. Sarcoma 2012;2012:907179.
7) 松井寿夫，牧山尚也，金森昌彦，前田明夫．術前化学療法が有効であった胞巣状軟部腫肉腫の1例．癌と化学療法. 1991;18(3):481-4.
8) Paoluzzi L, Maki RG. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Alveolar Soft-Part Sarcoma: A Review. JAMA Oncol 2019;5(2):254-60.
9) Orbach D, Brennan B, Casanova M, et al. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: A joint series from European cooperative groups. Pediatr Blood Cancer 2013;60(11):1826-32.
10) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

(NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma. Version 3. 2023
11) Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol 2021;32(11):1348-65.
12) Portera CA Jr, Ho V, Patel SR, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. Cancer 2001;91(3):585-91.
13) Reichardt P, Lindner T, Pink D, Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dörken B. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know?. Eur J Cancer 2003;39(11):1511-6.
14) Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Ann Oncol 2011;22(7):1682-90.
15) Li T, Wang L, Wang H, et al. A retrospective analysis of 14 consecutive Chinese patients with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma treated with sunitinib. Invest New Drugs 2016;34(6):701-6.
16) Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, et al. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. Oncologist 2018;23(1):62-70.
17) Liu J, Fan Z, Li S, et al. Target therapy for metastatic alveolar soft part sarcoma: a retrospective study with 47 cases. Ann Transl Med 2020;8(22):1493.
18) Urakawa H, Kawai A, Goto T, et al. Phase II trial of pazopanib in patients with metastatic or unresectable chemoresistant sarcomas: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. Cancer Sci 2020;111(9):3303-12.
19) Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. Cancer 2016;122(9):1408-16.
20) Groisberg R, Hong DS, Behrang A, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials. J Immunother Cancer 2017;5(1):100.
21) Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20(6):837-48.
22) Alshamsan B, Badran A, Alshibany A, et al. Real-World Outcome and Prognostic Factors of Pazopanib in Advanced Soft Tissue Sarcoma. Cancer Manag Res 2021;13:6755-66.
23) Kim M, Kim TM, Keam B, et al. A Phase II Trial of Pazopanib in Patients with Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma. Oncologist 2019;24(1):20-e29.
24) [redacted]. Atezolizumab_ASPS_C-CAT データ解析計画報告書_v1.00. 中外製薬株式会社 社内報告書. 2023.
25) [redacted] Atezolizumab_ASPS_MasterKey データ解析計画報告書_v1.00. 中外製薬株式会社 社内報告書. 2023.
26) Moreno Tellez C, Leyfman Y, D'Angelo SP, Wilky BA, Dufresne A. Immunotherapy in Sarcoma: Where Do Things Stand?. Surg Oncol Clin N Am 2022;31(3):381-97.
27) Yang Y, Beeraka NM, Liu J, et al. Comparative Combinatorial Implications and Theranostics of Immunotherapy in the Impediment of Alveolar Soft Part Sarcoma. Curr Pharm Des 2022;28(41):3404-12.
28) Shi Y, Cai Q, Jiang Y, et al. Activity and Safety of Geptanolimab (GB226) for Patients with Unresectable, Recurrent, or Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma: A Phase II, Single-arm Study. Clin Cancer Res 2020;26(24):6445-52.
29) Yang J, Dong L, Yang S, et al. Safety and clinical efficacy of toripalimab, a PD-1 mAb, in patients with advanced or recurrent malignancies in a phase I study. Eur J Cancer 2020;130:182-92.
30) D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment

for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Lancet Oncol 2018;19(3):416-26.
31) 菅原正登. II. 希少がん疾患各論 骨軟部腫瘍・肉腫 胞巣状軟部肉腫の診断と治療. 日本臨床. 2021 79 (suppl1) :548-51.
32) Flores RJ, Harrison DJ, Federman NC, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and young adults: A report of 69 cases. Pediatr Blood Cancer 2018;65(5):e26953.
33) Huan C, Kelly ML, Steele R, Shapira I, Gottesman SR, Roman CA. Transcription factors TFE3 and TFEB are critical for CD40 ligand expression and thymus-dependent humoral immunity. Nat Immunol 2006;7(10):1082-91.
34) Kobos R, Nagai M, Tsuda M, et al. Combining integrated genomics and functional genomics to dissect the biology of a cancer-associated, aberrant transcription factor, the ASPSCR1-TFE3 fusion oncoprotein. J Pathol 2013;229(5):743-54.
35) Ogose A, Kawashima H, Hotta T, et al. Frequent expression of human leukocyte antigen class I and the status of intratumoral immune cells in alveolar soft part sarcoma. Oncol Lett 2017;13(4):2169-76.
36) O'Sullivan Coyne G, Naqash AR, Sankaran H, Chen AP. Advances in the management of alveolar soft part sarcoma. Curr Probl Cancer 2021;45(4):100775.
37) Goldberg JM, Fisher DE, Demetri GD, et al. Biologic Activity of Autologous, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Secreting Alveolar Soft-Part Sarcoma and Clear Cell Sarcoma Vaccines. Clin Cancer Res 2015;21(14):3178-86.
38) Brohl AS, Sindiri S, Wei JS, et al. Immuno-transcriptomic profiling of extracranial pediatric solid malignancies. Cell Rep 2021;37(8):110047.
39) D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. Hum Pathol 2015;46(3):357-65.
40) Kostine M, Cleven AH, de Miranda NF, Italiano A, Cleton-Jansen AM, Bovée JV. Analysis of PD-L1, T-cell infiltrate and HLA expression in chondrosarcoma indicates potential for response to immunotherapy specifically in the dedifferentiated subtype. Mod Pathol 2016;29(9):1028-37.
41) Kim C, Kim EK, Jung H, et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma. BMC Cancer 2016;16:434.
42) Groisberg R, Roszik J, Conley AP, et al. Genomics, Morphoproteomics, and Treatment Patterns of Patients with Alveolar Soft Part Sarcoma and Response to Multiple Experimental Therapies. Mol Cancer Ther 2020;19(5):1165-72.
43) Chen A. Phase II Study of Atezolizumab in Patients with Alveolar Soft Part Sarcoma. Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 2019 Annual Meeting November 16, 2019.
44) Kavanagh JJ, Gershenson DM, Choi H, et al. Multi-institutional phase 2 study of TLK286 (TELCYTA, a glutathione S-transferase P1-1 activated glutathione analog prodrug) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005;15(4):593-600.
45) Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2006;24(24):3831-7.
46) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 2003;290(16):2149-58.
47) 山東雅紀，赤羽和久，田口泰郎，新宮優二，法水信治，坂本英至. 進行・再発乳癌に対する bevacizumab + paclitaxel の使用経験. 日臨外会誌 2015;76:2885-91.
48) 厚生労働省. 薬生薬審発0331第1号別添. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラ

イン. 令和3年3月31日.
49）FDA. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018.