目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発経緯 3
2.7.1.1.2 分析法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

略語一覧

なし

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

テセントリク点滴静注1200 mg 及び同840 mg（以下，本剤）は，抗 programmed death-ligand 1（PD-L1）ヒト化モノクローナル抗体のアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，アテゾリズマブ）を有効成分として1バイアルあたり1200 mg 及び840 mg 含有する点滴静脈内注射剤である。

本章は，本剤の生物薬剤学，血清中アテゾリズマブ濃度の分析法，血清中抗アテゾリズマブ抗体の分析法について記載した。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発経緯

30歳未満の固形がん患者を対象とした GO29664試験で使用したテセントリク点滴静注製剤は，国内市販製剤及び海外市販製剤と同一処方の製剤である。

2.7.1.1.2 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，初回申請である非小細胞肺癌での申請資料2.7.1.1.2に記載した方法と同一である。

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

目次

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 患者を対象とする臨床試験 6
2.7.2.2.3.1.1 GO29664 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 母集団薬物動態解析（No. 1090147） 11
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 及び母集団薬物動態（popPK）モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果 11
2.7.2.4 用法及び用量の設定根拠 15
2.7.2.5 内因性要因の検討 15
2.7.2.6 外因性要因の検討 15
2.7.2.7 薬物間相互作用の検討 16

表一覧

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬物動態評価に用いた試験 5
表 2.7.2.2.3.1.1-1 年齢別被験者登録状況の要約（GO29664試験） 6
表 2.7.2.2.3.1.1-2 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 7
表 2.7.2.2.3.1.1-3 抗アテゾリズマブ抗体の発現状況 8
表 2.7.2.2.3.1.1-4 抗アテゾリズマブ抗体発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量（全年齢） 9
表 2.7.2.3.2-1 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1におけるアテゾリズマブの薬物動態（PK）パラメータ［幾何平均値（%CV）］ 14
表 2.7.2.3.2-2 popPK モデルによる年齢集団毎の定常状態におけるアテゾリズマブの PK パラメータ［幾何平均値（%CV）］ 15

図一覧

図 2.7.2.2.3.1.1-1 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推移（平均値 ± 標準偏差（SD）） 7
図 2.7.2.3.1-1 GO29664試験データを用いた pcVPC の結果 11
図 2.7.2.3.2-1 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 12

図 2.7.2.3.2-2 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} 13
図 2.7.2.3.2-3 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} 14

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody (anti-drug antibodies)	抗薬物抗体
ASPS		胞巣状軟部肉腫
AUC	area under the 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
EOI	end of infusion	投与終了時
GM	geometric mean	幾何平均値
Min	minimum	最小値
Max	maximum	最大値
NA	not available	評価不能
NE	not evaluable	算出不能
NR	not reported	算出せず
pcVPC	Prediction-corrected Visual Predictive	－
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q3W	once every 3 weeks	3週間に1回投与
SD	standard deviation	標準偏差

2.7.2 臨床薬理試験

テセントリク点滴静注1200 mg 及び同840 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）（以下，アテゾリズマブ）を1バイアルあたり1200 mg 及び840 mg 含有する注射剤である。本項では，30歳未満の固形がん患者を対象に本剤を投与した GO29664試験，母集団薬物動態解析及び小児の用法用量を検討した Modeling & Simulation の結果を記載する。

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

臨床薬物動態評価に用いた臨床試験を表 2.7.2.1.2-1に示す。

表 2.7.2.1.2-1 臨床薬物動態評価に用いた試験

地域	試験番号	相 （依頼者）	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（ADA） 採血ポイント	CTD 番号 <資料区分>
海外	GO29664	Early Phase (Roche /Genentech)	30 歳未満の固形がん患者	90例	18歳以上：本剤1200 mg，3週間に1回投与（Q3W） 18歳未満：15 mg/kg（最大1200 mg），Q3W	C1D1 (pre, 30 min after the EOI), C1D8, C2D1(within 2 days prior to the infusion), C3D1 (within 2 days prior to the infusion), C4D1 (within 2 days prior to the infusion, 30 min after the EOI), C8D1(within 2 days prior to the infusion), C12D1 (within 2 days prior to the infusion), C16D1 and every 8C thereafter (within 2 days prior to the infusion), discontinuation visit, 90 days after last dose of study drug	C1D1 (pre), C2D1(within 2 days prior to the infusion), C3D1 (within 2 days prior to the infusion), C4D1 (within 2 days prior to the infusion) C8D1(within 2 days prior to the infusion), C12D1 (within 2 days prior to the infusion), C16D1 and every 8C thereafter (within 2 days prior to the infusion), discontinuation visit, 90 days after last dose of study drug	5.3.5.2-3* <評価>

*: Primary CSR（2018 年 4 月 2 日データカットオフ）

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 患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1.1 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。

1) 本試験の概要及び年齢別登録状況

本試験には90例の被験者が登録され，18歳未満に15 mg/kg（最大用量は1200 mg）を3週間に1回投与（Q3W），18歳以上には1200 mg Q3W の投与レジメンで計87例の被験者に本剤が投与された。

表 2.7.2.2.3.1.1-1 年齢別被験者登録状況の要約（GO29664試験）

Age (Years)	Body Weight (kg) Median (min-max)	Dose (mg/kg)	N (safety-evaluable population)
< 2	9.10 (8.70-9.50)	15	2
2 to < 12	22.5 (12.0-74.4)	15	29
12 to < 18	51.2 (28.2-105)	15 (最高用量 1200 mg/body)	38
>= 18	61.0 (46.2-154)	Flat (1200 mg/body)	18
total	-	-	87

［5.3.3.5-1 Table A 及び 5.3.5.2-3 3.6.1 項を改変］

2) 血清中アテゾリズマブ濃度の検討

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 2.7.2.2.3.1.1-2に，濃度推移を図 2.7.2.2.3.1.1-1に示した。投与147日後（Cycle 8 Day 1）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評価不能（NA），166 ± 19.8，145 ± 21.9，209 ± 8.10（幾何平均値 ± %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 Cycle 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。

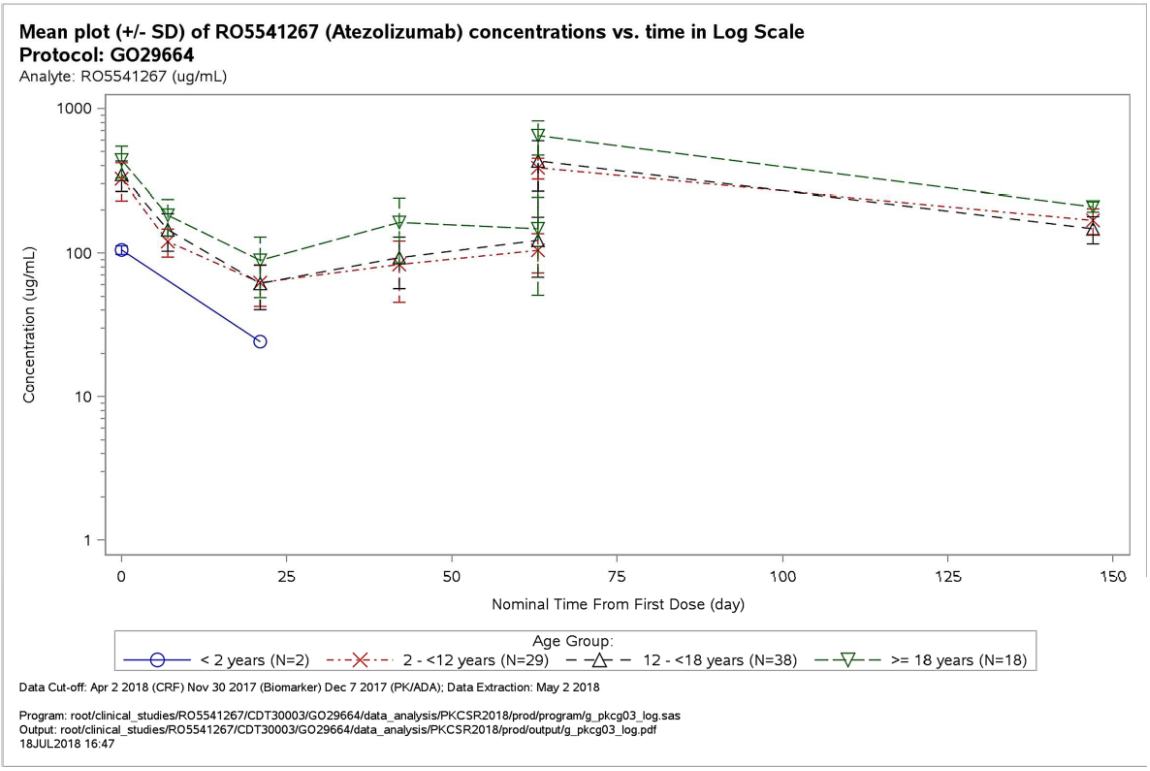
表 2.7.2.2.3.1.1-2 アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg/body Q3W 反復投与時の各年齢集団における血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量

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］

図 2.7.2.2.3.1.1-1 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推移（平均値 ± 標準偏差（SD））



［5.3.5.2-3 Figure 4 を再掲］

3) アテゾリズマブに対する ADA の発現状況及び血清中アテゾリズマブ濃度への影響

アテゾリズマブに対する 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。

アテゾリズマブ投与後に ADA 発現の認められた患者は全例で treatment-induced であった。ADA 発現した時点は，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3.00，5.20，10.48週（中央値）であった。

本剤投与における ADA の発現状況を表 2.7.2.2.3.1.1-3に示した。

表 2.7.2.2.3.1.1-3 抗アテゾリズマブ抗体の発現状況

Baseline Prevalence and Post-Baseline Incidence of Anti-Drug Antibodies (ADAs)
Safety Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All subjects (N=87)
Baseline Prevalence of ADAs				
Baseline evaluable patients	24	36	18	78
Patients with a positive sample at baseline	0	1 (2.8%)	1 (5.6%)	2 (2.6%)
Patients with no positive samples at baseline	24	35	17	76
Incidence of Treatment Emergent ADAs				
Post-baseline evaluable patients	24	35	18	77
Patients positive for Treatment Emergent ADA	5 (20.8%)	4 (11.4%)	2 (11.1%)	11 (14.3%)
Treatment-induced ADA	5	4	2	11
Treatment-enhanced ADA	0	0	0	0
Patients negative for Treatment Emergent ADA	19	31	16	66
Treatment unaffected	0	1	1	2

ADA = Anti-Drug Antibodies (is also referred to as ATA, or Anti-Therapeutic Antibodies)
Baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from a baseline sample(s)
Post-baseline evaluable patient = a patient with an ADA assay result from at least one post-baseline sample
Number of patients positive for Treatment Emergent ADA = the number (and percentage) of post-baseline evaluable patients determined to have
treatment-induced ADA or treatment-enhanced ADA during the study period.
Treatment-induced ADA = a patient with negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result.
Treatment-enhanced ADA = a patient with positive ADA result at baseline who has one or more post-baseline titer results that are at least 0.60 t.u. greater than the baseline titer result.
Number of patients negative for Treatment Emergent ADA = number of post-baseline evaluable patients with negative or missing baseline ADA result(s) and all negative post-baseline results, or a patient who is treatment unaffected.
Treatment unaffected = A post-baseline evaluable patient with a positive ADA result at baseline and (a) where all post-baseline titer results are less than 0.60 t.u. greater than the baseline titer result, OR (b) where all post-baseline results are negative or missing.
For any positive sample with titer result less than the minimum reportable titer or any positive sample where a titer cannot be obtained, titer value is imputed as equal to the minimum reportable titer.
Data Cut-off: Apr 2 2018 (CRF) Nov 30 2017 (Biomarker) Dec 7 2017 (PK/ADA); Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/program/t_ada01.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/output/t_ada01.out
02AUG2018 3:34 Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 t_ada01 を再掲］

更に，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を表 2.7.2.2.3.1.1-4に示した。

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。

表 2.7.2.2.3.1.1-4 抗アテゾリズマブ抗体発現有無別の血清中アテゾリズマブ濃度の要約統計量（全年齢）

Protocol: GO29664

ADA Status: Positive (N=11) Analyte: RO5541267 (ug/mL) Age Group: All ages

Visit/Timepoint	Nominal Time (day)	n	Number of LTRs	Mean	SD	CV % Mean	Geometric Mean	CV % Geometric Mean	Median	Minimum	Maximum
CYCLE 1 DAY 1/PREDOSE	0	11	11	NR	NR	NR	NE	NR	0.00	NR	0.00
CYCLE 1 DAY 1/30 MIN POST DOSE	0.02	11	0	395	100	25.3	384	25.5	385	267	586
CYCLE 1 DAY 8	7	11	0	156	43.1	27.6	151	27.9	141	96.7	224
CYCLE 2 DAY 1/PREDOSE	21	10	0	64.7	39.2	60.6	57.0	54.0	51.5	29.6	161
CYCLE 3 DAY 1/PREDOSE	42	5	0	58.5	51.3	87.7	26.2	835.7	53.8	0.722	141
CYCLE 4 DAY 1/PREDOSE	63	3	0	98.0	51.2	52.2	87.1	70.0	107	42.9	144
CYCLE 4 DAY 1/30 MIN POST DOSE	63.02	3	0	421	65.8	15.6	418	15.5	409	362	492
STUDY COMPLETION OR STUDY DRUG DISCONTINUATION	88888	8	0	101	83.3	82.6	32.8	2598.6	101	0.152	232
FOLLOW-UP 90 DAY	99999	3	0	20.3	9.22	45.5	18.9	46.9	17.7	12.6	30.5

Data Cut-off: Apr 2 2018 (CRF) Nov 30 2017 (Biomarker) Dec 7 2017 (PK/ADA); Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/program/t_pkcl_ada.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/output/t_pkcl_ada.out
02AUG2018 6:31 Page 4 of 14

Protocol: GO29664

ADA Status: Negative (N=66) Analyte: RO5541267 (ug/mL) Age Group: All ages

Visit/Timepoint	Nominal Time (day)	n	Number of LTRs	Mean	SD	CV % Mean	Geometric Mean	CV % Geometric Mean	Median	Minimum	Maximum
CYCLE 1 DAY 1/PREDOSE	0	63	63	NR	NR	NR	NE	NR	0.00	NR	0.00
CYCLE 1 DAY 1/30 MIN POST DOSE	0.02	60	0	364	101	27.8	350	29.2	362	141	604
CYCLE 1 DAY 8	7	65	0	146	47.1	32.3	139	33.7	141	50.8	295
CYCLE 2 DAY 1/PREDOSE	21	61	0	67.9	26.5	39.0	62.5	46.7	63.9	7.92	150
CYCLE 3 DAY 1/PREDOSE	42	35	0	110	53.4	48.5	99.6	47.8	102	36.4	287
CYCLE 4 DAY 1/PREDOSE	63	30	0	123	59.3	48.1	112	44.8	106	45.9	293
CYCLE 4 DAY 1/30 MIN POST DOSE	63.02	30	0	459	173	37.8	412	60.9	457	44.5	815
CYCLE 8 DAY 1/PREDOSE	147	10	0	168	36.2	21.6	165	22.4	169	113	221
CYCLE 12 DAY 1/PREDOSE	231	5	0	183	75.8	41.4	173	37.9	148	122	311
CYCLE 16 DAY 1/PREDOSE	315	4	0	215	49.7	23.2	210	24.9	221	152	264
CYCLE 24 DAY 1/PREDOSE	483	3	0	259	148	57.0	227	73.1	257	112	407
STUDY COMPLETION OR STUDY DRUG DISCONTINUATION	88888	43	0	119	80.9	68.0	86.0	156.4	91.0	0.350	356
FOLLOW-UP 90 DAY	99999	14	4	6.17	8.49	137.6	1.17	2867.4	2.68	0.0300	29.0

Data Cut-off: Apr 2 2018 (CRF) Nov 30 2017 (Biomarker) Dec 7 2017 (PK/ADA); Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/program/t_pkcl_ada.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/PKCSR2018/prod/output/t_pkcl_ada.out
02AUG2018 6:31 Page 8 of 14

［5.3.5.2-3 t_pkc1_ada Page 4 of 14及び8 of 14を再掲］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

既に，1200 mg Q3W の用法用量は，既治療の非小細胞肺癌を対象にアテゾリズマブ単剤（初回申請）及び未治療の非小細胞肺癌を対象にアテゾリズマブ単剤及び併用療法等で承認されている。本申請に用いた母集団薬物動態解析において，30歳未満の小児等を含む固形がん患者を対象にアテゾリズマブ単剤 15 mg/kg Q3W（18歳未満，最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）を用いた際の曝露量は，年齢による大きな差異は認められず，また既承認の適応での用法用量における曝露量と類似することが確認された。以上から，15 mg/kg Q3W（18歳未満，最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）の用法及び用量は妥当であると考えた。

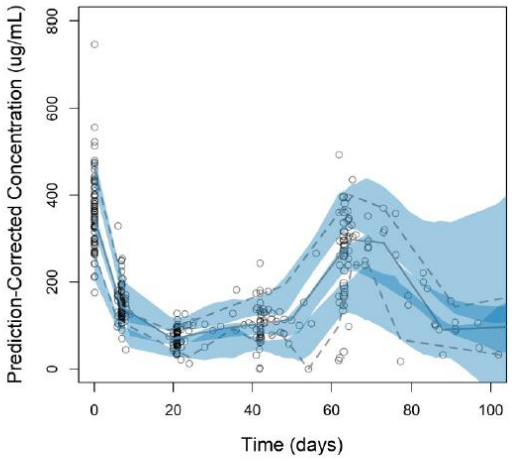
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析（No. 1090147）

前治療歴ありの30歳未満の小児等を含む固形がん患者を対象としたアテゾリズマブ投与試験（GO29664試験）で得られた血清中アテゾリズマブ濃度（投与前：Cycle 1，2，3，4，8，12，16及び以降8 Cycle ごと，投与後30分：Cycle 1及び4）を用いて，国内外第 I 相臨床試験で構築した母集団薬物動態（popPK）モデル（本剤の初回申請資料2.7.2.3.4参照）に対する外部バリデーションを実施した。popPK モデル自体に変更はなく，共変量探索の結果，成人と小児及び若年成人でアテゾリズマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量は性別を除き概ね同様であった（クリアランス：アルブミン，ADA 発現有無，腫瘍量及び体重，分布容積：アルブミン及び体重）。小児では成人と異なり分布容積に性別が影響しない結果が得られたが，その理由は不明である。

Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）を行った結果を図 2.7.2.3.1-1に示した。

本 popPK モデルは，30歳未満の小児等を含む固形がん患者を対象とした場合でも，血清中アテゾリズマブ濃度を予測できると考えられた。

図 2.7.2.3.1-1 GO29664試験データを用いた pcVPC の結果



The gray solid line indicates the observed median and the gray dashed lines indicate the observed 10th and 90th percentiles. The blue regions indicate the corresponding empirical 95% prediction intervals from the final popPK model.

［5.3.3.5-1 Figure 4-6 を再掲］

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 及び母集団薬物動態（popPK）モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果

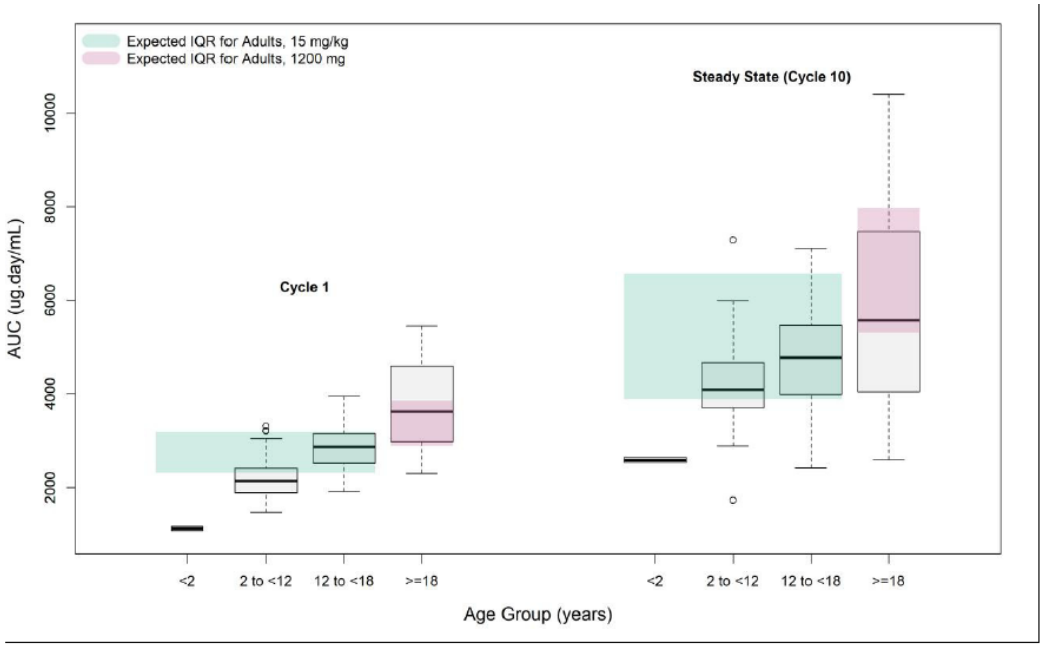
GO29664試験のアテゾリズマブ濃度データを用いて popPK モデルの構築及びその popPK モ

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 2.7.2.3.2-1，図 2.7.2.3.2-2，図 2.7.2.3.2-3，表 2.7.2.3.2-1及び表 2.7.2.3.2-2）。

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。

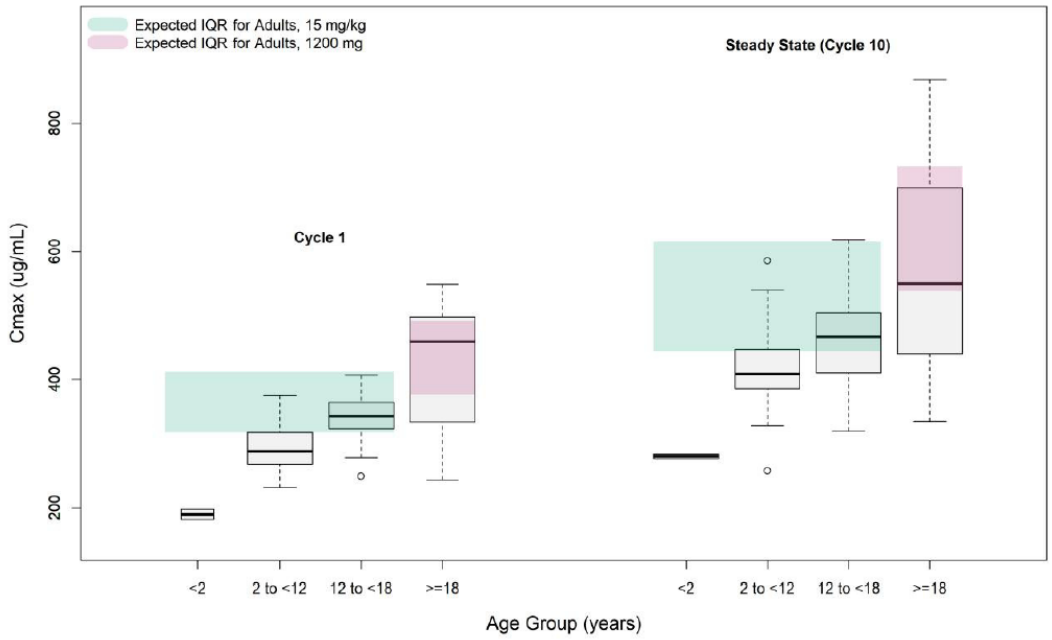
図 2.7.2.3.2-1 popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの AUC



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］

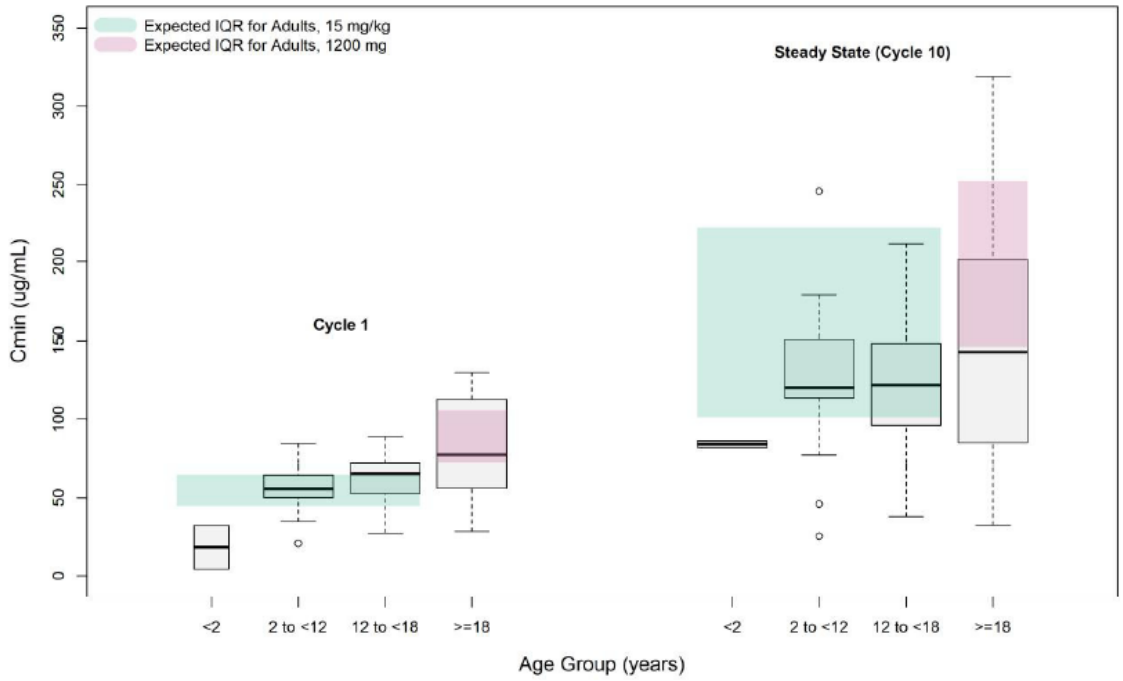
図 2.7.2.3.2-2 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1及び定常状態における血清中アテゾリズマブの C_{max}



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 2.7.2.3.2-3 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］

表 2.7.2.3.2-1 popPK モデルによる年齢集団毎の Cycle 1におけるアテゾリズマブの薬物動態（PK）パラメータ［幾何平均値（%CV）］

Age – group (N)	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	AUC (µg×day/mL)	$t_{1/2}$ beta (day)*
<2 (2)	190 [5.87]	11.7 [259]	1130 [5.28]	33.7 [2.83]
2 to <12 (29)	292 [13.7]	55.6 [30.1]	2209 [21.3]	21.5 [6.63]
12 to <18 (38)	338 [10.5]	60.9 [28.5]	2816 [17.7]	18.5 [11.0]
>=18 (18)	414 [24.5]	73.4 [44.7]	3579 [28.4]	15.0 [3.79]

*N: Number of patients; Cmax: Cmax at cycle 1; Cmin: Cmin at cycle 1; AUC: $AUC_{(0\text{-}21)}$ at cycle 1; CV%: coefficient of variation *t1/2 beta is the terminal half-life based on post-hoc parameter estimates; for this parameter harmonic mean and standard deviation are reported. Findings are based on individual model predictions.*

［5.3.3.5-1 Table 4-3 を再掲］

表 2.7.2.3.2-2 popPK モデルによる年齢集団毎の定常状態におけるアテゾリズマブの PK パラメータ［幾何平均値（%CV）］

Age – group (N)	CmaxSS (µg/mL)	CminSS (µg/mL)	AUCSS (µg×day/mL)	Accumulation ratio
<2 (2)	280 [1.83]	84.3 [3.61]	2590 [2.97]	2.29 [2.31]
2 to <12 (29)	417 [16.9]	119 [44.9]	4140 [27.6]	1.87 [17.8]
12 to <18 (38)	457 [15.0]	116 [36.3]	4562 [23.7]	1.62 [12.9]
>=18 (18)	549 [30.1]	125 [64.3]	5363 [41.1]	1.50 [13.2]

N: Number of patients; CmaxSS: Cmax at steady-state; CminSS: Cmin at steady-state; AUCSS: AUC at steady-state; Accumulation ratio is derived as the ratio between AUC at cycle 1 and AUCSS; CV%: coefficient of variation. Findings are based on individual model predictions.

［5.3.3.5-1 Table 4-4 を再掲］

2.7.2.4 用法及び用量の設定根拠

2歳以上の胞巣状軟部肉腫（ASPS）患者を対象に15 mg/kg Q3W（18歳未満，最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）の用法及び用量は妥当であると考えた。以下に詳細を示す。

成人集団での民族差は，本剤初回申請資料（CTD 2.7.2.3.8章「民族差の検討」）に記載のとおり，popPK の解析結果及びトラフ濃度推移から薬物動態に民族差がないことが確認されており，その後の適応追加時においても民族差は認められていない。また，本剤は医薬品規制調和国際会議（ICH）E5（補遺 D）に基づく評価においても民族的要因による影響を受けづらい薬物であると考えられる。

ASPS 小児患者集団での薬物動態データは得られていないものの，2.7.2.3.2「母集団薬物動態解析 及び母集団薬物動態（popPK）モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果」に記載の通り，小児等を含む固形がん患者を対象として実施した臨床試験（GO29664試験）のデータを用いて構築した popPK モデルのシミュレーション結果から，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（AUC，C_{max} 及び C_{min}）は，15 mg/kg 又は1200 mg/body の Q3W 投与時，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ず，成人の薬物動態から小児の薬物動態の外挿による予測は可能であると考えられた。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 を十分上回っており，成人と同様の有効性が期待できると考えられた。また，安全性についても小児及び成人において大きな差異は認められなかった。

以上のことから，非日本人の薬物動態から日本人の薬物動態の外挿及び，成人の薬物動態から小児の薬物動態の外挿による予測は可能であり，日本人 ASPS 患者に対する用法及び用量は，米国での承認用法及び用量である15 mg/kg Q3W（18歳未満，最大1200 mg/body）又は1200 mg/body Q3W（18歳以上）が適切であると考えた。

2.7.2.5 内因性要因の検討

新たな内因性要因は検出されなかった。

2.7.2.6 外因性要因の検討

新たな外因性要因は検出されなかった。

2.7.2.7 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。

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.3.1.1.1 NCI 試験 6
2.7.3.1.1.1.1 治験計画概要 6
2.7.3.1.1.1.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目 7
2.7.3.1.1.1.3 サンプルサイズ設計 7
2.7.3.1.1.1.4 治験実施計画書の主な改訂 8
2.7.3.1.1.2 ALBERT 試験 10
2.7.3.1.1.2.1 治験計画概要 10
2.7.3.1.1.2.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目 10
2.7.3.1.1.2.3 閾値奏効割合，期待奏効割合及びサンプルサイズ設計 11
2.7.3.1.1.2.4 治験実施計画書の主な改訂 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 NCI 試験結果の要約 12
2.7.3.2.2 ALBERT 試験結果の要約 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 13
2.7.3.3.1.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性（NCI 試験） 13
2.7.3.3.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性（ALBERT 試験） 15
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 17
2.7.3.3.1.2.1 患者の内訳（NCI 試験） 17
2.7.3.3.1.2.2 患者の内訳（ALBERT 試験） 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1 奏効割合及び病勢コントロール割合 19
2.7.3.3.2.1.1 奏効割合及び病勢コントロール割合（IRC 評価） 20
2.7.3.3.2.1.2 奏効割合及び病勢コントロール割合（主治医評価） 21
2.7.3.3.2.1.3 IRC 評価と主治医評価の concordance（NCI 試験） 21
2.7.3.3.2.2 Waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot 22
2.7.3.3.2.2.1 Waterfall plot 23
2.7.3.3.2.2.2 Swimmer Plot 24
2.7.3.3.2.2.3 Spider Plot 26
2.7.3.3.2.3 奏効期間 27
2.7.3.3.2.3.1 奏効期間（IRC 評価） 27
2.7.3.3.2.3.2 奏効期間（主治医評価） 28
2.7.3.3.2.4 PFS 30
2.7.3.3.2.4.1 PFS（IRC 評価） 30
2.7.3.3.2.4.2 PFS（主治医評価） 31
2.7.3.3.2.5 各奏効患者の奏効持続期間 33
2.7.3.3.2.6 OS 35

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 36
2.7.3.3.3.1 血管新生阻害薬による前治療有無別 36
2.7.3.3.3.2 性別 38
2.7.3.3.3.3 年齢別 40
2.7.3.3.3.3.1 小児患者の結果（NCI 試験） 40
2.7.3.3.3.3.2 年齢別の部分集団解析結果（NCI 試験及び ALBERT 試験） 41
2.7.3.3.3.4 その他の患者背景因子別 43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 46
2.7.3.6 参考文献 46

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験 6
表 2.7.3.1.1.2-1 有効性評価項目の定義（NCI 試験） 7
表 2.7.3.1.1.4-1 治験実施計画書の改訂履歴（NCI 試験） 8
表 2.7.3.1.2.2-1 有効性評価項目の定義（ALBERT 試験） 11
表 2.7.3.1.2.4-1 治験実施計画書の改訂履歴（ALBERT 試験） 12
表 2.7.3.3.1.1.1-1 人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団） 14
表 2.7.3.3.1.1.1-2 ASPS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団） 15
表 2.7.3.3.1.1.1-3 ASPS の前治療歴の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 15
表 2.7.3.3.1.1.2-1 人口統計学的特性，ベースライン時特性及び ASPS の要約 （ALBERT 試験，有効性解析対象集団） 16
表 2.7.3.3.1.2.1-1 解析対象集団の要約（NCI 試験） 18
表 2.7.3.3.1.2.1-2 患者の内訳及び治験中止理由の要約（NCI 試験） 18
表 2.7.3.3.1.2.2-1 解析対象集団の要約（ALBERT 試験） 19
表 2.7.3.3.1.2.2-2 患者の内訳及び治験中止理由の要約（ALBERT 試験） 19
表 2.7.3.3.2.1-1 最良総合効果「SD」（NCI 試験及び ALBERT 試験） 20
表 2.7.3.3.2.1.1-1 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） 20
表 2.7.3.3.2.1.2-1 奏効割合（主治医評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験， 有効性解析対象集団） 21
表 2.7.3.3.2.1.3-1 IRC 評価と主治医評価で奏効と判定された患者の concordance（NCI 試験，有効性解析対象集団） 21
表 2.7.3.3.2.1.3-2 IRC 評価と主治医評価の最良総合効果の concordance（NCI 試験， 有効性解析対象集団） 22
表 2.7.3.3.2.2-1 非奏効患者のうち，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患者の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，IRC 評価，有効性評価対象集団） 22
表 2.7.3.3.2.3.1-1 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） 27
表 2.7.3.3.2.3.2-1 奏効期間（主治医評価）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） 28

表 2.7.3.3.2.4.1-1 PFS（IRC 評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験， 有効性解析対象集団）.....30
表 2.7.3.3.2.4.2-1 PFS（主治医評価）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験， 有効性解析対象集団）.....32
表 2.7.3.3.2.5-1 奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間（NCI 試験）.....34
表 2.7.3.3.2.5-2 奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間（ALBERT 試験）.....34
表 2.7.3.3.2.5-3 MASTER KEY プロジェクトのレジストリに登録された ASPS 患者の，pazopanib の治療情報.....35
表 2.7.3.3.2.6-1 OS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団）.....36
表 2.7.3.3.3.1-1 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）.....37
表 2.7.3.3.3.1-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 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）.....38
表 2.7.3.3.3.2-1 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別）.....39
表 2.7.3.3.3.2-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，性別）40
表 2.7.3.3.3.3.2-1 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別， 中央値区分）.....41
表 2.7.3.3.3.3.2-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分）.....42
表 2.7.3.3.3.3.2-3 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別， 10 歳区分）.....43
表 2.7.3.3.3.3.2-4 奏効割合の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，年齢別，10歳区分）.....43
表 2.7.3.3.3.4-1 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，前治療数別）.....43
表 2.7.3.3.3.4-2 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，放射線治療歴別）.....44
表 2.7.3.3.3.4-3 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，ECOG-PS 別）.....44
表 2.7.3.3.3.4-4 奏効割合（IRC 評価）の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象部分集団）.....44
表 2.7.3.3.3.4-5 奏効割合（主治医評価）の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象部分集団）.....45

図一覧

図 2.7.3.3.2.2.1-1 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）.....23
図 2.7.3.3.2.2.1-2 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）.....23
図 2.7.3.3.2.2.2-1 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，NCI 試験）.....24
図 2.7.3.3.2.2.2-2 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，ALBERT 試験）.....25
図 2.7.3.3.2.2.3-1 患者ごとの径和の時系列変化（Spider Plot，IRC 評価，NCI 試験）.....26
図 2.7.3.3.2.2.3-2 患者ごとの径和の時系列変化（Spider Plot，IRC 評価，ALBERT 試験）26
図 2.7.3.3.2.3.1-1 奏効期間（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）.....27
図 2.7.3.3.2.3.1-2 奏効期間（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）.....28

図 2.7.3.3.2.3.2-1 奏効期間（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験， 有効性解析対象のうち奏効した患者集団） 29
図 2.7.3.3.2.3.2-2 奏効期間（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験， 有効性解析対象のうち奏効した患者集団） 29
図 2.7.3.3.2.4.1-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団） 30
図 2.7.3.3.2.4.1-2 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験， 有効性解析対象集団） 31
図 2.7.3.3.2.4.2-1 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団） 32
図 2.7.3.3.2.4.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験， 有効性解析対象集団） 33
図 2.7.3.3.2.6-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験，有効性解析対象集団） 36
図 2.7.3.3.3.1-1 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） 37
図 2.7.3.3.3.1-2 PFS（主治医評価）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） 38
図 2.7.3.3.3.2-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別） 39
図 2.7.3.3.3.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別） 40
図 2.7.3.3.3.3.2-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分） 41
図 2.7.3.3.3.3.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分） 42

略語一覧

略語	英名	和名
ASPS	alveolar soft part sarcoma	胞巣状軟部肉腫
CAEPR	Comprehensive Adverse Events and Potential Risks list	―
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program	―
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	―
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
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
Non-PD	―	病勢進行が確認されていない
OS	overall survival	全生存期間
PD	disease progression	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
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	―

2.7.3 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 及び同840 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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。

胞巣状軟部肉腫（ASPS）患者に対する本剤の有効性は，海外第 II 相試験である ML39345 試験（以下，NCI 試験）及び国内第 II 相試験である NCCH1907試験（以下，ALBERT 試験）の結果に基づき評価した（表 2.7.3.1-1）。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

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>

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。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 NCI 試験

2.7.3.1.1.1.1 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，固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（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。

2.7.3.1.1.1.2 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），無増悪生存期間（PFS）（IRC 評価及び主治医評価）とした。

各評価項目の定義を表 2.7.3.1.1.1.2-1に示す。

表 2.7.3.1.1.1.2-1 有効性評価項目の定義（NCI 試験）

評価項目	定義
奏効割合	RECIST v1.1に基づき，奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が確定（28日間隔の連続した2点で同評価）している患者の割合。ベースライン後の腫瘍評価を行っていない患者は非奏効患者として扱う。
奏効期間	奏効（確定を要する）患者集団での，初回奏効確定日から，RECIST v1.1に基づく病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間。解析時点で生存し，病勢進行もしていない患者は，無増悪が確認された最後の腫瘍評価日で打切りとして扱う。奏効が未確定の患者は，最初に奏効と評価された時点で打切りとして扱う。
PFS	患者登録から，RECIST v1.1に基づく病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間。解析時点で生存し，病勢進行もしていない患者は，無増悪が画像で確認された最後の腫瘍評価日で打切りとして扱う。ベースライン後の腫瘍評価を行っていない患者は，登録日で打切りとして扱う。

［5.3.5.2-2 STATISTICAL ANALYSIS PLAN 5.3 項，5.4.2 項及び 5.4.3 項を改変］

2.7.3.1.1.1.3 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）。

2.7.3.1.1.1.4 治験実施計画書の主な改訂

NCI 試験の治験実施計画書の主な改訂を表 2.7.3.1.1.1.4-1に示す。なお，統計解析計画書は第1版（作成日：20■年■月■日）のみが作成された。

表 2.7.3.1.1.1.4-1 治験実施計画書の改訂履歴（NCI 試験）

版番号（作成日）	主な変更点	改訂理由
0001 (November 17, 2016)	—	—
0004 (March 30, 2017)	· 治験実施スケジュールと施設での治験開始前の同意取得手順を明確化した。 · 選択除外基準，有害事象の管理手順等を変更した。	· 記載の明確化 · 治験実施計画書承認時の Cancer Therapy Evaluation Program（CTEP）の勧告及び新たなアテゾリズマブのテンプレートに基づく見直し
0005 (May 26, 2017)	· Comprehensive Adverse Events and Potential Risks list （CAEPR）を改訂し，挿入した。	· 安全性情報の追加
0010 (June 27, 2017)	· 各医療機関が the NCI Cancer Trials Support Unit に参加する際の規定を中心に変更した。	· CTEP 勧告に基づく記載の明確化
0011 (August 23, 2017)	· 臨床検査スケジュールを変更した。 · スクリーニング及びベースライン時の評価スケジュールを明確化し，病勢進行時の検体採取手順を更新した。	· Cycle 1と2の間の，甲状腺刺激ホルモン週1回測定の施設負荷軽減 · 記載の明確化，管理上の変更
0012 (November 14, 2017)	· 生検検体採取を必須とするのは NCI Clinical Center のみとし，他の実施施設ではオプションとした。	· 登録患者数増加に伴い，薬力学研究対象を NCI 以外の施設登録患者にも拡大
0013 (February 26, 2018)	· Common Terminology Criteria for Adverse Events を更新した（version 4.0から5.0）。	· 規準の見直し
0023 (September 19, 2018)	· CAEPR を改訂し，挿入した。	· 安全性情報の追加

版番号（作成日）	主な変更点	改訂理由
0024 (February 8, 2019)	· 適格基準を更新した。	· NCI Adult Central Institutional Review Board-Early Phase Emphasis の会議での，本治験に対する Central Institutional Review Board の審査結果の反映
0031 (July 8, 2019)	· 2年を超えて治験薬の投与を継続している患者の treatment holiday を許容した。	· treatment holiday の導入
0039 (January 14, 2020)	· Treatment holiday 後に治験薬投与を再開する場合，測定可能病変がなくても投与再開できるように再開基準を修正した。 · ASPS の進行が緩徐である性質を考慮し，病勢進行の兆候がみられない限り，treatment holiday を1年から2年まで延長した。	· 規準の見直し
0041 (March 19, 2020)	· NCI 試験を Early Drug Development Opportunity Program とするために変更した。	· Coronavirus Disease 2019パンデミックの間，患者が地元の医療機関で治療を継続できるよう，NCI 試験の実施施設を増加
0044 (July 28, 2020)	· RANKL 阻害剤の使用を禁じた除外基準を削除した。	· 規準の見直し
0052 (January 7, 2021)	· NCI 試験の monotherapy 群で病勢進行した成人患者を対象に，本剤 + bevacizumab を投与する combination arm を追加した。 · ASPS に特徴的であり，病理発生に関連する distinct Type 1 and Type 2 ASPL-TFE3 chimeric fusion proteins を発現した腫瘍の，遺伝学的及び免疫学的プロファイルを解析する付随試験を NCI 試験に統合した。	· 肝癌の本剤 + bevacizumab の結果から臨床的利益を期待し，combination arm を追加 · ASPS の病態解明の推進
0053 (March 11, 2021)	· 偶発的な遺伝子所見の返却に関する記載を消去した。	· CTEP 方針［Clinical Laboratory Improvement Amendments 下で行われていない検査に対し，偶発的な遺伝子所見を返却しない］との整合
0054 (April 6, 2021)	· 臨床検査の評価方法を特定し，本剤静脈内点滴投与後のバイタルサインのモニタリングガイドラインを修正し，切片採取と輸送の手順を明確化した。	· 記載の明確化，管理上の変更

版番号（作成日）	主な変更点	改訂理由
0055 (May 17, 2021)	· CAEPR を改訂し，挿入した。	· 安全性情報の追加
0060 (July 13, 2021)	· Bevacizumab 特異的な選択除外基準を更新した。 · 本剤及び bevacizumab の adverse events of special interest を加えた。 · 本剤に関連する免疫介在性有害事象の情報を加えた。 · Bevacizumab 特異的な有害事象を管理するためのガイドラインを加えた。	· NCI の治験実施計画書テンプレートとの整合及び CTEP の勧告に基づく見直し

なお，20■年■月■日に行われた米国食品医薬品局との面談結果に基づき，NCI 試験に IRC 評価を導入した。統計解析計画書第1版では，主要評価項目を奏効割合（IRC 評価）と規定した。

2.7.3.1.1.2 ALBERT 試験

2.7.3.1.1.2.1 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

2.7.3.1.1.2.2 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，全登録例の内，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。

各評価項目の定義を表 2.7.3.1.1.2.2-1に示す。

表 2.7.3.1.1.2.2-1 有効性評価項目の定義（ALBERT 試験）

評価項目	定義
奏効割合	RECIST v1.1に基づき，最良総合効果が CR［4週（28日）以上の間隔で連続2回以上，総合効果が CR］，PR［同様に，総合効果が PR 以上（PR 又は CR）］のいずれかである患者の割合。
PFS	登録日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日の内早い方までの期間。 増悪と判断されていない生存例では，臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打切りとする。
OS	登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間。 生存例では，最終生存確認日をもって打切りとする。追跡不能例では，追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打切りとする。

［5.3.5.2-1 9.5.1.2 項，9.5.1.4 項及び 9.5.1.4.2 (5)項を改変］

2.7.3.1.1.2.3 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[1)]，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[2)]，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[3)]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■年▮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。

2.7.3.1.1.2.4 治験実施計画書の主な改訂

ALBERT 試験の治験実施計画書の主な改訂を表 2.7.3.1.1.2.4-1に示す。なお，統計解析計画書は第1版（作成日：20■年▮月■日）のみが作成された。

表 2.7.3.1.1.2.4-1 治験実施計画書の改訂履歴（ALBERT 試験）

版番号（作成日）	主な変更点	改訂理由
第1.0版 （20■年■月■日）	―	―
第2.0版 （20■年■月■日）	・ 適格基準を変更した。 ・ 腫瘍評価間隔を変更した。 ・ 任意検査を追加した。 ・ 附随研究の項を追加した。	・ 治験実施医療機関からの意見反映 ・ 有効性評価の精度向上 ・ 試験結果考察に対する有用性 ・ 説明同意取得内容の明確化
第2.1版 （20■年■月■日）	・ 附随研究の説明（実施施設，血液検体採取タイミング）を追加した。	・ メモランダムにて配信済の内容を反映
第2.2版 （20■年■月■日）	・ 安全性情報を追加した。 ・ 附随研究用採血を削除した。	・ 本剤のインタビューフォーム改訂を反映 ・ 附随研究解析方法変更
第3.0版 （20■年■月■日）	・ 安全性情報及び治療中止基準を追加した。 ・ 追跡期間終了後の治験薬投与を試験期間終了まで可能とした。 ・ 追跡期間完了以降のデータ収集方針を追記した。 ・ 治験調整委員会による治験薬投与継続検討のプロセスを明記した。	・ 本剤のインタビューフォーム及び Core Data Sheet 改訂を反映 ・ 治験薬投与継続期間の明確化 ・ 追跡期間完了以降のデータ収集方針の明確化 ・ プロセスの明確化

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NCI 試験結果の要約

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。

2021年9月1日データカットオフ時点までに，NCI 試験では50例の患者を登録した。この内，1例の患者は2021年9月1日データカットオフ時点までに本剤の投与を受けず，有効性及び安全性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団は49例であった。

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■～70歳）であった。成人集団の内1例は65歳以上であり，小児集団の2例の患者は1■歳及び1■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］。

2021年9月1日データカットオフ時点で，有効性解析対象集団49例の，主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）は24.5%［95%信頼区間（CI）：13.34～38.87%］であった。副次的評価項目である奏効割合（主治医評価）は34.7%（95%CI：21.67～49.64%）であり，IRC 評価と主治医評価の concordance は89.8%であった。

データカットオフ時点で，副次的評価項目の奏効期間（IRC 評価及び主治医評価）の中央値は推定不能（95%CI：17.0カ月～推定不能）及び35.3カ月（95%CI：19.2カ月～推定不能）

であった。PFS（IRC 評価及び主治医評価）の中央値は7.2カ月（95%CI：3.7～9.9カ月）及び19.9カ月（95%CI：7.8～40.0カ月）であった。

2.7.3.2.2 ALBERT 試験結果の要約

ALBERT 試験では，21例の患者を登録した。この内，1例の患者は2022年3月3日データカットオフ時点までに本剤の投与を受けず，有効性及び安全性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は20例とした。

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。

2022年3月3日データカットオフ時点で，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。副次的評価項目である奏効割合（主治医評価）は15.0%（95%CI：3.2～37.9%）であった。奏効期間（IRC 評価及び主治医評価）の中央値はいずれも推定不能（95%CI：推定不能）であり，PFS（IRC 評価及び主治医評価）の中央値は5.8カ月（95%CI：2.9～11.0カ月）及び10.0カ月（95%CI：3.3～16.7カ月）であった。

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

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性

2.7.3.3.1.1.1 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。成人集団の内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。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）。

表 2.7.3.3.1.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団）

Demographics and Baseline Characteristics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Age (years)	
n	49
Mean (SD)	32.1 (11.3)
Median	31.0
Min - Max	1[redacted] - 70
Age group (years)	
n	49
<65	48 (98.0%)
>=65	1 (2.0%)
Age group (years)	
n	49
2 - <17	2 (4.1%)
>=17	47 (95.9%)
Sex	
n	49
Male	24 (49.0%)
Female	25 (51.0%)
Race	
n	49
Asian	5 (10.2%)
Black or African American	14 (28.6%)
White	27 (55.1%)
Unknown	2 (4.1%)
Not Reported	1 (2.0%)
Ethnicity	
n	49
Hispanic or Latino	5 (10.2%)
Not Hispanic or Latino	42 (85.7%)
Not Stated	2 (4.1%)
Weight (kg) at baseline	
n	49
Mean (SD)	75.61 (26.48)
Median	73.00
Min - Max	29.5 - 190.7

For pediatric patients, Karnofsky is recalculated to ECOG Performance Status.
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_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_EE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:02 Page 1 of 2

Demographics and Baseline Characteristics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Body Mass Index (kg/m2) at baseline	
n	49
<25	24 (49.0%)
25 - <30	18 (36.7%)
>=30	7 (14.3%)
Baseline ECOG Performance Status	
n	49
0	26 (53.1%)
1	22 (44.9%)
2	1 (2.0%)

For pediatric patients, Karnofsky is recalculated to ECOG Performance Status.
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_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_EE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:02 Page 2 of 2

［5.3.5.2-2 t_dm_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.1-2 ASPS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団）

Baseline Disease Characteristics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Number of Prior line of Therapies	
n	49
0	22 (44.9%)
1	7 (14.3%)
2+	20 (40.8%)
Staging at Initial Diagnosis	
n	45
IV	44 (97.8%)
IVA	1 (2.2%)
Prior Therapies	
No prior systemic therapies	22 (44.9%)
Surgery only	22 (44.9%)
Systemic Therapy	27 (55.1%)
Immunotherapy	6 (12.2%)
Primary Tumor Location	
Head and neck	3 (6.3%)
Trunk	8 (16.7%)
Extremity	33 (68.8%)
Other	4 (8.3%)
Brain Metastasis	
Yes	13 (26.5%)

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_dm_dx.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_dx_EE_01SEP2021_39345.out
21JAN2022 14:21 Page 1 of 2

Baseline Disease Characteristics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Resected	10 (20.4%)
Other treatments	3 (6.1%)
No	36 (73.5%)

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_dm_dx.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_dx_EE_01SEP2021_39345.out
21JAN2022 14:21 Page 2 of 2

［5.3.5.2-2 t_dm_dx_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1.1-3 ASPS の前治療歴の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Previous Cancer Treatments, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Prior Chemotherapy (any Chemo regimen)	
n	49
Yes	26 (53.1%)
No	23 (46.9%)
Prior Radiotherapy	
n	49
Yes	27 (55.1%)
No	22 (44.9%)
Prior Surgery	
n	49
Yes	49 (100%)

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_cm_pth.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_cm_pth_SE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:05 Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 t_cm_pth_SE_01SEP2021_39345 を再掲］

2.7.3.3.1.1.2 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）。

表 2.7.3.3.1.1.2-1　人口統計学的特性，ベースライン時特性及び ASPS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

In FAS (n=20)

患者背景	N (%)
年齢（登録時）	
median	32.5
25% - 75%	28.0 - 35.5
min - max	18 - 61
mean	32.7
SD	9.2
18歳未満	0
18歳以上	20 (100.0)
中央値未満	10 (50.0)
中央値以上	10 (50.0)
性別	
男	6 (30.0)
女	14 (70.0)
月経状況（女性のみ）	
閉経	1 (7.1)
閉経していない	13 (92.9)
不明	0
胞巣状軟部肉腫の手術歴	
なし	1 (5.0)
あり	19 (95.0)
胞巣状軟部肉腫の放射線治療歴	
なし	12 (60.0)
あり	8 (40.0)
胞巣状軟部肉腫の薬物治療歴	
なし	7 (35.0)
あり	13 (65.0)
薬物治療歴（殺細胞性抗がん剤）	
なし	14 (70.0)
あり	6 (30.0)
薬物治療歴（血管新生阻害薬）	
なし	8 (40.0)
あり	12 (60.0)
既往歴	
なし	13 (65.0)
あり	7 (35.0)
合併症	
なし	2 (10.0)
あり	18 (90.0)
病理組織学的検査	N (%)
組織型分類診断名	
胞巣状軟部肉腫	20 (100.0)
初発・再発の別	
初発	17 (85.0)
再発	3 (15.0)

In FAS (n=20)

原発部位	-
初発時の病期(UICC)	
IA	0
IB	0
IIA	0
IIB	0
III	1 (5.0)
IV	16 (80.0)
欠測	3 (15.0)
転移の有無	
なし	0
あり	20 (100.0)
転移部位(複数選択可)	
脳	4 (20.0)
肺	19 (95.0)
肝	5 (25.0)
リンパ節	1 (5.0)
軟部組織	2 (10.0)
骨	4 (20.0)
その他	10 (50.0)
身体所見	N (%)
PS	
0	11 (55.0)
1	9 (45.0)

［5.3.5.2-1 Table 14.1-6-2 を再掲］

2.7.3.3.1.2 患者の内訳

2.7.3.3.1.2.1 患者の内訳（NCI 試験）

NCI 試験では，50例の患者を登録した。この内，1例の患者は2021年9月1日データカットオフ時点までに本剤の投与を受けず，有効性及び安全性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は49例とした（表 2.7.3.3.1.2.1-1）。

最も多かった治験中止理由は病勢進行であった（表 2.7.3.3.1.2.1-2）。なお，本文書及びNCI 試験の総括報告書では，combination arm にクロスオーバーした患者4例を，クロスオーバーした時点で monotherapy arm を中止したこととして取り扱い，同時点までの monotherapy arm の情報を解析した。

表 2.7.3.3.1.2.1-1 解析対象集団の要約（NCI 試験）

Patient Populations, Enrolled Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab		
	Age 2 - <17 (N=2)	Age >=17 (N=48)	All Patients (N=50)
Safety Evaluable Patients	2 (100%)	47 (97.9%)	49 (98.0%)
Total Exclusions	0	1 (2.1%)	1 (2.0%)
Efficacy Evaluable Patients	2 (100%)	47 (97.9%)	49 (98.0%)
Total Exclusions	0	1 (2.1%)	1 (2.0%)

Enrolled population is defined as all enrolled patients in the monotherapy arm, whether or not atezolizumab was received.
Safety population is defined as patients who received any amount of atezolizumab in the monotherapy arm.
Efficacy evaluable population is defined as patients who received at least one proposed recommended dose of atezolizumab in the monotherapy arm.
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_pop.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_pop_AP_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 0:58 Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 Table 5 を再掲］

表 2.7.3.3.1.2.1-2 患者の内訳及び治験中止理由の要約（NCI 試験）

Patient Disposition, Enrolled Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=50)
Received Treatment	49 (98.0%)
On-Study Status	17 (34.0%)
On Treatment	17 (34.0%)
Discontinued Study	33 (66.0%)
Cross-over to Combination Therapy	4 (8.0%)
Death	2 (4.0%)
Non-Compliance	2 (4.0%)
Other	3 (6.0%)
Physician Decision	3 (6.0%)
Pregnancy	1 (2.0%)
Progressive Disease	14 (28.0%)
Symptomatic Deterioration	3 (6.0%)
Withdrawal By Subject	1 (2.0%)

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_ds.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ds_AP_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:08 Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 Table 4 を再掲］

2.7.3.3.1.2.2 患者の内訳（ALBERT 試験）

ALBERT 試験では，21例の患者を登録した。このうち，1例の患者は2022年3月3日データカットオフ時点までに本剤の投与を受けず，有効性及び安全性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は20例とした（表 2.7.3.3.1.2.2-1）。

最も多かった治験中止理由は病勢進行であった（表 2.7.3.3.1.2.2-2）。

表 2.7.3.3.1.2.2-1 解析対象集団の要約（ALBERT 試験）

Analysis population	Number of pts.
All registered patients	21
Safety Analysis Set (SAS)	20
Full Analysis Set (FAS)*	20

* Primary analysis is performed in FAS (20 patients).

［5.3.5.2-1 Table 14.1-5 を再掲］

表 2.7.3.3.1.2.2-2 患者の内訳及び治験中止理由の要約（ALBERT 試験）

In SAS (n=20)

	N
プロトコール治療継続中	6
プロトコール治療中止	14
中止理由	
1. プロトコール治療無効と判断（無効中止）	10
① 治療開始後に明らかな病変の増大が見られ、治療変更を要する	9
② 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化	1
2. 有害事象によりプロトコール治療が継続できない（毒性中止）	2
① Grade 4の有害事象*	0
② プロトコール治療との因果関係の有無によらずGrade 2以上の肺臓炎、肺線維症または免疫関連性心筋炎が発現	1
③ 局所治療によりGrade 1以下に改善しない、プロトコール治療との因果関係が否定できないGrade 2以上の眼痛または視力低下が発現	0
④ プロトコール治療との因果関係が否定できないGrade3以上の気管支痙攣、アレルギー反応、注入に伴う反応、またはブドウ膜炎が発現	0
⑤ 有害事象により、前回投与日から9週間を超えてコース開始ができなかった	0
⑥ 上記に該当しない有害事象によりプロトコール治療中止を要する	1
3. 有害事象との関連が否定できない理由による患者からの治療中止の申し出	1
4. 有害事象との関連が否定できる理由による患者からの治療中止の申し出	1
5. プロトコール治療中の死亡	0
6. その他	0

*ただし、プロトコール表10.1に定めたものは除く

［5.3.5.2-1 Table 14.1-11 を再掲］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 奏効割合及び病勢コントロール割合

NCI 試験，ALBERT 試験ともに，最良総合効果は確定を要件とした。

また，両試験での最良総合効果「病勢安定（SD）」は，以下の場合とした（表

2.7.3.3.2.1-1）。

表 2.7.3.3.2.1-1 最良総合効果「SD」（NCI 試験及び ALBERT 試験）

	総合効果			最良総合効果を SD とする場合
	標的病変	非標的病変	新病変	
NCI 試験	SD	Non-CR/Non-PD 又は評価不能	なし	ベースライン時点から4週間以上あけて，1回以上 SD が報告される。
ALBERT 試験	SD	Non-PD 又は評価不能	なし	SD の最短期間は治験治療開始から6週とする。

CR が確認されていない（Non-CR）
病勢進行が確認されていない（Non-PD）
［5.3.5.2-2 治験実施計画書（Serial No.0060）11.1.2 項及び 5.3.5.2-1 9.5.1.4.2 (4)～(5)項を改変］

2.7.3.3.2.1.1 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 試験及び ALBERT 試験の奏効割合（IRC 評価）は，24.5%（95%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。

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 2.7.3.3.2.1.1-1）。

表 2.7.3.3.2.1.1-1 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。
病勢進行（PD）
*: 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］

ALBERT 試験で CR が認められた2例は，次世代シーケンシングを実施しておらず，Tumor Mutation Burden（TMB）及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI）の結果は不明である。

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン[4)] で，MSI と同様に mismatch repair deficient の検査法として紹介されている MMR タンパク質（MLH1，MSH2，MSH6，PMS2）の免疫組織化学を，[redacted]の1例で行った。結果は mismatch repair proficient（ミスマッチ修復機能保持）であった。

2.7.3.3.2.1.2 奏効割合及び病勢コントロール割合（主治医評価）

NCI 試験及び ALBERT 試験では，奏効割合（主治医評価）を副次的評価項目とした。

NCI 試験及び ALBERT 試験の奏効割合（主治医評価）は，34.7%（95%CI：21.67～49.64%）及び15.0%（95%CI：3.2～37.9%）であった。

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（主治医評価）40例の割合は約81.6%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（主治医評価）は90.0%（95%CI：68.3～98.8%）であった（表 2.7.3.3.2.1.2-1）。

表 2.7.3.3.2.1.2-1 奏効割合（主治医評価）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（主治医評価）(95%CI)	17 34.7% (21.67～49.64%)	3 15.0% (3.2～37.9%)
病勢コントロール数 病勢コントロール割合（主治医評価） (95%CI)	40* 約81.6%*	18 90.0% (68.3～98.8%)
CR (%)	1 (2.0%)	0
PR (%)	16 (32.7%)	3 (15%*)
SD (%)	23 (46.9%)	15 (75%*)
PD (%)	7 (14.3%)	2 (10%*)
評価不能等 (%)	2 (4.1%)	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 8，5.3.5.2-1 Table 14.2-2-1 及び Table 14.4-6-1 を改変］

2.7.3.3.2.1.3 IRC 評価と主治医評価の concordance（NCI 試験）

NCI 試験の有効性解析対象49例のうち，IRC 評価でも主治医評価でも奏効と判定された患者は12例（24.5%），非奏効と判定された患者は32例（65.3%）であった。したがって，IRC 評価と主治医評価が一致した患者は44例（89.8%）であった。

主治医評価で奏効，IRC 評価で非奏効と判定された患者は5例（10.2%）であった。

IRC 評価で奏効，主治医評価で非奏効と判定された患者はいなかった（表 2.7.3.3.2.1.3-1）。

表 2.7.3.3.2.1.3-1 IRC 評価と主治医評価で奏効と判定された患者の concordance（NCI 試験，有効性解析対象集団）

Concordance Analysis Between the IRC and the Investigator Determined Objective Response, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Investigator		
IRC	Confirmed Responder	Non-responder	Total
Confirmed Responder	12 (24.5%)	0	12
Non-responder	5 (10.2%)	32 (65.3%)	37
Total	17	32	49

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_ef_con.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_con_EE_01SEP2021_39345.out
03FEB2022 9:16 Page 1 of 1

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.2-2 t_ef_con_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

表 2.7.3.3.2.1.3-2 IRC 評価と主治医評価の最良総合効果の concordance（NCI 試験，有効性解析対象集団）

Concordance Analysis Between the IRC and the Investigator Determined Best Confirmed Overall Response, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Investigator						
IRC	Confirmed CR	Confirmed PR	SD	PD	NE	Missing	Total
Confirmed CR	0	0	0	0	0	0	0
Confirmed PR	1 (2.0%)	11 (22.4%)	0	0	0	0	12
SD	0	3 (6.1%)	19 (38.8%)	2 (4.1%)	0	0	24
PD	0	2 (4.1%)	4 (8.2%)	4 (8.2%)	0	0	10
NE	0	0	0	1 (2.0%)	2 (4.1%)	0	3
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	16	23	7	2	0	49

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_ef_con_bor.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_con_bor_EE_01SEP2021_39345.out
03FEB2022 9:17 Page 1 of 1

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.2-2 t_ef_con_bor_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

2.7.3.3.2.2 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 2.7.3.3.2.2.1-1及び図 2.7.3.3.2.2.1-2）。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 2.7.3.3.2.2.2-1，図 2.7.3.3.2.2.2-2，図 2.7.3.3.2.2.3-1及び図 2.7.3.3.2.2.3-2）。

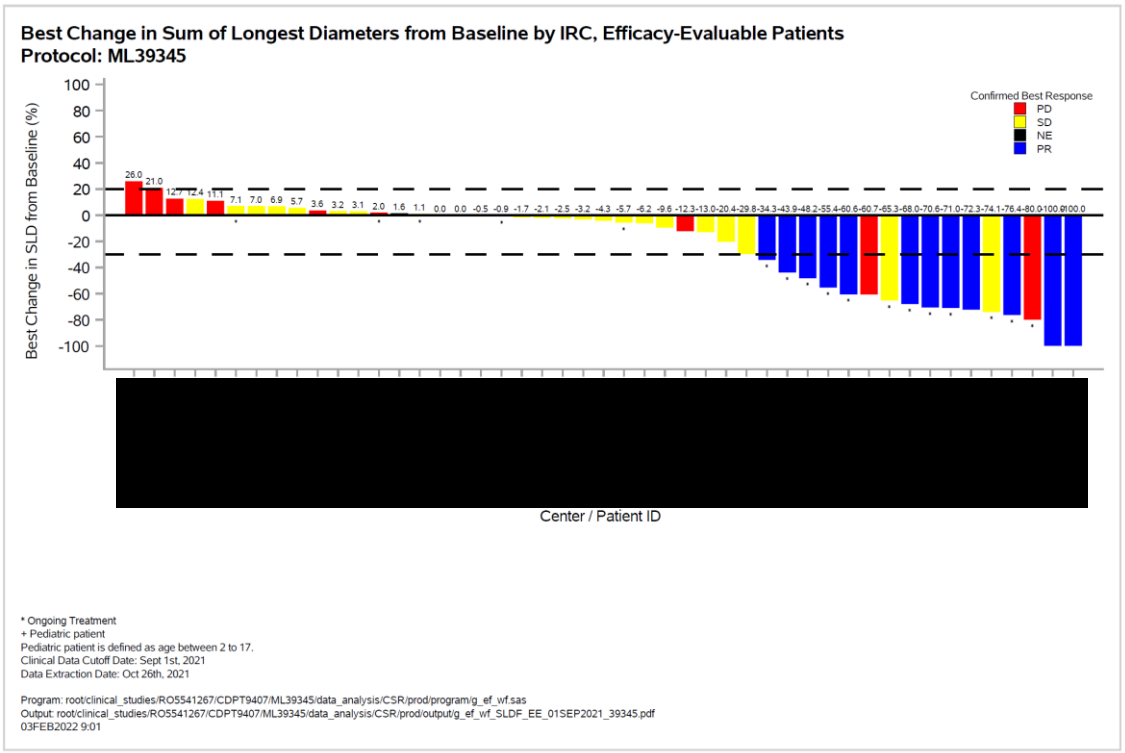
表 2.7.3.3.2.2-1 非奏効患者のうち，径和の最大縮小割合が30%を超える腫瘍縮小効果が認められた患者の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，IRC 評価，有効性評価対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
奏効患者	12	2
非奏効患者	37 SD: 24 PD: 10 Not evaluable: 3	18 SD: 14 PD: 4
非奏効患者のうち，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患者	4 SD: 2 PD: 2	2 SD: 2

［図 2.7.3.3.2.2.1-1，図 2.7.3.3.2.2.1-2，5.3.5.2-2 Table 7，5.3.5.2-1 表 11-6 及び Listing 16.2.6b を改変］

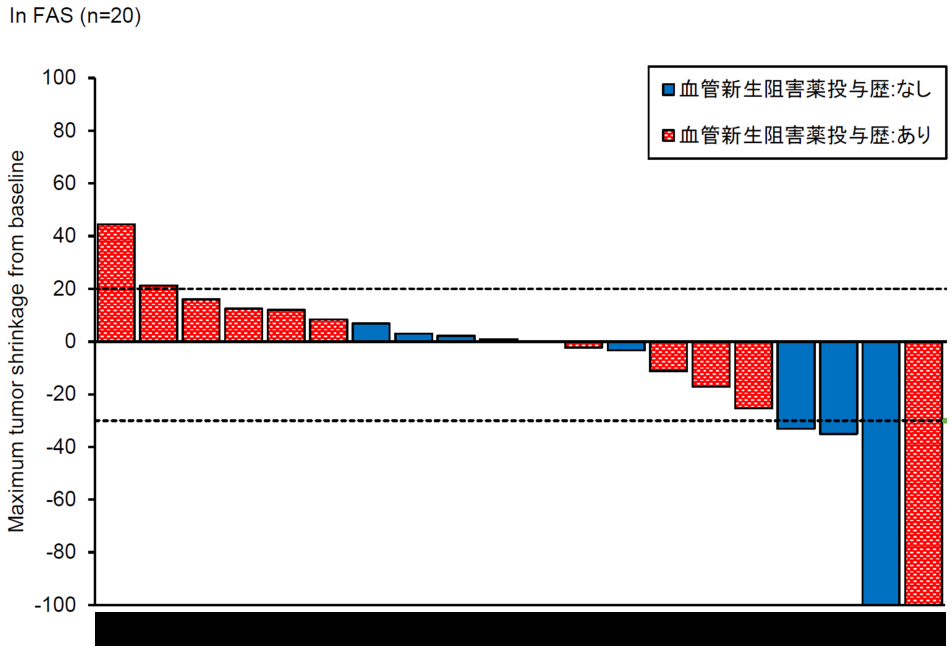
2.7.3.3.2.2.1 Waterfall plot

図 2.7.3.3.2.2.1-1 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）



［5.3.5.2-2 g_ef_wf_SLDF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

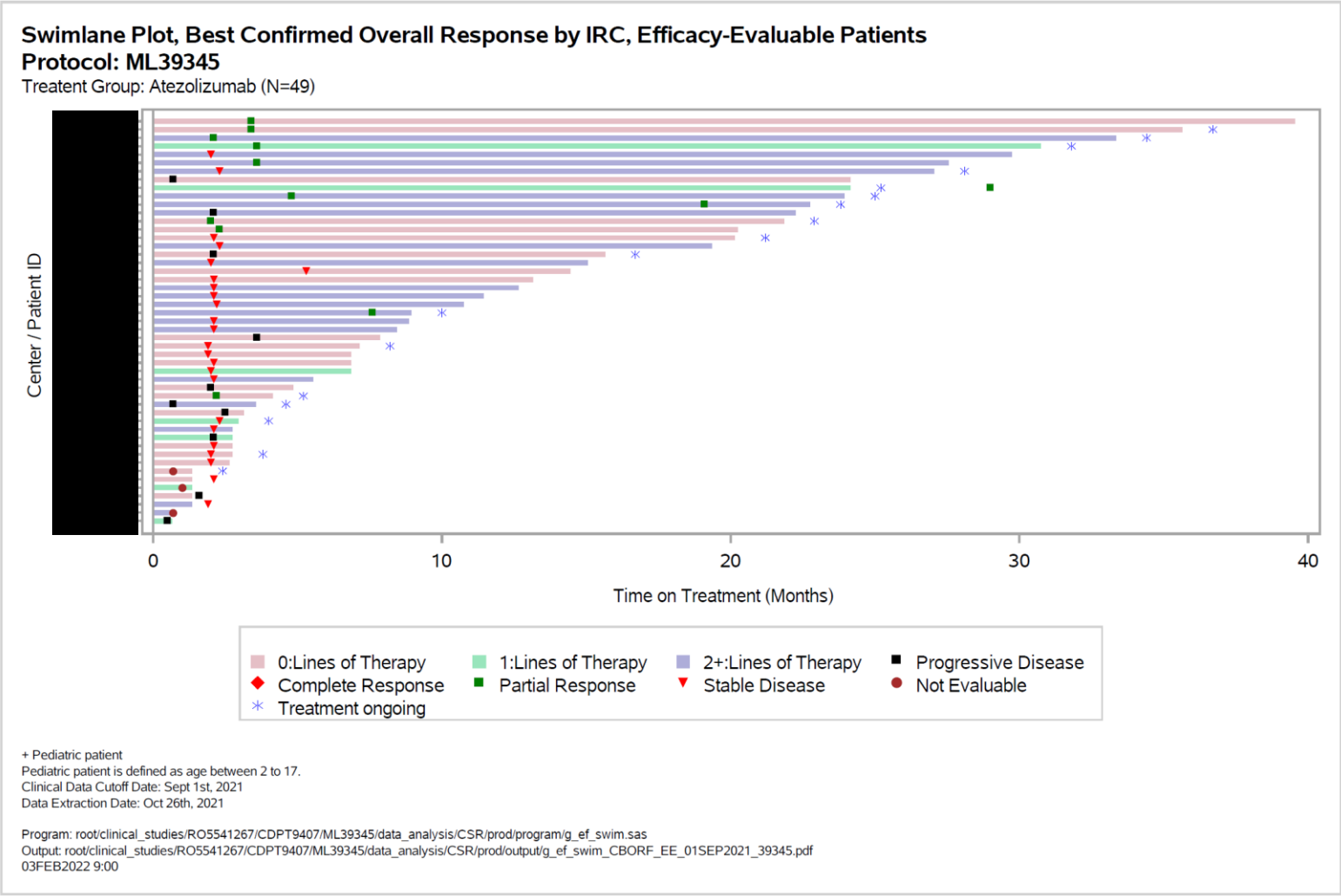
図 2.7.3.3.2.2.1-2 患者ごとの径和の最大縮小割合/増大割合（Waterfall plot，IRC 評価，ALBERT 試験）



［5.3.5.2-1 Figure 14.4-1-2を再掲］

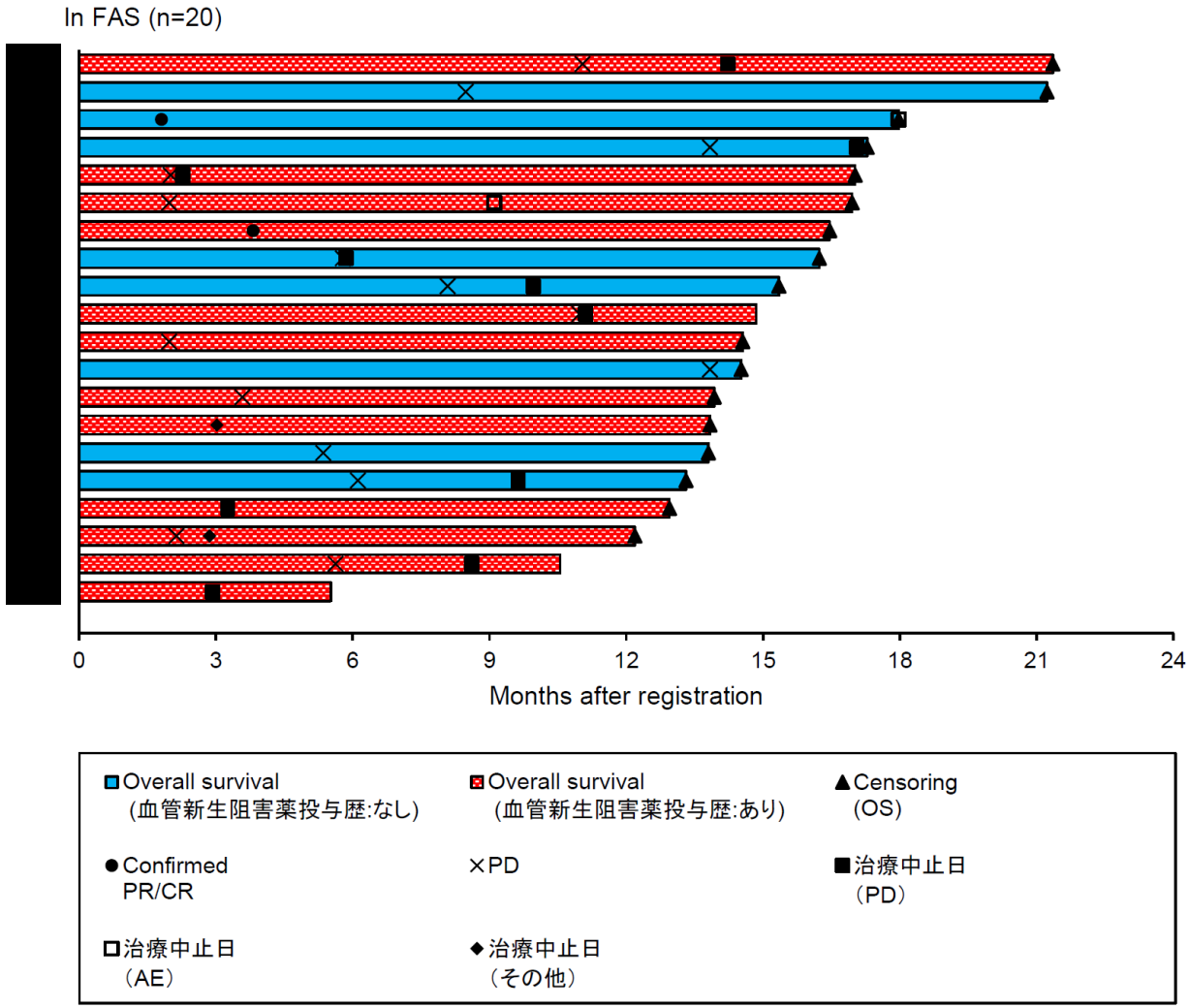
2.7.3.3.2.2.2 Swimmer Plot

図 2.7.3.3.2.2.2-1 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］

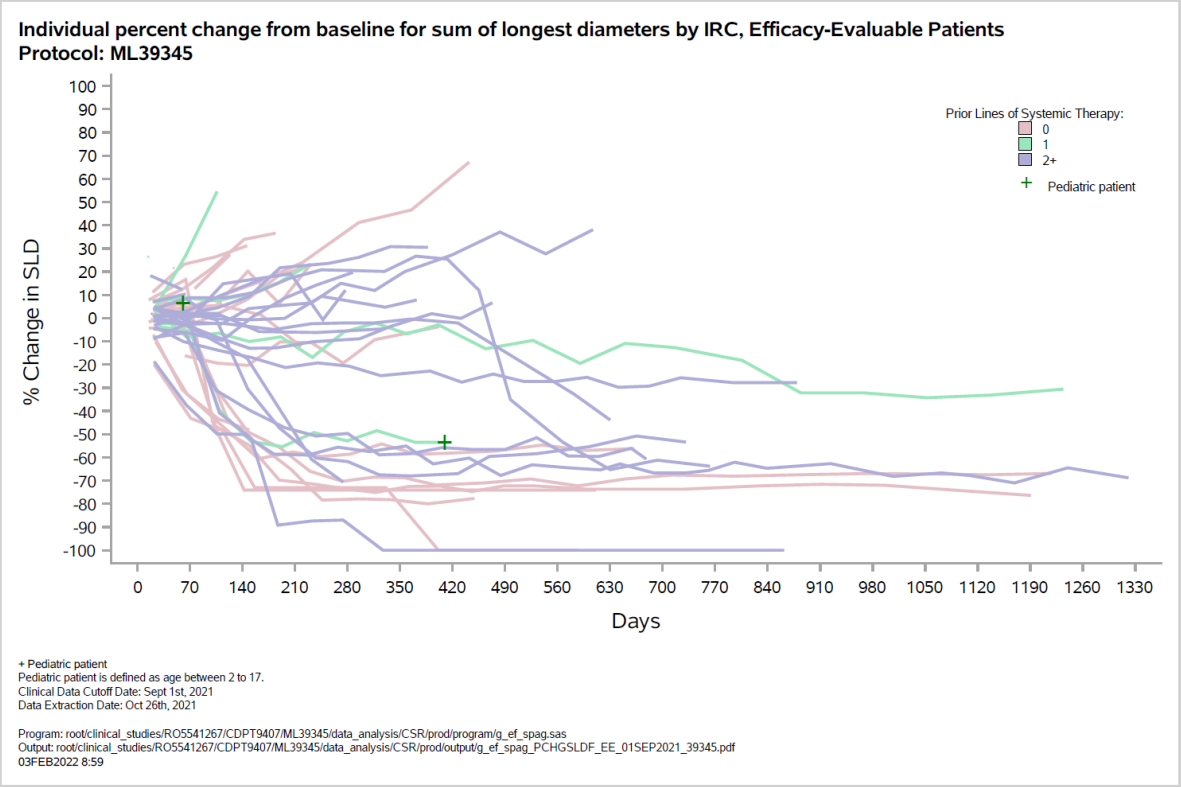
図 2.7.3.3.2.2.2-2 患者ごとの奏効のパターン（Swimmer plot，IRC 評価，ALBERT 試験）



［5.3.5.2-1 Figure 14.4-3-2 を再掲］

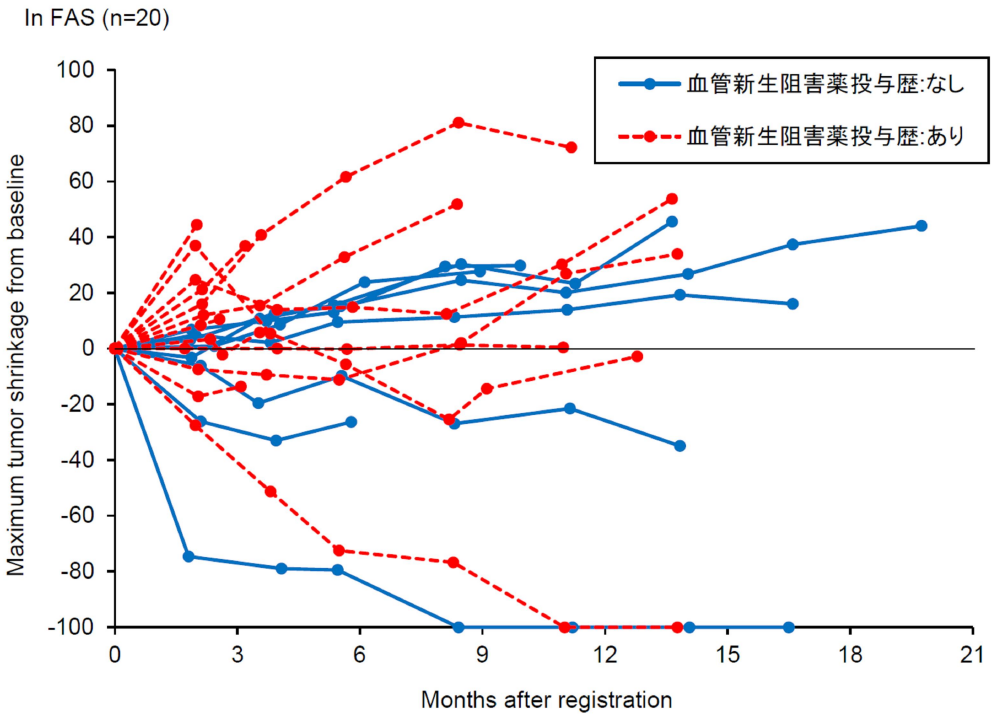
2.7.3.3.2.2.3 Spider Plot

図 2.7.3.3.2.2.3-1 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］

図 2.7.3.3.2.2.3-2 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］

2.7.3.3.2.3 奏効期間

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。

2.7.3.3.2.3.1 奏効期間（IRC 評価）

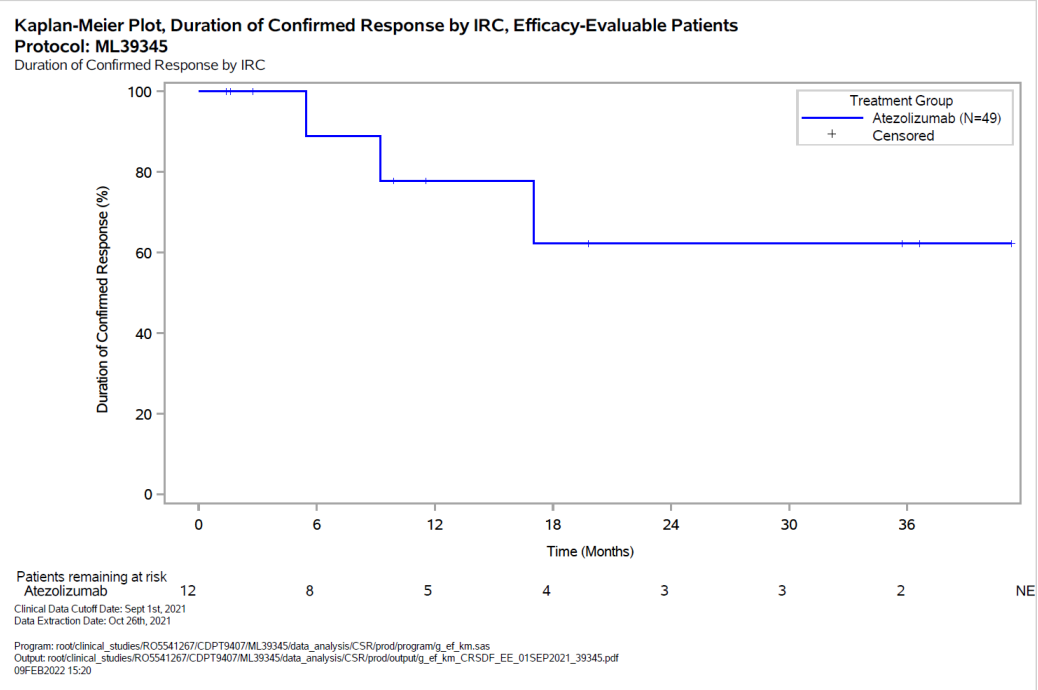
NCI 試験の奏効期間（IRC 評価）中央値は，推定不能（95%CI：17.0カ月～推定不能）であった。ALBERT 試験の奏効期間（IRC 評価）は中央値，95%CI ともに推定不能であった（表 2.7.3.3.2.3.1-1，図 2.7.3.3.2.3.1-1，図 2.7.3.3.2.3.1-2）。

表 2.7.3.3.2.3.1-1 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)

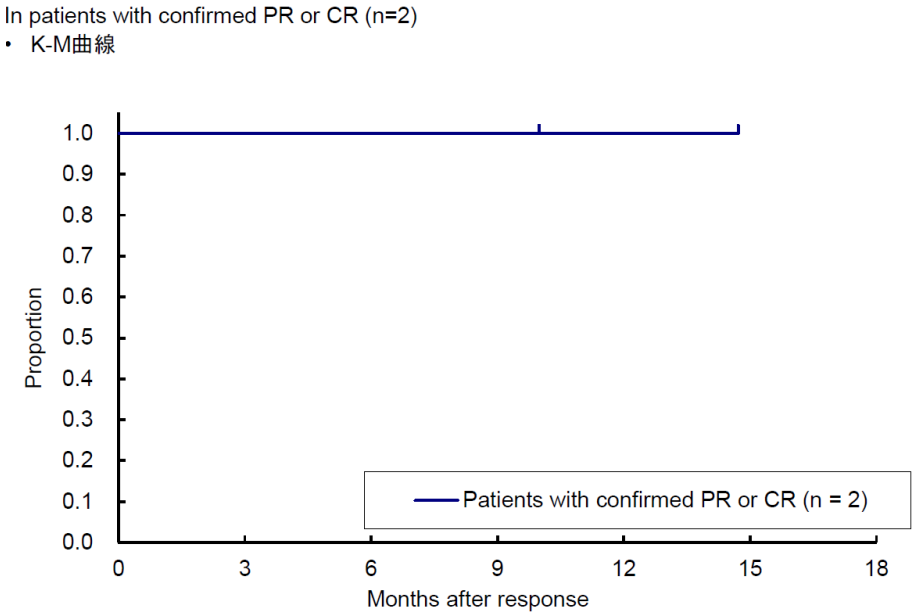
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-2 Table 9 及び 5.3.5.2-1 Table 14.4-2-1 を改変］

図 2.7.3.3.2.3.1-1 奏効期間（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）



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
［5.3.5.2-2 g_ef_km_CRSDF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.7.3.3.2.3.1-2 奏効期間（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験，有効性解析対象のうち奏効した患者集団）



RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Figure 14.4-5-1 を再掲］

2.7.3.3.2.3.2 奏効期間（主治医評価）

NCI 試験の奏効期間（主治医評価）中央値は，35.3カ月（95%CI：19.2カ月～推定不能）であった。

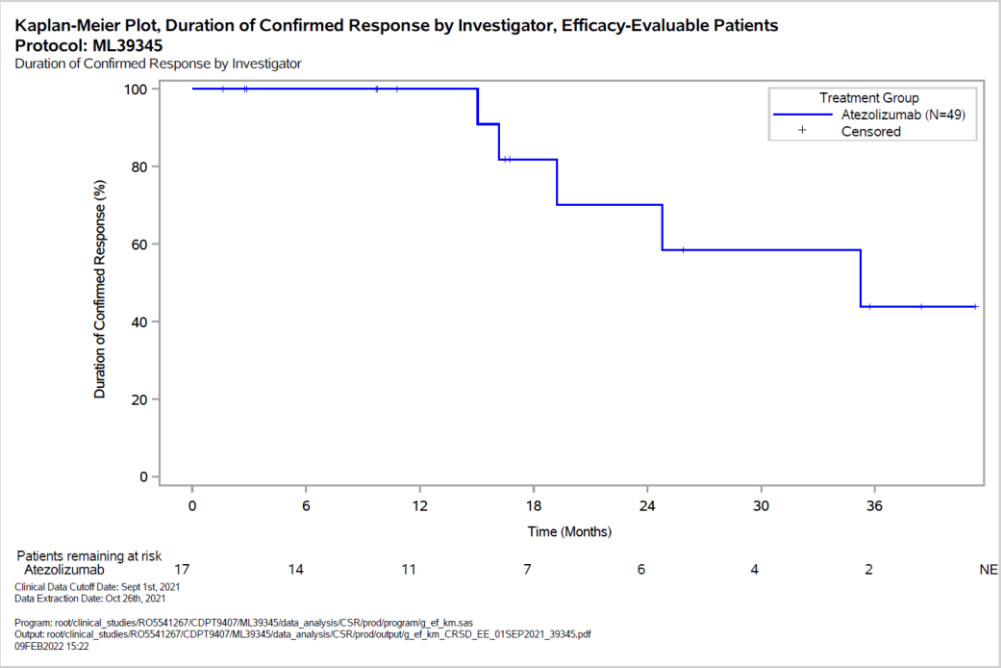
ALBERT 試験の奏効期間（主治医評価）は中央値，95%CI ともに推定不能であった（表 2.7.3.3.2.3.2-1，図 2.7.3.3.2.3.2-1，図 2.7.3.3.2.3.2-2）。

表 2.7.3.3.2.3.2-1 奏効期間（主治医評価）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	17	3
奏効期間（主治医評価）		
イベント数 (%)	5 (29.4%)	0
中央値 (95%CI)	35.3カ月 (19.2カ月～推定不能)	推定不能 (推定不能)

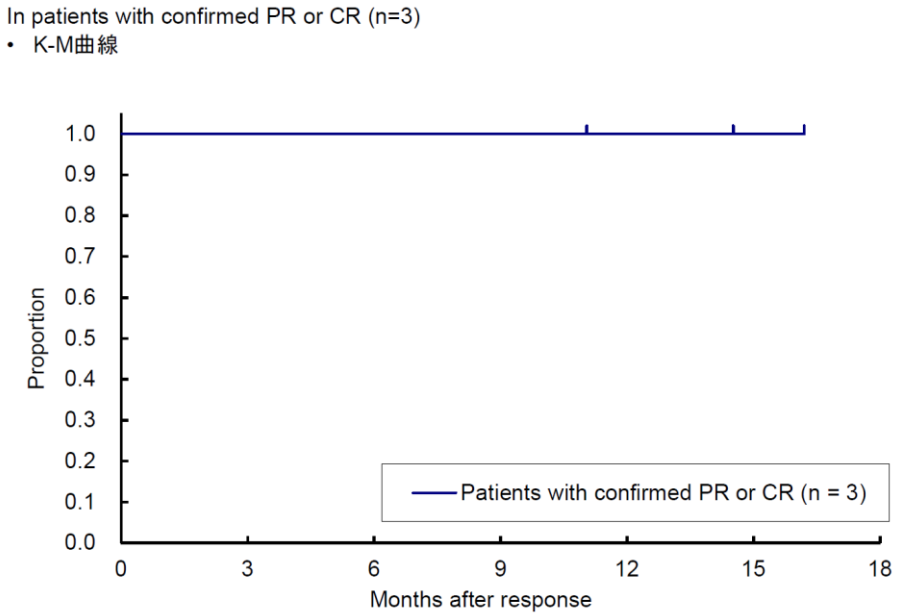
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：NCI 試験 2021 年 9 月 1 日，ALBERT 試験 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-2 Table 10 及び 5.3.5.2-1 Table 14.4-1-1 を改変］

図 2.7.3.3.2.3.2-1 奏効期間（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験, 有効性解析対象のうち奏効した患者集団）



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
［5.3.5.2-2 g_ef_km_CRSD_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.7.3.3.2.3.2-2 奏効期間（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（ALBERT 試験, 有効性解析対象のうち奏効した患者集団）



RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Figure 14.4-4-1 を再掲］

2.7.3.3.2.4 PFS

NCI 試験及び ALBERT 試験では，PFS を副次的評価項目とした。

2.7.3.3.2.4.1 PFS（IRC 評価）

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 2.7.3.3.2.4.1-1，図 2.7.3.3.2.4.1-1，図 2.7.3.3.2.4.1-2）。

表 2.7.3.3.2.4.1-1 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%)

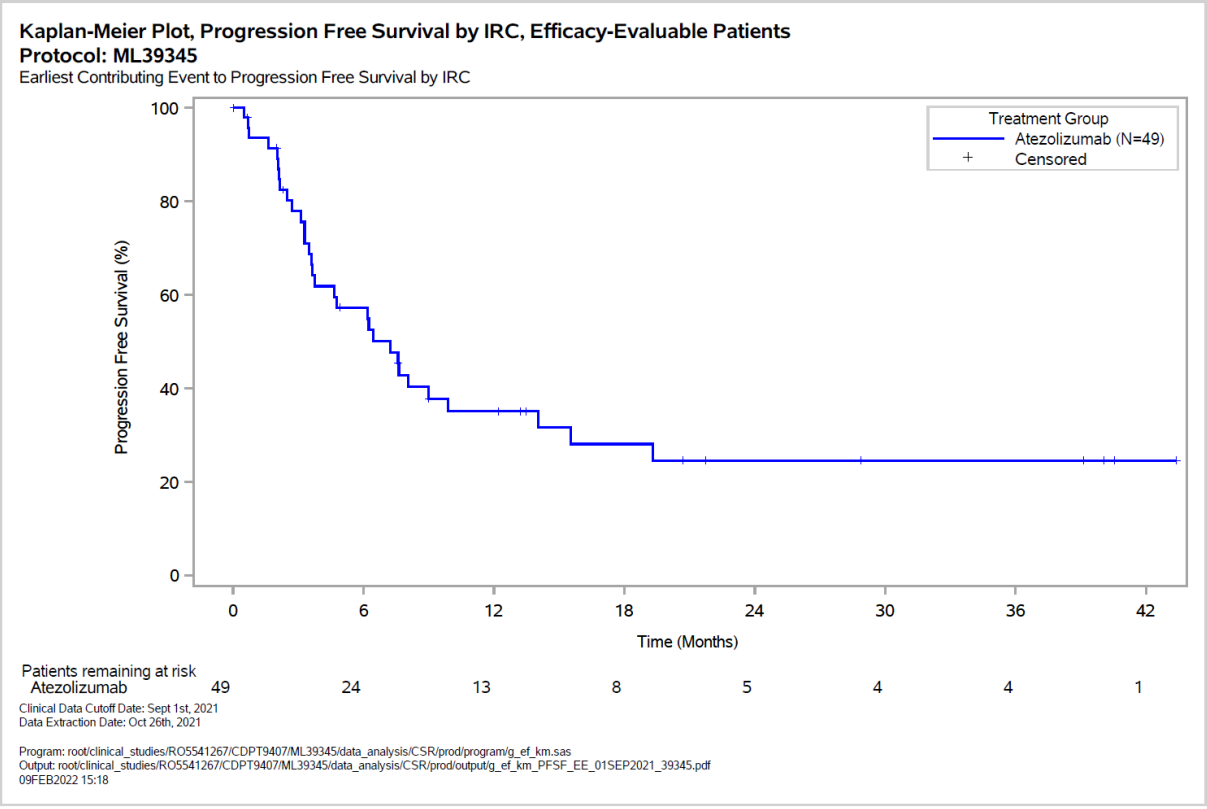
RECIST v1.1。

*: 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 2.7.3.3.2.4.1-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団）



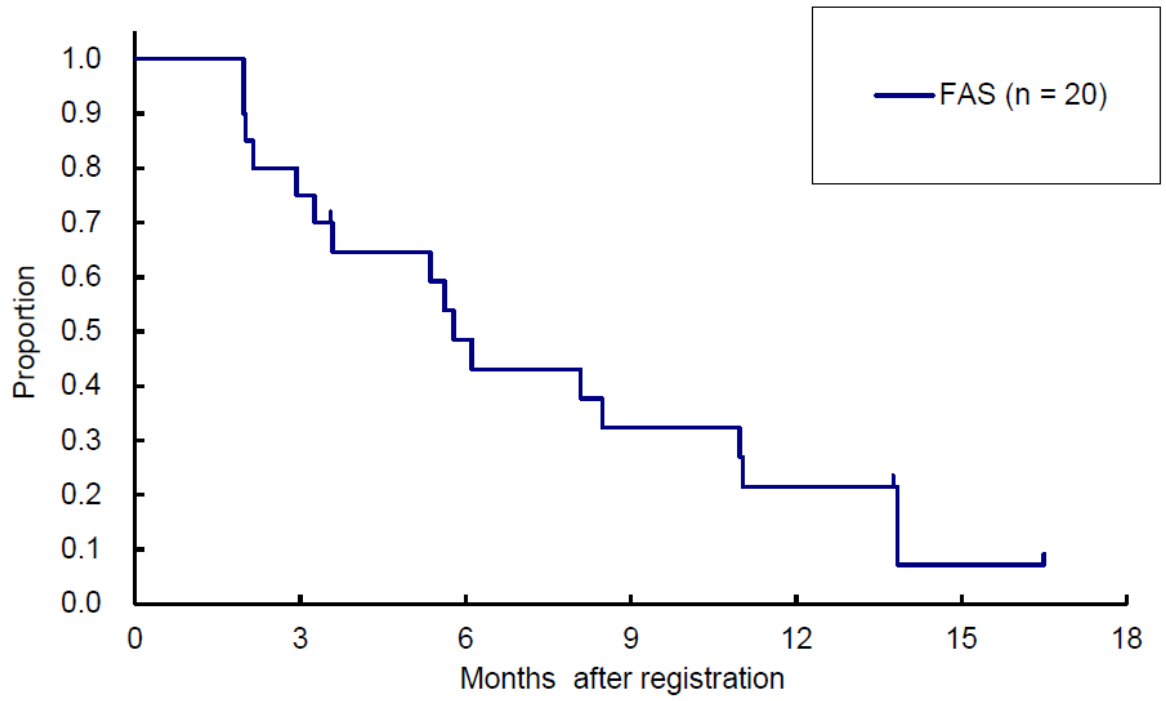
RECIST v1.1。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.2-2 g_ef_km_PFSF_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.7.3.3.2.4.1-2 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］

2.7.3.3.2.4.2 PFS（主治医評価）

NCI 試験及び ALBERT 試験の PFS（主治医評価）中央値は，19.9カ月（95%CI：7.8～40.0カ月）及び10.0カ月（95%CI：3.3～16.7カ月）であった（表 2.7.3.3.2.4.2-1，図 2.7.3.3.2.4.2-1，図 2.7.3.3.2.4.2-2）。

表 2.7.3.3.2.4.2-1 PFS（主治医評価）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（主治医評価）		
イベント数 (%)	24 (49.0%)	15 (75%*)
中央値 (95%CI)	19.9カ月 (7.8～40.0カ月)	10.0カ月 (3.3～16.7カ月)
6カ月 PFS 割合 (95%CI)	75.40% (62.70～88.10%)	65.0% (40.3～81.5%)
1年 PFS 割合 (95%CI)	61.82% (46.82～76.81%)	45.0% (23.1～64.7%)

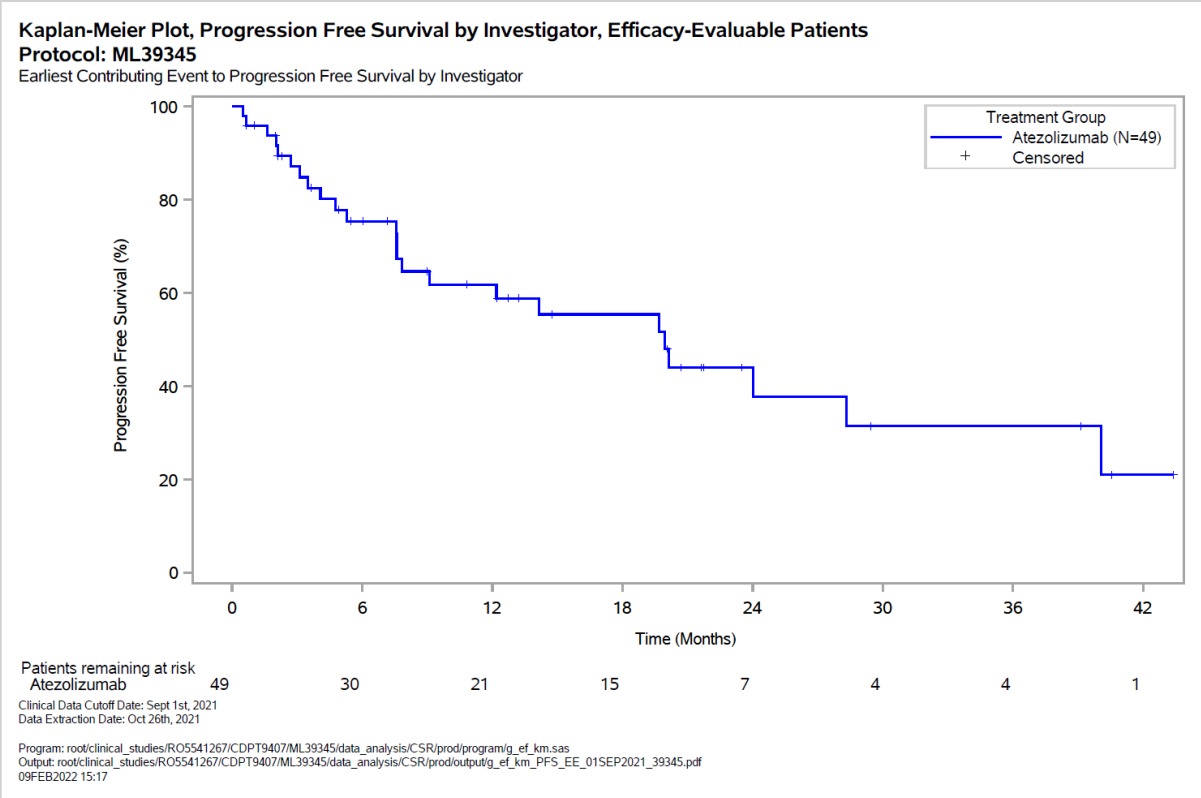
RECIST v1.1。

*: 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_PFS_EE_01SEP2021_39345 及び 5.3.5.2-1 Table 14.2-3-1 を改変］

図 2.7.3.3.2.4.2-1 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団）



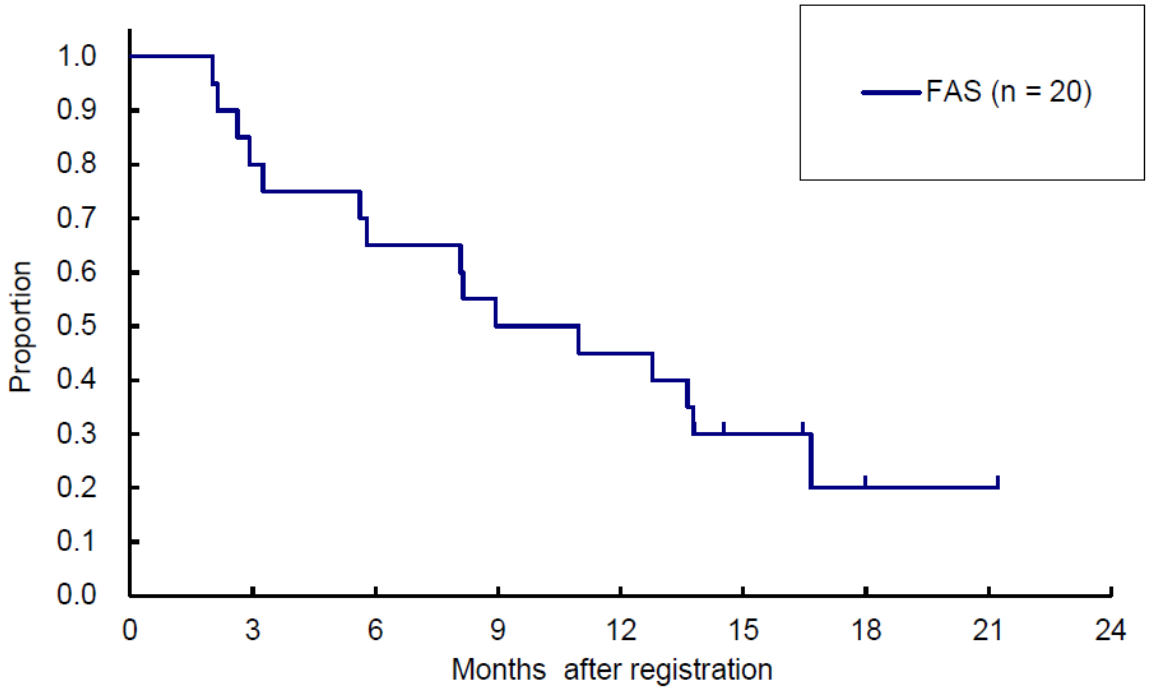
RECIST v1.1。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.2-2 g_ef_km_PFS_EE_01SEP2021_39345 を再掲］

図 2.7.3.3.2.4.2-2 PFS（主治医評価）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	21	24
FAS	At risk	20	16	13	10	9	4	1	1	0
	Censoring	—	0	0	0	0	2	4	4	5

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

2.7.3.3.2.5 各奏効患者の奏効持続期間

1) NCI 試験及び ALBERT 試験の奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間

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に示す。

表 2.7.3.3.2.5-1 奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間（NCI 試験）

Center/ Patient ID	Best Confirmed Response	PFS (months)	Duration of Confirmed Response (months)
[redacted]	Partial Response	9.0	5.5
[redacted]	Partial Response	43.4*	41.3*
[redacted]	Partial Response	40.0*	36.6*
[redacted]	Partial Response	39.1*	35.7*
[redacted]	Partial Response	40.5*	11.5*
[redacted]	Partial Response	19.3	17.0
[redacted]	Partial Response	13.5*	9.9*
[redacted]	Partial Response	14.0	9.2
[redacted]	Partial Response	20.7*	1.6*
[redacted]	Partial Response	21.7*	19.8*
[redacted]	Partial Response	9.0*	1.4*
[redacted]	Partial Response	4.9*	2.8*

* = Censored value.
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
最初の患者の登録日：2017 年 4 月 [redacted]日，データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.2-2 l_ef_RSPF_EE_01SEP2021_39345 を改変］

表 2.7.3.3.2.5-2 奏効患者（IRC 評価）の PFS 及び奏効期間（ALBERT 試験）

患者番号	Best Confirmed Response	PFS (months)	Duration of Confirmed Response (months)
[redacted]	Complete Response	17.97*	13.93*
[redacted]	Complete Response	16.46*	11.01*

* = Censored value.
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
最初の患者の同意取得日：2020 年 5 月 [redacted]日，データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Listing 16.2.6b 及び Listing 16.2.4.1a を改変］

2) MASTER KEY プロジェクトのレジストリデータ調査結果（pazopanib 使用時の成績）[5)]

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。

2023年8月17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，pazopanib 使用歴のある ASPS 患者は24例であった。Pazopanib 使用時の治療効果が PR であった患者は3例であった。このうち2例は，pazopanib 使用時の増悪確認日が不明（又はデータなし）であり，PFS や奏効期間を算出することができなかった。なお，pazopanib 使用時の治療効果が CR と記録された患者はいなかった（表 2.7.3.3.2.5-3）。

表 2.7.3.3.2.5-3 MASTER KEY プロジェクトのレジストリに登録された ASPS 患者の，pazopanib の治療情報

患者番号	ALBERT 試験参加有無	Pazopanib 以前の薬物治療歴	Pazopanib の治療効果	治療期間（月）	PFS（月）	奏効期間（月）
[redacted]	No	Yes	不明	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	No	Yes	PR	算出不可	算出不可	算出不可
[redacted]	No	Yes	SD	4.1	3.9	算出対象外
[redacted]	No	Yes	PR	15.5	算出不可	算出不可
[redacted]	No	Yes	SD	22.3	22.0	算出対象外
[redacted]	Yes	Yes	SD	11.1	11.0	算出対象外
[redacted]	No	Yes	—	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	No	PR	26.0	26.5	24.7
[redacted]	No	No	PD	13.7	13.7	算出対象外
[redacted]	Yes	No	不明	算出不可	21.0	算出対象外
[redacted]	Yes	No	SD	71.2	16.1	算出対象外
[redacted]	Yes	No	SD	4.9	5.7	算出対象外
（2回目）			不明	算出不可	2.6	算出対象外
[redacted]	No	No	SD	7.0	7.7	算出対象外
[redacted]	Yes	No	SD	7.1	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	Yes	—	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	No	不明	21.9	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	No	不明	9.6	10.3	算出対象外
（2回目）			—	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	Yes	SD	9.4	算出不可	算出対象外
（2回目）			—	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	Yes	Yes	SD	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	No	Yes	SD	10.1	14.1	算出対象外
[redacted]	Yes	Yes	—	0.4	2.0	算出対象外
（2回目）			—	算出不可	算出不可	算出対象外
[redacted]	No	No	SD	6.9	6.7	算出対象外
[redacted]	No	No	SD	8.5	7.6	算出対象外
[redacted]	No	No	—	算出不可	算出不可	算出対象外

—: データなし

各項目の定義，算出方法は文献[5)]参照。

［文献[5)]より改変］

2.7.3.3.2.6 OS

NCI 試験では，評価項目として解析計画に含めていなかったことから，2021年9月1日データカットオフ時点の OS を解析しなかった。

ALBERT 試験では，OS を副次的評価項目とした。

ALBERT 試験の OS 中央値は，推定不能（95%CI：14.9カ月～推定不能）であった（表 2.7.3.3.2.6-1，図 2.7.3.3.2.6-1）。

表 2.7.3.3.2.6-1 OS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団）

治験	ALBERT 試験
N	20
OS	
イベント数 (%)	3 (15%*)
中央値 (95%CI)	推定不能 (14.9カ月～推定不能)
6カ月生存割合 (95%CI)	95.0% (69.5～99.3%)
1年生存割合 (95%CI)	90.0% (65.6～97.4%)

データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日

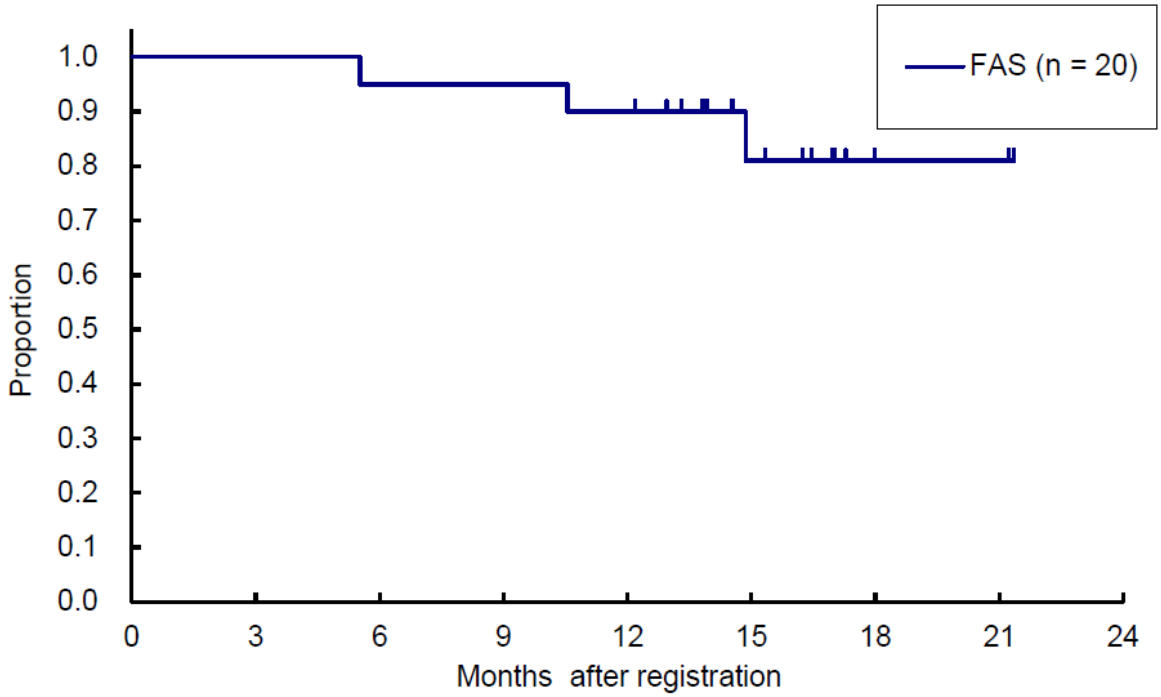
*: 解析計画及び解析結果に含まれない，手元計算に基づく参考値。

［5.3.5.2-1 Table 14.2-4-1 を改変］

図 2.7.3.3.2.6-1 OS 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 (OS)

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24
FAS	At risk	20	20	19	19	18	9	2	2	0
	Censoring	—	0	0	0	0	8	15	15	17

データカットオフ日：2022 年 3 月 3 日

［5.3.5.2-1 Figure 14.2-2-1 及び Table 14.2-4-1 を改変］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項に NCI 試験及び ALBERT 試験の部分集団の結果を示す。なお，両試験とも試験全体の患者数が限られており，部分集団解析の解釈には注意を要する。

2.7.3.3.3.1 血管新生阻害薬による前治療有無別

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 2.7.3.3.3.1-1）。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 2.7.3.3.3.1-1及び図 2.7.3.3.3.1-2）。

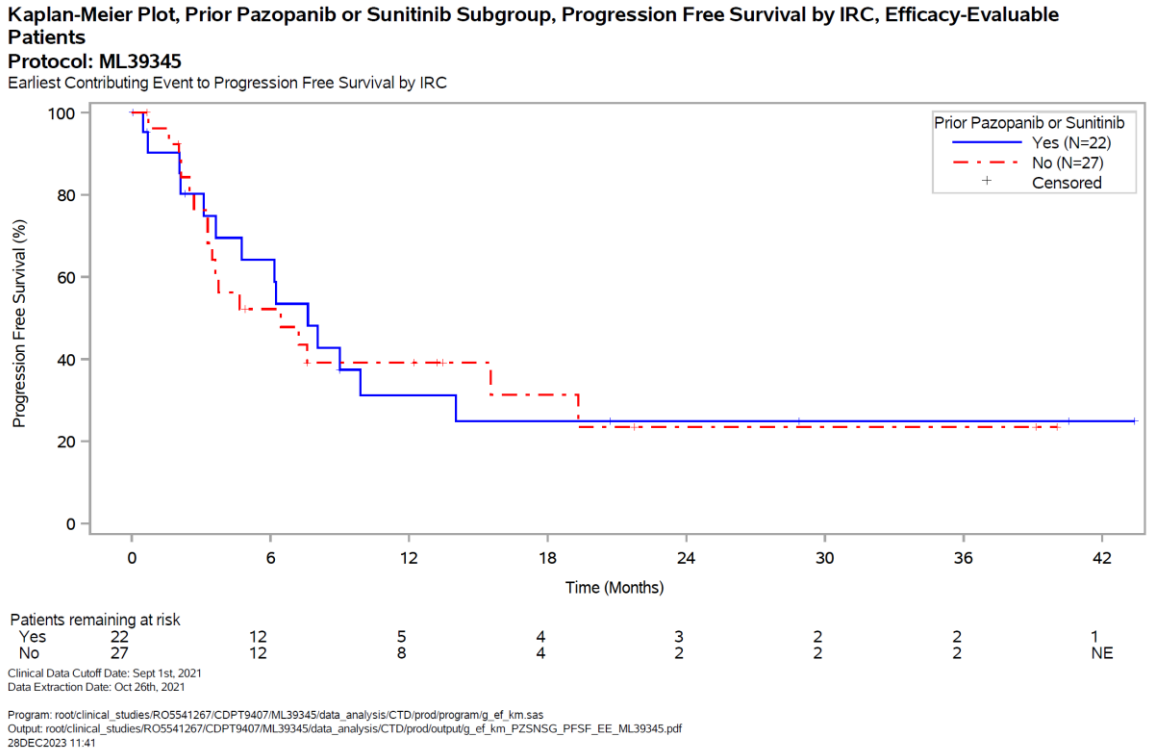
ALBERT 試験の，血管新生阻害薬の前治療なし/ありの部分集団の PFS 中央値（主治医評価）はそれぞれ，16.7カ月（95%CI：5.8カ月～推定不能）及び6.9カ月（95%CI：2.1～13.6カ月）であった（表 2.7.3.3.3.1-2）。

表 2.7.3.3.3.1-1 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			
	IRC 評価		主治医評価	
血管新生阻害薬の前治療	なし	あり	なし	あり
N	27	22	27	22
奏効数	6	6	9	8
奏効割合 (95%CI)	22.2% (8.62～42.26%)	27.3% (10.73～50.22)	33.3% (16.52～53.96%)	36.4% (17.20～59.34%)
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)	14.2カ月 (7.6カ月～推定不能)	19.9カ月 (7.6～28.3カ月)

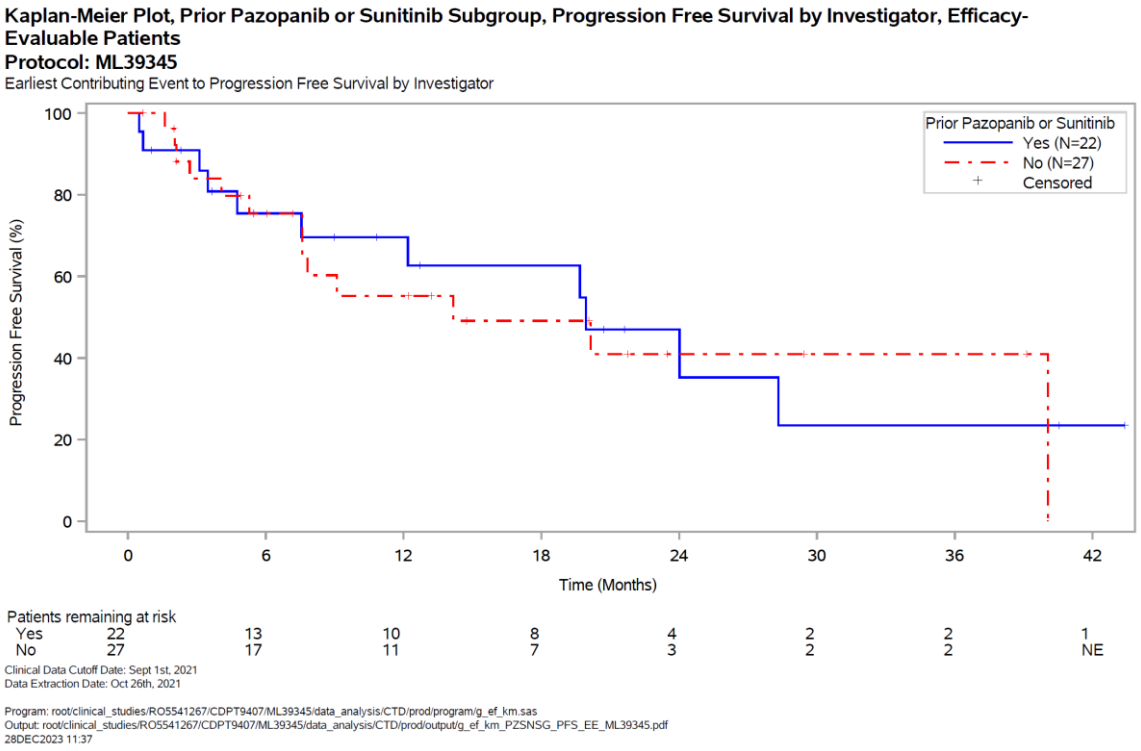
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_PZSNSG_CBORF_EE_ML39345，t_ef_rsp_PZSNSG_CBOR_EE_ML39345，t_ef_tte_PZSNSG_PFSF_EE_ML39345 及び t_ef_tte_PZSNSG_PFS_EE_ML39345 を改変］

図 2.7.3.3.3.1-1 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］

図 2.7.3.3.3.1-2 PFS（主治医評価）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_PFS_EE_ML39345 を再掲］

表 2.7.3.3.3.1-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 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	ALBERT 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
血管新生阻害薬の前治療	なし	あり	なし	あり
N	8	12	8	12
奏効数	1	1	2	1
奏効割合 (95%CI)	12.5% (0.3～52.7%)	8.3% (0.2～38.5%)	25.0% (3.2%～65.1%)	8.3% (0.2～38.5%)
PFS 中央値 (95%CI)	解析未実施	解析未実施	16.7カ月 (5.8カ月～推定不能)	6.9カ月 (2.1～13.6カ月)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日： 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2，Table 14.2-2-2 及び Table 14.2-3-8 を改変］

2.7.3.3.3.2 性別

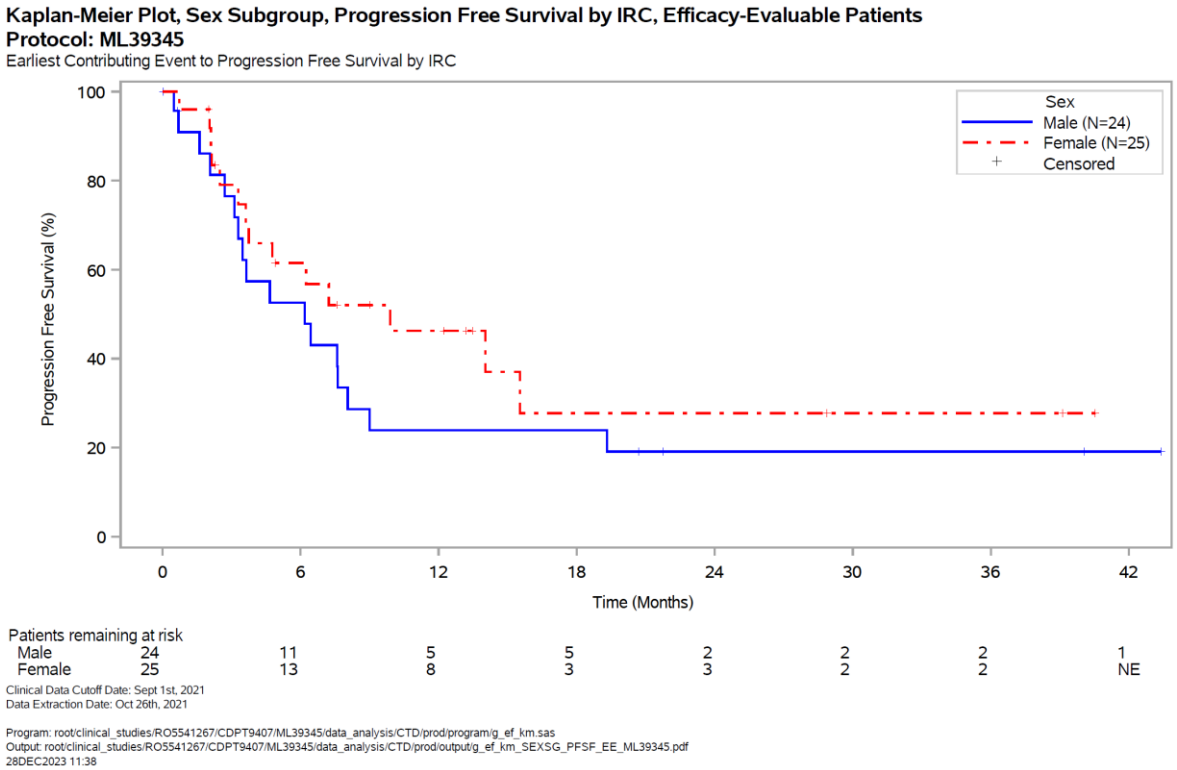
NCI 試験では，性別に関わらず，奏効割合（IRC 評価）は同程度であった（表 2.7.3.3.3.2-1）。また，PFS（IRC 評価）の分布も Kaplan-Meier 曲線から大きな乖離がないことが示唆された（図 2.7.3.3.3.2-1及び図 2.7.3.3.3.2-2）。

表 2.7.3.3.3.2-1 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別）

治験	NCI 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
性別	男性	女性	男性	女性
N	24	25	24	25
奏効数	6	6	7	10
奏効割合 (95%CI)	25.0% (9.77～46.71%)	24.0% (9.36～45.13%)	29.2% (12.62～51.09%)	40.0% (21.13～61.33%)
PFS 中央値 (95%CI)	6.2カ月 (3.3～8.0カ月)	9.9カ月 (3.7カ月～推定不能)	12.2カ月 (7.6～28.3カ月)	24.0カ月 (9.1カ月～推定不能)

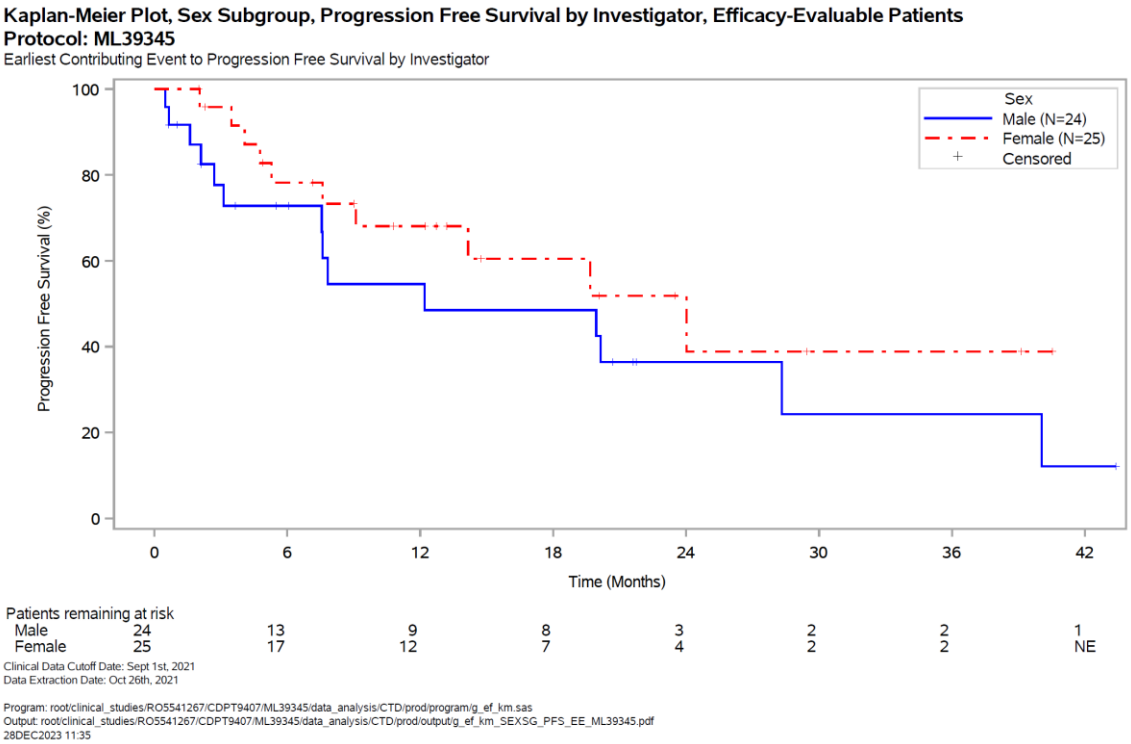
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_SEXSG_CBORF_EE_ML39345，t_ef_rsp_SEXSG_CBOR_EE_ML39345，t_ef_tte_SEXSG_PFSF_EE_ML39345 及び t_ef_tte_SEXSG_PFS_EE_ML39345 を改変］

図 2.7.3.3.3.2-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別）



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_SEXSG_PFSF_EE_ML39345 を再掲］

図 2.7.3.3.3.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，性別）



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_SEXSG_PFS_EE_ML39345 を再掲］

表 2.7.3.3.3.2-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，性別）

治験	ALBERT 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
性別	男性	女性	男性	女性
N	6	14	6	14
奏効数	0	2	0	3
奏効割合 (95%CI)	0.0% (0.0～45.9%)	14.3% (1.8～42.8%)	0.0% (0.0～45.9%)	21.4% (4.7～50.8%)
PFS 中央値 (95%CI)	解析未実施	解析未実施	7.3カ月 (2.1～12.8カ月)	13.7カ月 (3.3カ月～推定不能)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
データカットオフ日： 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2，Table 14.2-2-2 及び Table 14.2-3-2 を改変］

2.7.3.3.3.3 年齢別

2.7.3.3.3.3.1 小児患者の結果（NCI 試験）

2例（1[redacted]歳及び1[redacted]歳）の若齢患者が，NCI 試験に登録された。

1[redacted]歳の1例は RECIST v.1.1に基づき SD（IRC 評価，主治医評価ともに）と判定された。

1[redacted]歳の1例の最良総合効果は PR（IRC 評価，主治医評価ともに）であった。奏効期間（IRC 評価及び主治医評価）はそれぞれ9.9カ月及び25.9カ月（いずれもデータカットオフ時点で打切り）であった。

2.7.3.3.3.3.2 年齢別の部分集団解析結果（NCI 試験及び ALBERT 試験）

1) 中央値で区分した部分集団

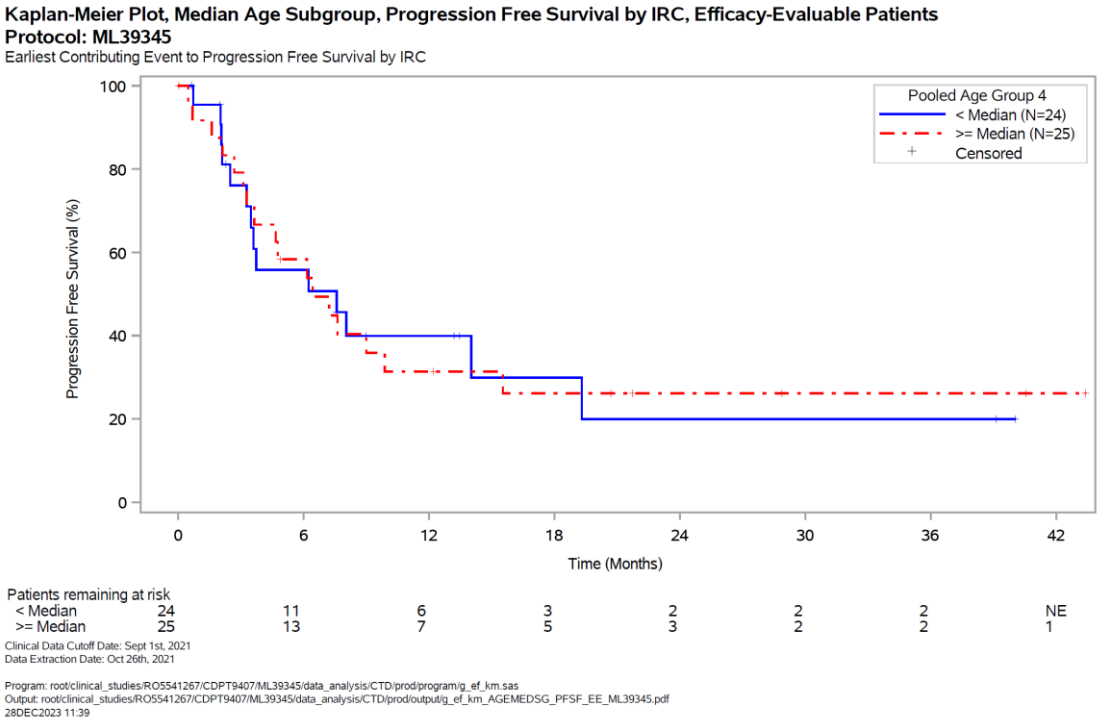
NCI 試験の有効性解析対象集団49例の年齢の中央値は31.0歳であり，31.0歳未満及び31.0歳以上の部分集団の奏効割合は同程度であった（表 2.7.3.3.3.3.2-1）。また，PFS の分布も Kaplan-Meier 曲線から大きな乖離がないことが示唆された（図 2.7.3.3.3.3.2-1及び図 2.7.3.3.3.3.2-2）。

表 2.7.3.3.3.3.2-1 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分）

治験	NCI 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
年齢群	中央値未満	中央値以上	中央値未満	中央値以上
N	24	25	24	25
奏効数	6	6	8	9
奏効割合 (95%CI)	25.0% (9.77～46.71%)	24.0% (9.36～45.13%)	33.3% (15.63～55.32%)	36.0% (17.97～57.48%)
PFS 中央値 (95%CI)	7.6カ月 (3.5～19.3カ月)	6.4カ月 (3.6～15.5カ月)	20.1カ月 (7.6カ月～推定不能)	19.7カ月 (7.6カ月～推定不能)

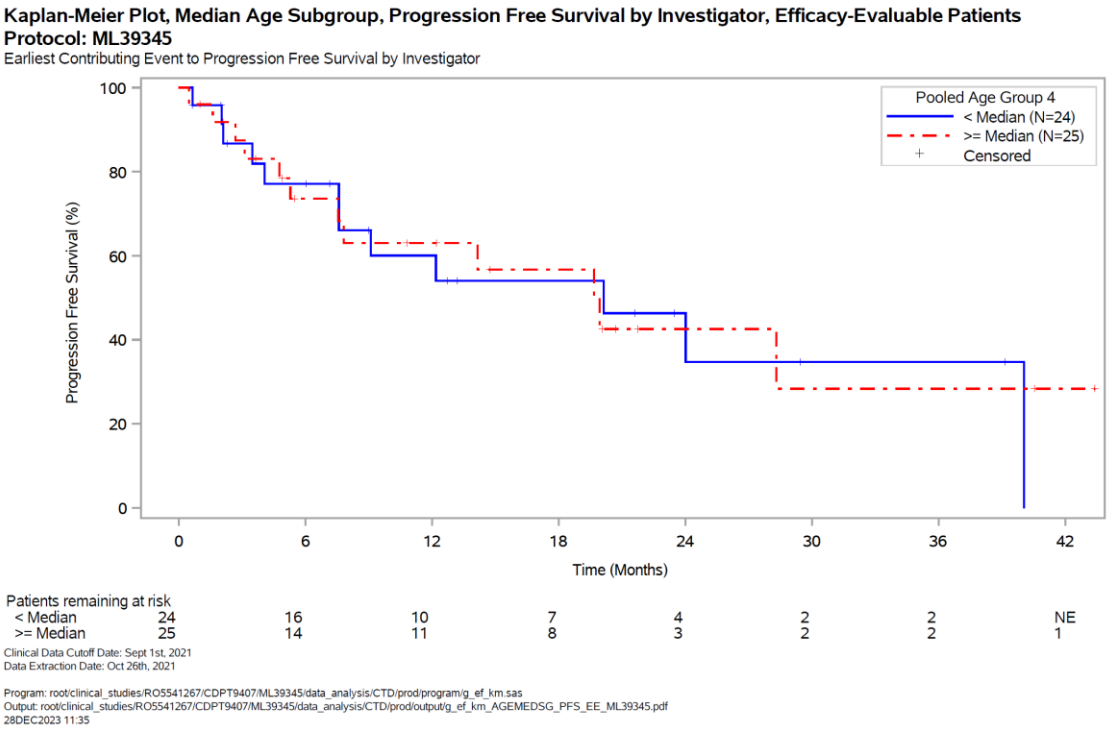
RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
NCI 試験の有効性解析対象集団 49 例の年齢の中央値は 31.0 歳。
データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日
［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_AGEMEDSG_CBORF_EE_ML39345，t_ef_rsp_AGEMEDSG_CBOR_EE_ML39345，t_ef_tte_AGEMEDSG_PFSF_EE_ML39345 及び t_ef_tte_AGEMEDSG_PFS_EE_ML39345 を改変］

図 2.7.3.3.3.3.2-1 PFS（IRC 評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分）



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_AGEMEDSG_PFSF_EE_ML39345 を再掲］

図 2.7.3.3.3.3.2-2 PFS（主治医評価）の Kaplan-Meier 曲線（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分）



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_AGEMEDSG_PFS_EE_ML39345 を再掲］

表 2.7.3.3.3.3.2-2 奏効割合及び PFS の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，年齢別，中央値区分）

治験	ALBERT 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
年齢群	中央値未満	中央値以上	中央値未満	中央値以上
N	10	10	10	10
奏効数	2	0	3	0
奏効割合 (95%CI)	20.0% (2.5～55.6%)	0.0% (0.0～30.8%)	30.0% (6.7～65.2%)	0.0% (0.0～30.8%)
PFS 中央値 (95%CI)	解析未実施	解析未実施	10.9カ月 (2.0カ月～推定不能)	9.5カ月 (2.1～13.8カ月)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。
ALBERT 試験の有効性解析対象集団 20 例の年齢の中央値は 32.5 歳。
データカットオフ日： 2022 年 3 月 3 日
［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2，Table 14.2-2-2 及び Table 14.2-3-3 を改変］

2) 10 歳ごとに区分した部分集団

NCI 試験では19歳以下，20～29歳，30～39歳，40歳以上のすべての部分集団で奏効が認められた（表 2.7.3.3.3.3.2-3）。

ALBERT 試験では，19歳以下の登録患者が1例，40歳以上は3例であったが，これらの部分集団の奏効患者数は0であった（表 2.7.3.3.3.3.2-4）。

表 2.7.3.3.3.3.2-3 奏効割合及び PFS の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，年齢別，10歳区分）

治験	NCI 試験			
	IRC 評価			
年齢群	19歳以下	20～29歳	30～39歳	40歳以上
N	6	17	15	11
奏効数	3	2	2	5
奏効割合 (95%CI)	50.0% (11.81～88.19%)	11.8% (1.46～36.44%)	13.3% (1.66～40.46%)	45.5% (16.75～76.62%)
PFS 中央値 (95%CI)	14.0カ月 (3.3カ月～推定不能)	6.2カ月 (2.5カ月～推定不能)	4.7カ月 (2.7～9.9カ月)	9.0カ月 (6.4カ月～推定不能)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_AGEBY10SG_CBORF_EE_ML39345 及び t_ef_tte_AGEBY10SG_PFSF_EE_ML39345 を改変］

表 2.7.3.3.3.3.2-4 奏効割合の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象集団，年齢別，10歳区分）

治験	ALBERT 試験			
	IRC 評価			
年齢群	19歳以下	20～29歳	30～39歳	40歳以上
N	1	6	10	3
奏効数	0	1	1	0
奏効割合*	0%	16.7%	10.0%	0%

*: 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。

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日： 2022 年 3 月 3 日

［5.3.5.2-1 Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.1a 及び Listing 16.2.6b を改変］

2.7.3.3.3.4 その他の患者背景因子別

NCI 試験では前治療数，放射線治療歴及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status （ECOG PS）別の部分集団で，ALBERT 試験は PS，手術歴，放射線治療歴，殺細胞性抗がん剤使用歴別の部分集団で，奏効割合を解析した（表 2.7.3.3.3.4-1～表 2.7.3.3.3.4-5）。

表 2.7.3.3.3.4-1 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，前治療数別）

治験	NCI 試験					
	IRC 評価			主治医評価		
前治療数	なし	1	2以上	なし	1	2以上
N	22	7	20	22	7	20
奏効数	5	2	5	8	2	7
奏効割合 (95%CI)	22.7% (7.82～45.37%)	28.6% (3.67～70.96%)	25.0% (8.66～49.10%)	36.4% (17.20～59.34%)	28.6% (3.67～70.96%)	35.0% (15.39～59.22%)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_NTHRSG_CBORF_EE 及び t_ef_rsp_NTHRSG_CBOR_EE を改変］

表 2.7.3.3.3.4-2 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，放射線治療歴別）

治験	NCI 試験			
	IRC 評価		主治医評価	
放射線治療歴	あり	なし	あり	なし
N	27	22	27	22
奏効数	7	5	9	8
奏効割合	25.9%	22.7%	33.3%	36.4%
(95%CI)	(11.11～46.28%)	(7.82～45.37%)	(16.52～53.96%)	(17.20～59.34%)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_RADSG_CBORF_EE 及び t_ef_rsp_RADSG_CBOR_EE を改変］

表 2.7.3.3.3.4-3 奏効割合の要約（NCI 試験，有効性解析対象集団，ECOG-PS 別）

治験	NCI 試験					
	IRC 評価			主治医評価		
EGOG PS	0	1	2	0	1	2
N	26	22	1	26	22	1
奏効数	8	4	0	10	7	0
奏効割合	30.8%	18.2%	0%	38.5%	31.8%	0%
(95%CI)	(14.33～51.79%)	(5.19～40.28%)	(0.00～97.50%)	(20.23～59.43%)	(13.86～54.87%)	(0.00～97.50%)

RECIST v1.1。確定（confirmed）のみ。

データカットオフ日：2021 年 9 月 1 日

［5.3.5.3-1 t_ef_rsp_PSSG_CBORF_EE 及び t_ef_rsp_PSSG_CBOR_EE を改変］

表 2.7.3.3.3.4-4 奏効割合（IRC 評価）の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象部分集団）

In FAS (n=20)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	Number of responders	Response rate[1)] (95% CI[2)])
PS	0	11	1	0	8	2	0	1	9.1% (0.2% – 41.3%)
	1	9	1	0	6	2	0	1	11.1% (0.3% – 48.2%)
前治療歴 (手術)	なし	1	0	0	1	0	0	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
	あり	19	2	0	13	4	0	2	10.5% (1.3% – 33.1%)
前治療歴 (放射線治療)	なし	12	1	0	9	2	0	1	8.3% (0.2% – 38.5%)
	あり	8	1	0	5	2	0	1	12.5% (0.3% – 52.7%)
前治療歴 (殺細胞性抗がん薬)	なし	14	2	0	10	2	0	2	14.3% (1.8% – 42.8%)
	あり	6	0	0	4	2	0	0	0.0% (0.0% – 45.9%)

1) Confirmed response

2) Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2 を改変］

表 2.7.3.3.3.4-5 奏効割合（主治医評価）の要約（ALBERT 試験，有効性解析対象部分集団）
In FAS (n=20)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	Number of responders	Response rate[1)] (95% CI[2)])
PS	0	11	0	1	9	1	0	1	9.1% (0.2% – 41.3%)
	1	9	0	2	6	1	0	2	22.2% (2.8% – 60.0%)
前治療歴 (手術)	なし	1	0	0	1	0	0	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
	あり	19	0	3	14	2	0	3	15.8% (3.4% – 39.6%)
前治療歴 (放射線治療)	なし	12	0	1	10	1	0	1	8.3% (0.2% – 38.5%)
	あり	8	0	2	5	1	0	2	25.0% (3.2% – 65.1%)
前治療歴 (殺細胞性抗がん薬)	なし	14	0	3	9	2	0	3	21.4% (4.7% – 50.8%)
	あり	6	0	0	6	0	0	0	0.0% (0.0% – 45.9%)

1) Confirmed response
2) Confidence interval by the method of Clopper and Pearson
［5.3.5.2-1 Table 14.2-2-2 を改変］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 I 相臨床試験の PCD4989g 試験で，本剤の抗腫瘍活性は1 mg/kg から20 mg/kg までのすべての用量で認められ，すべての用量で用量制限毒性は確認されず，本剤の最大耐用量は未到達であった（初回申請資料2.7.6.1.1参照）。また，PCD4989g 試験の薬物動態パラメータの検討結果から，本剤を10 mg/kg から20 mg/kg で投与すると十分な曝露が得られることが示唆された。用量調整時のミスの減少，バイアル中の秤量後の残存薬剤廃棄を回避，処方の簡便性などの利点があることから，本剤の固定用量への移行を検討した。シミュレーションの結果，15 mg/kg（3週1回投与）と1200 mg/body（3週1回投与）で同程度の曝露量となることが示唆され，1200 mg/body（3週1回投与）への移行は妥当であると考えられた（初回申請資料2.7.2.3.2参照）。

本剤を，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），3週間に1回投与した NCI 試験では，主要評価項目の奏効割合（IRC 評価）は24.5%（95%CI：13.34～38.87%）であった。

本剤を，成人（18歳以上）患者には1200 mg，16～17歳の患者には15 mg/kg（最大1200 mg），3週間に1回投与した ALBERT 試験では，主要評価項目の奏効割合（IRC 評価）は10.0%（95%CI：1.2～31.7%）であり，95%信頼区間の下限は事前に規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。副次的評価項目である奏効割合（主治医評価）は15.0%（95%CI：3.2～37.9%）であった。

両試験の結果から，ASPS に対する本剤の臨床的有用性が示唆された。

小児に対する本剤の用量を15 mg/kg（最大1200 mg まで）とした根拠は2.7.2.4項に記載した。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，「18歳以上：1200 mg/body，2歳以上18歳未満：15 mg/kg（最大1200 mg まで）を3週間間隔で点滴静脈内注射」とすることは妥当と考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施していない。

2.7.3.6 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) 日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本小児血液・がん学会．成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン．第3版.
5) [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.

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1 安全性解析対象の患者数 8
2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.1.1 全 Grade の有害事象 14
2.7.4.2.1.1.2 Grade 3 以上の有害事象 21
2.7.4.2.1.2 死亡 33
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 34
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の休薬に至った有害事象 41
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 44
2.7.4.2.1.5.1 間質性肺疾患 44
2.7.4.2.1.5.2 肝機能障害・肝炎 45
2.7.4.2.1.5.3 下痢 45
2.7.4.2.1.5.4 膵炎 45
2.7.4.2.1.5.5 甲状腺機能障害 46
2.7.4.2.1.5.6 副腎機能障害 46
2.7.4.2.1.5.7 脳炎・髄膜炎 46
2.7.4.2.1.5.8 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） 47
2.7.4.2.1.5.9 重度の皮膚障害 47
2.7.4.2.1.5.10 溶血性貧血 47
2.7.4.2.1.5.11 その他の本剤の注目すべき有害事象 48
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.3 臨床検査値の評価 48
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 49
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 50
2.7.4.5.1 内因性要因 50
2.7.4.5.2 外因性要因 51
2.7.4.5.3 薬物相互作用 51
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 51
2.7.4.5.5 過量投与 51

2.7.4.5.6 薬物乱用 51
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 51
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
2.7.4.6 市販後データ 51
2.7.4.6.1 海外における市販後の使用経験 51
2.7.4.6.2 推定使用患者数 52
2.7.4.6.3 有害事象 52
2.7.4.6.4 市販後データの結論 54
2.7.4.7 付録 55
2.7.4.7.1 要約表 55
2.7.4.7.1.1 本剤の注目すべき有害事象の要約 55
2.7.4.7.1.1.1 本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験） 55
2.7.4.7.1.1.2 本剤の注目すべき有害事象の要約（ALBERT 試験） 64
2.7.4.7.1.1.3 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664 試験） 69
2.7.4.7.2 一覧 96

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験 6
表 2.7.4.1.1.2-1 有害事象の評価基準 7
表 2.7.4.1.1.2-2 有害事象の収集範囲 8
表 2.7.4.1.2.2-1 本剤の曝露状況の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 9
表 2.7.4.1.2.2-2 本剤の曝露状況の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 10
表 2.7.4.1.2.2-3 本剤の曝露状況の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 10
表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約（GO29664試験，ITT 集団） 11
表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（NCI 試験，安全性解析対象集団） 13
表 2.7.4.2.1-2 安全性の概要（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 13
表 2.7.4.2.1-3 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，年齢集団別） 14
表 2.7.4.2.1.1.1-1 発現割合が10%以上の有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 15
表 2.7.4.2.1.1.1-2 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） 16
表 2.7.4.2.1.1.1-3 発現割合が10%以上の治験薬との因果関係ありの有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4.2.1.1.1-4 いずれかの年齢集団で発現割合が10%以上の有害事象の要約（GO29664 試験，安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.2.1.1.2-1 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） 22
表 2.7.4.2.1.1.2-2 Grade 3以上の有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2.1.1.2-3 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） 26
表 2.7.4.2.1.1.2-4 Grade 3以上の有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） . 29
表 2.7.4.2.1.2-1 死亡の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 33

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡の要約（ALBERT 試験，全患者集団）.....34
表 2.7.4.2.1.2-3 死亡の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....34
表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....35
表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....36
表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....37
表 2.7.4.2.1.4.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.4.2.1.4.1-2 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.4.2.1.4.1-3 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....40
表 2.7.4.2.1.4.2-1 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.4.2.1.4.2-2 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....42
表 2.7.4.2.1.4.2-3 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....43
表 2.7.4.2.1.5.1-1 間質性肺疾患の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.4.2.1.5.2-1 肝機能障害・肝炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.4.2.1.5.3-1 下痢の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.4.2.1.5.4-1 膵炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.4.2.1.5.5-1 甲状腺機能障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2.1.5.6-1 副腎機能障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2.1.5.7-1 脳炎・髄膜炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....46
表 2.7.4.2.1.5.8-1 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.2.1.5.9-1 重度の皮膚障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.2.1.5.10-1 溶血性貧血の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.4.3-1 臨床検査値の，臨床的意義のあるベースラインからの推移の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）.....48
表 2.7.4.4-1 ベースライン時に異常が認められなかった患者の，バイタルサインの異常値の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....50
表 2.7.4.6.2-1 本剤の推定使用患者数.....52
表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの本剤の累積有害事象報告.....52
表 2.7.4.7.1.1.1-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）..56
表 2.7.4.7.1.1.1-2 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.7.1.1.1-3 死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.7.1.1.1-4 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

（NCI 試験，安全性解析対象集団） 59
表 2.7.4.7.1.1.1-5 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（NCI 試験，安全性解析対象集団） 59
表 2.7.4.7.1.1.1-6 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（NCI 試験，安全性解析対象集団） 60
表 2.7.4.7.1.1.1-7 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.7.1.1.1-8 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4.7.1.1.2-1 本剤の注目すべき有害事象の Grade 別の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 64
表 2.7.4.7.1.1.2-2 死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 65
表 2.7.4.7.1.1.2-3 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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 65
表 2.7.4.7.1.1.2-4 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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.7.1.1.2-5 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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4.7.1.1.2-6 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4.7.1.1.2-7 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.7.1.1.3-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 69
表 2.7.4.7.1.1.3-2 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4.7.1.1.3-3 死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 83
表 2.7.4.7.1.1.3-4 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（GO29664試験，安全性解析対象集団） 84
表 2.7.4.7.1.1.3-5 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（GO29664試験，安全性解析対象集団） 85
表 2.7.4.7.1.1.3-6 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（GO29664試験，安全性解析対象集団） 86
表 2.7.4.7.1.1.3-7 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 87
表 2.7.4.7.1.1.3-8 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団） 92

略語一覧

略語	英名	和名
ASPS	alveolar soft part sarcoma	胞巣状軟部肉腫
CSR	clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRC	independent review committee	独立評価機関
ITT	intent-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	—
PD-1	programmed death 1	—
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

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（遺伝子組換え）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。

胞巣状軟部肉腫（ASPS）患者に対する本剤の安全性は，海外第 II 相試験である ML39345 試験（以下，NCI 試験）及び国内第 II 相試験である NCCH1907試験（以下，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，固形がんを対象とした海外早期相試験である GO29664試験の結果に基づき評価した（表 2.7.4.1.1.1-1）。

NCI 試験は主要解析（2021年9月1日データカットオフ）時点，ALBERT 試験は主要解析（2022年3月3日データカットオフ）時点，GO29664試験は薬物動態及び安全性の主要解析（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。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

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）

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1) 有害事象の定義

NCI 試験，ALBERT 試験，GO29664試験いずれも，有害事象を，因果関係を問わず，治験薬を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象と定義した。

ALBERT 試験，GO29664試験では，病勢進行は有害事象としなかった。

NCI 試験では，治験薬との因果関係を「Definite」「Probable」「Possible」「Unlikely」「Unrelated」に分類・入力し，解析時に「Definite」「Probable」及び「Possible」を「関連あり」，「Unlikely」及び「Unrelated」を「関連なし」として扱った。

ALBERT 試験では，上記の5分類を参考とし，eCRF には「Definite」「Probable」「Possible」に分類された事象を「因果関係あり」，「Unlikely」「Unrelated」に分類された

事象を「因果関係なし」として入力した。
GO29664試験では，治験薬との因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定した。
NCI 試験，ALBERT 試験，GO29664試験いずれも，「関連あり」と判定された有害事象を，因果関係ありの有害事象（副作用）として取り扱った。

2) 重篤な有害事象
NCI 試験，ALBERT 試験，GO29664試験いずれも，有害事象の内，下記の事項のいずれか1つ以上に該当する事象を重篤な有害事象とした。

- 致死的なもの（実際に死因となる，又は死に至る有害事象）
- 生命を脅かすもの［治験責任（分担）医師の判断により，直ちに死亡する危険があると考えられる有害事象］
- 入院又は入院期間の延長を要するもの
- 永続的又は重大な障害・機能不全に至るもの（通常の生活機能を営む能力を著しく損なう有害事象）
- 治験薬に曝露された母親から生まれた新生児・乳児における先天異常・先天性欠損

上記に加え，NCI 試験及び GO29664試験では，重篤な有害事象の定義に以下事項も含めた。
- 治験責任（分担）医師により重要な医学的事象であると判断されるもの（例：患者を危険に曝す，又は上記のいずれかの転帰を防ぐために内科的又は外科的な処置を必要とする事象）

ALBERT 試験でも，重篤な有害事象の定義に該当しないが医学的に重要と判断された状態は，重篤な有害事象と同様報告対象とした。

3) 有害事象の評価基準
各試験の評価基準を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1 有害事象の評価基準

	重症度判定	読み替え用語集
NCI 試験	CTCAE v4.0及び v5.0	MedDRA Version 24.0
ALBERT 試験	CTCAE v5.0の日本語訳	MedDRA Version 25.1
GO29664試験	CTCAE v4.0	MedDRA Version 20.1

有害事象共通用語規準（CTCAE）
医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）

4) 有害事象の収集
各試験の有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2-2に示す。

表 2.7.4.1.1.2-2 有害事象の収集範囲

NCI 試験	治験薬最終投与後30日，新たな治験への参加又は死亡のいずれか早い方まで。
ALBERT 試験	治験薬最終投与日の30日後，又は後治療開始のいずれか早い日まで。
GO29664試験	全有害事象：治験薬最終投与後30日又は新たな抗悪性腫瘍薬の使用のいずれか早い方まで。 重篤な有害事象及び Adverse Event of Special Interest：治験薬最終投与後90日又は新たな抗悪性腫瘍薬の使用のいずれか早い方まで（それ以降は，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を収集）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 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。この内，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。この内，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。この内，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。

2.7.4.1.2.2 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）。

表 2.7.4.1.2.2-1　本剤の曝露状況の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Atezolizumab Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Atezolizumab treatment duration (months)	
n	49
Mean (SD)	12.8 (10.8)
Median	8.9
Min - Max	1 - 40
Atezolizumab treatment duration (months)	
0 - 3	13 (26.5%)
>3 - 6	5 (10.2%)
>6 - 9	7 (14.3%)
>9 - 12	3 (6.1%)
>12 - 18	5 (10.2%)
>18 - 24	6 (12.2%)
>24	10 (20.4%)
>6	31 (63.3%)
>12	21 (42.9%)
Total cumulative Atezolizumab dose (mg)	
n	49
Mean (SD)	21070.08 (17545.26)
Median	13200.00
Min - Max	2400.0 - 69600.0
Atezolizumab Dose intensity (%) (with respect to total number of doses)	
n	49
Mean (SD)	99.85 (1.02)
Median	100.00
Min - Max	92.9 - 100.0
Number of Atezolizumab doses	
n	49
Mean (SD)	18.0 (15.0)
Median	11.0
Min - Max	2 - 58

Treatment duration is defined as (Last treatment date-First treatment date+1) in days (then converted to the unit summarized).
Dose intensity is the number of doses actually received divided by the expected number of doses.
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_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ex_SE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:09 Page 1 of 2

Atezolizumab Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Number of Atezolizumab doses	
1 - 3	7 (14.3%)
4 - 6	8 (16.3%)
7 - 9	3 (6.1%)
10 - 15	11 (22.4%)
16 - 20	2 (4.1%)
21 - 25	3 (6.1%)
26 - 30	4 (8.2%)
30+	11 (22.4%)
Missed Atezolizumab doses	
n	49
At least one missed dose	1 (2.0%)

Treatment duration is defined as (Last treatment date-First treatment date+1) in days (then converted to the unit summarized).
Dose intensity is the number of doses actually received divided by the expected number of doses.
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_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_ex_SE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:09 Page 2 of 2

［5.3.5.2-2 t_ex_SE_01SEP2021_39345 を再掲］

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）。

表 2.7.4.1.2.2-2 本剤の曝露状況の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

Cumulative dose (mg/body)	N	min	25%	median	75%	max	mean	SD
18歳未満	0	-	-	-	-	-	-	-
18歳以上	20	2400	7800.0	18600.0	25200.0	36000	17880.0	10351.4
Total	20	2400	7800.0	18600.0	25200.0	36000	17880.0	10351.4

［5.3.5.2-1 Table 14.1-10 を再掲］

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）。

表 2.7.4.1.2.2-3 本剤の曝露状況の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

	All (N=87)
Treatment Duration (Months)	
n	87
Mean (SD)	2.6 (4.5)
Median	0.8
Min - Max	0.0 - 23.6
Treatment Duration (Months)	
n	87
0-<2	53 (60.9%)
2-<4	21 (24.1%)
4-<6	6 (6.9%)
6-<8	1 (1.1%)
>=8	6 (6.9%)
Number of Doses	
n	87
Mean (SD)	4.5 (6.1)
Median	2.0
Min - Max	1 - 32
Total Cumulative Doses (mg)	
n	87
Mean (SD)	3508.3 (5523.4)
Median	1980.0
Min - Max	132 - 37170

Treatment duration is defined as (the date of the last dose of study medication - the date of the first dose + one day)/30.4375 days per month.
Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018
Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_ex.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_ex_SE_BYCHRT.out
15AUG2018 23:08
Extracted from: t_ex_SE_BYCHRT

［5.3.5.2-3 Table 18 を再掲］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NCI 試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約，ASPS の要約を表 2.7.3.3.1.1.1-1及び表 2.7.3.3.1.1.1-2に，ALBERT 試験の人口統計学的特性，ベースライン時特性及び ASPS の要約を表 2.7.3.3.1.1.2-1に示した。

GO29664試験の intent-to-treat（ITT）集団での，人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約を表 2.7.4.1.3-1に示す。

ITT 集団90例のうち，年齢が18歳以上の患者は18例（20.0%），18歳未満の患者は72例（80.0%）であった。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的特性及びベースライン時特性の要約（GO29664試験，ITT 集団）

	All Patients (N=90)
Baseline Age (years)	
n	90
Mean (SD)	13.6 (6.3)
Median	14.0
Min - Max	0 - 29
Age Group (years)	
n	90
< 2	2 (2.2%)
2 - <12	29 (32.2%)
12 - <18	41 (45.6%)
>=18	18 (20.0%)
Sex	
n	90
Male	49 (54.4%)
Female	41 (45.6%)
Ethnicity	
n	90
Hispanic or Latino	16 (17.8%)
Not Hispanic or Latino	53 (58.9%)
Not Stated	14 (15.6%)
Unknown	7 (7.8%)
Race	
n	90
Asian	3 (3.3%)
Black or African American	6 (6.7%)
White	52 (57.8%)
Multiple	2 (2.2%)
Unknown	27 (30.0%)
Baseline Height (cm)	
n	90
Mean (SD)	147.8 (27.3)
Median	154.4
Min - Max	68.0 - 187.4
Baseline Weight (kg)	
n	90
Mean (SD)	47.6 (26.9)
Median	45.7
Min - Max	8.7 - 153.8

	All Patients (N=90)
Baseline BMI (kg/m^2)	
n	90
Mean (SD)	19.9 (6.2)
Median	18.4
Min - Max	12.4 - 45.8
Baseline Lansky/Karnofsky Performance Score	
n	90
60	1 (1.1%)
70	10 (11.1%)
80	13 (14.4%)
90	25 (27.8%)
100	41 (45.6%)
Baseline Tanner Staging	
n	78
Stage 1	20 (25.6%)
Stage 2	7 (9.0%)
Stage 3	14 (17.9%)
Stage 4	8 (10.3%)
Stage 5	29 (37.2%)
Female Reproductive Status	
n	41
Pre-menarchal	19 (46.3%)
Post-menarchal	22 (53.7%)
Time from Initial Diagnosis (months)	
n	76
Mean (SD)	35.0 (30.9)
Median	26.4
Min - Max	2.2 - 172.2
Line of Therapy	
n	90
Mean (SD)	7.49 (5.93)
Median	6.00
Min - Max	1.0 - 28.0

Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_dm_overall.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_dm_overall_IT.out
15AUG2018 23:00
Extracted from: t_dm_overall_IT

［5.3.5.2-3 Table 12 を再掲］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1) NCI 試験

安全性の概要を表 2.7.4.2.1-1に示す。

表 2.7.4.2.1-1 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 2.7.4.2.1-2に示す。

表 2.7.4.2.1-2 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 2.7.4.2.1-3に示す。

表 2.7.4.2.1-3 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］

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全 Grade の有害事象

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。

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（表 2.7.4.2.1.1.1-1）。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　発現割合が10%以上の有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	49 (100%)	47 (95.9%)
疲労	27 (55.1%)	18 (36.7%)
高血糖	26 (53.1%)	4 (8.2%)
リンパ球数減少	22 (44.9%)	10 (20.4%)
悪心	21 (42.9%)	8 (16.3%)
高血圧	21 (42.9%)	0
頭痛	21 (42.9%)	4 (8.2%)
咳嗽	20 (40.8%)	2 (4.1%)
貧血	18 (36.7%)	8 (16.3%)
嘔吐	18 (36.7%)	2 (4.1%)
呼吸困難	16 (32.7%)	3 (6.1%)
便秘	16 (32.7%)	2 (4.1%)
白血球数減少	15 (30.6%)	9 (18.4%)
関節痛	14 (28.6%)	7 (14.3%)
四肢痛	14 (28.6%)	3 (6.1%)
発疹	14 (28.6%)	10 (20.4%)
下痢	13 (26.5%)	6 (12.2%)
不眠症	13 (26.5%)	2 (4.1%)
低ナトリウム血症	12 (24.5%)	5 (10.2%)
発熱	12 (24.5%)	6 (12.2%)
不安	12 (24.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (22.4%)	9 (18.4%)
食欲減退	11 (22.4%)	5 (10.2%)
背部痛	11 (22.4%)	1 (2.0%)
浮動性めまい	11 (22.4%)	3 (6.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.4%)	5 (10.2%)
腹痛	10 (20.4%)	2 (4.1%)
インフルエンザ様疾患	9 (18.4%)	3 (6.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (18.4%)	2 (4.1%)
体重減少	9 (18.4%)	4 (8.2%)
アレルギー性鼻炎	8 (16.3%)	3 (6.1%)
筋肉痛	8 (16.3%)	5 (10.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (16.3%)	5 (10.2%)
体重増加	8 (16.3%)	1 (2.0%)
低血糖	8 (16.3%)	0
うつ病	7 (14.3%)	0
低カリウム血症	7 (14.3%)	2 (4.1%)
低リン血症	7 (14.3%)	1 (2.0%)
皮膚乾燥	7 (14.3%)	1 (2.0%)
ざ瘡様皮膚炎	6 (12.2%)	5 (10.2%)
そう痒症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2%)	5 (10.2%)
悪寒	6 (12.2%)	2 (4.1%)
血小板数減少	6 (12.2%)	4 (8.2%)
口腔咽頭痛	6 (12.2%)	2 (4.1%)
好中球数減少	6 (12.2%)	4 (8.2%)
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
上気道感染	6 (12.2%)	1 (2.0%)
低カルシウム血症	6 (12.2%)	0
洞性頻脈	6 (12.2%)	1 (2.0%)
斑状丘疹状皮疹	6 (12.2%)	5 (10.2%)
非心臓性胸痛	6 (12.2%)	2 (4.1%)
鼻閉	6 (12.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_P10_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:51 Page 1 of 2

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
ほてり	5 (10.2%)	4 (8.2%)
血中ビリルビン増加	5 (10.2%)	4 (8.2%)
甲状腺機能低下症	5 (10.2%)	3 (6.1%)
高カリウム血症	5 (10.2%)	1 (2.0%)
脱水	5 (10.2%)	1 (2.0%)
洞性徐脈	5 (10.2%)	0
頻脈	5 (10.2%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	5 (10.2%)	0
疼痛	5 (10.2%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_P10_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:51 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aerel_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（表 2.7.6.2.1.1-1）。

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 2.7.4.2.1.1.1-2）。

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（表 2.7.6.2.1.1-2）。

表 2.7.4.2.1.1.1-2 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

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
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
器官別大分類（SOC）
基本語（PT）
［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-2 を改変］

表 2.7.4.2.1.1.1-3 発現割合が10%以上の治験薬との因果関係ありの有害事象の要約（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									
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	4	0	0	0	4	20.0	0.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	2	0	2	0	4	20.0	10.0	10.0	0.0
好中球数減少	0	4	0	0	4	20.0	20.0	0.0	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
血液およびリンパ系障害									
貧血	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害									
筋肉痛	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0

MedDRA v25.1
［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7 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%）であった。

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（表 2.7.4.2.1.1.1-4）。

GO29664試験の18歳未満の安全性解析対象集団69例に認められた有害事象の要約を5.3.5.2-3 t_ae_byage_AGE18_SE に，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約を5.3.5.2-3 t_ae_ctc_3cat_byage_SE_REL に示す。

18歳未満の安全性解析対象集団69例で，有害事象は67例（97.1%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱29例（42.0%），疲労21例（30.4%），嘔吐19例（27.5%），貧血20例（29.0%），咳嗽18例（26.1%），便秘17例（24.6%），食欲減退16例（23.2%）及び下痢15例（21.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-4 いずれかの年齢集団で発現割合が10%以上の有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	Adverse Events					Related Adverse Events				
MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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%)	28 (96.6%)	37 (97.4%)	18 (100%)	85 (97.7%)	0	21 (72.4%)	19 (50.0%)	17 (94.4%)	57 (65.5%)
発熱	0	11 (37.9%)	18 (47.4%)	7 (38.9%)	36 (41.4%)	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	6 (6.9%)
疲労	0	10 (34.5%)	11 (28.9%)	10 (55.6%)	31 (35.6%)	0	6 (20.7%)	2 (5.3%)	9 (50.0%)	17 (19.5%)
便秘	0	8 (27.6%)	9 (23.7%)	12 (66.7%)	29 (33.3%)	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	6 (6.9%)
貧血	1 (50.0%)	10 (34.5%)	9 (23.7%)	5 (27.8%)	25 (28.7%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	4 (22.2%)	8 (9.2%)
咳嗽	1 (50.0%)	7 (24.1%)	10 (26.3%)	4 (22.2%)	22 (25.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
嘔吐	0	7 (24.1%)	12 (31.6%)	2 (11.1%)	21 (24.1%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
下痢	0	9 (31.0%)	6 (15.8%)	4 (22.2%)	19 (21.8%)	0	4 (13.8%)	0	3 (16.7%)	7 (8.0%)
食欲減退	1 (50.0%)	9 (31.0%)	6 (15.8%)	2 (11.1%)	18 (20.7%)	0	5 (17.2%)	0	2 (11.1%)	7 (8.0%)
頭痛	0	6 (20.7%)	6 (15.8%)	6 (33.3%)	18 (20.7%)	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)
腹痛	0	5 (17.2%)	6 (15.8%)	6 (33.3%)	17 (19.5%)	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
悪心	0	5 (17.2%)	7 (18.4%)	3 (16.7%)	15 (17.2%)	0	2 (6.9%)	0	3 (16.7%)	5 (5.7%)
リンパ球数減少	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	3 (16.7%)	11 (12.6%)	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	7 (8.0%)
四肢痛	0	5 (17.2%)	5 (13.2%)	1 (5.6%)	11 (12.6%)	0	0	0	0	0
背部痛	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	4 (22.2%)	11 (12.6%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
白血球数減少	0	5 (17.2%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)
鼻炎	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	0	0	0	0
関節痛	0	5 (17.2%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	9 (10.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
胸痛	0	1 (3.4%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
頻脈	0	1 (3.4%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_P10_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:12

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
そう痒症	0	3 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)
血小板減少症	0	3 (10.3%)	4 (10.5%)	1 (5.6%)	8 (9.2%)	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
血小板数減少	0	3 (10.3%)	4 (10.5%)	1 (5.6%)	8 (9.2%)	0	0	3 (7.9%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
体重減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	8 (9.2%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)
低ナトリウム血症	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	3 (16.7%)	8 (9.2%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
頚部痛	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
血中クレアチニン増加	0	3 (10.3%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	7 (8.0%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
呼吸困難	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
好中球数減少	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
低カリウム血症	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	7 (8.0%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
疼痛	0	5 (17.2%)	2 (5.3%)	0	7 (8.0%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	0	6 (6.9%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	2 (6.9%)	4 (10.5%)	0	6 (6.9%)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
腫瘍疼痛	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	5 (5.7%)	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)
不安	0	0	3 (7.9%)	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
無力症	0	3 (10.3%)	0	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)
高カリウム血症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高血圧	0	0	2 (5.3%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
アミラーゼ増加	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)
感覚鈍麻	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
鼻出血	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
肺感染	1 (50.0%)	0	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_P10_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:12

［5.3.5.3-1 aerel_P10_SE_GO29664 を再掲］

2.7.4.2.1.1.2 Grade 3以上の有害事象

1) NCI 試験

NCI 試験では，Grade 4及び Grade 5の有害事象は認められなかった。

発現割合が10%以上の有害事象の重症度別の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-1に，Grade 3以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-2に示す。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 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］

表 2.7.4.2.1.1.2-2 Grade 3以上の有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

G3-5 Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	27 (55.1%)	6 (12.2%)
高血圧	3 (6.1%)	0
四肢痛	3 (6.1%)	1 (2.0%)
体重増加	3 (6.1%)	0
リンパ球数減少	2 (4.1%)	0
回転性めまい	2 (4.1%)	1 (2.0%)
筋力低下	2 (4.1%)	0
高血糖	2 (4.1%)	0
頭痛	2 (4.1%)	0
肺炎	2 (4.1%)	0
貧血	2 (4.1%)	1 (2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
アミラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
ストレス	1 (2.0%)	0
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
医療処置	1 (2.0%)	0
下肢骨折	1 (2.0%)	0
下痢	1 (2.0%)	1 (2.0%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0%)	0
関節痛	1 (2.0%)	0
気胸	1 (2.0%)	0
傾眠	1 (2.0%)	0
骨折	1 (2.0%)	0
失神寸前の状態	1 (2.0%)	0
腫瘍疼痛	1 (2.0%)	0
小腸閉塞	1 (2.0%)	0
上肢骨折	1 (2.0%)	1 (2.0%)
食欲減退	1 (2.0%)	0
心房細動	1 (2.0%)	0
精神状態変化	1 (2.0%)	0
脊髄圧迫	1 (2.0%)	0
虫垂炎	1 (2.0%)	0
低リン血症	1 (2.0%)	0
低酸素症	1 (2.0%)	0
尿路感染	1 (2.0%)	0
妊娠	1 (2.0%)	0
脳血管発作	1 (2.0%)	0
脳浮腫	1 (2.0%)	0
敗血症	1 (2.0%)	0
肺塞栓症	1 (2.0%)	0
肺出血	1 (2.0%)	0
肺臓炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
発熱	1 (2.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
疲労	1 (2.0%)	0
不全片麻痺	1 (2.0%)	0
閉塞性気道障害	1 (2.0%)	0
放射線壊死	1 (2.0%)	0
喘息	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_G35_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:55 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_G35_SE_ML39345 を再掲］

2) ALBERT 試験

ALBERT 試験では，Grade 4及び Grade 5の有害事象は認められなかった。

Grade 3の有害事象は6例（30.0%）に認められた。認められた Grade 3の有害事象は，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（表 2.7.6.2.1.1-1）。

3) GO29664 試験

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を表 2.7.4.2.1.1.2-3に，Grade 3以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1.2-4に示す。

表 2.7.4.2.1.1.2-3 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］

表 2.7.4.2.1.1.2-4 Grade 3以上の有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

G3-5 Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	1 (50.0%)	17 (58.6%)	22 (57.9%)	11 (61.1%)	51 (58.6%)	0	8 (27.6%)	4 (10.5%)	8 (44.4%)	20 (23.0%)
貧血	1 (50.0%)	8 (27.6%)	6 (15.8%)	4 (22.2%)	19 (21.8%)	0	1 (3.4%)	0	4 (22.2%)	5 (5.7%)
リンパ球数減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)
医療機器関連感染	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	0	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
好中球数減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	0	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	0	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
血小板数減少	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	0	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
疼痛	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	0	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)
食欲減退	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
嘔吐	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

G3-5 Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
胸水	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
呼吸困難	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
好中球減少症	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
四肢痛	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
脱水	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
発熱	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
ファンコニー症候群	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
各種物質毒性	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
関節痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

G3-5 Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
気胸	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
頚部痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
激越	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高血糖	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
出血性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
術後膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水頭症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

G3-5 Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
切開部位膿瘍	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
大腸閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
第６脳神経障害	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
胆汁うっ滞	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
頭痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿道炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
肺感染	1 (50.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
発疹	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
疲労	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹水	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
腹部膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

［5.3.5.3-1 aerel_G35_SE_GO29664 を再掲］

GO29664試験の18歳未満の安全性解析対象集団69例に認められた有害事象の Grade 別の要約を5.3.5.2-3 t_ae_ctc_3cat_byage_SE に，治験薬との因果関係を否定できない有害事象の Grade 別の要約を5.3.5.2-3 t_ae_ctc_3cat_byage_SE_REL に示す。

2.7.4.2.1.2 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）。

死亡例の一覧を5.3.5.2-2 l_dd_AP_01SEP2021_39345に示した。死亡に至った個別症例の詳細は5.3.5.2-2 1.1 NARRATIVES FOR PARTICIPANTS WHO DIED DURING THE STUDY に示した。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Atezolizumab (N=49)
Total number of deaths	2 (4.1%)
Primary cause of death	
n	2
MALIGNANT DISEASE	2 (4.1%)
Days from last study drug administration	
n	2
>30 days	2 (4.1%)
Primary cause by days from last study drug administration	
>30 days	
n	2
MALIGNANT DISEASE	2 (4.1%)

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_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_dd_SE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 0:51 Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 Table 12 を再掲］

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）。

死亡した患者を含む患者一覧を5.3.5.2-1 Listing 16.2.6g に示した。

表 2.7.4.2.1.2-2　死亡の要約（ALBERT 試験，全患者集団）

In all registered patients (n=21)

Cause of death	Number of pts.
All registered patients	21
All deaths	3
≤30 days from last study treatment/safety visit	0
Primary cause of death	
Adverse event	0
Disease progression	3
Protocol treatment	0
Unknown	0
Other	0

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-20 を再掲］

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）。
死亡例の一覧を5.3.5.2-3 l_dd_IT に示した。

表 2.7.4.2.1.2-3　死亡の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Deaths by Category, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29664

	COHORT 1 (N=11)	COHORT 2 (N=9)	COHORT 3 (N=11)	COHORT 4 (N=3)	COHORT 5 (N=10)	COHORT 6 (N=12)	COHORT 7 (N=10)	COHORT 8 (N=10)	COHORT 9 (N=4)	COHORT 10 (N=5)
Cause of Death Category										
n	6	4	7	2	9	8	9	8	3	4
PROGRESSION OF DISEASE	6 (54.5%)	2 (22.2%)	7 (63.6%)	2 (66.7%)	9 (90.0%)	8 (66.7%)	9 (90.0%)	8 (80.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)
OTHER	0	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Please refer to Listing of Patient Deaths about cause of death category: "Other".
Cohort 1 : EWING SARCOMA; Cohort 2 : HODGKIN LYMPHOMA; Cohort 3 : NEUROBLASTOMA; Cohort 4 : NON HODGKIN LYMPHOMA; Cohort 5 : NON-RHABDOMYOSARCOMA SOFT TISSUE SARCOMA; Cohort 6 : OSTEOSARCOMA; Cohort 7 : RHABDOMYOSARCOMA ; Cohort 8 : WILMS TUMOR; Cohort 9 : OTHER TUMOR TYPES WITH DOCUMENTED PD-L1 EXPRESSION; Cohort 10 : OTHER TUMOR TYPES WITHOUT DOCUMENTED PD-L1 EXPRESSION; Cohort 11 : RHABDOID TUMOR; Cohort 12 : ATYPICAL TERATOID RHABDOID TUMOR.
Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_dd_IT_BYCHRT.out
15AUG2018 23:12　Page 1 of 2

Deaths by Category, Intent-to-Treat Patients
Protocol: GO29664

	COHORT 11 (N=2)	COHORT 12 (N=3)	All (N=90)
Cause of Death Category			
n	2	2	64
PROGRESSION OF DISEASE	2 (100.0%)	2 (66.7%)	62 (68.9%)
OTHER	0	0	2 (2.2%)

Please refer to Listing of Patient Deaths about cause of death category: "Other".
Cohort 1 : EWING SARCOMA; Cohort 2 : HODGKIN LYMPHOMA; Cohort 3 : NEUROBLASTOMA; Cohort 4 : NON HODGKIN LYMPHOMA; Cohort 5 : NON-RHABDOMYOSARCOMA SOFT TISSUE SARCOMA; Cohort 6 : OSTEOSARCOMA; Cohort 7 : RHABDOMYOSARCOMA ; Cohort 8 : WILMS TUMOR; Cohort 9 : OTHER TUMOR TYPES WITH DOCUMENTED PD-L1 EXPRESSION; Cohort 10 : OTHER TUMOR TYPES WITHOUT DOCUMENTED PD-L1 EXPRESSION; Cohort 11 : RHABDOID TUMOR; Cohort 12 : ATYPICAL TERATOID RHABDOID TUMOR.
Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_dd_IT_BYCHRT.out
15AUG2018 23:12　Page 2 of 2

［5.3.5.2-3 t_dd_IT_BYCHRT を再掲］

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1)　NCI 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。また，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.2-2 l_ae_SER_SE_01SEP2021_39345に，重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.2-2 1.2 NARRATIVES FOR PARICIPANTS WHO EXPERIENCED SERIOUS ADVERSE EVENTS に示した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Serious Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	20 (40.8%)	4 (8.2%)
四肢痛	2 (4.1%)	0
肺炎	2 (4.1%)	0
肺出血	2 (4.1%)	0
疲労	2 (4.1%)	1 (2.0%)
医療処置	1 (2.0%)	0
下肢骨折	1 (2.0%)	0
回転性めまい	1 (2.0%)	1 (2.0%)
咳嗽	1 (2.0%)	0
気胸	1 (2.0%)	0
胸水	1 (2.0%)	0
血腫	1 (2.0%)	0
呼吸困難	1 (2.0%)	0
高血圧	1 (2.0%)	0
骨折	1 (2.0%)	0
腫瘍疼痛	1 (2.0%)	0
小腸閉塞	1 (2.0%)	0
上肢骨折	1 (2.0%)	1 (2.0%)
心房細動	1 (2.0%)	0
精神状態変化	1 (2.0%)	0
脊髄圧迫	1 (2.0%)	0
虫垂炎	1 (2.0%)	0
低リン血症	1 (2.0%)	0
低酸素症	1 (2.0%)	0
頭痛	1 (2.0%)	0
脳血管発作	1 (2.0%)	0
敗血症	1 (2.0%)	0
肺塞栓症	1 (2.0%)	0
肺臓炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
発熱	1 (2.0%)	0
非心臓性胸痛	1 (2.0%)	0
腹痛	1 (2.0%)	0
複視	1 (2.0%)	0
閉塞性気道障害	1 (2.0%)	0
便秘	1 (2.0%)	0
放射線壊死	1 (2.0%)	0
喀血	1 (2.0%)	0
嚥下障害	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:53 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_ML39345 を再掲］

2) ALBERT 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-2に示す。また，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.2-1 Listing 14.3.2b に，重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.2-1 12.3.2.2項に示した。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

Serious Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: NCCH1907

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=20)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (15.0%)	2 (10.0%)
肝機能異常	1 (5.0%)	1 (5.0%)
癌疼痛	1 (5.0%)	0
甲状腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)
耳下腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)
心不全	1 (5.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE_NCCH1907.out
27DEC2023 19:03 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_NCCH1907 を再掲］

3) GO29664 試験

重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-3に示す。また，重篤な有害事象の一覧を5.3.5.2-3 l_ae_ser_SE に，重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.5.2-3 1.2 NARRATIVES FOR THE PATIENTS WHO EXPERIENCED SERIOUS ADVERSE EVENTS に示した。

表 2.7.4.2.1.3-3 重篤な有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Serious Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	1 (50.0%)	10 (34.5%)	14 (36.8%)	6 (33.3%)	31 (35.6%)	0	5 (17.2%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)
発熱	0	0	3 (7.9%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
医療機器関連感染	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
胸水	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
胸痛	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
脱水	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
疼痛	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
気胸	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
激越	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
骨痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
出血性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
術後膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水頭症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
切開部位膿瘍	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:14

Serious Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
側腹部痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
大腸閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
第６脳神経障害	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
胆汁うっ滞	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
頭痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
肺感染	1 (50.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
疲労	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
貧血	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
腹部膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:14

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_GO29664 を再掲］

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 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の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Atezolizumab Discontinuation by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	0
骨折	1 (2.0%)	0
腫瘍疼痛	1 (2.0%)	0
妊娠	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSC_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:54 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE_ML39345 を再掲］

2) ALBERT 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-2に，治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約を5.3.5.2-1 Table 14.3.1-10に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-2 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（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
内分泌障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
バセドウ病	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
胃腸障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
悪心	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
Any AE	1	2	0	0	3	15.0	10.0	0.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5 を再掲］

3) GO29664 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-3に示す。

表 2.7.4.2.1.4.1-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Atezolizumab Discontinuation by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	Adverse Events					Related Adverse Events				
MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	1 (50.0%)	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
ファンコニー症候群	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
肺感染	1 (50.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSC_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:15

［5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE_GO29664 を再掲］

2.7.4.2.1.4.2 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の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-1に示す。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Atezolizumab Dose Interruption by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	15 (30.6%)	6 (12.2%)
四肢痛	2 (4.1%)	1 (2.0%)
肺臓炎	2 (4.1%)	2 (4.1%)
そう痒症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アミラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
インフルエンザ	1 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.0%)	0
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ワクチン接種部位反応	1 (2.0%)	0
悪心	1 (2.0%)	0
医療処置	1 (2.0%)	0
下肢骨折	1 (2.0%)	0
回転性めまい	1 (2.0%)	1 (2.0%)
咳嗽	1 (2.0%)	0
気胸	1 (2.0%)	0
筋力低下	1 (2.0%)	0
血腫	1 (2.0%)	0
上気道感染	1 (2.0%)	0
上肢骨折	1 (2.0%)	1 (2.0%)
精神状態変化	1 (2.0%)	0
脳血管発作	1 (2.0%)	0
肺塞栓症	1 (2.0%)	0
肺出血	1 (2.0%)	0
非心臓性胸痛	1 (2.0%)	0
不全片麻痺	1 (2.0%)	0
副腎機能不全	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	1 (2.0%)	0
閉塞性気道障害	1 (2.0%)	0
嘔吐	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSI_SE_ML39345.out
17SEP2024 15:47 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSI_SE_ML39345 を再掲］

2) ALBERT 試験

治験薬の休薬に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-2に，治験薬の休薬に至った治験薬との因果関係を否定できない有害事象の要約を5.3.5.2-1 Table 14.3.1-9に示す。

表 2.7.4.2.1.4.2-2 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（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	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
心臓障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
心不全	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
内分泌障害	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
発熱	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
肝機能異常	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
耳下腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	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）	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
癌疼痛	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
Any AE	0	0	4	0	4	20.0	20.0	20.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4 を再掲］

3) GO29664 試験

治験薬の休薬に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-3に示す。

表 2.7.4.2.1.4.2-3 治験薬の休薬に至った有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Adverse Events Leading to Atezolizumab Dose Interruption by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	0	3 (10.3%)	5 (13.2%)	1 (5.6%)	9 (10.3%)	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
咳嗽	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
肺臓炎	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
発熱	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
切開部位膿瘍	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
大腸閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
便秘	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSM_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:15

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSM_SE_GO29664 を再掲］

2.7.4.2.1.5 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
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

以下に，NCI 試験及び ALBERT 試験で認められた本剤の注目すべき有害事象を事象群別に示す。

2.7.4.2.1.5.1 間質性肺疾患

表 2.7.4.2.1.5.1-1 間質性肺疾患の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	3 (6.1%)	1 (5.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	0
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	1 (2.0%)	0
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	0	1 (5.0%)
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	2 (4.1%)	1 (5.0%)

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.2 肝機能障害・肝炎

表 2.7.4.2.1.5.2-1 肝機能障害・肝炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	12 (24.5%)	6 (30.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	1 (5.0%)
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	0	1 (5.0%)
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	0	0
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	0	2 (10.0%)

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.3 下痢

表 2.7.4.2.1.5.3-1 下痢の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	13 (26.5%)	0
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	0
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	0	0
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	0	0
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	0	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.4 膵炎

表 2.7.4.2.1.5.4-1 膵炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	2 (4.1%)	0
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	0
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	0	0
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	0	0
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	1 (2.0%)	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.5 甲状腺機能障害

表 2.7.4.2.1.5.5-1 甲状腺機能障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	19 (38.8%)	3 (15.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	0	1 (5.0%)
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	0	1 (5.0%)
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	0	1 (5.0%)
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	0	1 (5.0%)

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.6 副腎機能障害

表 2.7.4.2.1.5.6-1 副腎機能障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	4 (8.2%)	1 (5.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	0	0
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	0	0
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	0	0
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	1 (2.0%)	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.7 脳炎・髄膜炎

表 2.7.4.2.1.5.7-1 脳炎・髄膜炎の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	2 (4.1%)	0
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	0	0
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	0	0
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	0	0
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	0	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

なお，上記の「脳炎・髄膜炎」の集計に用いた定義の他に，NCI 試験で急性弛緩性脊髄炎（PT），脊髄炎（PT），横断性脊髄炎（PT），非感染性脊髄炎（PT）及び傍腫瘍性脊髄症（PT，いずれも MedDRA v24.0），ALBERT 試験で急性弛緩性脊髄炎（PT），脊髄炎

（PT），横断性脊髄炎（PT），非感染性脊髄炎（PT），傍腫瘍性脊髄症（PT）及び急性壊死性脊髄炎（PT，いずれも MedDRA v25.1）の発現有無を確認した。いずれの試験でも，当該有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.8 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

表 2.7.4.2.1.5.8-1 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	1 (5.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	0	0
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	0	0
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	0	0
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	0	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.9 重度の皮膚障害

表 2.7.4.2.1.5.9-1 重度の皮膚障害の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	26 (53.1%)	6 (30.0%)
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	0
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	0	0
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	0	0
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	1 (2.0%)	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.10 溶血性貧血

表 2.7.4.2.1.5.10-1 溶血性貧血の要約（NCI 試験及び ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

	NCI 試験	ALBERT 試験
N	49	20
本剤の注目すべき有害事象の要約	1 (2.0%)	0
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約	0	0
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	0	0
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	0	0
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	0	0

NCI 試験，ALBERT 試験とも，治験実施中に有害事象で死亡した患者はいなかった。

［表 2.7.4.7.1.1.1-1，表 2.7.4.7.1.1.1-2，表 2.7.4.7.1.1.1-4，表 2.7.4.7.1.1.1-5，表 2.7.4.7.1.1.1-6，表 2.7.4.7.1.1.2-1，表 2.7.4.7.1.1.2-3，表 2.7.4.7.1.1.2-4 及び表 2.7.4.7.1.1.2-5 を改変］

2.7.4.2.1.5.11 その他の本剤の注目すべき有害事象

NCI 試験及び ALBERT 試験いずれでも，本剤の注目すべき有害事象のうち硬化性胆管炎，大腸炎，1型糖尿病，下垂体機能障害，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，Infusion reaction，心筋炎，免疫性血小板減少性紫斑病及び血球貪食症候群に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.2項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1) NCI 試験

全般的に，治験薬投与中，臨床検査値の，臨床的意義のある推移（ベースライン時に Grade 0，1，2であり，ベースライン後に Grade 3又は4となる変化）は，少数の患者にのみ認められた。

発現割合が5%以上であった臨床的意義のある推移は，リンパ球数（絶対値）の低値，アミラーゼ高値，カルシウム高値，トリアシルグリセロールリパーゼ高値，マグネシウム高値，尿酸高値及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長であった。

2) ALBERT 試験

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は5.3.5.2-1 12.2項及び12.3項に記載した。

3) GO29664 試験

臨床検査値の，臨床的意義のある推移の要約を表 2.7.4.3-1に示す。

臨床的意義のある推移は，少数の患者にのみ認められた。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値の，臨床的意義のあるベースラインからの推移の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Lab Category	Lab Test Name	Direction	All Patients (N=87)
HEMATOLOGY	Hemoglobin	HIGH	0
		LOW	17 (19.5%)
	Lymphocytes Abs	HIGH	2 (2.3%)
		LOW	20 (26.0%)
	Neutrophils, Total, Abs	LOW	9 (10.3%)
	Platelet	LOW	6 (7.1%)
	White Blood Cell Count	HIGH	0
		LOW	9 (10.5%)

Missing laboratory test grades were excluded from analysis.
Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug.
For each cell, the denominator is the number of patients with baseline values with NCI-CTCAE Grade 0-2 in the specified direction of abnormality.

Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018
Program:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_lb_sabn.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_lb_sabn_SE_BYCHRT.out
15AUG2018 23:50
Extracted from: t_lb_sabn_SE_BYCHRT

Lab Category	Lab Test Name	Direction	All Patients (N=87)
CHEMISTRY	Albumin	LOW	1 (1.2%)
	Alkaline Phosphatase	HIGH	2 (2.3%)
	Amylase	HIGH	1 (2.4%)
	Bilirubin	HIGH	2 (2.4%)
	Calcium	HIGH	0
		LOW	3 (3.5%)
	Creatinine	HIGH	5 (5.7%)
	Glucose	LOW	0
	Magnesium	HIGH	2 (2.4%)
		LOW	1 (1.2%)
	Phosphorus	LOW	5 (6.2%)
	Potassium	HIGH	1 (1.1%)
		LOW	5 (5.8%)
	SGOT/AST	HIGH	3 (3.5%)
	SGPT/ALT	HIGH	6 (7.0%)
	Sodium	HIGH	1 (1.1%)
		LOW	4 (4.6%)
	Triacylglycerol Lipase	HIGH	1 (2.6%)

Missing laboratory test grades were excluded from analysis.
Baseline is the patient's last observation prior to initiation of study drug.
For each cell, the denominator is the number of patients with baseline values with NCI-CTCAE Grade 0-2 in the specified direction of abnormality.

Data Cut-off: Apr 2 2018; Data Extraction: May 2 2018

Program:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/program/t_lb_sabn.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CSR/prod/output/t_lb_sabn_SE_BYCHRT.out
15AUG2018 23:50
Extracted from: t_lb_sabn_SE_BYCHRT

ALT＝alanine aminotransferase; AST＝aspartate aminotransferase; SGOT＝serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGPT＝serum glutamic-pyruvic transaminase.

［5.3.5.2-3 Table 27 及び Table 28 を再掲］

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) NCI 試験

ベースライン時に異常が認められなかった患者の，バイタルサインの異常値の要約を表2.7.4.4-1に示す。

NCI 試験では21例（42.9%）の患者に，有害事象として高血圧が認められた（表2.7.4.2.1.1.1-1）。

表 2.7.4.4-1 ベースライン時に異常が認められなかった患者の，バイタルサインの異常値の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Vital Signs Outside Normal Limits Among Subjects Without Abnormality at Baseline, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

Assessment	Direction of Abnormality	Atezolizumab (N=49)
Diastolic Blood Pressure	Low	23/37 (62.2%)
	High	18/40 (45.0%)
Systolic Blood Pressure	Low	6/48 (12.5%)
	High	28/42 (66.7%)
Pulse Rate	Low	15/47 (31.9%)
	High	17/42 (40.5%)
Respiratory Rate	Low	0/49
	High	8/49 (16.3%)
Temperature	Low	27/36 (75.0%)
	High	12/49 (24.5%)

Table entries provide the number of patients with a during-treatment assessment abnormality in the direction specified among patients without abnormality at baseline.
Abnormalities reported in patients with missing baseline values are included.
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_vs_abn.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CSR/prod/output/t_vs_abn_SE_01SEP2021_39345.out
16DEC2021 1:17 Page 1 of 1

［5.3.5.2-2 t_vs_abn_SE_01SEP2021_39345 を再掲］

2) ALBERT 試験

有害事象として報告されたバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の異常変動は5.3.5.2-1 12.2項及び12.3項に記載した。

3) GO29664 試験

GO29664試験では，治験中のバイタルサインのデータを収集していたが，データは clinical database に含まれなかった。バイタルサインに関連する有害事象を5.3.5.2-3 5.14.1項に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

1) NCI 試験

NCI 試験で，有害事象のプロファイルは性別及び人種別の各部分集団で同様であり，試験全体での有害事象のプロファイルと類似していた。

NCI 試験に登録された17歳以下の患者2例では，本剤は概ね忍容であった。1例で疲労が重篤な有害事象（本剤との因果関係あり）として報告された。

2) ALBERT 試験

ALBERT 試験では，年齢，性別等の内因性要因に関する部分集団解析を実施していない。

3) GO29664 試験

GO29664試験の年齢群別の有害事象の分析を5.3.5.2-3 10項に記載した。

全体として，小児患者での本剤の安全性プロファイルは，成人患者での本剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており，検討した小児集団で新たな安全性シグナルは特定され

なかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験では，喫煙や飲酒等の外因性要因に関する部分集団解析を実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験では，薬物間相互作用試験を実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

NCI 試験の1例（2.0%）の患者に妊娠が認められた（5.3.5.2-2 5.2.3.2項）。

妊婦及び授乳中の女性を対象とした比較対照試験は実施されておらず，妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性は確立されていない。また，海外及び国内で実施されたいずれの治験でも妊婦及び授乳中の女性は患者から除外したため，安全性の検討はできなかった。

いくつかの非臨床試験において programmed death-ligand 1（PD-L1）/ programmed death 1（PD-1）経路が母体／胎児間の免疫寛容成立に必須であることが示されており，本剤投与による PD-L1/PD-1経路の阻害には，胚致死を含むヒト胎児発生に及ぼす安全性リスクの存在が示唆されている。以上のことから，妊娠する可能性のある女性患者には，本剤投与中は適切な避妊法を用いるように指導することが必要である。また，本剤の乳汁中排泄試験は実施していないが，免疫グロブリン G は乳汁中に移行することが知られており，本剤の授乳婦への投与に関しては注意が必要である。

2.7.4.5.5 過量投与

NCI 試験，ALBERT 試験及び GO29664試験では，本剤の過量投与に関する情報は得られなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでに実施された臨床試験で，本剤に対する依存性は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに実施された臨床試験で，本剤の離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに実施された臨床試験で，自動車運転及び機械操作に影響すると考えられる有害事象に関し，対照群と比較して本剤群で明らかに発現割合が高い事象は認められていない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 海外における市販後の使用経験

世界における本剤の市販後データを最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）を元に記載した。

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。

2.7.4.6.2 推定使用患者数

推定使用患者数は，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。1患者あたりの平均投与量は，承認用法・用量に基づき，2週間ごとに840 mg 又は3週間ごとに1200 mg を疾患進行まで継続したと仮定した。投与継続期間は，各適応の臨床試験の結果より推定した。

以上の仮定に基づき算出した結果，本剤の推定使用患者数は433,872人であった。内訳を表 2.7.4.6.2-1に示す。

表 2.7.4.6.2-1 本剤の推定使用患者数

Indication	Gender		Age			Dose		Formulation	Region			
	Male	Female	2 to16	>16 to 65	>65	840 mg Q2W	1200 mg Q3W	IV	EEA	U.S.	Japan	RoW
mUC	[redacted]											
2L+ NSCLC	[redacted]											
1L NSCLC	[redacted]											
TNBC[a]	[redacted]											
SCLC	[redacted]											
HCC	[redacted]											
eNSCLC	[redacted]											

1L = first-line; 2L+ = second-line or later; EEA = European Economic Area; eNSCLC = early-stage non-small cell lung cancer; HCC = hepatocellular carcinoma; IV = intravenous; mUC = metastatic urothelial carcinoma; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q3W = every 3 weeks; RoW = Rest of World; SCLC = small cell lung cancer; TNBC = triple-negative breast cancer; U.S. = United States.

Notes:

Rounding errors may be introduced during segment splits.

Melanoma and eTNBC patient exposure was very limited during this time period and has not been quantified.

a 1L PD-L1+ mTNBC

[5.3.6-1 Table 4 を改変]

2.7.4.6.3 有害事象

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に示す。報告件数の多かった SOC 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。

表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの本剤の累積有害事象報告

SOC	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources*
	serious	non-serious	total	serious
	cum.	cum.	cum.	cum.
Infections and infestations	1297	389	1686	2105
Neoplasms	929	121	1050	1034

SOC	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources*
	serious	non-serious	total	serious
	cum.	cum.	cum.	cum.
benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				
Blood and lymphatic system disorders	1448	375	1823	1433
Immune system disorders	243	94	337	86
Endocrine disorders	727	1101	1828	275
Metabolism and nutrition disorders	593	606	1199	792
Psychiatric disorders	93	185	278	130
Nervous system disorders	1157	1053	2210	856
Eye disorders	152	181	333	65
Ear and labyrinth disorders	22	32	54	31
Cardiac disorders	786	96	882	454
Vascular disorders	451	481	932	472
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1767	893	2660	1589
Gastrointestinal disorders	1742	1850	3592	1452
Hepatobiliary disorders	1243	400	1643	607
Skin and subcutaneous tissue disorders	741	2174	2915	232
Musculoskeletal and connective tissue disorders	399	1008	1407	287
Renal and urinary disorders	945	633	1578	662
Pregnancy, puerperium and	0	1	1	0

SOC	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources*
	serious	non-serious	total	serious
	cum.	cum.	cum.	cum.
perinatal conditions				
Reproductive system and breast disorders	19	53	72	27
Congenital, familial and genetic disorders	7	8	15	9
General disorders and administration site conditions	1890	7051	8941	4400
Investigations	984	1951	2935	1543
Injury, poisoning and procedural complications	625	6469	7094	538
Surgical and medical procedures	35	34	69	47
Social circumstances	5	3	8	13
Product issues	2	67	69	16
Total	18302	27309	45611	19155

cum. = cumulative

* This does not include interventional clinical trials

[5.3.6-1 Appendix 2B を改変]

2.7.4.6.4 市販後データの結論

最新の PBRER 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。

2.7.4.7 付録
2.7.4.7.1 要約表
2.7.4.7.1.1 本剤の注目すべき有害事象の要約
2.7.4.7.1.1.1 本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験）

表 2.7.4.7.1.1.1-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	44 (89.8%)	39 (79.6%)
重度の皮膚障害		
Total number of patients with at least one adverse event	26 (53.1%)	18 (36.7%)
発疹	14 (28.6%)	10 (20.4%)
皮膚乾燥	7 (14.3%)	1 (2.0%)
そう痒症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
斑状丘疹状皮疹	6 (12.2%)	5 (10.2%)
錯感覚	3 (6.1%)	0
湿疹	3 (6.1%)	0
医療機器使用部位発疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
感覚鈍麻	1 (2.0%)	0
紅斑	1 (2.0%)	1 (2.0%)
挫傷	1 (2.0%)	0
接触皮膚炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
熱傷	1 (2.0%)	0
皮膚剥脱	1 (2.0%)	1 (2.0%)
放射線皮膚損傷	1 (2.0%)	0
薬疹	1 (2.0%)	0
甲状腺機能障害		
Total number of patients with at least one adverse event	19 (38.8%)	16 (32.7%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (16.3%)	5 (10.2%)
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
甲状腺機能低下症	5 (10.2%)	3 (6.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (6.1%)	3 (6.1%)
サイロキシン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
トリヨードチロニン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
眼球突出症	1 (2.0%)	0
甲状腺炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
甲状腺障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)
遊離サイロキシン減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)
下痢		
Total number of patients with at least one adverse event	13 (26.5%)	6 (12.2%)
下痢	13 (26.5%)	6 (12.2%)
肝機能障害・肝炎		
Total number of patients with at least one adverse event	12 (24.5%)	8 (16.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.4%)	5 (10.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2%)	5 (10.2%)
血中ビリルビン増加	5 (10.2%)	4 (8.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.2%)	4 (8.2%)
好中球数減少	6 (12.2%)	4 (8.2%)
副腎機能障害		
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.2%)	4 (8.2%)
コルチゾール減少	2 (4.1%)	2 (4.1%)
血中コルチコトロピン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副腎機能不全	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:58 Page 1 of 2

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
間質性肺疾患		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.1%)	3 (6.1%)
肺臓炎	3 (6.1%)	3 (6.1%)
脳炎・髄膜炎		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	1 (2.0%)
羞明	2 (4.1%)	1 (2.0%)
膵炎		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	2 (4.1%)
アミラーゼ増加	2 (4.1%)	2 (4.1%)
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.0%)	0
溶血性貧血		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0
ヘモグロビン尿	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:58 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aerel_tae_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-2 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.2%)	3 (6.1%)
下痢		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
下痢	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肝機能障害・肝炎		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
間質性肺疾患		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肺臓炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
重度の皮膚障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
膵炎		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アミラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_ML39345.out
27DEC2023 19:00 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_G35_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-3 死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Death by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_FATAL_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:59 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_FATAL_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-4　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（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Serious Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

	Adverse Events	Related Adverse Events
AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49)	Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
間質性肺疾患		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肺臓炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SER_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:59 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_SER_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-5　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（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Atezolizumab Discontinuation by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_DSC_SE_ML39345.out
27DEC2023 19:01 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_DSC_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-6 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（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Atezolizumab Dose Interruption by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.2%)	4 (8.2%)
間質性肺疾患		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	2 (4.1%)
肺臓炎	2 (4.1%)	2 (4.1%)
重度の皮膚障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
そう痒症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副腎機能障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副腎機能不全	1 (2.0%)	1 (2.0%)
膵炎		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	1 (2.0%)
アミラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_DSI_SE_ML39345.out
17SEP2024 15:50 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_DSI_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-7 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	25 (51.0%)	3.0	24.0	67.00	276.0	693.0
発疹	13 (26.5%)	22.0	29.0	347.00	487.0	768.0
皮膚乾燥	7 (14.3%)	67.0	204.0	637.00	693.0	794.0
そう痒症	6 (12.2%)	7.0	22.0	30.00	372.0	988.0
斑状丘疹状皮疹	6 (12.2%)	3.0	3.0	20.00	276.0	811.0
錯感覚	3 (6.1%)	16.0	16.0	27.00	141.0	141.0
湿疹	3 (6.1%)	29.0	29.0	31.00	318.0	318.0
医療機器使用部位発疹	1 (2.0%)	253.0	253.0	253.00	253.0	253.0
感覚鈍麻	1 (2.0%)	477.0	477.0	477.00	477.0	477.0
紅斑	1 (2.0%)	372.0	372.0	372.00	372.0	372.0
挫傷	1 (2.0%)	772.0	772.0	772.00	772.0	772.0
接触皮膚炎	1 (2.0%)	30.0	30.0	30.00	30.0	30.0
熱傷	1 (2.0%)	219.0	219.0	219.00	219.0	219.0
皮膚剥脱	1 (2.0%)	29.0	29.0	29.00	29.0	29.0
放射線皮膚損傷	1 (2.0%)	179.0	179.0	179.00	179.0	179.0
薬疹	1 (2.0%)	532.0	532.0	532.00	532.0	532.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	19 (38.8%)	1.0	43.0	70.00	148.0	651.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (16.3%)	1.0	52.5	98.50	294.5	651.0
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	63.0	64.0	116.50	617.0	685.0
甲状腺機能低下症	5 (10.2%)	1.0	126.0	151.00	295.0	617.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (6.1%)	64.0	64.0	64.00	70.0	70.0
サイロキシン増加	1 (2.0%)	64.0	64.0	64.00	64.0	64.0
トリヨードチロニン増加	1 (2.0%)	64.0	64.0	64.00	64.0	64.0
眼球突出症	1 (2.0%)	43.0	43.0	43.00	43.0	43.0
甲状腺炎	1 (2.0%)	42.0	42.0	42.00	42.0	42.0
甲状腺障害	1 (2.0%)	330.0	330.0	330.00	330.0	330.0
遊離サイロキシン減少	1 (2.0%)	319.0	319.0	319.00	319.0	319.0
下痢						
Total number of patients with at least one adverse event	13 (26.5%)	1.0	17.0	56.00	65.0	563.0
下痢	13 (26.5%)	1.0	17.0	56.00	65.0	563.0
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	12 (24.5%)	15.0	15.0	63.50	211.0	442.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.4%)	15.0	15.0	72.00	275.0	442.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2%)	15.0	15.0	19.50	24.0	406.0
血中ビリルビン増加	5 (10.2%)	15.0	17.0	63.00	275.0	438.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	92.0	92.0	92.00	92.0	92.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.2%)	15.0	21.0	164.00	255.0	364.0
好中球数減少	6 (12.2%)	15.0	21.0	164.00	255.0	364.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.
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/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aefstsum_tae_SE_ML39345.out
27DEC2023 19:01

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
副腎機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	4 (8.2%)	43.0	43.0	94.50	201.5	257.0
コルチゾール減少	2 (4.1%)	43.0	43.0	150.00	257.0	257.0
血中コルチコトロピン増加	1 (2.0%)	43.0	43.0	43.00	43.0	43.0
副腎機能不全	1 (2.0%)	146.0	146.0	146.00	146.0	146.0
間質性肺疾患						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.1%)	112.0	112.0	268.00	372.0	372.0
肺臓炎	3 (6.1%)	112.0	112.0	268.00	372.0	372.0
脳炎・髄膜炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	22.0	22.0	158.50	295.0	295.0
羞明	2 (4.1%)	22.0	22.0	158.50	295.0	295.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	63.0	63.0	140.50	218.0	218.0
アミラーゼ増加	2 (4.1%)	63.0	63.0	140.50	218.0	218.0
リパーゼ増加	1 (2.0%)	78.0	78.0	78.00	78.0	78.0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	74.0	74.0	74.00	74.0	74.0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.0%)	74.0	74.0	74.00	74.0	74.0
溶血性貧血						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	602.0	602.0	602.00	602.0	602.0
ヘモグロビン尿	1 (2.0%)	602.0	602.0	602.00	602.0	602.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.
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/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_SE_ML39345.out
27DEC2023 19:01 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_SE_ML39345 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.1-8 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（NCI 試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=49) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
下痢						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	563.0	563.0	563.00	563.0	563.0
下痢	1 (2.0%)	563.0	563.0	563.00	563.0	563.0
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
間質性肺疾患						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	372.0	372.0	372.00	372.0	372.0
肺臓炎	1 (2.0%)	372.0	372.0	372.00	372.0	372.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	490.0	490.0	490.00	490.0	490.0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0%)	490.0	490.0	490.00	490.0	490.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	217.0	217.0	217.00	217.0	217.0
アミラーゼ増加	1 (2.0%)	217.0	217.0	217.00	217.0	217.0
リパーゼ増加	1 (2.0%)	217.0	217.0	217.00	217.0	217.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.
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/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aefstsum_tae_G35_SE_ML39345.out
27DEC2023 19:01 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_G35_SE_ML39345 を再掲］

2.7.4.7.1.1.2 本剤の注目すべき有害事象の要約（ALBERT 試験）

表 2.7.4.7.1.1.2-1 本剤の注目すべき有害事象の Grade 別の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

Targeted AE / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
肝機能障害・肝炎	4	1	1	0	6	30.0	10.0	5.0	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
肝機能異常	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
重度の皮膚障害	4	2	0	0	6	30.0	10.0	0.0	0.0
湿疹	0	2	0	0	2	10.0	10.0	0.0	0.0
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
発疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）	0	4	0	0	4	20.0	20.0	0.0	0.0
好中球数減少	0	4	0	0	4	20.0	20.0	0.0	0.0
甲状腺機能障害	1	1	1	0	3	15.0	10.0	5.0	0.0
バセドウ病	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺機能亢進症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
間質性肺疾患	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
副腎機能障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
コルチゾール減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
硬化性胆管炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
下痢	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
膵炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1型糖尿病	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
下垂体機能障害	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
脳炎・髄膜炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
重症筋無力症	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
筋炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Infusion reaction	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
心筋炎	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
溶血性貧血	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0

In SAS (n=20)

Targeted AE / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
血球貪食症候群	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Any AE	6	5	2	0	13	65.0	35.0	10.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-12 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-2　死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

Targeted AE / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
Not Applicable									

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-13 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-3　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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

Serious Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: NCCH1907

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=20)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (10.0%)	2 (10.0%)
肝機能障害・肝炎		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	1 (5.0%)
肝機能異常	1 (5.0%)	1 (5.0%)
甲状腺機能障害		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	1 (5.0%)
甲状腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/output/
aerel_tae_SER_SE_NCCH1907.out
27DEC2023 19:04 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_SER_SE_NCCH1907 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-4 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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

Targeted AE / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
間質性肺疾患	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺機能障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
バセドウ病	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
Any AE	0	2	0	0	2	10.0	10.0	0.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-15 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-5 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（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

In SAS (n=20)

Targeted AE / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
肝機能障害・肝炎	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肝機能異常	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
間質性肺疾患	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺機能障害	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
Any AE	0	0	2	0	2	10.0	10.0	10.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-14 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-6 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: NCCH1907

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=20) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	6 (30.0%)	7.0	15.0	19.00	61.0	106.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (25.0%)	7.0	15.0	22.00	61.0	106.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0%)	7.0	14.5	22.00	99.0	176.0
肝機能異常	1 (5.0%)	16.0	16.0	16.00	16.0	16.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	6 (30.0%)	2.0	27.0	53.00	127.0	344.0
湿疹	2 (10.0%)	63.0	63.0	95.00	127.0	127.0
そう痒症	1 (5.0%)	27.0	27.0	27.00	27.0	27.0
発疹	1 (5.0%)	43.0	43.0	43.00	43.0	43.0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.0%)	2.0	2.0	2.00	2.0	2.0
皮膚乾燥	1 (5.0%)	344.0	344.0	344.00	344.0	344.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	4 (20.0%)	7.0	7.5	10.50	17.5	22.0
好中球数減少	4 (20.0%)	7.0	7.5	10.50	17.5	22.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (15.0%)	12.0	12.0	64.00	134.0	134.0
バセドウ病	1 (5.0%)	519.0	519.0	519.00	519.0	519.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0%)	134.0	134.0	134.00	134.0	134.0
甲状腺炎	1 (5.0%)	12.0	12.0	12.00	12.0	12.0
甲状腺機能低下症	1 (5.0%)	39.0	39.0	39.00	39.0	39.0
甲状腺機能亢進症	1 (5.0%)	64.0	64.0	64.00	64.0	64.0
間質性肺疾患						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	246.0	246.0	246.00	246.0	246.0
肺臓炎	1 (5.0%)	246.0	246.0	246.00	246.0	246.0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	395.0	395.0	395.00	395.0	395.0
末梢性ニューロパチー	1 (5.0%)	395.0	395.0	395.00	395.0	395.0
副腎機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	65.0	65.0	65.00	65.0	65.0
コルチゾール減少	1 (5.0%)	65.0	65.0	65.00	65.0	65.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/output/aefstsum_tae_SE_NCCH1907.out
27DEC2023 19:05 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_SE_NCCH1907 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.2-7 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（ALBERT 試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: NCCH1907

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=20)					
	n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	16.0	16.0	16.00	16.0	16.0
肝機能異常	1 (5.0%)	16.0	16.0	16.00	16.0	16.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.0%)	12.0	12.0	12.00	12.0	12.0
甲状腺炎	1 (5.0%)	12.0	12.0	12.00	12.0	12.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/NCCH1907/data_analysis/CTD/prod/output/aefstsum_tae_G35_SE_NCCH1907.out
27DEC2023 19:05 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_G35_SE_NCCH1907 を再掲］

2.7.4.7.1.1.3 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験）

表 2.7.4.7.1.1.3-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
Total number of patients with at least one adverse event	0	22 (75.9%)	21 (55.3%)	13 (72.2%)	56 (64.4%)	0	10 (34.5%)	12 (31.6%)	9 (50.0%)
重度の皮膚障害									
Total number of patients with at least one adverse event	0	12 (41.4%)	9 (23.7%)	3 (16.7%)	24 (27.6%)	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	1 (5.6%)
そう痒症	0	3 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0
皮膚乾燥	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0
紅斑	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0
挫傷	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
湿疹	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0
発疹	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0
皮膚炎	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
ばら色粃糠疹	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
水疱	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
Total number of patients with at least one adverse event	31 (35.6%)
重度の皮膚障害	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (10.3%)
そう痒症	3 (3.4%)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.3%)
皮膚乾燥	1 (1.1%)
紅斑	0
挫傷	0
湿疹	1 (1.1%)
発疹	1 (1.1%)
皮膚炎	0
そう痒性皮疹	1 (1.1%)
ばら色粃糠疹	0
カテーテル留置部位紅斑	0
眼瞼湿疹	1 (1.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0
水疱	0
接触皮膚炎	0
中毒性皮疹	0
皮膚変色	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
下痢									
Total number of patients with at least one adverse event	0	9 (31.0%)	6 (15.8%)	4 (22.2%)	19 (21.8%)	0	4 (13.8%)	0	3 (16.7%)
下痢	0	9 (31.0%)	6 (15.8%)	4 (22.2%)	19 (21.8%)	0	4 (13.8%)	0	3 (16.7%)
肝機能障害・肝炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (17.2%)	6 (15.8%)	5 (27.8%)	16 (18.4%)	0	2 (6.9%)	5 (13.2%)	2 (11.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	1 (2.6%)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
腹水	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）									
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)
好中球数減少	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)
発熱性好中球減少症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0
好中球減少症	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
下痢	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (8.0%)
下痢	7 (8.0%)
肝機能障害・肝炎	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (10.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.7%)
高ビリルビン血症	1 (1.1%)
血中ビリルビン増加	2 (2.3%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0
腹水	0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (8.0%)
好中球数減少	5 (5.7%)
発熱性好中球減少症	1 (1.1%)
好中球減少症	2 (2.3%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
甲状腺機能障害									
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)
膵炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)
アミラーゼ増加	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）									
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	3 (7.9%)	0	3 (3.4%)	0	0	0	0
神経痛	0	0	3 (7.9%)	0	3 (3.4%)	0	0	0	0
間質性肺疾患									
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
甲状腺機能障害	
Total number of patients with at least one adverse event	6 (6.9%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (3.4%)
甲状腺機能低下症	2 (2.3%)
甲状腺機能亢進症	1 (1.1%)
膵炎	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)
アミラーゼ増加	3 (3.4%)
リパーゼ増加	1 (1.1%)
膵炎	0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	
Total number of patients with at least one adverse event	0
神経痛	0
間質性肺疾患	
Total number of patients with at least one adverse event	0
肺臓炎	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
急性腎障害	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
乏尿	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
１型糖尿病									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0
心嚢液貯留									
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
大腸炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
大腸炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
脳炎・髄膜炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0
羞明	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	
Total number of patients with at least one adverse event	0
急性腎障害	0
乏尿	0
１型糖尿病	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.1%)
心嚢液貯留	
Total number of patients with at least one adverse event	0
心嚢液貯留	0
大腸炎	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)
大腸炎	1 (1.1%)
脳炎・髄膜炎	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)
羞明	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16 Page 8 of 8

［5.3.5.3-1 aerel_tae_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-2 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (24.1%)	7 (18.4%)	3 (16.7%)	17 (19.5%)	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）									
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)
好中球数減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	0	5 (5.7%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0
好中球減少症	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)
肝機能障害・肝炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	6 (6.9%)	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
腹水	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (10.3%)
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.3%)
好中球数減少	0
発熱性好中球減少症	1 (1.1%)
好中球減少症	2 (2.3%)
肝機能障害・肝炎	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0
高ビリルビン血症	0
腹水	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
膵炎									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)
アミラーゼ増加	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
重度の皮膚障害									
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	0	3 (3.4%)	0	0	1 (2.6%)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
発疹	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）									
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
神経痛	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
１型糖尿病									
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
膵炎	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)
アミラーゼ増加	3 (3.4%)
リパーゼ増加	1 (1.1%)
膵炎	0
重度の皮膚障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)
カテーテル留置部位紅斑	0
発疹	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1%)
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	
Total number of patients with at least one adverse event	0
神経痛	0
１型糖尿病	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events			
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)									
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0
乏尿	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18

Grade3-5 Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Related Adverse Events All (N=87)
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	
Total number of patients with at least one adverse event	0
乏尿	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18 Page 6 of 6

［5.3.5.3-1 aerel_tae_G35_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-3　死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Death by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_FATAL_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:17 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_FATAL_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-4　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（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Serious Targeted AE for Atezolizumab by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	0	2 (6.9%)	3 (7.9%)	1 (5.6%)	6 (6.9%)	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	0	3 (3.4%)
重度の皮膚障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
そう痒症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
中毒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
１型糖尿病										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膵炎										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_SER_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:17

［5.3.5.3-1 aerel_tae_SER_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-5　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（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Atezolizumab Discontinuation by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	Adverse Events					Related Adverse Events				
AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
１型糖尿病										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
肝機能障害・肝炎										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_DSC_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:18 Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_tae_DSC_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-6 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（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Targeted AE for Atezolizumab Leading to Atezolizumab Dose Interruption by Relation to Atezolizumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

	Adverse Events					Related Adverse Events				
AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	0	4 (4.6%)	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)
間質性肺疾患										
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
肝機能障害・肝炎										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
重度の皮膚障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_tae_DSM_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:17

［5.3.5.3-1 aerel_tae_DSM_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-7 本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	2 - <12 years (N=29) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.9%)	10.0	10.0	12.50	15.0	15.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9%)	11.0	11.0	13.00	15.0	15.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9%)	11.0	11.0	13.00	15.0	15.0
血中ビリルビン増加	1 (3.4%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	4 (13.8%)	5.0	10.0	15.50	19.0	22.0
そう痒症	2 (6.9%)	16.0	16.0	19.00	22.0	22.0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.4%)	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0
皮膚乾燥	1 (3.4%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
下痢						
Total number of patients with at least one adverse event	4 (13.8%)	1.0	8.0	15.50	22.0	28.0
下痢	4 (13.8%)	1.0	8.0	15.50	22.0	28.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (10.3%)	10.0	10.0	15.00	22.0	22.0
好中球数減少	2 (6.9%)	15.0	15.0	18.50	22.0	22.0
好中球減少症	1 (3.4%)	11.0	11.0	11.00	11.0	11.0
発熱性好中球減少症	1 (3.4%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (6.9%)	22.0	22.0	22.00	22.0	22.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (3.4%)	22.0	22.0	22.00	22.0	22.0
甲状腺機能低下症	1 (3.4%)	22.0	22.0	22.00	22.0	22.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
アミラーゼ増加	1 (3.4%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
１型糖尿病						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (3.4%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
脳炎・髄膜炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	18.0	18.0	18.00	18.0	18.0
羞明	1 (3.4%)	18.0	18.0	18.00	18.0	18.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aefstsum_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	12 - <18 years (N=38) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	5 (13.2%)	2.0	8.0	8.00	15.0	21.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3%)	8.0	8.0	11.50	15.0	15.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3%)	15.0	15.0	18.00	21.0	21.0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.6%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
高ビリルビン血症	1 (2.6%)	2.0	2.0	2.00	2.0	2.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	4 (10.5%)	17.0	19.0	39.00	67.5	78.0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6%)	21.0	21.0	21.00	21.0	21.0
そう痒性皮疹	1 (2.6%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
眼瞼湿疹	1 (2.6%)	57.0	57.0	57.00	57.0	57.0
湿疹	1 (2.6%)	78.0	78.0	78.00	78.0	78.0
発疹	1 (2.6%)	48.0	48.0	48.00	48.0	48.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.3%)	8.0	8.0	11.50	15.0	15.0
好中球数減少	2 (5.3%)	8.0	8.0	11.50	15.0	15.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.3%)	22.0	22.0	74.50	127.0	127.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (5.3%)	22.0	22.0	74.50	127.0	127.0
大腸炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.6%)	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0
大腸炎	1 (2.6%)	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	>= 18 years (N=18) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	24.0	24.0	54.50	85.0	85.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	85.0	85.0	85.00	85.0	85.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	85.0	85.0	85.00	85.0	85.0
血中ビリルビン増加	1 (5.6%)	24.0	24.0	24.00	24.0	24.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	14.0	14.0	14.00	14.0	14.0
そう痒症	1 (5.6%)	14.0	14.0	14.00	14.0	14.0
下痢						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (16.7%)	6.0	6.0	24.00	38.0	38.0
下痢	3 (16.7%)	6.0	6.0	24.00	38.0	38.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	15.0	15.0	16.00	17.0	17.0
好中球数減少	1 (5.6%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
好中球減少症	1 (5.6%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	44.0	44.0	54.00	64.0	64.0
甲状腺機能低下症	1 (5.6%)	44.0	44.0	44.00	44.0	44.0
甲状腺機能亢進症	1 (5.6%)	64.0	64.0	64.00	64.0	64.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	49.0	49.0	52.00	55.0	55.0
アミラーゼ増加	2 (11.1%)	49.0	49.0	52.00	55.0	55.0
リパーゼ増加	1 (5.6%)	49.0	49.0	49.00	49.0	49.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	All (N=87) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	9 (10.3%)	2.0	8.0	15.00	21.0	85.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.7%)	8.0	11.0	15.00	15.0	85.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.7%)	11.0	15.0	15.00	21.0	85.0
血中ビリルビン増加	2 (2.3%)	10.0	10.0	17.00	24.0	24.0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
高ビリルビン血症	1 (1.1%)	2.0	2.0	2.00	2.0	2.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	9 (10.3%)	5.0	15.0	17.00	22.0	78.0
そう痒症	3 (3.4%)	14.0	14.0	16.00	22.0	22.0
斑状丘疹状皮疹	2 (2.3%)	5.0	5.0	13.00	21.0	21.0
そう痒性皮疹	1 (1.1%)	17.0	17.0	17.00	17.0	17.0
眼瞼湿疹	1 (1.1%)	57.0	57.0	57.00	57.0	57.0
湿疹	1 (1.1%)	78.0	78.0	78.00	78.0	78.0
発疹	1 (1.1%)	48.0	48.0	48.00	48.0	48.0
皮膚乾燥	1 (1.1%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
下痢						
Total number of patients with at least one adverse event	7 (8.0%)	1.0	6.0	16.00	28.0	38.0
下痢	7 (8.0%)	1.0	6.0	16.00	28.0	38.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	7 (8.0%)	8.0	10.0	15.00	17.0	22.0
好中球数減少	5 (5.7%)	8.0	15.0	15.00	17.0	22.0
好中球減少症	2 (2.3%)	11.0	11.0	13.00	15.0	15.0
発熱性好中球減少症	1 (1.1%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
甲状腺機能障害						
Total number of patients with at least one adverse event	6 (6.9%)	22.0	22.0	33.00	64.0	127.0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (3.4%)	22.0	22.0	22.00	127.0	127.0
甲状腺機能低下症	2 (2.3%)	22.0	22.0	33.00	44.0	44.0
甲状腺機能亢進症	1 (1.1%)	64.0	64.0	64.00	64.0	64.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)	8.0	8.0	49.00	55.0	55.0
アミラーゼ増加	3 (3.4%)	8.0	8.0	49.00	55.0	55.0
リパーゼ増加	1 (1.1%)	49.0	49.0	49.00	49.0	49.0
１型糖尿病						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.1%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
大腸炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0
大腸炎	1 (1.1%)	5.0	5.0	5.00	5.0	5.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	All (N=87)					
	n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
脳炎・髄膜炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)	18.0	18.0	18.00	18.0	18.0
羞明	1 (1.1%)	18.0	18.0	18.00	18.0	18.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19 Page 5 of 5

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_SE_GO29664 を再掲］

表 2.7.4.7.1.1.3-8 Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象の初回発現時期の要約（GO29664試験，安全性解析対象集団）

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	2 - <12 years (N=29) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
アミラーゼ増加	1 (3.4%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
好中球減少症	1 (3.4%)	11.0	11.0	11.00	11.0	11.0
発熱性好中球減少症	1 (3.4%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
１型糖尿病						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (3.4%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (3.4%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19 Page 1 of 4

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	12 - <18 years (N=38) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (5.3%)	8.0	8.0	11.50	15.0	15.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.6%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.6%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.6%)	21.0	21.0	21.00	21.0	21.0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6%)	21.0	21.0	21.00	21.0	21.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	>= 18 years (N=18) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (11.1%)	49.0	49.0	52.00	55.0	55.0
アミラーゼ増加	2 (11.1%)	49.0	49.0	52.00	55.0	55.0
リパーゼ増加	1 (5.6%)	49.0	49.0	49.00	49.0	49.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (5.6%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
好中球減少症	1 (5.6%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19

Time to First Onset of Grade 3-5 Targeted AE for Atezolizumab (Day), Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

AE of Special Interest Medical Concept MedDRA Preferred Term	All (N=87) n(%)	Min	Q1	Median	Q3	Max
肝機能障害・肝炎						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)	8.0	8.0	15.00	15.0	15.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	15.0	15.0	15.00	15.0	15.0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1%)	8.0	8.0	8.00	8.0	8.0
膵炎						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (3.4%)	8.0	8.0	49.00	55.0	55.0
アミラーゼ増加	3 (3.4%)	8.0	8.0	49.00	55.0	55.0
リパーゼ増加	1 (1.1%)	49.0	49.0	49.00	49.0	49.0
化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (2.3%)	10.0	10.0	12.50	15.0	15.0
好中球減少症	2 (2.3%)	11.0	11.0	13.00	15.0	15.0
発熱性好中球減少症	1 (1.1%)	10.0	10.0	10.00	10.0	10.0
１型糖尿病						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.1%)	208.0	208.0	208.00	208.0	208.0
重度の皮膚障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.1%)	21.0	21.0	21.00	21.0	21.0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1%)	21.0	21.0	21.00	21.0	21.0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 20.1.
AEs with an accurate onset date are included. Patients with missing dates are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aefstsum_tae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/
aefstsum_tae_G35_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:19 Page 4 of 4

［5.3.5.3-1 aefstsum_tae_G35_SE_GO29664 を再掲］

2.7.4.7.2 一覧

1) NCI 試験

a. 死亡した患者の一覧

5.3.5.2-2 l_dd_AP_01SEP2021_39345に示した。

b. 重篤な有害事象の一覧

5.3.5.2-2 l_ae_SER_SE_01SEP2021_39345に示した。

2) ALBERT 試験

a. 死亡した患者の一覧

死亡した患者を含む患者一覧を5.3.5.2-1 Listing 16.2.6g に示した。

b. 重篤な有害事象の一覧

5.3.5.2-1 Listing 14.3.2b に示した。

3) GO29664 試験

a. 死亡した患者の一覧

5.3.5.2-3 l_dd_IT に示した。

b. 重篤な有害事象の一覧

5.3.5.2-3 l_ae_ser_SE に示した。

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし

2) 2.7.2 で引用した文献
該当なし

3) 2.7.3 で引用した文献
2.7.3.6項に示した。

4) 2.7.4 で引用した文献
該当なし

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 概要 2
2.7.6.1.1 NCCH1907/MK008 試験（ALBERT 試験） 2
2.7.6.1.2 ML39345 試験（NCI 試験） 8
2.7.6.1.3 GO29664 試験 13
2.7.6.2 付録 26
2.7.6.2.1 有害事象の集計表 26
2.7.6.2.1.1 有害事象の集計表（ALBERT 試験） 26
2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（NCI 試験） 30
2.7.6.2.1.3 有害事象の集計表（GO29664 試験） 38
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 55
2.7.6.2.2.1 個別症例の詳細（ALBERT 試験） 55
2.7.6.2.2.2 個別症例の詳細（NCI 試験） 55
2.7.6.2.2.3 個別症例の詳細（GO29664 試験） 55

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 2
表 2.7.6.1.2-1 目的及び評価項目（NCI 試験） 10
表 2.7.6.1.2-2 安全性の概要（NCI 試験，安全性解析対象集団） 12
表 2.7.6.1.3-1 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，主要解析時点） 18
表 2.7.6.1.3-2 アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg を3週間に1回反復投与した場合のアテゾリズマブの年齢集団別ピーク及びトラフ曝露量幾何平均値（%変動係数）（GO29664試験，薬物動態解析対象集団，主要解析時点） 19
表 2.7.6.1.3-3 有効性の概要（GO29664試験，有効性解析対象集団，主要解析時点） 21
表 2.7.6.1.3-4 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，最終解析時点） 23
表 2.7.6.1.3-5 有効性の概要（GO29664試験，有効性解析対象集団，最終解析時点） 24
表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（ALBERT 試験） 26
表 2.7.6.2.1.1-2 副作用の要約（ALBERT 試験） 28
表 2.7.6.2.1.2-1 有害事象及び副作用の要約（NCI 試験） 30
表 2.7.6.2.1.3-1 有害事象及び副作用の要約（GO29664試験） 38

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

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：アテゾリズマブ 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：アテゾリズマブ 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：アテゾリズマブ 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>

[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）
胞巣状軟部肉腫（ASPS）
独立評価機関（IRC）
米国国立がん研究所（NCI）

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 NCCH1907/MK008試験（ALBERT 試験）

1) 試験の標題
切除不能胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ療法の多施設共同第 II 相医師主導治験

2) 治験実施者/実施医療機関
国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 他 計4施設

3) 公表
なし

4) フェーズ
第 II 相

5) 治験実施期間
最初の患者の同意取得日 2020年5月■日
最後の患者の最終観察日 2022年3月■日

6) 目的
切除不能 ASPS の患者を対象に，アテゾリズマブの有効性及び安全性を多施設共同医師主導治験により評価する。

7) 治験方法

本試験は，切除不能 ASPS の患者を対象にアテゾリズマブの有効性及び安全性を評価する，多施設共同，単群，非ランダム化，非盲検試験である。

本試験では，アテゾリズマブの1回投与量を18歳以上の患者では1200 mg/body，18歳未満の患者では15 mg/kg（最大1200 mg/body）とし，3週間間隔で投与した。1回の投与を1コースとして，追跡期間終了である登録終了1年後まで，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療を継続し，有効性及び安全性を評価した。

8) 患者数

計画時：

予定登録数：20例

解析時：

登録例：21例

最大の対象集団（FAS）：20例

安全性解析対象集団：20例

9) 診断及び主な組入基準

適格基準：

a. 組織診によって ASPS と診断されている

（登録前に実施されていれば，その実施時期は問わない。ただし，治験実施医療機関以外の医療機関で病理組織検査が実施されていた場合は，病理標本を取り寄せて治験実施医療機関において再度病理診断を行うこと。）

b. 治癒切除不能である
c. 登録時点で症状のある脳転移，がん性髄膜炎，外科的処置を要する脊椎転移を有さない
d. 治療を要する心嚢液，胸水，腹水の貯留を認めない
e. 登録時の年齢が 16 歳以上※1
f. Eastern Cooperative Oncology Group performance status （ECOG PS）が 0 又は 1
g. 登録前 28 日以内の造影コンピュータ断層撮影（CT）※2（頭部※3・胸部・腹部・骨盤：スライス厚 5 mm 以下）にて測定可能病変※4 を 1 つ以上有する
h. 抗 Programmed death 1（PD-1）抗体（ニボルマブ，ペムブロリズマブなど），抗 Programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体（アテゾリズマブ，アベルマブなど）の前治療歴を有さない
i. 登録前 14 日以内にプレドニゾロン相当で 10 mg/日を超える副腎皮質ホルモンの全身投与（検査や予防投与などを目的とした一時的な使用を除く）や免疫抑制剤の投与を受けていない
j. 登録前 28 日以内に抗がん薬（化学療法，分子標的療法，免疫療法など）や他の治験薬の投与を受けていない
k. 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない（ASPS 以外の疾患に対する手術も含む）
l. 登録前 28 日以内に放射線療法を受けていない。ただし，緩和目的の照射の場合，登録前 14 日以内に照射を受けていないこと
m. 登録前 56 日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品を除く）の投与を受けていない

n. 登録前 14 日以内に実施した臨床検査（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が下記の i ～vii を満たす。ただし，採血日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の投与又は輸血を受けていないこと
   i. 好中球数 ≥1000/mm^3
   ii. 血小板数 ≥10.0×10^4/mm^3
   iii. ヘモグロビン ≥8.0 g/dL
   iv. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ≤ 100 U/L（ただし，肝転移を認める場合は AST≤150 U/L を許容する）
   v. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） ≤ 100 U/L（ただし，肝転移を認める場合は ALT≤150 U/L を許容する）
   vi. 総ビリルビン ≤1.5 mg/dL
   vii. クレアチニン ≤1.5 mg/dL

o. 登録前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度（SpO_2）が 92%以上
p. 妊娠可能な女性※5 の場合，同意取得から治験薬最終投与後少なくとも 5 カ月間の避妊※6 に同意している。授乳中の患者の場合，治験薬投与開始から治験薬最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないことに同意している。
q. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

※1 登録時の年齢が20 歳未満の患者は保護者の同意を得る
※2 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT も可
※3 頭部は造影磁気共鳴画像（MRI）でもよい。また，造影剤アレルギーがある場合は単純 MRI も可。
※4 測定可能病変：CT 横断面の計測で，リンパ節以外の病変では最大径が10 mm 以上，リンパ節病変では短径15 mm 以上。放射線照射部位の病変でも放射線治療後に比して増大がみられていれば測定可能病変としてよい。
※5 妊娠可能な女性：初潮を経験し，不妊手術（子宮摘出術又は両側卵巣摘出術）を受けておらず，閉経していない女性とする。閉経とは，薬剤投与などの別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が12カ月以上にわたる場合と定義する。
※6 避妊法の例：コンドーム，ペッサリー，経口避妊薬，子宮内避妊用具の使用など

除外基準：
a. 活動性の重複がんを有する（ただし，完全切除された以下のがん：基底細胞癌，stage I の有棘細胞癌，上皮内癌，粘膜内癌，表在性膀胱癌，内視鏡的粘膜下層剥離術や内視鏡的粘膜切除術で治癒切除された消化管癌，5 年間以上再発が認められない他のがんは登録可）
b. 全身的治療を必要とする感染症を有する
c. 活動性の消化管潰瘍を合併している
d. 画像所見又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する
e. 胸部画像検査で間質影を有する，又は活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化を有する
f. 抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する
g. 活動性の自己免疫疾患を合併している，又は慢性的・再発性の同疾患の既往を有する（ただし，1 型糖尿病，ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症，全身治療を必要としない皮膚障害，外的誘因がなければ再発しないと予想される症状の患者は除外しない）

h. ヒト免疫不全ウイルス抗体，ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体，B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体のいずれかが陽性である（ただし，HCV 抗体が陽性であっても，HCV-RNA が検出されない患者は除外しない）
i. HBs 抗原陰性で，HBs 抗体又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性，かつ B 型肝炎ウイルス-DNA 定量が陽性である（検出感度以下であれば除外しない）
j. 妊娠中，授乳中であり，今後継続して授乳が必要な女性又は妊娠している可能性のある女性
k. 日常生活に支障のある精神疾患又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される

10) 被験薬，用量及び投与方法

被験薬：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

用量及び投与方法：

1回投与量は18歳以上の患者では1200 mg/body，18歳未満の患者では15 mg/kg（最大1200 mg/body）とした。

アテゾリズマブの1回投与量を3週間間隔で点滴静注にて投与した。1回の投与を1コースとして，追跡期間終了である登録終了1年後まで，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療を継続した。

11) 治療期間

本試験では，追跡期間終了である登録終了1年後まで，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り治療を継続した。

追跡期間終了時点においてプロトコール治療が継続している患者は，試験期間終了までの継続投与を可能とした。

12) 対照薬，用量及び投与方法

該当なし

13) 評価基準

Primary endpoint：IRC 評価による奏効割合

Secondary endpoints：主治医評価による奏効割合，無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），有害事象発現割合

14) 統計手法

a. IRC 評価による奏効割合

主たる解析として，FAS を対象に，以下の解析を行った。

- 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。
- 奏効割合とその 95%信頼区間（CI）を求めた。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた。

部分集団解析として，FAS を対象に，性別，年齢，ECOG PS 及び前治療歴の部分集団ごとに，主たる解析と同様に奏効割合とその95%CI を求めた。

b. 主治医評価による奏効割合

FAS を対象に，奏効割合とその95%CI を求めた。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた。

c. PFS

FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線を作成し，年次無増悪生存割合及び PFS 中央値を求めた。年次無増悪生存割合の95%CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。PFS 中央値の95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。

d. OS

FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し，年次生存割合及び生存期間中央値を求めた。年次生存割合の95%CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。生存期間中央値の95%CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。

安全性の解析：

a. 有害事象発現割合

安全性解析対象集団を対象に，各有害事象及び各有害反応（副作用）の最悪 Grade の頻度を集計した。

各有害事象及び各有害反応（副作用）に対して，Grade 1以上の発生割合，Grade 2以上の発生割合，Grade 3以上の発生割合，Grade 4の発生割合を求めた。また，重篤な有害事象発現割合とその95%CI を求めた。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法（Clopper and Pearson 法）を用いた。

15) 要約

有効性の結果：

- FAS の 20 例の IRC 評価による最良総合効果は，完全奏効（CR）が 2 例，病勢安定（SD）が 14 例，病勢進行（PD）が 4 例であり，部分奏効（PR）及び判定不能（NE）と判定された患者はいなかった。Primary endpoint である IRC 評価による奏効割合は 10.0%（95%CI：1.2%～31.7%）であった（閾値奏効割合 5%に対する二項検定の片側 P 値＝0.2642）。
- 主治医評価による最良総合効果は，PR が 3 例，SD が 15 例，PD が 2 例であり，CR 及び NE と判定された患者はいなかった。主治医評価による奏効割合は 15.0%（95%CI：3.2%～37.9%）であった。
- データカットオフ時点までの PFS のイベントの発生は 15 件であり，主治医評価に基づく PFS の中央値は 10.0 カ月（95%CI：3.3～16.7 カ月）であった。6 カ月無増悪生存割合は 65.0%（95%CI：40.3%～81.5%），1 年無増悪生存割合は 45.0%（95%CI：23.1%～64.7%）であった。
- データカットオフ時点までの OS イベントの発生は 3 件であり，OS の中央値は推定できなかった。6 カ月生存割合は 95.0%（95%CI：69.5%～99.3%），1 年生存割合は 90.0%（95%CI：65.6%～97.4%）であった。
- IRC 評価による最良総合効果で CR が得られた 2 例では，登録後 1 年以降まで奏効が継続した。
- IRC 評価で最良総合効果が奏効と判定された 2 例に PFS イベントの発生はなく，奏効期間の中央値は推定できなかった。
- IRC 評価で最良総合効果が奏効と判定された 2 例において，奏効するまでの期間の中央値は 2.8 カ月（範囲：1.8～3.8 カ月）であった。
- IRC 評価による最良総合効果が CR，PR 又は SD と判定された患者は 16 例であり，病勢制御割合は 80.0%（95%CI：56.3%～94.3%）であった。
- 性別，年齢，ECOG PS 及び前治療歴（手術，放射線治療，殺細胞性抗がん薬，血管新生阻害薬）有無別の部分集団解析の結果，IRC 評価による奏効例 2 例は，いずれも，女性，年齢中央値未満，手術歴あり，殺細胞性抗がん薬治療歴なしの部分集団であったが，患者

数が少なく解釈が困難であった。他の評価項目の部分集団解析では，患者数が少なく解釈が困難であったものの，背景因子による明らかな有効性の差は認められなかった。

安全性の結果：

- 有害事象は安全性解析対象集団全例（20 例）に認められた。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合 10%以上）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%）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血小板数減少，白血球数減少，悪心及び関節痛［各 3 例（15.0%）］，体重増加，倦怠感，膀胱炎，上咽頭炎，上気道感染，湿疹，皮膚腫瘤，便秘，嘔吐，筋肉痛及び癌疼痛［各 2 例（10.0%）］であった。
- Grade 4 の有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象は 6 例（30.0%）に認められた。Grade 3 の有害事象は，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。
- 副作用は 16 例（80.0%）に認められた。比較的高頻度に認められた副作用（発現割合 10%以上）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［5 例（25.0%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少及び好中球数減少［各 4 例（20.0%）］，血小板数減少，白血球数減少，貧血及び発熱［各 3 例（15.0%）］，筋肉痛［2 例（10.0%）］であった。
- Grade 4 の副作用は認められなかった。Grade 3 の副作用は 4 例（20.0%）に認められた。Grade 3 の副作用は，リンパ球数減少［2 例（10.0%）］，白血球数減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，甲状腺炎，肝機能異常及び耳下腺炎［各 1 例（5.0%）］であった。
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 3 例（15.0%）に，重篤な副作用は 2 例（10.0%）に認められた。発現し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）であった。心不全及び癌疼痛ならびに肝機能異常及び耳下腺炎はそれぞれ同一患者に認められた。甲状腺炎，肝機能異常及び耳下腺炎は免疫関連有害事象と判断された。重篤な有害事象の転帰は，心不全が「未回復」であり，他は「回復」であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象は 4 例（20.0%）に，投与中止に至った有害事象は 3 例（15.0%）に認められた。
- 本試験では，間質性肺疾患，肝機能障害・肝炎，硬化性胆管炎，大腸炎，下痢，膵炎，1 型糖尿病，甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害，脳炎・髄膜炎，神経障害（ギラン・バレー症候群を含む），重症筋無力症，重度の皮膚障害，腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎，横紋筋融解症，Infusion reaction，心筋炎，溶血性貧血，免疫性血小板減少性紫斑病，血球貪食症候群，及び化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）を特に注目すべき有害事象とした。これらのうち，本試験では，肝機能障害・肝炎関連，重度の皮膚障害関連，化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）関連，甲状腺機能障害関連，間質性肺疾患関連，副腎機能障害関連及び神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）関連の有害事象が認められた。Grade 3 の特に注目すべき有害事象は，肝機能障害・肝炎関連の肝機能異常（1 例），甲状腺機能障害関連の甲状腺炎（1 例）であり，いずれも免疫関連有害事象と判断された。Grade 3 の特に注目すべき有害事象の転帰はいずれも回復であった。

16) 結論

切除不能 ASPS 患者20例にアテゾリズマブ1200 mg/body（18歳未満は15 mg/kg，最大1200 mg/body）を3週間間隔で投与した結果，IRC 評価による最良総合効果は，CR が2例，SD が

14例，PD が4例であり，奏効割合は10.0%（95%CI：1.2%～31.7%）であった（閾値奏効割合5%に対する二項検定の片側 P 値 = 0.2642）。CR が得られた2例では登録後1年以降まで奏効が継続した。病勢制御割合は80.0%（95%CI：56.3%～94.3%）であった。また，安全性上の新たな懸念はなかった。

本試験の結果から，標準治療法の確立していない切除不能 ASPS において，アテゾリズマブの投与が有用である可能性が示唆された。

17) 報告書作成日

20■年■月■日

2.7.6.1.2 ML39345試験（NCI 試験）

1) 試験の標題

A Phase 2 Study of Anti-PD-L1 Antibody (Atezolizumab) in Alveolar Soft Part Sarcoma.

ASPS を対象とした抗 PD-L1抗体（アテゾリズマブ）の第2相試験

2) 治験依頼者/実施地域

National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program

米国 16施設

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。

3) 公表

- Naqash AR, Coyne GO, Moore N et al. Phase II Study of Atezolizumab in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS). J Clin Oncol. 2021;39(Suppl 15):11519.
- Coyne GO, Sharon E, Moore N et al. Phase II Study of Atezolizumab in Patients with Alveolar Soft Part Sarcoma. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting. 2018:abstract 3042818.
- Chen AP, Sharon E, O'Sullivan-Coyne G, et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. N Engl J Med. 2023;389(10):911-921.

4) フェーズ

第 II 相

5) 治験実施期間

本 CSR の時点で本試験は進行中である。

最初の患者の登録日：2017年4月■日

データカットオフ日：2021年9月1日

6) 方法

アテゾリズマブを，成人（≥ 18歳）には1200 mg，小児（≥ 2歳）には15 mg/kg（最大1200 mg），21日に1回（21日を1サイクルとした）静脈内投与した。治験実施計画書では成人のカットオフ値を18歳と定義していたが，21CFR201.57に準拠し，17歳を年齢のカットオフ値として有効性データを解析した。

2021年1月7日付の治験実施計画書改訂版以降，アテゾリズマブ単剤療法で病勢進行した成人患者は，アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法へのクロスオーバーを許容した。

クロスオーバーした患者には，アテゾリズマブ投与後にベバシズマブを15 mg/kg の用量で静脈内投与することとした。

このCSRでは，アテゾリズマブ + ベバシズマブの併用療法は解析されなかった。

7) 患者数

予定患者数：53例
登録患者数：50例
有効性及び安全性解析対象集団：49例

登録された成人患者1例は，データカットオフ前に治療を受けておらず，有効性及び安全性解析対象集団に含まれなかった。

8) 診断及び主な組入基準

治癒切除不可能な，組織学的又は細胞学的に確認された ASPS で，測定可能病変を有する患者。

- NCI の治験実施医療機関では 2 歳以上，他の治験実施医療機関では 14 歳以上
- ECOG PS ≤ 2（Karnofsky 又は Lansky では≥ 70%）
- 3 カ月を超えて生存が期待できる
- 正常な骨髄及び臓器機能を有する
- 治験前，治験中，最終投与後 5 カ月間までの間，指示された適切な避妊の実施を合意している

9) 治験薬の投与量，投与方法

アテゾリズマブを，成人（≥ 18歳）には1200 mg の固定用量で，小児（≥ 2歳）には15 mg/kg（最大1200 mg），60分（± 15分）かけて点滴静脈内投与した。

10) 治験薬投与期間

有害事象による治験薬投与の遅延がない場合，又は treatment holiday ではない場合，以下の基準のいずれかが適用されるまで治験薬を継続した。

- 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，患者が更なる治験薬投与を受け入れられないと治験責任医師が判断した場合

臨床的有用性のエビデンスを示した患者は，Immune RECIST（iRECIST）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，固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（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。

11) 目的及び評価項目の要約

表 2.7.6.1.2-1 目的及び評価項目（NCI 試験）

	目的	評価項目
主要	17歳以上の成人及び2歳以上の小児/若年者の，進行 ASPS 患者に対するアテゾリズマブ単剤療法の有効性を，RECIST v1.1を用いた奏効割合によって評価すること	奏効割合（IRC 評価）
副次的	17歳以上の成人及び2歳以上の小児/若年者の，ASPS 患者に対するアテゾリズマブ単剤療法の有効性を，RECIST v1.1を用いた奏効割合によって評価すること	奏効割合（主治医評価）
	アテゾリズマブ単剤療法での，RECIST v1.1及び/又は臨床症状の変化を用いた奏効期間を評価すること	奏効期間（IRC 評価及び主治医評価）
	アテゾリズマブ単剤療法を受けた患者の，RECIST v1.1を用いた PFS を評価すること	PFS（IRC 評価及び主治医評価）

［5.3.5.2-2 Synopsis 内 Table 1 を改変］

12) 結果

a. 人口統計学的特性及び他のベースライン時特性

患者の年齢の中央値は31.0歳（範囲: 12～70歳），平均値は32.1歳であった。

患者の95.9%が成人［≥ 17歳（47例）。以下，成人集団］であり，4.1%が小児［2～16歳（2例。以下，小児集団）］であった。成人集団のうち，2.0%が高齢者［≥ 65歳（1例）］，小児患者2例はいずれも若年者（≥ 12歳）であった。男性［49.0%（24例）］と女性［51.0%（25例）］の割合は均等であった。患者の大半は白人［55.1%（27例）］又は黒人/アフリカ系アメリカ人［28.6%（14例）］であり，アジア人は10.2%（5例）であった。

全例［100%（49例）］に ASPS の手術歴があった。大半の患者［55.1%（27例）］が ASPS に対する少なくとも1ラインの前治療を受けており，53.1%（26例）が化学療法，55.1%（27例）が放射線療法を受けていた。

ベースライン時の治験責任医師評価では，患者あたりの全病変数の中央値は4.0個（範囲：1～9個），標的病変数の中央値は3.0個（範囲：1～5個）であった。ベースライン時の全病変については，大多数の患者で肺に病変が認められ［95.9%（47例）］，次いで骨［16.3%（8例）］，リンパ節［16.3%（8例）］，肝臓［14.3%（7例）］及び筋肉［12.2%（6例）］であった。

b. 曝露

本試験では，計49例にアテゾリズマブが1回以上投与された。累積投与量の中央値は13200.00 mg（範囲：2400.0～69600.0 mg），投与期間の中央値は8.9カ月（範囲：1～40カ月）であった。

用量強度とは，実際に受けた投与回数を，計画での投与回数で除したものである。1例（2.0%）が1回休薬したため，用量強度の中央値は100.00%（範囲：92.9～100.0%）であった。

c. 有効性の結果

- 特定の例を除き，腫瘍に対する反応はすべて confirmed response を記載した。
- 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が実施された。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。
- RECIST v1.1 による奏効割合（IRC 評価）は，試験全体の有効性解析対象集団で 24.5%（49 例中 12 例。95%CI：13.34～38.87%）であり，成人集団での奏効割合（IRC 評価）も

類似した結果であった。小児集団（≤ 16 歳）では，2 例中 1 例が RECIST v1.1 による奏効を示した。

- RECIST v1.1 による奏効割合（主治医評価）は，試験全体の有効性解析対象集団で 34.7%（17/49 例。95%CI：21.67～49.64%）であり，成人集団での奏効割合（主治医評価）も類似した結果であった。小児集団では，2 例中 1 例が RECIST v1.1 による奏効を示した。
- 奏効期間（IRC 評価）は推定不能（95%CI：17.0 カ月～推定不能）であった。奏効期間（主治医評価）中央値は 35.3 カ月（95%CI：19.2 カ月～推定不能）であった。
- IRC 評価では，PFS イベントが発生した割合は患者の 63.3%（31/49 例）であり，PFS（IRC 評価）中央値は 7.2 カ月（95%CI：3.7～9.9 カ月）であった。主治医評価では，PFS イベントが発生した割合は患者の 49.0%（24/49 例）であり，PFS（主治医評価）中央値は 19.9 カ月（95%CI：7.8～40.0 カ月）であった。

d. 安全性の結果

- 全例［100%（49 例）］で 1 件以上の有害事象（Grade を問わない）が認められた（表 2.7.6.1.2-2）。
- 治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，患者の 95.9%（47 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した患者のうち，41 例（83.7%）は Grade 1 又は 2 であった。残りの 6 例（12.2%）は Grade 3 であった。
- Grade 3 の有害事象は 27 例（55.1%）の患者に認められた。発現した有害事象の最高重症度が Grade 2 の患者は 19 例（38.8%），Grade 1 の患者は 3 例（6.1%）であった。Grade 4～5 の有害事象は報告されなかった。
- 治験期間中に 2 例（4.1%）の患者が死亡した。いずれも悪性疾患による死亡であった。
- 20 例（40.8%）で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。このうち，4 例（8.2%）では，治験薬との因果関係ありの重篤な有害事象が報告された。小児集団の患者のうち 1 例に，重篤な有害事象である疲労が認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（4.1%）に 3 件認められた。いずれの事象も，治験薬との因果関係は認められなかった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象は 17 例（34.7%）に認められた。この内，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（14.3%）に認められた。
- 高血糖の発現割合が高かった［26 例（53.1%）］，ほとんどが Grade 1～2 であった。これらの事象の大半は，処置を受けずに回復した。これらの事象はいずれも，免疫介在性糖尿病とはみなされず，患者が更なる抗腫瘍治療を受けられるか否かに影響しなかった。
- 高血圧の発現割合が高かった［21 例（42.9%）］，ほとんどが Grade 1～2 であった。治験薬との因果関係ありとされた事象はなく，合併症である可能性が高かった。高血圧症例のほとんどは一過性であり，無処置で回復した。
- Adverse event of special interest（AESI）は 37 例（75.5%）に 175 件認められた。大多数［69.4%（34 例）］では重症度が Grade 1～2 であった。3 例（6.1%）で Grade 3 の AESI が発現し，うち 2 例で治験薬との因果関係ありの Grade 3 の有害事象が 4 件発現した（基本語：斑状丘疹状皮疹，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，肺臓炎）。Grade 4 又は 5 の AESI を経験した患者はいなかった。
- AESI の種類，頻度及び重症度は，免疫介在性甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症（いずれもアテゾリズマブの identified risk）の発現割合が高かったことを除き，アテゾリズマブの安全性プロファイル及び患者の疾患背景と一致していた。これらの事象の大半は，Grade 1～2 であり，無症候性であり，重篤ではなかった。これらの事象により投与を中止した患者はいなかった。他のアテゾリズマブ単剤療法試験で過去に報告された割合と比較して，本治験ではこれらの事象の発現割合が高かったことに対する別の説明としては，本治験では甲状腺パネルのモニタリングを頻回に行ったこと，治験薬の投与期間が長かった

ことが挙げられる。これらに加えて，甲状腺機能低下症では，チロシンキナーゼ阻害薬による前治療が，この患者集団で確認された交絡因子として挙げられる。

- 全体として，治験薬投与中，臨床検査値のベースラインからの臨床的意義のある変動（ベースライン時には Grade 0，1 又は 2 であったが，ベースライン後に Grade 3 又は 4 に変動したものと定義）が認められた患者は少なかった。
- 血液学的検査でよくみられた（発現割合 ≥ 5%）臨床的意義のある変動は，リンパ球数（絶対値）の低値のみであったが，臨床的に重要なものはなかった。
- 血液生化学的検査の臨床的意義のある変動で，最も多かった（発現割合 ≥ 5%）のはアミラーゼ，カルシウム，トリアシルグリセロールリパーゼ，マグネシウム，尿酸の上昇であった。全体として，これらの変化はアテゾリズマブの新たな安全性の懸念を示すものではない。
- Hy's Law の基準に抵触した患者はいなかった。
- 凝固系検査でよくみられた（発現割合 ≥ 5%）臨床的意義のある変動は，活性化部分トロンボプラスチン時間の上昇のみであった。
- 試験中に 1 例（2.0%）で妊娠が報告され，患者は妊娠により試験を中止した。Day 612 に患者は経腟分娩により女児を出産した。
- 有害事象を発現した患者の割合は，性別及び人種別の各部分集団で同様であった。

表 2.7.6.1.2-2 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 Synopsis 内 Table 2 を再掲］

13) 結論

- 主要評価項目である奏効割合（IRC 評価）では，ASPS 成人患者及び小児患者に対するアテゾリズマブ治療の，臨床的に意味のある反応を示した。
- 副次評価項目である奏効割合（主治医評価）でも，ASPS 成人患者及び小児患者に対するアテゾリズマブ治療の，臨床的に意味のある反応を示した。また，奏効割合の IRC 評価と主治医評価との一致率は，confirmed responder vs non-responder で 89.8%と高く，評価バイアスは限定的であることが示された。
- アテゾリズマブで治療された ASPS 成人患者及び小児患者で，奏効期間（IRC 評価）の中央値は推定不能であったが，奏効期間（主治医評価）の延長が観察された。
- アテゾリズマブで治療された ASPS 成人患者及び小児患者で，副次評価項目である PFS（IRC 評価）の中央値は 7.2 カ月（95%CI：3.7～9.9 カ月）と，PFS（主治医評価）の中央値 19.9 カ月（95%CI：7.8～40.0 カ月）より数値的に短かった。
- 全体として，アテゾリズマブの忍容性は良好であり，臨床的に意味のある新たな安全性の懸念は確認されなかった。本試験での安全性プロファイルは，アテゾリズマブの既知の安全性プロファイル及び疾患背景と一致している。
- COVID-19 パンデミックは，試験の実施及びデータ収集に軽微な影響を及ぼした。

14) 報告書作成日
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.3 GO29664試験

1) 試験の標題

An Early-Phase, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (MPDL3280A) in Pediatric and Young Adult Patients with Previously Treated Solid Tumors

既治療固形がんの小児及び若年成人患者で，アテゾリズマブ（MPDL3280A）の安全性及び薬物動態を評価する多施設共同非盲検早期相試験

2) 治験依頼者/実施地域

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

10カ国28施設：米国19例7施設，フランス18例3施設，イタリア16例5施設，英国11例5施設，スペイン9例3施設，オランダ8例1施設，デンマーク4例1施設，イスラエル2例1施設，スイス2例1施設，ドイツ1例1施設

3) 公表

該当せず

4) フェーズ

早期相（Early phase）

5) 治験実施期間

最初の患者の登録日：2015年11月[redacted]日

a. Primary CSR

最終患者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

データカットオフ日：2018年4月2日

b. Final CSR
データカットオフ日：2019年6月6日
最終患者の最終来院日（LPLV）：2019年6月[redacted]日

6) 目的
a. 安全性の目的
- 重篤又は非重篤な有害事象の性質，発現割合，重症度と，臨床検査値及びバイタルサインへの影響に焦点を当て，小児及び若年成人患者でのアテゾリズマブの安全性及び忍容性を評価する。

b. 薬物動態の目的
- アテゾリズマブの薬物動態の特徴を明らかにする。

c. 免疫原性の目的
- 抗薬物抗体（ADA）の発現割合に基づき，アテゾリズマブに対する免疫応答を評価する。

d. 有効性の目的
- 奏効割合，PFS，奏効期間，臨床的利益奏効（CBR）割合（骨肉腫患者のみ）で測定したアテゾリズマブの抗腫瘍効果を評価する。
- OS で測定したアテゾリズマブの抗腫瘍効果を評価する。

e. 用量評価の目的
- 安全性，薬物動態及び有効性評価項目に基づき，小児及び若年成人患者でのアテゾリズマブの至適用量を評価する。

7) 治験デザイン
多施設共同非盲検早期相単群試験。
小児型既治療固形がんの，出生時から30歳未満の小児及び若年成人患者を，12の腫瘍型コホートに登録した。腫瘍型コホートに最低数の患者を登録し，約6カ月間追跡した後，初期段階の有効性評価を実施し，追加の有効性評価のためその腫瘍型コホートに患者登録の追加（コホート拡大）が必要かどうかを判定した。

8) 患者数
予定登録患者数：約100例
最終登録患者数：90例

9) 診断及び主な組入基準
- 組織学的又は細胞学的に確認され，PD-L1 経路への関与が既知又は予測される固形がん（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含む）で，前治療が無効（再発又は治療抵抗性）又は忍容不可能であり，治癒的治療選択肢がない患者：神経芽細胞腫，横紋筋肉腫（RMS），非 RMS の悪性軟部腫瘍，骨肉腫，ユーイング肉腫，ウィルムス腫瘍，ホジキンリンパ腫，非ホジキンリンパ腫，ラブドイド腫瘍，非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍，腫瘍細胞又は免疫浸潤細胞のいずれかで PD-L1 の発現が報告されている上記リストに含まれていないその他の腫瘍型，PD-L1 の発現が報告されていない上記リストに含まれていないその他の腫瘍型
- 登録時の年齢 ＜30 歳

10) 治験薬の投与量，投与方法，投与期間

アテゾリズマブを，18歳未満の患者には15 mg/kg（最大1200 mg），18歳以上の患者には1200 mg の固定用量で，3週間ごとに8カ月まで点滴静脈内投与した。

8カ月時点で臨床的有用性が継続している患者は，Medical Monitor の承認のもと，治験薬を継続することを可能とした。

11) 評価項目

a. 安全性

安全性評価対象集団（投与量にかかわらず治験薬を投与された患者）に基づく。

有害事象，重篤な有害事象，死亡，臨床検査値，AESI，全身コルチコステロイドの使用を必要とする AESI 及びコルチコステロイド以外の免疫抑制薬を必要とする有害事象。

b. 薬物動態

血清中薬物濃度での最高血清中薬物濃度（C_{max}），最低血清中薬物濃度（C_{min}）及び薬物血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）

c. 薬力学

該当なし

d. 免疫原性

アテゾリズマブに対する ADA の割合（ベースライン）及び発現割合（ベースライン後），ADA 力価，発現までの期間中央値。ADA の状態と薬物動態，安全性，有効性への影響との関係。

e. 有効性

i. 共主要評価項目

- 奏効割合（骨肉腫以外の患者）

CR 又は PR（ベースライン時に測定可能病変を有する場合），又は CR のみ（ベースライン時に測定不能であったが評価可能病変を有する場合）。

4週間以上の間隔の，連続した2時点で同じ評価でなければならない。

判定基準は RECIST v1.1，immune-modified RECIST，mINRC，Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma，RANO criteria，irRC（ベースライン時に測定可能病変を有する場合）を用いる。

- CBR 割合（骨肉腫患者）

RECIST v1.1で奏効又は SD が6カ月以上認められた患者の割合。

- PFS

治験薬の初回投与から，病勢進行の最初の発現又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間。

ii. 副次評価項目

- 奏効期間

患者の奏効を支持する最初の腫瘍評価から，病勢進行（RECIST v1.1，immune-modified RECIST，mINRC，Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma，RANO criteria 又は irRC に基づく）又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間

- OS
  治験薬投与開始から原因を問わない死亡までの期間

12) 統計手法
本治験では，正式な統計学的仮説検定は計画されなかった。本報告内の記述統計量には，必要に応じて平均値，中央値，範囲，標準偏差，変動係数，幾何平均値，幾何平均変動係数を含めた。

13) 方法
a. Primary CSR
同意取得後，最長8カ月間，又は病勢進行，臨床的有用性の消失若しくは治験依頼者による治験中止までの間，患者に治験薬を投与した。なお，8カ月時点で臨床的有用性が継続して認められた患者は，Medical Monitor の承認を得て，治験薬による治療を継続することを可能とした。

ベースライン時の腫瘍評価は，治験薬投与開始日（Cycle 1 Day 1）の前28日以内に行った。腫瘍評価は，Cycle 2，4，6，8の最終週，以降は4 Cycle ごと（次 Cycle Day 1の前7日以内）に行った。治験責任医師の裁量で，病勢進行が疑われる場合には随時，規定外の腫瘍評価を実施することを可能とした。偽増悪の可能性があるため，X 線画像上の増悪以降も治験薬による治療を継続した患者は，2 Cycle 後又は臨床的に可能であればそれよりも早く，follow-up の画像評価を行った。

採血を必要とした評価では，臨床検査値評価を優先した。残りの血液はいずれも薬物動態解析と免疫原性のために送付し，続いてバイオマーカー及び薬力学解析を行った。

アテゾリズマブについて要約した薬物動態パラメータは，C_{max}（Cycle 1 Day 1及び Cycle 4 Day 1）及び C_{min}（Cycle 2，3，4，8，12，16の Day 1，以降は8 Cycle ごと，治験薬投与中止時及びウォッシュアウト後）とした。
最初の5例及び20例が Cycle 1を完了した後に，継続中の安全性評価とともに，薬物動態の中間的な解析を行った。また，Cycle 1を終了した6歳未満の最初の患者5例を対象に，成人患者の曝露量に応じた曝露となるように用量調節が必要かどうか，また安全性プロファイルが許容可能であるかどうかを検討するため，薬物動態の中間的な解析を行った。

バイオマーカー腫瘍 T cell，B cell 及び NK cell（TBNK）解析（ベースライン時及びベースライン後）のために，検体を免疫組織化学（IHC）で評価した。血中 TBNK 解析（ベースライン時及びベースライン後）は，フローサイトメトリーで評価した。

因果関係にかかわらず，すべての有害事象は，治験薬最終投与後30日又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い方まで収集した。因果関係にかかわらず，すべての重篤な有害事象及び AESI（非重篤又は重篤）は，治験薬最終投与後90日又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い方まで記録した。それぞれの有害事象及び重篤な有害事象/AESI の当該調査単位期間終了後も，治験薬と関連があると考えられる重篤な有害事象の収集を継続した。安全性のデータは，特に集計期間を設定せずに解析した（データカットオフ日までのすべての有害事象を含めた）。

b. Final CSR
患者登録が完了し，全例が6カ月以上追跡調査された後に主要解析を実施し（データカッ

トオフ日：2018年4月2日），その結果を Primary CSR（報告書番号1080984）に記載した。アテゾリズマブ単剤での治療後，どのコホートも，腫瘍型別コホート拡大のために事前に規定した奏効患者数を満たさなかったことから，GO29664試験は，追加の有効性評価段階に進まなかった。

安全性評価対象集団の患者87例全例が治験薬の投与を中止し，このうち8例が治験の長期追跡調査（生存，腫瘍増大及び新病変発現）中となるまでに，治験に参加中の患者から更なる生存データを収集しても，アテゾリズマブによる治療の有効性と安全性を更に特徴づける情報は得られないと考えられた。

加えて，これらのデータが収集された患者数が少ないこと，治療期間が短いこと，アテゾリズマブ投与前及びアテゾリズマブ投与中止以降に様々な抗腫瘍療法（標準治療及び/又は実験的）が投与されており，追加で腫瘍増大又は新病変発現のデータを収集する科学的妥当性が限定的であったことから，GO29664試験の腫瘍増大又は新病変発現データの解釈は困難であった。

上記の理由及びアテゾリズマブ単剤の抗腫瘍効果が限定的であり，追加の腫瘍評価を進めることが困難であることから，治験依頼者は本治験を中止することとした。LPLV は，治験終了時に相当する2019年6月[redacted]日であった。

Final CSR では，試験開始から LPLV までの GO29664試験の最終的な安全性の累積データ及び最新の記述的有効性データを示す。Final CSR では，新規の薬物動態，免疫原性，探索的バイオマーカーの結果は示さない。

14) 結果

a. Primary CSR

i. 安全性の結果

全体的に，アテゾリズマブの忍容性は良好であり，GO29664試験の小児患者での安全性プロファイルは成人での既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性シグナルは確認されなかった。

安全性評価対象集団全体及び年齢集団別の，有害事象及び AESI の概要を表 2.7.6.1.3-1に示す。

2歳未満の群の患者が2例と限られていて安全性プロファイルの分析は限定的であり，各コホートの患者数も2～11例と少数であり数値の差の解釈も限られてはいたものの，安全性プロファイルは年齢集団間でもコホート間でもおおむね類似していた。

- 有害事象の発現割合は，年齢集団間及びコホート間で同程度であった。
- 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。その内訳は Grade 4 の糖尿病性ケトアシドーシス及び Grade 3 のファンコニー症候群 1 例，Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇 1 例，Grade 3 の肺感染 1 例であった。
- 重篤な有害事象は 31 例（35.6%）に認められた。年齢集団間又はコホート間で，注目すべき傾向は認められなかった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は発熱［4 例（4.6%）］であった。
- Grade 3～4 の有害事象の発現割合は，年齢集団間及びコホート間で同程度であった。最も発現割合の高かった Grade 3～4 の有害事象は貧血［19 例（21.8%）］であった。
- Grade 5 の有害事象は認められなかった。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は 57 例（65.5%）に認められた。最も発現割合の高かった，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は疲労［17 例（19.5%）］であった。
- アテゾリズマブの AESI の発現割合は，アテゾリズマブの成人での既知の安全性プロファイルと一致していた。AESI の大半は Grade 1 又は 2 であった。

表 2.7.6.1.3-1　安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，主要解析時点）

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 Synopsis 内 Table 1 を再掲］

ii.　薬物動態の結果

投与前のアテゾリズマブのトラフ濃度（C_{min}）及び C_{max} の要約統計量を表 2.7.6.1.3-2に示す。

2歳以上の患者では，Cycle 1にアテゾリズマブを静脈内投与したときの，アテゾリズマブの C_{max} の幾何平均値は312～424 μg/mL，トラフ濃度 C_{min} の幾何平均値は56.5～79.9 μg/mL であった。

2例の乳児に対する評価は，Cycle 1以降のアテゾリズマブ投与後濃度の幾何平均値（%変動係数）：105 μg/mL（6.90）に限られており，小児，若年者，成人と比較して約3～4倍低かった。投与期間を通じて，アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg 固定用量のいずれかの反復投与後，C_{min} は軽度の蓄積を反映し，各 Cycle で増加した。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。アテゾリズマブのトラフ濃度は Cycle 4～8の間に定常状態に近づいた。

アテゾリズマブの薬物動態は，2～ ＜12歳群と12～ ＜18歳群との間に明らかな差は認められなかった。低年齢の2つの群の曝露量は，各年齢集団の体重の範囲（表 2.7.6.1.3-2）及びそれぞれの投与方法（18歳未満の患者には15 mg/kg を体重に基づき投与し，18歳以上の患者には1200 mg 固定用量で投与した）に基づくと，予測どおり，18歳以上群と比較してわずかに低い傾向であった。

しかし，これらの数値的な差異にもかかわらず，GO29664試験では全年齢範囲にわたりアテゾリズマブの曝露量はおおむね同程度であった。

患者数が限られていた（2例）ため，2歳未満の乳児についての決定的な結論は得られなかった。

18歳以上群と比較して，2～ ＜12歳群，12～ ＜18歳群では曝露量が低い傾向にあったが，定常状態での C_{min} は，目標血清中濃度である6 μg/mL を上回って維持されていた。同様に，有害事象の増加や重症度と，18歳以上群で曝露量が比較的高かったことの間に，関連は認められなかった。

全体として，GO29664試験の小児患者のアテゾリズマブの薬物動態は，成人での既知の薬物動態プロファイルと一致していた。

表 2.7.6.1.3-2　アテゾリズマブ15 mg/kg 又は1200 mg を3週間に1回反復投与した場合のアテゾリズマブの年齢集団別ピーク及びトラフ曝露量幾何平均値（%変動係数）（GO29664試験，薬物動態解析対象集団，主要解析時点）

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.

［5.3.5.2-3 Synopsis 内 Table 2 を再掲］

iii.　免疫原性の結果

GO29664試験の treatment-emergent ADA の発現割合は，全年齢集団を通じて比較的低かった。ADA 評価対象集団では，ベースライン時点で ADA 陽性であった患者は2～ ＜12歳群で0/24例（0%），12～ ＜18歳群で1/36例（2.8%），18歳以上群で1/18例（5.6%）であった（全体では2/78例，2.6%）。ベースライン以降に1回以上結果が得られた患者集団での，ベースライン以降 ADA 陽性患者の割合は，全体で11/77例（14.3%）であり，2～ ＜12歳群で5/24例（20.8%），12～ ＜18歳群で4/35例（11.4%），18歳以上群で2/18例（11.1%）であった。

ADA 陽性患者はいずれも treatment-induced（ベースライン時に ADA 陰性又は欠測であったが，治験薬投与後に ADA が認められた患者）であった。ADA が認められるまでの期間の中央値は，2～ ＜12歳群で3.00週，12～ ＜18歳群で5.20週，18歳以上群で10.48週であった。年齢集団間で，ADA が認められるまでの期間の中央値の差の有意性は不明である。

全体的に，ADA 有無別で有害事象の発現割合が異なるという明確な傾向は認められなかった。加えて，アテゾリズマブの薬物動態は ADA 陽性患者と ADA 陰性患者でおおむね同様であった。ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者数が少ないことから，ADA の状態が小児患者の安全性又は薬物動態に及ぼす潜在的影響の解釈には限界がある。アテゾリズマブでの治療が奏効した患者数が少なかったことから，ADA の状態が有効性に及ぼす影響を解釈することはできなかった。

iv. 有効性の結果

本治験の共主要評価項目は奏効割合及び PFS とした。骨肉腫コホートでは，奏効割合の代わりに CBR 割合を主要評価項目の1つとすることにした。しかし，骨肉腫コホートで CR 及び PR は認められず，6カ月以上の SD を示した患者もいなかったことから，CBR とされる患者はいなかった。このことから，コホート6（骨肉腫コホート）の患者の奏効（該当患者なし）の評価にも奏効割合を用いることとした。副次的評価項目は奏効期間及び OS とした。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の概要を表 2.7.6.1.3-3に示す。アテゾリズマブ単剤治療後，いずれのコホートも，腫瘍型コホートへの拡大のために事前に規定した最低奏効患者数を満たさなかった。このことから，GO29664試験は追加の有効性評価段階には進まなかった。

探索的解析（アテゾリズマブの曝露量とバイオマーカーの発現，又はバイオマーカーの発現と患者の転帰との関係）は，ベースライン後の検体採取が少なかったこと，本治験で奏効患者が少なかったことから，解釈が限定的であった。

表 2.7.6.1.3-3　有効性の概要（GO29664試験，有効性解析対象集団，主要解析時点）

	All Patients (n = 87)
Primary Efficacy Parameters	
Objective Response Rate (ORR) [a]	n = 87
Responders (%)	4 (4.6%)
95% CI (Blyth-Still-Casella)	1.59, 10.89
Progression-Free Survival (PFS)	n = 87
Patients with event (%)	84 (96.6%)
Median duration of PFS (months)	1.3
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	1.2, 1.4
25% and 75%-ile	1.1, 2.6
Range	0–24 [b]
Secondary Efficacy Parameters	
Duration of Response (DOR)	n = 4
Patients with event (%)	2 (50.0%)
Median DOR (months)	13.2
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	4.1, NE
25% and 75%-ile	8.7, NE
Range	4–22 [b]
Overall Survival (OS)	n = 87
Patients with event (%)	64 (73.6%)
Median OS (months)	7.4
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	5.3, 9.7
25% and 75%-ile	3.1, 14.7
Range	0–27 [b]

CBR = clinical benefit response; CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

[a] Includes patients with osteosarcoma, because no patients in the osteosarcoma cohort experienced stable disease for ≥6 months and therefore did not qualify for CBR.

[b] Censored observation. Censor is defined as no progression of disease or death up to clinical cutoff date.

［5.3.5.2-3 Synopsis 内 Table 3 を再掲］

v.　バイオマーカーの結果

奏効データと PD-L1発現状況の結果の両方が得られた63人の患者の内，ベースライン時に PD-L1高発現であった患者は，4例で PR を示した一方，1例は SD，6例で病勢進行を示した。ベースライン時に PD-L1低発現（5例）又は発現なし（47例）の患者計52例では，7例で SD，45例で病勢進行であった。ベースライン時に PD-L1低発現又は発現なしの患者では，奏効は認められなかった。

CD56を除き，ベースライン時点での CD3，CD8及び CD20の発現中央値と，間質及び腫瘍

浸潤リンパ球の割合の中央値は，SD 又は病勢進行の患者と比べ，PR を示した患者で数値的に高かった。コホート別では，ホジキンリンパ腫の患者（コホート2）では，CD56（NK 細胞）を除き，腫瘍 TBNK バイオマーカーアウトプットのすべてにわたってベースライン時点での発現中央値が最も高かった。ベースライン時点で CD56の発現中央値が最も高かったのは神経芽細胞腫であった（コホート3）。コホート9（PD-L1発現が報告されている他の腫瘍型）もまた，他のコホートと比較して，ベースライン時の TBNK バイオマーカーの中央値が全般的に高かった。これらの各マーカーの発現のばらつきは大きく，したがって結果は決定的なものではない。

ベースライン後の検体採取数が少ないこと，奏効患者数が限られていたことから，腫瘍バイオマーカーのベースライン時点での発現又はベースライン時点からベースライン後の変化と奏効データとの解釈は限定的であった。本治験のベースライン後の検体を提供した患者は6例であり，この内4例の患者がベースライン時点での検体も提供した。

血液中の免疫細胞集団の分析から，本治験の患者での cell-type counts 及び全リンパ球の分画は，健康な若年者及び成人での正常範囲を反映していることが明らかになった。Reference-level での cell-type counts 及び分画は維持され，SD，病勢進行又は PR を示した患者間で差は認められなかった。ベースライン時点でも，これらのバイオマーカーの数値は，コホート間で差は認められなかった。

最後に，時期（すなわち来院ごと）にも，バイオマーカーの数値の変化は観察されなかった。

b. Final CSR

i. 安全性の結果

全体的に，最終解析から得られた安全性所見は，Primary CSR で報告された所見と一致している。アテゾリズマブの忍容性は良好であり，GO29664試験の小児患者での安全性プロファイルは成人での既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性シグナルは確認されなかった。

2歳未満の患者が2例と限られていて安全性プロファイルの分析は限定的であり，各コホートの患者数も2～11例と少数であり数値の差の解釈も限られてはいたものの，安全性プロファイルは年齢集団間でもコホート間でもおおむね類似していた（表 2.7.6.1.3-4）。

- 有害事象の発現割合は，年齢集団間及びコホート間で同程度であり，ほぼ全例（97.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（4.6%）に認められた。その内訳は Grade 4 の呼吸困難 1 例，Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇 1 例，Grade 3 の肺感染 1 例，Grade 4 の糖尿病性ケトアシドーシス及び Grade 3 のファンコニー症候群 1 例であった。
- 重篤な有害事象は 33 例（37.9%）に認められた。年齢集団間又はコホート間で，注目すべき傾向は認められなかった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は発熱［4 例（4.6%）］であった。
- Grade 3～4 の有害事象の発現割合は，年齢集団間及びコホート間で同程度であった。最も発現割合の高かった Grade 3～4 の有害事象は貧血［19 例（21.8%）］であった。
- 死亡に至った（Grade 5 の）有害事象は 1 例に認められた（移植片対宿主病）。この事象はアテゾリズマブの最終投与から 90 日後に発現し，治験薬，手技（同種移植片）及び，より直近に使用した後治療の抗腫瘍療法（ニボルマブ）と関連があると考えられた。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は 57 例（65.5%）に認められた。最も発現割合の高かった，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は疲労［17 例（19.5%）］であった。

- アテゾリズマブの AESI の発現割合は，アテゾリズマブの成人での既知の安全性プロファイルと一致していた。最も多かった AESI は，免疫関連肝炎，免疫関連皮疹及び免疫関連反応の医学的概念の下で報告されたものであった。AESI の大半は Grade 1 又は 2 であった。
- 本治験の評価可能患者では，成長パターンに対するアテゾリズマブの臨床的意義のある影響は観察されなかった。治験期間中，思春期遅延は認められなかった。

表 2.7.6.1.3-4 安全性の概要（GO29664試験，安全性解析対象集団，最終解析時点）

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	391	399	247	1041
Total number of deaths	2 (100.0%)	24 (82.8%)	27 (71.1%)	14 (77.8%)	67 (77.0%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
Serious AE	1 (50.0%)	11 (37.9%)	15 (39.5%)	6 (33.3%)	33 (37.9%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (50.0%)	2 (6.9%)	0	0	3 (3.4%)
Serious AE leading to dose interruption	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	0	5 (5.7%)
Related Serious AE	0	5 (17.2%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	9 (10.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (50.0%)	2 (6.9%)	1 (2.6%)	0	4 (4.6%)
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	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
Grade 3-4 AE	1 (50.0%)	18 (62.1%)	22 (57.9%)	11 (61.1%)	52 (59.8%)
Grade 3-4 Related AE	0	9 (31.0%)	4 (10.5%)	8 (44.4%)	21 (24.1%)
AESI	0	14 (48.3%)	17 (44.7%)	8 (44.4%)	39 (44.8%)
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	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0 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.
Clinical data is cumulative through database locked on 25JUL2019 with LPLV occurred on 06JUN2019.

Program:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/Final_CSR/prod/program/t_ae_summ_byage.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/Final_CSR/prod/output/t_ae_summ_byage_SE.out
22AUG2019 18:02

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

［5.3.5.2-4 Synopsis 内 Table 1 を再掲］

ii. 有効性の結果

アテゾリズマブ単剤治療後，いずれのコホートも，腫瘍型コホートへの拡大のために事前に規定した最低奏効患者数（最良総合効果が CR 又は PR であった患者数）を満たさなかった。このことから，GO29664試験は追加の有効性評価段階には進まなかった。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の最終解析結果を表 2.7.6.1.3-5に示す。

表 2.7.6.1.3-5 有効性の概要（GO29664試験，有効性解析対象集団，最終解析時点）

	All Patients (n = 87)
Primary Efficacy Parameters	
Objective Response Rate (ORR) [a]	N = 87
Responders (%)	4 (4.6%)
95% CI (Blyth-Still-Casella)	1.59, 10.89
Progression-Free Survival (PFS)	N = 87
Patients with event (%)	84 (96.6%)
Median time to PFS event (months)	1.3
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	1.2, 1.4
25% and 75%-ile	1.1, 2.6
Range	0 – 40[c]
Clinical Benefit Response Rate (CBRR)[b]	N = 10
Responders (%)	0
Secondary Efficacy Parameters	
Duration of Response (DOR)	N = 4
Patients with event (%)	2 (50%)
Median DOR (months)	13.2
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	4.1, NE
25% and 75%-ile	8.7, NE
Range	4 – 22[c]
Overall Survival (OS)	N = 87
Patients with event (%)	67 (77.0%)
Median OS (months)	7.4
95% CI (Brookmeyer and Crowley)	5.3, 9.6
25% and 75%-ile	3.1, 14.7
Range	0 – 41[c]

CBR = clinical benefit response; CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

[a] Includes patients in the osteosarcoma cohort (Cohort 6).

[b]. CBR was a primary efficacy measure for the osteosarcoma cohort (Cohort 6) only. No patient in Cohort 6 achieved CBR, and ORR was analyzed to describe the response for patients in Cohort 6.

[c] Censored observation. Censor is defined as no progression of disease or death up to CCOD (LPLV).

［5.3.5.2-4 Synopsis 内 Table 2 を再掲］

15) 結論

a. Primary CSR

- 全体的に，小児患者でのアテゾリズマブの安全性プロファイルは成人でのアテゾリズマブの既知の安全性プロファイルと一致しており，検討した小児患者集団で，新たな安全性シグナルは確認されなかった。

- 小児患者のアテゾリズマブの薬物動態は，成人での既知の薬物動態と全体的に同様であった。低年齢の患者（2～ < 12 歳群及び 12～ < 18 歳群）では 18 歳以上群に比べて曝露量が低い傾向がみられたが，定常状態での C_{min} は目標血清中濃度 6 μg/mL を上回っていた。
- ADA 陽性患者数が ADA 陰性患者数に比べ少数であったことから，ADA の発現状況の影響を明らかにするための解析には限界があったが，薬物動態プロファイル及び安全性プロファイルは ADA 陽性小児患者と ADA 陰性小児患者で同様であった。
- いずれの腫瘍型コホートも，本治験のコホート拡大段階に進むために事前に規定した最低奏効患者数を満たさなかった。アテゾリズマブの投与を受けた患者の内 4 例（安全性評価対象集団の 4.6%）で PR が認められた。
- 組織又は血液での TBNK バイオマーカーの発現/陽性と，小児患者の奏効との関連性に対して結論を下すことはできない。ベースライン時に，PD-L1 及び大部分の腫瘍 TBNK マーカーが高発現であったのは，ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫のコホートであった。しかし，これらのコホートでの評価可能な検体の数が少なかったことから，これらの観察所見に対する更なる解釈には限界がある。

b. Final CSR

全体的に，最終解析に基づく小児患者でのアテゾリズマブの安全性プロファイルは，成人集団での既知のアテゾリズマブの安全性プロファイルとおおむね一致しており，検討した小児集団で新たな安全性シグナルは確認されなかった

いずれの腫瘍型コホートも，本治験のコホート拡大段階に進むために事前に規定した最低奏効患者数を満たさなかった。アテゾリズマブの投与を受けた患者の内4.6%で PR が認められたが，本治験の患者集団でアテゾリズマブの臨床的有用性は示されなかった。

16) 報告書作成日

a. Primary CSR

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

b. Final CSR

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 有害事象の集計表

2.7.6.2.1.1 有害事象の集計表（ALBERT 試験）

表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（ALBERT 試験）

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
臨床検査	4	4	5	0	13	65.0	45.0	25.0	0.0
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
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
コルチゾール減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
心電図QT延長	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	3	1	0	9	45.0	20.0	5.0	0.0
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
胸痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
注入部位出血	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	4	3	1	0	8	40.0	20.0	5.0	0.0
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
耳下腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
口腔ヘルペス	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	2	0	0	8	40.0	10.0	0.0	0.0
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
皮膚乾燥	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
発疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
蕁麻疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
胃腸障害	5	2	0	0	7	35.0	10.0	0.0	0.0
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
上腹部痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
齲歯	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
神経系障害	5	1	0	0	6	30.0	5.0	0.0	0.0
頭痛	4	1	0	0	5	25.0	5.0	0.0	0.0
てんかん	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	2	1	0	5	25.0	15.0	5.0	0.0
貧血	2	2	1	0	5	25.0	15.0	5.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	4	1	0	0	5	25.0	5.0	0.0	0.0
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
背部痛	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
内分泌障害	1	1	1	0	3	15.0	10.0	5.0	0.0
バセドウ病	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺機能亢進症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
代謝および栄養障害	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
高尿酸血症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
低アルブミン血症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
心臓障害	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
心不全	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	5.0	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）	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0
癌疼痛	0	1	1	0	2	10.0	10.0	5.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	2	10.0	5.0	0.0	0.0
喀血	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
口腔咽頭痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
肝機能異常	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
免疫系障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
造影剤アレルギー	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
肋骨骨折	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
腎および尿路障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
血尿	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
Any AE	6	8	6	0	20	100.0	70.0	30.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1 を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-2 副作用の要約（ALBERT 試験）

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
臨床検査	5	2	3	0	10	50.0	25.0	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	4	0	0	0	4	20.0	0.0	0.0	0.0
リンパ球数減少	2	0	2	0	4	20.0	10.0	10.0	0.0
好中球数減少	0	4	0	0	4	20.0	20.0	0.0	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
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
コルチゾール減少	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	1	0	0	4	20.0	5.0	0.0	0.0
湿疹	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
発疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
貧血	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
内分泌障害	1	1	1	0	3	15.0	10.0	5.0	0.0
バセドウ病	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺機能亢進症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
甲状腺機能低下症	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
甲状腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
発熱	2	1	0	0	3	15.0	5.0	0.0	0.0
倦怠感	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
胃腸障害	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
悪心	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
嘔吐	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
高尿酸血症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
低カリウム血症	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
筋肉痛	2	0	0	0	2	10.0	0.0	0.0	0.0
関節痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
心臓障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
洞性徐脈	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
肝胆道系障害	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
肝機能異常	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0

In SAS (n=20)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
耳下腺炎	0	0	1	0	1	5.0	5.0	5.0	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
頭痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
腎および尿路障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
血尿	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
蛋白尿	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
肺臓炎	0	1	0	0	1	5.0	5.0	0.0	0.0
口腔咽頭痛	1	0	0	0	1	5.0	0.0	0.0	0.0
Any AE	9	3	4	0	16	80.0	35.0	20.0	0.0

MedDRA v25.1

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6 を再掲］

2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（NCI 試験）

表 2.7.6.2.1.2-1 有害事象及び副作用の要約（NCI 試験）

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
Total number of patients with at least one adverse event	49 (100%)	47 (95.9%)
臨床検査		
Total number of patients with at least one adverse event	42 (85.7%)	32 (65.3%)
リンパ球数減少	22 (44.9%)	10 (20.4%)
白血球数減少	15 (30.6%)	9 (18.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (22.4%)	9 (18.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.4%)	5 (10.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (18.4%)	2 (4.1%)
体重減少	9 (18.4%)	4 (8.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (16.3%)	5 (10.2%)
体重増加	8 (16.3%)	1 (2.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.2%)	5 (10.2%)
血小板数減少	6 (12.2%)	4 (8.2%)
好中球数減少	6 (12.2%)	4 (8.2%)
血中ビリルビン増加	5 (10.2%)	4 (8.2%)
血中クレアチニン増加	3 (6.1%)	2 (4.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (6.1%)	3 (6.1%)
アミラーゼ増加	2 (4.1%)	2 (4.1%)
コルチゾール減少	2 (4.1%)	2 (4.1%)
血中コレステロール増加	2 (4.1%)	0
血中ブドウ糖増加	2 (4.1%)	0
血中重炭酸塩増加	2 (4.1%)	0
総蛋白増加	2 (4.1%)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (2.0%)	0
サイロキシン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
トリヨードチロニン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
ヘモグロビン減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)
リパーゼ増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
リンパ節触知	1 (2.0%)	1 (2.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0%)	0
胸腔吸引	1 (2.0%)	0
血小板数増加	1 (2.0%)	0
血清フェリチン減少	1 (2.0%)	0
血中アルブミン減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)
血中カルシウム減少	1 (2.0%)	0
血中カルシウム増加	1 (2.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0%)	0
血中クロール減少	1 (2.0%)	0
血中コルチコトロピン増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
血中トリグリセリド増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
血中ナトリウム減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)
血中ビリルビン減少	1 (2.0%)	0
血中リン減少	1 (2.0%)	0
血中リン増加	1 (2.0%)	0
血中尿素減少	1 (2.0%)	0
血中尿素増加	1 (2.0%)	0
高比重リポ蛋白減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)
国際標準比増加	1 (2.0%)	0
子宮頚部生検	1 (2.0%)	0
総蛋白減少	1 (2.0%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (2.0%)	1 (2.0%)
遊離サイロキシン減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:55 Page 1 of 8

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	39 (79.6%)	24 (49.0%)
疲労	27 (55.1%)	18 (36.7%)
発熱	12 (24.5%)	6 (12.2%)
インフルエンザ様疾患	9 (18.4%)	3 (6.1%)
悪寒	6 (12.2%)	2 (4.1%)
非心臓性胸痛	6 (12.2%)	2 (4.1%)
疼痛	5 (10.2%)	0
末梢性浮腫	4 (8.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (4.1%)	0
歩行障害	2 (4.1%)	0
末梢腫脹	2 (4.1%)	1 (2.0%)
ワクチン接種部位反応	1 (2.0%)	0
医療機器による疼痛	1 (2.0%)	0
医療機器使用部位発疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
顔面痛	1 (2.0%)	0
顔面浮腫	1 (2.0%)	0
胸痛	1 (2.0%)	0
倦怠感	1 (2.0%)	0
注射部位疼痛	1 (2.0%)	0
評価不能の事象	1 (2.0%)	0
浮腫	1 (2.0%)	0
胃腸障害		
Total number of patients with at least one adverse event	38 (77.6%)	18 (36.7%)
悪心	21 (42.9%)	8 (16.3%)
嘔吐	18 (36.7%)	2 (4.1%)
便秘	16 (32.7%)	2 (4.1%)
下痢	13 (26.5%)	6 (12.2%)
腹痛	10 (20.4%)	2 (4.1%)
痔核	4 (8.2%)	0
上腹部痛	3 (6.1%)	1 (2.0%)
鼓腸	2 (4.1%)	0
口腔内痛	2 (4.1%)	1 (2.0%)
口内乾燥	2 (4.1%)	1 (2.0%)
消化不良	2 (4.1%)	0
腹部膨満	2 (4.1%)	0
嚥下障害	2 (4.1%)	1 (2.0%)
齲歯	2 (4.1%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.0%)	1 (2.0%)
胃排出不全	1 (2.0%)	0
口腔粘膜疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
口内炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
歯痛	1 (2.0%)	0
歯肉痛	1 (2.0%)	0
小腸閉塞	1 (2.0%)	0
舌痛	1 (2.0%)	0
直腸出血	1 (2.0%)	0
流涎過多	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one adverse event	37 (75.5%)	13 (26.5%)
高血糖	26 (53.1%)	4 (8.2%)
低ナトリウム血症	12 (24.5%)	5 (10.2%)
食欲減退	11 (22.4%)	5 (10.2%)
低血糖	8 (16.3%)	0
低カリウム血症	7 (14.3%)	2 (4.1%)
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%)	1 (2.0%)
脱水	5 (10.2%)	1 (2.0%)
高リン血症	3 (6.1%)	1 (2.0%)
高カルシウム血症	2 (4.1%)	0
低アルブミン血症	2 (4.1%)	0
低マグネシウム血症	1 (2.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one adverse event	35 (71.4%)	12 (24.5%)
咳嗽	20 (40.8%)	2 (4.1%)
呼吸困難	16 (32.7%)	3 (6.1%)
アレルギー性鼻炎	8 (16.3%)	3 (6.1%)
口腔咽頭痛	6 (12.2%)	2 (4.1%)
鼻閉	6 (12.2%)	0
胸膜痛	4 (8.2%)	0
低酸素症	4 (8.2%)	2 (4.1%)
肺出血	4 (8.2%)	0
喘鳴	4 (8.2%)	1 (2.0%)
湿性咳嗽	3 (6.1%)	0
肺臓炎	3 (6.1%)	3 (6.1%)
鼻出血	3 (6.1%)	0
喀血	3 (6.1%)	0
上気道咳症候群	2 (4.1%)	0
発声障害	2 (4.1%)	0
くしゃみ	1 (2.0%)	0
気胸	1 (2.0%)	0
胸水	1 (2.0%)	0
喉頭出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)
肺塞栓症	1 (2.0%)	0
鼻漏	1 (2.0%)	0
副鼻腔痛	1 (2.0%)	0
閉塞性気道障害	1 (2.0%)	0
無気肺	1 (2.0%)	0
喘息	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_ML39345.out

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	33 (67.3%)	12 (24.5%)
関節痛	14 (28.6%)	7 (14.3%)
四肢痛	14 (28.6%)	3 (6.1%)
背部痛	11 (22.4%)	1 (2.0%)
筋肉痛	8 (16.3%)	5 (10.2%)
筋力低下	3 (6.1%)	0
頚部痛	3 (6.1%)	0
顎痛	1 (2.0%)	0
筋萎縮	1 (2.0%)	0
筋緊張	1 (2.0%)	0
筋骨格系胸痛	1 (2.0%)	0
弾発指	1 (2.0%)	0
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one adverse event	27 (55.1%)	21 (42.9%)
発疹	14 (28.6%)	10 (20.4%)
皮膚乾燥	7 (14.3%)	1 (2.0%)
ざ瘡様皮膚炎	6 (12.2%)	5 (10.2%)
そう痒症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
斑状丘疹状皮疹	6 (12.2%)	5 (10.2%)
湿疹	3 (6.1%)	0
多汗症	3 (6.1%)	3 (6.1%)
寝汗	2 (4.1%)	2 (4.1%)
ざ瘡	1 (2.0%)	0
光線角化症	1 (2.0%)	0
紅斑	1 (2.0%)	1 (2.0%)
尋常性白斑	1 (2.0%)	1 (2.0%)
接触皮膚炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
脱毛症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
皮膚色素過剰	1 (2.0%)	0
皮膚剥脱	1 (2.0%)	1 (2.0%)
薬疹	1 (2.0%)	0
嵌入爪	1 (2.0%)	0
蕁麻疹	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:55 Page 4 of 8

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one adverse event	25 (51.0%)	4 (8.2%)
上気道感染	6 (12.2%)	1 (2.0%)
副鼻腔炎	5 (10.2%)	0
尿路感染	3 (6.1%)	0
肺炎	3 (6.1%)	1 (2.0%)
上咽頭炎	2 (4.1%)	1 (2.0%)
鼻炎	2 (4.1%)	0
インフルエンザ	1 (2.0%)	0
ウイルス感染	1 (2.0%)	0
カンジダ感染	1 (2.0%)	1 (2.0%)
シラミ寄生	1 (2.0%)	0
ブドウ球菌感染	1 (2.0%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.0%)	0
急性副鼻腔炎	1 (2.0%)	0
結膜炎	1 (2.0%)	0
細菌性結膜炎	1 (2.0%)	0
四肢膿瘍	1 (2.0%)	0
歯感染	1 (2.0%)	0
耳感染	1 (2.0%)	0
処置後感染	1 (2.0%)	0
虫垂炎	1 (2.0%)	0
敗血症	1 (2.0%)	0
麦粒腫	1 (2.0%)	0
皮膚感染	1 (2.0%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (2.0%)	0
毛包炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	25 (51.0%)	6 (12.2%)
頭痛	21 (42.9%)	4 (8.2%)
浮動性めまい	11 (22.4%)	3 (6.1%)
錯感覚	3 (6.1%)	0
感覚鈍麻	1 (2.0%)	0
傾眠	1 (2.0%)	0
健忘	1 (2.0%)	0
構語障害	1 (2.0%)	0
失神寸前の状態	1 (2.0%)	0
振戦	1 (2.0%)	0
脊髄圧迫	1 (2.0%)	0
第６脳神経麻痺	1 (2.0%)	0
断端痛	1 (2.0%)	0
注意力障害	1 (2.0%)	0
認知障害	1 (2.0%)	0
脳血管発作	1 (2.0%)	0
脳浮腫	1 (2.0%)	0
不全片麻痺	1 (2.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
血管障害		
Total number of patients with at least one adverse event	23 (46.9%)	4 (8.2%)
高血圧	21 (42.9%)	0
ほてり	5 (10.2%)	4 (8.2%)
低血圧	4 (8.2%)	0
血腫	1 (2.0%)	0
塞栓症	1 (2.0%)	0
精神障害		
Total number of patients with at least one adverse event	21 (42.9%)	2 (4.1%)
不眠症	13 (26.5%)	2 (4.1%)
不安	12 (24.5%)	0
うつ病	7 (14.3%)	0
ストレス	2 (4.1%)	0
精神状態変化	1 (2.0%)	0
精神病性障害	1 (2.0%)	0
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	20 (40.8%)	10 (20.4%)
貧血	18 (36.7%)	8 (16.3%)
好酸球増加症	2 (4.1%)	1 (2.0%)
リンパ節症	1 (2.0%)	1 (2.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.0%)	1 (2.0%)
心臓障害		
Total number of patients with at least one adverse event	16 (32.7%)	1 (2.0%)
洞性頻脈	6 (12.2%)	1 (2.0%)
洞性徐脈	5 (10.2%)	0
頻脈	5 (10.2%)	1 (2.0%)
徐脈	2 (4.1%)	0
動悸	2 (4.1%)	0
心室性頻脈	1 (2.0%)	0
心房細動	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
眼障害		
Total number of patients with at least one adverse event	13 (26.5%)	3 (6.1%)
霧視	3 (6.1%)	1 (2.0%)
眼そう痒症	2 (4.1%)	0
眼充血	2 (4.1%)	0
視力障害	2 (4.1%)	0
複視	2 (4.1%)	0
流涙増加	2 (4.1%)	0
羞明	2 (4.1%)	1 (2.0%)
ドライアイ	1 (2.0%)	0
黄斑変性	1 (2.0%)	0
加齢黄斑変性	1 (2.0%)	0
眼の障害	1 (2.0%)	0
眼球突出症	1 (2.0%)	0
眼筋麻痺	1 (2.0%)	0
眼刺激	1 (2.0%)	0
眼痛	1 (2.0%)	0
眼瞼腫脹	1 (2.0%)	1 (2.0%)
屈折障害	1 (2.0%)	0
結膜出血	1 (2.0%)	0
老視	1 (2.0%)	0
内分泌障害		
Total number of patients with at least one adverse event	12 (24.5%)	10 (20.4%)
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	6 (12.2%)
甲状腺機能低下症	5 (10.2%)	3 (6.1%)
甲状腺炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)
甲状腺障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)
副腎機能不全	1 (2.0%)	1 (2.0%)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one adverse event	11 (22.4%)	1 (2.0%)
上肢骨折	3 (6.1%)	1 (2.0%)
処置による疼痛	2 (4.1%)	0
下肢骨折	1 (2.0%)	0
骨折	1 (2.0%)	0
挫傷	1 (2.0%)	0
歯牙破折	1 (2.0%)	0
処置後腫脹	1 (2.0%)	0
節足動物咬傷	1 (2.0%)	0
転倒	1 (2.0%)	0
熱傷	1 (2.0%)	0
放射線壊死	1 (2.0%)	0
放射線皮膚損傷	1 (2.0%)	0
靱帯捻挫	1 (2.0%)	0
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.3%)	4 (8.2%)
回転性めまい	3 (6.1%)	2 (4.1%)
耳鳴	2 (4.1%)	1 (2.0%)
耳痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)
中耳滲出液	1 (2.0%)	0
聴覚過敏	1 (2.0%)	1 (2.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.
Clinical Data Cutoff Date: Sept 1st, 2021
Data Extraction Date: Oct 26th, 2021

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: ML39345

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events Atezolizumab (N=49)	Related Adverse Events Atezolizumab (N=49)
腎および尿路障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.3%)	0
蛋白尿	3 (6.1%)	0
血尿	2 (4.1%)	0
尿意切迫	2 (4.1%)	0
ヘモグロビン尿	1 (2.0%)	0
糖尿	1 (2.0%)	0
尿失禁	1 (2.0%)	0
頻尿	1 (2.0%)	0
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one adverse event	7 (14.3%)	1 (2.0%)
精巣痛	2 (4.1%)	0
会陰痛	1 (2.0%)	0
骨盤痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)
重度月経出血	1 (2.0%)	0
乳房痛	1 (2.0%)	0
不規則月経	1 (2.0%)	0
無月経	1 (2.0%)	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）		
Total number of patients with at least one adverse event	6 (12.2%)	0
腫瘍疼痛	4 (8.2%)	0
神経腫	1 (2.0%)	0
皮膚乳頭腫	1 (2.0%)	0
免疫系障害		
Total number of patients with at least one adverse event	3 (6.1%)	1 (2.0%)
季節性アレルギー	2 (4.1%)	0
サイトカイン放出症候群	1 (2.0%)	1 (2.0%)
外科および内科処置		
Total number of patients with at least one adverse event	2 (4.1%)	0
医療処置	1 (2.0%)	0
歯修復	1 (2.0%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態		
Total number of patients with at least one adverse event	1 (2.0%)	0
妊娠	1 (2.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship 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/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDPT9407/ML39345/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_ML39345.out
27DEC2023 18:55 Page 8 of 8

［5.3.5.3-1 aerel2_SE_ML39345 を再掲］

2.7.6.2.1.3 有害事象の集計表（GO29664試験）

表 2.7.6.2.1.3-1 有害事象及び副作用の要約（GO29664試験）

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 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%)	28 (96.6%)	37 (97.4%)	18 (100%)	85 (97.7%)	0	21 (72.4%)	19 (50.0%)	17 (94.4%)	57 (65.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態										
Total number of patients with at least one adverse event	0	19 (65.5%)	28 (73.7%)	14 (77.8%)	61 (70.1%)	0	11 (37.9%)	5 (13.2%)	10 (55.6%)	26 (29.9%)
発熱	0	11 (37.9%)	18 (47.4%)	7 (38.9%)	36 (41.4%)	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	6 (6.9%)
疲労	0	10 (34.5%)	11 (28.9%)	10 (55.6%)	31 (35.6%)	0	6 (20.7%)	2 (5.3%)	9 (50.0%)	17 (19.5%)
胸痛	0	1 (3.4%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
疼痛	0	5 (17.2%)	2 (5.3%)	0	7 (8.0%)	0	0	0	0	0
無力症	0	3 (10.3%)	0	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)
末梢性浮腫	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)
悪寒	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
全身性浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
胃腸障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	19 (65.5%)	23 (60.5%)	14 (77.8%)	56 (64.4%)	0	8 (27.6%)	4 (10.5%)	7 (38.9%)	19 (21.8%)
便秘	0	8 (27.6%)	9 (23.7%)	12 (66.7%)	29 (33.3%)	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	6 (6.9%)
嘔吐	0	7 (24.1%)	12 (31.6%)	2 (11.1%)	21 (24.1%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
下痢	0	9 (31.0%)	6 (15.8%)	4 (22.2%)	19 (21.8%)	0	4 (13.8%)	0	3 (16.7%)	7 (8.0%)
腹痛	0	5 (17.2%)	6 (15.8%)	6 (33.3%)	17 (19.5%)	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
悪心	0	5 (17.2%)	7 (18.4%)	3 (16.7%)	15 (17.2%)	0	2 (6.9%)	0	3 (16.7%)	5 (5.7%)
口内炎	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
上部消化管出血	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
齲歯	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
亜イレウス	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
舌腫脹	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
大腸炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
大腸閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腸炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
直腸分泌物	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹水	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
嚥下痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (50.0%)	11 (37.9%)	19 (50.0%)	10 (55.6%)	41 (47.1%)	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
咳嗽	1 (50.0%)	7 (24.1%)	10 (26.3%)	4 (22.2%)	22 (25.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
呼吸困難	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
胸水	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	0	4 (4.6%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
鼻閉	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	0	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
低酸素症	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
カタル	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
気胸	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
喉頭の炎症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
不規則呼吸	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
無気肺	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
感染症および寄生虫症										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (50.0%)	11 (37.9%)	18 (47.4%)	9 (50.0%)	39 (44.8%)	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
鼻炎	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	0	6 (6.9%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	2 (6.9%)	4 (10.5%)	0	6 (6.9%)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	0	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
インフルエンザ	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
肺感染	1 (50.0%)	0	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
カンジダ尿	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
術後膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
切開部位膿瘍	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿道炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
皮膚真菌感染	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
臨床検査										
Total number of patients with at least one adverse event	0	13 (44.8%)	14 (36.8%)	12 (66.7%)	39 (44.8%)	0	6 (20.7%)	7 (18.4%)	7 (38.9%)	20 (23.0%)
リンパ球数減少	0	4 (13.8%)	4 (10.5%)	3 (16.7%)	11 (12.6%)	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	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	4 (13.8%)	4 (10.5%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	3 (16.7%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
白血球数減少	0	5 (17.2%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	10 (11.5%)	0	2 (6.9%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	7 (8.0%)
血小板数減少	0	3 (10.3%)	4 (10.5%)	1 (5.6%)	8 (9.2%)	0	0	3 (7.9%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
体重減少	0	3 (10.3%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	8 (9.2%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)
血中クレアチニン増加	0	3 (10.3%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	7 (8.0%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
好中球数減少	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
アミラーゼ増加	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
ノロウイルス検査陽性	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
ビタミンK減少	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
プロトロンビン量減少	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	12 (41.4%)	16 (42.1%)	10 (55.6%)	38 (43.7%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	5 (27.8%)	9 (10.3%)
四肢痛	0	5 (17.2%)	5 (13.2%)	1 (5.6%)	11 (12.6%)	0	0	0	0	0
背部痛	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	4 (22.2%)	11 (12.6%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
関節痛	0	5 (17.2%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	9 (10.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
頚部痛	0	4 (13.8%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	7 (8.0%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)
筋肉痛	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
側腹部痛	0	1 (3.4%)	3 (7.9%)	0	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
顎痛	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
筋痙縮	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
出血性関節症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
代謝および栄養障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (50.0%)	14 (48.3%)	11 (28.9%)	8 (44.4%)	34 (39.1%)	0	8 (27.6%)	1 (2.6%)	6 (33.3%)	15 (17.2%)
食欲減退	1 (50.0%)	9 (31.0%)	6 (15.8%)	2 (11.1%)	18 (20.7%)	0	5 (17.2%)	0	2 (11.1%)	7 (8.0%)
低ナトリウム血症	0	1 (3.4%)	4 (10.5%)	3 (16.7%)	8 (9.2%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
低カリウム血症	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	7 (8.0%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
脱水	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)
高カリウム血症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
低マグネシウム血症	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	0	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高血糖	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
血液およびリンパ系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (50.0%)	11 (37.9%)	12 (31.6%)	7 (38.9%)	31 (35.6%)	0	3 (10.3%)	5 (13.2%)	5 (27.8%)	13 (14.9%)
貧血	1 (50.0%)	10 (34.5%)	9 (23.7%)	5 (27.8%)	25 (28.7%)	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	4 (22.2%)	8 (9.2%)
血小板減少症	0	3 (10.3%)	4 (10.5%)	1 (5.6%)	8 (9.2%)	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)
発熱性好中球減少症	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
リンパ球減少症	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)
好中球減少症	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
リンパ節症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
血小板増加症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
神経系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (24.1%)	14 (36.8%)	10 (55.6%)	31 (35.6%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	5 (27.8%)	7 (8.0%)
頭痛	0	6 (20.7%)	6 (15.8%)	6 (33.3%)	18 (20.7%)	0	0	0	3 (16.7%)	3 (3.4%)
浮動性めまい	0	0	3 (7.9%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)
感覚鈍麻	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
錯感覚	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	3 (7.9%)	0	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
傾眠	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
幻痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水頭症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
第６脳神経障害	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
断端痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
皮膚および皮下組織障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	10 (34.5%)	10 (26.3%)	4 (22.2%)	24 (27.6%)	0	4 (13.8%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	9 (10.3%)
そう痒症	0	3 (10.3%)	3 (7.9%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)
多汗症	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)
皮膚乾燥	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
紅斑	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
発疹	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
皮膚炎	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
ばら色粃糠疹	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
点状出血	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
精神障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (17.2%)	9 (23.7%)	3 (16.7%)	17 (19.5%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
不安	0	0	3 (7.9%)	2 (11.1%)	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
不眠症	0	2 (6.9%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)	0	0	0	0	0
激越	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
異常行動	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
歯ぎしり	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
傷害、中毒および処置合併症										
Total number of patients with at least one adverse event	0	8 (27.6%)	2 (5.3%)	3 (16.7%)	13 (14.9%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
転倒	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
挫傷	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
ウロストミー合併症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
処置後腫脹	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
創離開	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
腎および尿路障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (17.2%)	4 (10.5%)	4 (22.2%)	13 (14.9%)	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (3.4%)	2 (5.3%)	1 (5.6%)	4 (4.6%)	0	0	0	0	0
排尿困難	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
血尿	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	2 (5.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (2.6%)	1 (5.6%)	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
糖尿	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
尿路閉塞	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
心臓障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	7 (18.4%)	4 (22.2%)	12 (13.8%)	0	0	0	0	0
頻脈	0	1 (3.4%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	2 (5.3%)	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
血管障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	9 (10.3%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
高血圧	0	0	2 (5.3%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
ほてり	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
眼障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (17.2%)	1 (2.6%)	2 (11.1%)	8 (9.2%)	0	3 (10.3%)	1 (2.6%)	1 (5.6%)	5 (5.7%)
眼球クローヌスミオクローヌス	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
眼瞼下垂	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
視神経乳頭浮腫	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
霧視	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
羞明	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
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）										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	5 (5.7%)	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)
腫瘍疼痛	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	3 (16.7%)	5 (5.7%)	0	0	0	2 (11.1%)	2 (2.3%)
腫瘍炎症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
肝胆道系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	2 (5.3%)	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.6%)	2 (11.1%)	3 (3.4%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)
胆汁うっ滞	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
内分泌障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (6.9%)	0	2 (11.1%)	4 (4.6%)	0	1 (3.4%)	0	2 (11.1%)	3 (3.4%)
甲状腺機能低下症	0	2 (6.9%)	0	1 (5.6%)	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	1 (5.6%)	2 (2.3%)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)	0	0	0	1 (5.6%)	1 (1.1%)
耳および迷路障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (6.9%)	1 (2.6%)	0	3 (3.4%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
耳痛	0	2 (6.9%)	0	0	2 (2.3%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
回転性めまい	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

Adverse Events by Relation to Any Study Treatment, Safety-Evaluable Patients
Protocol: GO29664

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Adverse Events					Related Adverse Events				
	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)	< 2 years (N=2)	2 - <12 years (N=29)	12 - <18 years (N=38)	>= 18 years (N=18)	All (N=87)
生殖系および乳房障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膣出血	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
膣分泌物	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
外科および内科処置										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
製品の問題										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
医療機器破損	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)
ファンコニー症候群	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	1 (1.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
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 closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/program/aerel2.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDT30003/GO29664/data_analysis/CTD/prod/output/aerel2_SE_GO29664.out
27DEC2023 19:16

［5.3.5.3-1 aerel2_SE_GO29664 を再掲］

2.7.6.2.2 個別症例の詳細

2.7.6.2.2.1 個別症例の詳細（ALBERT 試験）

5.3.5.2-1 12.3.2項に示した。

2.7.6.2.2.2 個別症例の詳細（NCI 試験）

5.3.5.2-2 NARRATIVES に示した。

2.7.6.2.2.3 個別症例の詳細（GO29664試験）

5.3.5.2- 3 NARRATIVES 及び5.3.5.2-4 NARRATIVES に示した。