Confidential - 秘

目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 ENKL の疫学 6
2.5.1.1.2 ENKL の治療の現状と課題 6
2.5.1.2 臨床開発計画 7
2.5.1.2.1 海外臨床開発計画 7
2.5.1.2.2 国内臨床開発計画 7
2.5.1.3 臨床データパッケージ 7
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.2.1 製剤開発経緯 8
2.5.2.2 分析法 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 8
2.5.3.2 健康成人での薬物動態 8
2.5.3.3 患者での薬物動態 8
2.5.3.4 過去試験データを用いた検討 11
2.5.3.4.1 母集団薬物動態解析 11
2.5.3.4.2 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果 12
2.5.3.4.3 がん種による曝露量比較 14
2.5.3.5 用法及び用量の設定根拠 19
2.5.3.6 内因性要因の検討 20
2.5.3.7 外因性要因の検討 20
2.5.3.8 薬物間相互作用の検討 20
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 20
2.5.4.1.1 ATTACK 試験 20
2.5.4.2 試験対象集団 24
2.5.4.2.1 患者の内訳・投与状況 24
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 24
2.5.4.3 奏効割合 26
2.5.4.3.1 主解析 26
2.5.4.3.2 部分集団解析 28
2.5.4.4 CRR 29

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.5.4.5 4 コース終了後の PET 検査での CMRR 29
2.5.4.6 PFS 29
2.5.4.7 OS 30
2.5.4.8 DoR 31
2.5.4.9 TTF 33
2.5.4.10 有効性成績のまとめ 34
2.5.5 安全性の概括評価 35
2.5.5.1 安全性結果の概要 35
2.5.5.1.1 ATTACK 試験 35
2.5.5.1.2 GO29664 試験 36
2.5.5.2 全体的な曝露状況 36
2.5.5.2.1 ATTACK 試験 36
2.5.5.2.2 GO29664 試験 36
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 37
2.5.5.3.1 ATTACK 試験 37
2.5.5.3.2 GO29664 試験 37
2.5.5.4 死亡 38
2.5.5.4.1 ATTACK 試験 38
2.5.5.4.2 GO29664 試験 38
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 38
2.5.5.5.1 ATTACK 試験 38
2.5.5.5.2 GO29664 試験 38
2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 38
2.5.5.6.1 ATTACK 試験 38
2.5.5.6.2 GO29664 試験 38
2.5.5.7 治験薬の休薬に至った有害事象 38
2.5.5.7.1 ATTACK 試験 38
2.5.5.7.2 GO29664 試験 39
2.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.5.5.8.1 ATTACK 試験 39
2.5.5.8.2 GO29664 試験 39
2.5.5.9 臨床検査値の評価 40
2.5.5.9.1 ATTACK 試験 40
2.5.5.9.2 GO29664 試験 41
2.5.5.10 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 41
2.5.5.11 市販後データ 41
2.5.5.12 安全性成績のまとめ 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.5.6.1 治療の背景 42
2.5.6.1.1 疾患又は症状 42
2.5.6.1.2 現行の治療 42
2.5.6.2 ベネフィット 43
2.5.6.3 リスク 43
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 44
2.5.7 参考文献 45

表一覧

表 2.5.1.3-1 本一変申請に用いた臨床データパッケージ 8
表 2.5.3.3-1 臨床薬物動態評価に用いた試験 10
表 2.5.3.4.2-1 popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1における本薬の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］ 14
表 2.5.3.4.2-2 popPK モデルによる年齢集団ごとの定常状態における本薬の PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］ 14
表 2.5.3.4.3-1 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{min} の比較 17
表 2.5.3.4.3-2 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{max} の比較 18
表 2.5.3.4.3-3 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 AUC の比較 19
表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（ATTACK 試験） 21
表 2.5.4.1.1-2 奏効割合が閾値奏効率5%を超える事後確率が95%以上となるために必要な最小奏効例数 22
表 2.5.4.1.1-3 治験実施計画書改訂の概要 23
表 2.5.4.2.1-1 解析対象集団の内訳 24
表 2.5.4.2.1-2 被験者の内訳及び治療中止理由の要約（SAS） 24
表 2.5.4.2.2-1 人口統計学的特性，ベースライン時特性及び ENKL の要約（FAS） 25
表 2.5.4.3.1-1 奏効割合の概要（FAS，画像中央判定） 27
表 2.5.4.3.2-1 奏効割合の部分集団解析結果（FAS，画像中央判定） 28
表 2.5.4.6-1 PFS の要約（FAS） 29
表 2.5.4.7-1 OS の要約（FAS） 30
表 2.5.4.8-1 DoR の要約（FAS） 31
表 2.5.4.9-1 TTF の要約（FAS） 33
表 2.5.5.1.1-1 安全性の概要（ATTACK 試験，SAS） 35
表 2.5.5.1.2-1 安全性の概要（GO29664試験） 36
表 2.5.5.8.2-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験） 40

図一覧

図 2.5.3.4.1-1 GO29664試験データを用いた pcVPC の結果 11
図 2.5.3.4.2-1 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本薬の AUC 12

Confidential - 秘

Confidential - 秘

図 2.5.3.4.2-2 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本薬の C_{max} 13
図 2.5.3.4.2-3 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本薬の C_{min} 13
図 2.5.3.4.3-1 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{min} の比較 15
図 2.5.3.4.3-2 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{max} の比較 16
図 2.5.3.4.3-3 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び 1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 AUC の比較 16
図 2.5.4.3.1-1 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（FAS，画像中央判定） 27
図 2.5.4.3.1-2 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（FAS，画像中央判定） 28
図 2.5.4.6-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 30
図 2.5.4.7-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 31
図 2.5.4.8-1 DoR の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 32
図 2.5.4.8-2 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（FAS，画像中央判定） 33
図 2.5.4.9-1 TTF の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 34

Confidential - 秘

略語一覧

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody (anti-drug antibodies)	抗薬物抗体
AUC	area under the curve	薬物血清中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CMR	complete metabolic response	代謝的完全奏効
CMRR	complete metabolic response rate	代謝的完全奏効割合
CR	complete radiologic response	放射線学的完全奏効
CRR	complete radiologic response rate	放射線学的完全奏効割合
DLP	data lock point	データロックポイント
DoR	duration of response	奏効持続期間
EBV	Epstein-Barr virus	—
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
EOI	end of infusion	投与終了時
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LMP1	Latent membrane protein 1	—
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
pcVPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check	—
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death protein 1	—
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	—
Q3W	every 3 weeks	3週間隔
QoL	quality of life	生活の質
SAS	safety analysis set	安全性の解析対象集団
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TTF	time to treatment failure	治療成功期間

Confidential - 秘

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。

12歳以上の再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型（ENKL）患者を対象として，本剤単剤療法［成人（18歳以上）被験者には1200 mg，小児（12歳以上18歳未満）被験者には15 mg/kg（最大1200 mg）を3週間隔（Q3W）で静脈内投与（最大2年間投与）］の有効性及び安全性を確認する国内第 II 相試験である NCCH1903/MK006試験（以下，ATTACK 試験）が実施された。その結果，主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）が事前に設定された閾値奏効割合（5%）を超える事後確率は95%以上であり，有効性が示された。なお，ATTACK 試験には12歳以上18歳未満の小児患者は登録されなかった。血液がん及び固形がんの小児及び若年成人患者（30歳未満）に対する本剤の安全性及び薬物動態（PK）を評価する海外第 I/II 相試験である GO29664試験が実施され，12歳以上18歳未満の小児患者に本剤15 mg/kg（最大1200 mg）を Q3W で投与した場合の PK プロファイル及び安全性プロファイルが，成人での既知の PK プロファイル及び安全性プロファイルと概ね一致していることが示唆され，新たな安全性シグナルは確認されなかった。

以上のことから，本剤に「再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」の効能・効果を追加する目的で製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 ENKL の疫学

ENKL は節外病変を特徴とし，鼻腔に最も多く発症する悪性リンパ腫の病型のひとつである[1),2)]。発症年齢の中央値は52歳（範囲14～89歳）である[3)]。欧米に少なく，本邦などの東アジア諸国及び中南米に多い。ただし，稀なリンパ腫病型であり，本邦でも悪性リンパ腫全体に占める割合は0.68%である[4)]。本邦では2020年の悪性リンパ腫の年間罹患数は約3.6万人（男性：約1.9万人，女性：約1.7万人），年間死亡数は約1.4万人（男性：約0.8万人，女性：約0.6万人）と推計されている[5),6)]。前述の通り，本邦では ENKL が悪性リンパ腫の0.68%を占めていると報告されていることから，本邦の ENKL の年間罹患者数は約245人，年間死亡者数は約95人と推計される。なお，日本小児血液・がん学会における20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究に基づくと，20歳未満の ENKL 患者数は2018年に1名，2019年に4名，2020年に2名，2021年に1名，2022年に0名の登録が報告されており[7)]，詳細な年齢区分等は不明であるが，本邦にも小児の新規罹患患者は一定数存在すると考えられる。

ENKL の腫瘍細胞には定義上全例で Epstein-Barr virus（EBV）が検出され，EBV 関連疾患のひとつとしてみなされている[1),8)]。ENKL を含む EBV 陽性のリンパ腫では EBV にコードされる Latent membrane protein 1（LMP1）を介して PD-L1の発現が亢進することに加えて，ENKL では23%の患者で PD-L1ゲノム異常に伴う PD-L1の高発現がみられることが報告されている[9)]。なお，小児 ENKL 患者においても病態は成人 ENKL 患者と同様と考えられ，上記メカニズムに基づき PD-L1の発現が亢進していると考えられる。

2.5.1.1.2 ENKL の治療の現状と課題

ENKL は限局期と進行期とに大別され，標準治療と予後が大きく異なる。本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，限局期では化学放射線療法が行われ，進行期では key agent のひとつである L-アスパラギナーゼを含む強化化学療法が推奨される[10)]。進行期の患者では，標準治療を受けた患者のうち，約60%が再発し[11),12)]，その多くが死に至る。再発又は難治性の ENKL 患者に対しては，本邦のガイドライン上では SMILE 療法（デキサメタゾン＋メトトレ

Confidential - 秘

Confidential - 秘

キサート＋イホスファミド＋L-アスパラギナーゼ＋エトポシド）等の救援療法後の自家造血幹細胞移植，同種造血幹細胞移植などが推奨される[10)]。初発進行期例を対象とした第 II 相試験の結果[13)]から自家移植実施による長期予後が示唆されているため，救援療法による寛解導入後に完全奏効が認められた場合には自家移植実施の妥当性があるとされている[10)]。ただし，患者の年齢や全身状態に問題がある場合，移植は実施できず[10)]，その他薬物療法などの標準治療は存在しない。再発又は難治性の ENKL 患者の予後は不良であり，全生存期間（OS）中央値は6.4カ月と報告されている[14)]。

なお，本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインや小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインでは小児 ENKL 患者に対する治療は記載されていないことから[10),15)]，成人 ENKL 患者と同様の治療が行われていると考えられる。

海外において，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，初発例に対してペグアスパルガーゼを用いた SMILE 療法変法や，オキサリプラチンを含むレジメン，再発難治例に対しては preferred regimen として抗 programmed cell death protein 1（PD-1）抗体であるペムブロリズマブやニボルマブが挙げられているが，本邦では使用できない[10),16)]。

したがって，再発又は難治性の ENKL 患者に対する新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外臨床開発計画

海外では本剤の ENKL に対する開発は行われておらず，開発の予定もない。

2.5.1.2.2 国内臨床開発計画

本邦における本剤の ENKL を対象とした開発は，2020年3月から ATTACK 試験が国立がん研究センター中央病院ほか計4施設の医師主導治験として開始された。本試験を開始するに際し，医薬品戦略相談（#戦 [redacted]）を201[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，探索的な位置付けとして実施される本試験において，相談者の提示する主要評価項目及び目標症例数を設定することは可能である旨の機構見解を得た。

ATTACK 試験で本剤の高い臨床的有用性の根拠たり得る主解析データが得られたことから，中外製薬株式会社は本剤の「再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」の効能・効果を追加する一変申請を計画し，医薬品申請前相談（#[redacted]）を202[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。医薬品申請前相談の結果を踏まえ，ATTACK 試験に加え，血液がん及び固形がんの小児及び若年成人患者（30歳未満）での本剤の安全性及び PK を評価する海外第 I/II 相試験である GO29664試験の結果に基づき，12歳以上の ENKL 患者を対象として一変申請を行うこととした。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

本一変申請の有効性の評価資料として ATTACK 試験を用いた。また，安全性の評価資料として ATTACK 試験及び GO29664試験を用いた。また，臨床薬物動態の評価資料として GO29664試験を用いた（表 2.5.1.3-1）。

Confidential - 秘

表 2.5.1.3-1 本一変申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相（依頼者）	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
日本	NCCH1903 /MK006 (ATTACK)	II（医師主導）	非盲検単群	再発又は難治性の ENKL	14	18歳以上 本剤 1200 mg/day を Q3W で静脈内投与，最大2年間 18歳未満 本剤15 mg/kg/day（最大 1200 mg/day ）を Q3W で静脈内投与，最大2年間	中央判定に基づく奏効割合	5.3.5.2-1 <評価>
海外	GO29664	I/II（Roche）	非盲検単群	30歳未満の血液がん／固形がん	90	18歳以上 本剤 1200 mg/day を Q3W で静脈内投与 18歳未満 本剤15 mg/kg/day（最大 1200 mg/day ）を Q3W で静脈内投与	安全性及び忍容性，PK，免疫原性，用量評価，有効性	—a) <評価>

a) アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2-4 参照。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議-医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH-GCP 基準），並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。本邦では，ヘルシンキ宣言，「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）第80条の2，GCP に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）及びその改正省令，並びに関連通知を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発経緯

ENKL 患者を対象とした ATTACK 試験で使用した製剤は，国内市販製剤及び海外市販製剤と同一のものである。製剤の詳細は，本剤初回申請である非小細胞肺癌の申請資料2.7.1.1.1に記載した。

2.5.2.2 分析法

血清中本薬濃度の分析法及び血清中抗本薬抗体の分析法は，本剤初回申請である非小細胞肺癌の申請資料2.7.1.1.2に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.3 患者での薬物動態

GO29664試験は，30歳未満（若年成人及び小児：体重3 kg 以上）の前治療歴のある血液がん患者及び固形がん患者を対象に本剤の用法用量を検討した試験である（表 2.5.3.3-1）。詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資

料2.7.2.2.3.1.1及び2.5.3.3.1参照。

表 2.5.3.3-1 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	I/II (Roche /Genentech)	30 歳未満の血液がん／固形がん患者	90例	18歳以上：本剤 1200 mg，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	-* <評価>

*アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料2.7.2.1.2参照。

C: cycle, D: day, EOI: end of infusion, min: minutes

2.5.3.4 過去試験データを用いた検討

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した単剤療法（初回申請），未治療の非小細胞肺癌を対象にした単剤及び併用療法，並びに非小細胞肺癌患者を対象にした術後補助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（popPK）解析において，30歳未満の小児等を含む血液がん患者及び固形がん患者を対象に本剤単剤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。

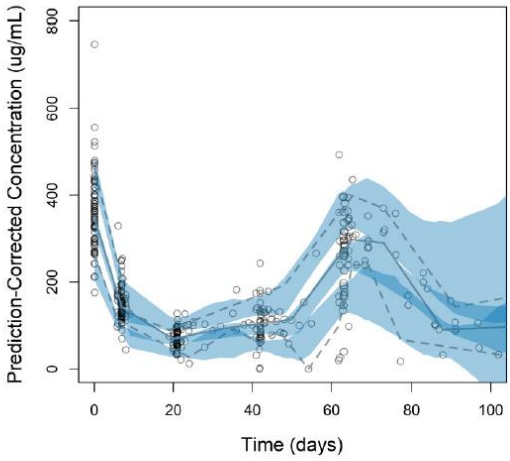
2.5.3.4.1 母集団薬物動態解析

前治療歴ありの30歳未満の小児等を含む血液がん患者及び固形がん患者（ホジキンリンパ腫等の血液がん患者を含む）を対象とした試験（GO29664試験）で得られた血清中本薬濃度（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 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本薬の PK 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 2.5.3.4.1-1に示した。

本 popPK モデルは，30歳未満の小児等を含む血液がん患者及び固形がん患者を対象とした場合でも，血清中本薬濃度を予測できると考えられた。

図 2.5.3.4.1-1 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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Figure 4-6 を再掲］

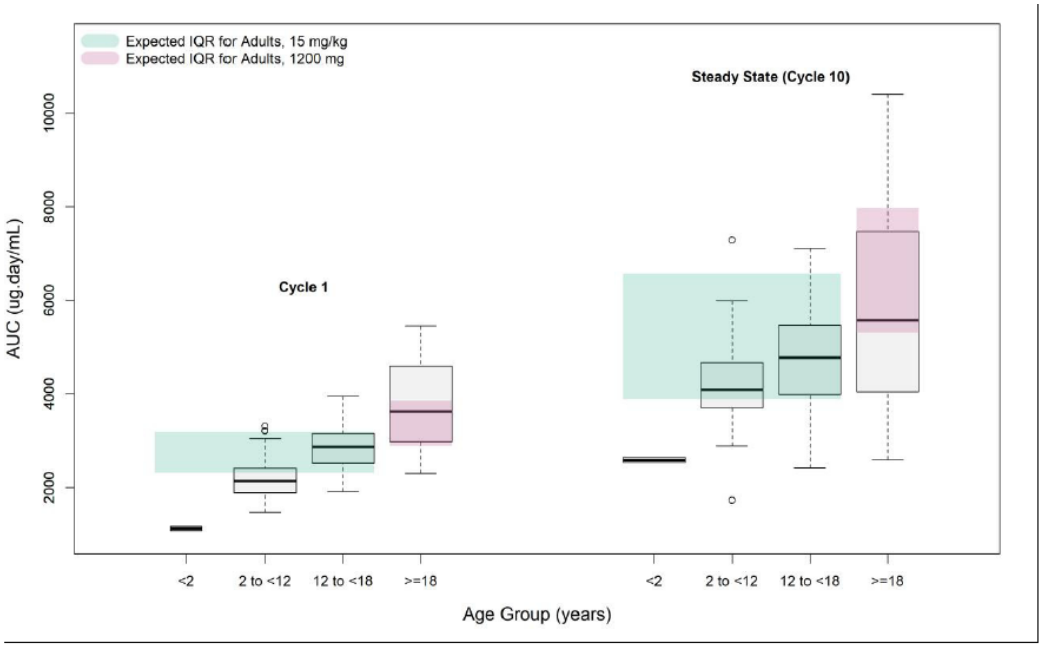
2.5.3.4.2　母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態モデルを用いた曝露量のシミュレーション結果

GO29664試験の本薬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の血液がん患者及び固形がん患者の87例431時点の血清サンプルから得られた本薬濃度を用いて popPK モデルを構築した。新たに構築した popPK モデルから，本薬の PK パラメータ及び PK 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，本薬の曝露量［薬物血清中濃度－時間曲線下面積（AUC），最高血清中濃度（C_{max}）及び最低血清中濃度（C_{min}）］は，12歳以上18歳未満の年齢集団と18歳以上の若年成人及び成人で大きな差異は認められなかった（図 2.5.3.4.2-1，図 2.5.3.4.2-2，図 2.5.3.4.2-3，表 2.5.3.4.2-1及び表 2.5.3.4.2-2）。

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，その値は本薬のターゲット血清中濃度である6 μg/mL を十分上回ることが示唆された。

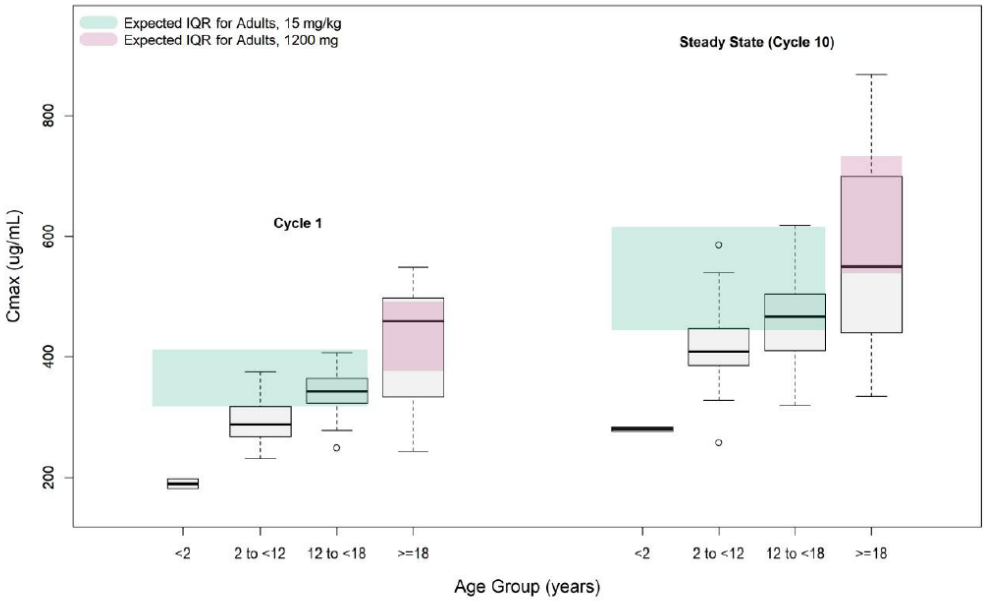
図 2.5.3.4.2-1　popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1及び定常状態における血清中本薬の AUC



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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Figure 4-7 を再掲］

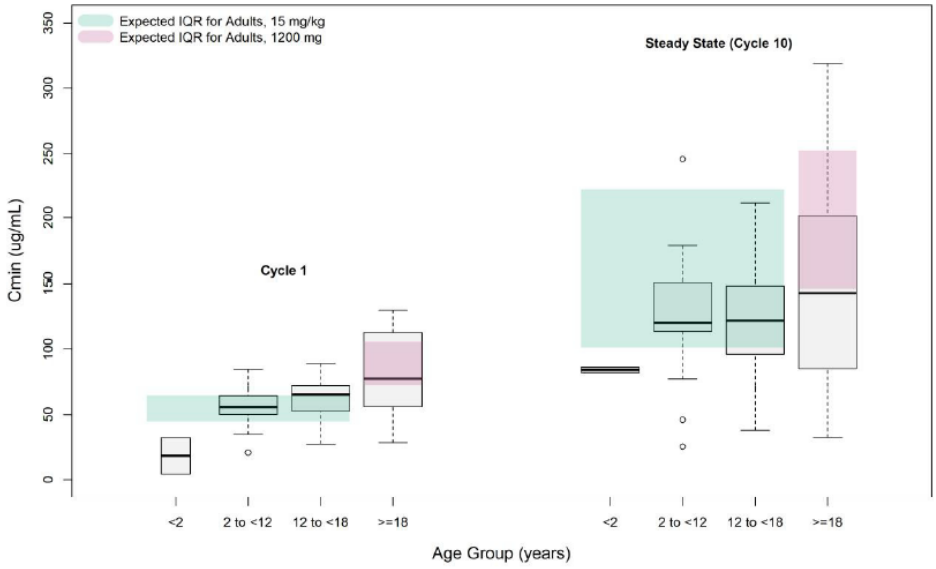
図 2.5.3.4.2-2　popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1及び定常状態における血清中本薬の C_{max}



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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Figure 4-8 を再掲］

図 2.5.3.4.2-3　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本薬の 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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Figure 4-9 を再掲］

Confidential - 秘

表 2.5.3.4.2-1 popPK モデルによる年齢集団ごとの Cycle 1における本薬の 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.*

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Table 4-3 を再掲］

表 2.5.3.4.2-2 popPK モデルによる年齢集団ごとの定常状態における本薬の 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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-1 Table 4-4 を再掲］

2.5.3.4.3 がん種による曝露量比較

成人を対象にした IMbrave150試験（肝細胞癌），IMmotion151試験（腎細胞癌），IMpower010試験，IMpower110試験，IMpower150試験，OAK 試験（非小細胞肺癌），及び IMvigor211試験（尿路上皮癌）の7試験において，本剤1200 mg を投与した時の Cycle 1の C_{min}，C_{max} 及び AUC の幾何平均値（CV%）はそれぞれ56.4 (175.3)～87.8 (79.3) µg/mL, 239.8 (544.2)～377.8 (33.2) µg/mL，及び2762.3 (20.4)～3282.4 (18.5) µg•day/mL であり，血液がん患者及び固形がん患者を対象にした GO29664試験における成人の Cycle 1の C_{min} [67.9 (51.7) µg/mL]，C_{max} [404.9 (27.7) µg/mL]，及び AUC [2849.6 (18.1) µg•day/mL]の幾何平均値（CV%）と大きな差はみられなかった（図 2.5.3.4.3-1，図 2.5.3.4.3-2，図 2.5.3.4.3-3，表 2.5.3.4.3-1，表 2.5.3.4.3-2及び表 2.5.3.4.3-3）。

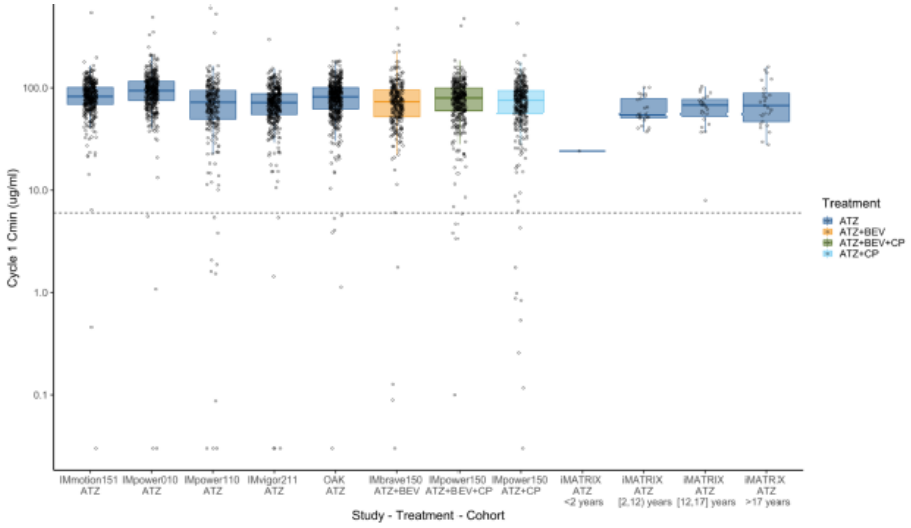
更に，GO29664試験において，12歳以上18歳未満に15 mg/kg（最大用量は1200 mg）を投与した時の Cycle 1の C_{min} 及び C_{max} の幾何平均値（CV%）は，それぞれ58.9 (56.3) µg/mL 及び333.6 (27.1) µg/mL であった。これらの値は，成人を対象にした上記7試験の Cycle 1の C_{min} 及び C_{max} の幾何平均値の範囲内であった。Cycle 1の AUC の幾何平均値（CV%）は，GO29664試験の12歳以上18歳未満で3263.1 (28.3) µg•day/mL であり，成人を対象にした上記7試験の Cycle 1の AUC の幾何平均値と大きな差はみられなかった。

以上から，成人においてがん種によらず本薬の PK プロファイルは同程度であり，小児及び成人で PK に影響を与える因子が類似している点を踏まえると，小児においても PK プロファ

Confidential - 秘

イルにがん種の影響はないと考えられた。

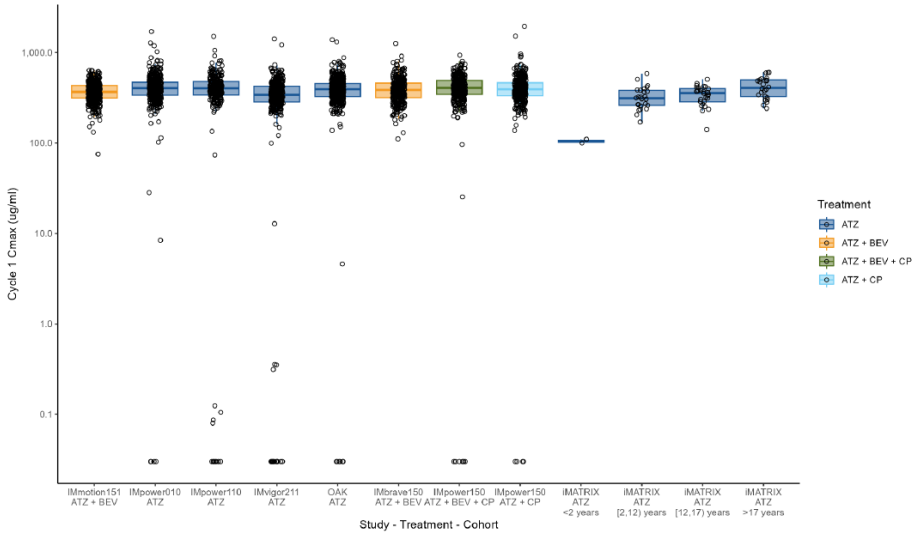
図 2.5.3.4.3-1　15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{min} の比較



Source: simulations-output.html
Note: The 4 rightmost columns represent pediatric data from iMATRIX in pediatric subjects 0 to <2 years, 2 to <12 years, 12 to 17 years, and above 17 years old. The boxplot represents first and third quartiles, the center line represents the median, whiskers extend to the minimum and maximum, excluding outliers that are defined as >1.5-fold of the interquartile range, and circles represent individual subjects. The dashed line represents the target Cmin of 6 µg/mL.
Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; Cmin=minimum concentration; CP=carboplatin

<2 years = 0 to <2 years（2 歳未満）， [2, 12) years = 2 to <12 years（2 歳以上 12 歳未満）， [12, 17] years = 12 to 17 years（12 歳以上 18 歳未満）， >17 years = above 17 years old（18 歳以上）
［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.3.5-2 Figure 3 を改変］

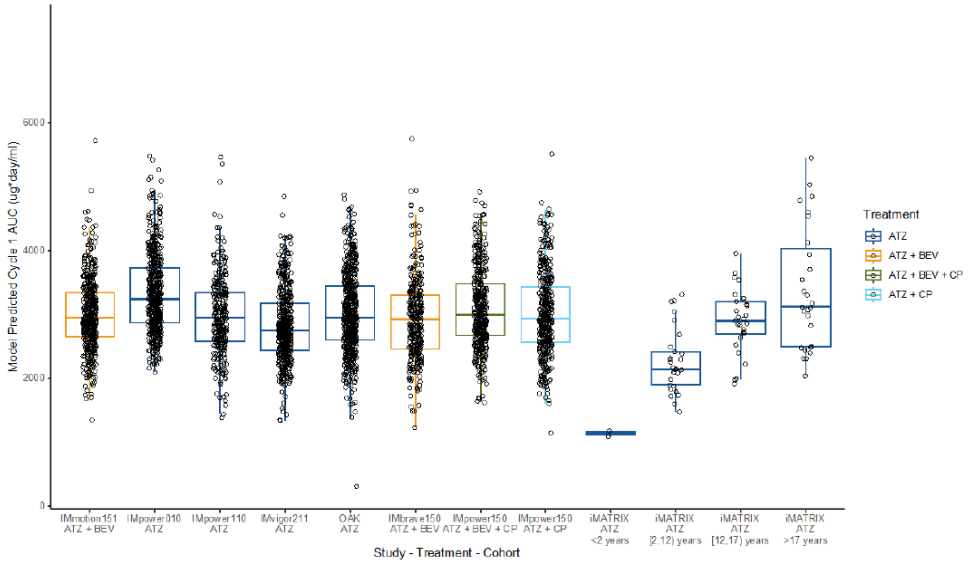
図 2.5.3.4.3-2 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{max} の比較



Note: The 4 rightmost columns represent pediatric data from iMATRIX in pediatric subjects 0 to <2 years, 2 to <12 years, 12 to 17 years, and above 17 years old. The boxplot represents first and third quartiles, the center line represents the median, whiskers extend to the minimum and maximum, excluding outliers that are defined as >1.5-fold of the interquartile range, and circles represent individual subjects.
Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; Cmin=minimum concentration; CP=carboplatin

<2 years = 0 to <2 years（2 歳未満）， [2, 12) years = 2 to <12 years（2 歳以上 12 歳未満）， [12, 17] years = 12 to 17 years（12 歳以上 18 歳未満）， >17 years = above 17 years old（18 歳以上）

図 2.5.3.4.3-3 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 AUC の比較



Note: The 4 rightmost columns represent pediatric data from iMATRIX in pediatric subjects 0 to <2 years, 2 to <12 years, 12 to 17 years, and above 17 years old. The y-axis is capped at 7500 ug*day/mL. The boxplot represents first and third quartiles, the center line represents the median, whiskers extend to the minimum and maximum, excluding outliers that are defined as >1.5-fold of the interquartile range, and circles represent individual subjects. Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; Cmin=minimum concentration; CP=carboplatin

<2 years = 0 to <2 years（2 歳未満）， [2, 12) years = 2 to <12 years（2 歳以上 12 歳未満）， [12, 17] years = 12 to 17 years（12 歳以上 18 歳未満）， >17 years = above 17 years old（18 歳以上）

表 2.5.3.4.3-1 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{min} の比較

Study	Treatment	Age	N	Geometric Mean (µg/mL)	Geometric Mean (CV%)	Min	Max
IMmotion151	ATZ + BEV	>17 years	426	78.1	65.0	0.03	545.0
IMpower010	ATZ	>17 years	446	87.8	79.3	0.03	491.0
IMpower110	ATZ	>17 years	256	56.4	175.3	0.03	604.0
IMvigor211	ATZ	>17 years	402	63.7	97.9	0.03	297.0
OAK	ATZ	>17 years	534	74.9	66.9	0.03	184.0
IMbrave150	ATZ+BEV	>17 years	294	63.8	121.0	0.03	596.0
IMpower150	ATZ+BEV+CP	>17 years	345	70.1	75.4	0.1	478.0
	ATZ+CP	>17 years	354	62.2	120.4	0.03	428.0
iMATRIX (GO29664)	ATZ	<2 years	1	24.1	NA	24.1	24.1
	ATZ	[2,12] years	25	59.3	31.4	37.2	101.0
	ATZ	[12,17] years	23	58.9	56.3	7.9	103.0
	ATZ	>17 years	25	67.9	51.7	27.8	161.0

Source: simulations-output.html

Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; CP=carboplatin; max=maximum; min=minimum

<2 years: 2歳未満， [2, 12] years: 2歳以上12歳未満， [12, 17] years: 12歳以上18歳未満， >17 years: 18歳以上

表 2.5.3.4.3-2 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 C_{max} の比較

Study	Treatment	Age	N	Geometric Mean (µg/mL)	Geometric Mean (CV%)	Min	Max
IMmotion151	ATZ + BEV	>17 years	435	364.6	26.2	75.2	635
IMpower010	ATZ	>17 years	451	366.7	123.5	0.03	1710
IMpower110	ATZ	>17 years	270	274.1	613.9	0.03	1510
IMvigor211	ATZ	>17 years	423	239.8	544.2	0.03	1420
OAK	ATZ	>17 years	561	345.0	153.5	0.03	1390
IMbrave150	ATZ+BEV	>17 years	309	377.8	33.2	110	1260
IMpower150	ATZ+BEV+CP	>17 years	365	344.8	193.9	0.03	937
	ATZ+CP	>17 years	377	357.5	134.7	0.03	1950
iMATRIX (GO29664)	ATZ	<2 years	2	104.8	6.9	99.8	110
	ATZ	[2,12] years	26	311.8	28.7	171	586
	ATZ	[12,17] years	28	333.6	27.1	141	506
	ATZ	>17 years	24	404.9	27.7	241	604

Source: simulations-output.html

Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; CP=carboplatin; max=maximum; min=minimum

<2 years: 2 歳未満，[2, 12] years: 2 歳以上 12 歳未満，[12, 17] years: 12 歳以上 18 歳未満，>17 years: 18 歳以上

表 2.5.3.4.3-3 15 mg/kg 投与後（最大用量1200 mg)の小児患者及び1200 mg 投与後の成人患者における本薬の Cycle 1 AUC の比較

Study	Treatment	Age	N	Geometric Mean (µg*day/mL)	Geometric Mean (CV%)	Min	Max
IMmotion151	ATZ + BEV	>17 years	449	2945.6	19.0	1342.7	5722.6
IMpower010	ATZ	>17 years	493	3282.4	18.5	2095.4	5480.9
IMpower110	ATZ	>17 years	283	2912.1	21.6	1379.5	5459.7
IMvigor211	ATZ	>17 years	455	2762.3	20.4	1334.3	4845.7
OAK	ATZ	>17 years	596	2967.5	25.4	302.4	20218.4
IMbrave150	ATZ+BEV	>17 years	323	2850.8	22.6	1227.1	5749.9
IMpower150	ATZ+BEV+CP	>17 years	384	3027.0	20.5	1621.3	4914.9
	ATZ+CP	>17 years	394	2936.2	22.6	1136.9	5513.5
iMATRIX (GO29664)	ATZ	<2 years	2	1130.4	5.3	1089.0	1173.4
	ATZ	[2,12] years	29	2208.9	21.3	1470.5	3311.8
	ATZ	[12,17] years	29	3263.1	28.3	2036.8	5447.5
	ATZ	>17 years	27	2849.6	18.1	1912.8	3953.8

Source: simulations-output.html

Abbreviations: ATZ=atezolizumab; BEV=bevacizumab; CP=carboplatin; max=maximum; min=minimum

<2 years: 2 歳未満，[2, 12] years: 2 歳以上 12 歳未満，[12, 17] years: 12 歳以上 18 歳未満，>17 years: 18 歳以上

2.5.3.5 用法及び用量の設定根拠

12歳以上の ENKL 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」）に記載の通り，popPK の解析結果及びトラフ濃度推移から PK に民族差がないことが確認されており，そ

Confidential - 秘

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 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。そのため，非日本人の PK から日本人の PK の外挿による予測は可能であると考えた。

また，ENKL 小児患者集団での PK データは得られていないものの，2.5.3.4.2「母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態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，小児等を含む血液がん患者及び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，本薬の PK パラメータ及び PK 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。更に，本薬の曝露量（AUC，C_{max} 及び C_{min}）は，15 mg/kg 又は1200 mg/body の Q3W 投与時に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 PK から小児の PK の外挿による予測は可能であると考えられた。安全性の詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.2.1.1.1-4及び表 2.7.4.2.1.1.2-4に記載の通り，小児及び成人において大きな差異はみられなかった。

以上のことから，非日本人の PK から日本人の PK の外挿及び，成人の PK から小児の PK の外挿による予測は可能であり，日本人 ENKL 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。

2.5.3.6 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。

2.5.3.7 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。

2.5.3.8 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。

2.5.4 有効性の概括評価

再発又は難治性の ENKL 患者に対する本剤の有効性は，国内第 II 相試験である ATTACK 試験の結果（データカットオフ日：2023年3月31日）に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

2.5.4.1.1 ATTACK 試験

ATTACK 試験は，成人（18歳以上）及び小児（12歳以上18歳未満）の再発又は難治性の ENKL 患者を対象として，本剤の有効性及び安全性を評価する第 II 相非盲検単群試験である。本剤の用法・用量は，成人（18歳以上）被験者には1200 mg/day，小児（12歳以上18歳未満）被験者には15 mg/kg/day（最大1200 mg/day）を Q3W で静脈内投与した。被験者は以下規準のいずれかに該当するまで最大2年間本剤の投与を継続した。

- プロトコール治療無効と判断された場合（無効中止）
- 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合（毒性中止）
- 有害事象との関連が否定できない理由により，患者がプロトコール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，患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- プロトコール治療中の死亡
- 本試験自体が中止された場合

Confidential - 秘

Confidential - 秘

- その他，プロトコール違反が判明，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プロトコール治療の継続が困難と判断された場合等

ATTACK 試験には12～20例を登録することとした。

ATTACK 試験の有効性解析は，登録例のうち，治験薬が1回以上投与された患者から，患者選択規準（5.3.5.2-1 16.1.1 治験実施計画書第5.1版 4項参照）を満たさないことが事後的に確認された患者（本試験の対象集団の条件を明らかに満たさない不適格例），病理中央診断において ENKL 以外の組織型と診断された患者（病理中央診断不適格例），及び画像中央判定（5.3.5.2-1 16.1.1 治験実施計画書第5.1版 11.3項参照）のベースライン判定により測定可能病変ありと判定されなかった患者（画像中央判定不適格例）を除外した集団として定義した最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施することとした。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目を表 2.5.4.1.1-1に示した。

表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（ATTACK 試験）

主要／副次	項目名	定義	判定
主要評価項目	奏効割合	Lugano 規準に基づき，最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合。	画像中央判定
副次評価項目	CRR	Lugano 規準に基づき，最良総合効果が CR である患者の割合。	画像中央判定 施設判定
	4コース終了後の PET 検査での CMRR	4コース終了後の PET 検査における総合効果が CMR である患者の割合。	画像中央判定 施設判定
	奏効割合	Lugano 規準に基づき，最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合。	施設判定
	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うち早い方までの期間。 増悪は，画像検査に基づく PD と画像検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像検査に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし，臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。増悪と判断されていない生存例では，後治療開始前の画像的に増悪がないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。二次がん（異時性重複がん，異時性多発がんを含む）の発生はイベントとも打ち切りともせず，他のイベントが観察されるまで PFS とする。	施設判定
	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ち切りとする。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ち切りとする。	—
	DoR	初めて CR 又は PR と判定された日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因の死亡日のうち早いほうまでの期間。	施設判定
	TTF	登録日を起算日とし，プロトコール治療中止又はあらゆる原因の死亡日のうち早いほうまでの期間。	—

Confidential - 秘

CRR：放射線学的完全奏効割合，CR：放射線学的完全奏効，PR：部分奏効，PET：陽電子放出断層撮影，CMRR：代謝的完全奏効割合，CMR：代謝的完全奏効，PFS：無増悪生存期間，PD：病勢進行，DoR：奏効持続期間，TTF：治療成功期間

閾値奏効割合については，ENKL は成熟 T/NK 細胞腫瘍の中でも特に予後不良な疾患群であり，再発又は難治性の ENKL に対して有効な治療選択肢は存在しないことから，本試験に登録される集団において一定程度の奏効患者が存在することが確認されればこれまでの薬物治療にはない有効性を有すると判断することができると考えた。したがって，最低限の値を用いて閾値奏効割合を5%とした。

期待奏効割合に関しては，これまで日本で行われてきた再発又は難治性の成熟 T/NK 細胞リンパ腫（ENKL を含む広義の類縁疾患）に対する新規薬剤の第 II 相試験においては，期待奏効割合が25%～30%と設定されてきた[17) -20)]。こうした背景から期待奏効割合は30%とした。

希少フラクションを対象としており，試験計画時に患者集積の推移を予測することが困難であることを考慮し，本試験の統計学的な評価の方法をベイズ流接近法の枠組みで検討した。具体的には，Thall and Simon[21)] が提案したベイズ流デザイン（TS デザイン）に基づき評価した。本試験では TS デザインに基づく評価として，事前に設定した閾値奏効割合である5%を超える事後確率が95%以上となることで治験薬が有効であると判断し，試験成功とすることとした。

本試験では，閾値奏効割合5%に対応する事前分布としてベータ分布 Be（10, 190）を採用し，期待奏効割合30%に対応する事前分布としてベータ分布 Be（0.6, 1.4）を採用した。閾値奏効割合に対応する事前分布ベータ分布 Be（10, 190）は，平均値が0.05，かつベータ分布の5%点と95%点の距離が0.05となるような分布として採用した[22)]。期待奏効割合に対応する事前分布 Be（0.6, 1.4）は有効性に関する十分な事前情報がないことから Thall and Simon が提案した期待奏効割合に対する事前分布の与え方のうちエフェクティブサンプルサイズが最も小さい2となるベータ分布の中で，平均値が0.30となる Be（0.6, 1.4）を設定した。以上の設定の下で，実施可能性を鑑み最小適格例数を12例，最大適格例数を20例とした場合，本剤の奏効割合が閾値奏効割合5%を超える事後確率が95%以上となるために必要な最小奏効例数は表 2.5.4.1.1-2のとおりであり，予定登録患者数を12～20例とした。

予定登録患者数を12～20例とした際の動作特性をシミュレーション（シミュレーション回数：10,000回）により評価した。その結果，頻度論での第1種の過誤確率とみなすことが出来る「真の奏効割合が閾値奏効割合5%と等しかった場合に誤って治験薬を有効とみなす確率」は0.068，検出力とみなすことが出来る「真の奏効割合が期待奏効割合30%と等しかった場合に治験薬を有効とみなす確率」は0.955と算出された。

表 2.5.4.1.1-2 奏効割合が閾値奏効率5%を超える事後確率が95%以上となるために必要な最小奏効例数

適格例数	12	13	14	15	16	17	18	19	20
必要最小奏効例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3

本試験の治験実施計画書の主な改訂を表 2.5.4.1.1-3に示す。なお，統計解析計画書は第1版のみが作成された。

Confidential - 秘

表 2.5.4.1.1-3 治験実施計画書改訂の概要

版番号	主な変更点	改訂理由
第1.1版	· 中止時検査に胸部 X 線追加	· 規定見直し
第1.2版	· 安全性情報の追加，コース開始規準の変更，推奨される支持療法の変更 · 治療中に18歳となった場合の用量規定を追加 · 治療中止規準で PD 時の除外規定を変更 · 附随研究の追加	· 本剤の治験薬概要書改訂を反映 · 運用の明確化 · 規定見直し
第2.0版	· 適格規準：全身 CT の代替として MRI を許容，副腎皮質ホルモンの投与量を60 mg/day まで緩和，AST/ALT の除外規定を追加 · 副次評価項目の CRR 等を施設判定も追加，PET-MRI も許容 · 許容されない併用療法で免疫抑制薬及び副腎皮質ホルモンの除外規定を追加 · 評価実施の許容範囲の見直し · FAS：病理中央判定不適格例等を追記 · 奏効持続時間のイベント定義にあらゆる原因の死亡日も追加 · 解析項目に swimmer plot を追加 · その他記載事項の明確化	· 規定見直し
第3.0版	· 許容されない併用療法に生ワクチンを追加 · 登録前・コース開始前の EBV 検査の除外規定追加	· リスクの反映 · 適格性・投与可否判断と関係ないため
第4.0版	· 適格規準：診断のための他院の病理標本を必ずしも取り寄せる必要がないと補足 · 登録期間，試験期間の延長 · 規定外の腫瘍評価の記載変更 · 後治療情報収集で造血幹細胞移植に関して明記 · 追跡調査の変更 · 無効中止以外の中止時の効果判定に関する補足追加 · 総合効果判定で非標的病変のみが評価不能の場合を追加 · 主解析時点を最終登録被験者の登録日から6カ月時点と追記	· 規定見直し · FAS の例数確保のため · 腫瘍評価の採用ポイントの明確化 · 後治療情報方針の見直し · 追跡期間の見直し · 転院時の検査に関して明確化 · 総合効果判定の明確化 · データカットオフ規定の追加
第4.1版	· コース開始規準，推奨される支持療法の変更	· 本剤の治験薬概要書改訂を反映
第4.2版	· 登録期間，試験期間の延長	· 試験期間延長のため
第5.0版	· 登録期間，追跡期間の記載変更 · 併用療法の収集期間変更 · 治療中止時の記載変更 · 主解析時期の変更	· 登録期間，追跡期間の明確化 · 収集期間見直し · 治療完了時対応の見直し · 登録期間終了よりデータカットオフが早くなる可能性があったため
第5.1版	· 安全性情報を追加 · スタディカレンダー注釈追加 · 附随研究に PD-L1発現を追加 · サブグループ解析に PD-L1発現を追加 · 副次評価項目の解析対象集団の変更 · 無増悪生存期間，奏効持続期間，swimmer plot：施設判定のみに変更	· アテゾリズマブの特定されたリスクの追加のため · 治療完了時対応の見直し · 解析計画の見直し

Confidential - 秘

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 患者の内訳・投与状況

ATTACK 試験には，14例の被験者が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が1回以上投与された被験者14例を安全性の解析対象集団（SAS）とした。SAS に含まれる被験者のうち，画像中央判定のベースライン判定で測定可能病変ありと判定されなかった1例を除く13例を FAS とした（表 2.5.4.2.1-1）。

データカットオフ時点（2023年3月31日）において，最も多かった治療中止理由は PD であった（表 2.5.4.2.1-2）。

表 2.5.4.2.1-1 解析対象集団の内訳

Analysis population	Number of pts.
All registered patients	14
Safety Analysis Set (SAS)	14
Full Analysis Set (FAS)*	13

* Primary analysis is performed in FAS (13 patients).

［5.3.5.2-1 表 10-2 を再掲］

表 2.5.4.2.1-2 被験者の内訳及び治療中止理由の要約（SAS）

In SAS (n=14)

Reason for discontinuation	N*
Completion	1
Active treatment	2
Reason for discontinuation	
1. Progressive disease (PD)	7
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	4
② 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化	3
2. Adverse event (AE)	3
① G4 有害事象の発現	0
② プロトコール治療との因果関係がありと判断される G4の免疫関連有害事象の発現	0
③ 有害事象により，前回投与日から12週間を超えてコース開始ができない	0
④ G3肺臓炎，もしくはホルモン治療で12週間以内に回復しない G2肺臓炎，もしくは G1以下に改善された後の G2肺臓炎	0
⑤ G3の免疫関連肝障害の発現	2
⑥ Others	2
3. Patient refusal potentially related to AE	1
4. Patient refusal not related to AE	1
5. Death	0
6. Others	0

* 内訳は重複あり。プロトコール治療中止理由が「2. Adverse event (AE)」であった 3 例及び「3. Patient refusal potentially related to AE」であった 1 例は，投与中止に至った有害事象を発現した 4 例に該当する。

［5.3.5.2-1 表 10-1 を再掲］

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

FAS13例の年齢の中央値は72.0歳（範囲：27～80歳）であった。男性は7例（53.8%），女性は6例（46.2%）であった。Performance Status（PS）は0が2例（15.4%），1が10例（76.9%），2が1例（7.7%）であった。

ENKL に対する前治療歴は，放射線治療歴ありが9例（69.2%），薬物治療歴ありが13例（100.0%），移植歴ありが2例（15.4%）であった。PD-L1ゲノム異常は，陰性が7例（53.8%），陽性が4例（30.8%），解析不能が2例（15.4%）であった。PD-L1発現は，陰性が6例（46.2%），陽性が5例（38.5%），解析不能が2例（15.4%）であった（表 2.5.4.2.2-1）。

表 2.5.4.2.2-1 人口統計学的特性，ベースライン時特性及び ENKL の要約（FAS）

In FAS (n=13)

	N (%)
Age	
median	72.0
25% - 75%	66.0 - 77.0
min - max	27 - 80
mean	66.7
SD	15.9
Age category	
65歳未満	2 (15.4)
65歳以上	11 (84.6)
Sex	
male	7 (53.8)
female	6 (46.2)
月経状況（女性のみ）	
初潮前	0
初潮後（妊娠可能）	0
閉経	6 (100.0)
不明	0
PS	
0	2 (15.4)
1	10 (76.9)
2	1 (7.7)
ENKL の放射線治療歴	
なし	4 (30.8)
あり	9 (69.2)
ENKL の薬物治療歴	
なし	0
あり	13 (100.0)
ENKL の移植歴	
なし	11 (84.6)
あり	2 (15.4)
既往歴	
なし	7 (53.8)
あり	6 (46.2)
合併症	
なし	0
あり	13 (100.0)
病理組織学的検査	
CD3	
陰性	1 (7.7)
陽性	12 (92.3)
未検	0
CD20	
陰性	12 (92.3)
陽性	0
未検	1 (7.7)
CD56	
陰性	1 (7.7)

陽性	12 (92.3)
未検	0
EBER1-ISH	
陰性	0
陽性	13 (100.0)
未検	0
CD30	
陰性	4 (30.8)
陽性	6 (46.2)
未検	3 (23.1)
granzyme B	
陰性	0
陽性	12 (92.3)
未検	1 (7.7)
TIA-1	
陰性	1 (7.7)
陽性	3 (23.1)
未検	9 (69.2)
perforin	
陰性	0
陽性	2 (15.4)
未検	11 (84.6)
登録時病期（Lugano 規準）	
I 期	0
II 期	3 (23.1)
III 期	0
IV 期	10 (76.9)
登録時全身症状（Ann Arbor 分類 B 症状）	
なし	7 (53.8)
あり	6 (46.2)
再発/治療抵抗性	
治療抵抗性	7 (53.8)
再発	6 (46.2)
該当なし	0
PD-L1ゲノム異常	
陰性	7 (53.8)
陽性	4 (30.8)
解析不能	2 (15.4)
PD-L1発現	
陰性	6 (46.2)
陽性	5 (38.5)
解析不能	2 (15.4)

［5.3.5.2-1 表 11-1 を再掲］

2.5.4.3 奏効割合

2.5.4.3.1 主解析

ATTACK 試験では FAS における奏効割合（画像中央判定）を主要評価項目，奏効割合（施設判定）を副次評価項目とした。

画像中央判定による最良総合効果は，13例中 CR が4例，PR が3例，安定（SD）が2例，PD が3例，評価不能（NE）が1例であった。

画像中央判定により奏効と判定された被験者は13例中7例であり，TS デザインに基づく必要奏効例数（3例）以上の奏効が得られたため，事前に設定された閾値奏効割合（5%）を超える事後確率は95%以上であり，アテゾリズマブ単剤療法の再発又は難治性の ENKL に対する有効性が示唆された。画像中央判定による奏効割合［95%信頼区間（CI）］は53.8%（25.1%～

80.8%）であった（表 2.5.4.3.1-1）。
また，施設判定により奏効と判定された被験者は13例中5例であり，その割合（95%CI）は38.5%（13.9%～68.4%）であった（5.3.5.2-1 表11-10）。

表 2.5.4.3.1-1　奏効割合の概要（FAS，画像中央判定）

In FAS (n=13)

Analysis set	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Required number of responders based on TS design*1	Response rate
FAS	13	4	3	2	3	1	7	3	53.8%

*1 Thall and Simon (Biometrics, 1994; 50:337-349)

Posterior probability: Pr(RR > 5%) = 100.0% ≥95%

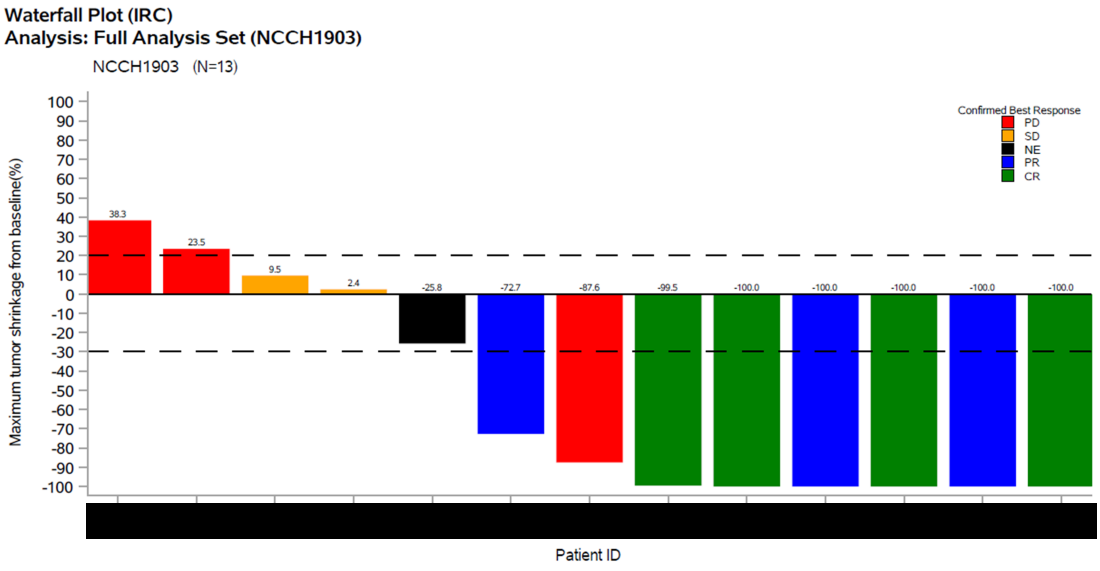
- Sensitivity analysis
  With non-informative prior Beta(1, 1)
  Posterior probability: Pr(RR > 5%) = 100.0%

  Response rate and 95% and 90% CI*2
  53.8% (95% CI 25.1% - 80.8%; 90% CI 28.7% - 77.6%)
  *2 CI by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 表 11-6 を改変］

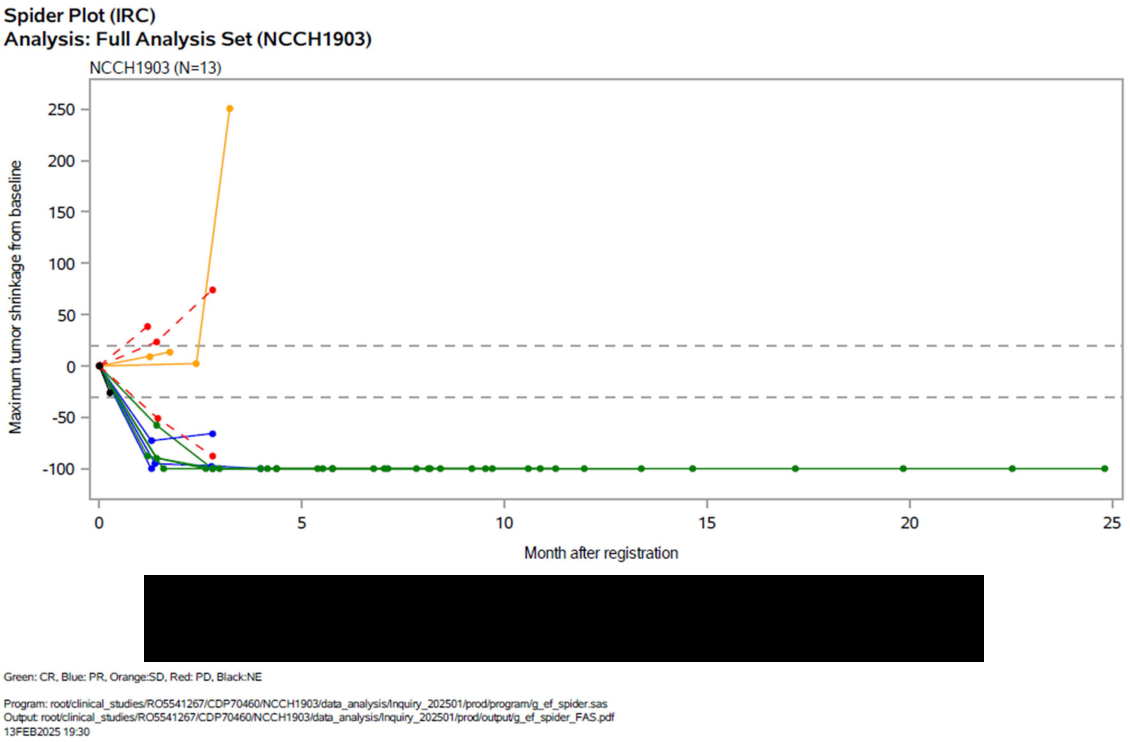
また，画像中央判定による FAS における拡大コホートの腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロットを図 2.5.4.3.1-1に，腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロットを図 2.5.4.3.1-2に示す。

図 2.5.4.3.1-1　腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの最大変化率に係るウォーターフォールプロット（FAS，画像中央判定）



Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70460/NCCH1903/data_analysis/Inquiry_202501/prod/program/g_ef_wf.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70460/NCCH1903/data_analysis/Inquiry_202501/prod/output/g_ef_wf_FAS.pdf
13FEB2025 19:30

図 2.5.4.3.1-2 腫瘍サイズ（二方向積和）のベースラインからの変化率の推移に関するスパイダープロット（FAS，画像中央判定）



2.5.4.3.2 部分集団解析

試験全体の被験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ものの，いずれの部分集団においても奏効例が確認された（表 2.5.4.3.2-1）。

表 2.5.4.3.2-1 奏効割合の部分集団解析結果（FAS，画像中央判定）

In FAS (n=13)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95% CI*)
年齢	65歳未満	2	0	1	1	0	0	1	50.0% (1.3% – 98.7%)
	65歳以上	11	4	2	1	3	1	6	54.5% (23.4% – 83.3%)
再発等	治療抵抗性	7	2	2	1	2	0	4	57.1% (18.4% – 90.1%)
	再発	6	2	1	1	1	1	3	50.0% (11.8% – 88.2%)
	該当なし	0	0	0	0	0	0	0	-
放射線治療歴	なし	4	1	1	1	1	0	2	50.0% (6.8% – 93.2%)
	あり	9	3	2	1	2	1	5	55.6% (21.2% – 86.3%)
EBV-DNA	未検出	2	2	0	0	0	0	2	100.0% (15.8% – 100.0%)
	検出	11	2	3	2	3	1	5	45.5% (16.7% – 76.6%)

前治療歴	2レジメン未満	4	1	0	1	1	1	1	25.0% (0.6% – 80.6%)
	2レジメン以上	9	3	3	1	2	0	6	66.7% (29.9% – 92.5%)
PD-L1ゲノム異常	陰性	7	1	2	1	2	1	3	42.9% (9.9% – 81.6%)
	陽性	4	2	1	1	0	0	3	75.0% (19.4% – 99.4%)
	解析不能	2	1	0	0	1	0	1	50.0% (1.3% – 98.7%)
PD-L1発現	陰性	6	0	2	1	2	1	2	33.3% (4.3% – 77.7%)
	陽性	5	3	1	1	0	0	4	80.0% (28.4% – 99.5%)
	解析不能	2	1	0	0	1	0	1	50.0% (1.3% – 98.7%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson
［5.3.5.2-1 表 11-7 を再掲］

2.5.4.4　CRR

ATTACK 試験では，FAS における CRR（画像中央判定）及び CRR（施設判定）を副次評価項目とした。

画像中央判定により CR と判定された被験者は13例中4例であり，その割合は30.8%（95%CI：9.1%～61.4%）であった（5.3.5.2-1 表11-8）。

また，施設判定により CR と判定された被験者は13例中3例であり，その割合は23.1%（95%CI：5.0%～53.8%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-3-1）。

2.5.4.5　4コース終了後の PET 検査での CMRR

ATTACK 試験では，FAS における4コース終了後の PET 検査での CMRR（画像中央判定）及び CMRR（施設判定）を副次評価項目とした。

画像中央判定及び施設判定により CMR と判定された被験者はいずれも13例中3例であり，その割合は23.1%（95%CI：5.0%～53.8%）であった（5.3.5.2-1 表11-9，Table 14.2-5-1）。

2.5.4.6　PFS

ATTACK 試験では，FAS における PFS（施設判定）を副次評価項目とした。

データカットオフ時点において，観察期間の中央値は2.4カ月（最小値～最大値：1.3～28.4カ月）であった。データカットオフ日までにイベントが発現した被験者は13例中10例であった。PFS（施設判定）の中央値は2.4カ月（95%CI：1.4～26.3カ月）であった。6カ月 PFS 割合及び1年 PFS 割合は，ともに30.8%（95%CI：9.5%～55.4%）であった（表 2.5.4.6-1）。FAS における PFS（施設判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.6-1に示した。

表 2.5.4.6-1　PFS の要約（FAS）

N	13
PFS（施設判定）	
イベント数	10
中央値 (95%CI)	2.4カ月 (1.4～26.3カ月)
6カ月 PFS 割合 (95%CI)	30.8% (9.5%～55.4%)
1年 PFS 割合 (95%CI)	30.8% (9.5%～55.4%)

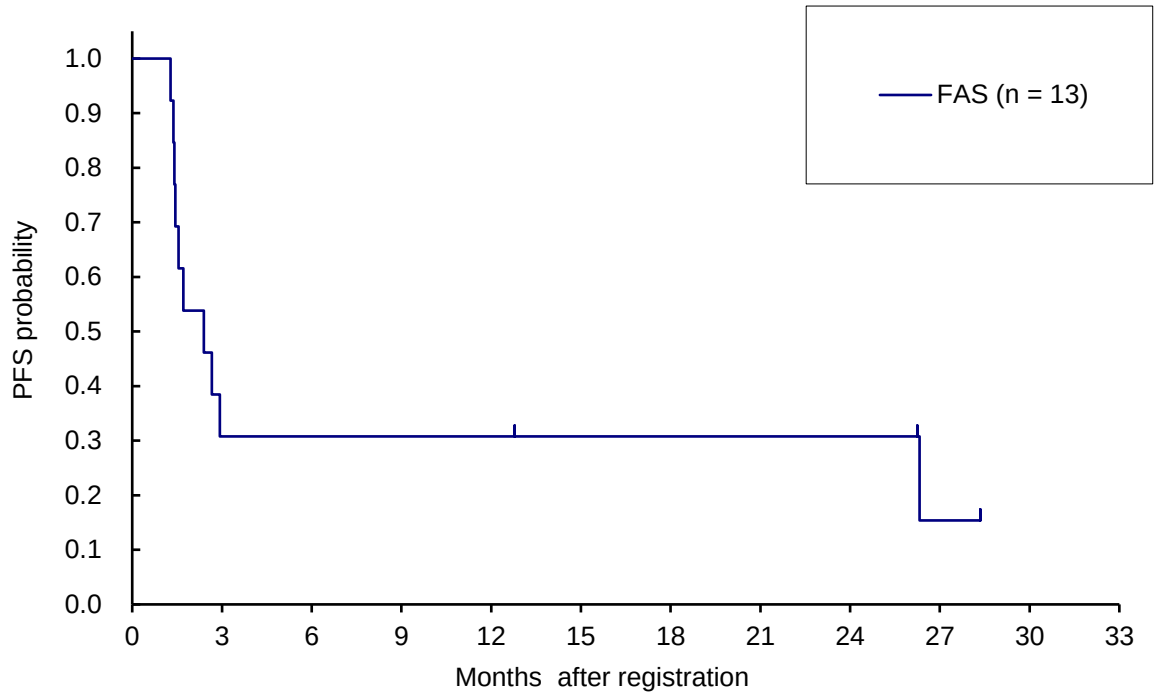
［5.3.5.2-1 表 11-11 を改変］

Confidential - 秘

図 2.5.4.6-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

In FAS (n=13)

- 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	27	30	33
FAS	At risk	13	4	4	4	4	3	3	3	3	1	0	0
	Censoring	－	0	0	0	0	1	1	1	1	2	3	3

［5.3.5.2-1 図11-1を再掲，表11-11を改変］

2.5.4.7　OS

ATTACK 試験では，FAS における OS を副次評価項目とした。

データカットオフ時点において，観察期間の中央値は10.3カ月（最小値～最大値：3.4～30.5カ月）であった。データカットオフ日までにイベントが発現した被験者は13例中8例であった。OS 中央値は10.3カ月（95%CI：4.5カ月～推定不能）であった。6カ月生存割合は76.9%（95%CI：44.2%～91.9%），1年生存割合は46.2%（95%CI：19.2%～69.6%）であった（表 2.5.4.7-1）。FAS における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.7-1に示した。

表 2.5.4.7-1　OS の要約（FAS）

N	13
OS	
イベント数	8
原病死	8
中央値 (95%CI)	10.3カ月 (4.5カ月～推定不能)
6カ月生存割合 (95%CI)	76.9% (44.2%～91.9%)
1年生存割合 (95%CI)	46.2% (19.2%～69.6%)

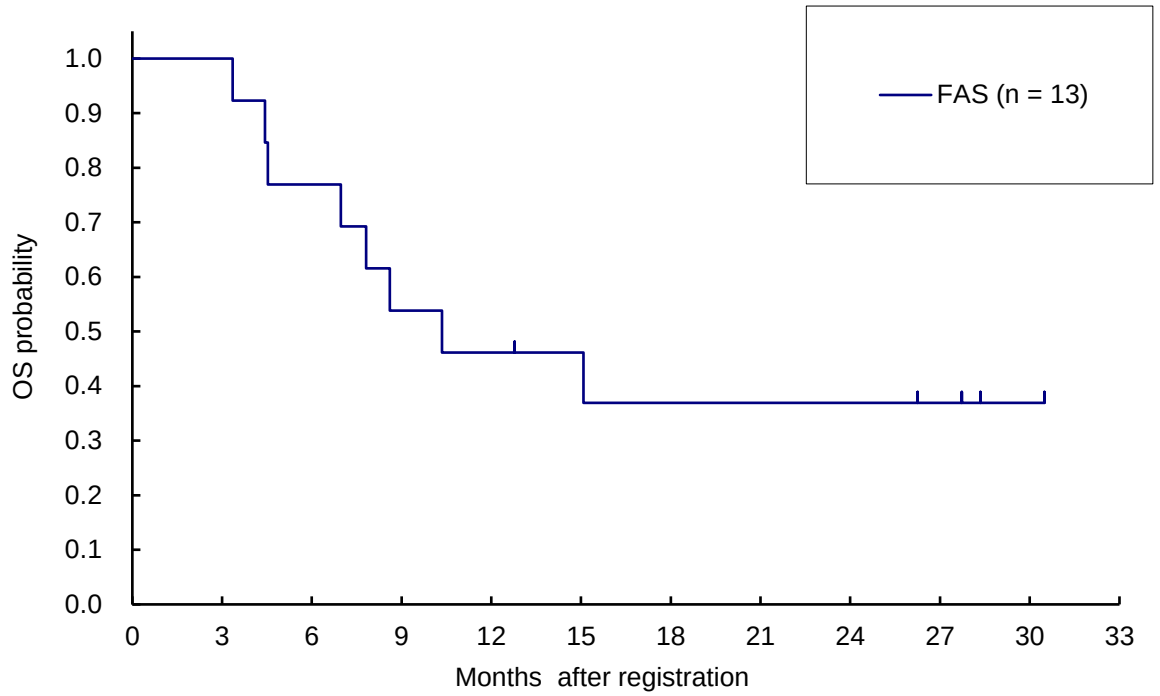
［5.3.5.2-1 表 11-12 を改変］

Confidential - 秘

図 2.5.4.7-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

In FAS (n=13)

- 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	27	30	33
FAS	At risk	13	13	10	7	6	5	4	4	4	3	1	0
	Censoring	－	0	0	0	0	1	1	1	1	2	4	5

［5.3.5.2-1 図11-2を再掲，表11-12を改変］

2.5.4.8 DoR

ATTACK 試験では，FAS における DoR（施設判定）を副次評価項目とした。

データカットオフ時点において，観察期間の中央値は24.9カ月（最小値～最大値：1.4～26.8カ月）であった。

データカットオフ日までにイベントが発現した被験者は5例中2例であった。DoR の中央値は推定できなかった。6カ月奏効持続割合及び1年奏効持続割合は，ともに80.0%（95%CI：20.4%～96.9%）であった（表 2.5.4.8-1）。FAS における DoR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.8-1に示した。

表 2.5.4.8-1 DoR の要約（FAS）

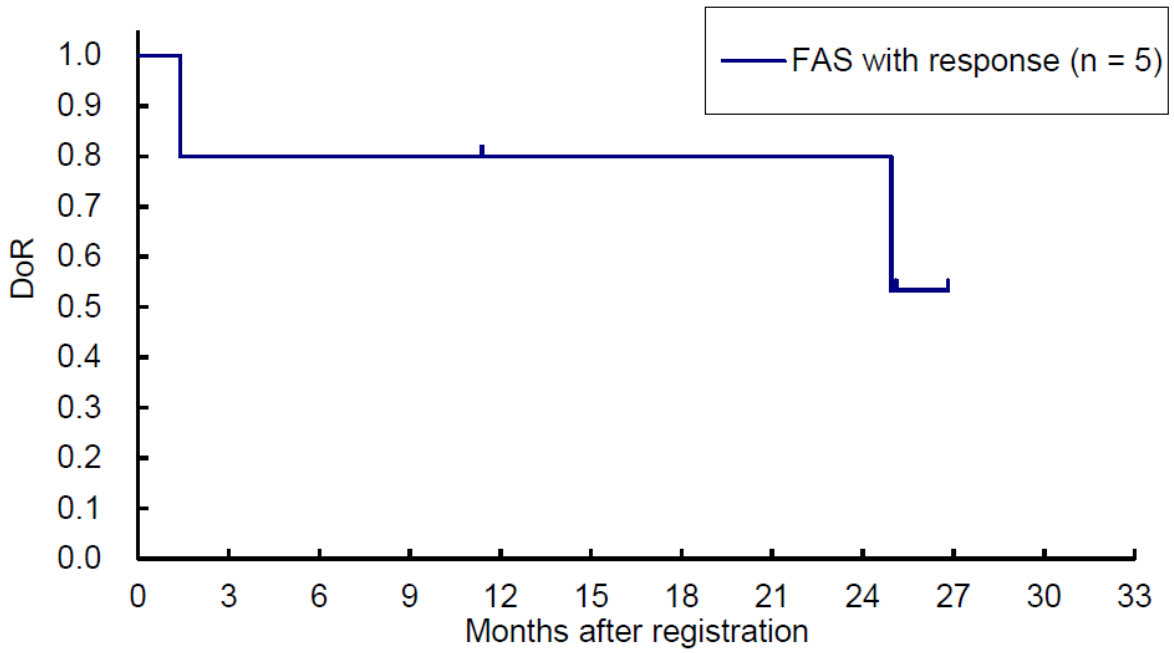
N（奏効例数）	5
DoR（施設判定）	
イベント数	2
中央値 (95%CI)	推定不能 (1.4カ月～推定不能)
6カ月奏効持続割合 (95%CI)	80.0% (20.4%～96.9%)
1年奏効持続割合 (95%CI)	80.0% (20.4%～96.9%)

［5.3.5.2-1 表11-13を改変］

図 2.5.4.8-1　DoR の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

In FAS with response(n=5)

- K-M 曲線



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

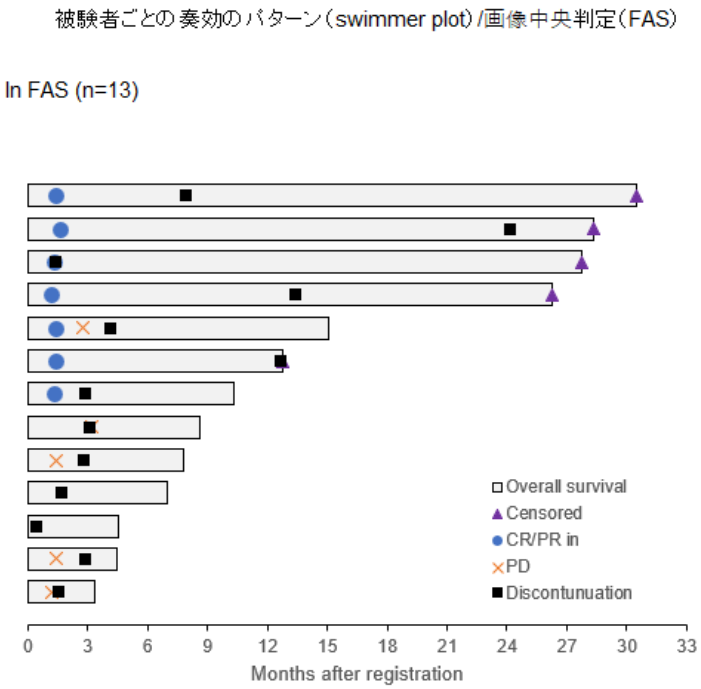
Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
FAS with response	At risk	5	4	4	4	3	3	3	3	3	0	0	0
	Censoring	－	0	0	0	1	1	1	1	1	3	3	3

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲，表11-13を改変］

また，画像中央判定による FAS における本剤投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等の関係がわかるスイマープロットを図 2.5.4.8-2に示す。

Confidential - 秘

図 2.5.4.8-2 本剤の投与継続期間，有効性の効果判定及び奏効持続期間等が分かるスイマープロット（FAS，画像中央判定）



2.5.4.9 TTF

ATTACK 試験では，FAS における TTF を副次評価項目とした。

データカットオフ時点において，観察期間の中央値は2.9カ月（最小値～最大値：0.4～24.2カ月）であった。

データカットオフ日までにイベントが発現した被験者は13例中12例であった。TTF の中央値は2.9カ月（95%CI：1.5～7.9カ月）であった。6カ月治療成功割合は30.8%（95%CI：9.5%～55.4%），1年治療成功割合は23.1%（95%CI：5.6%～47.5%）であった（表 2.5.4.9-1）。FAS における TTF の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.9-1に示した。

表 2.5.4.9-1 TTF の要約（FAS）

N	13
TTF	
イベント数	12
中央値 (95%CI)	2.9カ月 (1.5～7.9カ月)
6カ月治療成功割合 (95%CI)	30.8% (9.5%～55.4%)
1年治療成功割合 (95%CI)	23.1% (5.6%～47.5%)

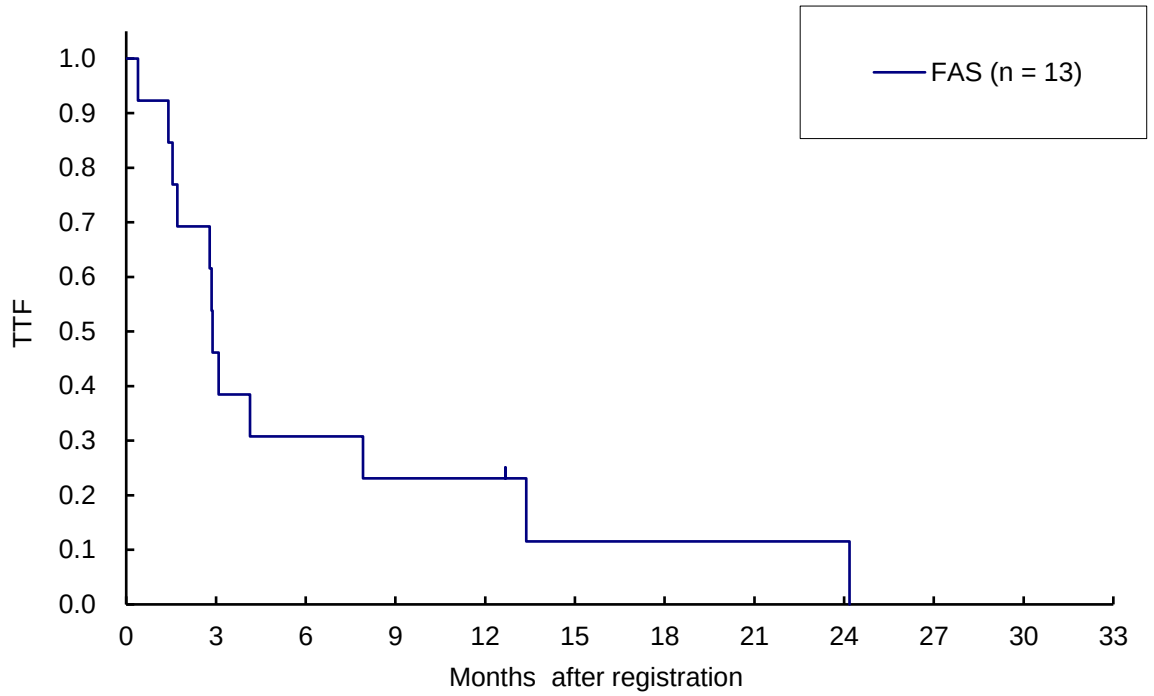
［5.3.5.2-1 Table 14.2-10-1を改変］

Confidential - 秘

図 2.5.4.9-1 TTF の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

In FAS (n=13)

- K-M 曲線



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

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
FAS	At risk	13	6	4	3	3	1	1	1	1	0	0	0
	Censoring	－	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1

［5.3.5.2-1 Figure 14.2.7を再掲，Table 14.2-10-1を改変］

2.5.4.10 有効性成績のまとめ

ATTACK 試験の FAS 13例のうち，画像中央判定により奏効と判定された被験者は7例であり，TS デザインに基づく必要奏効例数（3例）以上の奏効が得られたことから，本剤単剤療法の再発又は難治性の ENKL に対する有効性が示唆された。主要評価項目である画像中央判定による奏効割合（95%CI）は53.8%（25.1%～80.8%）であった。副次評価項目である CRR，4コース終了後の PET 検査での CMRR，奏効割合（施設判定），PFS，OS，DoR 及び TTF においても，良好な結果が得られた。

Confidential - 秘

2.5.5 安全性の概括評価

再発又は難治性の ENKL 患者に対する本剤の安全性は，ATTACK 試験の結果（データカットオフ日：2023年3月31日）に基づき評価した。また，12歳以上18歳未満の患者に対する本剤の安全性を GO29664試験の結果（データカットオフ日：2018年4月2日）に基づき評価した。

2.5.5.1 安全性結果の概要

2.5.5.1.1 ATTACK 試験

表 2.5.5.1.1-1 安全性の概要（ATTACK 試験，SAS）

	N = 14	
	治験薬との因果関係を問わない	治験薬との因果関係を否定できない
全有害事象	14 (100.0%)	11 (78.6%)
Grade 3以上の有害事象	10 (71.4%)	7 (50.0%)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4 (28.6%)	2 (14.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (28.6%)	3 (21.4%)
治験薬の休薬に至った有害事象	6 (42.9%)	5 (35.7%)

［5.3.5.2-1 表 12-1，表 12-2，Table 14.3.1-5，表 12-4，Table 14.3.1-6，Listing 14.3.2d，Table 14.3.1-7，Listing 14.3.2c を改変］

Confidential - 秘

2.5.5.1.2 GO29664試験

表 2.5.5.1.2-1 安全性の概要（GO29664試験）

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.

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 表2.5.5.1-3 を再掲］

2.5.5.2 全体的な曝露状況

2.5.5.2.1 ATTACK 試験

SAS 14例における最終施行コース数の中央値（最小値～最大値）は，4（1～35）コースであった（5.3.5.2-1 表11-3）。全コースを通して1回以上治験薬の投与を延期した被験者は，14例中4例（28.6%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.1-10）。治験薬の累積投与量の要約統計量の中央値（最小値～最大値）は4800.0（1200～42000）mg であった（5.3.5.2-1 表11-5）。

2.5.5.2.2 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，SAS とした。

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

Confidential - 秘

また，2歳未満の2例の累積投与量の中央値は213.5 mg（範囲：132～295 mg），投与期間中央値は0.4カ月（範囲：0.0～0.7カ月），2歳以上12歳未満の29例の累積投与量の中央値は891.0 mg（範囲：233～17826 mg），投与期間中央値は0.7カ月（範囲：0.0～23.6カ月），12歳以上18歳未満の38例の累積投与量の中央値は2341.5 mg（範囲：420～37170 mg），投与期間中央値は1.4カ月（範囲：0.0～21.4カ月）であった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料5.3.5.2-3 t_ex_byage_SE 参照。

2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.1 ATTACK 試験

有害事象は全例［14例（100.0%）］に発現した。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合20%以上）は，発熱［9例（64.3%）］，好中球数減少［6例（42.9%）］，貧血，白血球数減少及び低アルブミン血症［各5例（35.7%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［4例（28.6%）］，血小板数減少及び発疹［各3例（21.4%）］であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

治験薬との因果関係ありの有害事象は11例（78.6%）に発現した。

Grade 3以上の有害事象は10例（71.4%）に発現した。2例以上に発現した Grade 3以上の有害事象は，白血球数減少［4例（28.6%）］，貧血及び好中球数減少［各3例（21.4%）］，発熱，免疫性肝炎，リンパ球数減少及び低カリウム血症［各2例（14.3%）］であった。Grade 4の有害事象は2例（14.3%）に発現した。その内訳は，好中球数減少，白血球数減少及び低ナトリウム血症［各1例（7.1%）］であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

2.5.5.3.2 GO29664試験

12歳以上18歳未満の SAS 38例で，有害事象は37例（97.4%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，発熱18例（47.4%），嘔吐12例（31.6%），疲労11例（28.9%），咳嗽10例（26.3%），便秘及び貧血各9例（23.7%）であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象は19例（50.0%）に認められた。

Grade 3以上の有害事象は22例（57.9%）に認められた。発現割合が5%以上の Grade 3以上の有害事象は，貧血6例（15.8%），血小板減少症3例（7.9%），リンパ球数減少，医療機器関連感染，好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少，疼痛，食欲減退，嘔吐，胸水，神経痛，脱水，発熱及び便秘各2例（5.3%）であった。

18歳以上の SAS 18例で，有害事象は18例（100%）に認められた。

発現割合が20%以上の事象は，便秘12例（66.7%），疲労10例（55.6%），発熱7例（38.9%），頭痛及び腹痛各6例（33.3%），貧血5例（27.8%），咳嗽，下痢及び背部痛各4例（22.2%）であった。

治験薬との因果関係ありの有害事象は17例（94.4%）に認められた。

Grade 3以上の有害事象は11例（61.1%）に認められた。発現割合が5%以上の Grade 3以上の有害事象は，貧血4例（22.2%），低ナトリウム血症，リンパ球数減少，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各2例（11.1%），血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症，発熱性好中球減少症，嘔吐，呼吸困難，好中球減少症，腫瘍疼痛，上部消化管出血，低リン酸血症，インフルエンザ様疾患，ブドウ球菌感染，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，咳嗽，感覚鈍麻，菌血症，高カリウム血症，高ビリルビン血症，高血圧，骨痛，酸素飽和度低下及び水腎症各1例（5.6%）であった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.2.1.1.1-4及び表 2.7.4.2.1.1.2-4参照。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.5.5.4 死亡

2.5.5.4.1 ATTACK 試験

ATTACK 試験では，有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5）。

2.5.5.4.2 GO29664試験

死亡した被験者は64例であり，死因は PD 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被験者はいなかった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料2.5.5.4 3)参照。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

2.5.5.5.1 ATTACK 試験

重篤な有害事象は14例中4例に発現した。その内訳は，関節炎，皮膚感染，硝子体出血及び免疫性肝炎（各1例）であった。最悪 Grade は，硝子体出血（Grade 2）を除き，いずれも Grade 3であった。関節炎及び免疫性肝炎は副作用と判断された（5.3.5.2-1 表12-4）。

2.5.5.5.2 GO29664試験

12歳以上18歳未満の SAS 38例で，重篤な有害事象は14例（36.8%）に認められた。

2例以上に認められた重篤な有害事象は，発熱3例（7.9%），胸水2例（5.3%）であった，この内，発熱及び胸水各1例は，治験薬との因果関係ありであった。

18歳以上の SAS 18例で，重篤な有害事象は6例（33.3%）に認められた。

2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.2.1.3-3参照。

2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.6.1 ATTACK 試験

投与中止に至った有害事象は14例中4例（28.6%）に発現した。その内訳は，免疫性肝炎［2例（14.3%）］，倦怠感，血球貪食性リンパ組織球症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各1例（7.1%）］であった。最悪 Grade は，倦怠感（Grade 2）を除き，いずれも Grade 3であった。血球貪食性リンパ組織球症を除き，いずれも副作用と判断された（5.3.5.2-1 Listing 14.3.2d）。

2.5.5.6.2 GO29664試験

12歳以上18歳未満の SAS 38例で，投与中止に至った有害事象は1例（2.6%）に認められた。

内訳は，トランスアミナーゼ上昇1例（2.6%）であり，治験薬との因果関係ありであった。

18歳以上の SAS 18例で，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.2.1.4.1-3参照。

2.5.5.7 治験薬の休薬に至った有害事象

2.5.5.7.1 ATTACK 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は14例中6例（42.9%）に発現した。その内訳は，硝子体出血，倦怠感，帯状疱疹，圧迫骨折，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，血小板数減少，関節炎及び乾癬様皮膚炎［各1例（7.1%）］であった。最悪 Grade は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び関節炎（いずれも Grade 3）を除き，いずれも Grade

Confidential - 秘

2又はGrade 1であった。硝子体出血，帯状疱疹及び圧迫骨折を除き，いずれも副作用と判断された（5.3.5.2-1 Listing 14.3.2c）。

2.5.5.7.2 GO29664試験

12歳以上18歳未満のSAS 38例で，治験薬の休薬に至った有害事象は5例（13.2%）に認められた。

2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は，発熱2例（5.3%）であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

18歳以上のSAS 18例で，治験薬の休薬に至った有害事象は1例（5.6%）に認められた。

2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象はなかった。

詳細は，アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.2.1.4.2-3参照。

2.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

ATTACK 試験及びGO29664試験では，本剤を単剤で投与しているが，本剤の注目すべき有害事象として「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）」が定義されていることから，本一変申請においても同様の定義を用いて集計を行った。

2.5.5.8.1 ATTACK 試験

本剤の注目すべき有害事象は11例（78.6%）に認められた。内訳は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）6例（42.9%），肝機能障害・肝炎及び皮膚障害各5例（35.7%），Infusion reaction，血球貪食症候群及び副腎機能障害各1例（7.1%）であった（5.3.5.3-1 aerel_tae_SAS）。

Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象は5例（35.7%）に認められた。内訳は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）3例（21.4%），肝機能障害・肝炎2例（14.3%），血球貪食症候群1例（7.1%）であった（5.3.5.3-1 aerel_tae_SAS_g35）。

重篤な本剤の注目すべき有害事象は1例（7.1%）に認められた。内訳は肝機能障害・肝炎1例（7.1%）であった（5.3.5.3-1 aerel_tae_SAS_ser）。

本剤の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象は3例（21.4%）に認められた。内訳は肝機能障害・肝炎2例（14.3%），血球貪食症候群1例（7.1%）であった（5.3.5.3-1 aerel_tae_SAS_dis）。

本剤の休薬に至った本剤の注目すべき有害事象は2例（14.3%）に認められた。内訳は肝機能障害・肝炎及び皮膚障害各1例（7.1%）であった（5.3.5.3-1 aerel_tae_SAS_int）。

2.5.5.8.2 GO29664試験

表 2.5.5.8.2-1 本剤の注目すべき有害事象の要約（GO29664試験）

	12歳以上18歳未満 N = 38	18歳以上 N = 18
本剤の注目すべき有害事象	21 (55.3%)	13 (72.2%)
皮膚障害	9 (23.7%)	3 (16.7%)
下痢	6 (15.8%)	4 (22.2%)
肝機能障害・肝炎	6 (15.8%)	5 (27.8%)
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）	2 (5.3%)	3 (16.7%)
甲状腺機能障害	2 (5.3%)	2 (11.1%)
膵炎	1 (2.6%)	2 (11.1%)
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	3 (7.9%)	0
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）	1 (2.6%)	0
心嚢液貯留	1 (2.6%)	0
大腸炎	1 (2.6%)	0
Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象	7 (18.4%)	3 (16.7%)
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）	2 (5.3%)	2 (11.1%)
肝機能障害・肝炎	2 (5.3%)	1 (5.6%)
膵炎	1 (2.6%)	2 (11.1%)
重度の皮膚障害	1 (2.6%)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	2 (5.3%)	0
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）	1 (2.6%)	0
重篤な本剤の注目すべき有害事象	3 (7.9%)	1 (5.6%)
皮膚障害	2 (5.3%)	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	1 (5.6%)
膵炎	1 (2.6%)	0
本剤の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象	1 (2.6%)	0
肝機能障害・肝炎	1 (2.6%)	0
本剤の休薬に至った本剤の注目すべき有害事象	2 (5.3%)	0
肝機能障害・肝炎	1 (2.6%)	0
皮膚障害	1 (2.6%)	0

［アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料表 2.7.4.7.1.1.3-1，表 2.7.4.7.1.1.3-2，表 2.7.4.7.1.1.3-4，表 2.7.4.7.1.1.3-5，表 2.7.4.7.1.1.3-6 を改変］

2.5.5.9 臨床検査値の評価

2.5.5.9.1 ATTACK 試験

比較的高頻度に認められた器官別大分類（SOC）「臨床検査」の有害事象（発現割合20%以上）は，好中球数減少［6例（42.9%）］，白血球数減少［5例（35.7%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［4例（28.6%）］，血小板数減少［3例（21.4%）］であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

SOC「臨床検査」の有害事象のうち，Grade 3以上の有害事象は6例（42.9%）に発現した。2例以上に発現した SOC「臨床検査」の Grade 3以上の有害事象は，白血球数減少［4例（28.6%）］，好中球数減少［3例（21.4%）］，リンパ球数減少［2例（14.3%）］であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

Confidential - 秘

2.5.5.9.2 GO29664試験

比較的高頻度に認められた SOC「臨床検査」の有害事象（発現割合20%以上）は，12歳以上18歳未満及び18歳以上のいずれの年齢集団でも認められなかった。（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料 5.3.5.2-3 t_ae_ctc_3cat_byage_SE 参照）。

SOC「臨床検査」の有害事象のうち，Grade 3以上の有害事象は12歳以上18歳未満で6例（15.8%），18歳以上で5例（27.8%）（以下同順）に発現した。12歳以上18歳未満及び18歳以上のいずれかで2例以上に発現した SOC「臨床検査」の Grade 3以上の有害事象は，リンパ球数減少が2例（5.3%），2例（11.1%），白血球数減少，血小板数減少及び好中球数減少が各2例（5.3%），0例であった（アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の胞巣状軟部肉腫に対する承認事項一部変更承認申請資料5.3.5.2-3 t_ae_ctc_3cat_byage_SE 参照）。

2.5.5.10 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

ATTACK 試験では，バイタルサインに関係する有害事象として，発熱［9例（64.3%）］，体重減少及び高血圧［各1例（7.1%）］が認められた（表 2.7.6.2.1.1-1）。

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。

2.5.5.11 市販後データ

本剤は2016年5月18日にプラチナ製剤既治療の進行尿路上皮癌に対して米国で最初に承認された。また，欧州連合では2017年9月21日にプラチナ製剤既治療の進行尿路上皮癌及び転移性非小細胞肺癌に対して承認された。定期的安全性最新報告のデータロックポイント（DLP）である2024年5月17日時点で，本剤は約125の国で承認されている。

最新の DLP である2024年5月17日時点の本剤の推定使用患者数は581,246人であった。

世界における2016年5月18日から2024年5月17日までの市販後情報源からの累積の有害事象の入手状況を表 2.7.4.6.3-1に示した。報告件数の多かった 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。

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

2.5.5.12 安全性成績のまとめ

ATTACK 試験では，有害事象は全例［14例（100.0%）］に発現した。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合20%以上）は，発熱［9例（64.3%）］，好中球数減少［6例（42.9%）］，貧血，白血球数減少及び低アルブミン血症［各5例（35.7%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［4例（28.6%）］，血小板数減少及び発疹［各3例（21.4%）］であった。

GO29664試験では，12歳以上18歳未満の SAS 38例で，有害事象は37例（97.4%）に認められた。発現割合が20%以上の事象は，発熱18例（47.4%），嘔吐12例（31.6%），疲労11例（28.9%），咳嗽10例（26.3%），便秘及び貧血各9例（23.7%）であった。また，18歳以上の SAS 18例で，有害事象は18例（100%）に認められた。発現割合が20%以上の事象は，便秘12例（66.7%），疲労10例（55.6%），発熱7例（38.9%），頭痛及び腹痛各6例（33.3%），貧血5例（27.8%），咳嗽，下痢及び背部痛各4例（22.2%）であった。

年齢別の安全性の概要から，小児と成人で本剤の安全性は大きく変わらないことが示された

Confidential - 秘

Confidential - 秘

（表 2.5.5.1.2-1）。

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

以上のことから，再発又は難治性の ENKL 患者における本剤の安全性プロファイルは，他疾患で確認された既知の本剤の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。また，同様に本剤の安全性プロファイルは12歳以上18歳未満の小児と18歳以上の成人患者で同様であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ENKL の疫学は2.5.1.1.1項に記載した。

ENKL は節外病変を特徴とし，鼻腔に最も多く発症する悪性リンパ腫の病型のひとつである[1),2)]。

ENKL の腫瘍細胞には定義上全例で EBV が検出され，EBV 関連疾患のひとつとしてみなされている[1),8)]。ENKL を含む EBV 陽性のリンパ腫では EBV にコードされる LMP1を介して PD-L1の発現が亢進することに加えて，ENKL では23%の患者で PD-L1ゲノム異常に伴う PD-L1の高発現がみられることが報告されている[9)]。なお，小児 ENKL 患者においても病態は成人 ENKL 患者と同様と考えられ，上記メカニズムに基づき PD-L1の発現が亢進していると考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

ENKL は限局期と進行期とに大別され，標準治療と予後が大きく異なる。本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，限局期では化学放射線療法が行われ，進行期では key agent のひとつである L-アスパラギナーゼを含む強化化学療法が推奨される[10)]。進行期の患者では，標準治療を受けた患者のうち，約60%が再発し[11),12)]，その多くが死に至る。再発又は難治性の ENKL 患者に対しては，本邦のガイドライン上では SMILE 療法（デキサメタゾン＋メトトレキサート＋イホスファミド＋L-アスパラギナーゼ＋エトポシド）等の救援療法後の自家造血幹細胞移植，同種造血幹細胞移植などが推奨される[10)]。初発進行期例を対象とした第 II 相試験の結果[13)]から自家移植実施による長期予後が示唆されているため，救援療法による寛解導入後に完全奏効が認められた場合には自家移植実施の妥当性があるとされている[10)]。ただし，患者の年齢や全身状態に問題がある場合，移植は実施できず[10)]，その他薬物療法などの標準治療は存在しない。再発又は難治性の ENKL 患者の予後は不良であり，OS 中央値は6.4カ月と報告されている[14)]。

なお，本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインや小児白血病・リンパ腫の診療ガイドラインでは小児 ENKL 患者に対する治療は記載されていないことから[10),15)]，成人 ENKL 患者と同様の治療が行われていると考えられる。

海外において，NCCN ガイドラインでは，初発例に対してペグアスパルガーゼを用いた SMILE 療法変法や，オキサリプラチンを含むレジメン，再発難治例に対しては preferred regimen として抗 PD-1抗体であるペムブロリズマブやニボルマブが挙げられているが，本邦では使用できない[10),16)]。

したがって，再発又は難治性の ENKL 患者に対する新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.5.6.2 ベネフィット

ATTACK 試験では FAS における奏効割合（画像中央判定）を主要評価項目として評価した。ATTACK 試験における有効性解析対象集団13例での検討の結果，主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）が事前に設定された閾値奏効割合（5%）を超える事後確率は95%以上であり，アテゾリズマブ単剤療法の再発又は難治性の ENKL に対する有効性が示唆された。主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）は53.8%（7/13例，95%CI：25.1%～80.8%）であった。また，副次評価項目である OS の中央値は10.3カ月（95%CI：4.5カ月～推定不能），PFS（施設判定）の中央値は2.4カ月（95%CI：1.4～26.3カ月），施設判定により奏効と判定された被験者（5例）における1年奏効持続割合（95%CI）は80.0%（20.4%～96.9%）であった。2.5.6.1.2項に記載した通り，再発又は難治性の ENKL 患者の OS 中央値は6.4カ月と報告されていることから，本剤は既存の治療法と比較して予後延長が期待できる治療法と考えられた。

なお，2.5.6.1.2項に記載した通り，再発又は難治性の ENKL 患者においては奏効が認められた場合，造血幹細胞移植の実施が推奨されており，治癒につながる選択肢が得られる可能性があることから，再発又は難治性の ENKL 患者において奏効が認められることの意義は大きいと考える。一方，造血幹細胞移植の実施は患者の年齢や全身状態に問題がない場合に限られており，再発又は難治性の患者においては造血幹細胞移植の実施が難しい場合が多い。本試験では本剤投与後に自家造血幹細胞移植若しくは同種造血幹細胞移植に移行した被験者がいない中，奏効が得られた被験者での1年奏効持続割合は80%であり，免疫チェックポイント阻害薬に期待される長期の有効性が同様に示されていると考える。

また，ENKL 患者の臨床所見として鼻閉，鼻汁，鼻出血などがある他，鼻以外の節外病変を持つ場合，主病変に応じた臓器症状を示すことが知られており，潰瘍や壊死を伴いやすく消化管では穿孔をきたすこともある[23)]。類似の免疫チェックポイント阻害薬による奏効例において，鼻腔や鼻咽腔の病変の消失，及び顔面，背中，足などの皮膚病変の緩和など，症状改善が複数例で報告されている[24)-26)]。これらの臨床症状の改善は，ENKL 患者の生活の質（QoL）向上につながることが考えられる。

以上より，本剤による奏効が認められた患者においては長期の病勢制御や長期予後の可能性が示唆されており，病変部位の縮小又は消失による QoL 向上も考えられることから，標準治療がない本試験の対象患者において奏効が得られることの臨床的意義は大きいと考える。

2.5.4.3.2項に示したように，試験全体の被験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ものの，いずれの部分集団においても奏効例が確認された。

なお，ATTACK 試験では12歳以上18歳未満の小児患者は登録されなかったが，非ホジキンリンパ腫やホジキンリンパ腫の被験者も参加していた GO29664試験で12歳以上18歳未満の患者に対する本剤15 mg/kg Q3W 投与時の本剤の曝露量（AUC，C_{max} 及び C_{min}）は，18歳以上の患者に対する本剤1200 mg Q3W 投与時の曝露量と類似していた（2.5.3.4.2項）。また，2.5.3.4.3項に示すように，小児及び若年成人においても PK プロファイルにがん種の影響はないと考えられた。加えて，2.5.6.1.1項に示すように，小児 ENKL 患者においても PD-L1の発現が亢進していると考えられ，本剤は小児の ENKL 患者に対しても，成人患者と同様に腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。

以上から，12歳以上の小児の再発又は難治性の ENKL 患者に対しても本剤の臨床的有用性が期待できると考える。

2.5.6.3 リスク

再発又は難治性の ENKL 患者に対する本剤の安全性プロファイルは，他の悪性腫瘍患者に対する既知の本剤の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。

本剤の市販後の安全性情報及び臨床試験の結果から，以下の事項を本剤の単剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクとして設定した。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

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

2.5.5.8.1項に記載した通り，上記の事象群のうち，ATTACK 試験では肝機能障害・肝炎，Infusion reaction，血球貪食症候群及び副腎機能障害が認められた。発現割合は低いものの Grade 3以上の事象や重篤な有害事象が認められた。発現した事象の大部分は休薬や適切な処置により本剤の投与再開が可能であったものの，本剤の投与中止に至った事象も認められた。なお，間質性肺疾患，硬化性胆管炎，大腸炎・重度の下痢，膵炎，1型糖尿病，甲状腺機能障害，下垂体機能障害，脳炎・髄膜炎・脊髄炎，神経障害（ギラン・バレー症候群を含む），重症筋無力症，重度の皮膚障害（リスクとしては Grade 3以上の事象と定義），腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎・横紋筋融解症，心筋炎は，ATTACK 試験での発現は認められなかったものの，他の臨床試験の本剤投与群又は製造販売後の本剤投与患者で発現が認められていること，及び本剤の作用機序を鑑み，本剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクに含めた。本剤の作用機序を考慮すると，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれる可能性は否定できない。

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

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

現在，再発又は難治性の ENKL 患者に対して本邦で承認された治療薬は存在せず，新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

12歳以上の再発又は難治性の ENKL 患者を対象とした ATTACK 試験において主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）は53.8%（95%CI：25.1%～80.8%）であり，事前に設定された閾値奏効割合（5%）を超える事後確率は95%以上であり，有効性が示された。

ATTACK 試験には12歳以上18歳未満の小児患者は登録されなかったが，血液がん及び固形がんの小児及び若年成人患者（30歳未満）を対象とした GO29664試験の結果から本剤の PK 及び安全性は，12歳以上18歳未満の小児と18歳以上の成人で大きな差異がないことが確認された（2.5.3.4.2項及び表 2.5.5.1.2-1）。また，小児及び若年成人においても PK プロファイルにがん種の影響はないと考えられた（2.5.3.4.3項）。日本人小児の PK 及び安全性は外国人小児と大きな差異はないと想定される（2.5.3.5項）。

以上のことから，12歳以上の小児患者を含む再発又は難治性の ENKL 患者に対する本剤単剤療法はベネフィットがリスクを上回り，新たな治療選択肢になると考えられる。

Confidential - 秘

Confidential - 秘

2.5.7 参考文献

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
2) Makita S, Tobinai K. Clinical Features and Current Optimal Management of Natural Killer/T-Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2017;31(2):239-53.
3) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. Ann Oncol 2010;21(5):1032-40.
4) Muto R, Miyoshi H, Sato K, et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. Cancer Med 2018;7(11):5843-58.
5) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録），全国がん罹患データ（2016年～2020年）. [Accessed September 27, 2024]
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidenceNCR(2016-2020).xls
6) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計），全国がん死亡データ（1958年～2022年）. [Accessed September 27, 2024]
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2022).xls
7) 日本小児血液・がん学会 疾患登録集計結果. [Accessed September 27, 2024]
Available from: https://www.jspho.org/disease_record.html
8) Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. Am J Surg Pathol 1996;20(1):103-11.
9) Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, et al. Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. Leukemia 2019;33(7):1687-99.
10) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版. 金原出版株式会社.
11) Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol 2011;29(33):4410-6.
12) Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. Clin Cancer Res 2016;22(21):5223-8.
13) Song GY, Yoon DH, Suh C, et al. Open-label, single arm, multicenter phase II study of VIDL induction chemotherapy followed by upfront autologous stem cell transplantation in patients with advanced stage extranodal NK/T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2021;56(5):1205-8.
14) Lim SH, Hong JY, Lim ST, et al. Beyond first-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome and current perspectives on salvage therapy for patients after first relapse and progression of disease. Ann Oncol 2017;28(9):2199-205.
15) 一般社団法人日本小児血液・がん学会. 小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版. 金原出版株式会社.
16) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) T-Cell Lymphomas. Version 4. 2024.
17) Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, et al. Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Cancer Sci 2017;108(10):2061-8.
18) Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, et al. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. Int J Hematol 2017;106(5):655-65.

Confidential - 秘

Confidential - 秘

19) Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2014;32(11):1157-63.
20) Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, et al. Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. Ann Hematol 2019; 98(1): 131-42.
21) Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials. Biometrics 1994;50(2):337-49.
22) Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, et al. Utility of Bayesian Single-Arm Design in New Drug Application for Rare Cancers in Japan: A Case Study of Phase 2 Trial for Sarcoma. Ther Innov Regul Sci 2018;52(3):334-8.
23) 山口 素子. 悪性リンパ腫：診断と治療の進歩 NK/T 細胞リンパ腫. 日内会誌 2008;97(7):1595-601.
24) Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. Blood 2017;129(17):2437-42.
25) Li X, Cheng Y, Zhang M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. J Hematol Oncol 2018;11(1):15.
26) Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. Ann Hematol 2018;97(1):193-6.

Confidential - 秘