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 を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

2.5.2.1項参照。

2.7.1.1.2 分析法

2.5.2.2項参照。

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 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
2.7.2.1.2 臨床薬物動態 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 3
2.7.2.2.3 患者を対象とする臨床試験 3
2.7.2.2.3.1 GO29664 試験 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.2.4 内因性要因の検討 3
2.7.2.5 外因性要因の検討 3
2.7.2.6 薬物間相互作用の検討 3

略語一覧

なし

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）を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。小児の用法用量を検討した母集団薬物動態解析及びシミュレーションの結果，並びにがん種による曝露量比較については2.5.3.4項に記載した。

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は2.5.3.3項参照。

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 GO29664試験

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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.3.4項参照。

2.7.2.4 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。

2.7.2.5 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。

2.7.2.6 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 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.3.3.1 試験対象集団 3
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 3
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 3
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 3
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 4
2.7.3.6 付録 4

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験 3

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）
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
Q3W	every 3 weeks	3週間隔

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である。

再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型（ENKL）患者に対する本剤の有効性は，国内第II 相試験であるNCCH1903/MK006試験（以下，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（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	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>

Q3W：3 週間隔

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.5.4.1項参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

ATTACK 試験の有効性の結果は2.5.4.3～2.5.4.9項参照。

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

2.5.4.2項参照。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性評価は ATTACK 試験のみで行ったことから，試験間の比較検討は行わなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.5.4.3.2項参照。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

今回承認事項一部変更承認申請する効能・効果［再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型］に対する本剤の有効性及び安全性を評価した ATTACK 試験における本剤の用法・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（最大2年間投与）であった。

ATTACK 試験の結果，上記の用法・用量による本剤投与により，成人の再発又は難治性のENKL 患者に対する臨床的有用性が確認され，安全性も忍容であり，本剤の既承認適応症で報告された安全性プロファイルと大きく変わらなかった（2.5.5.12項）。

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，母集団薬物解析や母集団薬物動態を用いたモデルを用いた曝露量のシミュレーション結果から，本剤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。更に，本薬の曝露量（薬物血清中濃度－時間曲線下面積，最高血清中濃度及び最低血清中濃度）は，15 mg/kg/day 又は1200 mg/body の Q3W 投与時に 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。また，安全性も小児及び成人において大きな差異はみられなかった（2.5.3.4.2項及び表 2.5.5.1.2-1）。

以上のことから，本剤の推奨用法・用量を，1.8.1.3項に示したとおりとすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

再発又は難治性の ENKL を対象とした本剤の効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.7.3.6 付録

なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
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 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
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 6
2.7.4.1.3.1 ATTACK 試験 6
2.7.4.1.3.2 GO29664 試験 6
2.7.4.2 有害事象 6
2.7.4.2.1 有害事象の解析 6
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 6
2.7.4.2.1.2 死亡 6
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 6
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 6
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 6
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 6
2.7.4.3 臨床検査値の評価 6
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 6
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 6
2.7.4.5.1 内因性要因 6
2.7.4.5.2 外因性要因 6
2.7.4.5.3 薬物相互作用 7
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 7
2.7.4.5.5 過量投与 7
2.7.4.5.6 薬物乱用 7
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 7
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 7
2.7.4.6 市販後データ 7
2.7.4.6.1 海外における市販後の使用経験 7
2.7.4.6.2 推定使用患者数 7
2.7.4.6.3 有害事象 9
2.7.4.6.4 市販後データの結論 10
2.7.4.7 付録 10

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験 4

表 2.7.4.1.1.2-1 有害事象の評価基準 5
表 2.7.4.1.1.2-2 有害事象の収集範囲 5
表 2.7.4.6.2-1 本剤の推定使用患者数 8
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 9

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）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLP	data lock point	データロックポイント
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD-1	programmed cell death protein 1	—
PD-L1	programmed death-ligand 1	—
Q3W	every 3 weeks	3週間隔
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である。

再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型（ENKL）患者に対する本剤の安全性は，国内第II 相試験であるNCCH1903/MK006試験（以下，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，血液がん及び固形がんを対象とした海外第 I/II 相試験である 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（表 2.7.4.1.1.1-1）。

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	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，薬物動態，免疫原性，用量評価，有効性	—a) <評価>

Q3W：3 週間隔

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。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

1)　有害事象の定義

ATTACK 試験及び GO29664試験のいずれも，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。

なお，いずれの試験でも，病勢進行は有害事象としなかった。

ATTACK 試験では，治験薬との因果関係を「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」及び「unrelated」に分類し，入力時に「definite」，「probable」及び「possible」を「因果関係あり」，「unlikely」及び「unrelated」を「因果関係なし」として扱った。

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。

2)　重篤な有害事象

ATTACK 試験及び GO29664試験のいずれも，有害事象のうち，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。

- 死亡（実際に死因となった有害事象，又は致死的な有害事象）
- 生命を脅かすもの（主治医により，その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）
  より重症であった場合，又は持続した場合，死に至っていたかもしれないと考えられる有害事象は含まれない。
- 入院又は入院期間の延長を要するもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（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体が出産した児における先天異常・先天性欠損
- 主治医により重要な医学的事象であると判断されるもの（患者を危機にさらす又は上記のような結末に至らぬよう内科的又は外科的な処置を必要とする事象）

3) 有害事象の評価基準
各試験の有害事象の評価基準を表 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

試験名	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
ATTACK 試験	CTCAE v5.0（和訳版）	MedDRA Version 22.1
GO29664試験	CTCAE v4.0	MedDRA Version 20.1

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

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

試験名	期間	対象
ATTACK 試験	治験薬投与開始後から最終投与日の30日後，又は後治療開始日のいずれか早い日まで	治験薬との因果関係にかかわらないすべての有害事象
	上記以降	治験薬との因果関係ありと考えられる有害事象及び治験薬との因果関係にかかわらない重篤な有害事象の転帰
GO29664試験	同意取得後かつ治験薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置に関連する重篤な有害事象等）
	治験薬投与開始後は，治験薬最終投与終了後30日目又は後治療開始のいずれか早い時点まで	治験薬との因果関係にかかわらないすべての有害事象
	治験薬投与開始後は，治験薬最終投与終了後90日目又は後治療開始のいずれか早い時点まで	すべての重篤な有害事象及び adverse event of special interest（治験薬との因果関係にかかわらない）
	上記以降	治験薬との因果関係ありと考えられる重篤な有害事象

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.5.5.2項参照。

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

2.7.4.1.3.1 ATTACK 試験

最大の解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時特性は2.5.4.2.2項参照。

2.7.4.1.3.2 GO29664試験

Intent-to-treat 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。

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2.7.4.1.3項参照。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3項参照。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.5.5.4項参照。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.5.5.5項参照。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.6項及び2.5.5.7項参照。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.8項参照。

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

2.5.5.9項参照。

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

2.5.5.10項参照。

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

ATTACK 試験では内因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

GO29664試験の年齢別の安全性の概要は表 2.5.5.1.2-1に示した。

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

ATTACK 試験及び GO29664試験のいずれでも喫煙や飲酒等の外因性要因に関する部分集団解

析は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ATTACK 試験及び GO29664試験のいずれでも薬物相互作用は検討しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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 cell death protein 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

ATTACK 試験及び GO29664試験のいずれでも過量投与は報告されていない。

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。

2.7.4.6.2 推定使用患者数

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。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 IV	1200 mg IV	1680 mg IV	1875 mg SC	UNK	IV	SC	EEA	U.S.	Japan	RoW
mUC																
2L+ NSCLC																
1L NSCLC																
TNBC[a]																
SCLC																
HCC																
eNSCLC																

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; RoW = Rest of World; SC = subcutaneous; SCLC = small cell lung cancer; TNBC = triple-negative breast cancer; UNK = unknown; U.S. = United States.

Notes:Rounding errors may be introduced during segment splits.

Melanoma, Alveolar soft part sarcoma and early-stage TNBC patient exposure was very limited during this time period and has not been quantified.

[a] 1L PD-L1+ metastic TNBC

[5.3.6-1 Table 6 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に示す。報告件数の多かった器官別大分類（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	1609	618	2227	2285
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1249	152	1401	1508
Blood and lymphatic system disorders	1929	711	2640	1541
Immune system disorders	364	181	545	95
Endocrine disorders	952	1768	2720	315
Metabolism and nutrition disorders	753	924	1677	857
Psychiatric disorders	104	230	334	142
Nervous system disorders	1453	1443	2896	985
Eye disorders	181	236	417	72
Ear and labyrinth disorders	29	40	69	39
Cardiac disorders	981	205	1186	521
Vascular disorders	629	820	1449	583
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2140	1395	3535	1794
Gastrointestinal disorders	2300	2688	4988	1637
Hepatobiliary disorders	1601	689	2290	707
Skin and subcutaneous tissue disorders	1036	3124	4160	249
Musculoskeletal and connective tissue	536	1363	1899	304

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.
disorders				
Renal and urinary disorders	1209	1079	2288	729
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1	1	0
Reproductive system and breast disorders	20	66	86	27
Congenital, familial and genetic disorders	8	12	20	10
General disorders and administration site conditions	2535	8703	11238	5672
Investigations	1328	2767	4095	1692
Injury, poisoning and procedural complications	706	7330	8036	576
Surgical and medical procedures	43	47	90	54
Social circumstances	5	4	9	16
Product issues	3	36	39	16
Total	23703	36632	60335	22426

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

なし。

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
該当なし。

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 3
2.7.6.1 概要 4
2.7.6.1.1 NCCH1903/MK006 試験（ATTACK 試験） 4
2.7.6.1.2 GO29664 試験 9
2.7.6.2 付録 10
2.7.6.2.1 有害事象の集計表 10
2.7.6.2.1.1 有害事象の集計表（ATTACK 試験） 10
2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（GO29664 試験） 14
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 14
2.7.6.2.2.1 ATTACK 試験 14
2.7.6.2.2.2 GO29664 試験 14

表一覧

表2.7.6-1 臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（ATTACK 試験，SAS） 10
表 2.7.6.2.1.1-2 副作用の要約（ATTACK 試験，SAS） 13

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）
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CD	cluster of differentiation	—
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete radiologic response	放射線学的完全奏効
DoR	duration of response	奏効持続期間
ENKL	extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
NK	natural killer	ナチュラルキラー
OS	overall survival	全生存期間
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	—
SAS	safety analysis set	安全性の解析対象集団
TS デザイン	—	Thall and Simon が提案したベイズ流デザイン
TTF	time to treatment failure	治療成功期間

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	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 アテゾリズマブ1200 mg/day を3週間隔で静脈内投与，最大2年間 18歳未満 アテゾリズマブ 15 mg/kg/day（最大1200 mg/day）を3週間隔で静脈内投与，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 アテゾリズマブ1200 mg/day を3週間隔で静脈内投与 18歳未満 アテゾリズマブ 15 mg/kg/day（最大1200 mg/day）を3週間隔で静脈内投与	安全性及び忍容性，薬物動態，免疫原性，用量評価，有効性	—[a)] <評価>

ENKL：節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型

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。

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 NCCH1903/MK006試験（ATTACK 試験）

1) 治験の標題：再発/治療抵抗性節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型に対するアテゾリズマブの第 II 相医師主導治験
2) 治験実施施設：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) 公表文献：なし
4) 開発のフェーズ：第 II 相
5) 治験期間：
   最初の候補者の同意取得日 2020 年 3 月 [redacted] 日
   データカットオフ日 2023 年 3 月 31 日
6) 目的：
   1レジメン以上のがん薬物療法による治療歴を有する再発/治療抵抗性 ENKL 患者を対象に，アテゾリズマブの有効性及び安全性を単群第 II 相試験により評価する。
7) 治験方法：
   本試験は，再発/治療抵抗性 ENKL 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/day，18歳未満の患者では15 mg/kg/day（最大1200 mg/day）とし，3週間隔で静脈注射にて投与した。3週間を1コースとして，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り，最大2年間，治療を継続し，有効性及び安全性を評価した。
8) 被験者数（計画時及び解析時）：
   計画時：予定登録数：12～20 例
   解析時：
   登録例：14 例
   最大の解析対象集団（FAS）：13 例
   安全性の解析対象集団（SAS）：14 例
9) 診断及び主要な組入れ基準：適格規準：
   a. 組織学的に世界保健機関分類における ENKL と診断されている
   b. 再発または治療抵抗性である［治療抵抗性とは，直近の治療に対する治療効果が各施設の治験責任（または分担）医師判断において 1）stable disease の場合，2）progressive disease の場合，3）部分奏効（PR）であったが，その後に臨床的に病勢の進行が示唆される場合，のいずれかと定義する］
   c. 登録時の年齢が 12 歳以上
   d. Eastern Cooperative Oncology Group performance status（PS）が 0～2 である
   e. 登録前 14 日以内の全身コンピュータ断層撮影または磁気共鳴画像［頭部，頸部，胸部，腹部，骨盤（鼠径含む），スライス厚 5 mm 以下］において，測定可能病変（長径が 1.5 cm を超える節性病変または長径が 1 cm を超える節外性病変）を 1 つ以上有する
   f. ENKL に対する 1 レジメン以上のがん薬物療法による治療歴を有する
   g. SMILE 療法（デキサメタゾン＋メソトレキセート＋イホスファミド＋L-アスパラギナーゼ＋エトポシド）の治療歴がある患者，あるいは SMILE 療法の適応がない患者。なお以下の i～viii のいずれかに該当した場合に SMILE 療法の適応がないとする：
      i. PS2
      ii. 70 歳以上
      iii. 前治療により支持療法として週 1 回以上の輸血を必要とする骨髄機能
      iv. 末梢血リンパ球数＜500/mm^3
      v. 同種移植あるいは自家移植による治療歴がある
      vi. 12 誘導心電図にて虚血性変化・心房細動・治療を要する心室性不整脈をみとめる

vii. 左室駆出率＜50%
viii. SMILE 療法以外のがん薬物療法に対して不耐容

h. 登録前 6 カ月以内に同種造血幹細胞移植の既往がない
i. 症状のある中枢神経浸潤を有さない（過去に中枢神経浸潤の既往があり，化学療法や放射線治療により病勢が制御されている患者は適格とする）
j. 登録前 14 日以内にがん薬物療法を受けていない（ただし，腫瘍による症状の緩和を目的としたプレドニゾロン換算 60 mg/day 以下の副腎皮質ホルモン薬の投与を許容する）
k. 登録前 14 日以内に放射線治療を受けていない
l. 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が以下の i～vi を満たす
   i. 好中球数≧1500/mm^3［支持療法としての顆粒球コロニー形成刺激因子製剤の使用を許容する］
   ii. 血小板数≧7.5 ×10^4/mm^3（支持療法としての血小板輸血を許容する）
   iii. ヘモグロビン≧8.0 g/dL（支持療法としての赤血球輸血を許容する）
   iv. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≦150 U/L（ただし，治験調整委員会と相談のうえ，原疾患の影響として説明可能と判断する場合は，AST＞150 U/L であっても適格とする）
   v. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≦210 U/L（男性）/≦115 U/L（女性）［ただし，治験調整委員会と相談のうえ，原疾患の影響として説明可能と判断する場合は，ALT＞210 U/L（男性）/＞115 U/L（女性）であっても適格とする］
   vi. クレアチニン≦1.5 mg/dL またはクレアチニンクリアランス 45 mL/min 以上（実測値または Cockcroft/Gault 式による推定値）
m. 登録前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度が 92%以上
n. 妊娠可能な女性の場合，同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 5 カ月間の避妊に同意している。授乳中の患者の場合，治験薬初回投与後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
o. 試験参加について患者本人またはその代諾者から文書で同意が得られている

10) 診断及び主要な組入れ基準：除外規準：
a. 活動性の重複がんを有する（ただし，次の①～③は除外しない：①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，②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，③2 年以上再発が認められない他のがん）
b. 全身的治療を必要とする感染症を有する（ただし，抗菌薬/抗ウイルス薬/抗真菌薬の予防投与を許容する）
c. 画像所見また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または既往を有する
d. 自己免疫疾患の合併または既往を有する（自己免疫疾患及び免疫不全の包括的一覧は治験実施計画書付表 1，付録 16.1.1 を参照）。ただし，以下を除く：
   i. 自己免疫関連の甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン薬を使用している患者
   ii. インスリン投与でコントロールされている 1 型糖尿病患者
   iii. 症状が皮膚のみに限られている湿疹，乾癬，慢性単純性苔癬，尋常性白斑を有しており（乾癬性関節炎を有する患者等），以下の①～③をすべて満たす場合
   ①発疹が体表面積の10%未満
   ②低力価の副腎皮質ホルモン外用薬のみで疾患のコントロールが良好
   ③登録前12カ月以内に，ソラレン長波長紫外線療法，メソトレキセート，レチノイド，生物製剤，経口カルシニューリン阻害薬，高力価経口副腎皮質ホルモン薬のいずれかを必要とする急性増悪が起きていない

e. 免疫抑制薬を必要とする移植片対宿主病を有する
f. 活動性結核を有する患者
g. 重大な心血管系疾患（登録前 3 カ月以内の以下の疾患の既往または併存。New York Heart Association Class II 以上の心不全，心筋梗塞，脳梗塞/脳出血，薬物療法により管理困難な不整脈/狭心症）を有する
h. CD137 アゴニストまたは抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，抗 programmed cell death protein 1，抗 programmed death-ligand 1 抗体薬などの免疫チェックポイント阻害薬の投与歴がある
i. キメラ抗体，ヒト化抗体，融合蛋白質，チャイニーズハムスター卵巣細胞生成物，アテゾリズマブ製剤の成分に対するアレルギーの既往を有する
j. ヒト免疫不全ウイルス抗体，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-リボ核酸が検出されない患者は除外しない）
k. HBs 抗原陰性で，HBs 抗体または 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-デオキシリボ核酸定量が陽性である（検出感度以下であれば除外しない）
l. 妊娠中，授乳中であり今後継続して授乳が必要な女性，妊娠している可能性のある女性
m. 日常生活に支障のある精神病また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

11) 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：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/day，18歳未満の患者では15 mg/kg/day（最大1200 mg/day）とし，3週間隔で静脈注射にて投与した。
12) 治療期間：
本試験では，3週間を1コースとして，「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り，最大2年間，治療を継続した。
13) 対照薬，用量及び投与方法：該当なし
14) 評価基準：
Primary endpoint：画像中央判定による奏効割合
Secondary endpoints：完全奏効割合，4 コース終了後の陽電子放出断層撮影（PET）検査での完全奏効割合，奏効割合（施設判定），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），奏効持続期間（DoR），治療成功期間（TTF），有害事象発現割合
15) 統計手法：
a. 主要評価項目の解析：
- 画像中央判定による奏効割合：

登録期間終了日から6カ月時点までのデータを確定（データカットオフ）し，全患者の画像中央判定及び病理中央診断の結果が得られた時点で主たる解析を実施した。FAS を対象として，画像中央判定による奏効割合を求めた。欠損値の補完並びに外れ値に対応する解析は，原則として行わないこととした。ただし，解析結果に重大な影響を与える可能性のある欠損値並びに外れ値が存在することがデータ確定前に判明した場合には，統計解析計画書にその対処策を記載することとした。

主たる解析時点で FAS に含まれる患者数が12例以上であれば，Thall and Simon が提案したベイズ流デザイン（TS デザイン）に基づく有効性評価を行うこととした。本評価では，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）を採用することとした。以上の設定の下で，12例～20例の範囲で，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奏効例数は，以下のとおりであった。

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

感度解析として，奏効割合とその90%信頼区間（CI），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。また，無情報事前分布としてベータ分布 Be（1, 1）を用いて奏効割合の事後分布を算出し，閾値奏効割合5%を超える事後確率を算出した。

b. 副次評価項目の解析：

- 放射線学的完全奏効割合，施設判定による奏効割合：
  FAS を対象に，各奏効割合とその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。
- 4 コース終了後の PET 検査での代謝的完全奏効割合：
  FAS を対象に，4コース終了後の PET 検査での代謝的完全奏効割合とその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。
- PFS：
  FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線，年次無増悪生存割合，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。
- OS：
  FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線，年次生存割合，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。
- DoR：
  FAS のうち，放射線学的完全奏効（CR）または PR と判定された集団を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線，年次奏効持続割合，DoR 中央値を求めた。年次奏効持続割合の95% CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。DoR 中央値の95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。
- TTF：
  FAS を対象に，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線，年次治療成功割合，TTF 中央値を求めた。年次治療成功割合の95% CI は，Greenwood の公式を用いて求めた。TTF 中央値の95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いて求めた。
- 有害事象発現割合：
  SAS を対象に，各有害事象の Grade の頻度を集計し，有害事象発現割合を推定した。また，治験薬との因果関係ありと判定された各有害事象（副作用），免疫関連有害事象（irAE）又は，注入に伴う反応（IRR）に該当すると判定された各有害事象を発現した患者の割合を求めた。

16) 要約－結論：

a. 有効性の結果：

本試験では，有効性の主たる解析は，特に記載のない限り，FAS13例を対象に実施した。

＜主要評価項目＞

- 画像中央判定による奏効割合：
  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 デザインに基づき本剤が有効であると判断するための必要奏効例数（3例）以上の奏効が得られた。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＞

- 放射線学的完全奏効割合：
  中央判定により CR と判定された被験者は4例であり，その割合（95% CI）は30.8%（9.1%～61.4%）であった。施設判定により CR と判定された被験者は3例であり，その割合（95% CI）は23.1%（5.0%～53.8%）であった。
- 4 コース終了後の PET 検査での代謝的完全奏効割合：
  中央判定により4コース終了後の PET 検査で代謝的完全奏効と判定された被験者は3例であり，その割合（95% CI）は23.1%（5.0%～53.8%）であった。施設判定による結果は，中央判定による結果と同じであった。
- 施設判定による奏効割合：
  施設判定により奏効と判定された被験者は5例であり，その割合（95% CI）は38.5%（13.9%～68.4%）であった。
- PFS（施設判定）：
  イベントが発現した被験者は10例であった。PFS（施設判定）の中央値（95% CI）は2.4（1.4～26.3）カ月であった。6カ月無増悪生存割合（95% CI）及び1年無増悪生存割合（95% CI）は，ともに30.8%（9.5%～55.4%）であった。
- OS：
  イベントが発現した被験者は8例であった。OS の中央値（95% CI）は10.3（4.5～算出不能）カ月であった。6カ月生存割合（95% CI）は76.9%（44.2%～91.9%），1年生存割合（95% CI）は46.2%（19.2%～69.6%）であった。
- DoR（施設判定）：
  施設判定により奏効と判定された被験者（5例）において，イベントが発現した被験者は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（95% CI）及び1年奏効持続割合（95% CI）は，ともに80.0%（20.4%～96.9%）であった。
- TTF：
  イベントが発現した被験者は12例であった。TTF の中央値（95% CI）は2.9（1.5～7.9）カ月であった。6カ月治療成功割合（95% CI）は30.8%（9.5%～55.4%），1年治療成功割合（95% CI）は23.1%（5.6%～47.5%）であった。

b. 安全性の結果：

本試験では，安全性に関する解析はSAS 14例を対象に実施した。

- 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。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。
- 副作用は 11 例（78.6%）に発現した。比較的高頻度に認められた副作用（発現割合 20%以上）は，発熱［8 例（57.1%）］，好中球数減少［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及び白血球数減少［各 4 例（28.6%）］，発疹［3 例（21.4%）］であった。Grade 3 以上の副作用は 7 例（50.0%）に発現した。2 例以上に発現した Grade 3 以上の副作用は，好中球数減少及び白血球数減少［各 3 例（21.4%）］，貧血，発熱及び免疫性肝炎［各 2 例（14.3%）］であった。
- irAE または IRR に該当すると判定された有害事象は 10 例（71.4%）に発現した。2 例以上に発現した irAE または IRR に該当すると判定された有害事象は，発熱［7 例（50.0%）］，免疫性肝炎［2 例（14.3%）］であった。Grade 4 の irAE または IRR に該当すると判定された有

害事象は発現しなかった。Grade 3 の irAE または IRR に該当すると判定された有害事象は 4 例（28.6%）に発現した。その内訳は，発熱及び免疫性肝炎［各 2 例（14.3%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び関節炎［各 1 例（7.1%）］であった。irAE または IRR に該当すると判定された有害事象は，すべて副作用と判断された。

- 有害事象により死亡した被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象は 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。
- 投与中止に至った有害事象は 4 例に発現した。その内訳は，免疫性肝炎（2 例），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）であった。
- 投与延期に至った有害事象は 6 例に発現した。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）であった。

c. 結論：

本試験において，アテゾリズマブ単剤療法の再発/治療抵抗性 ENKL に対する有効性が示されたこと，並びに安全性上の新たな懸念はなかったことから，アテゾリズマブは再発/治療抵抗性 ENKL に対する治療選択肢の一つとして期待できると考える。

2.7.6.1.2 GO29664試験

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2.7.6.1.3項参照。

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（ATTACK 試験）

表 2.7.6.2.1.1-1 有害事象の要約（ATTACK 試験，SAS）

In SAS (n=14)

AE term	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
血液およびリンパ系障害	0	2	3	0	5	35.7	35.7	21.4	0.0
貧血	0	2	3	0	5	35.7	35.7	21.4	0.0
耳および迷路障害	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
回転性めまい	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
内分泌障害	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
副腎機能不全	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
眼障害	1	1	0	0	2	14.3	7.1	0.0	0.0
アレルギー性結膜炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
硝子体出血	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
胃腸障害	3	0	0	0	3	21.4	0.0	0.0	0.0
便秘	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
悪心	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
口内炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	1	2	0	9	64.3	21.4	14.3	0.0
注射部位反応	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
倦怠感	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
末梢性浮腫	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
発熱	6	1	2	0	9	64.3	21.4	14.3	0.0
肝胆道系障害	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
免疫性肝炎	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
免疫系障害	2	0	1	0	3	21.4	7.1	7.1	0.0
造影剤アレルギー	2	0	0	0	2	14.3	0.0	0.0	0.0
血球貪食性リンパ組織球症	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
感染症および寄生虫症	0	5	1	0	6	42.9	42.9	7.1	0.0
蜂巣炎	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
膀胱炎	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
毛包炎	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
帯状疱疹	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
感染	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
副鼻腔炎	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
皮膚感染	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
傷害，中毒および処置合併症	2	0	0	0	2	14.3	0.0	0.0	0.0
圧迫骨折	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
注入に伴う反応	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
臨床検査	1	4	5	1	11	78.6	71.4	42.9	7.1

In SAS (n=14)

AE term	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1	0	2	14.3	7.1	7.1	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1	0	0	4	28.6	7.1	0.0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	2	14.3	7.1	0.0	0.0
リンパ球数減少	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
好中球数減少	0	3	2	1	6	42.9	42.9	21.4	7.1
血小板数減少	1	2	0	0	3	21.4	14.3	0.0	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
白血球数減少	0	1	3	1	5	35.7	35.7	28.6	7.1
サーファクタントプロテイン増加	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	3	3	1	7	50.0	50.0	28.6	7.1
低アルブミン血症	0	4	1	0	5	35.7	35.7	7.1	0.0
低カリウム血症	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
低ナトリウム血症	0	0	0	1	1	7.1	7.1	7.1	7.1
筋骨格系および結合組織障害	3	0	1	0	4	28.6	7.1	7.1	0.0
関節痛	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
関節炎	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
筋力低下	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
筋骨格痛	1	0	0	0	1	7.1	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）	1	1	0	0	2	14.3	7.1	0.0	0.0
腫瘍疼痛	1	1	0	0	2	14.3	7.1	0.0	0.0
精神障害	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
不眠症	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
腎および尿路障害	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
蛋白尿	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
気管支狭窄	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	0	0	6	42.9	21.4	0.0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
そう痒症	2	0	0	0	2	14.3	0.0	0.0	0.0
発疹	1	2	0	0	3	21.4	14.3	0.0	0.0
皮膚潰瘍	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
蕁麻疹	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
血管障害	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0

In SAS (n=14)

AE term	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
高血圧	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0

MedDRA v22.1

N	Any G1-4 (%)	Any G2-4 (%)	Any G3-4 (%)	Any G4 (%)
14	14 (100.0)	14 (100.0)	10 (71.4)	2 (14.3)

［5.3.5.2-1 表 12-1 を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-2 副作用の要約（ATTACK 試験，SAS）

In SAS (n=14)

AE term	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
血液およびリンパ系障害	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
貧血	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
内分泌障害	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
副腎機能不全	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
胃腸障害	2	0	0	0	2	14.3	0.0	0.0	0.0
悪心	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
口内炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	1	2	0	8	57.1	21.4	14.3	0.0
倦怠感	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
発熱	5	1	2	0	8	57.1	21.4	14.3	0.0
肝胆道系障害	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
免疫性肝炎	0	0	2	0	2	14.3	14.3	14.3	0.0
感染症および寄生虫症	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
感染	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
注入に伴う反応	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
臨床検査	1	4	4	1	10	71.4	64.3	35.7	7.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	1	0	2	14.3	7.1	7.1	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1	0	0	4	28.6	7.1	0.0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	2	14.3	7.1	0.0	0.0
リンパ球数減少	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
好中球数減少	0	2	2	1	5	35.7	35.7	21.4	7.1
血小板数減少	0	2	0	0	2	14.3	14.3	0.0	0.0
体重減少	0	1	0	0	1	7.1	7.1	0.0	0.0
白血球数減少	0	1	2	1	4	28.6	28.6	21.4	7.1
サーファクタントプロテイン増加	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
代謝および栄養障害	0	1	1	1	3	21.4	21.4	14.3	7.1
低アルブミン血症	0	2	0	0	2	14.3	14.3	0.0	0.0
低カリウム血症	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
低ナトリウム血症	0	0	0	1	1	7.1	7.1	7.1	7.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1	0	2	14.3	7.1	7.1	0.0
関節炎	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
筋力低下	1	0	0	0	1	7.1	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）	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0

In SAS (n=14)

AE term	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
腫瘍疼痛	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
気管支狭窄	0	0	1	0	1	7.1	7.1	7.1	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	2	0	0	5	35.7	14.3	0.0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
そう痒症	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0
発疹	1	2	0	0	3	21.4	14.3	0.0	0.0
乾癬様皮膚炎	1	0	0	0	1	7.1	0.0	0.0	0.0

MedDRA v22.1

N	Any G1-4 (%)	Any G2-4 (%)	Any G3-4 (%)	Any G4 (%)
14	11 (78.6)	11 (78.6)	7 (50.0)	2 (14.3)

［5.3.5.2-1 表 12-2 を再掲］

2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（GO29664試験）

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2.7.6.2.1.3項参照。

2.7.6.2.2 個別症例の詳細

2.7.6.2.2.1 ATTACK 試験

5.3.5.2-1 12.3.2項に示した。

2.7.6.2.2.2 GO29664試験

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2.7.6.2.2.3項参照。