目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 背景 5
2.5.1.1.1 胸腺癌の疫学 5
2.5.1.1.2 胸腺癌の治療の現状 6
2.5.1.2 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
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.4 有効性の概括評価 8
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要（Marble 試験） 8
2.5.4.1.1 治験計画概要 8
2.5.4.1.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目 8
2.5.4.1.3 サンプルサイズ設計 9
2.5.4.1.4 治験実施計画書の主な改訂 9
2.5.4.2 試験対象集団 9
2.5.4.2.1 患者の内訳 9
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 10
2.5.4.3 奏効割合及び病勢制御割合 10
2.5.4.4 Waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot 10
2.5.4.5 奏効期間 14
2.5.4.6 PFS 15
2.5.4.7 OS 17
2.5.4.8 部分集団解析の結果 18
2.5.4.9 有効性のまとめ 21
2.5.5 安全性の概括評価 21
2.5.5.1 安全性の結果の概要 21
2.5.5.2 全般的な曝露状況 22
2.5.5.2.1 安全性解析対象の患者数 22
2.5.5.2.2 曝露状況の要約 22
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 22
2.5.5.4 死亡 23
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 23
2.5.5.6 いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象 23
2.5.5.7 いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象 23

2.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.5.5.9 臨床検査値の評価 24
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 24
2.5.5.11 市販後データ 24
2.5.5.12 安全性のまとめ 24
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 25
2.5.6.1 治療の背景 25
2.5.6.1.1 疾患又は症状 25
2.5.6.1.2 現行の治療 25
2.5.6.2 ベネフィット 25
2.5.6.3 リスク 25
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 26
2.5.7 参考文献 27
2.5.8 付録 29

表一覧

表 2.5.1.1.1-1 正岡分類 5
表 2.5.1.1.2-1 進行胸腺癌に対する主な初回化学療法の治療成績 6
表 2.5.1.1.2-2 プラチナ製剤併用化学療法既治療の胸腺癌を対象としたレンバチニブ及びPD-1阻害剤の臨床試験成績 7
表 2.5.1.3-1 今回の承認申請に用いた臨床データパッケージ 7
表 2.5.4.1.1-1 治験使用薬の用法・用量（Marble 試験） 8
表 2.5.4.1.2-1 有効性解析対象集団と定義（Marble 試験） 9
表 2.5.4.3-1 奏効割合及び病勢制御割合の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 10
表 2.5.4.5-1 奏効期間の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 14
表 2.5.4.6-1 PFS の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 15
表 2.5.4.7-1 OS の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 17
表 2.5.4.8-1 奏効割合（画像中央判定）の部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 19
表 2.5.4.8-2 奏効割合（画像中央判定）の PD-L1発現状況別部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 21
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（Marble 試験，安全性解析対象集団） 22
表 2.5.8-1 患者背景の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 29
表 2.5.8-2 奏効割合（担当医判定）の部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS） 33

図一覧

図 2.5.4.4-1 Waterfall plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS） 11
図 2.5.4.4-2 Swimmer plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS） 11
図 2.5.4.4-3 Spider plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS） 13
図 2.5.4.5-1 奏効期間（画像中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS） 14
図 2.5.4.5-2 奏効期間（担当医判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS） 15

図 2.5.4.6-1 PFS（画像中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS） 16
図 2.5.4.6-2 PFS（担当医判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS） 17
図 2.5.4.7-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS） 18

略語一覧

略語	英名	和名
AUC	area under the concentration-time curve	薬物血清中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
DLP	－	データロックポイント
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed death 1	—
PD-L1	programmed death-Iigand 1	—
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PPS	per protocol set	治験実施計画適合集団
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
SOC	system organ class	器官別大分類

2.5 臨床に関する概括評価

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，アテゾリズマブ）は，programmed death-ligand 1（PD-L1）を標的とするヒト化免疫グロブリン G1モノクローナル抗体である。テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブを有効成分として含有する点滴静脈内注射剤として開発されている。

根治的手術・放射線療法が不能な正岡 III/IVa/IVb 期の胸腺癌，又は根治的手術・放射線療法後の再発胸腺癌であり，胸腺癌に対する薬物療法治療歴がない患者を対象とし，カルボプラチン + パクリタキセル + 本剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相多施設共同単群非盲検非対照臨床試験（JTD2101試験。以下，Marble 試験）を実施した結果，本剤の臨床的意義のある有効性が得られ，忍容性も良好であった。また，新たな安全性シグナルは確認されなかった。

そこで，これらの結果に基づき，切除不能な胸腺癌に対する本剤の適応を取得するための，承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 胸腺癌の疫学

胸腺上皮性腫瘍は T リンパ球の成熟に重要な役割を果たす胸腺上皮に由来する腫瘍である。このうち，細胞異型のないものは胸腺腫（thymoma），細胞異形を伴うものは胸腺癌（thymic carcinoma）とされる[1)]。

胸腺癌は稀な疾患である。

Koizumi らによると，本邦での胸腺癌の発生率は0.29症例/10万人年とされる。2009年～2015年の hospital-based cancer registry データベースから収集された本邦の胸腺癌患者2587例の年齢の中央値は65.5歳であった[2)]。

Hishida らによると，The Japanese Association for Research of the Thymus データベースから収集された本邦の1991年～2010年の胸腺癌患者は306例であり，年齢の中央値は61歳であった[3)]。

肺癌診療ガイドライン第3部 胸腺腫瘍診療ガイドライン（以下，胸腺腫瘍診療ガイドライン）では発生頻度に男女差はないとされる一方，Koizumi らの報告では男性65.9%，Hishida らの報告では男性62%と，男性の割合がやや高い報告も散見される[1) -3)]。

正岡分類は，胸腺上皮性腫瘍の進行度及び病期分類に広く用いられるものの1つである（表 2.5.1.1.1-1）。Kondo らの報告では，調査対象とした胸腺癌患者のうち，I 期，II 期，III 期，IVa 期及び IVb 期の患者はそれぞれ10例（5.3%），11例（5.9%），74例（39.0%），26例（13.9%）及び61例（32.6%）と，病期が後期の患者の割合が高かった。また，臨床病期 III 期及び IV 期の胸腺癌の5年生存率はそれぞれ51.7%及び37.6%であった[4)]。

表 2.5.1.1.1-1 正岡分類

I期	肉眼的に完全に被包され，顕微鏡的にも被膜への浸潤を認めない
II期	周囲の脂肪織または縦隔胸膜への肉眼的浸潤，または被膜への顕微鏡的浸潤
III期	隣接臓器への肉眼的浸潤：心膜，大血管，肺などへの浸潤
IV期	a 胸膜または心膜播種 b リンパ行性または血行性転移

［5.3.5.2-1 治験実施計画書第 6 版表 4 を再掲］

2.5.1.1.2 胸腺癌の治療の現状

1) ガイドラインで推奨される治療方針

胸腺腫瘍診療ガイドライン[1)] では，完全切除が可能な場合，外科切除は胸腺上皮性腫瘍の治療法として最も多く行われるとされる。

胸腺癌では，I 期完全切除例では追加療法の必要はなく，II 期以上では術後放射線療法を行うことが推奨される。不完全切除例では，術後に放射線療法又は化学放射線療法を行うことが勧められる。

切除不能の場合は，根治照射可能であれば放射線療法又は化学放射線療法が第一選択とされる。また，減量手術等も含めた集学的治療も推奨される。

切除不能の IV 期又は再発胸腺癌には，薬物療法が行われる。一次治療のレジメンで強く推奨されるものはなく，プラチナ製剤併用化学療法（カルボプラチン + パクリタキセル又はカルボプラチン + アムルビシン）が弱く推奨される。

一次治療に不応となった胸腺癌に対しては，レンバチニブや，細胞傷害性抗癌薬（S-1，アムルビシン，ペメトレキセド）が弱く推奨される。

なお，胸腺癌の局所進行例に対する集学的治療の一環としての術前治療として，薬物療法又は化学放射線療法が行われることもある。

海外でも，外科切除可能であればまず外科手術を検討する点，不完全切除例や切除不能例には病期に応じて放射線療法や薬物療法あるいはその組合わせを用いる点は類似している。

National Comprehensive Cancer Network Guideline[5)] では，胸腺癌の first-line combination chemotherapy の preferred regimen としてカルボプラチン + パクリタキセルを挙げている。なお，second-line systemic therapy の preferred regimen には，レンバチニブ等に加え programmed death 1（PD-1）阻害剤であるペムブロリズマブが挙げられている。

European Society for Medical Oncology のガイドライン[6)] では，切除不能な進行胸腺上皮性腫瘍全般に対し，primary chemotherapy として，シスプラチンベースの併用化学療法を推奨している。カルボプラチン + パクリタキセルも，推奨選択肢の1つとして紹介されている。

2) 胸腺癌に対する抗悪性腫瘍薬の成績

胸腺癌は稀な疾患であることから，過去の報告の多くが retrospective な研究結果であり，prospective な試験結果報告も対象患者数に限りがある。表 2.5.1.1.2-1に示した報告から，プラチナ製剤併用化学療法の奏効割合は30%前後であると考えられる。

表 2.5.1.1.2-1 進行胸腺癌に対する主な初回化学療法の治療成績

著者	研究デザイン	対象患者数	レジメン	奏効割合 (%)	PFS 中央値 (カ月)	生存期間 中央値 (カ月)
Igawa[7)]	retrospective	11	カルボプラチン + パクリタキセル	36	7.9	22.7
Lemma[8)]	Phase II	23	カルボプラチン + パクリタキセル	21.7	5.0	20.0
Furugen[9)]	retrospective	16	カルボプラチン + パクリタキセル	37.5	8.6	49.4
Hirai[10)]	Phase II	39	カルボプラチン + パクリタキセル	36	7.5	Not reached
Inoue[11)]	Phase II	33*	カルボプラチン + アムルビシン	30	7.6	27.3

*: 既治療例 14 例を含む。
無増悪生存期間（PFS）
［文献 7）-11）を改変］

プラチナ製剤併用化学療法既治療の胸腺癌に対するレンバチニブ及び PD-1阻害剤の臨床

試験成績を表 2.5.1.1.2-2に示す。

表 2.5.1.1.2-2 プラチナ製剤併用化学療法既治療の胸腺癌を対象としたレンバチニブ及びPD-1阻害剤の臨床試験成績

著者	研究デザイン	対象患者数	レジメン	奏効割合(%)	PFS中央値(カ月)	生存期間中央値(カ月)
Sato[12)]	Phase II	42	レンバチニブ	38	9.3	Not reached
Giaccone[13)]	Phase II	40	ペムブロリズマブ	22.5	4.2	24.9
Cho[14)]	Phase II	26*	ペムブロリズマブ	19.2	6.1	14.5
Katsuya[15)]	Phase II	15	ニボルマブ	0	3.8	14.1

*: 胸腺上皮腫瘍（胸腺腫及び胸腺癌）を対象とした臨床試験のうち，胸腺癌の対象数及び治療成績を記載した。
［文献 12）-15）を改変］

2.5.1.2 臨床開発計画

順天堂大学医学部附属順天堂医院は，本邦の医師主導治験として Marble 試験を立案した。治験実施計画策定にあたり，2021年[redacted]月に[redacted]相談を実施し，[redacted]を確認した。その後，順天堂大学医学部附属順天堂医院ほか計15施設にて Marble 試験を実施した。

今般，Marble 試験結果から日本人胸腺癌患者に対し本剤の有効性が示唆され，忍容性も良好であったことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]相談（[redacted]）を行ったところ[redacted]との見解を得た。

これらのことから，切除不能な胸腺癌に対する本剤の適応を取得するための，承認事項一部変更承認申請を行うこととした。なお，本剤は，予定される効能又は効果「切除不能な胸腺癌」として希少疾病用医薬品指定申請を行い，2025年3月に優先審査付きの指定を受けた。

海外では胸腺癌に対する本剤の開発は行っていない。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

切除不能な胸腺癌に対する本剤の有効性及び安全性の評価資料として，Marble 試験を用いた（表 2.5.1.3-1）。

表 2.5.1.3-1 今回の承認申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号	相(依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量[a]	主要評価項目	CTD 番号<資料区分>
国内	JTD2101（Marble 試験）	II(順天堂大学医学部附属順天堂医院ほか)	非盲検単群	根治的手術・放射線照射不能な化学療法未治療の進行・再発胸腺癌	48	本剤 1200 mg 導入療法開始～2年まで カルボプラチン AUC 6 mg/mL/min 4-6サイクル パクリタキセル 200 mg/m^2 4-6サイクル	奏効割合（画像中央判定）	5.3.5.2-1<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。
薬物血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，ヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の GCP 基準に従って実施した。本邦では，ヘルシンキ宣言，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに GCP 省令を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

切除不能な胸腺癌に対する本剤の有効性は，国内第 II 相試験である Marble 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要（Marble 試験）

2.5.4.1.1 治験計画概要

根治的手術・放射線療法が不能な正岡 III/IVa/IVb 期と診断された胸腺癌，又は根治的手術・放射線療法後の再発胸腺癌であり，胸腺癌に対する薬物療法治療歴がない患者を対象とし，カルボプラチン + パクリタキセル + 本剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相多施設共同単群非盲検非対照臨床試験を本邦で実施した。予定患者数は47例とした。

用法，用量は，3週間（21日）を1サイクルとし，導入療法として本剤1200 mg，カルボプラチン AUC 6 mg/mL/min 及びパクリタキセル200 mg/m^{2}を4～6サイクル，各サイクルの Day 1に点滴静脈内投与した。導入療法の投与サイクル数は治験責任（分担）医師の判断で行うこととした。導入療法後の画像評価で固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）v1.1上病勢進行が認められなかった（病勢進行以外）患者に対し，維持療法として本剤1200 mg を各サイクルの Day 1に投与した。維持療法は，病勢進行が認められるまで又は許容されない有害事象が出現するまで，導入療法開始時を起算日として最長で2年間継続することとした（表 2.5.4.1.1-1）。なお，画像による効果判定で病勢進行と判定されても，臨床的に治験治療継続が妥当であると治験責任（分担）医師が判断した場合には，臨床的利益が消失するまで治験治療を継続することを許容した。

表 2.5.4.1.1-1 治験使用薬の用法・用量（Marble 試験）

種別	薬剤	用量	投与方法	導入療法	維持療法
治験薬	本剤	1200 mg	点滴静脈内投与	●	●
治験薬以外の治験使用薬	カルボプラチン	AUC 6 mg/mL/min		●	―
	パクリタキセル	200 mg/m^2		●	―

3 週間（21 日）を 1 サイクルとした。

導入療法：4～6 サイクル

維持療法：病勢進行が認められるまで又は許容されない有害事象が出現するまで，導入療法開始時を起算日として最長で 2 年間

［5.3.5.2-1 表 9.4.1.1-1 を改変］

2.5.4.1.2 有効性解析対象集団及び有効性評価項目

Marble 試験では，最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画適合集団（PPS）に対し

て有効性評価項目の解析を行った（表 2.5.4.1.2-1）。

表 2.5.4.1.2-1　有効性解析対象集団と定義（Marble 試験）

集団名	定義
FAS	全登録例のうち，登録後に本治験の主要な登録基準を満たしていないことが判明し，治験調整医師の検討により解析に含めることが不適当と判断された患者を除く集団。
PPS	全登録例のうち，治験薬が1回以上投与され，ベースライン時の画像データで画像中央判定により測定可能病変が認められたすべての患者。 以下の患者は除外した。 · 登録後に本治験の主要な登録基準を満たしていないことが判明し，解析に含めることが不適当と判断された患者 · 治験治療が一度も投与されなかった患者 · 観測不備等により有効性が確認できない患者 · 投与量，治験スケジュール，併用療法などで治験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした患者

［5.3.5.2-1 9.7.1.1 項を改変］

Marble 試験の有効性の主要評価項目は PPS での奏効割合（画像中央判定）とした。有効性の副次的評価項目は奏効割合（担当医判定），病勢制御割合（画像中央判定及び担当医判定），PFS（画像中央判定及び担当医判定），奏効期間（画像中央判定及び担当医判定）及び全生存期間（OS）とした。

2.5.4.1.3　サンプルサイズ設計

カルボプラチン + パクリタキセルの既報の2つの前向き介入試験の奏効割合[8)，10)]及びカルボプラチン + アムルビシンの前向き介入試験の奏効割合[11)]を踏まえると，プラチナ併用化学療法全般における奏効割合は約30%と考えられ，本治験の閾値奏効割合を30%と設定した。また，化学療法未治療進行非小細胞肺癌で，プラチナ併用化学療法に PD-1経路阻害薬を組み合わせた時の奏効割合の上乗せが約20%である[16)-18)]ことから，期待奏効割合を52%とした。α エラーを両側0.05，1 − β を0.80とすると，PPS として43例必要となるため，若干の除外例を踏まえて試験全体で47例の登録を目標とすることとした。

2.5.4.1.4　治験実施計画書の主な改訂

5.3.5.2-1 9.8項参照。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　患者の内訳

Marble 試験では，48例の患者を登録した。2024年7月6日データカットオフ時点までに48例全例が治験治療を受けた。

42例が導入療法を完了し，6例が導入療法を中止した。導入療法中止理由の内訳は有害事象が4例，有害事象及び患者からの治験治療中止の申し出が1例，患者からの治験治療中止の申し出が1例であった。

2024年7月6日データカットオフ時点で14例が維持療法を継続，28例が中止しており，維持療法を完了した患者はいなかった。維持療法中止理由の内訳は，原病の増悪などにより治験治療が無効と判断されたが27例，有害事象及び患者の死亡が1例であった（5.3.5.2-1 10.1項）。

登録された48例全例が，PPS，FAS 及び安全性解析対象集団に採用された（5.3.5.2-1 11.1

項）。

なお，本項以降，有効性解析対象集団としての48例を「PPS，FAS」，安全性解析対象集団としての48例を安全性解析対象集団と表記した。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性

PPS，FAS 48例の年齢の中央値（最小値～最大値）は67.5歳（25～81歳）であり，性別は男性29例（60.4%），女性19例（39.6%）であった。

再発を考慮した正岡臨床病期分類は IV 期 b が25例（52.1%），根治的手術・放射線療法後の再発が12例（25.0%），IV 期 a が10例（20.8%），III 期が1例（2.1%）であった。

病理組織学的分類は扁平上皮癌 NOS が34例（70.8%）と最も多く，次いで胸腺癌 NOS が9例（18.8%），細分類不明が2例（4.2%），腺癌 NOS，腸型腺癌及び腺扁平上皮癌が各1例（2.1%）であった。（表 2.5.8-1）。

2.5.4.3 奏効割合及び病勢制御割合

Marble 試験では，PPS での奏効割合（画像中央判定）を主要評価項目とした。

奏効割合（画像中央判定）は，56.3%［95%信頼区間（CI）：41.2～70.5%］であり，95%CI の下限が事前に設定した閾値奏効割合30%を上回った。病勢制御割合（画像中央判定）は97.9%（95%CI：88.9～99.9%）であった（表 2.5.4.3-1）。

表 2.5.4.3-1 奏効割合及び病勢制御割合の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

評価	画像中央判定	担当医判定
N	48	48
奏効数	27	26
奏効割合 (95%CI)	56.3% (41.2～70.5%)	54.2% (39.2～68.6%)
病勢制御数	47	47
病勢制御割合 (95%CI)	97.9% (88.9～99.9%)	97.9% (88.9～99.9%)
完全奏効 (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部分奏効 (%)	27 (56.3%)	26 (54.2%)
病勢安定 (%)	20 (41.7%)	21 (43.8%)
病勢進行 (%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
評価不能等 (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

RECIST v1.1，確定（confirmed）のみ。

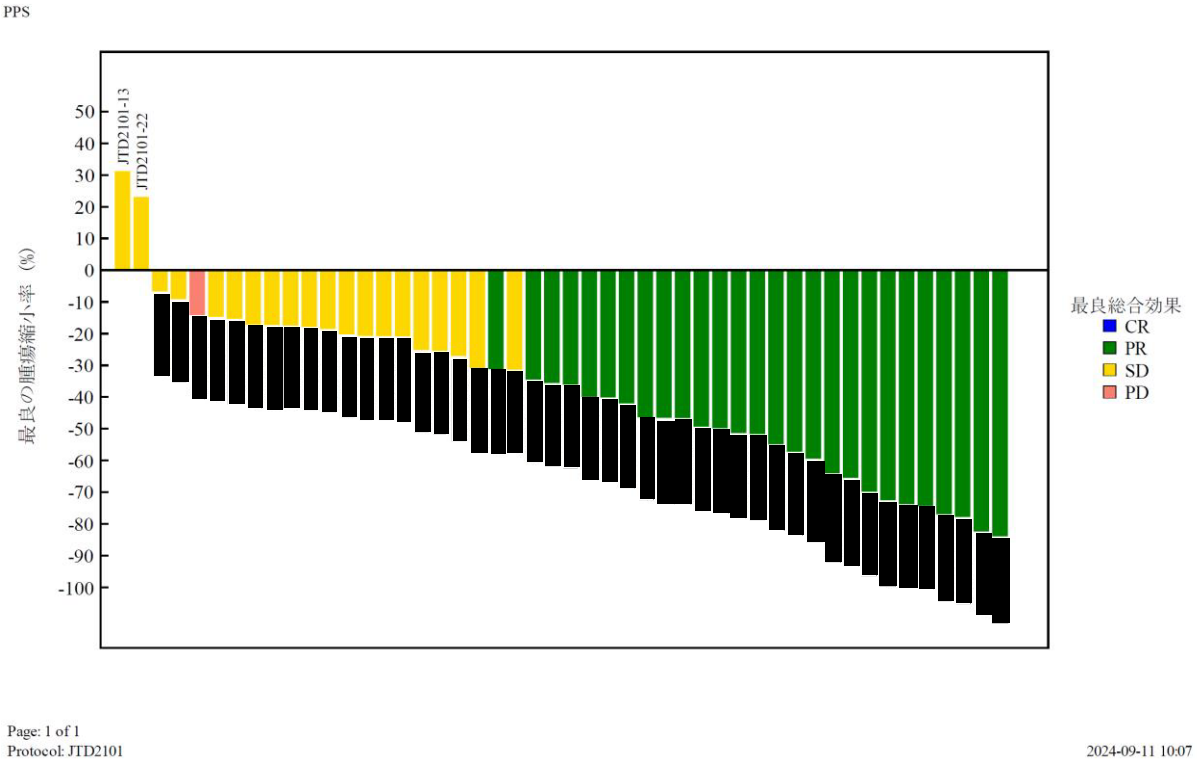
2024 年 7 月 6 日データカットオフ

［5.3.5.2-1 表 14.2-1 及び表 14.2-2 を改変］

2.5.4.4 Waterfall plot, swimmer plot 及び spider plot

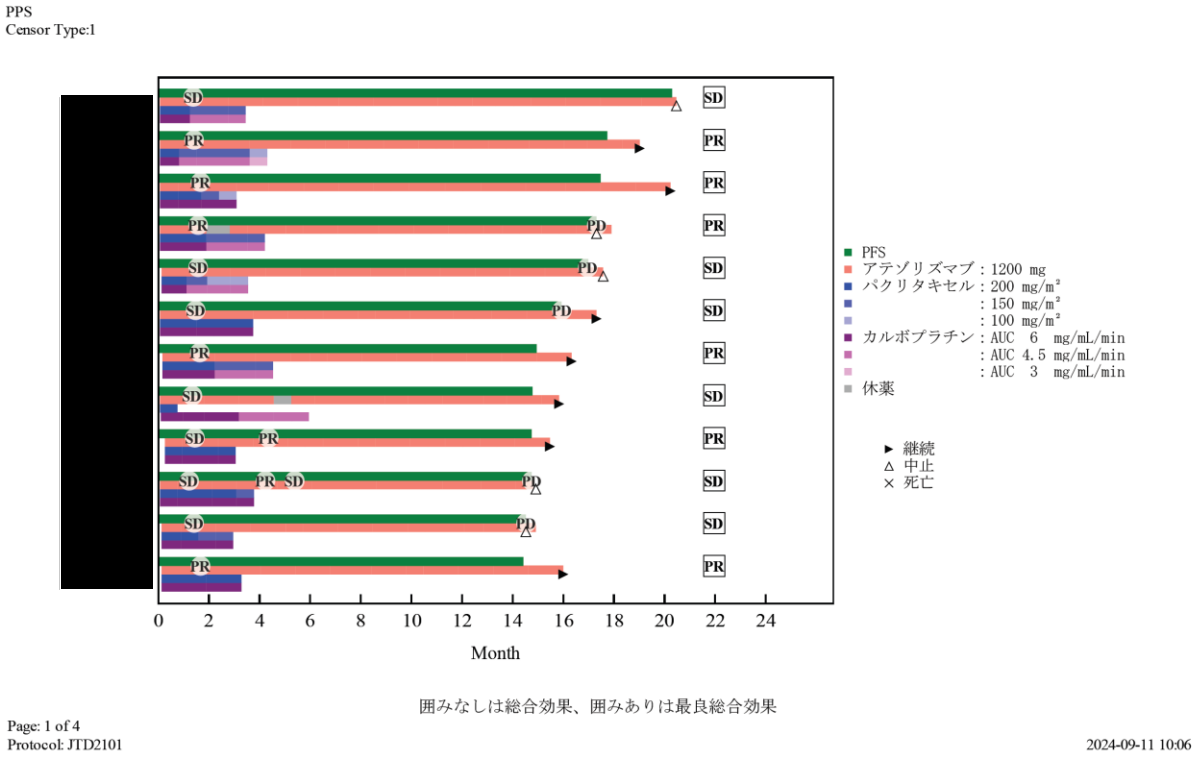
Waterfall plot，swimmer plot 及び spider plot を図 2.5.4.4-1，図 2.5.4.4-2及び図 2.5.4.4-3に示す。

図 2.5.4.4-1 Waterfall plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS）

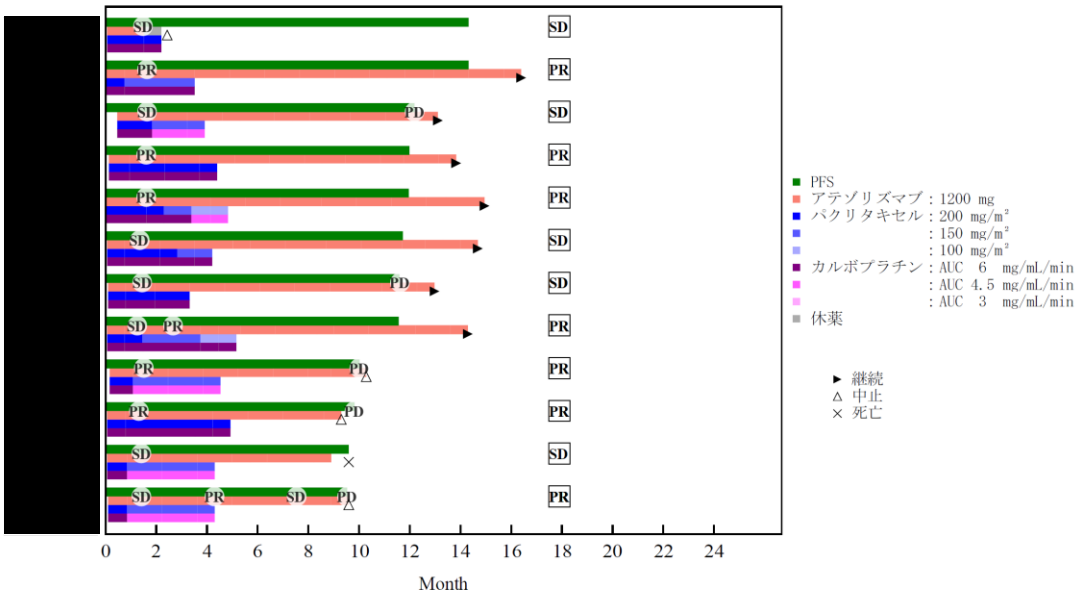


［5.3.5.2-1 図 14.2-12 を再掲］

図 2.5.4.4-2 Swimmer plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS）

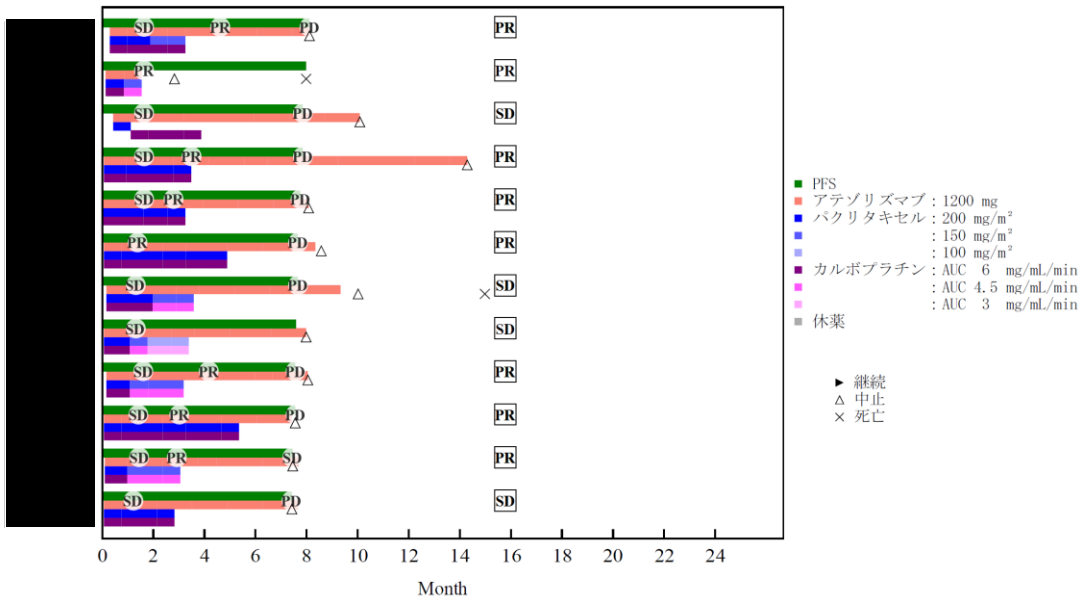


PPS
Censor Type:1

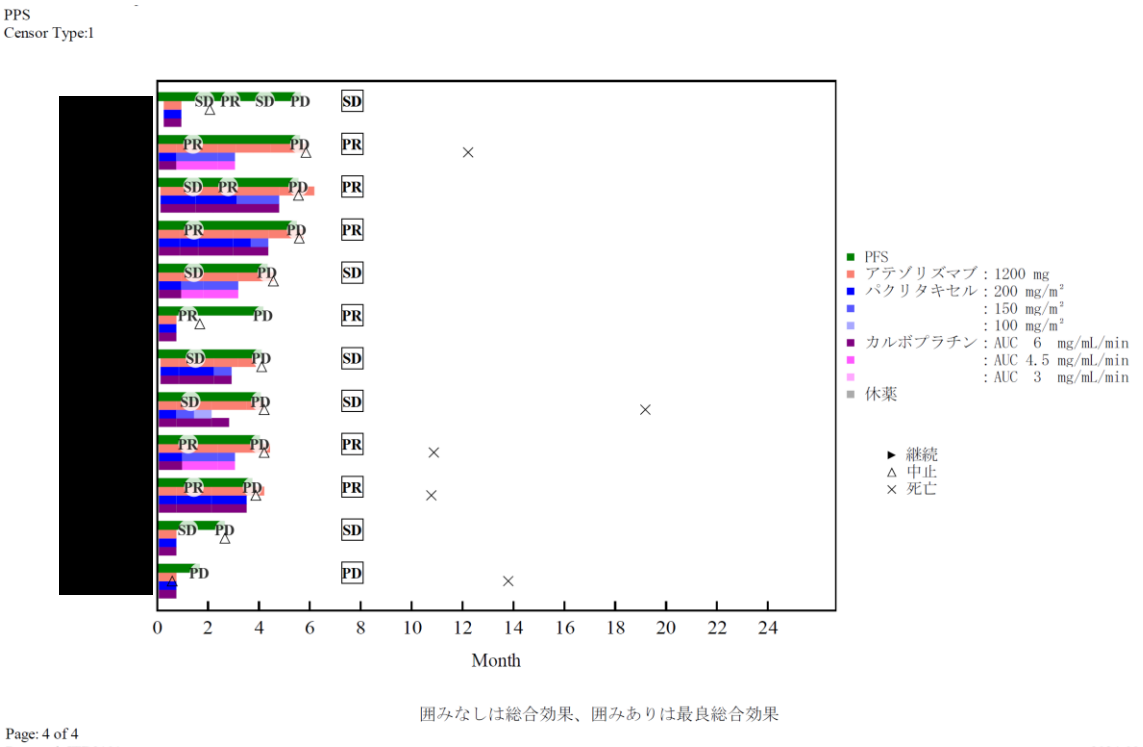


囲みなしは総合効果、囲みありは最良総合効果

PPS
Censor Type:1

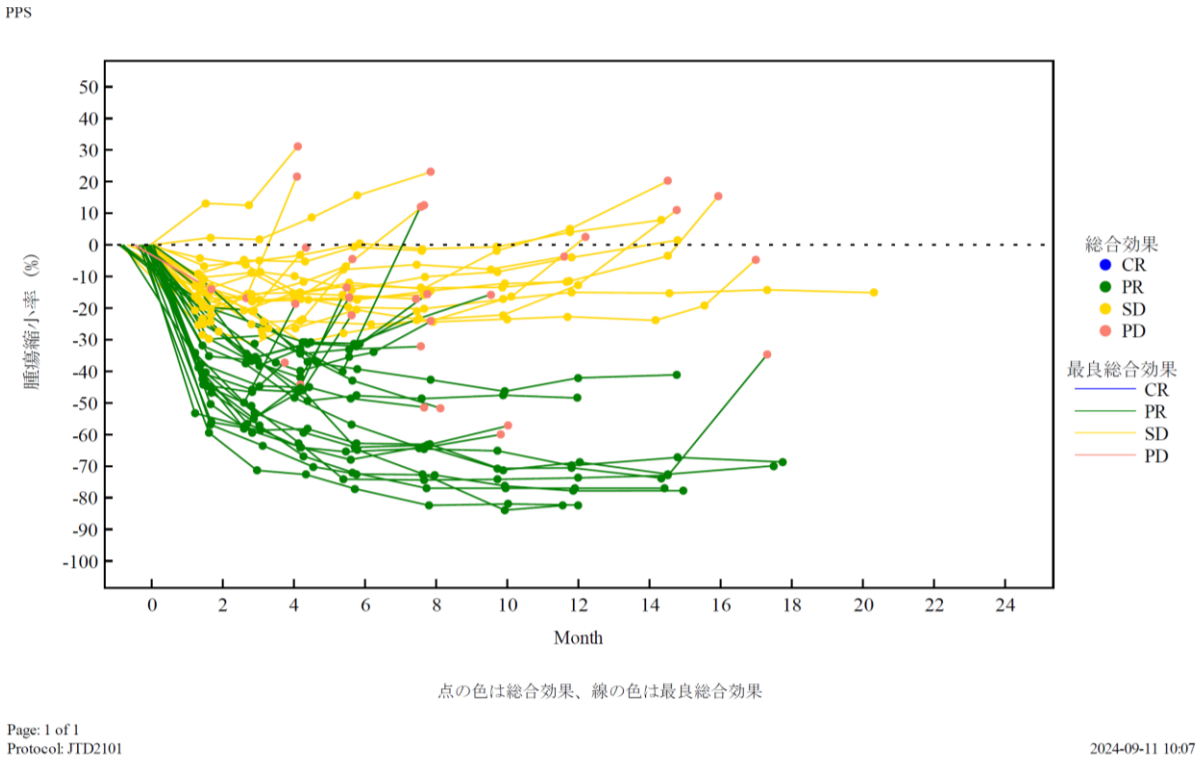


囲みなしは総合効果、囲みありは最良総合効果



［5.3.5.2-1 図 14.2-10 を再掲］

図 2.5.4.4-3 Spider plot（画像中央判定，Marble 試験，PPS，FAS）



［5.3.5.2-1 図 14.2-13 を再掲］

2.5.4.5 奏効期間

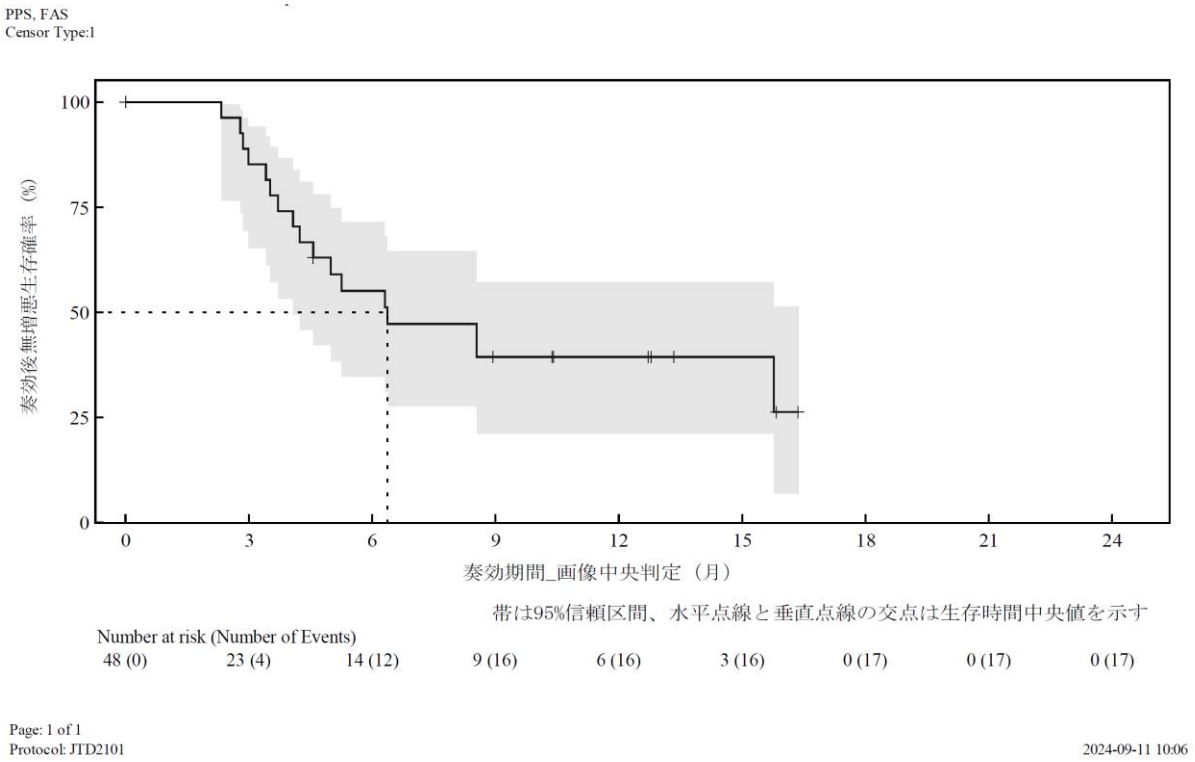
奏効期間（画像中央判定）中央値は，6.4カ月（95%CI：4.1カ月～推定不能）であった（表 2.5.4.5-1，図 2.5.4.5-1，図 2.5.4.5-2）。

表 2.5.4.5-1 奏効期間の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

評価	画像中央判定	担当医判定
PPS，FAS の N	48	48
奏効数	27	26
奏効期間		
中央値 (95%CI)	6.4カ月 (4.1カ月～推定不能)	10.2カ月 (4.6カ月～推定不能)

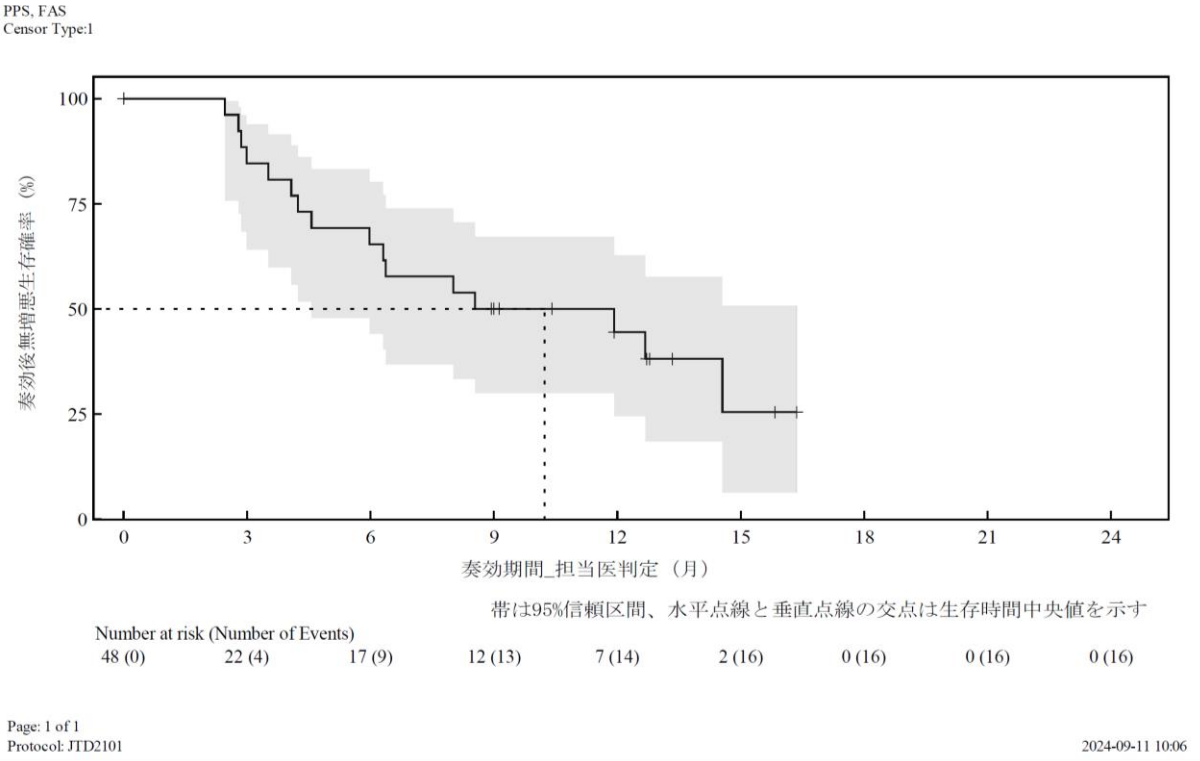
RECIST v1.1，確定（confirmed）のみ。
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 表 14.2-1，表 14.2-2，表 14.2-7 及び表 14.2-9 を改変］

図 2.5.4.5-1 奏効期間（画像中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS）



RECIST v1.1，確定（confirmed）のみ。
なお，最良総合効果が完全奏効，部分奏効のいずれにも確定されない患者に対応する奏効期間は 0 で打切りとした。
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 図 14.2-5 を再掲］

図 2.5.4.5-2 奏効期間（担当医判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS）



RECIST v1.1，確定（confirmed）のみ。
なお，最良総合効果が完全奏効，部分奏効のいずれにも確定されない患者に対応する奏効期間は 0 で打切りとした。
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 図 14.2-7 を再掲］

2.5.4.6 PFS

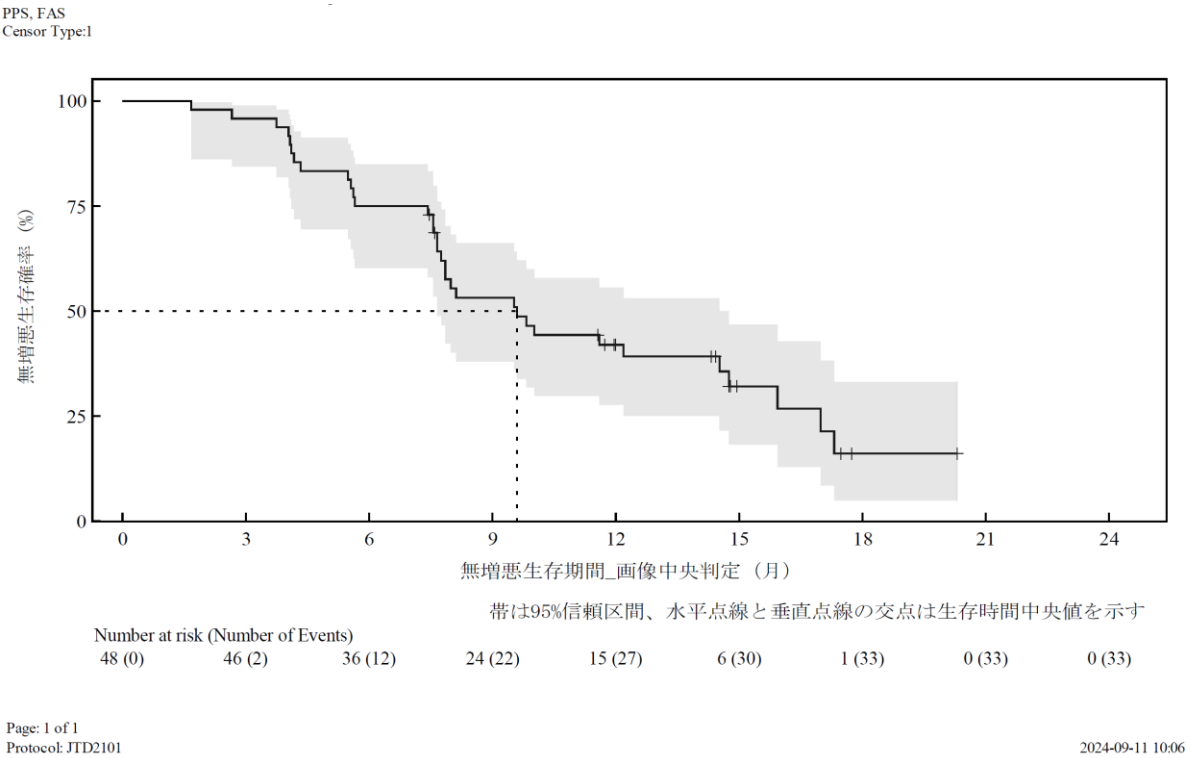
PFS（画像中央判定）の中央値は9.6カ月（95%CI：7.7～14.5カ月）であった（表 2.5.4.6-1，図 2.5.4.6-1，図 2.5.4.6-2）。

表 2.5.4.6-1 PFS の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

評価	画像中央判定	担当医判定
N	48	48
PFS		
イベント数	33	35
中央値 (95%CI)	9.6カ月 (7.7～14.5カ月)	9.6カ月 (7.6～14.5カ月)
6カ月 PFS 割合 (95%CI)	75.0% (60.2～85.0%)	75.0% (60.2～85.0%)
1年 PFS 割合 (95%CI)	41.9% (27.6～55.6%)	43.8% (29.6～57.1%)

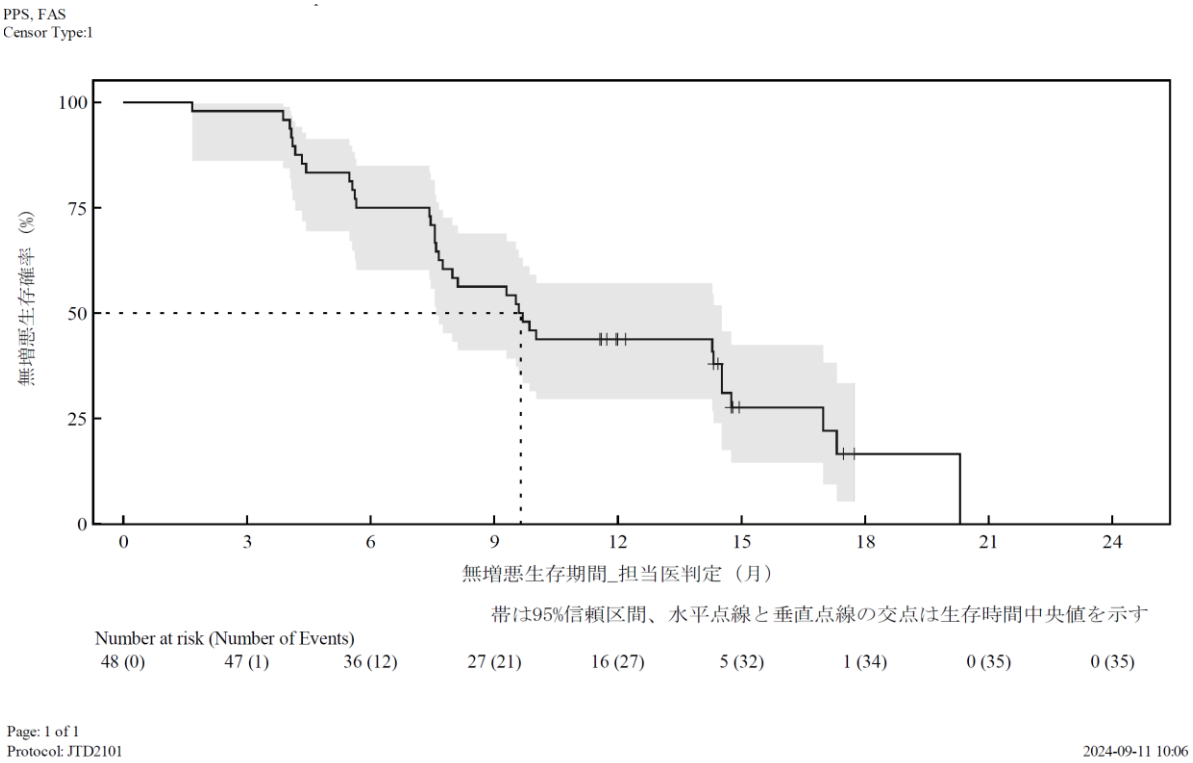
RECIST v1.1
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 表 14.2-3，表 14.2-5，図 14.2-1 及び図 14.2-3 を改変］

図 2.5.4.6-1　PFS（画像中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS）



RECIST v1.1。
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 図 14.2-1 を再掲］

図 2.5.4.6-2 PFS（担当医判定）の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS）



RECIST v1.1。
2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 図 14.2-3 を再掲］

2.5.4.7 OS

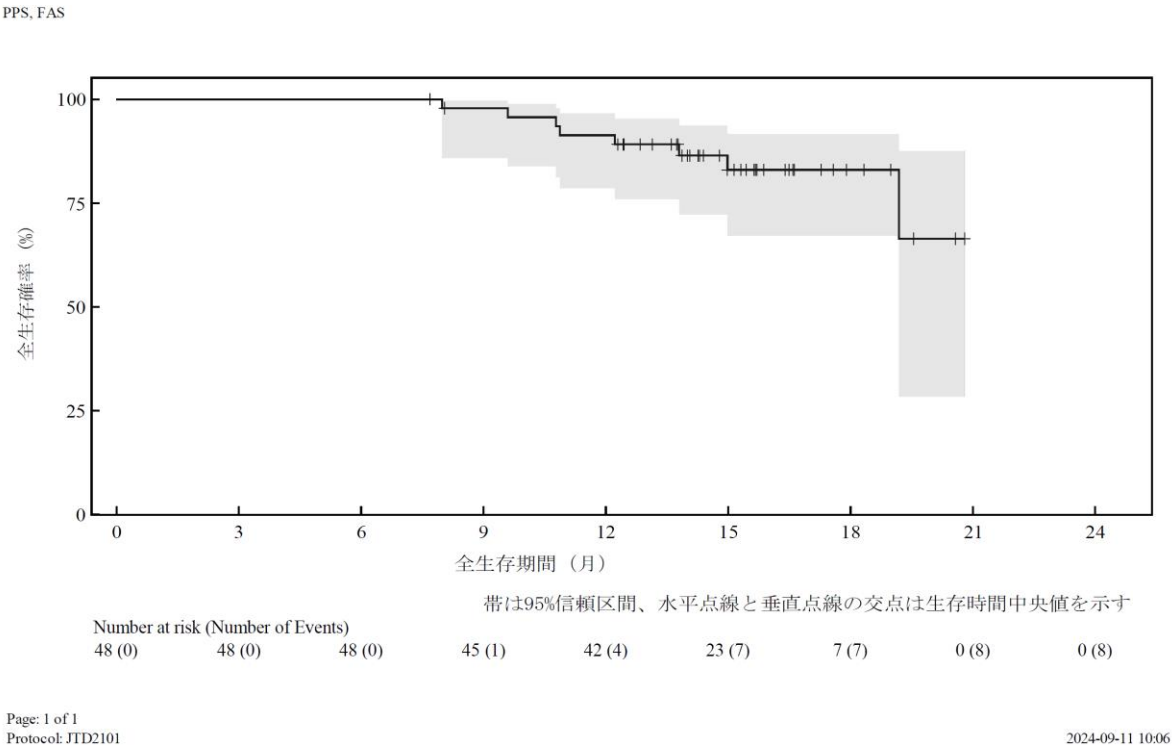
OS 中央値は推定不能（95%CI：19.2カ月～推定不能）であった（表 2.5.4.7-1，図 2.5.4.7-1）。

表 2.5.4.7-1 OS の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

N	48
OS	
イベント数	8
中央値 (95%CI)	推定不能 (19.2カ月～推定不能)
6カ月生存割合 (95%CI)	100.0 % (100.0～100.0%)
1年生存割合 (95%CI)	91.3 % (78.6～96.7%)

2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 表 14.2-11 及び図 14.2-9 を改変］

図 2.5.4.7-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（Marble 試験，PPS，FAS）



2024 年 7 月 6 日データカットオフ
［5.3.5.2-1 図 14.2-9 を再掲］

2.5.4.8　部分集団解析の結果

Marble 試験の主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）では，患者数が少ない部分集団もあり解釈に限界はあるものの，多くの部分集団で主要解析対象集団での結果と類似した値が得られた（表 2.5.4.8-1，表 2.5.4.8-2）。

その他の主な副次的評価項目の部分集団解析結果は，表 2.5.8-2，5.3.5.2-1 11.4.2.8項，2.7.6.2.3項及び文献19）に示した。

表 2.5.4.8-1　奏効割合（画像中央判定）の部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

Subgroup analysis for ORR (IRF)
Analysis: Per protocol set
CCOD(Clinical Cutoff Date): 2024-07-06

Best Overal Response, Central

Baseline Risk Factors	Atezo + CB/PXL -> Atezo (N=48) n	Response (%)
Smoking History		
N	20	70.0
Y	28	46.4
Pooled Masaoka Clinical Status Group		
Not Stage IVb	15	46.7
Stage IVb	33	60.6
Liver Metastasis		
N	42	54.8
Y	6	66.7
Radiation Therapy History		
N	35	60.0
Y	13	46.2
Pooled Age Group		
< 65	18	66.7
65 <-	30	50.0
Pooled Masaoka Clinical Status Group (Recurrence Consideration)		
Other	23	47.8
Stage IVb (Initial Lesion)	25	64.0

ORR = Objective Response Rate; IRF = Independent review facility.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/program/onct05orr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/output/onct05orr_PP_IRFBOR_06JUL2024_JTD2101.out
07FEB2025 10:36 Page 1 of 2

Subgroup analysis for ORR (IRF)
Analysis: Per protocol set
CCOD(Clinical Cutoff Date): 2024-07-06

Best Overal Response, Central

Baseline Risk Factors	n	Atezo + CB/PXL -> Atezo (N=48) Response (%)
Recurrence or Other Clinical Status		
Recurrence	12	41.7
Other	36	61.1
Histologic Type of Cancer		
ADENOCARCINOMA, ENTERIC-TYPE	1	100
ADENOCARCINOMA, NOS	1	100
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	1	100
SQUAMOUS CELL CARCINOMA, NOS	34	58.8
THYMIC CARCINOMA, NOS	9	33.3
UNKNOWN	2	50.0
Pooled Histologic Type of Cancer Group		
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	1	100
NOT ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	47	55.3

ORR = Objective Response Rate; IRF = Independent review facility.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/program/onct05orr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/output/onct05orr_PP_IRFBOR_06JUL2024_JTD2101.out
07FEB2025 10:36 Page 2 of 2

［2.7.6.2.3 onct05orr_PP_IRFBOR_06JUL2024_JTD2101を再掲］

表 2.5.4.8-2 奏効割合（画像中央判定）の PD-L1発現状況別部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

Subgroup Analysis for Best Overall Response (IRF) by PD-L1 Status
Analysis: Per protocol set
CCOD(Clinical Cutoff Date): 2024-07-06

Best Overal Response, Central

	TC0 and IC0 (N=12)	TC1 or TC2, or IC1 or IC2 (N=15)	TC3 or IC3 (N=6)	Not reported (N=15)
Responders	9 (75.0%)	11 (73.3%)	4 (66.7%)	3 (20.0%)
Non-Responders	3 (25.0%)	4 (26.7%)	2 (33.3%)	12 (80.0%)
95% CI	(42.81, 94.51)	(44.90, 92.21)	(22.28, 95.67)	(4.33, 48.09)
Complete Response (CR)	0	0	0	0
95% CI	(0.00, 26.46)	(0.00, 21.80)	(0.00, 45.93)	(0.00, 21.80)
Partial Response (PR)	9 (75.0%)	11 (73.3%)	4 (66.7%)	3 (20.0%)
95% CI	(42.81, 94.51)	(44.90, 92.21)	(22.28, 95.67)	(4.33, 48.09)
Stable Disease (SD)	2 (16.7%)	4 (26.7%)	2 (33.3%)	12 (80.0%)
95% CI	(2.09, 48.41)	(7.79, 55.10)	(4.33, 77.72)	(51.91, 95.67)
Progressive Disease (PD)	1 (8.3%)	0	0	0
95% CI	(0.21, 38.48)	(0.00, 21.80)	(0.00, 45.93)	(0.00, 21.80)
Missing or unevaluable	0	0	0	0
Disease Control Rate (DCR)	11 (91.7%)	15 (100%)	6 (100%)	15 (100%)
95% CI	(61.52, 99.79)	(78.20, 100.00)	(54.07, 100.00)	(78.20, 100.00)

IRF = Independent review facility.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/program/rspt01.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/output/
rspt01_PP_IRFBOR_06JUL2024_JTD2101.out
03JUL2025 17:13 Page 1 of 1

2.5.4.9 有効性のまとめ

Marble 試験の PPS，FAS 48例で，主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）は56.3%（95%CI：41.2～70.5%）であり，95%CI の下限が事前に設定した閾値奏効割合30%を上回った。また，病勢制御割合（画像中央判定）は97.9%（95%CI：88.9～99.9%）であった。

PFS（画像中央判定）の中央値は9.6カ月（95%CI：7.7～14.5カ月）であった。直接比較することは困難であるものの，カルボプラチンとパクリタキセル又はアムルビシン併用療法として過去に報告された値（表 2.5.1.1.2-1）に対し，Marble 試験で得られた PFS（画像中央判定）の中央値は良好であると考えられる。

OS 中央値は推定不能（95%CI：19.2カ月～推定不能）であった。

切除不能な進行・再発の胸腺癌では，真のエンドポイントである OS の surrogate endpoint は確立していない。しかし，切除不能な胸腺癌で，奏効が得られることによって疾患進行に伴う胸痛，呼吸器症状等の改善や quality of life の維持・改善が期待できることが報告されている[20)，21)]。このことから，切除不能な進行・再発の胸腺癌患者に奏効が得られることには臨床的意義があると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

切除不能な胸腺癌に対する本剤の安全性は，国内第 II 相試験である Marble 試験の結果に基づき評価した。

Marble 試験は主要解析（2024年7月6日データカットオフ）時点での結果を記載した。

2.5.5.1 安全性の結果の概要

安全性の概要を表 2.5.5.1-1に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性の概要（Marble 試験，安全性解析対象集団）

N	48
全有害事象	48 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	37 (77.1%)
Grade 5の有害事象	1 (2.1%)
重篤な有害事象	20 (41.7%)
いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象	6 (12.5%)
いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象	20 (41.7%)

［5.3.5.2-1 表 14.3.1-1，表 14.3.2-2，表 14.3.2-4 及び表 14.3.2-5 を改変］

2.5.5.2 全般的な曝露状況

2.5.5.2.1 安全性解析対象の患者数

Marble 試験では48例の患者が登録された。このうち，治験薬が1度でも投与された48例全例を，安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2.2 曝露状況の要約

- 導入療法

  総投与量の中央値（最小値～最大値）はカルボプラチンが2517.5 mg（447～5094 mg），パクリタキセルが1210.0 mg（282～2160 mg），本剤が4800.0 mg（1200～7200 mg）であった。

  Relative dose intensity の中央値（最小値～最大値）はカルボプラチンが87.52%（57.6～100.0%），パクリタキセルが83.54%（55.1～100.0%），本剤が90.87%（55.4～100.0%）であった。

- 維持療法

  本剤の総投与量の中央値（最小値～最大値）は9600.0 mg（1200～28800 mg）であった。

  本剤の Relative dose intensity の中央値（最小値～最大値）は97.74%（85.7～100.0%）であった（5.3.5.2-1 表11.3-1）。

2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象

有害事象は48例（100.0%）に認められた。

発現割合が10%以上であった有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー42例（87.5%），脱毛症41例（85.4%），便秘33例（68.8%），貧血26例（54.2%），白血球数減少22例（45.8%），悪心及び斑状丘疹状皮疹各20例（41.7%），好中球減少症19例（39.6%），好中球数減少及び食欲減退各18例（37.5%），倦怠感及び関節痛各15例（31.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（29.2%），下痢，口内炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各13例（27.1%），血小板数減少12例（25.0%），発熱性好中球減少症，発熱及びしゃっくり各11例（22.9%），筋肉痛9例（18.8%），血中クレアチニン増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少及び不眠症各8例（16.7%），末梢性浮腫，COVID-19，低カリウム血症及び低ナトリウム血症各7例（14.6%），疲労，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び低アルブミン血症各6例（12.5%），嘔吐，肺臓炎及び多形紅斑各5例（10.4%）であった（5.3.5.2-1 表 14.3.1-1）。

いずれかの治験使用薬との因果関係が否定できない有害事象（治験治療との因果関係が「関連なし」以外である有害事象）は48例（100.0%）に認められた（5.3.5.2-1 表 14.3.1-2）。

Grade 3以上の有害事象は37例（77.1%）に認められた。

発現割合が10%以上であった Grade 3以上の有害事象は，好中球数減少及び白血球数減少各14例（29.2%），好中球減少症13例（27.1%），発熱性好中球減少症11例（22.9%），斑状

丘疹状皮疹6例（12.5%），リンパ球数減少5例（10.4%）であった（5.3.5.2-1 表 14.3.1-1）。

2.5.5.4 死亡

治験治療投与開始からデータカットオフまでの期間で死亡は8例（16.7%）に認められた（5.3.5.2-1 表12.3.1.1-1）。このうち1例が有害事象（突然死）による死亡であったが，治験治療及び併用薬との因果関係は否定された。残りの7例はいずれも治験治療中止後の追跡期間中に発生したその他の死亡であった。なお，本治験では治験治療中止後の死因の情報を収集しておらず，これら7例の死亡の詳細は不明であった。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は20例（41.7%）に認められた。

2例以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症8例（16.7%），斑状丘疹状皮疹4例（8.3%）であった（5.3.5.2-1 表12.3.1.2-1）。

2.5.5.6 いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は6例（12.5%）に認められた。

認められたいずれかの治験使用薬の投与中止に至った有害事象は，麻痺性イレウス，倦怠感，突然死，筋炎，不動症候群，末梢性感覚ニューロパチー，スティーヴンス・ジョンソン症候群各1例（2.1%）であった（5.3.5.2-1 表 14.3.2-4）。

2.5.5.7 いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象

いずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象は20例（41.7%）に認められた。

2例以上に認められたいずれかの治験使用薬の休薬に至った有害事象は，貧血，肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹各3例（6.3%），帯状疱疹，COVID-19及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各2例（4.2%）であった（5.3.5.2-1 表 14.3.2-5）。

2.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

Marble 試験での集計結果を以下に示した。

- 本剤の注目すべき有害事象の要約
  2.7.6.2.3 aerel_tae_SE_06JUL2024_JTD2101（全 Grade）
  2.7.6.2.3 aerel_tae_G35_SE_06JUL2024_JTD2101（Grade 3以上）

- 死亡に至った本剤の注目すべき有害事象の要約
  認められなかった（2.7.6.2.3 aerel_tae_FATAL_SE_06JUL2024_JTD2101）。

- 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
  2.7.6.2.3 aerel_tae_SER_SE_06JUL2024_JTD2101

- 投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象の要約
  2.7.6.2.3 aerel_tae_DSC_SE_06JUL2024_JTD2101

- 休薬に至った本剤の注目すべき有害事象の要約
  2.7.6.2.3 aerel_tae_DSM_SE_06JUL2024_JTD2101

2.5.5.9 臨床検査値の評価

2024年7月6日データカットオフ時点までに報告され，医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版 Version 27.0の器官別大分類（SOC）が「臨床検査」に分類される有害事象で，重症度が Grade 3以上の事象は，好中球数減少及び白血球数減少各14例（29.2%），リンパ球数減少5例（10.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（6.3%），アミラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血小板数減少各2例（4.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例（2.1%）であった。Grade 4の事象は好中球数減少7例（14.6%），リンパ球数減少及び血小板数減少各2例（4.2%），アミラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少各1例（2.1%）であった。

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

バイタルサイン，体重，及び Eastern Cooperative Oncology Group PS に関する Grade 3以上の有害事象は，心房細動，心室性不整脈及び高血圧各1例（2.1%）であった。

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 安全性のまとめ

Marble 試験の安全性解析対象集団48例で，有害事象は48例（100.0%）全例に認められた。

発現割合が10%以上であった有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー42例（87.5%），脱毛症41例（85.4%），便秘33例（68.8%），貧血26例（54.2%），白血球数減少22例（45.8%），悪心及び斑状丘疹状皮疹各20例（41.7%），好中球減少症19例（39.6%），好中球数減少及び食欲減退各18例（37.5%），倦怠感及び関節痛各15例（31.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（29.2%），下痢，口内炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各13例（27.1%），血小板数減少12例（25.0%），発熱性好中球減少症，発熱及びしゃっくり各11例（22.9%），筋肉痛9例（18.8%），血中クレアチニン増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少及び不眠症各8例（16.7%），末梢性浮腫，COVID-19，低カリウム血症及び低ナトリウム血症各7例（14.6%），疲労，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び低アルブミン血症各6例（12.5%），嘔吐，肺臓炎及び多形紅斑各5例（10.4%）であった。

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

切な治療によって管理可能であった。

以上のことから，切除不能な胸腺癌に対する本剤の忍容性が示唆された。切除不能な胸腺癌でのカルボプラチン + パクリタキセル + 本剤の安全性プロファイルは，各薬剤の既知の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

胸腺癌の疫学を2.5.1.1.1項に記載した。

胸腺癌は稀な疾患である。本邦での胸腺癌の発生率は0.29症例/10万人年とされる[2)]。胸腺癌はその病期が後期の患者の割合が高い。また，臨床病期 III 期及び IV 期の胸腺癌の5年生存率は51.7%及び37.6%であった[4)]。いずれは再発や死亡の転帰に至ることから，胸腺癌は生命に重大な影響がある重篤な疾患であるといえる。

2.5.6.1.2 現行の治療

胸腺癌の治療の現状を2.5.1.1.2項に記載した。

切除不能の IV 期又は再発胸腺癌には，薬物療法が行われる。本邦では，一次治療のレジメンで強く推奨されるものはなく，プラチナ製剤併用化学療法（カルボプラチン + パクリタキセル又はカルボプラチン + アムルビシン）が弱く推奨される。

胸腺癌に対する現在の治療法は十分ではなく，より高い有効性と安全性を示す新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

2.5.6.2 ベネフィット

根治的手術・放射線療法が不能な正岡 III/IVa/IVb 期の胸腺癌，又は根治的手術・放射線療法後の再発胸腺癌であり，胸腺癌に対する薬物療法治療歴がない患者を対象とし，カルボプラチン + パクリタキセル + 本剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相多施設共同単群非盲検非対照臨床試験を本邦で実施した。

PPS，FAS 48例で，主要評価項目である奏効割合（画像中央判定）は56.3%（95%CI：41.2～70.5%）であり，95%CI の下限が事前に設定した閾値奏効割合30%を上回った。また，病勢制御割合（画像中央判定）は97.9%（95%CI：88.9～99.9%）であった。

PFS（画像中央判定）の中央値は9.6カ月（95%CI：7.7～14.5カ月）であった。

2.5.6.3 リスク

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

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

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎
- 大腸炎・重度の下痢
- 膵炎
- 1 型糖尿病
- 内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）

- 脳炎・髄膜炎・脊髄炎
- 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）
- 重症筋無力症
- 重度の皮膚障害
- 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）
- 筋炎・横紋筋融解症
- 心筋炎
- 血球貪食症候群
- Infusion reaction
- 発熱性好中球減少症［カルボプラチン，パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時］*

*: なお，ベバシズマブ（遺伝子組換え）は Marble 試験の治験使用薬に含まれていない。

上記の事象群については，大腸炎・重度の下痢，1型糖尿病，脳炎・髄膜炎・脊髄炎，重症筋無力症，心筋炎，血球貪食症候群を除き，Marble 試験で発現が認められ，一部の事象群では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るものもあった。発現した事象の大部分は休薬や適切な処置により本剤の投与再開が可能であったものの，本剤の投与中止に至った事象も認められた。なお，1型糖尿病，脳炎・髄膜炎・脊髄炎，重症筋無力症，心筋炎，血球貪食症候群は，Marble 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

胸腺癌は致死的な疾患である。一方，胸腺癌の薬物療法の一次治療には強く推奨されるレジメンはなく，プラチナ製剤化学療法が提案されるものの，治療選択肢は限られている。

根治的手術・放射線療法が不能な正岡 III/IVa/IVb 期と診断された，又は根治的手術・放射線療法後の再発胸腺癌であり，胸腺癌に対する薬物療法治療歴がない患者を対象としたカルボプラチン + パクリタキセル + 本剤療法により，画像中央判定の奏効割合の95%CI の下限が従来の化学療法の結果を考慮して設定した閾値奏効割合30%を上回った。また，化学療法未治療進行非小細胞肺癌でプラチナ併用化学療法に PD-1経路阻害薬を組み合わせた時の結果を考慮して設定した期待奏効割合52%に近い，高い奏効割合が得られた。加えて，直接比較することは困難であるものの，カルボプラチンとパクリタキセル又はアムルビシン併用療法として過去に報告された値（表 2.5.1.1.2-1）に対し，Marble 試験で得られた PFS（画像中央判定）の中央値は良好であると考えられた。

切除不能な胸腺癌に対するカルボプラチン + パクリタキセル + 本剤の安全性プロファイルは，各薬剤の既知の安全性プロファイルと同様であり，本剤の新たな安全性シグナルは認められなかった。有害事象の重篤度及び発現頻度は忍容可能であることが確認された。

認められた安全性リスクを勘案すると，カルボプラチン + パクリタキセルに本剤療法のベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられる。

カルボプラチン + パクリタキセル + 本剤療法は，切除不能な胸腺癌に対する薬物療法の一次治療の新たな標準療法として位置づけられる。

2.5.7 参考文献

1） 日本肺癌学会．肺癌診療ガイドライン2024年版
https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/

2） Koizumi T, Otsuki K, Tanaka Y, et al. National incidence and initial therapy for thymic carcinoma in Japan: based on analysis of hospital-based cancer registry data, 2009-2015. Jpn J Clin Oncol 2020;50(4):434-9.

3） Hishida T, Nomura S, Yano M, et al. Long-term outcome and prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49(3):835-41.

4） Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg 2003;76(3):878-85.

5） National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thymomas and Thymic Carcinomas. Version 1. 2025.

6） Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v40-v55.

7） Igawa S, Murakami H, Takahashi T, et al. Efficacy of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for unresectable thymic carcinoma. Lung Cancer 2010;67(2):194-7.

8） Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. J Clin Oncol 2011;29(15):2060-5.

9） Furugen M, Sekine I, Tsuta K, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer. Jpn J Clin Oncol 2011;41(8):1013-6.

10） Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. Ann Oncol 2015;26(2):363-8.

11） Inoue A, Sugawara S, Harada M, et al. Phase II study of Amrubicin combined with carboplatin for thymic carcinoma and invasive thymoma: North Japan Lung Cancer group study 0803. J Thorac Oncol 2014;9(12):1805-9.

12） Sato J, Satouchi M, Itoh S, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(6):843-50.

13） Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2018;19(3):347-55.

14） Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol 2019;37(24):2162-70.

15） Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. Eur J Cancer 2019;113:78-86.

16） Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378(24):2288-301.

17） Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. J Thorac Oncol 2021;16(4):653-64.

18） Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-92.

19） Mimori T, Shukuya T, Goto Y, et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced or recurrent thymic carcinoma: MARBLE phase II study (JTD2101). ESMO-ASIA Congress 2024. LBA8.

20） Tanaka H, Morimoto T, Taima K, et al. The long-term survival of a thymic carcinoma patient treated with S-1: a case report and literature review. Onco Targets Ther 2013;7:87-90.

21）Bolzacchini E, Chini C, Pinotti G. Response of Malignant Thymoma to Sorafenib. J Thorac Oncol 2016;11(10):e125-6.

2.5.8 付録

表 2.5.8-1 患者背景の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

[PPS, FAS]

項目	統計量/水準	
同意取得時年齢（歳）	n	48
	平均値	63.3
	標準偏差	12.9
	中央値	67.5
	最小値 - 最大値	25 - 81
性別	n	48
	男性	29 (60.4)
	女性	19 (39.6)
合併症の有無	n	48
	有	45 (93.8)
	無	3 (6.3)
既往歴の有無	n	48
	有	28 (58.3)
	無	20 (41.7)
喫煙状況	n	48
	非喫煙	20 (41.7)
	過去喫煙	26 (54.2)
	現在喫煙	2 (4.2)
喫煙指数（本・年）_非喫煙者の値を0とする	n	48
	平均値	348.8
	標準偏差	488.8
	中央値	170.0
	最小値 - 最大値	0 - 2400

( )はnに対する割合%

[PPS, FAS]

項目	統計量/水準	
喫煙指数（本・年）_非喫煙者の値を欠損とする	n	28
	平均値	598.0
	標準偏差	511.2
	中央値	465.0
	最小値 - 最大値	54 - 2400
病理組織学的分類	n	48
	登録時点において細分類不明	2 (4.2)
	扁平上皮癌NOS	34 (70.8)
	類基底癌	0 (0.0)
	リンパ上皮癌	0 (0.0)
	腺癌NOS	1 (2.1)
	低異型度乳頭状腺癌	0 (0.0)
	腺様嚢胞癌様胸腺癌	0 (0.0)
	腸型腺癌	1 (2.1)
	腺扁平上皮癌	1 (2.1)
	NUT癌	0 (0.0)
	粘表皮癌	0 (0.0)
	明細胞癌	0 (0.0)
	肉腫様癌	0 (0.0)
	癌肉腫	0 (0.0)
	未分化癌	0 (0.0)
	胸腺癌NOS	9 (18.8)

( )はnに対する割合%

[PPS, FAS]

項目	統計量/水準	
正岡臨床病期分類（登録時点）	n	48
	I 期	0 (0.0)
	II 期	0 (0.0)
	III 期	1 (2.1)
	IV 期a	14 (29.2)
	IV 期b	33 (68.8)
正岡臨床病期分類_再発を考慮（登録時点）	n	48
	I 期	0 (0.0)
	II 期	0 (0.0)
	III 期	1 (2.1)
	IV 期a	10 (20.8)
	IV 期b	25 (52.1)
	根治的手術・放射線療法後の再発	12 (25.0)
転移の有無	n	48
	有	47 (97.9)
	無	1 (2.1)
転移部位_心膜	n	48
	有	9 (18.8)
	無	39 (81.3)
転移部位_胸膜	n	48
	有	31 (64.6)
	無	17 (35.4)

( )はnに対する割合%

[PPS, FAS]

項目	統計量/水準	
転移部位_大血管	n	48
	有	1 (2.1)
	無	47 (97.9)
転移部位_気管	n	48
	有	0 (0.0)
	無	48 (100.0)
転移部位_食道	n	48
	有	0 (0.0)
	無	48 (100.0)
転移部位_その他	n	48
	有	38 (79.2)
	無	10 (20.8)
原疾患に対する手術歴の有無	n	48
	有	13 (27.1)
	無	35 (72.9)
原疾患に対する手術での周術期化学療法の併用の有無	n	48
	有	1 (2.1)
	無	47 (97.9)
原疾患に対する放射線治療歴の有無	n	48
	有	13 (27.1)
	無	35 (72.9)
原疾患に対する放射線治療での化学療法の併用の有無	n	48
	有	2 (4.2)
	無	46 (95.8)

( )はnに対する割合%

［5.3.5.2-1 表 14.1-3 を再掲］

表 2.5.8-2　奏効割合（担当医判定）の部分集団解析の要約（Marble 試験，PPS，FAS）

Subgroup analysis for ORR (INV)
Analysis: Per protocol set
CCOD(Clinical Cutoff Date): 2024-07-06

Best Overal Response, Investigator

	Atezo + CB/PXL -> Atezo (N=48)	
Baseline Risk Factors	n	Response (%)
Smoking History		
N	20	80.0
Y	28	35.7
Pooled Masaoka Clinical Status Group		
Not Stage IVb	15	53.3
Stage IVb	33	54.5
Liver Metastasis		
N	42	52.4
Y	6	66.7
Radiation Therapy History		
N	35	60.0
Y	13	38.5
Pooled Age Group		
< 65	18	61.1
65 <-	30	50.0
Pooled Masaoka Clinical Status Group (Recurrence Consideration)		
Other	23	47.8
Stage IVb (Initial Lesion)	25	60.0

ORR = Objective Response Rate; INV = Investigator.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/program/onct05orr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/output/onct05orr_PP_INVBOR_06JUL2024_JTD2101.out
07FEB2025 10:36 Page 1 of 2

Subgroup analysis for ORR (INV)
Analysis: Per protocol set
CCOD(Clinical Cutoff Date): 2024-07-06

Best Overal Response, Investigator

Baseline Risk Factors	n	Atezo + CB/PXL -> Atezo (N=48) Response (%)
Recurrence or Other Clinical Status		
Recurrence	12	41.7
Other	36	58.3
Histologic Type of Cancer		
ADENOCARCINOMA, ENTERIC-TYPE	1	100
ADENOCARCINOMA, NOS	1	100
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	1	100
SQUAMOUS CELL CARCINOMA, NOS	34	52.9
THYMIC CARCINOMA, NOS	9	44.4
UNKNOWN	2	50.0
Pooled Histologic Type of Cancer Group		
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	1	100
NOT ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	47	53.2

ORR = Objective Response Rate; INV = Investigator.

Program: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/program/onct05orr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541267/CDP70510/JTD2101/data_analysis/CTD/prod/output/onct05orr_PP_INVBOR_06JUL2024_JTD2101.out
07FEB2025 10:36 Page 2 of 2

［2.7.6.2.3 onct05orr_PP_INVBOR_06JUL2024_JTD2101を再掲］