

審議結果報告書

平成 29 年 11 月 20 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] テセントリク点滴静注1200mg
[一 般 名] アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 2 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、医薬品第二部会における指摘を踏まえ、審査報告書中の一部の図について、体裁の変更を行う。この変更による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 29 年 10 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] テセントリク点滴静注 1,200 mg
- [一 般 名] アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 2 月 17 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（20.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] アテゾリズマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト及びマウス抗体由来の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖の 298 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。アテゾリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテゾリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成されるタンパク質である。Atezolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) composed of complementarity-determining regions derived from human and mouse antibodies and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residue at position 298 in the H-chain is substituted by Ala. Atezolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Atezolizumab is a protein composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
                                     |
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YLYHPATFGQ
                                     |
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
                                     |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEEKHK VYACEVTHQG
                                     |
LSSPVTKSFN RGEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DSWIHWVRQA PGKGLEWVAW
                                     |
ISPYGGSTYY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARRH
                                     |
WPGGFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
                                     |
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
|
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
|
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYAST
|
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
|
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
|
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C221、H鎖 C227-H鎖 C227、H鎖 C230-H鎖 C230

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

部分的プロセシング：H鎖 K448

分子式：C₆₄₄₆H₉₉₀₂N₁₇₀₆O₁₉₉₈S₄₂

分子量：144,610.56

[特記事項] なし

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、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）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、Infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成29年9月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

| | |
|-------------|--|
| [販売名] | テセントリク点滴静注 1,200 mg |
| [一般名] | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） |
| [申請者] | 中外製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成29年2月17日 |
| [剤形・含量] | 1バイアル（20.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg を含有する注射剤 |
| [申請時の効能・効果] | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| [申請時の用法・用量] | 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200 mg を3週間間隔で点滴静注する。 |

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 7 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 10 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 13 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 16 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 21 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 66 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 67 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する CD279 (PD-1) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45) が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、米国 Genentech 社により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、Roche 社及び Genentech 社により、進行固形癌及び造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 (PCD4989g 試験) が 2011 年 6 月から実施された。その後、Roche 社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (POPLAR 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (OAK 試験) が、それぞれ 2013 年 8 月及び 2014 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、POPLAR 試験等を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 2 月及び 2016 年 4 月に本薬の NSCLC に関する承認申請が行われ、米国では 2016 年 10 月に「TECENTRIQ is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving TECENTRIQ.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2017 年 7 月時点において、本薬は、NSCLC に関する効能・効果にて、13 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JO28944 試験) が 2013 年 8 月から実施された。また、上記の OAK 試験への本邦からの患者の組入れが 2014 年 5 月から開始された。

今般、OAK 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

_____により、PD-L1 に高い親和性を有する可変領域配列が複数選択された。得られた可変領域をコードする遺伝子配列に、Fc 領域に N 結合型糖鎖が結合しないようアミノ酸変異を導入したヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖の定常領域をコードする遺伝子配列を融合することで、重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片が作製された。

_____この重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入す

ることにより、本薬の遺伝子発現構成体が作製された。当該構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素中で保管される。[redacted] WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、[redacted] クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化、[redacted]、[redacted]、[redacted]、ウイルス除去 [redacted]、[redacted]ろ過、ろ過並びに保管及び試験工程からなる。得られた原薬は、[redacted] 容器に保管され、[redacted] °C 以下で保存される。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等として、WCB の調製時に使用される [redacted] が用いられているが、生物由来原料基準への適合性は確認中である。

MCB、WCB、EPC 及び CAL について、純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、ハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、[redacted]、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び [redacted] 試験が実施され、実施された試験項目の範囲で外来性のウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び [redacted] 試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験の結果

| 製造工程 | ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) | | |
|--------------------|-----------------------------------|------------|-------------|
| | 異種指向性マウス白血病ウイルス | マウス微小ウイルス | SV-40 |
| [redacted] ウイルス不活化 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] ウイルス除去 | [redacted]* | [redacted] | [redacted]* |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥17.37 | ≥13.52 | ≥9.77 |

* : ウイルス除去 [redacted] 工程において、[redacted] に対するウイルスクリアランス指数を推定値として用いた場合に、異種指向性マウス白血病ウイルス及び SV-40 の総ウイルスクリアランス指数はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] となる。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A*、B*、C* 及び D* とし、D* が申請製法）。

- 製法 A* から製法 B* : █████ (█████)、█████、█████の条件等の変更
- 製法 B* から製法 C* : █████ (█████、█████)、█████の条件、█████、処方等の変更
- 製法 C* から申請製法 : █████ 及び █████ の変更、█████ 等

製法 A* 及び製法 B* の原薬を用いて製造された製剤が第 I 相試験及び第 II 相試験で、製法 C* 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験で使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における評価項目

| | |
|-----------|---|
| 一次構造 | アミノ酸配列、翻訳後修飾 (█████、█████、█████、█████、█████、█████) |
| 高次構造 | 二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基、█████ |
| 物理的・化学的性質 | 分子量、等電点、吸光係数、分子変化体 (█████、█████、█████) |
| 糖鎖構造 | █████ |
| 生物学的性質 | PD-L1/PD-1 結合阻害活性、PD-L1/B7-1 結合阻害活性 |
| | FcγR 結合活性 (█████、█████、█████、█████、█████、█████)、█████ |
| | T 細胞の活性化抑制に対する中和活性 |
| | ADCC 活性 |

生物学的性質について検討が行われ、以下のとおりであった。

- 競合 ELISA 法により、PD-L1 と PD-1 との結合に対する阻害活性及び PD-L1 と B7-1 との結合に対する本薬の阻害活性が確認された。
- PD-1 を発現するヒト急性 T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株と PD-L1 を発現するヒト B リンパ芽球細胞である WIL2-S 細胞株との共培養下に本薬を添加した際の █████ を測定する試験系により、PD-L1 と PD-1 との結合による T 細胞の活性化抑制に対する本薬の中和活性が確認された。
- 本薬では、Fc 領域に N 結合型糖鎖が結合しないよう重鎖の 298 番目のアミノ酸である Asn が Ala に置換され、エフェクター機能を低下させる改変が行われているため、エフェクター機能に関する検討が行われ、下記のとおりであった。
 - FcγR への結合活性が ELISA 法により検討され、陽性対照としたトラスツズマブと比較して本薬の FcγR への結合活性は低いことが確認された。
 - 本薬の重鎖の 298 番目のアミノ酸を Asn に置換した抗 PD-L1 抗体を陽性対照とし、NK 細胞をエフェクター細胞として ADCC 活性が検討され、本薬は ADCC 活性を有しないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、
 酸性領域における 変化体B*、変化体C*、
 及び 変化体D* が目的物
 質由来不純物とされた。なお、目的物質由来不純物のうち、
 変化体A* は、それぞれ原薬及び製剤の規格及び試験方法の [] 及び [] により管理さ
 れる。酸性領域における 変化体B*、変化体C*、
 及び 変化体D* は、製造工程で
 十分に除去されることが確認されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、[] 及び [] が製造工程由来不純物とされた。いずれの製
 造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験
 （[]、SEC 及び []）、エンドトキシン、微生物限度、[] 20、力価（中和
 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

| | 製法 | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|-------|------|------------------------------|---------|---------|
| 長期保存試験 | 製法 C* | 3 | [] ± [] °C | [] カ月* | [] 製容器 |
| | 申請製法 | 4 | | [] カ月* | |
| 加速試験 | 申請製法 | 4 | [] ± [] °C | [] カ月 | |
| 苛酷試験 | 申請製法 | 3 | [] ± [] °C / [] ± [] %RH | [] カ月 | [] |

*: [] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間をとおして実施された試験項目の範囲で、品質特性に明確
 な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[] における 変化体A* の []、[] にお
 ける [] の []、並びに [] における [] の []、[] の [] 及び []
 の [] が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] 容器を用いて [] °C 以下で保存するとき、36 カ月とされ
 た。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（20.0 mL）あたり本薬 1,200 mg を含有する注射剤である。製剤には、L - ヒスチ
 ジン、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解及びろ過、無菌ろ過、充てん・打栓、巻締め、検査、保管、二次包装及び表示並びに保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[]及び[]とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：[]等の変更
- 製法 B から申請製法：[]、[]等の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[]、SEC 及び []）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

| | 製法 | ロット数 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|--------------------|------|---|---------------------|------------------|
| 長期保存試験 | 製法 B ^{*1} | 3 | 5±3℃ | []カ月 ^{*3} | ブチルゴム栓及びガラス製バイアル |
| | 申請製法 ^{*2} | 3 | | []カ月 ^{*4} | |
| 加速試験 | 申請製法 ^{*2} | 3 | []±[]℃/[]%RH | []カ月 | |
| 苛酷試験 | 申請製法 ^{*2} | 3 | []±[]℃/[]%RH | []カ月 | |
| 光安定性試験 | 製法 B ^{*1} | 1 | 総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | | |

1：原薬は製法 C^{} で製造された、*2：原薬は申請製法で製造された、*3：[]カ月まで安定性試験継続中、*4：[]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて実施された試験項目の範囲で、品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[]における 変化体 A^{*} の []、[]における []の []及び []の []、並びに []における []の []及び []の []が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた上記の変化がより顕著に認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

➤ [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、外来性感染性物質（ウイルス、微生物汚染及びエンドトキシン）、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、無菌及び[REDACTED]

- 工程の特性解析：

品質への影響に基づき工程パラメータが分類され、各工程パラメータの許容管理幅等が検討された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理が策定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、2.1.3 で記載した確認中の生物由来の原料等を除き、原薬及び製剤の品質はいずれも適切に管理されていると判断した。なお、本原料等の生物由来原料基準への適合性は審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-L1 に対する結合性（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

¹²⁵I 標識した本薬及び PRO304397¹⁾ を用いて、ヒト胎児腎臓由来 293 細胞株に発現させたヒト及びマウス PD-L1 に対する本薬及び PRO304397 の結合性が、平衡結合試験により検討された。その結果、各 PD-L1 に対する本薬及び PRO304397 の K_d 値は表 5 のとおりであった。

表 5 各 PD-L1 に対する本薬及び PRO304397 の結合性

| | K _d 値 (nmol/L) | |
|-----------|---------------------------|-------------|
| | ヒト PD-L1 | マウス PD-L1 |
| 本薬 | 0.433、0.400 | 0.134、0.120 |
| PRO304397 | 0.374、0.336 | 0.147、0.188 |

個別値、n=2

ヒト及びカニクイザルの T 細胞上の PD-L1 並びに 293 細胞株に発現させたマウス PD-L1 に対する本薬、PRO304397 及び PRO314483²⁾ の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、各 PD-L1 に対する本薬、PRO304397 及び PRO314483 の EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

¹⁾ マウス IgG2a の配列に本薬の変換領域の配列を組み込み、Fc 領域に 2 つの遺伝子変異を導入することでマウス FcγR との結合性を低減させたヒト/マウスキメラ抗体。

²⁾ マウス IgG2a の配列に本薬の変換領域の配列を組み込み、N 結合型糖鎖を欠如させることでマウス FcγR との結合性を低減させたヒト/マウスキメラ抗体。

表 6 各 PD-L1 に対する本薬、PRO304397 及び PRO314483 の結合性

| | EC ₅₀ 値 (nmol/L) | | |
|-----------|-----------------------------|--------------|-------------|
| | ヒト PD-L1 | カニクイザル PD-L1 | マウス PD-L1 |
| 本薬 | 0.395±0.030 | 0.704±0.084 | 0.519±0.025 |
| PRO304397 | ND | ND | 0.412±0.071 |
| PRO314483 | ND | ND | 0.433±0.114 |

平均値±標準偏差、n=3~8、ND：測定せず

3.1.2 FcγR に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1)

6 種類のヒト FcγR (FcγR I A、FcγR II A-R131、FcγR II A-H131、FcγR II B、FcγR III A-F158 及び FcγR III A-V158) に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬はいずれの FcγR に対しても結合性を示さなかった。

3.1.3 PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト及びマウス PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する、本薬、PRO304397¹⁾ 及び PRO314483²⁾ の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する本薬、PRO304397 及び PRO314483 の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する本薬、PRO304397 及び PRO314483 の阻害作用

| | IC ₅₀ 値 (pmol/L) | | | |
|-----------|-----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | ヒト PD-L1/PD-1 | ヒト PD-L1/B7-1 | マウス PD-L1/PD-1 | マウス PD-L1/B7-1 |
| 本薬 | 82.8±40.3 | 48.4±25.9 | 104±38.7 | 75.6±14.8 |
| PRO304397 | 77.5±25.2 | 47.5±26.3 | 113±31.5 | 79.4±15.5 |
| PRO314483 | 78.9±31.0 | 41.0±15.8 | 125±16.5 | 96.6±27.2 |

平均値±標準偏差、n=3

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

マウス結腸・直腸癌由来 MC38、MC38.OVA³⁾ 及び CT26 細胞株並びにマウス悪性黒色腫由来 Cloudman S91 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、PRO314483²⁾ の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積⁴⁾ に達した時点 (day 0) から PRO314483 10 mg/kg が週 3 回、1~3 週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出⁵⁾ された。その結果は、表 8 のとおりであった。

³⁾ MC38 細胞株に卵白アルブミン遺伝子を導入した細胞株。

⁴⁾ MC38：200 mm³、MC38.OVA：150 mm³、CT26：200 mm³、Cloudman S91：200 mm³

⁵⁾ MC38：day 25、MC38.OVA：day 29、CT26：day 20、Cloudman S91：day 28 に算出。

表 8 各種悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したマウスにおける PRO314483 の腫瘍増殖抑制作用

| 細胞株 | 群 | 腫瘍体積 (mm ³) | TGI (%) | TTP5X (day) |
|--------------|--------------------|-------------------------|---------|-------------|
| MC38 | 対照 (マウス IgG1) | >3,000 | 0 | 16.5 |
| | PRO314483 (1 週間投与) | 1,349 | 76 | 23.5 |
| | PRO314483 (2 週間投与) | 372 | 98 | 37 |
| | PRO314483 (3 週間投与) | 282 | 103 | 50 |
| MC38.OVA | 対照 (マウス IgG1) | >3,000 | 0 | 18 |
| | PRO314483 (1 週間投与) | 0 | 118 | — |
| | PRO314483 (2 週間投与) | 0 | 116 | — |
| | PRO314483 (3 週間投与) | 0 | 119 | — |
| CT26 | 対照 (マウス IgG1) | >3,000 | 0 | 11.5 |
| | PRO314483 (3 週間投与) | 443 | 92 | 27.5 |
| Cloudman S91 | 対照 (マウス IgG1) | >3,000 | 0 | 8 |
| | PRO314483 (3 週間投与) | 1,082 | 78 | 14 |

n=10、TGI (%) = [1 - (PRO314483 群の腫瘍体積の近似曲線下面積/試験日数) / (対照群の腫瘍体積の近似曲線下面積/試験日数)] × 100、TTP5X：腫瘍体積が試験開始時の 5 倍に到達するまでの日数、—：評価不能

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 LCMV 感染マウスに対する作用 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.4)

LCMV を感染させたマウスを用いて検討が行われ、以下のとおりであった。

- 感染 14 日後から PRO314483²⁾ 10 mg/kg が週 3 回、1 又は 2 週間腹腔内投与された結果、対照 (マウス IgG1) 群と比較して、PRO314483 群において血中、肝、肺及び腎臓におけるウイルス力価が低下した。また、対照 (マウス IgG1) 群と比較して、PRO314483 群の脾臓において、LCMV 由来 gp33 ペプチドに反応する CD107a 陽性/CD8 陽性 T 細胞及び IFN- γ 産生 CD8 陽性 T 細胞の割合が増加した。
- 感染 7 日後に PRO314483、PRO304397¹⁾ 及びマウス抗マウス PD-L1 抗体である PRO304135 10 mg/kg を腹腔内投与した結果、死亡例が認められた。
- 感染 3 及び 6 日後にラット抗マウス PD-1 抗体である Clone 29F-1A12 200 μ g が腹腔内投与された結果、死亡例が認められた。また、PD-1 欠損マウスに LCMV を感染させた結果、死亡例が認められた。
- 感染 2 日前並びに感染 0 及び 2 日後に抗 CD8 抗体 500 μ g を腹腔内投与することにより CD8 陽性 T 細胞を除去した後に、感染 5 日後にラット抗マウス PD-L1 抗体である Clone 10F.9G2 200 μ g が腹腔内投与された結果、死亡例は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 2 及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、本薬 50 mg/kg 投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された (5.2 参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び NSCLC に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

PD-L1 は生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する PD-1 及び B7-1 と結合することにより、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は種々の腫瘍細胞にも発現すること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、腫瘍細胞に発現する PD-L1 は腫瘍に対する免疫応答を抑制していると考えられている。

本薬はヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合を阻害すること（3.1.1 及び 3.1.3 参照）により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.4 参照）。

ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序に加えて下記の点を考慮すると、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬の腫瘍増殖抑制作用はがん抗原特異的な T 細胞の活性化を介すること等から、本薬は腫瘍細胞の免疫原性に依存して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられること。
- ヒト NSCLC は体細胞変異頻度が高く、腫瘍細胞特異的な遺伝子変異を多く有していると考えられること（Nature 2013; 499: 214-8、Science 2015; 348: 69-74）及び腫瘍細胞特異的な遺伝子変異に由来するタンパクは免疫応答を誘導すること（Science 2015; 348: 69-74）から、ヒト NSCLC は高い免疫原性を有していると考えられること。

また、申請者は、PD-L1 に対する抗体医薬品である本薬と、NSCLC に係る効能・効果で承認されている PD-1 に対する抗体医薬品であるニボルマブ及びペムブロリズマブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬、ニボルマブ及びペムブロリズマブについて、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、腫瘍免疫応答を増強することで腫瘍増殖抑制作用を示すこと及び腫瘍細胞に対する ADCC 活性を示さないこと（2.1.5.1 参照）は同一である。

一方、ニボルマブ及びペムブロリズマブは PD-L2 と PD-1 との結合を阻害する（Immunotherapy 2015; 7: 777-92）のに対して、本薬は PD-L1 と B7-1 との結合を阻害する点で異なる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、①本薬の腫瘍増殖抑制作用における PD-L1 と B7-1 との結合に対する阻害作用の寄与、②本薬の有効性に影響を及ぼす因子、並びに③本薬とニボルマブ及びペムブロリズマブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル及びマウスにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

サル及びマウス血清中の本薬の定量は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを用いた ELISA 法により行われた。

4.1.2 抗アテゾリズマブ抗体の測定法

サル及びマウス血清中の抗アテゾリズマブ抗体の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬、ジゴキシゲニン標識した本薬及びXXXXXXXXXXを用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌雄サルに本薬 0.5、5 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 9）。検討された用量範囲において、本薬の用量の増加に伴う曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）の増加が認められた。また、曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗アテゾリズマブ抗体は、全例で検出された。

表 9 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | C_{max} (µg/mL) | AUC_{inf} (µg·day/mL) | $t_{1/2}$ (day) | CL (mL/day/kg) | V_{ss} (mL/kg) |
|-------------|----|-------------------|-------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| 0.5 | 雄 | 7.22、9.73 | 50.1、43.3 | 6.27、3.47 | 9.98、11.5 | 91.7、60.4 |
| | 雌 | 8.80、8.43 | 39.1、60.5 | 4.21、6.16 | 12.8、8.27 | 78.8、75.1 |
| 5 | 雄 | 130、130 | 1,310、580 | 4.47、3.01 | 3.83、8.62 | 54.1、45.6 |
| | 雌 | 118、115 | 617、456 | 1.07、1.11 | 8.11、11.0 | 34.1、42.5 |
| 20 | 雄 | 576、642 | 2,430、5,350 | 1.43、11.0 | 8.22、3.74 | 32.8、57.7 |
| | 雌 | 625、595 | 5,370、4,090 | 6.77、1.34 | 3.73、4.90 | 47.9、40.3 |

個別値、n=2

4.2.2 反復投与

雌性マウスに本薬 10 及び 50 mg/kg を QW で 2 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 10）。第 14 日目における本薬の曝露量は、投与初日と比較して低下した。当該理由について、本薬の投与に伴う抗アテゾリズマブ抗体の発現により、本薬の消失速度が増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

抗アテゾリズマブ抗体は、全例で検出された。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌性マウス、2 週間反復静脈内投与）

| 測定日 (日) | 投与量 (mg/kg) | AUC_{7day}^{*1} (µg·day/mL) |
|-----------------|-------------|-------------------------------|
| 0 ^{*2} | 10 | 537 |
| | 50 | 2,250 |
| 14 | 10 | 230 |
| | 50 | 1,150 |

*1：各測定時点の血清中本薬濃度の平均値（n=3）に基づき算出、

*2：投与初日

雌雄サルに本薬 5、15 及び 50 mg/kg を QW で 26 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 11）。15 及び 50 mg/kg 群では、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。また、15 及び 50 mg/kg 群において、投与回数の増加に伴い本薬の曝露量が増加

したことから、反復投与による本薬の蓄積が示唆された、と申請者は説明している。一方、5 mg/kg 群では第 182 日目における曝露量は、投与初日と比較して低下した。当該理由について、本薬の投与に伴う抗アテゾリズマブ抗体の発現により、本薬の消失速度が増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

抗アテゾリズマブ抗体は、本薬を投与した 5 mg/kg 群では全例、15 及び 50 mg/kg 群では 8/10 及び 3/10 例で検出された。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、26 週間反復静脈内投与)

| 測定日 (日) | 性別 | 投与量 (mg/kg) | C _{max} (µg/mL) | AUC _{3day} (µg·day/mL) |
|---------|----|-------------|--------------------------|---------------------------------|
| 0*1 | 雄 | 5 | 139±12.2 | 263±28.4 |
| | | 15 | 351±81 | 758±149 |
| | | 50 | 1,290±109 | 2,880±178 |
| | 雌 | 5 | 107±6.65 | 224±20.3 |
| | | 15 | 251±35.7 | 629±32.4 |
| | | 50 | 1,110±71.1 | 2,690±218 |
| 182 | 雄 | 5 | 7.28±12.1*2 | — |
| | | 15 | 1,220±690 | 4,250±341 |
| | | 50 | 4,060±754 | 10,100±1,060 |
| | 雌 | 5 | 116±140*2 | 709、47.3*3 |
| | | 15 | 1,350±1,470 | 2,810±2,740 |
| | | 50 | 3,300±515 | 6,740±1,370 |

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、n=5、*1: 投与初日、*2: n=3、*3: n=2、—: 算出せず

4.3 分布

サルを用いた単回投与試験における本薬の分布容積(4.2.1 参照)について、サルの血漿容積(45 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことを考慮すると、本薬は、組織移行性が低く、主に循環血中に分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が FcRn を介して胎盤を通過し、胎児に移行すること (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2013; 98: 459-85) から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体である本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号)に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に移行する旨が報告されていること (Vaccine 2003; 21: 3374-6) を考慮すると、本薬は乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験では、特記しない限り、溶媒として ■ mmol/L ■、 ■ mmol/L ■ 及び ■ % ■ が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、マウス 2 週間反復静脈内投与毒性試験並びにサル 2 及び 6 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.1~5.2.3 参照) における初回投与後の結果に基づき、単回投与による毒性が評価された。その結果、マウス及びサルにおける最高用量である 50 mg/kg 投与時においても本薬投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。

以上の結果より、本試験における概略の致死量はマウス及びサルのいずれも 50 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験はマウス及びサルを用いて実施された。マウスでは抗アテゾリズマブ抗体の産生に起因すると考えられる曝露量の低下が認められたこと (4.2.2 参照) から、マウスは本薬の長期投与の毒性評価に用いる動物種として適さないと判断され、2 週間を超える反復投与毒性試験は実施されなかった。

5.2.1 マウス 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (非 GLP 試験、参考資料)

マウス (C57BL/6 及び CD-1、各雌 8 例/群) に、QW で 2 週間 (計 3 回)、本薬 0 (溶媒)、10 (C57BL/6 のみ) 及び 50 mg/kg が静脈内投与された。投与終了後に各群の 4 例が剖検され、残りの各群の 4 例には投与終了後に 4 週間の回復期間が設定された。

死亡例は認められなかった。C57BL/6 マウスの 10 mg/kg 以上の群で坐骨神経のニューロパチー、C57BL/6 及び CD-1 マウスの 50 mg/kg 群で脾臓重量の高値が認められた。脾臓重量の高値について、異種タンパクに対する免疫反応亢進に起因する所見であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったこと等から、毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

4 週間の回復期間後に、坐骨神経のニューロパチーを除き、回復性が認められた。

5.2.2 サル 2 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に、QW で 2 カ月間 (計 9 回)、本薬 0 mg/kg (溶媒) が静脈内投与及び皮下投与、本薬 5、15 及び 50 mg/kg が静脈内投与、並びに本薬 15 及び 50 mg/kg が皮下投与された。投与終了後に各群の雌雄各 3 例が剖検され、残りの各群の雌雄各 2 例には投与終了後に 3 カ月間の回復期間が設定された。

死亡例は認められなかった。静脈内投与の 50 mg/kg 群及び皮下投与の 15 mg/kg 以上の群で全身臓器における動脈炎及び動脈周囲炎、静脈内投与の 50 mg/kg 群で血清中サイトカイン濃度の高値、皮下投与の 15 mg/kg 以上の群で投与部位皮下組織の単核細胞浸潤が認められた。

3 カ月間の回復期間後に、いずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 5 mg/kg/週と判断された。

5.2.3 サル6カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各5例/群）に、QWで6カ月間（計27回）、本薬0（溶媒対照：20 mmol/L ヒスチジン - 酢酸、120 mmol/L スクロース及び0.04%ポリソルベート20）、5、15及び50 mg/kgが静脈内投与された。投与終了後に各群の雌雄各3例が剖検され、残りの各群の雌雄各2例には投与終了後に3カ月の回復期間が設定された。

15 mg/kg以上の群で全身臓器における動脈炎及び動脈周囲炎、50 mg/kg群でCRPの高値、50 mg/kg群の雌で月経周期異常及び卵巣の新生黄体欠如が認められた。

3カ月の回復期間後に、いずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は5 mg/kg/週と判断された。5 mg/kg/週における本薬のAUC_{182-185day}（378 µg・day/mL）を3週間の期間に換算した値は、臨床曝露量⁶⁾の約0.11倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がんの治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がんの治療を目的とした医薬品であること及び薬理作用から胚・胎児発生への悪影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.5.1 受胎能への影響について

申請者は、本薬の雌雄受胎能への影響について、それぞれ以下のように説明している。

- 雄受胎能について：
サル6カ月間反復静脈内投与毒性試験（5.2.3 参照）の本薬群の雄⁷⁾において、精子検査等での本薬投与に関連する変化及び生殖器の病理組織学的所見は認められなかったことから、本薬が雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 雌受胎能について：
下記の①及び②を考慮すると、本薬が雌受胎能に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、①について添付文書で情報提供を行う予定である。
 - ① サル6カ月間反復静脈内投与毒性試験（5.2.3 参照）の50 mg/kg群の雌⁷⁾において、本薬投与に関連する月経周期の異常及び卵巣における新生黄体の欠如が認められたこと。
 - ② 月経を含む黄体機能の調節に卵巣の白血球が関与していることが示唆されている（Women's Health 2013; 9: 387-95）ことから、PD-L1/PD-1経路の阻害によって、免疫系を介した月経周期の調節が困難になる可能性が考えられること。

⁶⁾ PD-L1陽性のNSCLCの日本人患者を対象に本薬1,200 mgをQ3Wで投与した際の推定曝露量（AUC_{ss}）は6,670 µg・day/mLであった（BIRCH試験）。

⁷⁾ いずれの個体についても性成熟が確認されている。

5.5.2 胚・胎児発生への影響及び妊婦への投与について

申請者は、本薬の胚・胎児発生への影響及び妊婦への投与について、以下のように説明している。

下記の内容を考慮すると、本薬を妊娠中の女性に投与した場合には胚致死を含む妊娠への悪影響を及ぼす可能性があると考ええる。

- PD-L1/PD-1 経路の阻害は、妊娠中の胎児母体間の免疫寛容を抑制することにより、妊娠中の流産及び新生児死亡のリスクを著しく増加させること（J Exp Med 2005; 202: 231-7 等）。
- ヒト IgG1 は胎盤を通過すること（4.3 参照）から、新生児に対する本薬の曝露による影響が潜在的リスクとして示唆されること。

したがって、原則として妊婦に対して本薬を投与すべきでないと考えるが、NSCLC は予後不良の疾患であること等を考慮すると、本薬投与による流産等のリスクについて添付文書で十分に注意喚起した上で、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬の臨床使用は許容可能と考える。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 ヒト PBMC を用いたサイトカイン放出試験（非 GLP 試験、参考資料）

ヒト PBMC に本薬 0.25～250 µg/mL を添加し、24～48 時間後に PBMC からの各種サイトカイン（GM-CSF、TNF-α、IFN-γ 並びに IL-1β、2、4、6、8、10 及び 12）の産生が測定された結果、本薬によるサイトカイン放出の誘導は認められなかった。

5.6.2 ヒト及びカニクイザルの正常組織における交差反応性試験

①ヒト及び②カニクイザルの正常組織の凍結切片を用いて、本薬の交差反応性が免疫組織学的手法により検討され、それぞれ以下の結果が得られた。

- ① 胎盤、リンパ節、扁桃及び胸腺の細胞の細胞質並びに胎盤の細胞の細胞膜に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。
- ② リンパ節の細胞の細胞質に本薬の結合を示唆する染色性が認められた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 末梢神経への影響について

機構は、マウス 2 週間反復静脈内投与毒性試験において坐骨神経のニューロパチーが認められたこと（5.2.1 参照）から、臨床使用時に本薬が末梢神経へ影響を及ぼす可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C57BL/6 マウスと同じ MHC ハプロタイプを有する PD-1 欠損マウスにおいて、末梢神経を含む各組織における炎症性変化が認められたこと（Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 3533-8）から、マウスで認められた坐骨神経のニューロパチーは、特定の遺伝的背景において産生される自己反応性 T 細胞が、本薬の薬理作用によって活性化され、末梢神経組織を傷害したことにより発現したものと考えられる。

なお、本薬の臨床試験において神経障害として末梢性ニューロパチーが認められており（7.R.3.5 参照）、神経障害について、本薬投与時の副作用として添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを用いた ELISA 法により行われ、定量下限値は 60 ng/mL であった。

6.1.1.2 抗アテゾリズマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗アテゾリズマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬、ジゴキシングニン標識した本薬及びXXXXXXXXXXを用いた ELISA 法により行われた（検出感度：20 ng/mL⁸⁾）。

ヒト血清中の抗アテゾリズマブ中和抗体の検出は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXを用いたXXXXXXXXXX法により行われた（検出感度：XXXX ng/mL）。

申請者は、検体中の本薬が抗アテゾリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性について、以下のように説明している。

上記の抗アテゾリズマブ抗体の測定法における、抗アテゾリズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値はXXXX µg/mL であった。臨床試験において、抗アテゾリズマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値はXXXX µg/mL であったことを考慮すると、血清中の本薬が抗アテゾリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性がある。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。今般の承認申請において提出された臨床試験で使用された製剤は、表 12 のとおりであった。

原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、当該変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であると判断されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

⁸⁾ PCD4989g 試験の検体は、検出感度 10.7 ng/mL の測定法で定量された。

表12 各臨床試験で使用された製剤

| 原薬の製法 | 試験名 |
|-----------|--|
| B* | 海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)、国内第 I 相試験 (JO28944試験)、海外第 II 相試験 (FIR 試験及び POPLAR 試験) |
| C* | 海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)、国内第 I 相試験 (JO28944試験)、国際共同第 II 相試験 (BIRCH 試験)、国際共同第 III 相試験 (OAK 試験) |
| D* (申請製法) | |

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.2 : JO28944 試験<2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 11 月 15 日] >)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 10 又は 20 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時の本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} について、概ね用量に比例して増加した。また、① C_{max} 及び② C_{min} から算出した 10 及び 20 mg/kg 群における蓄積係数は、評価可能な最終測定時点において、それぞれ① 1.47 ± 0.28 及び 1.25 ± 0.26 、並びに② 3.06 ± 1.65 及び 2.53 ± 0.28 であった。

抗アテゾリズマブ抗体の測定が実施された 6 例のうち、1 例で抗アテゾリズマブ抗体が検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

表 13 初回投与時の本薬の PK パラメータ

| 用量 (mg/kg) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | $AUC_{0-21\text{day}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) | $t_{1/2}$ (day) | CL (L/day) | V_{ss} (L) |
|------------|--------------------------------|---|--|------------------|-----------------|------------------|
| 10 | 220 ± 21.9 | $2,290 \pm 101$ | $1,670 \pm 49.3$ | 11.7 ± 0.969 | 0.24 ± 0.06 | 3.72 ± 1.14 |
| 20 | 536 ± 49.4 | $6,630 \pm 668$ | $4,500 \pm 398$ | 13.0 ± 1.32 | 0.21 ± 0.06 | 3.82 ± 0.718 |

平均値±標準偏差、n=3

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : PCD4989g 試験<2011 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 12 月 2 日] >)

進行固形癌患者及び造血器悪性腫瘍患者 483 例 (PK 解析対象は 473 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 若しくは 20 mg/kg、又は 1,200 mg/body を、Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時の本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。 C_{max} 及び $AUC_{0-21\text{day}}$ について、1~20 mg/kg 及び 1,200 mg/body の範囲において概ね用量に比例して増加した。① C_{max} 及び② C_{min} から算出した蓄積係数⁹⁾は、4~8 回目投与時に概ね一定 (それぞれ① $1.21 \sim 1.41$ 及び② $2.04 \sim 2.39$) となったことから、4 回目投与時までには血清中本薬濃度は定常状態に達すると考えられた。

⁹⁾ 本薬の用量が 1 mg/kg 以上であった患者のデータを合せて算出した。

抗アテゾリズマブ抗体の測定が実施された439例のうち、139例で抗アテゾリズマブ抗体が検出され、このうち、11例で中和抗体が認められた。

表 14 初回投与時の本薬の PK パラメータ

| 用量*1 | n | C _{max} (µg/mL) | AUC _{inf} (µg·day/mL) | AUC _{0-21day} (µg·day/mL) | t _{1/2} (day) | CL (L/day) | V _{ss} (L) |
|---------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------|------------------------|
| 0.03 mg/kg | 1 | 0.372 | — | — | — | — | — |
| 0.1 mg/kg | 1 | 0.955 | 1.62 | 1.62 | — | 4.23 | 5.30 |
| 0.3 mg/kg | 3 | 6.57±1.33 | 31.2、34.8*2 | 31.6±2.59 | — | 0.54、0.67*2 | 2.54、3.07*2 |
| 1 mg/kg | 3 | 26.0±4.08 | 221、230*2 | 202±17.1 | 26.6*3 | 0.26、0.34*2 | 1.87、3.77*2 |
| 3 mg/kg | 3 | 77.3±19.9 | 557、761*2 | 622±192 | 21.8*3 | 0.39、0.45*2 | 4.93、5.48*2 |
| 10 mg/kg | 36 | 268±41.5 | 2,830±611*4 | 2,270±384*5 | 25.8±14.7*6 | 0.34±0.11*4 | 4.54±1.61*4 |
| 15 mg/kg | 232 | 368±200 | 3,450±1,050*7 | 2,820±677*5 | 19.3±7.35*5 | 0.37±0.09*7 | 5.00±1.09*7 |
| 20 mg/kg | 145 | 494±130 | 4,980±1,150*6 | 3,950±783*8 | 25.2±9.65*9 | 0.30±0.09*6 | 4.03±1.06*6 |
| 1,200 mg/body | 40 | 440±146 | — | — | — | — | — |

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 用量が 0.01 mg/kg の患者においては、いずれの PK パラメータも算出されなかった、*2: n=2、*3: n=1、*4: n=9、*5: n=29、*6: n=10、*7: n=17、*8: n=32、*9: n=28、—: 算出せず

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験) において、ΔQTcF と血清中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、検討された血清中本薬濃度の範囲において、ΔQTcF の平均変化量に対する 90%CI の上限は 10 ms を下回った。

申請者は、以上の結果等を踏まえ、申請用法・用量で本薬を投与した際に、QT/QTc 間隔延長が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.4 PPK 解析

国内第 I 相試験 (JO28944 試験) 及び海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験) の計 2 試験で得られた本薬の PK データ (472 例、4,563 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL、V₁ 及び V₂ に対する共変量として、年齢、体重、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、eGFR、CrCL、腫瘍量、性別、ECOG PS、人種、実施国、抗アテゾリズマブ抗体の発現の有無、PD-L1 の発現量 (IC0、1、2 若しくは 3 又は TC0、1、2 若しくは 3)、製剤、脳転移の有無、肝転移の有無、内臓転移の有無、転移病巣の数及び癌腫が検討された。その結果、①CL、②V₁ 及び③V₂ に対する有意な共変量として、それぞれ①アルブミン、抗アテゾリズマブ抗体発現の有無、腫瘍量及び体重、②アルブミン、体重及び性別、並びに③性別が選択された。

有意な共変量として選択された上記の各因子が、①CL、②V₁ 及び③V₂ に及ぼす影響については、いずれも各パラメータの個体間変動 (それぞれ 29、14 及び 34%) と概ね同程度であったことから、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量（ AUC_{ss}^{10} ）と奏効率との関連がロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）、並びに②海外第Ⅰ相試験（PCD4989g 試験）、海外第Ⅱ相試験（POPLAR 試験及び FIR 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（BIRCH 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量（それぞれ① AUC_{ss}^{10} 及び② AUC_{ss}^{11} ）と Grade 3 以上の有害事象の発現との関連がロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と Grade 3 以上の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 腎機能障害及び肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び細網内皮系を介した経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、eGFR、CrCL、ビリルビン、AST、ALT 及び肝転移の有無は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）。

6.2.7 本薬の PK における国内外差について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（JO28944 試験）及び海外第Ⅰ相試験（PCD4989g 試験）から得られた本薬 10 及び 20 mg/kg 投与時の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）。
- 国際共同第Ⅱ相試験（BIRCH 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）から得られた本薬 1,200 mg/body 投与時の血清中本薬濃度に、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 15）。

¹⁰⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）において構築された PPK モデルに対して、国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）で得られた本薬の PK データ（596 例、2,754 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施し、構築された PPK モデルにより推定された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。

¹¹⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）において構築された PPK モデルに対して、海外第Ⅱ相試験（POPLAR 試験及び FIR 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（BIRCH 試験）で得られた本薬の PK データ（920 例、3,891 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施し、構築された PPK モデルにより推定された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。

表 15 本薬 1,200 mg/body 投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

| 測定時点 | BIRCH 試験 | | | | OAK 試験 | | | |
|---------|----------|-----------|-----|-----------|--------|-----------|-----|-----------|
| | n | 日本人 | n | 外国人 | n | 日本人 | n | 外国人 |
| 初回投与終了後 | 27 | 474±115 | 597 | 427±221 | 56 | 452±107 | 505 | 394±127 |
| 2回目投与前 | 25 | 92.0±35.4 | 571 | 87.6±42.0 | 46 | 98.2±32.4 | 488 | 81.8±30.6 |
| 3回目投与前 | 21 | 144±34.8 | 497 | 134±58.0 | 40 | 162±40.8 | 405 | 127±56.1 |
| 4回目投与前 | 20 | 176±45.5 | 447 | 163±71.6 | 35 | 188±55.6 | 370 | 155±66.7 |
| 8回目投与前 | 11 | 229±55.6 | 264 | 211±89.6 | 18 | 224±99.1 | 204 | 204±99.5 |

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗アテゾリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗アテゾリズマブ抗体の発現状況は、国内第 I 相試験 (JO28944 試験)、海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)、海外第 II 相試験 (POPLAR 試験及び FIR 試験)、国際共同第 II 相試験 (BIRCH 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (OAK 試験) において検討された。その結果、抗アテゾリズマブ抗体の評価が可能であった 1,898 例のうち、本薬投与後に 691 例 (36.4%) で血清中に抗アテゾリズマブ抗体が検出された。また、中和抗体が測定された海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)、海外第 II 相試験 (POPLAR 試験及び FIR 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (BIRCH 試験) において、1,086 例のうち、12 例 (1.1%) で中和抗体が検出された。

申請者は、抗アテゾリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

申請用法・用量で本薬が投与され、かつ抗アテゾリズマブ抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)、海外第 II 相試験 (POPLAR 試験及び FIR 試験)、国際共同第 II 相試験 (BIRCH 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (OAK 試験) において、抗アテゾリズマブ抗体が陰性の患者と比較して、陽性の患者では血清中本薬濃度が低値を示す傾向が認められた (表 16)。

PPK 解析において、抗アテゾリズマブ抗体が陰性の患者と比較して、陽性の患者では本薬の CL が 16% 低下することが推定されたものの、PPK 解析で推定された CL の個体間変動 (29%) の範囲内であった (6.2.4 参照)。

しかしながら、臨床試験で用いられた抗アテゾリズマブ抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗アテゾリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性が否定できないこと (6.1.1.2 参照) を考慮すると、抗アテゾリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

表 16 本薬 1,200 mg/body 投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

| 測定時点 | n | 抗アテゾリズマブ抗体が陽性の患者 | n | 抗アテゾリズマブ抗体が陰性の患者 |
|--------|-----|------------------|-----|------------------|
| 2回目投与前 | 416 | 70.7±37.0 | 990 | 89.2±38.5 |
| 3回目投与前 | 257 | 98.4±52.7 | 902 | 137±54.0 |
| 4回目投与前 | 195 | 126±66.5 | 873 | 163±67.0 |
| 8回目投与前 | 92 | 174±73.8 | 475 | 214±94.4 |

平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗アテゾリズマブ抗体の発現が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 17 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 2 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 (すべて静脈内投与) | 主な評価項目 |
|--------|---------------|-------------------------------------|---|--|--|---------------------------------------|------------|
| 評価 | 国内 | JO28944 | I | 進行固形癌患者 | 6 | 本薬 10 又は 20 mg/kg Q3W | 安全性 PK |
| | 国際共同 | BIRCH | II | TC 2/3 又は IC 2/3 の進行・再発の NSCLC 患者のうち、 コホート 1：化学療法歴のない患者 コホート 2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者 コホート 3：白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 つ以上の化学療法歴のある患者 | コホート 1 142 | 本薬 1,200 mg/body Q3W | 有効性 安全性 |
| | | | | | コホート 2 271 | | |
| | コホート 3 254 | | | | | | |
| | OAK | III | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者 | 1,225 ①613 ②612 | ① 本薬 1,200 mg/body Q3W ② DOC 75 mg/m ² Q3W | 有効性 安全性 | |
| | 海外 | PCD4989g | I | 進行固形癌又は造血器悪性腫瘍患者 | 483 | 本薬 0.01～20 mg/kg 又は 1,200 mg/body Q3W | 安全性 PK |
| FIR | | II | TC 2/3 又は IC 2/3 の進行・再発の NSCLC 患者のうち、 コホート 1：化学療法歴のない患者 コホート 2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴ある患者 コホート 3：白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴及び脳転移に対する治療歴のある患者 | コホート 1 31 | 本薬 1,200 mg/body Q3W | 有効性 安全性 | |
| | | | | コホート 2 94 | | | |
| POPLAR | II | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者 | 287 ①144 ②143 | ① 本薬 1,200 mg/body Q3W ② DOC 75 mg/m ² Q3W | 有効性 安全性 | | |

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : JO28944 試験 <2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 11 月 15 日] >)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 6～12 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 又は 20 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始 21 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：BIRCH 試験<2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：2015 年 5 月 28 日]>）

TC 2/3 又は IC 2/3 の進行・再発の NSCLC 患者のうち、コホート 1 では化学療法歴¹²⁾のない患者（目標症例数：約 127 例）、コホート 2 では白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法歴¹³⁾のある患者（目標症例数：約 254 例）及びコホート 3 では白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 つ以上の化学療法歴¹³⁾のある患者（目標症例数：254 例以上）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 19 カ国、106 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1,200 mg/body を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 667 例（コホート 1：142 例、コホート 2：271 例、コホート 3：254 例）のうち、本薬が投与されなかった 8 例を除く 659 例（コホート 1：139 例、コホート 2：267 例、コホート 3：253 例）が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率が設定された。コホート及び PD-L1 の発現状況に基づき表 18 の①～⑦の 7 つの患者集団を対象として有効性の解析を実施することとされ、両側有意水準を 0.05 に制御するために、奏効率の解析は①から⑦の順に順序を固定した階層的な閉手順に従い評価し、1 つ前の階層の検定結果が両側有意水準 0.05 で有意であった場合にのみ次の階層の検定を実施する計画とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率¹⁴⁾の結果は表 18 のとおりであった。

¹²⁾ EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

¹³⁾ EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、白金系抗悪性腫瘍剤に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

¹⁴⁾ ①コホート 3、②コホート 2 及び 3、並びに③コホート 1、2 及び 3 の閾値奏効率は、それぞれ以下を参考に①5%、②7%及び③15%と設定された。

① 2 つ以上の化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験成績 (Lung Cancer 2003; 39: 55-61 等)。

② 1 つ以上の化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験成績 (J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97 等) 及びコホート 2 とコホート 3 の組入れ予定患者数比が 1 : 1 であること。

③ 化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験成績 (Ann Oncol 2010; 21: 1804-9 等) 並びにコホート 1 とコホート 2 及び 3 の組入れ予定患者数比が 1 : 4 であること。

表 18 最良総合効果及び奏効率
(RECIST v1.1、中央判定、有効性の解析対象集団、データカットオフ：2015年5月28日)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | | |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | ① | ② | ③ | ④ |
| | コホート 3 TC 3 又は IC 3 115 例 | コホート 2 及び 3 TC 3 又は IC 3 237 例 | コホート 3 TC 3 又は IC 2/3 236 例 | コホート 3 TC 2/3 又は IC 2/3 253 例 |
| CR | 2 (1.7) | 3 (1.3) | 4 (1.7) | 4 (1.6) |
| PR | 29 (25.2) | 57 (24.1) | 39 (16.5) | 40 (15.8) |
| SD | 46 (40.0) | 83 (35.0) | 91 (38.6) | 97 (38.3) |
| PD | 31 (27.0) | 77 (32.5) | 79 (33.5) | 86 (34.0) |
| NE | 7 (6.1) | 17 (7.2) | 23 (9.7) | 26 (10.3) |
| 奏効 (CR+PR) | 31 | 60 | 43 | 44 |
| (奏効率 [95%CI*] (%)) | (27.0 [19.1, 36.0]) | (25.3 [19.9, 31.4]) | (18.2 [13.5, 23.7]) | (17.4 [12.9, 22.6]) |
| p 値 (両側) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

| 最良総合効果 | 例数 (%) | | |
|--------------------|--|--|--|
| | ⑤ | ⑥ | ⑦ |
| | コホート 2 及び 3 TC 3 又は IC 2/3 483 例 | コホート 2 及び 3 TC 2/3 又は IC 2/3 520 例 | コホート 1、2 及び 3 TC 3 又は IC 3 302 例 |
| CR | 5 (1.0) | 5 (1.0) | 4 (1.3) |
| PR | 81 (16.8) | 85 (16.3) | 73 (24.2) |
| SD | 169 (35.0) | 179 (34.4) | 104 (34.4) |
| PD | 182 (37.7) | 197 (37.9) | 94 (31.1) |
| NE | 46 (9.5) | 54 (10.4) | 27 (8.9) |
| 奏効 (CR+PR) | 86 | 90 | 77 |
| (奏効率 [95%CI*] (%)) | (17.8 [14.5, 21.5]) | (17.3 [14.2, 20.8]) | (25.5 [20.7, 30.8]) |
| p 値 (両側) | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート 1 11/139 例 (7.9%)、コホート 2 23/267 例 (8.6%)、コホート 3 29/253 例 (11.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (コホート 1 : 9 例、コホート 2 : 14 例、コホート 3 : 21 例) を除く患者の死因は、コホート 1 で呼吸不全及び脳梗塞各 1 例、コホート 2 で肺炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺感染、心肺不全、心停止、敗血症性ショック、肝不全及び突然死各 1 例、コホート 3 で肺炎 3 例、呼吸窮迫、急性冠動脈症候群、内出血、突然死及び死亡各 1 例であり、うち、コホート 3 の肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : OAK 試験<2014年3月~実施中 [データカットオフ日 : 2016年7月7日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴¹⁵⁾のある進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 1,100 例¹⁵⁾) を対象に、本薬と DOC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 31 カ国、194 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 1,200 mg/body を Q3W で静脈内投与し、DOC 群では、DOC 75 mg/m² を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

¹⁵⁾ 本試験の開始時に、目標症例数は 850 例と設定され、IC 2/3 の患者約 255 例及び IC 1/2/3 の患者約 425 例を登録することとされた。その後、POPLAR 試験の第 2 回中間解析の結果、TC 3 又は IC 3 の患者で高い有効性が期待されたことから、TC 3 又は IC 3 の患者を少なくとも 220 例確保するため、試験全体の目標症例数が 1,100 例 (最大 1,300 例) に変更された (治験実施計画書第 4 版、■■■年■月■日付)。

本試験に登録され無作為化された 1,225 例（本薬群 613 例、DOC 群 612 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、最初に無作為化された 850 例（本薬群 425 例、DOC 群 425 例）が PP 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 38 例（本薬群 5 例、DOC 群 33 例）を除き、さらに DOC 群に登録されたものの誤って本薬が投与された 1 例を本薬群として扱った 1,187 例（本薬群 609 例、DOC 群 578 例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目として OS が設定され、試験開始時点では「IC 2/3 の患者集団」、「IC 1/2/3 の患者集団」及び「全患者集団」で主要解析を実施することとされた。

しかしながら、POPLAR 試験の第 2 回中間解析の結果、TC 3 又は IC 3 の患者集団及び TC 3 又は IC 2/3 の患者集団で高い有効性が期待されたことから、「TC 3 又は IC 3 の患者集団」、「TC 3 又は IC 2/3 の患者集団」及び「全患者集団」で OAK 試験の主要解析を実施することに変更された（治験実施計画書第 4 版、■■■年■■月■日付け）。その後、POPLAR 試験の最終解析の結果、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が示唆されたこと及び最初に無作為化された 850 例を解析対象とした場合でも本薬の有効性を評価可能と判断されたことから、主要解析は、PP 集団において約 595 件のイベントが観察された時点で①「TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団」及び②「全患者集団」で実施することに再度変更された（治験実施計画書第 6 版、■■■年■■月■日付け）。なお、主要解析の解析対象集団の検定における第一種の過誤確率を制御するため、有意水準は「TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団」及び「全患者集団」でそれぞれ 0.02 及び 0.03（両側）と設定された。

有効性について、主要解析の解析対象集団における OS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 並びに図 1 及び 2 のとおりであり（2016 年 7 月 7 日データカットオフ）、DOC 群に対する本薬群の優越性が示された。

表 19 OS の主要解析の結果（主要解析の解析対象集団、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）

| | ①TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | | ②全患者集団 | |
|------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| | 本薬群 | DOC 群 | 本薬群 | DOC 群 |
| 例数 | 241 | 222 | 425 | 425 |
| 死亡数 (%) | 151 (62.7) | 149 (67.1) | 271 (63.8) | 298 (70.1) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 15.7 [12.6, 18.0] | 10.3 [8.8, 12.0] | 13.8 [11.8, 15.7] | 9.6 [8.6, 11.2] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.74 [0.58, 0.93] | | 0.73 [0.62, 0.87] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0102*3 | | 0.0003*4 | |

*1 : PD-L1 発現 (IC 0、IC 1、IC 2、IC 3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : PD-L1 発現 (IC 0、IC 1、IC 2、IC 3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準 (両側) 0.02、*4 : 有意水準 (両側) 0.03

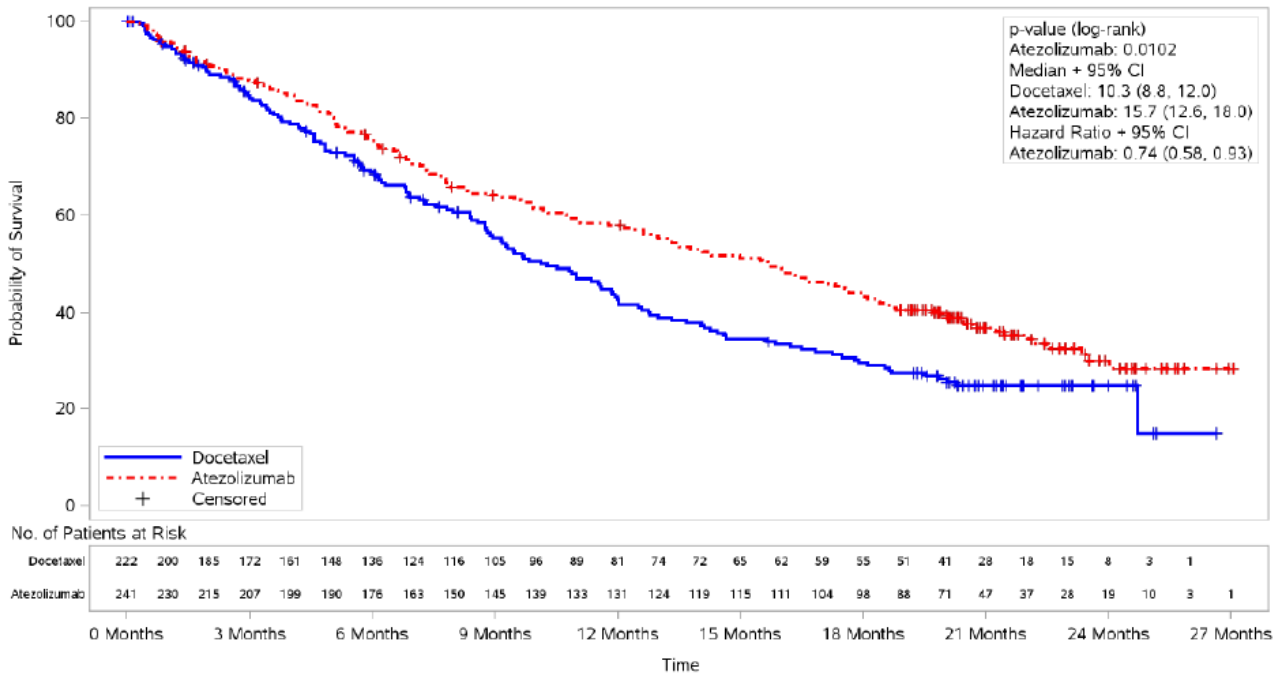


図1 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (①TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、2016年7月7日データカットオフ)

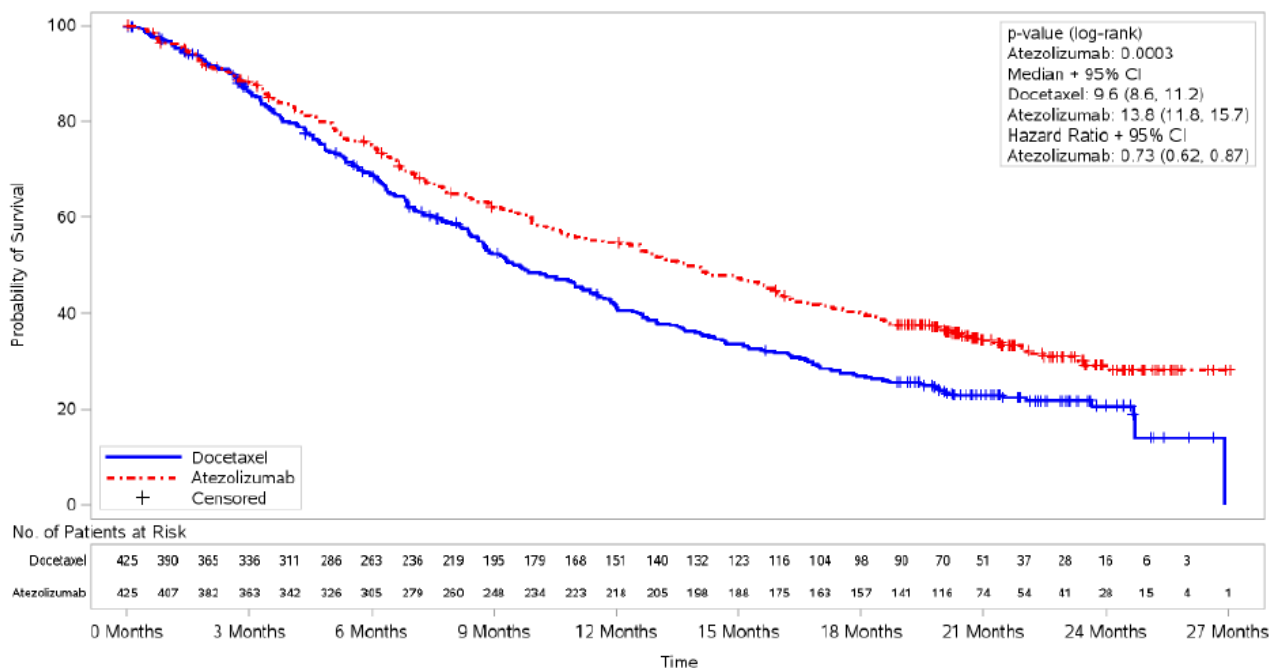


図2 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (②全患者集団、2016年7月7日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群62/609例(10.2%)、DOC群42/578例(7.3%)に認められた。疾患進行による死亡例(本薬群:51例、DOC群:28例)を除く患者の死因は、本薬群で敗血症2例、肺炎、敗血症性ショック、呼吸困難、肺出血、突然死、死亡、心筋虚血、腎不全及び不明各1例、DOC群で肺炎、気道感染及び突然死各2例、敗血症、呼吸困難、肺出血、喀血、自然気胸、肺塞栓症、呼吸窮迫及び下部消化管出血各1例であり、うち、DOC群の気道感染1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : PCD4989g 試験<2011 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 12 月 2 日] >)

進行固形癌又は造血器悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 656~689 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 20 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.01~20 mg/kg 又は 1,200 mg/body を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 483 例のうち、本薬が投与された 481 例が安全性の解析対象集団とされた。

本薬投与開始 21 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された結果、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、46/481 例 (9.6%) に認められた。疾患進行による死亡例 (10 mg/kg 群 1 例、15 mg/kg 群 16 例、20 mg/kg 群 11 例、1,200 mg/body 群 2 例) を除く患者の死因は、10 mg/kg 群で肺炎 1 例、15 mg/kg 群で急性呼吸不全、アルコール乱用、転倒、閉塞性気道障害、敗血症、全身性炎症反応症候群及び不明各 1 例、20 mg/kg 群で急性呼吸不全、心タンポナーデ、心肺停止及び不明各 1 例、1,200 mg/body 群で呼吸困難、肝血腫、肺高血圧症及び不明各 1 例であり、うち、20 mg/kg 群の心肺停止 1 例、1,200 mg/body 群の肺高血圧症及び不明各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : FIR 試験<2013 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 1 月 7 日] >)

TC 2/3 又は IC 2/3 の進行・再発の NSCLC 患者のうち、コホート 1 では化学療法歴のない患者 (目標症例数 : 45 例)、コホート 2 では白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴⁵⁾のある患者 (目標症例数 : 75 例) 及びコホート 3 では白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴⁵⁾ 及び脳転移に対する治療歴のある患者 (目標症例数 : 10 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1,200 mg/body を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され本薬が投与された 137 例 (コホート 1 : 31 例、コホート 2 : 93 例、コホート 3 : 13 例) が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた modified RECIST 基準 (Clin Can Res 2009; 15: 7412-20 等) に基づく主治医判定による奏効率の結果は表 20 のとおりであった。

表 20 最良総合効果及び奏効率
(modified RECIST、主治医判定、有効性の解析対象集団、データカットオフ：2015年1月7日)

| 最良総合判定 | 例数 (%) | | |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | コホート 1 31 例 | コホート 2 93 例 | コホート 3 13 例 |
| CR | 1 (3.2) | 2 (2.2) | 0 |
| PR | 8 (25.8) | 14 (15.1) | 3 (23.1) |
| SD | 15 (48.4) | 34 (36.6) | 4 (30.8) |
| PD | 4 (12.9) | 21 (22.6) | 3 (23.1) |
| NE | 3 (9.7) | 22 (23.7) | 3 (23.1) |
| 奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%)) | 9 (29.0 [14.2, 48.0]) | 16 (17.2 [10.2, 26.4]) | 3 (23.1 [5.0, 53.8]) |

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート 1 2/31 例 (6.5%)、コホート 2 10/93 例 (10.8%)、コホート 3 2/13 例 (15.4%) に認められた。疾患進行による死亡例 (コホート 2 : 8 例、コホート 3 : 2 例) を除く患者の死因は、コホート 1 で心タンポナーデ及び心停止各 1 例、コホート 2 で収縮性心膜炎及び呼吸障害各 1 例であり、うち、コホート 2 の収縮性心膜炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : POPLAR 試験<2013年8月~実施中 [データカットオフ日：2015年5月8日])

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴¹³⁾のある進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数: 約 300 例¹⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 61 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 1,200 mg/body を Q3W で静脈内投与し、DOC 群では、DOC 75 mg/m² を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 287 例 (本薬群 144 例、DOC 群 143 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 10 例を除く 277 例 (本薬群 142 例、DOC 群 135 例) が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目として OS が設定され、試験開始時点では「IC 2/3 の患者集団」及び「ITT 集団」で最終解析を実施することとされた。また、最終解析 (約 180 件のイベント) の前に、安全性の評価を目的とした 3 回の中間解析 (それぞれ約 30、100 及び 150 件の OS イベントが発生した時点) を実施することとされ、3 回の中間解析及び最終解析の有意水準はそれぞれ 0.0001、0.0001、0.001 及び 0.0488 (両側) と設定された。なお、本試験における中間解析結果の評価にあたり、独立データモニタリング委員会は設置されず、治験依頼者内で構成された内部モニタリング委員会により有効性及び安全性の評価が行われた。

しかしながら、治験実施計画書に規定された腫瘍浸潤免疫細胞での PD-L1 発現に加えて、腫瘍細胞での PD-L1 発現に基づく有効性を検討するため、第 3 回中間解析後に作成された統計解析計画書 (第 1 版、■■■年■月■日付け) において、最終解析は、①「TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団」、②「TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団」、③「ITT 集団」及び④「TC 3 又は IC 3 の患者集団」で実施することに変更された。なお、全体の第一種の過誤確率を両側 0.0488 に制御するため、①、②、③、④の順に階層的な閉手

¹⁶⁾ IC 2 又は IC 3 の患者が約 54 例以上となるまで患者登録を継続することとされ、かつ IC 2/3 の患者数が全患者数の 18%を下回る場合には、全体で最大約 300 例まで登録可能とされた。

順に従って OS の検定を行い、1 つ前の階層の検定結果が有意水準 0.0488（両側）で有意であった場合にのみ次の階層の検定を実施することとされた。

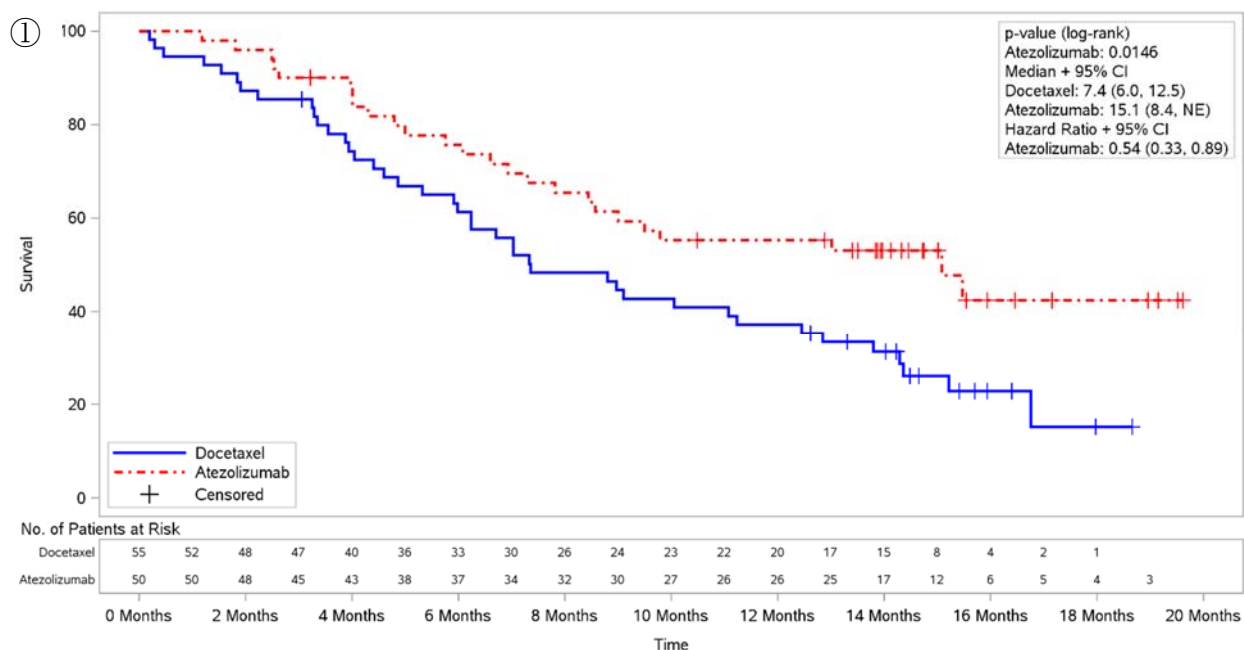
有効性について、本試験の主要評価項目とされた OS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 3 のとおりであった。

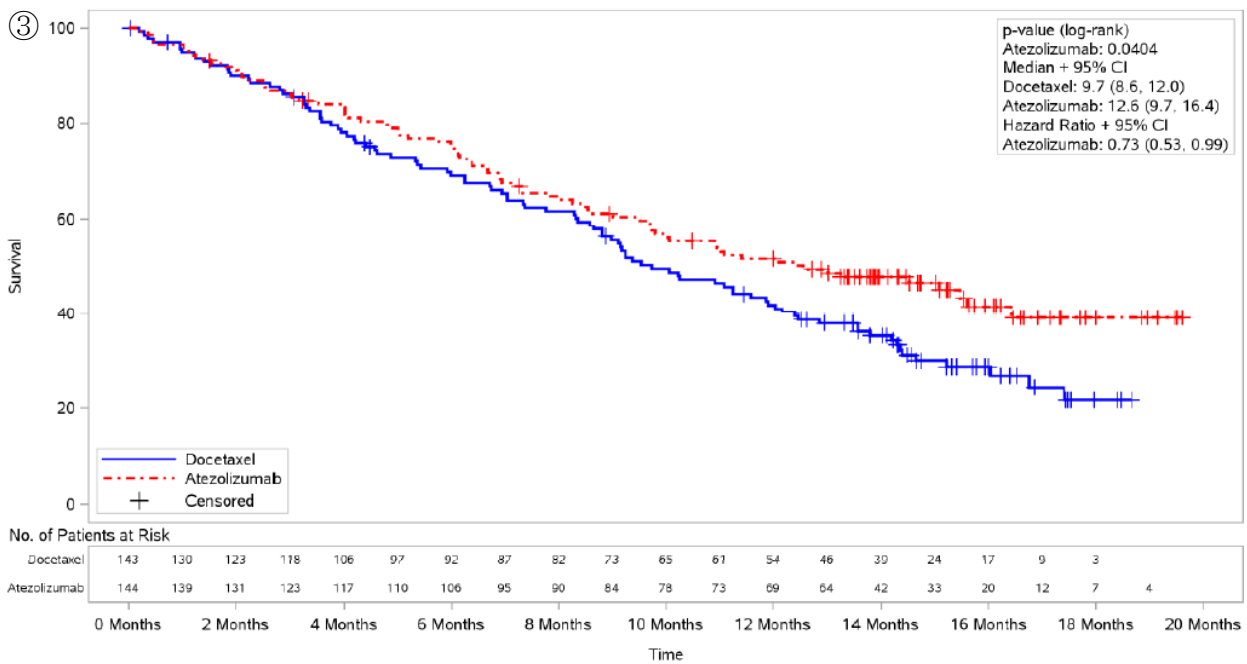
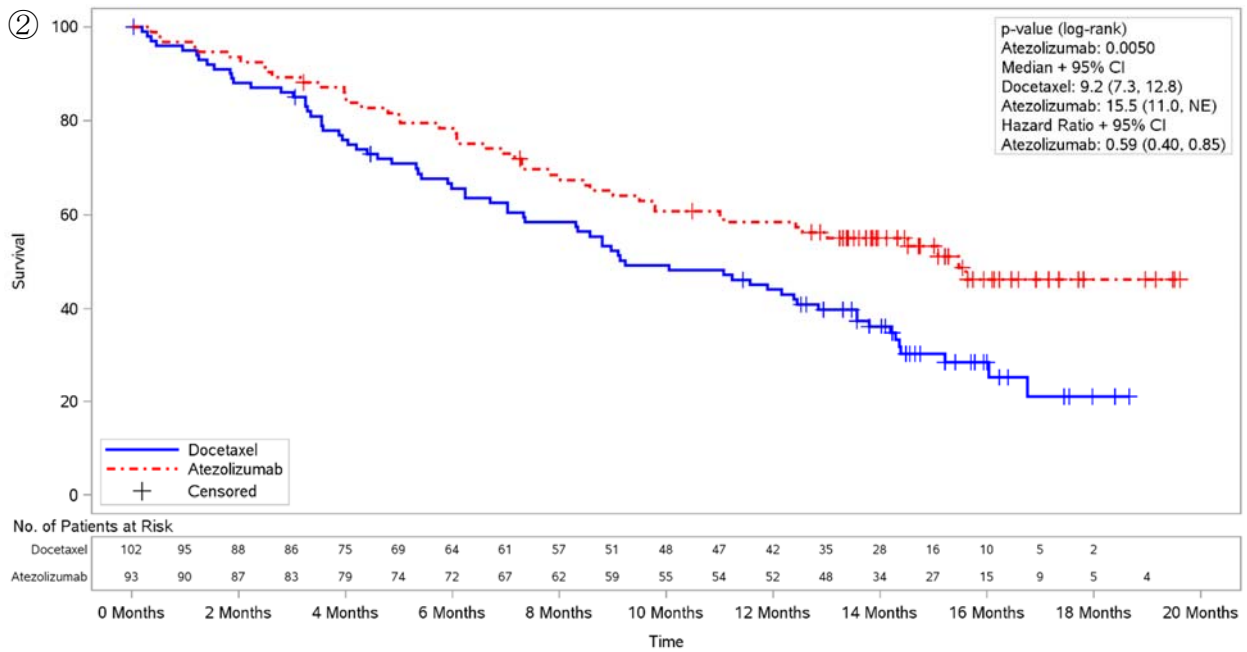
表 21 OS の最終解析結果（最終解析の解析対象集団、2015 年 5 月 8 日データカットオフ）

| | ①TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団 | | ②TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | |
|------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| | 本薬群 | DOC 群 | 本薬群 | DOC 群 |
| 例数 | 50 | 55 | 93 | 102 |
| 死亡数 (%) | 25 (50.0) | 41 (74.5) | 45 (48.4) | 69 (67.6) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 15.1 [8.4, NE] | 7.4 [6.0, 12.5] | 15.5 [11.0, NE] | 9.2 [7.3, 12.8] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.54 [0.33, 0.89] *1 | | 0.59 [0.40, 0.85] *1 | |
| p 値 (両側) | 0.0146*2 | | 0.0050*2 | |

| | ③ITT 集団 | | ④TC 3 又は IC 3 の患者集団 | |
|------------------|----------------------|-----------------|----------------------|------------------|
| | 本薬群 | DOC 群 | 本薬群 | DOC 群 |
| 例数 | 144 | 143 | 24 | 23 |
| 死亡数 (%) | 78 (54.2) | 95 (66.4) | 10 (41.7) | 16 (69.6) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 12.6 [9.7, 16.4] | 9.7 [8.6, 12.0] | 15.5 [9.8, NE] | 11.1 [6.7, 14.4] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.73 [0.53, 0.99] *3 | | 0.49 [0.22, 1.07] *1 | |
| p 値 (両側) | 0.0404*4 | | 0.0684*2 | |

*1：非層別 Cox 回帰、*2：非層別 log-rank 検定、*3：PD-L1 発現（IC 0、IC 1、IC 2、IC 3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*4：PD-L1 発現（IC 0、IC 1、IC 2、IC 3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 log-rank 検定





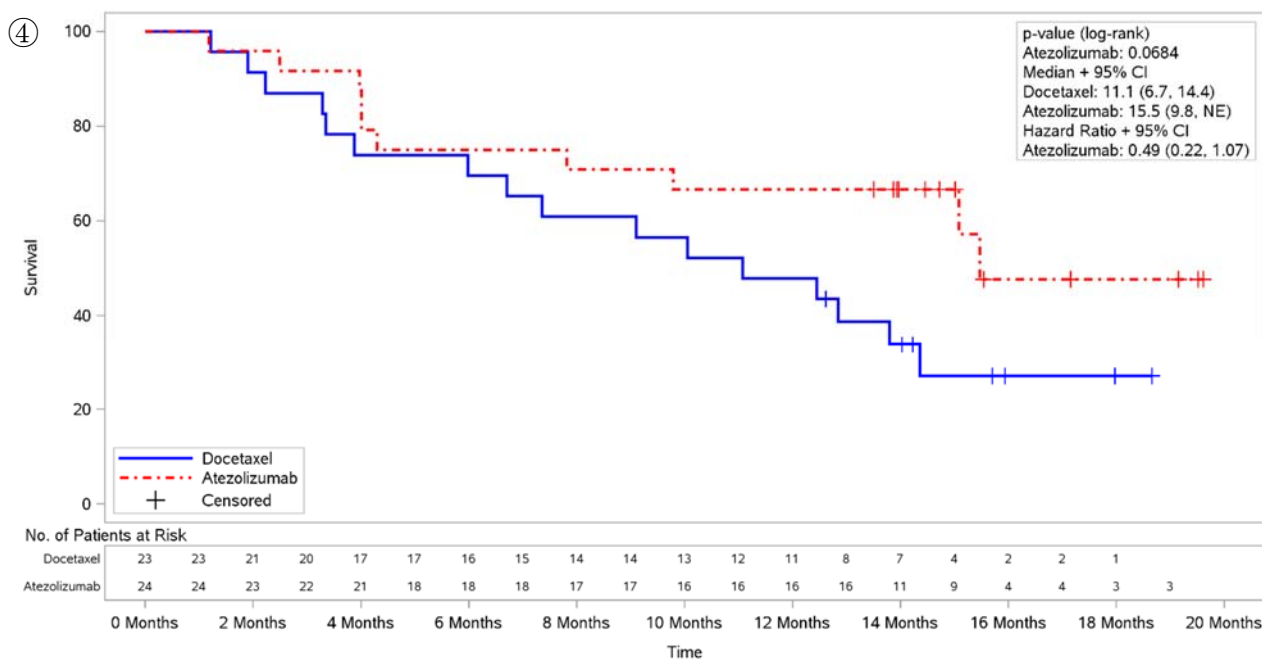


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線

(2015年5月8日データカットオフ、①TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団、②TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、③ITT 集団、④TC 3 又は IC 3 の患者集団)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 16/142 例 (11.3%)、DOC 群 10/135 例 (7.4%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 10 例、DOC 群 5 例) を除く患者の死因は、本薬群で心不全、気胸、塞栓症、潰瘍性出血、肺炎及び肺塞栓症各 1 例、DOC 群で死亡及び敗血症各 2 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例であり、うち、本薬群の心不全 1 例、DOC 群の死亡、敗血症及び呼吸窮迫症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡) 等に基づき、OAK 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群、並びに有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、OAK 試験について、以下のように説明している。

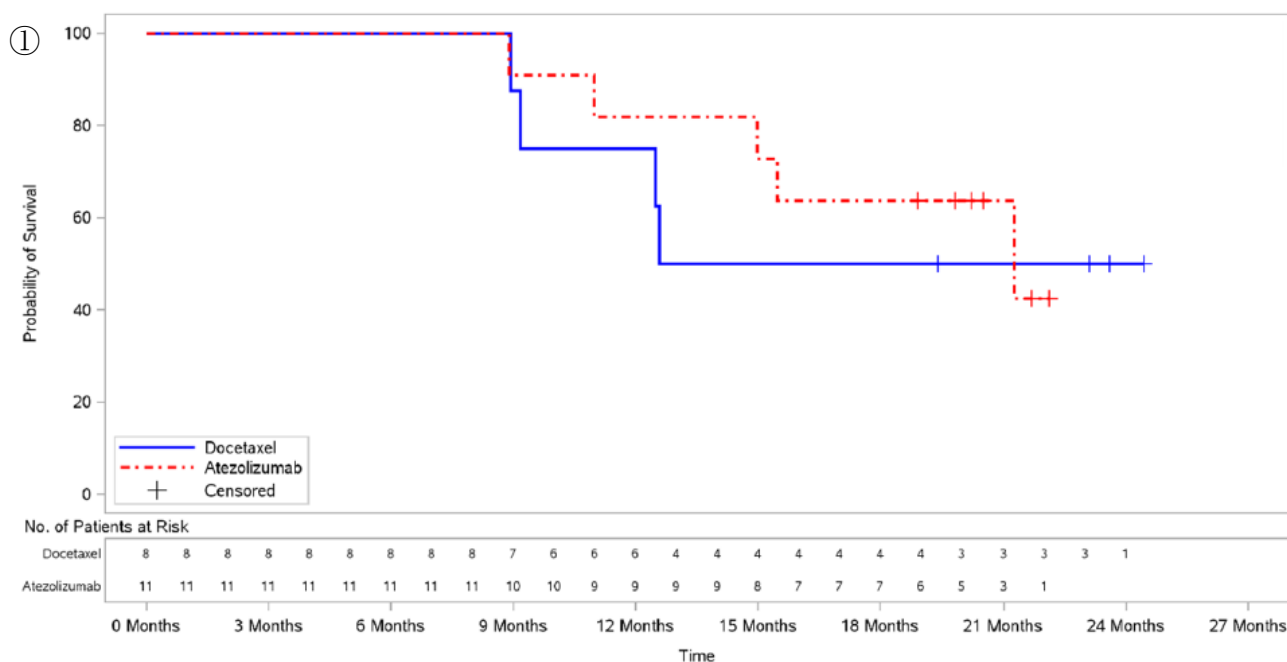
OAK 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2014) 等において、OAK 試験の対象患者に対して、best supportive care と比較して DOC の有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103) 等に基づき、DOC が推奨されていたことから、対照群として DOC を設定した。その結果、OAK 試験において、DOC 群と比較して本薬群で、主要評価項目とされた OS の優越性が検証された (7.1.2.2 参照)。

また、OAK 試験の日本人患者 (主要解析の解析対象集団) における OS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 4 のとおりであった。

表 22 日本人患者における OS の主要解析の結果 (主要解析の解析対象集団、2016 年 7 月 7 日データカットオフ)

| | ①TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | | ②全患者集団 | |
|------------------|-----------------------------|--------------|-------------------|-----------------|
| | 本薬群 | DOC 群 | 本薬群 | DOC 群 |
| 例数 | 11 | 8 | 36 | 28 |
| イベント数 (%) | 5 (45.5) | 4 (50.0) | 17 (47.2) | 17 (60.7) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 21.3 [15.0, NE] | NE [9.2, NE] | 21.3 [11.0, NE] | 17.0 [12.5, NE] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.65 [0.05, 7.94] | | 0.78 [0.36, 1.66] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.7364 | | 0.5110 | |

*1 : PD-L1 発現 (IC 0、IC 1、IC 2、IC 3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : PD-L1 発現 (IC 0、IC 1、IC 2、IC 3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定



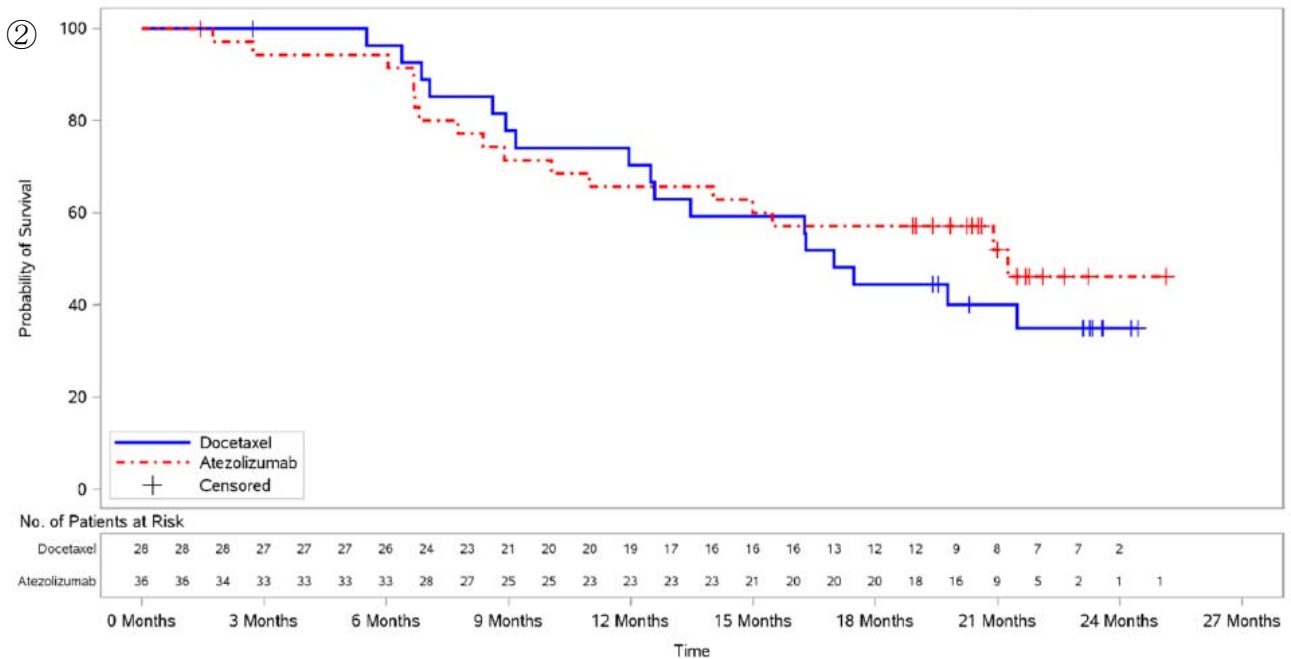


図4 日本人患者におけるOSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(2016年7月7日データカットオフ、①TC 1/2/3又はIC 1/2/3の患者集団、②全患者集団)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、OAK試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- OAK試験の全患者集団において、主要評価項目とされたOSについて、対照群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- OAK試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人患者の部分集団解析結果について試験全体の解析結果と明確に異なるような傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病（特に1型糖尿病）、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の使用は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、OAK試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

OAK試験における、安全性の概要は表23のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (OAK 試験)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|--------------|----------------|
| | 本薬群 609 例 | DOC 群 578 例 |
| 全有害事象 | 573 (94.1) | 555 (96.0) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 237 (38.9) | 324 (56.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 10 (1.6) | 14 (2.4) |
| 重篤な有害事象 | 194 (31.9) | 181 (31.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 46 (7.6) | 108 (18.7) |
| 休薬に至った有害事象 | 151 (24.8) | 116 (20.1) |

OAK 試験において、DOC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、咳嗽（本薬群：141 例（23.2%）、DOC 群：105 例（18.2%）、以下、同順）、筋骨格痛（64 例（10.5%）、25 例（4.3%））及びそう痒症（50 例（8.2%）、18 例（3.1%））であった。なお、DOC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

OAK 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (OAK 試験の本薬群)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|---------------|----------------|
| | 日本人患者 56 例 | 外国人患者 553 例 |
| 全有害事象 | 52 (92.9) | 521 (94.2) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 15 (26.8) | 222 (40.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 10 (1.8) |
| 重篤な有害事象 | 11 (19.6) | 183 (33.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 10 (17.9) | 36 (6.5) |
| 休薬に至った有害事象 | 12 (21.4) | 139 (25.1) |

OAK 試験において、外国人患者と比較して（以下、同様）、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（日本人患者：20 例（35.7%）、外国人患者：88 例（15.9%）、以下、同順）、口内炎（7 例（12.5%）、12 例（2.2%））及び鼻咽頭炎（11 例（19.6%）、20 例（3.6%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（4 例（7.1%）、0 例）であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は髄膜炎（3 例（5.4%）、0 例）であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は髄膜炎（3 例（5.4%）、0 例）であった。なお、日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験の結果から、DOC 群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であったこと等から、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。ただし、DOC 群と比較して本薬群で発現率が高かった事象については、本薬投与時に特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬が投与された日本人の NSCLC 患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった発熱等の発現には注意が必要であり、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に OAK 試験における本薬の安全性の結果を基に、DOC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象及び本薬と同様の作用機序を有する薬剤で注意が必要とされている有害事象等に着眼して検討を行った。

7.R.3.2 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における消化管障害の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 5%以上発現が認められた消化管障害の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 消化管障害 | 303 (49.8) | 25 (4.1) | 326 (56.4) | 43 (7.4) |
| 悪心 | 109 (17.9) | 4 (0.7) | 132 (22.8) | 2 (0.3) |
| 便秘 | 108 (17.7) | 2 (0.3) | 82 (14.2) | 1 (0.2) |
| 下痢 | 94 (15.4) | 4 (0.7) | 141 (24.4) | 11 (1.9) |
| 嘔吐 | 74 (12.2) | 2 (0.3) | 63 (10.9) | 5 (0.9) |
| 腹痛 | 20 (3.3) | 1 (0.2) | 38 (6.6) | 5 (0.9) |
| 口内炎 | 19 (3.1) | 1 (0.2) | 63 (10.9) | 11 (1.9) |

OAK 試験において、死亡に至った消化管障害は、本薬群で認められず、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 下部消化管出血 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は、本薬群で 17/609 例 (2.8% : 悪心及び下腹部痛各 2 例、下痢、嘔吐、腹痛、大腸炎、亜イレウス、小腸閉塞、上腹部痛、嚥下障害、びらん性胃炎、メレナ、食道閉塞症、腸閉塞、変色便、便秘及び膵炎各 1 例 (重複あり))、DOC 群で 27/578 例 (4.7% : 下痢 7 例、嘔吐 6 例、腹痛 4 例、大腸炎 2 例、悪心、亜イレウス、小腸閉塞、上腹部痛、嚥下障害、イレウス、下部消化管出血、血便排泄、口内炎、十二指腸穿孔、上部消化管出血、食道静脈瘤出血、食道瘻及び腸管脱各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 3 例 (0.5% : 腸閉塞、上腹部痛、悪心及び大腸炎各 1 例 (重複あり)) 及び DOC 群の 16 例 (2.8% : 下痢 6 例、嘔吐 3 例、大腸炎 2 例、イレウス、上部消化管出血、十二指腸穿孔、嚥下障害、腹痛、口内炎及び食道静脈瘤出血各 1 例 (重複あり)) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は、本薬群では認められず、DOC 群で 7/578 例 (1.2% : 胃炎、下部消化管出血、小腸閉塞、上部消化管出血、食道静脈瘤出血、腹痛及び嚥下障害各 1 例) に認められた。休薬に至った消化管障害は、本薬群で 15/609 例 (2.5% : 下痢 5 例、口内炎 2 例、嘔吐、びらん性胃炎、メレナ、亜イレウス、大腸炎、腸閉塞、膵炎、鼠径ヘルニア及び齧歯各 1 例 (重複あり))、DOC 群で 5/578 例 (0.9% : 下痢、嘔吐、十二指腸穿孔、食道瘻、大腸穿孔及び腹部不快感各 1 例 (重複あり)) に認められた。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な大腸炎及び下痢を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な大腸炎及び下痢を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-----|-------|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 大腸炎 | 2 | 79 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 2 | 117 | なし | 回復 |
| BIRCH 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 大腸炎 | 3 | 196 | あり | 回復 |
| | | | | 大腸炎 | 3 | 230 | あり | 回復 |
| | 8 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 3 | 26 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 2 | 43 | なし | 回復 |
| | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 大腸炎 | 3 | 88 | あり | 回復 |
| | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 2 | 133 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 3 | 62 | あり | 回復 |
| | 7 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 大腸炎 | 3 | 33 | あり | 回復 |
| FIR 試験 | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 1 | 26 | なし | 回復 |
| | 4 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 2 | 46 | あり | 未回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 2 | 69 | あり | 回復 |
| POPLAR 試験 | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 大腸炎 | 2 | 21 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 下痢 | 3 | 14 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 6 | 男 | 10 mg/kg Q3W | 大腸炎 | 3 | 292 | あり | 回復 |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、OAK 試験以外では MedDRA ver.18.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められていること等から、本薬投与に際して消化管障害の発現に注意が必要である。また、消化管障害のうち、大腸炎及び下痢については、OAK 試験等において重篤な有害事象の発現が認められていること、並びに本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められていることから、本薬の投与に際して特に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 皮膚障害について

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA HLTG の「表皮及び皮膚異常」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における皮膚障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 1%以上の皮膚障害の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 皮膚障害 | 159 (26.1) | 12 (2.0) | 120 (20.8) | 1 (0.2) |
| 発疹 | 59 (9.7) | 2 (0.3) | 49 (8.5) | 0 |
| そう痒症 | 50 (8.2) | 3 (0.5) | 18 (3.1) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 27 (4.4) | 0 | 34 (5.9) | 1 (0.2) |
| 紅斑 | 13 (2.1) | 0 | 11 (1.9) | 0 |
| 斑状丘疹状皮膚疹 | 9 (1.5) | 1 (0.2) | 5 (0.9) | 0 |
| 湿疹 | 7 (1.1) | 0 | 3 (0.5) | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬群で 5/609

例 (0.8% : そう痒症、水疱性皮膚炎、全身性そう痒症、発疹及び類天疱瘡各 1 例) に認められ、DOC 群では認められず、うち、本薬群の 4 例 (0.7% : 水疱性皮膚炎、全身性そう痒症、発疹及び類天疱瘡各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は、本薬群で 4/609 例 (0.7% : 水疱性皮膚炎 2 例、多形紅斑及び類天疱瘡各 1 例) に認められ、DOC 群では認められなかった。休薬に至った皮膚障害は、本薬群で 10/609 例 (1.6% : そう痒症 4 例、発疹 3 例、多形紅斑及び斑状丘疹状皮膚各 2 例、水疱性皮膚炎、膿疱性皮膚疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎、皮膚硬結及び薬疹各 1 例 (重複あり))、DOC 群で 3/578 例 (0.5% : 発疹、注入部位発疹及び皮膚反応各 1 例) に認められた。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により多形紅斑、類天疱瘡、TEN 及び SJS を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 多形紅斑、類天疱瘡、TEN 及び SJS を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 2 | 非重篤 | 108 | あり | 未回復 |
| | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 2 | 非重篤 | 10 | あり | 回復 |
| | | | | 多形紅斑 | 3 | 非重篤 | 40 | あり | 回復 |
| BIRCH 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 類天疱瘡 | 3 | 重篤 | 347 | あり | 回復 |
| | 4 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 1 | 非重篤 | 191 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 7 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 1 | 非重篤 | 221 | あり | 未回復 |
| JO28944 試験 | 6 | 男 | 15 mg/kg Q3W | 多形紅斑 | 2 | 非重篤 | 4 | あり | 回復 |
| 試験 | 4 | 女 | 10 mg/kg Q3W | 多形紅斑 | 1 | 非重篤 | 6 | あり | 回復 |
| | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | TEN | 3 | 重篤 | 249 | あり | 回復 |
| 試験 | 7 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | TEN | 5 | 重篤 | 198 | あり | 死亡 |
| | 6 | 男 | 800 mg/body Q2W | SJS | 3 | 重篤 | 30 | あり | 未回復 |
| 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 2 | 非重篤 | 11 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 3 | 重篤 | 11 | あり | 回復 |
| | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 3 | 重篤 | 10 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 3 | 重篤 | 6 | あり | 回復 |
| 試験 | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | TEN | 4 | 重篤 | 189 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 3 | 重篤 | 295 | あり | 回復 |
| | 4 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 3 | 重篤 | 247 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 多形紅斑 | 4 | 重篤 | 53 | あり | 未回復 |

*: OAK 試験では MedDRA ver.19.0、BIRCH 試験及び PCD4989g 試験では MedDRA ver.18.0、JO28944 試験では MedDRA ver.16.1、上記以外の臨床試験では MedDRA ver.20.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬投与により多形紅斑等の重篤な皮膚障害が認められていることから、本薬投与に際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「非感染性肝炎 (狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害 (狭域)」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (狭域)」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における肝機能障害の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 肝機能障害の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 肝機能障害 | 67 (11.0) | 18 (3.0) | 22 (3.8) | 5 (0.9) |
| AST 増加 | 38 (6.2) | 5 (0.8) | 12 (2.1) | 2 (0.3) |
| ALT 増加 | 35 (5.7) | 6 (1.0) | 14 (2.4) | 2 (0.3) |
| GGT 増加 | 7 (1.1) | 3 (0.5) | 2 (0.3) | 1 (0.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 7 (1.1) | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 肝機能異常 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 腹水 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 肝炎 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 肝臓痛 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝病変 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 急性肝炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪肝 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物性肝障害 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 急性肝不全 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 食道静脈瘤 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、本薬群で 5/609 例 (0.8% : 肝炎 2 例、急性肝炎、薬物性肝障害、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (重複あり))、DOC 群で 2/578 例 (0.3% : 食道静脈瘤出血及び急性肝不全各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 5 例 (0.8% : 肝炎 2 例、急性肝炎、薬物性肝障害、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (重複あり)) 及び DOC 群の 1 例 (0.2% : 食道静脈瘤出血 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、本薬群で 5/609 例 (0.8% : AST 増加及び肝炎各 2 例、ALT 増加及び薬物性肝障害各 1 例 (重複あり))、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 食道静脈瘤出血 1 例) に認められた。休薬に至った肝機能障害は、本薬群で 10/609 例 (1.6% : AST 増加及び ALT 増加各 5 例、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇及び GGT 増加各 2 例、急性肝炎 1 例 (重複あり))、DOC 群で 2/578 例 (0.3% : AST 増加及び血中ビリルビン増加各 2 例、ALT 増加 1 例 (重複あり)) に認められた。

なお、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は、OAK 試験の本薬群において 1 例 (0.2%) に認められた。当該患者において、本薬投与開始 83 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害 (AST : ULN の 3 倍超、ALT : ULN の 3 倍超、総ビリルビン : ULN の 2 倍超) が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の投与は中止され、174 日目に肝機能に関する臨床検査値は基準値まで回復した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験において、本薬投与による重篤な肝機能障害が認められていることから、本薬投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 神経障害について

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として、MedDRA SMQ の「ギラン・バレー症候群（狭域）」及び「末梢性ニューロパチー（狭域）」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における神経障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 神経障害の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 神経障害 | 39 (6.4) | 5 (0.8) | 112 (19.4) | 11 (1.9) |
| 末梢性ニューロパチー | 24 (3.9) | 0 | 65 (11.2) | 7 (1.2) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 6 (1.0) | 0 | 43 (7.4) | 5 (0.9) |
| 神経痛 | 5 (0.8) | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 0 |
| ギラン・バレー症候群 | 3 (0.5) | 3 (0.5) | 0 | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った神経障害は認められなかった。重篤な神経障害は、本薬群で 4/609 例 (0.7% : ギラン・バレー症候群 2 例、神経痛及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例) に認められ、DOC 群で認められず、うち、本薬群の 2 例 (0.3% : ギラン・バレー症候群 2 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った神経障害は、本薬群で認められず、DOC 群で 14/578 例 (2.4% : 末梢性ニューロパチー 10 例、末梢性感覚ニューロパチー 4 例) に認められた。休薬に至った神経障害は、本薬群で 2/609 例 (0.3% : 末梢性ニューロパチー及びギラン・バレー症候群各 1 例)、DOC 群で 4/578 例 (0.7% : 末梢性感覚ニューロパチー 3 例、末梢性ニューロパチー 1 例) に認められた。

また、OAK 試験の本薬群において、重篤な神経障害を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤な神経障害を発現した患者一覧 (OAK 試験の本薬群)

| 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT (MedDRA ver.19.0) | Grade | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|----|----|------------------|-------------------------|-------|--------------|--------------|-----|
| 5 | 男 | 1,200mg/body Q3W | 末梢性感覚ニューロパチー | 2 | 90 | なし | 未回復 |
| 5 | 男 | 1,200mg/body Q3W | ギラン・バレー症候群 | 3 | 212 | あり | 回復 |
| 7 | 女 | 1,200mg/body Q3W | 神経痛 | 3 | 6 | なし | 未回復 |
| 6 | 男 | 1,200mg/body Q3W | ギラン・バレー症候群 | 3 | 20 | あり | 未回復 |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験において、本薬投与によりギラン・バレー症候群等の重篤な神経障害が認められていることから、本薬投与に際して神経障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における神経障害の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 内分泌機能障害について

申請者は、本薬投与による内分泌機能障害 (①甲状腺機能障害、②副腎機能障害、③下垂体機能障害及び④糖尿病) について、それぞれ以下のように説明している。

①甲状腺機能障害：

甲状腺機能障害として、MedDRA SMQ の「甲状腺機能亢進症（広域）」及び「甲状腺機能低下症（広域）」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における甲状腺機能障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 甲状腺機能障害の発現状況（OAK 試験）

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 甲状腺機能障害 | 34 (5.6) | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 18 (3.0) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 7 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 6 (1.0) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 眼球突出症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌性眼症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った甲状腺機能障害及び重篤な甲状腺機能障害は認められなかった。休薬に至った甲状腺機能障害は、本薬群で 5/609 例（0.8%：甲状腺機能低下症 4 例、内分泌性眼症 1 例）に認められ、DOC 群では認められなかった。投与中止に至った甲状腺機能障害は、いずれの群においても認められなかった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な甲状腺機能障害を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な甲状腺機能障害を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT (MedDRA ver.18.0) | Grade | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-------------------------|-------|--------------|--------------|-----|
| BIRCH 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 甲状腺機能低下症 | 3 | 236 | あり | 回復 |
| | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 甲状腺機能低下症 | 3 | 217 | あり | 回復 |
| FIR 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 急性甲状腺炎 | 2 | 43 | あり | 未回復 |
| | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 甲状腺機能低下症 | 2 | 337 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 7 | 女 | 20 mg/kg Q 3W | 甲状腺機能低下症 | 2 | 130 | あり | 回復 |

②副腎機能障害：

副腎機能障害として、MedDRA PT の「ACTH 刺激試験異常」、「アジソン病」、「副腎アンドロゲン欠乏」、「副腎萎縮」、「副腎機能不全」、「新生児副腎機能不全」、「副腎抑制」、「副腎炎」、「急性副腎皮質機能不全」、「新生児副腎皮質不全」、「副腎皮質刺激ホルモン欠損症」、「副腎性器症候群」、「尿中アルドステロン異常」、「尿中アルドステロン減少」、「無下垂体症」、「副腎生検異常」、「血中アルドステロン異常」、「血中アルドステロン減少」、「血中コルチコステロン異常」、「血中コルチコステロン減少」、「血中コルチコトロピン異常」、「血中コルチコトロピン減少」、「血中コルチコトロピン増加」、「血中コルチゾール異常」、「血中コルチゾール減少」、「コルチコトロピン放出ホルモン刺激試験」、「尿中遊離コルチゾール減少」、「デキサメタゾン抑制試験」、「デキサメタゾン抑制試験陽性」、「グルココルチコイド欠乏症」、「グルココルチコイド異常」、「グルココルチコイド減少」、「尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常」、「尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少」、「低アルドステロン症」、「視床下部—下垂体—副腎系抑制」、「ミネラルコルチコイド欠乏症」、「原発性副腎機能不全」、「副腎スキャン異常」、「続発性副腎皮質機能不全」、

「ステロイド離脱症候群」、「トリプル A 症候群」、「尿中コルチゾール/クレアチニン比異常」及び「尿中コルチゾール/クレアチニン比減少」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により副腎機能障害を発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 副腎機能障害を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-----------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 副腎機能不全 | 2 | 非重篤 | 407 | なし | 未回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 副腎機能不全 | 2 | 非重篤 | 96 | あり | 回復 |
| BIRCH 試験 | 4 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 原発性副腎機能不全 | 1 | 非重篤 | 174 | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 副腎機能不全 | 1 | 重篤 | 2 | なし | 未回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 副腎機能不全 | 2 | 重篤 | 158 | あり | 未回復 |
| PCD4989g 試験 | 7 | 男 | 15 mg/kg Q3W | 副腎機能不全 | 3 | 重篤 | 13 | なし | 回復 |
| | 4 | 女 | 15 mg/kg Q3W | 副腎機能不全 | 3 | 非重篤 | 5 | あり | 未回復 |
| | 8 | 女 | 15 mg/kg Q3W | 副腎機能不全 | 2 | 非重篤 | 205 | あり | 回復 |
| | 7 | 男 | 20 mg/kg Q3W | 副腎機能不全 | 2 | 非重篤 | 183 | あり | 未回復 |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、OAK 試験以外では MedDRA ver.18.0

③下垂体機能障害：

下垂体機能障害として、MedDRA HLT の「視床下部及び下垂体障害 NEC」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により下垂体機能障害を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 下垂体機能障害を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|------------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 下垂体炎 | 2 | 非重篤 | 418 | あり | 未回復 |
| PCD4989g 試験 | 7 | 女 | 15 mg/kg Q3W | 下垂体炎 | 3 | 重篤 | 273 | あり | 未回復 |
| | | | | 視床下部一下垂体障害 | 1 | 重篤 | 328 | あり | 未回復 |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、PCD4989g 試験では MedDRA ver.18.0

④糖尿病：

糖尿病として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における糖尿病の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 糖尿病の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 糖尿病 | 20 (3.3) | 7 (1.1) | 32 (5.5) | 7 (1.2) |
| 高血糖 | 18 (3.0) | 7 (1.1) | 26 (4.5) | 5 (0.9) |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 |
| 1 型糖尿病 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った糖尿病は認められなかった。重篤な糖尿病は、本薬群で 3/609 例

(0.5% : 高血糖 3 例) に認められ、DOC 群では認められず、うち、本薬群の 1/609 例 (0.2% : 高血糖 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った糖尿病は、本薬群で 2/609 例 (0.3% : 高血糖 2 例)、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 糖尿病 1 例) に認められた。投与中止に至った糖尿病は、いずれの群においても認められなかった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な糖尿病又は 1 型糖尿病を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な糖尿病又は 1 型糖尿病を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|--------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 高血糖 | 4 | 重篤 | 153 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 高血糖 | 3 | 重篤 | 124 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 高血糖 | 4 | 重篤 | 64 | あり | 回復 |
| | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 1 型糖尿病 | 1 | 非重篤 | 不明 | あり | 未回復 |
| BIRCH 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 1 型糖尿病 | 3 | 非重篤 | 50 | あり | 回復 |
| FIR 試験 | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 糖尿病 | 3 | 重篤 | 106 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 7 | 女 | 15 mg/kg Q3W | 糖尿病 | 3 | 重篤 | 198 | あり | 回復 |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、FIR 試験及び PCD4989g 試験では MedDRA ver.18.0

さらに、上記以外の本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない 1 型糖尿病が 3 例報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により重篤な甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害及び糖尿病が認められていることから、本薬投与に際して当該有害事象の発現に注意が必要である。また、1 型糖尿病については、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められ、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において重篤な有害事象が複数認められていることから、本薬投与に際して特に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該有害事象の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (狭義)」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における ILD の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 ILD の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| ILD | 14 (2.3) | 5 (0.8) | 4 (0.7) | 2 (0.3) |
| 肺臓炎 | 6 (1.0) | 4 (0.7) | 4 (0.7) | 2 (0.3) |
| ILD | 3 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 肺浸潤 | 2 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 放射線性肺臓炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 細気管支炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、本薬群で 7/609 例 (1.1% : 肺臓炎 6 例及び ILD 1 例)、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 肺臓炎 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、本薬群で 3/609 例 (0.5% : 肺臓炎、ILD 及び肺浸潤各 1 例)、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 肺臓炎 1 例) に認められた。休薬に至った ILD は、本薬群で 5/609 例 (0.8% : 肺浸潤及び肺臓炎各 2 例、放射線性肺臓炎 1 例)、DOC 群で 1/578 例 (0.2% : 肺臓炎 1 例) に認められた。

OAK 試験の本薬群における ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、96 (6~526) 日であった。また、OAK 試験の本薬群において、重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な ILD を発現した患者一覧 (OAK 試験の本薬群)

| 年齢 | 性別 | PT (MedDRA ver.19.0) | Grade | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|----|----|-------------------------|-------|--------------|--------------|-----|
| 5 | 女 | 肺臓炎 | 2 | 526 | あり | 回復 |
| 6 | 男 | 肺臓炎 | 3 | 345 | あり | 回復 |
| 5 | 女 | 肺臓炎 | 3 | 31 | あり | 回復 |
| 6 | 男 | 肺臓炎 | 2 | 6 | あり | 回復 |
| 6 | 男 | 肺臓炎 | 3 | 7 | あり | 回復 |
| 6 | 男 | ILD | 2 | 126 | あり | 回復 |
| 6 | 男 | 肺臓炎 | 3 | 194 | あり | 未回復 |

さらに、本薬の臨床試験において、本薬投与により死亡に至った ILD を発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 死亡に至った ILD を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 |
|----------|----|----|-------------------|-----|--------------|--------------|
| BIRCH 試験 | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 15 | なし |
| 試験 | 6 | 男 | 不明 | 肺臓炎 | 131 | あり |
| 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 248 | あり |
| 試験 | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 15 | あり |
| 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 2 | なし |
| 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | ILD | 177 | あり |
| 試験 | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 20 | あり |
| 試験 | 5 | 女 | 不明 | 肺臓炎 | 148 | なし |
| 試験 | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | ILD | 55 | あり |
| 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 肺臓炎 | 60 | あり |
| 試験 | 7 | 女 | 不明 | 肺臓炎 | 30 | あり |
| 試験 | 3 | 男 | 不明 | 肺臓炎 | 61 | あり |

* : BIRCH 試験では MedDRA ver.18.0、BIRCH 試験以外では MedDRA ver.20.0

また、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により死亡に至った ILD が 2 例報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験において、本薬投与により ILD が発現し、重篤な ILD も認められていることから、本薬投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況、及び本薬を投与する際には、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は継続的に ILD の発現に注意し、ILD が疑われる臨床症状等が発現した場合には、適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、臨床試験において設定された ILD が発現した際の本薬の休薬等の対応についても、添付

文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 IRR について

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR を示す有害事象として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」、並びに MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「過敏症」及び「薬物過敏症」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における IRR の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 IRR の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| IRR | 12 (2.0) | 2 (0.3) | 22 (3.8) | 4 (0.7) |
| 過敏症 | 6 (1.0) | 1 (0.2) | 11 (1.9) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 5 (0.8) | 1 (0.2) | 6 (1.0) | 1 (0.2) |
| 薬物過敏症 | 3 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 2 (0.3) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |

OAK 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は本薬群で 3/609 例 (0.5% : 過敏症 3 例、注入に伴う反応 1 例 (重複あり)) に認められ、DOC 群では認められず、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った IRR は本薬群で 3/609 例 (0.5% : 過敏症 2 例、注入に伴う反応 1 例)、DOC 群で 5/578 例 (0.9% : 薬物過敏症 3 例、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応各 1 例) に認められた。休薬に至った IRR は、本薬群で 6/609 例 (1.0% : 注入に伴う反応 5 例、過敏症 1 例)、DOC 群で 6/578 例 (1.0% : 注入に伴う反応及び過敏症各 3 例) に認められた。

また、本薬群において IRR の初回発現時期の中央値 (範囲) は、43.0 日 (21~242 日) であった。

なお、OAK 試験では、本薬の投与中に IRR が発現した場合の、本薬の投与速度の調節及び中止基準等が設定されており、当該内容については、資材等を用いて情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験において、本薬投与による重篤な IRR が認められていることから、本薬投与に際して IRR の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における IRR の発現状況及び発現時の本薬の投与速度の調節等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 脳炎・髄膜炎について

申請者は、本薬投与による脳炎・髄膜炎について、以下のように説明している。

脳炎・髄膜炎を示す有害事象として、MedDRA SMQ の「非感染性脳炎（狭域）」及び「非感染性髄膜炎（狭域）」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における脳炎・髄膜炎の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 脳炎・髄膜炎の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 脳炎・髄膜炎 | 5 (0.8) | 3 (0.5) | 0 | 0 |
| 髄膜炎 | 3 (0.5) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 脳炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 羞明 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

投与中止に至った脳炎・髄膜炎は、本薬群で 4/609 例 (0.7%：髄膜炎 3 例、脳炎 1 例) に認められ、DOC 群では認められなかった。休薬に至った脳炎・髄膜炎は、いずれの群においても認められなかった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により脳炎・髄膜炎を発現した患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 脳炎・髄膜炎を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-----|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 羞明 | 1 | 非重篤 | 20 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 髄膜炎 | 3 | 重篤 | 15 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 髄膜炎 | 2 | 重篤 | 16 | あり | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 脳炎 | 3 | 重篤 | 14 | あり | 回復 |
| | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 髄膜炎 | 4 | 重篤 | 15 | あり | 回復 |
| BIRCH 試験 | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 脳炎 | 3 | 重篤 | 16 | なし | 回復 |
| FIR 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 羞明 | 1 | 非重篤 | 1 | あり | 未回復 |
| PCD4989g 試験 | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 羞明 | 2 | 非重篤 | 74 | なし | 回復 |
| | 7 | 女 | 10 mg/kg Q3W | 羞明 | 1 | 非重篤 | 379 | なし | 回復 |
| | 3 | 男 | 15 mg/kg Q3W | 羞明 | 1 | 非重篤 | 60 | なし | 未回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 髄膜炎 | 3 | 重篤 | 16 | あり | 回復 |

*：OAK 試験では MedDRA ver.19.0、OAK 試験以外では MedDRA ver.18.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験において、本薬投与により重篤な脳炎・髄膜炎が認められていることから、本薬投与に際して脳炎・髄膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳炎・髄膜炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10 膝炎について

申請者は、本薬投与による膝炎について、以下のように説明している。

膝炎として、MedDRA SMQ の「急性膝炎 (狭域)」及び MedDRA PT の「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「自己免疫性膝炎」、「リパーゼ異常」及び「リパーゼ増加」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により膝炎を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。

表 44 膵炎を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|---------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 膵炎 | 3 | 重篤 | 353 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 急性膵炎 | 3 | 重篤 | 30 | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | リパーゼ増加 | 3 | 非重篤 | 8 | なし | 回復 |
| BIRCH 試験 | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 膵炎 | 3 | 重篤 | 331 | あり | 回復 |
| | | | | 膵炎 | 1 | 非重篤 | 384 | あり | 未回復 |
| | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | リパーゼ増加 | 2 | 非重篤 | 78 | あり | 未回復 |
| | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | アミラーゼ増加 | 3 | 非重篤 | 168 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 6 | 男 | 15 mg/kg Q3W | アミラーゼ増加 | 2 | 非重篤 | 169 | なし | 回復 |
| | 6 | 女 | 15 mg/kg Q3W | リパーゼ増加 | 3 | 非重篤 | 14 | なし | 未回復 |
| | 8 | 女 | 15 mg/kg Q3W | アミラーゼ増加 | 3 | 非重篤 | 315 | あり | 未回復 |
| リパーゼ増加 | | | | 3 | 非重篤 | 275 | あり | 未回復 | |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、BIRCH 試験及び PCD4989g 試験では MedDRA ver.18.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により重篤な膵炎が認められていることから、本薬投与に際して膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 腎機能障害について

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害を示す有害事象として、MedDRA HLT の「腎炎 NEC」、「糸球体腎炎及びネフローゼ症候群」、「腎障害 NEC」及び「腎不全及び腎機能障害」に該当する事象を集計した。

OAK 試験における腎機能障害の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 腎機能障害の発現状況 (OAK 試験)

| PT (MedDRA ver.19.0) | 例数 (%) | | | |
|-------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 腎機能障害 | 12 (2.0) | 4 (0.7) | 11 (1.9) | 4 (0.7) |
| 急性腎障害 | 7 (1.1) | 2 (0.3) | 7 (1.2) | 2 (0.3) |
| 腎不全 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 慢性腎臓病 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 体液貯留 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

OAK 試験において、死亡に至った腎機能障害は、本薬群で 1/609 例 (0.2% : 腎不全 1 例) に認められ、DOC 群で認められず、本薬群の 1/609 例 (0.2% : 腎不全 1 例) は治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った腎機能障害は、本薬群で 2/609 例 (0.3% : 腎不全及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎各 1 例) に認められ、DOC 群では認められなかった。休薬に至った腎機能障害は、本薬群では認められず、DOC 群で 2/578 例 (0.3% : 急性腎障害 2 例) に認められた。

OAK 試験の本薬群において、重篤な腎機能障害を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 重篤な腎機能障害を発現した患者一覧 (OAK 試験の本薬群)

| 年齢 | 性別 | PT (MedDRA ver.19.0) | Grade | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|----|----|-------------------------|-------|--------------|--------------|-----|
| 6 | 男 | 急性腎障害 | 3 | 43 | なし | 回復 |
| 7 | 男 | 急性腎障害 | 4 | 41 | あり | 未回復 |
| 5 | 男 | 腎不全 | 5 | 18 | なし | 死亡 |
| 6 | 男 | ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 | 3 | 400 | あり | 回復 |

さらに、上記以外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な尿細管間質性腎炎が 6 例報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により重篤な腎機能障害が認められており、死亡例も認められていることから、本薬投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要である。また、尿細管間質性腎炎については、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められ、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において重篤な有害事象の発現が複数認められていることから、本薬投与に際して特に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.12 筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症について

申請者は、本薬投与による筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症について、以下のように説明している。

筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症として、MedDRA HLT の「筋感染及び炎症」、「筋肉の自己免疫障害」及び MedDRA PT の「横紋筋融解症」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症を発現した患者の詳細は表 47 のとおりであった。

表 47 筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-----------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 6 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | 横紋筋融解症 | 4 | 重篤 | 53 | あり | 回復 |
| | 5 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | リウマチ性多発筋痛 | 2 | 非重篤 | 65 | あり | 不明 |
| BIRCH 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 横紋筋融解症 | 1 | 非重篤 | 155 | あり | 回復 |
| | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 皮膚筋炎 | 3 | 重篤 | 75 | あり | 回復 |
| FIR 試験 | 7 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | リウマチ性多発筋痛 | 2 | 非重篤 | 176 | あり | 回復 |
| | | | | リウマチ性多発筋痛 | 1 | 非重篤 | 205 | あり | 未回復 |
| PCD4989g 試験 | 5 | 男 | 20 mg/kg Q3W | 筋炎 | 2 | 非重篤 | 262 | あり | 回復 |
| | | | | 筋炎 | 1 | 非重篤 | 295 | あり | 回復 |

* : OAK 試験では MedDRA ver.19.0、OAK 試験以外では MedDRA ver.18.0

また、上記以外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な筋炎（多発筋炎含む）、皮膚筋炎及び横紋筋融解症が、それぞれ 6 例、1 例及び 3 例報告された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により重篤な筋炎、皮膚筋炎及び横紋筋融解症が認められていること、

本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められていることから、本薬投与に際して当該有害事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該有害事象の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.13 重症筋無力症について

申請者は、本薬投与による重症筋無力症について、以下のように説明している。

重症筋無力症として、MedDRA HLT の「重症筋無力症及びその関連症状」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重症筋無力症を発現した患者の詳細は表 48 のとおりであった。

表 48 重症筋無力症を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT (MedDRA ver.18.0) | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|--------------|-------------------------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| PCD4989g 試験 | 6 | 男 | 15 mg/kg Q3W | 重症筋無力症 | 2 | 重篤 | 36 | あり | 未回復 |

また、上記以外の臨床試験及び海外の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が 6 例報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により重篤な重症筋無力症が認められていること、並びに本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な重症筋無力症の発現が認められていることから、本薬投与に際して重症筋無力症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重症筋無力症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.14 その他

申請者は、本薬の作用機序及び類薬における有害事象の発現状況から、本薬の投与により発現が想定される①溶血性貧血、②免疫性血小板減少性紫斑病、③心筋炎及び④移植臓器拒絶反応について、それぞれ以下のように説明している。

①溶血性貧血：

溶血性貧血として、MedDRA SMQ の「溶血性障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により溶血性貧血を発現した患者の詳細は表 49 のとおりであった。

表 49 溶血性貧血を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 本薬の用法・用量 | PT* | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-------------|----|----|-------------------|-----------|-------|-----|--------------|--------------|-----|
| OAK 試験 | 8 | 女 | 1,200 mg/body Q3W | ヘモグロビン尿 | 1 | 非重篤 | 295 | なし | 未回復 |
| BIRCH 試験 | 6 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 溶血 | 4 | 重篤 | 36 | あり | 未回復 |
| POPLAR 試験 | 5 | 男 | 1,200 mg/body Q3W | 溶血 | 3 | 非重篤 | 12 | あり | 回復 |
| | | | | 溶血 | 2 | 非重篤 | 49 | あり | 回復 |
| PCD4989g 試験 | 5 | 女 | 10 mg/kg Q3W | ハプトグロビン減少 | 1 | 非重篤 | 15 | あり | 未回復 |

*：OAK 試験では MedDRA ver.19.0、OAK 試験以外では MedDRA ver.18.0

また、上記以外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な自己免疫性溶血性貧血が5例報告された。

②免疫性血小板減少性紫斑病：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により免疫性血小板減少性紫斑病を発現した患者の詳細は表50のとおりであった。

表50 免疫性血小板減少性紫斑病を発現した患者一覧

| 試験名 | 年齢 | 性別 | 原疾患 | 本薬の用法・用量 | Grade | 重篤性 | 発現時期 (日目) | 本薬との 因果関係 | 転帰 |
|-----|----|----|-----|-------------------|-------|-----|--------------|--------------|----|
| 試験 | 4 | 女 | 卵巣癌 | 1,200 mg/body Q3W | 4 | 重篤 | 14 | あり | 回復 |

③心筋炎：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心筋炎が6例報告された。

④移植臓器拒絶反応：

現時点において、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、臓器移植歴のある患者に対して本薬を投与した際の移植臓器拒絶反応に関する報告はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①～③について、臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない事象が認められているものの、発現例数が限られていること等から、現時点で得られている情報から本薬投与との関連を明確に結論付けることは困難である。したがって、①～③について、現時点において特別な注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、④について、本薬と同様にPD-L1とPD-1との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブの海外の添付文書において、固形臓器の移植歴のある患者に抗PD-1抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応が認められた旨が注意喚起されているものの、本薬投与後の移植臓器拒絶反応の発現は認められていないことから、本薬との関連について明確に結論付けることは困難である。したがって、④についても、現時点において特別な注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を記載し注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン及び新臨床腫瘍学 改訂第4版（南江堂、2015年）において、NSCLC患者に対する本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.6.2017) :
切除不能な進行・再発のNSCLCに対する二次治療として、本薬は強く推奨される。
- 米国 NCI PDQ (2017年3月31日版) :
OAK試験の結果、DOC群と比較して本薬群でOSの延長が認められた。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) :
➤ 臨床試験においてNSCLC患者に対する本薬の一定の有効性が認められた。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

OAK試験の結果等から、本薬は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、OAK試験における組織型別の本薬の有効性及び安全性の結果は、表51及び52のとおりであり、組織型により本薬の有効性及び安全性に明確な差異はないことから、組織型にかかわらず、本薬の有効性が期待できると考える。

表51 組織型別の有効性 (OAK試験、2016年7月7日データカットオフ)

| 組織型 | 投与群 | 例数 | OS | |
|--------|------|-----|---------------------|-------------------|
| | | | 中央値 [95%CI] (カ月) | ハザード比* [95%CI] |
| 非扁平上皮癌 | 本薬群 | 313 | 15.6 [13.3, 17.6] | 0.73 [0.60, 0.89] |
| | DOC群 | 315 | 11.2 [9.3, 12.6] | |
| 扁平上皮癌 | 本薬群 | 112 | 8.9 [7.4, 12.8] | 0.73 [0.54, 0.98] |
| | DOC群 | 110 | 7.7 [6.3, 8.9] | |

*: 非層別Cox回帰

表52 組織型別の安全性の概要 (OAK試験)

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | 非扁平上皮癌 | | 扁平上皮癌 | |
| | 本薬群 449 例 | DOC 群 422 例 | 本薬群 160 例 | DOC 群 156 例 |
| 全有害事象 | 427 (95.1) | 406 (96.2) | 146 (91.3) | 149 (95.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 167 (37.2) | 234 (55.5) | 70 (43.8) | 90 (57.7) |
| 死亡に至った有害事象 | 3 (0.7) | 8 (1.9) | 7 (4.4) | 6 (3.8) |
| 重篤な有害事象 | 134 (29.8) | 120 (28.4) | 60 (37.5) | 61 (39.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 31 (6.9) | 81 (19.2) | 15 (9.4) | 27 (17.3) |
| 休薬に至った有害事象 | 113 (25.2) | 87 (20.6) | 38 (23.8) | 29 (18.6) |

以上より、申請効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。ただし、化学療法歴のない患者、及び術後補助療法の対象となる患者に対して本薬の有効性及び安全性が検証された臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。加えて、OAK試験の対象患者に関する情報を適切に周知する必要があると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起する。

なお、本薬の投与対象となる白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬と同様にPD-L1とPD-1との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブが既に承認されているが、本薬とニボルマブ又はペムブロリズマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点で本薬との使い分けは不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、OAK試験の対象患者が、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する患者であったことを添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒト PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OAK試験では、Ventana社の「anti-PD-L1 (SP142)」を用いて腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況について、下記の①及び②の検討を行った。

① 有効性：

PD-L1の発現状況別のOSは表53並びに図5、6及び7のとおりであった(2016年7月7日データカットオフ)。TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団及び TC 0 かつ IC 0 の患者集団において、本薬群がDOC群を上回る結果であったこと等から、PD-L1の発現状況がOSに関する本

薬の最適な効果予測因子であるとは結論付けられず、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 53 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性 (OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ)

| PD-L1 | 投与群 | 例数 | OS | | 交互作用の p 値 | |
|----------------------|-----|-----|---------------------|-------------------|-----------|--------|
| | | | 中央値 [95%CI] (カ月) | ハザード比* [95%CI] | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 180 | 12.6 [9.6, 15.2] | 0.78 [0.61, 1.01] | 0.8454 | |
| | DOC | 199 | 8.9 [7.7, 11.5] | | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 241 | 15.7 [12.6, 18.0] | 0.74 [0.58, 0.93] | | |
| | DOC | 222 | 10.3 [8.8, 12.0] | | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 290 | 12.7 [10.0, 15.0] | 0.79 [0.64, 0.96] | | 0.4479 |
| | DOC | 284 | 9.2 [8.2, 11.1] | | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 129 | 16.3 [13.3, 20.1] | 0.67 [0.49, 0.92] | | |
| | DOC | 136 | 10.8 [8.8, 12.7] | | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 348 | 12.6 [10.2, 14.2] | 0.83 [0.69, 1.00] | 0.0031 | |
| | DOC | 356 | 9.8 [8.6, 11.8] | | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 72 | 20.5 [17.5, NE] | 0.43 [0.27, 0.69] | | |
| | DOC | 65 | 8.9 [5.6, 11.6] | | | |

* : PD-L1 発現 (IC 0、IC 1、IC 2、IC 3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰

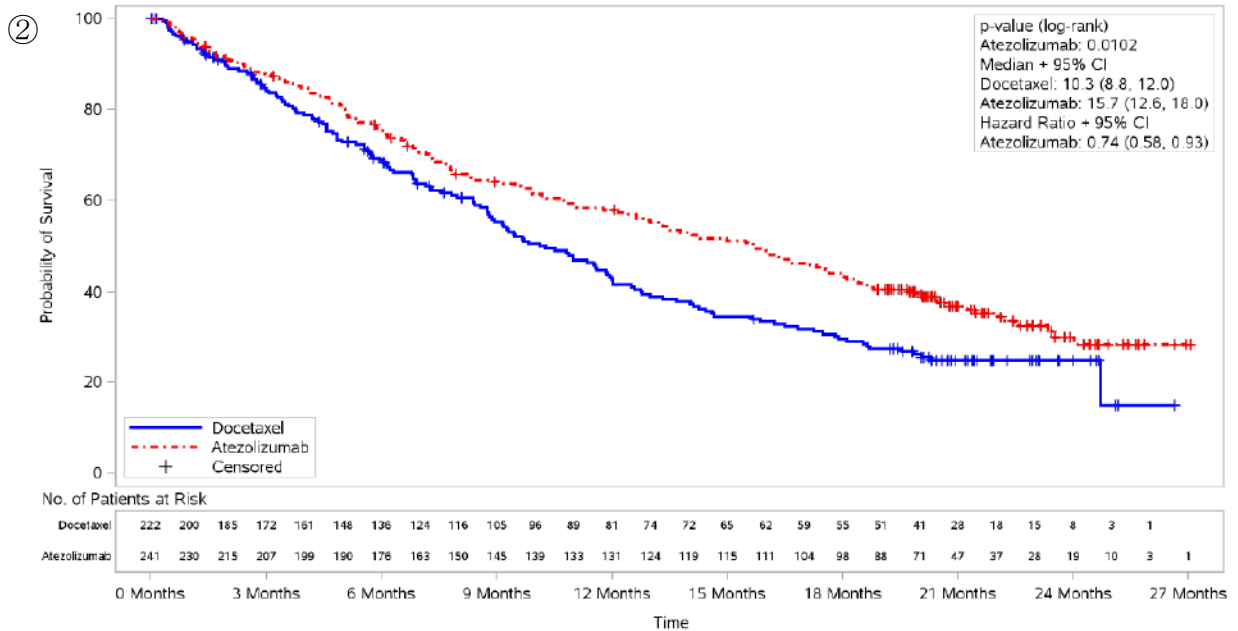
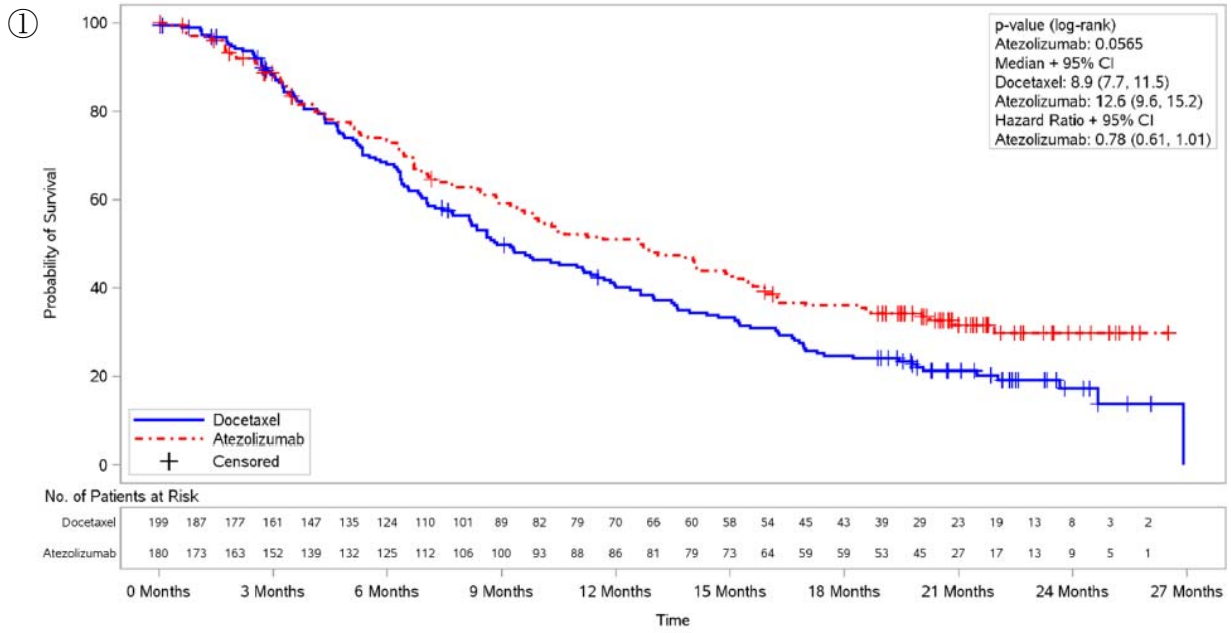


図5 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線
 (①TC 0かつIC 0の患者集団、②TC 1/2/3 又は IC 1/2/3の患者集団)

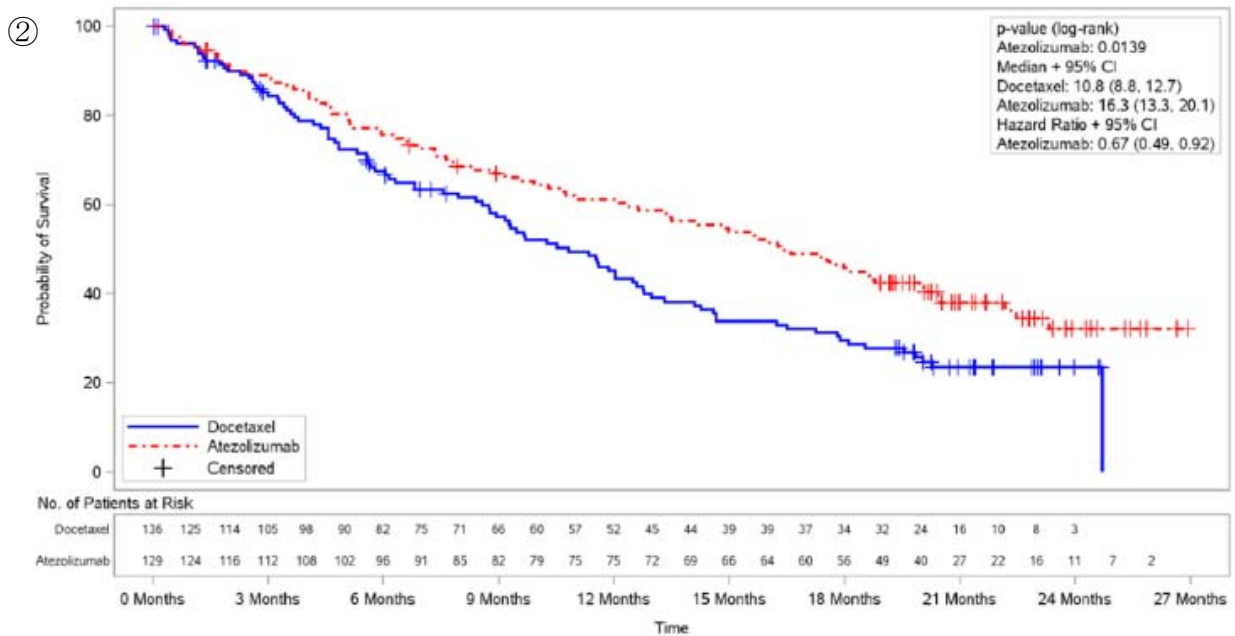
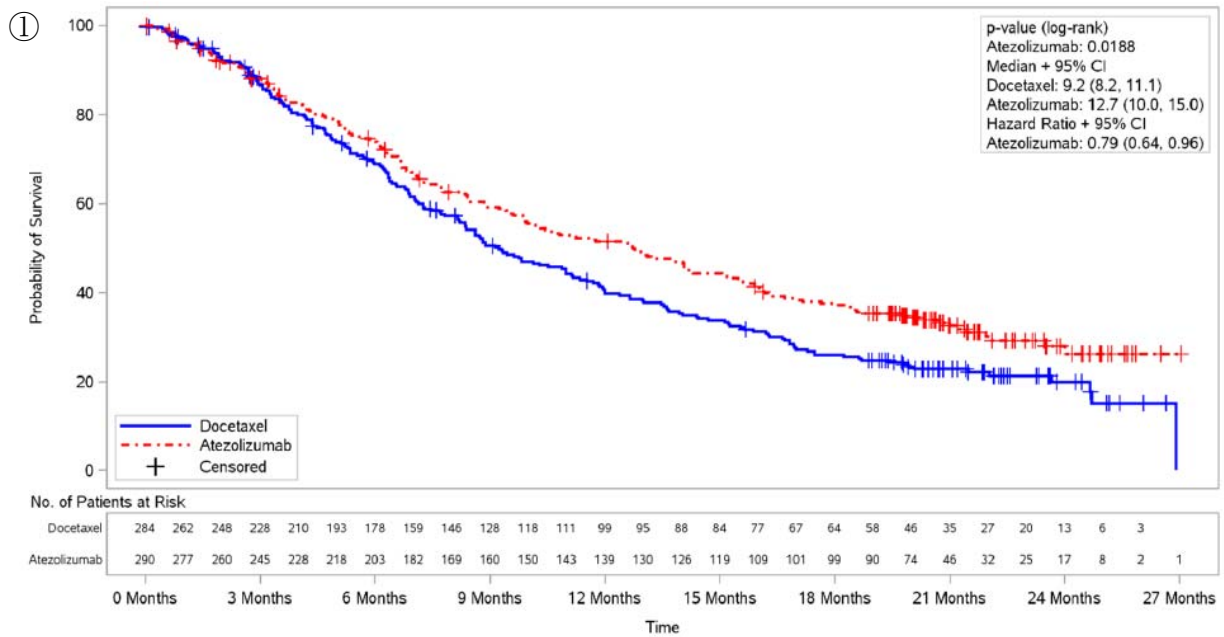


図6 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線
 (①TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団、②TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団)

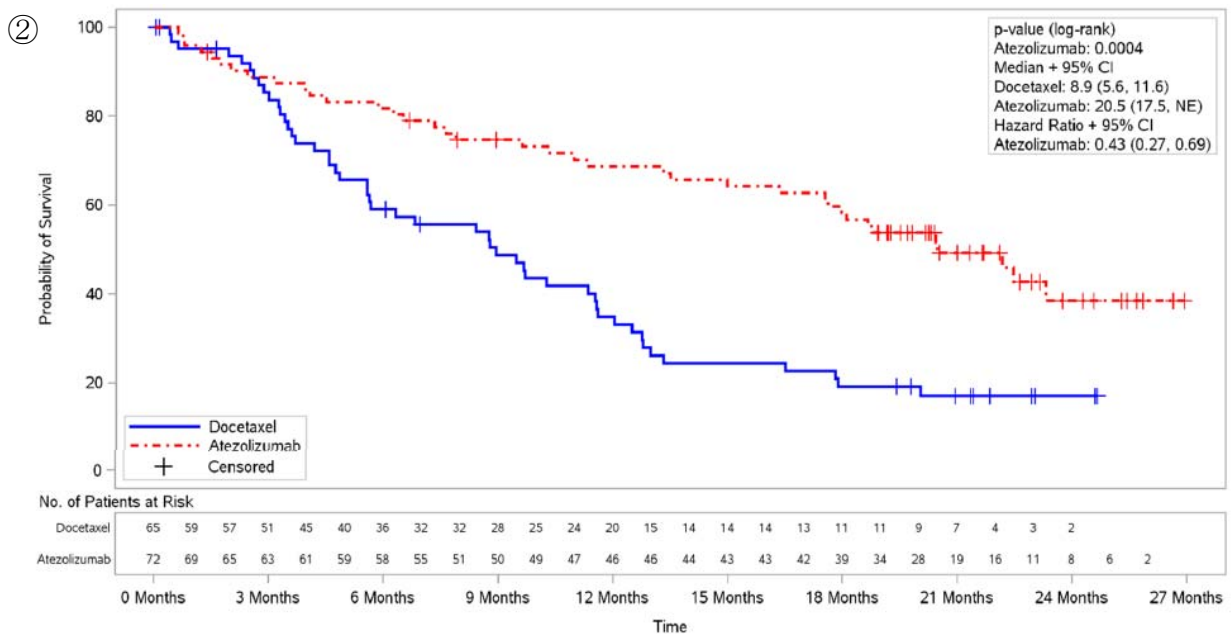
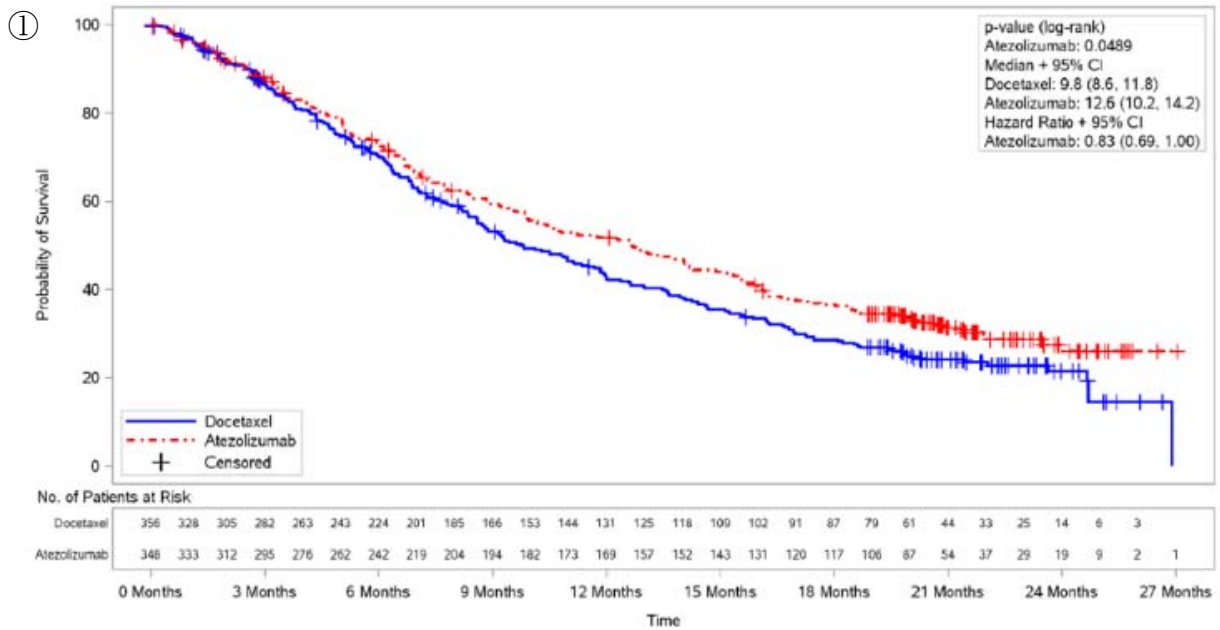


図7 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線
 (①TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、②TC 3 又は IC 3 の患者集団)

さらに、PD-L1の発現状況及び組織型別の有効性は、表54のとおりであった。

非扁平上皮癌及び扁平上皮癌のいずれの組織型においても、TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団及び TC 0 かつ IC 0 の患者集団で、本薬群が DOC 群を上回る結果であったこと等から、組織型及びPD-L1の発現状況がOSに関する本薬の最適な効果予測因子であるとは結論付けられず、組織型及びPD-L1の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 54 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性 (OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ)

| PD-L1 | 投与群 | 例数 | OS | | 交互作用の p 値 | |
|----------------------|-----|-----|---------------------|-------------------|-----------|--------|
| | | | 中央値 [95%CI] (カ月) | ハザード比* [95%CI] | | |
| 非扁平上皮癌 | | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 140 | 14.0 [10.1, 15.9] | 0.75 [0.57, 1.00] | 0.8364 | |
| | DOC | 150 | 11.2 [8.6, 13.5] | | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 171 | 17.6 [14.2, 20.4] | 0.72 [0.55, 0.95] | | |
| | DOC | 162 | 11.3 [9.3, 13.0] | | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 221 | 14.1 [11.7, 16.3] | 0.79 [0.62, 1.00] | | 0.2447 |
| | DOC | 212 | 11.3 [8.9, 13.5] | | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 89 | 18.7 [15.5, NE] | 0.61 [0.42, 0.88] | | |
| | DOC | 99 | 11.3 [8.8, 13.0] | | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 262 | 14.2 [12.1, 16.1] | 0.83 [0.67, 1.03] | 0.0017 | |
| | DOC | 265 | 11.9 [9.8, 13.9] | | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 49 | 22.5 [18.0, NE] | 0.35 [0.21, 0.61] | | |
| | DOC | 47 | 8.7 [4.7, 11.3] | | | |
| 扁平上皮癌 | | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 40 | 7.6 [4.4, 12.9] | 0.82 [0.51, 1.32] | | 0.7207 |
| | DOC | 49 | 7.1 [6.0, 8.6] | | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 70 | 9.9 [7.6, 15.5] | 0.71 [0.48, 1.06] | | |
| | DOC | 60 | 8.7 [6.2, 10.9] | | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 69 | 7.8 [6.7, 11.2] | 0.76 [0.52, 1.11] | 0.9299 | |
| | DOC | 72 | 7.3 [6.3, 8.6] | | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 40 | 10.4 [7.6, 17.5] | 0.76 [0.45, 1.29] | | |
| | DOC | 37 | 9.7 [5.6, 17.2] | | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 86 | 7.8 [6.9, 10.6] | 0.79 [0.57, 1.11] | | 0.4902 |
| | DOC | 91 | 7.5 [6.3, 8.7] | | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 23 | 17.5 [7.9, 23.3] | 0.57 [0.27, 1.20] | | |
| | DOC | 18 | 11.6 [5.6, 16.5] | | | |

* : 非層別 Cox 回帰

② 安全性 :

PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 55 のとおりであり、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表55 PD-L1の発現状況別の安全性の概要 (OAK試験)

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| | TC 0 かつ IC 0 の患者集団 | | TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 258 例 | DOC 群 256 例 | 本薬群 345 例 | DOC 群 319 例 |
| 全有害事象 | 242 (93.8) | 246 (96.1) | 325 (94.2) | 306 (95.9) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 100 (38.8) | 146 (57.0) | 134 (38.8) | 176 (55.2) |
| 死亡に至った有害事象 | 6 (2.3) | 7 (2.7) | 3 (0.9) | 7 (2.2) |
| 重篤な有害事象 | 71 (27.5) | 83 (32.4) | 120 (34.8) | 98 (30.7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 18 (7.0) | 52 (20.3) | 27 (7.8) | 56 (17.6) |
| 休薬に至った有害事象 | 48 (18.6) | 57 (22.3) | 102 (29.6) | 59 (18.5) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団 | | TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 433 例 | DOC 群 402 例 | 本薬群 168 例 | DOC 群 173 例 |
| 全有害事象 | 402 (92.8) | 387 (96.3) | 163 (97.0) | 165 (95.4) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 171 (39.5) | 226 (56.2) | 62 (36.9) | 96 (55.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 7 (1.6) | 11 (2.7) | 2 (1.2) | 3 (1.7) |
| 重篤な有害事象 | 140 (32.3) | 125 (31.1) | 51 (30.4) | 56 (32.4) |
| 投与中止に至った有害事象 | 30 (6.9) | 79 (19.7) | 14 (8.3) | 29 (16.8) |
| 休薬に至った有害事象 | 99 (22.9) | 83 (20.6) | 51 (30.4) | 33 (19.1) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|----------------------------|----------------|--------------------|---------------|
| | TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団 | | TC 3 又は IC 3 の患者集団 | |
| | 本薬群 513 例 | DOC 群 494 例 | 本薬群 89 例 | DOC 群 81 例 |
| 全有害事象 | 482 (94.0) | 476 (96.4) | 85 (95.5) | 76 (93.8) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 204 (39.8) | 277 (56.1) | 29 (32.6) | 46 (56.8) |
| 死亡に至った有害事象 | 8 (1.6) | 12 (2.4) | 1 (1.1) | 2 (2.5) |
| 重篤な有害事象 | 169 (32.9) | 147 (29.8) | 22 (24.7) | 34 (42.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 36 (7.0) | 92 (18.6) | 9 (10.1) | 15 (18.5) |
| 休薬に至った有害事象 | 122 (23.8) | 103 (20.9) | 27 (30.3) | 13 (16.0) |

さらに、PD-L1 の発現状況及び組織型別の安全性は、表 56 及び 57 のとおりであり、非扁平上皮癌、扁平上皮癌患者別でも、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表56 PD-L1の発現状況別の安全性の概要 (OAK試験、非扁平上皮癌)

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| | TC 0 かつ IC 0 の患者集団 | | TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 198 例 | DOC 群 190 例 | 本薬群 248 例 | DOC 群 230 例 |
| 全有害事象 | 186 (93.9) | 182 (95.8) | 238 (96.0) | 222 (96.5) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 74 (37.4) | 107 (56.3) | 92 (37.1) | 125 (54.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (0.5) | 6 (3.2) | 2 (0.8) | 2 (0.9) |
| 重篤な有害事象 | 50 (25.3) | 54 (28.4) | 83 (33.5) | 66 (28.7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 11 (5.6) | 40 (21.1) | 20 (8.1) | 41 (17.8) |
| 休薬に至った有害事象 | 38 (19.2) | 38 (20.0) | 74 (29.8) | 49 (21.3) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団 | | TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 326 例 | DOC 群 291 例 | 本薬群 119 例 | DOC 群 129 例 |
| 全有害事象 | 307 (94.2) | 280 (96.2) | 116 (97.5) | 124 (96.1) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 122 (37.4) | 162 (55.7) | 43 (36.1) | 70 (54.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 2 (0.6) | 7 (2.4) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| 重篤な有害事象 | 96 (29.4) | 82 (28.2) | 37 (31.1) | 38 (29.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 20 (6.1) | 59 (20.3) | 11 (9.2) | 22 (17.1) |
| 休薬に至った有害事象 | 77 (23.6) | 60 (20.6) | 35 (29.4) | 27 (20.9) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|----------------------------|----------------|--------------------|---------------|
| | TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団 | | TC 3 又は IC 3 の患者集団 | |
| | 本薬群 384 例 | DOC 群 360 例 | 本薬群 61 例 | DOC 群 60 例 |
| 全有害事象 | 366 (95.3) | 346 (96.1) | 57 (93.4) | 58 (96.7) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 149 (38.8) | 199 (55.3) | 16 (26.2) | 34 (56.7) |
| 死亡に至った有害事象 | 3 (0.8) | 7 (1.9) | 0 | 1 (1.7) |
| 重篤な有害事象 | 119 (31.0) | 96 (26.7) | 14 (23.0) | 24 (40.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 25 (6.5) | 71 (19.7) | 6 (9.8) | 9 (15.0) |
| 休薬に至った有害事象 | 91 (23.7) | 77 (21.4) | 20 (32.8) | 10 (16.7) |

表57 PD-L1の発現状況別の安全性の概要 (OAK試験、扁平上皮癌)

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|--------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | TC 0 かつ IC 0 の患者集団 | | TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 60 例 | DOC 群 66 例 | 本薬群 97 例 | DOC 群 89 例 |
| 全有害事象 | 56 (93.3) | 64 (97.0) | 87 (89.7) | 84 (94.4) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 26 (43.3) | 39 (59.1) | 42 (43.3) | 51 (57.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 5 (8.3) | 1 (1.5) | 1 (1.0) | 5 (5.6) |
| 重篤な有害事象 | 21 (35.0) | 29 (43.9) | 37 (38.1) | 32 (36.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 7 (11.7) | 12 (18.2) | 7 (7.2) | 15 (16.9) |
| 休薬に至った有害事象 | 10 (16.7) | 19 (28.8) | 28 (28.9) | 10 (11.2) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|------------------------|----------------|------------------------|---------------|
| | TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団 | | TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団 | |
| | 本薬群 107 例 | DOC 群 111 例 | 本薬群 49 例 | DOC 群 44 例 |
| 全有害事象 | 95 (88.8) | 107 (96.4) | 47 (95.9) | 41 (93.2) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 49 (45.8) | 64 (57.7) | 19 (38.8) | 26 (59.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 5 (4.7) | 4 (3.6) | 1 (2.0) | 2 (4.5) |
| 重篤な有害事象 | 44 (41.1) | 43 (38.7) | 14 (28.6) | 18 (40.9) |
| 投与中止に至った有害事象 | 10 (9.3) | 20 (18.0) | 3 (6.1) | 7 (15.9) |
| 休薬に至った有害事象 | 22 (20.6) | 23 (20.7) | 16 (32.7) | 6 (13.6) |

| | 例数 (%) | | | |
|-----------------|----------------------|----------------|--------------|---------------|
| | TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | | TC 3 又は IC 3 | |
| | 本薬群 129 例 | DOC 群 134 例 | 本薬群 28 例 | DOC 群 21 例 |
| 全有害事象 | 116 (89.9) | 130 (97.0) | 27 (96.4) | 18 (85.7) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 55 (42.6) | 78 (58.2) | 13 (46.4) | 12 (57.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 5 (3.9) | 5 (3.7) | 1 (3.6) | 1 (4.8) |
| 重篤な有害事象 | 50 (38.8) | 51 (38.1) | 8 (28.6) | 10 (47.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 11 (8.5) | 21 (15.7) | 3 (10.7) | 6 (28.6) |
| 休薬に至った有害事象 | 31 (24.0) | 26 (19.4) | 7 (25.0) | 3 (14.3) |

上記①及び②の検討結果から、PD-L1の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承したが、本薬はPD-L1に対する抗体医薬品であること等から、上記のPD-L1の発現状況別の臨床試験成績について資材等を用いて医療現場に情報提供するとともに、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200 mgを3週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法について。
- 点滴時間について。
 - 本薬の初回投与時は投与時間を60分に設定すること。
 - 初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間を30分にできること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第I相試験（PCD4989g試験）において、本薬0.03～20 mg/kgをQ3Wで投与した際の安全性が確認された。また、抗アテゾリズマブ抗体が陰性の患者と比較して、陽性の患者では血清中本薬濃度が低値を示す傾向が認められた（6.R.1参照）ものの、15又は20 mg/kg群では抗アテゾリズマブ抗体の有無により本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった。加えて、15 mg/kg群と20 mg/kg群の間で本薬の C_{min} ¹⁷⁾に明確な差異はないと考えたことから、本薬の推奨投与量を15 mg/kgをQ3Wと設定した。

その後、体重換算用量での投与と比較して固定用量での投与では、薬剤の調製時の人為的な事故の発生リスクを軽減できることに加え、薬剤の余剰による廃棄が生じない等の臨床的な利点があると考え、PPKモデル¹⁸⁾を利用した予備的な検討結果を考慮し、OAK試験では本薬1,200 mg/bodyをQ3Wで投与することと設定した。その結果、切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、OAK試験に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。なお、国内第I相試験（JO28944試験）において、本薬10又は20 mg/kgをQ3Wで投与した結果、いずれの用量においてもDLTの発現が認められず、日本人患者においても20 mg/kgまでの忍容性が確認された。

また、本薬の投与時間については、OAK試験の設定に基づき、初回は60分で点滴静注すること、及び初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間を30分にできる旨を用法・用量に関連す

¹⁷⁾ 4回目投与前における本薬の C_{min} （平均値±標準偏差）は、15及び20 mg/kg群において、それぞれ145±66.1及び185±68.4 µg/mLであった。

¹⁸⁾ 海外第I相試験（PCD4989g試験）で得られた本薬のPKデータ（162例、1,326測定時点）に基づき構築された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。

る使用上の注意の項において注意喚起する。さらに、NSCLC 患者に対して本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の点滴時間については、OAK 試験において設定されていた内容を用法・用量で明確にすることが適切であることから、用法・用量については、「通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

OAK 試験では、本薬の休薬・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、当該基準について、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OAK 試験では、休薬・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたこと、及び本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、当該基準を参考にした下記の目安を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節等の基準*1

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|------------|--|--|
| ILD等の呼吸器障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上及び再発性の場合 | 本薬を中止する。 |
| 肝機能障害 | AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍の増加が5日を超えて継続する場合 | 左記の基準以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 | 本薬を中止する。 |
| 大腸炎/下痢 | Grade 2又は3の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | Grade 4の場合 | 本薬を中止する。 |
| 内分泌障害 | <ul style="list-style-type: none"> • 症候性の甲状腺機能低下症 • 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1 mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症 • Grade 2以上の副腎機能不全 • Grade 3以上の高血糖 | 左記の状態が回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も副腎機能不全がGrade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| 眼障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を中止する。 |
| IRR | Grade 1の場合 | 投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。 |
| | Grade 2の場合 | 投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を直ちに中止する。 |
| 肺炎 | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 • Grade 2又は3の免疫関連*2の肺炎 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | Grade 4の免疫関連*2の肺炎又は再発性の肺炎 | 本薬を中止する。 |
| 皮膚毒性 | Grade 3の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | Grade 4の場合 | 本薬を中止する。 |
| 神経障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を中止する。 |

*1：GradeはNCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる、*2：自己免疫の関与が否定できないもの

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。なお、本調査においては、本薬の作用機序を考慮し、本薬の投与により発現する副作用のうち、担当医が過度の免疫反応に起因して発現したと考える事象についてのみ情報収集する予定である。

本調査の安全性検討事項については、OAK 試験等における有害事象の発現状況、本薬の作用機序等を考慮し、肺臓炎、肝炎、大腸炎、膵炎、内分泌障害（糖尿病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全及び下垂体炎）、神経障害（重症筋無力症及びギラン・バレー症候群）、髄膜脳炎、心筋炎、筋炎、眼の炎症、腎炎、重度の皮膚障害、血管炎及び自己免疫性溶血性貧血を設定した。

調査予定症例数については、安全性検討事項に設定した各事象の OAK 試験における発現率等を考慮し、1,000 例と設定した。

観察期間については、安全性検討事項として設定する事象の大部分は OAK 試験において、本薬投与開始後 1 年以内に認められたことに加え、1 年以降に発現率が増加傾向を示す事象は認められなかったことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者における本薬の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、担当医が過度の免疫反応に起因して発現したと考える事象に限定せずすべての安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「5.5.2 胚・胎児発生への影響及び妊婦への投与について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、ILD、肝機能障害、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）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、IRR、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用を設定する必要があると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験 (JO28944 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、コホート 1 で発疹及び頭痛各 2 例であった。

重篤な有害事象は、コホート 1 で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 でインフルエンザ様疾患 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（BIRCH 試験）

有害事象は、コホート 1 で 127/139 例（91.4%）、コホート 2 で 246/267 例（92.1%）、コホート 3 で 244/253 例（96.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 79/139 例（56.8%）、コホート 2 で 169/267 例（63.3%）、コホート 3 で 174/253 例（68.8%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver. 18.0) | 例数 (%) | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | コホート 1 139 例 | | コホート 2 267 例 | | コホート 3 253 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 127 (91.4) | 58 (41.7) | 246 (92.1) | 108 (40.4) | 244 (96.4) | 105 (41.5) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | | | |
| 疲労 | 45 (32.4) | 3 (2.2) | 74 (27.7) | 7 (2.6) | 84 (33.2) | 5 (2.0) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 悪心 | 26 (18.7) | 3 (2.2) | 61 (22.8) | 4 (1.5) | 54 (21.3) | 3 (1.2) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | | | |
| 咳嗽 | 33 (23.7) | 0 | 45 (16.9) | 3 (1.1) | 66 (26.1) | 2 (0.8) |
| 呼吸困難 | 36 (25.9) | 5 (3.6) | 42 (15.7) | 9 (3.4) | 65 (25.7) | 14 (5.5) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 32 (23.0) | 0 | 47 (17.6) | 3 (1.1) | 69 (27.3) | 3 (1.2) |

重篤な有害事象は、コホート 1 で 43/139 例（30.9%）、コホート 2 で 96/267 例（36.0%）、コホート 3 で 94/253 例（37.2%）に認められた。各コホートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で肺炎及び呼吸困難各 3 例（2.2%）、コホート 2 で肺臓炎及び発熱各 8 例（3.0%）、肺炎 7 例（2.6%）、高カルシウム血症 5 例（1.9%）、呼吸困難及び嘔吐各 4 例（1.5%）、悪心及び肺感染各 3 例（1.1%）、コホート 3 で肺炎 12 例（4.7%）、呼吸困難 11 例（4.3%）、発熱 7 例（2.8%）、肺臓炎 5 例（2.0%）、喀血 4 例（1.6%）、嘔吐、脳血管発作及び貧血各 3 例（1.2%）であった。このうち、コホート 2 の肺臓炎 5 例、発熱及び悪心各 2 例、呼吸困難、嘔吐及び高カルシウム血症各 1 例、コホート 3 の肺臓炎及び発熱各 3 例、貧血 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 8/139 例（5.8%）、コホート 2 で 15/267 例（5.6%）、コホート 3 で 11/253 例（4.3%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 2 で肺臓炎 3 例（1.1%）、コホート 3 で肺炎 2 例（0.8%）であった。このうち、コホート 2 の肺臓炎 1 例、コホート 3 の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は、本薬群で 573/609 例（94.1%）、DOC 群で 555/578 例（96.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 390/609 例（64.0%）、DOC 群で 496/578 例（85.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 59 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver. 19.0) | 例数 (%) | | | |
|---------------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 609 例 | | DOC 群 578 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 573 (94.1) | 237 (38.9) | 555 (96.0) | 324 (56.1) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 163 (26.8) | 17 (2.8) | 205 (35.5) | 23 (4.0) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 141 (23.2) | 2 (0.3) | 105 (18.2) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 108 (17.7) | 4 (0.7) | 131 (22.7) | 2 (0.3) |
| 下痢 | 94 (15.4) | 4 (0.7) | 141 (24.4) | 11 (1.9) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 143 (23.5) | 2 (0.3) | 136 (23.5) | 9 (1.6) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 3 (0.5) | 0 | 202 (34.9) | 1 (0.2) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 70 (11.5) | 14 (2.3) | 136 (23.5) | 33 (5.7) |

重篤な有害事象は、本薬群で 194/609 例 (31.9%)、DOC 群で 181/578 例 (31.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 20 例 (3.3%)、呼吸困難及び胸水各 12 例 (2.0%)、発熱及び肺塞栓症各 9 例 (1.5%)、気道感染 8 例 (1.3%)、貧血、喀血、敗血症及び肺臓炎各 5 例 (0.8%)、心嚢液貯留及び骨痛各 4 例 (0.7%)、疲労、下気道感染、気胸、低酸素症、呼吸不全、背部痛、上大静脈症候群、低血圧、過敏症、髄膜炎、高血糖及び股関節部骨折各 3 例 (0.5%)、DOC 群で発熱性好中球減少症 37 例 (6.4%)、肺炎 31 例 (5.4%)、呼吸困難及び発熱各 8 例 (1.4%)、貧血及び下痢各 7 例 (1.2%)、胸水 6 例 (1.0%)、喀血、嘔吐及び好中球数減少各 5 例 (0.9%)、気道感染、疲労、腹痛及び感染各 4 例 (0.7%)、下気道感染、肺感染、慢性閉塞性肺疾患、脱水、急性腎障害、失神、無力症、心房細動及び好中球減少症各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 5 例、発熱、過敏症及び髄膜炎各 3 例、肺炎 2 例、呼吸困難、胸水、気道感染、敗血症、心嚢液貯留、疲労、気胸、低酸素症、上大静脈症候群及び高血糖各 1 例、DOC 群の発熱性好中球減少症 36 例、肺炎 10 例、下痢 6 例、発熱及び好中球数減少各 5 例、貧血 4 例、胸水、肺感染、嘔吐、脱水及び好中球減少症各 3 例、下気道感染、急性腎障害、失神及び無力症各 2 例、呼吸困難、気道感染、疲労、腹痛及び心房細動各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 46/609 例 (7.6%)、DOC 群で 108/578 例 (18.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎及び髄膜炎各 3 例 (0.5%)、DOC 群で疲労 15 例 (2.6%)、錯感覚 11 例 (1.9%)、末梢性ニューロパチー及び無力症各 10 例 (1.7%)、肺炎 7 例 (1.2%)、呼吸困難及び末梢性浮腫各 6 例 (1.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 4 例 (0.7%)、胸水、食欲減退、全身性浮腫及び薬物過敏症各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の髄膜炎 3 例、肺炎 2 例、DOC 群の疲労 14 例、錯感覚 11 例、末梢性ニューロパチー及び無力症各 10 例、肺炎及び末梢性浮腫各 5 例、末梢性感覚ニューロパチー 4 例、食欲減退、全身性浮腫及び薬物過敏症各 3 例、胸水 2 例、呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)

有害事象は、0.01 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、0.03 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、0.1 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、0.3 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、1 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、3 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、10 mg/kg 群で 35/36 例 (97.2%)、15 mg/kg 群で 231/236 例 (97.9%)、20 mg/kg 群で 145/146 例 (99.3%)、1,200 mg/body 群で 43/51 例 (84.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.03 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、0.1 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、0.3 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、1 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、3 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、10 mg/kg 群で 31/36 例 (86.1%)、15 mg/kg 群で 172/236 例 (72.9%)、20 mg/kg 群で 108/146 例 (74.0%)、1,200 mg/body 群で 25/51 例 (49.0%) に認められた。10 mg/kg 群、15 mg/kg 群、20 mg/kg 群又は 1,200 mg/body 群のいずれかで発現率が 25%以上の有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 10 mg/kg 群、15 mg/kg 群、20 mg/kg 群又は 1,200 mg/body 群のいずれかで発現率が 25%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver. 18.0) | 例数 (%) | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | 10 mg/kg 群 36 例 | | 15 mg/kg 群 236 例 | | 20 mg/kg 群 146 例 | | 1,200 mg/body 群 51 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 35 (97.2) | 22 (61.1) | 231 (97.9) | 119 (50.4) | 145 (99.3) | 61 (41.8) | 43 (84.3) | 20 (39.2) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 疲労 | 16 (44.4) | 1 (2.8) | 88 (37.3) | 4 (1.7) | 52 (35.6) | 6 (4.1) | 14 (27.5) | 1 (2.0) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 悪心 | 9 (25.0) | 0 | 51 (21.6) | 2 (0.8) | 44 (30.1) | 2 (1.4) | 13 (25.5) | 1 (2.0) |
| 下痢 | 16 (44.4) | 1 (2.8) | 43 (18.2) | 0 | 30 (20.5) | 0 | 8 (15.7) | 0 |
| 便秘 | 9 (25.0) | 0 | 50 (21.2) | 1 (0.4) | 35 (24.0) | 1 (0.7) | 6 (11.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 10 (27.8) | 0 | 51 (21.6) | 1 (0.4) | 31 (21.2) | 0 | 5 (9.8) | 0 |
| 呼吸困難 | 12 (33.3) | 2 (5.6) | 31 (13.1) | 4 (1.7) | 45 (30.8) | 9 (6.2) | 10 (19.6) | 3 (5.9) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | | | |
| 関節痛 | 9 (25.0) | 1 (2.8) | 30 (12.7) | 0 | 26 (17.8) | 0 | 2 (3.9) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | | | |
| 食欲減退 | 9 (25.0) | 0 | 57 (24.2) | 4 (1.7) | 43 (29.5) | 0 | 12 (23.5) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | | | | | |
| そう痒症 | 9 (25.0) | 0 | 31 (13.1) | 0 | 16 (11.0) | 0 | 5 (9.8) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 頭痛 | 13 (36.1) | 1 (2.8) | 31 (13.1) | 1 (0.4) | 25 (17.1) | 0 | 6 (11.8) | 0 |
| 精神障害 | | | | | | | | |
| 不眠症 | 10 (27.8) | 0 | 25 (10.6) | 1 (0.4) | 20 (13.7) | 0 | 2 (3.9) | 0 |

重篤な有害事象は、0.01 mg/kg 群で 1/1 例 (100%)、10 mg/kg 群で 15/36 例 (41.7%)、15 mg/kg 群で 94/236 例 (39.8%)、20 mg/kg 群で 56/146 例 (38.4%)、1,200 mg/body 群で 16/51 例 (31.4%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg/kg 群で発熱 9 例 (3.8%)、腹痛、尿路感染及び背部痛各 5 例 (2.1%)、呼吸困難、肺炎、疼痛及び敗血症各 4 例 (1.7%)、疲労、低酸素症、急性腎不全、脱水及び腎不全各 3 例 (1.3%)、20 mg/kg 群で呼吸困難 8 例 (5.5%)、発熱、腹痛及び胸水各 4 例 (2.7%)、疲労及び骨痛各 3 例 (2.1%)、1,200 mg/body 群で呼吸困難 4 例 (7.8%) であった。このうち、15 mg/kg 群の発熱 6 例、低酸素症 2 例、肺炎及び尿路感染各 1 例、20 mg/kg 群の呼吸困難 3 例、発熱及び骨痛 2 例、腹痛及び疲労各 1 例、1,200 mg/body 群の呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で 2/36 例 (5.6%)、15 mg/kg 群で 20/236 例 (8.5%)、20 mg/kg 群で 7/146 例 (4.8%)、1,200 mg/body 群で 3/51 例 (5.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認

められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg/kg 群で AST 増加及び ALT 増加各 2 例 (0.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.5 海外第Ⅱ相試験 (FIR 試験)

有害事象は、コホート 1 で 31/31 例 (100%)、コホート 2 で 92/93 例 (98.9%)、コホート 3 で 13/13 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 で 23/31 例 (74.2%)、コホート 2 で 61/93 例 (65.6%)、コホート 3 で 9/13 例 (69.2%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 61 のとおりであった。

表 61 いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver. 18.0) | 例数 (%) | | | | | |
|---------------------------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|
| | コホート 1 31 例 | | コホート 2 93 例 | | コホート 3 13 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 31 (100) | 15 (48.4) | 92 (98.9) | 49 (52.7) | 13 (100) | 7 (53.8) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | | | |
| 疲労 | 15 (48.4) | 0 | 36 (38.7) | 2 (2.2) | 5 (38.5) | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | | | |
| 呼吸困難 | 8 (25.8) | 0 | 28 (30.1) | 4 (4.3) | 2 (15.4) | 0 |
| 咳嗽 | 4 (12.9) | 0 | 31 (33.3) | 1 (1.1) | 2 (15.4) | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 悪心 | 9 (29.0) | 1 (3.2) | 23 (24.7) | 0 | 4 (30.8) | 0 |
| 下痢 | 8 (25.8) | 1 (3.2) | 16 (17.2) | 0 | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| 便秘 | 8 (25.8) | 0 | 14 (15.1) | 0 | 4 (30.8) | 1 (7.7) |
| 嘔吐 | 4 (12.9) | 2 (6.5) | 13 (14.0) | 0 | 3 (23.1) | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | |
| 背部痛 | 5 (16.1) | 0 | 19 (20.4) | 4 (4.3) | 2 (15.4) | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 6 (19.4) | 0 | 20 (21.5) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| 低カリウム血症 | 2 (6.5) | 1 (3.2) | 12 (12.9) | 2 (2.2) | 4 (30.8) | 2 (15.4) |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 2 (6.5) | 0 | 8 (8.6) | 0 | 3 (23.1) | 0 |

重篤な有害事象は、コホート 1 で 16/31 例 (51.6%)、コホート 2 で 43/93 例 (46.2%)、コホート 3 で 6/13 例 (46.2%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で肺炎、咯血、下痢及び上気道感染各 2 例 (6.5%)、コホート 2 で肺炎及び呼吸困難各 5 例 (5.4%)、背部痛 3 例 (3.2%)、咯血、下気道感染、肺塞栓症、肺出血及び疼痛各 2 例 (2.2%)、コホート 3 で胸痛 2 例 (15.4%) であった。このうち、コホート 1 の下痢及び上気道感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 2/31 例 (6.5%)、コホート 2 で 9/93 例 (9.7%)、コホート 3 で 2/13 例 (15.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で体重減少、気管支狭窄、心嚢液貯留及び嚥下障害各 1 例 (3.2%)、コホート 2 で呼吸困難 2 例 (2.2%)、体重減少、ギラン・バレー症候群、糖尿病、肺高血圧症、高カルシウム血症、腫瘍疼痛、肺塞栓症、貧血及び咯血各 1 例 (1.1%)、コホート 3 で精神状態変化及び全身健康状態低下各 1 例 (7.7%) であった。このうち、コホート 2 のギラン・バレー症候群、糖尿病及び肺高血圧症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.6 海外第Ⅱ相試験（POPLAR 試験）

有害事象は、本薬群で 136/142 例（95.8%）、DOC 群で 130/135 例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 95/142 例（66.9%）、DOC 群で 119/135 例（88.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA ver. 18.0) | 例数 (%) | | | |
|---------------------------------|--------------|------------|----------------|------------|
| | 本薬群 142 例 | | DOC 群 135 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 136 (95.8) | 63 (44.4) | 130 (96.3) | 76 (56.3) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 55 (38.7) | 3 (2.1) | 54 (40.0) | 10 (7.4) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 31 (21.8) | 1 (0.7) | 45 (33.3) | 0 |
| 便秘 | 29 (20.4) | 0 | 32 (23.7) | 1 (0.7) |
| 下痢 | 24 (16.9) | 1 (0.7) | 38 (28.1) | 4 (3.0) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 38 (26.8) | 0 | 33 (24.4) | 0 |
| 呼吸困難 | 38 (26.8) | 10 (7.0) | 27 (20.0) | 2 (1.5) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 49 (34.5) | 2 (1.4) | 28 (20.7) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 3 (2.1) | 0 | 52 (38.5) | 1 (0.7) |

重篤な有害事象は、本薬群で 50/142 例（35.2%）、DOC 群で 46/135 例（34.1%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例（5.6%）、呼吸困難 7 例（4.9%）、胸水 4 例（2.8%）、発熱 3 例（2.1%）、肺塞栓症、AST 増加、発疹、低酸素症、気胸、心タンポナーデ及び嚥下障害各 2 例（1.4%）、DOC 群で発熱性好中球減少症 7 例（5.2%）、肺塞栓症 6 例（4.4%）、肺炎、咯血及び敗血症 3 例（2.2%）、好中球減少症、死亡及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例（1.5%）であった。このうち、本薬群の肺炎及び発熱各 3 例、AST 増加及び発疹各 2 例、低酸素症 1 例、DOC 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎、敗血症及び好中球減少症各 2 例、死亡 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 11/142 例（7.7%）、DOC 群で 30/135 例（22.2%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で呼吸困難 2 例（1.4%）、DOC 群で末梢性感覚ニューロパチー及び疲労各 4 例（3.0%）、敗血症 3 例（2.2%）、末梢性ニューロパチー及び死亡各 2 例（1.5%）であった。このうち、DOC 群の末梢性感覚ニューロパチー 4 例、疲労 3 例、敗血症及び末梢性ニューロパチー 2 例、死亡 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、安全性及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 20 日

申請品目

[販 売 名] テセントリク点滴静注 1,200 mg
[一 般 名] アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 17 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) において、主要評価項目とされた OS について、DOC 群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病 (特に 1 型糖尿病)、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、OAK試験の対象患者の前治療歴に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 注射液の調製法について。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|------------|--|--|
| ILD等の呼吸器障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上又は再発性の場合 | 本薬を中止する。 |
| 肝機能障害 | Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍の増加) が5日を超えて継続する場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上 (AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加) の場合 | 本薬を中止する。 |
| 大腸炎/下痢 | Grade 2又は3の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 4の場合 | 本薬を中止する。 |
| 膵炎 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2又は3の膵炎 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 4又は再発性の膵炎 | 本薬を中止する。 |
| 内分泌障害 | Grade 3以上の高血糖 | 血糖値が安定するまで、本薬を休薬する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> 症候性の甲状腺機能低下症 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症 | 左記の状態が回復するまで、本薬を休薬する。 |
| | Grade 2以上の副腎機能不全 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| 脳炎、髄膜炎 | 全 Grade | 本薬を中止する。 |
| 神経障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を中止する。 |
| | 全 Grade のギラン・バレー症候群 | 本薬を中止する。 |
| 重症筋無力症 | 全 Grade | 本薬を中止する。 |
| 皮膚障害 | Grade 3の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 4の場合 | 本薬を中止する。 |
| 眼障害 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を中止する。 |
| IRR | Grade 1の場合 | 投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。 |
| | Grade 2の場合 | 投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本薬を直ちに中止する。 |

Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、調査予定症例数 1,000 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。なお、本調査では、本薬の作用機序を考慮し、本薬の投与により発現する副作用のうち、担当医が過度の免疫反応に起因して発現したと考える事象のみが情報収集される予定である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、担当医が過度の免疫反応に起因して発現したと考える事象に限定せずすべての安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項としてILD、肝機能障害、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）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、IRR、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、胚・胎児毒性、及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用を設定する必要がある。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、機構の指示どおりに変更する。
- 調査予定症例数については、本調査で安全性検討事項に設定する各事象のOAK試験における発現率等を考慮し、1,000例と設定する。
- 観察期間については、安全性検討事項に設定する各事象のOAK試験における発現状況を踏まえ、1年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表63に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表64に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|---|---|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 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 • 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 • IRR | <ul style="list-style-type: none"> • 心筋炎 • 溶血性貧血 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

表 64 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（OAK 試験の継続試験） • 製造販売後臨床試験（BIRCH 試験の継続試験） | <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び配布 • 患者向け資材の作成及び提供 |

表 65 製造販売後調査計画の骨子（案）

| | |
|---------|--|
| 目的 | 製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること |
| 調査方法 | 中央登録方式による全例調査 |
| 対象患者 | 本薬が投与されたすべての切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 |
| 観察期間 | 1年間 |
| 調査予定症例数 | 1,000 例 |
| 主な調査項目 | 安全性検討事項：ILD、肝機能障害、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）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、IRR、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、組織型、ECOG performance status、原疾患に対する前治療歴、病期分類、既往歴、合併症、妊娠等）、本薬の投与状況、有害事象等 |

1.6 その他

機構は、審査報告（1）の作成時点において確認中であった WCB の調製時に使用される原料等に関して問題ないことを確認し、すべての生物由来の原料等について生物由来原料基準に適合していると判断した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が前治療に係る選択基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

治験依頼者

- 一部の被験者が前治療に係る選択基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 投与時には本剤 20 mL を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約 250 mL に添加し、点滴静注する。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|-------------------|---|--|
| 間質性肺疾患等の 呼吸器障害 | Grade 2 の場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 3 以上又は再発性の場合 | 本剤を中止する。 |
| 肝機能障害 | Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍の増加) が 5 日を超えて継続する場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 3 以上 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加) の場合 | 本剤を中止する。 |
| 大腸炎/下痢 | Grade 2 又は 3 の場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 4 の場合 | 本剤を中止する。 |
| 膵炎 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2 又は 3 の膵炎 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | Grade 4 又は再発性の膵炎 | 本剤を中止する。 |
| 内分泌障害 | Grade 3 以上の高血糖 | 血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> 症候性の甲状腺機能低下症 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症 | 左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。 |
| | Grade 2 以上の副腎機能不全 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| 脳炎、髄膜炎 | 全 Grade | 本剤を中止する。 |
| 神経障害 | Grade 2 の場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 3 以上の場合 | 本剤を中止する。 |
| | 全 Grade のギラン・バレー症候群 | 本剤を中止する。 |
| 重症筋無力症 | 全 Grade | 本剤を中止する。 |
| 皮膚障害 | Grade 3 の場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 4 の場合 | 本剤を中止する。 |
| 眼障害 | Grade 2 の場合 | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。 |
| | Grade 3 以上の場合 | 本剤を中止する。 |
| Infusion reaction | Grade 1 の場合 | 投与速度を 50%に減速する。なお、軽快した後 30 分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。 |
| | Grade 2 の場合 | 投与を中断し、軽快後に投与速度を 50%に減速し再開する。 |
| | Grade 3 以上の場合 | 本剤を直ちに中止する。 |

Grade は NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|----------|--|--|
| ACTH | adrenocorticotrophic hormone | 副腎皮質刺激ホルモン |
| ADCC | antibody dependent cell mediated cytotoxicity | 抗体依存性細胞傷害 |
| | | |
| Ala | alanine | アラニン |
| ALK | anaplastic lymphoma kinase | 未分化リンパ腫キナーゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| Asn | asparagine | アスパラギン |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BIRCH 試験 | | GO28754 試験 |
| CAL | cells at the limit of in vitro cell age | <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞 |
| CDR | complementary-determining region | 相補性決定領域 |
| | | |
| | | |
| CHO 細胞 | Chinese hamster ovary cells | チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CQA | critical quality attributes | 重要品質特性 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CrCL | creatinine clearance | クレアチンクリアランス |
| CRP | C reactive protein | C 反応性タンパク |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| DOC | docetaxel hydrate | ドセタキセル水和物 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| EGFR | epidermal growth factor receptor | 上皮増殖因子受容体 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過速度 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定 |
| EPC | end of production cells | 生産後培養細胞 |
| Fab | fragment antigen binding | 抗原結合性フラグメント |
| Fc | fragment crystallizable | 結晶性フラグメント |
| FcRn | neonatal Fc Receptor | 新生児型 Fc 受容体 |
| FcγR | Fcγ receptor | Fcγ 受容体 |
| FIR 試験 | | GO28625 試験 |
| GGT | gamma-glutamyltransferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| Glu | glutamic acid | グルタミン酸 |
| GM-CSF | granulocyte macrophage colony-stimulating factor | 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 |
| HCP | host cell protein | 宿主細胞由来タンパク |
| HLGT | high level group term | 高位グループ用語 |
| HLT | high level term | 高位用語 |
| HRP | horseradish peroxidase | 西洋ワサビペルオキシダーゼ |
| IC 0 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%未満 |

| | | |
|--------------------|--|--|
| IC 0/1 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が5%未満 |
| IC 0/1/2 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が10%未満 |
| IC 1 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が1%以上5%未満 |
| IC 1/2/3 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が1%以上 |
| IC 2 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が5%以上10%未満 |
| IC 2/3 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が5%以上 |
| IC 3 | | 腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が10%以上 |
| | | |
| IFN- γ | interferon- γ | インターフェロン- γ |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| IRR | infusion related reaction | インフュージョンリアクション |
| ITT | intention-to-treat | |
| K _d | dissociation constant | 解離定数 |
| LCMV | lymphocytic choriomeningitis virus | リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス |
| Lys | lysine | リシン |
| MCB | master cell bank | マスターセルバンク |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| Met | methionine | メチオニン |
| MHC | major histocompatibility complex | 主要組織適合遺伝子複合体 |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer | |
| NCI-PDQ | National Cancer Institute Physician Data Query | |
| NE | not evaluable | 評価不能 |
| NK 細胞 | natural killer cell | ナチュラルキラー細胞 |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| OAK 試験 | | GO28915 試験 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PBMC | peripheral blood mononuclear cell | 末梢血単核球 |
| PD | progressive disease | 疾患進行 |
| PD-L1 | programmed cell death ligand-1 | |
| PD-L1-Fc 融合組換えタンパク | | ヒトPD-L1にヒトIgG1のFc領域を融合させた組換えタンパク |
| PD-L2 | programmed cell death ligand-2 | |
| PD-1 | programmed cell death-1 | |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| POPLAR 試験 | | GO28753 試験 |
| PP | primary population | |
| PPK | population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |

| | | |
|-----------------|--|--|
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PS | performance status | パフォーマンスステータス |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QbD | quality by design | クオリティ・バイ・デザイン |
| QW | quaque 1 week | 1週間間隔 |
| Q3W | quaque 3 week | 3週間間隔 |
| Δ QTcF | | Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン |
| SD | stable disease | 安定 |
| SEC | size exclusion chromatography | サイズ排除クロマトグラフィー |
| SJS | Stevens-Johnson syndrome | スティーブンス・ジョンソン症候群 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TC 0 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満 |
| TC 0/1 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5%未満 |
| TC 0/1/2 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%未満 |
| TC 1 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上 5%未満 |
| TC 1/2/3 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上 |
| TC 2 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5%以上 50%未満 |
| TC 2/3 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5%以上 |
| TC 3 | | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%以上 |
| TEN | toxic epidermal necrolysis | 中毒性表皮壊死症 |
| TNF- α | tumor necrosis factor- α | 腫瘍壊死因子- α |
| ULN | upper limit of normal | 正常上限 |
| V ₁ | central volume of distribution | 中央コンパートメント分布容積 |
| V ₂ | peripheral volume of distribution | 末梢コンパートメント分布容積 |
| V _{ss} | volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| WCB | working cell bank | ワーキングセルバンク |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 抗アテゾリズマブ抗体 | | アテゾリズマブ（遺伝子組換え）に対する抗体 |
| ニボルマブ | | ニボルマブ（遺伝子組換え） |
| トラスツズマブ | | トラスツズマブ（遺伝子組換え） |
| ペムブロリズマブ | | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
| 本薬 | | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） |