

テセントリク点滴静注1200mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

テセントリク点滴静注1200 mg
(アテゾリズマブ (遺伝子組換え))
[非小細胞肺癌]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|----------------------------|----------|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 3 |
| 1.5.1 はじめに | 3 |
| 1.5.2 開発の経緯 | 3 |
| 1.5.2.1 非臨床開発の経緯 | 3 |
| 1.5.2.2 臨床開発の経緯 | 5 |
| 1.5.2.3 申請効能以外に関する開発 | 6 |
| 1.5.3 開発の経緯図 | 7 |
| 1.5.4 特徴及び有用性 | 9 |
| 1.5.5 参考文献 | 9 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、米国の Genentech, Inc.（以下、Genentech 社）により創製された Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) を標的とした、ヒト化免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である。テセントリク点滴静注1200 mg（以下、本剤）は、アテゾリズマブを有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。本剤は、Genentech 社、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下、Roche 社）及び中外製薬株式会社共同で開発が進められた。

PD-L1は、主として腫瘍細胞又は免疫細胞上に発現する膜タンパクである。抗腫瘍免疫にて中心的役割を担う T 細胞は抗原提示細胞との相互作用により活性化され、腫瘍細胞を攻撃する。また、活性化 T 細胞上には、Programmed Death 1 (PD-1) 及び B7-1 と呼ばれる受容体が発現する。PD-L1がこれらの受容体に結合すると、T 細胞増殖、サイトカイン産生及び細胞溶解活性が阻害され、T 細胞の機能的不活化や抑制に至る¹⁾。

この機構は本来、自己に対する過剰な免疫反応を制御する機能と考えられている。しかし、腫瘍細胞では、腫瘍細胞上に発現した PD-L1が T 細胞上の PD-1又は B7-1と結合することで、免疫回避がもたらされると報告されている¹⁾。さらに、PD-L1の発現は肺癌を含む多くの種類の腫瘍で認められており（他に卵巣癌、悪性黒色腫、結腸癌等²⁾）、いくつかの悪性腫瘍では PD-L1の過剰発現と予後不良との関連も報告されている（腎癌³⁾、悪性黒色腫⁴⁾、肺癌⁵⁾、卵巣癌⁶⁾、等）。

本薬は、ヒト抗体ファージディスプレイライブラリからヒト PD-L1の細胞外ドメインに対する高親和性クローンを選抜し、単離した相補性決定領域をヒト IgG1に由来するフレームワーク及び定常領域と組み合わせることで作製した⁷⁾。本薬は、各重鎖の CH2ドメインにある298位のアミノ酸残基がアスパラギンからアラニンに置換されているため、N 結合型糖鎖を欠き、Fcγ 受容体に対する結合性をほとんど示さない。ヒト IgG1抗体はNK 細胞やマクロファージ等の Fcγ 受容体に結合し、antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) 活性を示すが⁸⁾、アミノ酸残基の置換により Fcγ 受容体（特に FcγRIIIA）への結合性を低下させた場合には、ADCC 活性は減弱することが知られている⁹⁾。そのため、本薬は Fcγ 受容体を介したエフェクター活性化機能を発揮することなく、PD-L1発現免疫細胞を傷害しないと考えられる。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

(1) 薬効薬理

本薬はヒト抗体由来のフレームワーク配列を有するため、マウスを用いた *in vivo* 薬理試験では、抗薬物抗体 (anti-therapeutic antibody; ATA) 産生による効果減弱を避けることを目的として、本薬の誘導体であるヒト/マウスキメラ抗体 (PRO304397及びPRO314483) を使用した。これらのキメラ抗体は、マウス IgG2a のフレームワーク配列に、本薬由来の PD-L1結合配列（すなわち可変領域）を組み込んで作製したものである。

キメラ抗体の PRO304397は、マウス Fcγ 受容体との結合性減弱を目的として、Fc 領域に二つの遺伝子変異 (D266A, N298A) が導入されている。また、PRO314483は Fc 領域に変異を導入していないものの、大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いて作製したため、Fcγ 受容体と効果的に相互作用するために必要な N 結合型糖鎖が欠如している。

本薬及びキメラ抗体の *in vitro* 活性を評価するために、ヒト又はマウス PD-L1発現293細胞を用いた結合親和性試験、ヒト又はカニクイザルの活性化 T 細胞を用いた結合活性試験、ヒト又はマウスの PD-1、PD-L1及び B7-1の組換え蛋白を用いた結合阻害活性試験、並びに6種類のヒト Fcγ 受容体を用いた結合性試験を実施した。その結果、本薬は、ヒト、カニクイザル及びマウスの PD-L1に対して、高い親和性をもって結合することが示された。本薬は PD-L1と結合す

ることにより、PD-L1がその受容体である PD-1又は B7-1と結合することを阻害した。また、本薬は Fc γ 受容体にほとんど結合せず、Fc γ 受容体を介した免疫応答を誘導しないことが示唆された。

キメラ抗体 PRO314483の *in vivo* 抗腫瘍活性は、5種類のマウス腫瘍移植モデルを用いて、PRO314483 (10 mg/kg) を週3回、1~3週間投与して評価した。その結果、抗PD-L1抗体は複数の *in vivo* マウス腫瘍移植モデルにて抗腫瘍効果を示すこと、特に免疫原性の高い腫瘍に対しては強い薬効を示すことが確認された。

副次的薬理試験として、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (Lymphocytic Choriomeningitis Virus; LCMV) 感染モデルにおける抗 PD-L1抗体の *in vivo* 薬理作用を評価した。

本薬は、独立した安全性薬理試験を実施していないが、ICH S6(R1) (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) 及び ICH S7A (安全性薬理試験ガイドライン) に従い、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を、カニクイザル8週間静脈内及び皮下投与試験、並びに26週間静脈内投与試験で評価した。

(2) 薬物動態

本薬の薬物動態学的特性を評価するために、単回及び反復投与の薬物動態試験を実施した。

単回投与の薬物動態 (PK) は、毒性試験で選択した動物種であるカニクイザルを用い、本薬0.5、5及び20 mg/kg を臨床適用経路 (静脈内投与) で投与した結果を用いて評価した。その結果、曝露量は用量に伴って増加し、PK パラメータに雌雄差は認められなかった。投与後14日の時点において、全個体で ATA が検出された。

反復投与時の PK は、C57BL/6及びCD-1マウス (以下マウス) を用いた2週間反復投与毒性試験 (静脈内投与)、並びにカニクイザルを用いた8週間反復投与毒性試験 (静脈内あるいは皮下投与) 及び26週間反復投与毒性試験 (静脈内投与) の結果を用いて評価した。マウスに本薬10及び50 mg/kg を週1回、計3回静脈内投与した場合、3回目投与後 (初回投与後14日) の血清中濃度は急速に低下し、全個体で ATA が検出された。3回目投与後0日から7日の曝露量は初回投与後0日から7日の約1/2倍と減少していた。一方、カニクイザルに本薬5、15及び50 mg/kg を週1回、計9回あるいは27回反復静脈内投与した場合、曝露量は用量に伴って増加し、PK パラメータに雌雄差は認められなかった。本薬15及び50 mg/kg を皮下投与したときの AUC₀₋₇を用いて算出した生物学的利用率は、それぞれ54.3%及び51.8%であった。なお、89%の個体で ATA が検出された。ATA は低用量ではPKに影響を与えたものの、高用量におけるATA陽性及び陰性動物の平均曝露量は同程度であった。

分布に関しては、放射性標識体を用いた定型的な分布試験は実施していないが、カニクイザルの定常状態の分布容積の平均値は血漿量と類似しており、主に循環血液中に分布し、組織への移行は少ないことが示唆された。本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施していない。本薬は他のヒト化モノクローナル抗体と同様、代謝及び排泄の経路は内因性 IgG と同様であると考えられる。

本薬の乳汁中排泄試験についても実施していないが、IgG は乳汁中に移行することが知られている¹⁰⁾。

BALB/c マウスにキメラ抗体 PRO304397を投与したときの PK/PD (薬力学) 試験を実施し、PK 及び PD マーカーとして CD8陽性及び CD4陽性 T リンパ球上の PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量を評価した。その結果、投与量と抗 PD-L1抗体の末梢血中 CD8陽性及び CD4陽性リンパ球上 PD-L1への結合持続期間に関連性があることが示唆された。

(3) 毒性試験

本薬の毒性試験プログラムは、悪性腫瘍患者への静脈内投与及び皮下投与をサポートするよう計画され、マウス2週間静脈内投与試験、カニクイザル8週間静脈内及び皮下投与試験、カニクイザル26週間静脈内投与試験、ヒト末梢血単核細胞を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験、

カニクイザル及びヒト血液を用いた溶血性試験，並びにヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験を実施した。マウスを用いた2週間静脈内投与試験では，反復投与後の血中薬物濃度が急速に低下し，また，ATA 産生が高頻度に認められた。そのため，マウスを用いた2週間を超える投与期間の毒性試験は実施しなかった。本薬はヒト及びカニクイザルの PD-L1 に対し，同程度の結合活性を示し，反復投与による全身曝露が維持可能であることから，本薬の全身毒性評価に最も適した動物種としてカニクイザルを選択した。カニクイザルに本薬を 50 mg/kg/週までの用量で8週間（計9回）静脈内又は皮下投与，並びに26週間（計27回）静脈内投与したときの忍容性は良好であった。

これまでの文献報告にて，PD-1/PD-L1経路の障害により，胚致死を含むヒト胎児発生に及ぼす安全性リスクが存在することが示されている¹¹⁾⁻¹³⁾。本薬は妊娠に対して悪影響を及ぼす可能性が高いと考えられるため，本薬の生殖発生毒性試験は実施していない。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

(1) 海外における臨床開発の経緯

本剤の抗悪性腫瘍薬としての臨床開発は，2011年6月より米国にて Roche/Genentech 社により開始された。固形癌/造血器腫瘍患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験）の 2011年11月時点の結果，175例において本剤0.01 mg/kg から20 mg/kg の投与量の範囲で投与が行われ，いずれの用量においても，用量制限毒性（DLT）は認められなかった。PCD4989g 試験のプレリミナリーデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築し，体重あたりの投与量から固定用量移行の妥当性をシミュレーションにより検討した。その結果，15 mg/kg（3週1回投与）が1200 mg/body（3週1回投与）と同程度の曝露量となることが示唆され，第 II 相試験以降，1200 mg/body（3週1回投与）を推奨用量とした。PCD4989g 試験の拡張ステージ（非小細胞肺癌，腎細胞癌，悪性黒色腫，尿路上皮癌，その他の悪性腫瘍患者を登録）では安全性，忍容性，PK 及び有効性の確認を行っている。

その後，Roche/Genentech 社は，2013年5月から PD-L1陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌を対象とした海外第 II 相臨床試験である GO28625試験（FIR 試験）及び2013年8月から局所進行又は転移性非小細胞肺癌を対象とした海外第 II 相臨床試験である GO28753試験（POPLAR 試験）を実施している。

このように，切除不能な進行又は転移性の非小細胞肺癌患者で本剤単剤療法の有効性が示唆された状況を踏まえ，Roche/Genentech 社は，特に PD-L1陽性患者において，本剤単剤療法の高い有効性が示唆された状況を考慮し，本剤を早期に臨床現場に届けることを目的として，2014年1月より PD-L1陽性の局所進行又は転移性の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第 II 相臨床試験である GO28754試験（BIRCH 試験）を開始した。また，並行して2014年3月より，がん化学療法施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である GO28915試験（OAK 試験）を開始した。

Genentech 社は，PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホート，及び2つの海外第 II 相臨床試験（FIR 試験及び POPLAR 試験）の成績に基づき，本剤を用いた治療法が局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者の二次治療以降の治療として有用であることが，特に PD-L1陽性の患者で期待できることから，FDA に対し2014年12月に Breakthrough Therapy の指定申請を行い，2015年1月に指定を受けた。

Genentech 社は，Breakthrough Therapy の指定を受けたこと及び種々の FDA との面談結果をもとに，2016年2月に米国で非小細胞肺癌に対する承認申請を行い，同年10月にプラチナ製剤を含むがん化学療法施行中若しくは施行後に増悪した転移性非小細胞肺癌に対して承認を取得した。なお，本剤は米国で，非小細胞肺癌以外に2016年5月に進行又は再発の尿路上皮癌を対象に承認を取得している。

一方，欧州では，上述した臨床試験成績に基づき，非小細胞肺癌に対して2016年4月に承認

申請を行い、2017年9月に、がん化学療法施行中若しくは施行後に増悪した、局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対して承認を取得した。なお、非小細胞肺癌と合わせて尿路上皮癌に対する承認申請も行われており、2017年9月の承認には、尿路上皮癌に対する承認も含まれている。

(2) 国内における臨床開発の経緯

国内では、中外製薬にて、2013年9月から固形癌患者を対象とし、本剤の10 mg/kg 及び20 mg/kg 投与時の忍容性、安全性、薬物動態及び初期有効性の検討を目的とした第 I 相臨床試験 (JO28944試験) を実施した。JO28944試験の結果から日本人においても海外と同様の用法・用量 (1200 mg/body, 3週間隔投与) で本剤の投与が可能と判断したことから、2014年12月に対面助言を実施した上で、国際共同第 III 相臨床試験である OAK 試験への参加を決定した。一方、海外で実施中の第 I 相臨床試験 (PCD4989g 試験) の予備的データ (2014年12月時点) から、PD-L1陽性非小細胞肺癌患者で高い奏効率が示唆されていた。このデータに基づき、中外製薬は、PD-L1陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験である BIRCH 試験への参加を決定した。

BIRCH 試験では、PD-L1陽性非小細胞肺癌患者にて、本剤の高い有効性が示唆され、本剤の忍容性が確認された。日本人集団においても試験全体成績と一貫した結果が得られた。

今般、OAK 試験の結果から、がん化学療法施行後の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者において、ドセタキセル群に対する全生存期間の有意な延長 {ドセタキセル群に対する本剤群の OS ハザード比0.73 (95%CI: 0.62~0.87)} 及び本剤の忍容性が示された。さらに、OAK 試験の日本人集団成績の有効性、安全性の結果は試験全体の成績と同様であり、日本人においても有用性が期待できることが確認された。これらの結果に基づき、切除不能な進行又は転移性の非小細胞肺癌に対する本剤の承認申請を行うこととした。

1.5.2.3 申請効能以外に関する開発

現在、本剤は、種々の効能を対象として開発が進行中である。国内で2017年1月時点で実施中の臨床試験を以下に記載する。

- 化学療法未治療の PD-L1陽性切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤単剤療法：GO29431試験 (第 III 相臨床試験)
- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する化学療法との併用療法：GO29436試験, GO29437試験, GO29438試験 (第 III 相臨床試験)
- 非小細胞肺癌に対する本剤単剤による術後補助療法：GO29527試験 (第 III 相臨床試験)
- 未治療の進展型小細胞肺癌に対する化学療法との併用療法：GO30081試験 (第 III 相臨床試験)
- 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の尿路上皮癌に対する本剤単剤療法：GO29294試験 (第 III 相臨床試験)
- 未治療の切除不能な進行・再発の尿路上皮癌に対する本剤単独療法及び化学療法との併用療法：WO30070試験 (第 III 相臨床試験)
- 外科的切除後の高リスク筋層浸潤性尿路上皮癌に対する本剤単剤による術後補助療法：WO29636試験 (第 III 相臨床試験)
- 化学療法未治療の進行・再発の腎細胞癌に対する本剤とベバシズマブの併用療法：WO29637試験 (第 III 相臨床試験)
- 腎細胞癌に対する本剤単独療法による術後補助療法：WO39210試験 (第 III 相臨床試験)
- 化学療法未治療の手術不能・再発のトリプルネガティブ乳癌を対象とした本剤と nab-paclitaxel との併用療法：WO29522 (第 III 相臨床試験)

1.5.3 開発の経緯図

本剤の開発の経緯を以下に示す。

図 1.5-1 本剤に関する開発の経緯図

| 試験項目 | | 国内 | 海外 | |
|------------------|--------------|--------|----|---|
| 品質 | 製造, 品質に関する試験 | | ○ | |
| | 安定性 | 原薬 | ○ | |
| | | 製剤 | | ○ |
| 非臨床 | 薬理 | | ○ | |
| | 薬物動態 | | ○ | |
| | 毒性 | 反復投与毒性 | | ○ |
| | | | | ○ |
| | | その他の毒性 | | ○ |
| 第I相 | | ○ | | |
| 非小細胞肺癌を対象とした臨床試験 | | | | |
| 第II相 | | | ○ | |
| | | ○ | ○ | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| | | ○ | ○ | |
| | | ○ | ○ | |
| | | ○ | ○ | |
| 小細胞肺癌を対象とした臨床試験 | | | | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 尿路上皮癌を対象とした臨床試験 | | | | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 腎細胞癌を対象とした臨床試験 | | | | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |
| 乳癌を対象とした臨床試験 | | | | |
| 第III相 | | ○ | ○ | |

1.5.4 特徴及び有用性

本邦における肺癌の年間罹患者数は約13.4万人（2015年）、死亡数は約7.7万人と推計されている¹⁴。非小細胞肺癌と診断された患者の内、診断時には、13.2%が Stage IIIb, 18.8%が Stage IV と診断され、これらの患者の5年生存率は、それぞれ16.7%, 5.8%と報告されている¹⁵。これらのことから、局所進行・転移性の非小細胞肺癌は生命に重大な影響がある重篤な疾患であるといえる。

局所進行・転移性非小細胞肺癌患者の二次治療以降では、ドセタキセルをはじめとする現在の標準治療で6～15カ月程度の生存期間中央値が得られるようになった。近年本邦でも承認された immune checkpoint 阻害剤（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）により、局所進行・転移性非小細胞肺癌患者の生存期間は改善傾向にある。しかし、更に生存期間を延長する薬剤が求められており、非小細胞肺癌の新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は極めて高いと考えられる。

本剤は、国際共同第 III 相臨床試験である OAK 試験の結果から、ドセタキセルに対する本剤の統計学的に有意な生存期間の延長と忍容性が示された。また、国内集団の有効性成績は試験全体集団と一貫しており、忍容性が認められていることから、日本人においても本剤の有用性が期待される。切除不能な進行又は転移性の非小細胞肺癌は重篤な疾患であり、さらなる治療効果の改善と高い安全性の薬剤が求められている。本剤は高い有効性と良好な安全性を有する薬剤として、予後改善に貢献する治療選択肢の1つとして位置づけられる。以上の点を踏まえ、切除不能な進行又は転移性の非小細胞肺癌に対する本剤の承認申請を行う。

1.5.5 参考文献

- 1) Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD L1/PD 1 pathway to T cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56:739–45.
- 2) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800.
- 3) Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res*. 2006;66(7):3381-5.
- 4) Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010;116(7):1757-66.
- 5) Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol*. 2011;28(3):682-8.
- 6) Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3360-5.
- 7) Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563-7.
- 8) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8:34-47.
- 9) Shields RL, Namenuk AK, Hong K, Meng YG, Rae J, Briggs J, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR. *J Biol Chem* 2001;276:6591-604.
- 10) Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 2003;21:3374-6.
- 11) Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the

- programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med* 2005;202:231-7.
- 12) Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk H-D, et al. PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:283-92.
 - 13) D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtini L, Adams LT, Yeung M, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol* 2011;187:4530-41.
 - 14) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 2015年のがん統計予測. <http://ganjoho.jp/>
 - 15) Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol.* 2010 Sep;5(9):1369-75.

テセントリク点滴静注1200 mg
(アテゾリズマブ (遺伝子組換え))
[非小細胞肺癌]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|-----------------------------|----------|
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料 | 3 |
| 1.6.1 外国における承認申請状況 | 3 |
| 1.6.2 代表的な添付文書の和訳概要 | 4 |
| 1.6.3 米国における添付文書 | 32 |
| 1.6.4 欧州における添付文書 | 59 |
| 1.6.5 Core Data Sheet | 103 |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

テセントリク点滴静注1200 mg（以下、本剤）の外国における承認申請状況を以下に記載する。

2017年7月時点で、本剤は世界13カ国で承認を取得している。米国では、Genentech, Inc. が2016年5月に局所進行又は転移性尿路上皮癌の治療薬として承認を取得し、その後、2016年10月にプラチナ製剤を含むがん化学療法の実行中又は実行後に増悪した転移性非小細胞肺癌の治療薬として承認を取得した。欧州では、F. Hoffmann-La Roche, Ltd. が非小細胞肺癌及び尿路上皮癌の治療薬として2016年4月に承認申請を行い、2017年9月に承認を取得した。

本剤の代表的な外国添付文書として、米国添付文書及び欧州添付文書の和訳の概要を1.6.2に示し、米国添付文書の原文、欧州添付文書及び本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）をそれぞれ1.6.3、1.6.4及び1.6.5に添付する。

1.6.2 代表的な添付文書の和訳概要

1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として、米国の添付文書（2017年4月版）の和訳概要を以下に示す。

1 効能・効果

1.1 局所進行又は転移性尿路上皮癌

テセントリク（アテゾリズマブ）は、以下に該当する局所進行又は転移性尿路上皮癌患者を適応とする。

- シスプラチンを含む化学療法の適応でない。又は
- 白金製剤を含む化学療法の施行中又は施行後に病勢進行に至った、又は、術前又は術後補助化学療法の施行後12カ月以内に病勢進行に至った。

この適応症は、奏効率と奏効期間に基づき迅速承認された。本適応の承認継続は、確認試験により臨床的有用性が確認されることが条件となっている。[臨床試験 (14.1) を参照]

1.2 転移性非小細胞肺癌

テセントリクは、白金製剤を含む化学療法の施行中又は施行後に病勢進行に至った転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を適応とする。腫瘍の EGFR 又は ALK 遺伝子に異常がある場合は、これら異常に対して FDA が承認した治療がテセントリクの投与前に施行され、その施行下で病勢進行に至った患者であること。[臨床試験 (14.2) を参照]

2 用量・用法

2.1 推奨用量及び投与スケジュール

テセントリクの推奨用量としては、1200 mg を3週間間隔で60分間かけて点滴静注する。投与は、病勢進行に至るまで、又は許容できない毒性が発現するまでとする。初回投与の忍容性に問題がなければ、その後は全ての投与を30分間で行っても良い。静脈内大量注射やボラス投与をしないこと。

2.2 用量の変更

テセントリクの用量減量は推奨されない。次のいずれかに該当した場合は、テセントリクの投与を休薬する。

- Grade 2の肺臓炎[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]
- 基準値上限 (ULN) の3倍を超え5倍以下のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) , 又は ULN の1.5倍を超え3倍以下の総ビリルビン[警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]
- Grade 2又は3の下痢又は大腸炎[警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]
- 症候性下垂体炎, 副腎機能不全, 甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症又は Grade 3又は4の高血糖[警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]
- Grade 2の眼部炎症性毒性[警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- Grade 2又は3の膵炎, 又は Grade 3又は4の (ULN の2倍を超える) アミラーゼ又はリパーゼ増加 [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- Grade 3又は4の感染[警告及び使用上の注意 (5.6) を参照]
- Grade 2の infusion-related reaction[警告及び使用上の注意 (5.7) を参照]
- Grade 3の発疹

副作用が Grade 0~1に回復した患者では、テセントリクの投与を再開して差し支えない。次のいずれかに該当した場合は、テセントリクの投与を永久に中止する。

- Grade 3又は4の肺臓炎[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]
- ULN の5倍を超える AST 又は ALT, 又は ULN の3倍を超える総ビリルビン[警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]
- Grade 4の下痢又は大腸炎[警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]

- Grade 4の下垂体炎[警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]
- 筋無力症候群/重症筋無力症, ギラン・バレー症候群又は髄膜脳炎 (全 Grade) [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- Grade 3又は4の眼部炎症性毒性[警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- Grade 4の睇炎又は再発性睇炎 (Grade を問わない) [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- Grade 3又は4の infusion-related reaction[警告及び使用上の注意 (5.7) を参照]
- Grade 4の発疹

2.3 調整及び投与

調製:

溶液及び容器を可能な限り、投与前に微粒子や変色がないかどうか製剤を目視検査する。テセントリクは無色～微黄色の液剤である。溶液が濁っている、変色している、又は可視的の微粒子が認められる場合、そのバイアルは廃棄すること。バイアルを振り混ぜないこと。

輸液は次の通り調製する。

- テセントリク 20 mL をバイアルから抜き取る。
- USP に準拠した注射用0.9%塩化ナトリウム250 mL 輸液バッグ[ポリ塩化ビニル (PVC) , ポリエチレン (PE) 又はポリオレフィン (PO) 製]に注入し、希釈する。
- 希釈は注射用0.9%塩化ナトリウム以外で行わないこと。
- バッグを静かに反転させて混合する。振り混ぜないこと。
- 使用した、又は空のテセントリクのバイアルは廃棄する。

輸液の保存:

本剤に保存剤は添加されていない。

調製後は直ちに投与すること。希釈後のテセントリク輸液をすぐ使用しない場合は、次のいずれかの条件で保存できる。

- 室温保存する場合は、調製時点から6時間までとする。この時間には、輸液バッグでの室温保存時間と点滴投与時間が含まれる。
- 2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存する場合は、24時間までとする。

凍結させないこと。

振り混ぜないこと。

投与:

初回投与は 60 分間をかけて点滴静脈内投与する。静注ラインには、発熱物質不含で蛋白結合性の低い滅菌インラインフィルター (孔径 0.2～0.22 µm) を使用すること。初回投与の忍容性が良好であれば、その後の全て投与を 30 分間で行ってよい。

同じ静注ラインで他剤を同時に投与しないこと。

3 剤形・含有量

注射液, 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) の無色～微黄色の液剤, 単回使用バイアル入り

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 免疫関連性の肺臓炎

テセントリクの投与例において、免疫介在性の肺臓炎又は間質性肺疾患 (副腎皮質ステロイドの使用を要し、他の明確な原因のないものと定義) が発現している。肺臓炎の X 線所見や症状がないかどうか患者を観察すること。Grade 2 以上の肺臓炎に対しては、ステロイドをプレドニゾン相当量として 1～2 mg/kg/日投与した後、ステロイドを漸減する。Grade 2 の肺臓炎に対しては消失するまでテセントリクの投与を休薬し、Grade 3 又は 4 の肺臓炎の場合はテセントリクの投与を永久に中止する[用法・用量 (2.2) を参照]。

臨床試験全体で、2.6% (51/1978) の患者において肺臓炎が発現しており、肺臓炎による死亡は2例に発現している。

尿路上皮癌：

テセントリクを投与した尿路上皮癌患者 523 例中、6 例 (1.1%) で肺臓炎が発現した。これら患者のうち 1 例は致命的肺臓炎で、1 例は Grade 3、3 例は Grade 2、1 例は Grade 1 の肺臓炎であった。テセントリクの投与は全例で休薬された。3 例では肺臓炎は消失した。発現までの期間 (中央値) は 2.6 カ月 (範囲：15 日～4.2 カ月)、持続期間 (中央値) は 15 日 (範囲：6 日～3.1+カ月) であった。免疫介在性の肺臓炎が 5 例 (1.0%) で発現した。

NSCLC：

テセントリクを投与した NSCLC 患者 1027 例中、38 例 (3.7%) で肺臓炎が発現した。これら患者のうち 1 例は致命的肺臓炎で、2 例は Grade 4、13 例は Grade 3、11 例は Grade 2、11 例は Grade 1 の肺臓炎であった。テセントリクの投与は 24 例で休薬され、21 例に副腎皮質ステロイドによる治療が施行された。これら 38 例中 26 例では肺臓炎は消失した。発現までの期間 (中央値) は 3.3 カ月 (範囲：3 日～18.7 カ月)、持続期間 (中央値) は 1.4 カ月 (範囲：0 日～12.6+カ月) であった。

5.2 免疫関連性の肝炎

テセントリクの投与例において、免疫介在性の肝炎 (副腎皮質ステロイドの使用を要し、他の明確な原因のないものと定義) が発現している。テセントリクの投与例で肝機能検査異常が認められている。肝炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察し、テセントリクの投与前及び投与中定期的に、AST、ALT 及びビリルビンをモニタリングすること。Grade 2 以上のトランスアミナーゼ増加 (同時に総ビリルビンの増加がみられた場合を含む) に対しては、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン相当量として 1~2 mg/kg/日投与した後、ステロイドを漸減する。Grade 2 の免疫介在性の肝炎に対してはテセントリクの投与を休薬し、Grade 3 又は 4 の免疫介在性の肝炎の場合はテセントリクの投与を永久に中止する [用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

臨床試験全体 (n=1978) で、Grade 3 又は 4 の ALT 増加が 2.5%、AST 増加が 2.3%、総ビリルビン増加が 1.6% 発現している。

尿路上皮癌：

尿路上皮癌患者 (n=523) では、Grade 3 又は 4 の ALT 増加が 2.5%、AST 増加が 2.5%、総ビリルビン増加が 2.1% 発現した。免疫介在性の肝炎は 1.3% (7/523) の患者で発現した。これらの症例中、1 例が肝炎で死亡し、5 例が Grade 3、1 例が Grade 2 の肝炎であった。発現までの期間 (中央値) は、1.1 カ月 (範囲：0.4~7.7 カ月) であった。4 例ではテセントリクの投与が一時的に中断され、これら患者の中でテセントリクの投与再開後に肝炎が再発した患者はなかった。

NSCLC：

NSCLC 患者では、Grade 3 又は 4 の ALT 増加が 1.4%、AST 増加が 1.3%、総ビリルビン増加が 0.6% 発現した。免疫介在性の肝炎は 0.9% の患者 (9/1027) で発現した。これら 9 例中、1 例は Grade 4、4 例は Grade 3、3 例は Grade 2、1 例は Grade 1 の免疫介在性肝炎であった。発現までの期間 (中央値) は 28 日 (範囲：15 日～4.2 カ月) であった。7 例ではテセントリクの投与が一時的に中断され、これら患者の中でテセントリクの投与再開後に肝炎が再発した患者はなかった。

5.3 免疫関連性の大腸炎

テセントリクの投与例において、免疫介在性の大腸炎又は下痢 (副腎皮質ステロイドの使用を要し、他の明確な原因のないものと定義) が発現している。下痢や大腸炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察し、Grade 2 の下痢又は大腸炎がみられた場合はテセントリクの投与を休薬する。症状が 5 日を超えて持続した、又は再発した場合は、プレドニゾン 1~2 mg/kg/日相当量を投与する。Grade 3 の下痢又は大腸炎の場合はテセントリクの投与を休薬し、メチルプレドニゾン 1~2 mg/kg/日静脈内投与により治療した後、改善されたら経口ステロイド投与に切り替える。Grade 2 と Grade 3 の下痢又は大腸炎いずれの場合も、症状が Grade 0 ないし Grade 1 に改善されたら、ステロイドの用量を 1 カ月以上かけて漸減する。事象が 12 週間以内に Grade 0 ないし 1 に改善し、副腎皮質ステロイドが経口プレドニゾン 10 mg/日相当量以下に減量されていた場合は、

テセントリクの投与を再開する。Grade 4 の下痢又は大腸炎の場合は、テセントリクの投与を永久に中止する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

臨床試験全体で、大腸炎又は下痢は全体の 19.7% の患者 (389/1978) で発現している。

尿路上皮癌：

テセントリクを投与した尿路上皮癌患者 523 例中、98 例 (18.7%) で大腸炎又は下痢が発現した。10 例 (1.9%) は、Grade 3 又は 4 の下痢を発現した。4 例 (0.8%) は免疫介在性の大腸炎又は下痢で、発現までの期間 (中央値) は 1.7 カ月 (範囲：1.1~3.1 カ月) であった。免疫介在性の大腸炎は、これら患者のうち 3 例では副腎皮質ステロイド投与により消失したが、残り 1 例の大腸炎は治癒せず、下痢に伴う腎不全で死亡した。

NSCLC：

テセントリクを投与した NSCLC 患者 1027 例中、198 例 (19.3%) で大腸炎又は下痢が発現した。12 例 (1.2%) は、Grade 3 の大腸炎又は下痢を発現した。5 例 (0.5%) は免疫介在性の大腸炎又は下痢で、発現までの期間 (中央値) は 21 日 (範囲：12 日~3.4 カ月) であった。これら患者のうち 1 例は Grade 3、2 例は Grade 2、2 例は Grade 1 の免疫介在性大腸炎又は下痢であった。免疫介在性の大腸炎又は下痢は、これら患者のうち 4 例では副腎皮質ステロイド投与により消失したが、残り 1 例は、大腸炎が消失する前に病勢進行のため死亡した。

5.4 免疫関連性の内分泌障害

テセントリクの投与例において、免疫関連性の甲状腺障害、副腎機能不全及び 1 型糖尿病 (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) が発現している。内分泌障害の臨床徴候と症状がないかどうか患者を観察すること。

下垂体炎

テセントリクが投与された尿路上皮癌患者の 0.2% (1/523) で、下垂体炎が発現している。下垂体炎の徴候や症状がないかどうか観察し、臨床的に必要であれば副腎皮質ステロイド投与やホルモン補充を行う。Grade 2 又は Grade 3 の下垂体炎に対してはテセントリクの投与を休業し、Grade 4 の下垂体炎の場合はテセントリクの投与を永久に中止する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

甲状腺障害

甲状腺機能の評価は、通常はベースライン及び試験終了時にしか行われなかった。テセントリクの投与前及び投与中定期的に、甲状腺機能をモニタリングすること。甲状腺機能検査に異常があっても無症状の患者に対しては、テセントリクを投与できる。症候性甲状腺機能低下症の場合は、テセントリクの投与を休業し、必要に応じて甲状腺ホルモン補充を開始する。孤発性甲状腺機能低下症はホルモン補充療法により管理し、副腎皮質ステロイド投与は行わない。症候性甲状腺機能亢進症の場合はテセントリクの投与を休業し、必要に応じて抗甲状腺薬の投与を開始する。甲状腺機能低下症や甲状腺機能亢進症の症状がコントロールされ、甲状腺機能が改善されている状態となったら、テセントリクの投与を再開する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。臨床試験全体で、甲状腺機能低下症と甲状腺機能亢進症はそれぞれ 3.9% (77/1978) 及び 1.0% (20/1978) の患者で発現している。

尿路上皮癌：

テセントリクを投与した尿路上皮癌患者 523 例中 2.5% (13/523) で甲状腺機能低下症が発現した。1 例が Grade 3、12 例が Grade 1~2 で、最初の発現までの期間 (中央値) は 5.4 カ月 (範囲：21 日~11.3 カ月) であった。フォローアップ測定値が得られた患者の 16% (21/131) では、甲状腺刺激ホルモン (TSH) が増加し各患者のベースラインを超えていた。

甲状腺機能亢進症は、尿路上皮癌患者の 0.6% (3/523) で発現した。これら尿路上皮癌患者 3 例は 1 例が Grade 2、2 例が Grade 1 の甲状腺機能亢進症で、発現までの期間 (中央値) は 3.2 カ月 (範囲：1.4~5.8 カ月) であった。フォローアップ測定値が得られた患者の 3.8% (5/131) では、TSH が減少し各患者のベースラインを下回った。

NSCLC：

テセントリクを投与した NSCLC 患者 1027 例中 4.2% (43/1027) で甲状腺機能低下症が発現した。3 例が Grade 3、40 例が Grade 1~2 で、発現までの期間 (中央値) は 4.8 カ月 (範囲：15 日~31

カ月)であった。フォローアップ測定値が得られた患者の17% (54/315) では、TSHが増加し各患者のベースラインを超えていた。

甲状腺機能亢進症は、NSCLC患者の1.1% (11/1027) で発現した。8例がGrade 2、3例がGrade 1の甲状腺機能亢進症で、発現までの期間(中央値)は4.9カ月(範囲:21日~31カ月)であった。フォローアップ測定値が得られた患者の7.6% (24/315) では、TSHが減少し各患者のベースラインを下回った。

副腎機能不全

臨床試験全体で、副腎機能不全が0.4% (7/1978)の患者で発現している。これらはGrade 3が2例、Grade 2が4例、Grade 1が1例であった。2例の副腎機能不全は消失した。

症候性副腎機能不全の場合はテセントリクの投与を休業し、メチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg/日を静脈内投与した後、症状が改善されたら経口プレドニゾン 1~2 mg/kg/日相当量に切り替える。症状がGrade 1以下に改善された時点でステロイドの漸減を始め、1カ月以上をかけて漸減する。事象が12週間以内にGrade 1以下に改善され、副腎皮質ステロイドが経口プレドニゾン 10 mg/日相当量以下に減量されており、補充療法を要する場合は補充療法施行下で安定な状態にある場合は、テセントリクの投与を再開する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

糖尿病

テセントリク投与例において、ケトアシドーシスを伴う糖尿病の新規発症がみられている。他に原因がない糖尿病が、尿路上皮癌患者1例 (0.2%) 及びNSCLC患者3例 (0.3%) で発現した。1型糖尿病に対しては、インスリンの投与を開始する。Grade 3以上の高血糖(空腹時血糖値>250~500 mg/dL)の場合、テセントリクの投与を休業する。インスリン補充療法により代謝がコントロールされた時点で、テセントリクの投与を再開する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

5.5 その他の免疫関連性副作用

その他の免疫関連性副作用として、髄膜炎、筋無力症候群/重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、眼部炎症性毒性及び膵炎(血清アミラーゼ及びリパーゼ増加を含む)が、テセントリクの投与例の1.0%以下で発現している。

髄膜炎/脳炎

髄膜炎や脳炎の臨床徴候や症状がないかどうか患者を観察し、髄膜炎又は脳炎がみられた場合は、Gradeにかかわらずテセントリクの投与を永久に中止する。ステロイド(メチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg/日相当量)の静脈内投与により治療し、改善がみられたら経口ステロイド(プレドニゾン 60 mg/日相当量)に切り替える。症状がGrade 1以下に改善された時点で、ステロイドを1カ月以上かけて漸減する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

運動及び感覚ニューロパチー

運動及び感覚ニューロパチーの症状がないかどうか患者を観察し、筋無力症候群/重症筋無力症又はギラン・バレー症候群がみられた場合は、Gradeにかかわらずテセントリクの投与を永久に中止する。適宜、医学的介入を行い、副腎皮質ステロイド全身投与(プレドニゾン 1~2 mg/kg/日)の開始を考慮する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

膵炎

他に原因がない症候性膵炎が、臨床試験全体で0.1% (2/1978)の患者に発現している。急性膵炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察し、Grade 3以上の血清アミラーゼ値又はリパーゼ値(>2.0 ULN)、又はGrade 2又は3の膵炎が認められた場合は、テセントリクの投与を休業する。メチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg/日相当量の静脈内投与により治療し、症状が改善されたら経口プレドニゾン 1~2 mg/kg/日相当量に切り替える。12週間以内に血清アミラーゼ値とリパーゼ値がGrade 1以下に改善され、又は膵炎の症状が消失し、副腎皮質ステロイドが経口プレドニゾン 10 mg/日相当量以下に減量された場合は、テセントリクの投与を再開する。Grade 4の膵炎及び再発性膵炎(Gradeにかかわらず)の場合は、テセントリクの投与を永久に中止する[用法・用量 (2.2) 及び副作用 (6.1) を参照]。

5.6 感染

テセントリク投与例において、重度の感染（敗血症、ヘルペス脳炎、及び後腹膜出血に至ったマイコバクテリア感染を含む）が発現している。感染の徴候や症状がないかどうか患者を観察し、細菌感染が疑われた（又は確認された）場合は抗生物質により治療する。Grade 3 以上の感染の場合はテセントリクの投与を休業する[用法・用量（2.2）及び副作用（6.1）を参照]。

臨床試験全体で、感染は 38.4%（759/1978）の患者で発現している。

尿路上皮癌：

テセントリクを投与した尿路上皮癌患者 523 例中、197 例（37.7%）で感染が発現した。Grade 3 又は 4 の感染は 60 例（11.5%）で発現し、3 例が感染で死亡した。Grade 3 以上の感染の原因として最も多かったのは尿路感染で、37 例（7.1%）であった。

NSCLC：

NSCLC 患者を対象として行われた無作為化試験（試験 3）では、感染はテセントリク投与例（43%）の方がドセタキセル投与例（34%）よりも多かった。Grade 3 又は 4 の感染の発現率は、テセントリク投与例が 9.2%、ドセタキセル投与例が 2.2%であった。テセントリク投与例 2 例（1.4%）及びドセタキセル投与例 3 例（2.2%）が、感染のため死亡した。Grade 3 以上の感染の原因として最も多かったのは肺炎で、テセントリク投与例の 7.7%で発現した。

5.7 Infusion-Related Reaction

テセントリクの臨床試験において、重度の infusion reaction が発現している。Infusion-related reaction の発現率は、臨床試験全体では 1.3%（25/1978）、尿路上皮癌患者では 1.7%（9/523）、NSCLC 患者では 1.6%（16/1027）であった。軽度又は中等度の infusion reaction が発現した患者では、点滴を中断するか点滴速度を落とし、Grade 3 又は 4 の infusion reaction が発現した患者ではテセントリクの投与を永久に中止する[用法・用量（2.2）及び副作用（6.1）を参照]。

5.8 胚・胎児毒性

テセントリクは、その作用機序から、妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある。動物実験で、PD-L1/PD-1 経路を阻害すると、発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶されて胎児死亡に至るリスクが高まる可能性があることが示されている。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤使用中に患者が妊娠した場合は、胎児に対するリスクを患者に説明すること。妊娠可能な女性に対しては、テセントリクの投与中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間、効果の高い避妊法を行うよう指導すること[特別な集団への投与（8.1, 8.3）を参照]。

6 副作用

以下の副作用についての詳細は他項を参照のこと。

- 免疫関連性の肺臓炎 [警告及び使用上の注意（5.1）を参照]
- 免疫関連性の肝炎 [警告及び使用上の注意（5.2）を参照]
- 免疫関連性の大腸炎 [警告及び使用上の注意（5.3）を参照]
- 免疫関連性の内分泌障害 [警告及び使用上の注意（5.4）を参照]
- その他の免疫関連性副作用 [警告及び使用上の注意（5.5）を参照]
- 感染 [警告及び使用上の注意（5.6）を参照]
- Infusion-Related Reaction [警告及び使用上の注意（5.7）を参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件で行われるため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験でみられた副作用発現率が実際の臨床においてみられる副作用発現率を反映するとも限らない。

尿路上皮癌：

シスプラチンの適応とならない局所進行又は転移性尿路上皮癌患者

テセントリクの安全性を、試験 4（多施設共同、オープンラベル、単独群試験）において評価した。この試験では、シスプラチンを含む化学療法の適応とならず、治療歴がないか、又は術前化

学療法又は術後補助化学療法による治療から 12 カ月以上経過後に病勢進行に至った、局所進行又は転移性尿路上皮癌患者 119 例を登録した[臨床試験 (14.1) を参照]。患者は、テセントリク 1200 mg 静脈内投与を、3 週間間隔で、許容できない毒性が発現するまで、又は病勢進行が認められるまで受けた。投与期間中央値は 15.0 週（範囲：0～87 週）であった。

最も多かった副作用（ $\geq 20\%$ ）は疲労（52%）、食欲減退（24%）、下痢（24%）及び悪心（22%）、最も多かった Grade 3～4 の副作用（ $\geq 2\%$ ）は疲労、尿路感染、貧血、下痢、血中クレアチニン増加、腸閉塞、ALT 増加、低ナトリウム血症、食欲減退、敗血症、背部/頸部痛、腎不全及び低血圧であった。

テセントリクが投与された 5 例（4.2%）で次の事象いずれかが発現し、死亡した：敗血症、心停止、心筋梗塞、呼吸不全又は呼吸窮迫。別の 1 例（0.8%）で、死亡時点においてヘルペス性髄膜脳炎と病勢進行が認められた。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は、4.2%（5/119）であった。投与中止に至った副作用は、下痢/大腸炎（1.7%）、疲労（0.8%）、過敏症（0.8%）及び呼吸困難（0.8%）であった。副作用のためテセントリクの投与が中断された患者は 35%であり、その副作用で最も多かった（ $\geq 1\%$ ）のは、腸閉塞、疲労、下痢、尿路感染、注入に伴う反応、咳嗽、腹痛、末梢性浮腫、発熱、気道感染、上気道感染、クレアチニン増加、食欲減退、低ナトリウム血症、背部痛、そう痒症及び静脈血栓塞栓症であった。重篤な副作用が発現した患者は 37%で、最も多かった（ $\geq 2\%$ ）のは下痢、腸閉塞、敗血症、急性腎障害及び腎不全であった。

副腎皮質ステロイド全身投与又はホルモン補充療法を必要とする免疫関連性の副作用が発現した患者は 19.3%（23/119）で、このうち副腎皮質ステロイド全身投与を必要とした患者は 12.6%（15/119）、ホルモン補充療法のみを必要とした患者は 6.7%（8/119）であった。

6 例（5.0%）では、免疫介在性の副作用に対してプレドニゾンが 1 日 40 mg 以上に相当する用量で経口投与された [警告及び使用上の注意（5）を参照]。

試験 4 のテセントリク投与例の 10%以上で発現した副作用を表 1、1%以上で発現した Grade 3～4 の主な臨床検査異常を表 2 に示す。

表 1：試験 4 の尿路上皮癌患者の 10%以上で発現した副作用（全 Grade）

| 副作用 | テセントリク N = 119 | |
|--------------------|----------------|---------------|
| | 全 Grade (%) | Grade 3～4 (%) |
| 一般・全身障害 | | |
| 疲労 ^a | 52 | 8 |
| 末梢性浮腫 ^b | 17 | 2 |
| 発熱 | 14 | 0.8 |
| 胃腸障害 | | |
| 下痢 ^c | 24 | 5 |
| 悪心 | 22 | 2 |
| 嘔吐 | 16 | 0.8 |
| 便秘 | 15 | 2 |
| 腹痛 ^d | 15 | 0.8 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 食欲減退 ^e | 24 | 3 |

| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
|-------------------|----|-----|
| 背部/頸部痛 | 18 | 3 |
| 関節痛 | 13 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| そう痒症 | 18 | 0.8 |
| 発疹 ^f | 17 | 0.8 |
| 感染症 | | |
| 尿路感染 ^g | 17 | 5 |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | | |
| 咳嗽 ^h | 14 | 0 |
| 呼吸困難 ⁱ | 12 | 0 |

a 疲労, 無力症, 嗜眠及び倦怠感を含む

b 末梢性浮腫, 陰嚢浮腫, リンパ浮腫及び浮腫を含む

c 下痢, 大腸炎, 排便回数増加, 自己免疫性大腸炎を含む

d 腹痛, 上腹部痛, 下腹部痛及び側腹部痛を含む

e 食欲減退及び早期満腹を含む

f 発疹, 皮膚炎, ざ瘡様皮膚炎, 斑状丘疹状皮疹, 紅斑性皮疹, そう痒性皮疹, 斑状皮疹及び丘疹性皮疹を含む

g 尿路感染, 細菌性尿路感染, 膀胱炎及び尿路性敗血症を含む

h 咳嗽及び湿性咳嗽を含む

i 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む

表 2：試験 4 の尿路上皮癌患者の 1%以上で発現した Grade 3~4 の臨床検査異常

| 臨床検査 | Grade 3~4 (%) |
|---------------|---------------|
| 低ナトリウム血症 | 15 |
| 高血糖 | 10 |
| リンパ球減少症 | 9 |
| 貧血 | 7 |
| アルカリホスファターゼ増加 | 7 |
| クレアチニン増加 | 5 |
| 低リン酸血症 | 4 |
| ALT 増加 | 4 |
| AST 増加 | 4 |
| 高カリウム血症 | 3 |
| 高マグネシウム血症 | 3 |
| 高ビリルビン血症 | 3 |

治療歴のある局所進行又は転移性尿路上皮癌患者

テセントリクの安全性を、試験 1（多施設共同、オープンラベル、単独群試験）において評価した。この試験では、白金製剤を含む少なくとも 1 種類の化学療法レジメンの施行中又は施行後に病勢進行に至った、又は白金製剤を含む術前化学療法又は術後補助化学療法レジメンによる治療後 12 カ月以内に病勢進行に至った、局所進行又は転移性尿路上皮癌を対象とした単独群試験において、310 例を登録した[臨床試験 (14.1) を参照]。患者は、テセントリク 1200 mg 静脈内投与を、3 週間間隔で、許容できない毒性が発現するまで、又は画像診断又は臨床所見で病勢進行が認められるまで受けた。投与期間中央値は 12.3 週（範囲：0.1~46 週）であった。

最も多かった副作用（ $\geq 20\%$ ）は疲労（52%）、食欲減退（26%）、悪心（25%）、尿路感染（22%）、発熱（21%）及び便秘（21%）、最も多かった Grade 3~4 の副作用（ $\geq 2\%$ ）は尿路感染、貧血、疲労、脱水、腸閉塞、尿路閉塞、血尿、呼吸困難、急性腎損傷、腹痛、静脈血栓塞栓症、敗血症及び肺炎であった。

テセントリクが投与された 3 例（1.0%）で次の事象いずれかが発現し、死亡した：敗血症、肺臓炎又は腸閉塞。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は、310 例中 3.2%（10/310）であった。敗血症のため投与中止に至った患者は 0.6%（2/310）であった。副作用のためテセントリクの投与が中断された患者は 27%であり、その副作用で最も多かった（ $>1\%$ ）のは肝酵素増加、尿路感染、下痢、疲労、錯乱状態、尿路閉塞、発熱、呼吸困難、静脈血栓塞栓症及び肺臓炎であった。重篤な副作用が発現した患者は 45%で、最も多かった（ $>2\%$ ）のは尿路感染、血尿、急性腎損傷、腸閉塞、発熱、静脈血栓塞栓症、尿路閉塞、肺炎、呼吸困難、腹痛、敗血症及び錯乱状態であった。

副腎皮質ステロイド全身投与又はホルモン補充療法を必要とする免疫関連性の副作用が発現した患者は 11.0%（34/310）で、このうち副腎皮質ステロイド全身投与を必要とした患者は 8.4%（26/310）、ホルモン補充療法のみを必要とした患者は 2.6%（8/310）であった。

18 例（5.8%）では、免疫介在性の副作用に対してプレドニゾンが 1 日 40 mg 以上に相当する用量で経口投与された [警告及び使用上の注意 (5) を参照]。

試験 1 におけるテセントリクの投与例の 10%以上で発現した副作用を表 3、1%以上で発現した Grade 3~4 の主な臨床検査異常を表 4 に示す。

表 3：試験 1 の尿路上皮癌患者の 10%以上で発現した副作用（全 Grade）

| 副作用 | テセントリク N = 310 | |
|-----------------------|----------------|----------------|
| | 全 Grade (%) | Grade 3～ 4 (%) |
| 胃腸障害 | | |
| 悪心 | 25 | 2 |
| 便秘 | 21 | 0.3 |
| 下痢 | 18 | 1 |
| 腹痛 | 17 | 4 |
| 嘔吐 | 17 | 1 |
| 一般・全身障害 | | |
| 疲労 | 52 | 6 |
| 発熱 | 21 | 1 |
| 末梢性浮腫 | 18 | 1 |
| 感染症 | | |
| 尿路感染 | 22 | 9 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 食欲減退 | 26 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 背部/頸部痛 | 15 | 2 |
| 関節痛 | 14 | 1 |
| 腎および尿路障害 | | |
| 血尿 | 14 | 3 |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | | |
| 呼吸困難 | 16 | 4 |
| 咳嗽 | 14 | 0.3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 発疹 | 15 | 0.3 |
| そう痒症 | 13 | 0.3 |

表 4：試験 1 の尿路上皮癌患者の 1%以上で発現した Grade 3~4 の臨床検査異常

| 臨床検査 | Grade 3~4 (%) |
|---------------|---------------|
| リンパ球減少症 | 10 |
| 低ナトリウム血症 | 10 |
| 貧血 | 8 |
| 高血糖 | 5 |
| アルカリホスファターゼ増加 | 4 |
| クレアチニン増加 | 3 |
| ALT 増加 | 2 |
| AST 増加 | 2 |
| 低アルブミン血症 | 1 |

NSCLC：

テセントリクの安全性を、試験 3[白金製剤を含むレジメンを施行中又は施行後に病勢進行に至った転移性 NSCLC 患者 (PD-L1 発現の有無に関わらない) を対象とした多施設共同、国際、無作為化、オープンラベル試験]で評価した [臨床試験 (14.2) を参照]。患者は、テセントリク 1200 mg 静脈内投与を 3 週間間隔で、許容できない毒性が発現するまで、又は画像診断又は臨床所見で病勢進行が認められるまで施行するか (n=142)、又はドセタキセル 75 mg/m² 静脈内投与を 3 週間間隔で、許容できない毒性が発現するまで、又は病勢進行に至るまで投与を受けた (n=135)。投与期間中央値はテセントリク投与例が 3.7 カ月 (範囲：0~19 カ月)、ドセタキセル投与例が 2.1 カ月 (範囲：0~17 カ月) であった。

テセントリク投与例で最も多かった副作用 (≥20%) は疲労 (46%)、食欲減退 (35%)、呼吸困難 (32%)、咳嗽 (30%)、悪心 (22%)、筋骨格痛 (22%) 及び便秘 (20%)、最も多かった Grade 3~4 の副作用 (≥2%) は呼吸困難、肺炎、低酸素症、低ナトリウム血症、疲労、貧血、筋骨格痛、AST 増加、ALT 増加、嚥下障害及び関節痛であった。

テセントリクが投与された 9 例 (6.3%) が、肺塞栓症 (2)、肺炎 (2)、気胸、潰瘍出血、嚥下障害に続発した悪液質、心筋梗塞又は大腸穿孔の発現により死亡した。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は 4% (6/142) であった。副作用のためテセントリクの投与が中断された患者は 24% であり、その副作用で最も多かった (>1%) のは肺炎、肝機能検査異常、上気道感染、肺臓炎、急性腎損傷、低酸素症、甲状腺機能低下症、呼吸困難、貧血及び疲労であった。重篤な副作用が発現した患者は 37% で、最も多かった (>2%) のは肺炎、呼吸困難、胸水、発熱及び静脈血栓塞栓症であった。

テセントリク投与例の少なくとも 10% で発現し発現率がドセタキセル群よりも高かった副作用を表 5、テセントリク投与例の 10% 以上で発現し、発現率がドセタキセル群よりも高く、ベースラインからの増悪を示した主な臨床検査異常を表 6 に示す。

表 5 : テセントリクが投与された NSCLC 患者の 10%以上で発現し、発現率がドセタキセル群よりも高かった副作用（群間差が 5%以上 [全 Grade]又は 2%以上[Grade 3~4]であった事象）
（試験 3）

| 副作用 | テセントリク (n=142) | | ドセタキセル (n=135) | |
|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3~4 | 全 Grade | Grade 3~4 |
| 患者の割合 (%) | | | | |
| 一般・全身障害 | | | | |
| 発熱 | 18 | 0 | 13 | 0 |
| 感染症 | | | | |
| 肺炎 | 18 | 6 | 4 | 2 |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 35 | 1 | 22 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 16 | 2 | 9 | 2 |
| 背部痛 | 14 | 1 | 9 | 1 |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 14 | 0 | 8 | 2 |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 呼吸困難 | 32 | 7 | 24 | 2 |
| 咳嗽 | 30 | 1 | 25 | 0 |

表 6 : テセントリクが投与された NSCLC 患者の 10%以上で発現し、発現率がドセタキセル群よりも高く、ベースラインからの増悪を示した主な臨床検査異常（群間差が 5%以上 [全 Grade]又は 2%以上[Grade 3~4]であった事象）（試験 3）

| 検査 | 臨床検査値がベースラインから増悪した患者の割合 | | | |
|-----------------------|-------------------------|----------------|--------------|----------------|
| | テセントリク | | ドセタキセル | |
| | 全 Grade % | Grade 3~4 % | 全 Grade % | Grade 3~4 % |
| 低ナトリウム血症 | 48 | 13 | 28 | 8 |
| 低アルブミン血症 | 48 | 5 | 49 | 1 |
| アルカリホスファターゼ増加 | 42 | 2 | 24 | 1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 33 | 2 | 15 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 31 | 2 | 9 | 1 |
| クレアチニン増加 | 19 | 1 | 14 | 2 |
| 低カリウム血症 | 18 | 2 | 11 | 4 |
| 高カルシウム血症 | 13 | 0 | 5 | 0 |
| 総ビリルビン増加 | 11 | 0 | 5 | 1 |

6.2 免疫原性

他の蛋白製剤と同様、免疫原性の可能性がある。試験 1 の 275 例中 114 例 (41.5%) が、投与後 1 回以上の時点で、試験治療下での抗薬物抗体 (ATA) 陽性 (投与による誘発又は投与による増強) を示した。試験 3 の 135 例中では 73 例 (54.1%) が、投与後 1 回以上の時点で、試験治療下での ATA 陽性を示した。試験 4 の 111 例中では 53 例 (47.7%) が、投与後 1 回以上の時点で、試験治療下での ATA 陽性を示した。試験 1、試験 3 及び試験 4 で、ATA の存在は薬物動態、安全性及び有効性に臨床的意味のある影響を及ぼさなかったと考えられた。

免疫原性試験結果は、アッセイの感度と特異性、アッセイの方法、試料の取り扱い、試料採取時期、併用薬、基礎疾患等、いくつかの因子の影響を強く受ける。このような理由から、テセントリクに対する ATA 発現率を他の製剤に対する抗体の発現率と比較することは、誤解を招く可能性がある。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

テセントリクは、その作用機序から、妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある[臨床薬理 (12.1) を参照]。妊婦に対するテセントリクの投与についてのデータは得られていない。動物実験で、PD-L1/PD-1 経路を阻害すると、発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶されて胎児死亡に至るリスクが高まる可能性があることが示されている[データを参照]。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤使用中に患者が妊娠した場合は、胎児に対するリスクを患者に説明すること。米国一般人口において、臨床的に認知されている妊娠における著明な先天障害と流産の背景リスクは、それぞれ 2~4% 及び 15~20% と推定される。

動物データ

テセントリクが生殖及び胎児の発生に及ぼす影響について評価することを目的とした、動物による生殖発生毒性試験は行われていない。生殖に対する影響を文献に基づき評価した結果、PD-L1/PD-1 経路の中心的機能は、胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠維持であることが示された。マウス妊娠モデルで PD-L1 を介したシグナル伝達を遮断すると、胎児に対する免疫寛容が障害され、流産増加に至ることが示されている。従って、妊娠中のテセントリクの投与の潜在的リスクとしては、流産率や死産率の上昇がある。文献報告にある通り、これら動物で PD-L1/PD-1 を介したシグナル伝達を遮断しても、出生児においてそれに関連した奇形は認められなかった。ただし、PD-1 及び PD-L1 ノックアウトマウスでは免疫介在性の障害が発現した。アテゾリズマブの作用機序から、胎児がアテゾリズマブに曝露されると、免疫介在性の障害が発現したり正常な免疫応答が変化するリスクが上昇する可能性がある。

8.2 授乳婦

リスクの概要

アテゾリズマブのヒト母乳中への移行性、授乳中の乳児に対する影響及び泌乳への影響については、知見が得られていない。ヒト IgG はヒト母乳中に移行するが、乳児が吸収し有害となる可能性についてはわかっていない。授乳中の乳児でテセントリクの重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には投与中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないよう指導すること。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

避妊

女性

テセントリクは、その作用機序から、妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある[特別な集団への投与 (8.1) を参照]。妊娠可能な女性に対しては、テセントリクの投与中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間、効果の高い避妊法を行うよう指導すること。

不妊

女性

動物実験により、妊娠可能な女性の受胎能がテセントリクの投与中に損なわれる可能性があることが示されている[非臨床毒性（13.1）を参照]。

8.4 小児における使用

小児患者への使用における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者における使用

試験1でテセントリクを投与した、治療歴のある尿路上皮癌患者310例中59%、試験3でテセントリクを投与したNSCLC患者142例中39%が65歳以上であった。65歳以上の患者と65歳未満の患者で、安全性と有効性に全般的な差は認められなかった。

試験4において、テセントリクが投与された、シスプラチンの適応とならない尿路上皮癌患者119例のうち、83%が65歳以上、41%が75歳以上であった。奏効率は、65歳以上の患者が23%（23/99）、75歳以上の患者が29%（14/49）であった。Grade3又は4の副作用が発現した患者は、65歳以上の患者が53%（52/99）、75歳以上の患者が51%（25/49）であった。75歳以上の患者と75歳未満の患者の間で、安全性と有効性に全体として差は認められなかった。

8.6 腎機能障害

母集団薬物動態解析に基づき、腎機能障害患者に対するテセントリクの用量調節は推奨されない[臨床薬理（12.3）を参照]。

8.7 肝機能障害

母集団薬物動態解析に基づき、軽度肝機能障害患者に対するテセントリクの用量調節は推奨されない。中等度及び重度肝機能障害患者では、テセントリクの検討は行われていない[臨床薬理（12.3）を参照]。

10 過量投与

テセントリクの過量投与に関する知見はない。

1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として、欧州の添付文書（2017年9月版）の和訳概要を以下に示す。

4. 臨床関連事項

4.1 適応症

テセントリク単独療法は、白金製剤を含む化学療法施行後の、又はシスプラチン不適と考えられる、局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）の成人患者を適応とする（5.1項参照）。

テセントリク単独療法は、化学療法施行後の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者を適応とする。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者の場合は、テセントリク投与前に分子標的治療がすでに施行されていなければならない（5.1項参照）。

4.2 用法・用量

テセントリク投与は、癌治療の経験豊富な医師が開始し、監督しなければならない。

用量

テセントリクの推奨用量としては、1,200 mg を3週に1回静脈内投与する。

投与期間

テセントリクの投与は、臨床的有用性がなくなるまで（5.1項参照）、又は管理できない毒性が発現するまで行うことが推奨される。

投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合

予定したテセントリク投与を忘れた場合、忘れた分は可及的速やかに投与し、次回投与予定時まで待たないことが推奨される。3週間の投与間隔が維持されるよう、投与スケジュールを調節しなければならない。

投与中の用量調節

テセントリクの用量減量は推奨されない。

投与の延期又は中止（4.4項及び4.8項も参照）

表1：主な副作用に対する用量調節法

| 副作用 | 重症度 | 投与の調節 |
|-----|---|---|
| 肺臓炎 | Grade 2 | テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 3又は4 | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 肝炎 | Grade 2： (ALT 又は AST > 3~5×基準値上限 [ULN] 又は 血中ビリルビン > 1.5~3×ULN) | テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 3又は4： (ALT 又は AST > 5×ULN 又は 血中ビリルビン > 3×ULN) | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 大腸炎 | Grade 2又は3の下痢（1日あたり排便回数のベースラインから4回以上の増加） | テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され、副腎皮質 |

| 副作用 | 重症度 | 投与の調節 |
|--------------------|---|--|
| | 又は 症候性大腸炎 | ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 4の下痢又は大腸炎（生命を脅かすもの、緊急介入の適応） | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症 | 症候性 | テセントリクの投与を保留 <u>甲状腺機能低下症：</u> 症状が甲状腺補充療法によりコントロールされ TSH 値が低下したら、投与を再開して差し支えない。 <u>甲状腺機能亢進症：</u> 症状が抗甲状腺薬によりコントロールされ甲状腺機能が改善されたら、投与を再開して差し支えない。 |
| 副腎機能不全 | 症候性 | テセントリクの投与を保留 症状が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量され、補充療法で患者が安定化したら、投与を再開して差し支えない。 |
| 下垂体炎 | Grade 2又は3 | テセントリクの投与を保留 症状が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量され、補充療法で患者が安定化したら、投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 4 | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 1型糖尿病 | Grade 3又は4の高血糖（空腹時血糖値> 250 mg/dL 又は13.9 mmol/L） | テセントリクの投与を保留 インスリン補充療法で代謝コン |

| 副作用 | 重症度 | 投与の調節 |
|----------------------------------|---|--|
| | | コントロールが達成されたら投与を再開して差し支えない。 |
| Infusion-Related Reaction | Grade 1又は2 | 点滴速度を遅らせる，又は投与を中断する。事象が消失したら投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 3又は4 | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 発疹 | Grade 3 | テセントリクの投与を保留 発疹が消失し，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 4 | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 筋無力症候群/重症筋無力症，ギラン・バレー症候群及び髄膜脳炎 | 全ての Grade | テセントリクの投与を永続的に中止 |
| 膵炎 | Grade 3又は4の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加 (> 2×ULN) 又は Grade 2又は3の膵炎 | テセントリクの投与を保留 血清アミラーゼ値とリパーゼ値が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，又は膵炎症状が消失し，かつ副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。 |
| | Grade 4又は再発性膵炎 (Grade を問わない) | テセントリクの投与を永続的に中止 |

注：毒性の Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第4.0版 (NCI-CTCAE v.4) に従う。

次の場合，テセントリクの投与を永続的に中止する。

- Grade 4の毒性（ホルモン補充療法でコントロールされている内分泌障害を除く）
- 重症度が Grade 3以上の再発性事象
- 副作用発現日から12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善されない投与関連性毒性
- 副作用発現日から12週を超えてプレドニゾン1日10 mg 相当を超える用量の副腎皮質ステロイドを必要とする場合

テセントリクを投与する患者には患者アラートカードを渡し、テセントリクのリスクについて説明しなければならない（添付リーフレットも参照）。

特別な集団

小児患者

小児及び18歳未満の青年におけるテセントリクの安全性と有効性は確立されていない。データは得られていない。

高齢者

母集団薬物動態解析に基づき、65歳以上の患者でテセントリクの用量調節の必要はない。

腎機能障害

母集団薬物動態解析に基づき、軽度及び中等度腎機能障害患者で用量調節の必要はない（5.2項参照）。重度腎機能障害患者については、データが限られているため結論を導くことはできない。

肝障害

母集団薬物動態解析に基づき、軽度肝障害患者で用量調節の必要はない。中等度及び重度肝障害患者を対象とした試験は行われていない（5.2項参照）。

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 全身状態 (PS) 2以上

ECOG PS 2以上の患者は、NSCLC 及び UC の二次治療に対する臨床試験から除外された（4.4項及び5.1項参照）。

投与方法

テセントリクは点滴静脈内投与する。静脈内注射やボラス投与を行ってはならない。

テセントリクの初回投与は60分かけて行わなければならない。初回投与の忍容性に問題がなければ、その後の点滴投与は全て30分で行って差し支えない。

投与前の製剤の希釈及び取り扱い方法については、6.6項を参照。

4.3 禁忌

アテゾリズマブ又は6.1項記載の添加剤に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品の商品名とバッチ番号を患者ファイルに明確に記録すること。

アテゾリズマブ投与中に発現した免疫関連性の副作用のほとんどは、アテゾリズマブの投与中断と副腎皮質ステロイドの投与開始及び/又は支持治療により可逆性を示した。複数の器官系に影響を及ぼす免疫関連性の副作用が認められている。アテゾリズマブの免疫関連性副作用は、アテゾリズマブ最終投与後に発現することもある。

免疫関連性の副作用が疑われる場合、原因を確認するため又は他の原因を除外するための詳細な検査を行うこと。当該副作用の重症度に基づき、アテゾリズマブの投与を保留し、副腎皮質ステロイドを投与する。Grade 1以下まで改善されたら、副腎皮質ステロイドを1カ月以上かけて漸減する。臨床試験において免疫関連性の副作用を副腎皮質ステロイド全身投与でコントロールできなかった患者で得られた限られたデータからではあるが、他の免疫抑制剤の全身投与を考慮しても差し支えない。

Grade 3の免疫関連性副作用が再発した場合、及びGrade 4の免疫関連性副作用（ホルモン補充療法でコントロールされている内分泌障害以外）が発現した場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない（4.2項及び4.8項参照）。

免疫関連性肺臓炎

アテゾリズマブの臨床試験で肺臓炎の症例が認められており、死亡例もある（4.8項参照）。肺臓炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

Grade 2の肺臓炎の場合、アテゾリズマブの投与を保留し、プレドニゾン1~2 mg/kg/日相当の投与を開始する。症状がGrade 1以下に改善されたら、副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内にGrade 1以下まで改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 3又は4の肺臓炎の場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性肝炎

アテゾリズマブの臨床試験で肝炎の症例が認められており、死亡例もある（4.8項参照）。肝炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びビリルビンをアテゾリズマブ投与開始前及び投与中定期的にモニタリングし、さらに臨床評価に基づき必要に応じてモニタリングすること。

Grade 2の事象（ALT 又は AST > 3~5 × ULN 又は血中ビリルビン > 1.5~3 × ULN）が5~7日を超えて持続した場合、アテゾリズマブの投与を保留し、プレドニゾン1~2 mg/kg/日相当の投与を開始する。この事象がGrade 1以下まで改善されたら、副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。

この事象が12週以内にGrade 1以下まで改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 3又はGrade 4の事象（ALT 又は AST > 5.0 × ULN 又は血中ビリルビン > 3 × ULN）の場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性大腸炎

アテゾリズマブの臨床試験で、下痢又は大腸炎の症例が認められている（4.8項参照）。大腸炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

Grade 2又は3の下痢（1日あたり排便回数のベースラインから4回以上の増加）又は大腸炎（症候性）の場合、アテゾリズマブの投与を保留する。Grade 2の下痢又は大腸炎で症状が5日を超えて持続する、又は再発する場合、プレドニゾン1~2mg/kg/日相当の投与を開始する。Grade 3の下痢又は大腸炎の場合、副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾン1~2 mg/kg/日相

当)を開始し、症状が改善されたらプレドニゾン1~2 mg/kg/日相当の投与を開始する。症状がGrade 1以下に改善されたら、副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内にGrade 1以下まで改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 4(生命を脅かす、緊急の介入の適応となる)の下痢又は大腸炎の場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性内分泌障害

アテゾリズマブの臨床試験で、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎及び1型糖尿病(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)が認められている(4.8項参照)。

内分泌障害の臨床徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。甲状腺機能を、アテゾリズマブ投与開始前及び投与中定期的にモニタリングし、ベースラインにおいて甲状腺機能検査結果に異常のある患者に対しては適切な管理を考慮すること。

甲状腺機能検査に異常があるが無症状の患者には、アテゾリズマブを投与できる。症候性甲状腺機能低下症の場合、アテゾリズマブの投与を保留し、必要に応じて甲状腺ホルモン補充療法を開始する。孤発性甲状腺機能低下症は、副腎皮質ステロイドを使用せず補充療法で管理して差し支えない。症候性甲状腺機能亢進症の場合、アテゾリズマブの投与を保留し、必要に応じて抗甲状腺薬の投与を開始する。症状がコントロールされ甲状腺機能が改善されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。

症候性副腎機能不全の場合、アテゾリズマブの投与を保留し、副腎皮質ステロイド静脈内投与(メチルプレドニゾン1~2 mg/kg/日相当)を開始する。症状が改善されたら、プレドニゾン1~2 mg/kg/日相当の投与を続ける。症状がGrade 1以下に改善されたら、副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内にGrade 1以下まで改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されており、患者が補充療法(必要な場合)で安定な状態にあれば、投与を再開して差し支えない。

Grade 2又はGrade 3の下垂体炎の場合、アテゾリズマブの投与を保留して副腎皮質ステロイド静脈内投与(メチルプレドニゾン1~2 mg/kg/日相当)を開始し、必要に応じてホルモン補充療法を開始する。症状が改善されたら、プレドニゾン1~2 mg/kg/日相当の投与を続ける。症状がGrade 1以下に改善されたら、副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内にGrade 1以下まで改善され、副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されており、患者が補充療法(必要な場合)で安定な状態にあれば、投与を再開して差し支えない。Grade 4の下垂体炎の場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止する。

1型糖尿病に対しては、インスリン投与を開始する。Grade 3以上の高血糖(空腹時血糖値>250 mg/dL又は13.9 mmol/L)の場合、アテゾリズマブの投与を保留する。インスリン補充療法により代謝コントロールが達成されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。

免疫関連性髄膜脳炎

アテゾリズマブの臨床試験で、髄膜脳炎が認められている(4.8項参照)。髄膜脳炎及び脳炎の臨床徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

髄膜脳炎又は脳炎の場合、Gradeにかかわらずアテゾリズマブの投与を永続的に中止しなければならない。

副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾン1～2 mg/kg/日相当）を開始する。症状が改善されたら、プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。

免疫関連性ニューロパチー

アテゾリズマブが投与された患者において筋無力症候群/重症筋無力症又はギラン・バレー症候群が認められており、生命が脅かされることがある。運動及び感覚ニューロパチーの症状がないかどうか患者を観察すること。

筋無力症候群/重症筋無力症及びギラン・バレー症候群の場合、Gradeにかかわらずアテゾリズマブの投与を永続的に中止しなければならない。副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当）の開始を考慮する。

免疫関連性膵炎

アテゾリズマブの臨床試験で、膵炎（血清アミラーゼ及びリパーゼ増加を含む）が認められている（4.8項参照）。急性膵炎を示唆する徴候及び症状がないかどうか、患者を注意して観察すること。

Grade 3以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加（ $> 2 \times \text{ULN}$ ）、又はGrade 2又は3の膵炎の場合、アテゾリズマブの投与を保留し、副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾン1～2 mg/kg/日相当）を開始する。症状が改善されたら、プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。血清アミラーゼ及びリパーゼ値が12週以内にGrade 1以下まで改善され、又は膵炎症状が消失し、かつ副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら、アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 4又は再発性膵炎（Gradeを問わない）の場合、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

Infusion-Related Reaction

アテゾリズマブの臨床試験で、Infusion-Related Reactionが認められている（4.8項参照）。

Grade 1又は2 Infusion-Related Reactionが発現した患者では、点滴速度を遅らせるか、又は投与を中断する。Grade 3又は4の Infusion-Related Reactionが発現した患者では、アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。Grade 1又は2の Infusion-Related Reactionが発現した患者に対しては、慎重な観察下でアテゾリズマブの投与を継続して差し支えない。解熱薬と抗ヒスタミン薬の前投薬を考慮しても差し支えない。

臨床試験から除外された患者

次の状態の患者は、臨床試験から除外された：自己免疫疾患歴、肺臓炎歴、活動性脳転移、HIV、B型肝炎又はC型肝炎感染。生（弱毒）ワクチンを登録前28日以内に接種された患者、免疫賦活薬を試験登録前4週以内又は免疫抑制剤を試験登録前2週以内に全身投与された患者は、臨床試験から除外された。

ベースラインの全身状態（PS）が2以上の患者は除外された（ただし、GO29293 [IMvigor210]試験のコホート1では、シスプラチン不適の尿路上皮癌患者が登録されたが、ベースラインのPSが2以上の場合も許容された）（5.1項参照）。

データがないため、このような患者集団では、各患者に対するベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価した上で慎重に使用すること。

治療歴がなくシスプラチン不適と考えられる尿路上皮癌患者に対するアテゾリズマブの使用

IMvigor210のコホート1における試験対象集団のベースライン及び予後に関する疾患特性は、その施設においてシスプラチン不適と考えられるがカルボプラチンを含む併用化学療法の適応となる患者と、全体として同等であった。どのような化学療法も不適と考えられる患者サブグループについてはデータが不十分であるため、このような患者に対するアテゾリズマブの使用は、個々に潜在的リスクとベネフィットのバランスを慎重に考慮した上で、慎重に行うこと。

患者アラートカード

テセントリクを処方する医師は全て、医師向け情報・管理ガイドラインを熟知していなければならない。処方医は、テセントリク療法のリスクについて患者に説明しなければならない。患者に対して患者アラートカードを渡し、そのカードを常に携帯するよう指導する。

4.5 他剤との相互作用及び他の形態の相互作用

正式な薬物相互作用試験は、アテゾリズマブについては行われていない。アテゾリズマブは血中から異化を経て排泄されるため、代謝に関する薬物相互作用はないと予想される。

副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の全身投与はアテゾリズマブの薬力学活性と有効性を妨げる可能性があるため、アテゾリズマブ投与開始前には避けること。しかしながら、アテゾリズマブ投与開始後の免疫関連性副作用を治療する目的には、副腎皮質ステロイド又はその他免疫抑制剤の全身投与を用いることができる（4.4項参照）。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、アテゾリズマブ投与中及び投与後5カ月間、有効な避妊法を実施しなければならない。

妊娠

妊婦におけるアテゾリズマブ使用のデータはない。アテゾリズマブについて、発生・生殖試験は行われていない。動物実験で、マウス妊娠モデルにおいて PD-L1/PD-1経路を阻害すると発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶され、胎児死亡に至る可能性があることが示されている（5.3項参照）。これらの結果は潜在的リスクを示しており、アテゾリズマブを妊娠中に投与すると、その作用機序から、流産率や死産率の上昇など胎児にとって有害となる可能性がある。

ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) は胎盤関門を通過することが知られており、アテゾリズマブは IgG1であるため、母体から胎児に移行する可能性がある。

母体の臨床状態がアテゾリズマブ投与を必要とするものでない限り、妊娠中はアテゾリズマブを使用しないこと。

授乳

アテゾリズマブがヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。アテゾリズマブはモノクローナル抗体であり、初乳中に存在すると予想されるほか、その後も低濃度で存在すると考えられる。新生児/乳児に対するリスクが否定できない。乳児に対する授乳の有益性と母体に対する治療の有益性を考慮し、授乳を中止するかテセントリク療法を中止するかを決定しなければならない。

妊孕性

アテゾリズマブが妊孕性に及ぼす影響についての臨床データは得られていない。アテゾリズマブについて生殖・発生毒性試験は行われていないが、26週反復投与毒性試験から、アテゾリズマブは患者に推奨用量を投与したときの AUC の約6倍の推定 AUC において月経周期に影響を及ぼし、可逆性を示した（5.3項参照）。雄性生殖器に対する影響は認められなかった。

4.7 自動車運転能力や機械操作能力への影響

テセントリクは、自動車運転能力と機械操作能力に軽微な影響を及ぼす。疲労を感じた患者に対しては、症状が消失するまで自動車運転と機械操作をしないよう指導すること（4.8項参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

テセントリクの安全性は、転移性 UC 及び NSCLC 患者2,160例の併合データに基づいている。最も多かった副作用は、疲労（35.4%）、食欲減退（25.5%）、悪心（22.9%）、呼吸困難（21.8%）、下痢（18.6%）、発疹（18.6%）、発熱（18.3%）、嘔吐（15.0%）、関節痛（14.2%）、無力症（13.8%）及びそう痒症（11.3%）であった。

副作用の集計表

副作用（ADR）を、MedDRA 器官別大分類（SOC）及び頻度カテゴリーにより、下の一覧表に示す。頻度カテゴリーは、非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、ごくまれ（ $< 1/10,000$ ）とした。各頻度グループ内の副作用は、重篤性が高い順に記載している。

表2：臨床試験でテセントリクが投与された患者において発現した副作用

| | |
|--------------------|--|
| 血液およびリンパ系障害 | |
| 高頻度 | 血小板減少症 |
| 免疫系障害 | |
| 高頻度 | 過敏症 |
| 内分泌障害 | |
| 高頻度 | 甲状腺機能低下症 ^a 、甲状腺機能亢進症 ^b |
| 低頻度 | 糖尿病 ^c 、副腎機能不全 ^d |
| まれ | 下垂体炎 |
| 代謝および栄養障害 | |
| 非常に高頻度 | 食欲減退 |

| | |
|----------------------|---|
| 高頻度 | 低カリウム血症，低ナトリウム血症 |
| 神経系障害 | |
| 低頻度 | ギラン・バレー症候群 ^e ，非感染性髄膜炎 ^f |
| まれ | 非感染性脳炎 ^g ，筋無力症候群 ^h |
| 血管障害 | |
| 高頻度 | 低血圧 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | |
| 非常に高頻度 | 呼吸困難 |
| 高頻度 | 肺臓炎 ⁱ ，低酸素症，鼻閉， |
| 胃腸障害 | |
| 非常に高頻度 | 悪心，嘔吐，下痢 |
| 高頻度 | 腹痛，大腸炎 ^j ，嚥下障害， |
| 低頻度 | 膵炎 ^k ，リパーゼ増加， |
| まれ | アミラーゼ増加 |
| 肝胆道系障害 | |
| 高頻度 | AST 増加，ALT 増加 |
| 低頻度 | 肝炎 ^l |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| 非常に高頻度 | 発疹 ^m ，そう痒症 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 非常に高頻度 | 関節痛 |
| 高頻度 | 筋骨格痛 |

| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
|-------------------|---|
| 非常に高頻度 | 発熱，疲労，無力症 |
| 高頻度 | Infusion-Related Reaction, インフルエンザ様疾患, 悪寒 |

- ^a 甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，粘液水腫，甲状腺機能検査異常，急性甲状腺炎，サイロキシン減少の報告を含む
- ^b 甲状腺機能亢進症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，内分泌性眼症，眼球突出，甲状腺機能検査異常，急性甲状腺炎，サイロキシン減少の報告を含む
- ^c 糖尿病及び1型糖尿病の報告を含む
- ^d 副腎機能不全，原発性副腎機能不全及びアジソン病の報告を含む
- ^e ギラン・バレー症候群及び脱髄性多発ニューロパチーの報告を含む
- ^f 髄膜炎の報告を含む
- ^g 脳炎の報告を含む
- ^h 転移性UC及びNSCLC患者を対象とした試験以外の試験での報告。頻度はアテゾリズマブの臨床試験全体にわたる6,000例の曝露に基づいている。
- ⁱ 肺臓炎，肺浸潤，細気管支炎，間質性肺疾患，放射線性肺臓炎の報告を含む
- ^j 大腸炎，自己免疫性大腸炎，虚血性大腸炎，顕微鏡的大腸炎の報告を含む
- ^k 膵炎及び急性膵炎の報告を含む
- ^l 自己免疫性肝炎，肝炎，急性肝炎の報告を含む
- ^m ご瘡，湿疹，紅斑，眼瞼紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，眼瞼発疹，毛包炎，せつ，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，紅斑性皮膚疹，全身性皮膚疹，斑状皮膚疹，斑状丘疹状皮膚疹，丘疹性皮膚疹，丘疹落屑性皮膚疹，そう痒性皮膚疹，膿疱性皮膚疹，脂漏性皮膚炎，皮膚剥脱，皮膚毒性，皮膚潰瘍，中毒性皮膚疹の報告を含む

主な副作用の概要

下記のデータは，臨床試験におけるアテゾリズマブ投与例の臨床的に重要な副作用について示している（5.1項参照）。これら副作用の管理ガイドラインは4.2項と4.4項に示している。

免疫関連性肺臓炎

肺臓炎は，転移性UC及びNSCLCに対してアテゾリズマブを投与した患者の3.1%（68/2,160）で発現した。この68例中，1例は致命的事象であった。発現までの期間の中央値は3.5カ月（範囲：3日～20.5カ月），持続期間中央値は1.5カ月（範囲：0日～15.1+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。肺臓炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は10例（0.5%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する肺臓炎が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の1.6%（34/2,160）であった。

免疫関連性肝炎

肝炎は，転移性UC及びNSCLCに対してアテゾリズマブを投与した患者の0.3%（7/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は1.1カ月（範囲：9日～7.9カ月），持続期間中央値は1カ月（範囲：9日～1.9+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。肝炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は2例（<0.1%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する肝炎が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.2%（5/2,160）であった。

免疫関連性大腸炎

大腸炎は，転移性UC及びNSCLCに対してアテゾリズマブを投与した患者の1.1%（23/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は4カ月（範囲：15日～15.2カ月），持続期間中央値は1.4カ

月（範囲：3日～17.8+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。大腸炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は5例（0.2%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する大腸炎が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.5%（10/2,160）であった。

免疫関連性内分泌障害

甲状腺機能低下症は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の4.7%（101/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は5.5カ月（範囲：15日～31.3カ月）であった。甲状腺機能亢進症は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の1.7%（36/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は3.5カ月（範囲：21日～31.3カ月）であった。

副腎機能不全は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.3%（7/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は5.7カ月（範囲：3日～19カ月）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する副腎機能不全が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.3%（6/2,160）であった。

下垂体炎は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.1%未満（1/2,160）で発現した。この患者における発現までの期間は13.7カ月であった。

糖尿病は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.3%（6/2,160）で発現した。発現までの期間は，3日～6.5カ月であった。糖尿病によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は1例（<0.1%）であった。

免疫関連性髄膜炎

髄膜炎は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.1%（3/2,160）で発現した。発現までの期間は，15～16日であった。3例全例が副腎皮質ステロイドの投与を要し，アテゾリズマブの投与が中止された。

脳炎は，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.1%未満（2/2,160）で発現した。発現までの期間は14及び16日であった。脳炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は1例（<0.1%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する脳炎が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.1%未満（1/2,160）であった。

免疫関連性ニューロパチー

ギラン・バレー症候群及び脱髄性多発ニューロパチーは，転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.2%（5/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は7カ月（範囲：18日～8.1カ月），持続期間中央値は4.6カ月（0+日～8.3+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。ギラン・バレー症候群によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は1例（<0.1%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要するギラン・バレー症候群が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.1%未満（2/2,160）であった。

筋無力症候群

重症筋無力症は，各種腫瘍を対象としたアテゾリズマブの臨床試験全体で0.1%未満の患者（4/6,000）で発現した。発現までの期間は20日～4カ月であった。4例全例でアテゾリズマブの投与は中止された。副腎皮質ステロイドの投与を要する筋無力症候群/重症筋無力症が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.1%未満（3/6,000）であった。

免疫関連性膵炎

膵炎（アミラーゼ増加とリパーゼ増加を含む）は、転移性 UC 及び NSCLC に対してアテゾリズマブを投与した患者の0.5%（10/2,160）で発現した。発現までの期間の中央値は5.5カ月（範囲：9日～16.9カ月）、持続期間中央値は19日（範囲：3日～11.2+カ月、+は打ち切った値であることを示す）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する膵炎が発現した患者は、アテゾリズマブ投与例の0.1%未満（2/2,160）であった。

免疫原性

IMvigor210試験では、43.9%の患者が、投与後1回以上の時点で抗アテゾリズマブ抗体（ATA）陽性を示した。OAK試験（GO28915）では、試験治療下でのATA発現率は30.4%であった。全体として、ATA陽性は薬物動態、有効性及び安全性に臨床的意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

中和抗体の影響の可能性について結論を導くことができるデータは得られていない。

副作用が疑われた場合の報告

医薬品承認後、副作用が疑われた場合に報告することは重要である。それにより、当該医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われた場合、その全てを付録 V 記載の国の報告制度で報告されたい。

4.9 過量投与

アテゾリズマブの過量投与に関する知見はない。

過量投与が発生した場合、副作用の徴候及び症状がないかどうか患者を注意して観察し、しかるべき対症療法を行うこと。

6.6 廃棄その他の取り扱いに関する特別な注意事項

テセントリクは抗菌効果のある保存剤を含有していないため、無菌的手技により調製すること。

振り混ぜないこと。

希釈方法

テセントリク濃縮液20 mL をバイアルからとり、9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム溶液250 mL 入り点滴バッグ [PVC, ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン製]に注入して希釈する。希釈後の溶液1 mL は、テセントリク約4.4 mg を含有する（1,200 mg/270 mL）。気泡が生じないようにするため、溶液の混合はバッグを静かに反転させることにより行う。溶液調製後はただちに投与すること（6.3項参照）。

非経口投与する医薬品は、投与前に微粒子や変色がないかどうか目視検査しなければならない。微粒子や変色が認められた溶液は使用しないこと。

テセントリクと、製品接触面がポリ塩化ビニル（PVC）、ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン（PO）製である点滴バッグの不適合は認められていない。また、ポリエーテルスルホン又はポリスルホン製インラインフィルターメンブレン、及び PVC, PE, ポリブタジエン又はポリエーテルウレタン製点滴投与セット及びその他点滴投与器具との不適合は認められていない。イ

ンラインフィルターメンブレンの使用は任意である。

廃棄

テセントリクの環境への放出は最小限とすること。未使用の製剤又は廃棄物は、地域の基準に従い廃棄すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TECENTRIQ safely and effectively. See full prescribing information for TECENTRIQ.

TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2016

RECENT MAJOR CHANGES

| | |
|--|---------|
| Indications and Usage (1.1) | 4/2017 |
| Indications and Usage (1.2) | 10/2016 |
| Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6) | 10/2016 |

INDICATIONS AND USAGE

TECENTRIQ is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with:

- Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:
 - are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy, or
 - have disease progression during or following any platinum-containing chemotherapy, or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. (1.1)

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.1)

- Metastatic non-small cell lung cancer 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. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer 1200 mg as an intravenous infusion over 60 minutes every 3 weeks. (2.1)
- Dilute prior to intravenous infusion. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Immune-Related Pneumonitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis. (5.1)

- Immune-Related Hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation. (5.2)
- Immune-Related Colitis: Withhold for moderate or severe, and permanently discontinue for life-threatening colitis. (5.3)
- Immune-Related Endocrinopathies (5.4):
 - Hypophysitis: Withhold for moderate or severe and permanently discontinue for life-threatening hypophysitis.
 - Thyroid Disorders: Monitor for changes in thyroid function. Withhold for symptomatic thyroid disease.
 - Adrenal Insufficiency: Withhold for symptomatic adrenal insufficiency.
 - Type 1 Diabetes Mellitus: Withhold for \geq Grade 3 hyperglycemia.
- Immune-Related Myasthenic Syndrome/Myasthenia Gravis, Guillain-Barré or Meningoencephalitis: Permanently discontinue for any grade. (5.5)
- Ocular Inflammatory Toxicity: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe ocular inflammatory toxicity. (5.5)
- Immune-Related Pancreatitis: Withhold for moderate or severe, and permanently discontinue for life-threatening pancreatitis, or any grade of recurring pancreatitis. (5.5)
- Infection: Withhold for severe or life-threatening infection. (5.6)
- Infusion Reaction: Interrupt or slow the rate of infusion for mild or moderate infusion reactions and discontinue for severe or life-threatening infusion reactions. (5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: TECENTRIQ can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma were fatigue, decreased appetite, nausea, constipation, urinary tract infection, diarrhea, and pyrexia. (6.1)

Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) in patients with metastatic non-small cell lung cancer were fatigue, decreased appetite, dyspnea, cough, nausea, musculoskeletal pain, and constipation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- INDICATIONS AND USAGE**
 - Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
 - Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - Recommended Dosing
 - Dose Modifications
 - Preparation and Administration
- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- CONTRAINDICATIONS**
- WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - Immune-Related Pneumonitis
 - Immune-Related Hepatitis
 - Immune-Related Colitis
 - Immune-Related Endocrinopathies
 - Other Immune-Related Adverse Reactions
 - Infection
 - Infusion-Related Reactions
 - Embryo-Fetal Toxicity
- ADVERSE REACTIONS**
 - Clinical Trials Experience
 - Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Lactation
- Females and Males of Reproductive Potential
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Renal Impairment
- Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- Mechanism of Action
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- Urothelial Carcinoma
- Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

1 FULL PRESCRIBING INFORMATION

2 1 INDICATIONS AND USAGE

3 1.1 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

4 TECENTRIQ (atezolizumab) is indicated for the treatment of patients with locally advanced or
5 metastatic urothelial carcinoma who:

- 6 • are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy, or
- 7 • have disease progression during or following any platinum-containing chemotherapy, or
8 within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy

9 This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and
10 durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon
11 verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see *Clinical Studies (14.1)*].

12 1.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

13 TECENTRIQ is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer
14 (NSCLC) who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy.
15 Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on
16 FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving TECENTRIQ [see *Clinical*
17 *Studies (14.2)*].

18 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

19 2.1 Recommended Dosing

20 The recommended dose of TECENTRIQ is 1200 mg administered as an intravenous infusion
21 over 60 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. If the first
22 infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes. Do not
23 administer TECENTRIQ as an intravenous push or bolus.

24 2.2 Dose Modifications

25 No dose reductions of TECENTRIQ are recommended.

26 Withhold TECENTRIQ for any of the following:

- 27 • Grade 2 pneumonitis [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- 28 • Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 and
29 up to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin greater than 1.5 and up to
30 3 times ULN [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- 31 • Grade 2 or 3 diarrhea or colitis [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- 32 • Symptomatic hypophysitis, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, or
33 Grade 3 or 4 hyperglycemia [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- 34 • Grade 2 ocular inflammatory toxicity [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- 35 • Grade 2 or 3 pancreatitis, or Grade 3 or 4 increases in amylase or lipase levels (greater
36 than 2.0 times ULN) [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- 37 • Grade 3 or 4 infection [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- 38 • Grade 2 infusion-related reactions [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- 39 • Grade 3 rash

40 TECENTRIQ may be resumed in patients whose adverse reactions recover to Grade 0–1.

U.S. BLA 761034 Amendment: Atezolizumab—Genentech, Inc.

2/Regional (Urothelial Carcinoma): clean-label-text.docx

- 41 Permanently discontinue TECENTRIQ for any of the following:
- 42 • Grade 3 or 4 pneumonitis [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
 - 43 • AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN [*see*
 - 44 *Warnings and Precautions (5.2)*]
 - 45 • Grade 4 diarrhea or colitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
 - 46 • Grade 4 hypophysitis [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
 - 47 • Myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré or meningoencephalitis (all
 - 48 grades) [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
 - 49 • Grade 3 or 4 ocular inflammatory toxicity [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
 - 50 • Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
 - 51 • Grade 3 or 4 infusion-related reactions [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
 - 52 • Grade 4 rash

53 **2.3 Preparation and Administration**

54 **Preparation**

55 Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration prior to administration
56 whenever solution and container permit. TECENTRIQ is a colorless to slightly yellow solution.
57 Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed. Do not
58 shake the vial.

59 Prepare the solution for infusion as follows:

- 60 • Withdraw 20 mL of TECENTRIQ from the vial.
- 61 • Dilute into a 250 mL polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE), or polyolefin (PO)
- 62 infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- 63 • Dilute with 0.9% Sodium Chloride Injection only.
- 64 • Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.
- 65 • Discard used or empty vials of TECENTRIQ.

66 **Storage of Infusion Solution**

67 This product does not contain a preservative.

68 Administer immediately once prepared. If diluted TECENTRIQ infusion solution is not used
69 immediately, it can be stored either:

- 70 • At room temperature for no more than 6 hours from the time of preparation. This
- 71 includes room temperature storage of the infusion in the infusion bag and time for
- 72 administration for infusion.
- 73 • Under refrigeration at 2°C–8°C (36°F–46°F) for no more than 24 hours.

74 Do not freeze.

75 Do not shake.

76 Administration

77 Administer the initial infusion over 60 minutes through an intravenous line with or without a
78 sterile, non-pyrogenic, low-protein binding in-line filter (pore size of 0.2–0.22 micron). If the
79 first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

80 Do not co-administer other drugs through the same intravenous line.

81 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

82 Injection: 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

83 4 CONTRAINDICATIONS

84 None.

85 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**86 5.1 Immune-Related Pneumonitis**

87 Immune-mediated pneumonitis or interstitial lung disease, defined as requiring use of
88 corticosteroids and with no clear alternate etiology, occurred in patients receiving TECENTRIQ.
89 Monitor patients for signs with radiographic imaging and for symptoms of pneumonitis.

90 Administer steroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone equivalents for Grade 2 or greater
91 pneumonitis, followed by corticosteroid taper. Withhold TECENTRIQ until resolution for
92 Grade 2 pneumonitis. Permanently discontinue TECENTRIQ for Grade 3 or 4 pneumonitis [*see*
93 *Dosage and Administration (2.2)*].

94 Across clinical trials, 2.6% (51/1978) of patients developed pneumonitis. Fatal pneumonitis
95 occurred in two patients.

96 Urothelial Carcinoma

97 In 523 patients with urothelial carcinoma who received TECENTRIQ, pneumonitis occurred in
98 six (1.1%) patients. Of these patients, there was one patient with fatal pneumonitis, one patient
99 with Grade 3, three patients with Grade 2, and one patient with Grade 1 pneumonitis.
100 TECENTRIQ was held in all cases. Pneumonitis resolved in three patients. The median time to
101 onset was 2.6 months (range: 15 days to 4.2 months). The median duration was 15 days (range:
102 6 days to 3.1+ months). Immune-mediated pneumonitis occurred in 5 (1.0%) patients.

103 NSCLC

104 In 1027 patients with NSCLC who received TECENTRIQ, pneumonitis occurred in 38 (3.7%)
105 patients. Of these patients, there was one patient with fatal pneumonitis, two patients with Grade
106 4, thirteen patients with Grade 3, eleven patients with Grade 2, and eleven patients with Grade 1
107 pneumonitis. TECENTRIQ was held in 24 patients and 21 patients were treated with
108 corticosteroids. Pneumonitis resolved in 26 of the 38 patients. The median time to onset was 3.3
109 months (range: 3 days to 18.7 months). The median duration was 1.4 months (range: 0 days to
110 12.6+ months).

111 5.2 Immune-Related Hepatitis

112 Immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of corticosteroids and with no clear
113 alternate etiology, occurred in patients receiving TECENTRIQ treatment. Liver test
114 abnormalities occurred in patients who received TECENTRIQ. Monitor patients for signs and
115 symptoms of hepatitis. Monitor AST, ALT, and bilirubin prior to and periodically during
116 treatment with TECENTRIQ. Administer corticosteroids at a dose of 1–2 mg/kg/day prednisone
117 equivalents for Grade 2 or greater transaminase elevations, with or without concomitant
118 elevation in total bilirubin, followed by corticosteroid taper. Withhold TECENTRIQ for Grade 2

119 and permanently discontinue TECENTRIQ for Grade 3 or 4 immune-mediated hepatitis [*see*
120 *Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

121 Across clinical trials (n=1978), Grade 3 or 4 elevation occurred in ALT (2.5%), AST (2.3%), and
122 total bilirubin (1.6%).

123 **Urothelial Carcinoma**

124 In patients with urothelial carcinoma (n=523), Grade 3 or 4 elevation occurred in ALT (2.5%),
125 AST (2.5%), and total bilirubin (2.1%). Immune-mediated hepatitis occurred in 1.3% (7/523) of
126 patients. Of these cases, one patient died from hepatitis, five patients had Grade 3, and one
127 patient had Grade 2 hepatitis. The median time to onset was 1.1 months (range: 0.4 to 7.7
128 months). TECENTRIQ was temporarily interrupted in four patients; none of these patients
129 developed recurrence of hepatitis after resuming TECENTRIQ.

130 **NSCLC**

131 In patients with NSCLC, Grade 3 or 4 elevation occurred in ALT (1.4%), AST (1.3%), and total
132 bilirubin (0.6%). Immune-mediated hepatitis occurred in 0.9% (9/1027) of patients. Of these nine
133 patients, one patient had Grade 4, four patients had Grade 3, three patients had Grade 2, and one
134 patient had Grade 1 immune-mediated hepatitis. The median time to onset was 28 days (range:
135 15 days to 4.2 months). TECENTRIQ was temporarily interrupted in seven patients; none of
136 these patients developed recurrence of hepatitis after resuming TECENTRIQ.

137 **5.3 Immune-Related Colitis**

138 Immune-mediated colitis or diarrhea, defined as requiring use of corticosteroids and with no
139 clear alternate etiology, occurred in patients receiving TECENTRIQ. Monitor patients for signs
140 and symptoms of diarrhea or colitis. Withhold treatment with TECENTRIQ for Grade 2 diarrhea
141 or colitis. If symptoms persist for longer than 5 days or recur, administer 1–2 mg/kg prednisone
142 or equivalent per day. Withhold treatment with TECENTRIQ for Grade 3 diarrhea or colitis.
143 Treat with IV methylprednisolone 1–2 mg/kg per day and convert to oral steroids once the
144 patient has improved. For both Grade 2 and Grade 3 diarrhea or colitis, when symptoms
145 improve to Grade 0 or Grade 1, taper steroids over ≥ 1 month. Resume treatment with
146 TECENTRIQ if the event improves to Grade 0 or 1 within 12 weeks and corticosteroids have
147 been reduced to the equivalent of ≤ 10 mg oral prednisone per day. Permanently discontinue
148 TECENTRIQ for Grade 4 diarrhea or colitis [*see Dosage and Administration (2.2) and Adverse*
149 *Reactions (6.1)*].

150 Across clinical trials, colitis or diarrhea occurred in 19.7% (389/1978) of all patients.

151 **Urothelial Carcinoma**

152 In 523 patients with urothelial carcinoma who received TECENTRIQ, colitis or diarrhea
153 occurred in 98 (18.7%) patients. Ten patients (1.9%) developed Grade 3 or 4 diarrhea. Four
154 patients (0.8%) had immune-mediated colitis or diarrhea with a median time to onset of 1.7
155 months (range: 1.1 to 3.1 months). Immune-mediated colitis resolved with corticosteroid
156 administration in three of these patients, while the other patient died without resolution of colitis
157 in the setting of diarrhea-associated renal failure.

158 **NSCLC**

159 In 1027 patients with NSCLC who received TECENTRIQ, colitis or diarrhea occurred in 198
160 (19.3%) patients. Twelve patients (1.2%) developed Grade 3 colitis or diarrhea. Five patients
161 (0.5%) had immune-mediated colitis or diarrhea with a median time to onset of 21 days (range:
162 12 days to 3.4 months). Of these patients, one had Grade 3, two had Grade 2, and two had Grade
163 1 immune-mediated colitis or diarrhea. Immune-mediated colitis or diarrhea resolved with

164 corticosteroid administration in four of these patients, while the fifth patient died due to disease
165 progression prior to resolution of colitis.

166 **5.4 Immune-Related Endocrinopathies**

167 Immune-related thyroid disorders, adrenal insufficiency, and type 1 diabetes mellitus, including
168 diabetic ketoacidosis, have occurred in patients receiving TECENTRIQ. Monitor patients for
169 clinical signs and symptoms of endocrinopathies.

170 ***Hypophysitis***

171 Hypophysitis occurred in 0.2% (1/523) of patients with urothelial cancer receiving TECENTRIQ.
172 Monitor for signs and symptoms of hypophysitis. Administer corticosteroids and hormone
173 replacement as clinically indicated. Withhold TECENTRIQ for Grade 2 or Grade 3 and
174 permanently discontinue for Grade 4 hypophysitis [*see Dosage and Administration (2.2) and*
175 *Adverse Reactions (6.1)*].

176 ***Thyroid Disorders***

177 Thyroid function was assessed routinely only at baseline and the end of the study. Monitor
178 thyroid function prior to and periodically during treatment with TECENTRIQ. Asymptomatic
179 patients with abnormal thyroid function tests can receive TECENTRIQ. For symptomatic
180 hypothyroidism, withhold TECENTRIQ and initiate thyroid hormone replacement as needed.
181 Manage isolated hypothyroidism with replacement therapy and without corticosteroids. For
182 symptomatic hyperthyroidism, withhold TECENTRIQ and initiate an anti-thyroid drug as
183 needed. Resume treatment with TECENTRIQ when symptoms of hypothyroidism or
184 hyperthyroidism are controlled and thyroid function is improving [*see Dosage and*
185 *Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

186 Across clinical trials, hypothyroidism and hyperthyroidism occurred in 3.9% (77/1978) and 1.0%
187 (20/1978) of patients, respectively.

188 **Urothelial Carcinoma**

189 In 523 patients with urothelial carcinoma who received TECENTRIQ, hypothyroidism occurred
190 in 2.5% (13/523). One patient had Grade 3 and twelve patients had Grade 1–2 hypothyroidism.
191 The median time to first onset was 5.4 months (range: 21 days to 11.3 months). Thyroid
192 stimulating hormone (TSH) was elevated and above the patient's baseline in 16% (21/131) of
193 patients with a follow-up measurement.

194 Hyperthyroidism occurred in 0.6% (3/523) of patients with urothelial carcinoma. Of the
195 three urothelial carcinoma patients, one patient had Grade 2 and two patients had Grade 1
196 hyperthyroidism. The median time to onset was 3.2 months (range: 1.4 to 5.8 months). TSH
197 was decreased and below the patient's baseline in 3.8% (5/131) of patients with a follow-up
198 measurement.

199 **NSCLC**

200 In 1027 patients with NSCLC who received TECENTRIQ, hypothyroidism occurred in 4.2%
201 (43/1027). Three patients had Grade 3 and forty patients had Grade 1–2 hypothyroidism. The
202 median time to onset was 4.8 months (range 15 days to 31 months.) TSH was elevated and
203 above the patient's baseline in 17% (54/315) of patients with follow-up measurement.

204 Hyperthyroidism occurred in 1.1% (11/1027) of patients with NSCLC. Eight patients had Grade
205 2 and three patients had Grade 1 hyperthyroidism. The median time to onset was 4.9 months
206 (range: 21 days to 31 months). TSH was decreased and below the patient's baseline in 7.6%
207 (24/315) of patients with a follow-up measurement.

208 Adrenal Insufficiency

209 Adrenal insufficiency occurred in 0.4% (7/1978) of patients across clinical trials, including two
210 patients with Grade 3, four patients with Grade 2, and one patient with Grade 1. Adrenal
211 insufficiency resolved in two patients.

212 For symptomatic adrenal insufficiency, withhold TECENTRIQ and administer
213 methylprednisolone 1–2 mg/kg per day IV followed by oral prednisone 1–2 mg/kg per day or
214 equivalent once symptoms improve. Start steroid taper when symptoms improve to \leq Grade 1
215 and taper steroids over \geq 1 month. Resume treatment with TECENTRIQ if the event improves
216 to \leq Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to the equivalent of \leq 10 mg
217 oral prednisone per day and the patient is stable on replacement therapy, if required [*see Dosage*
218 *and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

219 Diabetes Mellitus

220 New onset diabetes with ketoacidosis has occurred in patients receiving TECENTRIQ. Diabetes
221 mellitus without an alternative etiology occurred in one (0.2%) patient with urothelial carcinoma
222 and three (0.3%) patients with NSCLC.

223 Initiate treatment with insulin for type 1 diabetes mellitus. For \geq Grade 3 hyperglycemia (fasting
224 glucose >250 – 500 mg/dL), withhold TECENTRIQ. Resume treatment with TECENTRIQ when
225 metabolic control is achieved on insulin replacement therapy [*see Dosage and Administration*
226 *(2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

227 5.5 Other Immune-Related Adverse Reactions

228 Other immune-related adverse reactions including meningoencephalitis, myasthenic
229 syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré, ocular inflammatory toxicity, and pancreatitis,
230 including increases in serum amylase and lipase levels, have occurred in \leq 1.0% of patients
231 treated with TECENTRIQ.

232 Meningitis / Encephalitis

233 Monitor patients for clinical signs and symptoms of meningitis or encephalitis. Permanently
234 discontinue TECENTRIQ for any grade of meningitis or encephalitis. Treat with IV steroids (1–
235 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) and convert to oral steroids (prednisone
236 60 mg/day or equivalent) once the patient has improved. When symptoms improve to \leq Grade 1,
237 taper steroids over \geq 1 month [*see Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions*
238 *(6.1)*].

239 Motor and Sensory Neuropathy

240 Monitor patients for symptoms of motor and sensory neuropathy. Permanently discontinue
241 TECENTRIQ for any grade of myasthenic syndrome/myasthenia gravis or Guillain-Barré
242 syndrome. Institute medical intervention as appropriate. Consider initiation of systemic
243 corticosteroids at a dose of 1–2 mg/kg/day prednisone [*see Dosage and Administration (2.2) and*
244 *Adverse Reactions (6.1)*].

245 Pancreatitis

246 Symptomatic pancreatitis without an alternative etiology occurred in 0.1% (2/1978) of patients
247 across clinical trials. Monitor patients for signs and symptoms of acute pancreatitis. Withhold
248 TECENTRIQ for \geq Grade 3 serum amylase or lipase levels (> 2.0 ULN), or Grade 2 or 3
249 pancreatitis. Treat with 1–2 mg/kg IV methylprednisolone or equivalent per day. Once
250 symptoms improve, follow with 1–2 mg/kg of oral prednisone or equivalent per day. Resume
251 treatment with TECENTRIQ when serum amylase and lipase levels improve to \leq Grade 1 within

252 12 weeks or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to
253 ≤ 10 mg oral prednisone or equivalent per day. Permanently discontinue TECENTRIQ for
254 Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis [*see Dosage and Administration (2.2) and Adverse*
255 *Reactions (6.1)*].

256 **5.6 Infection**

257 Severe infections, including sepsis, herpes encephalitis, and mycobacterial infection leading to
258 retroperitoneal hemorrhage occurred in patients receiving TECENTRIQ. Monitor patients for
259 signs and symptoms of infection and treat with antibiotics for suspected or confirmed bacterial
260 infections. Withhold TECENTRIQ for \geq Grade 3 infection [*see Dosage and Administration*
261 *(2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

262 Across clinical trials, infections occurred in 38.4% (759/1978) of patients.

263 **Urothelial Carcinoma**

264 In 523 patients with urothelial carcinoma who received TECENTRIQ, infection occurred in 197
265 (37.7%) patients. Grade 3 or 4 infection occurred in sixty (11.5%) patients, while three patients
266 died due to infections. Urinary tract infections were the most common cause of Grade 3 or
267 higher infection, occurring in 37 (7.1%) patients.

268 **NSCLC**

269 In Study 3, a randomized trial in patients with NSCLC, infections were more common in patients
270 treated with TECENTRIQ (43%) compared with those treated with docetaxel (34%). Grade 3 or
271 4 infections occurred in 9.2% of patients treated with TECENTRIQ compared with 2.2% in
272 patients treated with docetaxel. Two patients (1.4%) treated with TECENTRIQ and three patients
273 (2.2%) treated with docetaxel died due to infection. Pneumonia was the most common cause of
274 Grade 3 or higher infection, occurring in 7.7% of patients treated with TECENTRIQ.

275 **5.7 Infusion-Related Reactions**

276 Severe infusion reactions have occurred in patients in clinical trials of TECENTRIQ. Infusion-
277 related reactions occurred in 1.3% (25/1978) of patients across clinical trials, 1.7% (9/523) of
278 patients with urothelial carcinoma, and 1.6% (16/1027) of patients with NSCLC. Interrupt or
279 slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion reactions. Permanently
280 discontinue TECENTRIQ in patients with Grade 3 or 4 infusion reactions [*see Dosage and*
281 *Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

282 **5.8 Embryo-Fetal Toxicity**

283 Based on its mechanism of action, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a
284 pregnant woman. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway
285 can lead to increased risk of immune-related rejection of the developing fetus resulting in fetal
286 death. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this
287 drug, advise the patient of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential
288 to use effective contraception during treatment with TECENTRIQ and for at least 5 months after
289 the last dose [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

290 **6 ADVERSE REACTIONS**

291 The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- 292 • Immune-Related Pneumonitis [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- 293 • Immune-Related Hepatitis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- 294 • Immune-Related Colitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

- 295 • Immune-Related Endocrinopathies [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- 296 • Other Immune-Related Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- 297 • Infection [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- 298 • Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.7)*]

299 **6.1 Clinical Trials Experience**

300 Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates
301 observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials
302 of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

303 **Urothelial Carcinoma**

304 **Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma**

305 The safety of TECENTRIQ was evaluated in Study 4, a multicenter, open-label, single-arm trial
306 that included 119 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were
307 ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and were either previously untreated or had
308 disease progression at least 12 months after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy [*see Clinical*
309 *Studies (14.1)*]. Patients received 1200 mg of TECENTRIQ intravenously every 3 weeks until
310 either unacceptable toxicity or disease progression. The median duration of exposure was
311 15.0 weeks (range 0, 87 weeks).

312 The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were fatigue (52%), decreased appetite (24%),
313 diarrhea (24%), and nausea (22%). The most common Grade 3–4 adverse reactions ($\geq 2\%$) were
314 fatigue, urinary tract infection, anemia, diarrhea, blood creatinine increase, intestinal obstruction,
315 ALT increase, hyponatremia, decreased appetite, sepsis, back/neck pain, renal failure, and
316 hypotension.

317 Five patients (4.2%) who were treated with TECENTRIQ experienced one of the following
318 events which led to death: sepsis, cardiac arrest, myocardial infarction, respiratory failure, or
319 respiratory distress. One additional patient (0.8%) was experiencing herpetic
320 meningoencephalitis and disease progression at the time of death. TECENTRIQ was
321 discontinued for adverse reactions in 4.2% (5/119) of patients. The adverse reactions leading to
322 discontinuation were diarrhea/colitis (1.7%), fatigue (0.8%), hypersensitivity (0.8%), and
323 dyspnea (0.8%). Adverse reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 35% of
324 patients, the most common ($\geq 1\%$) were intestinal obstruction, fatigue, diarrhea, urinary tract
325 infection, infusion related reaction, cough, abdominal pain, peripheral edema, pyrexia,
326 respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, creatinine increase, decreased
327 appetite, hyponatremia, back pain, pruritus, and venous thromboembolism. Serious adverse
328 reactions occurred in 37% of patients. The most frequent serious adverse reactions ($\geq 2\%$) were
329 diarrhea, intestinal obstruction, sepsis, acute kidney injury, and renal failure.

330 Immune-related adverse reactions requiring systemic corticosteroids or hormone replacement
331 therapy occurred in 19.3% (23/119) patients, including 12.6% (15/119) patients who required
332 systemic corticosteroid therapy and 6.7% (8/119) patients who required only hormone
333 replacement therapy.

334 Six patients (5.0%) received an oral prednisone dose equivalent to ≥ 40 mg daily for an immune-
335 mediated adverse reaction [*see Warnings and Precautions (5)*].

336 Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred in $\geq 10\%$ of patients and Table 2
337 summarizes Grade 3–4 selected laboratory abnormalities that occurred in $\geq 1\%$ of patients
338 treated with TECENTRIQ in Study 4.

339
340**Table 1: All Grade Adverse Reactions in
≥ 10% of Patients with Urothelial Carcinoma in Study 4**

| Adverse Reaction | TECENTRIQ N = 119 | |
|---|----------------------|----------------|
| | All Grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| General Disorders | | |
| Fatigue ^a | 52 | 8 |
| Peripheral edema ^b | 17 | 2 |
| Pyrexia | 14 | 0.8 |
| Gastrointestinal Disorders | | |
| Diarrhea ^c | 24 | 5 |
| Nausea | 22 | 2 |
| Vomiting | 16 | 0.8 |
| Constipation | 15 | 2 |
| Abdominal pain ^d | 15 | 0.8 |
| Metabolism and Nutrition Disorders | | |
| Decreased appetite ^e | 24 | 3 |
| Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders | | |
| Back/Neck pain | 18 | 3 |
| Arthralgia | 13 | 0 |
| Skin and Subcutaneous Tissue Disorders | | |
| Pruritus | 18 | 0.8 |
| Rash ^f | 17 | 0.8 |
| Infections | | |
| Urinary tract infection ^g | 17 | 5 |
| Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders | | |
| Cough ^h | 14 | 0 |
| Dyspnea ⁱ | 12 | 0 |

^a Includes fatigue, asthenia, lethargy, and malaise^b Includes edema peripheral, scrotal edema, lymphedema, and edema^c Includes diarrhea, colitis, frequent bowel movements, autoimmune colitis^d Includes abdominal pain, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and flank pain^e Includes decreased appetite and early satiety^f Includes rash, dermatitis, dermatitis acneiform, rash maculo-papular, rash erythematous, rash pruritic, rash macular, and rash papular^g Includes urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, cystitis, and urosepsis^h Includes cough and productive coughⁱ Includes dyspnea and exertional dyspnea

341

342
343**Table 2: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities in Patients with Urothelial Carcinoma in Study 4 in $\geq 1\%$ of Patients**

| Laboratory Test | Grades 3–4 (%) |
|--------------------------------|----------------|
| Hyponatremia | 15 |
| Hyperglycemia | 10 |
| Lymphopenia | 9 |
| Anemia | 7 |
| Increased Alkaline phosphatase | 7 |
| Increased Creatinine | 5 |
| Hypophosphatemia | 4 |
| Increased ALT | 4 |
| Increased AST | 4 |
| Hyperkalemia | 3 |
| Hypermagnesemia | 3 |
| Hyperbilirubinemia | 3 |

344 Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

345 The safety of TECENTRIQ was evaluated in Study 1, a multicenter, open-label, single-arm trial
346 that included 310 patients in a single arm trial with locally advanced or metastatic urothelial
347 carcinoma who had disease progression during or following at least one platinum-containing
348 chemotherapy regimen or who had disease progression within 12 months of treatment with a
349 platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen [see *Clinical Studies*
350 *(14.1)*]. Patients received 1200 mg of TECENTRIQ intravenously every 3 weeks until
351 unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression. The median duration of
352 exposure was 12.3 weeks (range: 0.1, 46 weeks).

353 The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were fatigue (52%), decreased appetite (26%),
354 nausea (25%), urinary tract infection (22%), pyrexia (21%), and constipation (21%). The most
355 common Grade 3–4 adverse reactions ($\geq 2\%$) were urinary tract infection, anemia, fatigue,
356 dehydration, intestinal obstruction, urinary obstruction, hematuria, dyspnea, acute kidney injury,
357 abdominal pain, venous thromboembolism, sepsis, and pneumonia.

358 Three patients (1.0%) who were treated with TECENTRIQ experienced one of the following
359 events which led to death: sepsis, pneumonitis, or intestinal obstruction. TECENTRIQ was
360 discontinued for adverse reactions in 3.2% (10/310) of the 310 patients. Sepsis led to
361 discontinuation in 0.6% (2/310) of patients. Adverse reactions leading to interruption of
362 TECENTRIQ occurred in 27% of patients; the most common ($> 1\%$) were liver enzyme increase,
363 urinary tract infection, diarrhea, fatigue, confusional state, urinary obstruction, pyrexia, dyspnea,
364 venous thromboembolism, and pneumonitis. Serious adverse reactions occurred in 45% of
365 patients. The most frequent serious adverse reactions ($> 2\%$) were urinary tract infection,
366 hematuria, acute kidney injury, intestinal obstruction, pyrexia, venous thromboembolism, urinary
367 obstruction, pneumonia, dyspnea, abdominal pain, sepsis, and confusional state.

368 Immune-related adverse reactions requiring systemic corticosteroids or hormone replacement
369 therapy occurred in 11.0% (34/310) patients, including 8.4% (26/310) patients who required
370 systemic corticosteroid therapy and 2.6% (8/310) patients who required only hormone
371 replacement therapy.

372 Eighteen patients (5.8%) received an oral prednisone dose equivalent to ≥ 40 mg daily for an
373 immune-mediated adverse reaction [see *Warnings and Precautions (5)*].

374 Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in $\geq 10\%$ of patients while Table 4
 375 summarizes Grade 3–4 selected laboratory abnormalities that occurred in $\geq 1\%$ of patients
 376 treated with TECENTRIQ in Study 1.

377 **Table 3: All Grade Adverse Reactions in $\geq 10\%$ of Patients with Urothelial**
 378 **Carcinoma in Study 1**

| Adverse Reaction | TECENTRIQ N=310 | |
|---|--------------------|----------------|
| | All Grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Gastrointestinal Disorders | | |
| Nausea | 25 | 2 |
| Constipation | 21 | 0.3 |
| Diarrhea | 18 | 1 |
| Abdominal pain | 17 | 4 |
| Vomiting | 17 | 1 |
| General Disorders | | |
| Fatigue | 52 | 6 |
| Pyrexia | 21 | 1 |
| Peripheral edema | 18 | 1 |
| Infections | | |
| Urinary tract infection | 22 | 9 |
| Metabolism and Nutrition Disorders | | |
| Decreased appetite | 26 | 1 |
| Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders | | |
| Back/Neck pain | 15 | 2 |
| Arthralgia | 14 | 1 |
| Renal and urinary disorders | | |
| Hematuria | 14 | 3 |
| Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders | | |
| Dyspnea | 16 | 4 |
| Cough | 14 | 0.3 |
| Skin and Subcutaneous Tissue Disorders | | |
| Rash | 15 | 0.3 |
| Pruritus | 13 | 0.3 |

379 **Table 4: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities in Patients with Urothelial**
 380 **Carcinoma in Study 1 in $\geq 1\%$ of Patients**

| Laboratory Test | Grades 3–4 (%) |
|--------------------------------|----------------|
| Lymphopenia | 10 |
| Hyponatremia | 10 |
| Anemia | 8 |
| Hyperglycemia | 5 |
| Increased Alkaline phosphatase | 4 |
| Increased Creatinine | 3 |
| Increased ALT | 2 |
| Increased AST | 2 |
| Hypoalbuminemia | 1 |

381 **NSCLC**

382 The safety of TECENTRIQ was evaluated in Study 3, a multicenter, international, randomized,
 383 open-label trial in patients with metastatic NSCLC who progressed during or following a
 384 platinum-containing regimen, regardless of PD-L1 expression [see *Clinical Studies*
 385 (14.2)]. Patients received 1200 mg of TECENTRIQ (n=142) administered intravenously every 3
 386 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression or docetaxel
 387 (n=135) administered intravenously at 75 mg/m² every 3 weeks until unacceptable toxicity or
 388 disease progression. The median duration of exposure was 3.7 months (range: 0–19 months) in
 389 TECENTRIQ-treated patients and 2.1 months (range: 0–17 months) in docetaxel-treated patients.

390 The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) in patients receiving TECENTRIQ were fatigue
 391 (46%), decreased appetite (35%), dyspnea (32%), cough (30%), nausea (22%), musculoskeletal
 392 pain (22%), and constipation (20%). The most common Grade 3-4 adverse reactions ($\geq 2\%$) were
 393 dyspnea, pneumonia, hypoxia, hyponatremia, fatigue, anemia, musculoskeletal pain, AST
 394 increase, ALT increase, dysphagia, and arthralgia.

395 Nine patients (6.3%) who were treated with TECENTRIQ experienced either pulmonary
 396 embolism (2), pneumonia (2), pneumothorax, ulcer hemorrhage, cachexia secondary to
 397 dysphagia, myocardial infarction, or large intestinal perforation which led to death.
 398 TECENTRIQ was discontinued due to adverse reactions in 4% (6/142) of patients. Adverse
 399 reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 24% of patients; the most common
 400 ($>1\%$) were pneumonia, liver function test abnormality, upper respiratory tract infection,
 401 pneumonitis, acute kidney injury, hypoxia, hypothyroidism, dyspnea, anemia, and fatigue.
 402 Serious adverse reactions occurred in 37% of patients. The most frequent serious adverse
 403 reactions ($> 2\%$) were pneumonia, dyspnea, pleural effusion, pyrexia, and venous
 404 thromboembolism.

405 Table 5 summarizes adverse reactions that occurred in at least 10% of TECENTRIQ-treated
 406 patients and at a higher incidence than in the docetaxel arm. Table 6 summarizes selected
 407 laboratory abnormalities worsening from baseline that occurred in $\geq 10\%$ of TECENTRIQ-
 408 treated patients and at a higher incidence than in the docetaxel arm.

409 **Table 5: Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of TECENTRIQ-Treated Patients**
 410 **with NSCLC and at a Higher Incidence than in the Docetaxel Arm (Between Arm**
 411 **Difference of $\geq 5\%$ [All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3–4]) (Study 3)**

| Adverse Reaction | TECENTRIQ (n=142) | | Docetaxel (n=135) | |
|--|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | All grades | Grade 3–4 | All grades | Grade 3–4 |
| Percentage (%) of Patients | | | | |
| General Disorders | | | | |
| Pyrexia | 18 | 0 | 13 | 0 |
| Infections | | | | |
| Pneumonia | 18 | 6 | 4 | 2 |
| Metabolism and nutrition disorders | | | | |
| Decreased appetite | 35 | 1 | 22 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | |
| Arthralgia | 16 | 2 | 9 | 2 |
| Back pain | 14 | 1 | 9 | 1 |
| Psychiatric Disorders | | | | |
| Insomnia | 14 | 0 | 8 | 2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | |
| Dyspnea | 32 | 7 | 24 | 2 |
| Cough | 30 | 1 | 25 | 0 |

412 **Table 6: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline**
 413 **Occurring in $\geq 10\%$ of TECENTRIQ-Treated Patients with NSCLC and at a**
 414 **Higher Incidence than in the Docetaxel Arm (Between Arm Difference of $\geq 5\%$**
 415 **[All Grades] or $\geq 2\%$ [Grades 3–4]) (Study 3)**

| Test | Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline | | | |
|---|--|----------------|-----------------|----------------|
| | TECENTRIQ | | Docetaxel | |
| | All grades % | Grade 3–4 % | All grades % | Grade 3–4 % |
| Hyponatremia | 48 | 13 | 28 | 8 |
| Hypoalbuminemia | 48 | 5 | 49 | 1 |
| Alkaline Phosphatase increased | 42 | 2 | 24 | 1 |
| Aspartate aminotransferase increased | 33 | 2 | 15 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 31 | 2 | 9 | 1 |
| Creatinine increased | 19 | 1 | 14 | 2 |
| Hypokalemia | 18 | 2 | 11 | 4 |
| Hypercalcemia | 13 | 0 | 5 | 0 |
| Total Bilirubin increased | 11 | 0 | 5 | 1 |

416 6.2 Immunogenicity

417 As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Among 275 patients in
 418 Study 1, 114 patients (41.5%) tested positive for treatment-emergent (treatment-induced or
 419 treatment-enhanced) anti-therapeutic antibodies (ATA) at one or more post-dose time points.
 420 Among 135 patients in Study 3, 73 patients (54.1%) tested positive for treatment-emergent
 421 ATAs at one or more post-dose time points. Among 111 patients in Study 4, 53 patients (47.7%)

422 tested positive for treatment-emergent ATAs at one or more post-dose time points. In Study 1,
423 Study 3, and Study 4, the presence of ATAs did not appear to have a clinically significant impact
424 on pharmacokinetics, safety or efficacy.

425 Immunogenicity assay results are highly dependent on several factors, including assay sensitivity
426 and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant
427 medications and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of ATAs to
428 TECENTRIQ with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

429 **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

430 **8.1 Pregnancy**

431 **Risk Summary**

432 Based on its mechanism of action, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a
433 pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of
434 TECENTRIQ in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the
435 PD-L1/PD-1 pathway can lead to increased risk of immune-related rejection of the developing
436 fetus resulting in fetal death [see *Data*]. If this drug is used during pregnancy, or if the patient
437 becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

438 In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and
439 miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

440 **Data**

441 ***Animal Data***

442 Animal reproduction studies have not been conducted with TECENTRIQ to evaluate its effect on
443 reproduction and fetal development. A literature-based assessment of the effects on reproduction
444 demonstrated that a central function of the PD-L1/PD-1 pathway is to preserve pregnancy by
445 maintaining maternal immune tolerance to a fetus. Blockage of PD-L1 signaling has been shown
446 in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to a fetus and to result in an increase in fetal
447 loss; therefore, potential risks of administering TECENTRIQ during pregnancy include increased
448 rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to
449 the blockade of PD-L1/PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-
450 mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of
451 action, fetal exposure to atezolizumab may increase the risk of developing immune-mediated
452 disorders or altering the normal immune response.

453 **8.2 Lactation**

454 **Risk Summary**

455 There is no information regarding the presence of atezolizumab in human milk, the effects on the
456 breastfed infant, or the effects on milk production. As human IgG is excreted in human milk, the
457 potential for absorption and harm to the infant is unknown. Because of the potential for serious
458 adverse reactions in breastfed infants from TECENTRIQ, advise a lactating woman not to breastfeed
459 during treatment and for at least 5 months after the last dose.

460 **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

461 **Contraception**

462 ***Females***

463 Based on its mechanism of action, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a
464 pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive

465 potential to use effective contraception during treatment with TECENTRIQ and for at least
466 5 months following the last dose.

467 **Infertility**

468 ***Females***

469 Based on animal studies, TECENTRIQ may impair fertility in females of reproductive potential
470 while receiving treatment [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

471 **8.4 Pediatric Use**

472 The safety and effectiveness of TECENTRIQ have not been established in pediatric patients.

473 **8.5 Geriatric Use**

474 Of the 310 previously-treated patients with urothelial carcinoma treated with TECENTRIQ in
475 Study 1, 59% were 65 years or older. Of the 142 patients with NSCLC treated with
476 TECENTRIQ in Study 3, 39% were 65 years or older. No overall differences in safety or
477 efficacy were observed between patients ≥ 65 years of age and younger patients.

478 Of the 119 cisplatin-ineligible patients with urothelial carcinoma treated with TECENTRIQ in
479 Study 4, 83% were 65 years or older and 41% were 75 years or older. The overall response rate
480 in patients 65 years or older was 23% (23/99) and in patients 75 years or older was 29% (14/49).
481 Grade 3 or 4 adverse reactions occurred in 53% (52/99) of patients 65 years or older and 51%
482 (25/49) of patients 75 years or older. No overall differences in safety or efficacy were observed
483 between patients ≥ 75 years of age and younger patients.

484 **8.6 Renal Impairment**

485 Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of TECENTRIQ is
486 recommended for patients with renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

487 **8.7 Hepatic Impairment**

488 Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of TECENTRIQ is
489 recommended for patients with mild hepatic impairment. TECENTRIQ has not been studied in
490 patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

491 **10 OVERDOSAGE**

492 There is no information on overdose with TECENTRIQ.

493 **11 DESCRIPTION**

494 Atezolizumab is an Fc-engineered, humanized, monoclonal antibody that binds to PD-L1 and
495 blocks interactions with the PD-1 and B7.1 receptors. Atezolizumab is a non-glycosylated IgG1
496 kappa immunoglobulin that has a calculated molecular mass of 145 kDa.

497 TECENTRIQ injection for intravenous infusion is a sterile, preservative-free, colorless to
498 slightly yellow solution in single-dose vials. Each mL of TECENTRIQ contains 60 mg of
499 atezolizumab and is formulated in glacial acetic acid (16.5 mg), L-histidine (62 mg), sucrose
500 (821.6 mg), polysorbate 20 (8 mg), pH 5.8.

501 **12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

502 **12.1 Mechanism of Action**

503 PD-L1 may be expressed on tumor cells and/or tumor-infiltrating immune cells and can
504 contribute to the inhibition of the anti-tumor immune response in the tumor microenvironment.
505 Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T cells and antigen presenting cells
506 suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation and cytokine production.

507 Atezolizumab is a monoclonal antibody that binds to PD-L1 and blocks its interactions with both
508 PD-1 and B7.1 receptors. This releases the PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune
509 response, including activation of the anti-tumor immune response without inducing antibody-
510 dependent cellular cytotoxicity. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-L1 activity
511 resulted in decreased tumor growth.

512 **12.3 Pharmacokinetics**

513 Patients' exposures to atezolizumab increased dose proportionally over the dose range of
514 1 mg/kg to 20 mg/kg, including the fixed dose 1200 mg administered every 3 weeks. Based on a
515 population analysis that included 472 patients in the dose range, the typical population clearance
516 was 0.20 L/day, volume of distribution at steady state was 6.9 L, and the terminal half-life was
517 27 days. The population PK analysis suggests steady state is obtained after 6 to 9 weeks (2 to 3
518 cycles) of repeated dosing. The systemic accumulation in area under the curve (AUC), maximum
519 concentration (C_{max}) and trough concentration (C_{min}) was 1.91, 1.46 and 2.75-fold,
520 respectively. In a post hoc analysis, atezolizumab clearance was found to decrease over time,
521 with a mean maximal reduction (% coefficient of variation [CV%]) from baseline value of
522 approximately 17.1% (40.6%). However, the decrease in CL was not considered clinically
523 relevant.

524 *Specific Populations:* Age (21–89 years), body weight, gender, positive anti-therapeutic
525 antibody (ATA) status, albumin levels, tumor burden, region or race, mild or moderate renal
526 impairment (estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30 to 89 mL/min/1.73 m²), mild hepatic
527 impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin < 1.0 to 1.5 × ULN and any AST),
528 level of PD-L1 expression, or ECOG status had no clinically significant effect on the systemic
529 exposure of atezolizumab.

530 The effect of severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) or moderate or severe
531 hepatic impairment (bilirubin > ULN and AST > ULN or bilirubin ≥ 1.0 to 1.5 × ULN and any
532 AST) on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

533 *Drug Interaction Studies*

534 The drug interaction potential of atezolizumab is unknown.

535 **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

536 **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

537 No studies have been performed to test the potential of atezolizumab for carcinogenicity or
538 genotoxicity.

539 Animal fertility studies have not been conducted with atezolizumab; however, an assessment of
540 the male and female reproductive organs was included in a 26-week, repeat-dose toxicity study
541 in cynomolgus monkeys. Weekly administration of atezolizumab to female monkeys at the
542 highest dose tested caused an irregular menstrual cycle pattern and a lack of newly formed
543 corpora lutea in the ovaries. This effect occurred at an estimated AUC approximately 6 times the
544 AUC in patients receiving the recommended dose and was reversible. There was no effect on
545 the male monkey reproductive organs.

546 **13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology**

547 In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections
548 and enhanced inflammatory responses. M. tuberculosis-infected PD-1 knockout mice exhibit
549 markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased
550 bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-L1 and PD-1 knockout
551 mice and mice receiving PD-L1 blocking antibody have also shown decreased survival following
552 infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

553 14 CLINICAL STUDIES**554 14.1 Urothelial Carcinoma****555 Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma**

556 The efficacy of TECENTRIQ was investigated in Study 4, a multicenter, open-label, single-arm
557 trial that included 119 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who
558 were ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and were either previously untreated or
559 had disease progression at least 12 months after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Patients
560 were considered cisplatin-ineligible if they met any one of the following criteria at study entry:
561 impaired renal function (creatinine clearance of > 30 but < 60 mL/min), ECOG score of 2,
562 hearing loss of ≥ 25 dB at two contiguous frequencies, or \geq Grade 2 peripheral neuropathy. This
563 study excluded patients who had: a history of autoimmune disease; active or corticosteroid-
564 dependent brain metastases; administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to
565 enrollment; or administration of systemic immunostimulatory agents within 6 weeks or systemic
566 immunosuppressive medications within 2 weeks prior to enrollment. Patients received an
567 intravenous infusion of 1200 mg of TECENTRIQ every 3 weeks until unacceptable toxicity or
568 disease progression. Tumor response assessments were conducted every 9 weeks for the first
569 54 weeks and every 12 weeks thereafter. Major efficacy outcome measures included confirmed
570 objective response rate (ORR) as assessed by independent review facility (IRF) using Response
571 Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), duration of response (DoR) and overall
572 survival (OS).

573 In this study, the median age was 73 years, 81% were male, and 91% were Caucasian. Thirty-
574 five percent of patients had non-bladder urothelial carcinoma and 66% had visceral metastases.
575 Eighty percent of patients had an ECOG score of 0-1. Reasons for patients' ineligibility for
576 cisplatin-containing chemotherapy were: 70% had impaired renal function, 20% had an ECOG
577 score of 2, 14% had a hearing loss of ≥ 25 db, and 6% had \geq Grade 2 peripheral neuropathy at
578 baseline. Twenty percent of patients had disease progression following prior platinum-
579 containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

580 Tumor specimens were evaluated prospectively using the Ventana PD-L1 (SP142) Assay at a
581 central laboratory, and the results were used to define subgroups for pre-specified analyses. Of
582 the 119 patients, 27% were classified as having PD-L1 expression of $\geq 5\%$ (defined as PD-L1
583 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering $\geq 5\%$ of the tumor area). The remaining
584 73% of patients were classified as having PD-L1 expression of $< 5\%$ (PD-L1 stained tumor-
585 infiltrating IC covering $< 5\%$ of the tumor area).

586 Confirmed ORR in all patients and the two PD-L1 subgroups are summarized in Table 7. The
587 median follow-up time for this study was 14.4 months. In 24 patients with disease progression
588 following neoadjuvant or adjuvant therapy, the ORR was 33.0% (95% CI: 16%, 55%).

589

Table 7: Summary of Efficacy from Study 4

| | All Patients | PD-L1 Expression Subgroups | |
|--|---------------------------|---|---|
| | | PD-L1 Expression of < 5% in ICs ¹ (N=87) | PD-L1 Expression of ≥ 5% in ICs ¹ (N=32) |
| | N=119 | | |
| Number of IRF-assessed Confirmed Responders | 28 | 19 | 9 |
| ORR % (95% CI) | 23.5% (16.2, 32.2) | 21.8% (13.7, 32.0) | 28.1% (13.8, 46.8) |
| Complete Response (CR) (%) | 6.7% | 6.9% | 6.3% |
| Partial Response (PR) (%) | 16.8% | 14.9% | 21.9% |
| Median DoR, months (range) | NR (3.7, 16.6+) | NR (3.7, 16.6+) | NR (8.1, 15.6+) |
| NR = Not reached + Denotes a censored value ¹ PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells (ICs) | | | |

590 **Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma**

591 The efficacy of TECENTRIQ was investigated in Study 1, a multicenter, open-label, single-arm
592 trial that included 310 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had
593 disease progression during or following a platinum-containing chemotherapy regimen or who
594 had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant
595 or adjuvant chemotherapy regimen. This study excluded patients who had: a history of
596 autoimmune disease, active or corticosteroid-dependent brain metastases, administration of a live,
597 attenuated vaccine within 28 days prior to enrollment, or administration of systemic
598 immunostimulatory agents within 6 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2
599 weeks prior to enrollment. Patients received an intravenous infusion of 1200 mg of
600 TECENTRIQ every 3 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical
601 progression. Tumor response assessments were conducted every 9 weeks for the first 54 weeks
602 and every 12 weeks thereafter. Major efficacy outcome measures included confirmed objective
603 response rate (ORR) as assessed by independent review facility (IRF) using Response Evaluation
604 Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) and duration of response (DOR).

605 In this study, the median age was 66 years, 78% were male, 91% of patients were Caucasian.
606 Twenty-six percent had non-bladder urothelial carcinoma and 78% of patients had visceral
607 metastases. Sixty-two percent of patients had an ECOG score of 1 and 35% of patients had a
608 baseline creatinine clearance of < 60 mL/min. Nineteen percent of patients had disease
609 progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Forty-
610 one percent of patients had received ≥ 2 prior systemic regimens in the metastatic setting.
611 Seventy-three percent of patients received prior cisplatin, 26% had prior carboplatin, and 1%
612 were treated with other platinum-based regimens.

613 Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a
614 central laboratory and the results were used to define subgroups for pre-specified analyses. Of
615 the 310 patients, 32% were classified as having PD-L1 expression of ≥ 5% (defined as PD-L1
616 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering ≥ 5% of the tumor area). The remaining
617 68% of patients were classified as having PD-L1 expression of < 5% (PD-L1 stained tumor-
618 infiltrating IC covering < 5% of the tumor area).

619 Confirmed ORR in all patients and the two PD-L1 subgroups are summarized in Table 8. The
 620 median follow-up time for this study was 14.4 months. In 59 patients with disease progression
 621 following neoadjuvant or adjuvant therapy, the ORR was 22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%).

622

Table 8: Summary of Efficacy from Study 1

| | All Patients | PD-L1 Expression Subgroups | |
|---|---------------------------|---|---|
| | N=310 | PD-L1 Expression of < 5% in IC ¹ (N=210) | PD-L1 Expression of ≥ 5% in IC ¹ (N=100) |
| Number of IRF-assessed Confirmed Responders | 46 | 20 | 26 |
| ORR % (95% CI) | 14.8% (11.1, 19.3) | 9.5% (5.9, 14.3) | 26.0% (17.7, 35.7) |
| Complete Response (CR) (%) | 5.5% | 2.4% | 12.0% |
| Partial Response (PR) (%) | 9.4% | 7.1% | 14.0% |
| Median DOR, months (range) | NR (2.1+, 13.8+) | 12.7 (2.1+, 12.7) | NR (4.2, 13.8+) |
| NR = Not reached + Denotes a censored value ¹ PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells (IC) | | | |

623 14.2 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

624 Previously Treated Patients with Metastatic NSCLC

625 The efficacy of TECENTRIQ was investigated in two multicenter, international, randomized,
 626 open-label trials in patients with metastatic NSCLC who progressed during or following a
 627 platinum-containing regimen. Study 2 was a trial in 1225 patients with the primary analysis
 628 population consisting of the first 850 randomized patients and Study 3 was a trial in 287 patients.
 629 In both studies, eligible patients were stratified by PD-L1 expression status in tumor-infiltrating
 630 immune cells (IC), by the number of prior chemotherapy regimens, and by histology. Patients
 631 were randomized (1:1) to receive either TECENTRIQ administered intravenously at 1200 mg
 632 every 3 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression or
 633 docetaxel administered intravenously at 75 mg/m² every 3 weeks until unacceptable toxicity or
 634 disease progression. These studies excluded patients who had: a history of autoimmune disease,
 635 had active or corticosteroid-dependent brain metastases, administration of a live, attenuated
 636 vaccine within 28 days prior to enrollment, administration of systemic immunostimulatory
 637 agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to
 638 enrollment. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 36 weeks, and every
 639 9 weeks thereafter. In Study 2, tumor specimens were evaluated prospectively for PD-L1
 640 expression on tumor cells (TC) and IC using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay and the
 641 results were used to define the PD-L1 expression subgroups for the analyses described below.

642 In Study 2, among patients in the primary analysis population, the median age was 64 years
 643 (range: 33 to 85), and 61% of patients were male. The majority of patients were white (70%).
 644 Approximately three-fourths of patients had non-squamous disease (74%), 10% had known
 645 EGFR mutation, 0.2% had known ALK rearrangements, and most patients were current or
 646 previous smokers (82%). Baseline ECOG performance status was 0 (37%) or 1 (63%). Seventy
 647 five percent of patients received only one prior platinum-based therapeutic regimen. In Study 3,

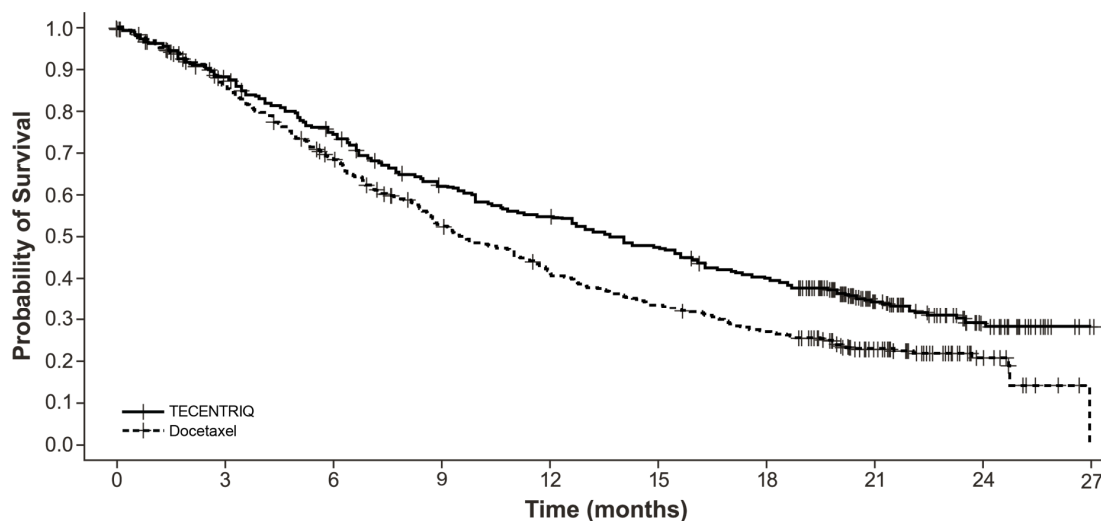
648 the median age was 62 years (range: 36 to 84), and 59% of patients were male. The majority of
 649 patients were white (79%). Approximately two-thirds of patients had non-squamous disease
 650 (66%), 7% had known EGFR mutation, 1% had ALK rearrangements, and most patients were
 651 current or previous smokers (80%). Baseline ECOG performance status was 0 (33%) or 1 (67%).
 652 Approximately two-thirds of patients received only one prior platinum-based therapeutic
 653 regimen.

654 The major efficacy outcome measure of Study 2 was overall survival (OS) in the primary
 655 analysis population (first 850 randomized patients). The major efficacy outcome measure of
 656 Study 3 was overall survival (OS). Other efficacy outcome measures for Study 3 included
 657 investigator-assessed objective response rates and duration of response per RECIST v1.1. The
 658 results of Study 2 with a median follow up of 21 months are presented in Table 9 and Figure 1.

659 **Table 9: Efficacy Results in the Primary Analysis Population from Study 2**

| | TECENTRIQ (n=425) | Docetaxel (n=425) |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Overall Survival | | |
| Deaths (%) | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Median, months | 13.8 | 9.6 |
| (95% CI) | (11.8, 15.7) | (8.6, 11.2) |
| Hazard ratio ¹ (95% CI) | 0.74 (0.63, 0.87) | |
| p-value ² | 0.0004 | |
| ¹ Stratified by PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells, the number of prior chemotherapy regimens, and histology | | |
| ² Based on the stratified log-rank test | | |
| CI=confidence interval | | |

660 **Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival in the Primary Analysis Population in**
 661 **Study 2**



| No. Patients at Risk | |
|----------------------|--|
| TECENTRIQ | 425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1 |
| Docetaxel | 425 390 365 336 311 286 263 236 219 195 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 16 6 3 |

662
 663 Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a
 664 central laboratory and the results were used to define the PD-L1 expression subgroups for pre-
 665 specified analyses. Of the 850 patients, 16% were classified as having high PD-L1 expression,
 666 defined as having PD-L1 expression on $\geq 50\%$ of TC or $\geq 10\%$ of IC. In an exploratory efficacy

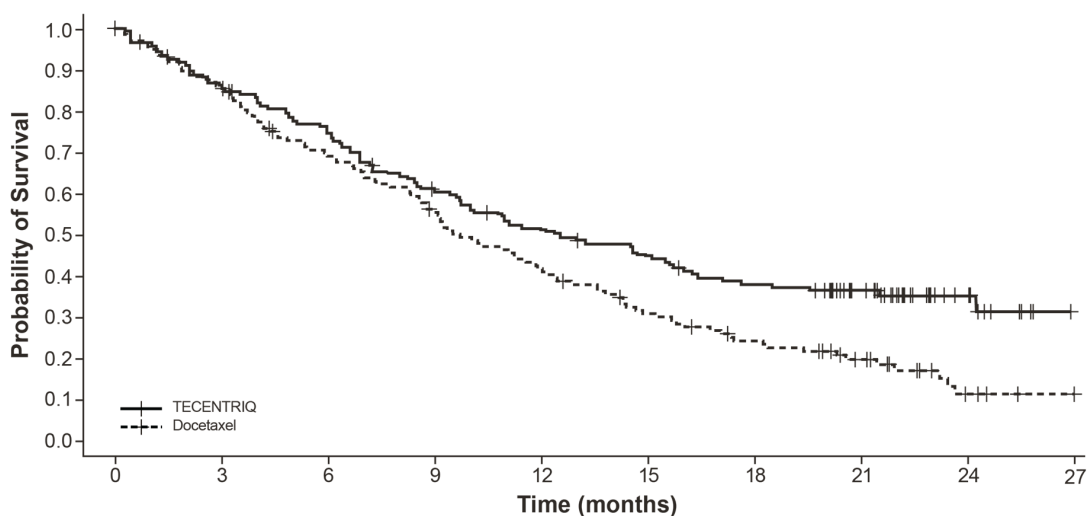
667 subgroup analysis of OS based on PD-L1 expression, the hazard ratio was 0.41 (95% CI: 0.27,
 668 0.64) in the high PD-L1 expression subgroup and 0.82 (95% CI: 0.68, 0.98) in patients who did
 669 not have high PD-L1 expression.
 670 Results of an updated survival analysis in Study 3 with a median follow-up of 22 months are
 671 provided for all randomized patients (Table 10 and Figure 2).

672 **Table 10: Efficacy Results from Study 3**

| | TECENTRIQ (n=144) | Docetaxel (n=143) |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Overall Survival | | |
| Deaths (%) | 90 (63%) | 110 (77%) |
| Median, months (95% CI) | 12.6 (9.7, 16.0) | 9.7 (8.6, 12.0) |
| Hazard ratio ¹ (95% CI) | 0.69 (0.52, 0.92) | |
| Objective Response Rate² n (%) | 22 (15%) | 21 (15%) |
| (95% CI) | (10%, 22%) | (9%, 22%) |
| Complete response | 1 (0.7%) | 0 |
| Partial response | 21 (15%) | 21 (15%) |
| Duration of Response² | n=22 | n=21 |
| Median (months) (95% CI) | 18.6 (11.6, NE) | 7.2 (5.6, 12.5) |

¹ Stratified by PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells, the number of prior chemotherapy regimens, and histology
² per RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)
 CI=confidence interval; NE=not estimable

673 **Figure 2: Kaplan-Meier Plot of updated Overall Survival in Study 3**



No. of Patients at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| TECENTRIQ | 144 | 139 | 131 | 123 | 117 | 110 | 106 | 95 | 90 | 84 | 78 | 73 | 70 | 67 | 64 | 60 | 54 | 52 | 50 | 49 | 46 | 34 | 24 | 14 | 11 | 5 | 1 |
| Docetaxel | 143 | 130 | 123 | 118 | 106 | 97 | 92 | 87 | 82 | 73 | 65 | 61 | 55 | 49 | 46 | 39 | 36 | 33 | 29 | 27 | 24 | 18 | 12 | 9 | 5 | 2 | 1 |

674
 675 **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

676 TECENTRIQ injection is a sterile, preservative-free, and colorless to slightly yellow solution for
 677 intravenous infusion supplied as a carton containing one 1200 mg/20 mL single-dose vial (NDC
 678 50242-917-01).

679 **Storage:** Store vials under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect
680 from light. Do not freeze. Do not shake.

681 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

682 Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

683 Inform patients of the risk of immune-related adverse reactions that may require corticosteroid
684 treatment and interruption or discontinuation of TECENTRIQ, including:

- 685 • Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any
686 new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath [*see Warnings and*
687 *Precautions (5.1)*].
- 688 • Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice,
689 severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising
690 or bleeding [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- 691 • Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea or
692 severe abdominal pain [*see Warnings and Precautions (5.3)*].
- 693 • Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for
694 signs or symptoms of hypophysitis, hyperthyroidism, hypothyroidism, adrenal
695 insufficiency, or type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis [*see Warnings*
696 *and Precautions (5.4)*].
- 697 • Meningoencephalitis, Myasthenic syndrome/Myasthenia Gravis, and Guillain-Barré
698 syndrome: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or
699 symptoms of meningitis, myasthenic syndrome/myasthenia gravis, or Guillain-Barré
700 syndrome [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- 701 • Ocular Inflammatory Toxicity: Advise patients to contact their healthcare provider
702 immediately for signs or symptoms of ocular inflammatory toxicity [*see Warnings and*
703 *Precautions (5.5)*].
- 704 • Pancreatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs
705 and symptoms of pancreatitis [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- 706 • Infection: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or
707 symptoms of infection [*see Warnings and Precautions (5.6)*].
- 708 • Infusion-Related Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider
709 immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions [*see Warnings and*
710 *Precautions (5.7)*].
- 711 • Rash: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or
712 symptoms of rash [*see Dosage and Administration (2.2)*].

713 Embryo-Fetal Toxicity

714 Advise female patients that TECENTRIQ can cause fetal harm. Instruct females of
715 reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least
716 5 months after the last dose of TECENTRIQ [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

717 Lactation

718 Advise female patients not to breastfeed while taking TECENTRIQ and for at least 5 months
719 after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

TECENTRIQ® [atezolizumab]

Manufactured by:

Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

TECENTRIQ is a registered trademark of Genentech,
Inc.

©2017 Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE
TECENTRIQ® (te-SEN-trik)
(atezolizumab)
injection

What is the most important information I should know about TECENTRIQ?

TECENTRIQ is a medicine that may treat your bladder cancer or lung cancer by working with your immune system. TECENTRIQ can cause your immune system to attack normal organs and tissues in many areas of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become serious or life-threatening and can lead to death.

Call or see your healthcare provider right away if you get any symptoms of the following problems or these symptoms get worse:

Lung problems (pneumonitis). Signs and symptoms of pneumonitis may include:

- new or worsening cough
- shortness of breath
- chest pain

Liver problems (hepatitis). Signs and symptoms of hepatitis may include:

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- dark urine (tea colored)
- severe nausea or vomiting
- bleeding or bruising more easily than normal
- pain on the right side of your stomach area (abdomen)
- feeling less hungry than usual
- drowsiness

Intestinal problems (colitis). Signs and symptoms of colitis may include:

- diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
- blood in your stools or dark, tarry, sticky stools
- severe stomach area (abdomen) pain or tenderness

Hormone gland problems (especially the pituitary, thyroid, adrenal glands, and pancreas). Signs and symptoms that your hormone glands are not working properly may include:

- headaches that will not go away or unusual headaches
- feeling cold
- extreme tiredness
- constipation
- weight gain or weight loss
- your voice gets deeper
- dizziness or fainting
- urinating more often than usual
- feeling more hungry or thirsty than usual
- nausea or vomiting
- hair loss
- stomach area (abdomen) pain
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

Nervous system problems (neuropathy, meningitis, encephalitis). Signs and symptoms of nervous system problems may include:

- severe muscle weakness
- changes in mood or behavior
- numbness or tingling in hands or feet
- extreme sensitivity to light
- fever
- neck stiffness
- confusion

Inflammation of the eyes. Signs and symptoms may include:

- blurry vision, double vision, or other vision problems
- eye pain or redness

Severe infections. Signs and symptoms of infection may include:

- fever
- flu-like symptoms
- cough
- pain when urinating
- frequent urination

Severe infusion reactions. Signs and symptoms of infusion reactions may include:

- chills or shaking
- dizziness
- itching or rash
- fever
- flushing
- feeling like passing out
- shortness of breath or wheezing
- back or neck pain
- swelling of your face or lips

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with TECENTRIQ. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may delay or completely stop treatment with TECENTRIQ if you have severe side effects.

What is TECENTRIQ?

TECENTRIQ is a prescription medicine used to treat:

a type of bladder and urinary tract cancer called urothelial carcinoma.

• **TECENTRIQ may be used when your bladder cancer:**

- has spread or cannot be removed by surgery (advanced urothelial carcinoma), **and**
- you are not able to take chemotherapy that contains a medicine called cisplatin, **or**
- you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.

a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC)

• **TECENTRIQ may be used when your lung cancer:**

- has spread or grown, **and**
- you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.

If your tumor has an abnormal EGFR or ALK gene, you should have also tried an FDA-approved therapy for tumors with these abnormal genes, and it did not work or is no longer working.

It is not known if TECENTRIQ is safe and effective in children.

Before you receive TECENTRIQ, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have had an organ transplant
- have lung or breathing problems
- have liver problems
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are being treated for an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. TECENTRIQ can harm your unborn baby. If you are able to become pregnant, you should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 5 months after the last dose of TECENTRIQ.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TECENTRIQ passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for at least 5 months after the last dose of TECENTRIQ.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive TECENTRIQ?

- Your healthcare provider will give you TECENTRIQ into your vein through an intravenous (IV) line over 30 to 60 minutes.
- TECENTRIQ is usually given every 3 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of TECENTRIQ?

TECENTRIQ can cause serious side effects, including:

• **See "What is the most important information I should know about TECENTRIQ?"**

The most common side effects of TECENTRIQ in people with urothelial carcinoma include:

- | | |
|----------------------|---------------------------|
| • feeling tired | • urinary tract infection |
| • decreased appetite | • diarrhea |
| • nausea | • fever |
| • constipation | |

The most common side effects of TECENTRIQ in people with non-small cell lung cancer include:

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| • feeling tired | • nausea |
| • decreased appetite | • muscle or bone pain |
| • shortness of breath | • constipation |
| • cough | |

TECENTRIQ may cause fertility problems in females, which may affect the ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all the possible side effects of TECENTRIQ. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of TECENTRIQ.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about TECENTRIQ, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about TECENTRIQ that is written for health professionals.

What are the ingredients in TECENTRIQ?

Active ingredient: atezolizumab

Inactive ingredients: glacial acetic acid, L-histidine, sucrose, polysorbate 20

Manufactured by: **Genentech, Inc.**, A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 USA

U.S. License No. 1048 TECENTRIQ is a registered trademark of Genentech, Inc.

For more information, call 1-844-832-3687 or go to www.TECENTRIQ.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 4/2017

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 20 mL vial of concentrate contains 1,200 mg atezolizumab*.

After dilution (see section 6.6), one mL of solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab.

*Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised IgG1 anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless to slightly yellowish liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) after prior platinum-containing chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible (see section 5.1).

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Tecentriq (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Tecentriq must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology

The recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered intravenously every three weeks.

Duration of treatment

It is recommended that patients are treated with Tecentriq until loss of clinical benefit (see section 5.1) or unmanageable toxicity.

Delayed or missed doses

If a planned dose of Tecentriq is missed, it should be administered as soon as possible; it is recommended not to wait until the next planned dose. The schedule of administration must be adjusted to maintain a 3-week interval between doses.

Dose modifications during treatment

Dose reductions of Tecentriq are not recommended.

Dose delay or discontinuation (see also sections 4.4 and 4.8)

Table 1: Dose modification advice for specified adverse drug reactions

| Adverse reaction | Severity | Treatment modification |
|-------------------------|---|--|
| Pneumonitis | Grade 2 | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day |
| | Grade 3 or 4 | Permanently discontinue Tecentriq |
| Hepatitis | Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN]) <i>or</i> blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN) | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day |
| | Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN) <i>or</i> blood bilirubin > 3 x ULN) | Permanently discontinue Tecentriq |
| Colitis | Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) <i>or</i> Symptomatic Colitis | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone equivalent per day |
| | Grade 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated) | Permanently discontinue Tecentriq |

| Adverse reaction | Severity | Treatment modification |
|--|--|---|
| Hypothyroidism or hyperthyroidism | Symptomatic | Withhold Tecentriq <u>Hypothyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing <u>Hyperthyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by antithyroid medicinal product and thyroid function is improving |
| Adrenal insufficiency | Symptomatic | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy |
| Hypophysitis | Grade 2 or 3 | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy |
| | Grade 4 | Permanently discontinue Tecentriq |
| Type 1 diabetes mellitus | Grade 3 or 4 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L) | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when metabolic control is achieved on insulin replacement therapy |
| Infusion-related reactions | Grade 1 or 2 | Reduce infusion rate or interrupt. Treatment may be resumed when the event is resolved |
| | Grade 3 or 4 | Permanently discontinue Tecentriq |
| Rash | Grade 3 | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when rash is resolved and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day |
| | Grade 4 | Permanently discontinue Tecentriq |

| Adverse reaction | Severity | Treatment modification |
|---|--|---|
| Myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome and Meningoencephalitis | All Grades | Permanently discontinue Tecentriq |
| Pancreatitis | Grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN) or Grade 2 or 3 pancreatitis | Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day |
| | Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis | Permanently discontinue Tecentriq |

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Tecentriq should be permanently discontinued:

- For Grade 4 toxicities except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones
- For any recurrent event at Grade ≥ 3 severity
- If a treatment-related toxicity does not resolve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks after adverse reaction onset date
- If a corticosteroid dose of > 10 mg prednisone or equivalent per day is required for treatment-related toxicity beyond 12 weeks after adverse reaction onset date.

Patients treated with Tecentriq must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of Tecentriq (see also package leaflet).

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Tecentriq in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Elderly

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of Tecentriq is required in patients ≥ 65 years of age.

Renal impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Tecentriq has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2

Patients with ECOG performance status ≥ 2 were excluded from the clinical trials in NSCLC and 2nd line UC (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration

Tecentriq is for intravenous use. The infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.

The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

For instructions on dilution and handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to atezolizumab or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Most immune-related adverse reactions occurring during treatment with atezolizumab were reversible with interruptions of atezolizumab and initiation of corticosteroids and/or supportive care. Immune-related adverse reactions affecting more than one body system have been observed. Immune-related adverse reactions with atezolizumab may occur after the last dose of atezolizumab.

For suspected immune-related adverse reactions, thorough evaluation to confirm aetiology or exclude other causes should be performed. Based on the severity of the adverse reaction, atezolizumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement to Grade ≤ 1 , corticosteroid should be tapered over ≥ 1 month. Based on limited data from clinical studies in patients whose immune-related adverse reactions could not be controlled with systemic corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants may be considered.

Atezolizumab must be permanently discontinued for any Grade 3 immune-related adverse reaction that recurs and for any Grade 4 immune-related adverse reactions, except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones (see sections 4.2 and 4.8).

Immune-related pneumonitis

Cases of pneumonitis, including fatal cases, have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 pneumonitis, and 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent should be started. If symptoms improve to \leq Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to \leq Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or 4 pneumonitis.

Immune-related hepatitis

Cases of hepatitis, some leading to fatal outcomes have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatitis.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin should be monitored prior to initiation of treatment, periodically during treatment with atezolizumab and as indicated based on clinical evaluation.

Treatment with atezolizumab should be withheld if Grade 2 event (ALT or AST > 3 to $5 \times$ ULN or blood bilirubin > 1.5 to $3 \times$ ULN) persists for more than 5 to 7 days, and 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. If the event improves to \leq Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month.

Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to \leq Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or Grade 4 events (ALT or AST $> 5.0 \times$ ULN or blood bilirubin $> 3 \times$ ULN).

Immune-related colitis

Cases of diarrhoea or colitis have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of colitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 or 3 diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) or colitis (symptomatic). For Grade 2 diarrhoea or colitis, if symptoms persist > 5 days or recur, treatment with 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent should be started. For Grade 3 diarrhoea or colitis, treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. If symptoms improve to \leq Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to \leq Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 4 (life threatening; urgent intervention indicated) diarrhoea or colitis.

Immune-related endocrinopathies

Hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis and type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies. Thyroid function should be monitored prior to and periodically during treatment with atezolizumab. Appropriate management of patients with abnormal thyroid function tests at baseline should be considered.

Asymptomatic patients with abnormal thyroid function tests can receive atezolizumab. For symptomatic hypothyroidism, atezolizumab should be withheld and thyroid hormone replacement should be initiated as needed. Isolated hypothyroidism may be managed with replacement therapy and without corticosteroids. For symptomatic hyperthyroidism, atezolizumab should be withheld and an antithyroid medicinal product should be initiated as needed. Treatment with atezolizumab may be resumed when symptoms are controlled and thyroid function is improving.

For symptomatic adrenal insufficiency, atezolizumab should be withheld and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. If symptoms improve to \leq Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment may be resumed if the event improves to \leq Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and the patient is stable on replacement therapy (if required).

For Grade 2 or Grade 3 hypophysitis, atezolizumab should be withheld and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started, and hormone replacement should be initiated as needed. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. If symptoms improve to \leq Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment may be resumed if the event improves to \leq Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and the

patient is stable on replacement therapy (if required). Treatment with atezolizumab should be permanently discontinued for Grade 4 hypophysitis.

Treatment with insulin should be initiated for type 1 diabetes mellitus. For \geq Grade 3 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L), atezolizumab should be withheld. Treatment with atezolizumab may be resumed if metabolic control is achieved on insulin replacement therapy.

Immune-related meningoencephalitis

Meningoencephalitis has been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of meningitis or encephalitis.

Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for any grade of meningitis or encephalitis. Treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow.

Immune-related neuropathies

Myasthenic syndrome/myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome, which may be life threatening, were observed in patients receiving atezolizumab. Patients should be monitored for symptoms of motor and sensory neuropathy.

Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for any grade of myasthenic syndrome / myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome. Initiation of systemic corticosteroids (at a dose of 1 to 2mg/kg/day of prednisone or equivalent) should be considered.

Immune-related pancreatitis

Pancreatitis, including increases in serum amylase and lipase levels, have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be closely monitored for signs and symptoms that are suggestive of acute pancreatitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for \geq Grade 3 serum amylase or lipase levels increased ($> 2 \times$ ULN), or Grade 2 or 3 pancreatitis, and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. Treatment with atezolizumab may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to \leq Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab should be permanently discontinued for Grade 4, or any grade of recurrent pancreatitis.

Infusion-related reactions

Infusion related reactions have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). The rate of infusion should be reduced or treatment should be interrupted in patients with Grade 1 or 2 infusion related reactions. Atezolizumab should be permanently discontinued in patients with Grade 3 or 4 infusion related reactions. Patients with Grade 1 or 2 infusion-related reactions may continue to receive atezolizumab with close monitoring; premedication with antipyretic and antihistamines may be considered.

Patients excluded from clinical trials

Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: a history of autoimmune disease, history of pneumonitis, active brain metastasis, HIV, hepatitis B or hepatitis C infection. Patients who were administered a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment; systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal products within 2 weeks prior to study entry were excluded from clinical trials.

Patients with a baseline performance status ≥ 2 were excluded (apart from Study GO29293 [IMvigor210] Cohort 1 that enrolled patients with cisplatin ineligible urothelial carcinoma and allowed a baseline performance status ≥ 2) (see section 5.1).

In the absence of data, atezolizumab should be used with caution in these populations after careful evaluation of the balance of benefits and risks for the patient.

Use of atezolizumab in urothelial carcinoma for previously untreated patients who are considered cisplatin ineligible

The baseline and prognostic disease characteristics of the IMvigor210 Cohort 1 study population were overall comparable to patients in the clinic who would be considered cisplatin ineligible but would be eligible for a carboplatin-based combination chemotherapy. There are insufficient data for the subgroup of patients that would be unfit for any chemotherapy; therefore atezolizumab should be used with caution in these patients, after careful consideration of the potential balance of risks and benefits on an individual basis.

Patient Alert Card

All prescribers of Tecentriq must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of Tecentriq therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card and instructed to carry the card at all times.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with atezolizumab. Since atezolizumab is cleared from the circulation through catabolism, no metabolic drug-drug interactions are expected.

The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting atezolizumab should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of atezolizumab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used to treat immune-related adverse reactions after starting atezolizumab (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for 5 months after treatment with atezolizumab.

Pregnancy

There are no data from the use of atezolizumab in pregnant women. No developmental and reproductive studies were conducted with atezolizumab. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway in murine pregnancy models can lead to immune-related rejection of the developing foetus resulting in foetal death (see section 5.3). These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of atezolizumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth.

Human immunoglobulins G1 (IgG1) are known to cross the placental barrier and atezolizumab is an IgG1; therefore, atezolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus.

Atezolizumab should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with atezolizumab.

Breast-feeding

It is unknown whether atezolizumab is excreted in human milk. Atezolizumab is a monoclonal antibody and is expected to be present in the first milk and at low levels afterwards. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Tecentriq therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No clinical data are available on the possible effects of atezolizumab on fertility. No reproductive and development toxicity studies have been conducted with atezolizumab; however, based on the 26-week repeat dose toxicity study, atezolizumab had an effect on menstrual cycles at an estimated AUC approximately 6 times the AUC in patients receiving the recommended dose and was reversible (see section 5.3). There were no effects on the male reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tecentriq has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients experiencing fatigue should be advised not to drive and use machines until symptoms abate (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of Tecentriq is based on pooled data in 2,160 patients with metastatic UC and NSCLC. The most common adverse reactions were fatigue (35.4%), decreased appetite (25.5%), nausea (22.9%), dyspnoea (21.8%), diarrhoea (18.6%), rash (18.6%), pyrexia (18.3%), vomiting (15.0%), arthralgia (14.2%), asthenia (13.8%) and pruritus (11.3%).

Tabulated list of adverse reactions

The Adverse Drug Reactions (ADRs) are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. The following categories of frequency have been used: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Summary of adverse reactions occurring in patients treated with Tecentriq in clinical trials

| | |
|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | |
| Common | thrombocytopenia |
| Immune system disorders | |
| Common | hypersensitivity |
| Endocrine disorders | |
| Common | hypothyroidism ^a , hyperthyroidism ^b |
| Uncommon | diabetes mellitus ^c , adrenal insufficiency ^d |
| Rare | hypophysitis |
| Metabolism and nutrition disorders | |
| Very common | decreased appetite |
| Common | hypokalaemia, hyponatremia |
| Nervous system disorders | |
| Uncommon | Guillain-Barré syndrome ^e , noninfective meningitis ^f |
| Rare | noninfective encephalitis ^g , myasthenic syndrome ^h |
| Vascular disorders | |
| Common | hypotension |
| Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders | |
| Very Common | dyspnoea |
| Common | pneumonitis ⁱ , hypoxia, nasal congestion, |
| Gastrointestinal disorders | |
| Very common | nausea, vomiting, diarrhoea |
| Common | abdominal pain, colitis ^j , dysphagia, |
| Uncommon | pancreatitis ^k , lipase increased, |
| Rare | amylase increase |
| Hepatobiliary disorders | |
| Common | AST increased, ALT increased |
| Uncommon | hepatitis ^l |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | |
| Very Common | rash ^m , pruritus |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | |
| Very common | arthralgia |
| Common | musculoskeletal pain |
| General disorders and administration site conditions | |
| Very Common | pyrexia, fatigue, asthenia |
| Common | infusion related reaction, influenza like illness, chills |

^a Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, myxoedema, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased.

^b Includes reports of hyperthyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, endocrine ophthalmopathy, exophthalmus, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased.

^c Includes reports of diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus.

^d Includes reports of adrenal insufficiency, primary adrenal insufficiency, and Addison's disease.

^e Includes reports of Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy.

^f Includes reports of meningitis.

^g Includes reports of encephalitis.

^h Reported in studies other than those in metastatic UC and NSCLC patients. The frequency is based on the exposure in 6,000 patients across all atezolizumab clinical trials.

ⁱ Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis.

^j Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopic.

^k Includes reports of pancreatitis and pancreatitis acute.

^l Includes reports of autoimmune hepatitis, hepatitis, hepatitis acute.

^m Includes reports of acne, eczema, erythema, erythema of eyelid, erythema multiforme, exfoliative rash, eyelid rash, folliculitis, furuncle, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, drug eruption, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, seborrhoeic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic skin eruption.

Description of selected adverse reactions

The data below reflect exposure to atezolizumab for clinically significant adverse reactions in clinical studies (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in sections 4.2 and 4.4.

Immune-related pneumonitis

Pneumonitis occurred in 3.1% (68/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. Of the 68 patients, one experienced a fatal event. The median time to onset was 3.5 months (range 3 days to 20.5 months). The median duration was 1.5 months (range 0 days to 15.1+ months; + denotes a censored value). Pneumonitis led to discontinuation of atezolizumab in 10 (0.5%) patients. Pneumonitis requiring the use of corticosteroids occurred in 1.6% (34/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Immune-related hepatitis

Hepatitis occurred in 0.3% (7/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 1.1 months (range 9 days to 7.9 months). The median duration was 1 month (range 9 days to 1.9+ months; + denotes a censored value). Hepatitis led to discontinuation of atezolizumab in 2 (< 0.1%) patients. Hepatitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.2% (5/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Immune-related colitis

Colitis occurred in 1.1% (23/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 4 months (range 15 days to 15.2 months). The median duration was 1.4 months (range 3 days to 17.8+ months; + denotes a censored value). Colitis led to discontinuation of atezolizumab in 5 (0.2%) patients. Colitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.5% (10/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Immune-related endocrinopathies

Hypothyroidism occurred in 4.7% (101/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.5 months (range 15 days to 31.3 months).

Hyperthyroidism occurred in 1.7% (36/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 3.5 months (range 21 days to 31.3 months).

Adrenal insufficiency occurred in 0.3% (7/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.7 months (range: 3 days to 19 months). Adrenal

insufficiency requiring the use of corticosteroids occurred in 0.3% (6/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Hypophysitis occurred in < 0.1% (1/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset for this patient was 13.7 months.

Diabetes mellitus occurred in 0.3% (6/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset ranged from 3 days to 6.5 months. Diabetes mellitus led to the discontinuation of atezolizumab in 1 (< 0.1%) patient.

Immune-related meningoencephalitis

Meningitis occurred in 0.1% (3/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset ranged from 15 to 16 days. All three patients required the use of corticosteroids and discontinued atezolizumab.

Encephalitis occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The time to onset was 14 and 16 days. Encephalitis led to discontinuation of atezolizumab in 1 (< 0.1%) patient. Encephalitis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (1/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Immune-related neuropathies

Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy occurred in 0.2% (5/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 7 months (range: 18 days to 8.1 months). The median duration was 4.6 months (0+ day to 8.3+ months; + denotes a censored value). Guillain-Barré syndrome led to discontinuation of atezolizumab in 1 patient (< 0.1%). Guillain-Barré syndrome requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Myasthenic syndrome

Myasthenia gravis occurred in < 0.1% (4/6,000) of patients across all atezolizumab clinical trials in multiple tumour types. The time to onset ranged from 20 days to 4 months. All four patients discontinued atezolizumab. Myasthenic syndrome/myasthenia gravis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (3/6,000) of patients receiving atezolizumab.

Immune-related pancreatitis

Pancreatitis, including amylase increased and lipase increased, occurred in 0.5% (10/2,160) of patients who received atezolizumab for metastatic UC and NSCLC. The median time to onset was 5.5 months (range: 9 days to 16.9 months). The median duration was 19 days (range 3 days to 11.2+ months; + denotes a censored value). Pancreatitis requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (2/2,160) of patients receiving atezolizumab.

Immunogenicity

In study IMvigor210, 43.9% of patients tested positive for anti-atezolizumab antibodies (ATAs) at one or more post-dose time points. In study OAK (GO28915), the treatment-emergent ATA rate was 30.4%. Overall, ATA positivity appeared to have no clinically relevant impact on pharmacokinetics, efficacy or safety.

No data are available to allow conclusions to be drawn on any possible effect of neutralising antibodies.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **the national reporting system listed in Appendix V**.

4.9 Overdose

There is no information on overdose with atezolizumab.

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: **not yet assigned**

Mechanism of action

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) may be expressed on tumour cells and/or tumour-infiltrating immune cells, and can contribute to the inhibition of the antitumour immune response in the tumour microenvironment. Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T-cells and antigen presenting cells suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation and cytokine production.

Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that directly binds to PD-L1 and provides a dual blockade of the PD-1 and B7.1 receptors, releasing PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune response, including reactivating the antitumour immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. Atezolizumab spares the PD-L2/PD-1 interaction allowing PD-L2/PD-1 mediated inhibitory signals to persist.

Clinical efficacy and safety

Duration of treatment

For previously untreated patients, treatment with Tecentriq was permitted until disease progression. For previously treated patients in the pivotal studies treatment with Tecentriq was permitted until loss of clinical benefit as defined by the following criteria:

- Absence of symptoms and signs (including worsening of laboratory values [e.g., new or worsening hypercalcaemia]) indicating unequivocal progression of disease
- No decline in ECOG performance status
- Absence of tumour progression at critical anatomical sites (e.g., leptomeningeal disease) that cannot be readily managed and stabilised by protocol-allowed medical interventions prior to repeat dosing
- Evidence of clinical benefit as assessed by the investigator

Urothelial carcinoma

IMvigor211 (GO29294): Randomised trial in locally advanced or metastatic UC patients previously treated with chemotherapy

A phase III, open-label, multi-center, international, randomised study, (IMvigor211), was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy (investigator's choice of vinflunine, docetaxel, or paclitaxel) in patients with locally advanced or metastatic UC who progressed during or following a platinum-containing regimen. This study excluded patients who had a history of autoimmune disease; active or corticosteroid-dependent brain metastases; administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment; and administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal product within 2 weeks prior to enrolment. Tumour assessments were conducted every 9 weeks for the first 54 weeks, and every 12 weeks thereafter. Tumour specimens were evaluated prospectively for PD-L1 expression

on tumour-infiltrating immune cells (IC) and the results were used to define the PD-L1 expression subgroups for the analyses described below.

A total of 931 patients were enrolled. Patients were randomised (1:1) to receive either atezolizumab or chemotherapy. Randomisation was stratified by chemotherapy (vinflunine vs taxane), PD-L1 expression status on IC (< 5% vs \geq 5%), number of prognostic risk factors (0 vs. 1-3), and liver metastases (yes vs. no). Prognostic risk factors included time from prior chemotherapy of < 3 months, ECOG performance status > 0 and hemoglobin < 10 g/dL.

Atezolizumab was administered as a fixed dose of 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks. No dose reduction of atezolizumab was allowed. Patients were treated until loss of clinical benefit as assessed by the investigator or unacceptable toxicity. Vinflunine was administered 320 mg/m² by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Paclitaxel was administered 175 mg/m² by intravenous infusion over 3 hours on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Docetaxel was administered 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. For all treated patients, the median duration of treatment was 2.8 months for the atezolizumab arm, 2.1 months for the vinflunine and paclitaxel arms and 1.6 months for the docetaxel arm.

The demographic and baseline disease characteristics of the primary analysis population were well balanced between the treatment arms. The median age was 67 years (range: 31 to 88), and 77.1% of patients were male. The majority of patients were white (72.1%), 53.9% of patients within the chemotherapy arm received vinflunine, 71.4% of patients had at least one poor prognostic risk factor and 28.8% had liver metastases at baseline. Baseline ECOG performance status was 0 (45.6%) or 1 (54.4%). Bladder was the primary tumour site for 71.1% of patients and 25.4% of patients had upper tract urothelial carcinoma. There were 24.2% of patients who received only prior platinum-containing adjuvant or neoadjuvant therapy and progressed within 12 months.

The primary efficacy endpoint for IMvigor211 is overall survival (OS). Secondary efficacy endpoints evaluated per investigator-assessed Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 are objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and duration of response (DOR). Comparisons with respect to OS between the treatment arm and control arm within the IC2/3, IC1/2/3, and ITT (Intention-to-treat, i.e. all comers) populations were tested using a hierarchical fixed-sequence procedure based on a stratified log-rank test at two-sided level of 5% as follows: step 1) IC2/3 population; step 2) IC1/2/3 population; step 3) all comers population. OS results for each of steps 2 and 3 could be formally tested for statistical significance only if the result in the preceding step was statistically significant.

The median survival follow-up is 17 months. The primary analysis of study IMvigor211 did not meet its primary endpoint of OS. Atezolizumab did not demonstrate a statistically significant survival benefit compared to chemotherapy in patients with previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Per the pre-specified hierarchical testing order, the IC2/3 population was tested first, with an OS HR of 0.87 (95% CI: 0.63, 1.21; median OS of 11.1 vs. 10.6 months for atezolizumab and chemotherapy respectively). The stratified log-rank p-value was 0.41 and therefore the results are considered not statistically significant in this population. As a consequence, no formal tests of statistical significance could be performed for OS in the IC1/2/3 or all comer populations, and results of those analyses would be considered exploratory. The key results in the all comer population are summarised in Table 3. The Kaplan-Meier curve for OS in the all comer population is presented in Figure 1.

Table 3: Summary of efficacy in all comers (IMvigor211)

| Efficacy endpoint | Atezolizumab (n = 467) | Chemotherapy (n = 464) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Primary efficacy endpoint | | |
| OS | | |
| No. of deaths (%) | 324 (69.4%) | 350 (75.4%) |
| Median time to events (months) | 8.6 | 8.0 |
| 95% CI | 7.8, 9.6 | 7.2, 8.6 |
| Stratified [‡] hazard ratio (95% CI) | 0.85 (0.73, 0.99) | |
| p-value ^{**} | 0.0378 | |
| 12-month OS (%) [*] | 39.2% | 32.4% |
| Secondary and exploratory endpoints | | |
| Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1) | | |
| No. of events (%) | 407 (87.2%) | 410 (88.4%) |
| Median duration of PFS (months) | 2.1 | 4.0 |
| 95% CI | 2.1, 2.2 | 3.4, 4.2 |
| Stratified hazard ratio (95% CI) | 1.10 (0.95, 1.26) | |
| Investigator-assessed ORR (RECIST v1.1) | | |
| | n = 462 | n = 461 |
| No. of confirmed responders (%) | 62 (13.4%) | 62 (13.4%) |
| 95% CI | 10.45, 16.87 | 10.47, 16.91 |
| No. of complete response (%) | 16 (3.5%) | 16 (3.5%) |
| No. of partial response (%) | 46 (10.0%) | 46 (10.0%) |
| No. of stable disease (%) | 92 (19.9%) | 162 (35.1%) |
| Investigator-assessed DOR (RECIST v1.1) | | |
| | n = 62 | n = 62 |
| Median in months ^{***} | 21.7 | 7.4 |
| 95% CI | 13.0, 21.7 | 6.1, 10.3 |

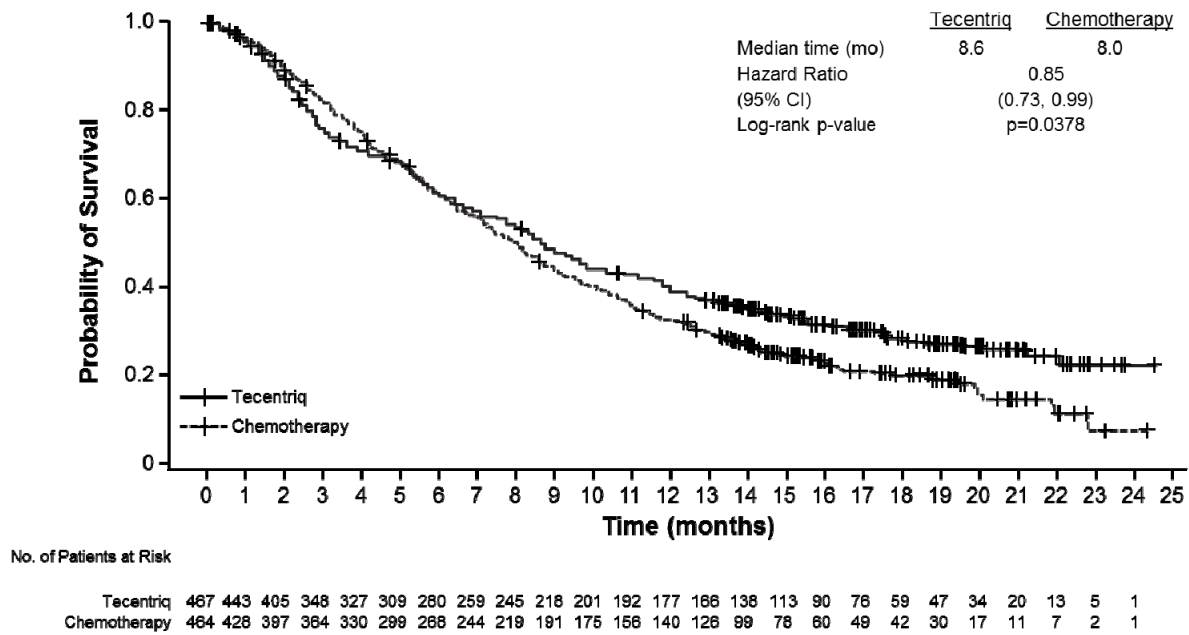
CI=confidence interval; DOR=duration of response; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

* Based on Kaplan-Meier estimate

‡ Stratified by chemotherapy (vinflunine vs taxane), status on IC (<5% vs. ≥ 5%), number of prognostic risk factors (0 vs. 1-3), and liver metastases (yes vs. no).

** Based on the stratified log-rank test; provided for descriptive purposes only; according to the pre-specified analysis hierarchy, the p-value for the OS analysis in the all comer population cannot be considered statistically significant.

*** Responses were ongoing in 63% of responders in the atezolizumab arm and in 21% of responders in the chemotherapy arm.

Figure 1: Kaplan-Meier curve for overall survival (IMvigor211)

IMvigor210 (GO29293): Single-arm trial in previously untreated urothelial carcinoma patients who are ineligible for cisplatin therapy and in urothelial carcinoma patients previously treated with chemotherapy

A phase II, multi-centre, international, two-cohort, single-arm clinical trial, IMvigor210, was conducted in patients with locally advanced or metastatic UC (also known as urothelial bladder cancer).

The study enrolled a total of 438 patients and had two patient cohorts. Cohort 1 included previously untreated patients with locally advanced or metastatic UC who were ineligible or unfit for cisplatin-based chemotherapy or had disease progression at least 12 months after treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen. Cohort 2 included patients who received at least one platinum-based chemotherapy regimen for locally advanced or metastatic UC or had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen.

In Cohort 1, 119 patients were treated with atezolizumab 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression. The median age was 73 years. Most patients were male (81%), and the majority of patients were White (91%).

Cohort 1 included 45 patients (38%) with ECOG performance status of 0, 50 patients (42%) with ECOG performance status of 1 and 24 patients (20%) with ECOG performance status of 2, 35 patients (29%) with no Bajorin risk factors (ECOG performance status ≥ 2 and visceral metastasis), 66 patients (56%) with one Bajorin risk factor and 18 patients (15%) with two Bajorin risk factors, 84 patients (71%) with impaired renal function (glomerular filtration rate [GFR] < 60 mL/min), and 25 patients (21%) with liver metastasis.

The primary efficacy endpoint for Cohort 1 was confirmed objective response rate (ORR) as assessed by an independent review facility (IRF) using RECIST v1.1.

The primary analysis was performed when all patients had at least 24 weeks of follow-up. Median duration of treatment was 15.0 weeks and median duration of survival follow-up was 8.5 months in all comers. Clinically relevant IRF-assessed ORRs per RECIST v1.1 were shown; however, when compared to a pre-specified historical control response rate of 10%, statistical significance was not reached for the primary endpoint. The confirmed ORRs per IRF-RECIST v1.1 were 21.9% (95% CI:

9.3, 40.0) in patients with PD-L1 expression $\geq 5\%$, 18.8% (95% CI: 10.9, 29.0) in patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$, and 19.3% (95% CI: 12.7, 27.6) in all comers. The median duration of response (DOR) was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all comers. OS was not mature with an event patient ratio of approximately 40%. Median OS for all patient subgroups (PD-L1 expression $\geq 5\%$ and $\geq 1\%$) and in all comers was 10.6 months.

An updated analysis was performed with a median duration of survival follow-up of 17.2 months for Cohort 1 and is summarised in Table 4. The median DOR was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all comers.

Table 4: Summary of updated efficacy (IMvigor210 Cohort 1)

| Efficacy endpoint | PD-L1 expression of $\geq 5\%$ in IC | PD-L1 expression of $\geq 1\%$ in IC | All Comers |
|--|--|--|-------------------|
| ORR (IRF-assessed; RECIST v1.1) | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| No. of Responders (%) | 9 (28.1%) | 19 (23.8%) | 27 (22.7%) |
| 95% CI | 13.8, 46.8 | 15.0, 34.6 | 15.5, 31.3 |
| No. of complete response (%) | 4 (12.5%) | 8 (10.0%) | 11 (9.2%) |
| 95% CI | (3.5, 29.0) | (4.4, 18.8) | (4.7, 15.9) |
| No. of partial response (%) | 5 (15.6%) | 11 (13.8%) | 16 (13.4%) |
| 95% CI | (5.3, 32.8) | (7.1, 23.3) | (7.9, 20.9) |
| DOR (IRF-assessed; RECIST v1.1) | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Patients with event (%) | 3 (33.3%) | 5 (26.3%) | 8 (29.6%) |
| Median (months) (95% CI) | NE (11.1, NE) | NE (NE) | NE (14.1, NE) |
| PFS (IRF-assessed; RECIST v1.1) | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Patients with event (%) | 24 (75.0%) | 59 (73.8%) | 88 (73.9%) |
| Median (months) (95% CI) | 4.1 (2.3, 11.8) | 2.9 (2.1, 5.4) | 2.7 (2.1, 4.2) |
| OS | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Patients with event (%) | 18 (56.3%) | 42 (52.5%) | 59 (49.6%) |
| Median (months) (95% CI) | 12.3 (6.0, NE) | 14.1 (9.2, NE) | 15.9 (10.4, NE) |
| 1-year OS rate (%) | 52.4% | 54.8% | 57.2% |

CI=confidence interval; DOR=duration of response; IC= tumour-infiltrating immune cells; IRF= independent review facility; NE=not estimable; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

In Cohort 2, the co-primary efficacy endpoints were confirmed ORR as assessed by an IRF using RECIST v1.1 and investigator-assessed ORR according to Modified RECIST (mRECIST) criteria. There were 310 patients treated with atezolizumab 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until loss of clinical benefit. The primary analysis of Cohort 2 was performed when all patients had at least 24 weeks of follow-up. The study met its co-primary endpoints in Cohort 2, demonstrating statistically significant ORRs per IRF-assessed RECIST v1.1 and investigator-assessed mRECIST compared to a pre-specified historical control response rate of 10%.

An analysis was also performed with a median duration of survival follow-up of 21.1 months for Cohort 2. The confirmed ORRs per IRF-RECIST v1.1 were 28.0% (95% CI: 19.5, 37.9) in patients with PD-L1 expression $\geq 5\%$, 19.3% (95% CI: 14.2, 25.4) in patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$, and 15.8% (95% CI: 11.9, 20.4) in all comers. The confirmed ORR per investigator-assessed mRECIST was 29.0% (95% CI: 20.4, 38.9) in patients with PD-L1 expression $\geq 5\%$, 23.7% (95% CI: 18.1, 30.1) in patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$, and 19.7% (95% CI: 15.4, 24.6) in all comers. The rate of complete response per IRF-RECIST v1.1 in the all comer population was 6.1% (95% CI: 3.7, 9.4). For Cohort 2, median DOR was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all

comers, however was reached in patients with PD-L1 expression < 1% (13.3 months; 95% CI 4.2, NE). The OS rate at 12 month was 37% in all comers.

Non-small cell lung cancer

OAK (GO28915): Randomised phase III trial in locally advanced or metastatic NSCLC patients previously treated with chemotherapy

A phase III, open-label, multi-center, international, randomised study, OAK, was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who progressed during or following a platinum-containing regimen. This study excluded patients who had a history of autoimmune disease, active or corticosteroid-dependent brain metastases, administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment, administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal product within 2 weeks prior to enrolment. Tumour assessments were conducted every 6 weeks for the first 36 weeks, and every 9 weeks thereafter. Tumour specimens were evaluated prospectively for PD-L1 expression on tumour cells (TC) and tumour-infiltrating immune cells (IC).

A total of 1225 patients were enrolled and per the analysis plan the first 850 randomised patients were included in the primary efficacy analysis. Randomisation was stratified by PD-L1 expression status on IC, by the number of prior chemotherapy regimens, and by histology. Patients were randomised (1:1) to receive either atezolizumab or docetaxel.

Atezolizumab was administered as a fixed dose of 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks. No dose reduction was allowed. Patients were treated until loss of clinical benefit as assessed by the investigator. Docetaxel was administered 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression. For all treated patients, the median duration of treatment was 2.1 months for the docetaxel arm and 3.4 months for the atezolizumab arm.

The demographic and baseline disease characteristics of the primary analysis population were well balanced between the treatment arms. The median age was 64 years (range: 33 to 85), and 61% of patients were male. The majority of patients were white (70%). Approximately three-quarters of patients had non-squamous histology (74%), 10% had known EGFR mutation, 0.2% had known ALK rearrangements, 10% had CNS metastases at baseline, and most patients were current or previous smokers (82%). Baseline ECOG performance status was 0 (37%) or 1 (63%). Seventy five percent of patients received only one prior platinum-based therapeutic regimen.

The primary efficacy endpoint was OS. The key results of this study with a median survival follow-up of 21 months are summarised in Table 5. Kaplan-Meier curves for OS in the ITT population are presented in Figure 2. Figure 3 summarises the results of OS in the ITT and PD-L1 subgroups, demonstrating OS benefit with atezolizumab in all subgroups, including those with PD-L1 expression < 1% in TC and IC.

Table 5: Summary of efficacy in the primary analysis population (all comers)* (OAK)

| Efficacy endpoint | Atezolizumab (n = 425) | Docetaxel (n = 425) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| <i>Primary efficacy endpoint</i> | | |
| <i>OS</i> | | |
| No. of deaths (%) | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Median time to events (months) | 13.8 | 9.6 |
| 95% CI | (11.8, 15.7) | (8.6, 11.2) |
| Stratified [‡] hazard ratio (95% CI) | 0.73 (0.62, 0.87) | |
| p-value** | 0.0003 | |
| 12-month OS (%)*** | 218 (55%) | 151 (41%) |
| 18-month OS (%)*** | 157 (40%) | 98 (27%) |
| <i>Secondary endpoints</i> | | |
| <i>Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)</i> | | |
| No. of events (%) | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Median duration of PFS (months) | 2.8 | 4.0 |
| 95% CI | (2.6, 3.0) | (3.3, 4.2) |
| Stratified hazard ratio (95% CI) | 0.95 (0.82, 1.10) | |
| <i>Investigator-assessed ORR (RECIST v1.1)</i> | | |
| No. of responders (%) | 58 (14%) | 57 (13%) |
| 95% CI | (10.5, 17.3) | (10.3, 17.0) |
| <i>Investigator-assessed DOR (RECIST v1.1)</i> | | |
| | n = 58 | n = 57 |
| Median in months | 16.3 | 6.2 |
| 95% CI | (10.0, NE) | (4.9, 7.6) |

CI=confidence interval; DOR=duration of response; NE=not estimable; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

*The primary analysis population consists of the first 850 randomised patients

‡Stratified by PD-L1 expression in tumour infiltrating immune cells, the number of prior chemotherapy regimens, and histology

** Based on the stratified log-rank test

*** Based on Kaplan-Meier estimates

Figure 2: Kaplan-Meier curve for overall survival in the primary analysis population (all comers) (OAK)

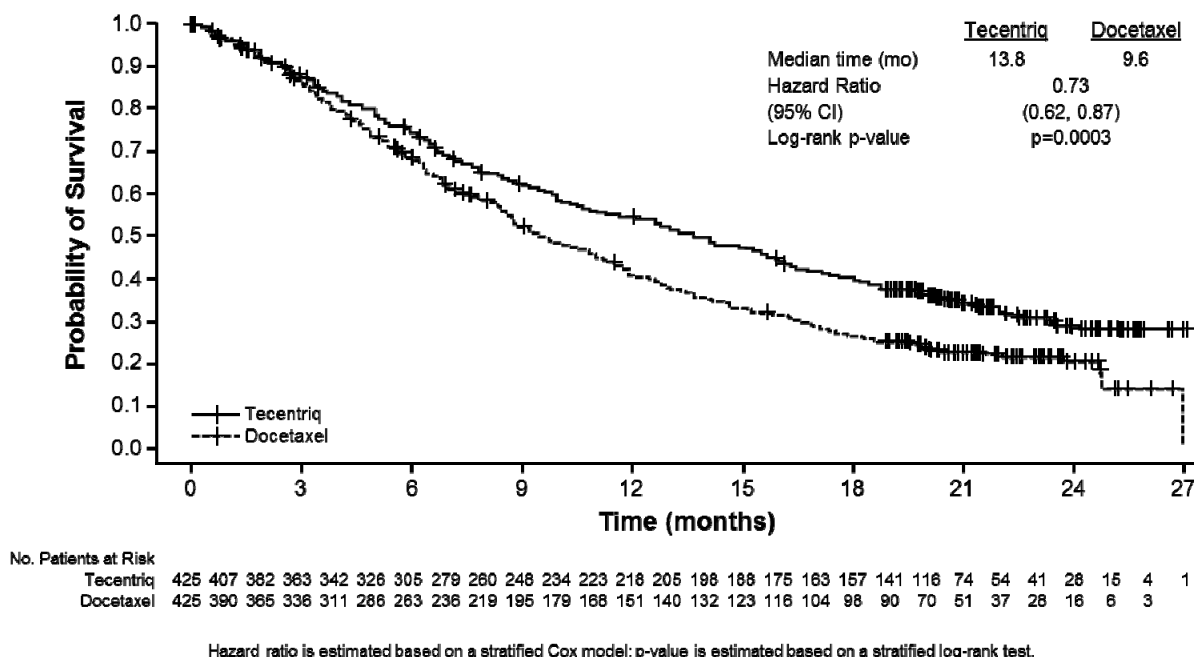
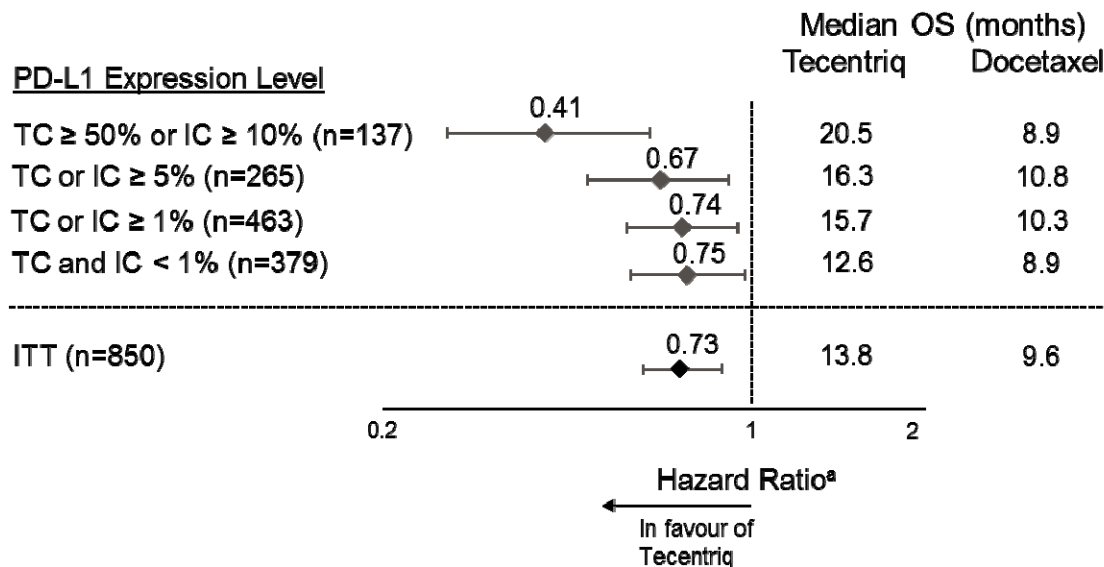


Figure 3: Forest plot of overall survival by PD-L1 expression in the primary analysis population (OAK)



^aStratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other exploratory subgroups.

An improvement in OS was observed with atezolizumab compared to docetaxel in both non-squamous NSCLC patients (hazard ratio [HR] of 0.73, 95% CI: 0.60, 0.89; median OS of 15.6 vs. 11.2 months for atezolizumab and docetaxel, respectively) and squamous NSCLC patients (HR of 0.73, 95% CI: 0.54, 0.98; median OS of 8.9 vs. 7.7 months for atezolizumab and docetaxel, respectively). The observed OS improvement was consistently demonstrated across subgroups of patients including those with brain metastases at baseline (HR of 0.54, 95% CI: 0.31, 0.94; median OS of 20.1 vs. 11.9 months for atezolizumab and docetaxel respectively) and patients who were never smokers (HR of 0.71, 95% CI: 0.47, 1.08; median OS of 16.3 vs. 12.6 months for atezolizumab and docetaxel, respectively). However, patients with EGFR mutations did not show improved OS with atezolizumab

compared to docetaxel (HR of 1.24, 95% CI: 0.71, 2.18; median OS of 10.5 vs. 16.2 months for atezolizumab and docetaxel, respectively).

Prolonged time to deterioration of patient-reported pain in chest as measured by the EORTC QLQ-LC13 was observed with atezolizumab compared to docetaxel (HR of 0.71, 95% CI: 0.49, 1.05; median not reached in either arm). The time to deterioration in other lung cancer symptoms (i.e. cough, dyspnoea, and arm/shoulder pain) as measured by the EORTC QLQ-LC13 was similar between atezolizumab and docetaxel. These results should be interpreted with caution due to the open-label design of the study.

POPLAR (GO28753): Randomised phase II trial in locally advanced or metastatic NSCLC patients previously treated with chemotherapy

A phase II, multi-centre, international, randomised, open-label, controlled study, POPLAR, was conducted in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who progressed during or following a platinum-containing regimen, regardless of PD-L1 expression. The primary efficacy outcome was overall survival. A total of 287 patients were randomised 1:1 to receive either atezolizumab (1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until loss of clinical benefit) or docetaxel (75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression). Randomisation was stratified by PD-L1 expression status on IC, by the number of prior chemotherapy regimens and by histology. An updated analysis with a total of 200 deaths observed and a median survival follow-up of 22 months showed a median OS of 12.6 months in patients treated with atezolizumab, vs. 9.7 months in patients treated with docetaxel (HR of 0.69, 95% CI: 0.52, 0.92). ORR was 15.3% vs. 14.7% and median DOR was 18.6 months vs. 7.2 months for atezolizumab vs. docetaxel, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Tecentriq in all subsets of the paediatric population in the treatment of malignant neoplasms (except central nervous system tumours, haematopoietic and lymphoid tissue neoplasms) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Exposure to atezolizumab increased dose proportionally over the dose range 1 mg/kg to 20 mg/kg including the fixed dose 1,200 mg administered every 3 weeks. A population analysis that included 472 patients described atezolizumab pharmacokinetics for the dose range: 1 to 20 mg/kg with a linear two-compartment disposition model with first-order elimination. A population pharmacokinetic analysis suggests that steady-state is obtained after 6 to 9 weeks (2 to 3 cycles) of repeated dosing. The systemic accumulation in area under the curve, maximum concentration and trough concentration was 1.91, 1.46 and 2.75-fold, respectively.

Absorption

Atezolizumab is administered as an intravenous infusion. There have been no studies performed with other routes of administration.

Distribution

A population pharmacokinetic analysis indicates that central compartment volume of distribution is 3.28 L and volume at steady-state is 6.91 L in the typical patient.

Biotransformation

The metabolism of atezolizumab has not been directly studied. Antibodies are cleared principally by catabolism.

Elimination

A population pharmacokinetic analysis indicates that the clearance of atezolizumab is 0.200 L/day and the typical terminal elimination half-life is 27 days.

Special populations

Based on population PK and exposure-response analyses age (21-89 years), region, ethnicity, renal impairment, mild hepatic impairment, level of PD-L1 expression, or ECOG performance status have no effect on atezolizumab pharmacokinetics. Body weight, gender, positive ATA status, albumin levels and tumour burden have a statistically significant, but not clinically relevant effect on atezolizumab pharmacokinetics. No dose adjustments are recommended.

Elderly

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in elderly patients. The effect of age on the pharmacokinetics of atezolizumab was assessed in a population pharmacokinetic analysis. Age was not identified as a significant covariate influencing atezolizumab pharmacokinetics based on patients of age range of 21-89 years (n=472), and median of 62 years of age. No clinically important difference was observed in the pharmacokinetics of atezolizumab among patients < 65 years (n=274), patients between 65–75 years (n=152) and patients > 75 years (n=46) (see section 4.2).

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of atezolizumab in children or adolescents.

Renal impairment

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in patients with renal impairment. In the population pharmacokinetic analysis, no clinically important differences in the clearance of atezolizumab were found in patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 to 89 mL/min/1.73 m²; n=208) or, moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²; n=116) renal impairment compared to patients with normal (eGFR greater than or equal to 90 mL/min/1.73 m²; n=140) renal function. Only a few patients had severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²; n=8) (see section 4.2). The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

Hepatic impairment

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in patients with hepatic impairment. In the population pharmacokinetic analysis, there were no clinically important differences in the clearance of atezolizumab between patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1.0 × to 1.5 × ULN and any AST, n= 71) and normal hepatic function (bilirubin and AST ≤ ULN, n= 401). No data are available in patients with either moderate or severe hepatic impairment. Hepatic impairment was defined by the National Cancer Institute (NCI) criteria of hepatic dysfunction (see section 4.2). The effect of moderate or severe hepatic impairment (bilirubin > 1.5 × to 3 × ULN and any AST or bilirubin > 3 × ULN and any AST) on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed to establish the carcinogenic potential of atezolizumab.

Mutagenicity

Mutagenicity studies have not been performed to establish the mutagenic potential of atezolizumab. However, monoclonal antibodies are not expected to alter DNA or chromosomes.

Fertility

No fertility studies have been conducted with atezolizumab; however assessment of the cynomolgus monkey male and female reproductive organs was included in the chronic toxicity study. Weekly administration of atezolizumab to female monkeys at an estimated AUC approximately 6 times the AUC in patients receiving the recommended dose caused an irregular menstrual cycle pattern and a lack of newly formed corpora lutea in the ovaries which were reversible. There was no effect on the male reproductive organs.

Teratogenicity

No reproductive or teratogenicity studies in animals have been conducted with atezolizumab. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway can lead to immune-related rejection of the developing foetus resulting in foetal death. Administration of atezolizumab could cause foetal harm, including embryo-foetal lethality.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
Glacial acetic acid
Sucrose
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

2 years.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for no more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature (≤ 30 °C) from the time of preparation.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass-vial with a butyl rubber stopper containing 20 mL of solution.

Pack of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Tecentriq does not contain any antimicrobial preservative and should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique.

Do not shake.

Instructions for dilution

Twenty mL of Tecentriq concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 mL PVC, polyethylene (PE) or polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, one mL of solution should contain approximately 4.4 mg of Tecentriq (1,200 mg/270 mL). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately (see section 6.3).

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discolouration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used.

No incompatibilities have been observed between Tecentriq and intravenous bags with product-contacting surfaces of polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE) or polyolefin (PO). In addition, no incompatibilities have been observed with in-line filter membranes composed of polyethersulfone or polysulfone, and infusion sets and other infusion aids composed of PVC, PE, polybutadiene, or polyetherurethane. The use of in-line filter membranes is optional.

Disposal

The release of Tecentriq in the environment should be minimised. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1220/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASEName and address of the manufacturer of the biological active substance

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SWITZERLAND

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Tecentriq in each Member State the marketing authorisation holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media,

distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at increasing awareness and providing information concerning the signs and symptoms of certain important identified risks of atezolizumab, including immune-related pneumonitis, hepatitis, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, neuropathies, meningoencephalitis, pancreatitis, and infusion related reactions, and how to manage them.

The MAH shall ensure that in each Member State where Tecentriq is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use Tecentriq have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient Alert Card

The physician educational material should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals
- **The Guide for healthcare professionals** shall contain the following key elements:
 - Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility as applicable) of the following safety concerns associated with the use of Tecentriq:
 - Immune-Related Hepatitis
 - Immune-Related Pneumonitis
 - Immune-Related Colitis
 - Immune-Related Pancreatitis
 - Immune-Related Endocrinopathies (Type 1 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Adrenal Insufficiency and Hypophysitis)
 - Immune-Related Neuropathies (Guillain-Barre Syndrome, Myasthenic Syndrome / Myasthenia Gravis)
 - Immune-Related Meningoencephalitis
 - Infusion-Related Reactions
 - Description of the signs and symptoms of immune-related adverse reactions.
 - Details on how to minimise the safety concerns through appropriate monitoring and management.
 - Reminder to distribute the patient alert card to all patients receiving treatment with Tecentriq and to advise them to show it to any healthcare professional who may treat them.
 - Reminder to educate patients/caregivers about the symptoms of immune-related adverse reactions and of the need to report them immediately to the physician.

The patient alert card shall contain the following key messages:

- Brief introduction to atezolizumab (indication and purpose of this tool)
- Information that atezolizumab can cause serious side effects during or after treatment, that need to be treated right away
- Description of the main signs and symptoms of the following safety concerns and reminder of the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur, persist or worsen:
 - Immune-Related Hepatitis
 - Immune-Related Pneumonitis
 - Immune-Related Colitis
 - Immune-Related Pancreatitis
 - Immune-Related Endocrinopathies (Type 1 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Adrenal Insufficiency and Hypophysitis)
 - Immune-Related Neuropathies (Guillain-Barre Syndrome, Myasthenic Syndrome / Myasthenia Gravis)
 - Immune-Related Meningoencephalitis

- Infusion-Related Reactions
- Warning message for patients on the importance of consulting their doctor immediately in case they develop any of the listed signs and symptoms and on the important not attempting to treat themselves.
- Reminder to carry the Patient Alert Card at all times and to show it to all healthcare professionals that may treat them.
- The card should also prompt to enter contact details of the physician and include a warning message for healthcare professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is using Tecentriq.
- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

| Description | Due date |
|--|--|
| Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further evaluate the efficacy of atezolizumab for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer, the MAH should submit the final OS results of study IMvigor210. | Submission of study results: 30 June 2019 |
| Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further evaluate the efficacy of atezolizumab compared with chemotherapy for the second/third line treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer, the MAH should submit the final CSR of study IMvigor211. | Submission of study results: 31 May 2019 |
| Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to evaluate the efficacy of atezolizumab monotherapy versus atezolizumab plus carboplatin/gemcitabine versus placebo plus cisplatin/gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who are platinum –ineligible and –eligible patients, the MAH should submit the final CSR of study IMvigor130. | Submission of study results: 31 July 2021 |

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion
atezolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 20 mL vial of concentrate contains 1,200 mg atezolizumab
After dilution, 1 mL of solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1,200 mg/20 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake the vial

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1220/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion
atezolizumab
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1,200 mg/20 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion atezolizumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tecentriq is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Tecentriq
3. How Tecentriq is given
4. Possible side effects
5. How to store Tecentriq
6. Contents of the pack and other information

1. What Tecentriq is and what it is used for

What Tecentriq is

Tecentriq is an anti-cancer medicine that contains the active substance atezolizumab. It belongs to a group of medicines called monoclonal antibodies. A monoclonal antibody is a type of protein designed to recognise and attach to a specific target in the body.

What Tecentriq is used for

Tecentriq is used to treat adults with:

- a cancer that affects the bladder and the urinary system, called urothelial carcinoma. It is used when this cancer has:
 - spread to other parts of the body
 - come back after previous treatment
 - or, if you cannot receive cisplatin treatment.
- a cancer that affects the lungs, called non-small cell lung cancer. It is used when this cancer has:
 - spread to other parts of the body
 - come back after previous treatment.

How Tecentriq works

Tecentriq works by attaching to a specific protein in your body called programmed death-ligand 1 (PD-L1). This protein suppresses the body's immune (defense) system, thereby protecting cancer cells from being attacked by the immune cells. By attaching to the protein, Tecentriq helps your immune system to fight your cancer.

2. What you need to know before you are given Tecentriq

You must not be given Tecentriq if:

- you are allergic to atezolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq if you:

- have an auto-immune disease (a condition where the body attacks its own cells)
- have been told that your cancer has spread to your brain
- have any history of inflammation of your lungs (called pneumonitis)
- have or have had chronic viral infection of the liver, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV)
- have human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
- have had serious side effects because of other antibody therapies that help your immune system to fight cancer
- have been given medicines to stimulate your immune system
- have been given medicines to suppress your immune system
- have been given a live, attenuated vaccine

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq.

Tecentriq may cause some side effects that you must tell your doctor about straight away. They may happen weeks or months after your last dose. Tell your doctor straight away if you notice any of the symptoms below:

- inflammation of the lung (pneumonitis): symptoms may include new or worsening cough, shortness of breath, and chest pain
- inflammation of the liver (hepatitis): symptoms may include yellowing of skin or eyes, nausea, vomiting, bleeding or bruising, dark urine, and stomach pain
- inflammation of the intestines (colitis): symptoms may include diarrhoea (watery, loose or soft stools), blood in stools, and stomach pain
- inflammation of the thyroid, adrenal glands and the pituitary gland (hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency or hypophysitis): symptoms may include tiredness, weight loss, weight gain, change in mood, hair loss, constipation, dizziness, headaches, increased thirst, increased urination and changes in vision.
- type 1 diabetes, including acid in the blood produced from diabetes (diabetic ketoacidosis): symptoms may include feeling more hungry or thirsty than usual, need to urinate more often, weight loss, and feeling tired
- inflammation of the brain (encephalitis) or inflammation of the membrane around the spinal cord and brain (meningitis): symptoms may include neck stiffness, headache, fever, chills, vomiting, eye sensitivity to light, confusion and sleepiness
- inflammation or problems of the nerves (neuropathy): symptoms may include muscle weakness and numbness, tingling in hands and feet
- inflammation of the pancreas (pancreatitis): symptoms may include abdominal pain, nausea and vomiting
- severe reactions associated with infusion (events occurring during the infusion or within one day of the infusion): may include fever, chills, shortness of breath and flushing.

If you notice any of the symptoms above, tell your doctor straight away.

Do not try to treat yourself with other medicines. Your doctor may:

- Give you other medicines to prevent complications and reduce symptoms.
- Delay giving your next dose of Tecentriq.
- Stop your treatment with Tecentriq.

Tests and checks

Before your treatment, your doctor will check your general health. You will also have blood tests during your treatment.

Children and adolescents

This medicine should not be given to children or adolescents below 18 years of age. This is because the effects of Tecentriq in this age group are not known.

Other medicines and Tecentriq

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, including herbal medicines.

Pregnancy and contraception

- Tell your doctor if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to become pregnant.
- You will not be given Tecentriq if you are pregnant unless your doctor considers it necessary. This is because the effect of Tecentriq in pregnant women is not known - it is possible that it could harm your unborn baby.
- If you could become pregnant, you must use effective contraception;
 - while you are being treated with Tecentriq and
 - for 5 months after the last dose.
- If you become pregnant while you are being treated with Tecentriq tell your doctor.

Breast-feeding

It is not known if Tecentriq gets into breast milk. Ask your doctor if you should stop breast-feeding or if you should stop treatment with Tecentriq.

Driving and using machines

Tecentriq has minor influence on your ability to drive and use machines. If you feel tired, do not drive or use machines until you feel better.

3. How Tecentriq is given

You will be given Tecentriq by a doctor experienced in cancer treatment in a hospital or clinic.

How much Tecentriq is given

The recommended dose is 1,200 milligrams (mg) every three weeks.

How Tecentriq is given

Tecentriq is given as a drip into a vein (an intravenous infusion).

Your first infusion will be given over 60 minutes.

- Your doctor will monitor you carefully during the first infusion.
- If you do not have an infusion reaction during the first infusion, the next infusions will be given to you over a period of 30 minutes.

How long treatment lasts

Your doctor will keep giving you Tecentriq until you no longer benefit from it. However, it may be stopped if the side effects become too much of a problem.

If you miss a dose of Tecentriq

If you miss an appointment, make another one straight away. For the treatment to be fully effective, it is very important to keep having the infusions.

If you stop receiving Tecentriq

Do not stop treatment with Tecentriq unless you have discussed this with your doctor. This is because stopping treatment may stop the effect of the medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects below or if they get worse. They may happen weeks or months after your last dose. Do not try to treat yourself with other medicines: The following side effects have been reported in clinical trials with Tecentriq:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- fever
- nausea
- vomiting
- feeling very tired with no energy (fatigue)
- lack of energy
- itching of the skin
- diarrhoea
- joint pain
- rash
- loss of appetite
- shortness of breath

Common: may affect up to 1 in 10 people

- inflammation of the lungs
- low oxygen levels which may cause shortness of breath as a consequence of inflamed lungs (pneumonitis)
- stomach pain
- elevated liver enzymes (shown in tests) - may be a sign of an inflamed liver
- difficulty swallowing
- blood tests showing low levels of potassium (hypokalaemia) or sodium (hyponatremia)

- low blood pressure (hypotension)
- underactive thyroid gland (hypothyroidism)
- allergic reaction (infusion-related reaction or hypersensitivity)
- flu-like illness
- pain in the muscles and bones.
- chills
- overactive thyroid gland (hyperthyroidism)
- inflammation of the intestines
- low platelet count, which may make you more likely to bruise or bleed
- blocked nose (nasal congestion)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- inflammation of the liver
- inflammation of the pancreas
- numbness or paralysis - these may be signs of Guillain-Barré syndrome
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain
- low levels of adrenal hormones
- type 1 diabetes
- high levels of lipase - may be a sign of an inflamed pancreas (shown in blood tests)

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people

- inflammation of the brain
- myasthenia gravis - an illness that can cause muscle weakness
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain
- high levels of amylase - may be a sign of an inflamed pancreas (shown in blood tests)

If you notice any of the side effects above or if they get worse, tell your doctor straight away.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tecentriq

Tecentriq will be stored by the healthcare professionals at the hospital or clinic. The storage details are as follows:

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- The diluted solution should not be kept more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature.
- Do not use if this medicine is cloudy, discoloured or contains particles

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tecentriq contains

- The active substance is atezolizumab. Each mL contains 60 mg of atezolizumab. Each vial contains 1,200 mg of atezolizumab (in 20 mL).
- The other ingredients are L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20 and water for injections.

What Tecentriq looks like and contents of the pack

Tecentriq is a concentrate for solution for infusion. It is a clear, colourless to slightly yellowish liquid.

Tecentriq is available in a pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(ara Renju Unit)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for dilution

Twenty mL of Tecentriq concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 mL PVC, polyethylene (PE) or polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, one mL of solution should contain approximately 4.4 mg of Tecentriq (1,200 mg/270 mL). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discoloration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used.

No incompatibilities have been observed between Tecentriq and intravenous bags with product-contacting surfaces of polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE) or polyolefin (PO). In addition, no incompatibilities have been observed with in-line filter membranes composed of polyethersulfone or polysulfone, and infusion sets and other infusion aids composed of PVC, PE, polybutadiene, or polyetherurethane. The use of in-line filter membranes is optional.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for no more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature (≤ 30 °C) from the time of preparation.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Method of administration

Tecentriq is for intravenous use. Tecentriq infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.

The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is tolerated all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

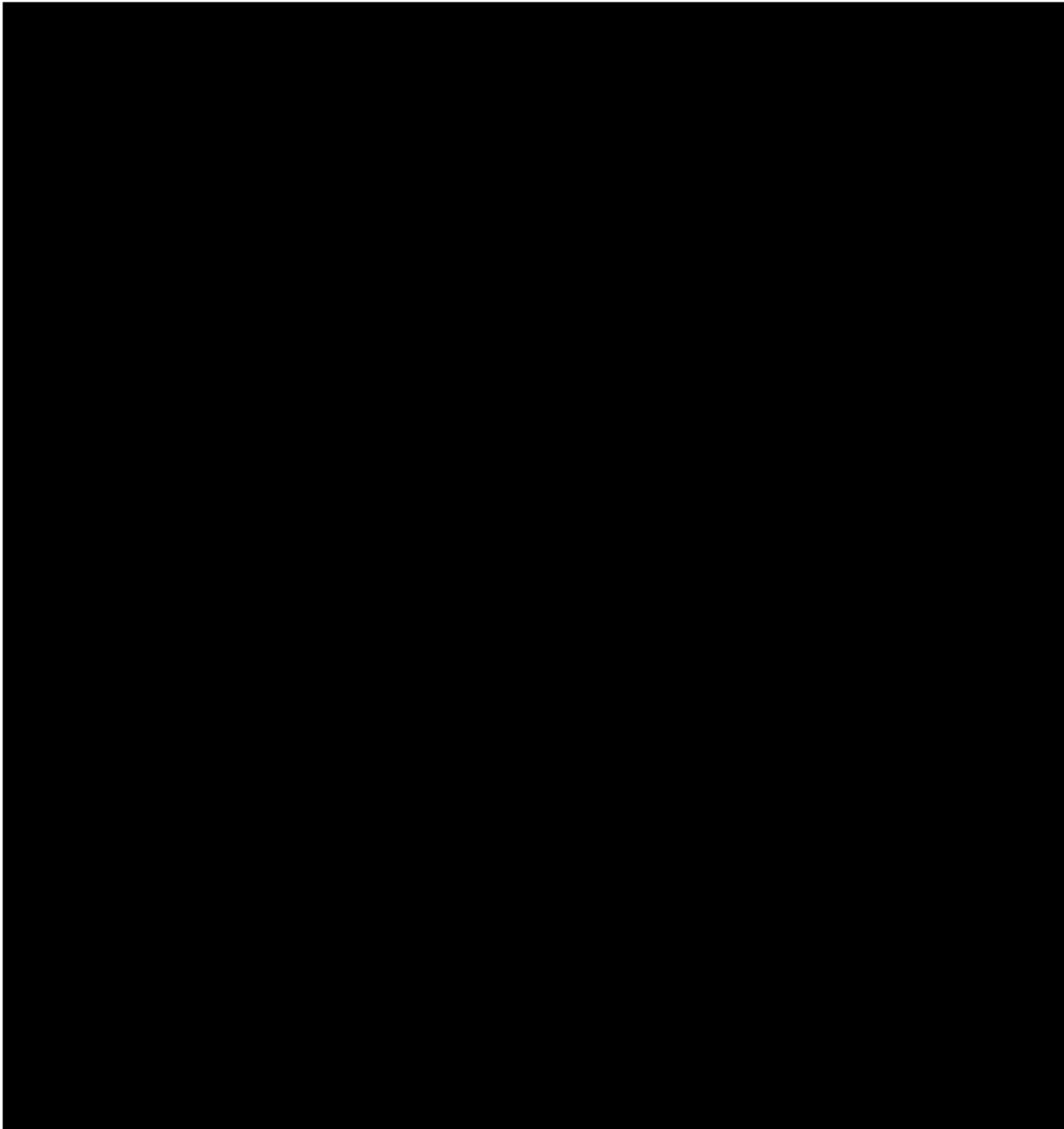
TECENTRIQ [REDACTED]
Core Data Sheet [REDACTED]

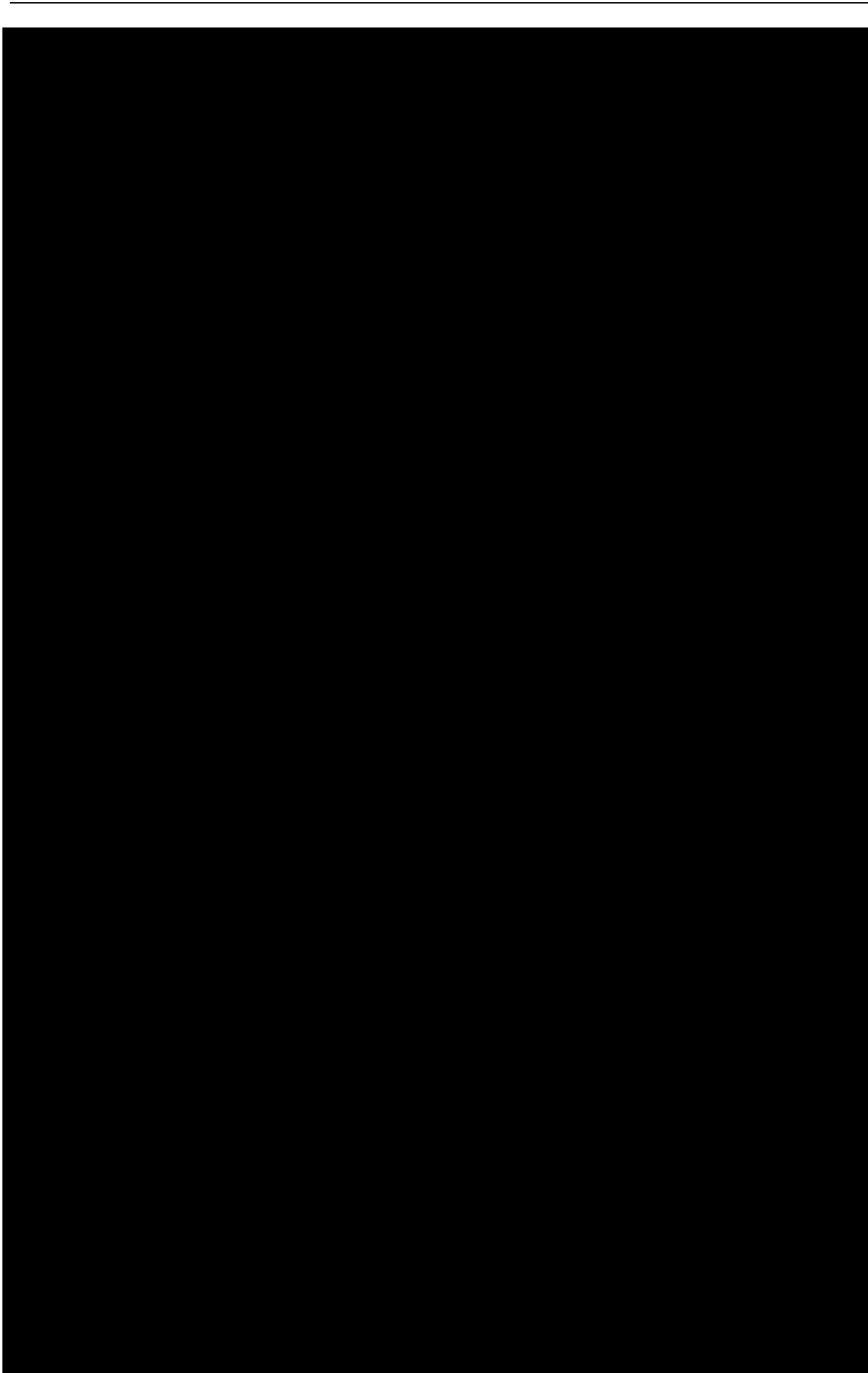
Core Data Sheet [REDACTED]

[REDACTED]

TECENTRIQ[®]

atezolizumab





テセントリク点滴静注1200 mg
(アテゾリズマブ (遺伝子組換え))
[非小細胞肺癌]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を
参照すること。

中外製薬株式会社

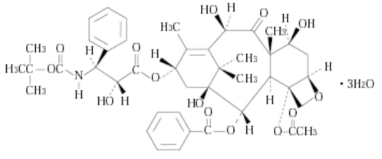
目次

| | <u>頁</u> |
|-------------------|----------|
| 1.7 同種同効品一覽表..... | 3 |

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | アテゾリズマブ (遺伝子組換え) | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ (遺伝子組換え) | ペムプロリズマブ(遺伝子組換え) |
|------------------------|--|--|--|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルー ダ点滴静注100mg |
| 会社名 | 中外製薬株式会社 | サノフィ株式会社 | 小野薬品工業株式会社 | MSD 株式会社 |
| 承認年月日 | — | タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg : 2009年6月26日 ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、 同80 mg/4 mL : 2011年1月14日 | 2014年7月4日 | 2016年9月28日 |
| 再審査年月日 再評価年月日 | — | 再審査年月日 : タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg : 2008年2月26日 再評価年月 : — | — | — |
| 規制区分 | 生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注2)} 注2) 注意-医師等の処方箋により使用す ること | 毒薬 処方箋医薬品 : 注意-医師等の処方箋に より使用すること | 生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用す ること | 生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること |
| 有効成分に関 する理化学的 知見 | 一般名 : アテゾリズマブ (遺伝子組換え) (Atezolizumab (Genetical Recombination)) (JAN) 構造式 : アミノ酸214個の L 鎖2本とアミ ノ酸448個の H 鎖2本からなるタンパク質 分子式 : H 鎖 (C ₂₁₉₁ H ₃₃₆₂ N ₅₈₀ O ₆₆₅ S ₁₅) L 鎖 (C ₁₀₃₂ H ₁₅₉₃ N ₂₇₃ O ₃₃₄ S ₆) 分子量 : 144,610.56 | 一般名 : ドセタキセル水和物 (Docetaxel Hydrate) 化学名 : (1S, 2S, 3R, 4S, 5R, 7S, 8S, 10R, 13S) -4- Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10- trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R, 3S) -3- (1, 1-dimethylethyl) oxycarbonylamino-2- hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate 分子式 : C ₄₃ H ₅₃ NO ₁₄ · 3H ₂ O 分子量 : 861.93 | 一般名 : ニボルマブ (遺伝子組換え) Nivolumab (Genetical Recombination) 分子量 : 約145,000 本質 : ヒト PD-1に対する遺伝子組換えヒト IgG4モノクローナル抗体であり、重鎖 221番目のアミノ酸残基が Pro に置換され ている。チャイニーズハムスター卵巣細 胞により産生される440個のアミノ酸残 基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸 残基からなる軽鎖2本で構成される糖タ ンパク質である。 | 一般名 : ペムプロリズマブ(遺伝子組換え) Pembrolizumab(Genetical Recombination) 分子量 : 約149,000 本質 : 遺伝子組換えヒトモノクローナ ル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1抗体の 相補性決定部、並びにヒト IgG4のフレ ームワーク部及び定常部からなり、H 鎖228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されて いる。チャイニーズハムスター卵巣細胞 により産生される447個のアミノ酸残基 からなる H 鎖2本及び218個のアミノ酸残 基からなる L 鎖2本で構成される糖タン パク質である。 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ (遺伝子組換え) | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ (遺伝子組換え) | ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) |
|--------------------|--|--|--|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg / オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg / キイトルー ダ点滴静注100mg |
| 有効成分に関する理化学的知見 (続) | | 構造式：  性状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品は N,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール (99.5) に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。本品は光によって分解する。 | | |
| 剤型・含量 | 剤型：注射剤 (バイアル) 内容量 (1バイアル中)：20.0mL | 剤型：注射剤 (バイアル) 含量： タキソテール点滴静注用80 mg： 1バイアル中に日局ドセタキセル水和物として85.35 mg (ドセタキセルとして80 mg) を含有する。 タキソテール点滴静注用20 mg： 1バイアル中に日局ドセタキセル水和物として21.34 mg (ドセタキセルとして20 mg) を含有する。 ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL： 1バイアル中に日局ドセタキセル水和物として21.34 mg (ドセタキセルとして20 mg) を含有する。 ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL： 1バイアル中に日局ドセタキセル水和物として85.35 mg (ドセタキセルとして80 mg) を含有する。 | 剤型：注射剤 (バイアル) 含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中) 20mg/2mL 100mg/10mL 注2)：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mLである。 | 剤型：注射剤 (バイアル) 含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中) 20mg / 0.8mL 100mg / 4mL 注2)本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35mg / 0.934mL 及び 106.25mg / 4.25mL である。 |
| 効能・効果 | ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌 | 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 | 根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） |
|------------------|---|--|---|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワクタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワクタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルー ダ点滴静注100mg |
| 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。 | (1) 子宮体癌での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されていない。 (2) 前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。 | (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (4) 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。 (5) 「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。 | (1) 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。 <PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> (2) PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経歴を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 (3) 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子の有無等について、「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 | 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg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。 | 乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌： 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/m ² とする。 卵巣癌： 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/m ² とする。 食道癌、子宮体癌 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。 前立腺癌： 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして | 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。 | <根治切除不能な悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 <PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 |

| | | | | |
|------------------|---|---|---|---|
| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） |
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 用法・用量（続） | | 75 mg/m ² （体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。 | | |
| 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20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mL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、表 1.7-2の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。 | <p>《タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg》</p> <p>(1) 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。</p> <p>(2) 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[「2. 重要な基本的注意」の項(1)、「4. 副作用」〈国内臨床試験成績〉の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1)参照]</p> <p>(3) 本剤の投与時には、通常、添付溶解液全量に溶解して10 mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500 mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注すること。[下記（注射液の調製法）及び「9. 適用上の注意」の項参照]</p> <p>《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL》</p> <p>(1) 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。</p> <p>(2) 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[「2. 重要な基本的注意」の項(1)、「4. 副作用」〈国内臨床試験成績〉の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1)参照]</p> <p>(3) 本剤の投与時には、必要量を注射筒で</p> | <p>(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。</p> <p>(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg 又は2mg/kg となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌では1回投与量として3mg/kg となるように必要量を抜き取る。</p> <p>2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。</p> <p>(3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22 μm）を使用すること。</p> <p>(4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> | <p>(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。</p> <p>(2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、表 1.7-9 を参考に、本剤を休薬又は中止すること。[「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]</p> |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|---------------------|---|--|---|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg |
| 用法・用量に関連する使用上の注意（続） | | 抜き取り、直ちに250又は500 mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注すること。 〔9. 適用上の注意〕の項参照〕 | | |
| 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 | 本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。 (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 (2) 感染症を合併している患者 (3) 発熱を有し感染症の疑われる患者 治療の開始に先立ち、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。 本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。 | 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（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） | (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本剤の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（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕 |
| 禁忌 | （次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | （次の患者には投与しないこと） 1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕 2. 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕 3. 発熱を有し感染症の疑われる患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕 4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤 ^(注) に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者〔本剤はポリソルベート80を含有する。〕 | （次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | （次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|----------------|--|--|---|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 禁忌（続） | | 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 注) 主なポリソルベート80含有製剤についてはインタビューフォームをご参照ください。 | | |
| 原則禁忌 | － | － | － | － |
| 使用上の注意 慎重投与 | (次の患者には慎重に投与すること) (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 | (次の患者には慎重に投与すること) 《タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg》 (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。〕 (2) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「10. その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照〕 (4) 腎障害のある患者〔腎障害を増悪させるおそれがある。〕 (5) 浮腫のある患者〔浮腫を増悪させるおそれがある。〕 (6) 妊娠する可能性のある患者〔「2. 重要な基本的注意」の項(5)参照〕 《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL》 (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。〕 (2) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「10. その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照〕 | (次の患者には慎重に投与すること) (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕 | (次の患者には慎重に投与すること) (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|--------------------|---|---|---|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 慎重投与（続） | | (4) 腎障害のある患者〔腎障害を増悪させるおそれがある。〕 (5) 浮腫のある患者〔浮腫を増悪させるおそれがある。〕 (6) 妊娠する可能性のある患者〔「2. 重要な基本的注意」の項(5)参照〕 (7) アルコールに過敏な患者〔本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。〕 | | |
| 使用上の注意 重要な基本的注意 | (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照） | (1) 重篤な骨髄抑制が高頻度起こるので、下記の点に留意すること。 1) 投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 2) 特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと（日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70 mg/m ² ）では他癌腫の患者（70 mg/m ² ）よりも感染症等の発現割合が高かった）。〔「4. 副作用」の項参照〕 (2) 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。 (3) 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼 | (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照） (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T ₃ 、遊離T ₄ 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項 | (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕 (3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T ₃ 、遊離T ₄ 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|---------------------------|---|---|---|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 重要な基本的 注意（続） | <p>用」の項参照）。</p> <p>(4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(5) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> | <p>吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。〔「4. 副作用」の項(1)及び「10. その他の注意」の項(1)参照〕</p> <p>(4) 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと（ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある）。</p> <p>(5) 動物実験（ラット）では、胚・胎児毒性（胚吸収・胎児死亡、発育遅延等）が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。</p> <p>1) 投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。</p> <p>2) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。</p> <p>3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>(6) 動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巢毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。</p> | <p>参照)</p> <p>(4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> | <p>必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕</p> <p>(4) AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕</p> <p>(5) ぶどう膜炎(虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(6) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕</p> |
| 使用上の注意 相互作用 | — | 表 1.7-4 参照 | (併用に注意すること) 薬剤名等:生ワクチン、弱毒生ワクチン、不活化ワクチン 臨床症状・措置方法:接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う | — |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） |
|-------------------|--|--|---|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 相互作用（続） | | | こと。 機序・危険因子：本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 | |
| 使用上の注意 副作用 | 非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（OAK試験）で本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において、390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱50例（8.2%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった。（承認時） | 〈国内臨床試験成績〉 単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,072例中14例（1.3%）に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが8例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが1例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが1例、感染症後にDICから多臓器不全に移行し死亡したものが1例、腎不全によるもの、DICの疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各1例であった。 なお、前立腺癌においては、安全性評価症例43例中、Grade3以上の感染症が10例（23.3%）、間質性肺炎が2例（4.7%）と高い割合で認められた。 （承認時及び効能追加時） 副作用 表 1.7-5 参照 臨床検査値異常 表 1.7-6 参照 〈使用成績調査〉 使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は3,093例（94.3%）に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例（58.2%）、脱毛1,859例（56.7%）、全身倦怠感1,629例（49.6%）、悪心1,592例（48.5%）、嘔吐1,587 | 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第II相試験（ONO-4538-02及び08試験）の安全性評価対象59例中、48例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症16例（27.1%）、白斑11例（18.6%）、甲状腺機能低下症11例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%）、白血球数減少8例（13.6%）、血中TSH増加7例（11.9%）、遊離サイロキシン減少6例（10.2%）、CRP増加6例（10.2%）、疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった。（承認時） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第II相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 国際共同第III相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）の安全性評価対象406例（日本人37例含む）中、319例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）及び発疹41例（10.1%）であった。（承認時） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 国内第II相試験（ONO-4538-15試験）の安全性評価対象17例中、17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱7例（41.2%）、そう痒症5例 | <根治切除不能な悪性黒色腫> 1) 国内臨床試験 国内第I相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑丘疹皮膚疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時） 2) 海外臨床試験 海外第II相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。 海外第III相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）、及び悪心28例（10.1%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ (遺伝子組換え) | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ (遺伝子組換え) | ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) |
|-------------------|--|---|--|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 副作用 (続) | | <p>例 (48.4%) 等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少2,634例 (80.3%)、好中球減少2,423例 (73.8%)、ヘモグロビン減少1,525例 (46.5%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p>〈海外臨床試験成績〉 海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するプレドニゾン又はプレドニゾンとの併用による第III相試験において、本剤75 mg/m²を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例 (0.3%) であった。主な副作用は、脱毛216例 (65.1%)、全身倦怠感142例 (42.8%)、悪心118例 (35.5%) 等であった。Grade 3以上の発現率では全身倦怠感13例 (3.9%) が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例 (66.5%)、Al-P 上昇204例 (62.2%)、好中球減少134例 (40.9%)、白血球減少132例 (40.2%) 等であった。Grade 3以上で主なものは、好中球減少105例 (32.0%)、白血球減少79例 (24.1%)、Al-P 上昇38例 (11.6%) 等であった。</p> | <p>(29.4%)、発疹4例 (23.5%)、甲状腺機能低下症3例 (17.6%)、疲労2例 (11.8%)、倦怠感2例 (11.8%) 及び筋肉痛2例 (11.8%) であった。(承認時)</p> <p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 国際共同第III相試験 (ONO-4538-11/CA209141試験) の安全性評価対象236例 (日本人18例含む) 中、139例 (58.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 (5%以上) は疲労33例 (14.0%)、悪心20例 (8.5%)、発疹18例 (7.6%)、そう痒症17例 (7.2%)、食欲減退17例 (7.2%)、下痢16例 (6.8%) 及び貧血12例 (5.1%) であった。(承認時)</p> | <p>31例(11.2%)、無力症31例(11.2%)及び尋常性白斑31例(11.2%)であった。(承認時)</p> <p>〈PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国際共同第III相試験(KEYNOTE-024試験)で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例(73.4%)(日本人21例中20例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、下痢22例(14.3%)、疲労16例(10.4%)及び発熱16例(10.4%)であった。 国際共同第II/III相試験(KEYNOTE-010試験)で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例339例中215例(63.4%)(日本人28例中22例を含む)、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例(65.9%)(日本人34例中30例)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労46例(13.6%)、食欲減退46例(13.6%)及び悪心37例(10.9%)、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労49例(14.3%)及び発疹44例(12.8%)であった。(承認時)</p> |
| | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (1.3%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、肝炎：AST (GOT) 増加 (3.9%)、ALT (GPT) 増加 (3.8%)、Al-P 増加 (1.3%)、γ-GTP 増加 (0.5%)、ビリルビン増加 (0.5%) 等を伴う肝機能障害、肝炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤</p> | <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第II相臨床試験990例及び使用成績調査3,281例の集計に基づく。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制 (頻度上記) …汎血球減少、白血球減少、好中球減少 (発熱性好中球減少を含む)、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本</p> | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患：肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患 (4.2%) があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 〔警告〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)</p> | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患(3.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔警告〕「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎(1.7%)、重度の下痢(1.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が</p> |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|------------------|--|--|--|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワクタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワクタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 副作用（続） | <p>の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.3%）、重度の下痢（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肺炎：肺炎（頻度不明^{注4}）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（2.5%）、甲状腺機能亢進症（0.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 下垂体機能障害：下垂体炎（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> | <p>剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>2) ショック症状（0.2%）・アナフィラキシー様反応（0.2%）…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）…黄疸、肝不全、AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P の著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎不全（0.1%未満）…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎（0.6%）、肺線維症（0.1%未満）…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。〔10. その他の注意〕の項(5)参照〕また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。〔3. 相互作用〕の項参照〕観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 心不全（0.1%未満）…心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.2%）…播種性血管内凝固症候群（DIC）があ</p> | <p>2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症：重症筋無力症（頻度不明※）、心筋炎（頻度不明※）、筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明※）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（1.1%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 1型糖尿病：1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 免疫性血小板減少性紫斑病：免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.0%）、肝炎（0.1%）、硬化性胆管炎（頻度不明※）</p> | <p>認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 類天疱瘡：類天疱瘡（0.2%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 神経障害：末梢性ニューロパシー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.3%）、肝炎（0.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>7) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（4.0%）、甲状腺炎（0.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|------------------|---|--|---|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワクタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワクタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 副作用（続） | <p>9) 脳炎、髄膜炎：脳炎（0.2%）、髄膜炎（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 神経障害：末梢性ニューロパチー（1.1%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 重症筋無力症：重症筋無力症（頻度不明^{注4)}）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、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を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</p> <p>12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注4)}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注4)}）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 腎機能障害：急性腎障害（0.3%）、腎不全（頻度不明^{注4)}）、尿管間質性腎炎（頻度不明^{注4)}）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明^{注4)}）、横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、</p> | <p>らわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 腸管穿孔（0.1%未満）、胃腸出血（0.4%）、虚血性大腸炎（頻度不明）、大腸炎（0.1%未満）…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) イレウス（0.2%）…イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 急性呼吸促進症候群（0.1%未満）…急性呼吸促進症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 急性肺炎（頻度不明）…急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.1%未満）…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 心タンポナーデ（頻度不明）、肺水腫（0.1%未満）、浮腫・体液貯留（0.7%^{注3)}）…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレ</p> | <p>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（6.6%）、甲状腺機能亢進症（1.4%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 神経障害：末梢性ニューロパチー（1.4%）、多発ニューロパチー（0.1%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 腎障害：腎不全（0.6%）、尿管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 副腎障害：副腎機能不全（1.1%）等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 脳炎：脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明※）、多形紅斑（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に</p> | <p>本的注意」の項参照]</p> <p>8) 下垂体機能障害：下垂体炎(0.4%)、下垂体機能低下症(0.3%)等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>9) 副腎機能障害：副腎機能不全(0.4%)等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>10) 1型糖尿病：1型糖尿病(0.3%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>11) 腎障害：腎不全(0.4%)、尿管間質性腎炎(0.2%)等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 肺炎：肺炎(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎(0.2%)、横紋筋融解症(頻度不明)があらわれ</p> |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムプロリズマブ（遺伝子組換え） |
|------------------|---|---|---|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルー ダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 副作用（続） | <p>CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>15) Infusion reaction : Infusion reaction (0.8%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>注4) 各事象の発現頻度は、OAK 試験の頻度を記載し、OAK 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用 表 1.7-3参照</p> | <p>ナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。〔「10. その他の注意」の項(1)参照〕</p> <p>14) 心筋梗塞 (0.1%未満)、静脈血栓塞栓症 (頻度不明) …心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。</p> <p>15) 感染症 (2.5%^注) …敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。〔「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照〕</p> <p>16) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) …抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>17) その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。</p> <p>注) 臨床試験で認められた Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。</p> <p>(2) その他の副作用 表 1.7-7 参照</p> | <p>行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 静脈血栓塞栓症：深部静脈血栓症 (0.1%)、肺塞栓症 (0.1%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) Infusion reaction : 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction (3.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>※：発現頻度は国内第 II 相試験 (ONO-4538-02、05、06、08及び15試験) 及び国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-03/CA209025試験及び ONO-4538-11/CA209141試験) の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用 表 1.7-8 参照</p> | <p>ることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 重症筋無力症：重症筋無力症 (0.1%) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 心筋炎：心筋炎(頻度不明)があらわれることがあるので、胸痛、CK(CPK)上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>16) 脳炎、髄膜炎：脳炎(0.1%)、髄膜炎 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>17) Infusion reaction : Infusion reaction(1.6%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) その他の副作用 表 1.7-10 参照</p> |
| 使用上の注意 高齢者への投 | 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察し | 副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれ | 一般に高齢者では生理機能が低下している | 一般に高齢者では生理機能が低下している |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|---|---|--|--|--|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 与 | ながら慎重に投与すること。 | た場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕 | ら慎重に投与すること。 | ら慎重に投与すること。 |
| 使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（続） | (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。〕 | 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。〕 2. 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕 | (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週2回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約8～23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕 | 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕 2. 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕 |
| 使用上の注意 小児等への投与 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 |
| 使用上の注意 過量投与 | — | 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎症である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。 | — | 本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。 |
| 使用上の注意 適用上の注意 | (1) 調製時： 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は | 《タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg》 | 1. 調製時 (1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌し | 1. 調製前 ・凍結を避け、バイアルを振盪しないこ |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） |
|-------------------------|--|--|--|---|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg／ オブジーボ点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg／キイトルーダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 適用上の注意 （続） | <p>使用しないこと。</p> <p>2)調製時は静かに転倒混和すること。</p> <p>3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。</p> <p>(2) 投与時：</p> <p>1)0.2又は0.22 μm のインラインフィルターを使用すること。</p> <p>2)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。</p> | <p>(1) 調製時</p> <p>1) 溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。</p> <p>2) 他剤との混注を行わないこと。</p> <p>3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。</p> <p>《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL》</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 本剤とタキソテール点滴静注用20 mg 及び80 mg（2バイアル製剤）のブレミックス液とは薬剤濃度が異なるため、同時に使用しないこと。</p> <p>2) 輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）と混和した後は速やかに使用すること。</p> <p>3) 他剤との混注を行わないこと。</p> <p>4) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> | <p>ないこと。</p> <p>(2) 本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。</p> <p>(3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>(4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</p> <p>(5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。</p> <p>(6) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>2. 投与経路必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>3. 投与時本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。</p> | <p>と。</p> <p>・バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。</p> <p>・投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。</p> <p>2. 調製時</p> <p>・必要量(20mg バイアルの場合は0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は4mL 以内)をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。</p> <p>・希釈液は凍結させないこと。</p> <p>・本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。</p> <p>3. 投与時</p> <p>・本剤は、インラインフィルター(0.2～5μm)を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕</p> <p>・同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。</p> |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ (遺伝子組換え) | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ (遺伝子組換え) | ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) |
|---|---|---|---|------------------------------------|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワクタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワクタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルー ダ点滴静注100mg |
| | | 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。 | | |
| 使用上の注意 その他の注意 使用上の注意 その他の注意 (続) | (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) カニクイザルに本剤50 mg/kg を週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。 | (1) 外国における前投与： 本剤の1回最大投与量を100 mg/m ² としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン (16 mg/日、8 mg1日2回) 等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症 (アナフィラキシーショック) による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。 ・本剤100 mg/m ² を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量 (中央値) として818.9 mg/m ² 以上、受けない患者では489.7 mg/m ² 以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。 ・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3 kg以上の体重増加を伴う全身性のもになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。 (2) 外国での肝機能異常患者への投与： 外国において、本剤100 mg/m ² を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値 (正常域上限の2.5倍以上) を伴うトランスアミナーゼ高値 (正常域上限の1.5倍以上) 患者、又は血中ビリルビン高値 (正常域上限以上) 患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の | (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) サルに本剤50mg/kg を週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。 (3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。 | 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 |

| 一般的名称 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） | ドセタキセル水和物 | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) |
|-------------------------|------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| 販売名 | テセントリク点滴静注1200mg | タキソテール点滴静注用80 mg タキソテール点滴静注用20 mg ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL ワンタキソテール点滴静注80 mg/4 mL | オブジーボ点滴静注20mg/ オブジーボ 点滴静注100mg | キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルー ダ点滴静注100mg |
| 使用上の注意 その他の注意 (続) | | <p>増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。</p> <p>(3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。</p> <p>(4) 変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。</p> <p>(5) 国内での非小細胞肺癌に対する35 mg/m²の週1回投与方法（1日1回35 mg/m²、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第II相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。（承認外用法・用量）</p> <p>(6) 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点においても脱毛が継続していた症例が報告されている（3.9%（29/744）、観察期間中央値：96ヵ月）。</p> | | |
| 添付文書の作成年月日 | — | タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg：2016年10月改訂（第25版） ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL：2016年10月改訂（第5版） | 2017年7月改訂（第15版） | 2017年4月改訂（第4版） |

表 1.7-2 テセントリク点滴静注1200mg 用法・用量に関連する使用上の注意

(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未滿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

表 1.7-3 テセントリク点滴静注1200mg その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。(頻度不明は※)

| | 5%以上又は頻度不明 ^{注4)} | 1%以上～5%未満 | 1%未満 |
|-------|------------------------------------|---|--|
| 精神神経系 | | 頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚 | |
| 眼 | | | 眼乾燥 |
| 消化器 | 悪心(8.7%)、食欲減退(8.5%)、下痢(7.7%)、嚥下障害※ | 便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥 | |
| 循環器 | | | 潮紅、低血圧 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎 | 低酸素症、鼻閉 |
| 皮膚 | 発疹(6.9%)、そう痒症(6.2%) | 皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹 | ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛 | 四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮 |
| 肝・膵 | アミラーゼ増加※、リパーゼ増加※ | | |
| 泌尿器 | | | 血中クレアチニン増加 |
| 血液 | | 貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少 | |
| 代謝 | | 低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症 | 高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症 |
| その他 | 疲労(14.3%)、無力症(8.4%)、発熱(8.2%) | 体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症 | 過敏症 |

注4)各事象の発現頻度は、OAK試験の頻度を記載し、OAK試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

表 1.7-4 タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg、ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。【【薬物動態】の項参照】

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 他の抗悪性腫瘍剤 | 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。 | 共に骨髄抑制作用を有する。 |
| 放射線照射 | 放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。 | 機序不明 |
| | 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。 | 共に骨髄抑制作用を有する。 |
| アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 シクロスポリン、 ミダゾラム | 副作用が強くあらわれることが考えられる。 | これらの薬剤が CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。 |

表 1.7-5 タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg 副作用

《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL の副作用の内容は、副作用の表欄外の脚注番号以外、内容は同一であるため、以下にはタキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg の副作用についてのみ示した。》

副作用は、国内前・後期第 II 相臨床試験における安全性評価症例990例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60 mg/m²と70 mg/m²の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

| 評価基準 | 固形がん判定基準 ^{※5} | | | | NCI-CTC ^{※6} | | | |
|-------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|------------------|---|------------------|
| | 60 mg/m ² ^{※7} | | 70 mg/m ² ^{※8} | | 70 mg/m ² ^{※9} | | 70 mg/m ² (前立腺癌) ^{※10} | |
| 副作用 | 全体 | Grade3-4 | 全体 | Grade3-4 | 全体 | Grade3-4 | 全体 | Grade3-4 |
| 脱毛 | 77.5% (585) | 16.7% (126) | 71.8% (79) | 23.6% (26) | 93.9% (77) | — ^{※11} | 88.4% (38) | — ^{※11} |
| 食欲不振 | 59.9% (452) | 10.9% (82) | 50.9% (56) | 9.1% (10) | 72.0% (59) | 18.3% (15) | 65.1% (28) | 2.3% (1) |
| 全身倦怠感 | 53.8% (406) | 8.7% (66) | 53.6% (59) | 10.0% (11) | 81.7% (67) | 11.0% (9) | 53.5% (23) | 0.0% (0) |
| 悪心 | 47.8% (361) | 6.9% (52) | 48.2% (53) | 9.1% (10) | 51.2% (42) | 4.9% (4) | 32.6% (14) | 0.0% (0) |
| 嘔吐 | | | | | 25.6% (21) | 3.7% (3) | 11.6% (5) | 0.0% (0) |
| 発熱 | 46.0% (347) | 0.9% (7) | 45.5% (50) | 0.0% (0) | 28.0% (23) | 0.0% (0) | 7.0% (3) | 0.0% (0) |
| 下痢 | 22.8% (172) | 2.9% (22) | 20.9% (23) | 0.0% (0) | 48.8% (40) | 7.3% (6) | 30.2% (13) | 0.0% (0) |
| 感染症 | 2.0% (15) | 0.8% (6) | 0.0% (0) | 0.0% (0) | 23.2% (19) | 11.0% (9) | 72.1% (31) | 23.3% (10) |

※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による

※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 2」による

※7：755例

※8：卵巣癌110例

※9：82例（食道癌49例 + 子宮体癌33例）

※10：前立腺癌43例

※11：NCI-CTC では Grade3-4の評価基準がない

表 1.7-6 タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg 臨床検査値異常

《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL の臨床検査値異常の内容は、臨床検査値異常の表欄外の脚注番号以外、内容は同一であるため、以下にはタキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg の臨床検査値異常についてのみ示した。》

国内前・後期第 II 相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70 mg/m² の用量では、60 mg/m²投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。

主たる臨床検査値異常発現率

| 検査項目 | | 60 mg/m ² | 70 mg/m ² *12 | 70 mg/m ² (前立腺癌) |
|--------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 白血球減少 | 全体 | 97.2% (733/754) | 97.9% (188/192) | 97.7% (42/43) |
| | 2,000/mm ³ 未満 | 65.3% (492/754) | 81.8% (157/192) | 81.4% (35/43) |
| | 1,000/mm ³ 未満 | 14.7% (111/754) | 27.1% (52/192) | 20.9% (9/43) |
| 好中球減少 | 全体 | 95.2% (711/747) | 98.4% (187/190) | 95.3% (41/43) |
| | 1,000/mm ³ 未満 | 84.6% (632/747) | 90.0% (171/190) | 93.0% (40/43) |
| | 500/mm ³ 未満 | 60.6% (453/747) | 73.7% (140/190) | 74.4% (32/43) |
| ヘモグロビン 減少 | 全体 | 50.9% (384/754) | 78.1% (150/192) | 76.7% (33/43) |
| | 8.0 g/dL 未満 | 7.7% (58/754) | 16.7% (32/192) | 9.3% (4/43) |
| 血小板減少 | 全体 | 11.7% (88/753) | 13.0% (25/192) | 9.3% (4/43) |
| | 50 × 10 ³ /μL 未満 | 3.2% (24/753) | 1.6% (3/192) | 0.0% (0/43) |
| AST(GOT)上昇 | 全体 | 20.1% (151/752) | 31.8% (61/192) | 39.5% (17/43) |
| | 501 U 以上 | 0.4% (3/752) | 0.0% (0/192) | 0.0% (0/43) |
| ALT(GPT)上昇 | 全体 | 20.2% (152/753) | 26.6% (51/192) | 46.5% (20/43) |
| | 501 U 以上 | 0.3% (2/753) | 0.0% (0/192) | 0.0% (0/43) |
| BUN 上昇 | 全体 | 4.1% (31/754) | 10.4% (20/192) | —*13 |
| | 61 mg/dL 以上 | 0.7% (5/754) | 0.5% (1/192) | —*13 |

*12：卵巣癌 + 食道癌 + 子宮体癌

*13：前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

| 用量 | 好中球数の Nadir*14 | Nadir までの 期間 | Nadir から2,000/mm ³ 以上に 回復するまでの期間 |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|--|
| 60 mg/m ² | 527.5/mm ³ | 9日 | 8日*16 |
| 70 mg/m ² *15 | 412.0/mm ³ | 8日 | 6日*17 |
| 70 mg/m ² (前立腺癌) | 594.0/mm ³ | 9日 | 6日*18 |

*14：コース内最低値

*15：卵巣癌 + 食道癌 + 子宮体癌

*16：全1544コース中587コース（38.0%）で G-CSF 製剤を使用

*17：全439コース中281コース（64.0%）で G-CSF 製剤を使用

*18：全120コース中70コース（58.3%）で G-CSF 製剤を使用

表 1.7-7 タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg その他の副作用

《ワンタキソテール点滴静注20 mg/1 mL、同80 mg/4 mL のその他の副作用の内容は、タキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg と同一であるため、以下にはタキソテール点滴静注用80 mg、同20 mg のその他の副作用についてのみ示した。》

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。

| | 50%以上 | 5~50%未満 | 5%未満 | 頻度不明 |
|--------|-------------------|---------------------------------|---|-------------------|
| 消化器 | 食欲不振 | 悪心・嘔吐 ^{注1)} 、下痢、口内炎 | 便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり | |
| 過敏症 | | | アレルギー、発赤、そう痒感、潮紅 | |
| 皮膚 | 脱毛 ^{注2)} | | 皮疹、色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）、皮膚剥離、手足症候群 | 皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化 |
| 精神・神経系 | | しびれ感 | 頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠、傾眠 | |
| 眼 | | | 羞明、視力異常、視覚障害（閃光、光のちらつき、暗点）、流涙、結膜炎 | 涙道閉塞、黄斑浮腫 |
| 神経・筋症状 | | | 筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感 ^{注1)} 、背部痛、痙攣 | |
| 肝臓 | | AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH 上昇 | γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇 | |
| 腎臓 | | | 蛋白尿、K・Na・Cl・Ca の異常、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿 | |
| 循環器 | | | 血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈 | |
| 呼吸器 | | | 呼吸困難、咽頭炎、咳嗽、血痰 | |
| その他 | 全身倦怠感 | 発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常 | A/G 比・CK (CPK) 異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水 | |

注1) 臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。

注2) 「10.その他の注意」の項参照

表 1.7-8 オプジーボ点滴静注20mg／ オプジーボ点滴静注100mg その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明※ |
|------------|-------|--------------------------------------|--|-----------------------|
| 血液及びリンパ系障害 | 貧血 | リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症 | リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少 | 単球数減少、好酸球数減少 |
| 心臓障害 | | | 徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図 QT 延長 | 不整脈、心肥大、心不全、急性心不全 |
| 耳及び迷路障害 | | | 回転性めまい、耳不快感、難聴 | |
| 内分泌障害 | | | 下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加 | |
| 眼障害 | | | ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥 | フォークト・小柳・原田症候群 |
| 胃腸障害 | 下痢、悪心 | 腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘 | 腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全 | 十二指腸潰瘍 |
| 全身障害 | 疲労、発熱 | 倦怠感、無力症、悪寒、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患 | 口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛 | |
| 免疫系障害 | | | リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分 C3増加、補体成分 C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応 | リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加 |
| 感染症 | | 肺感染 | 癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、 | |

| | | | | |
|--------------|---------|----------------------------------|---|---------------------------|
| | | | 鼻咽頭炎 | |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | 高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症 | 糖尿病、脱水、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、低カリウム血症、高尿酸血症、 | 高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 四肢痛、筋肉痛、筋痙縮、関節痛 | 筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害 | 関節硬直 |
| 精神・神経系障害 | | 味覚異常、浮動性めまい、頭痛 | 不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病 | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加 | 頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常 | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 咳嗽 | 発声障害、呼吸困難 | 口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症、発疹 | 白斑、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹 | 蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘤 | 尋常性白斑、酒さ |
| 血管障害 | | 高血圧 | 潮紅、ほてり、低血圧 | 血管炎 |
| その他 | | 血中 CK (CPK) 増加、体重減少 | 硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK (CPK) 減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増 | 組織球性壊死性リンパ節炎 |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | 加 | |
|--|--|--|---|--|

※：発現頻度は国内第 II 相試験（ONO-4538-02、05、06、08及び15試験）及び国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025試験及び ONO-4538-11/CA209141試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。

表 1.7-9 キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg 用法・用量に関連する使用上の注意

(2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。
 [「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|------------|--|--|
| 間質性肺疾患 | Grade 2の場合 | Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 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 3以上又は再発性のGrade 2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には、本剤を中止する。 |
| | Grade 4の場合 | 本剤を中止する。 |
| 肝機能障害 | AST(GOT)若しくはALT(GPT)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倍に増加した場合 | 左記の基準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上記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ・AST(GOT)若しくはALT(GPT)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 ・肝転移がある患者では、AST(GOT)又はALT(GPT)が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 | 本剤を中止する。 |
| 腎機能障害 | 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には、本剤を中止する。 |
| | Grade 3以上の場合 | 本剤を中止する。 |
| 内分泌障害 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病 | 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、本剤の中止を検討する。 |

| | | |
|-------------------|---|--|
| Infusion reaction | Grade 2の場合 | 本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。 |
| | Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合 | 本剤を直ちに中止し、再投与しない。 |
| 上記以外の副作用 | <ul style="list-style-type: none">• Grade 4の副作用• 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合• 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合 | 本剤を中止する。 |

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

表 1.7-10 キイトルーダ点滴静注20mg/キイトルーダ点滴静注100mg その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 | 1~10%未満 | 1%未満 |
|------------------|---------|--|---|
| 血液及びリンパ系障害 | | 貧血 | リンパ球減少症、好酸球増加症、血小板減少症 |
| 眼障害 | | 眼乾燥 | 霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎 |
| 胃腸障害 | 下痢、悪心 | 嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎 | 上腹部痛、腹部膨満 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | 無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、倦怠感 | 疼痛、粘膜の炎症 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 肺炎、結膜炎 |
| 臨床検査 | | ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、体重減少、血中Al-P増加、血中クレアチニン増加、血中TSH増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少 | γ-GTP増加、血中TSH減少、血中コレステロール増加、好中球数減少 |
| 代謝及び栄養障害 | | 食欲減退、高トリグリセリド血症 | 低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、高尿酸血症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮 | 関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直 |
| 精神・神経障害 | | 頭痛、味覚異常、浮動性めまい | 不眠症、錯感覚、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | 咳嗽、呼吸困難 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | そう痒症、発疹 | 尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、そう痒性皮疹 | 脱毛症、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症 |
| 血管障害 | | | ほてり、高血圧、潮紅 |

頻度は、悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験(KEYNOTE-041試験)、海外試験(KEYNOTE-002及び006試験)又は国際共同試験(KEYNOTE-010及び024試験)で本剤2mg/kg若しくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

**テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
[非小細胞肺癌]**

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|--------------------------------|----------|
| 1.8 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.1 効能・効果, 用法・用量の設定の根拠 | 3 |
| 1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 | 3 |
| 1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 | 8 |
| 1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 | 11 |
| 添付文書（案） | 16 |

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果

【効能・効果】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<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。

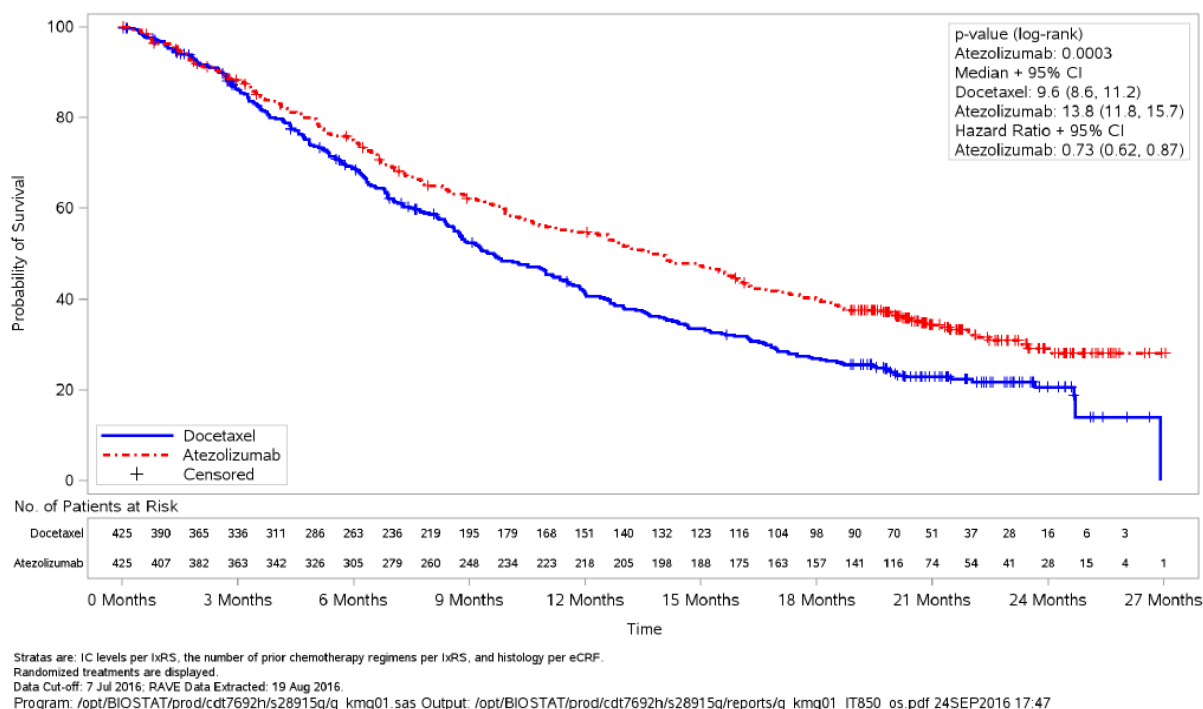
1.8.1.1.2 効能・効果の設定理由

本申請効能・効果は，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として実施した本剤の臨床試験の結果に基づき設定した。

(1) OAK 試験

プラチナ製剤併用化学療法の施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に，全生存期間（OS）を主要評価項目として本剤の有効性及び安全性をドセタキセルと比較することを目的とした第 III 相多施設共同非盲検ランダム化臨床試験（OAK 試験）を，日本を含む31カ国で実施した。OAK 試験の ITT 集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1.1.2-1に示す。ITT 集団のドセタキセル群に対する本剤群の OS の層別ハザード比は0.73（95%CI：0.62～0.87）であり，本剤群で死亡のリスクが有意に低下した（層別 log-rank 検定：P=0.0003）。Kaplan-Meier 曲線から推定された ITT 集団の OS の中央値は，ドセタキセル群が9.6カ月（95%CI：8.6～11.2カ月），本剤群が13.8カ月（95%CI：11.8～15.7カ月）であり，1年生存割合は，ドセタキセル群が41.12%（95%CI：36.16～46.08%），本剤群が54.70%（95%CI：49.86～59.55%），18カ月生存割合はドセタキセル群で26.92%（95%CI：22.41～31.42%），本剤群で40.04%（95%CI：35.24～44.83%）であった。

図 1.8.1.1.2-1 OAK 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



日本人集団の OS は、ドセタキセル群に対する本剤群の層別ハザード比が0.78（95%CI：0.36～1.66）であり、日本人集団においても、試験全体の結果と一貫して、本剤の治療効果が認められた。日本人集団の OS 中央値は、ドセタキセル群が17.0カ月（95%CI：12.5カ月～推定不能）、本剤群が21.3カ月（95%CI：11.0カ月～推定不能）であった。

更に、PD-L1発現状況に応じて被験者集団を規定し、各集団に対する本剤の有効性を評価した。腫瘍浸潤免疫細胞（IC）及び腫瘍細胞（TC）上の PD-L1の発現を PD-L1特異的のウサギモノクローナル一次抗体（SP142）を用いた免疫組織化学（IHC）によって検出し、PD-L1発現状況に応じて IHC スコアを分類した。IHC スコアの基準を表 1.8.1.1.2-1に示す。

表 1.8.1.1.2-1 非小細胞肺癌の治験で使用した PD-L1発現の分類基準

| IHC スコアリングのアルゴリズム | PD-L1発現レベル |
|--|------------|
| PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が IC の1%未満に認められる | IC0 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が IC の1%以上5%未満に認められる | IC1 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が IC の5%以上10%未満に認められる | IC2 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が IC の10%以上に認められる | IC3 |
| PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が TC の1%未満に認められる | TC0 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が TC の1%以上5%未満に認められる | TC1 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が TC の5%以上50%未満に認められる | TC2 |
| 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が TC の50%以上に認められる | TC3 |

IC = 腫瘍浸潤免疫細胞（腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞）；IHC = 免疫組織化学；
 TC = 腫瘍細胞

TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1.1.2-2に示す。また、PD-L1発現スコア別の OS の部分集団解析を探索的に実施した（図 1.8.1.1.2-3）。

ITT 集団同様に TC1/2/3又は IC1/2/3の被験者集団は、ドセタキセル群に対する本剤群の OS の層別ハザード比が0.74 (95%CI : 0.58~0.93) と、本剤群で死亡のリスクが有意に低下した (層別 log-rank 検定 : P = 0.0102)。

一方で、部分集団解析において、TC0及び IC0の被験者集団においても、ドセタキセル群に対する本剤群の OS の層別ハザード比が0.75 (95%CI : 0.59~0.96) と、本剤群で死亡のリスクの低下が示され、PD-L1発現スコア別のいずれの集団においてもドセタキセル群に対する本剤群の OS の非層別ハザード比が1を下回り、ITT 集団で示された本剤の有効性は、PD-L1の発現状況によらず確認された。

図 1.8.1.1.2-2 OAK 試験の TC1/2/3又は IC1/2/3被験者集団の OS の Kaplan-Meier 曲線

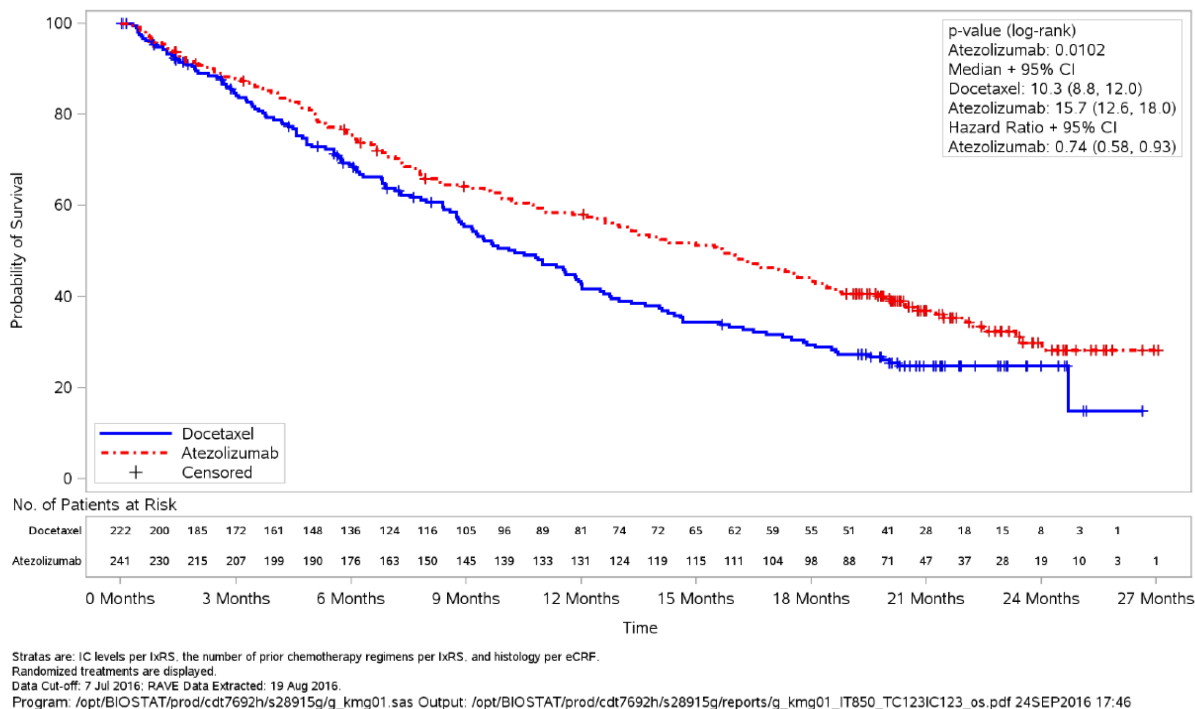
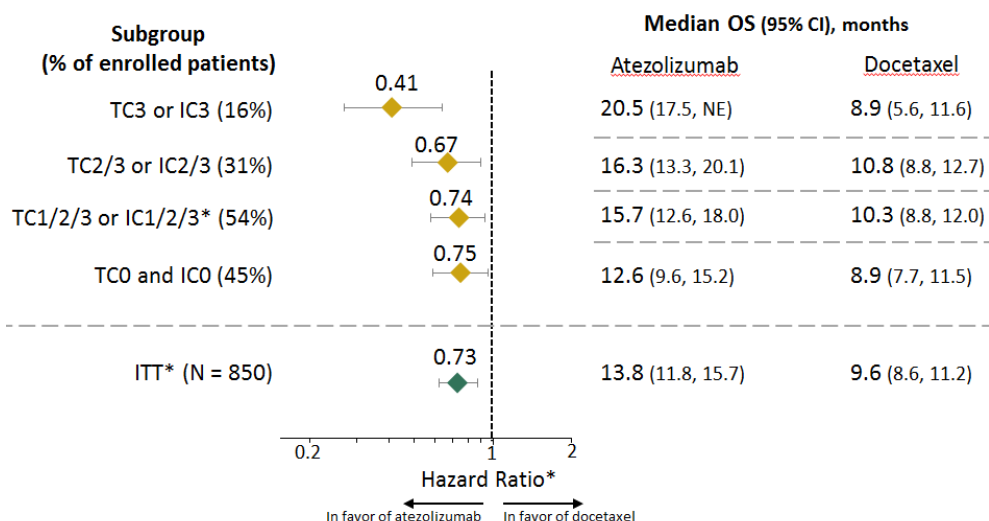


図 1.8.1.1.2-3 OAK 試験の PD-L1発現スコア別の OS の部分集団解析



*Stratified HR for ITT and TC1/2/3 or IC1/2/3, unstratified for all other subgroups
 NE = not evaluable
 Data cutoff: 7 Jul 2016

(2) BIRCH 試験

局所進行又は転移性の PD-L1陽性非小細胞肺癌患者を対象に、奏効率（RECIST v1.1, 委員会評価）を主要評価項目として本剤単剤の有効性と安全性を評価する第 II 相多施設共同単群試験（BIRCH 試験）を、日本を含む19カ国で実施した。BIRCH 試験の PD-L1陽性の定義は、表 1.8.1.1.2-1に基づく TC2/3又は IC2/3とした。コホート1には進行非小細胞肺癌に対する化学療法の施行歴がない（一次治療）被験者142例を、コホート2には進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤併用の化学療法の施行中又は施行後に病勢進行した（二次治療）被験者271例を、コホート3には進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤併用の化学療法施行中又は施行後に病勢進行し、更に1つ以上の追加レジメンの施行中又は施行後に病勢進行した（三次治療以降）被験者254例を登録した。有効性解析対象集団の奏効率と歴史対照の奏効率の比較を、順序を固定した階層的な閉手順を用いて、コホート及び PD-L1発現状況により定義される7つの被験者集団で段階的に行った。その結果、すべての被験者集団で、事前に治験実施計画書で定めた歴史対照の奏効率を有意水準5%で統計学的に有意に上回った。（表 1.8.1.1.2-2）。

表 1.8.1.1.2-2 BIRCH 試験の主要評価項目の要約

| 被験者集団 | 解析対象 | 本試験の奏効率* [95%CI] | 歴史対照の奏効率 | |
|-----------------------|---------------|---------------------|-------------------|-----|
| コホート | PD-L1発現状況 | 例数 | | |
| 1 コホート3（三次治療以降） | TC3又は IC3 | 115 | 27.0% (19.1~36.0) | 5% |
| 2 コホート2及び3（二次治療以降） | TC3又は IC3 | 237 | 25.3% (19.9~31.4) | 7% |
| 3 コホート3（三次治療以降） | TC3又は IC2/3 | 236 | 18.2% (13.5~23.7) | 5% |
| 4 コホート3（三次治療以降） | TC2/3又は IC2/3 | 253 | 17.4% (12.9~22.6) | 5% |
| 5 コホート2及び3（二次治療以降） | TC3又は IC2/3 | 483 | 17.8% (14.5~21.5) | 7% |
| 6 コホート2及び3（二次治療以降） | TC2/3又は IC2/3 | 520 | 17.3% (14.2~20.8) | 7% |
| 7 コホート1, 2及び3（一次治療以降） | TC3又は IC3 | 302 | 25.5% (20.7~30.8) | 15% |

*: RECIST v1.1, 委員会評価

表 1.8.1.1.2-3 BIRCH 試験の主な副次的評価項目の要約

| | コホート1 (一次治療) | コホート2 (二次治療) | コホート3 (三次治療以降) |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 対象 | | | |
| 登録例数 | 142 | 271 | 254 |
| 有効性解析対象 | 139 | 267 | 253 |
| OS 中央値 (95%CI) | 14.029カ月 (14.029カ月~NE) | NE (11.170カ月~NE) | NE (8.378カ月~NE) |
| 主な副次的評価項目 | | | |
| 1年生存割合 (95%CI) | 65.01% (53.97~76.05%) | 57.16% (48.62~65.71%) | 54.42% (47.33~61.52%) |
| PFS*中央値 (95%CI) | 5.454カ月 (2.990~6.867カ月) | 2.760カ月 (1.511~3.483カ月) | 2.793カ月 (2.694~3.745カ月) |

*: RECIST v1.1, 委員会評価, NE: 推定不能

OAK 試験及び BIRCH 試験で得られた有効性の結果から、日本人を含む非小細胞肺癌患者（二次治療以降）に対して本剤の高い有効性が示された。なお、BIRCH 試験の一次治療を対象としたコホート1では、検討例数は少ないものの、本剤は一定の効果を示した（表 1.8.1.1.2-3）ことから、一次治療の非小細胞肺癌に対して、本剤の使用を否定するものではないと考える。

以上より、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。

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由

- (1) 現在のところ、化学療法未治療の非小細胞肺癌患者における本剤の臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- (2) 現在のところ、非小細胞肺癌の術後補助療法における本剤の臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- (3) 「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を、使用上の注意として注意喚起することとした。

なお、審査の過程において効能・効果に関連する使用上の注意（2）及び（3）は、以下の記載となった。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

【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1200 mg を3週間間隔で点滴静注する。

<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。本剤の初回投与は60分間をかけて点滴静注すること（「適用上の注意」の項参照）。
3. 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は30分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間で行うことができる。

1.8.1.2.2 用法・用量の設定理由

本剤の用法・用量は、第 I 相試験（PCD4989g 試験，JO28944試験），非小細胞肺癌患者を対象とした第 II 相試験（POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験）及び第 III 相試験（OAK 試験）における本剤の有効性，安全性，薬物動態に基づいて設定した。

海外第 I 相試験（PCD4989g 試験）で、本剤の抗腫瘍活性は1 mg/kg から20 mg/kg までのすべての用量で認められ、すべての用量で用量制限毒性は確認されず、本剤の最大耐用量は未到達であった。また、PCD4989g 試験の薬物動態パラメーターの検討結果から、本剤を10 mg/kg から20 mg/kg で投与すると十分な曝露が得られることが示唆された。更に、シミュレーションの結果、15 mg/kg（3週1回投与）と1200 mg/body（3週1回投与）で同程度の曝露量となることが示唆された。これらの結果に基づき、第 II 相試験（POPLAR 試験，BIRCH 試験及び FIR 試験）及び第 III 相試験（OAK 試験）では、固定用量1200 mg/body を選択した。また、国内第 I 相試験（JO28944試験）で、日本人進行固形癌患者を対象に本剤の安全性，薬物動態を検討した結果、20 mg/kg 投与時に用量制限毒性は確認されず、用量依存的な有害事象も発現していないことから、日本人被験者への1200 mg/body 投与は問題が無いと考えた。

OAK 試験では、本剤の固定用量1200 mg/body の3週間間隔投与により、主要評価項目の OS が統計学的に有意に延長した。Grade 3以上の有害事象の発現状況は、ドセタキセル群 56.1%（324/578例），本剤群38.9%（237/609例）と本剤群の方が低く、ドセタキセル群より本剤群で発現率が5%以上高かった Grade 3以上の有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象や Grade 5の有害事象は、ドセタキセル群より本剤群の方が少なかった。本剤の固定用量1200 mg/body の3週間間隔投与は、有害事象の重症度，重篤度及び発現頻度から忍容であると考えられた。

また、OAK 試験の日本人集団の結果で試験全体の結果と一貫した治療効果が示されたことから、日本人においても本剤の固定用量1200 mg/body の3週間間隔投与の有効性が期待できると考えられた。OAK 試験の日本人集団の安全性プロファイルは、OAK 試験全体のものと大きく異なるものではなく、日本人患者に特有な安全性の懸念は認められなかったことから、本剤の固定用量1200 mg/body の3週間間隔投与は日本人患者にも忍容であると考えられた。

以上のことから、本剤の用法・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1200 mg を3週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由

(1)は現時点では他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する有効性及び安全性は確立されていないことから、併用療法に関する注意が必要と考え設定した。

(2)及び(3)は、国内市販予定製剤と同じ製剤を用いた OAK 試験における本剤の調製方法を参考に設定し、点滴投与時間は OAK 試験及び第 II 相試験（POPLAR 試験、BIRCH 試験及び FIR 試験）を参考に設定した。本剤投与中に Infusion Reaction が発現する可能性があることから、初回投与は投与速度を60分に設定した。その際の忍容性が良好であれば、2回目の投与は30分間の注入を可とし、更に2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降はすべて30分間で投与することができることとした。

なお、審査の過程において用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意（2）及び（3）は、以下の記載となった。

【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1200 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。 |

| 副作用 | 程度 | 処置 |
|-------------------|--|--|
| 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

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <p>【警告】</p> <p>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。</p> <p>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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p> | <p>1. 本剤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のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。</p> <p>2. 本剤投与後に間質性肺疾患により死亡に至った例が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> |
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> | <p>医薬品の一般的な注意事項として設定した。</p> |
| <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕</p> | <p>(1) 臨床試験において自己免疫疾患の既往歴を有する患者は投与対象より除外されていたため、本剤投与後の免疫関連副作用の発現について想定しうるリスク要因を考慮し設定した。</p> <p>(2) 臨床試験において特発性肺臓炎、薬剤誘発性肺臓炎等の既往歴を有する患者は投与対象より除外されていたため、間質性肺疾患の発現について想定しうるリスク要因を考慮し設定した。</p> |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤</p> | <p>(1) 本剤投与後に免疫関連の副作用の発現が認められていることから、適切な鑑別診断及びそれに基づく適切な治療</p> |

| | |
|---|---|
| <p>の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。また，必要に応じて，胸部 CT，血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(3) AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P，γ-GTP，ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 甲状腺機能障害，副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH，遊離 T3，遊離 T4等の測定）等を行い，患者の状態を十分に観察すること。また，必要に応じて血中コルチゾール，ACTH 等の臨床検査，画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(5) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には，適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> | <p>が重要となるため設定した。</p> <p>(2) ～ (5) 十分な観察を行うことにより早期に適切な診断が可能となることから，当該事象の発現について注意を促すため設定した。</p> |
| <p>3. 副作用 非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (OAK 試験) で本剤が投与された 609 例（日本人 56 例を含む）において，390 例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，疲労 87 例（14.3%），悪心 53 例（8.7%），食欲減退 52 例（8.5%），無力症 51 例（8.4%），発熱 50 例（8.2%），下痢 47 例（7.7%），発疹 42 例（6.9%），そう痒症 38 例（6.2%）等であった。（承認時）</p> | <p>OAK 試験成績（2016 年 7 月 7 日カットオフデータ）に基づき設定した。</p> |
| <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害，肝炎：AST (GOT) 増加（3.9%），ALT (GPT) 増加（3.8%），Al-P 増加（1.3%），γ-GTP 増加（0.5%），ビリルビン増加（0.5%）等を伴う肝機能障害，肝炎（0.5%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 大腸炎，重度の下痢：大腸炎（0.3%），重度の下痢（0.5%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，持続する下痢，腹痛，血便等の症状があらわれた場合には，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 膵炎：膵炎（頻度不明^{注4)}）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 1 型糖尿病：1 型糖尿病（0.2%）があらわれ，糖尿病性ケトアシ</p> | <p>OAK 試験成績及び現在進行中の臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>1) ～ 14) 本剤の T 細胞活性化作用により免疫関連の当該事象があらわれる可能性があることから，十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>15) 本剤は生物由来の製剤であり，本剤の投与により Infusion reaction があらわれる可能性があるため設定した。</p> |

ドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

- 6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（2.5%）、甲状腺機能亢進症（0.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 7) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 8) 下垂体機能障害：下垂体炎（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) 脳炎、髄膜炎：脳炎（0.2%）、髄膜炎（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) 神経障害：末梢性ニューロパチー（1.1%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) 重症筋無力症：重症筋無力症（頻度不明^{注4)}）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、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を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。
- 12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注4)}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注4)}）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 13) 腎機能障害：急性腎障害（0.3%）、腎不全（頻度不明^{注4)}）、尿管間質性腎炎（頻度不明^{注4)}）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明^{注4)}）、横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 15) Infusion reaction：Infusion reaction（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重

| | | | |
|---|--|---|--|
| <p>度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> | | | |
| <p>(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p style="text-align: right;">(頻度不明は※)</p> | | | |
| | 5%以上又は 頻度不明 ^{注4)} | 1%以上～ 5%未満 | 1%未満 |
| 精神神経系 | | 頭痛, 不眠症, 味覚異常, 浮動性めまい, 末梢性ニューロパチー, 錯感覚 | |
| 眼 | | | 眼乾燥 |
| 消化器 | 悪心 (8.7%), 食欲減退 (8.5%), 下痢 (7.7%), 嚥下障害※ | 便秘, 嘔吐, 口内炎, 腹痛, 口内乾燥 | |
| 循環器 | | | 潮紅, 低血圧 |
| 呼吸器 | | 咳嗽, 呼吸困難, 上気道感染, 胸水, 肺炎 | 低酸素症, 鼻閉 |
| 皮膚 | 発疹 (6.9%), そう痒症 (6.2%) | 皮膚乾燥, 斑状丘疹状皮疹 | ざ瘡様皮膚炎, そう痒性皮疹, 乾癬, 紅斑, 寝汗, 蕁麻疹 |
| 筋骨格系 | | 関節痛, 筋肉痛, 筋骨格痛, 背部痛 | 四肢痛, 筋骨格系胸痛, 筋痙縮 |
| 膝 | アミラーゼ増加※, リパーゼ増加※ | | |
| 泌尿器 | | | 血中クレアチニン増加 |
| 血液 | | 貧血, 血小板数減少, リンパ球数減少, 好中球数減少, 白血球数減少 | |
| 代謝 | | 低ナトリウム血症, 低アルブミン血症, 低カリウム血症, 高血糖, 低マグネシウム血症 | 高カリウム血症, 脱水, 低リン酸血症, 血中甲状腺刺激ホルモン増加, 低カルシウム血症 |
| その他 | 疲労 (14.3%), 無力症 (8.4%), 発熱 (8.2%) | 体重減少, インフルエンザ様疾患, 末梢性浮腫, 悪寒, 倦怠感, 粘膜の炎症 | 過敏症 |

本剤の CDS 及び OAK 試験成績に基づき設定した。なお、発現頻度が5%以上の副作用については、かっこ内に数値 (%) を示した。

| | |
|---|--|
| 注4) 各事象の発現頻度は、OAK 試験の頻度を記載し、OAK 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。 | |
| 4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 | 高齢者への投与にあたっての一般的な注意として、薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。 |
| 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。] | 薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。 (1) 生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤投与により PD-L1/PD-1 経路を阻害することで胚致死を含むヒト胎児発生に影響を及ぼす可能性が文献より示唆されるため設定した。 (2) 本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明であるが、母体の IgG は乳汁中に移行することから、本剤が乳児の成長に影響を及ぼす可能性があるため設定した。 |
| 6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] | 薬発第607号（平成9年4月25日付），厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡（平成12年7月4日付）に基づき設定した。 |
| 7. 適用上の注意 (1) 調製時： 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 2) 調製時は静かに転倒混和すること。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。 (2) 投与時： 1) 0.2又は0.22 µm のインラインフィルターを使用すること。 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。 | OAK 試験での使用方法に準じて設定した。 |
| 8. その他の注意 (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) カニクイザルに本剤 50 mg/kg を週 1 回、26 週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。 | (1) 臨床試験成績に基づき設定した。 (2) 非臨床試験成績に基づき設定した。 |

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注2)}
貯法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ®
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

| | |
|------|-------------|
| 承認番号 | ****AMX**** |
| 薬価収載 | ****年**月 |
| 販売開始 | ****年**月 |
| 国際誕生 | ****年**月 |



【警告】

- 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。
- 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| 販売名 | | テセントリク点滴静注1200mg |
|----------------|------|---|
| 成分・含有量（1バイアル中） | 内容量 | 20.0mL |
| | 有効成分 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） ^{注3)} 1200mg |
| | 添加物 | L-ヒスチジン62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート20 8.0mg |
| | 剤形 | 注射剤（バイアル） |
| | 性状 | 澄明～乳白光を呈する無色～帯褐色の液 |
| | pH | 5.5～6.1 |
| | 浸透圧比 | 0.45～0.80 |

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜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剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 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】

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mg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。

＜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。
- 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 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。 |
| 肺炎 | Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2又は3の肺炎 | 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は、本剤を中止する。 |
| | Grade 4又は再発 | 本剤を中止する。 |

注1) PD-L1: Programmed Death-Ligand 1
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

| | | |
|-------------------|---|--|
| | 性の膝炎 | |
| 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。 |
| | ・ 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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患

の既往歴のある患者 [免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。]

- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定) 等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

3. 副作用

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (OAK試験) で本剤が投与された609例 (日本人56例を含む) において、390例 (64.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例 (14.3%)、悪心53例 (8.7%)、食欲減退52例 (8.5%)、無力症51例 (8.4%)、発熱50例 (8.2%)、下痢47例 (7.7%)、発疹42例 (6.9%)、そう痒症38例 (6.2%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (1.3%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、肝炎：AST (GOT) 増加 (3.9%)、ALT (GPT) 増加 (3.8%)、Al-P増加 (1.3%)、 γ -GTP増加 (0.5%)、ビリルビン増加 (0.5%) 等を伴う肝機能障害、肝炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎 (0.3%)、重度の下痢 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 膝炎：膝炎 (頻度不明^{注4)}) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 1型糖尿病：1型糖尿病 (0.2%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投

与する等の適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症 (2.5%)、甲状腺機能亢進症 (0.8%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

7) 副腎機能障害：副腎機能不全 (0.2%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

8) 下垂体機能障害：下垂体炎 (0.2%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

9) 脳炎、髄膜炎：脳炎 (0.2%)、髄膜炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

10) 神経障害：末梢性ニューロパチー (1.1%)、ギラン・バレー症候群 (0.5%) 等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11) 重症筋無力症：重症筋無力症 (頻度不明^{注4)}) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、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を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明^{注4)})、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明^{注4)})、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

13) 腎機能障害：急性腎障害 (0.3%)、腎不全 (頻度不明^{注4)})、尿細管間質性腎炎 (頻度不明^{注4)}) 等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎 (頻度不明^{注4)})、横紋筋融解症 (0.2%) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

15) Infusion reaction：Infusion reaction (0.8%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

| | 5%以上又は頻度不明 ^{注4)} | 1%以上～5%未満 | 1%未満 |
|-------|---------------------------|------------------------|------|
| 精神神経系 | | 頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚 | |
| 眼 | | | 眼乾燥 |

| | | | |
|------|---------------------------------------|---|--|
| 消化器 | 悪心 (8.7%)、食欲減退 (8.5%)、下痢 (7.7%)、嚥下障害* | 便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥 | |
| 循環器 | | | 潮紅、低血圧 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎 | 低酸素症、鼻閉 |
| 皮膚 | 発疹 (6.9%)、そう痒症 (6.2%) | 皮膚乾燥、斑状丘疹状皮膚疹 | ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮膚疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛 | 四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮 |
| 膵 | アミラーゼ増加*、リパーゼ増加* | | |
| 泌尿器 | | | 血中クレアチニン増加 |
| 血液 | | 貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少 | |
| 代謝 | | 低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症 | 高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症 |
| その他 | 疲労 (14.3%)、無力症 (8.4%)、発熱 (8.2%) | 体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症 | 過敏症 |

注4) 各事象の発現頻度は、OAK試験の頻度を記載し、OAK試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

- 調製時：
 - 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 調製時は静かに転倒混和すること。
 - 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

(2) 投与时:

- 1) 0.2又は0.22 µmのインラインフィルターを使用すること。
- 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。

8. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) カニクイザルに本剤50 mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

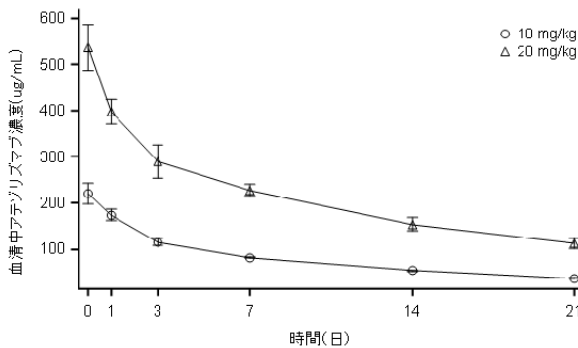
1. 血中濃度

(1) 単回投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例²⁾に本剤10又は20 mg/kg^{注5)}を90分(±15分)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注5) 承認された用法・用量は1200 mgを3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=3、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量 N=3、平均値±標準偏差）

| 投与量 (mg/kg) | C _{max} * (µg/mL) | AUC _{inf} (µg·day/mL) | V _{ss} (L) | CL (L/day) | t _{1/2} (day) |
|-------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------|------------------------|
| 10 | 220±21.9 | 2290±101 | 3.72±1.14 | 0.236±0.0572 | 11.7±0.969 |
| | 536±49.4 | 6630±668 | 3.82±0.718 | 0.213±0.0609 | 13.0±1.32 |

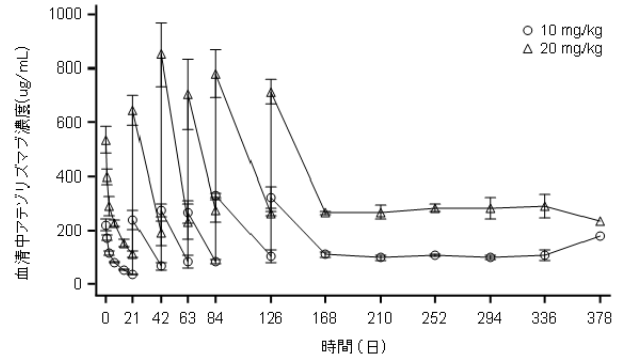
*C_{max}: 初回投与时（Cycle 1 Day 1）の投与後 30 分の採血

(2) 反復投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例²⁾に本剤10又は20 mg/kg^{注5)}を3週間間隔で90分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25~3.06であった。

注5) 承認された用法・用量は1200 mgを3週間間隔投与である。

反復投与時の血清中濃度推移
(各用量 N=1~3、平均値±標準偏差)



(3) 反復投与（日本人における成績）²⁾

非小細胞肺癌患者 613 例（日本人患者 56 例）を対象に本剤 1200 mg を 3 週間間隔で 60 分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目以降 30 分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差（例数））

| サイクル | 採血時点 | 血清中濃度(µg/mL) |
|-------------|----------|--------------------|
| Cycle1 Day1 | 投与 30 分後 | 452 ± 107 (N=56) |
| Cycle2 Day1 | 投与前 | 98.2 ± 32.4 (N=46) |
| Cycle3 Day1 | 投与前 | 162 ± 40.8 (N=40) |
| Cycle4 Day1 | 投与前 | 188 ± 55.6 (N=35) |
| Cycle8 Day1 | 投与前 | 224 ± 99.1 (N=18) |

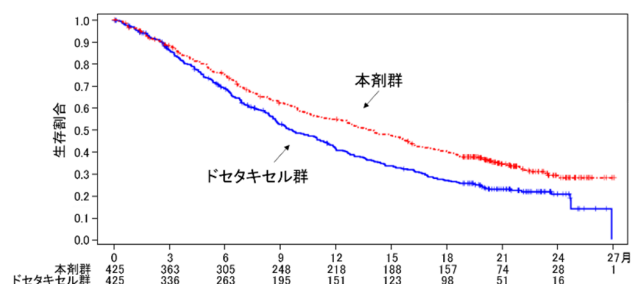
【臨床成績】

＜国際共同第 III 相臨床試験（OAK 試験）における成績＞³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注6)}のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第 III 相試験を実施した。本剤 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]: 0.73 [0.62, 0.87]、P=0.0003 [層別 log-rank 検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった。

注6) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、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。

OAK 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



【薬効薬理】^{4,5)}

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である 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る。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

(Atezolizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

分子式：H鎖 (C₂₁₉₁H₃₃₆₂N₅₈₀O₆₆₅S₁₅)

L鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₄S₆)

分子量：144,610.56

【包装】

テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Mizugaki H et al. : Invest New Drugs, 34: 596, 2016
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書（OAK 試験）
- 3) Rittmeyer A et al. : Lancet, 389: 255, 2017（OAK 試験）
- 4) 社内資料：In vitro 結合性及び結合阻害活性の評価
- 5) 社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

テセントリク点滴静注1200 mg
(アテゾリズマブ (遺伝子組換え))
[非小細胞肺癌]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|---|----------|
| 1.9 一般的名称に係る文書 | 3 |
| 1.9.1 JAN..... | 3 |
| 1.9.2 INN..... | 3 |
| 別添1 平成28年3月7日付薬生審査発0307第3号 | 4 |
| 別添2 WHO Drug Information, Vol.29, No.3, 2015 (Recommended INN: List 74) | 22 |

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成28年3月7日付薬生審査発0307第3号により以下のとおり通知された。

一般的名称 : (日本名) アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
(英名) Atezolizumab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol.29, No3, 2015, List 74に, 以下のとおり収載された。

rINN : atezolizumab

**テセントリク点滴静注1200 mg
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
[非小細胞肺癌]**

第1部 （モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|------------------------------|----------|
| 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ | 3 |

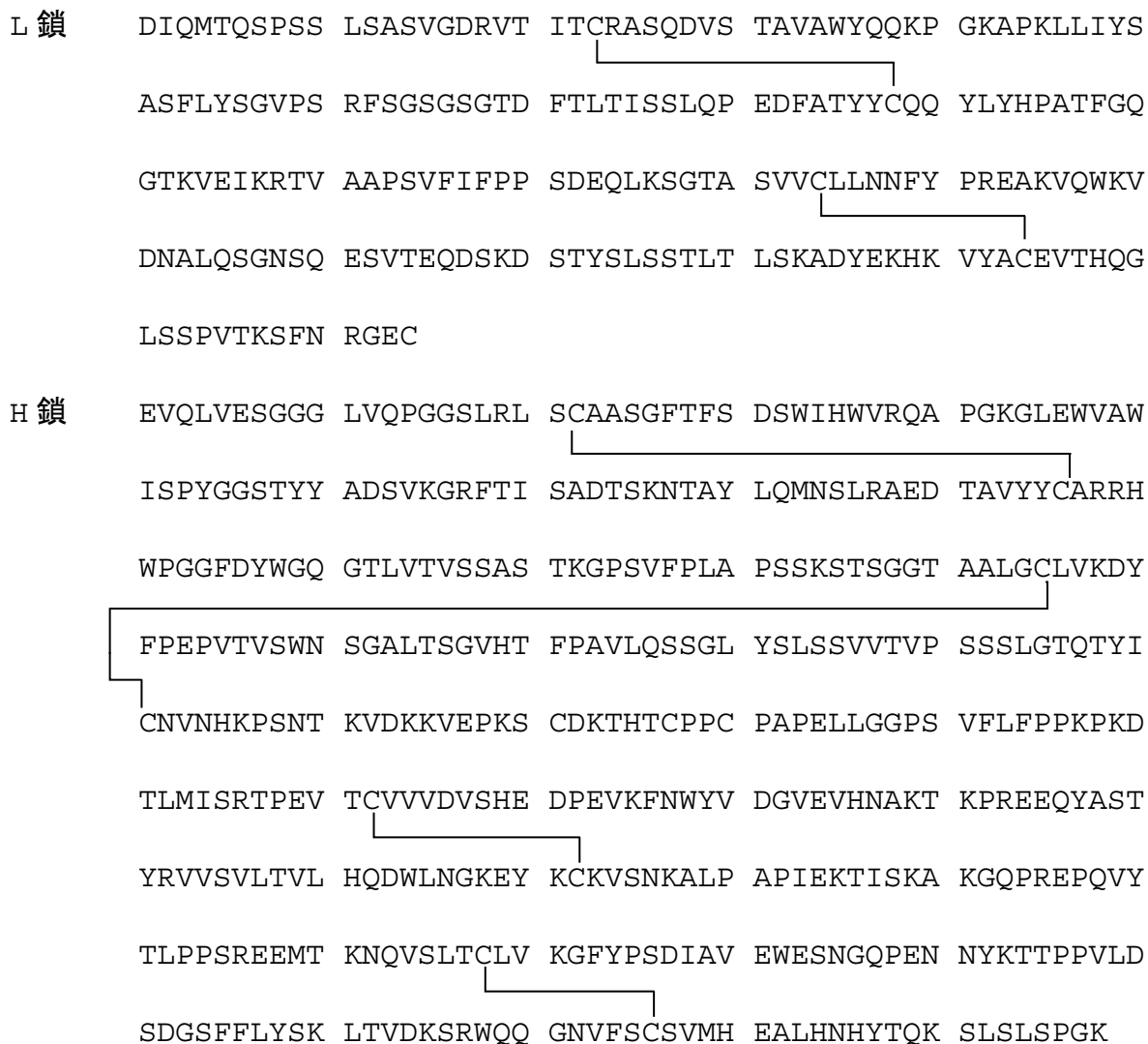
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | | | | | | |
|------------------------------|---|-----------|--------|--------------------------------------|---------------|---|
| 化学名・別名 | 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(γ1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。 別名 アテゾリズマブ(遺伝子組換え)及びその製剤 | | | | | |
| 構造式 | 別紙のとおり | | | | | |
| 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1200mg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。 | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：アテゾリズマブ(遺伝子組換え) 製剤：テセントリク点滴静注1200 mg(1バイアル(20.0 mL)中アテゾリズマブ(遺伝子組換え)1200 mg含有) | | | | | |
| 毒性 | 【急性】 | | | | | |
| | | 動物種 | | 静脈内 | | |
| | 概略の致死量(mg/kg) | マウス♀ | | >50 ^{a)} | | |
| | | カニクイザル♂・♀ | | >50 ^{a)} | | |
| | ^{a)} 急性毒性は、マウス及びカニクイザルを用いた亜急性毒性試験の初回投与時の成績により評価した。 | | | | | |
| 【亜急性】 | | | | | | |
| | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量(mg/kg/週) | 無毒性量(mg/kg/週) | 主な所見 |
| | マウス | 2週間 | 静脈内 | 10, 50 (C57BL/6) 50 (CD-1) | — | ・C57BL/6マウスの10及び50 mg/kg/週で坐骨神経病変(ニューロパチー)、CD-1マウスの50 mg/kg/週で異常なし。 |
| | カニクイザル | 8週間 | 静脈内、皮下 | 5, 15, 50 (静脈内) 15, 50 (皮下) | 5 (静脈内) | ・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎。12週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められなかった。 |
| —：非GLP試験の参考資料であり、無毒性量は求めている。 | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-----|--|-----------|------|------|---------------|----------------|--|---|---|
| | 【慢性】 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/週) | 無毒性量 (mg/kg/週) | 主な所見 | | |
| | | カニクイザル | 26週間 | 静脈内 | 5, 15, 50 | 5 | ・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎, 50 mg/kg/週の雌で月経周期異常及び卵巣での新生黄体欠如。13週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められず, 月経周期及び卵巣の異常は回復した。 | | |
| 毒性 | | | | | | | | | |
| 副作用 | 国内外で実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験 (OAK 試験) のうち本剤が投与された被験者 609 例中 390 例 (64.0%) に副作用が発現した。このうち, 本邦より登録された日本人被験者 56 例中 49 例 (87.5%) に副作用が発現した。 | | | | | | | | |
| | | | 試験全体 | | | | 日本人部分集団 | | |
| | | 副作用 | 例数 | | | 副作用 | 例数 | | |
| | | 疲労 | 87 | | | 発熱 | 16 | | |
| | | 悪心 | 53 | | | 発疹 | 9 | | |
| | | 食欲減退 | 52 | | | 下痢 | 8 | | |
| | | 無力症 | 51 | | | 頭痛 | 7 | | |
| | | 発熱 | 49 | 等 | | | 疲労 | 7 | 等 |
| | | 試験全体 | | | | 日本人部分集団 | | | |
| | | 臨床検査値異常 | 例数 | | | 臨床検査値異常 | 例数 | | |
| | | 体重減少 | 26 | | | 白血球数減少 | 4 | | |
| | | AST 増加 | 24 | | | AST 増加 | 4 | | |
| | | ALT 増加 | 23 | | | ALT 増加 | 4 | | |
| | | 血小板数減少 | 9 | | | 血小板数減少 | 4 | | |
| | | 血中 ALP 増加 | 8 | 等 | | | リンパ球数減少 | 4 | 等 |
| 会社 | 中外製薬株式会社 製剤：輸入 | | | | | | | | |

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖K448：部分的プロセシング

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

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

| | |
|---|---|
| 一般名： | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） |
| 販売名： | テセントリク点滴静注1200 mg |
| 申請者： | 中外製薬株式会社 |
| 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1200 mgを3週間間隔で点滴静注する。 |
| 生物由来原材料の使用の有無 | <input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用 |
| 使用した生物由来原材料 | <input type="checkbox"/> 人由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） XXXXXXXXXX 株 |
| 生物由来原料の使用目的 | <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ） |
| 原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容： | 別紙様式2参照 |
| 当該生物由来原材料不活化処理等の内容： | 別紙様式2参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | 別紙様式2参照 |
| 製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） | 別紙様式2参照 |

別紙様式 2 - 1

| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料又は材料の名称 | チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) ██████████株 |
| 使用した生物由来原料又は材料の分類 | <input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 () |
| 生物由来原料又は材料の使用目的 | <input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 () |
| 生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 | MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO 細胞 ██████████株は、MCB 及び WCB について、純度試験を実施し問題がないことを確認している (別表 1 参照)。 |
| 生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 該当なし |
| 製造工程の概要 (フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載) | 別添1参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別添2参照 |

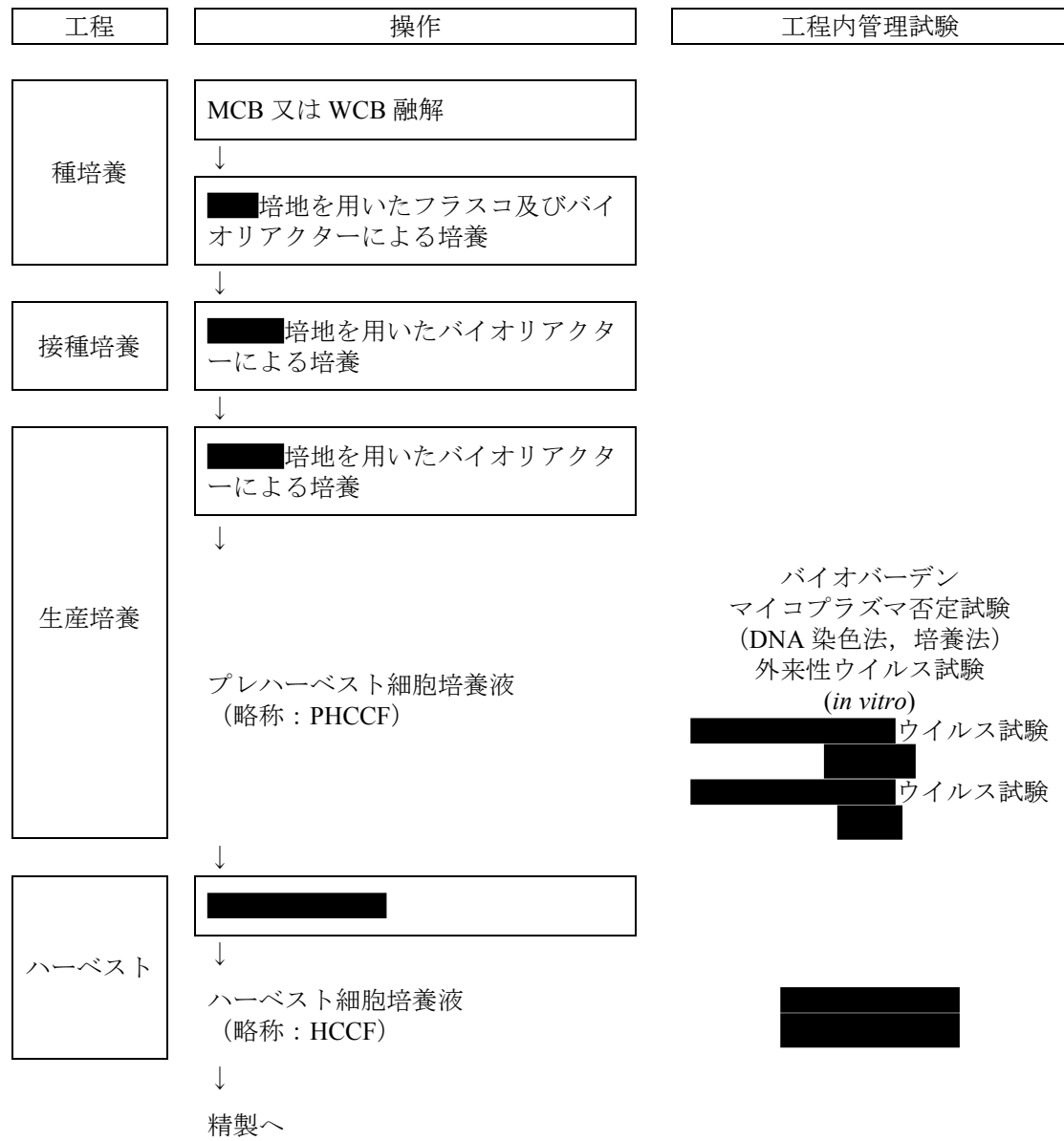
別表1 セルバンクの純度試験

| 試験項目 | MCB [REDACTED] | WCB [REDACTED] |
|---|----------------|-----------------------------|
| 非ウイルス試験 | | |
| 無菌試験 | 検出せず | 検出せず |
| マイコプラズマ否定試験 (培養法) | 検出せず | 検出せず |
| マイコプラズマ否定試験 (DNA 染色法) | 検出せず | 検出せず |
| ウイルス試験 | | |
| 外来性ウイルス試験 (<i>in vitro</i>) | 検出せず | 検出せず |
| [REDACTED]ウイルス (<i>in vitro</i>) | 検出せず | 検出せず |
| [REDACTED]ウイルス試験 (<i>in vitro</i>) | 検出せず | — |
| [REDACTED]ウイルス試験 (<i>in vitro</i>) | 検出せず | — |
| ウイルス試験 (<i>in vivo</i>) | 検出せず | 検出せず |
| ハムスター抗体産生試験 (HAP) | 検出せず | — |
| [REDACTED]抗体産生試験 [REDACTED] | 検出せず | — |
| [REDACTED]レトロウイ ルスの検出 | 検出せず | — |
| 透過型電子顕微鏡試験 (TEM) | — | A型及びC型ウイ ルス様粒子以外検 出せず |
| 逆転写酵素活性 | — | 検出せず |
| [REDACTED] | — | 検出せず |

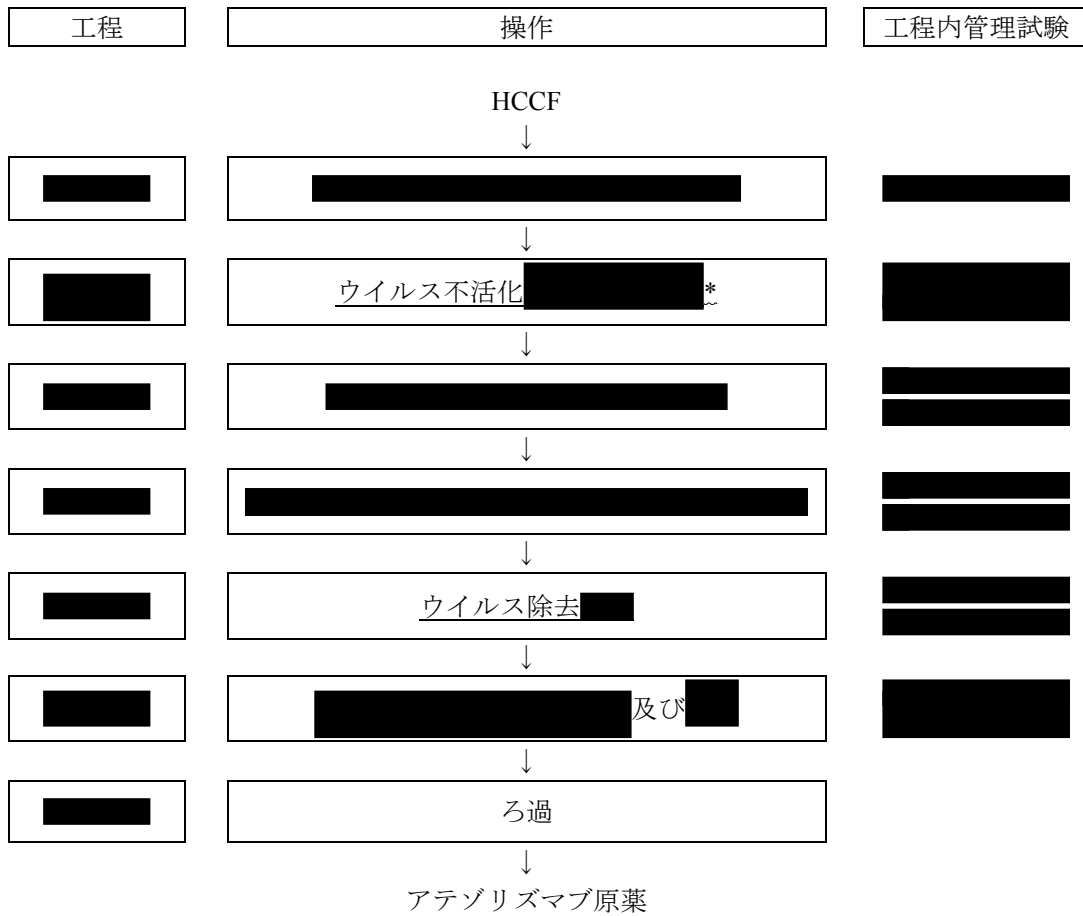
—: 該当なし

別添1

製造工程の概要（フローチャート）：培養



製造工程の概要（フローチャート）：精製



下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

*：主要な工程パラメータ： ■, ■

**：主要な工程パラメータ： ■, ■, ■, ■, ■, ■, ■

■： ■, ■： ■, ■, ■, ■： ■

別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

(1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

アテゾリズマブ精製工程の以下の [] の [] 工程, [] 及びウイルス除去 [] 工程のスケールダウンモデルにてウイルスクリアランス試験を実施した。

[] : [] (ウイルス不活化)

[] : [] (ウイルス除去)

[] : [] (ウイルス除去)

[] : ウイルス除去 [] (ウイルス除去)

表 1 に示すように, アテゾリズマブの精製工程の複数のステップで X-MuLV, MMV 及び SV40 の高い不活化及び除去能が確認された。各単位操作の試験において得られたクリアランス指数から, 精製工程全体の総クリアランス指数を算出した。その結果, X-MuLV では $\geq 10^{17.37}$ の総クリアランス指数が得られ, また, MMV と SV40 では, [], [] 及びウイルス除去 [] から, それぞれ $\geq 10^{13.52}$, $\geq 10^{9.77}$ の総クリアランス指数が得られた。

(2) レトロウイルスによるリスク評価

[] で製造された [] L スケールのプレハーベスト細胞培養液で得られたレトロウイルス様粒子数の最大値 [] 個/mL を用いてリスク評価を行った。患者の治療に必要なアテゾリズマブの最大投与量を [] g と想定し, プレハーベスト細胞培養液量に換算すると [] L 以下となる。表1に示す総クリアランス指数 $\geq 10^{17.37}$ を用いてリスク評価を実施したところ, 本剤の1投与量あたり [] 個未満のレトロウイルス様粒子を含むことになる (つまり, [] 回の投与に含まれるレトロウイルス様粒子は1個未満である)。

表 1 アテゾリズマブ精製工程のウイルスクリアランス

| 工程 | モデルウイルス | | |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | X-MuLV | MMV | SV40 |
| [] | [] | [] | [] |
| [] | [] | [] | [] |
| [] | [] | [] | [] |
| [] | [] | [] | [] |
| ウイルス除去 [] | [] | [] | [] |
| 総クリアランス指数 | $\geq 10^{17.37}$ | $\geq 10^{13.52}$ | $\geq 10^{9.77}$ |

モデルウイルス : X-MuLV (Xenotropic Murine Leukemia Virus) , MMV (Murine Minute Virus) , SV40 (Simian Virus Type 40)

- : 該当なし

**テセントリク点滴静注1200 mg
(アテゾリズマブ (遺伝子組換え))
[非小細胞肺癌]**

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（アテゾリズマブ、XXXXXXXXXX）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|--|---------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.1 一般情報 | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | XXXXXXXXXX | 名称 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | XXXXXXXXXX | 構造 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | XXXXXXXXXX | 一般特性 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2 製造 | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | XXXXXXXXXX | 製造業者 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | XXXXXXXXXX | 製造方法及びプロセス・コントロール | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | XXXXXXXXXX | 原材料の管理 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | XXXXXXXXXX | 重要工程及び重要中間体の管理 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | XXXXXXXXXX | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | XXXXXXXXXX | 製造工程の開発の経緯 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3 特性 | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | XXXXXXXXXX | 構造その他の特性の解明 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | XXXXXXXXXX | 不純物 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（アテゾリズマブ, ██████）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|--------|--------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.4 原薬の管理 | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | ██████ | 規格及び試験方法 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | ██████ | 試験方法（分析方法） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | ██████ | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | ██████ | ロット分析 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | ██████ | 規格及び試験方法の妥当性 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | | | |
| 3.2.S.5 | ██████ | 標準品又は標準物質 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系 | | | | | |
| 3.2.S.6 | ██████ | 容器及び施栓系 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7 安定性 | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | ██████ | 安定性のまとめ及び結論 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | ██████ | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | ██████ | 安定性データ | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（テセントリク点滴静注1200 mg, バイアル）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.1 製剤及び処方 | | | | | |
| 3.2.P.1 | ██████████ | 製剤及び処方 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯 | | | | | |
| 3.2.P.2 | ██████████ | 製剤開発の経緯 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3 製造 | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | ██████████ ，中外製薬 | 製造者 | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | ██████████ | 製造処方 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | ██████████ ，中外製薬 | 製造工程及びプロセス・コントロール | 海外/国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | ██████████ | 重要工程及び重要中間体の管理 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | ██████████ | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理 | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | ██████████ | 規格及び試験方法 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 該当資料なし | — | — | — | — |
| 3.2.P.4.3 | 該当資料なし | — | — | — | — |
| 3.2.P.4.4 | 該当資料なし | — | — | — | — |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（テセントリク点滴静注1200 mg, バイアル）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|----------|--------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.4.5 | ████████ | ヒト又は動物起源の添加剤 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | ████████ | 新規添加剤 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | ████████ | 規格及び試験方法 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | ████████ | 試験方法（分析方法） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | ████████ | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | ████████ | ロット分析 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | ████████ | 不純物の特性 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | ████████ | 規格及び試験方法の妥当性 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 | | | | | |
| 3.2.P.6 | ████████ | 標準品又は標準物質 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系 | | | | | |
| 3.2.P.7 | ████████ | 容器及び施栓系 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | ████████ | 安定性のまとめ及び結論 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（テセントリク点滴静注1200 mg, バイアル）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----------|--------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.8.2 | ████████ | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | ████████ | 安定性データ | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|------------|----------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.A.1 | ██████████ | 製造施設及び設備 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2 | ██████████ | 外来性感染性物質の安全性評価 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.3 | ██████████ | 添加剤 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

3.2.R 各極の要求資料

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|--------|-----|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.R | 該当資料なし | — | — | — | — |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----|-----|-----------------|---------|-------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------|----|---|----------------|-----------------|---------|-------------|
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | | <i>In Vitro</i> Binding and Biological Activity of MPDL3280A (rhuMAb PD-L1) | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | | <i>In Vitro</i> Binding Affinity of MPDL3280A | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | | Evaluation of the Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody in the Syngeneic MC38 Colorectal Model in C57BL/6 Mice | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | | Evaluation of the Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody in the Syngeneic MC38.OVA Colorectal Cancer Model in C57BL/6 Mice | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | | Evaluation of the Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody in the Syngeneic CT26 Colorectal Cancer Model in Balb/c Mice | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | | Evaluation of the Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody in the Syngeneic Cloudman S91 Melanoma Model in DBA/2 Mice | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-7 | | Evaluation of the Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody in the Syngeneic Lewis Lung carcinoma (LLC) model in C57BL/6 Mice | ■年■月 - ■年■月 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|------------|---|-------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.2-1 | ██████████ | Therapeutic Efficacy and Dose Titration of Anti-PD-L1 mAb in the Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection Model | ████年██月 - █████年██月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2-2 | ██████████ | Evaluation of the Combined Effects of Adenovirus Expressed Interferon-alpha (IFN-a) and Anti-PD-L1 mAb in Mice Infected with Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) | ████年██月 - █████年██月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2-3 | ██████████ | Evaluation of the Host Response to Armstrong and CL-13 Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) Infection in Mice following Administration of a Single Dose of Anti-PD-L1 Antibody at Different Times during Infection | ████年██月 - █████年██月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2-4 | ██████████ | Studies to Address Mechanism of Anti-PD-L1 Enhanced Pathology in Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) Infection: Comparisons between Clone-13 and Armstrong Strains | ████年██月 - █████年██月 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------------|----|---|----------------|-----------------|---------|-------------|
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.3-1 (4.2.3.2-2 と同じ) | ■ | An Eight-Week Toxicity, Toxicokinetic, and Safety Pharmacology Study of MPDL3280A Administered by Intravenous Injection or Subcutaneous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 12-Week Recovery Period | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-2 (4.2.3.2-3 と同じ) | ■ | A 26-week Toxicity and Toxicokinetic Study with MPDL3280A, Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkey with a 13-week Recovery Phase | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------------|-------|--|--------------------|-------------------------|---------|-------------|
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 (4.2.2.7-1 と同じ) | ■■■■■ | Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Single-Dose Intravenous Administration of an Anti-PD-L1 Reverse Chimera Antibody | ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 (4.2.3.2-1 と同じ) | ■■■■■ | A 15 Day Pilot Toxicity Study of anti-PDL1 (MPDL3280A) Administered by Intravenous Injection Once a Week for a Total of 3 Doses to Female C57BL/6 and CD-1 Mice with 4 Weeks of Recovery | ■■■年■月 - ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.1-3 | ■■■■■ | 4.MPDL.1 (MPDL3280A) Cynomolgus Monkey Serum Antigen ELISA | ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | ■■■■■ | Validation of an ELISA Method for the Quantitation of MPDL3280A (Anti-PD-L1) in Cynomolgus Monkey Serum | ■■■年■月 | ■■■■■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | ■■■■■ | 4.MPDL.2 (MPDL3280A) Cynomolgus Monkey Serum ATA DIG ELISA | ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | ■■■■■ | Validation of an Immunoassay Method for the Detection of Antibodies to MPDL3280A (Anti-PD-L1) in Cynomolgus Monkey Serum | ■■■年■月 | ■■■■■ (海外) | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-----------------------------------|----|---|----------------|-------------------------|---------|-------------|
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | | A Single Dose Pharmacokinetic Study of MPDL3280A Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys | ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-2 (4.2.3.2-1 と同じ) | | A 15 Day Pilot Toxicity Study of anti-PDL1 (MPDL3280A) Administered by Intravenous Injection Once a Week for a Total of 3 Doses to Female C57BL/6 and CD-1 Mice with 4 Weeks of Recovery | ■年■月 - ■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.2-3 (4.2.3.2-2 と同じ) | | An Eight-Week Toxicity, Toxicokinetic, and Safety Pharmacology Study of MPDL3280A Administered by Intravenous Injection or Subcutaneous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 12-Week Recovery Period | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-4 (4.2.3.2-3 と同じ) | | A 26-week Toxicity and Toxicokinetic Study with MPDL3280A, Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkey with a 13-week Recovery Phase | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 (4.2.3.7.7-3 と同じ) | | Tissue Cross-Reactivity of MPDL3280A with Human and Cynomolgus Monkey Tissues Ex Vivo | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|---------------------------|------------|--|--------|-------------------------|---------|-------------|
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | | | |
| 4.2.2.7-1 | ■■■■■■■■■■ | Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Single-Dose Intravenous Administration of an Anti-PD-L1 Reverse Chimera Antibody | ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----|---|----------------|-------------------------|---------|-------------|
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | ■ | A 15 Day Pilot Toxicity Study of anti-PDL1 (MPDL3280A) Administered by Intravenous Injection Once a Week for a Total of 3 Doses to Female C57BL/6 and CD-1 Mice with 4 Weeks of Recovery | ■年■月 - ■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | ■ | An Eight-Week Toxicity, Toxicokinetic, and Safety Pharmacology Study of MPDL3280A Administered by Intravenous Injection or Subcutaneous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 12-Week Recovery Period | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | ■ | A 26-week Toxicity and Toxicokinetic Study with MPDL3280A, Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkey with a 13-week Recovery Phase | ■年■月 - ■年■月 | ■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-------------------------|----|----|------|-----------------|---------|-------------|
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------|-------|---|--------------------|-------------------------|---------|-------------|
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | ■■■■■ | In Vitro Cytokine Release Study with Anti-PD-L1 Antibody in Human PBMCs | ■■■年■月 - ■■■年■月 | Genentech, Inc. (海外) | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2 | ■■■■■ | Hemolytic Potential Testing with MPDL3280A in Cynomolgus Monkey and Human Blood | ■■■年■月 - ■■■年■月 | ■■■■■ (海外) | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-3 | ■■■■■ | Tissue Cross-Reactivity of MPDL3280A with Human and Cynomolgus Monkey Tissues Ex Vivo | ■■■年■月 - ■■■年■月 | ■■■■■ (海外) | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|---|--|---------------------------------|
| 4.3-1 | Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. | Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. | Cancer Immunol Immunother 2005;54:307-14 | 2.4 1) 2.6.1 11) 2.5 18) |
| 4.3-2 | Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. | PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. | Annu Rev Immunol 2008;26:677-704. | 2.4 2) 2.6.1 12) 2.6.6 7) |
| 4.3-3 | Blank C, Mackensen A. | Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. | Cancer Immunol Immunother 2007;56:739-45. | 2.4 3) 2.6.1 13) 2.5 19) |
| 4.3-4 | Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. | Role of the PD-1 pathway in the immune response. | Am J Transplant 2012;12:2575-87. | 2.4 4) |
| 4.3-5 | Cha E, Wallin J, Kowanzetz M. | PD-L1 inhibition with MPDL3280A for solid tumors. | Semin Oncol 2015;42:484-7. | 2.4 5) 2.6.1 19) |
| 4.3-6 | Carbognin L, Pilotto S, Milella M, Vaccaro V, Brunelli M, Calìo A, et al. | Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): Sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. | PLoS One 2015;10:e0130142. | 2.4 6) |
| 4.3-7 | Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. | Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. | N Engl J Med 2012;366:2455-65. | 2.4 7) |
| 4.3-8 | Chen DS, Irving BA, Hodi FS. | Molecular pathways: Next-generation immunotherapy – Inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. | Clin Cancer Res 2012;18:6580-7. | 2.4 8) 2.6.1 16) |
| 4.3-9 | Wolchok JD, Chan TA. | Antitumour immunity gets a boost. | Nature 2014;515:496-8. | 2.4 9) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|---|----------------------|
| 4.3-10 | Yoshida T, Jiang F, Honjo T, Okazaki T. | PD-1 deficiency reveals various tissue-specific autoimmunity by H-2 ^b and dose-dependent requirement of H-2 ^{e7} for diabetes in NOD mice. | Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:3533-8. | 2.4 10) 2.6.6 3) |
| 4.3-11 | Beach JE, Blair AMJN, Pirani CL, Cox GE, Dixon FJ. | An unusual form of proliferative arteriopathy in macaque monkeys (<i>Macacca sps.</i>). | Exp Mol Path 1974;21:322-38. | 2.4 11) 2.6.6 4) |
| 4.3-12 | Chamanza R, Parry NMA, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE. | Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. | Toxicol Pathol 2006;34:357-63. | 2.4 12) 2.6.6 5) |
| 4.3-13 | Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. | A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. | J Exp Med 2005;202:231-7. | 2.4 13) 2.6.6 16) |
| 4.3-14 | Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk H-D, et al. | PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. | Am J Reprod Immunol 2009;62:283-92. | 2.4 14) 2.6.6 17) |
| 4.3-15 | D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, Chabtini L, Adams LT, Yeung M, et al. | The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. | J Immunol 2011;187:4530-41. | 2.4 15) 2.6.6 18) |
| 4.3-16 | Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. | B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T cell proliferation and interleukin 10 secretion. | Nat Med 1999;5:1365-9. | 2.4 16) 2.6.6 8) |
| 4.3-17 | ██████████ | GO28754 薬物動態解析報告書（Cmax, AUCss予測）. | 中外製薬株式会社 社内報告書, ██████████ | 2.4 17) 2.6.6 2) |
| 4.3-18 | Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. | Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. | Nature 2006;439:682-7. | 2.4 18) |
| 4.3-19 | Mueller SN, Vanguri VK, Ha S-J, West EE, Keir ME, Glickman JN, et al. | PD-L1 has distinct functions in hematopoietic and nonhematopoietic cells in regulating T cell responses during chronic infection in mice. | J Clin Invest 2010;120:2508-15. | 2.4 19) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|---|-----------------------------------|----------------------------------|
| 4.3-20 | Lechner MG, Karimi SS, Barry-Holson K, Angell TE, Murphy KA, Church CH, et al. | Immunogenicity of murine solid tumor models as a defining feature of <i>in vivo</i> behavior and response to immunotherapy. | J Immunother 2013;36:477-89. | 2.4 20) 2.6.2 7) |
| 4.3-21 | Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. | Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. | Nature 2013;499:214-8. | 2.4 21) 2.6.2 8) |
| 4.3-22 | Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. | Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. | Science 2015;348:124-8. | 2.4 22) 2.6.2 9) |
| 4.3-23 | Van de Perre P. | Transfer of antibody via mother's milk. | Vaccine 2003;21:3374-6. | 2.4 23) 2.6.4 6) |
| 4.3-24 | Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. | Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. | Nature 2014;515:563-7. | 2.6.1 1) 2.6.2 1) |
| 4.3-25 | Nimmerjahn F, Ravetch JV. | Fcγ receptors as regulators of immune responses. | Nat Rev Immunol 2008;8:34-47. | 2.6.1 2) |
| 4.3-26 | Shields RL, Namenuk AK, Hong K, Meng YG, Rae J, Briggs J, et al. | High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR. | J Biol Chem 2001;276:6591-604. | 2.6.1 3) |
| 4.3-27 | Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. | Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. | Clin Immunol 2014;153:145-52. | 2.6.1 4) |
| 4.3-28 | Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. | Immune checkpoint blockade in cancer therapy. | J Clin Oncol 2015;33:1974-82. | 2.6.1 5) |
| 4.3-29 | Okazaki T, Honjo T. | PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. | Int Immunol 2007;19:813-24. | 2.6.1 6) 2.6.2 2) 2.6.6 6) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|--|-----------------------|
| 4.3-30 | Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, Wang R, Hu H, et al. | Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. | Onco Targets Ther 2014;7:567-73. | 2.6.1 7) 2.6.2 6) |
| 4.3-31 | Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. | Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. | Cancer Res 2006;66:3381-5. | 2.6.1 8) 2.5 21) |
| 4.3-32 | Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. | Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 ⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. | Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:3360-5. | 2.6.1 9) 2.5 24) |
| 4.3-33 | Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. | Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. | Cancer 2010;116:1757-66. | 2.6.1 10) 2.5 22) |
| 4.3-34 | Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. | Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. | Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:12293-7. | 2.6.1 14) 2.5 25) |
| 4.3-35 | Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. | B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. | Cancer Res 2003;63:6501-5. | 2.6.1 15) 2.5 26) |
| 4.3-36 | Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ. | Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. | Clin Dev Immunol 2012: Article ID 656340. | 2.6.1 17) |
| 4.3-37 | Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. | Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. | Immunity 2007;27:111-22. | 2.6.1 18) 2.6.2 3) |
| 4.3-38 | Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. | Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. | Nat Med 2002;8:793-800. | 2.6.2 4) 2.5 20) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|--|---------------|
| 4.3-39 | Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. | B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. | Clin Cancer Res 2004;10:5094-100. | 2.6.2 5) |
| 4.3-40 | Frebel H, Nindl V, Schuepbach RA, Braunschweiler T, Richter K, Vogel J, et al. | Programmed death 1 protects from fatal circulatory failure during systemic virus infection of mice. | J Exp Med 2012;209:2485-99. | 2.6.2 10) |
| 4.3-41 | Davies B, Morris T. | Physiological parameters in laboratory animals and humans. | Pharm Res 1993;10:1093-5. | 2.6.4 1) |
| 4.3-42 | Petkova SB, Akilesh S, Sproule TJ, Christianson GJ, Khabbaz HA, Brown AC, et al. | Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease. | Int Immunol 2006;18:1759-69. | 2.6.4 2) |
| 4.3-43 | Souders CA, Nelson SC, Wang Y, Crowley AR, Klempner MS, Thomas W Jr. | A novel in vitro assay to predict neonatal Fc receptor-mediated human IgG half-life. | mAbs. 2015;7:912-21. | 2.6.4 3) |
| 4.3-44 | 林 正弘, 谷川原祐介. | 生物薬剤学. | 南江堂 ; 2001. P203. | 2.6.4 4) |
| 4.3-45 | Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. | Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. | Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507. | 2.6.4 5) |
| 4.3-46 | Dirks NL, Meibohm B. | Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. | Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59. | 2.6.4 7) |
| 4.3-47 | Deng R, Jin Feng, Prabhu S, Iyer S. | Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? | Expert Opin Drug Metab Toxcol 2012;8:141-60. | 2.6.4 8) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|---|---|---------------|
| 4.3-48 | Kasahara K, Strieter RM, Chensue SW, Standiford TJ, Kunkel SL. | Mononuclear cell adherence induces neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 gene expression. | J Leukoc Biol 1991;50:287-95. | 2.6.6 1) |
| 4.3-49 | Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. | Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. | J Immunol 2003;170:1257-66. | 2.6.6 9) |
| 4.3-50 | Selenko Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, Höfler G, Guthann E, Korthäuer U, et al. | B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. | J Immunol 2003;170:3637-44. | 2.6.6 10) |
| 4.3-51 | Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Azzola D, Sedlmayr P, Hunt JS. | B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal- fetal interface. | Biol Reprod 2003;68:1496-504. | 2.6.6 11) |
| 4.3-52 | Holets LM, Hunt JS, Petroff MG. | Trophoblast CD274 (B7-H1) is differentially expressed across gestation: influence of oxygen concentration. | Biol Reprod 2006;74:352-8. | 2.6.6 12) |
| 4.3-53 | Erlebacher A, Vencato D, Price KA, Zhang D, Glimcher LH. | Constraints in antigen presentation severely restrict T cell recognition of the allogeneic fetus. | J Clin Invest 2007;117:1399-411. | 2.6.6 13) |
| 4.3-54 | Petroff MG, Perchellet A. | B7 family molecules as regulators of the maternal immune system in pregnancy. | Am J Reprod Immunol 2010;63:506-19. | 2.6.6 14) |
| 4.3-55 | Riley JK. | Trophoblast immune receptors in maternal-fetal tolerance. | Immunol Invest 2008;37:395-426. | 2.6.6 15) |
| 4.3-56 | Latchman YE, Liang SC, Wu Y, Chernova T, Sobel RA, Klemm M, et al. | PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. | Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:10691-6. | 2.6.6 19) |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|---------------------------------|---------------|
| 4.3-57 | Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. | Immunological studies on PD-1-deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. | Int Immunol 1998;10:1563-72. | 2.6.6 20) |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

| CTD No.- 資料番号 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|------------------|----------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | — | — | 社内資料 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|---|----|--|--|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | ■ | MPDL.005 ELISA for Measuring MPDL3280A (Anti-PD-L1) in Human Matrix | ■年■月■日 ■年■月■日 - ■年■月■日 ■年■月■日 - ■年■月■日 | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.1.4-2 | ■ | ELISA for Detecting Anti-Therapeutic Antibodies to MPDL3280A (Anti-PD-L1) | ■年■月■日 - ■年■月■日 ■年■月■日 - ■年■月■日 ■年■月■日 - ■年■月■日 | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.1.4-3 | ■ | MPDL.007 ELISA for Detecting Neutralizing Anti-Therapeutic Antibodies to MPDL3280A in Human Matrix | ■年■月■日 - ■年■月■日 | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|---------------------------------|------------|--|--|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.2-1 | ■■■■■■■■■■ | A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of MPDL3280A Administered Intravenously as A Single Agent to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies | First Patient Enrolled: ■■■ Jun 2011 Clinical Data Cutoff: 2 Dec 2014 | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.3.2-2 | ■■■■■■ | MPDL3280A の進行固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験 | 2013年■■月■■日 - 2014年11月15日 (データカット オフ) | 国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|------------------------------|----|--|--|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.5-1 | | Pharmacokinetics of Atezolizumab (PD-L1 inhibitor) Administered as a Single Agent in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Hematologic Malignancies (Based on Studies PCD4989g and JO28944) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.3.5-2 | | Pharmacokinetics of Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Based on Study GO28754, Study GO28625, Study GO28753) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.3.5-3 | | Pharmacokinetics of Atezolizumab (PD-L1 inhibitor) as Single Agent in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure- OAK Phase 3 Study | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | | A Phase III, open-label multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after failure with platinum-containing chemotherapy (OAK) | First patient randomized: 11 March 2014 Last patient randomized: 29 April 2015 Data cut-off: 7 July 2016 | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|------------------|-----------|--|--|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.5.1-2 | ■ | A Phase II, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of MPDL3280A (anti-PD-L1 antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer after platinum failure | First patient randomized: 5 August 2013 Last patient randomized: 31 March 2014 Data cut-off included in this CSR: - Primary analysis: 8 May 2015 - Third interim analysis: ■ | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.5.1-3 | ■ | Statistical Analysis Report -プラチナ製剤併用化学療法歴を有する非小細胞肺癌患者を対象に、ATEZOLIZUMAB（抗PD-L1抗体）の有効性及び安全性をドセタキセルと比較する，第III相多施設共同非盲検ランダム化試験 | same as OAK | 国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.5.1-4 | Genentech | SUPPLEMENTAL RESULTS REPORT FOR STUDY GO28753 | Data Cutoff Date: ■ | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | ■ | A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of MPDL3280A in Patients with PD-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer | First Patient Enrolled: ■ January 2014 Last Patient Enrolled: ■ Data cut-off: 28 May 2015 | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|----------------------------|-----------------------------------|---|--|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.5.2-2 | ██████████ (Biostatistics TAH) | A Phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer | First Patient Screened: ██████ May 2013 Last Patient Enrolled: ██████████ Data cut-off for analysis: 7 Jan 2015 | 海外 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | ██████████ | Integrated Statistical Analysis Report Atezolizumab (PD-L1) NSCLC 2 nd Line | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.5.3-2 | ██████████ | Concentration-QTc Analysis for Atezolizumab Based on Data from Study PCD4989g (GO27831) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.5.3-3 | ██████████ | Exposure-Response Analysis of Atezolizumab Single Agent in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.5.3-4 | ██████████ | Exposure Response of Atezolizumab (PD-L1 inhibitor) as Single Agent in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure- OAK Phase 3 Study | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.5.3-5 | ██████████ | 薬物動態解析報告書（CTD統合解析） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.5.3-6 | ██████████ | 薬物動態解析報告書（CTD用解析： OAK試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|-----------------------|-----------|--|------|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.5.3-7 | Genentech | ASSESSMENT OF DELAYED ADVERSE EVENT RECORDS FROM POPLAR AND BIRCH PRIMARY ANALYSES | — | 海外 | 社内資料 | 参考 | — |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | |
| 5.3.7.1 症例一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.1-1 | — | 症例一覧表 (PCD4989g) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.1-2 | — | 症例一覧表 (JO28944) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.1-3 | — | 症例一覧表 (GO28625) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.2 患者ごとの有害事象一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.2-1 | — | 有害事象一覧表 (PCD4989g) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.2-2 | — | 有害事象一覧表 (JO28944) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.2-3 | — | 有害事象一覧表 (GO28915) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|----------------------------|----|-----------------------|------|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.7.2-4 | — | 有害事象一覧表 (GO28753) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.2-5 | — | 有害事象一覧表 (GO28754) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.2-6 | — | 有害事象一覧表 (GO28625) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3 重篤な有害事象症一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.3-1 | — | 重篤な有害事象一覧表 (PCD4989g) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3-2 | — | 重篤な有害事象一覧表 (JO28944) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3-3 | — | 重篤な有害事象一覧表 (GO28915) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3-4 | — | 重篤な有害事象一覧表 (GO28753) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3-5 | — | 重篤な有害事象一覧表 (GO28754) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.3-6 | — | 重篤な有害事象一覧表 (GO28625) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.4 臨床検査値異常一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.4-1 | — | 臨床検査値異常一覧表 (PCD4989g) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.4-2 | — | 臨床検査値異常一覧表 (JO28944) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 | 申請電子 データ有無 |
|-------------------------|----|----------------------|------|-----------------|---------|-------------|---------------|
| 5.3.7.4-3 | — | 臨床検査値異常一覧表 (GO28915) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.4-4 | — | 臨床検査値異常一覧表 (GO28753) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.4-5 | — | 臨床検査値異常一覧表 (GO28754) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.4-6 | — | 臨床検査値異常一覧表 (GO28625) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5 臨床検査値変動図 | | | | | | | |
| 5.3.7.5-1 | — | 臨床検査値変動図 (PCD4989g) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5-2 | — | 臨床検査値変動図 (JO28944) | — | 国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5-3 | — | 臨床検査値変動図 (GO28915) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5-4 | — | 臨床検査値変動図 (GO28753) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5-5 | — | 臨床検査値変動図 (GO28754) | — | 海外及び国内 | 社内資料 | 評価 | — |
| 5.3.7.5-6 | — | 臨床検査値変動図 (GO28625) | — | 海外 | 社内資料 | 評価 | — |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|--|---|---------------|
| 5.4-1 (添付せず) | International Agency for Research on Cancer. | GLOBOCAN 2012 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. | http://globocan.iarc.fr/ | 2.5 1) |
| 5.4-2 (添付せず) | 国立がん研究センターがん対策情報センター. | 2015年のがん統計予測. | http://ganjoho.jp/ | 2.5 2) |
| 5.4-3 | 下里幸雄. | WHO肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類第三版の解説:肺上皮性腫瘍について. | 肺癌 2000;40(1):1-10. | 2.5 3) |
| 5.4-4 | Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. | Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. | Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-39. | 2.5 4) |
| 5.4-5 | Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K et al. | Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. | J Thorac Oncol. 2010 Sep;5(9):1369-75. | 2.5 5) |
| 5.4-6 (添付せず) | 日本肺癌学会. | EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版 | 金原出版 | 2.5 6) |
| 5.4-7 | National Comprehensive Cancer Network. | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines [®]) Non-Small Cell Lung Cancer. | Version 3 2017. | 2.5 7) |
| 5.4-8 | Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. | Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. | J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-103. | 2.5 8) |
| 5.4-9 | Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. | Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. | J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62. | 2.5 9) |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|--------------------------------------|---------------|
| 5.4-10 | Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. | Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. | J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97. | 2.5 10) |
| 5.4-11 | Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, Novello S, Ozguroglu M, Goksel T, et al | Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer: a randomized, controlled Phase III trial. | J Clin Oncol. 2012;30:3640-7. | 2.5 11) |
| 5.4-12 | Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. | Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. | Lancet. 2014;384(9944):665-73. | 2.5 12) |
| 5.4-13 | Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. | Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). | J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8. | 2.5 13) |
| 5.4-14 | Igawa S, Ryuge S, Wada M, Otani S, Maki S, Takakura A, et al. | Pemetrexed for previously treated patients with non-small cell lung cancer and differences in efficacy according to thymidylate synthase expression. | Chemotherapy. 2012;58(4):313-20 | 2.5 14) |
| 5.4-15 | Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. | Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer | N Engl J Med. 2015;373(2):123-35. | 2.5 15) |
| 5.4-16 | Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. | Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. | N Engl J Med. 2015; 373(17):1627-39. | 2.5 16) |
| 5.4-17 | Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. | Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. | Lancet. 2016;387(10027):1540-50. | 2.5 17) |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|---|--------------------------------|
| 5.4-18 | Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. | Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. | Cancer Immunol Immunother. 2005;54(4):307-14. | 2.5 18) 2.4 1) 2.6.1 11) |
| 5.4-19 | Blank C, Mackensen A. | Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. | Cancer Immunol Immunother. 2007;56(5):739-45. | 2.5 19) 2.4 3) 2.6.1 13) |
| 5.4-20 | Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. | Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. | Nat Med. 2002;8(8):793-800. | 2.5 20) 2.6.2 4) |
| 5.4-21 | Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. | Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. | Cancer Res. 2006;66(7):3381-5. | 2.5 21) 2.6.1 8) |
| 5.4-22 | Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. | Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. | Cancer. 2010;116(7):1757-66. | 2.5 22) 2.6.1 10) |
| 5.4-23 | Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. | High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. | Med Oncol. 2011;28(3):682-8. | 2.5 23) |
| 5.4-24 | Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. | Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. | Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(9):3360-5. | 2.5 24) 2.6.1 9) |
| 5.4-25 | Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. | Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. | Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(19):12293-7. | 2.5 25) 2.6.1 14) |
| 5.4-26 | Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. | B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. | Cancer Res. 2003;63(19):6501-5. | 2.5 26) 2.6.1 15) |

提出すべき資料がない項目リスト

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| 第3部 (モジュール3) | 品質に関する文書 |
| 3.2.P.4.2 | 試験方法 (分析方法) |
| 3.2.P.4.3 | 試験方法 (分析方法) のバリデーション |
| 3.2.P.4.4 | 規格及び試験方法の妥当性 |
| 3.2.R | 各極の要求資料 |
| 3.3 | 参考文献 |
| 第4部 (モジュール4) | 非臨床試験報告書 |
| 4.2.1.4 | 薬力学的薬物相互作用試験 |
| 4.2.2.4 | 代謝 |
| 4.2.2.5 | 排泄 |
| 4.2.2.6 | 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床) |
| 4.2.3.1 | 単回投与毒性試験 |
| 4.2.3.3 | 遺伝毒性試験 |
| 4.2.3.4 | がん原性試験 |
| 4.2.3.5 | 生殖発生毒性試験 |
| 4.2.3.6 | 局所刺激性試験 |
| 4.2.3.7.1 | 抗原性試験 |
| 4.2.3.7.2 | 免疫毒性試験 |
| 4.2.3.7.3 | 毒性発現の機序に関する試験 |
| 4.2.3.7.4 | 依存性試験 |
| 4.2.3.7.5 | 代謝物の毒性試験 |
| 4.2.3.7.6 | 不純物の毒性試験 |
| 第5部 (モジュール5) | 臨床試験報告書 |
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 |
| 5.3.1.2 | 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 |
| 5.3.1.3 | <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 |
| 5.3.2 | ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 |
| 5.3.3.1 | 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 |
| 5.3.3.3 | 内因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.3.4 | 外因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.4 | 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 |
| 5.3.5.4 | その他の臨床試験報告書 |
| 5.3.6 | 市販後の使用経験に関する報告書 |