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2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

中外製薬株式会社

目次

頁

2.2 緒言 3

2.2 緒言

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）は，米国の Genentech, Inc.社（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として開発されている。

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。抗腫瘍免疫におい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)]。本剤は PD-L1との結合性を示し，PD-L1/PD-1又は PD-L1/B7-1経路を阻害する活性を有する。また，本剤のキメラ抗体を用いた非臨床薬理試験の結果，種々の移植モデルにおいて抗腫瘍効果を持つことが認められている。

Genentech 社は，2011年6月より悪性腫瘍を対象とした第 I 相臨床試験（PCD4989g 試験）を開始した。PCD4989g 試験の非小細胞肺癌コホートにて，本剤の初期有効性が確認されたことから，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下，Roche 社）及び Genentech 社は，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（GO28625試験，FIR 試験），国際共同第 II 相臨床試験（GO28754試験，BIRCH 試験）及び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（GO28753試験，POPLAR 試験）を実施した。FIR 試験，BIRCH 試験及び POPLAR 試験の結果より，PD-L1陽性を含む局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対する有効性が示唆された。また，BIRCH 試験に並行して Roche/Genentech 社は，国際共同第 III 相臨床試験（GO28915試験，OAK 試験）を開始した。国内での開発は，2013年8月より，国内第 I 相臨床試験（JO28944試験）を開始し，その後，BIRCH 試験及び OAK 試験に参画した。

OAK 試験では，主要評価項目として，PD-L1発現を問わない全患者集団（ITT 集団）及び PD-L1発現が腫瘍細胞で1%以上若しくは腫瘍浸潤免疫細胞で1%以上の患者集団（TC1/2/3又は IC1/2/3集団）で，対照群であるドセタキセル群に対する本剤群の全生存期間（OS：Overall Survival）を評価した。その結果，両集団ともに，ドセタキセル群に対して，本剤群で OS の統計学的有意な延長を示した（ITT 集団：HR = 0.73，p = 0.0003，TC1/2/3又は IC1/2/3集団：HR = 0.74，p = 0.0102）。また，安全性においても，本剤の良好な忍容性が確認された。日本人における有効性は，OAK 試験全体の成績と同様であり，日本人においても OS の延長が期待できる。また，OAK 試験の日本人集団でも本剤は忍容であった。

米国では，本剤は OAK 試験を pivotal data として，2016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する治療薬として承認された。欧州では，Roche 社が非小細胞肺癌に対する承認申請を2016年4月に行っており，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。

局所進行・再発の非小細胞肺癌は，生命に重大な影響を及ぼす致死的な疾患であり，治療成績は依然として十分ではなく，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。本剤は，局所進行・再発の非小細胞肺癌の予後改善に大きく貢献し，また，良好な安全性が期待できる有用性の高い治療薬であると考えられる。よって，下記内容にて本剤の製造販売承認申請を行う。

申請品目	テセントリク点滴静注1200 mg
申請区分	（1）新有効成分含有医薬品
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。

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(5):739-45.