

## 審査報告書

平成 30 年 11 月 12 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] テセントリク点滴静注 1,200 mg  
[一 般 名] アテゾリズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 中外製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 3 月 30 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（20.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] 優先審査（平成 30 年 7 月 3 日薬生薬審発 0703 第 9 号）  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（変更なし）

### [用法及び用量]

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合  
カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。  
なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 27 日

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

## 申請品目

[販 売 名]	テセントリク点滴静注 1,200 mg
[一 般 名]	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20.0 mL) 中にアテゾリズマブ (遺伝子組換え) 1,200 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (変更なし)

[申請時の用法・用量]	<u>化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。 なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>
-------------	--

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合  
通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

(下線部追加)

[目 次]	
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は、2018 年 1 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として本薬の単独投与の用法・用量が承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る臨床開発として、スイス Roche 社及び米国 Genentech 社により、当該患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (IMpower150 試験) が 2015 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、IMpower150 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 3 月及び 2018 年 2 月に化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2018 年 8 月時点において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて 1 カ国で承認されている。

本邦においては、IMpower150 試験への患者の組入れが 2015 年 9 月から開始された。

今般、IMpower150 試験を主要な試験成績として、NSCLC に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として IMpower150 試験成績が提出されており、当該成績に基づき、申請者は本薬と BV、CBDCA 及び PTX との間に薬物動態学的相互作用は認められていない旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明を了承し、また、本薬の薬物動態の国内外差等に関する申請者の説明は初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国際共同	IMpower 150 試験	Ⅲ	化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	1,202 ①402 ②400 ③400	① 本薬/CBDCA/PTX を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬を Q3W で静脈内投与 ② 本薬/CBDCA/PTX/BV を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬及び BV を Q3W で静脈内投与 ③ CBDCA/PTX/BV を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、BV を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK

\* : 3 週間を 1 サイクルとして、本薬は 1,200 mg、CBDCA は AUC 6 mg・min/mL 相当量、PTX は 200 mg/m<sup>2</sup> 及び BV は 15 mg/m<sup>2</sup> をそれぞれ静脈内投与

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-3 : IMpower150 試験<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 1 月 22 日] >)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者<sup>1)</sup> (目標症例数 : 1,200 例) を対象に、本薬/CBDCA/PTX (A 群) 又は本薬/CBDCA/PTX/BV (B 群) と CBDCA/PTX/BV (C 群) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、240 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

A 群 : CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量と PTX 200 mg/m<sup>2</sup><sup>2)</sup> との併用で、本薬 1,200 mg を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与する。

<sup>1)</sup> EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者は、EGFR 又は ALK 阻害剤による治療後に増悪又は不耐である患者が組み入れられた。

<sup>2)</sup> 非アジア人患者に比べ、アジア人患者において血液毒性の発現率が高かったことから、アジア人患者における PTX の開始用量は 175 mg/m<sup>2</sup>に変更された (治験実施計画書改訂第 6 版 ( 年 月 日付け) )。

B 群：CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量、PTX 200 mg/m<sup>2</sup><sup>2)</sup> 及び BV 15 mg/kg との併用で、本薬 1,200 mg を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与する。

C 群：CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量、PTX 200 mg/m<sup>2</sup><sup>2)</sup> 及び BV 15 mg/kg を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与する。

本試験に登録され無作為化された 1,202 例（A 群 402 例、B 群 400 例、C 群 400 例）全例が ITT 集団とされ（うち、日本人患者は A 群 32 例、B 群 37 例、C 群 24 例）、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 15 例を除く 1,187 例<sup>3)</sup>（A 群 400 例、B 群 393 例、C 群 394 例）が安全性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は A 群 32 例、B 群 36 例、C 群 24 例）。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では治験責任医師判定による RECIST ver.1.1 に基づく PFS が設定され、ITT 集団及び PD-L1 陽性<sup>4)</sup> の患者集団で主要解析を実施することとされた。しかしながら、POPLAR 試験<sup>5)</sup> の結果（Lancet 2016; 387: 1837-46）等から、PFS だけでは免疫チェックポイント阻害剤の有効性を適切に評価できない可能性が示唆されたことから、主要評価項目に OS が追加された（治験実施計画書第 5 版（■■■年■月■日付け））。その後、POPLAR 試験<sup>5)</sup> 及び OAK 試験<sup>6)</sup> の結果、本薬の有効性は腫瘍における PD-L1 の発現よりも T-effector 遺伝子シグネチャー<sup>7)</sup> と関連する旨の報告（Lancet 2016; 387: 1837-46）、OAK 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の患者集団において DOC 群に対して本薬群で OS の延長が認められなかった旨の報告（Lancet 2017; 389: 255-65）等に基づき、主要評価項目は、①治験責任医師判定による RECIST ver.1.1 に基づく PFS 及び②OS とされ、主要解析は、①については Teff-high-WT 集団及び ITT-WT 集団、②については ITT-WT 集団でそれぞれ実施することに変更された（治験実施計画書第 6 版 ■■■年■月■日付け）。上記の変更に伴い、PFS の主要解析は ITT-WT 集団において B 群と C 群を併せて約 516 件のイベント数が観察された時点、OS の解析は ITT-WT 集団において B 群と C 群を併せて約 507 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。

OS について、2 回の間解解析が計画され、1 回目は PFS の主要解析時点、2 回目は 1 回目の中間解析時点のイベント数が B 群と C 群を併せて 370 件よりも大幅に少ない場合に、約 370 件のイベント数が観察された時点で実施することとされた。また、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた<sup>8)</sup>。

本試験の主要評価項目に関する検定手順及び有意水準の割当てについては、試験全体の第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御するために図 1 のとおりとされ、最初に B 群と C 群の比較を行い、ITT-WT 集団での OS の差が統計学的に有意であった場合にのみ、A 群と C 群の比較を行うこととされた。

<sup>3)</sup> B 群に割り付けられたものの、BV が投与されなかった 1 例は A 群として取り扱われた。

<sup>4)</sup> TC 3 又は IC 2/3 の場合に PD-L1 陽性とされた。

<sup>5)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と DOC の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 II 相試験。

<sup>6)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と DOC の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験。

<sup>7)</sup> 免疫に関与すると考えられている PD-L1、CXCL9 及び IFN- $\gamma$  の腫瘍組織中の mRNA の発現量に基づき定義される指標であり、当該指標の値に応じて患者集団が分類される。

<sup>8)</sup> 1 回目の中間解析時点で OS イベントが B 群及び C 群併せて 370 件よりも大幅に少ない場合は、1 回目の中間解析における有意水準は 0.0001（両側）を利用することとされた。

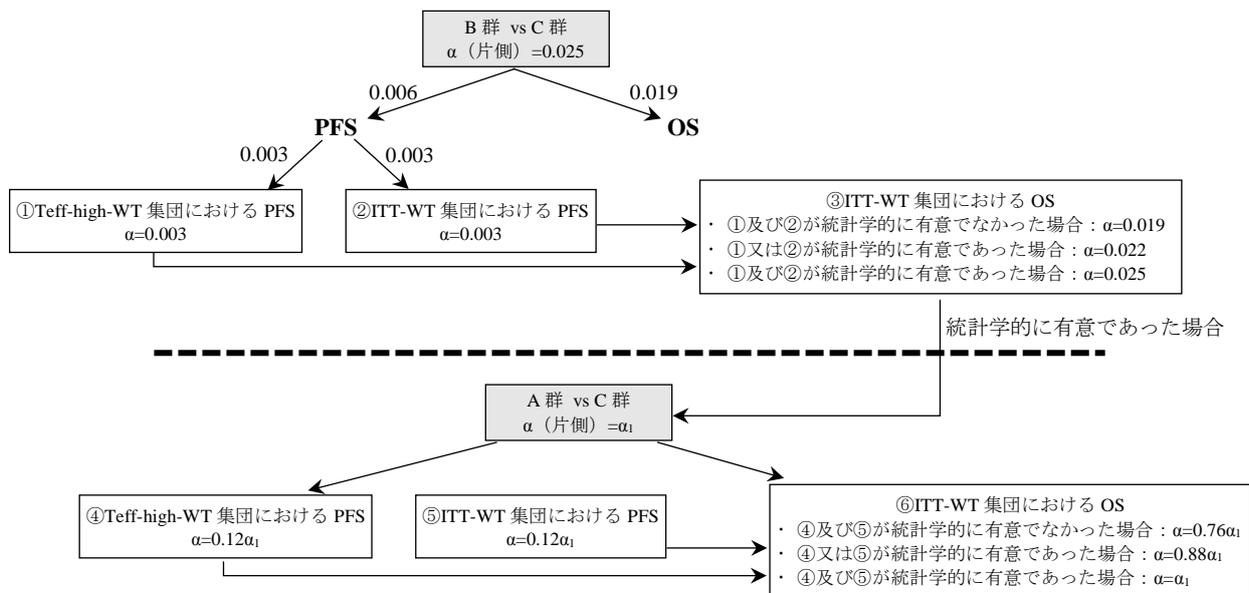


図1 PFS及びOSの検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性の主要解析について、主要評価項目の一つとされた PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、① Teff-high-WT 集団及び②ITT-WT 集団でそれぞれ①表 2 と図 2 及び②表 3 と図 3 のとおりであり、両集団において、C 群に対して B 群で統計学的に有意な延長が認められた（2017 年 9 月 15 日データカットオフ）。

表 2 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、Teff-high-WT 集団、2017 年 9 月 15 日データカットオフ）

	A 群	B 群	C 群
例数	161	155	129
イベント数 (%)	116 (72.0)	97 (62.6)	103 (79.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.3 [5.6, 7.8]	11.3 [9.1, 13.0]	6.8 [5.9, 7.4]
ハザード比 [95%CI] *1	0.839 [0.639, 1.101]	0.505 [0.377, 0.675]	—
p 値 (両側) *2	0.2053*3	<0.0001*3	—

\*1：性別（男性、女性）及び肝転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：性別（男性、女性）、肝転移（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.006、\*3：C 群との比較

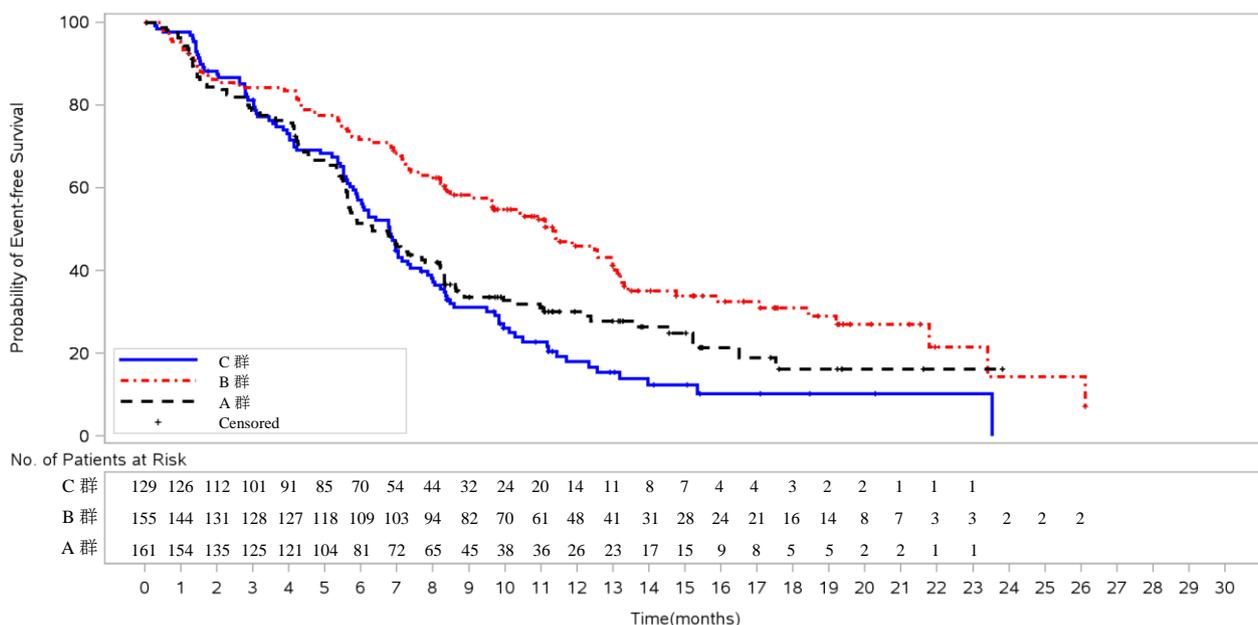


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、Teff-high-WT 集団、2017 年 9 月 15 日データカットオフ）

表3 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT-WT 集団、2017年9月15日データカットオフ）

	A 群	B 群	C 群
例数	348	356	336
イベント数 (%)	264 (75.9)	241 (67.7)	276 (82.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.3 [5.6, 7.0]	8.3 [7.7, 9.8]	6.8 [6.0, 7.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.936 [0.787, 1.112]	0.617 [0.517, 0.737]	—
p 値 (両側) *2	0.4500*3	<0.0001*3	—

\*1：性別（男性、女性）、肝転移（あり、なし）及びPD-L1 発現（TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：性別（男性、女性）、肝転移（あり、なし）、PD-L1 発現（TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.006、\*3：C 群との比較

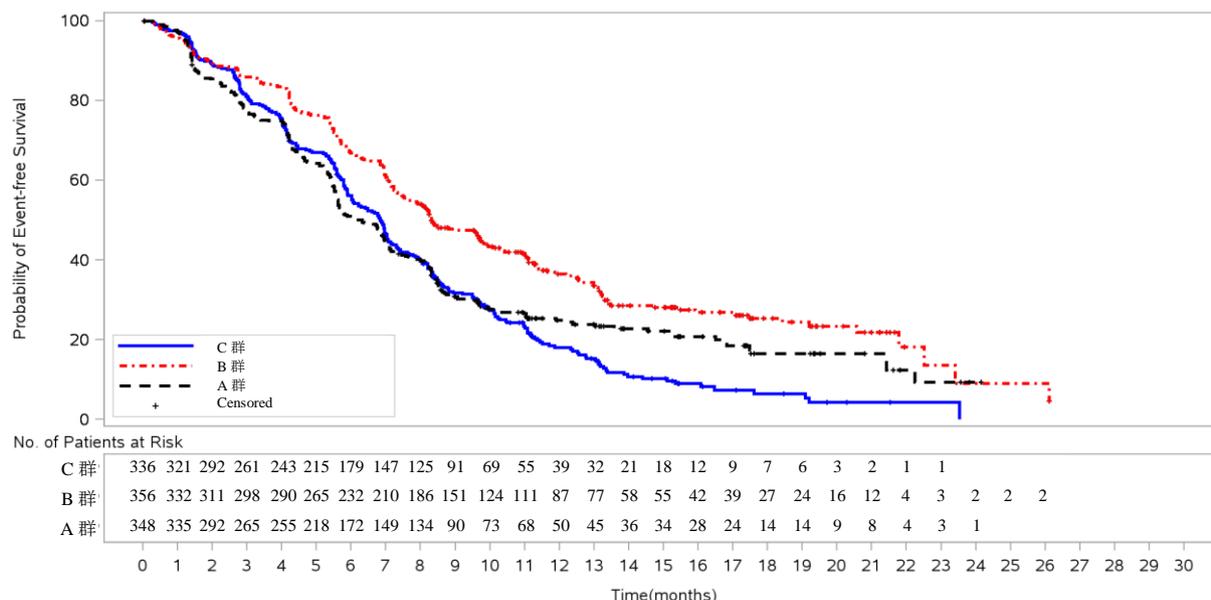


図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT-WT 集団、2017年9月15日データカットオフ）

もう一つの主要評価項目とされたOS（ITT-WT 集団）について、1回目の中間解析<sup>9)</sup>ではC群に対してB群で統計学的に有意な延長は認められず（ハザード比 [95%CI] : 0.775 [0.619, 0.970]、p 値（両側）=0.0262）（2017年9月15日データカットオフ）、2回目の中間解析ではC群に対してB群で統計学的に有意な延長が認められた（表4及び図4、2018年1月22日データカットオフ）。

表4 OSの2回目の中間解析結果（ITT-WT 集団、2018年1月22日データカットオフ）

	A 群	B 群	C 群
例数*1	349	359	337
イベント数 (%)	179 (51.3)	179 (49.9)	197 (58.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.4 [15.7, 21.3]	19.2 [17.0, 23.8]	14.7 [13.3, 16.9]
ハザード比 [95%CI] *2	0.876 [0.715, 1.075]	0.780 [0.636, 0.956]	—
p 値 (両側) *3	0.2041*4	0.0164*5	—

\*1：1回目の中間解析時（2017年9月15日データカットオフ）以降にEGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子が陽性から陰性に修正された5例はITT-WT 集団に加えられた。\*2：性別（男性、女性）、肝転移（あり、なし）及びPD-L1 発現（TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*3：性別（男性、女性）、肝転移（あり、なし）、PD-L1 発現（TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、\*4：C 群との比較、有意水準（両側）0.013、\*5：C 群との比較、有意水準（両側）0.0184

<sup>9)</sup> PFSの主要解析時（2017年9月15日データカットオフ）における、ITT-WT 集団でのOSのイベント数はB群とC群を併せて310件であり、約370件よりも大幅に少なかったため、1回目のOSの中間解析時における有意水準は両側0.0001とされた。

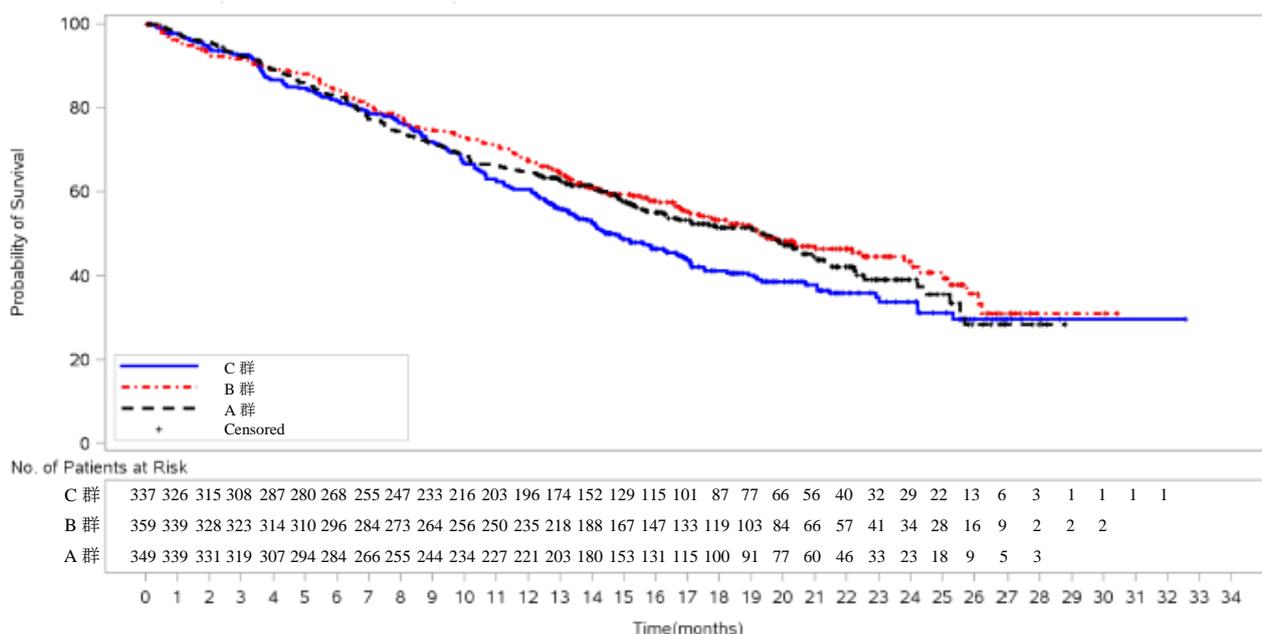


図4 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT-WT 集団、2018年1月22日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中<sup>10)</sup>の死亡は、A群で205/400例(51.3%)、B群で189/393例(48.1%)、C群で226/394例(57.4%)に認められた。疾患進行による死亡例(A群:181例、B群:153例、C群:197例)及びその他の死亡<sup>11)</sup>(A群:14例、B群:12例、C群:8例)を除く患者の有害事象による死亡<sup>12)</sup>の死因は、A群で肺炎2例、咯血、急性呼吸不全、間質性肺疾患、肺水腫、心停止、頭蓋内出血、死亡及び急性肝炎各1例、B群で発熱性好中球減少症及び咯血各3例、肺塞栓症、肺出血、心停止、脳血管発作及び死亡各2例、慢性閉塞性肺疾患、誤嚥性肺炎、肺炎、頭蓋内出血、腸管アンギナ、腸管虚血、腸閉塞及び大動脈解離各1例、C群で肺炎3例、肺塞栓症、肺出血、敗血症、腸管穿孔及び死亡各2例、咯血、気道感染、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心膜炎、脳梗塞、可逆性後白質脳症症候群及び血栓症各1例であった。このうち、A群の心停止、急性肝炎、間質性肺疾患及び急性呼吸不全各1例、B群の発熱性好中球減少症及び咯血各3例、肺出血2例、脳血管発作、大動脈解離及び腸閉塞各1例、C群の肺出血、肺塞栓症及び腸管穿孔各2例、敗血症、肺炎及び可逆性後白質脳症症候群各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった(うち、日本人患者における有害事象による死亡(A群0例、B群2例、C群0例)の死因は、肺出血及び大動脈解離各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった)。

<sup>10)</sup> 重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、治験薬の最終投与後90日間又は最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤の投与を開始するまでのいずれか早い日まで収集することとされ、それ以降は、すべての死亡並びに治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を収集することとされた。

<sup>11)</sup> 治験薬の最終投与後90日間又は最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤の投与が開始された日以降に認められた疾患進行以外の死亡のうち、治験薬との因果関係が否定された死亡をその他の死亡として収集することとされた。なお、5例(A群:3例、B群:1例、C群:1例)は治験薬の最終投与後90日間又は最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤の投与が開始された日までに死亡したが、その他の死亡として取り扱われた。

<sup>12)</sup> 治験薬の最終投与後90日間又は治験薬最終投与後に他の抗悪性腫瘍剤の投与を開始するまでのいずれか早い日までに認められた死亡、及びそれ以降に認められた治験薬との因果関係が否定されない死亡が、有害事象による死亡とされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、以下の項では、本薬の有効性及び安全性については IMpower150 試験の結果を中心に検討する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬/CBDCA/PTX/BV 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、IMpower150 試験における対照群の設定理由について、以下のように説明している。

IMpower150 試験の計画時の NCCN ガイドライン (v.1.2014) 等において、IMpower150 試験の対象患者に対して、CBDCA/PTX と比較して CBDCA/PTX/BV の有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50) 等に基づき、CBDCA/PTX/BV が推奨されていたことから、対照群として CBDCA/PTX/BV を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

IMpower150 試験において、主要評価項目の一つとして ITT-WT 集団における OS が設定され、C 群に対する B 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。一方、IMpower150 試験の主要評価項目とされた Teff-high-WT 集団及び ITT-WT 集団における PFS、並びに ITT-WT 集団における 2 回目の中間解析時点の OS のいずれにおいても、C 群に対する A 群の優越性が示されなかった (7.1.1.1 参照)。

また、IMpower150 試験の日本人患者集団における、ITT-WT 集団の OS の 2 回目の中間解析の結果及び Kaplan Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 5 のとおりであった。

表 5 日本人患者集団における OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT-WT 集団、2018 年 1 月 22 日データカットオフ)

	B 群	C 群
例数	32	14
イベント数 (%)	19 (59.4)	6 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.8 [14.1, 24.2]	NE [13.2, NE]
ハザード比*1 [95%CI]		1.311 [0.498, 3.446]
p 値 (両側) *2		0.5823

\*1: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

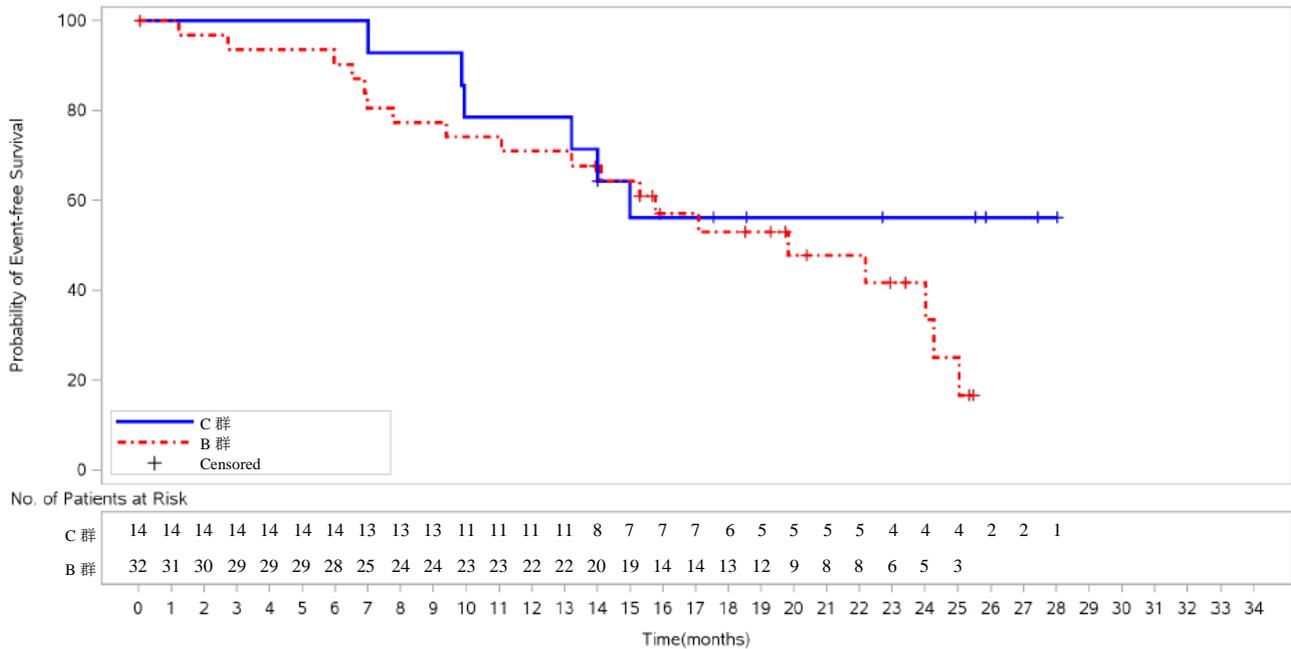


図5 日本人患者集団におけるOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT-WT 集団、2018年1月22日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、IMpower150試験の主要評価項目の一つとしてOSが設定されたことは適切であったと考える。

また、下記の理由等から、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く進行・再発のNSCLC患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV投与の有効性は示されたと判断した。

- IMpower150試験において、主要評価項目の一つとされたITT-WT集団におけるOSについて、C群に対するB群の優越性が示されたこと。
- IMpower150試験における日本人の患者数及びイベント数は限られていることから、当該結果のみに基づき日本人患者における本薬/CBDCA/PTX/BV投与の有効性を結論付けることは困難であると考えられるものの、上記の結果に加え、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬/CBDCA/PTX/BV投与の有効性は期待できると考えること。
  - 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成29年10月23日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」参照）。
  - 扁平上皮癌を除く化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCの診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV投与時に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に対する承認審査時に注意が必要とされた事象（消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、

副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病（特に1型糖尿病）、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症及び重症筋無力症）（「平成29年10月23日付け審査報告書 テセントリク点滴静注1,200mg」参照）に加え、発熱性好中球減少症であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、IMpower150試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて以下のとおり説明している。

IMpower150試験における、安全性の概要は表6のとおりであった。

表6 安全性の概要（IMpower150試験）

	例数 (%)		
	A 群 400 例	B 群 393 例	C 群 394 例
全有害事象	391 (97.8)	386 (98.2)	390 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	240 (60.0)	274 (69.7)	251 (63.7)
死亡に至った有害事象	10 (2.5)	24 (6.1)	21 (5.3)
重篤な有害事象	157 (39.3)	174 (44.3)	135 (34.3)
投与中止に至った有害事象			
本薬	34 (8.5)	59 (15.0)	—
CBDCA、PTX 又は BV	36 (9.0)	124 (31.6)	98 (24.9)
休薬に至った有害事象			
本薬	164 (41.0)	188 (47.8)	—
CBDCA、PTX 又は BV	95 (23.8)	200 (50.9)	140 (35.5)
減量に至った有害事象*			
CBDCA 又は PTX	65 (16.3)	95 (24.2)	74 (18.8)

—：該当無し、\*：本薬及びBVの減量基準は設定されなかった。

IMpower150試験において、C群と比較してA群又はB群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、悪心（A群：128例（32.0%）、B群：154例（39.2%）、C群：125例（31.7%）、以下、同順）、疲労（105例（26.3%）、130例（33.1%）、107例（27.2%））、下痢（79例（19.8%）、126例（32.1%）、97例（24.6%））、便秘（99例（24.8%）、117例（29.8%）、92例（23.4%））、貧血（144例（36.0%）、115例（29.3%）、107例（27.2%））、食欲減退（95例（23.8%）、113例（28.8%）、83例（21.1%））、末梢性ニューロパチー（103例（25.8%）、93例（23.7%）、68例（17.3%））、発熱（53例（13.3%）、73例（18.6%）、34例（8.6%））、発疹（71例（17.8%）、65例（16.5%）、26例（6.6%））、呼吸困難（86例（21.5%）、53例（13.5%）、62例（15.7%））、低マグネシウム血症（35例（8.8%）、51例（13.0%）、23例（5.8%））、口内炎（23例（5.8%）、51例（13.0%）、25例（6.3%））、そう痒症（44例（11.0%）、50例（12.7%）、24例（6.1%））、甲状腺機能低下症（30例（7.5%）、45例（11.5%）、11例（2.8%））及び低カリウム血症（23例（5.8%）、37例（9.4%）、16例（4.1%））であった。C群と比較してA群又はB群で発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球減少症（36例（9.0%）、55例（14.0%）、47例（11.9%））、発熱性好中球減少症（25例（6.3%）、38例（9.7%）、26例（6.6%））、好中球数減少（23例（5.8%）、34例（8.7%）、25例（6.3%））、貧血（40例（10.0%）、

28例(7.1%)、26例(6.6%)、血小板数減少(7例(1.8%)、20例(5.1%)、9例(2.3%))、下痢(9例(2.3%)、18例(4.6%)、2例(0.5%))、低ナトリウム血症(5例(1.3%)、16例(4.1%)、6例(1.5%))、食欲減退(3例(0.8%)、14例(3.6%)、3例(0.8%))及び低カリウム血症(4例(1.0%)、12例(3.1%)、3例(0.8%))であった。C群と比較してA群又はB群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(13例(3.3%)、27例(6.9%)、17例(4.3%))及び肺臓炎(8例(2.0%)、7例(1.8%)、0例)であった。A群又はB群で発現率が2%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症(A群:22例(5.5%)、B群:26例(6.6%)、以下、同順)、血小板数減少(16例(4.0%)、21例(5.3%))、血小板減少症(24例(6.0%)、17例(4.3%))、下痢(6例(1.5%)、16例(4.1%))、好中球減少(8例(2.0%)、13例(3.3%))、甲状腺機能低下症(1例(0.3%)、10例(2.5%))、疲労(3例(0.8%)、9例(2.3%))、無力症(3例(0.8%)、9例(2.3%))、貧血(9例(2.3%)、8例(2.0%))及び肺炎(9例(2.3%)、8例(2.0%))であった。C群と比較してA群又はB群で発現率が2%以上高かった本薬以外の治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少(A群:14例(3.5%)、B群:23例(5.9%)、C群:15例(3.8%)、以下、同順)、下痢(2例(0.5%)、13例(3.3%)、2例(0.5%))、疲労(1例(0.3%)、11例(2.8%)、0例)、肺炎(3例(0.8%)、10例(2.5%)、2例(0.5%))及び甲状腺機能低下症(0例、8例(2.0%)、0例)であった。C群と比較してA群又はB群で発現率が2%以上高かった本薬以外の治験薬の減量に至った有害事象は、体重減少(4例(1.0%)、18例(4.6%)、9例(2.3%))及び発熱性好中球減少症(9例(2.3%)、15例(3.8%)、6例(1.5%))であった。C群と比較してA群又はB群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本申請用法・用量と既承認の用法・用量の間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

OAK<sup>6)</sup>試験の本薬群及びIMpower150試験の本薬投与群(A群及びB群)において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は表7のとおりであった。

表7 安全性の概要 (IMpower150試験及びOAK試験)

	例数 (%)		
	IMpower150試験		OAK試験
	A群 400例	B群 393例	本薬群 609例
全有害事象	391 (97.8)	386 (98.2)	573 (94.1)
Grade 3以上の有害事象	240 (60.0)	274 (69.7)	237 (38.9)
死亡に至った有害事象	10 (2.5)	24 (6.1)	10 (1.6)
重篤な有害事象	157 (39.3)	174 (44.3)	194 (31.9)
本薬の投与中止に至った有害事象	34 (8.5)	59 (15.0)	46 (7.6)
本薬の休薬に至った有害事象	164 (41.0)	188 (47.8)	151 (24.8)

OAK試験の本薬群と比較してIMpower150試験のA群又はB群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象(IMpower150試験のA群、IMpower150試験のB群、OAK試験の本薬群、以下、同順)は、脱毛症(179例(44.8%)、187例(47.6%)、3例(0.5%))、悪心(128例(32.0%)、154例(39.2%)、108例(17.7%))、下痢(79例(19.8%)、126例(32.1%)、94例(15.4%))、便秘(99例(24.8%)、117例(29.8%)、107例(17.6%))、貧血(144例(36.0%)、115例(29.3%)、70例(11.5%))、関節痛(86例(21.5%)、103例(26.2%)、73例(12.0%))、高血圧(14例(3.5%)、99例(25.2%)、15例(2.5%))、末梢性ニューロパチー(103例(25.8%)、93例(23.7%)、24例(3.9%))、好中球

減少症（61例（15.3%）、73例（18.6%）、10例（1.6%））、鼻出血（15例（3.8%）、66例（16.8%）、11例（1.8%））、筋肉痛（63例（15.8%）、65例（16.5%）、39例（6.4%））、末梢性感覚ニューロパチー（58例（14.5%）、65例（16.5%）、6例（1.0%））、タンパク尿（7例（1.8%）、63例（16.0%）、3例（0.5%））、血小板数減少（40例（10.0%）、55例（14.0%）、10例（1.6%））、血小板減少症（49例（12.3%）、53例（13.5%）、8例（1.3%））、好中球数減少（33例（8.3%）、48例（12.2%）、2例（0.3%））及び発熱性好中球減少症（29例（7.3%）、40例（10.2%）、1例（0.2%））であった。同様にA群又はB群で発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球減少症（36例（9.0%）、55例（14.0%）、3例（0.5%））、発熱性好中球減少症（25例（6.3%）、38例（9.7%）、1例（0.2%））、高血圧（5例（1.3%）、36例（9.2%）、5例（0.8%））、好中球数減少（23例（5.8%）、34例（8.7%）、1例（0.2%））、貧血（40例（10.0%）、28例（7.1%）、14例（2.3%））、肺炎（16例（4.0%）、22例（5.6%）、21例（3.4%））、血小板数減少（7例（1.8%）、20例（5.1%）、0例）、下痢（9例（2.3%）、18例（4.6%）、4例（0.7%））、血小板減少症（14例（3.5%）、17例（4.3%）、1例（0.2%））、低ナトリウム血症（5例（1.3%）、16例（4.1%）、11例（1.8%））、悪心（2例（0.5%）、16例（4.1%）、4例（0.7%））、白血球数減少（8例（2.0%）、13例（3.3%）、0例）、食欲減退（3例（0.8%）、14例（3.6%）、2例（0.3%））、タンパク尿（0例、13例（3.3%）、0例）及び低カリウム血症（4例（1.0%）、12例（3.1%）、4例（0.7%））であった。同様にA群又はB群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（13例（3.3%）、27例（6.9%）、0例）、肺炎（17例（4.3%）、24例（6.1%）、20例（3.3%））及び下痢（8例（2.0%）、10例（2.5%）、1例（0.2%））であった。同様にA群又はB群で発現率が2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（22例（5.5%）、26例（6.6%）、1例（0.2%））、血小板減少症（24例（6.0%）、17例（4.3%）、3例（0.5%））、血小板数減少（16例（4.0%）、21例（5.3%）、1例（0.2%））、下痢（6例（1.5%）、16例（4.1%）、5例（0.8%））及び好中球数減少（8例（2.0%）、13例（3.3%）、1例（0.2%））であった。なお、OAK試験の本薬群と比較してIMpower150試験のA群又はB群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、OAK試験の本薬群では認められず、IMpower150試験のA群又はB群において新たに認められ、A群又はB群で2%以上に認められた全Gradeの有害事象は、多発ニューロパチー（A群：9例（2.3%）、B群：11例（2.8%）、以下、同順）、神経毒性（11例（2.8%）、6例（1.5%））及び高コレステロール血症（8例（2.0%）、8例（2.0%））であった。

以上より、既承認の用法・用量では認められず、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬をCBDCA/PTX/BV又はCBDCA/PTXと併用投与した際に新たに認められた有害事象、発現率の高かった有害事象があったものの、いずれも本薬、CBDCA、PTX又はBVで既知の事象であり、既承認用法・用量と本申請用法・用量との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV投与は忍容可能と判断した。

- IMpower150 試験において、認められた有害事象は、いずれも本薬、CBDCA、PTX 又は BV で既知の事象であったこと。
- IMpower150 試験において C 群と比較して B 群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、当該事象は概ね Grade 2 以下であったこと。
- OAK 試験の本薬群と比較して、IMpower150 試験の本薬投与群（A 群及び B 群）で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象の多くは CBDCA、PTX 又は BV において既知の事象であり、これらの薬剤と本薬の併用による新たな安全性の懸念は認められていないこと。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

IMpower150 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (IMpower150 試験)

	例数 (%)					
	日本人患者			外国人患者		
	A 群 32 例	B 群 36 例	C 群 24 例	A 群 368 例	B 群 357 例	C 群 370 例
全有害事象	32 (100.0)	36 (100.0)	24 (100.0)	359 (97.6)	350 (98.0)	366 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	25 (78.1)	32 (88.9)	23 (95.8)	215 (58.4)	242 (67.8)	228 (61.6)
死亡に至った有害事象	0	2 (5.6)	0	10 (2.7)	22 (6.2)	21 (5.7)
重篤な有害事象	12 (37.5)	15 (41.7)	2 (8.3)	145 (39.4)	159 (44.5)	133 (35.9)
投与中止に至った有害事象						
本薬	7 (21.9)	6 (16.7)	—	27 (7.3)	53 (14.8)	—
CBDCA、PTX 又は BV	7 (21.9)	17 (47.2)	5 (20.8)	29 (7.9)	107 (30.0)	93 (25.1)
休薬に至った有害事象						
本薬	12 (37.5)	24 (66.7)	—	152 (41.3)	164 (45.9)	—
CBDCA、PTX 又は BV	7 (21.9)	23 (63.9)	13 (54.2)	100 (27.2)	181 (50.7)	139 (37.6)
減量に至った有害事象*						
CBDCA 又は PTX	10 (31.3)	14 (38.9)	9 (37.5)	55 (14.9)	81 (22.7)	65 (17.6)

—：該当無し、\*：本薬及び BV の減量基準は設定されなかった。

A 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：24 例（75.0%）、外国人患者：155 例（42.1%）、以下、同順）、便秘（19 例（59.4%）、80 例（21.7%））、関節痛（16 例（50.0%）、70 例（19.0%））、末梢性感覚ニューロパチー（16 例（50.0%）、42 例（11.4%））、好中球数減少（15 例（46.9%）、18 例（4.9%））、倦怠感（14 例（43.8%）、6 例（1.6%））、食欲減退（12 例（37.5%）、83 例（22.6%））、発疹（11 例（34.4%）、60 例（16.3%））、筋肉痛（11 例（34.4%）、52 例（14.1%））、不眠症（9 例（28.1%）、38 例（10.3%））、血小板数減少（9 例（28.1%）、31 例（8.4%））、白血球数減少（9 例（28.1%）、8 例（2.2%））、発熱（8 例（25.0%）、45 例（12.2%））、発熱性好中球減少症（7 例（21.9%）、22 例（6.0%））、口内炎（7 例（21.9%）、16 例（4.3%））、しゃっくり（5 例（15.6%）、6 例（1.6%））及び結膜炎（4 例（12.5%）、5 例（1.4%））であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（14 例（43.8%）、9 例（2.4%））、発熱性好中球減少症（7 例（21.9%）、18 例（4.9%））、白血球数減少（7 例（21.9%）、1 例（0.3%））、好中球減少症（5 例（15.6%）、31 例（8.4%））、低ナトリウム血症（3 例（9.4%）、2 例（0.5%））、多形紅斑（3 例（9.4%）、0 例）及び低カリウム血症（2 例（6.3%）、2 例（0.5%））であった。同様に日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び本薬の中止に至った有害事象は、いずれも多形紅斑（3 例（9.4%）、0 例）であった。同様に日本人患者で発現率が

5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少（3例（9.4%）、13例（3.5%））、下痢（2例（6.3%）、4例（1.1%））、倦怠感（2例（6.3%）、0例）及び食欲減退（2例（6.3%）、0例）であった。なお、A群において、日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

B群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、脱毛症（日本人患者：24例（66.7%）、外国人患者：163例（45.7%）、以下、同順）、便秘（23例（63.9%）、94例（26.3%））、末梢性感覚ニューロパチー（23例（63.9%）、42例（11.8%））、好中球数減少（22例（61.1%）、26例（7.3%））、倦怠感（20例（55.6%）、8例（2.2%））、食欲減退（17例（47.2%）、96例（26.9%））、関節痛（15例（41.7%）、88例（24.6%））、白血球数減少（15例（41.7%）、12例（3.4%））、筋肉痛（14例（38.9%）、51例（14.3%））、発熱（13例（36.1%）、60例（16.8%））、口内炎（13例（36.1%）、38例（10.6%））、発疹（12例（33.3%）、53例（14.8%））、血小板数減少（10例（27.8%）、45例（12.6%））、鼻出血（10例（27.8%）、56例（15.7%））、発熱性好中球減少症（7例（19.4%）、33例（9.2%））及びしゃっくり（5例（13.9%）、8例（2.2%））であった。同様に日本人患者で発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少（19例（52.8%）、15例（4.2%））、白血球数減少（9例（25.0%）、4例（1.1%））、発熱性好中球減少症（6例（16.7%）、32例（9.0%））、血小板数減少（5例（13.9%）、15例（4.2%））、食欲減退（3例（8.3%）、11例（3.1%））及び細菌性肺炎（2例（5.6%）、1例（0.3%））であった。同様に日本人患者で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、細菌性肺炎（2例（5.6%）、1例（0.3%））であった。同様に日本人患者で発現率が5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少（4例（11.1%）、17例（4.8%））、好中球数減少（4例（11.1%）、9例（2.5%））、甲状腺機能低下症（4例（11.1%）、6例（1.7%））及び甲状腺機能亢進症（4例（11.1%）、3例（0.8%））であった。なお、B群において、日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の中止に至った有害事象は認めなかった。

C群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、脱毛症（日本人患者：18例（75.0%）、外国人患者：162例（43.8%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（13例（54.2%）、43例（11.6%））、好中球数減少（13例（54.2%）、22例（5.9%））、食欲減退（12例（50.0%）、71例（19.2%））、鼻出血（11例（45.8%）、76例（20.5%））、関節痛（11例（45.8%）、75例（20.3%））、便秘（10例（41.7%）、82例（22.2%））、高血圧（10例（41.7%）、77例（20.8%））、白血球数減少（9例（37.5%）、12例（3.2%））、倦怠感（9例（37.5%）、3例（0.8%））、タンパク尿（8例（33.3%）、51例（13.8%））、血小板数減少（8例（33.3%）、37例（10.0%））、好中球減少症（7例（29.2%）、63例（17.0%））、筋肉痛（6例（25.0%）、48例（13.0%））、頭痛（6例（25.0%）、45例（12.2%））、しゃっくり（4例（16.7%）、5例（1.4%））及び高カリウム血症（3例（12.5%）、5例（1.4%））であった。同様に日本人患者で発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少（12例（50.0%）、13例（3.5%））、好中球減少症（6例（25.0%）、41例（11.1%））、高血圧（6例（25.0%）、27例（7.3%））、白血球数減少（4例（16.7%）、7例（1.9%））、タンパク尿（3例（12.5%）、8例（2.2%））、悪心（3例（12.5%）、6例（1.6%））及び倦怠感（2例（8.3%）、0例）であった。なお、C群において、日本人患者で発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower150 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと、血液毒性以外の有害事象は概ね Grade 2 以下であったこと並びに 7.R.3.3 の検討の結果を踏まえると、休薬、減量又は投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/CBDCA/PTX/BV 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、IMpower150 試験における本薬の安全性の結果を基に、C 群と比較して A 群又は B 群において Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高かった発熱性好中球減少症等の血液毒性に着目して検討した。

### 7.R.3.3 発熱性好中球減少症

申請者は、本薬投与による発熱性好中球減少症等の血液毒性の発現状況について、以下のように説明している。

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」、「造血障害による赤血球減少症（狭域）」及び「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する PT、並びに「貧血」、「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」の PT を集計した。

IMpower150 試験における血液毒性の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 2%以上の血液毒性の発現状況 (IMpower150 試験)

PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)					
	A 群 400 例		B 群 393 例		C 群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	211 (52.8)	112 (28.0)	230 (58.5)	145 (36.9)	210 (53.3)	125 (31.7)
貧血	144 (36.0)	40 (10.0)	115 (29.3)	28 (7.1)	107 (27.2)	26 (6.6)
好中球減少症	61 (15.3)	36 (9.0)	73 (18.6)	55 (14.0)	70 (17.8)	47 (11.9)
血小板数減少	40 (10.0)	7 (1.8)	55 (14.0)	20 (5.1)	45 (11.4)	9 (2.3)
血小板減少症	49 (12.3)	14 (3.5)	53 (13.5)	17 (4.3)	47 (11.9)	18 (4.6)
好中球数減少	33 (8.3)	23 (5.8)	48 (12.2)	34 (8.7)	35 (8.9)	25 (6.3)
発熱性好中球減少症	29 (7.3)	25 (6.3)	40 (10.2)	38 (9.7)	26 (6.6)	26 (6.6)
白血球数減少	17 (4.3)	8 (2.0)	27 (6.9)	13 (3.3)	21 (5.3)	11 (2.8)
白血球減少症	20 (5.0)	4 (1.0)	14 (3.6)	7 (1.8)	15 (3.8)	4 (1.0)

IMpower150 試験において、死亡に至った血液毒性は、B 群で 3/393 例 (0.8% : 発熱性好中球減少症 3 例) に認められ、A 群及び C 群で認められず、うち、B 群の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な血液毒性は、A 群で 19/400 例 (4.8% : 発熱性好中球減少症 13 例、貧血 5 例、血小板減少症、好中球減少症及び好中球減少性敗血症各 1 例 (重複あり))、B 群で 41/393 例 (10.4% : 発熱性好中球減少症 27 例、貧血及び血小板減少症各 5 例、好中球減少症 4 例、汎血球減少症、血小板数減少及び白血球数減少各 2 例、骨髓機能不全 1 例 (重複あり))、C 群で 31/394 例 (7.9% : 発熱性好中球減少症 17 例、貧血 4 例、汎血球減少症 3 例、血小板減少症、好中球減少症及び血小板数減少各 2 例、骨髓機能不全、白血球減少症、白血球数減少及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、A 群の 1 例 (0.3% : 貧血 1 例)、B 群の 12 例 (3.1% : 発熱性好中球減少症 5 例、貧血 4 例、汎血球減少症、血小板数減少及び骨髓機能不全各 1 例) では、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った血液毒性は、A 群で 1/400 例 (0.3% : 好中球減少症 1 例)、B 群で 3/393 例 (0.8% : 発熱性好中球減

少症 3 例) に認められた。本薬以外の治験薬の投与中止に至った血液毒性は、A 群で 6/400 例 (1.5% : 好中球減少症 3 例、貧血、血小板減少症及び血小板数減少各 1 例)、B 群で 13/393 例 (3.3% : 血小板減少症 5 例、好中球減少症及び血小板数減少各 3 例、発熱性好中球減少症及び貧血各 2 例、白血球数減少 1 例 (重複あり))、C 群で 19/394 例 (4.8% : 血小板減少症 6 例、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 4 例、血小板数減少 3 例、貧血、血液毒性及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の休薬に至った血液毒性は、A 群で 68/400 例 (17.0% : 血小板減少症 24 例、好中球減少症 22 例、血小板数減少 16 例、貧血 9 例、好中球数減少 8 例、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 3 例、白血球減少症 2 例、リンパ球減少症 1 例 (重複あり))、B 群で 72/393 例 (18.3% : 好中球減少症 26 例、血小板数減少 21 例、血小板減少症 17 例、好中球数減少 13 例、貧血 8 例、発熱性好中球減少症 6 例、白血球数減少 5 例、白血球減少症 3 例、リンパ球減少症及び汎血球減少症各 1 例 (重複あり)) に認められた。

また、血液毒性の発現時期の中央値 (範囲) は、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ 54.0 日 (1.0~881.0 日)、63.0 日 (1.0~602.0 日)、及び 61.0 日 (1.0~502.0 日) であり、発熱性好中球減少症の発現時期の中央値 (範囲) は、A 群、B 群及び C 群でそれぞれ 14.0 日 (6.0~84.0 日)、22.5 日 (4.0~353.0 日) 及び 34.0 日 (3.0~129.0 日) であった。

加えて、IMpower150 試験の日本人患者集団における血液毒性の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10 日本人患者集団における血液毒性の発現状況 (IMpower150 試験)

PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)					
	A 群 32 例		B 群 36 例		C 群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	25 (78.1)	22 (68.8)	32 (88.9)	27 (75.0)	22 (91.7)	18 (75.0)
好中球数減少	15 (46.9)	14 (43.8)	22 (61.1)	19 (52.8)	13 (54.2)	12 (50.0)
白血球数減少	9 (28.1)	7 (21.9)	15 (41.7)	9 (25.0)	9 (37.5)	4 (16.7)
貧血	9 (28.1)	3 (9.4)	11 (30.6)	4 (11.1)	6 (25.0)	2 (8.3)
血小板数減少	9 (28.1)	0	10 (27.8)	5 (13.9)	8 (33.3)	1 (4.2)
発熱性好中球減少症	7 (21.9)	7 (21.9)	7 (19.4)	6 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
好中球減少症	7 (21.9)	5 (15.6)	5 (13.9)	4 (11.1)	7 (29.2)	6 (25.0)
リンパ球減少症	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (2.8)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0
白血球減少症	0	0	1 (2.8)	0	0	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower150 試験において、C 群と比較して A 群及び B 群で血液毒性全体の発現率に明確な差異は認められなかった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV 投与に際して、血液毒性の中でも発熱性好中球減少症の発現に特に注意が必要であると判断した。

- B 群において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った発熱性好中球減少症が認められていること。
- 日本人の投与例数は限られているものの、本薬/CBDCA/PTX/BV 及び本薬/CBDCA/PTX 投与時における発熱性好中球減少症の発現率は外国人患者集団と比較して日本人患者集団で高く、日本人患者集団における発熱性好中球減少症の発現率は C 群と比較して A 群及び B 群で高いこと。

したがって、臨床試験における発熱性好中球減少症の発現状況については、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことも含め、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように記載整備した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

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

##### 7.R.4.1 本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本一変申請に関する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.5.2018) :  
化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬/CBDCA/PTX/BV は治療選択肢の一つである。

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

IMpower150 試験の結果から、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、本薬/CBDCA/PTX/BV は治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、IMpower150 試験では、EGFR 阻害剤による治療歴がある EGFR 遺伝子変異陽性患者又は ALK 阻害剤による治療歴がある ALK 融合遺伝子陽性患者についても組み入れられたものの、OAK 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の患者集団において DOC 群に対して本薬群で OS の延長が認められなかった旨の報告 (Lancet 2017; 389: 255-65) 等に基づき、PFS 及び OS の主要解析は、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除外した集団 (ITT-WT 集団) で実施され、C 群に対する B 群の優越性が示された (7.1.1.1 参照)。一方、副次的な解析ではあるものの、IMpower150 試験における EGFR 遺伝子変異陽性患者又は ALK 融合遺伝子陽性患者集団における OS の 2 回目の中間解析の結果は表 11 のとおりであり、当該集団においても、C 群に対する B 群の OS の延長が示唆されたことから、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く NSCLC のうち、EGFR 阻害剤による治療歴がある EGFR 遺伝子変異陽性患者及び ALK

阻害剤による治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性患者に対しても、本薬/CBDCA/PTX/BV 投与の有効性が期待できると考える。

表 11 OS の 2 回目の中間解析結果  
(*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性患者集団、2018 年 1 月 22 日データカットオフ)

	B 群	C 群
例数	41	63
イベント数 (%)	13 (31.7)	33 (52.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [17.0, NE]	17.5 [10.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.542 [0.285, 1.031]	
p 値 (両側) *2	0.0578	

\*1: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし)、PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

以上より、申請効能・効果は既承認の効能・効果と同様に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。ただし、化学療法歴のない扁平上皮癌の NSCLC 患者、及び術後補助療法の対象となる患者に対して本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。加えて、IMpower150 試験の対象患者に関する情報を適切に周知する必要があると考えることから、既承認の添付文書と同様に、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。

なお、本薬の投与対象となる扁平上皮癌を除く化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 の結合を阻害するペムプロリズマブが既に本邦において承認されているが、本薬とペムプロリズマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点で本薬との使分けは不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない扁平上皮癌の NSCLC 患者、及び術後補助療法の対象となる患者に対する本薬の投与は推奨されない旨の申請者の説明を了承した。

また、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC のうち、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性を有する患者に対する本薬の投与について、IMpower150 試験における *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性患者の部分集団解析は探索的な位置付けで実施されていること等を考慮すると、当該部分集団の結果に基づく本薬の有効性の評価には限界があり、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者に対する本薬の臨床的位置付けは不明と考える。したがって、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC に対して本薬の臨床的有用性が示されたのは *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性患者を除外した集団である旨を添付文書において適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、IMpower150 試験に組み入れられた患者は化学療法歴のない扁平上皮癌を除く NSCLC 患者であった旨、及び主要評価項目の解析対象集団は *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子変異陽性患者を除外した集団であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

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

#### 7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

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

IMpower150 試験では、Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP142) assay」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性の結果はそれぞれ下記のとおりであった。

##### ① 有効性：

IMpower150 試験の ITT-WT 集団における PD-L1 発現別の OS の結果及び Kaplan Meier 曲線は表 12 及び図 6～8 のとおりであった。TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団及び TC 0 かつ IC 0 の患者集団で、B 群が C 群を上回る結果であったことから、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の最適な効果予測因子であるとは結論付けられず、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 12 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性 (ITT-WT 集団、2018 年 1 月 22 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
TC 0 かつ IC 0	B 群	167	17.1 [13.5, 20.4]	0.816 [0.617, 1.080]	0.7283
	C 群	172	14.1 [12.9, 16.3]		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	B 群	192	22.5 [18.2, 26.1]	0.771 [0.575, 1.035]	0.8585
	C 群	165	16.4 [11.2, 22.9]		
TC 0/1 かつ IC 0/1	B 群	230	19.1 [15.8, 23.8]	0.772 [0.602, 0.991]	0.4630
	C 群	221	14.3 [13.3, 16.4]		
TC 2/3 又は IC 2/3	B 群	129	22.2 [17.0, 26.1]	0.824 [0.580, 1.169]	0.4630
	C 群	116	16.7 [10.5, 24.2]		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	B 群	288	18.2 [16.1, 21.0]	0.813 [0.651, 1.017]	0.4630
	C 群	272	14.4 [13.3, 16.7]		
TC 3 又は IC 3	B 群	71	25.2 [18.7, NE]	0.698 [0.429, 1.134]	0.4630
	C 群	65	15.0 [9.8, NE]		

\*：非層別 Cox 回帰

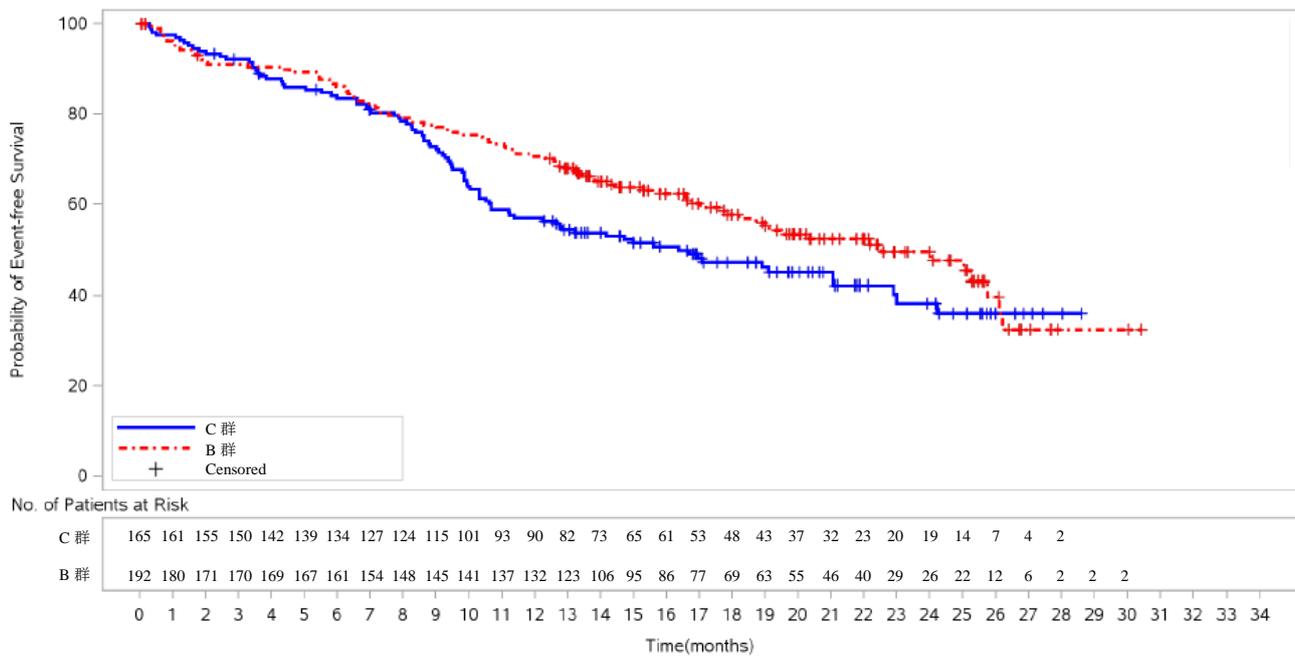
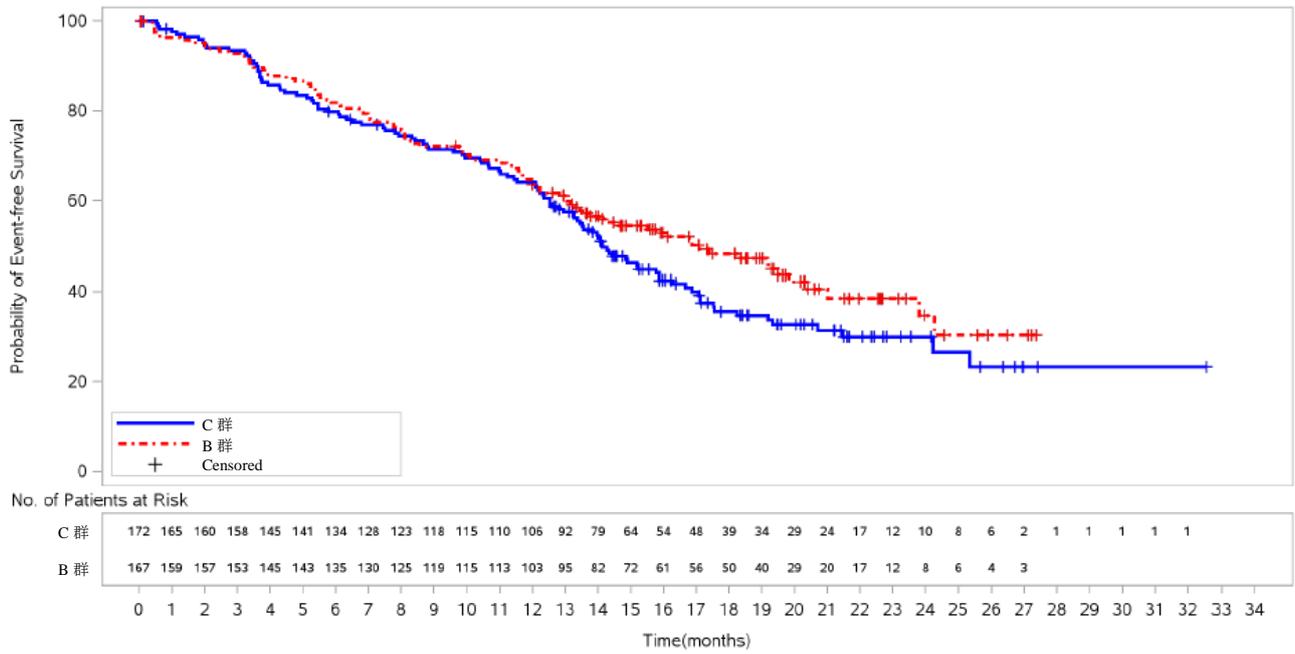


図6 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier 曲線  
 (上図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団、下図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、2018年1月22日データカットオフ)

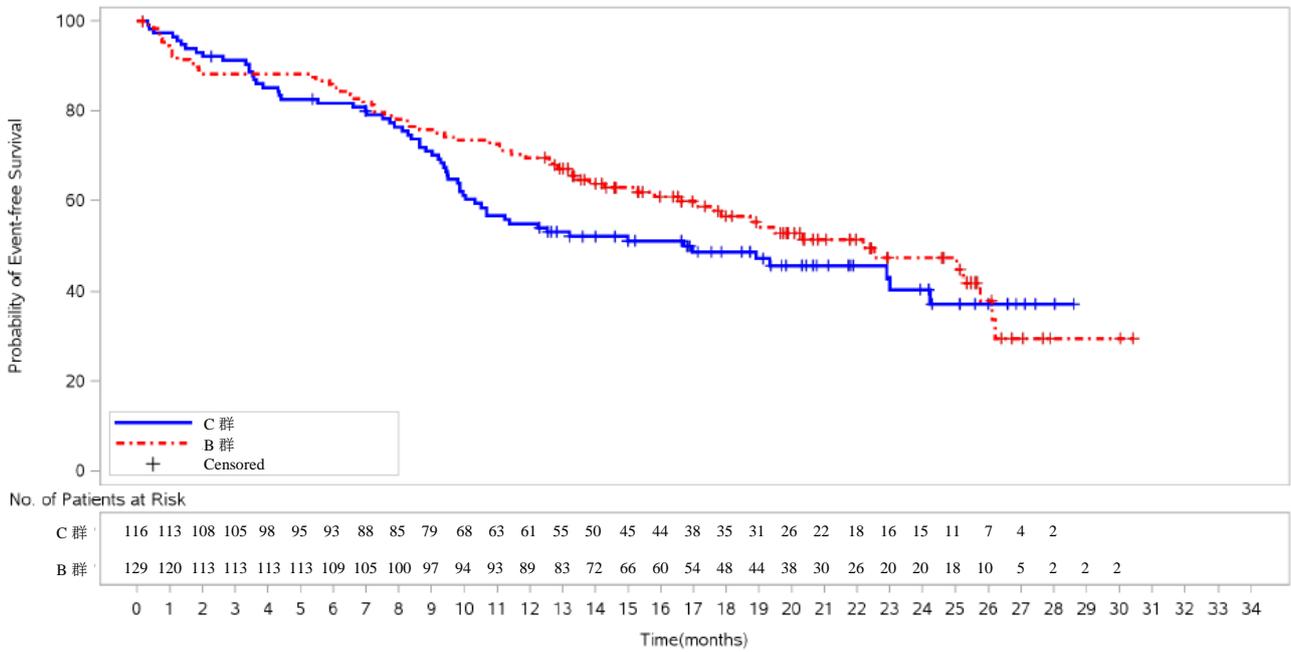
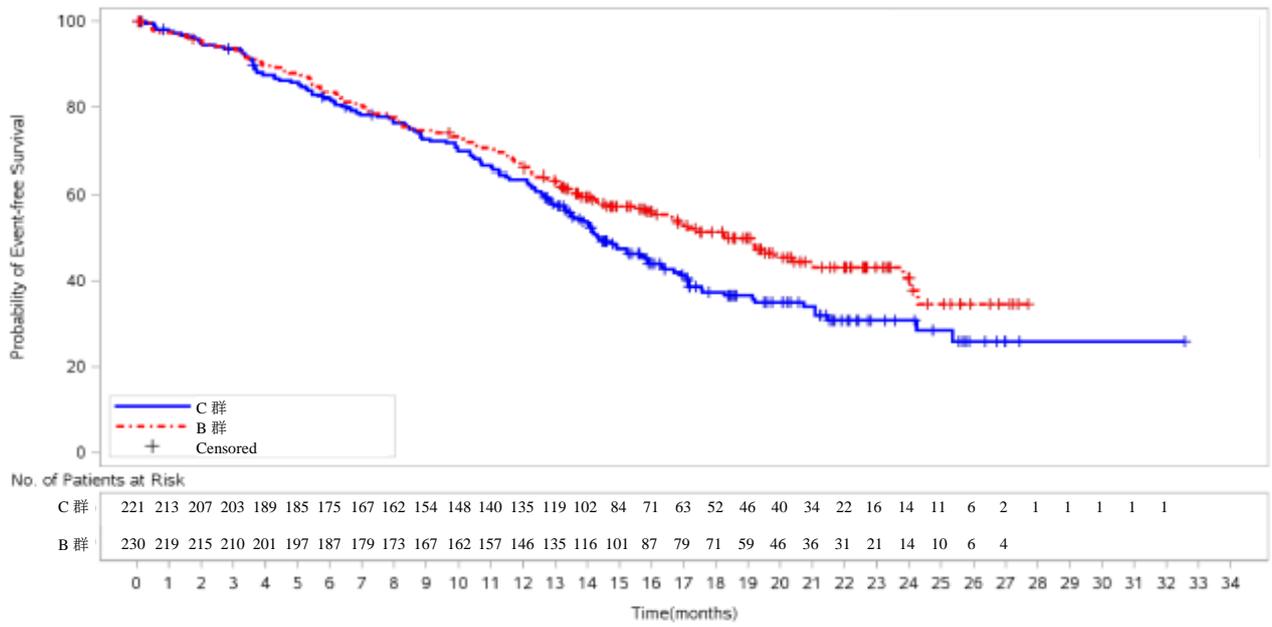


図7 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線  
 (上図：TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団、下図：TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団、2018年1月22日データカットオフ)

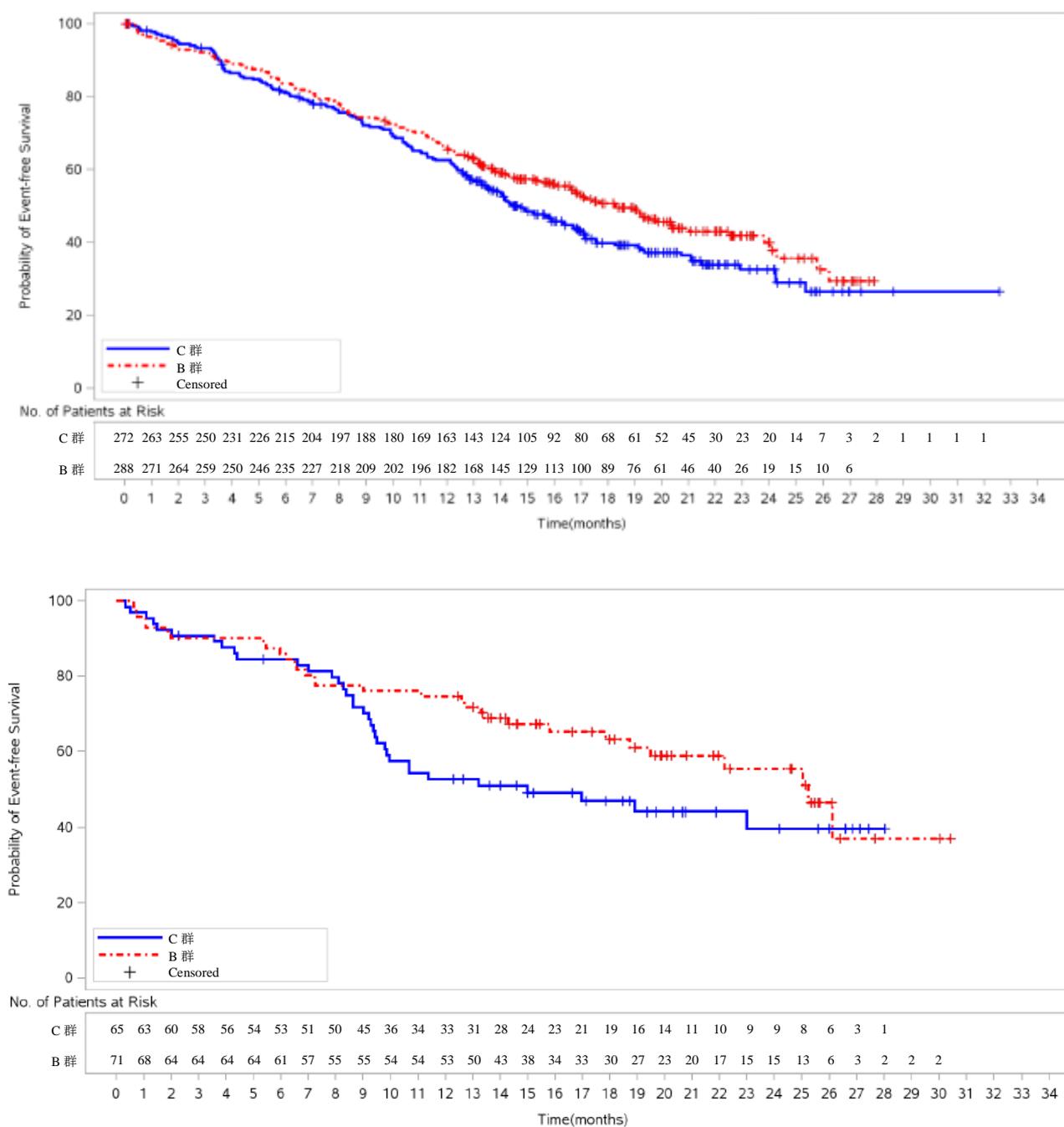


図8 PD-L1の発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線  
 (上図：TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、下図：TC 3 又は IC 3 の患者集団、2018年1月22日データカットオフ)

② 安全性：

IMpower150 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 13 のとおりであり、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表 13 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (IMpower150 試験)

	例数 (%)			
	TC 0 かつ IC 0 の患者集団		TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団	
	B 群 188 例	C 群 201 例	B 群 205 例	C 群 193 例
全有害事象	187 (99.5)	199 (99.0)	199 (97.1)	191 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	128 (68.1)	130 (64.7)	146 (71.2)	121 (62.7)
死亡に至った有害事象	11 (5.9)	11 (5.5)	13 (6.3)	10 (5.2)
重篤な有害事象	84 (44.7)	77 (38.3)	90 (43.9)	58 (30.1)

	例数 (%)			
	TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団		TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団	
	B 群 255 例	C 群 262 例	B 群 138 例	C 群 131 例
全有害事象	253 (99.2)	260 (99.2)	133 (96.4)	129 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	174 (68.2)	171 (65.3)	100 (72.5)	80 (61.1)
死亡に至った有害事象	13 (5.1)	14 (5.3)	11 (8.0)	7 (5.3)
重篤な有害事象	113 (44.3)	96 (36.6)	61 (44.2)	39 (29.8)

	例数 (%)			
	TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団		TC 3 又は IC 3 の患者集団	
	B 群 319 例	C 群 322 例	B 群 74 例	C 群 72 例
全有害事象	314 (98.4)	319 (99.1)	72 (97.3)	71 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	223 (69.9)	207 (64.3)	51 (68.9)	44 (61.1)
死亡に至った有害事象	20 (6.3)	17 (5.3)	4 (5.4)	4 (5.6)
重篤な有害事象	143 (44.8)	116 (36.0)	31 (41.9)	19 (26.4)

上記の①有効性及び②安全性の検討結果から、IMpower150 試験の対象患者においては、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

本申請の用法・用量は下表のように設定されていた（既承認の用法・用量に下線部追加）。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下表の旨が設定されていた（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</li> <li>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC において、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</li> <li>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC において、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。</li> <li>投与時には本薬 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。</li> <li>副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（7.R.5.2 参照）。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合 カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</li> <li>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC において、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。</li> <li>投与時には本薬 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。</li> <li>副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（7.R.5.2 参照）。</li> </ul>

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で IMpower150 試験が実施され、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、CBDCA/PTX/BV 併用下で本薬の臨床的有用性が示されたことから、IMpower150 試験に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 1,200 mg/body Q3W 投与の有効性及び安全性が確認されたこと（「平成 29 年 10 月 23 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」参照）。
- 本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法又は BV を併用した海外第 I 相試験（GP28328 試験）の結果、本薬 15 mg/kg Q3W 投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法又は BV との併用に新たな安全性上の懸念は認められなかったこと。

また、本薬の投与時間については、IMpower150 試験の設定に基づき、初回は 60 分で点滴静注すること、及び初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間を 30 分にできる旨を用法・用量に

において注意喚起する。さらに、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬と CBDCA/PTX/BV 以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する旨、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する旨を注意喚起する。

なお、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、既承認の添付文書と同様に、用法・用量に関連する使用上の注意の項において当該内容を引き続き注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①IMpower150 試験の対象とされた化学療法歴のない NSCLC の組織型は非扁平上皮癌であり、扁平上皮癌に対する有効性及び安全性は確認されていないこと、及び②IMpower150 試験において臨床的有用性が示されたのは、本薬と CBDCA/PTX/BV の併用投与のみであることから、当該内容については用法・用量で明確にする必要があると考える。

以上より、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の用法・用量については、下記のとおり設定することが適切と判断した。なお、本一変申請時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨の注意喚起については、一般的な内容であり、本薬の投与に際して特記して注意喚起すべき事項ではないことから、設定する必要はないと判断した。

#### <用法・用量>

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

#### 7.R.5.2 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

IMpower150 試験における有害事象発現時の本薬の用量調節基準については、初回承認時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定された内容に加え、本薬の臨床試験において下垂体炎が認められたこと等を踏まえ、試験実施途中<sup>13)</sup> に下垂体炎に対する休薬・中止基準が追加され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項にも当該休薬・中止基準を本薬の休薬・中止の目安として追加した。

また、本一変申請後（2018 年 7 月付け）に、本薬の臨床試験<sup>14)</sup> おける免疫関連腎炎の発現状況等を踏まえて本薬の CCDS に本薬投与中の腎炎発現時の休薬・中止基準が新たに追加されたこと等から、当該休薬・中止基準についても用法・用量に関連する使用上の注意の項に追加することとした。

<sup>13)</sup> 2017 年 4 月 5 日付けの Dear Investigator Letter において、下垂体炎発現時の対処方法として、Grade 2 又は Grade 3 の下垂体炎が発現した場合には本薬を休薬し、Grade 4 の下垂体炎が発現した場合には本薬の投与を中止することが推奨された。

<sup>14)</sup> OAK 試験、IMpower150 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下垂体炎に関する用量調節基準について、IMpower150 試験では下垂体炎だけでなく、下垂体機能低下症発現時の休薬・中止基準についても設定されていたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項に下記のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

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

副作用	程度	処置
ILD 等の呼吸器障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性的の場合	本薬を中止する。
肝機能障害	Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍の増加) が 5 日を超えて継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 3 以上 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加) の場合	本薬を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 4 の場合	本薬を中止する。
膵炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値</li> <li>Grade 2 又は 3 の膵炎</li> </ul>	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 4 又は再発性的の膵炎	本薬を中止する。
内分泌障害	Grade 3 以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本薬を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>症候性の甲状腺機能低下症</li> <li>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</li> </ul>	左記の状態が回復するまで、本薬を休薬する。
	Grade 2 以上の副腎機能不全	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 2 又は 3 の下垂体炎 Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 4 又は再発性的の下垂体炎 Grade 4 又は再発性的の下垂体機能低下症	本薬を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	本薬を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	本薬を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	本薬を中止する。
皮膚障害	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 4 の場合	本薬を中止する。
腎炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。

副作用	程度	処置
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本薬を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。
IRR	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。なお、軽快した後 30 分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を 50%に減速し再開する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を直ちに中止する。

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

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、IMpower150 試験の日本人患者集団における発熱性好中球減少症の発現率が C 群と比較して A 群及び B 群で高いこと等の理由から、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、本薬と CBDCA/PTX/BV の併用投与時の発熱性好中球減少症の発現率を検討することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項として発熱性好中球減少症を設定し、製造販売後には発熱性好中球減少症の発現状況について検討する必要があると判断した。また、申請者の計画のとおり、製造販売後データベース調査にて情報収集することで差し支えないと考えるものの、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と考える。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower150 試験)

有害事象は A 群 391/400 例 (97.8%)、B 群 386/393 例 (98.2%)、C 群 390/394 例 (99.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は A 群 377/400 例 (94.3%)、B 群 370/393 例 (94.1%)、C 群 377/394 例 (95.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)					
	A 群 400 例		B 群 393 例		C 群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	391 (97.8)	240 (60.0)	386 (98.2)	274 (69.7)	390 (99.0)	251 (63.7)
胃腸障害						
悪心	128 (32.0)	2 (0.5)	154 (39.2)	16 (4.1)	125 (31.7)	9 (2.3)
下痢	79 (19.8)	9 (2.3)	126 (32.1)	18 (4.6)	97 (24.6)	2 (0.5)
便秘	99 (24.8)	2 (0.5)	117 (29.8)	1 (0.3)	92 (23.4)	1 (0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	105 (26.3)	9 (2.3)	130 (33.1)	13 (3.3)	107 (27.2)	11 (2.8)

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)					
	A 群 400 例		B 群 393 例		C 群 394 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	71 (17.8)	6 (1.5)	81 (20.6)	11 (2.8)	80 (20.3)	13 (3.3)
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	103 (25.8)	5 (1.3)	93 (23.7)	6 (1.5)	68 (17.3)	3 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	179 (44.8)	0	187 (47.6)	0	180 (45.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	15 (3.8)	0	66 (16.8)	5 (1.3)	87 (22.1)	1 (0.3)
呼吸困難	86 (21.5)	8 (2.0)	53 (13.5)	4 (1.0)	62 (15.7)	7 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	86 (21.5)	5 (1.3)	103 (26.2)	4 (1.0)	86 (21.8)	5 (1.3)
血液及びリンパ系障害						
貧血	144 (36.0)	40 (10.0)	115 (29.3)	28 (7.1)	107 (27.2)	26 (6.6)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	95 (23.8)	3 (0.8)	113 (28.8)	14 (3.6)	83 (21.1)	3 (0.8)
血管障害						
高血圧	14 (3.5)	5 (1.3)	99 (25.2)	36 (9.2)	87 (22.1)	33 (8.4)

重篤な有害事象は A 群 157/400 例 (39.3%)、B 群 174/393 例 (44.3%)、C 群 135/394 例 (34.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、A 群で肺炎 17 例 (4.3%)、発熱性好中球減少症 13 例 (3.3%)、下痢及び肺臓炎各 8 例 (2.0%)、肺塞栓症 7 例 (1.8%)、貧血及び発熱各 5 例 (1.3%)、嘔吐及び尿路感染各 4 例 (1.0%)、脱水、呼吸困難、胸水、気胸、肺感染、注入に伴う反応、発疹、医療機器関連感染、多形紅斑及び急性呼吸不全各 3 例 (0.8%)、B 群で発熱性好中球減少症 27 例 (6.9%)、肺炎 24 例 (6.1%)、下痢 10 例 (2.5%)、咯血 9 例 (2.3%)、発熱 8 例 (2.0%)、脱水、悪心及び肺臓炎各 7 例 (1.8%)、肺塞栓症、貧血、嘔吐、血小板減少症、脳血管発作及び大腸炎各 5 例 (1.3%)、胸痛、好中球減少症及び胃炎各 4 例 (1.0%)、呼吸困難、敗血症、急性腎障害、気道感染、痙攣発作、胆管炎、ウイルス感染、咳嗽及び細菌性肺炎各 3 例 (0.8%)、C 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各 17 例 (4.3%)、肺塞栓症 8 例 (2.0%)、脱水 6 例 (1.5%)、胸痛、呼吸困難及び敗血症各 5 例 (1.3%)、貧血及び肺出血各 4 例 (1.0%)、下痢、悪心、嘔吐、急性腎障害、背部痛、汎血球減少症、虚血性脳卒中及び腹痛各 3 例 (0.8%) であった。このうち、A 群の発熱性好中球減少症 13 例、肺臓炎 8 例、下痢 7 例、貧血 4 例、肺炎、嘔吐、注入に伴う反応、発疹及び多形紅斑各 3 例、脱水、発熱及び急性呼吸不全各 2 例、肺塞栓症及び肺感染各 1 例、B 群の発熱性好中球減少症 25 例、肺炎及び肺臓炎各 7 例、悪心 6 例、脱水、貧血、下痢、咯血、血小板減少症及び大腸炎各 5 例、嘔吐及び好中球減少症各 4 例、脳血管発作 3 例、肺塞栓症、急性腎障害、気道感染及び発熱各 2 例、呼吸困難、敗血症、胃炎及び胆管炎各 1 例、C 群の発熱性好中球減少症 15 例、肺塞栓症 5 例、貧血 4 例、肺炎、脱水、肺出血、下痢、悪心、嘔吐、汎血球減少症及び虚血性脳卒中各 3 例、胸痛、呼吸困難、敗血症、急性腎障害、背部痛及び腹痛各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は A 群 53/400 例 (13.3%)、B 群 133/393 例 (33.8%)、C 群 98/394 例 (24.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で肺臓炎 7 例 (1.8%)、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー各 4 例 (1.0%)、好中球減少症、肺炎及び多形紅斑各 3 例 (0.8%)、疲労、錯感覚、深部静脈血栓症、注入に伴う反応、胃腸出血及び血中クレアチニン増加各 2 例 (0.5%)、B 群でタンパク尿 11 例 (2.8%)、高血圧 9 例 (2.3%)、末梢性感覚ニューロパチー 8 例 (2.0%)、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 7 例 (1.8%)、肺塞栓症 6

例（1.5%）、血小板減少症 5 例（1.3%）、肺炎、喀血及び脳血管発作各 4 例（1.0%）、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板数減少、下痢、ALT 増加、食欲減退及び体重減少各 3 例（0.8%）、疲労、錯感覚、無力症、肺出血、深部静脈血栓症、貧血、悪心、一過性脳虚血発作、脱水、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、尿細管間質性腎炎、大動脈解離及び胆管炎各 2 例（0.5%）、C 群でタンパク尿 8 例（2.0%）、血小板減少症 6 例（1.5%）、末梢性感覚ニューロパチー及び肺塞栓症各 5 例（1.3%）、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び疲労各 4 例（1.0%）、高血圧、肺炎、血小板数減少、錯感覚、無力症、肺出血、過敏症及び虚血性脳卒中各 3 例（0.8%）、気胸、可逆性後白質脳症症候群、霧視及び肛門膿瘍各 2 例（0.5%）であった。このうち、A 群の肺臓炎 7 例、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー各 4 例、好中球減少症及び多形紅斑各 3 例、疲労、錯感覚及び注入に伴う反応各 2 例、肺炎 1 例、B 群のタンパク尿 10 例、末梢性感覚ニューロパチー 8 例、末梢性ニューロパチー、高血圧及び肺臓炎各 7 例、肺塞栓症及び血小板減少症各 5 例、喀血 4 例、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板数減少、ALT 増加、食欲減退及び体重減少各 3 例、肺炎、下痢、疲労、錯感覚、無力症、肺出血、深部静脈血栓症、貧血、悪心、一過性脳虚血発作、脱水、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇及び尿細管間質性腎炎各 2 例、脳血管発作、大動脈解離及び胆管炎各 1 例、C 群のタンパク尿 8 例、血小板減少症 6 例、末梢性感覚ニューロパチー及び肺塞栓症各 5 例、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び疲労各 4 例、高血圧、血小板数減少、錯感覚、無力症、肺出血、過敏症及び虚血性脳卒中各 3 例、可逆性後白質脳症症候群、霧視及び肛門膿瘍各 2 例、肺炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/CBDCA/PTX/BV は、化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 12 日

### 申請品目

[販 売 名]            テセントリク点滴静注 1,200 mg  
[一 般 名]            アテゾリズマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]            中外製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 30 年 3 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower150 試験) において、主要評価項目の一つとされた ITT-WT 集団における OS について、CBDCA/PTX/BV 投与 (C 群) に対する本薬/CBDCA/PTX/BV 投与 (B 群) の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/CBDCA/PTX/BV 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に対する承認審査時に注意が必要とされた事象 (消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病 (特に 1 型糖尿病)、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症及び重症筋無力症) に加え、発熱性好中球減少症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

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

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、IMpower150 試験に組み入れられた患者は化学療法歴のない扁平上皮癌を除く NSCLC 患者であった旨、主要評価項目の解析対象集団は EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子変異陽性患者を除外した集団であった旨等を情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」から変更する必要はないと判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の用法・用量を「化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC において、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。
- 投与時には本薬 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、本薬と CBDCA/PTX/BV の併用投与時の発熱性好中球減少症の発現リスクを製造販売後データベース調査により検討する方針は受入れ可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 大腸炎・重度の下痢</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）</li> <li>• 脳炎・髄膜炎</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）</li> <li>• 筋炎・横紋筋融解症</li> <li>• IRR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 心筋炎</li> <li>• 溶血性貧血</li> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> <li>• <u>発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）</u></li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした市販直後調査</li> <li>化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>製造販売後臨床試験（OAK 試験の継続試験）</li> <li>製造販売後臨床試験（BIRCH 試験の継続試験）</li> <li>製造販売後臨床試験（BO39633-01 試験）</li> <li><u>化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後データベース調査 [発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）]</u></li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 38 年 1 月 18 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。  
なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 投与時には本剤 20 mL を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約 250 mL に添加し、点滴静注する。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の 呼吸器障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の場合	本剤を中止する。

肝機能障害	Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍の増加) が 5 日を超えて継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加) の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
膵炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値</li> <li>Grade 2 又は 3 の膵炎</li> </ul>	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3 以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>症候性の甲状腺機能低下症</li> <li>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</li> </ul>	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。
	Grade 2 又は 3 の下垂体炎 Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	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 又は再発性の下垂体炎 Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症	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。
腎炎	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。
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50% に減速する。なお、軽快した後 30 分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2 の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を 50% に減速し再開する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を直ちに中止する。

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BIRCH 試験		GO28754 試験
BV	bevacizumab	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA 及び PTX の併用
CBDCA/PTX/BV		CBDCA、PTX 及び BV の併用
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CXCL9		ケモカインリガンド9
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
IC 0		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合が 1%未満
IC 0/1		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 5%未満
IC 0/1/2		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 10%未満
IC 1/2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上
IC 2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 5%以上
IC 3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合が 10%以上
IFN- $\gamma$	interferon- $\gamma$	インターフェロン- $\gamma$
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMpower150 試験		GO29436 試験
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
ITT-WT	intention-to-treat wild type	ITT 対象から EGFR 遺伝性変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除いた対象
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAK 試験		GO28915 試験

OS	overall survival	全生存期間
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	
PD-1	programmed cell death-1	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POPLAR 試験		GO28753 試験
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TC 0		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満
TC 0/1		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5%未満
TC 0/1/2		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%未満
TC 1/2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上
TC 2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5%以上
TC 3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%以上
Teff-high	T-effector high	T-effector 遺伝子シグネチャースコアが-1.91以上の対象
Teff-high-WT	T-effector high wild type	Teff-high の対象から EGFR 遺伝性変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除いた対象
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用
本薬/CBDCA/PTX/BV		本薬、CBDCA、PTX 及び BV の併用