

審議結果報告書

令和元年 8 月 15 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] テセントリク点滴静注1200mg
[一般名] アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 7 日

[審議結果]

令和元年 8 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書

令和元年7月24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12月7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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30薬）第421号、平成30年12月6日付け薬生薬審発1206第1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、本品目の進展型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
進展型小細胞肺癌

（下線部追加）

[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。

進展型小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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。

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の平成 30 年 12 月 21 日付けで追加）

[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)

令和元年6月14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12月7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 <u>治癒切除不能な小細胞肺癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> 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。
-------------	---

治癒切除不能な小細胞肺癌

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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。

(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	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	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	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[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、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として①2018年1月に本薬単独投与、②2018年12月に本薬/CBDCA/PTX/BV投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

進展型 SCLC 患者に対する本薬の臨床開発として、スイス Roche 社及び米国 Genentech 社により、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第 I / III 相試験 (IMpower133 試験) が 2016 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、IMpower133 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 9 月及び 2018 年 10 月に進展型 SCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2019 年 3 月に「TECENTRIQ, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2019 年 5 月時点において、進展型 SCLC に係る効能・効果にて 4 カ国で承認されている。

本邦においては、IMpower133 試験への患者の組入れが 2016 年 8 月から開始された。

今般、IMpower133 試験を主要な試験成績として、進展型 SCLC に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「小細胞肺癌」を予定される効能・効果として、2018 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (30 薬) 第 421 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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 IMpower133 試験成績が提出されており、当該成績等に基づき、申請者は本薬と ETP 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、上記の申請者の説明を了承した。

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 I / 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 133 試験	I / III	化学療法歴のない進展型 SCLC 患者	403 ①201 ②202	① 本薬/CBDCA/ETP を 4 サイクル静脈内投与した後、本薬を静脈内投与 ② プラセボ/CBDCA/ETP を 4 サイクル静脈内投与後、プラセボを静脈内投与	有効性 安全性

* : 3 週間を 1 サイクルとして、本薬は 1,200 mg を第 1 日目に、CBDCA は AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目に、ETP は 100 mg/m² を第 1～3 日目に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 I / III 相¹⁾ 試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMpower133 試験<2016 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 4 月 24 日] >)

化学療法歴のない進展型 SCLC 患者²⁾ (目標症例数 : 400 例) を対象に、CBDCA/ETP に本薬又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、106 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、CBDCA と ETP との併用で、本薬 1,200 mg 又はプラセボを 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 1,200 mg 又はプラセボを静脈内投与することとされ、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。

本試験に登録され無作為化された 403 例 (本薬群 201 例、プラセボ群 202 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 20 例、プラセボ群 22 例)。また、ITT 集団の

¹⁾ 試験開始時点において、本試験は第 III 相試験と定義付けられていたが、本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 12 例が治験薬を 2 サイクル投与された後に、盲検を解除した上で IDMC による安全性評価を実施することが治験実施計画書に規定されていたことから、当該試験を第 I / III 相試験として再定義することとされた (治験実施計画書第 2 版 (20 年 月 日付け))。

²⁾ 進展型の基準としては Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system for SCLC が用いられた。なお、局限型 SCLC に対する根治的 CRT を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後、進展型 SCLC と診断された患者も組み入れられた。

うち、治験薬が投与されなかった9例（本薬群3例、プラセボ群6例）を除く394例（本薬群198例、プラセボ群196例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群20例、プラセボ群22例）。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定によるPFS及びOSが設定された。また、有効性評価を目的とした中間解析が計画され、PFSの主要解析及びOSの1回目の中間解析はPFSに関する233件のイベントが発生した時点、OSの2回目の中間解析はOSに関する258件のイベントが発生した時点、OSの最終解析はOSに関する298件のイベントが発生した時点で実施することとされた。しかしながら、OAK試験³⁾の結果、本試験の計画時の予想よりも遅い時点で本薬の有効性が示される可能性が高いと考えられたこと等から、OSの2回目の中間解析は実施しないこととされ、PFSの主要解析及びOSの中間解析はOSに関する220件のイベントが発生した時点、OSの最終解析はOSに関する280件のイベントが発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書第4版（20●●年●●月●●日付け））。さらに、IMpower150試験⁴⁾の結果、OAK試験の結果に基づく想定よりもさらに遅い時点で本薬の有効性が示される可能性が高いことが示唆されたことから、PFSの主要解析及びOSの中間解析はOSに関する240件のイベントが発生した時点、OSの最終解析はOSに関する306件のイベントが発生した時点で実施することとされた（統計解析計画書第2版（20●●年●●月●●日付け））。

また、主要評価項目間の検定の多重性の調整にはBonferroni法が用いられ、PFS及びOSへ割り当てられる有意水準（両側）はそれぞれ0.5及び4.5%とされた。しかしながら、試験全体の第一種の過誤確率を制御しつつ検出力を最大にすることを目的として、group sequential Holm法（Stat Med 2013; 32: 1112-24）により、上記の有意水準においてPFS（OS）の検定が統計学的に有意であった場合には、OS（PFS）の検定に係る有意水準（両側）を5%とすることとされた（治験実施計画書第4版（20●●年●●月●●日付け））。なお、OSの中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされたOSの中間解析（2018年4月24日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図1のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表2 OSの中間解析結果（ITT集団、2018年4月24日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	201	202
イベント数 (%)	104 (51.7)	134 (66.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.3 [10.8, 15.9]	10.3 [9.3, 11.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.701 [0.541, 0.909]	
p値 (両側) *2	0.0069	

*1：性別（男、女）及びECOG PS（0、1）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：性別（男、女）及びECOG PS（0、1）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0193

3) 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。

4) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者を対象に、本薬/CBDCA/PTX又は本薬/CBDCA/PTX/BVとCBDCA/PTX/BV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。

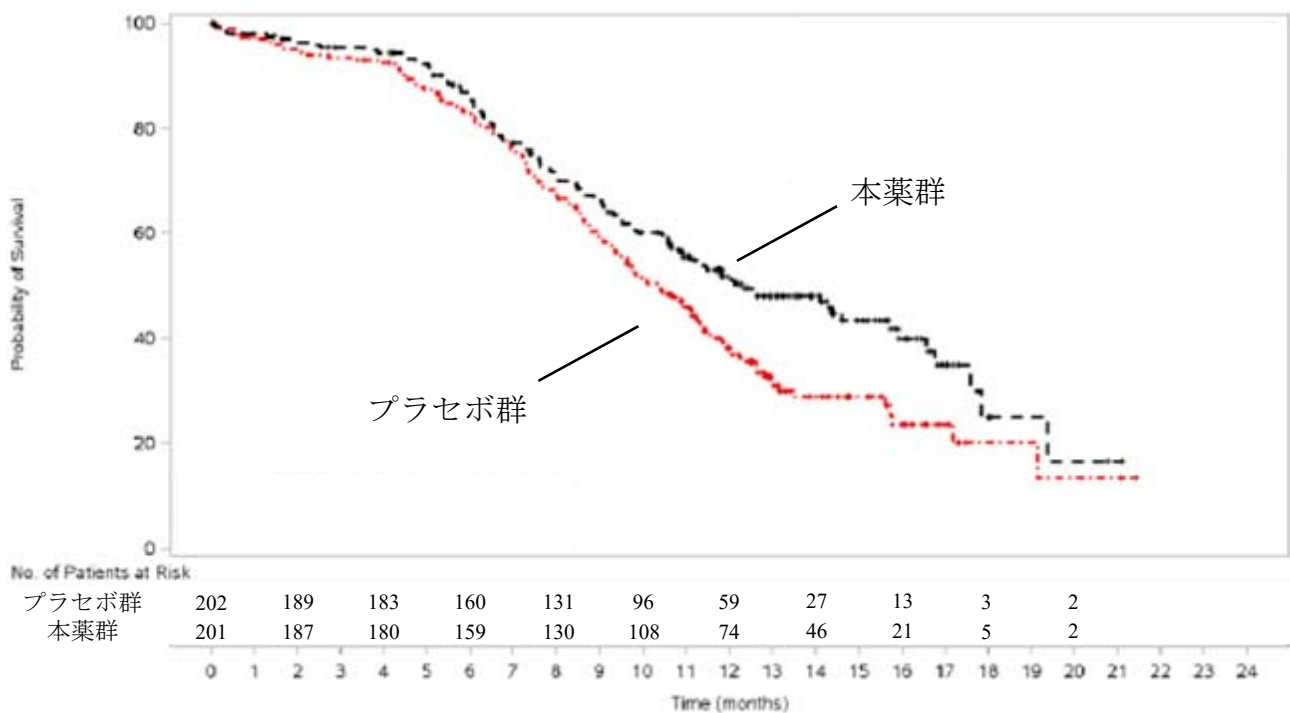


図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年4月24日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたPFSの主要解析（2018年4月24日データカットオフ）の結果は、表3のとおりであった。

表3 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2018年4月24日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	201	202
イベント数 (%)	171 (85.1)	189 (93.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.2 [4.4, 5.6]	4.3 [4.2, 4.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.772 [0.624, 0.955]
p値 (両側) *2		0.0170

*1：性別（男、女）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：性別（男、女）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁵⁾の死亡は、本薬群で31/198例（15.7%）、プラセボ群で40/196例（20.4%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群2/20例、プラセボ群4/22例）。疾患進行による死亡例（本薬群27例、プラセボ群29例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎、呼吸不全、好中球減少症及び死亡各1例、プラセボ群で肺炎2例、敗血症性ショック、敗血症、肺敗血症、急性呼吸不全、喀血、心肺不全、心嚢液貯留、全身健康状態低下及び死亡各1例であった。このうち、本薬群の肺炎、好中球減少症及び死亡各1例、プラセボ群の肺炎、敗血症性ショック及び心肺不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡（本薬群0例、プラセボ群1例）の死因は、肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された）。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された IMpower133 試験の全体集団を中心に評価する方針とし、日本人患者における有

⁵⁾ 治験薬の投与終了後 90 日間又は治験薬投与終了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。

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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）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した。

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、IMpower133 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

IMpower133 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2016) において、進展型 SCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 又は白金系抗悪性腫瘍剤/CPT-11 が推奨されていたことに加えて下記の点を考慮し、CBDCA/ETP を対照群に設定した。

- 進展型 SCLC 患者を対象とした海外の複数の臨床試験において、CDDP/ETP 群と比較して CDDP/CPT-11 群で OS の有意な延長は検証されず、消化器毒性の発現率が CDDP/CPT-11 群で高かった旨の報告 (J Clin Oncol 2006; 24: 2038-43 等) に基づき、ESMO ガイドライン等において、CDDP/CPT-11 に比べて CDDP/ETP の方が強く推奨されていたこと。
- SCLC 患者に対する CDDP を含む化学療法と CBDCA を含む化学療法との間に明らかな有効性の差異が認められなかった旨 (J Clin Oncol 2012; 30: 1692-8) が報告されていることから、CDDP/ETP と CBDCA/ETP との間に明らかな有効性の差異はないと考えること。
- CBDCA を含む化学療法は CDDP を含む化学療法と比較して、消化器毒性、腎障害等の有害事象が軽度であること (J Clin Oncol 2012; 30: 1692-8) 。

機構は、IMpower133 試験において CBDCA と併用される ETP の用量が、国内診療ガイドライン (2015 年版) で進展型 SCLC 患者に対して CBDCA と併用する場合として記載されている 80 mg/m²ではなく、100 mg/m² と設定されたことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮し、CBDCA と併用する ETP の用量として 100 mg/m² を設定したことから、当該設定は適切であったと考える。

- NCCN ガイドライン (v.1.2016) において、進展型 SCLC 患者に対して CBDCA と併用する ETP の用量として 100 mg/m² が推奨されていたこと。
- 国内診療ガイドライン (2015 年版) において、進展型 SCLC 患者に対して CBDCA と併用する ETP の用量として 80 mg/m² と記載されていたものの、当該用量は (i) PS 0-2 及び CDDP の一括投与ができない、(ii) 75 歳以上、又は (iii) PS 3 の SCLC 患者に推奨されており、IMpower133 試験の対象患者が 18 歳以上及び PS 0-1 の進展型 SCLC 患者であったことを考慮すると、日本人の進展型 SCLC 患者に ETP 100 mg/m² を投与することは妥当と考えること。
- 70 歳以上の SCLC 患者を対象とした国内臨床試験において、ETP の用量を 100 mg/m² とした CBDCA/ETP 投与時に発現した有害事象は管理可能であったこと (J Clin Oncol 1999; 17: 3540-5) 。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

IMpower133試験において、主要評価項目の一つとしてOSが設定され、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1参照）。

また、IMpower133試験の日本人患者におけるOSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図2のとおりであった。

表4 日本人患者におけるOSの中間解析結果（ITT集団、2018年4月24日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	20	22
イベント数 (%)	12 (60.0)	14 (63.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.6 [11.8, 17.8]	11.9 [8.4, 15.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.717 [0.307, 1.671]	
p値 (両側) *2	0.4386	

*1：性別（男、女）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：性別（男、女）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別log-rank検定

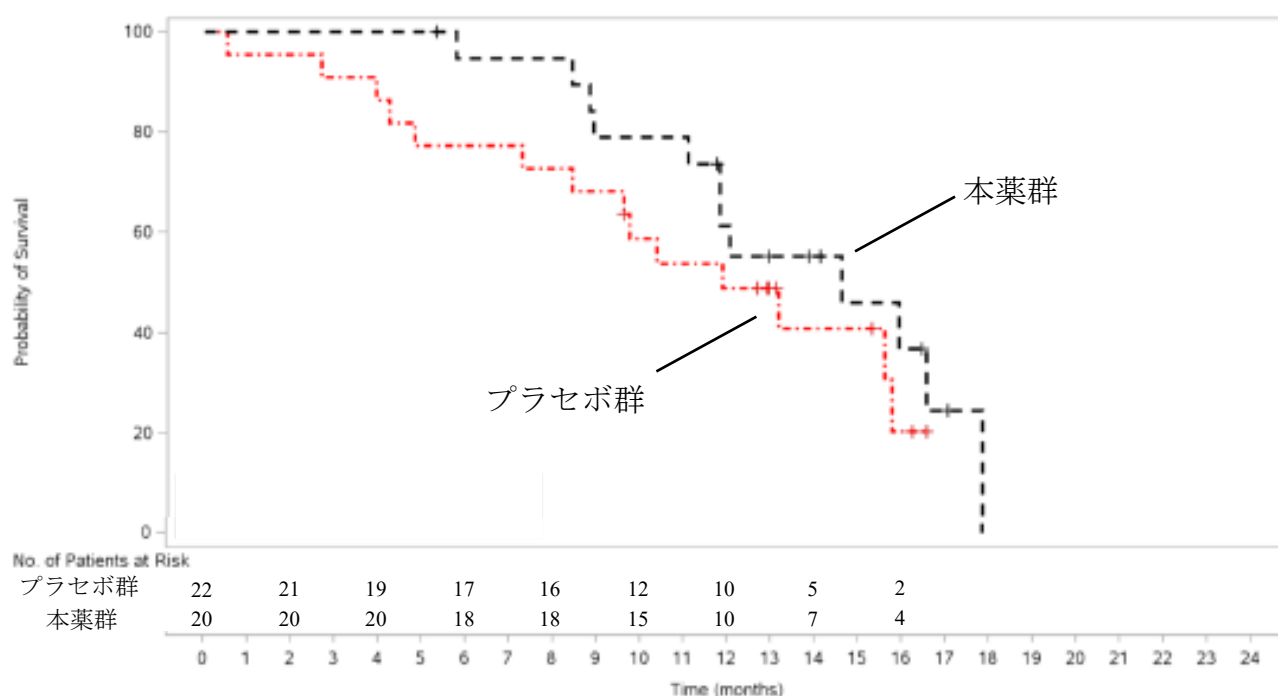


図2 日本人患者におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2018年4月24日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、IMpower133試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- IMpower133試験において、主要評価項目の一つとしてOSが設定され、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- IMpower133試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進展型SCLC患者に対して本薬/CBDCA/ETP投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象⁶⁾に加え、心筋炎であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に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.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、IMpower133試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

IMpower133 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 198 例	プラセボ群 196 例
全有害事象	198 (100)	189 (96.4)
Grade 3 以上の有害事象	137 (69.2)	136 (69.4)
死亡に至った有害事象	4 (2.0)	11 (5.6)
重篤な有害事象	74 (37.4)	68 (34.7)
投与中止に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	21 (10.6)	5 (2.6)
CBDCA	5 (2.5)	1 (0.5)
ETP	8 (4.0)	2 (1.0)
休薬に至った有害事象		
本薬又はプラセボ	117 (59.1)	102 (52.0)
CBDCA	97 (49.0)	81 (41.3)
ETP	101 (51.0)	83 (42.3)
減量に至った有害事象		
CBDCA	27 (13.6)	28 (14.3)
ETP	20 (10.1)	23 (11.7)

IMpower133 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（本薬群：86 例（43.4%）、プラセボ群：69 例（35.2%）、以下、同順）、悪心（75 例（37.9%）、64 例（32.7%））、食欲減退（54 例（27.3%）、36 例（18.4%））及び甲状腺機能低下症（20 例（10.1%）、1 例（0.5%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（31 例（15.7%）、26 例（13.3%））及び疲労（5 例（2.5%）、1 例（0.5%））、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応（5 例（2.5%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（47 例（23.7%）、31 例（15.8%））、貧血（17 例（8.6%）、8 例（4.1%））、白血球減少症（13 例（6.6%）、3 例（1.5%））、血小板減少症（11 例（5.6%）、7 例

⁶⁾ 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、重症筋無力症及び発熱性好中球減少症（「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 1,200 mg」等参照）

(3.6%))、疲労 (9 例 (4.5%)、0 例)、注入に伴う反応 (7 例 (3.5%)、1 例 (0.5%)) 及び発熱 (4 例 (2.0%)、0 例) であり、発現率が 2%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。

また、申請者は、化学療法歴のない進展型 SCLC (IMpower133 試験) と、既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC (IMpower150 試験) と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。

IMpower133 試験の本薬群及び IMpower150 試験の本薬/CBDCA/PTX/BV 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 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (IMpower133 試験及び IMpower150 試験)

	例数 (%)	
	IMpower133 試験	IMpower150 試験
	本薬群 198 例	本薬/CBDCA/PTX/BV 群 393 例
全有害事象	198 (100)	386 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	137 (69.2)	274 (69.7)
死亡に至った有害事象	4 (2.0)	24 (6.1)
重篤な有害事象	74 (37.4)	174 (44.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	22 (11.1)	133 (33.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	126 (63.6)	226 (57.5)
治験薬の減量に至った有害事象	31 (15.7)	97 (24.7)

IMpower150 試験の本薬/CBDCA/PTX/BV 群と比較して、IMpower133 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (化学療法歴のない進展型 SCLC 患者 : 86 例 (43.4%)、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 115 例 (29.3%)、以下、同順)、好中球減少症 (74 例 (37.4%)、73 例 (18.6%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (46 例 (23.2%)、55 例 (14.0%))、好中球数減少 (31 例 (15.7%)、34 例 (8.7%))、貧血 (31 例 (15.7%)、28 例 (7.1%)) 及び血小板減少症 (20 例 (10.1%)、17 例 (4.3%))、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (47 例 (23.7%)、27 例 (6.9%))、好中球数減少 (22 例 (11.1%)、14 例 (3.6%))、貧血 (17 例 (8.6%)、8 例 (2.0%)) 及び白血球減少症 (13 例 (6.6%)、4 例 (1.0%)) であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower133 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象、及び既承認の効能・効果と比較して発現率が高い有害事象が認められた。ただし、いずれも本薬又は併用投与された化学療法において既知の有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対する本薬/CBDCA/ETP 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 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。

IMpower133 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 国内外の安全性の概要 (IMpower133 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 本薬群 20 例	外国人患者 本薬群 178 例
全有害事象	20 (100)	178 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (95.0)	118 (66.3)
死亡に至った有害事象	0	4 (2.2)
重篤な有害事象	5 (25.0)	69 (38.8)
投与中止に至った有害事象		
本薬	0	21 (11.8)
CBDCA	0	5 (2.8)
ETP	0	8 (4.5)
休薬に至った有害事象		
本薬	18 (90.0)	99 (55.6)
CBDCA	16 (80.0)	81 (45.5)
ETP	16 (80.0)	85 (47.8)
減量に至った有害事象		
CBDCA	6 (30.0)	21 (11.8)
ETP	5 (25.0)	15 (8.4)

本薬群において、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、好中球数減少（日本人患者：15 例（75.0%）、外国人患者：22 例（12.4%）、以下、同順）、脱毛症（14 例（70.0%）、59 例（33.1%））、便秘（13 例（65.0%）、38 例（21.3%））、血小板数減少（11 例（55.0%）、14 例（7.9%））、食欲減退（10 例（50.0%）、44 例（24.7%））、白血球数減少（8 例（40.0%）、10 例（5.6%））、白血球減少症（6 例（30.0%）、19 例（10.7%））、発疹（4 例（20.0%）、10 例（5.6%））、倦怠感（4 例（20.0%）、2 例（1.1%））、口内炎（3 例（15.0%）、8 例（4.5%））、末梢性感覚ニューロパチー（3 例（15.0%）、5 例（2.8%））、味覚異常（3 例（15.0%）、5 例（2.8%））及び皮膚乾燥（3 例（15.0%）、4 例（2.2%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（14 例（70.0%）、17 例（9.6%））、血小板数減少（4 例（20.0%）、3 例（1.7%））、白血球減少症（3 例（15.0%）、7 例（3.9%））、白血球数減少（3 例（15.0%）、4 例（2.2%））及び便秘（2 例（10.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（10 例（50.0%）、11 例（6.2%））及び白血球減少症（4 例（20.0%）、9 例（5.1%））であった。発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な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。

なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象のうち、日本人患者においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった事象は白血球減少症（本薬群：3 例（15.0%）、プラセボ群：1 例（4.5%）、以下、同順）及び便秘（2 例（10.0%）、0 例）であったものの、重篤例は認められておらず、治験薬の投与中止に至った患者も認められていないこと等を考慮すると、日本人患者で特段問題となることはないと考えます。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower133 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、下記の点等を踏まえると、本薬及び併用される薬剤の休薬、減量、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/ETP 投与は忍容可能と判断した。

- 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。
- 血液毒性について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向を認めるものの、日本人患者における血液毒性の発現率等は本薬群とプラセボ群で明確な差異は認められなかったこと。

ただし、日本人の投与例数は限られているものの、本薬/CBDCA/ETP 投与時における血液毒性の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高かったことから、製造販売後の発現状況等を注視するとともに、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、本一変申請後（2018年12月7日）に、CCDS で新たに注意喚起された筋炎に着目して検討を行った。

7.R.2.3 筋炎（心筋炎を含む）

申請者は、本薬投与による①筋炎（心筋炎を除く）及び②心筋炎の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

① 筋炎（心筋炎を除く）：

筋炎（心筋炎を除く）として、MedDRA HLT の「筋感染および炎症」及び「筋肉の自己免疫障害」に該当する事象のうち、MedDRA HLT の「重症筋無力症およびその関連症状」に該当する事象を除いた事象を集計した。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、筋炎（心筋炎を除く）は46例に認められた。死亡に至った筋炎（心筋炎を除く）は3例（筋炎2例、多発性筋炎1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な筋炎（心筋炎を除く）は17例（筋炎12例、多発性筋炎3例、皮膚筋炎2例、眼窩筋炎1例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験における筋炎（心筋炎を除く）の発現時期の中央値（範囲）は73日（13～510日）であった。

また、本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により死亡に至った筋炎（心筋炎を除く）を発現した患者の詳細は表8のとおりであった。

表 8 死亡に至った筋炎（心筋炎を除く）を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	原疾患	本薬の 投与量	併用薬	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬との 因果関係
CO39385 試験*1										
75	男	非日本人	前立腺癌	1,200 mg/ body Q3W	エンザルタミド	筋炎	5	55	15	あり
BO30013 試験*2										
86	男	非日本人	前立腺癌	840 mg/bo dy Q3W	Radium-223	筋炎	5	71	20	あり
MO39196 試験*3										
4	女	日本人	乳癌	不明	PTX	多発性筋炎	5	204	45	あり

*1：アンドロゲン受容体阻害剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有し、遠隔転移のある CRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、*2：アンドロゲン受容体阻害剤による治療歴を有する CRPC 患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験、*3：化学療法歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験。

② 心筋炎：

心筋炎として、MedDRA PT の「過敏性心筋症」、「自己免疫性心筋炎」、「好酸球性心筋炎」及び「心筋炎」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、心筋炎は 45 例に認められた。死亡に至った心筋炎は 7 例（いずれも心筋炎）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心筋炎は 43 例（心筋炎 41 例、自己免疫性心筋炎 2 例）に認められた。

本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験における心筋炎の発現時期の中央値（範囲）は 37 日（1～281 日）であった。

また、本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により死亡に至った心筋炎を発現した患者の詳細は表 9 のとおりであった。

表 9 死亡に至った心筋炎を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	原疾患	本薬の 投与量	併用薬	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬との 因果関係
MO29996 試験*1										
69	女	非日本人	卵巣癌	不明	BV/CBDCA/PLD	心筋炎	4	57	57	あり
MAP-AU-12880*2										
不明	女	非日本人	NSCLC	1,200 mg/ body Q3W	なし	心筋炎	不明	不明	不明	あり
GO29527 試験*3										
81	男	非日本人	NSCLC	1,200 mg/ body Q3W	なし	心筋炎	5	45	14	あり
JTAIL 試験*4										
7	男	日本人	NSCLC	1,200 mg/ body	なし	心筋炎	不明	54	4	あり
製造販売後										
42	男	非日本人	肺癌	1,200 mg/ body	なし	心筋炎	不明	不明	不明	あり
42	男	非日本人	NSCLC	1,200 mg/ body Q3W	なし	心筋炎	不明	不明	不明	あり
69	女	非日本人	NSCLC	不明	なし	心筋炎	不明	不明	不明	あり

*1：白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、*2：本薬の患者サポートプログラム、*3：白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のある NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、*4：切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした観察研究。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない死亡に至った筋炎（心筋炎を含む）が発現していることから、本薬の投与開始後には筋炎（心筋炎を含む）の発現に注意が必要であり、筋炎（心筋炎を含む）については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3 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、「治癒切除不能な小細胞肺癌」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。

- 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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項にIMpower133試験では進展型の基準はVALG staging system for SCLCに基づいて判断された旨等を記載し、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、効能・効果を「進展型小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない進展型SCLC患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点で、国内診療ガイドライン（2018年版）及び新臨床腫瘍学 改訂第5版（南江堂、2018年）において、化学療法歴のない進展型SCLC患者に対する本薬に関する記載はなかった。

- NCCNガイドライン（v.1.2019）：
化学療法歴のない進展型SCLCに対する治療として本薬/CBDCA/ETP投与が強く推奨される。

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

化学療法歴のない進展型SCLC患者を対象としたIMpower133試験の結果、当該患者に対する既存の治療であるCBDCA/ETP投与を対照群として本薬/CBDCA/ETP投与の臨床的有用性が示されたことから、化学療法歴のない進展型SCLC患者に対して、本薬/CBDCA/ETP投与は推奨されると考える。

一方、IMpower133試験に組み入れられなかった限局型SCLC患者に対して、現時点で本薬を投与した際の臨床的有用性が示された成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。ただし、下記の理由を考慮すると、本薬の投与対象がSCLCのうち進展型の患者であることに関して添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、本薬の投与対象から限局型SCLC患者を除外する必要まではないと考える。

- 進展型SCLCと限局型SCLCの定義について、国内外において差異が認められること。

- IMpower133 試験において、限局型 SCLC に対する根治的 CRT を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型 SCLC と診断された患者も組み入れられたこと。

以上より、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、効能・効果を「治癒切除不能な小細胞肺癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる SCLC 患者に対して本薬の臨床的有用性を示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、IMpower133 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。

- 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。

また、申請者は、SCLC患者における本薬/CBDCA/ETP投与と既承認の抗悪性腫瘍剤（①CDDP/ETP投与及び②CDDP/CPT-11投与）との使分けについて、それぞれ以下のように説明している。

- ① SCLC 患者に対する CDDP を含む化学療法と CBDCA を含む化学療法の有効性等を比較した統合解析の結果、明確な有効性の差異は認められていないこと（J Clin Oncol 2012; 30: 1692-8）から、CDDP/ETP 投与と CBDCA/ETP 投与との間に明確な有効性の差異はなく、本薬/CBDCA/ETP 投与は CDDP/ETP 投与より優先して選択される治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。
- ② 本薬/CBDCA/ETP投与とCDDP/CPT-11投与と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、現時点では不明である。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の診療ガイドラインにおいて、SCLC の治療体系が、進展型か限局型かによって明確に区別され、進展型 SCLC に対する一次治療として化学療法が行われている一方、切除不能な限局型 SCLC に対する一次治療として CRT が行われており、当該治療体系が医療現場において広く受け入れられていることを考慮すると、本薬の投与対象が進展型 SCLC の患者であることを効能・効果で明確にする必要があると判断した。

その上で、本薬の適応患者の選択にあたっては、IMpower133 試験に組み入れられた進展型 SCLC の基準等に関する情報は重要であると考えことから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。なお、進展型 SCLC に対する手術は国内外の診療ガイドライン等で推奨されている標準的な治療ではないことから、「治癒切除不能」である旨を効能・効果において明確にする必要性、並びに申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた、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旨の注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に IMpower133 試験に関する下記の旨に関して記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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した上で、本薬の効能・効果を「進展型小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 進展型の基準は VALG staging system for SCLC に基づいて判断されたこと。
- 限局型 SCLC に対する根治的 CRT を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型 SCLC と診断された患者も組み入れられたこと。

また、本薬/CBDCA/ETP 投与と抗悪性腫瘍剤（①CDDP/ETP 投与及び②CDDP/CPT-11 投与）と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いないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては不明であり、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。

7.R.3.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

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 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。

IMpower133 試験では、下記の理由により組織検体の提出は必須とされていなかったことから、PD-L1 発現状況に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 の発現状況別に探索的な解析を行った。なお、NSCLC 患者に対する本薬の適応の判定を補助するための診断薬としては Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP142) assay」が承認されているが、①IMpower133 試験では FFPE 切片での検体提出が許容されていたこと、及び②FFPE 切片作成後における PD-L1 抗原エピトープの安定性が SP142 では 3 カ月である一方、SP263 では 12 カ月と長いことから、同社の「Ventana PD-L1 (SP263) 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た。

- SCLC の診断には、穿刺吸引生検等が行われることが多いものの、これらの手技で PD-L1 の発現状況を測定するために十分な組織を確保できないこと。
- SCLC は急速な臨床的悪化がみられる可能性があるため、迅速に治療を開始する必要があること。

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：

IMpower133 試験の ITT 集団における PD-L1 発現別の OS の最終解析（2019 年 1 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan Meier 曲線は表 10 及び図 3～6 のとおりであった。PD-L1 発現状況の評価可能集団が ITT 集団の一部に限定されていること等を考慮すると、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 10 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析結果 (2019 年 1 月 24 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
TC<1%かつ IC<1%	本薬	28	10.2 [7.9, 15.7]	0.54 [0.32, 0.91]	0.2437
	プラセボ	37	8.3 [6.9, 9.1]		
TC≥1%又は IC≥1%	本薬	36	9.7 [7.6, 17.4]	0.84 [0.49, 1.44]	
	プラセボ	36	10.6 [8.3, 14.7]		
TC<5%かつ IC<5%	本薬	49	9.2 [7.6, 12.2]	0.78 [0.51, 1.18]	0.4336
	プラセボ	59	8.9 [8.0, 10.0]		
TC≥5%又は IC≥5%	本薬	15	21.6 [9.4, NE]	0.53 [0.22, 1.28]	
	プラセボ	14	9.2 [6.1, 15.7]		

* : 非層別 Cox 回帰、NE : 推定不能

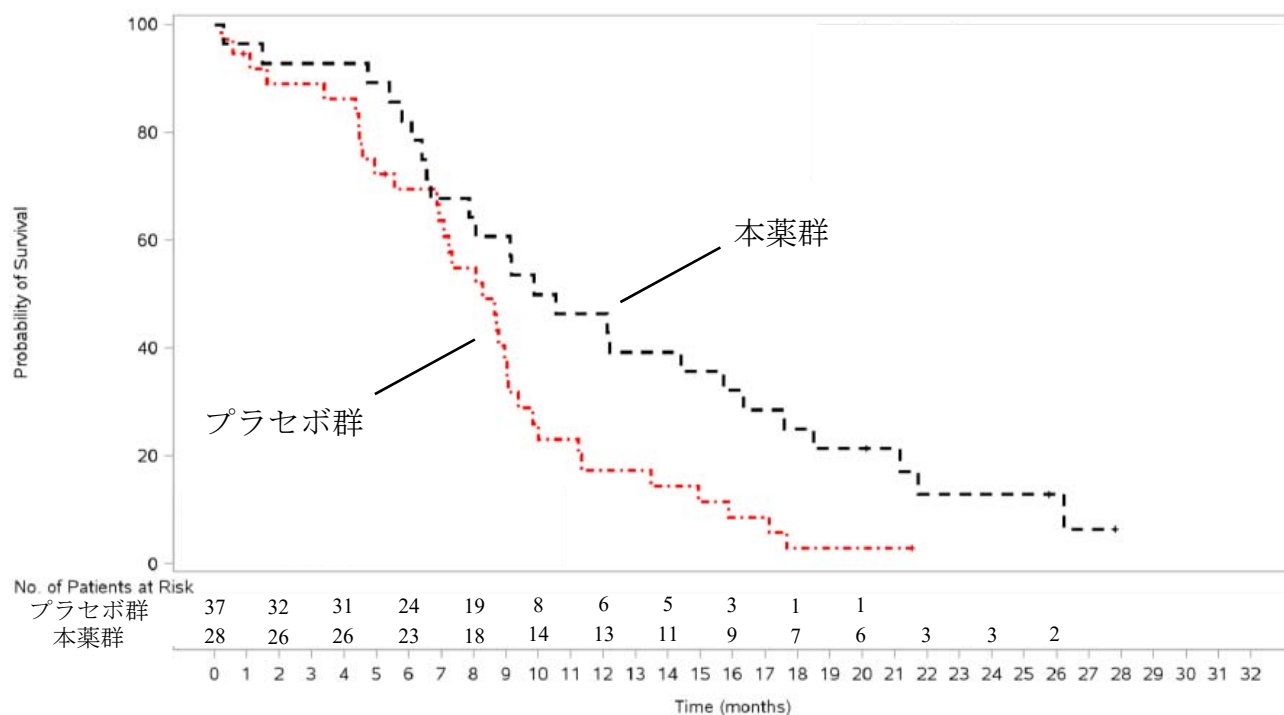


図 3 PD-L1 の発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TC<1%かつ IC<1%の患者集団、2019 年 1 月 24 日データカットオフ)

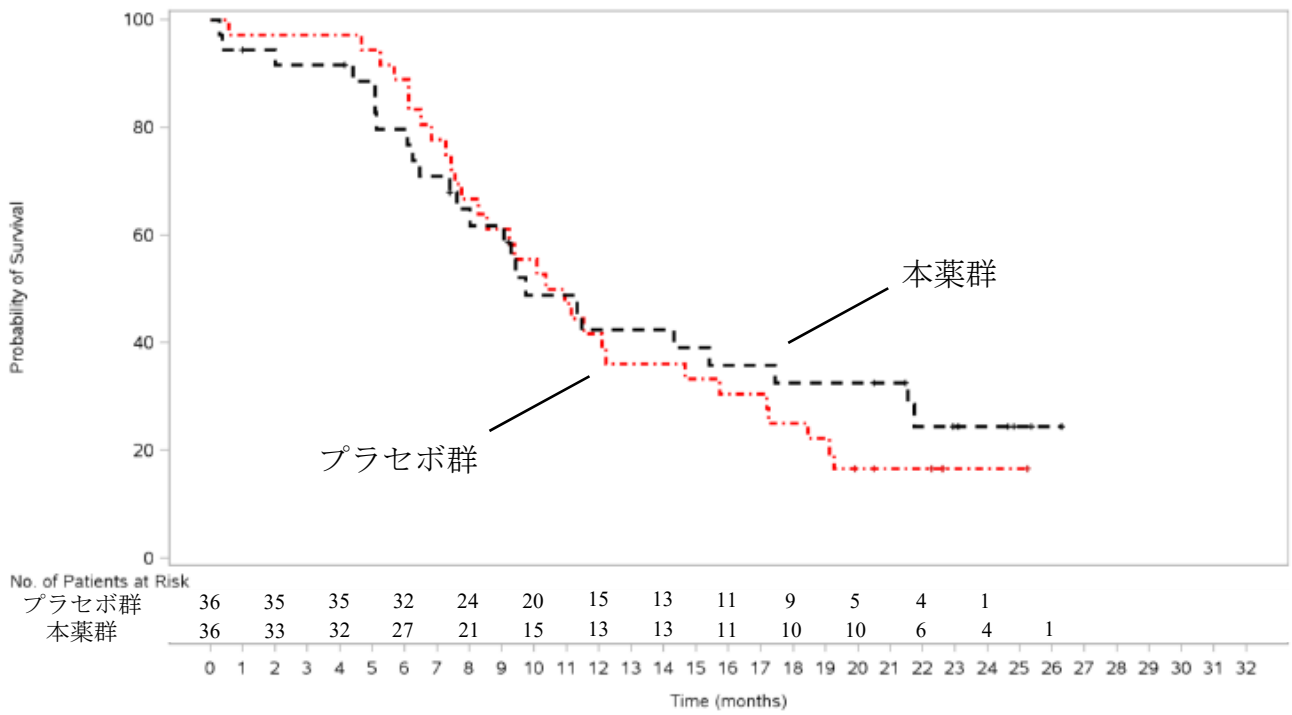


図4 PD-L1の発現状況別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(TC \geq 1%又はIC \geq 1%の患者集団、2019年1月24日データカットオフ)

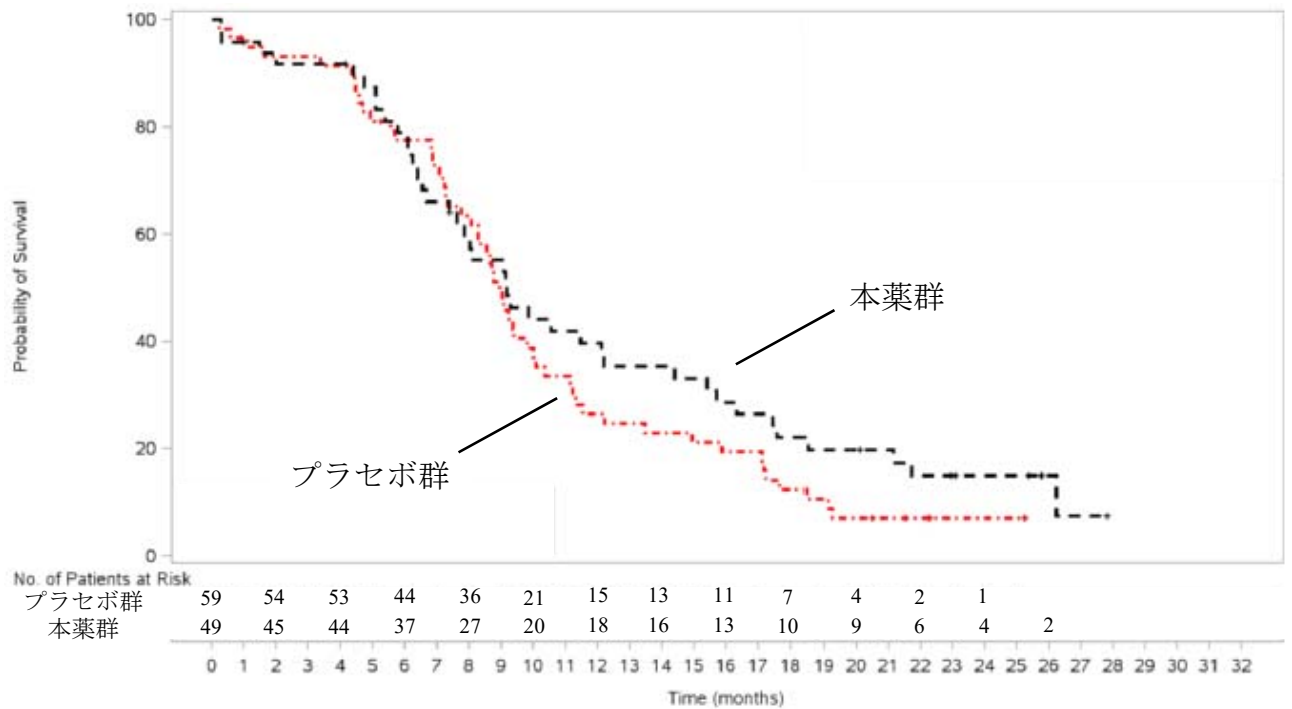


図5 PD-L1の発現状況別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(TC $<$ 5%かつIC $<$ 5%の患者集団、2019年1月24日データカットオフ)

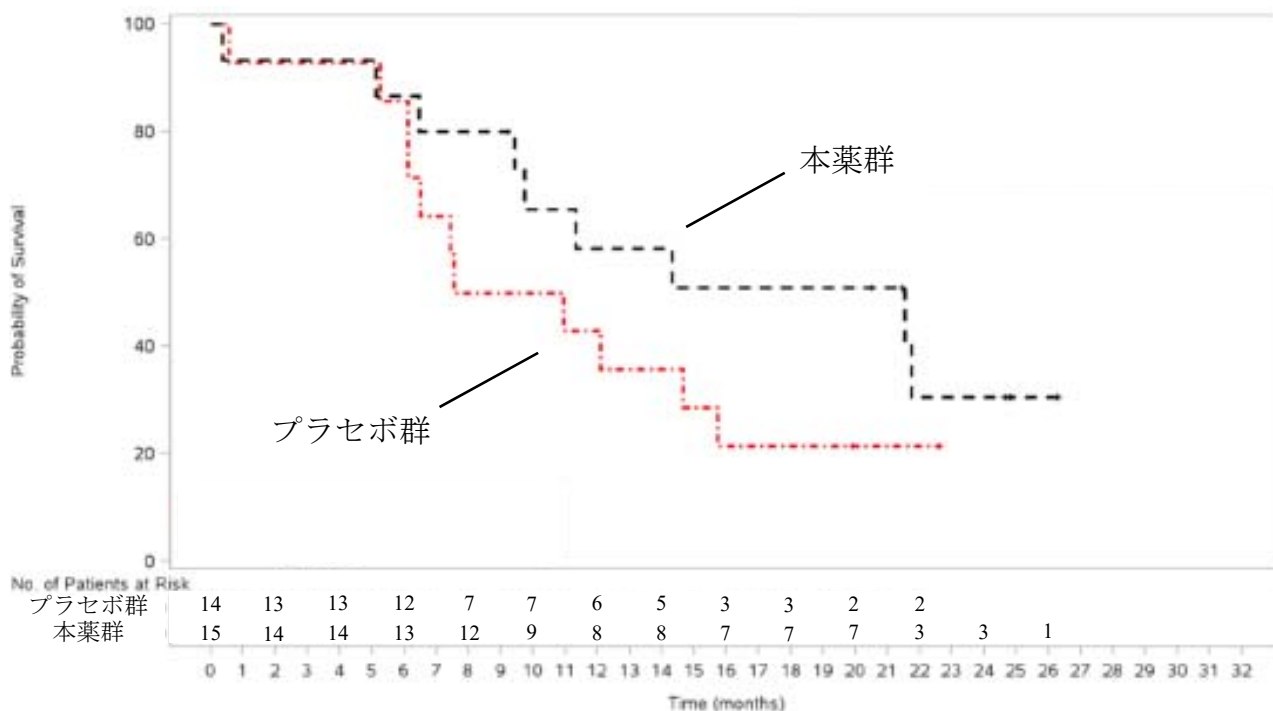


図6 PD-L1の発現状況別のOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(TC \geq 5%又はIC \geq 5%の患者集団、2019年1月24日データカットオフ)

② 安全性：

IMpower133試験の本薬群において、TCが1%未満かつICが1%未満及びTCが1%以上又はICが1%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ100%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ57.1及び70.3%、重篤な有害事象はそれぞれ32.1及び40.5%であった。また、TCが5%未満かつICが5%未満及びTCが5%以上又はICが5%以上の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ100%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ66.0及び60.0%、重篤な有害事象はそれぞれ42.0及び20.0%であった。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差異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。

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.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でIMpower133試験が実施され、化学療法歴のない進展型SCLC患者に対して、CBDCA/ETP投与下で本薬の臨床的有用性が示されたことから、IMpower133試験に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 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）。

機構が考察した内容は以下の通りである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、IMpower133 試験において投与された ETP の用量は国内診療ガイドライン（2018 年版）において記載されている用量と異なることを考慮すると、本薬/CBDCA/ETP 投与する際の ETP の用量については、添付文書の臨床成績の項に IMpower133 試験における設定を記載し、情報提供することが適切である。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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。

- 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては「臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

7.R.4.2 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。

IMpower133 試験では、有害事象発現時の本薬の休薬・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、当該基準の規定を基に、下記の変更を加えた本薬の休薬・中止基準を、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

また、本一変申請後（2019 年 3 月付け）に、本薬の臨床試験における免疫関連筋炎の発現状況等を踏まえて本薬の CCDS に本薬投与中の筋炎発現時の休薬・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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、申請どおり用法・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。

副作用発現時の用量調節等の基準

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は、本薬を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本薬を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 4の場合	本薬を中止する。
膵炎	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2又は3の膵炎 	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 4又は再発性的の膵炎	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"> 症候性の甲状腺機能低下症 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症 	左記の状態が回復するまで、本薬を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	全 Grade	本薬を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 3以上の場合	本薬を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	本薬を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	本薬を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 4の場合	本薬を中止する。
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。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本薬を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合は、本薬を中止する。
	Grade 3の再発又は Grade 4の場合	本薬を中止する。

副作用	程度	処置
心筋炎	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.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、IMpower133 試験の本薬/CBDCA/ETP 投与した日本人の進展型 SCLC 患者における Grade 3 以上及び休薬に至った好中球数減少の発現率が、外国人患者と比較して高いこと等の理由から、進展型 SCLC 患者における本薬/CBDCA/ETP 投与時と本薬を含まない化学療法時の好中球減少症の発現状況を比較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.2 安全性について」の項における検討に加え、日本人の進展型 SCLC 患者に本薬/CBDCA/ETP 投与した際の安全性情報は限られていること、及び好中球数減少の重篤化に伴う発熱性好中球減少症の発現が懸念されることを考慮すると、本薬の安全性検討事項として好中球減少に加え発熱性好中球減少症を設定し、製造販売後には好中球減少及び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判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため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 I / III 相試験 (IMpower133 試験)

有害事象は本薬群で198/198例 (100%)、プラセボ群で189/196例 (96.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で188/198例 (94.9%)、プラセボ群で181/196例 (92.3%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は表11のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬群 198 例		プラセボ群 196 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	198 (100)	137 (69.2)	189 (96.4)	136 (69.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	86 (43.4)	31 (15.7)	69 (35.2)	26 (13.3)
好中球減少症	74 (37.4)	46 (23.2)	69 (35.2)	49 (25.0)
血小板減少症	33 (16.7)	20 (10.1)	31 (15.8)	17 (8.7)
白血球減少症	25 (12.6)	10 (5.1)	19 (9.7)	8 (4.1)
胃腸障害				
悪心	75 (37.9)	1 (0.5)	64 (32.7)	1 (0.5)
便秘	51 (25.8)	2 (1.0)	58 (29.6)	1 (0.5)
嘔吐	39 (19.7)	3 (1.5)	33 (16.8)	5 (2.6)
下痢	35 (17.7)	4 (2.0)	31 (15.8)	2 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	54 (27.3)	5 (2.5)	49 (25.0)	1 (0.5)
無力症	25 (12.6)	5 (2.5)	20 (10.2)	4 (2.0)
発熱	20 (10.1)	0	16 (8.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	73 (36.9)	0	68 (34.7)	0
臨床検査				
好中球数減少	37 (18.7)	31 (15.7)	46 (23.5)	33 (16.8)
血小板数減少	25 (12.6)	7 (3.5)	29 (14.8)	8 (4.1)
白血球数減少	18 (9.1)	7 (3.5)	25 (12.8)	9 (4.6)
体重減少	20 (10.1)	0	10 (5.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	18 (9.1)	1 (0.5)	25 (12.8)	2 (1.0)
呼吸困難	20 (10.1)	3 (1.5)	18 (9.2)	2 (1.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	54 (27.3)	2 (1.0)	36 (18.4)	0
神経系障害				
頭痛	24 (12.1)	0	23 (11.7)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	20 (10.1)	0	1 (0.5)	0

重篤な有害事象は本薬群で 74/198 例 (37.4%)、プラセボ群で 68/196 例 (34.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 9 例 (4.5%)、好中球減少症 7 例 (3.5%)、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 5 例 (2.5%)、嘔吐、貧血、下痢、疲労及び失神各 3 例 (1.5%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症 9 例 (4.6%)、好中球減少症 8 例 (4.1%)、肺炎 7 例 (3.6%)、血小板減少症、低ナトリウム血症及び汎血球減少症各 4 例 (2.0%)、嘔吐及び肺感染各 3 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の好中球減少症 7 例、血小板減少症 5 例、発熱性好中球減少症及び肺炎各 4 例、貧血及び下痢各 3 例、嘔吐 2 例、疲労 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 9 例、好中球減少症 8 例、血小板減少症及び汎血球減少症各 4 例、嘔吐及び肺感染各 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 22/198 例 (11.1%)、プラセボ群で 6/196 例 (3.1%) に認められた。各群 3 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で注入に伴う反応 5 例 (2.5%) であり、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

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。

8.2 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）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。

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、本品目の進展型 SCLC 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/ETP は、進展型 SCLC 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、効能・効果等については、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)

令和元年 7 月 24 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 12 月 7 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.1 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第 I / III 相試験 (IMpower133 試験) において、主要評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対する本薬/CBDCA/ETP 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象⁷⁾に加え、心筋炎であり、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、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対する上記の投与時においても、本薬は忍容可能と判断した。

⁷⁾ 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、重症筋無力症及び発熱性好中球減少症 (「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 1,200 mg」等参照)

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。

1.3 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.3 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 IMpower133 試験では①進展型の基準は VALG staging system for SCLC に基づいて判断された旨及び②限局型 SCLC に対する根治的 CRT を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型 SCLC と診断された患者も組み入れられた旨を記載し、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「進展型小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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>

- 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチンとエトポシドとの併用に際しては「臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、IMpower133 試験の本薬/CBDCA/ETP 投与した日本人の進展型 SCLC 患者における Grade 3 以上及び休薬に至った好中球数減少の発現率が、外国人患者と比較して高いこと等の理由から、進展型 SCLC 患者における本薬/CBDCA/ETP 投与時と本薬を含まない化学療法時の好中球減少症の発現状況を比較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。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、本薬の安全性検討事項として好中球減少に加え発熱性好中球減少症を設定し、製造販売後には進展型 SCLC 患者における本薬/CBDCA/ETP 投与時と本薬を含まない化学療法時の好中球減少及び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。

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、製造販売後調査の実施計画等について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本薬/CBDCA/ETP 投与時の SCLC 患者における好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現状況について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を実施する。
- 安全性検討事項については、好中球減少及び発熱性好中球減少症を設定し、SCLC 患者に対する本薬/CBDCA/ETP 投与時の当該事象の発現状況等について、本薬を含まない化学療法実施時と比較する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論及び審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、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12に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表13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12 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 大腸炎・重度の下痢 • 膵炎 • 1型糖尿病 • 内分泌障害(甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害) • 脳炎・髄膜炎 • 神経障害(ギラン・バレー症候群を含む) • 重症筋無力症 • 重度の皮膚障害 • 腎機能障害(尿細管間質性腎炎等) • 筋炎・横紋筋融解症 • 心筋炎 • IRR 	<ul style="list-style-type: none"> • 溶血性貧血 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用 • <u>化学療法併用時の血液毒性(好中球減少、発熱性好中球減少症)</u> 	<p>該当なし</p>
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 13 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"> 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 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) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした製造販売後データベース調査 [化学療法併用時の血液毒性 (発熱性好中球減少症)] <u>進展型 SCLC 患者を対象とした製造販売後データベース調査 [化学療法併用時の血液毒性 (好中球減少及び発熱性好中球減少症)]</u> 製造販売後臨床試験 (OAK 試験、BIRCH 試験及び <u>IMpower133 試験の継続試験</u>) 製造販売後臨床試験 (BO39633-01 試験) 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

[用法・用量] (下線部追加、二重線部は本一変申請後の平成 30 年 12 月 21 日付けで追加)

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。

進展型小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、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。

[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、二重線部は本一変申請後の平成 30 年 12 月 21 日付けで追加）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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。

進展型小細胞肺癌

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、【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、二重線部は本一変申請後の平成 30 年 12 月 21 日付けで追加）

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. 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては【臨床成績】の項

の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

32. 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。

43. 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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
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。
筋炎	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 3 の再発又は Grade 4 の場合	本剤を中止する。
心筋炎	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。

		復しない場合は、本薬を中止する。
	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
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
AUC	area under the blood concentration-time curve	
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/ETP		CBDCA と ETP との併用
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
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/CPT-11		CDDP と CPT-11 との併用
CDDP/ETP		CDDP と ETP との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CRPC	castration-resistance prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
ETP	etoposide	エトポシド
FFPE	formalin fixed paraffin embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
HLT	high level terms	高位語
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IC		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
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non- squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間

PLD	pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩（リポソーム封入型）
PS	performance status	パフォーマンスステータス
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	固形癌の治療効果判定
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SOC	system organ class	器官別大分類
TC		腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
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
国内診療ガイドライン（2015年版）		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015年版 日本肺癌学会編
国内診療ガイドライン（2018年版）		肺癌診療ガイドライン 2018年版 日本肺癌学会編
IMpower133 試験		GO30081 試験
IMpower150 試験		GO29436 試験
OAK 試験		GO28915 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
白金系抗悪性腫瘍剤/CPT-11		白金系抗悪性腫瘍剤と CPT-11 との併用
白金系抗悪性腫瘍剤/ETP		白金系抗悪性腫瘍剤と ETP との併用
プラセボ/CBDCA/ETP		プラセボ、CBDCA 及び ETP の併用
本薬		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/CBDCA/ETP		本薬、CBDCA 及び ETP の併用
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