

審査報告書

令和元年8月7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 840 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21日
[剤形・含量] 1バイアル（14.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）840 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、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特記事項] なし
[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 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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]

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法及び用量]

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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 840 mg を60分かけて2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。

審査報告(1)

令和元年7月3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 840 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21日 |
| [剤形・含量] | 1バイアル（14.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）840 mg を含有する注射剤 |
| [申請時の効能・効果] | PD-L1 陽性の手術不能又は再発乳癌 |
| [申請時の用法・用量] | パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840 mg を60分かけて2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。 |

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 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 | 2 |
| 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 | 3 |
| 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 | 22 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 | 23 |

[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

ATZ 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、ATZ 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 ATZ 単独投与、②2018 年 12 月に ATZ/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

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に対する ATZ/nab-PTX 投与の臨床開発として、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 (IMpassion130 試験) が 2015 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、IMpassion130 試験を主要な試験成績として、2018 年 9 月に化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ/nab-PTX 投与に係る ATZ の承認申請が行われ、米国では 2019 年 3 月に「TECENTRIQ, in combination with paclitaxel protein-bound, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] of any intensity covering $\geq 1\%$ of the tumor area), as determined by an FDA-approved test.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2019 年 5 月時点において、ATZ は乳癌に対する効能・効果にて 8 カ国で承認されている。

本邦においては、IMpassion130 試験への患者の組入れが 2016 年 8 月から開始された。

今般、IMpassion130 試験を主要な試験成績として、乳癌に対する ATZ/nab-PTX 投与に係る申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に加えて、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。なお、テセントリク点滴静注 840 mg は、既承認製剤のテセントリク点滴静注 1,200 mg と同一の薬液を容れ目違いのバイアルに充填した、充填量、容器及び施栓系のみが異なる製剤であり、本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として品質に関する審査を行った結果、問題は認められなかった。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

IMpassion130 試験における腫瘍組織中の PD-L1 の発現状況の検査法として、ロシュ・ダイアグノステイクス社の IHC 法である「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」が用いられた。なお、同社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」が、ATZ の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 31 年 2 月 25 日に一変申請されている。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における ATZ の PK は、ATZ/nab-PTX 投与時について検討された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMpassion130 試験<2015 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 4 月 17 日] >)

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 902 例 (ATZ/nab-PTX 群 451 例、プラセボ/nab-PTX 群 451 例) (PK 解析対象は 772 例¹⁾) を対象に、ATZ/nab-PTX 投与とプラセボ/nab-PTX 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与するとともに、ATZ 840 mg 又はプラセボを第 1 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、血清中 ATZ 濃度等が検討された。

日本人患者及び外国人患者 (PK 解析対象はそれぞれ 34 及び 402 例) において、①第 1 サイクル第 1 日目の ATZ の C_{max} (平均値±標準偏差)、並びに②第 1、③第 2、④第 3 及び⑤第 7 サイクル第 27 日目の ATZ の C_{min} (平均値±標準偏差) は、それぞれ①411±98.9 及び 321±95.6、②178±67.5 及び 143±50.3、③264±95.0 及び 210±75.1、④293±116 及び 241±86.5、並びに⑤316±162 及び 270±104 µg/mL であった。また、申請者は、IMpassion130 試験成績等に基づき、ATZ と nab-PTX との間に薬物動態学的相互作用は認められていないと考える旨を説明している。

ATZ 投与開始後に抗 ATZ 抗体が評価された 434 例のうち、57 例で抗 ATZ 抗体が検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、ATZ の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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。

¹⁾ ATZ/nab-PTX 群 436 例及びプラセボ/nab-PTX 群 336 例が PK 解析対象とされた。

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 | IMpassion130試験 | III | 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 | 902 ①451 ②451 | 28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与との併用で、①ATZ 840 mg 又は②プラセボを第 1 及び 15 日目に静脈内投与 | 有効性 安全性 |

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：IMpassion130 試験＜2015 年 6 月～実施中 [データカットオフ日：2018 年 4 月 17 日]＞）

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（目標症例数：900 例²⁾）を対象に、ATZ/nab-PTX 投与とプラセボ/nab-PTX 投与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 41 の国又は地域、246 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、nab-PTX 100 mg/m²を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与するとともに、ATZ 840 mg 又はプラセボを第 1 及び 15 日目に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 902 例（ATZ/nab-PTX 群 451 例、プラセボ/nab-PTX 群 451 例）（うち、日本人患者は ATZ/nab-PTX 群 34 例、プラセボ/nab-PTX 群 31 例）の全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、12 例（ATZ/nab-PTX 群 6 例、プラセボ/nab-PTX 群 6 例）には治験薬が投与されず、プラセボ/nab-PTX 群のうち、ATZ/nab-PTX 投与を受けた 7 例が ATZ/nab-PTX 群として扱われたため、890 例（ATZ/nab-PTX 群 452 例、プラセボ/nab-PTX 群 438 例）（うち、日本人患者は ATZ/nab-PTX 群 34 例、プラセボ/nab-PTX 群 30 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では RECIST ver1.1 に基づく治験責任医師判定による ITT 集団及び PD-L1 陽性³⁾ の患者集団における PFS が設定され、副次評価項目として ITT 集団における OS 及び奏効率が設定された。

PFS の主要解析は、ITT 集団において PFS に関する 228 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。しかしながら、POPLAR 試験⁴⁾ の結果等から、ATZ の有効性の評価項目として OS がより適切である可能性が示唆されたことから、主要評価項目に ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における OS が追加されるとともに、主要評価項目に対する検定手順及び有意水準の割当てについて、試験全体の第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するために図 1 のとおりとされた。また、OS について、有効性評価を目的とした 2 回の間解解析が計画され、PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は ITT 集団におい

²⁾ 試験開始時には 350 例と設定されていたものの、主要評価項目に OS が追加され、統計解析計画が変更されたことから、900 例に変更された（治験実施計画書第 4 版（20 年 月 日付け））。

³⁾ PD-L1 陽性集団の解析に関しては、ロシュ・ダイアグノスティクス社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況 (IC) について情報収集され、IC 1/2/3 の場合に PD-L1 陽性とされた。

⁴⁾ 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、ATZ と DTX 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。

て PFS に関する 600 件のイベントが観察された時点、OS の 2 回目の中間解析及び最終解析は PFS の主要解析及び奏効率の結果に基づき規定されたイベント数が観察された時点で実施することとされた（治験実施計画書第 4 版（2020 年 10 月 15 日付け））。なお、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 消費関数が用いられた。

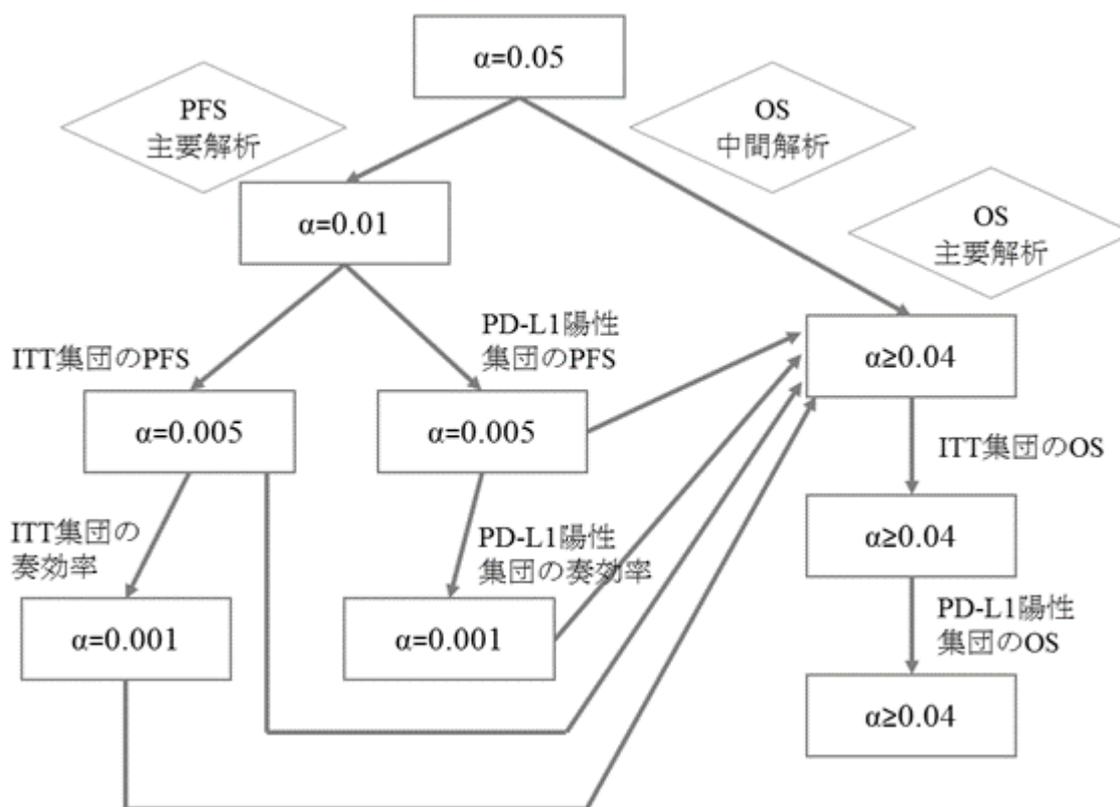


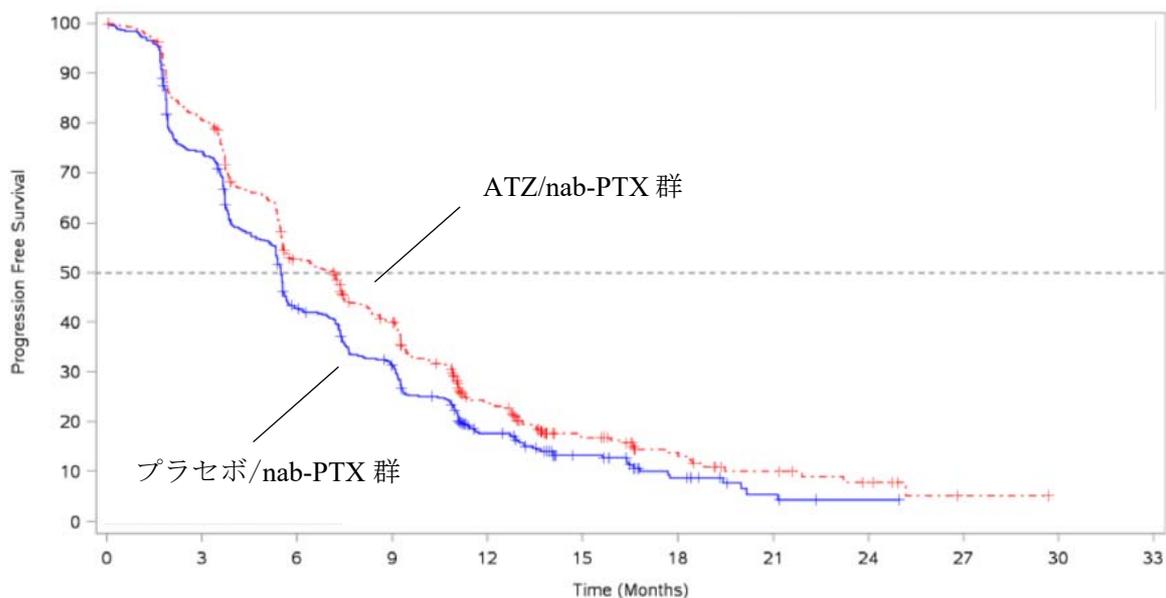
図 1 PFS、奏効率及び OS の検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における PFS（2018 年 4 月 17 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 2 並びに図 2 及び 3 のとおりであり、プラセボ/nab-PTX 群に対する ATZ/nab-PTX 群の優越性が示された。

表 2 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、2018年4月17日データカットオフ）

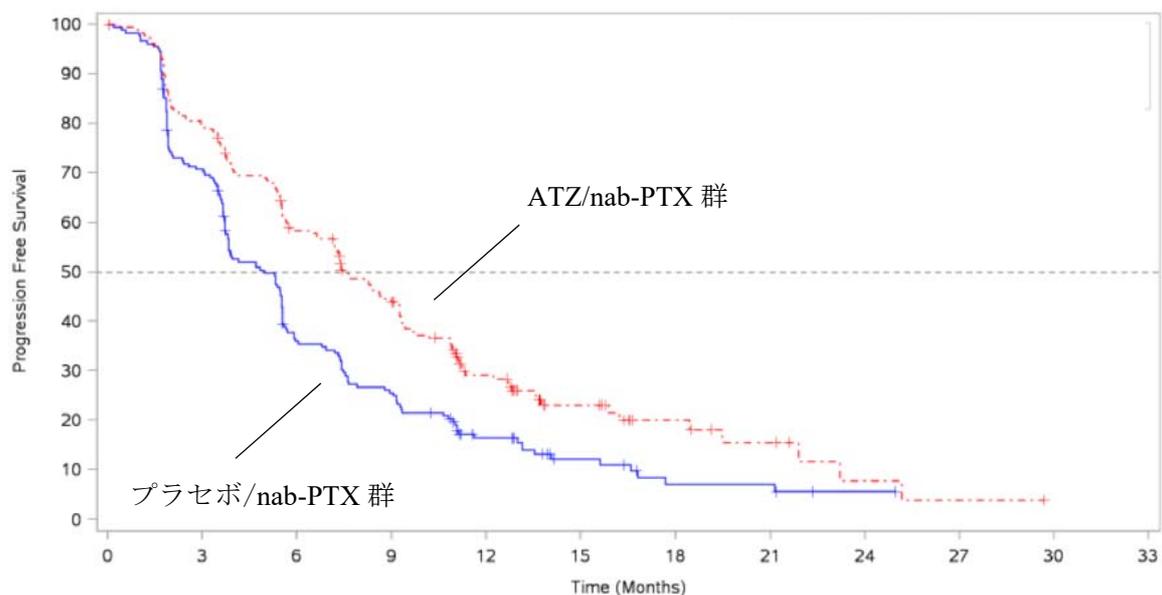
| | ITT 集団 | | PD-L1 陽性集団 | |
|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 |
| 例数 | 451 | 451 | 185 | 184 |
| イベント数 (%) | 358 (79.4) | 378 (83.8) | 138 (74.6) | 157 (85.3) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 7.16 [5.59, 7.46] | 5.49 [5.32, 5.59] | 7.46 [6.70, 9.23] | 4.96 [3.81, 5.55] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.80 [0.69, 0.92] *1 | | 0.62 [0.49, 0.78] *2 | |
| p 値 (両側) | 0.0025*3 | | <0.0001*4 | |

*1：肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別Cox回帰、*3：肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.005、*4：肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.005



| Patients at risk | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 451 | 327 | 183 | 130 | 57 | 29 | 13 | 5 | 1 | NE | NE | NE | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 451 | 360 | 226 | 164 | 77 | 34 | 20 | 11 | 6 | 1 | NE | NE | NE |

図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2018年4月17日データカットオフ)



| Patients at risk | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 184 | 127 | 62 | 44 | 22 | 11 | 5 | 5 | 1 | NE | NE | NE | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 185 | 146 | 104 | 75 | 38 | 19 | 10 | 6 | 2 | 1 | NE | NE | NE |

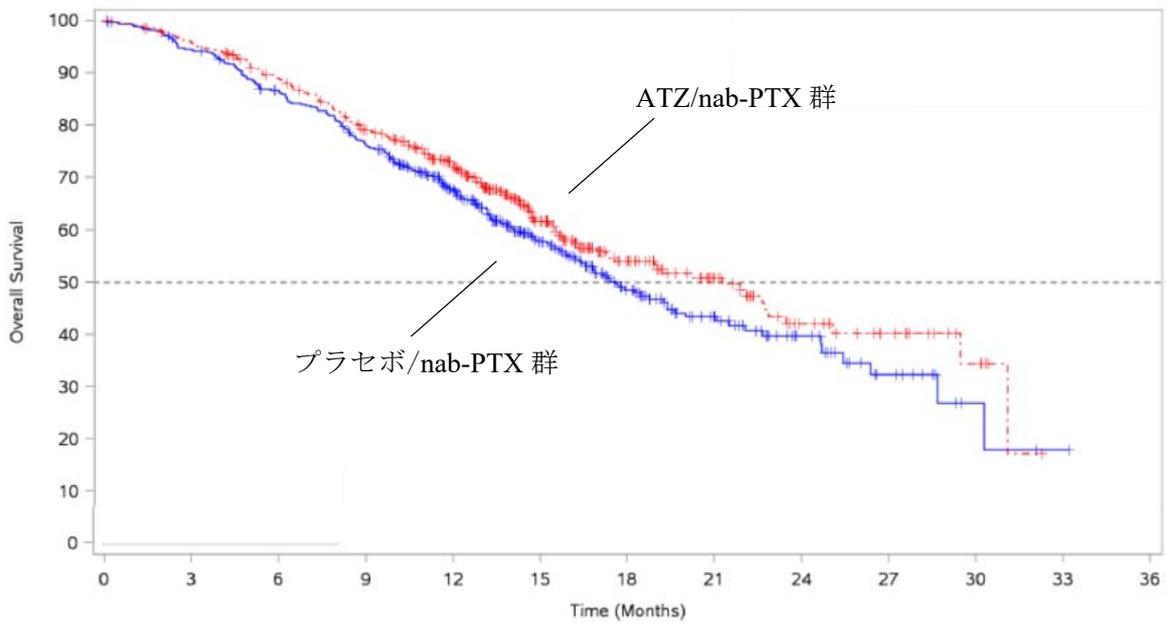
図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、PD-L1 陽性集団、2018年4月17日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたITT 集団及びPD-L1 陽性集団のOSの1回目の中間解析(2018年4月17日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier 曲線は、表3並びに図4及び5のとおりであり、ITT 集団及びPD-L1 陽性集団におけるプラセボ/nab-PTX 群に対するATZ/nab-PTX 群のOSの優越性は検証されなかった。

表3 OSの1回目の中間解析結果 (2018年4月17日データカットオフ)

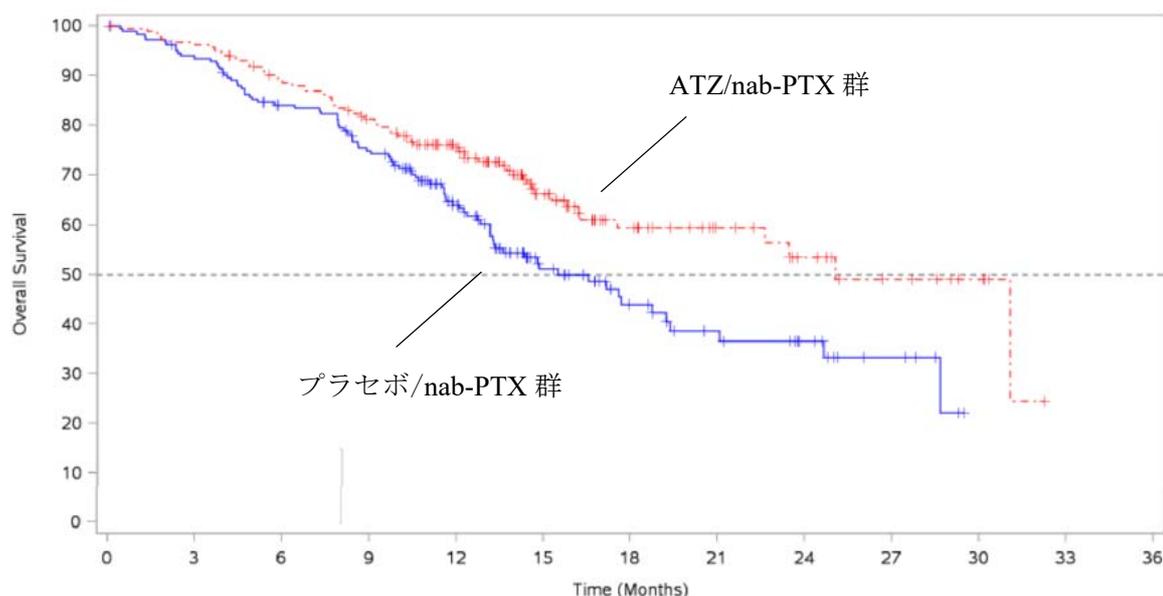
| | ITT 集団 | | PD-L1 陽性集団 | |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 |
| 例数 | 451 | 451 | 185 | 184 |
| イベント数 (%) | 181 (40.1) | 208 (46.1) | 64 (34.6) | 88 (47.8) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 21.26 [17.25, 23.43] | 17.58 [15.93, 20.01] | 25.03 [22.60, NE] | 15.47 [13.14, 19.35] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.84 [0.69, 1.02] *1 | | 0.62 [0.45, 0.86] *2 | |
| p 値 (両側) | 0.0840*3 | | 0.0035*4 | |

*1: 肝転移 (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (IC 0、IC 1/2/3) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 肝転移 (あり、なし) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*3: 肝転移 (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (IC 0、IC 1/2/3) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0065、*4: 肝転移 (あり、なし) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定



| Patients at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 451 | 419 | 375 | 328 | 246 | 145 | 89 | 52 | 27 | 12 | 3 | 1 | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 451 | 426 | 389 | 337 | 271 | 146 | 82 | 48 | 26 | 15 | 6 | NE | NE |

図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2018年4月17日データカットオフ)



Patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 184 | 170 | 147 | 129 | 89 | 44 | 27 | 19 | 13 | 6 | NE | NE | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 185 | 177 | 160 | 142 | 113 | 61 | 36 | 22 | 15 | 9 | 5 | NE | NE |

図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1陽性集団、2018年4月17日データカットオフ)

また、副次評価項目の一つとされたITT集団及びPD-L1陽性集団におけるRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) (2018年4月17日データカットオフ)の結果は、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

安全性について、治験投与期間中又は終了後30日以内の死亡は、ATZ/nab-PTX群181/452例(40.0%)、プラセボ/nab-PTX群203/438例(46.3%)に認められた。疾患進行による死亡(ATZ/nab-PTX群157例、プラセボ/nab-PTX群186例)を除く患者の死因は、ATZ/nab-PTX群で死因不明12例、肺炎及び肺塞栓症各2例、誤嚥、自己免疫性肝炎、死亡、敗血症性ショック、黄色ブドウ球菌の菌血症/急性腎障害、急性腎不全、肺の敗血症及び症候性の悪化各1例、プラセボ/nab-PTX群で死因不明11例、肝不全、急性心筋梗塞、死亡、落下/くも膜下出血、脳内出血、出血性ショック脳症各1例であり、うち、ATZ/nab-PTX群の自己免疫性肝炎及び敗血症性ショック各1例、プラセボ/nab-PTX群の肝不全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死亡(ATZ/nab-PTX群6例、プラセボ/nab-PTX群10例)の死因は、いずれも疾患進行であり、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IMpassion130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 PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、ATZ/nab-PTX 投与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、IMpassion130 試験における対照薬として nab-PTX を設定した理由について、試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.3.2014) 等において、IMpassion130 試験の対象患者に対する標準的な治療として、タキサン系抗悪性腫瘍剤が推奨されていたことに加えて、下記の点を考慮した旨を説明している。

- 他のタキサン系抗悪性腫瘍剤とは異なり、nab-PTX は副腎皮質ステロイド剤の前投与が不要であることから、当該前投与による免疫抑制作用を回避できること。

機構は、IMpassion130 試験において nab-PTX の用法・用量が、本邦において乳癌で未承認の用法・用量である 100 mg/m² QW 投与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。

乳癌に係る nab-PTX の用法・用量として、NCCN ガイドライン (v.3.2014) において、260 mg/m² Q3W 投与、100 mg/m² QW 投与又は 150 mg/m² QW 投与が推奨されていたものの、下記の点等を考慮し、100 mg/m² QW 投与を設定した。

- 化学療法歴のない手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CA-024 試験) において、nab-PTX 100 mg/m² QW 投与群、150 mg/m² QW 投与群及び 300 mg/m² Q3W 投与群における奏効率の結果は、それぞれ 45、49 及び 37%であり、Q3W 投与群と比較して QW 投与群において高い奏効が得られていたこと (J Clin Oncol 2009; 27: 3611-9)。
- CA-024 試験において、有害事象として認められた Grade 3 又は 4 の好中球減少症及び Grade 3 の感覚ニューロパチーについて、150 mg/m² QW 投与群と比較して、100 mg/m² QW 投与群で発現率が低かったことから、100 mg/m² QW 投与の良好な安全性プロファイルが示唆されたこと (J Clin Oncol 2009; 27: 3611-9)。
- 本邦において、IMpassion130 試験の対象患者に対して、nab-PTX 260 mg/m² Q3W 投与が承認されていることに加え、既承認の NSCLC 及び胃癌において、nab-PTX 100 mg/m² QW 投与の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと。

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

IMpassion130試験の主要評価項目の一つとされたPFSについて、ITT集団及びPD-L1陽性集団において、プラセボ/nab-PTX群に対するATZ/nab-PTX群の優越性が検証された (7.1.1.1参照)。

また、IMpassion130試験の主要評価項目の一つとされたOSの1回目の中間解析において、ITT集団及びPD-L1陽性集団におけるプラセボ/nab-PTX群に対するATZ/nab-PTX群のOSの統計学的な延長は検証されなかったものの、いずれの集団においても、プラセボ/nab-PTX群に対してATZ/nab-PTX群でOSが短縮する傾向は認められなかった (7.1.1.1参照)。

また、IMpassion130 試験の日本人集団における PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析結果及び

Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び 5 並びに図 6、7 及び 8、9 のとおりであった。

表4 日本人集団におけるPFSの主要解析結果（治験責任医師判定、2018年4月17日データカットオフ）

| | ITT 集団 | | PD-L1 陽性集団 | |
|------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 |
| 例数 | 34 | 31 | 12 | 13 |
| イベント数 (%) | 26 (76.5) | 28 (90.3) | 9 (75.0) | 13 (100) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 7.36 [5.39, 10.84] | 4.63 [3.71, 7.20] | 10.84 [5.62, 10.91] | 3.84 [3.25, 5.49] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.47 [0.25, 0.90] *1 | | 0.04 [<0.01, 0.35] *2 | |
| p 値 (両側) | 0.0206*3 | | <0.0001*4 | |

*1: 肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別Cox回帰、*3: 肝転移（あり、なし）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）及びPD-L1発現（IC 0、IC 1/2/3）を層別因子とした層別log-rank検定、*4: 肝転移（あり、なし）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別log-rank検定

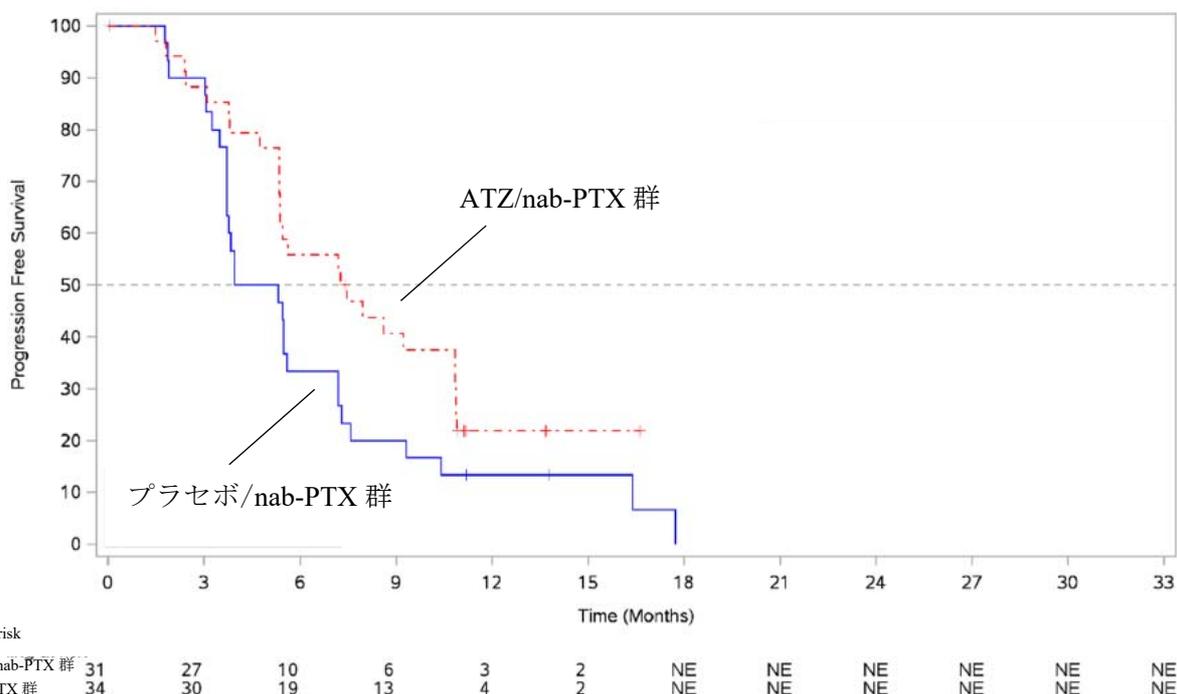
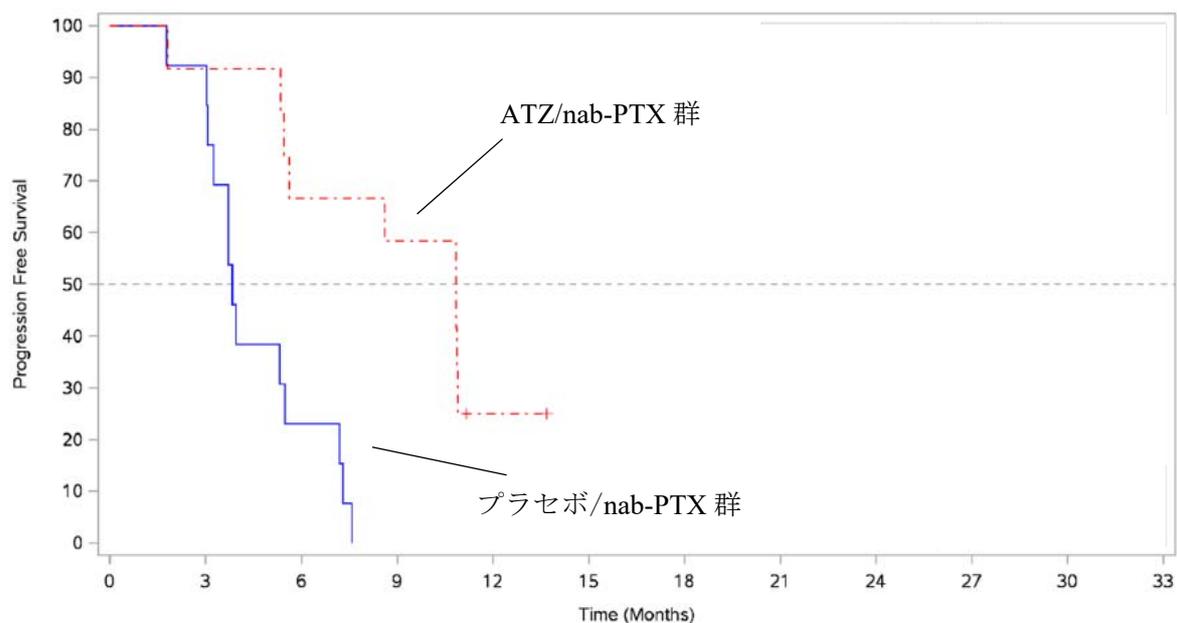


図 6 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 4 月 17 日データカットオフ）



Patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 13 | 12 | 3 | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 12 | 11 | 8 | 7 | 2 | NE |

図7 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、PD-L1 陽性集団、2018 年 4 月 17 日データカットオフ)

表5 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (2018 年 4 月 17 日データカットオフ)

| | ITT 集団 | | PD-L1 陽性集団 | |
|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 | ATZ/nab-PTX 群 | プラセボ/nab-PTX 群 |
| 例数 | 34 | 31 | 12 | 13 |
| イベント数 (%) | 6 (17.6) | 10 (32.3) | 1 (8.3) | 6 (46.2) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | NE [NE, NE] | 16.82 [13.27, NE] | NE [NE, NE] | 13.27 [11.56, 13.31] |
| ハザード比 [95%CI] | 0.44 [0.16, 1.24] *1 | | 0.12 [0.01, 0.99] *2 | |
| p 値 (両側) | 0.1121*3 | | 0.0202*4 | |

*1: 肝転移 (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (IC 0、IC 1/2/3) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 肝転移 (あり、なし) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*3: 肝転移 (あり、なし)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (IC 0、IC 1/2/3) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*4: 肝転移 (あり、なし) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定

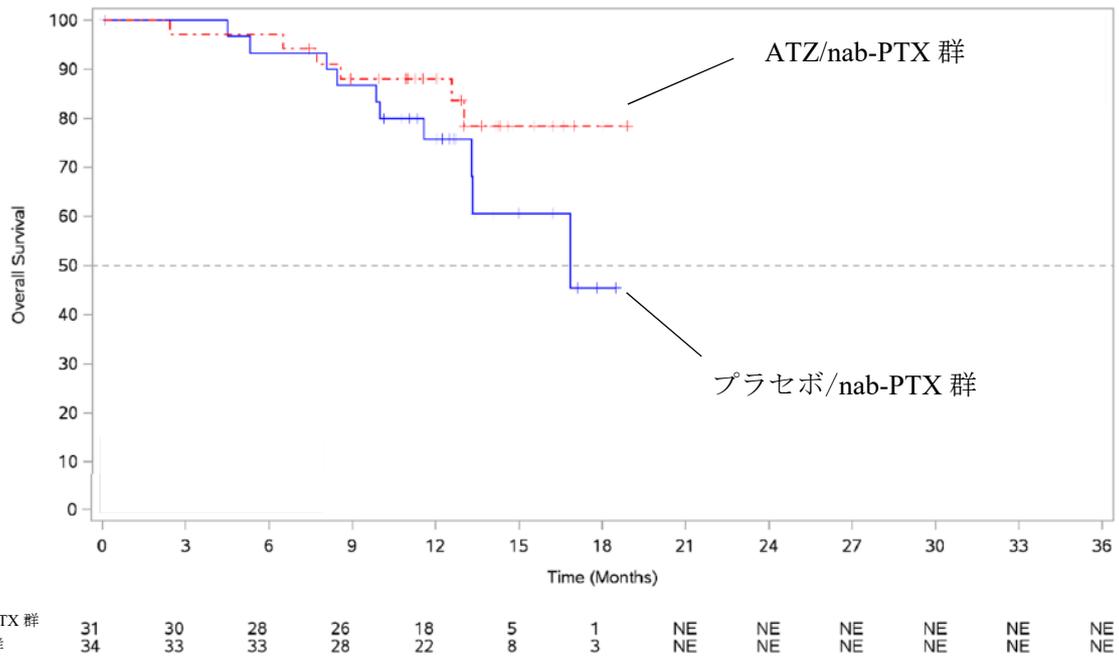


図8 日本人集団における OS の1回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018年4月17日データカットオフ)

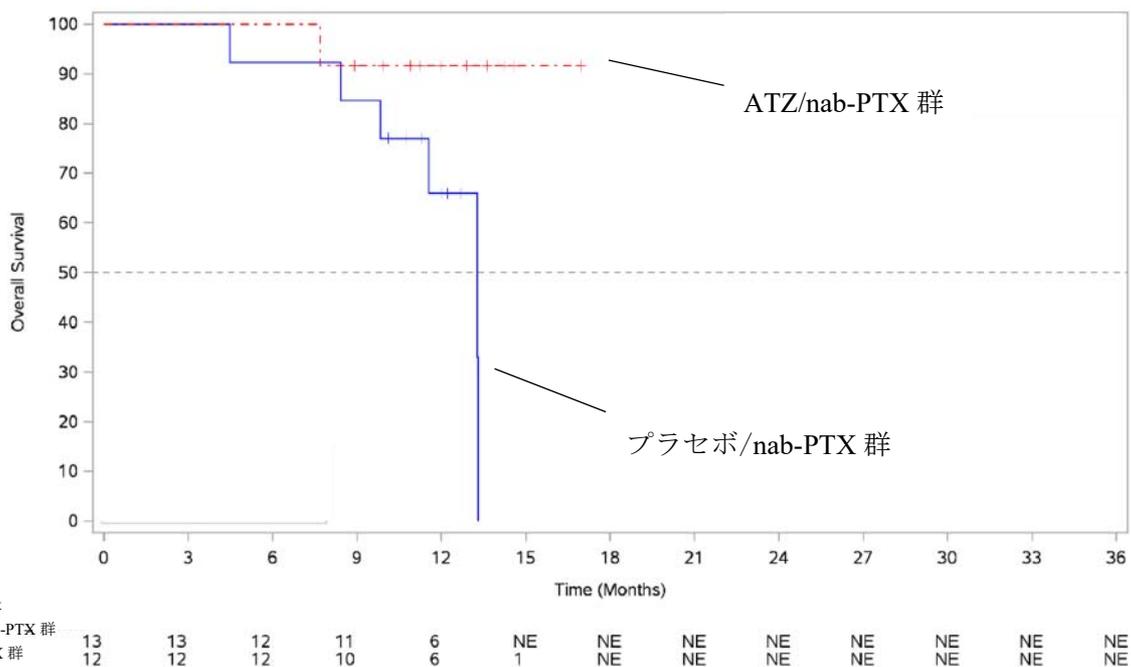


図9 日本人集団における OS の1回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性集団、2018年4月17日データカットオフ)

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、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性集団における PFS について、プラセボ/nab-PTX 群に対する ATZ/nab-PTX 群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。

- 主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性集団における OS について、プラセボ/nab-PTX 群に対して ATZ/nab-PTX 群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- IMpassion130 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 PFS の結果を基に日本人患者における ATZ/nab-PTX 投与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 PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して ATZ/nab-PTX 投与時に特に注意を要する有害事象は、①ATZ 及び②nab-PTX の既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断されたそれぞれ下記の事象であり、ATZ/nab-PTX 投与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。

- ① 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 テセントリック点滴静注 1,200 mg」等参照）。
- ② 骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、ILD、皮膚関連有害事象等（「平成 21 年 11 月 11 日付け審査報告書 アブラキササン点滴静注用 100 mg」等参照）。

また、機構は、ATZ/nab-PTX 投与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が、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、ATZ 及び nab-PTX の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ATZ/nab-PTX 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、IMpassion130 試験において認められた安全性情報を基に、ATZ/nab-PTX 投与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。

IMpassion130 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 (IMpassion130試験)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|------------------------|-------------------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 452 例 | プラセボ/nab-PTX 群 438 例 |
| 全有害事象 | 449 (99.3) | 429 (97.9) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 223 (49.3) | 186 (42.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 6 (1.3) | 3 (0.7) |
| 重篤な有害事象 | 103 (22.8) | 80 (18.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | | |
| ATZ 又はプラセボ | 29 (6.4) | 6 (1.4) |
| nab-PTX | 72 (15.9) | 36 (8.2) |
| 休薬に至った有害事象 | | |
| ATZ 又はプラセボ | 139 (30.8) | 103 (23.5) |
| nab-PTX | 170 (37.6) | 151 (34.5) |
| 減量に至った有害事象 | | |
| nab-PTX | 48 (10.6) | 39 (8.9) |

プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (ATZ/nab-PTX 群 : 208 例 (46.0%)、プラセボ/nab-PTX 群 : 167 例 (38.1%)、以下、同順)、咳嗽 (112 例 (24.8%)、83 例 (18.9%))、好中球減少症 (94 例 (20.8%)、67 例 (15.3%))、発熱 (85 例 (18.8%)、47 例 (10.7%)) 及び甲状腺機能低下症 (62 例 (13.7%)、15 例 (3.4%)) 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、末梢性ニューロパチー (25 例 (5.5%)、12 例 (2.7%)) であった。同様に、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、末梢性ニューロパチー (20 例 (4.4%)、6 例 (1.4%)) であった。プラセボ/nab-PTX 群と比較して ATZ/nab-PTX 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った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 HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 (IMpassion130 試験) と、既承認の効能・効果のうち、ATZ 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。

IMpassion130 試験の ATZ/nab-PTX 群及び IMpower150 試験の ATZ/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 7 のとおりであった。

表7 乳癌患者及びNSQ-NSCLC患者の安全性の概要 (IMpassion130試験及びIMpower150試験)

| | 例数 (%) | |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|
| | 乳癌患者 | NSQ-NSCLC 患者 |
| | ATZ/nab-PTX 群 452 例 | ATZ/CBDCA/PTX/BV 群 393 例 |
| 全有害事象 | 449 (99.3) | 386 (98.2) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 223 (49.3) | 274 (69.7) |
| 死亡に至った有害事象 | 6 (1.3) | 24 (6.1) |
| 重篤な有害事象 | 103 (22.8) | 174 (44.3) |
| ATZ の投与中止に至った有害事象 | 29 (6.4) | 59 (15.0) |
| ATZ の休薬に至った有害事象 | 139 (30.8) | 188 (47.8) |

NSQ-NSCLC 患者と比較して乳癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症 (乳癌 : 255 例 (56.4%)、NSQ-NSCLC : 187 例 (47.6%)、以下、同順)、疲労 (211 例 (46.7%)、130 例 (33.1%))、悪心 (208 例 (46.0%)、154 例 (39.2%))、咳嗽 (112 例 (24.8%)、77 例 (19.6%))、

頭痛（105例（23.2%）、61例（15.5%））、末梢性浮腫（66例（14.6%）、28例（7.1%））、浮動性めまい（63例（13.9%）、27例（6.9%））、味覚異常（62例（13.7%）、31例（7.9%））、悪寒（40例（8.8%）、12例（3.1%））、爪変色（34例（7.5%）、0例）、ほてり（30例（6.6%）、3例（0.8%））、眼乾燥（29例（6.4%）、3例（0.8%））、リンパ浮腫（27例（6.0%）、1例（0.3%））及び乳房痛（26例（5.8%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー（25例（5.5%）、6例（1.5%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、ATZの投与中止に至った有害事象及びATZの休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130試験において、プラセボ/nab-PTX群と比較してATZ/nab-PTX群で発現率が高かった有害事象の多くはATZの既知の有害事象であった。また、NSQ-NSCLC患者と比較して乳癌患者で発現率が高かった有害事象はnab-PTXの既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、ATZ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PD-L1陽性のHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者においてもATZ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、ATZ/nab-PTX投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

IMpassion130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 国内外の安全性の概要（IMpassion130試験）

| | 例数 (%) | | | |
|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | 日本人患者 | | 外国人患者 | |
| | ATZ/nab-PTX 群 34例 | プラセボ/nab-PTX 群 30例 | ATZ/nab-PTX 群 418例 | プラセボ/nab-PTX 群 408例 |
| 全有害事象 | 34 (100) | 30 (100) | 415 (99.3) | 399 (97.8) |
| Grade 3以上の有害事象 | 13 (38.2) | 12 (40.0) | 210 (50.2) | 174 (42.6) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 6 (1.4) | 3 (0.7) |
| 重篤な有害事象 | 4 (11.8) | 3 (10.0) | 99 (23.7) | 77 (18.9) |
| 投与中止に至った有害事象 | | | | |
| ATZ | 0 | 0 | 29 (6.9) | 6 (1.5) |
| nab-PTX | 2 (5.9) | 0 | 70 (16.7) | 36 (8.8) |
| 休薬に至った有害事象 | | | | |
| ATZ | 17 (50.0) | 10 (33.3) | 122 (29.2) | 93 (22.8) |
| nab-PTX | 18 (52.9) | 12 (40.0) | 152 (36.4) | 139 (34.1) |
| 減量に至った有害事象 | | | | |
| nab-PTX | 8 (23.5) | 9 (30.0) | 40 (9.6) | 30 (7.4) |

ATZ/nab-PTX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：29例（85.3%）、外国人患者：226例（54.1%）、以下、同順）、末梢性感覚ニューロパチー（20例（58.8%）、52例（12.4%））、好中球数減少（15例（44.1%）、42例（10.0%））、上咽頭炎（11例（32.4%）、38例（9.1%））、発疹（10例（29.4%）、68例（16.3%））、白血球数減少（10例（29.4%）、27例（6.5%））、口内炎（9例（26.5%）、35例（8.4%））、味覚異常（8例（23.5%）、54例（12.9%））、爪変色（7例（20.6%）、27例（6.5%））、爪囲炎（7例（20.6%）、

2例(0.5%)及び倦怠感(5例(14.7%)、13例(3.1%))であった。同様に、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(6例(17.6%)、15例(3.6%))及び白血球数減少(4例(11.8%)、4例(1.0%))であった。同様に、発現率が5%以上高かったATZの休薬に至った有害事象は、好中球数減少(7例(20.6%)、5例(1.2%))、白血球減少症(2例(5.9%)、3例(0.7%))及び末梢性感覚ニューロパチー(2例(5.9%)、0例)であった。外国人患者と比較して日本人患者で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ATZ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Grade3以上の有害事象及びATZの休薬に至った有害事象である、好中球数減少、白血球数減少、白血球減少症及び末梢性感覚ニューロパチーについては、重篤例は認められておらず、ATZ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。

また、好中球減少が発現の要因となる感染症に関連する事象⁵⁾の発現率については、外国人患者(56.9%、238/418例)と比較して日本人患者(64.7%、22/34例)が高かった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、nab-PTXにATZを併用することによる当該事象発現への影響等について明確に結論付けることは困難であるものの、日本人患者で特段問題となることはないと考え。

- 日本人患者で認められた感染症に関連する事象の大部分がGrade2以下であったこと。
- 当該事象はnab-PTXの既知の有害事象であること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130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比較することには限界があるものの、下記の点を踏まえると、ATZ及びnab-PTX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ATZ/nab-PTX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発現率が高かった有害事象は、いずれも既知の有害事象であったこと。
- 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。

ただし、日本人の投与例数は限られているものの、ATZ/nab-PTX投与時における好中球減少、感染症等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。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

ATZの申請効能・効果は「PD-L1陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定されていた。また、効能・効果に関する使用上の注意の項では以下の旨が設定されていた。

- ATZの手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者のHR及びHER2の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ATZ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。

⁵⁾ MedDRA SOCの「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

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、効能・効果に関する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、ATZの効能・効果を「PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- ATZの術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

7.R.3.1 ATZ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HR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対するATZに関する記載内容は以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン (v.1.2019) :
化学療法歴のないPD-L1陽性のHR陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして、ATZ/nab-PTX投与が推奨される。
- 米国NCI-PDQ (2019年3月15日版) :
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IMpassion130試験の結果、PD-L1陽性集団において、プラセボ/nab-PTX群と比較してATZ/nab-PTX群でPFSの有意な延長が認められた。また、当該集団において、プラセボ/nab-PTX群と比較してATZ/nab-PTX群でOSの延長が認められた。

申請者は、ATZ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。

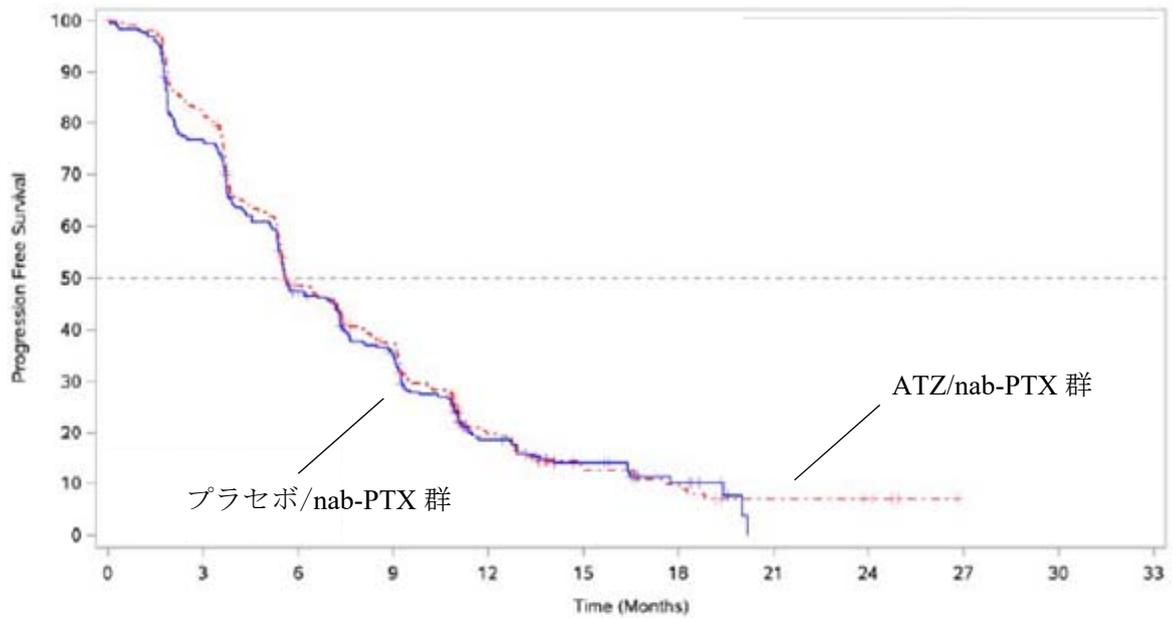
IMpassion130試験において、主要評価項目の一つとされたPFSについて、ITT集団及びPD-L1陽性集団において、プラセボ/nab-PTX群に対するATZ/nab-PTX群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。一方、当該試験のITT集団におけるPD-L1発現状況別のPFSの主要解析結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表9並びに図10及び11のとおりであり、PD-L1陰性⁶⁾集団と比較してPD-L1陽性集団においてより高い有効性が示唆されたことから、手術不能又は再発乳癌に対するATZ/nab-PTX投与対象をPD-L1陽性集団とすることが適切であると考ええる。

表9 PD-L1発現状況別のPFSの主要解析結果
(治験責任医師判定、2018年4月17日データカットオフ)

| PD-L1発現 | 投与群 | 例数 | PFS | | |
|---------|---------------|-----|-------------------|-------------------|---------|
| | | | 中央値 [95%CI] (カ月) | ハザード比* [95%CI] | 交互作用のp値 |
| PD-L1陰性 | ATZ/nab-PTX群 | 266 | 5.59 [5.45, 7.26] | 0.94 [0.78, 1.13] | 0.0052 |
| | プラセボ/nab-PTX群 | 267 | 5.59 [5.39, 7.20] | | |
| PD-L1陽性 | ATZ/nab-PTX群 | 185 | 7.46 [6.70, 9.23] | 0.62 [0.49, 0.78] | |
| | プラセボ/nab-PTX群 | 184 | 4.96 [3.81, 5.55] | | |

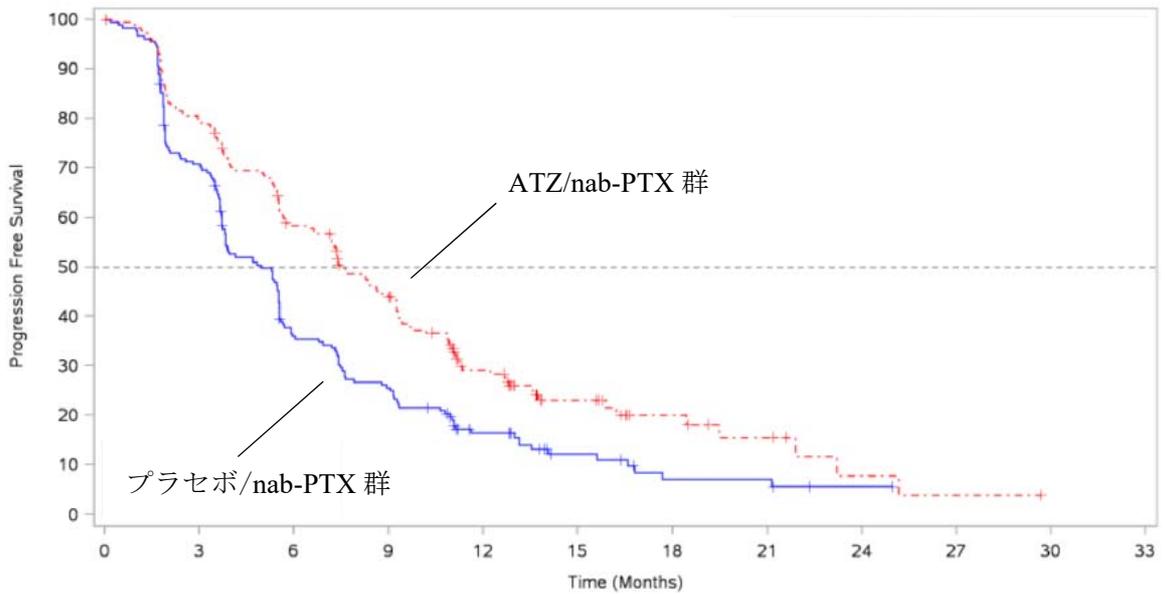
*: 肝転移(あり、なし)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴(あり、なし)を層別因子とした層別比例ハザードモデル

⁶⁾ IC0の場合にPD-L1陰性とされた。



| Patients at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 267 | 200 | 121 | 86 | 35 | 18 | 8 | NE | NE | NE | NE | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 266 | 214 | 122 | 89 | 39 | 15 | 10 | 5 | 4 | NE | NE | NE |

図 10 PD-L1 発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、PD-L1 陰性集団、2018 年 4 月 17 日データカットオフ)



| Patients at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| プラセボ/nab-PTX 群 | 184 | 127 | 62 | 44 | 22 | 11 | 5 | 5 | 1 | NE | NE |
| ATZ/nab-PTX 群 | 185 | 146 | 104 | 75 | 38 | 19 | 10 | 6 | 2 | NE | NE |

図 11 PD-L1 発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、PD-L1 陽性集団、2018 年 4 月 17 日データカットオフ)

また、IMpassion130 試験では、ロシュ・ダイアグノスティックス社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」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患者が組み入れられ (7.1.1.1 参照)、ATZ の有効性及び安全性が示されたことから、製造販売後においても「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)」を用いて患者選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。

以上より、添付文書の臨床成績の項に IMpassion130 試験の対象患者に関する情報（HR 陰性、HER2 陰性）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下記の旨を注意喚起した上で、ATZ の効能・効果を「PD-L1 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- ATZ の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の HR 及び HER2 の発現状況等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ATZ 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130 試験の対象患者は、HR 陰性かつ HER2 陰性の患者であり、国内外の診療ガイドラインでは、乳癌の治療体系が HR 及び HER2 が陽性又は陰性かによって明確に区別され、HR 及び HER2 の発現状況別の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等を考慮すると、ATZ の投与対象が HR 陰性かつ HER2 陰性の患者であることについては、効能・効果において明確にすることがより適切であると判断した。

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、ATZ の効能・効果を「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

- ATZ の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

7.R.4 用法・用量について

本申請に係る ATZ の用法・用量は「パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 840 mg を 60 分かけて 2 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。

- パクリタキセルとの併用により開始すること。併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の ATZ 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で以下の旨を注意喚起した上で、ATZ の用法・用量を「パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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 840 mg を 60 分かけて 2 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。

- 注射液の調製法について。

- 副作用発現時の ATZ の休薬・中止の目安について。

7.R.4.1 ATZ の用法・用量について

申請者は、ATZ 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 IMpassion130 試験が実施され、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、nab-PTX 併用下で ATZ の臨床的有用性が示されたことから、IMpassion130 試験に基づき、ATZ の申請用法・用量を設定した。

- 国内第 I 相試験 (JO28944 試験) 及び海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験) の成績に基づく検討結果を考慮し、固定用量である 1,200 mg Q3W 投与を選択したこと (「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)。
- ATZ の曝露量は 1~20 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加したこと (「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) から、1,200 mg Q3W 投与と 800 mg Q2W 投与との間で ATZ の総曝露量は異ならないと考えるものの、製剤中の ATZ の濃度は 60 mg/mL に調製されており、処方 の 簡便性を考慮し、840 mg Q2W 投与が適切であると考 えたこと。

また、ATZ の投与時間については、IMpassion130 試験の設定に基づき、初回は 60 分で点滴静注する旨、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 分間にできる旨を用法・用量において注意喚起する。さらに、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に対して、ATZ と nab-PTX 以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験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、ATZ 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、IMpassion130 試験における有害事象発現時の ATZ の用量調節基準については、既承認と同様の内容が設定され、IMpassion130 試験の対象患者のうち、PD-L1 陽性の患者に対する ATZ/nab-PTX 投与の臨床的有用性が示されたことから、本申請において用法・用量に関連する使用上の注意の項の ATZ 投与時における休薬・減量の目安については変更しない予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpassion130 試験における ATZ の用法・用量の設定については、試験の開始時点において、ATZ を Q2W で投与した際の PK 等に関する臨床試験成績が得られていなかったことから、更なる検討の余地はあったと考えるものの、当該試験の用法・用量として 840 mg Q2W 投与が設定され、ATZ の臨床的有用性が認められたことも踏まえ、ATZ の用法・用量を 840 mg Q2W 投与と設定する旨の申請者の説明を了承した。ただし、IMpassion130 試験において臨床的有用性が示されたのは、ATZ/nab-PTX 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 PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ 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であると判断した。なお、本申請において用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた、①併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項を熟知した上で選択する旨、及び②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、それぞれ①用法・用量において当該内容が明確に設定されること、及び②一般的な内容であり、ATZ 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>

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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 840 mg を 60 分かけて 2 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 製造販売後の検討事項について

申請者は、IMpassion130 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、安全性検討事項として化学療法併用時の ATZ の安全性を設定し、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、収集可能性等を考慮し、対照として nab-PTX 又は PTX 投与を設定した上で、使用実態下における ATZ/nab-PTX 投与時と nab-PTX 又は PTX 投与時の重症感染症（肺炎等）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、既承認の効能・効果で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の結果が得られていないこと、重症感染症の発現要因の検討において、好中球減少に関する情報は有用であること等を考慮すると、安全性検討事項として重症感染症に加えて好中球減少を設定し、製造販売後には当該事象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（IMpassion130 試験）

有害事象は ATZ/nab-PTX 群で 449/452 例（99.3%）、プラセボ/nab-PTX 群で 429/438 例（97.9%）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 ATZ/nab-PTX 群で 436/452 例（96.5%）、プラセボ/nab-PTX 群で 410/438 例（93.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.21.0) | 例数 (%) | | | |
|----------------------------------|------------------------|------------|-------------------------|------------|
| | ATZ/nab-PTX 群 452 例 | | プラセボ/nab-PTX 群 438 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 449 (99.3) | 223 (49.3) | 429 (97.9) | 186 (42.5) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 211 (46.7) | 18 (4.0) | 196 (44.7) | 15 (3.4) |
| 発熱 | 85 (18.8) | 3 (0.7) | 47 (10.7) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 66 (14.6) | 1 (0.2) | 68 (15.5) | 6 (1.4) |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 255 (56.4) | 3 (0.7) | 252 (57.5) | 1 (0.2) |
| 発疹 | 78 (17.3) | 2 (0.4) | 72 (16.4) | 2 (0.5) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 208 (46.0) | 5 (1.1) | 167 (38.1) | 8 (1.8) |
| 下痢 | 147 (32.5) | 6 (1.3) | 150 (34.2) | 9 (2.1) |
| 便秘 | 113 (25.0) | 3 (0.7) | 108 (24.7) | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 88 (19.5) | 4 (0.9) | 74 (16.9) | 5 (1.1) |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 105 (23.2) | 2 (0.4) | 96 (21.9) | 4 (0.9) |
| 末梢性ニューロパチー | 98 (21.7) | 25 (5.5) | 97 (22.1) | 12 (2.7) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 72 (15.9) | 9 (2.0) | 52 (11.9) | 8 (1.8) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 関節痛 | 81 (17.9) | 1 (0.2) | 70 (16.0) | 1 (0.2) |
| 背部痛 | 69 (15.3) | 6 (1.3) | 58 (13.2) | 2 (0.5) |
| 筋肉痛 | 64 (14.2) | 2 (0.4) | 67 (15.3) | 3 (0.7) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 112 (24.8) | 0 | 83 (18.9) | 0 |
| 呼吸困難 | 72 (15.9) | 4 (0.9) | 64 (14.6) | 3 (0.7) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 125 (27.7) | 13 (2.9) | 115 (26.3) | 13 (3.0) |
| 好中球減少症 | 94 (20.8) | 37 (8.2) | 67 (15.3) | 36 (8.2) |
| 代謝及び栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 91 (20.1) | 3 (0.7) | 79 (18.0) | 3 (0.7) |

重篤な有害事象は ATZ/nab-PTX 群で103/452例 (22.8%)、プラセボ/nab-PTX 群で80/438例 (18.3%) に認められた。各群で5例以上に認められた重篤な有害事象は、ATZ/nab-PTX 群で肺炎10例 (2.2%)、発熱、呼吸困難及び尿路感染各5例 (1.1%)、プラセボ/nab-PTX 群で肺炎5例 (1.1%) であった。このうち、ATZ/nab-PTX 群の肺炎5例、呼吸困難4例、発熱1例、プラセボ/nab-PTX 群の肺炎2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 ATZ/nab-PTX 群で72/452例 (15.9%)、プラセボ/nab-PTX 群で36/438例 (8.2%) に認められた。各群で5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、ATZ/nab-PTX 群で末梢性ニューロパチー20例 (4.4%)、末梢性感覚ニューロパチー9例 (2.0%)、疲労6例 (1.3%)、多発ニューロパチー5例 (1.1%)、プラセボ/nab-PTX 群で末梢性感覚ニューロパチー8例 (1.8%)、末梢性ニューロパチー及び疲労各6例 (1.4%) であった。このうち、ATZ/nab-PTX 群の末梢性ニューロパチー20例、末梢性感覚ニューロパチー9例、疲労6例、多発ニューロパチー5例、プラセボ/nab-PTX 群の末梢性感覚ニューロパチー8例、末梢性ニューロパチー及び疲労各6例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ/nab-PTX 投与の有効性は示され、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。ATZ/nab-PTX 投与は、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌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える。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、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対する ATZ/nab-PTX 投与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 8 月 7 日

申請品目

[販 売 名] テセントリク点滴静注 840 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 21 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

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国際共同第Ⅲ相試験 (IMpassion130 試験) において、主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性集団における PFS について、プラセボ/nab-PTX 群に対する ATZ/nab-PTX 群の優越性が示された。

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、上記の成績等から、化学療法歴のない PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 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.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 PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 投与時には、①ATZ 及び②nab-PTX の既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象の発現に注意する必要があると判断した。

- ① 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。
- ② 骨髄抑制、感染症、神経関連有害事象、心血管関連有害事象、ILD、皮膚関連有害事象等。

また、機構は、ATZ/nab-PTX 投与にあたっては、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・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、ATZ 及び nab-PTX の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ATZ/nab-PTX 投与は忍容可能であると判断した。

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。

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、効能・効果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、ATZ の効能・効果を「PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ATZ の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

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、ATZ の用法・用量を「パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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 840 mg を60分かけて2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>

- 注射液の調製法について。
- 副作用発現時の ATZ 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、IMpassion130 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、安全性検討事項として化学療法併用時の安全性を設定した上で、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における ATZ/nab-PTX 投与時と nab-PTX 又は PTX 投与時の重症感染症（肺炎等）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、安全性検討事項については、重症感染症に加えて、当該事象の発現要因の検討に有用な情報であることを考慮して好中球減少を設定し、製造販売後には PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における ATZ/nab-PTX 投与時と nab-PTX 又は PTX 投与時の当該 2 事象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。

- ATZ/nab-PTX 投与時の PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者における重症感染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、化学療法併用時の感染症を設定し、PD-L1 陽性の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対する ATZ/nab-PTX 投与時の重症感染症の発現状況及び重症感染症の発現要因と考えられる好中球減少との関連等について、nab-PTX 又は PTX 投与時と比較することで検討する。

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 ATZ の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 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 11 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> • <u>化学療法併用時の感染症</u> | 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、波線：SCLCの審査において追加される予定の検討事項（「令和元年7月24日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」参照）

表 12 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、発熱性好中球減少症）]</u> • <u>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（化学療法併用時の感染症）</u> • 製造販売後臨床試験（OAK 試験、BIRCH 試験、IMpower133 試験及び IMpassion130 試験の継続試験） • 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、波線：SCLC に対して実施予定の活動（「令和元年7月24日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」参照）

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）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、ATZ 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（令和 8 年 1 月 18 日まで）と設定する。

[効能・効果]

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）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 840 mg を 60 分かけて 2 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]

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 投与時には本剤 14 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。
2. 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 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 |
|------------------|---|--|
| ATZ | atezolizumab (genetical recombination) | アテゾリズマブ (遺伝子組換え) |
| ATZ/CBDCA/PTX/BV | | ATZ、CBDCA、PTX 及び BV の併用 |
| ATZ/nab-PTX | | ATZ と nab-PTX との併用 |
| 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 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| C _{min} | minimum serum concentration | 最低血清中濃度 |
| DTX | docetaxel hydrate | ドセタキセル水和物 |
| HER | human epidermal growth factor receptor | ヒト上皮細胞増殖因子受容体 |
| 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 |
| 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 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 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IHC | immunohistochemistry | 免疫組織化学染色 |
| 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 |
| nab-PTX | | パクリタキセル (アルブミン懸濁型) |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer | |
| NCI PDQ | National Cancer Institute Physician Data Query | |
| NE | not estimable | 推定不能 |
| 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 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PTX | paclitaxel | パクリタキセル |
| QW 投与 | | 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に投与 |
| Q2W 投与 | quaque 2 weeks | 2 週間間隔投与 |
| Q3W 投与 | quaque 3 weeks | 3 週間間隔投与 |

| | | |
|-----------------|--|-----------------------|
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン |
| SCLC | small cell lung cancer | 小細胞肺癌 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| 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 |
| BIRCH 試験 | | GO28754 試験 |
| IMpassion130 試験 | | WO29522 試験 |
| IMpower133 試験 | | GO30081 試験 |
| IMpower150 試験 | | GO29436 試験 |
| OAK 試験 | | GO28915 試験 |
| プラセボ/nab-PTX | | プラセボと nab-PTX との併用 |