

審査報告書

令和元年 10 月 10 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 31 年 1 月 23 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] 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、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本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及びペメトレキセドナトリウム水和物の併用並びに本薬、カルボプラチン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用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

（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加）

[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）~~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。

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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 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8月30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31年1月23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]	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） 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。 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。 (取消線部削除、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	33

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 33

[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、また、「進展型小細胞肺癌」を効能・効果として2019年8月に本薬/CBDCA/ETP投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬/白金製剤/PEM 及び本薬/CBDCA/nab-PTX 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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower132 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験) がそれぞれ2016年4月及び2015年4月から実施された。

2019年7月時点において、本薬は、本薬/白金製剤/PEM 投与の用法・用量にて承認されている国又は地域はなく、本薬/CBDCA/nab-PTX 投与の用法・用量にて6カ国で承認されている。

本邦においては、IMpower132 試験への患者の組入れが2016年7月から開始された。

今般、IMpower132 及び IMpower130 試験を主要な試験成績として、NSCLC に対する本薬/白金製剤/PEM 及び本薬/CBDCA/nab-PTX 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 IMpower132 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 CDDP 及び PEM 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Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 2 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 132 試験	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者	578 ①292 ②286	① 白金製剤/PEM との併用で、本薬を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬/PEM を静脈内投与 ② 白金製剤/PEM を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、PEM を静脈内投与	有効性 安全性
	海外	IMpower 130 試験	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者	724 ①484 ②240	① 本薬/CBDCA/nab-PTX を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、本薬を静脈内投与 ② CBDCA/nab-PTX を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、PEM 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、CBDCA は AUC 6 mg・min/mL 相当量、CDDP は 75 mg/m² 及び PEM は 500 mg/m² を第 1 日目に、nab-PTX は 100 mg/m² を第 1、8、15 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Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMpower132 試験<2016 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 22 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : 568 例¹⁾) を対象に、本薬/白金製剤/PEM と白金製剤/PEM 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、164 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。

- 本薬/白金製剤/PEM 群 :
白金製剤と PEM 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 PEM 500 mg/m² を Q3W で静脈内投与する。
- 白金製剤/PEM 群 :
白金製剤及び PEM 500 mg/m² を Q3W で 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、PEM 500 mg/m² を Q3W で静脈内投与する。

¹⁾ 試験開始時には 680 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、568 例に変更された (治験実施計画書第 ■ 版 (20■ 年 ■ 月 ■ 日付け))。

本試験に登録され無作為化された 578 例（本薬/白金製剤/PEM 群 292 例、白金製剤/PEM 群 286 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/白金製剤/PEM 群 48 例、白金製剤/PEM 群 53 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 13 例（本薬/白金製剤/PEM 群 1 例、白金製剤/PEM 群 12 例）を除く 565 例（本薬/白金製剤/PEM 群 291 例、白金製剤/PEM 群 274 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/白金製剤/PEM 群 48 例、白金製剤/PEM 群 52 例）。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS が設定され、ITT 集団及び PD-L1 陽性²⁾ 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、①OAK 試験³⁾ の結果等から PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が示唆されたこと、及び②POPLAR 試験⁴⁾ の結果等から本薬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、以下のとおり本試験計画の変更がなされた（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け））。

- 解析対象集団から PD-L1 陽性の患者集団が除外された。
- 副次評価項目として設定されていた OS が主要評価項目に変更された。
- PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は PFS に関する約 396 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 の 2 回目の中間解析は OS に関する約 332 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 の最終解析は OS に関する約 414 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。

その後、OAK 試験³⁾ の結果、本薬の有効性を評価するためには長期間の観察が必要と考えられたこと等から、OS の中間解析は 1 回のみ実施することとされ、PFS の主要解析及び OS の中間解析は PFS に関する約 458 件のイベントが観察され、かつ本試験に登録及び無作為化されたすべての患者が 10 カ月観察された時点、OS の最終解析は OS に関する約 398 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（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け））。

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（片側）はそれぞれ 0.2 及び 2.3%とされた（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け））。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 variable 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（片側）を 2.5%とすることとされた（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 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 Pocock 型の α 消費関数を用いられた。

有効性について、主要評価項目の一つとされた PFS の主要解析（2018 年 5 月 22 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、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 群の優越性が示された。

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

³⁾ 白金製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 DTX 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⁾ 白金製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 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。

表2 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2018年5月22日データカットオフ）

	本薬/白金製剤/PEM群	白金製剤/PEM群
例数	292	286
イベント数 (%)	209 (71.6)	249 (87.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.6 [6.6, 8.5]	5.2 [4.3, 5.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.596 [0.494, 0.719]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.004

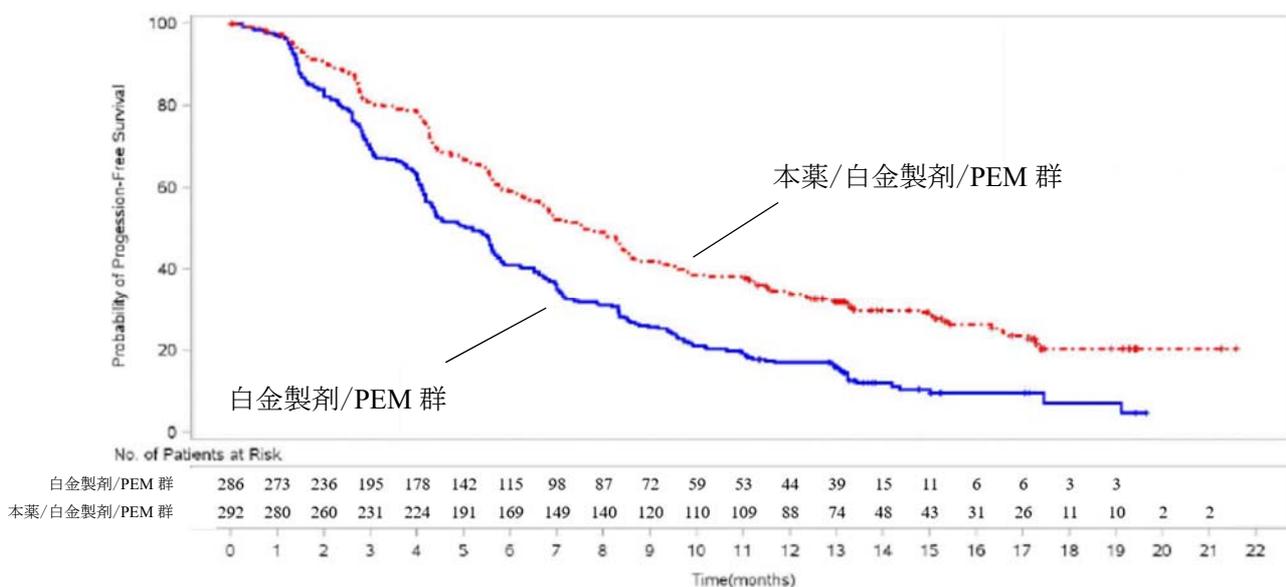


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2018年5月22日データカットオフ）

また、主要評価項目の一つとされたOSの中間解析（2018年5月22日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであり、中間解析では白金製剤/PEM群に対する本薬/白金製剤/PEM群の優越性は示されなかった。

表3 OSの中間解析結果（ITT集団、2018年5月22日データカットオフ）

	本薬/白金製剤/PEM群	白金製剤/PEM群
例数	292	286
イベント数 (%)	137 (46.9)	154 (53.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.1 [13.0, -]	13.6 [11.4, 15.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.813 [0.644, 1.025]	
p値 (両側) *2	0.0797	

*1: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.0406

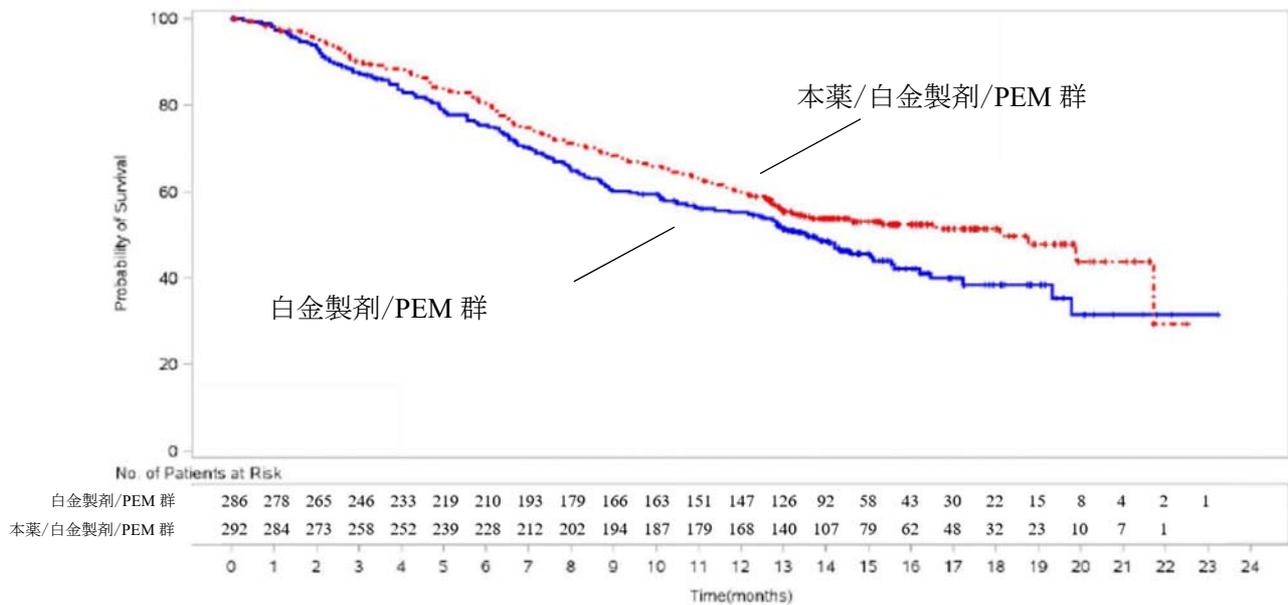


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2018年5月22日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁵⁾の死亡は、本薬/白金製剤/PEM群で63/291例（21.6%）、白金製剤/PEM群で56/274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/白金製剤/PEM群1/48例、白金製剤/PEM群1/52例）。疾患進行による死亡例（本薬/白金製剤/PEM群41例、白金製剤/PEM群40例）を除く患者の死因は、本薬/白金製剤/PEM群で死亡4例、肺炎及び肺塞栓症各2例、肺臓炎、脳血管発作、腫瘍性塞栓症、肝毒性、ILD、好中球減少性敗血症、小腸穿孔、食欲減退、潰瘍性直腸炎、痙攣発作、インフルエンザ、急性腎障害、硬膜下血腫及び自殺既遂各1例、白金製剤/PEM群で死亡4例、肺炎3例、肺臓炎、脳血管発作、腫瘍性塞栓症、急性心不全、汎血球減少症、急性心筋梗塞、腎不全、敗血症及び肺出血各1例であった。このうち、本薬/白金製剤/PEM群の死亡、肺炎、肺臓炎、肝毒性、ILD、好中球減少性敗血症、小腸穿孔、食欲減退、潰瘍性直腸炎及び痙攣発作各1例、白金製剤/PEM群の肺炎2例、肺臓炎、脳血管発作、急性心不全及び汎血球減少症各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/白金製剤/PEM群1例、白金製剤/PEM群0例）の死因は、肺臓炎であり、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：IMpower130試験＜2015年4月～実施中〔データカットオフ日：2018年3月15日〕＞）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者（目標症例数：715例）を対象に、本薬/CBDCA/nab-PTXとCBDCA/nab-PTX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比較試験が、海外131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。

- 本薬/CBDCA/nab-PTX群：

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。

CBDCA と nab-PTX との併用で、本薬 1,200 mg を 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。

- CBDCA/nab-PTX 群：

CBDCA 及び nab-PTX を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、PEM を Q3W で静脈内投与する⁶⁾。

本試験に登録され、無作為化された 724 例のうち、死亡したことが把握されずに誤って無作為化された 1 例（本薬/CBDCA/nab-PTX 群 1 例、CBDCA/nab-PTX 群 0 例）を除く 723 例（本薬/CBDCA/nab-PTX 群 483 例、CBDCA/nab-PTX 群 240 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、治験薬が投与されなかった 18 例（本薬/CBDCA/nab-PTX 群 10 例、CBDCA/nab-PTX 群 8 例）を除く 705 例（本薬/CBDCA/nab-PTX 群 473 例、CBDCA/nab-PTX 群 232 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS が設定され、ITT 集団及び PD-L1 陽性⁷⁾ 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⁴⁾ の結果、本薬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 OS が追加された（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■月 ■日付け））。また、その後、以下のとおり本試験計画の変更がなされた。

- 下記の公表論文等に基づき、主要解析は、PFS については Teff-high-WT 集団及び ITT-WT 集団、OS 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（2017 年 3 月 1 日付け））。
 - POPLAR 試験⁴⁾ 及び OAK 試験³⁾ 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⁸⁾ 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 DTX 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）。
- IMpower150 試験⁹⁾ の結果、ITT-WT 集団において本薬/CBDCA/PTX/BV 投与の有効性が示されたことから、PFS の主要解析は ITT-WT 集団で実施することとされた（統計解析計画書第 3 版（20■■年 ■月 ■日付け））。

上記の変更に伴い、PFS の主要解析及び OS の中間解析は ITT-WT 集団において OS に関する約 352 件のイベントが観察された時点、OS の最終解析は ITT-WT 集団において OS に関する約 457 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。また、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 Pocock 型の α 消費関数を用いることとされた。

⁶⁾ 試験開始時点では CBDCA 及び nab-PTX を 4 又は 6 サイクル静脈内投与した後、エルロチニブを QD で経口投与又は PEM を Q3W で静脈内投与することとされていたものの、白金製剤を含む化学療法後に疾患進行が認められなかった進行・再発の NSCLC 患者を対象に、エルロチニブとプラセボ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Ⅲ相試験（BO25460 試験）の結果、主要評価項目とされた OS に関してプラセボ群に対するエルロチニブ群の優越性が検証されなかったことから、新たに CBDCA/nab-PTX 群に登録された患者におけるエルロチニブの経口投与を認めないこととされた（治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■月 ■日付け））。

⁷⁾ TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の場合に PD-L1 陽性とされた。

⁸⁾ 免疫に関与すると考えられている PD-L1、CXCL9 及び IFN- γ 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。

⁹⁾ 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。

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（片側）はそれぞれ0.3及び2.2%とされた。OSについては、上記の有意水準においてPFSの検定が統計学的に有意であった場合には、OSの検定に係る有意水準（片側）を2.5%とすることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされたPFSの主要解析（2018年3月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであり、CBDCA/nab-PTX群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX群の優越性が示された。

表4 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT-WT集団、2018年3月15日データカットオフ）

	本薬/CBDCA/nab-PTX群	CBDCA/nab-PTX群
例数	451	228
イベント数 (%)	347 (76.9)	198 (86.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.0 [6.2, 7.3]	5.5 [4.4, 5.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.643 [0.539, 0.768]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

*1：性別（男性、女性）及びPD-L1発現状況（TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1）による層別Cox回帰、
*2：性別（男性、女性）及びPD-L1発現状況（TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1）による層別log-rank検定、有意水準（両側）0.006

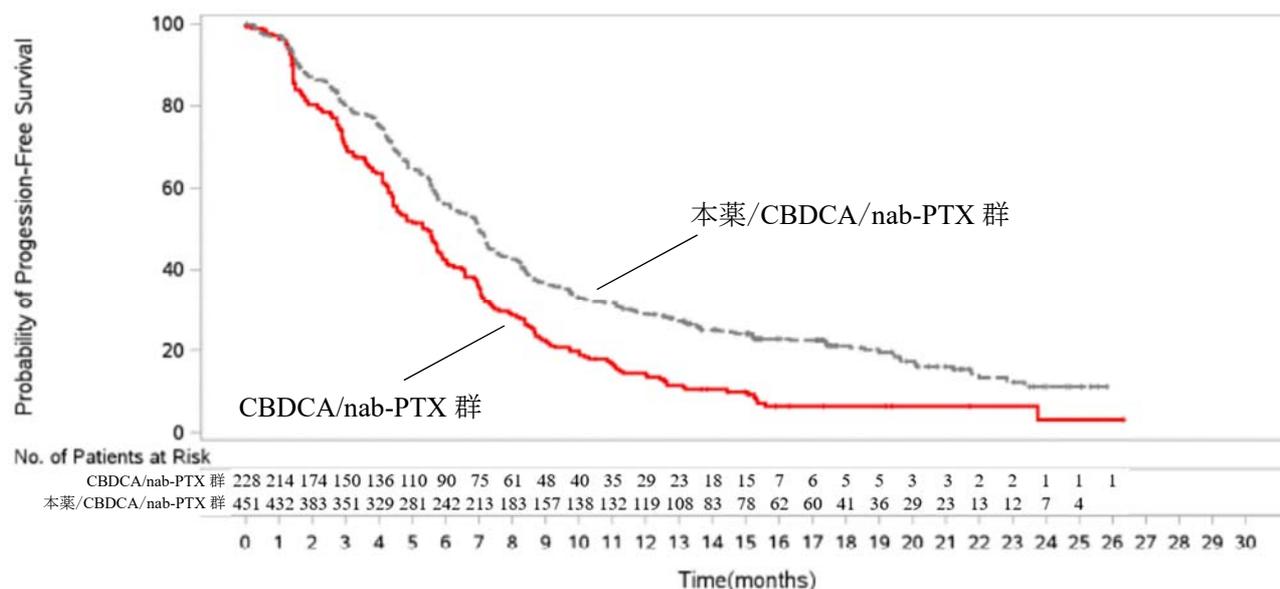


図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT-WT集団、2018年3月15日データカットオフ）

また、主要評価項目の一つとされたOSの中間解析（2018年3月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図4のとおりであり、CBDCA/nab-PTX群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX群の優越性が示された。

表5 OSの中間解析結果 (ITT-WT 集団、2018年3月15日データカットオフ)

	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	CBDCA/nab-PTX 群
例数	451	228
イベント数 (%)	226 (50.1)	131 (57.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.6 [16.0, 21.2]	13.9 [12.0, 18.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.791 [0.637, 0.982]	
p 値 (両側) *2	0.0331	

*1: 性別 (男性、女性) 及びPD-L1発現状況 (TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1) による層別Cox回帰、
*2: 性別 (男性、女性) 及びPD-L1発現状況 (TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1) による層別log-rank検定、
有意水準 (両側) 0.0425

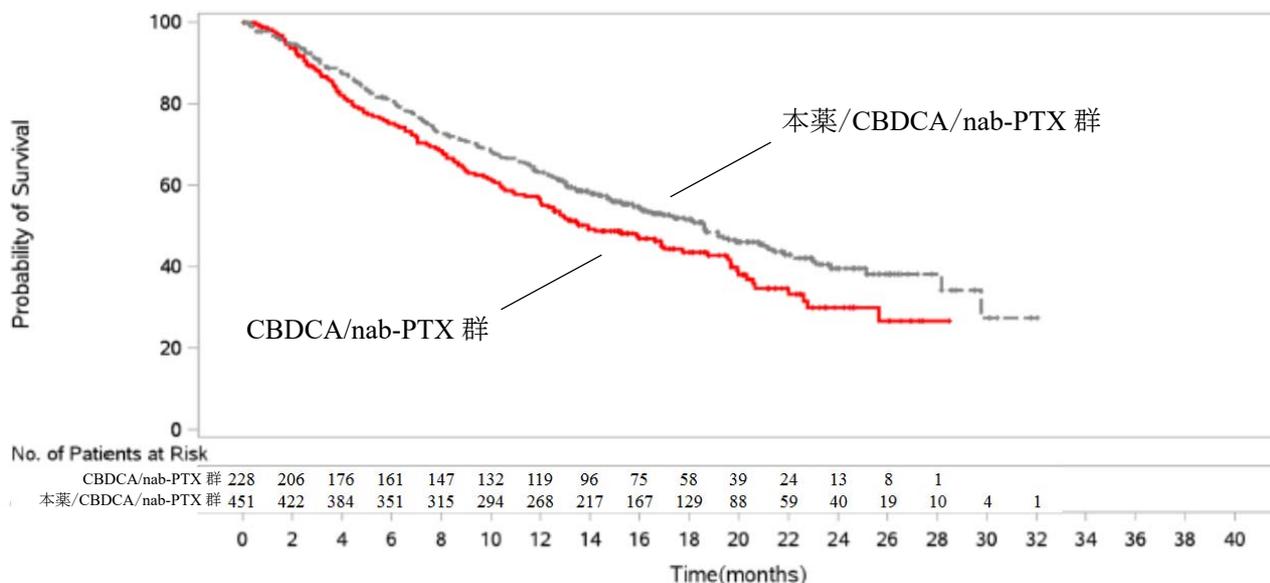


図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT-WT集団、2018年3月15日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中¹⁰⁾の死亡は、本薬/CBDCA/nab-PTX群で88/473例 (18.6%)、CBDCA/nab-PTX群で56/232例 (24.1%)に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/CBDCA/nab-PTX群65例、CBDCA/nab-PTX群43例)を除く患者の死因は、本薬/CBDCA/nab-PTX群で肺炎及び肺塞栓症各4例、心筋梗塞3例、肺臓炎及び心停止各2例、敗血症、敗血症性ショック、肝硬変、心室性頻脈、ブドウ球菌性敗血症、呼吸窮迫、誤嚥及び心肺停止各1例、CBDCA/nab-PTX群で死亡4例、敗血症2例、肺炎、肺塞栓症、敗血症性ショック、突然死、慢性閉塞性肺疾患、胸水及び急性心筋梗塞各1例であった。このうち、本薬/CBDCA/nab-PTX群の肺臓炎2例、敗血症性ショック、心筋梗塞、心停止、肝硬変及び心室性頻脈各1例、CBDCA/nab-PTX群の敗血症及び急性心筋梗塞各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本薬と白金製剤を含む化学療法との併用投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の①及び②の2試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、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

¹⁰⁾ 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。

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、IMpower132 試験における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。

- ① 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/白金製剤/PEM と白金製剤/PEM 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(IMpower132 試験)
- ② 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/nab-PTX と CBDCA/nab-PTX 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Ⅲ相試験(IMpower130 試験)

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する本薬と白金製剤を含む化学療法との併用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、①IMpower132 試験及び②IMpower130 試験における対照群の設定について、それぞれ以下のように説明している。

- ① IMpower132 試験の計画時点における NCCN ガイドライン(v.7.2015)等において、IMpower132 試験の対象患者に対して、白金製剤/PEM の高い有効性が認められた旨の報告(J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol 2013; 31: 2895-902)等に基づき、白金製剤/PEM 投与が推奨されていたことから、白金製剤/PEM を設定した。
- ② IMpower130 試験の計画時点における NCCN ガイドライン(v.2.2013)等において、IMpower130 試験の対象患者に対して、CBDCA/nab-PTX の高い有効性が認められた旨の報告(J Clin Oncol 2012; 30: 2055-62)に基づき、CBDCA/nab-PTX が推奨されていたこと等から、CBDCA/nab-PTX 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

申請者は、IMpower132 試験及び IMpower130 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること、また、切除不能な進行・再発の NSQ-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ることから、IMpower132 試験及び IMpower130 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定したことは適切であったと考える。

また、申請者は、①IMpower132 試験及び②IMpower130 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

- ① IMpower132 試験：

主要評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、白金製剤/PEM群に対する本薬/白金製剤/PEM群の優越性が示された(7.1.1.1参照)。なお、IRF判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図5のとおりであった。

表6 PFSの主要解析結果 (IRF判定、ITT集団、2018年5月22日データカットオフ)

	本薬/白金製剤/PEM群	白金製剤/PEM群
例数	292	286
イベント数 (%)	198 (67.8)	211 (73.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.2 [6.7, 8.4]	6.6 [5.7, 7.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.758 [0.623, 0.923]	
p値 (両側) *2	0.0055	

*1: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別Cox回帰、*2: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別log-rank検定

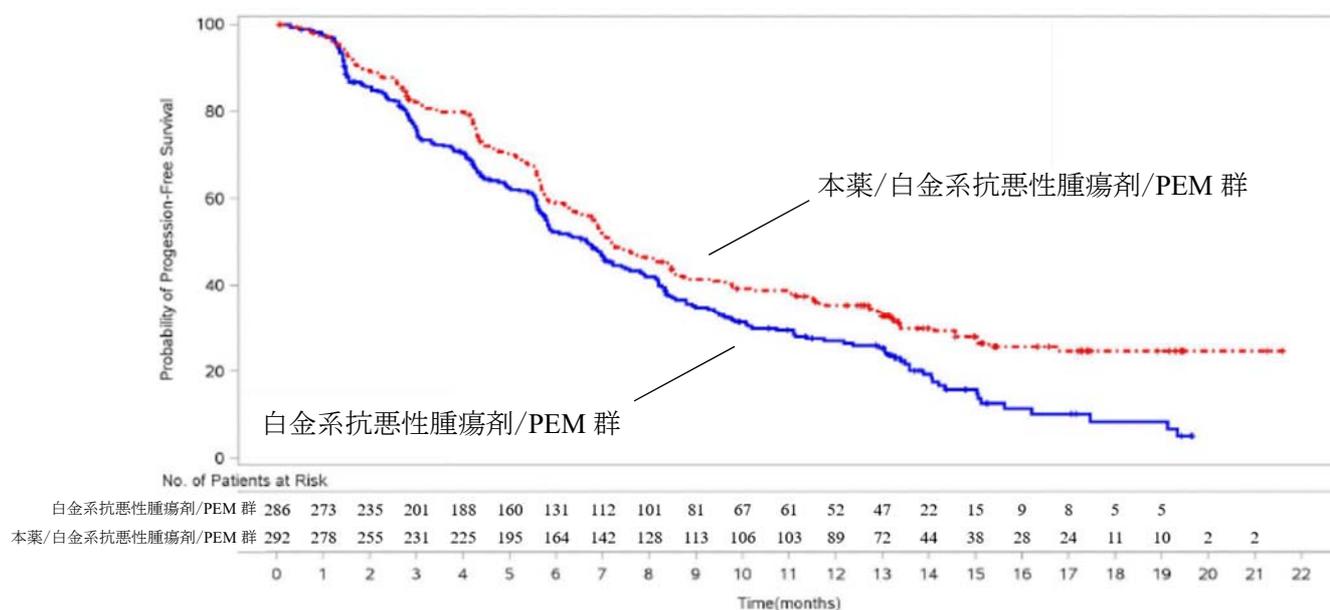


図5 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (IRF判定、ITT集団、2018年5月22日データカットオフ)

もう一つの主要評価項目とされたOSについて、白金製剤/PEM群に対する本薬/白金製剤/PEM群のOSの統計学的な延長は検証されなかったものの、白金製剤/PEM群に対して本薬/白金製剤/PEM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、IMpower132試験の日本人集団における治験責任医師判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図6のとおりであった。

表7 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、ITT集団、2018年5月22日データカットオフ)

	本薬/白金製剤/PEM群	白金製剤/PEM群
例数	48	53
イベント数 (%)	30 (62.5)	48 (90.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.8 [8.6, 16.6]	4.5 [4.1, 6.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.347 [0.208, 0.579]	

*: 性別 (男性、女性)、ECOG PS (0, 1) 及び白金製剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別Cox回帰

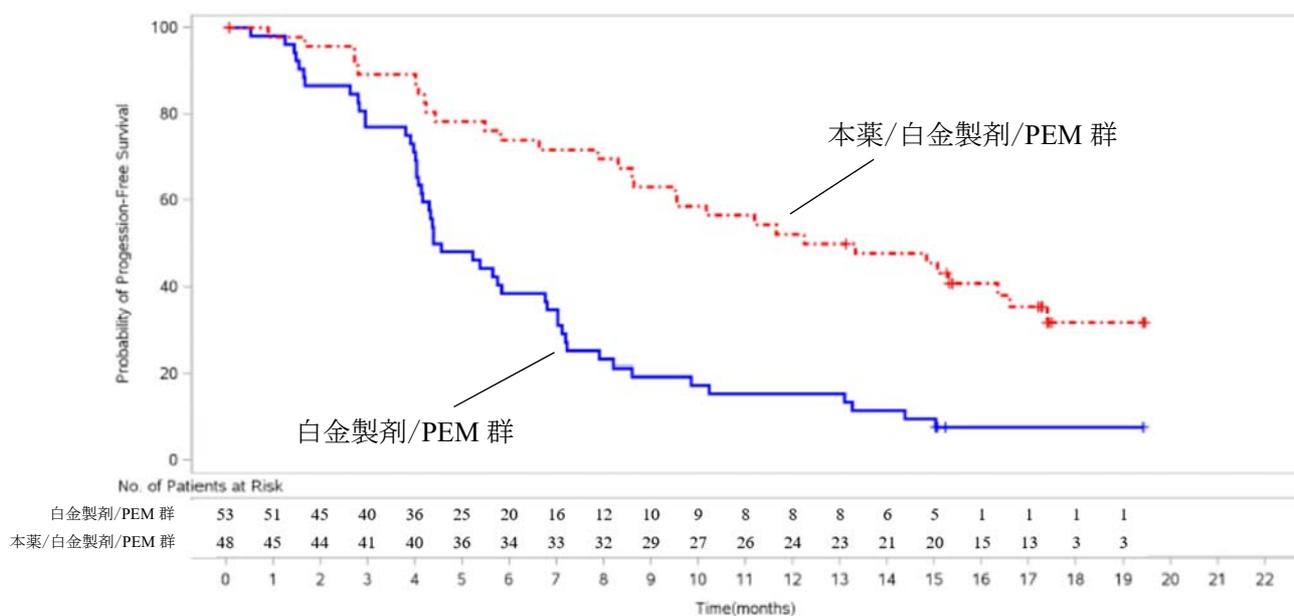


図6 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

② IMpower130 試験：

主要評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、CBDCA/nab-PTX群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX群の優越性が示された(7.1.2.1参照)。なお、IRF判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図7のとおりであった。

表8 PFS の主要解析結果 (IRF 判定、ITT-WT 集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	CBDCA/nab-PTX 群
例数	451	228
イベント数 (%)	329 (72.9)	177 (77.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.2 [6.7, 8.3]	6.4 [5.6, 7.4]
ハザード比 [95%CI] *1	0.754 [0.627, 0.907]	
p 値 (両側) *2	0.0026	

*1：性別 (男性、女性) 及びPD-L1発現状況 (TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1) による層別Cox回帰、

*2：性別 (男性、女性) 及びPD-L1発現状況 (TC 3又は[TC 0/1/2かつIC 2/3]、TC 0/1/2かつIC 0/1) による層別log-rank検定

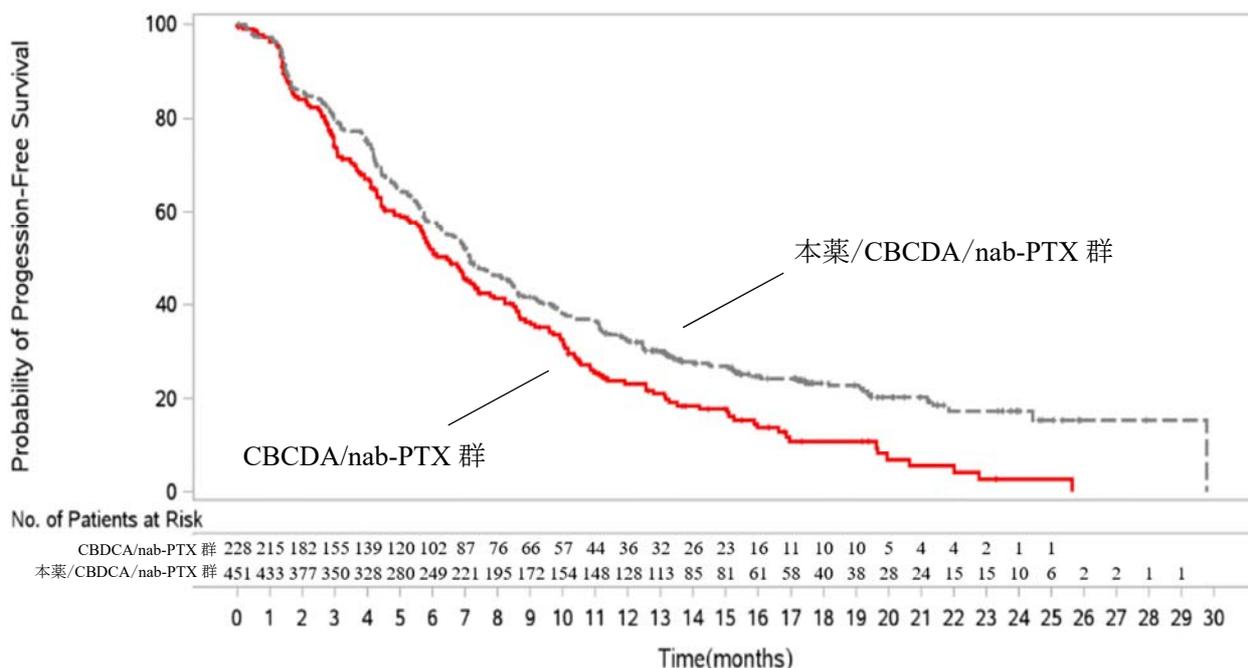


図7 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（IRF判定、ITT-WT集団、2018年3月15日データカットオフ）

もう一つの主要評価項目とされたITT-WT集団におけるOSについて、CBDCA/nab-PTX群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX群の優越性が示された（7.1.2.1参照）。

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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者に対する本薬と白金製剤を含む化学療法との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- IMpower132試験において以下の結果が得られたこと。
 - 主要評価項目の一つとされたPFSについて、白金製剤/PEM群に対する本薬/白金製剤/PEM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OSについて、白金製剤/PEM群と比較して本薬/白金製剤/PEM群で短縮する傾向は認められなかったこと。
 - 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。
- IMpower130試験の主要評価項目の一つとされたOSについて、CBDCA/nab-PTX群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX群の優越性が示されたこと。

7.R.3 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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者に対して本薬と白金製剤を含む化学療法との併用投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び進展型小細胞肺癌）に対する承認時等に注意が必要と判断された

事象¹¹⁾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、NSQ-NSCLC患者に対する本薬と白金製剤を含む化学療法との併用投与時においても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、IMpower132試験及びIMpower130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。

IMpower132試験及びIMpower130試験における安全性の概要は表9のとおりであった。

表9 安全性の概要 (IMpower132試験及びIMpower130試験)

	例数 (%)			
	IMpower132試験		IMpower130試験	
	本薬/白金製剤/PEM群 291例	白金製剤/PEM群 274例	本薬/CBDCA/nab-PTX群 473例	CBDCA/nab-PTX群 232例
全有害事象	286 (98.3)	266 (97.1)	471 (99.6)	230 (99.1)
Grade 3以上の有害事象	202 (69.4)	161 (58.8)	406 (85.8)	177 (76.3)
死亡に至った有害事象	21 (7.2)	14 (5.1)	25 (5.3)	13 (5.6)
重篤な有害事象	134 (46.0)	84 (30.7)	240 (50.7)	88 (37.9)
投与中止に至った有害事象				
本薬	44 (15.1)	—	59 (12.5)	—
白金製剤	24 (8.2)	33 (12.0)	85 (18.0)	36 (15.5)
PEM	55 (18.9)	29 (10.6)	—	—
nab-PTX	—	—	97 (20.5)	44 (19.0)
休薬に至った有害事象				
本薬	148 (50.9)	—	295 (62.4)	—
白金製剤	108 (37.1)	83 (30.3)	269 (56.9)	127 (54.7)
PEM	150 (51.5)	115 (42.0)	—	—
nab-PTX	—	—	351 (74.2)	160 (69.0)
減量に至った有害事象				
白金製剤	27 (9.3)	25 (9.1)	146 (30.9)	75 (32.3)
PEM	29 (10.0)	30 (10.9)	—	—
nab-PTX	—	—	120 (25.4)	67 (28.9)

—：該当なし

IMpower132試験において、白金製剤/PEM群と比較して本薬/白金製剤/PEM群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、無力症（本薬/白金製剤/PEM群：81例（27.8%）、白金製剤/PEM群：54例（19.7%）、以下、同順）、発熱（62例（21.3%）、37例（13.5%））、ALT増加（56例（19.2%）、24例（8.8%））、AST増加（53例（18.2%）、28例（10.2%））、血小板減少症（46例（15.8%）、24例（8.8%））、発疹（37例（12.7%）、21例（7.7%））及び低カリウム血症（20例（6.9%）、4例（1.5%））

¹¹⁾ 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、発熱性好中球減少症及び心筋炎（「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」、「平成30年11月12日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200mg」及び「令和元年6月14日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200mg」参照）

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、好中球減少症 (29 例 (10.0%)、16 例 (5.8%))、無力症 (18 例 (6.2%)、8 例 (2.9%))、嘔吐 (10 例 (3.4%)、2 例 (0.7%))、悪心 (8 例 (2.7%)、2 例 (0.7%))、ALT 増加 (8 例 (2.7%)、2 例 (0.7%)) 及びリンパ球数減少 (7 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は発熱 (12 例 (4.1%)、1 例 (0.4%))、血小板減少症 (11 例 (3.8%)、4 例 (1.5%)) 及び嘔吐 (6 例 (2.1%)、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 (29 例 (10.0%)、21 例 (7.7%))、貧血 (27 例 (9.3%)、17 例 (6.2%))、血小板減少症 (19 例 (6.5%)、10 例 (3.6%))、血中クレアチニン増加 (15 例 (5.2%)、2 例 (0.7%))、ALT 増加 (11 例 (3.8%)、3 例 (1.1%))、下痢 (8 例 (2.7%)、2 例 (0.7%))、肺臓炎 (6 例 (2.1%)、0 例))、体重減少 (6 例 (2.1%)、0 例)) 及び嘔吐 (6 例 (2.1%)、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。

IMpower130 試験において、CBDCA/nab-PTX 群と比較して本薬/CBDCA/nab-PTX 群で発現率が5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (本薬/CBDCA/nab-PTX 群 : 201 例 (42.5%)、CBDCA/nab-PTX 群 : 73 例 (31.5%)、以下、同順)、便秘 (171 例 (36.2%)、72 例 (31.0%))、呼吸困難 (133 例 (28.1%)、47 例 (20.3%))、嘔吐 (128 例 (27.1%)、45 例 (19.4%))、咳嗽 (126 例 (26.6%)、39 例 (16.8%))、血小板数減少 (108 例 (22.8%)、39 例 (16.8%))、好中球数減少 (95 例 (20.1%)、35 例 (15.1%))、発熱 (82 例 (17.3%)、23 例 (9.9%))、背部痛 (82 例 (17.3%)、16 例 (6.9%))、頭痛 (77 例 (16.3%)、23 例 (9.9%))、浮動性めまい (76 例 (16.1%)、25 例 (10.8%))、発疹 (66 例 (14.0%)、16 例 (6.9%))、味覚異常 (57 例 (12.1%)、14 例 (6.0%))、そう痒症 (53 例 (11.2%)、12 例 (5.2%))、甲状腺機能低下症 (53 例 (11.2%)、1 例 (0.4%))、四肢痛 (52 例 (11.0%)、14 例 (6.0%)) 及び筋骨格痛 (45 例 (9.5%)、10 例 (4.3%)) 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、好中球減少症 (153 例 (32.3%)、66 例 (28.4%))、貧血 (151 例 (31.9%)、56 例 (24.1%))、好中球数減少 (59 例 (12.5%)、20 例 (8.6%))、血小板減少症 (47 例 (9.9%)、16 例 (6.9%))、白血球数減少 (32 例 (6.8%)、7 例 (3.0%))、低カリウム血症 (22 例 (4.7%)、6 例 (2.6%))、呼吸困難 (22 例 (4.7%)、2 例 (0.9%))、失神 (13 例 (2.7%)、0 例)) 及び肺感染 (12 例 (2.5%)、1 例 (0.4%))、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は好中球減少症 (14 例 (3.0%)、2 例 (0.9%))、下痢 (14 例 (3.0%)、2 例 (0.9%)) 及び肺感染 (14 例 (3.0%)、1 例 (0.4%))、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 (166 例 (35.1%)、68 例 (29.3%))、血小板数減少 (61 例 (12.9%)、19 例 (8.2%))、下痢 (37 例 (7.8%)、7 例 (3.0%))、疲労 (29 例 (6.1%)、9 例 (3.9%))、発熱 (23 例 (4.9%)、3 例 (1.3%))、悪心 (16 例 (3.4%)、3 例 (1.3%)) 及び肺臓炎 (13 例 (2.7%)、1 例 (0.4%)) 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、IMpower132 試験及び IMpower130 試験と、既承認の用法・用量のうち、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。

IMpower132 試験の本薬/白金製剤/PEM 群、IMpower130 試験の本薬/CBDCA/nab-PTX 群及び IMpower150 試験⁹⁾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 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (IMpower132 試験、IMpower130 試験及び IMpower150 試験)

	例数 (%)		
	IMpower132 試験	IMpower130 試験	IMpower150 試験
	本薬/白金製剤/PEM 群 291 例	本薬/CBDCA/nab-PTX 群 473 例	本薬/CBDCA/PTX/BV 群 393 例
全有害事象	286 (98.3)	471 (99.6)	386 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	202 (69.4)	406 (85.8)	274 (69.7)
死亡に至った有害事象	21 (7.2)	25 (5.3)	24 (6.1)
重篤な有害事象	134 (46.0)	240 (50.7)	174 (44.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	69 (23.7)	125 (26.4)	133 (33.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	162 (55.7)	389 (82.2)	226 (57.5)
治験薬の減量に至った有害事象	39 (13.4)	160 (33.8)	97 (24.7)

IMpower150 試験と比較して、IMpower132 試験又は IMpower130 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (IMpower132 試験: 131 例 (45.0%)、IMpower130 試験: 265 例 (56.0%)、IMpower150 試験: 115 例 (29.3%)、以下、同順)、悪心 (108 例 (37.1%)、234 例 (49.5%)、154 例 (39.2%))、疲労 (69 例 (23.7%)、223 例 (47.1%)、130 例 (33.1%))、下痢 (59 例 (20.3%)、201 例 (42.5%)、126 例 (32.1%))、ALT 増加 (56 例 (19.2%)、25 例 (5.3%)、30 例 (7.6%))、AST 増加 (53 例 (18.2%)、17 例 (3.6%)、30 例 (7.6%))、好中球減少症 (49 例 (16.8%)、220 例 (46.5%)、73 例 (18.6%))、血小板減少症 (46 例 (15.8%)、133 例 (28.1%)、53 例 (13.5%)) 及び呼吸困難 (40 例 (13.7%)、133 例 (28.1%)、53 例 (13.5%)) 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、貧血 (46 例 (15.8%)、151 例 (31.9%)、28 例 (7.1%))、好中球減少症 (29 例 (10.0%)、153 例 (32.3%)、55 例 (14.0%)) 及び血小板減少症 (19 例 (6.5%)、47 例 (9.9%)、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 (29 例 (10.0%)、166 例 (35.1%)、27 例 (6.9%))、貧血 (27 例 (9.3%)、64 例 (13.5%)、8 例 (2.0%))、好中球数減少 (21 例 (7.2%)、64 例 (13.5%)、14 例 (3.6%))、血小板減少症 (19 例 (6.5%)、82 例 (17.3%)、18 例 (4.6%)) 及び血小板数減少 (13 例 (4.5%)、61 例 (12.9%)、23 例 (5.9%)) 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。

IMpower132 試験及び IMpower130 試験において対照群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群及び本薬/CBDCA/nab-PTX 群で発現率が高い有害事象、及び既承認の用法・用量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白金製剤を含む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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する本薬/白金製剤/PEM 及び本薬/CBDCA/nab-PTX 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬と白金製剤を含む化学療法との併用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。

IMpower132 試験の本薬/白金製剤/PEM 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 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要 (IMpower132 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 48 例	外国人患者 243 例
全有害事象	48 (100)	238 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	37 (77.1)	165 (67.9)
死亡に至った有害事象	2 (4.2)	19 (7.8)
重篤な有害事象	22 (45.8)	112 (46.1)
投与中止に至った有害事象		
本薬	13 (27.1)	31 (12.8)
白金製剤	4 (8.3)	20 (8.2)
PEM	14 (29.2)	41 (16.9)
休薬に至った有害事象		
本薬	32 (66.7)	116 (47.7)
白金製剤	27 (56.3)	81 (33.3)
PEM	35 (72.9)	115 (47.3)
減量に至った有害事象		
白金製剤	6 (12.5)	21 (8.6)
PEM	3 (6.3)	26 (10.7)

本薬/白金製剤/PEM 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、悪心（日本人患者：30 例（62.5%）、外国人患者：78 例（32.1%）、以下、同順）、食欲減退（27 例（56.3%）、51 例（21.0%））、発熱（23 例（47.9%）、39 例（16.0%））、便秘（22 例（45.8%）、65 例（26.7%））、ALT 増加（22 例（45.8%）、34 例（14.0%））、AST 増加（21 例（43.8%）、32 例（13.2%））、好中球数減少（19 例（39.6%）、24 例（9.9%））、血小板数減少（17 例（35.4%）、22 例（9.1%））、口内炎（16 例（33.3%）、18 例（7.4%））、白血球数減少（15 例（31.3%）、5 例（2.1%））、発疹（12 例（25.0%）、25 例（10.3%））、しゃっくり（12 例（25.0%）、4 例（1.6%））、倦怠感（11 例（22.9%）、3 例（1.2%））、リンパ球数減少（9 例（18.8%）、3 例（1.2%））、斑状丘疹状皮疹（7 例（14.6%）、4 例（1.6%））、肺感染（6 例（12.5%）、5 例（2.1%））及び浮腫（6 例（12.5%）、4 例（1.6%））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、好中球数減少（11 例（22.9%）、17 例（7.0%））、好中球減少症（7 例（14.6%）、22 例（9.1%））、白血球数減少（7 例（14.6%）、2 例（0.8%））、リンパ球数減少（7 例（14.6%）、0 例）、高血圧（3 例（6.3%）、3 例（1.2%））、食欲減退（3 例（6.3%）、3 例（1.2%））、低ナトリウム血症（3 例（6.3%）、3 例（1.2%））及び白血球減少症（3 例（6.3%）、1 例（0.4%））、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（4 例（8.3%）、3 例（1.2%））及び腎機能障害（3 例（6.3%）、1 例（0.4%））、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、好中球数減少（8 例（16.7%）、13 例（5.3%））、好中球減少症（7 例（14.6%）、22 例（9.1%））、血小板数減少（5 例（10.4%）、8 例（3.3%））、ALT 増加（4 例（8.3%）、7 例（2.9%））、発熱（4 例（8.3%）、6 例（2.5%））、AST 増加（3 例（6.3%）、3 例（1.2%））及び肺感染（3 例（6.3%）、3 例（1.2%））であり、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。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白金製剤/PEM 群と比較して本薬/白金製剤/PEM 群で発現率が 5%以上高かった事象として、好中球減少症（本薬/白金製剤/PEM 群：7 例（14.6%）、白金製剤/PEM 群：0 例、以下、同順））、白血球数減少（7 例（14.6%）、5 例（9.6%））、リンパ球数

減少（7例（14.6%）、1例（1.9%））、低ナトリウム血症（3例（6.3%）、0例）及び白血球減少症（3例（6.3%）、0例）が認められたものの、当該事象について、外国人患者と比較して日本人患者で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、及び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、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

また、IMpower130 試験は海外で実施された試験であるものの、IMpower131 試験の本薬/CBDCA/nab-PTX 群において、①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が、いずれも本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと、及び②既承認の用法・用量において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないことを考慮すると、日本人患者においても、本薬/CBDCA/nab-PTX 投与は忍容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower132 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、Grade 3 以上の好中球減少、白血球減少等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。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬、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と白金製剤を含む化学療法との併用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。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果は、既承認の効能・効果である「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」から変更されていない。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項に関しても変更されておらず、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して注意喚起されている以下の旨が設定されていた。

- 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。

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・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.4.1 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、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。

<診療ガイドライン>

- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2018; 29 (Supplement 4) : iv192-iv237) :
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 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について、以下のように説明している。

IMpower132試験及びIMpower130試験の結果から、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者に対して、本薬/白金製剤/PEM及び本薬/CBDCA/nab-PTXは治療の選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、IMpower132試験及びIMpower130試験と同様の対象で実施された臨床試験においてOSの延長が検証されたペムブロリズマブ/白金製剤/PEM（「平成30年11月19日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg」参照）と本薬/白金製剤/PEMとの使分けについては、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、現時点では不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 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 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。

IMpower132 試験及び IMpower130 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 の発現状況について情報収集し、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性に関して、①IMpower132 試験及び②IMpower130 試験別にそれぞれ下記のように検討を行った。その検討結果から、化学療法歴のない進行・再発の NSQ-NSCLC に対して、PD-L1 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。

① IMpower132 試験 :

ITT 集団における PD-L1 発現別の治験責任医師判定による PFS の主要解析 (2018 年 5 月 22 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 12 及び図 8~13 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から¹²⁾、結果の解釈には注意が必要であるものの、いずれの部分集団解析においても本薬/白金製剤/PEM 群が白金製剤/PEM 群を上回る結果であったことから、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。

¹²⁾ IMpower132 試験では、治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) 以降、PD-L1 発現状況確認を必須としないこととしたため、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。

表 12 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析結果
(治験責任医師判定、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
TC 0 かつ IC 0	本薬/白金製剤/PEM 群	88	8.5 [6.1, 11.2]	0.448 [0.313, 0.642]	0.1236	
	白金製剤/PEM 群	75	4.9 [4.2, 5.8]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬/白金製剤/PEM 群	88	7.9 [5.6, 8.6]	0.686 [0.494, 0.953]		
	白金製剤/PEM 群	93	5.7 [4.5, 7.9]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬/白金製剤/PEM 群	131	8.1 [6.1, 9.5]	0.524 [0.397, 0.690]		0.8627
	白金製剤/PEM 群	123	5.4 [4.3, 5.9]			
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬/白金製剤/PEM 群	45	8.4 [5.7, 13.3]	0.592 [0.361, 0.970]		
	白金製剤/PEM 群	42	5.6 [2.7, 9.6]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬/白金製剤/PEM 群	151	7.9 [5.8, 8.6]	0.562 [0.435, 0.726]	0.4902	
	白金製剤/PEM 群	145	5.2 [4.3, 5.8]			
TC 3 又は IC 3	本薬/白金製剤/PEM 群	25	10.8 [7.9, NE]	0.464 [0.224, 0.960]		
	白金製剤/PEM 群	20	6.5 [2.4, 10.6]			

*: 非層別 Cox 回帰

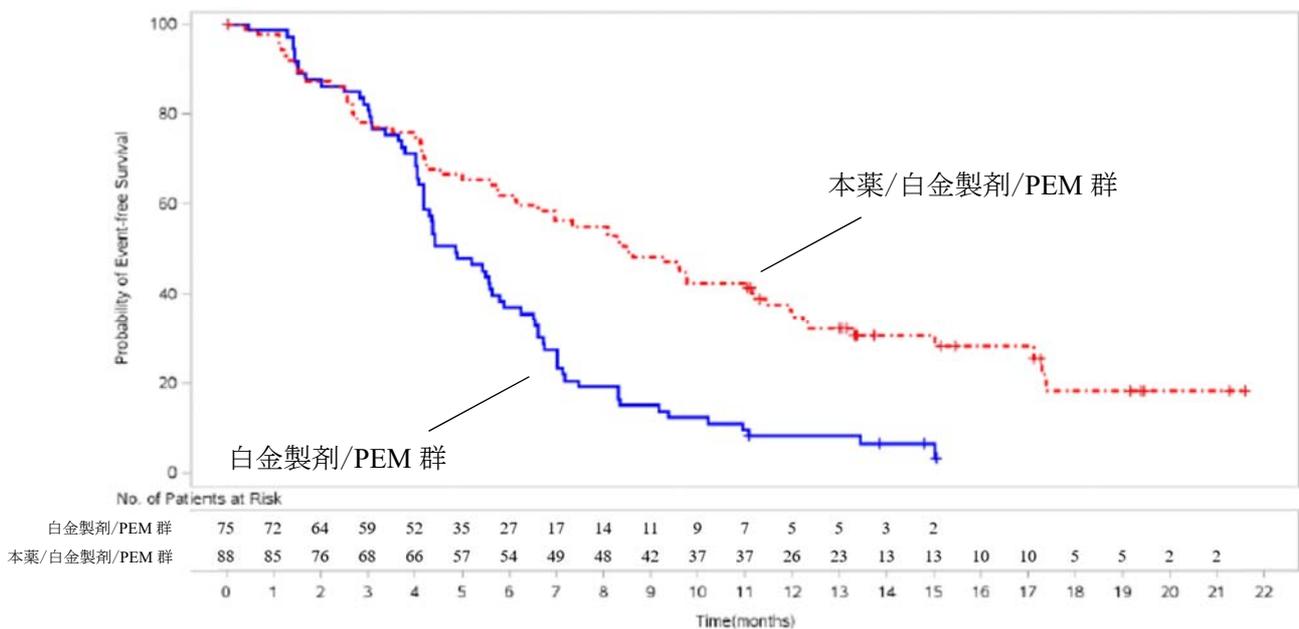


図 8 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、TC 0 かつ IC 0 の患者集団、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

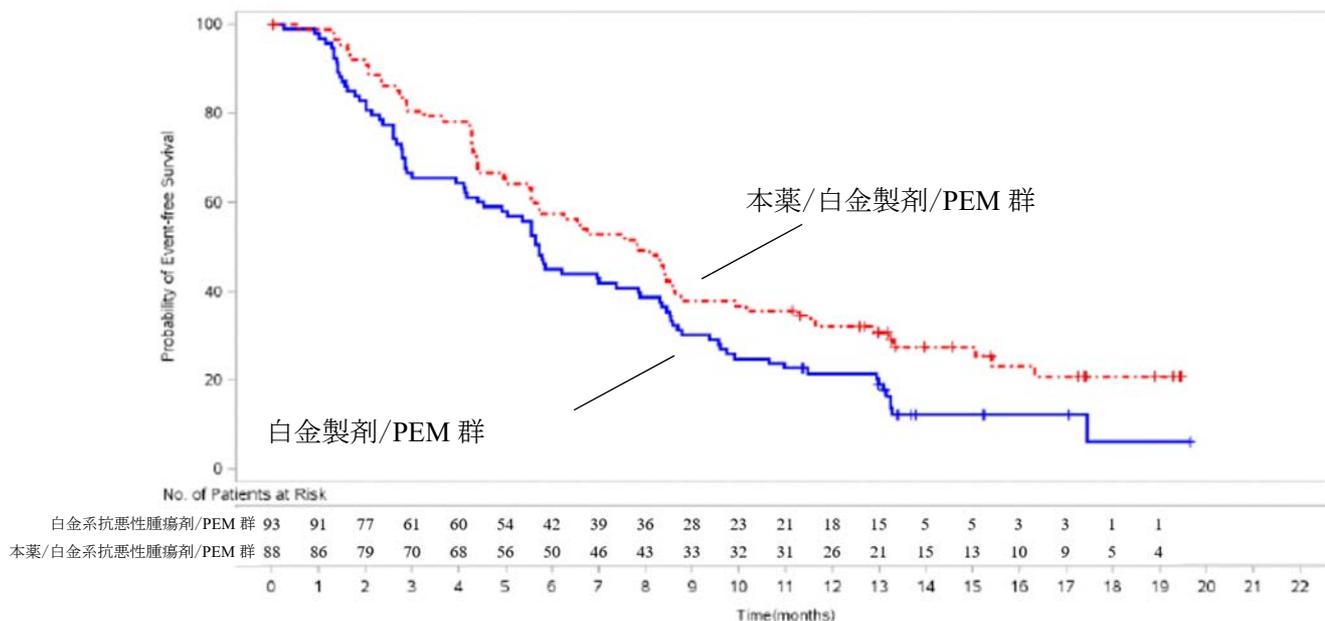


図9 PD-L1の発現状況別のPFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、2018年5月22日データカットオフ)

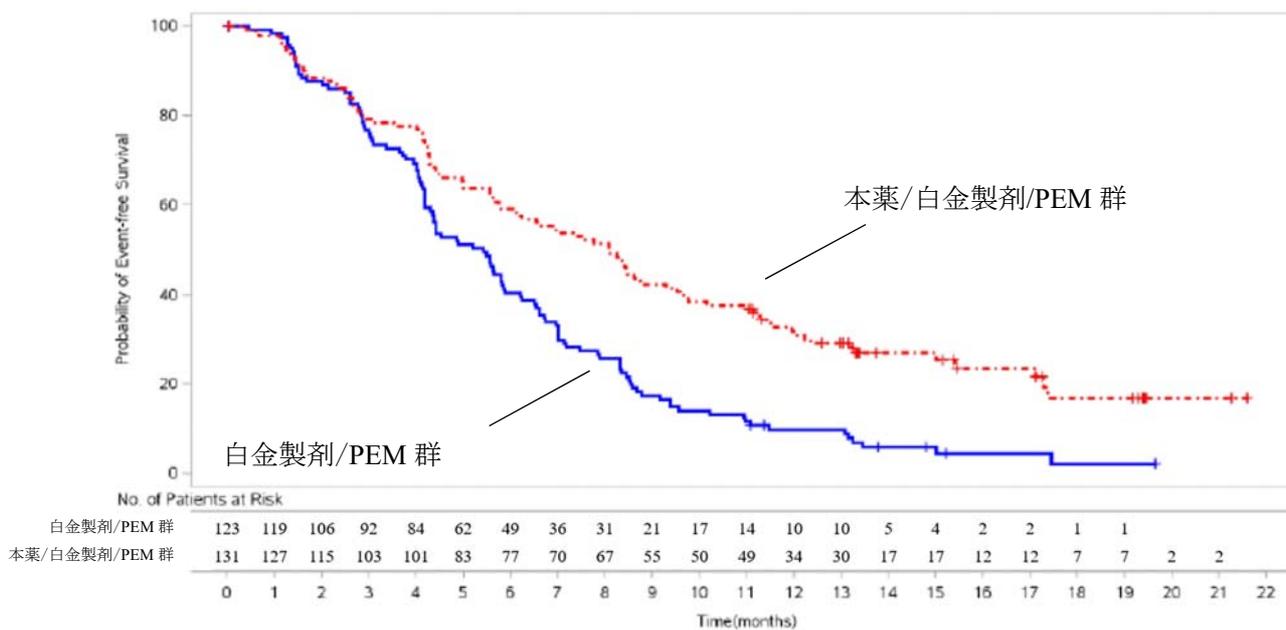


図10 PD-L1の発現状況別のPFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団、2018年5月22日データカットオフ)

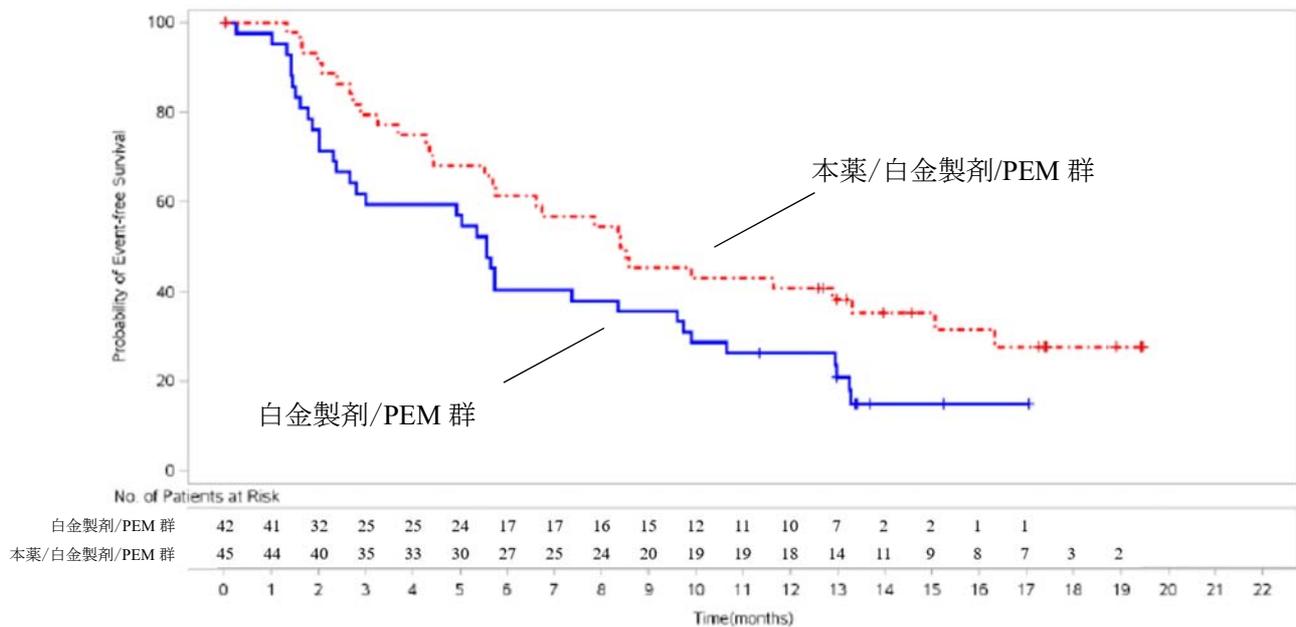


図 11 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
 (治験責任医師判定、TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

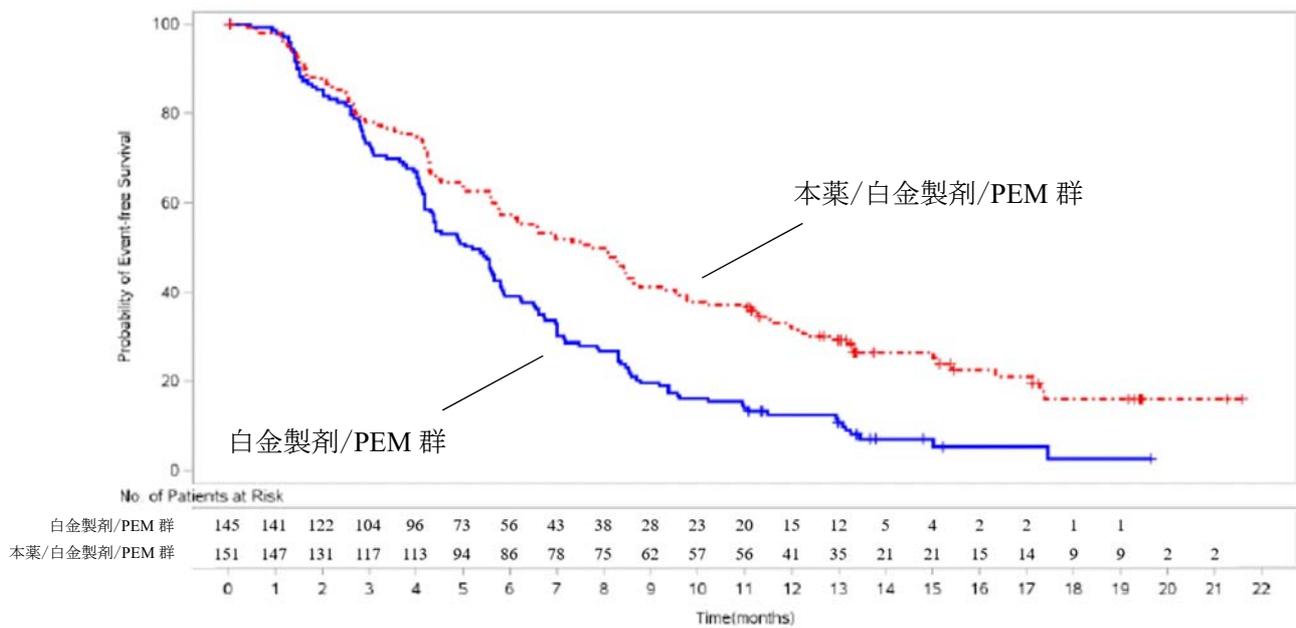


図 12 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
 (治験責任医師判定、TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

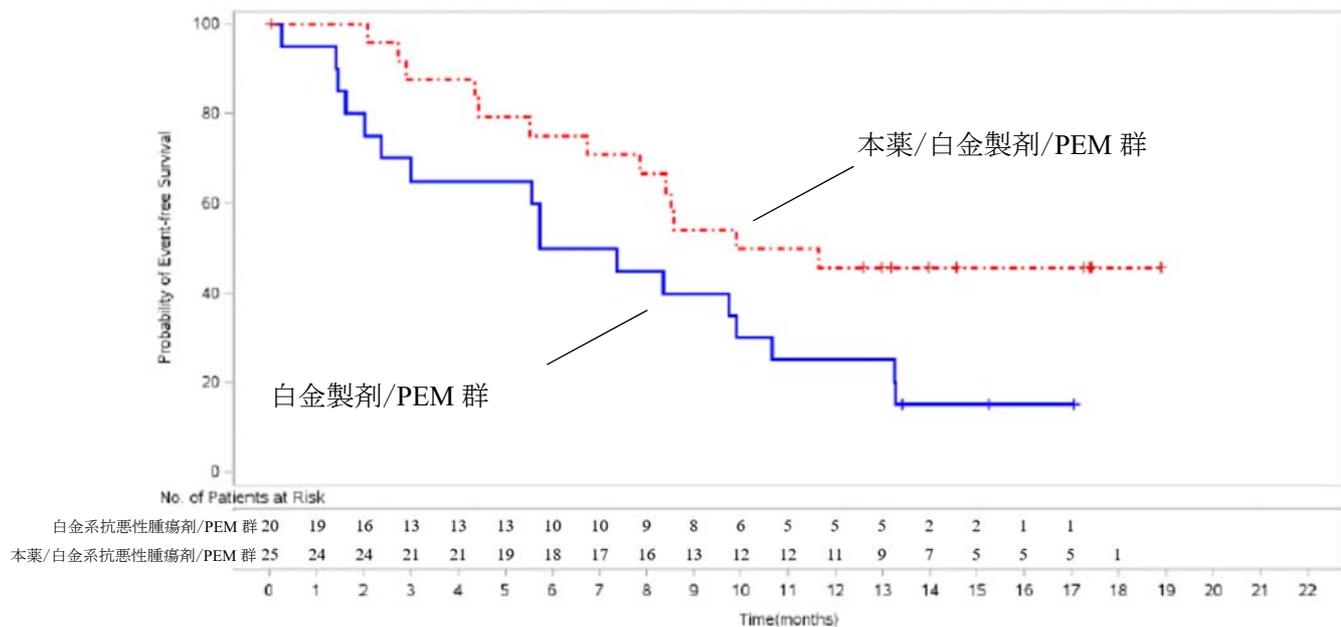


図 13 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、TC 3 又は IC 3 の患者集団、2018 年 5 月 22 日データカットオフ)

本薬/白金製剤/PEM 群において、TC 0 かつ IC 0 及び TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 97.7 及び 98.9%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 68.2 及び 66.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 39.8 及び 41.4%であった。TC 0/1 かつ IC 0/1 及び TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.5 及び 97.7%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 69.5 及び 61.4%、重篤な有害事象はそれぞれ 42.0 及び 36.4%であった。TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 及び TC 3 又は IC 3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.7 及び 95.8%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 68.9 及び 58.3%、重篤な有害事象はそれぞれ 41.7 及び 33.3%であった。PD-L1 の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。

② IMpower130 試験 :

ITT-WT 集団における PD-L1 発現別の OS の中間解析 (2018 年 3 月 15 日データカットオフ) の結果及び Kaplan Meier 曲線は表 13 及び図 14~19 のとおりであった。

いずれの部分集団解析においても本薬/CBDCA/nab-PTX 群が CBDCA/nab-PTX 群を上回る結果であったことから、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 13 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析結果
(ITT-WT 集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
TC 0 かつ IC 0	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	235	15.2 [12.9, 19.2]	0.813 [0.611, 1.081]	0.7607	
	CBDCA/nab-PTX 群	121	12.0 [9.0, 17.7]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	216	21.2 [18.1, 28.2]	0.746 [0.536, 1.038]		
	CBDCA/nab-PTX 群	107	16.9 [12.5, 22.0]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	293	18.6 [14.0, 21.2]	0.777 [0.598, 1.011]		0.8918
	CBDCA/nab-PTX 群	147	13.1 [10.3, 17.7]			
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	158	18.6 [16.1, NE]	0.807 [0.553, 1.179]		
	CBDCA/nab-PTX 群	81	16.9 [12.0, NE]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	363	18.6 [14.9, 21.4]	0.779 [0.614, 0.989]	0.8844	
	CBDCA/nab-PTX 群	186	13.4 [10.5, 17.7]			
TC 3 又は IC 3	本薬/CBDCA/nab-PTX 群	88	17.3 [14.8, NE]	0.839 [0.505, 1.393]		
	CBDCA/nab-PTX 群	42	16.9 [10.9, NE]			

* : 非層別 Cox 回帰

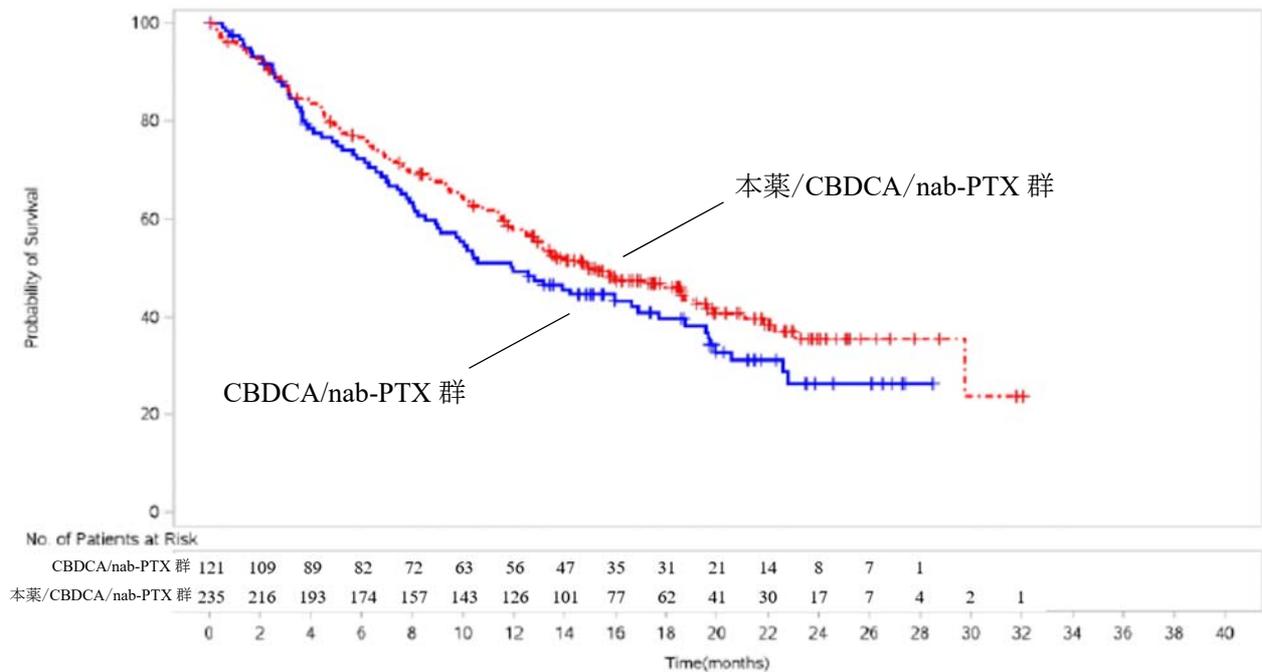


図 14 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(TC 0 かつ IC 0 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

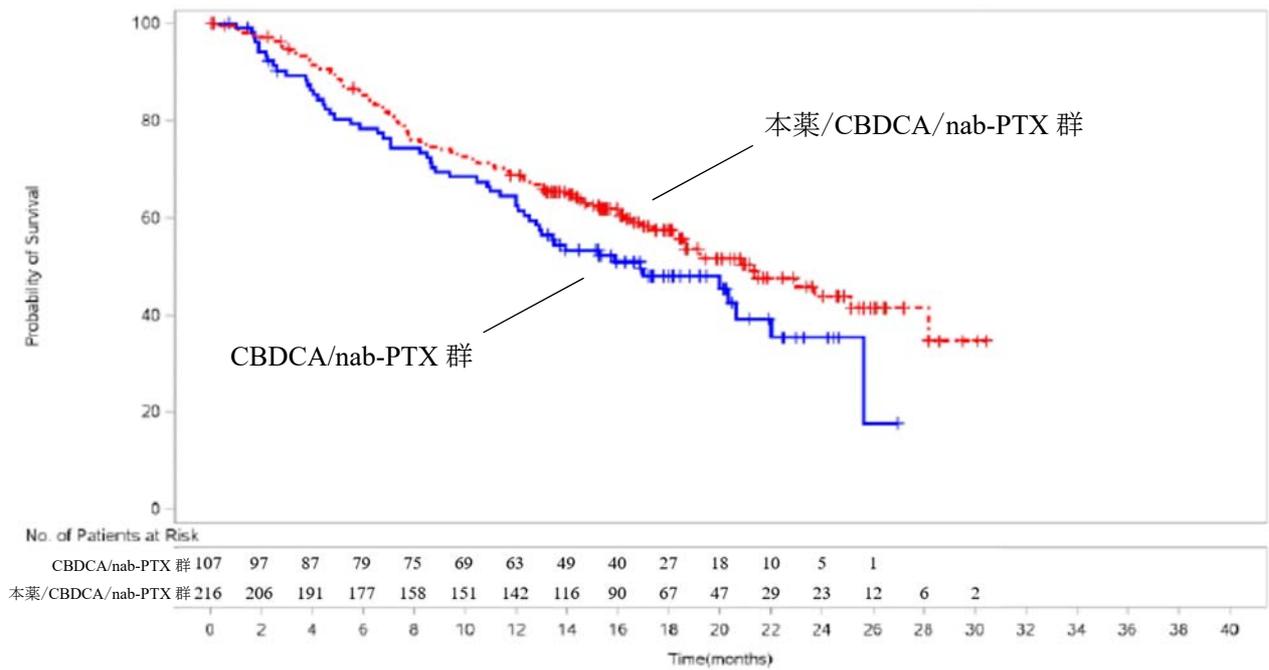


図 15 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

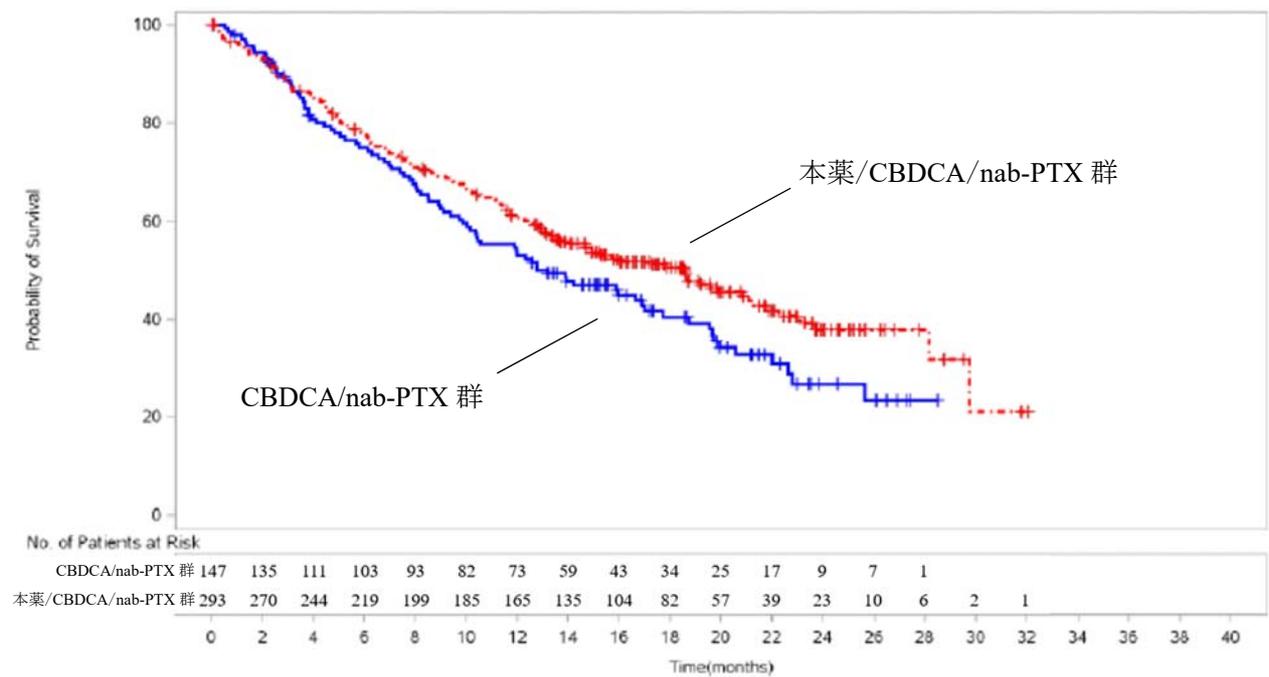


図 16 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(TC 0/1 かつ IC 0/1 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

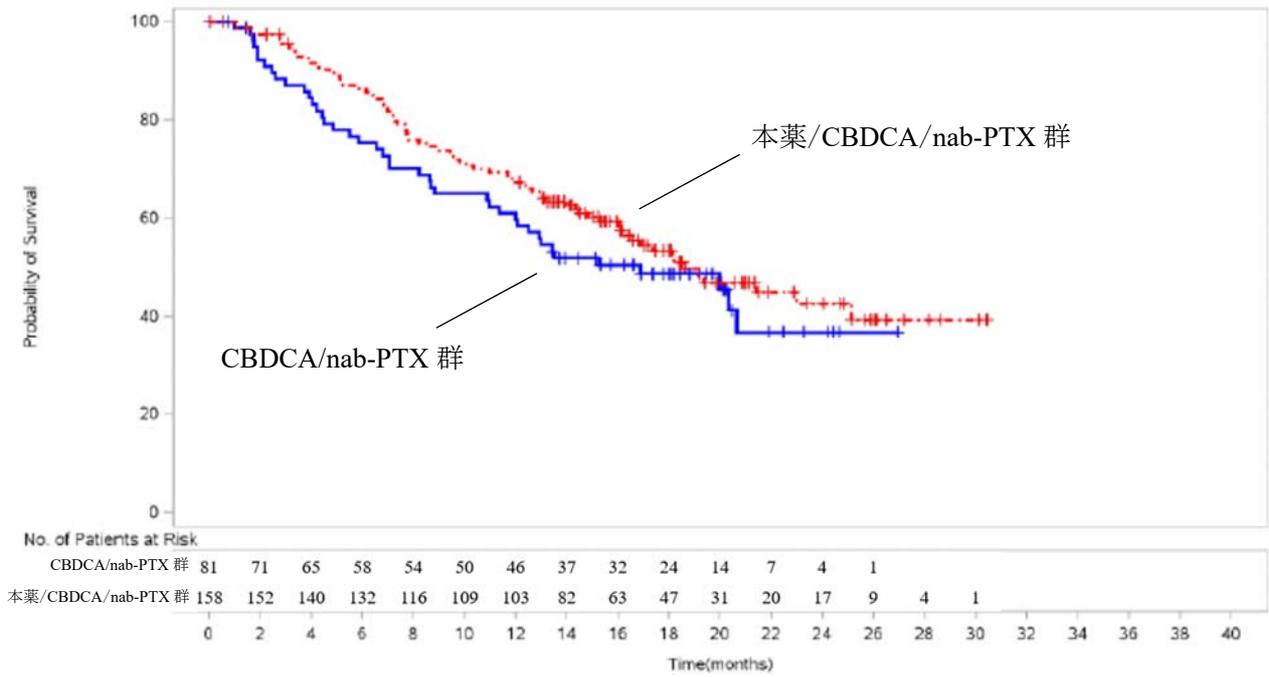


図 17 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

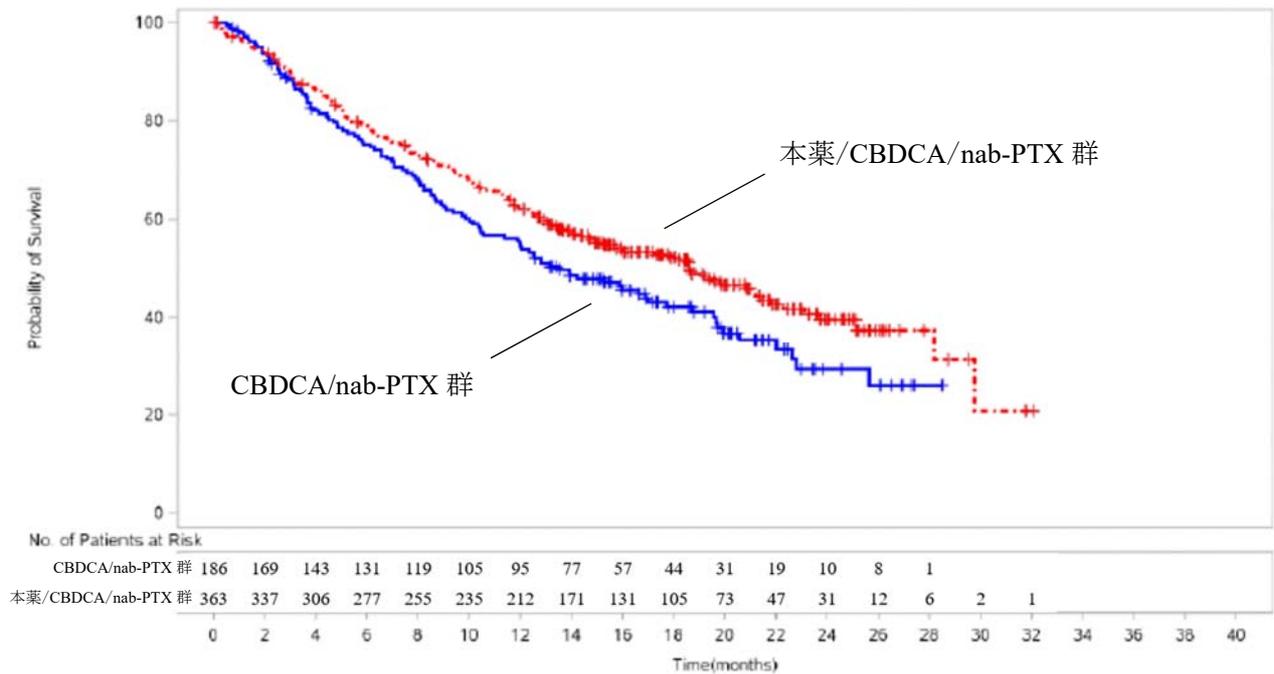


図 18 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

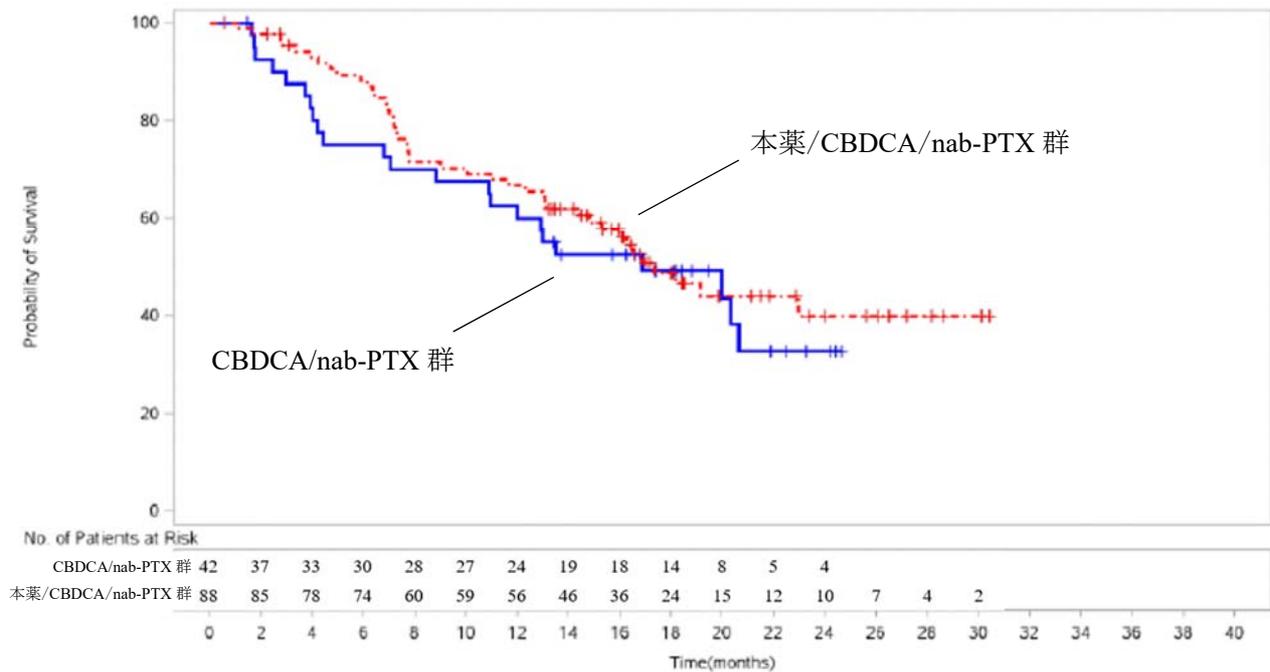


図 19 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(TC 3 又は IC 3 の患者集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

本薬/CBDCA/nab-PTX 群において、TC 0 かつ IC 0 及び TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.2 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 84.3 及び 87.5%、重篤な有害事象はそれぞれ 50.2 及び 51.3%であった。TC 0/1 かつ IC 0/1 及び TC 2/3 又は IC 2/3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.3 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 85.2 及び 86.9%、重篤な有害事象はそれぞれ 49.5 及び 53.0%であった。TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 及び TC 3 又は IC 3 の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.5 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 86.1 及び 84.6%、重篤な有害事象はそれぞれ 50.5 及び 51.6%であった。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.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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。」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関しては、現時点で切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して注意喚起されている内容から変更されておらず、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 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・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した（下線部が本一変申請において追加）。

- 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において、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選択すること。
- 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。
- 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.5.1 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IMpower132試験及びIMpower130試験が実施され、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者に対して、白金製剤/PEM及びCBDCA/nab-PTX投与下で本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該2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）。

なお、IMpower132 試験及び IMpower130 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、既承認と同様の内容が設定され、IMpower132 試験及び IMpower130 試験の対象患者に対する本薬/白金製剤/PEM 及び本薬/CBDCA/nab-PTX 投与の臨床的有用性がそれぞれ示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する使用上の注意の項の本薬投与時における休薬・減量の目安については変更しない。

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、化学療法歴のない NSQ-NSCLC 患者に対して白金製剤/PEM、CBDCA/nab-PTX 及び CBDCA/PTX/BV 以外の他の抗悪性腫瘍剤と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、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨も注意喚起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を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、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選択すること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、本薬/白金製剤/PEM 投与及び本薬/CBDCA/nab-PTX 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- ①IMpower132 試験における本薬/白金製剤/PEM 投与、及び②IMpower130 試験における本薬/CBDCA/nab-PTX 投与時の安全性プロファイルと、既承認の本薬/CBDCA/PTX/BV 投与時の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。
- IMpower132 試験の本薬/白金製剤/PEM 群において、外国人集団と日本人集団との間で本薬/白金製剤/PEM 投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。
- IMpower131 試験の本薬/CBDCA/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等を考慮すると、本薬/CBDCA/nab-PTX 投与時において日本人患者で新たに注意を要する事象は認められていないと考えること（7.R.3.2 参照）。

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に加え、切除不能な進行・再発の NSCLC の日本人患者に対する安全性情報は既に一定程度収集されていること等を考慮すると、本薬/白金製剤/PEM 投与及び本薬/CBDCA/nab-PTX 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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Ⅲ相試験（IMpower132 試験）

有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で286/291例（98.3%）、白金製剤/PEM 群で266/274例（97.1%）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/白金製剤/PEM 群で267/291例（91.8%）、白金製剤/PEM 群で239/274例（87.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%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10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/白金製剤/PEM 群 291 例		白金製剤/PEM 群 274 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	286 (98.3)	202 (69.4)	266 (97.1)	161 (58.8)
胃腸障害				
悪心	108 (37.1)	8 (2.7)	115 (42.0)	2 (0.7)
便秘	87 (29.9)	3 (1.0)	78 (28.5)	3 (1.1)
下痢	59 (20.3)	8 (2.7)	48 (17.5)	5 (1.8)
嘔吐	60 (20.6)	10 (3.4)	47 (17.2)	2 (0.7)
口内炎	34 (11.7)	5 (1.7)	23 (8.4)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	69 (23.7)	13 (4.5)	67 (24.5)	8 (2.9)
無力症	81 (27.8)	18 (6.2)	54 (19.7)	8 (2.9)
発熱	62 (21.3)	5 (1.7)	37 (13.5)	3 (1.1)
末梢性浮腫	40 (13.7)	2 (0.7)	30 (10.9)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	131 (45.0)	46 (15.8)	117 (42.7)	44 (16.1)
好中球減少症	49 (16.8)	29 (10.0)	39 (14.2)	16 (5.8)
血小板減少症	46 (15.8)	19 (6.5)	24 (8.8)	14 (5.1)
臨床検査				
好中球数減少	43 (14.8)	28 (9.6)	51 (18.6)	27 (9.9)
血小板数減少	39 (13.4)	14 (4.8)	38 (13.9)	11 (4.0)
白血球数減少	20 (6.9)	9 (3.1)	29 (10.6)	9 (3.3)
AST 増加	53 (18.2)	4 (1.4)	28 (10.2)	2 (0.7)
ALT 増加	56 (19.2)	8 (2.7)	24 (8.8)	2 (0.7)
血中クレアチニン増加	31 (10.7)	3 (1.0)	17 (6.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	40 (13.7)	4 (1.4)	39 (14.2)	5 (1.8)
咳嗽	39 (13.4)	0	27 (9.9)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	78 (26.8)	6 (2.1)	66 (24.1)	3 (1.1)
神経系障害				
頭痛	32 (11.0)	1 (0.3)	23 (8.4)	0
味覚異常	31 (10.7)	0	23 (8.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	30 (10.3)	1 (0.3)	25 (9.1)	2 (0.7)
関節痛	30 (10.3)	1 (0.3)	15 (5.5)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	37 (12.7)	2 (0.7)	21 (7.7)	0

重篤な有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で 134/291 例(46.0%)、白金製剤/PEM 群で 84/274 例(30.7%)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、本薬/白金製剤/PEM 群で肺炎及び発熱各 12 例(4.1%)、血小板減少症 11 例(3.8%)、貧血及び発熱性好中球減少症各 10 例(3.4%)、肺臓炎 9 例(3.1%)、下痢 8 例(2.7%)、尿路感染及び嘔吐各 6 例(2.1%)、無力症 5 例(1.7%)、白金製剤/PEM 群で肺炎 11 例(4.0%)、貧血 6 例(2.2%)、発熱性好中球減少症 5 例(1.8%)であった。このうち、本薬/白金製剤/PEM 群の血小板減少症 11 例、貧血及び発熱性好中球減少症各 10 例、肺臓炎 9 例、下痢 7 例、発熱 6 例、肺炎及び嘔吐各 4 例、無力症 3 例、尿路感染 1 例、白金製剤/PEM 群の貧血 5 例、肺炎 4 例、発熱性好中球減少症 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/白金製剤/PEM 群で 69/291 例(23.7%)、白金製剤/PEM 群で 48/274 例(17.5%)に認められた。各群 5 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/白金製剤/PEM 群で肺臓炎 7 例(2.4%)、疲労 5 例(1.7%)、白金製

剤/PEM 群で、貧血 8 例 (2.9%) であった。このうち、本薬/白金製剤/PEM 群の肺臓炎 7 例、疲労 4 例、白金製剤/PEM 群の貧血 8 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験)

有害事象は本薬/CBDCA/nab-PTX 群で 471/473 例 (99.6%)、CBDCA/nab-PTX 群で 230/232 例 (99.1%) 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/CBDCA/nab-PTX 群で 455/473 例 (96.2%)、CBDCA/nab-PTX 群で 215/232 例 (92.7%) 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 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/CBDCA/nab-PTX 群 473 例		CBDCA/nab-PTX 群 232 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	471 (99.6)	406 (85.8)	230 (99.1)	177 (76.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	265 (56.0)	151 (31.9)	124 (53.4)	56 (24.1)
好中球減少症	220 (46.5)	153 (32.3)	105 (45.3)	66 (28.4)
血小板減少症	133 (28.1)	47 (9.9)	60 (25.9)	16 (6.9)
胃腸障害				
悪心	234 (49.5)	16 (3.4)	107 (46.1)	5 (2.2)
下痢	201 (42.5)	25 (5.3)	73 (31.5)	14 (6.0)
便秘	171 (36.2)	5 (1.1)	72 (31.0)	0
嘔吐	128 (27.1)	13 (2.7)	45 (19.4)	5 (2.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	223 (47.1)	36 (7.6)	109 (47.0)	14 (6.0)
無力症	87 (18.4)	16 (3.4)	38 (16.4)	5 (2.2)
発熱	82 (17.3)	1 (0.2)	23 (9.9)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	133 (28.1)	22 (4.7)	47 (20.3)	2 (0.9)
咳嗽	126 (26.6)	3 (0.6)	39 (16.8)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	142 (30.0)	10 (2.1)	60 (25.9)	5 (2.2)
低マグネシウム血症	95 (20.1)	10 (2.1)	39 (16.8)	4 (1.7)
低カリウム血症	74 (15.6)	22 (4.7)	26 (11.2)	6 (2.6)
神経系障害				
浮動性めまい	76 (16.1)	1 (0.2)	25 (10.8)	1 (0.4)
頭痛	77 (16.3)	1 (0.2)	23 (9.9)	0
臨床検査				
血小板数減少	108 (22.8)	37 (7.8)	39 (16.8)	14 (6.0)
好中球数減少	95 (20.1)	59 (12.5)	35 (15.1)	20 (8.6)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	151 (31.9)	0	63 (27.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	72 (15.2)	8 (1.7)	24 (10.3)	0
背部痛	82 (17.3)	8 (1.7)	16 (6.9)	1 (0.4)

重篤な有害事象は本薬/CBDCA/nab-PTX 群で 240/473 例 (50.7%)、CBDCA/nab-PTX 群で 88/232 例 (37.9%) に認められた。各群 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CBDCA/nab-PTX 群で肺炎 28 例 (5.9%)、肺塞栓症、好中球減少症、下痢及び肺感染各 14 例 (3.0%)、貧血 13 例 (2.7%)、慢性閉塞性肺疾患 12 例 (2.5%)、呼吸困難 11 例 (2.3%)、発熱性好中球減少症 9 例 (1.9%)、発熱及び胸水各 8 例 (1.7%)、肺臓炎 7 例 (1.5%)、嘔吐、敗血症、血小板減少症、好中球数減少及び心嚢液貯

留各 6 例 (1.3%)、悪心、喀血、腎不全、敗血症性ショック、インフルエンザ、気管支炎及び胸痛各 5 例 (1.1%) CBDCA/nab-PTX 群で肺炎 14 例 (6.0%)、貧血 8 例 (3.4%)、肺塞栓症及び発熱性好中球減少症各 5 例 (2.2%) であった。このうち、本薬/CBDCA/nab-PTX 群の好中球減少症 14 例、下痢 12 例、貧血 11 例、発熱性好中球減少症 9 例、肺臓炎 7 例、血小板減少症及び好中球数減少各 6 例、肺炎及び発熱各 5 例、悪心及び肺感染 4 例、嘔吐、腎不全及び敗血症性ショック各 3 例、敗血症、呼吸困難、心嚢液貯留、インフルエンザ、気管支炎及び胸痛各 1 例、CBDCA/nab-PTX 群の貧血 6 例、発熱性好中球減少症 5 例、肺炎 3 例、肺塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/CBDCA/nab-PTX 群 125/473 例 (26.4%)、CBDCA/nab-PTX 群 51/232 例 (22.0%) に認められた。各群で 5 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/CBDCA/nab-PTX 群で血小板減少症 17 例 (3.6%)、好中球減少症 14 例 (3.0%)、血小板数減少、貧血及び好中球数減少各 8 例 (1.7%)、疲労 7 例 (1.5%)、肺炎及び呼吸困難各 6 例 (1.3%)、CBDCA/nab-PTX 群で好中球減少症 6 例 (2.6%) であった。このうち、本薬/CBDCA/nab-PTX 群の血小板減少症 15 例、好中球減少症 14 例、血小板数減少及び好中球数減少各 8 例、貧血 7 例、疲労 6 例、肺炎及び呼吸困難各 1 例、CBDCA/nab-PTX 群の好中球減少症 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

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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (併用薬の投与基準に係る規定の不遵守)
- 一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた再同意取得に係る不備

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、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 に対する本薬/白金製剤/PEM 及び本薬/CBDCA/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。当該併用投与は、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られる。また、機構は、用法・用量等については、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 10 月 10 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 31 年 1 月 23 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、以下の 2 つの臨床試験の成績等により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する本薬と白金製剤を含む化学療法との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- IMpower132 試験 :

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower132 試験) において、主要評価項目の一つとされた PFS について、白金製剤/PEM 群に対する本薬/白金製剤/PEM 群の優越性が示された。なお、審査報告 (1) の作成後に OS の最終解析結果が提出され、ハザード比 [95%CI] は 0.864 [0.707, 1.056]、中央値は本薬/白金製剤/PEM 群及び白金製剤/PEM 群でそれぞれ 17.5 カ月及び 13.6 カ月であった。

- IMpower130 試験 :

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験) において、主要評価項目の一つとされた OS について、CBDCA/nab-PTX 群に対する本薬/CBDCA/nab-PTX 群の優越性が示された。

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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者に対する本薬と白金製剤を含む化学療法との併用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された事象¹³⁾であると判断した。

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・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、本薬と白金製剤を含む化学療法との併用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 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、本薬の用法・用量を申請どおり「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、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。」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>

- 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発のNSCLCにおいて、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選択すること。
- 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。
- 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。

1.4 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、本薬/白金製剤/PEM投与及び本薬/CBDCA/nab-PTX投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集

¹³⁾ 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、発熱性好中球減少症及び心筋炎（「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」、「平成30年11月12日付け審査報告書 テセントリク点滴静注1,200 mg」及び「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）

することで差し支えないと判断した。

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 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 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 16 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 • 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） • 化学療法併用時の感染症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 17 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・試験及び追加の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)] 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)] 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) 製造販売後臨床試験 (OAK 試験、BIRCH 試験、IMpower133 試験、IMpassion130 試験及びIMpower132 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"> 医療従事者向け資料の作成及び提供 患者向け資料の作成及び提供

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。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]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加）

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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 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）~~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。

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]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加）

1. 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おいて、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選択すること。

42. 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。
23. 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。
34. 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。
45. 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 以上又は再発性的の場合	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	• 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 又は再発性的膵炎	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。
	• 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。
	• 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 又は再発性的下垂体炎 • Grade 4 又は再発性的下垂体機能低下症	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。 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。
<u>筋炎</u>	<u>Grade 2 又は 3 の場合</u>	<u>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</u>

		<u>復しない場合は、本薬を中止する。</u>
	<u>Grade 3 の再発又は Grade 4 の場合</u>	本剤を中止する。
<u>心筋炎</u>	<u>Grade 2 の場合</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3 以上の場合</u>	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
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/nab-PTX		CBDCA と nab-PTX との併用
CBDCA/PTX/BV		CBDCA、PTX 及び BV の併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CXCL9		ケモカインリガンド9
DTX	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
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO ガイドライン	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
ETP	etoposide	エトポシド
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- γ	interferon- γ	インターフェロン- γ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRF	independent review facility	独立評価機関
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 <i>EGFR</i> 遺伝性変異陽性又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者を除いた対象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
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, Small Cell Lung Cancer	
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
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
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
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
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
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
エルロチニブ	erlotinib hydrochloride	エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
IMpower130 試験		GO29537 試験
IMpower131 試験		GO29437 試験
IMpower132 試験		GO29438 試験
IMpower150 試験		GO29436 試験
OAK 試験		GO28915 試験
POPLAR 試験		GO28753 試験
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA 又は CDDP)
白金製剤/PEM		白金製剤と PEM との併用

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/ETP		本薬、CBDCA 及び ETP の併用
本薬/CBDCA/nab-PTX		本薬、CBDCA 及び nab-PTX 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
本薬/白金製剤/PEM		本薬、白金製剤及び PEM の併用