

審査報告書

令和2年8月18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] アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年2月14日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL 又は 16 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 優先審査（令和2年4月22日薬生薬審発 0422 第2号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）とベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の切除不能な肝細胞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、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]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
手術不能又は再発乳癌
悪性神経膠腫
卵巣癌
進行又は再発の子宮頸癌
切除不能な肝細胞癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[切除不能な肝細胞癌]

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

（下線部追加）

審査報告 (1)

令和 2 年 6 月 29 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

- ① [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] 令和 2 年 2 月 14 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
○進展型小細胞肺癌
○切除不能な肝細胞癌

(下線部追加)

- [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
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。

切除不能な肝細胞癌患者の場合
ベバシズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1,200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔

で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

(下線部追加)

② [販 売 名]	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一 般 名]	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 2 月 14 日
[剤形・含量]	1 バイアル（4 mL 又は 16 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫 卵巣癌 進行又は再発の子宮頸癌 <u>切除不能な肝細胞癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌] ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。 ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。
-------------	--

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[切除不能な肝細胞癌]

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	5
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	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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。

BV は、米国 Genentech 社により創製された、ヒト VEGF 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、VEGF と結合し、VEGF の受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、ATZ は、2018 年 1 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2019 年 8 月に「進展型小細胞肺癌」、2019 年 9 月に「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」を効能・効果として承認されている。BV は、2007 年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2009 年 11 月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2011 年 9 月に「手術不能又は再発乳癌」、2013 年 6 月に「悪性神経膠腫」、2013 年 11 月に「卵巣癌」、2016 年 5 月に「進行又は再発の子宮頸癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

切除不能な肝細胞癌に対する ATZ/BV 投与の臨床開発として、スイス Roche 社及び米国 Genentech 社により、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、国際共同第 I b 相試験（GO30140 試験）が 2016 年 7 月から、国際共同第 III 相試験（IMbrave150 試験）が 2018 年 3 月からそれぞれ実施された。

米国では、IMbrave150 試験を主要な試験成績として、2020 年 1 月に切除不能な肝細胞癌に対する ATZ/BV 投与に係る ATZ 及び BV の承認申請が行われ、2020 年 5 月にそれぞれ「TECENTRIQ, in combination with bevacizumab, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy.」及び「Avastin, in combination with atezolizumab, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy.」を効能・効果として承認されている。EU では、IMbrave150 試験を主要な試験成績として、2020 年 1 月に切除不能な肝細胞癌に対する ATZ/BV 投与に係る ATZ の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2020 年 5 月時点において、肝細胞癌に対する効能・効果にて 3 カ国で承認されている。

本邦においては、GO30140 試験及び IMbrave150 試験への患者の組入れがそれぞれ 2018 年 1 月及び 2018 年 3 月から開始された。

今般、IMbrave150 試験を主要な試験成績として、切除不能な肝細胞癌に対する ATZ/BV 投与に係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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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 GO30140 試験及び IMbrave150 試験の成績が提出されており、以下の点等に基づき、申請者は ATZ と BV との間に薬物動態学的相互作用は認められていない旨を説明している。

- GO30140 試験の Arm F において、投与 63 日後の ATZ の C_{min} （平均値±標準偏差）は、ATZ/BV 群で $150 \pm 47.4 \mu\text{g/mL}$ （46 例）、ATZ 群で $157 \pm 54.0 \mu\text{g/mL}$ （24 例）と同程度であったこと。

機構は、提出された資料に基づき、上記の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第 I b 相試験及び国際共同第 III 相試験各 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	GO30140	I b	< Arm A 及び F > 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	< Arm A > 104 < Arm F > ①60 ②59	< Arm A > ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与 < Arm F > ① ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ② ATZ 1,200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
		IMbrave150	III	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	501 ①336 ②165	① ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ② ソラフェニブ 400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I b 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : GO30140 試験＜2016 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 6 月 14 日〕＞）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、ATZ/BV 投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験の Arm A¹⁾（目標症例数：60～100 例）、及び ATZ/BV 投与と ATZ 単独投与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試験の Arm F²⁾（目標症例数：120 例）が、本邦を含む 7 の国又は地域、25 施設で実施された³⁾。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められると判断されている間は投与の継続が許容された⁴⁾。

＜Arm A＞

- ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与。

＜Arm F＞

- ATZ/BV 群：ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与。
- ATZ 単独群：ATZ 1,200 mg を Q3W で静脈内投与。

本試験に登録された 223 例（Arm A：104 例、Arm F：119 例（ATZ/BV 群 60 例、ATZ 単独群 59 例））全例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Arm A：12 例、Arm F：10 例（ATZ/BV 群 3 例、ATZ 単独群 7 例））。また、治験薬が投与されなかった 1 例（Arm F の ATZ 単独群 1 例）を除く 222 例（Arm A：104 例、Arm F：118 例（ATZ/BV 群 60 例、ATZ 単独群 58 例））が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Arm A：12 例、Arm F：10 例（ATZ/BV 群 3 例、ATZ 単独群 7 例））。

Arm A の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による奏効率とされた。Arm F の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS とされ、約 73 件の PFS イベントが観察された時点で、有意水準（両側）を 0.2 とした仮説検定を行うこととされた。

有効性について、Arm A における主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による奏効率は表 2 のとおりであった（2019 年 6 月 14 日データカットオフ）。

¹⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア 5 又は 6 点）又は Child-Pugh 分類 B（Child-Pugh スコア 7～9 点）の患者のうち、Child-Pugh スコアが 5～7 点の患者を組み入れることとされた。

²⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア 5 又は 6 点）の患者を組み入れることとされた。

³⁾ GO30140 試験は Arm A、B、C、E 及び F から構成され、Arm A 及び F 以外については、それぞれ以下の患者が組み入れられた。Arm B：化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者、Arm C：化学療法歴のない治癒切除不能な膵癌患者、Arm E：根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌又は腺癌患者。

⁴⁾ Arm F の ATZ 単独群に割り付けられた患者では、治験担当医師により疾患進行と判定された後、ATZ/BV を投与することが許容された。

表 2 最良総合効果及び奏効率 (Arm A)
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、IRF 判定、2019 年 6 月 14 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	Arm A 104 例
CR	12 (11.5)
PR	25 (24.0)
SD	37 (35.6)
PD	25 (24.0)
NE	5 (4.8)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] [*]) (%)	37 (35.6 [26.4, 45.6])

* : Clopper-Pearson 法

Arm F における主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS の主要解析 (2019 年 6 月 14 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 1 のとおりであり、ATZ 単独群と比較して ATZ/BV 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。

表 3 PFS の主要解析結果 (IRF 判定、有効性の解析対象集団、2019 年 6 月 14 日データカットオフ)

	ATZ/BV 群	ATZ 単独群
例数	60	59
イベント数 (%)	35 (58.3)	39 (66.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.6 [3.6, 7.4]	3.4 [1.9, 5.2]
ハザード比 [80%CI] ^{*1}	0.55 [0.40, 0.74]	
p 値 (両側) ^{*2}	0.0108	

*1 : 地域 (本邦を除くアジア、その他) 及び AFP 値 (<400 ng/mL、 $\geq$ 400 ng/mL) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.20

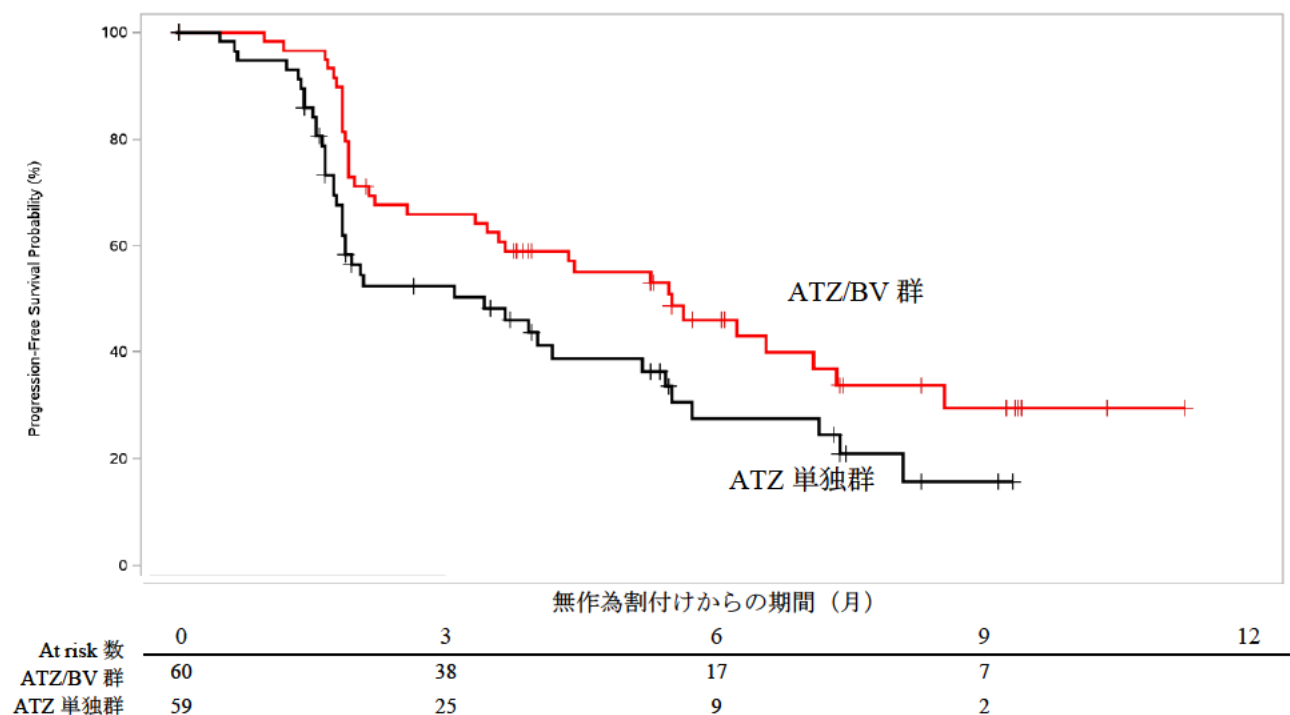


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(IRF 判定、有効性の解析対象集団、2019 年 6 月 14 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Arm A で 7/104 例 (6.7%)、Arm F の ATZ/BV 群で 4/60 例 (6.7%)、ATZ 単独群で 3/58 例 (5.2%) で認められた (うち、日本人患

者における死亡は Arm A : 1 例)。疾患進行による死亡例 (Arm A : 4 例、Arm F : 7 例 (ATZ/BV 群 4 例、ATZ 単独群 3 例)) を除く患者の死因は、Arm A で細菌性腹膜炎、上部消化管出血及び肺臓炎各 1 例であった。このうち、Arm A の肺臓炎 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった (日本人患者における死亡例の死因は疾患進行であった)。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IMbrave150 試験<2018 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 8 月 29 日])

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者⁵⁾ (目標症例数 : 480 例) を対象に、ATZ/BV 投与とソラフェニブ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 17 の国又は地域、111 施設で実施された。

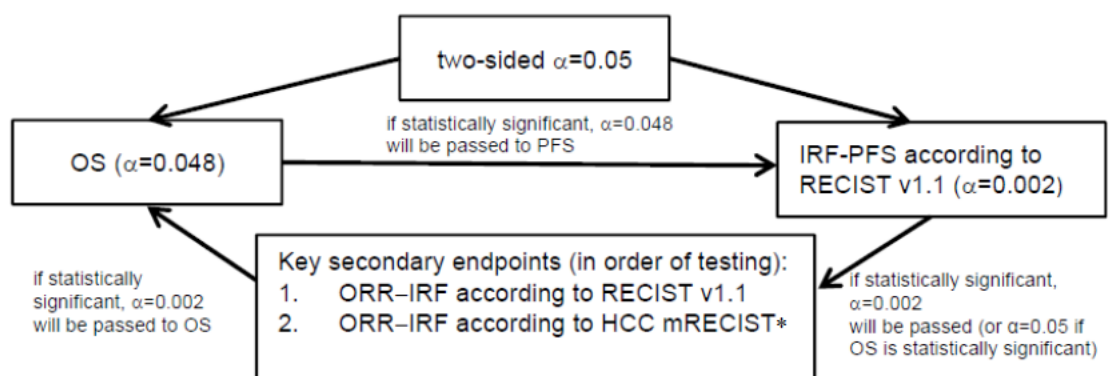
用法・用量は、ATZ/BV 群では、ATZ 1,200 mg 及び BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与、ソラフェニブ群では、ソラフェニブ 400 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められると判断されている間は投与の継続が許容された。

本試験に登録され、無作為化された 501 例 (ATZ/BV 群 336 例、ソラフェニブ群 165 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 ATZ/BV 群 35 例、ソラフェニブ群 26 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 16 例 (ATZ/BV 群 7 例、ソラフェニブ群 9 例) を除く 485 例 (ATZ/BV 群 329 例、ソラフェニブ群 156 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は ATZ/BV 群 35 例、ソラフェニブ群 23 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 に基づく治験担当医師判定による奏効率及び OS が設定されていたものの、GO30140 試験において ATZ/BV 投与の奏効率が一定の患者数において評価されたことから、本試験の主要評価項目を RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による PFS 及び OS に変更することとされた (治験実施計画書改訂第 3 版 (2018 年 12 月 14 日付け))。また、OS について、当初は、PFS の主要解析時点において、有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画されていた。一方で、本試験開始時点で海外の一部の国又は地域において、ニボルマブ及びペムブロリズマブが切除不能な肝細胞癌に対する二次治療として承認されていた。当該薬剤が後治療として投与される割合が増加し、かつ、その割合に投与群間で不均衡が生じた場合には、本試験の OS の結果に影響を及ぼす可能性があると考えられたことから、最終解析を待たず、必要イベント数の 78% が集積されると予想される時点 (PFS の主要解析時点から約 8 カ月後) で OS の 2 回目の中間解析を実施する計画に変更された (治験実施計画書改訂第 4 版 (2019 年 12 月 14 日付け))。PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析は約 308 件の PFS に関するイベントが観察された時点、OS の 2 回目の中間解析は約 243 件の OS に関するイベントが観察された時点並びに OS の最終解析は約 312 件の OS に関するイベントが観察された時点でそれぞれ実施することとされた。

また、複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、有意水準 (両側) を PFS に 0.002、OS に 0.048 と分割した上で、グラフィカルアプローチ (Statist Med 2009; 28: 586–604、Statist Med 2009; 28: 739–61) によって有意水準を再利用し、重要な副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 2)。OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

⁵⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A (Child-Pugh スコア 5 又は 6 点) の患者が組み入れられた。



*：肝細胞癌の治療効果判定のための RECIST

図2 PFS、OS等に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、PFSの主要解析（2019年8月29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、ソラフェニブ群に対するATZ/BV群の優越性が検証された。

表4 PFSの主要解析結果（IRF判定、ITT集団、2019年8月29日データカットオフ）

	ATZ/BV群	ソラフェニブ群
例数	336	165
イベント数 (%)	197 (58.6)	109 (66.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.8 [5.7, 8.3]	4.3 [4.0, 5.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.47, 0.76]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

*1：地域（本邦を除くアジア、その他）、肉眼的脈管侵襲又は肝外病変（あり、なし）及びAFP値（<400 ng/mL、≥400 ng/mL）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（両側）0.002

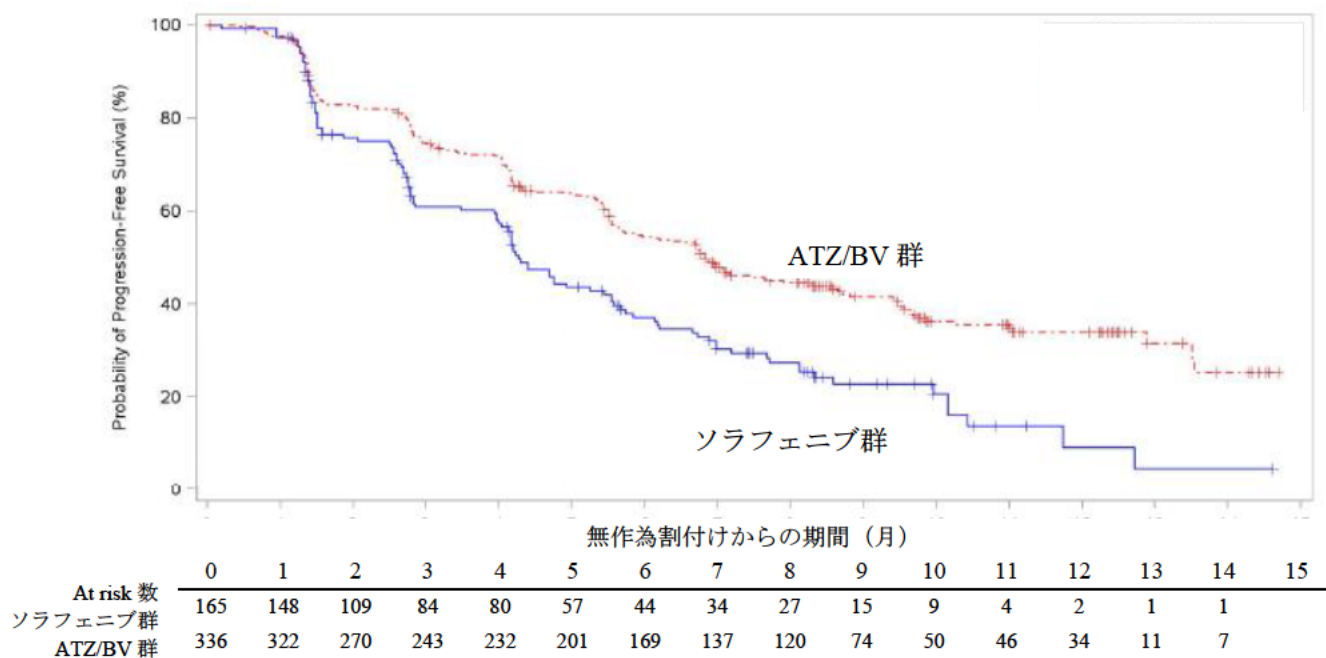


図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（IRF判定、ITT集団、2019年8月29日データカットオフ）

また、OS の 1 回目の中間解析（2019 年 8 月 29 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、ソラフェニブ群に対する ATZ/BV 群の優越性が示された。

表 5 OS の 1 回目の中間解析結果（ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ）

	ATZ/BV 群	ソラフェニブ群
例数	336	165
イベント数 (%)	96 (28.6)	65 (39.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	13.2 [10.4, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.58 [0.42, 0.79]	
p 値 (両側) *2	0.0006	

—: 推定不能、*1: 地域 (本邦を除くアジア、その他)、肉眼的脈管侵襲又は肝外病変 (あり、なし) 及び AFP 値 (<400 ng/mL、 ≥ 400 ng/mL) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0033

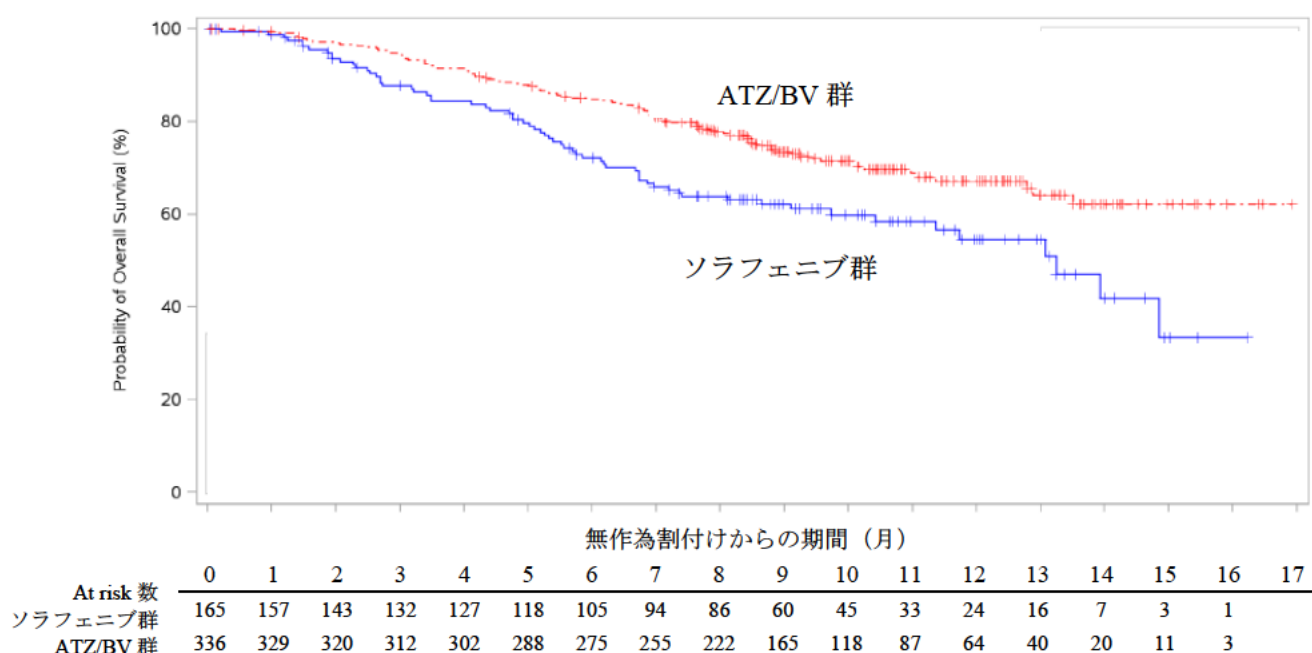


図 4 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、ATZ/BV 群 11/329 例 (3.3%)、ソラフェニブ群 14/156 例 (9.0%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡例 (ATZ/BV 群 4 例、ソラフェニブ群 9 例) を除く患者の死因は、ATZ/BV 群で胃腸出血 3 例、くも膜下出血、呼吸窮迫、食道静脈瘤出血及び肺炎各 1 例、ソラフェニブ群で死亡 2 例、肝硬変、心停止及び全身健康状態悪化各 1 例であった。このうち、ATZ/BV 群の胃腸出血、くも膜下出血及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

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、提出された評価資料のうち、ATZ/BV 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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (IMbrave150 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 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、IMbrave150 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する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、ATZ/BV 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、IMbrave150 試験の対照群としてソラフェニブを設定した理由について、以下のように説明している。

IMbrave150 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2017) 及び国内診療ガイドライン (2017 年版) において、IMbrave150 試験の対象患者である、Child-Pugh 分類 A の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、ソラフェニブ及びレンバチニブが推奨されていた。しかしながら、レンバチニブについては当該時点において本邦未承認であった。

以上より、IMbrave150 試験の対象患者に対して推奨されている治療として、国内外のいずれにおいてもソラフェニブが使用可能であったことから、IMbrave150 試験の対照群としてソラフェニブを設定した。

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

IMbrave150 試験において、主要評価項目とされた IRF 判定による PFS 及び OS について、いずれもソラフェニブ群に対する ATZ/BV 群の優越性が検証された (7.1.1.2 参照)。

また、IMbrave150 試験の日本人集団における PFS の主要解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び表 7 並びに図 5 及び図 6 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の主要解析結果 (IRF 判定、ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

	ATZ/BV 群	ソラフェニブ群
例数	35	26
イベント数 (%)	16 (45.7)	12 (46.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [6.4, —]	7.7 [4.2, 12.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.85 [0.39, 1.86]	
p 値 (両側) *2	0.6903	

—：推定不能、*1：肉眼的脈管侵襲又は肝外病変（あり、なし）、AFP 値 (<400 ng/mL、≥400 ng/mL) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

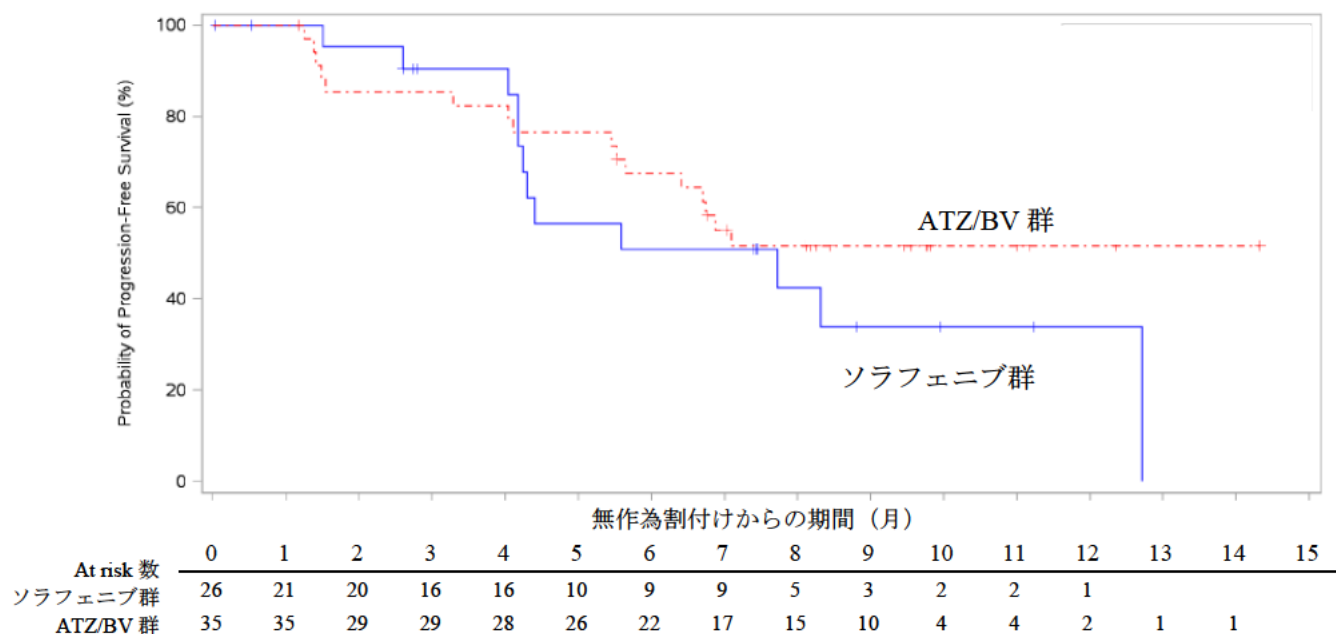


図5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(IRF 判定、ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

表7 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

	ATZ/BV 群	ソラフェニブ群
例数	35	26
イベント数 (%)	8 (22.9)	4 (15.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	14.9 [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	1.71 [0.50, 5.84]	
p 値 (両側) *2	0.3891	

—: 推定不能、*1: 肉眼的脈管侵襲又は肝外病変 (あり、なし) 及び AFP 値 (<400 ng/mL、 $\geq$ 400 ng/mL) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)

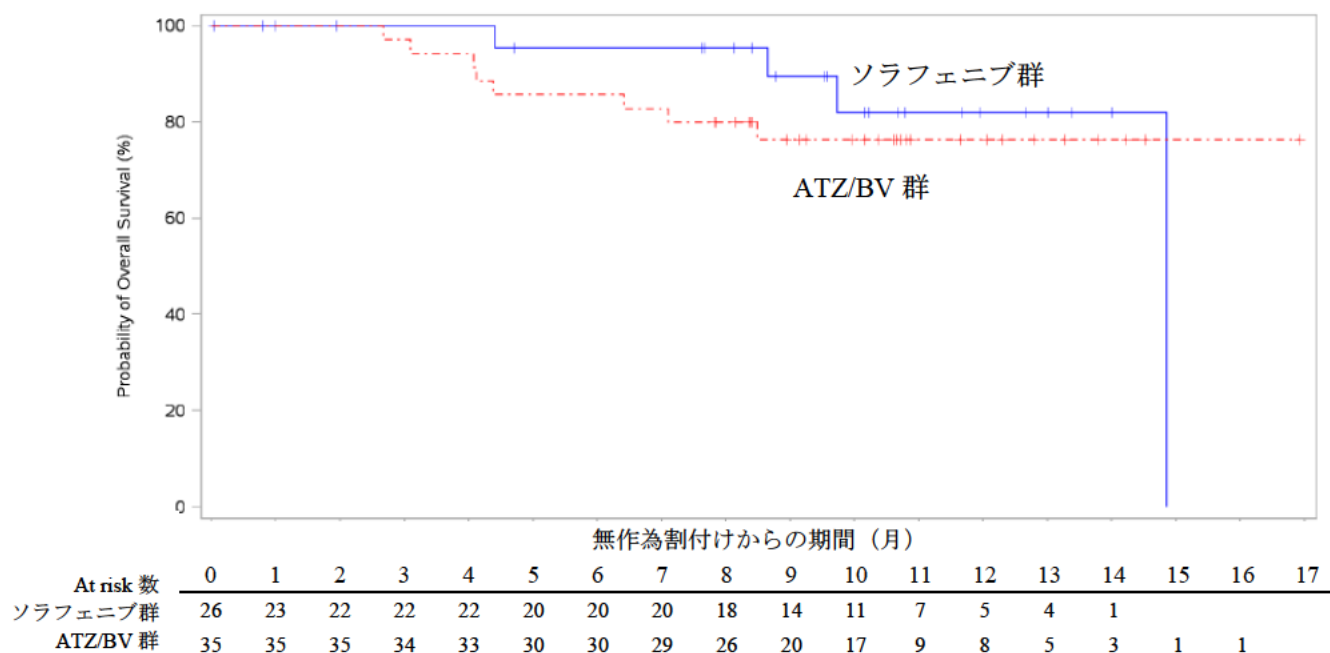


図6 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

機構は、IMbrave150 試験の日本人集団における OS に関する上記の結果を踏まえ、ATZ/BV 投与の日本人患者における有効性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

日本人集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が OS の結果に影響した可能性があると考えられたことから、補足的な解析を行った。IMbrave150 試験の全体集団を対象に、多変量比例ハザードモデルを用いて OS に影響を及ぼす因子を検討した結果、肝外病変の有無、肉眼的脈管侵襲の有無、Child-Pugh スコア、ECOG PS 及び AFP 値が予後因子として同定された。このうち、日本人集団における投与群間で分布に偏りが認められた 3 つの予後因子（肝外病変の有無、肉眼的脈管侵襲の有無及び Child-Pugh スコア）を対象として、予後因子の同時分布が日本人集団と同様となる集団を、外国人集団から抽出可能な最大の規模で層別ランダム抽出し（反復回数:10,000 回）、OS のソラフェニブ群に対する ATZ/BV 群のハザード比の推定値を求めた。その結果、OS の推定ハザード比（平均値）[95%CI] は 0.93 [0.43, 1.76] となり、全体集団におけるハザード比と異なる結果であった。

以上より、事後的な検討であり結果の解釈は慎重に行うべきであるものの、日本人集団で認められた予後因子の分布の投与群間での不均衡が日本人集団の OS の結果に影響している可能性があると考えられた。上記に加え、ATZ 及び BV の PK 並びに切除不能な肝細胞癌の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないこと等も考慮すると、日本人の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

患者背景因子の投与群間での不均衡が IMbrave150 試験の日本人集団における OS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明については、日本人の患者数及び OS のイベント数が限られていること等から考察には限界があると考ええる。しかしながら、IMbrave150 試験の全体集団において、ソラフェニブ群に対する ATZ/BV 群の PFS 及び OS に関する優越性が検証されており（7.1.1.2 参照）、また、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与の有効性は示されたと判断した。

- 日本人集団における RECIST ver.1.1 に基づく IRF 判定による奏効率(ATZ/BV 群:32.4%(11/34 例)、ソラフェニブ群:20.0%(5/25 例))は、全体集団における奏効率(ATZ/BV 群:27.3%(89/326 例)、ソラフェニブ群:11.9%(19/159 例))と明確な差異は認められなかったこと。
- ATZ 及び BV の既承認の効能・効果において、それぞれの薬剤の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 10 月 23 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」、「平成 21 年 10 月 9 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4mL、同点滴静注用 400 mg/16mL」等参照）。

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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与時に特に注意を要する有害事象は、①ATZ 及び②BV の既承認の効能・効果に対する審査時等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/BV 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、脾炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋

筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、発熱性好中球減少症及び血球貪食症候群（「平成 29 年 10 月 23 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」等参照）。

- ② 消化管穿孔、瘻孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈・静脈血栓塞栓症、出血（脳出血を含む）、心毒性（うっ血性心不全）、IRR、可逆性後白質脳症症候群、ILD、骨髄抑制、感染症、血栓性微小血管症、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等及び動脈解離（「平成 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4mL、同点滴静注用 400 mg/16mL」等参照）。

また、機構は、ATZ/BV 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、ATZ 及び BV の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において ATZ/BV 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、IMbrave150 試験において認められた安全性情報を基に、ATZ/BV 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。

IMbrave150 試験における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表8 安全性の概要（IMbrave150試験）		
	例数（%）	
	ATZ/BV 群 329 例	ソラフェニブ群 156 例
全有害事象	323 (98.2)	154 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	201 (61.1)	95 (60.9)
死亡に至った有害事象	15 (4.6)	9 (5.8)
重篤な有害事象	125 (38.0)	48 (30.8)
投与中止に至った有害事象		
ATZ	28 (8.5)	—
BV	48 (14.6)	—
ソラフェニブ	—	16 (10.3)
休薬に至った有害事象		
ATZ	134 (40.7)	—
BV	150 (45.6)	—
ソラフェニブ	—	64 (41.0)
減量に至った有害事象		
ソラフェニブ	—	58 (37.2)

—：該当なし

IMbrave150 試験において、ソラフェニブ群と比較して ATZ/BV 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（ATZ/BV 群：98 例（29.8%）、ソラフェニブ群：38 例（24.4%）、以下、同順）、タンパク尿（66 例（20.1%）、11 例（7.1%））、そう痒症（64 例（19.5%）、15 例（9.6%））、発熱（59 例（17.9%）、15 例（9.6%））、ALT 増加（46 例（14.0%）、14 例（9.0%））、注入に伴う反応（37 例（11.2%）、0 例）、鼻出血（34 例（10.3%）、7 例（4.5%））、甲状腺機能低下症（29 例（8.8%）、3 例（1.9%））、末梢性浮腫（29 例（8.8%）、5 例（3.2%））及び筋骨格痛（24 例（7.3%）、3 例（1.9%））であった。同様に、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、タンパク尿（22 例（6.7%）、0 例）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、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。

また、申請者は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌（IMbrave150 試験）と、ATZ の既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に ATZ（1,200 mg Q3W 投与）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 試験及び IMpower132 試験）及び化学療法歴のない進展型 SCLC（IMpower133 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。

IMbrave150 試験の ATZ/BV 群、IMpower150 試験の ATZ/CBDCA/PTX 群、IMpower132 試験の ATZ/白金製剤/PEM 群及び IMpower133 試験の ATZ/CBDCA/ETP 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 9 のとおりであった。

表9 肝細胞癌、NSQ-NSCLC及びSCLCの安全性の概要
(IMbrave150試験、IMpower150試験、IMpower132試験及びIMpower133試験)

	例数 (%)			
	肝細胞癌 (IMbrave150 試験)	NSQ-NSCLC (IMpower150 試験)	NSQ-NSCLC (IMpower132 試験)	進展型 SCLC (IMpower133 試験)
	ATZ/BV 群 329 例	ATZ/CBDCA/PTX 群 400 例	ATZ/白金製剤/PEM 群 291 例	ATZ/CBDCA/ETP 群 198 例
全有害事象	323 (98.2)	391 (97.8)	286 (98.3)	198 (100)
Grade 3 以上の有害事象	201 (61.1)	240 (60.0)	202 (69.4)	137 (69.2)
死亡に至った有害事象	15 (4.6)	10 (2.5)	21 (7.2)	4 (2.0)
重篤な有害事象	125 (38.0)	157 (39.3)	134 (46.0)	74 (37.4)
ATZ の投与中止に至った有害事象	28 (8.5)	34 (8.5)	44 (15.1)	21 (10.6)
ATZ の休薬に至った有害事象	134 (40.7)	164 (41.0)	148 (50.9)	117 (59.1)

IMpower150 試験、IMpower132 試験及び IMpower133 試験のいずれと比較しても、IMbrave150 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧（IMbrave150 試験：98 例（29.8%）、IMpower150 試験：14 例（3.5%）、IMpower132 試験：15 例（5.2%）、IMpower133 試験：15 例（7.6%）、以下、同順）、タンパク尿（66 例（20.1%）、7 例（1.8%）、2 例（0.7%）、0 例）及び血中ビリルビン増加（43 例（13.1%）、3 例（0.8%）、0 例、0 例）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、高血圧（50 例（15.2%）、5 例（1.3%）、6 例（2.1%）、3 例（1.5%））、AST 増加（23 例（7.0%）、1 例（0.3%）、4 例（1.4%）、0 例）、タンパク尿（10 例（3.0%）、0 例、0 例、0 例）、血中ビリルビン増加（8 例（2.4%）、1 例（0.3%）、0 例、0 例）及び食道静脈瘤出血（7 例（2.1%）、0 例、0 例、0 例）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、食道静脈瘤出血（8 例（2.4%）、0 例、0 例、0 例）、発現率が 2%以上高かった ATZ の休薬に至った有害事象は、AST 増加（17 例（5.2%）、4 例（1.0%）、6 例（2.1%）、2 例（1.0%））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。

さらに、申請者は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌（IMbrave150 試験）と、BV の既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に BV（15 mg/kg Q3W 投与又は 10 mg/kg Q2W 投与）が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された申請者の実施した臨床試験に基づいて、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC（IMpower150 試験）及び化学療法歴のない HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌（MERiDiAN 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。

IMbrave150 試験の ATZ/BV 群、IMpower150 試験の CBDCA/PTX/BV 群及び MERiDiAN 試験の 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 肝細胞癌、NSQ-NSCLC及び乳癌の安全性の概要
(IMbrave150試験、IMpower150試験及びMERiDiAN試験)

	例数 (%)		
	肝細胞癌 (IMbrave150 試験)	NSQ-NSCLC (IMpower150 試験)	乳癌 (MERiDiAN 試験)
	ATZ/BV 群*1 329 例	CBDCA/PTX/BV 群*1 394 例	PTX/BV 群*2 238 例
全有害事象	323 (98.2)	390 (99.0)	233 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	201 (61.1)	251 (63.7)	145 (60.9)
死亡に至った有害事象	15 (4.6)	21 (5.3)	4 (1.7)
重篤な有害事象	125 (38.0)	135 (34.3)	64 (26.9)
BV の投与中止に至った有害事象	48 (14.6)	71 (18.0)	52 (21.8)
BV の休薬に至った有害事象	150 (45.6)	128 (32.5)	96 (40.3)

*1：BV の用法・用量は 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与、*2：BV の用法・用量は 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与

IMpower150 試験及び MERiDiAN 試験のいずれと比較しても、IMbrave150 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、AST 増加 (IMbrave150 試験：64 例 (19.5%)、IMpower150 試験：18 例 (4.6%)、MERiDiAN 試験：20 例 (8.4%)、以下、同順)、そう痒症 (64 例 (19.5%)、24 例 (6.1%)、15 例 (6.3%)) 及び血中ビリルビン増加 (43 例 (13.1%)、1 例 (0.3%)、4 例 (1.7%))、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (50 例 (15.2%)、33 例 (8.4%)、26 例 (10.9%))、AST 増加 (23 例 (7.0%)、2 例 (0.5%)、5 例 (2.1%))、ALT 増加 (12 例 (3.6%)、2 例 (0.5%)、3 例 (1.3%))、血中ビリルビン増加 (8 例 (2.4%)、0 例、1 例 (0.4%))、胃腸出血 (7 例 (2.1%)、0 例、0 例) 及び食道静脈瘤出血 (7 例 (2.1%)、0 例、0 例)、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、胃腸出血 (8 例 (2.4%)、0 例、0 例) 及び食道静脈瘤出血 (8 例 (2.4%)、0 例、0 例)、発現率が 2%以上高かった BV の休薬に至った有害事象は、タンパク尿 (21 例 (6.4%)、15 例 (3.8%)、0 例) 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及び BV 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。

IMbrave150 試験において、ソラフェニブ群と比較して ATZ/BV 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも ATZ 又は BV において既知の有害事象であり、かつ ATZ 又は BV の単独投与と ATZ/BV 投与との間で各事象の発現率に明確な差異は認められなかった (7.2.1、「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 19 年 2 月 14 日付け審査報告書 アバスチン点滴静注用 100 mg/4mL、同点滴静注用 400 mg/16mL」等参照)。また、既承認の効能・効果と比較して肝細胞癌の患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも ATZ 又は BV において既知の有害事象又は原疾患の影響が考えられる有害事象であったこと、死亡に至った有害事象及び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こと等を考慮すると、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、ATZ 及び BV の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において ATZ/BV 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、IMbrave150 試験において認められた安全性情報を基に、ATZ/BV 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。

IMbrave150 試験の ATZ/BV 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 (IMbrave150 試験の ATZ/BV 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 35 例	外国人患者 294 例
全有害事象	35 (100)	288 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	21 (60.0)	180 (61.2)
死亡に至った有害事象	2 (5.7)	13 (4.4)
重篤な有害事象	12 (34.3)	113 (38.4)
投与中止に至った有害事象		
ATZ	4 (11.4)	24 (8.2)
BV	4 (11.4)	44 (15.0)
休薬に至った有害事象		
ATZ	13 (37.1)	121 (41.2)
BV	17 (48.6)	133 (45.2)

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、高血圧（日本人患者：18 例（51.4%）、外国人患者：80 例（27.2%）、以下、同順）、発熱（10 例（28.6%）、49 例（16.7%））、発声障害（10 例（28.6%）、18 例（6.1%））、倦怠感（7 例（20.0%）、4 例（1.4%））、上咽頭炎（5 例（14.3%）、10 例（3.4%））及び皮膚乾燥（5 例（14.3%）、8 例（2.7%））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、高血圧（10 例（28.6%）、40 例（13.6%））及び肝機能異常（2 例（5.7%）、1 例（0.3%））、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、高血圧（5 例（14.3%）、15 例（5.1%））であった。同様に、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。

IMbrave150 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、ATZ 及び BV の休薬等の適切な対応により、日本人患者において ATZ/BV 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 ATZ 又は BV において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

ATZ 及び BV の申請効能・効果は、「切除不能な肝細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

<ATZ>

- 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

<BV>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BVの有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて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、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、ATZ 及び BV の効能・効果を申請どおり「切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<ATZ>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する ATZ の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肝機能障害の程度等について、「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。

<BV>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する BV の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BV の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 ATZ/BV 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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌に対する ATZ/BV 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v.2.2020）：
全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者に対して、ATZ/BV 投与が推奨される。

申請者は、IMbrave150 試験において、①ATZ と血管新生阻害剤を併用投与することとした経緯・理由、及び②ATZ と併用する血管新生阻害剤として、NCCN ガイドライン（v.2.2017）等で推奨されていたソラフェニブではなく BV を設定した経緯・理由について、以下のように説明している。

- ① 下記の点等から、抗 PD-L1 抗体医薬品である ATZ と血管新生阻害剤を併用投与することで、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考え、ATZ と血管新生阻害剤を併用投与することとした。
- 肝細胞癌では PD-L1 が過剰発現しており、PD-L1 の高発現が OS の短縮と関連すると報告されていること（Clin Cancer Res 2009; 15: 971-9 等）。
 - 肝細胞癌において、VEGF の増加は腫瘍の増殖・進展に関連しており、VEGF 及び VEGF 受容体を介したシグナル伝達経路を阻害することにより、血管新生及び腫瘍増殖が抑制されることが報告されていること（Hepatology 2004; 39: 1517-24、Liver Int 2009; 29: 284-90 等）。

- VEGF 及び VEGF 受容体を介したシグナル伝達経路を阻害することにより腫瘍内への CD8 陽性 T 細胞の浸潤が増加することが報告されている（Clin Cancer Res 2007; 13: 3951-9、Clin Exp Immunol 2014; 178: 1-8 等）こと等から、血管新生阻害剤の併用投与が ATZ の抗腫瘍効果を増強する可能性があると考えられたこと。

② 下記の点等から、ATZ と併用する血管新生阻害剤として抗 VEGF 抗体である BV を設定した。

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、抗 PD-1 抗体医薬品であるニボルマブと血管新生阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブとの併用投与等の安全性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験（CheckMate-016 試験）において、ニボルマブとスニチニブとの併用投与では、肝機能障害を含む Grade 3 又は 4 の副作用の発現率が高く（J Immunother Cancer 2018; 6: 109）、抗 PD-1 又は抗 PD-L1 抗体医薬品と血管新生阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤の併用投与について、安全性上の懸念が認められたこと。
- 切除不能な進行固形癌患者を対象に、ATZ 単独投与の安全性等を検討することを目的とした 2 つの海外第 I 相試験（PCD4989g 試験及び YO29233 試験）において、肝細胞癌患者に対する ATZ 単独投与の奏効率は、それぞれ 0%（0/15 例）及び 9.5%（2/21 例）であったこと。
- 切除不能な肝細胞癌患者を対象に、BV 単独投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした 2 つの海外第 II 相試験において、BV 単独投与の奏効率は 13.0%（6/46 例）及び 14.0（6/43 例）であったこと（J Clin Oncol 2008; 26: 2992-8、Oncologist 2012; 17: 1063-72）。
- GO30140 試験の Arm A において、ATZ/BV 投与の奏効率は 35.6%（37/104 例）であり、かつ ATZ/BV 投与は忍容可能であったこと（7.1.1.1 参照）。

機構は、切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IMbrave150 試験の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

IMbrave150 試験では、Child-Pugh 分類 A の患者が登録された一方、GO30140 試験の Arm A においては、Child-Pugh 分類 A の患者に加え、Child-Pugh 分類 B（Child-Pugh スコア 7～9 点）の患者のうち、Child-Pugh スコアが 7 点の患者が組み入れられた。しかしながら、Child-Pugh 分類 B の患者数は 6 例と極めて限られていることから、当該患者に対して、ATZ/BV 投与は推奨されないと考える。

また、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者については、国内外の診療ガイドラインにおいて局所療法が推奨されていることに加え、当該患者に対して、ATZ/BV 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、ATZ/BV 投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に IMbrave150 試験に組み入れられた患者における肝機能障害の程度等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、ATZ 及び BV の効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

<ATZ>

- 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

<BV>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BV の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

なお、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、ATZ/BV 投与とレンバチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等から ATZ/BV 投与は、レンバチニブより優先されると考える。

- 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、レンバチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（E7080-G000-304 試験）において、主要評価項目とされた OS について、ソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性が示されたこと（「平成 30 年 2 月 14 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg」参照）。
- IMbrave150 試験において、ソラフェニブに対する ATZ/BV 投与の優越性が検証されたこと（7.1.1.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ATZ/BV 投与の臨床的有用性が示された IMbrave150 試験の対象患者は、局所療法の適応とならない切除不能な肝細胞癌患者であったことを考慮すると、局所療法の適応となる患者に対する ATZ/BV 投与の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、IMbrave150 試験では肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされたこと等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、ATZ 及び BV の効能・効果を申請どおり「切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<ATZ>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する ATZ の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肝機能障害の程度等について、「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。

<BV>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する BV の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BV の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

なお、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象として、ATZ/BV 投与とレンバチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では当該患者における ATZ/BV 投与とレンバチニブの使い分けについては不明であると考ええる。

7.R.4.2 PD-L1発現状況別のATZ/BV投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、ATZが抗PD-L1抗体医薬品であることから、PD-L1の発現状況別のATZ/BV投与の有効性及び安全性、並びにATZ/BV投与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。

IMbrave150 試験では、ATZ/BV 群 124/336 例 (36.9%)、ソラフェニブ群 58/165 例 (35.2%) において腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況⁶⁾ が測定され⁷⁾、PD-L1 発現状況別の ATZ/BV 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった。

① 有効性：

IMbrave150 試験における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の OS は表 12 及び図 7 のとおりであった（2019 年 8 月 29 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、ソラフェニブ群と比較して ATZ/BV 群において OS が延長する傾向が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず ATZ/BV 投与の有効性が期待できると考える。

表 12 PD-L1 発現状況別の OS (ITT 集団、2019 年 8 月 29 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
TC<1%かつ IC<1%	ATZ/BV	45	— [9.6, —]	0.80 [0.34, 1.89]	0.2712
	ソラフェニブ	25	13.2 [11.7, —]		
TC≥1%又は IC≥1%	ATZ/BV	79	— [—, —]	0.44 [0.23, 0.86]	0.5051
	ソラフェニブ	33	9.1 [6.7, 13.9]		
TC<5%かつ IC<5%	ATZ/BV	78	— [—, —]	0.65 [0.34, 1.26]	0.0280
	ソラフェニブ	41	13.2 [8.6, —]		
TC≥5%又は IC≥5%	ATZ/BV	46	— [11.0, —]	0.43 [0.18, 1.02]	0.0280
	ソラフェニブ	17	13.9 [5.7, 13.9]		
TC<10%かつ IC<10%	ATZ/BV	112	— [—, —]	0.68 [0.39, 1.19]	0.0280
	ソラフェニブ	53	13.2 [9.1, —]		
TC≥10%又は IC≥10%	ATZ/BV	12	— [—, —]	0.06 [<0.01, 0.51]	0.0280
	ソラフェニブ	5	5.7 [5.3, —]		

—：推定不可、*：非層別Cox比例ハザードモデル

⁶⁾ ロシュ・ダイアグノスティックス社の「ペンタナ OptiView PD-L1 (SP263)」を用いて、腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞の割合 (TC) 及び腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合 (IC) が測定された。

⁷⁾ IMbrave150 試験において、PD-L1 発現状況の確認のための腫瘍組織検体の提出は必須とはされなかった。

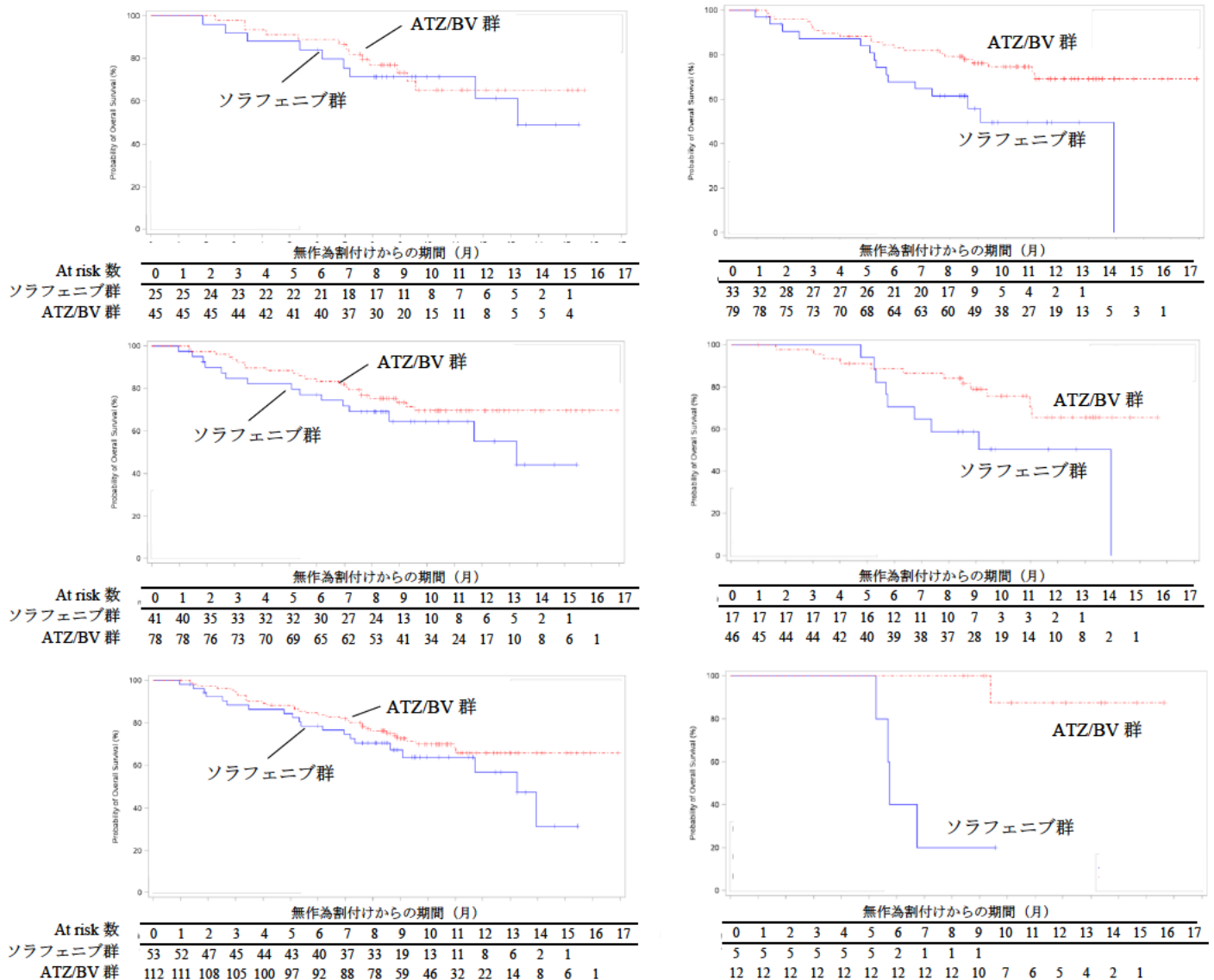


図7 PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線（2019年8月29日データカットオフ）
 （左上図：TC<1%かつIC<1%、右上図：TC≥1%又はIC≥1%、左中央図：TC<5%かつIC<5%、
 右中央図：TC≥5%又はIC≥5%、左下図：TC<10%かつIC<10%、右下図：TC≥10%又はIC≥10%）

② 安全性：

IMbrave150 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 13 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の ATZ/BV 投与の安全性について、患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、いずれのカットオフ値においても PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で ATZ/BV 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず ATZ/BV 投与は忍容可能であると考えられる。

表 13 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (IMbrave150 試験の ATZ/BV 群)

例数 (%)		
PD-L1 発現	TC<1%かつ IC<1%	TC≥1%又は IC≥1%
全有害事象	44/44 (100)	76/79 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	23/44 (52.3)	52/79 (65.8)
死亡に至った有害事象	2/44 (4.5)	2/79 (2.5)
重篤な有害事象	15/44 (34.1)	33/79 (41.8)
PD-L1 発現	TC<5%かつ IC<5%	TC≥5%又は IC≥5%
全有害事象	76/77 (98.7)	44/46 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	42/77 (54.5)	33/46 (71.7)
死亡に至った有害事象	3/77 (3.9)	1/46 (2.2)
重篤な有害事象	29/77 (37.7)	19/46 (41.3)
PD-L1 発現	TC<10%かつ IC<10%	TC≥10%又は IC≥10%
全有害事象	108/111 (97.3)	12/12 (100)
Grade 3 以上の有害事象	64/111 (57.7)	11/12 (91.7)
死亡に至った有害事象	4/111 (3.6)	0
重篤な有害事象	42/111 (37.8)	6/12 (50.0)

上記①及び②の検討結果から、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず ATZ/BV 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、ATZ/BV 投与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判断した。

7.R.5 用法・用量について

切除不能な肝細胞癌に係る ATZ 及び BV の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、ATZ の肝機能障害発現時における用量調節基準を除き、いずれの薬剤も既承認と同一の内容が設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ATZ	BV との併用において、通常、成人には ATZ 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。	副作用発現時の ATZ の休薬・中止の目安について。
BV	ATZ との併用において、通常、成人には BV として 1 回 15 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。	- BV と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。 - 再発悪性神経腫以外における BV 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 - 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

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、並びに以下に示す検討の結果、ATZ の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 ATZ 及び BV の用法・用量について

申請者は、切除不能な肝細胞癌患者に係る ATZ 及び BV 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。

GO30140 試験の Arm A において、ATZ/BV 投与の奏効率は 35.6% (37/104 例) であり、かつ ATZ/BV 投与は忍容可能であった (7.1.1.1 参照) ことから、GO30140 試験の設定に基づき、BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与との併用で、ATZ 1,200 mg を Q3W で静脈内投与する設定で IMbrave150 試験を実施した。その結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、ATZ/BV 投与の臨床的有用性が示されたことから、IMbrave150 試験における設定に基づき、ATZ 及び BV の申請用法・用量を下記のとおり設定した。なお、切除不能な肝細胞癌において、ATZ 又は BV の単独投与並びに ATZ 及び BV と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与したときの臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量において ATZ/BV 投与に限定する旨を設定した。

<ATZ>

- 用法・用量

BV との併用において、通常、成人には ATZ 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。

- 用法・用量に関連する注意

副作用発現時の ATZ の休薬・中止の目安について。

<BV>

- 用法・用量

ATZ との併用において、通常、成人には BV として 1 回 15 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

- 用法・用量に関連する注意

- BV と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 再発悪性神経膠腫以外における BV 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 ATZ の用量調節について

申請者は、ATZ の休薬・中止の目安について、以下のよう

に説明している。

IMbrave150 試験では、原疾患の特性を考慮し、肝機能障害発現時における休薬・中止基準については、既承認効能における肝機能障害発現時の休薬・中止基準とは異なる設定とした。当該基準に従うことにより切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請において、IMbrave150 試験と同一の休薬・中止基準を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、一変申請時に設定された ATZ の休薬・中止の目安を下記のように整備した上で、用法・用量に関連する注意の項に設定することが適切であると判断した。

副作用発現時の休薬・中止基準（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

副作用	程度	処置
ILD 等の 呼吸器障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の場合	ATZ を中止する。
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌を 除く)	Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍 <u>3 倍超かつ 5 倍以下</u> 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍 <u>1.5 倍超かつ 3 倍以下</u> 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、ATZ 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、ATZ 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	ATZ を中止する。
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌の 場合)	- ベースラインの AST 又は ALT が基準値内の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1 倍超かつ 3 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 の場合	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 又は再発性の膵炎	ATZ 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、ATZ 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、ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	- Grade 2 又は 3 の下垂体炎 - Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	- Grade 4 又は再発性の下垂体炎 - Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症	ATZ を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	ATZ を中止する。

副作用	程度	処置
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	ATZ を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 の場合	ATZ を中止する。
腎炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 の再発又は Grade 4 の場合	ATZ を中止する。
心筋炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ 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	ATZ を直ちに中止する。

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、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、現時点では、切除不能な肝細胞癌患者における ATZ/BV 投与時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と考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- IMbrave150 試験の結果から、ATZ/BV 投与時の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと (7.R.3.2 参照)。
- ATZ 及び BV のそれぞれの既承認の効能・効果における他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時 (①IMpower150 試験、②IMpower132 試験及び③IMpower133 試験における ATZ と他の抗悪性腫瘍剤との併用群、並びに④IMpower150 試験及び⑤MERiDiAN 試験における BV と他の抗悪性腫瘍剤との併用群) と比較して、IMbrave150 試験の ATZ/BV 群において、発現率が高い有害事象が認めら

れたものの、当該事象はいずれも ATZ 若しくは BV における既知の事象又は原疾患の影響が考えられる事象であったこと等を考慮すると、ATZ/BV 投与時における新たな安全性上の懸念事項はないと考えること（7.R.3.1 参照）。

- ATZ について、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）（目標症例数：1,000 例）は実施中であるものの、当該調査の現時点での解析結果（安全性解析対象症例数：1,571 例）からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 本邦において、BV に係る複数の特定使用成績調査が終了しており、当該調査の結果からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、ATZ 又は BV 投与時の安全性に関する新たな懸念はいずれも認められないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第 I b 相試験（GO30140 試験）

有害事象は Arm A 100/104 例（96.2%）、Arm F ATZ/BV 群 57/60 例（95.0%）、Arm F ATZ 単独群 52/58 例（89.7%）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 Arm A 91/104 例（87.5%）、Arm F ATZ/BV 群 41/60 例（68.3%）、Arm F ATZ 単独群 24/58 例（41.4%）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 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)					
	Arm A 104 例		Arm F			
			ATZ/BV 群 60 例		ATZ 単独群 58 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	100 (96.2)	62 (59.6)	57 (95.0)	22 (36.7)	52 (89.7)	8 (13.8)
胃腸障害						
下痢	23 (22.1)	3 (2.9)	9 (15.0)	1 (1.7)	7 (12.1)	0
腹痛	21 (20.2)	4 (3.8)	9 (15.0)	0	4 (6.9)	0
便秘	20 (19.2)	1 (1.0)	5 (8.3)	0	3 (5.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	29 (27.9)	1 (1.0)	12 (20.0)	0	6 (10.3)	0
発熱	24 (23.1)	2 (1.9)	6 (10.0)	1 (1.7)	8 (13.8)	0
末梢性浮腫	17 (16.3)	0	5 (8.3)	0	4 (6.9)	0
臨床検査						
血小板数減少	19 (18.3)	5 (4.8)	5 (8.3)	0	4 (6.9)	0
AST 増加	16 (15.4)	5 (4.8)	3 (5.0)	2 (3.3)	8 (13.8)	2 (3.4)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	24 (23.1)	0	12 (20.0)	0	6 (10.3)	0
そう痒症	21 (20.2)	0	3 (5.0)	0	8 (13.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	16 (15.4)	0	4 (6.7)	0	5 (8.6)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	36 (34.6)	1 (1.0)	8 (13.3)	0	9 (15.5)	0
腎及び尿路障害						

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)					
	Arm A 104 例		Arm F			
			ATZ/BV 群 60 例		ATZ 単独群 58 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
タンパク尿	38 (36.5)	7 (6.7)	14 (23.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	16 (15.4)	0	8 (13.3)	0	4 (6.9)	0
血管障害						
高血圧	22 (21.2)	15 (14.4)	9 (15.0)	3 (5.0)	1 (1.7)	1 (1.7)

重篤な有害事象は Arm A 46/104 例 (44.2%)、Arm F ATZ/BV 群 15/60 例 (25.0%)、Arm F ATZ 単独群 6/58 例 (10.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、Arm A で発熱 5 例 (4.8%)、上部消化管出血及び胆管炎各 3 例 (2.9%)、胆管炎、悪心、食道静脈瘤出血、大腸炎及び肺臓炎各 2 例 (1.9%)、Arm F ATZ/BV 群で肺炎 2 例 (3.3%)、Arm F ATZ 単独群で骨折 2 例 (3.4%) であった。このうち、Arm A の上部消化管出血、食道静脈瘤出血、大腸炎及び肺臓炎各 2 例、発熱及び胆管炎各 1 例、Arm F ATZ/BV 群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Arm A 18/104 例 (17.3%)、Arm F ATZ/BV 群 6/60 例 (10.0%)、Arm F ATZ 単独群 1/58 例 (1.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、Arm A で食道静脈瘤出血 2 例 (1.9%) であった。このうち、Arm A の食道静脈瘤出血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (IMbrave150 試験)

有害事象は ATZ/BV 群 323/329 例 (98.2%)、ソラフェニブ群 154/156 例 (98.7%) 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/BV 群 276/329 例 (83.9%)、ソラフェニブ群 147/156 例 (94.2%) 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 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)			
	ATZ/BV 群 329 例		ソラフェニブ群 156 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	323 (98.2)	201 (61.1)	154 (98.7)	95 (60.9)
胃腸障害				
下痢	62 (18.8)	6 (1.8)	77 (49.4)	8 (5.1)
便秘	44 (13.4)	0	22 (14.1)	0
腹痛	40 (12.2)	4 (1.2)	27 (17.3)	4 (2.6)
悪心	40 (12.2)	1 (0.3)	25 (16.0)	1 (0.6)
嘔吐	33 (10.0)	2 (0.6)	13 (8.3)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	67 (20.4)	8 (2.4)	29 (18.6)	5 (3.2)
発熱	59 (17.9)	4 (1.2)	15 (9.6)	2 (1.3)
無力症	22 (6.7)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	64 (19.5)	0	15 (9.6)	0
発疹	41 (12.5)	0	27 (17.3)	4 (2.6)
脱毛症	4 (1.2)	0	22 (14.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.9)	0	75 (48.1)	13 (8.3)
臨床検査				
AST 増加	64 (19.5)	23 (7.0)	26 (16.7)	8 (5.1)
ALT 増加	46 (14.0)	12 (3.6)	14 (9.0)	2 (1.3)

SOC PT (MedDRA Ver.22.0)	例数 (%)			
	ATZ/BV 群 329 例		ソラフェニブ群 156 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中ビリルビン増加	43 (13.1)	8 (2.4)	22 (14.1)	10 (6.4)
体重減少	37 (11.2)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
血小板数減少	35 (10.6)	11 (3.3)	18 (11.5)	2 (1.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	58 (17.6)	4 (1.2)	38 (24.4)	6 (3.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	39 (11.9)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
鼻出血	34 (10.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)
血管障害				
高血圧	98 (29.8)	50 (15.2)	38 (24.4)	19 (12.2)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	66 (20.1)	10 (3.0)	11 (7.1)	1 (0.6)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	37 (11.2)	8 (2.4)	0	0

重篤な有害事象は ATZ/BV 群 125/329 例 (38.0%)、ソラフェニブ群 48/156 例 (30.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ATZ/BV 群で胃腸出血及び食道静脈瘤出血各 8 例 (2.4%)、発熱 7 例 (2.1%)、腹水及び敗血症各 5 例 (1.5%)、血中ビリルビン増加、貧血、胆管炎及び注入に伴う反応各 4 例 (1.2%)、呼吸困難、肺塞栓症、下痢、高ビリルビン血症、肺炎、AST 増加、心筋梗塞及び尿路感染各 3 例 (0.9%)、肝性脳症、急性腎障害、血小板減少症、上部消化管出血、腹痛、胸水、大腸炎、直腸出血、低血糖、股関節部骨折、高カリウム血症、高血圧、自己免疫性肝炎、食道出血、食道静脈瘤、深部静脈血栓症、吐血、脳梗塞、疲労、腹部膨満及び譫妄各 2 例 (0.6%)、ソラフェニブ群で胃腸出血及び肝性脳症各 3 例 (1.9%)、発熱、血中ビリルビン増加、貧血、呼吸困難、肺塞栓症、急性腎障害、血小板減少症、上部消化管出血、腹痛、脾炎、肝硬変、肝不全、死亡、低ナトリウム血症及び腹膜出血各 2 例 (1.3%) であった。このうち、ATZ/BV 群の注入に伴う反応 4 例、胃腸出血及び発熱各 3 例、上部消化管出血、胸水、心筋梗塞、高血圧、自己免疫性肝炎、脳梗塞及び疲労各 2 例、肝性脳症、血中ビリルビン増加、貧血、呼吸困難、肺塞栓症、血小板減少症、食道静脈瘤出血、腹水、下痢、高ビリルビン血症、肺炎、大腸炎、敗血症、AST 増加、股関節部骨折、食道出血及び譫妄各 1 例、ソラフェニブ群の胃腸出血、血中ビリルビン増加、貧血、血小板減少症及び脾炎各 2 例、上部消化管出血、肝性脳症、肺塞栓症、肝硬変、肝不全、低ナトリウム血症及び腹膜出血各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は ATZ/BV 群 51/329 例 (15.5%)、ソラフェニブ群 16/156 例 (10.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ATZ/BV 群で食道静脈瘤出血 4 例 (1.2%)、胃腸出血 3 例 (0.9%)、トランスアミナーゼ上昇、自己免疫性肝炎、食道出血、タンパク尿及び注入に伴う反応各 2 例 (0.6%) であった。このうち、ATZ/BV 群の胃腸出血、トランスアミナーゼ上昇、自己免疫性肝炎、食道出血、タンパク尿及び注入に伴う反応各 2 例、食道静脈瘤出血 1 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、ATZ/BV 投与の切除不能な肝細胞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考える。ATZ/BV 投与は、切除不能な肝細胞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、ATZ 及び BV の効能・効果、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2年8月14日

申請品目

- | | |
|-----------|--|
| ① [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] | 令和2年2月14日 |
| | |
| ② [販 売 名] | アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL |
| [一 般 名] | ベバシズマブ（遺伝子組換え） |
| [申 請 者] | 中外製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 令和2年2月14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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMbrave150 試験）において、主要評価項目とされた IRF 判定による PFS 及び OS について、いずれもソラフェニブ群に対する ATZ/BV 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する ATZ/BV 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する ATZ/BV 投与時に特に注意を要する有害事象は、①ATZ 及び②BV の既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象であると判断した。

- 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、脾炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、発熱性好中球減少症及び血球貪食症候群

- ② 消化管穿孔、瘻孔、創傷治癒遅延、高血圧、タンパク尿、動脈・静脈血栓塞栓症、出血（脳出血を含む）、心毒性（うっ血性心不全）、IRR、可逆性後白質脳症症候群、ILD、骨髄抑制、感染症、血栓性微小血管症、消化管腔瘻・膀胱腔瘻等及び動脈解離

また、機構は、ATZ/BV 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、ATZ 及び BV の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において ATZ/BV 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.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、IMbrave150 試験では肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされたこと等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、ATZ 及び BV の効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<ATZ>

- ・ 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する ATZ の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肝機能障害の程度等について、「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。

<BV>

- ・ 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する BV の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、BV の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、ATZ 及び BV の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<ATZ>

• 用法・用量

BV との併用において、通常、成人には ATZ 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。

• 用法・用量に関連する注意

ATZ 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、ATZ の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の休薬・中止基準

副作用	程度	処置
ILD 等の 呼吸器障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上又は再発性の場合	ATZ を中止する。
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌を除く)	Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超かつ 3 倍以下の増加) が 5 日を超えて継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ 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	ATZ を中止する。
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌の場合)	- ベースラインの AST 又は ALT が基準値内の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1 倍超かつ 3 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合 - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 の場合	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 又は再発性の膵炎	ATZ 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、ATZ 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、ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。

副作用	程度	処置
	- Grade 2 又は 3 の下垂体炎 - Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	- Grade 4 又は再発性の下垂体炎 - Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症	ATZ を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	ATZ を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	ATZ 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、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 4 の場合	ATZ を中止する。
腎炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 の再発又は Grade 4 の場合	ATZ を中止する。
心筋炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ を中止する。
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ATZ 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、ATZ を中止する。
	Grade 3 以上の場合	ATZ 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	ATZ 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。

<BV>

- 用法・用量

ATZ との併用において、通常、成人には BV として 1 回 15 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。
投与間隔は 3 週間以上とする。

- 用法・用量に関連する注意

➤ BV と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

- 再発悪性神経膠腫以外における BV 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、ATZ/BV 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、通常の安全性監視活動により、ATZ/BV 投与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。

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 ATZ 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 ATZ の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
• 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 • 血球貪食症候群 • IRR	• 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		

今回の一変申請に伴う変更はなし。

表 17 ATZ の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
- 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（IMpower133 試験、IMpassion130 試験、IMpower132 試験、GO30140 試験及び IMbrave150 試験の継続試験） - 製造販売後臨床試験（BO39633-01 試験）	該当なし	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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 及び BV 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、ATZ の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。

（テセントリク点滴静注 1,200 mg）

〔効能・効果〕（下線部追加）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]（下線部追加）

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

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。

切除不能な肝細胞癌患者の場合

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

[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・効果に関連する注意]（下線部追加）

〈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〉

4. 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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

5. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
6. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

1. 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 (<u>切除不能な肝細胞癌 を除く</u>)	Grade 2 (AST 若しくは ALT が基準値上限の <u>3 ～5 倍</u> 3 倍超かつ 5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の <u>1.5 ～3 倍</u> 1.5 倍超かつ 3 倍以下の増加) 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。
肝機能障害 (<u>切除不能な肝細胞癌 の場合</u>)	- ベースラインの AST 又は ALT が基準値内の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の <u>3 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合</u> - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 1 倍超かつ 3 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の <u>5 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合</u> - ベースラインの AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍以下の患者では、AST 又は ALT が基準値上限の <u>8 倍超かつ 10 倍以下に増加した場合</u>	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 <u>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。</u>
	<u>AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合</u>	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。

副作用	程度	処置
	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。
	- 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 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	- Grade 4 又は再発性の下垂体炎 - Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
	全 Grade のギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全 Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3 の再発又は Grade 4 の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	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。

〈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〉

2. 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〉

3. 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。

〈進展型小細胞肺癌〉

4. 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及び用量を十分に理解した上で投与すること。

(アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL)

[効能・効果] (下線部追加)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

手術不能又は再発乳癌

悪性神経膠腫

卵巣癌

進行又は再発の子宮頸癌

切除不能な肝細胞癌

[用法・用量] (下線部追加)

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〔切除不能な肝細胞癌〕

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〔警告〕（変更なし）

1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - 3.1. 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。
 - 3.2. 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 3.3. 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。
6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にを行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。
8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔禁忌〕（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血（2.5 mL 以上の鮮血の咯出）の既往のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

1. 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
2. 「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。

〈手術不能又は再発乳癌〉

3. 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
4. 延命効果は示されていない。
5. 「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、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈悪性神経膠腫〉

6. 「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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

〈卵巣癌〉

7. FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。
8. 「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。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

9. 「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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

10. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
11. 「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、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

〈効能共通〉

1. 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
2. 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

4. 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。
5. 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

6. 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。

〈手術不能又は再発乳癌〉

7. 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。

〈悪性神経膠腫〉

8. 初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。

9. 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

〈卵巣癌〉

10. 本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること。

11. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

12. 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。

13. 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

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/BV		ATZ と BV との併用
ATZ/CBDCA/ETP		ATZ、CBDCA 及び ETP の併用
ATZ/CBDCA/PTX		ATZ、CBDCA 及び PTX の併用
ATZ/白金製剤/PEM		ATZ、白金製剤及び PEM の併用
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
AFP	alpha-fetoprotein	α -フェトプロテイン
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
BID	bis in die	1 日 2 回
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX/BV		CBDCA、PTX 及び BV の併用
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ETP	etoposide	エトポシド
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型
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
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	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NE	not evaluable	評価不能
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	progeressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX		パクリタキセル
PTX/BV		PTX と BV との併用

略語	英語	日本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TC		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞の割合
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肝癌診療ガイドライン 日本肝臓学会編
IMbrave150 試験		YO40245 試験
IMpassion130 試験		WO29522 試験
IMpower132 試験		GO29438 試験
IMpower133 試験		GO30081 試験
IMpower150 試験		GO29436 試験
MERiDiAN 試験		GO25632 試験
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤（CBDCA 又はシスプラチン）
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩