

審査報告書

令和2年11月19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] 令和2年1月24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、本品目の化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
進展型小細胞肺癌
切除不能な肝細胞癌

（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2年9月25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
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。

化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 9 月 25 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2年10月28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]	令和2年1月24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 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>

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。

PD-L1 陽性の化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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。

(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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床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	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[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 programmed cell death-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（1,200 mg 製剤）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（化学療法既治療）、②2018年12月に本薬/CBDCA/PTX/BVの併用投与（化学療法未治療）、③2019年11月に本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与（化学療法未治療）に係る用法・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及びエトポシドの併用投与に係る用法・用量にて、また、「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として2020年9月に本薬とBVとの併用投与に係る用法・用量にて承認されている。さらに、本薬（840 mg 製剤）は、「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2019年9月に本薬と nab-PTX との併用投与に係る用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

PD-L1 陽性の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単独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、PD-L1 陽性の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（IMpower110 試験）が 2015 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、IMpower110 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 12 月及び 11 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 5 月に「TECENTRIQ is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression (PD-L1 stained $\geq 50\%$ of tumor cells [TC $\geq 50\%$] or PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering $\geq 10\%$ of the tumor area [IC $\geq 10\%$]), as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.」を効能・効果とする本薬単独投与に係る用法・用量が承認され、EU では審査中である。

なお、2020年9月時点において、本薬はPD-L1陽性の化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対する本薬単独投与に係る用法・用量にて、11の国又は地域で承認されている。

本邦においては、IMpower110 試験への患者の組入れが 2015 年 7 月から開始された。

今般、IMpower110 試験を主要な試験成績として、PD-L1 陽性の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単独投与に係る本薬の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。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として IMpower110 試験成績が提出されたが、機構は、本薬の PK、抗アテゾリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響等に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国際共同	IMpower110	Ⅲ	化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	572 ①285 ②287	① 本薬を Q3W で静脈内投与 ② (i)白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM を 4～6 サイクル静脈内投与後、PEM を静脈内投与、又は (ii) 白金系抗悪性腫瘍剤及び GEM を 4～6 サイクル静脈内投与*2	有効性 安全性

*1：3 週間を 1 サイクルとして、本薬は 1,200 mg、CDDP は 75 mg/m²、CBDCA は AUC6 又は 5 mg・min/mL 相当量及び PEM は 500 mg/m² を第 1 日目に、GEM は 1,250 又は 1,000 mg/m² を第 1 及び 8 日目にそれぞれ静脈内投与、*2：NSQ-NSCLC 患者では (i)、SQ-NSCLC 患者では (ii) が選択された。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、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Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : IMpower110 試験<2015 年 7 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 9 月 10 日] >)

化学療法歴のない PD-L1 陽性¹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 555 例) を対象に、本薬と化学療法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 19 カ国、144 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。

- 本薬群 : 本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与

¹⁾ Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP142) assay」を用いた免疫組織化学染色法により、TC ≥ 1% 又は IC ≥ 1% の患者が組入れられた。

- 化学療法群：(i) 白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM を 4～6 サイクル静脈内投与後、PEM を静脈内投与、又は (ii) 白金系抗悪性腫瘍剤及び GEM を 4～6 サイクル静脈内投与

本試験に登録され無作為化された 572 例（本薬群 285 例、化学療法群 287 例）全例が ITT 集団とされ（うち、日本人患者は本薬群 28 例、化学療法群 23 例）、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった化学療法群の 23 例を除く 549 例（本薬群 286 例²⁾、化学療法群 263 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 28 例、化学療法群 22 例）。

本試験計画の治験実施計画書第 6 版（2017 年 3 月 14 日付け）までの主要な変更内容は表 2 のとおりである。なお、治験実施計画書第 6 版（2017 年 3 月 14 日付け）において、OS の中間解析は「TC \geq 5% 又は IC \geq 5%-WT 集団」及び「TC \geq 1% 又は IC \geq 1%-WT 集団」において、それぞれ 194 件及び 316 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。

表 2 IMpower110 試験計画の治験実施計画書第 6 版（2017 年 3 月 14 日付け）までの主要な変更内容

	試験開始時	治験実施計画書第 5 版 (2016 年 6 月 29 日付け)	治験実施計画書第 6 版 (2017 年 3 月 14 日付け)
対象患者	NSQ-NSCLC 患者 ^{*1}	NSCLC 患者 ^{*1} (組織型を問わない)	NSCLC 患者 ^{*2} (組織型を問わない)
主要評価項目	PFS	PFS 及び OS	OS
主要な 解析対象集団	TC \geq 50% 又は IC \geq 10% 集団	TC \geq 1% 又は IC \geq 1% 集団	<ul style="list-style-type: none"> TC\geq1% 又は IC\geq1%-WT 集団 TC\geq5% 又は IC\geq5%-WT 集団
変更理由	—	POPLAR 試験 ^{*3} の結果等から以下の内容が示唆されたこと。 <ul style="list-style-type: none"> 組織型により本薬の有効性に差異は認められないこと。 免疫チェックポイント阻害剤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あること。 PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が得られること。 	OAK 試験 ^{*4} の結果等から以下の内容が示唆されたこと。 <ul style="list-style-type: none"> EGFR 遺伝子変異陽性の患者において本薬の OS の延長効果が認められなかったこと。 免疫チェックポイント阻害剤の有効性の評価項目として PFS と比較して OS がより適切であること。 「TC\geq1% 又は IC\geq1% 集団」と比較して、「TC\geq5% 又は IC\geq5% 集団」において本薬の治療効果が高い傾向が示唆されたこと。

*1：EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子の有無に関わらず組入れ可能とされた。*2：EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子陽性の患者は除外することとされた。*3：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。*4：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。

その後、IMpower131 試験³⁾の結果等から、「TC \geq 5% 又は IC \geq 5%-WT 集団」と比較し「TC \geq 50% 又は IC \geq 10%-WT 集団」において本薬の治療効果が高い傾向が示唆されたことを踏まえ、主要な解析対象に「TC \geq 50% 又は IC \geq 10%-WT 集団」が追加され、当該変更に伴い、OS の中間解析は「TC \geq 50% 又は IC \geq 10%-WT 集団」において 96 件の OS 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 9 版（2019 年 3 月 14 日付け））。

また、本試験全体の第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するため、主要評価項目である OS について

- 化学療法群に割り付けられたものの、化学療法に加え本薬が誤って投与された 1 例が、安全性解析対象集団では本薬群として取り扱われた。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-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国際共同第 III 相試験。

は、①TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT 集団、②TC \geq 5%又はIC \geq 5%-WT 集団、③TC \geq 1%又はIC \geq 1%-WT 集団の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う多重性の調整には、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。

有効性について、主要な解析対象の一つとされた「TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT 集団」において、主要評価項目である OS の中間解析（2018 年 9 月 10 日データカットオフ⁴⁾）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、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 3 OS の中間解析結果（TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	107	98
イベント数 (%)	44 (41.1)	57 (58.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.2 [16.5, -]	13.1 [7.4, 16.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.595 [0.398, 0.890]	
p 値 (両側) *2	0.0106	

—: 推定不能、*1: 性別（男性、女性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 性別（男性、女性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0413

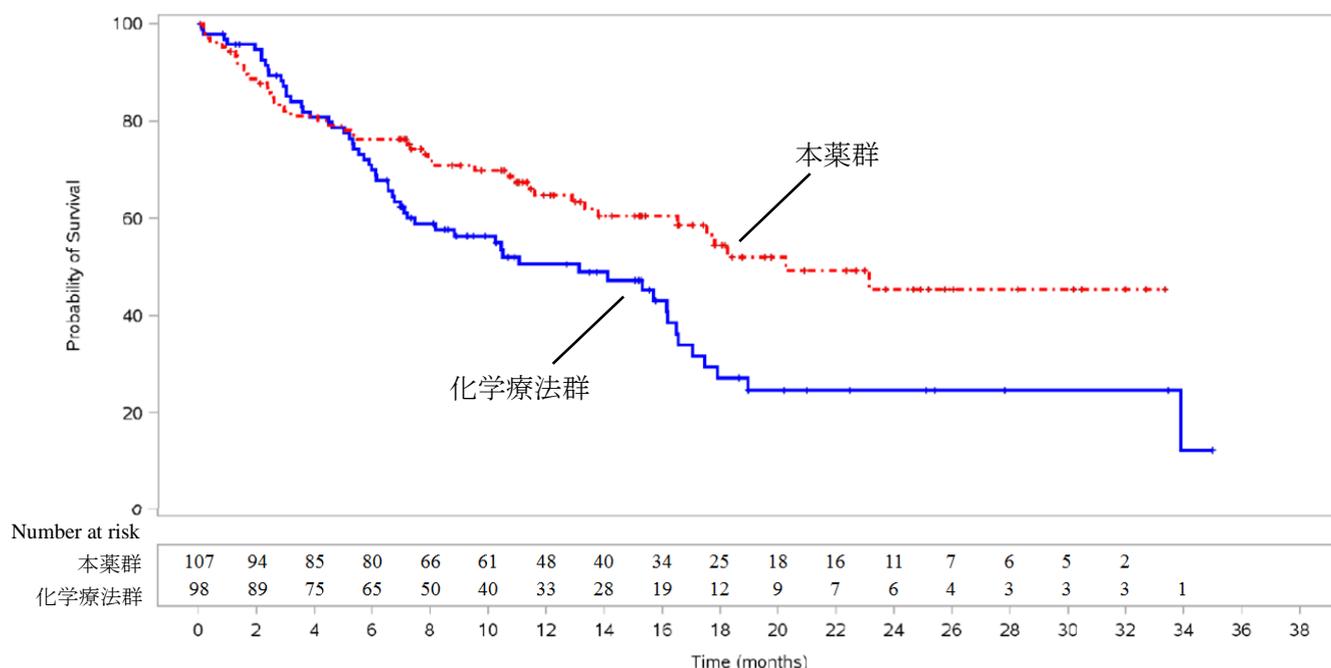


図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ）

また、「TC \geq 5%又はIC \geq 5%-WT 集団」における OS の中間解析（2018 年 9 月 10 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 2 のとおりであり、化学療法群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

4) 治験実施計画書第 9 版（2019 年 3 月 14 日付け）に基づき、2019 年 5 月に独立データモニタリング委員会により「TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT 集団」における中間解析に必要な OS イベント数が検討された結果、2018 年 9 月 10 日時点で必要なイベント数に到達していたことが判明したことから、当該時点がデータカットオフ日とされた。なお、独立データモニタリング委員会による中間解析は 2019 年 8 月 24 日に実施され、当該解析の結果に基づき盲検解除が勧告された。

表 4 OS の中間解析結果 (TC \geq 5%又は IC \geq 5%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	166	162
イベント数 (%)	71 (42.8)	83 (51.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.2 [13.3, -]	14.9 [10.8, 16.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.717 [0.520, 0.989]	
p 値 (両側) *2	0.0416	

— : 推定不能、*1 : 性別 (男性、女性) 及び ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 性別 (男性、女性) 及び ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0400

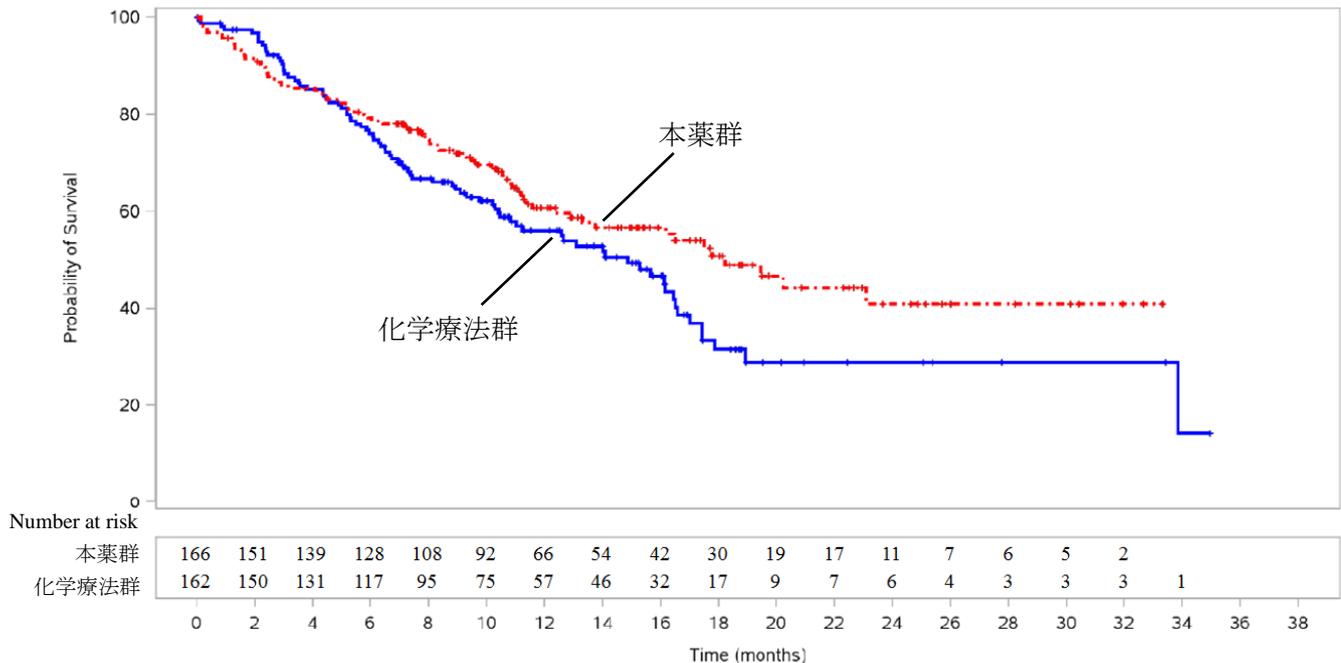


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (TC \geq 5%又は IC \geq 5%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 69/286 例 (24.1%)、化学療法群 54/263 例 (20.5%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は本薬群 1 例、化学療法群 4 例)。疾患進行による死亡 (本薬群 56 例、化学療法群 40 例) を除く患者の死因は、本薬群で死亡 4 例、心停止、医療機器閉塞、機械的イレウス、急性心筋梗塞、誤嚥、脳梗塞、敗血症、肺塞栓症及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例、化学療法群で死亡 5 例、心停止 2 例、汎血球減少症、気道感染、急性肺水腫、結核、心不全、肺炎及び心筋炎各 1 例であり、うち、化学療法群の汎血球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡はいずれも疾患進行による死亡であった)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、本薬の有効性については IMpower110 試験の TC \geq 50%又は IC \geq 10%-WT 集団の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、IMpower110 試験等に基づき体系的に検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC \geq 50%又は IC \geq 10%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し、本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、IMpower110 試験における対照群として白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与及び白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与を設定した理由について、以下のように説明している。

IMpower110 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2015)、国内診療ガイドライン (2014 年版) 等において、化学療法歴のない NSQ-NSCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与の高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51) 等に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与が推奨されていたことから、NSQ-NSCLC 患者における対照群として白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与を設定した。

IMpower110 試験開始後に、本試験の対象患者として SQ-NSCLC 患者を追加し、組織型を問わない NSCLC 患者を組み入れる試験計画に変更した (治験実施計画書第 5 版 (2016 年 6 月 29 日付け))。当該変更時点における NCCN ガイドライン (v.7.2015)、国内診療ガイドライン (2015 年版) 等において、化学療法歴のない SQ-NSCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与の高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2013; 31: 2895-902) 等に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与が推奨されていたことから、SQ-NSCLC 患者における対照群として白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

IMpower110 試験において、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。なお、IMpower110 試験における組織型別の OS の結果は表 5 のとおりであり、いずれの部分集団においても、全体集団と一貫した結果が得られた。

表 5 組織型別の OS の結果 (TC \geq 50%又は IC \geq 10%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ)

組織型	投与群	例数	OS		
			イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
NSQ-NSCLC	本薬群	80	36 (45.0)	20.2 [12.8, -]	0.62 [0.40, 0.96]
	化学療法群	75	45 (60.0)	10.5 [7.1, 16.5]	
SQ-NSCLC	本薬群	27	8 (29.6)	- [13.3, -]	0.56 [0.23, 1.37]
	化学療法群	23	12 (52.2)	15.3 [6.5, -]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、IMpower110 試験の日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人集団における OS の中間解析結果 (TC \geq 50%又は IC \geq 10%-WT 集団、2018 年 9 月 10 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	15	9
イベント数 (%)	4 (26.7)	5 (55.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [18.2, -]	10.4 [3.5, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.358 [0.082, 1.563]	

—: 推定不能、*: 性別 (男性、女性) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

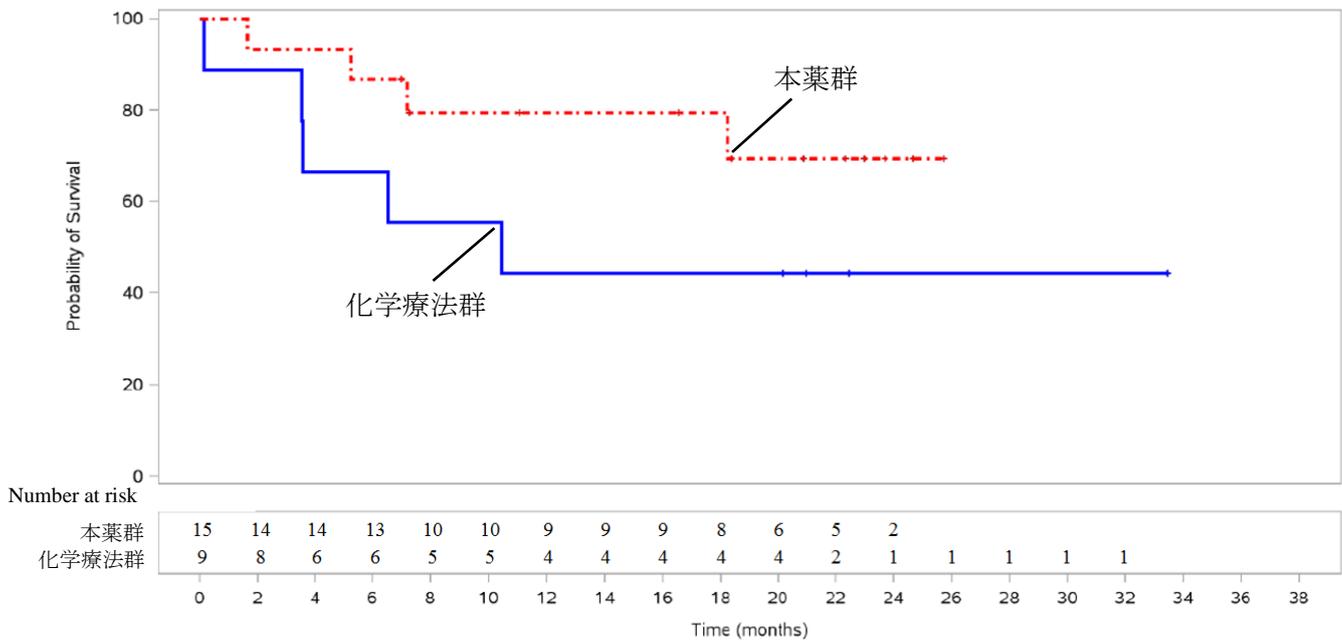


図3 日本人集団におけるOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(TC \geq 50%又はIC \geq 10%-WT集団、2018年9月10日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のないPD-L1陽性(TC \geq 50%又はIC \geq 10%)の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- IMpower110試験において、主要評価項目とされたOSについて、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- IMpower110試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬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等に注意が必要と判断された事象⁵⁾であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において本薬は忍容可能と判断した。

⁵⁾ 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、心筋炎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1,200mg」、「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」、「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」、「令和元年10月10日付け審査報告書 テセントリク点滴静注1,200mg」等参照)。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、IMpower110 試験において認められた安全性情報を基に、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。

IMpower110 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (IMpower110 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 286 例	化学療法群 263 例
全有害事象	258 (90.2)	249 (94.7)
Grade 3 以上の有害事象	97 (33.9)	149 (56.7)
死亡に至った有害事象	11 (3.8)	11 (4.2)
重篤な有害事象	81 (28.3)	75 (28.5)
投与中止に至った有害事象	18 (6.3)	43 (16.3)
休薬に至った有害事象	74 (25.9)	91 (34.6)
減量に至った有害事象	1 (0.3) *	40 (15.2)

*：化学療法に加え誤って本薬の投与を受けた患者 1 例 (7.1.1.1 参照) について、化学療法の減量が行われた。なお、本薬の減量は治験実施計画書において規定されていなかった。

IMpower110 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、AST 増加 (本薬群 28 例 (9.8%)、化学療法群 9 例 (3.4%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (22 例 (7.7%)、2 例 (0.8%)) 及びそう痒症 (19 例 (6.6%)、4 例 (1.5%)) であった。同様に、本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 (6 例 (2.1%)、0 例)、本薬群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は肺臓炎 (6 例 (2.1%)、0 例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び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、NSCLC 患者に対して本薬が単独投与された IMpower110 試験と初回承認時に提出された OAK 試験⁶⁾ との間で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。

IMpower110 試験及び OAK 試験の本薬群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 (IMpower110 試験及び OAK 試験)

	例数 (%)	
	IMpower110 試験 286 例	OAK 試験 609 例
全有害事象	258 (90.2)	573 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	97 (33.9)	237 (38.9)
死亡に至った有害事象	11 (3.8)	10 (1.6)
重篤な有害事象	81 (28.3)	194 (31.9)
投与中止に至った有害事象	18 (6.3)	46 (7.6)
休薬に至った有害事象	73 (25.5)	151 (24.8)

OAK 試験の本薬群と比較して IMpower110 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 2%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、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と 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。

また、申請者は、IMpower110 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

IMpower110 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 9 のとおりであった。

表 9 国内外の安全性の概要 (IMpower110 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 28 例	外国人患者 258 例
全有害事象	27 (96.4)	231 (89.5)
Grade 3 以上の有害事象	13 (46.4)	84 (32.6)
死亡に至った有害事象	0	11 (4.3)
重篤な有害事象	13 (46.4)	68 (26.4)
投与中止に至った有害事象	4 (14.3)	14 (5.4)
休薬に至った有害事象	16 (57.1)	57 (22.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、上咽頭炎（日本人患者：8 例（28.6%）、外国人患者：10 例（3.9%）、以下、同順）及び口内炎（6 例（21.4%）、2 例（0.8%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（2 例（7.1%）、0 例）、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺感染（2 例（7.1%）、2 例（0.8%））、発熱（2 例（7.1%）、2 例（0.8%））及び高血糖（2 例（7.1%）、1 例（0.4%））、日本人患者で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（2 例（7.1%）、0 例）、日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、インフルエンザ（3 例（10.7%）、0 例）、上気道感染（2 例（7.1%）、2 例（0.8%））、肺炎（2 例（7.1%）、2 例（0.8%））及び肺感染（2 例（7.1%）、1 例（0.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower110 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象について、ほとんどが本薬の既知の有害事象であり、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。以上の点等を考慮すると、引き続き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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において本薬は忍容可能と判断した。加えて、IMpower110 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、本薬の安全性の国内外差に関する評価には限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬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の発現率が高い傾向は認められなかったこと。

7.R.3 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、NSCLCに係る本薬の申請効能・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」から変更はなかった。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた（下線部追加）。

- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、本薬単独療法を使用する場合には、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 化学療法未治療の扁平上皮癌又は化学療法既治療の患者における本薬と化学療法併用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。

また、本一変申請後に申請者より、上記④について、「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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」に変更する旨が説明された。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して本薬を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 化学療法未治療の PD-L1 陰性の扁平上皮癌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、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対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>

- NCCN ガイドライン (v.6.2020) :
PD-L1 陽性 ($\geq 50\%$)⁷⁾ の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬の単独投与は推奨される。

⁷⁾ 全腫瘍細胞における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50%以上。なお、本薬単独投与の対象は TC $\geq 50\%$ 又は IC $\geq 10\%$ であり、ペムブロリズマブ単独投与の対象は TPS $\geq 50\%$ である旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

IMpower110 試験の結果、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC \geq 50%又は IC \geq 10%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の単独投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、IMpower110 試験開始時には EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者の組入れは許容されていたが、治験実施計画書第 6 版以降は対象患者から除外するとともに主要な解析対象からも除外する計画に変更した。その結果、IMpower110 試験には 18 例の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者が組み入れられたものの、当該患者において本薬単独投与の有効性は確認されていないこと等を踏まえると、当該患者に対する本薬の単独投与は推奨されないと考える。

加えて、化学療法未治療の SQ-NSCLC 患者及び化学療法既治療の NSCLC 患者に対する本薬と化学療法との併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬と化学療法との併用投与は推奨されないと考える。したがって、既承認時に設定した上記に関連する効能・効果及び用法・用量に関連する注意をまとめ、化学療法未治療の扁平上皮癌又は化学療法既治療の患者における本薬と化学療法併用の有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意として設定することが適切であると考ええる。

IMpower110 試験では Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP142) assay」を用いて PD-L1 の発現状況が測定されたことから、本薬の単独投与にあたっては「Ventana PD-L1 (SP142) assay」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する。

以上より、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者は IMpower110 試験の主要な解析対象とされなかった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した（下線部追加）。

- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して、本薬単独療法を使用する場合には、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 化学療法未治療の扁平上皮癌又は化学療法既治療の患者における本薬と化学療法併用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、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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。

なお、化学療法歴のない PD-L1 陽性⁸⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における、(i) ペムブロリズマブ単独投与、(ii) ペムブロリズマブ/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM (NSQ-NSCLC)、ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX 及びペムブロリズマブ/CBDCA/nab-PTX (SQ-NSCLC)、又は (iii) 本薬/CBDCA/PTX 及び本薬/CBDCA/PTX/BV (NSQ-NSCLC) と本薬の単独投与との使い分けについては、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

8) ペムブロリズマブでは TPS \geq 50%、本薬では TC \geq 50%又は IC \geq 10%。

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治療が選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、IMpower110 試験において本薬の臨床的有用性が示された PD-L1 陽性の NSCLC 患者は、「腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率がそれぞれ 50% 以上又は 10%以上」と判定された患者であり、当該情報は重要であると考えことから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。加えて、化学療法歴のない PD-L1 陰性の SQ-NSCLC 患者における本薬の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、添付文書の効能・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、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して本薬を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 化学療法未治療の PD-L1 陰性の扁平上皮癌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、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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。

なお、申請者が設定していた下記の効能・効果に関連する注意のうち、化学療法既治療の NSCLC に対する本薬と化学療法との併用投与に係る内容は用法・用量に関連する注意の項に記載すべき内容であることから、既承認の用法・用量に関連する注意から変更する必要はないと判断した。

- 化学療法未治療の扁平上皮癌又は化学療法既治療の患者における本薬と化学療法併用の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請において、切除不能な進行・再発の NSCLC に係る本薬の申請用法・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（下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 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 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 <u>PD-L1 陽性の化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC</u> 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。 	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。 <p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した（下線部は上表からの変更箇所）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 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 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 <u>化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u> 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1,200 mg を 60 分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 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。 	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。 <p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p><u>〈化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>扁平上皮癌の場合、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。</u> <p><u>〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC〉</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>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。</u>

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で IMpower110 試験が実施され、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の単独投与の臨床的有用性が示されたことから、当該試験に基づき、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）

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、本薬の用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切であると判断した。ただし、化学療法歴のない PD-L1 陽性の SQ-NSCLC 患者における本薬と化学療法との併用投与時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及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、用法・用量に関連する注意については、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200mg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>

【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】

- 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。

【化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC】

- 扁平上皮癌の場合、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。

【化学療法既治療の切除不能な進行・再発のNSCLC】

- 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。

7.R.4.2 本薬の休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

IMpower110 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、当該基準に従うことにより IMpower110 試験の対象患者に対する本薬の単独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用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・中止の目安を変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 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、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬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。

- IMpower110 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC における本薬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ていないこと（7.R.2 参照）。
- IMpower110 試験の本薬群の結果から、本薬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.2 参照）。

- 本薬について、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として実施中の使用成績調査（全例調査）（目標症例数：1,000 例）において、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こと。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の安全性に関する新たな懸念は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Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

有害事象は、本薬群で 258/286 例（90.2%）、化学療法群で 249/263 例（94.7%）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本薬群で 173/286 例（60.5%）、化学療法群で 224/263 例（85.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬群 286 例		化学療法群 263 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	258 (90.2)	97 (33.9)	249 (94.7)	149 (56.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	37 (12.9)	2 (0.7)	46 (17.5)	6 (2.3)
無力症	37 (12.9)	2 (0.7)	46 (17.5)	5 (1.9)
胃腸障害				
悪心	39 (13.6)	1 (0.3)	89 (33.8)	5 (1.9)
便秘	35 (12.2)	3 (1.0)	57 (21.7)	2 (0.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	44 (15.4)	2 (0.7)	50 (19.0)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	44 (15.4)	5 (1.7)	125 (47.5)	48 (18.3)
血小板減少症	7 (2.4)	1 (0.3)	44 (16.7)	19 (7.2)
好中球数減少	4 (1.4)	2 (0.7)	74 (28.1)	46 (17.5)

重篤な有害事象は本薬群で 81/286 例（28.3%）、化学療法群で 75/263 例（28.5%）に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例（2.8%）、肺臓炎及び慢性閉塞性肺疾患各 6 例（2.1%）、肺感染、肺塞栓症及び発熱各 4 例（1.4%）、化学療法群で肺炎 11 例（4.2%）、血小板減少症及び貧血各 9 例（3.4%）、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 5 例（1.9%）、気道感染及び喀血各 4 例（1.5%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎 6 例、発熱 4 例、化学療法群の血小板減少症及び貧血各 9 例、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 5 例、肺炎 3 例、気道感染 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 18/286 例（6.3%）、化学療法群で 43/263 例（16.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎及び末梢性ニューロパチー各 2 例（0.7%）、化学療法群で好中球減少症 6 例（2.3%）、血中クレアチニン増加 5 例（1.9%）、

血小板減少症、腎機能障害及び発熱性好中球減少症各 3 例（1.1%）、過敏症、血小板数減少、疲労、貧血及び無力症各 2 例（0.8%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎及び末梢性ニューロパチー各 2 例、化学療法群の好中球減少症 6 例、血中クレアチニン増加 5 例、血小板減少症、腎機能障害及び発熱性好中球減少症各 3 例、過敏症、血小板数減少、疲労、貧血及び無力症各 2 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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単独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。本薬単独投与は、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・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える。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 2 年 11 月 18 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] 令和 2 年 1 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower110 試験) において、主要評価項目とされた OS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC \geq 50% 又は IC \geq 10%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に特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等に注意が必要と判断された事象 (消化管障害、皮膚障害、肝機能障害、神経障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、糖尿病 (特に 1 型糖尿病)、ILD、IRR、脳炎・髄膜炎、膵炎、腎機能障害、筋炎・皮膚筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、発熱性好中球減少症、心筋炎及び血球貪食症候群) 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と考えたものの、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、IMpower110試験において本薬の臨床的有用性が示されたPD-L1陽性のNSCLC患者は、「腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率がそれぞれ50%以上又は10%以上」と判定された患者である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、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発のNSCLCに対して本薬を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 化学療法未治療のPD-L1陰性の扁平上皮癌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、EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する本薬の用法・用量を「通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1,200mg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・用量に関連する注意>

- 化学療法未治療のPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、扁平上皮癌の場合、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。
- 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.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬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性は低く、通常の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。

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、上記の議論等を踏まえ、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 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 大腸炎・重度の下痢 • 肺炎 • 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 	<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		

今般の一変申請において変更なし

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び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 (IMpower133 試験、IMpassion130 試験、IMpower132 試験、GO30140 試験及び IMbrave150 試験の継続試験、並びに BO39633-01 試験) 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 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、以下の効能・効果及び用法・用量で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 2 年 9 月 25 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

切除不能な肝細胞癌

[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 2 年 9 月 25 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

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。

化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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]

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

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 2 年 9 月 25 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 PD-L1 陰性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. 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して本剤を単独で投与する場合には、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率について、「臨床成績」の項の内容を熟知

し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

3. 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。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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〉

5. 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〉

6. 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。
7. 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、二重下線部は本一変申請後の令和 2 年 9 月 25 日付けで追加、二重取消線部は本一変申請後の令和 2 年 9 月 25 日付けで削除）

〈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 3 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 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、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>)	<ul style="list-style-type: none"> 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、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。
	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	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
膵炎	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2 又は 3 の膵炎 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3 以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> 症候性の甲状腺機能低下症 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症 	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2 以上の副腎機能不全	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 又は 3 の下垂体炎 Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症 	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 又は再発性の下垂体炎 Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症 	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全 Grade	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。
〈化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
3. 扁平上皮癌の場合、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。
〈化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
4. 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〉
5. 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。

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
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 serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
BV	bevacizumab	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
IC		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
IC \geq 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 1%以上
IC \geq 5%		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 \geq 10%		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%以上
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
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
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
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌

TC		腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
TC \geq 1%		腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1% 以上
TC \geq 5%		腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 5% 以上
TC \geq 50%		腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50% 以上
TPS \geq 50%		総腫瘍細胞数における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 50% 以上
-WT 集団		EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除いた集団
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		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
IMpower110 試験		GO29431 試験
IMpower131 試験		GO29437 試験
OAK 試験		GO28915 試験
POPLAR 試験		GO28753 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
白金系抗悪性腫瘍剤/GEM		白金系抗悪性腫瘍剤と GEM との併用
白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と 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)
ペムブロリズマブ/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		ペムブロリズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM との併用
ペムブロリズマブ/CBDCA/PTX		ペムブロリズマブ、CBDCA 及び PTX との併用
ペムブロリズマブ/CBDCA/nab-PTX		ペムブロリズマブ、CBDCA 及び nab-PTX との併用
本薬		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX との併用
本薬/CBDCA/PTX/BV		本薬、CBDCA、PTX 及び BV との併用