

審査報告書

令和4年4月13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3年7月6日
[剤形・含量] 1バイアル（20.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

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

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 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

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。投与期間は 12 カ月間までとする。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

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

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）

[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4年2月22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3年7月6日
[剤形・含量]	1バイアル（20.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1,200 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>PD-L1 陽性の切除可能な非小細胞肺癌</u> 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]	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 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 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
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 陽性の切除可能な非小細胞肺癌
術後補助化学療法施行後、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。投与期間は

12 カ月間までとする。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

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

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）

[目次]

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Genentech 社により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬（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）、④2020年12月に本薬単独投与（化学療法未治療のPD-L1陽性）に係る用法・用量にて、「進展型小細胞肺癌」を効能・効果として2019年8月に本薬/CBDCA/ETP投与に係る用法・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/BV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/nab-PTX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NSCLCにおける術後補助療法に係る臨床開発として、スイスRoche社及び米国Genentech社により、術後補助療法後のNSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010試験）が2015年10月から実施された。

米国及びEUでは、IMpower010試験を主要な試験成績として、ともに2021年6月に承認申請が行われ、米国では2021年10月に「TECENTRIQ, as a single-agent, is indicated as adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy for adult patients with stage II to IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have PD-L1 expression on $\geq 1\%$ of tumor cells, as determined by an FDA-approved test」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。なお、2022年1月時点において、本薬はPD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法に係る効能・効果にて、12の国又は地域で承認されている。

本邦においては、IMpower010試験への患者の組入れが2016年5月から開始された。

今般、IMpower010試験を主要な試験成績として、PD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法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 IMpower010 試験成績等が提出されたが、機構は、本薬の PK に関する申請者の説明について、初回承認時等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	IMpower010 試験	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後の術後病理病期 I B～ⅢA の NSCLC 患者	1,005 ①507 ②498	①本薬 1,200 mg を Q3W で最大 16 回静脈内投与 ②BSC*	有効性 安全性

*：最大 1 年間は 3 週間ごとの医学的評価を受けることとされた

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表 2 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CDDP/VNR	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに VNR 30 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/DTX	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び DTX 75 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CDDP/GEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM*	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*：NSQ-NSCLC 患者に投与された

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 : IMpower010 試験<2016 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 1 月 21 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後の術後病理病期 I B～ⅢA の NSCLC 患者¹⁾ (目標症例数 : 1,280 例) を対象に、本薬と BSC²⁾ の術後補助療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、204 施設で実施された。

¹⁾ 切除検体の病理診断において AJCC/UICC 病期分類 (第 7 版) に基づく Stage I B (腫瘍径 ≥ 4 cm)、Stage II、又は Stage IIIA に該当し、CDDP/VNR、CDDP/DTX、CDDP/GEM 又は CDDP/PEM による術後補助療法 (最大 4 サイクル) 後に再発を認めなかった患者が対象とされた。

²⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後に治験薬の投与はされず、観察のみ行うこととされた。

用法・用量は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後、本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、再発若しくは治験中止基準に該当するまで又は最大 16 回継続することとされた。

試験開始時点では PD-L1 陽性 (TC \geq 50% 又は IC \geq 10%)³⁾ の患者を登録することとされたが、POPLAR 試験⁴⁾ の結果 (Lancet 2016; 387: 1837-46) 等から、PD-L1 発現状況を問わない患者集団において本薬の有効性が示唆されたことから、PD-L1 発現状況にかかわらず患者を登録することとされた (治験実施計画書第 5 版 (2016 年 6 月 29 日付け))。

本試験に登録され、無作為化された 1,005 例 (本薬群 507 例、BSC 群 498 例) 全例が ITT 集団、882 例 (本薬群 442 例、BSC 群 440 例) が II 又は IIIA 期集団、476 例 (本薬群 248 例、BSC 群 228 例) が II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%)⁵⁾ 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 ITT 集団 117 例 (本薬群 59 例、BSC 群 58 例)、II 又は IIIA 期集団 113 例 (本薬群 56 例、BSC 群 57 例)、II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団 74 例 (本薬群 41 例、BSC 群 33 例))。また、無作為化された 1,005 例のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 12 例、1 度も治験開始後の評価が実施されなかった BSC 群 3 例を除く 990 例 (本薬群 495 例、BSC 群 495 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 114 例 (本薬群 56 例、BSC 群 58 例))。

本試験の主要評価項目として、試験開始時点では治験責任医師判定による RECIST ver.1.1 に基づく DFS⁶⁾ が設定され、ITT 集団のうち II 又は IIIA 期集団で主要解析を実施することとされた。その後、POPLAR 試験の結果等から、PD-L1 発現状況にかかわらず患者が登録されたため、II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 5% 又は IC \geq 5%) 集団で主要解析を実施することとされた (治験実施計画書第 5 版 (2016 年 6 月 29 日付け))。その後、IMpower110 試験⁷⁾ において、PD-L1 陽性 (TC \geq 1% 又は IC \geq 1%) 集団の OS の結果は PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団の OS の結果と同様の傾向が認められたこと等から、主要解析は II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団で実施することに変更された (治験実施計画書第 8 版 (2020 年 2 月 11 日付け))。上記の変更に伴い、DFS の最終解析は II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団において約 237 件の DFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。また、有効性評価を目的とした中間解析が計画され、DFS 及び OS の 1 回目の中間解析は II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団において DFS に関する 190 件のイベントが観察された時点、OS の 2 回目の中間解析は DFS の最終解析が実施された時点、OS の 3 回目の中間解析は ITT 集団において OS に関する 412 件のイベントが観察された時点、OS の 4 回目の中間解析は ITT 集団において OS に関する 497 件のイベントが観察された時点で実施することとされた (治験実施計画書第 7 版 (2018 年 10 月 30 日付け) 及び治験実施計画書第 8 版 (2020 年 2 月 11 日付け))。

本試験の主要評価項目に関する検定手順及び有意水準の割当てについては、試験全体の第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御するために II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団の DFS の解析におい

³⁾ 「Ventana PD-L1 (SP142) assay」 (Ventana Medical Systems 社) を用いた免疫組織化学染色法により腫瘍組織における PD-L1 を発現した TC 及び IC が測定された。

⁴⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象に、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。

⁵⁾ 「Ventana PD-L1 (SP263) assay」 (Ventana Medical Systems 社) を用いて、腫瘍組織における PD-L1 を発現した TC が測定された。

⁶⁾ 無作為化から死亡、再発又は残存肺の原発性 NSCLC の発現のいずれか早い時点までの期間と定義された。

⁷⁾ 化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与又は本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与と白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与又は白金系抗悪性腫瘍剤/GEM 投与と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。

て統計学的に有意な結果が得られた場合には、II又はIII A期集団のDFS、ITT集団におけるDFS及び副次評価項目であるITT集団におけるOSの順に階層的に解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御にはHwang-Shih-DeCaniの α 消費関数($\gamma=-9$)を用いることとされた(治験実施計画書第8版(2020年2月11日付け))。

有効性について、主要評価項目の一つとされたII又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団におけるDFSの中間解析(2021年1月21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、BSC群に対する本薬群の優越性が検証された。

表3 DFSの中間解析結果
(治験責任医師判定、II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団、2021年1月21日データカットオフ)

	本薬群	BSC群
例数	248	228
イベント数(%)	88(35.5)	105(46.1)
中央値[95%CI](カ月)	NE[36.1, NE]	35.3[29.0, NE]
ハザード比[95%CI]*1	0.659[0.495, 0.877]	
p値(両側)*2	0.0039	

*1:性別(男、女)、組織型(SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC)及び病期(II、III A)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)0.0370

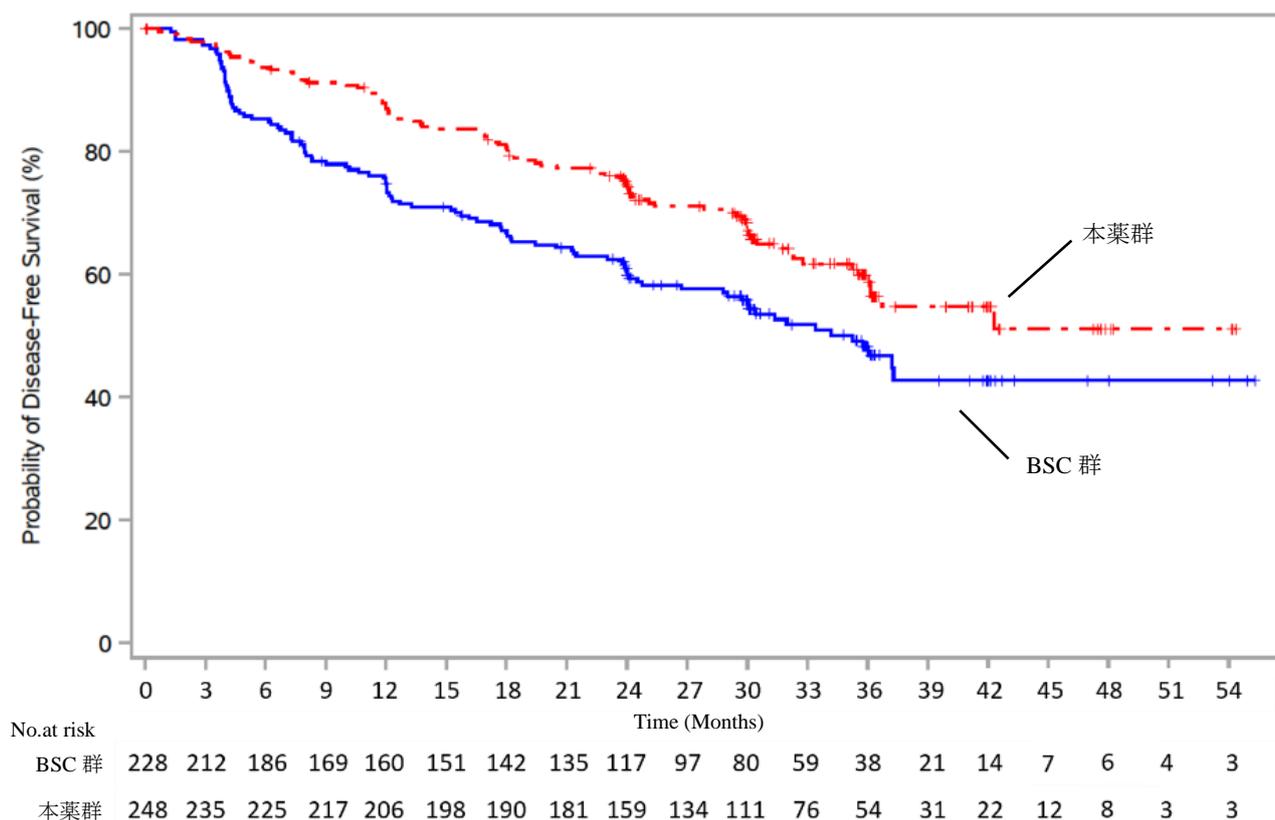


図1 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団、2021年1月21日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたII又はIII A期集団におけるDFSの中間解析(2021年1月21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、BSC群に対する本薬群の優越性が検証された。

表4 DFSの中間解析結果（治験責任医師判定、II又はIII期集団、2021年1月21日データカットオフ）

	本薬群	BSC群
例数	442	440
イベント数 (%)	173 (39.1)	198 (45.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	42.3 [36.0, NE]	35.3 [30.4, 46.4]
ハザード比 [95%CI] *1	0.785 [0.639, 0.964]	
p値 (両側) *2	0.0205	

*1: 性別 (男、女)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) 及び病期 (II、III) 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) 0.0366

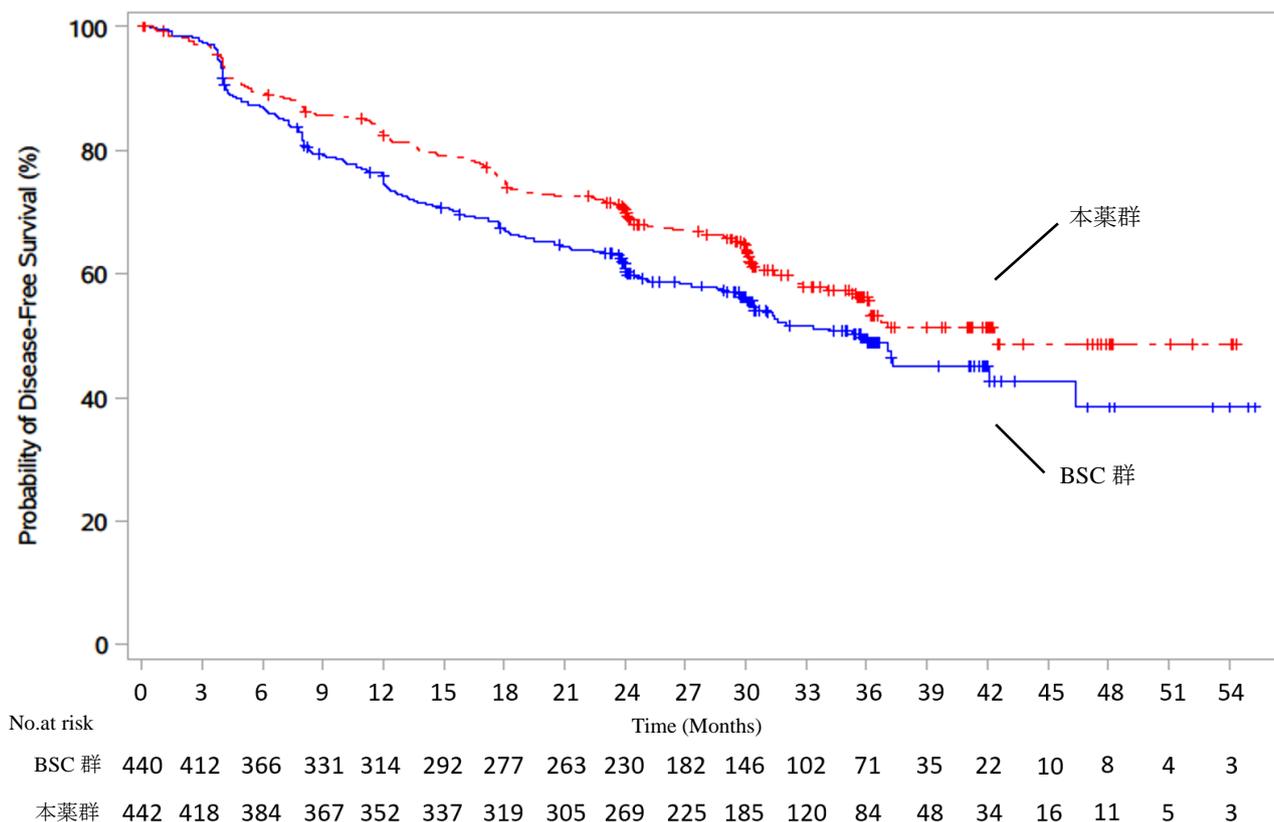


図2 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、II又はIII期集団、2021年1月21日データカットオフ)

また、主要評価項目の一つとされたITT集団におけるDFSの中間解析（2021年1月21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3のとおりであり、BSC群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

表5 DFSの中間解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2021年1月21日データカットオフ）

	本薬群	BSC群
例数	507	498
イベント数 (%)	187 (36.9)	212 (42.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [36.1, NE]	37.2 [31.6, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.812 [0.665, 0.990]	
p値 (両側) *2	0.0395	

*1: 性別 (男、女)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC)、病期 (IB及びII、III) 及びPD-L1発現状況 (TC 2/3又はIC 2/3、TC 0/1及びIC 0/1) 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) 0.0368

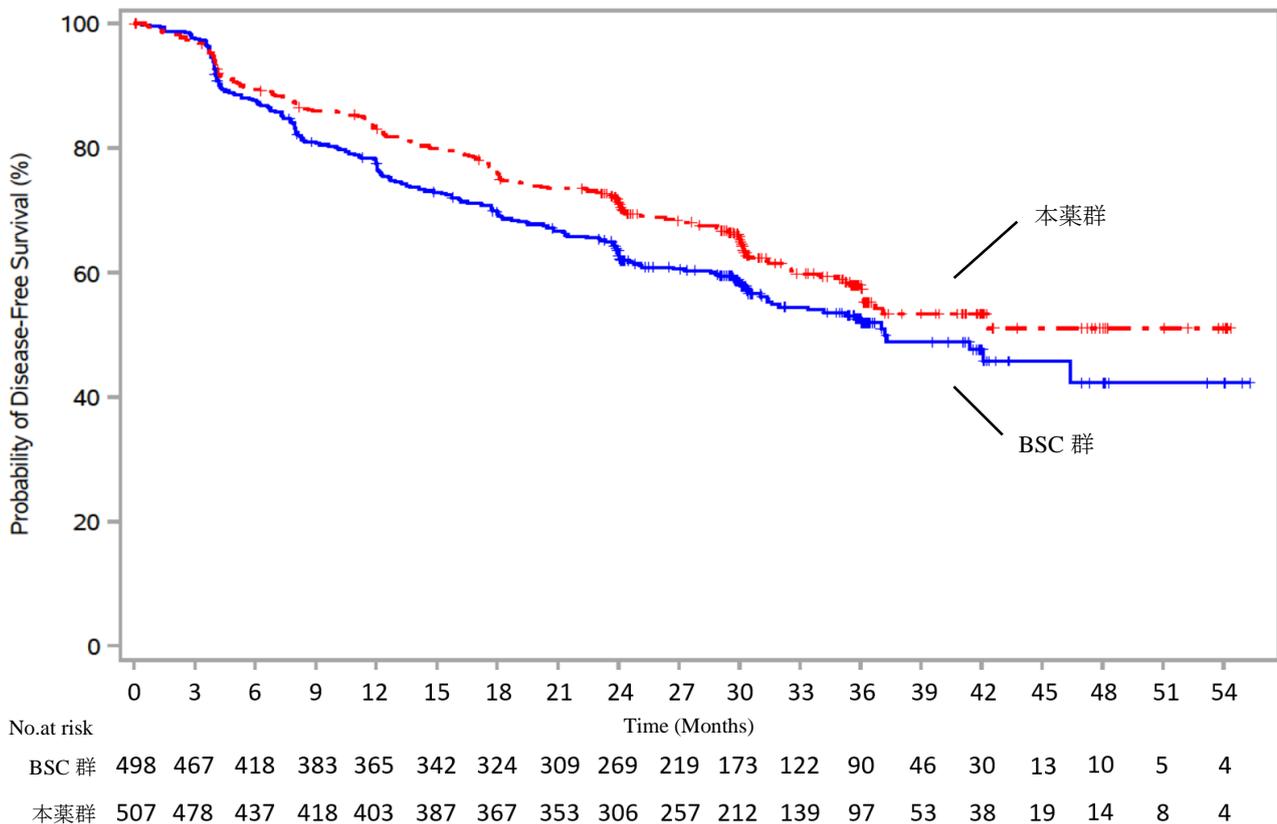


図3 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2021年1月21日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬の投与終了後90日間）の死亡は、本薬群で10/495例（2.0%）、BSC群で14/495例（2.8%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群0例、BSC群1/58例）。疾患進行による死亡例（本薬群3例、BSC群11例）を除く患者の死因は、本薬群で心筋炎、脳血管発作、急性心不全、不整脈、ILD、気胸及びその他各1例、BSC群で肺炎、心タンポナーデ/敗血症性ショック及び肺塞栓症各1例であった。このうち、本薬群の心筋炎及びILD各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、IMpower010試験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、IMpower010試験等に基づき体系的に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、術後補助療法後のII又はIIIA期かつPD-L1陽性（TC \geq 1%）のNSCLC患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、IMpower010 試験計画時の NCCN ガイドライン (v.1.2015) 等において、IMpower010 試験の対象患者に対する標準的な治療として推奨された術後補助療法はなかったことから、IMpower010 試験の対照群として BSC を設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、IMpower010 試験における主要評価項目として DFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

IMpower010 試験における主要評価項目とされた DFS について、①死亡、②NSCLC の再発又は③残存肺の原発性 NSCLC の発現をイベントとして取り扱う旨が規定された。

術後の NSCLC 患者において、上記①～③のイベントが含まれる DFS が延長することは、再発までの期間を延長させることにより、患者の身体機能及び生活の質の維持に繋がり、臨床的意義があると考えことから、IMpower010 試験の主要評価項目として DFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術後の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、IMpower010 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における DFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、IMpower010 試験における OS の結果も確認した上で、主要評価項目とされた DFS の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

IMpower010 試験の II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団において、主要評価項目とされた治療責任医師判定による DFS について、BSC 群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.1.1 参照)。

また、IMpower010 試験では、DFS について、主要解析である II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団において統計学的な有意差が認められた場合には、① II 又は IIIA 期集団における DFS、② ITT 集団における DFS 及び③ ITT 集団における OS の順で階層的に仮説検定を実施する計画とされた。上記①の解析では、統計学的な有意差は認められ、上記②の解析では、統計学的な有意差は認められなかった。

探索的解析では、II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団における OS について、DFS の中間解析時に実施された解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 4 のとおりであった。

表 6 OS の中間解析結果 (II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) 集団、2021 年 1 月 21 日データカットオフ)

	本薬群	BSC 群
例数	248	228
イベント数 (%)	42 (16.9)	48 (21.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.772 [0.509, 1.170]	

*: 性別 (男、女)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) 及び病期 (II、IIIA) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

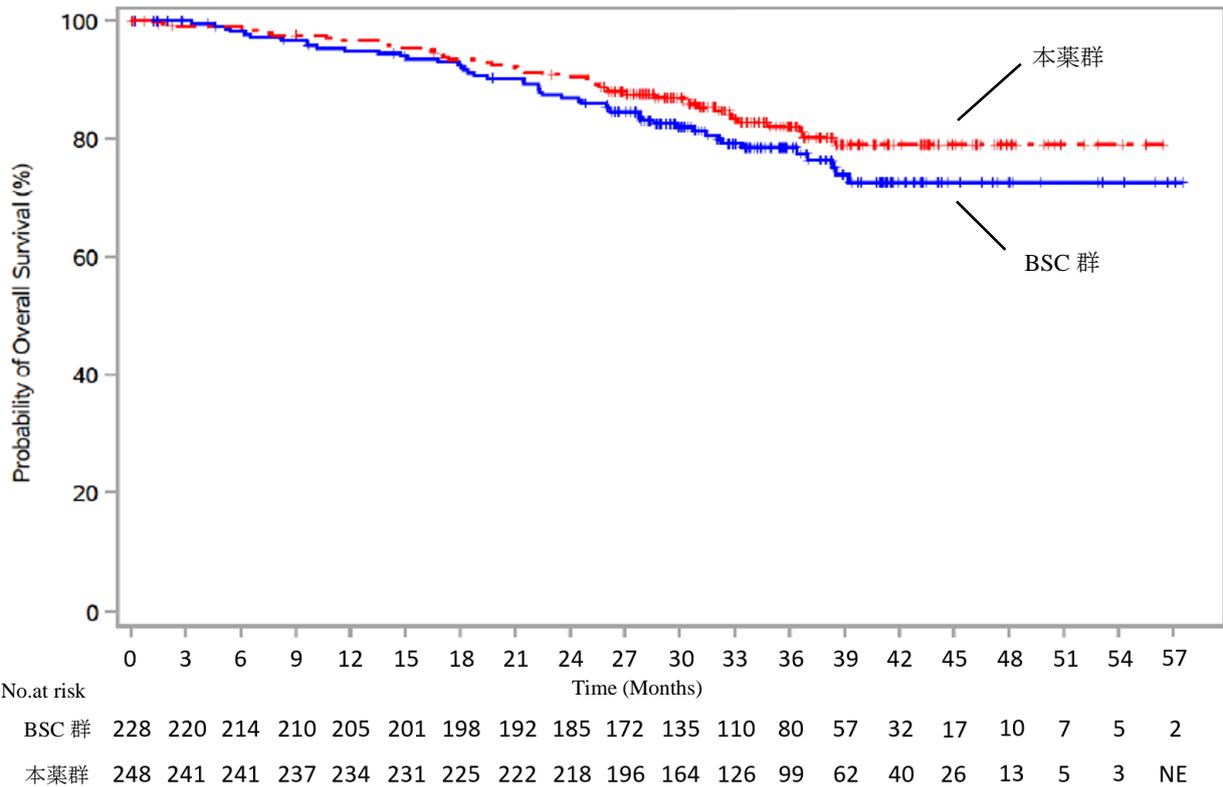


図4 OSの中間解析時点でのKaplan-Meier曲線
(II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団、2021年1月21日データカットオフ)

また、IMpower010試験の日本人患者での主要解析の対象集団（II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団)におけるDFSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図5のとおりであった。

表7 日本人患者におけるDFSの中間解析結果
(治験責任医師判定、II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団、2021年1月21日データカットオフ)

	本薬群	BSC群
例数	41	33
イベント数 (%)	13 (31.7)	17 (51.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [36.0, NE]	31.4 [12.3, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.723 [0.337, 1.552]	

*: 性別(男、女)、組織型(SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC)及び病期(II、III A)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

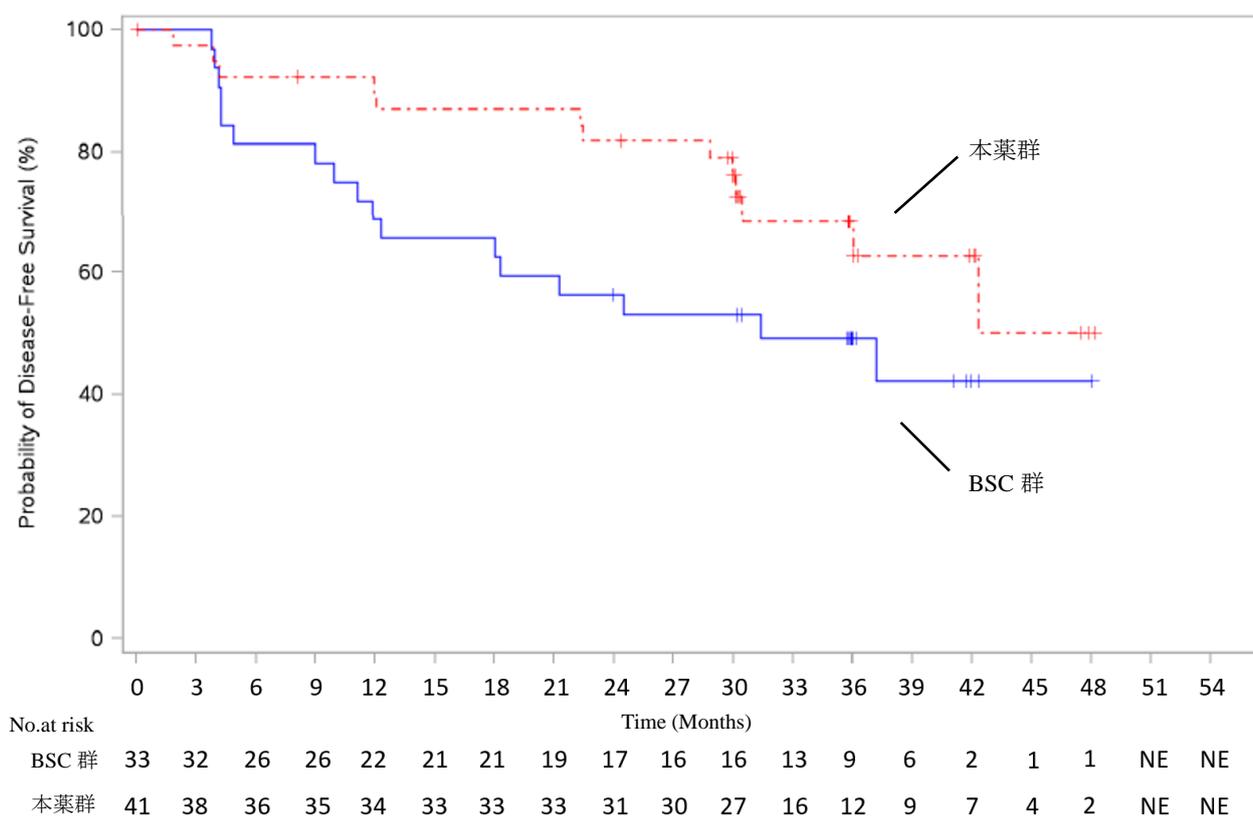


図5 日本人患者におけるDFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、II又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団、2021年1月21日データカットオフ)

以上の結果を踏まえ、IMpower010試験の対象患者における本薬の有効性について、申請者は以下のように説明している。

IMpower010試験において、PD-L1発現状況にかかわらずII又はIII A期集団で対照群に対する本薬群の有効性が検証されたものの、II又はIII A期集団かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団において、BSC群に対して本薬群でDFSの延長傾向が大きいこと、当該集団において、BSC群に対して本薬群でOSが延長する傾向が認められたこと等を考慮し、IMpower010試験の対象患者のうちII又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団において本薬の有効性が示されたと考える。

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、術後補助療法後のII又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)のNSCLC患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- IMpower010試験のII又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるDFSについて、BSC群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- IMpower010試験のII又はIII A期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団において、探索的評価項目とされたOSについて、BSC群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと。
- IMpower010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、IMpower010試験の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.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、術後補助療法後のⅡ又はⅢA期かつPD-L1陽性（TC \geq 1%）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⁸⁾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、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、IMpower010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。

IMpower010試験における安全性の概要は、表8のとおりであった。

	例数（%）	
	本薬群 495例	BSC群 495例
全有害事象	459（92.7）	350（70.7）
Grade 3以上の有害事象	116（23.4）	60（12.1）
死亡に至った有害事象	8（1.6）	3（0.6）
重篤な有害事象	87（17.6）	42（8.5）
投与中止に至った有害事象	90（18.2）	—
休薬に至った有害事象	142（28.7）	—

IMpower010試験において、BSC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、発熱（本薬群：65例（13.1%）、BSC群：11例（2.2%）、以下、同順）、甲状腺機能低下症（55例（11.1%）、3例（0.6%））、AST増加（53例（10.7%）、16例（3.2%））、ALT増加（53例（10.7%）、16例（3.2%））、関節痛（52例（10.5%）、26例（5.3%））、そう痒症（51例（10.3%）、3例（0.6%））、発疹（48例（9.7%）、5例（1.0%））、下痢（37例（7.5%）、9例（1.8%））及び甲状腺機能亢進症（32例（6.5%）、3例（0.6%））であった。同様に、発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、甲状腺機能亢進症（14例（2.8%）、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、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、術後補助療法後のNSCLC患者に対して本薬が単独投与されたIMpower010試験と、既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に本薬が単独投与された、化学療法歴のない切除不能な進

⁸⁾ ILD、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、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、infusion reaction、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病（「令和2年11月19日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200mg」等参照）

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）及び化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OAK 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。

IMpower010 試験、IMpower110 試験及び OAK 試験の本薬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 安全性の概要（IMpower010 試験、IMpower110 試験及び OAK 試験）

	例数 (%)		
	IMpower010 試験 495 例	IMpower110 試験 286 例	OAK 試験 609 例
全有害事象	459 (92.7)	258 (90.2)	573 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	116 (23.4)	97 (33.9)	237 (38.9)
死亡に至った有害事象	8 (1.6)	11 (3.8)	10 (1.6)
重篤な有害事象	87 (17.6)	81 (28.3)	194 (31.9)
投与中止に至った有害事象	90 (18.2)	18 (6.3)	46 (7.6)
休薬に至った有害事象	142 (28.7)	73 (25.5)	151 (24.8)

IMpower110 試験及び OAK 試験のいずれと比較しても IMpower010 試験で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、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、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMpower010 試験において BSC 群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められた。ただし、いずれも本薬において既知の有害事象であったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、術後補助療法後のⅡ又はⅢA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) の NSCLC 患者においても本薬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、IMpower010 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。

IMpower010 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 10 のとおりであった。

表 10 国内外の安全性の概要（IMpower010 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 56 例	外国人患者 439 例
全有害事象	53 (94.6)	406 (92.5)
Grade 3 以上の有害事象	15 (26.8)	101 (23.0)
死亡に至った有害事象	0	8 (1.8)
重篤な有害事象	10 (17.9)	77 (17.5)
投与中止に至った有害事象	13 (23.2)	77 (17.5)
休薬に至った有害事象	19 (33.9)	123 (28.0)

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、発熱（日本人患者：19 例（33.9%）、外国人患者：46 例（10.5%）、以下、同順）、上咽頭炎（9 例（16.1%）、24 例

(5.5%)) 及び末梢性感覚ニューロパチー (9例 (16.1%)、7例 (1.6%)) 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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2例 (3.6%)、0例) 及び肝機能異常 (2例 (3.6%)、1例 (0.2%))、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (2例 (3.6%)、4例 (0.9%))、発現率が2%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 (3例 (5.4%)、4例 (0.9%))、末梢性感覚ニューロパチー (2例 (3.6%)、0例) 及び肝機能異常 (2例 (3.6%)、1例 (0.2%))、発現率が2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、発熱 (3例 (5.4%)、5例 (1.1%))、肺炎 (2例 (3.6%)、3例 (0.7%))、末梢性感覚ニューロパチー (2例 (3.6%)、0例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2例 (3.6%)、0例) 及び上気道感染 (2例 (3.6%)、5例 (1.1%)) 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。

IMpower010 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ついて厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬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、いずれも本薬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

本一変申請に係る本薬の効能・効果は、「PD-L1 陽性の切除可能な非小細胞肺癌」と設定されていた。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。

<効能・効果に関連する注意> (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

(切除不能な進行・再発の NSCLC、PD-L1 陽性の切除可能な NSCLC)

- 化学療法未治療の PD-L1 陰性の切除不能な進行・再発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。
- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 及び PD-L1 陽性の切除可能な 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。
- 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、病期等 について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果は、「PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項に、IMpower010試験では白金系

抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が実施された患者が登録された旨、患者の病期等を記載し、効能・効果に関連する注意の項においては、既承認の切除不能な進行・再発のNSCLCに係る内容と分けて、以下の旨を注意喚起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> (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

〈切除不能な進行・再発の NSCLC〉

- 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。
- 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。
- 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。

〈PD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法〉

- 腫瘍細胞における 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「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、本薬の延命効果は、PD-L1 発現率 (TC) により異なる傾向が示唆されていることから、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.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

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、PD-L1 陽性の NSCLC の術後補助薬物療法におけ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.1.2022) :
PD-L1 陽性 ($\geq 1\%$)⁹⁾ の NSCLC における術後補助療法として、本薬の単独投与は推奨される。

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

IMpower010 試験の結果、術後補助療法後の II 又は IIIA 期かつ PD-L1 陽性 (TC $\geq 1\%$) の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する術後補助療法の治療選択肢として位置付けられると考える。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法を実施されていない患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項において、IMpower010 試験の対象が、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後に疾患進行が認められない患者であった旨及

⁹⁾ 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 1%以上。

びIMpower010試験に組み入れられた患者の病期等を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切であると考えます。

なお、IMpower010試験の主要解析において、「Ventana PD-L1 (SP263) assay」(Ventana Medical Systems社)を用いてPD-L1の発現状況が測定され、本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬投与にあたっては「Ventana PD-L1 (SP263) assay」を用いて患者を選択することが適切と考えます。今般、「Ventana PD-L1 (SP263) assay」の承認申請が、本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として行われている。

以上より、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「PD-L1陽性の切除可能な非小細胞肺癌」と設定した。

〈切除不能な進行・再発のNSCLC、PD-L1陽性の切除可能なNSCLC〉

- 化学療法未治療のPD-L1陰性の切除不能な進行・再発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。
- 化学療法未治療の切除不能な進行・再発のNSCLC及びPD-L1陽性の切除可能な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。
- 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、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立しておらず、当該情報は本薬の投与対象を選択する上で重要であることから、本薬の効能・効果を「PD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項においては、既承認の切除不能な進行・再発のNSCLCに係る内容と分け、下記のとおり整備した上で注意喚起することが適切であると判断した。

〈切除不能な進行・再発のNSCLC〉

- 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。
- 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。
- 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。

〈PD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法〉

- 腫瘍細胞における 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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「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.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がPD-L1に対する抗体医薬品であることから、PD-L1の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IMpower010 試験のⅡ又はⅢA 期集団では、本薬群 419/442 例 (94.8%)、BSC 群 430/440 例 (97.7%) において腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況⁵⁾ が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬の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：

IMpower010 試験における PD-L1 発現状況 (カットオフ値：TC 1 又は 50%) 別の DFS 及び OS は表 11 及び図 6 並びに表 12 及び図 7 のとおりであった (2021 年 1 月 21 日データカットオフ)。

Ⅱ 又はⅢA 期かつ PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) の患者集団では、TC が高い集団で、BSC 群に対する本薬群のハザード比が小さくなる傾向が認められたものの、PD-L1 陽性 (1 \leq TC<50%) 集団においても BSC 群と比較して本薬群において DFS が延長する傾向が認められたことから、当該集団においては PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 11 PD-L1 発現状況別の DFS (治験責任医師判定、Ⅱ 又はⅢA 期集団、2021 年 1 月 21 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
TC<1%	本薬	181	36.1 [30.2, NE]	0.971 [0.718, 1.314] *1	0.0654
	BSC	202	37.0 [28.6, NE]		
TC \geq 1%	本薬	248	NE [36.1, NE]	0.659 [0.495, 0.877] *2	
	BSC	228	35.3 [29.0, NE]		
1 \leq TC<50%	本薬	133	32.8 [29.4, NE]	0.868 [0.600, 1.256] *1	0.0192
	BSC	114	31.4 [24.0, NE]		
TC \geq 50%	本薬	115	NE [42.3, NE]	0.432 [0.272, 0.684] *1	
	BSC	114	35.7 [29.7, NE]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：性別 (男、女)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) 及び病期 (Ⅱ、ⅢA) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

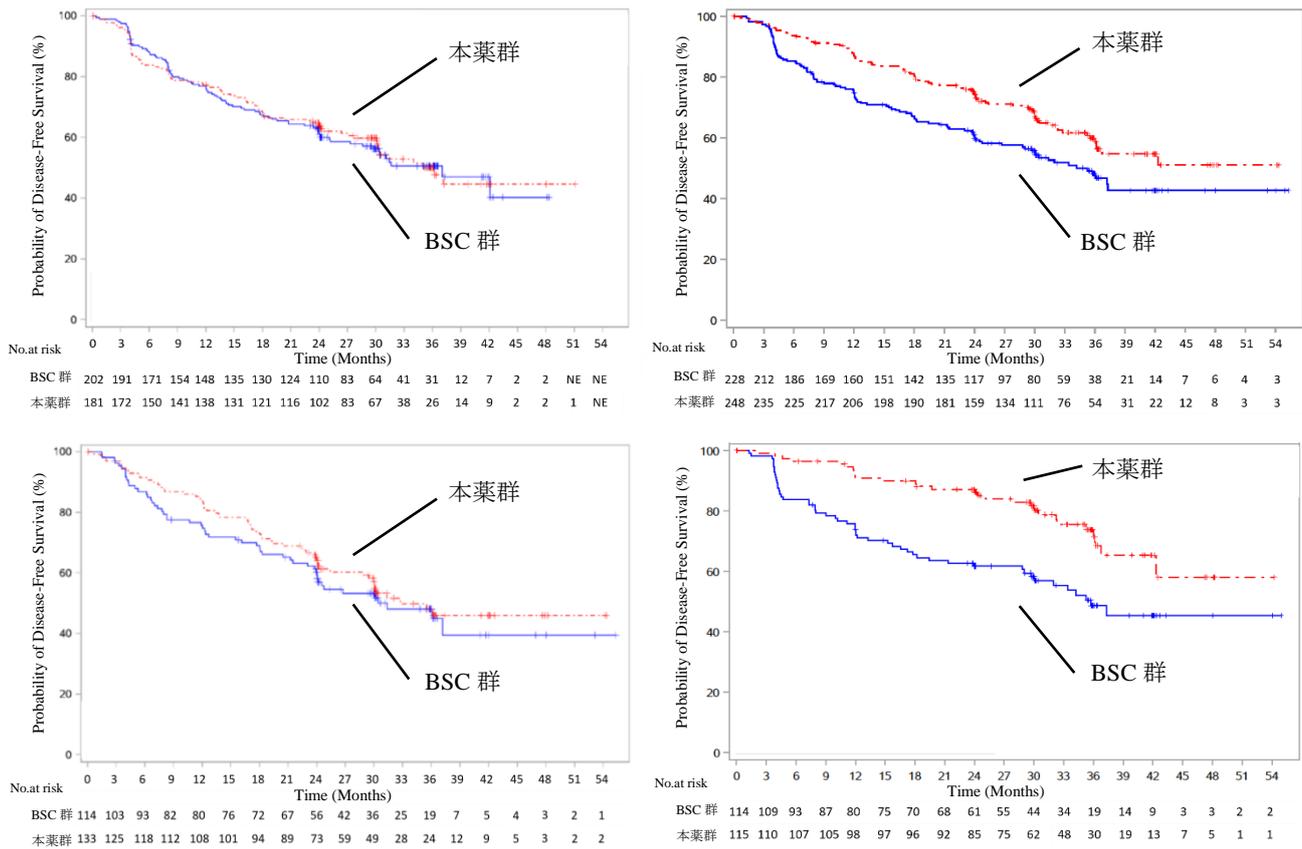


図6 PD-L1発現状況別のDFS
 (治験責任医師判定、II又はIII A期集団、2021年1月21日データカットオフ)のKaplan-Meier曲線
 (左上図: <1%、右上図: ≥1%、左下図: 1≤TC<50%、右下図: ≥50%)

表12 PD-L1発現状況別のOS (II又はIII A期集団、2021年1月21日データカットオフ)

PD-L1発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用のp値
TC < 1%	本薬	181	NE [NE, NE]	1.271 [0.812, 1.990] *1	0.0957
	BSC	202	NE [NE, NE]		
TC ≥ 1%	本薬	248	NE [NE, NE]	0.772 [0.509, 1.170] *2	
	BSC	228	NE [NE, NE]		
1 ≤ TC < 50%	本薬	133	NE [NE, NE]	1.218 [0.705, 2.104] *1	0.0091
	BSC	114	NE [NE, NE]		
TC ≥ 50%	本薬	115	NE [NE, NE]	0.366 [0.181, 0.742] *1	
	BSC	114	NE [NE, NE]		

*1: 非層別Cox比例ハザードモデル、*2: 性別(男、女)、組織型(SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC)及び病期(II、III A)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

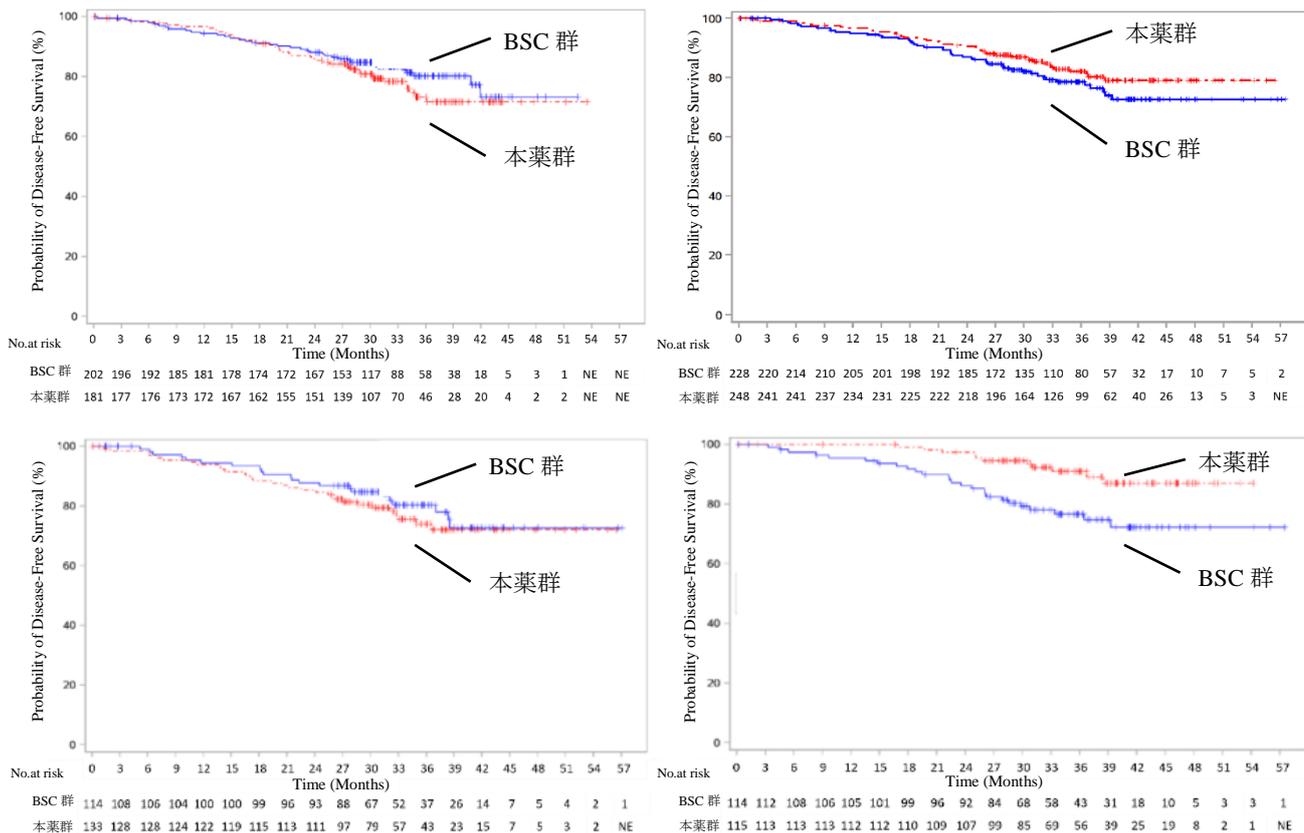


図7 PD-L1発現状況別のOS（Ⅱ又はⅢA期集団、2021年1月21日データカットオフ）のKaplan-Meier曲線（左上図：<1%、右上図：≥1%、左下図：1≤TC<50%、右下図：≥50%）

機構は、Ⅱ又はⅢA期かつPD-L1陽性（1≤TC<50%）集団において、OSがPD-L1陽性（TC≥1%）集団と異なる傾向が認められたことから、Ⅱ又はⅢA期かつPD-L1陽性（1≤TC<50%）集団における本薬投与の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

IMpower010試験において、1≤TC<50%の集団でBSC群に対する本薬群のOSについては下回る傾向が認められたことから、背景因子の影響を考慮した調整解析を行ったところ、調整解析の結果は調整前の結果と同様であり、背景因子の影響と判断することは困難であった¹⁰⁾。1≤TC<50%集団の症例数及びOSのイベント数が少数であること並びに当該患者集団のDFSにおいて本薬群はBSC群と比較して延長傾向が示されていることから、当該患者集団においても本薬投与は推奨されると考える。

② 安全性：

IMpower010試験のⅡ又はⅢA期患者集団の本薬群において、TC<1%及びTC≥1%の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ92.7%及び94.3%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ20.9%及び25.0%、重篤な有害事象はそれぞれ15.8%及び18.0%であった。また、TC<50%及びTC≥50%の患者集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ93.2%及び94.7%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ

¹⁰⁾ 1≤TC<50%集団のOSについて、年齢、性別、人種、ランダム化時点の体重、診断からランダム化後の最初の治療までの期間、喫煙歴、組織型、病期、ECOG PS、EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無、手術の術式を調整因子としたinverse probability of treatment weight (IPTW)法で調整したCox回帰に基づく解析が行われたものの、BSC群に対する本薬群のハザード比は全体集団の推定値と同様の傾向は認められなかった（ハザード比 [95%CI] 1.27 [0.74, 2.20]）。

24.4%及び20.4%、重篤な有害事象はそれぞれ17.9%及び15.0%であった。腫瘍組織検体中のPD-L1発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、PD-L1陽性（ $1 \leq TC < 50\%$ ）患者におけるOSの結果がBSC群と比較して本薬群で下回る傾向が認められたこと、及び当該集団におけるDFSの結果がPD-L1陽性（ $TC \geq 1\%$ ）集団と異なる傾向が認められたことを考慮すると、本薬投与が考慮される患者のうち、PD-L1陽性（ $1 \leq TC < 50\%$ ）の患者に対しては、本薬投与の実施について慎重に判断する必要がある。したがって、IMpower010試験におけるPD-L1の発現状況別（ $1 \leq TC < 50\%$ 及び $TC \geq 50\%$ ）の本薬の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を効能・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（7.R.4参照）。

また、本薬のより適切な投与対象を選択可能となるよう、TC等、本薬の効果予測因子に関する情報について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は「術後補助化学療法施行後、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。投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で申請どおり以下の旨を注意喚起した上で、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1,200 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。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。

- 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、術後補助療法後のⅡ又はⅢA期かつPD-L1陽性（ $TC \geq 1\%$ ）のNSCLCに対する本薬の用法・用量について、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IMpower010試験が実施され、PD-L1陽性のNSCLCにおける術後補助療法として、本薬の臨床的有用性が示されたことから、IMpower010試験に基づき、本薬の用法・用量を「術後補助化学療法施行後、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。投与期間は12カ月間までとする。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 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）。

また、IMpower010 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 IMpower010 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。ただし、製造販売後の使用経験における安全性情報等に基づき、心筋炎発現時の休薬・中止基準を変更し、また、血球貪食症候群の中止基準を新たに設定することが適切と判断したことから、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節の基準
(既承認の内容に追加・修正する部分のみ抜粋(下線部追加、取消線部削除))

副作用	程度	処置
心筋炎	Grade 2 以上の場合	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、本薬を中止する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。
血球貪食症候群	全 Grade	本薬を中止する。

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

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、術後補助療法施行後の患者に推奨されることは効能・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、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。

<用法・用量>

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。投与期間は 12 カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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、NSCLC における術後補助療法に対する本薬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、通常的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。

- IMpower010 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.3 参照）。

- 本薬について、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）が実施済みであり、当該調査の解析結果（安全性解析対象症例数：2,578 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。

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（IMpower010 試験）

有害事象は、本薬群で 459/495 例（92.7%）、BSC 群で 350/495 例（70.7%）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 352/495 例（71.1%）、BSC 群で 89/495 例（18.0%）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 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	本薬群 495 例		BSC 群 495 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	459 (92.7)	116 (23.4)	350 (70.7)	60 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	65 (13.1)	4 (0.8)	11 (2.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	33 (6.7)	0	50 (10.1)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	52 (10.5)	2 (0.4)	26 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	66 (13.3)	0	46 (9.3)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	55 (11.1)	0	3 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	51 (10.3)	0	3 (0.6)	0
臨床検査				
AST 増加	53 (10.7)	7 (1.4)	16 (3.2)	0
ALT 増加	53 (10.7)	8 (1.6)	16 (3.2)	1 (0.2)

重篤な有害事象は本薬群で 87/495 例（17.6%）、BSC 群で 42/495 例（8.5%）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、本薬群で肺炎 8 例（1.6%）、発熱 6 例（1.2%）、肺臓炎 4 例（0.8%）、ILD 及び敗血症各 3 例（0.6%）、敗血症性ショック、サルコイドーシス、乾癬、肝炎、心房細動、髄膜炎、尿路感染、末梢性ニューロパチー、慢性閉塞性肺疾患及び薬物性肝障害各 2 例（0.4%）、BSC 群で肺炎 5 例（1.0%）、うつ病、呼吸不全、深部静脈血栓症、大腸ポリープ及び橈骨骨折各 2 例（0.4%）であった。このうち、本薬群の肺臓炎 4 例、発熱及び ILD 各 3 例、サルコイドーシス、肝炎、髄膜炎、末梢性ニューロパチー及び薬物性肝障害各 2 例、肺炎、敗血症性ショック及び乾癬各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 90/495 例（18.2%）に認められた。本薬群で 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、AST 増加、甲状腺機能低下症及び肺臓炎各 7 例

(1.4%)、ALT 増加 5 例 (1.0%)、関節痛及び甲状腺機能亢進症各 4 例 (0.8%)、肝機能異常、ILD、血中クレアチニン増加、発熱及び副腎機能不全各 3 例 (0.6%)、サルコイドーシス、髄膜炎、大腸炎、注入に伴う反応、末梢性感覚ニューロパチー、無力症及び薬物性肝障害各 2 例 (0.4%) であった。このうち、本薬群の甲状腺機能低下症及び肺臓炎各 7 例、AST 増加 5 例、ALT 増加、関節痛及び甲状腺機能亢進症各 4 例、肝機能異常、ILD 及び副腎機能不全各 3 例、血中クレアチニン増加、発熱、サルコイドーシス、髄膜炎、大腸炎、注入に伴う反応、末梢性感覚ニューロパチー及び薬物性肝障害各 2 例、無力症 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、本品目の PD-L1 陽性の NSCLC における術後補助療法としての有効性は示され、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。本薬は、PD-L1 陽性の NSCLC における術後補助療法の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、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4年4月12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3年7月6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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後の術後病理病期IB~IIIAのNSCLC患者を対象としたIMpower010試験において、主要評価項目の一つとされたII又はIIIA期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)集団におけるDFSについて、BSC群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、術後補助療法後のII又はIIIA期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)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(ILD、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、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、infusion reaction、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病)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、術後補助療法後のII又はIIIA期かつPD-L1陽性(TC \geq 1%)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.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、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「PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」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>

- 腫瘍細胞における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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「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、本薬の延命効果は、PD-L1発現率(TC)により異なる傾向が示唆されていることから、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.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。投与期間は12カ月間までとする。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>

- 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.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、NSCLCにおける術後補助療法としての本薬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 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 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・肝炎・硬化性胆管炎 • 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 • Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> • 溶血性貧血 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 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 • 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 	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 15 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"> • 医療従事者向け資料の作成及び提供 • 患者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・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適合性書面調査を実施した。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、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]（下線部追加）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

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）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

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

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 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

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。投与期間は12カ月間までとする。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

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

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、取消線部削除）

〈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. 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。

〈PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

4. 腫瘍細胞における 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。
5. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「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。また、本剤の延命効果は、PD-L1 発現率 (TC) により異なる傾向が示唆されていることから、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〉

46. 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〉

57. 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。
68. 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（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、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。

副作用	程度	処置
肝機能障害 (切除不能な肝細胞癌の場合)	<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。
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。
	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 以上の場合	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。

副作用	程度	処置
血球貧食症候群	全 Grade	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〉

- 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〉

- 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、PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

- 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〉

- 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/DTX		CDDP と DTX との併用
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CDDP/VNR		CDDP と VNR との併用
CI	confidence interval	信頼区間
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ETP	etoposide	エトポシド
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
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
IC 0/1		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 5%未満
IC 2/3		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 5%以上
IC ≥ 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 ≥ 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
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	
NE	not estimated	推定不可

略語	英語	日本語
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SQ	squamous	扁平上皮
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 0/1		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 5% 未満
TC < 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% 未満
TC ≥ 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 2/3		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 ≥ 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
1 ≤ TC < 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 1% 以上 50% 未満
TC < 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% 未満
TC ≥ 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
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	
VNR	vinorelbine ditartrate	ビノレルビン酒石酸塩
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

略語	英語	日本語
IMpower010 試験		GO29527 試験
IMpower110 試験		GO29431 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
本薬		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/BV		本薬と BV との併用
本薬/CBDCA/ETP		本薬、CBDCA 及び ETP の併用
本薬/CBDCA/PTX/BV		本薬、CBDCA、PTX 及び BV の併用
本薬/nab-PTX		本薬と nab-PTX との併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/GEM		本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び GEM の併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM の併用