

## 審議結果報告書

令和7年2月3日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] テセントリク点滴静注840mg、同点滴静注1,200mg  
[一般名] アテゾリズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年3月14日

### [審議結果]

令和7年1月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

### [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。

## 審査報告書

令和7年1月14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] ①テセントリク点滴静注 840 mg、②同点滴静注 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6年3月14日  
[剤形・含量] ①1バイアル（14.0 mL）中にアテゾリズマブ（遺伝子組換え）840 mg を含有する注射剤  
②1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、本品目の切除不能な胞巣状軟部肉腫に対する有効性は期待でき、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]

- ① ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫  
② ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫

（下線部追加）

### [用法及び用量]

① 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

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 840 mg を 60 分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

切除不能な胞巣状軟部肉腫

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。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）（最大 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。

② 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。

切除不能な胞巣状軟部肉腫

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。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15 mg/kg（体重）（最大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6年11月26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] ①テセントリク点滴静注 840 mg、②同点滴静注 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6年3月14日
- [剤形・含量] ①1 バイアル (14.0 mL) 中にアテゾリズマブ (遺伝子組換え) 840 mg を含有する注射剤
- ②1 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]

- ① ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫
- ② ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

- ① 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  
パクリタキセル (アルブミン懸濁型) との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 840 mg を 60 分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。  
切除不能な胞巣状軟部肉腫  
通常、18歳以上の患者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。通常、2歳以上18歳未満の患者にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 15 mg/kg (体重) (最大 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。
- ② 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。

#### 切除不能な胞巣状軟部肉腫

通常、18 歳以上の患者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。通常、2 歳以上 18 歳未満の患者にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）（最大 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 ..... 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 .....	8
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 .....	29

[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、「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、また、「PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」を効能・効果として2022年5月に本薬単独投与に係る用法・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

切除不能な ASPS に係る臨床開発として、海外において、米国国立がん研究所により医師主導の臨床試験として、2017年4月から切除不能な ASPS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NCI試験<sup>1)</sup>）が実施された。

米国では、NCI試験（単独投与アーム）を主要な試験成績として、2022年6月に承認申請が行われ、2022年12月に「TECENTRIQ, as a single agent, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 2 years of age and older with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma (ASPS).」を効能・効果として承認されている。

なお、2024年10月時点において、本薬は切除不能な ASPS に係る効能・効果にて、2の国又は地域で承認されている。

本邦においては、国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院等により医師主導試験として、2020年5月から切除不能な ASPS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ALBERT試験）が実施された。

今般、NCI試験（単独投与アーム）及びALBERT試験を主要な試験成績として、切除不能な ASPS 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。

---

<sup>1)</sup> 本薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした単独投与アームと単独投与アームで病勢進行した成人患者を対象に本薬及びベバシズマブ（遺伝子組換え）の併用投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした併用投与アームから構成され、試験途中で併用投与アームが追加された（2021年1月7日付け治験実施計画書 Serial 0052）。本申請においては、単独投与アームに係る試験成績のみが提出された。本報告書において、NCI試験は単独投与アームのみを記載する。なお、データカットオフ時点（2021年9月1日）で単独投与アームから併用投与アームにクロスオーバーした患者は4例であった。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時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。

#### 6.1 臨床薬理試験

##### 6.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3、5.3.5.2-4 : GO29664 試験<2015 年 11 月~2019 年 6 月>)

30 歳未満の進行悪性腫瘍患者 87 例 (PK 解析対象は 84 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして 18 歳以上の場合には本薬 1,200 mg、18 歳未満の場合には本薬 15 mg/kg (最大 1,200 mg) をそれぞれ Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

年齢区分	体重*1	投与量	例数	第 1 サイクル	第 2 サイクル	第 3 サイクル	第 4 サイクル		第 8 サイクル
				C <sub>max</sub> (µg/mL)	投与前 (µg/mL)	投与前 (µg/mL)	投与前 (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	投与前 (µg/mL)
2 歳未満	9.10 (8.70, 9.50)	15 mg/kg (最大 1,200 mg)	2	105 (6.90)	24.1*2	—	—	—	—
2 歳以上 12 歳未満	22.5 (12.0, 74.4)		29	312 (28.7) *3	59.3 (31.4) *4	58.9 (234.4) *5	99.2 (36.4) *6	382 (16.4) *6	166 (19.8) *7
12 歳以上 18 歳未満	51.2 (28.2, 105)		38	337 (26.8) *8	56.5 (50.4) *9	85.0 (47.4) *10	113 (41.1) *11	373 (78.9) *11	145 (21.9) *7
18 歳以上	61.0 (46.2, 154)	1,200 mg	18	424 (26.9)	79.9 (52.7) *11	148 (48.9) *12	121 (80.4) *13	626 (29.2) *13	209 (8.10) *14

幾何平均値 (幾何変動係数%) (1 例の場合は個別値)、—: 算出せず、\*1: 中央値 (最小値, 最大値)、\*2: 1 例、\*3: 26 例、\*4: 25 例、\*5: 13 例、\*6: 11 例、\*7: 4 例、\*8: 34 例、\*9: 32 例、\*10: 19 例、\*11: 16 例、\*12: 8 例、\*13: 6 例、\*14: 2 例

##### 6.1.2 PPK 解析

成人患者を対象とした臨床試験<sup>2)</sup>で得られた本薬の PK データに基づき構築された本薬の PPK モデル (「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) について、海外第 I 相試験 (GO29664 試験) で得られた本薬の PK データ (87 例、431 測定時点) に基づきパラメータを再推定し、PPK モデルが更新された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。

<sup>2)</sup> 国内第 I 相試験 (JO28944 試験) 及び海外第 I 相試験 (PCD4989g 試験)

その結果、18歳未満と18歳以上の患者で本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある共変量<sup>3)</sup>は性別を除き同様であり、18歳未満の患者では分布容積に対する性別の影響が認められなかった。

### 6.1.3 小児患者における本薬のPK

申請者は、小児患者における本薬のPKについて、以下のように説明している。

下記の点を踏まえると、2歳以上18歳未満の患者に本薬15 mg/kg（最大1,200 mg）をQ3Wで静脈内投与したときの曝露量は、18歳以上の患者に本薬1,200 mgをQ3Wで静脈内投与したときの曝露量と比較して明確に異なる可能性は低いと考える。なお、アロメトリーにより2歳未満におけるタンパク製剤の薬物動態を予測する手法は十分確立されておらず（J Clin Pharmacol 2021; 61: S193-S206）、GO29664試験における2歳未満の症例数も2例と限られているため、2歳未満の患者における本薬のPKは評価が困難であった。

- PPK解析（6.1.2項参照）において、本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある共変量は、18歳未満の患者と18歳以上の患者で類似していること
- PPKモデル（6.1.2項参照）を用いて年齢区分別の本薬の曝露量（ $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 、AUC）をシミュレートした結果は図1のとおりであり、18歳以上の患者（1,200 mg Q3W）と比較して、2歳以上12歳未満の患者及び12歳以上18歳未満の患者（15 mg/kg（最大1,200 mg）Q3W）では、本薬の曝露量が低い傾向が認められたものの、2歳以上18歳未満の患者の個別値の範囲は、概ね18歳以上の患者の個別値の範囲内であったこと

---

<sup>3)</sup> PPKモデルに組み入れられた①CL、②V1及び③V2に対する共変量は、18歳以上の患者ではそれぞれ①アルブミン、抗アテゾリズマブ抗体の有無、腫瘍量及び体重、②アルブミン、体重及び性別、並びに③性別、18歳未満の患者ではそれぞれ①アルブミン、抗アテゾリズマブ抗体の有無、腫瘍量及び体重、②アルブミン及び体重、並びに③なし、であった。

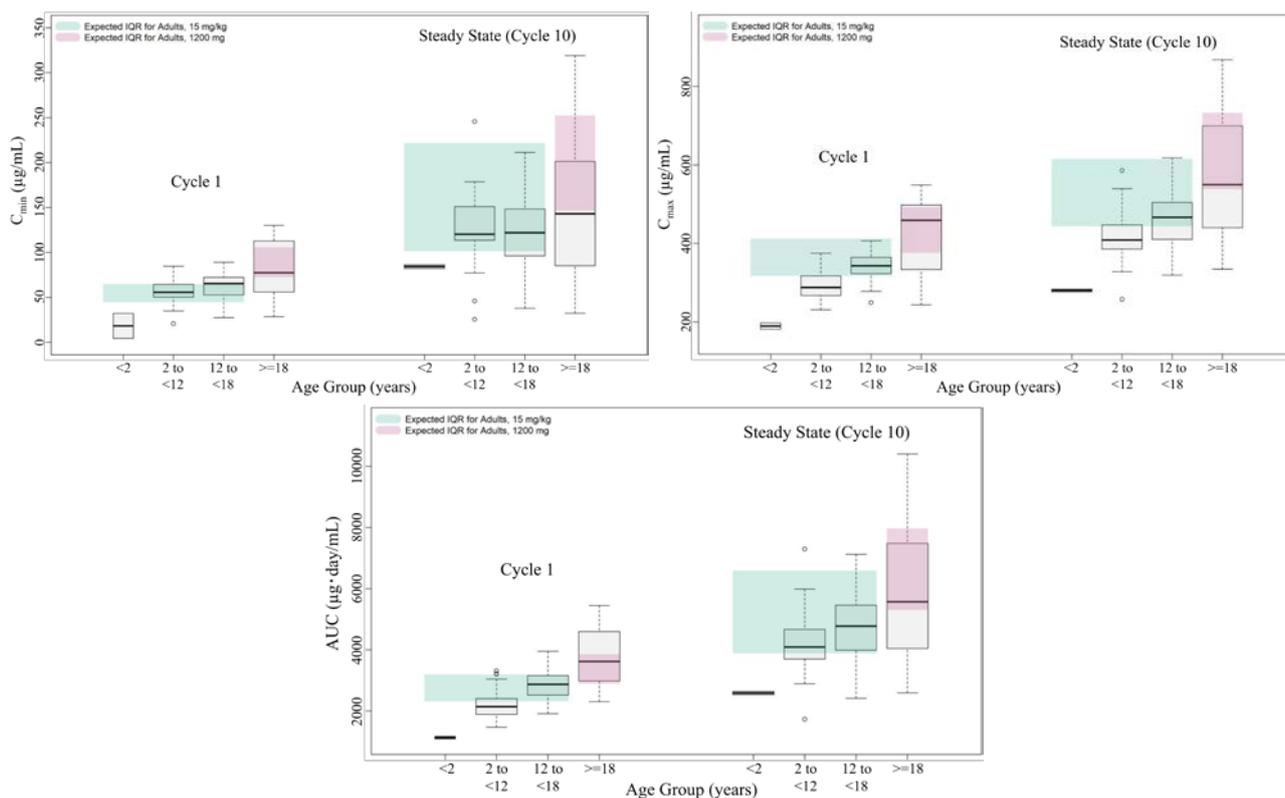


図1 PPK解析による年齢区分別の本薬のPKパラメータ（第1サイクル及び定常状態（第10サイクル））

上段左： $C_{min}$ 、上段右： $C_{max}$ 、下段：AUC、箱ひげ図：横実線（中央値）、下ヒンジ（25%タイル）、上ヒンジ（75%タイル）、下ひげ（25%タイル値－四分位範囲×1.5の範囲の最大値）、上ひげ（75%タイル値＋四分位範囲×1.5の範囲の最小値）、白丸：下ひげ又は上ひげを超えた推定値、緑色：成人に本薬15 mg/kgをQ3Wで静脈内投与したときの予測四分位範囲、赤色：成人に本薬1,200 mgをQ3Wで静脈内投与したときの予測四分位範囲

30歳未満の複数のがん種の患者を対象としたGO29664試験ではがん種による本薬のPKへの影響は認められず、異なるがん種の成人患者を対象とした臨床試験7試験<sup>4)</sup>間においてPKが明らかに異なることは示唆されていないことから、本薬のPKにがん種による差異はないと考える。また、本薬のPKに成人で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」等参照）、及びPPK解析において18歳未満と18歳以上の患者で本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある共変量は性別を除き同様であったこと（6.1.2参照）を踏まえると、小児においても本薬のPKに国内外差が生じる可能性は低いと考える。なお、切除不能なASPS患者を対象としたALBERT試験及びNCI試験において本薬のPKは検討していない。

## 6.R 機構における審査の概略

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

なお、小児患者に対する本薬の用法・用量については、「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項に記載する。

<sup>4)</sup> IMbrave150試験（肝細胞癌）、IMmotion151試験（腎細胞癌）、IMpower010試験、IMpower110試験、IMpower150試験、OAK試験（以上、NSCLC）及びIMvigor211試験（尿路上皮癌）

## 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 2 に示す試験が提出された。

表 2 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	主な評価項目
評価	国内	ALBERT 試験	II	16 歳以上の切除不能な ASPS 患者	21	18 歳以上：本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与 18 歳未満：本薬 15 mg/kg* を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	GO29664 試験	I	30 歳未満の進行悪性腫瘍患者	90	18 歳以上：本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与 18 歳未満：本薬 15 mg/kg* を Q3W で静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		NCI 試験	II	2 歳以上の切除不能な ASPS 患者	50	18 歳以上：本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与 18 歳未満：本薬 15 mg/kg* を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

\*：最大 1,200 mg

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内試験

##### 7.1.1.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：ALBERT 試験＜2020 年 5 月～2022 年 3 月＞）

16 歳以上の切除不能な ASPS 患者<sup>5)</sup>（目標症例数：20 例<sup>6)</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、18 歳以上の場合には本薬 1,200 mg、18 歳未満の場合には本薬 15 mg/kg（最大 1,200 mg）をそれぞれ Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は試験治療の中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 21 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 20 例<sup>7)</sup>が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果は表 3 のとおりであり、奏効率の 95%CI の下限は、事前に設定された閾値（5%）<sup>6)</sup>を下回った（2022 年 3 月 3 日データカットオフ）。

<sup>5)</sup> 化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。ただし、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のある患者は除外された。

<sup>6)</sup> ALBERT 試験の対象患者に対する標準的治療が確立していないものの、ASPS 患者に対するドキソルビシン等の化学療法の奏効率が 3.8%であったと報告されていること（Cancer 2001; 91: 585-91）を考慮し閾値を 5%、NCI 試験の予備的な結果として ASPS 患者に対する本薬の奏効率が 32%と報告されていたこと（Connective Tissue Oncology Society 2019 Annual Meeting、abstract 3254636）、及び後方視的研究において ASPS 患者に対するパゾパニブの奏効率が 26.7%と報告されていたこと（Oncologist 2018; 23: 62-70）を参考に期待値を 30%と仮定した場合に、片側有意水準 2.5%のもとで検出力 80%以上を担保するためには 18 例が必要と算出されたことから、脱落例を考慮し目標症例数は 20 例と設定された。

<sup>7)</sup> 全例が 18 歳以上であった。

表 3 最良総合効果及び奏効率  
(ALBERT 試験、有効性解析対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2022 年 3 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	20 例
CR	2 (10.0)
PR	0
SD	14 (70.0)
PD	4 (20.0)
NE	0
奏効 (CR+PR)	2
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(10.0 [1.2, 31.7] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3、5.3.5.2-4 : GO29664 試験<2015 年 11 月~2019 年 6 月>)

30 歳未満の進行悪性腫瘍患者<sup>8)</sup> (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 28 施設で実施された。

用法・用量は、18 歳以上の場合は本薬 1,200 mg、18 歳未満の場合は本薬 15 mg/kg (最大 1,200 mg) をそれぞれ Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は試験治療の中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 90 例のうち、本薬が投与されなかった 3 例を除く 87 例<sup>9)</sup> が安全性の解析対象とされた。

本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 29/87 例 (33.3%) に認められ、全例 (29 例) が疾患進行による死亡であった。追跡期間後の疾患進行以外による死亡について、本薬投与終了後 128 日目に死亡に至った多臓器不全が 1 例、本薬投与終了後 330 日目に死亡に至った造血幹細胞移植後の有害事象が 1 例認められ、いずれも本薬との因果関係は判定されなかった。

### 7.1.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : NCI 試験<2017 年 4 月~実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 9 月 1 日] >)

2 歳以上の切除不能な ASPS 患者<sup>10)</sup> (目標症例数 53 例<sup>11)</sup>) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国の 16 施設で実施された。

<sup>8)</sup> 化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。ただし、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のある患者は除外された。

<sup>9)</sup> 年齢区分別の内訳は、2 歳未満 : 2 例、2 歳以上 12 歳未満 : 29 例、12 歳以上 18 歳未満 : 38 例、18 歳以上 : 18 例であった。

<sup>10)</sup> 臨床的に疾患進行が確認された患者が対象とされた。ただし、症状を有し緩和的放射線療法の適応となる患者については、緩和的放射線療法を行ってから登録すべきとされ、症状を有しないものの疾患進行した場合に身体機能欠損や難治性の疼痛を生じるリスクがある場合には登録前に局所治療の実施を検討することとされた。また、化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。ただし、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のある患者は除外された。

<sup>11)</sup> Simon の 2 段階デザインが採用された。1 回目及び 2 回目での解析は、それぞれ最初の 9 例及び 24 例時点で実施することとされ、それぞれ 1 例以上及び 3 例以上で奏効が認められた場合に、登録を継続する及びさらなる評価の価値があると判断することとされた。腫瘍が自然退縮することは稀であることを考慮し閾値を 5%、臨床的意義を考慮し期待値を 25% と仮定した場合に、片側有意水準 10% のもとで真の奏効率が期待値以上であることを示す検出力として 90% 以上を担保するために、試験開始時点における目標症例数は 24 例と設定された。その後、十分な生検検体を採取すること等を目的として、目標症例数の上限が 46 例に変更され (20██年██月██日付け試験実施計画書 Serial 0024)、さらに 53 例に変更された (20██年██月██日付け試験実施計画書 Serial 0052)。

用法・用量は、18歳以上の場合には本薬 1,200 mg、18歳未満の場合には本薬 15 mg/kg（最大 1,200 mg）をそれぞれ Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は試験治療の中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 50 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 49 例<sup>12)</sup> が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、試験開始時には RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率とされたが、Simon の 2 段階デザインに基づく 1 回目及び 2 回目の解析を実施した後（いずれもデータカットオフ日不明）、海外規制当局との相談（20 年 月 日実施）の結果を踏まえ、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率に変更された（20 年 月 日付け統計解析計画書第 1 版）。

本試験の目標症例数及び解析時点について、試験開始時には Simon の 2 段階デザインに基づき、1 回目及び 2 回目の解析はそれぞれ 9 例及び 24 例時点で実施することが計画されていた<sup>13)</sup>。9 例の評価が完了した時点での 1 回目の解析時（9 例）に 1 例の奏効例（治験担当医師判定）が認められたため、登録を継続することとされた。その後、19 例の評価が完了した時点で事前に計画されていなかった 2 回目の解析が実施され、8 例の奏効例（治験担当医師判定）が認められたことから、事前に規定した 2 回目の解析における症例数である 24 例の集積を待たずに、閾値奏効率以上の有効性が期待でき、有効性を更に検討する価値があると治験実施者により判断された。当該解析結果に加え、作用機序等の検討のために十分な例数の患者より生検検体<sup>14)</sup>を採取すること、及び小児患者の組入れの可能性を考慮して、目標症例数の上限が 46 例に変更され（20 年 月 日付け治験実施計画書 Serial 0024）、さらに 53 例に変更された（20 年 月 日付け治験実施計画書 Serial 0052）。また、事前に計画されていなかったものの、海外規制当局との相談（20 年 月 日実施）の結果<sup>15)</sup>、49 例の結果に基づき 3 回目の解析を行うこととされた。

有効性について、試験開始時点で主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率 [80%CI] (%) の結果は、2 回目の解析（19 例時点、データカットオフ日不明）で 42.1 [26.3, 59.2] であり、80%CI の下限は事前に設定された閾値（5%）を上回った。なお、3 回目の解析（49 例時点、2021 年 9 月 1 日データカットオフ）における試験開始後に変更された主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果は表 4 のとおりであった。

<sup>12)</sup> 年齢区分別の内訳は、18歳未満：3例、18歳以上：46例であった。

<sup>13)</sup> 1回目及び2回目での解析において、それぞれ1例以上及び3例以上で奏効が認められた場合に、登録を継続する及びさらなる評価の価値があると判断することとされた。

<sup>14)</sup> 薬力学的作用及び作用機序の検討のため、投与前後（ベースライン及び第3サイクル1日目）の生検検体を少なくとも10例から採取できるよう目標症例数に変更された。

<sup>15)</sup> 海外規制当局から承認申請時に最新の安全性及び有効性の結果（データカットオフ日は承認申請日の約6カ月前である必要がある）を提出するよう要請されたことから、試験の登録がほぼ終了した時点で、追跡期間として6カ月超の被験者の結果を提示することとされた。

表 4 最良総合効果及び奏効率  
(NCI 試験、有効性解析対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2021 年 9 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	49 例
CR	0
PR	12 (24.5)
SD	24 (49.0)
PD	10 (20.4)
NE	3 (6.1)
奏効 (CR+PR)	12
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(24.5 [13.3, 38.9] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 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、切除不能な ASPS 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、海外第 II 相試験 (NCI 試験) 及び国内第 II 相試験 (ALBERT 試験) であると判断し、当該 2 試験を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な ASPS 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、NCI 試験及び ALBERT 試験の主要評価項目並びに切除不能な ASPS 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

切除不能な ASPS 患者においては、奏効が得られることにより腫瘍による疼痛、呼吸困難等の症状の改善が期待できると考えること等から、NCI 試験及び ALBERT 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

NCI 試験の 3 回目の解析及び ALBERT 試験における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 24.5 [13.3, 38.9] (12/49 例) (表 4) 及び 10.0 [1.2, 31.7] (2/20 例) (表 3) であった。なお、NCI 試験の 3 回目の解析における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、34.7 [21.7, 49.6] であった<sup>16)</sup>。本邦において、ASPS を含む悪性軟部肉腫に係る効能・効果でドキシソルビシン、イホスファミド、エリブリン、トラベクテジン、パゾパニブ等が承認されているものの、下記の点から、NCI 試験において得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられる。

- ドキシソルビシン、イホスファミド、エリブリン、トラベクテジン等の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の ASPS に対する奏効率は 3.8~7.4% であり、有効性が乏しいことが報告されていること (Cancer 2001; 91: 585-91、Eur J Cancer 2003; 39: 1511-6)
- パゾパニブは国内外の診療ガイドラインにおいて ASPS に対する治療選択肢とされ (軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 等)、ASPS に対する奏効率が 20~35.5% (Cancer Sci 2020; 111: 3303-12、AnnTransl

<sup>16)</sup> IRC 判定において非奏効と判定された患者 37 例のうち、5 例は治験担当医師判定において奏効と判定された。判定に差異が認められた要因は、標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率の差異 (2 例)、新病変の有無の判定の差異 (2 例)、非標的病変における明らかな増悪の有無の判定の差異 (1 例) であったと申請者は説明している。

Med 2020; 8: 1493 等) であったことが報告されているものの、後方視的観察研究に基づく報告が多く、臨床試験に基づく報告は登録された患者数が少数例である等の限界があり、パゾパニブが ASPS に対する標準的治療として確立しているとはいえないと考えること

ALBERT 試験において、主要評価項目とした RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果の 95%CI の下限が事前に設定された閾値 (5%) を下回った (7.1.1.1 参照) 要因は不明であるものの、下記の点を考慮すると日本人患者も含めて切除不能な ASPS 患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

- ALBERT 試験において、2 例の患者に CR が得られたこと
- ASPS 患者における PK は得られていないものの、他のがん種の患者における本薬の PK に明確な国内外差は認められておらず、また、ASPS の疫学・診断・治療体系に明確な国内外差は認められていないこと

なお、NCI 試験及び ALBERT 試験における、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率はそれぞれ図 2 及び図 3 のとおりであり、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効持続期間<sup>17)</sup>の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ推定不可 [17.0, 推定不可]<sup>18)</sup> 及び推定不可 [推定不可, 推定不可]<sup>19)</sup> であった。

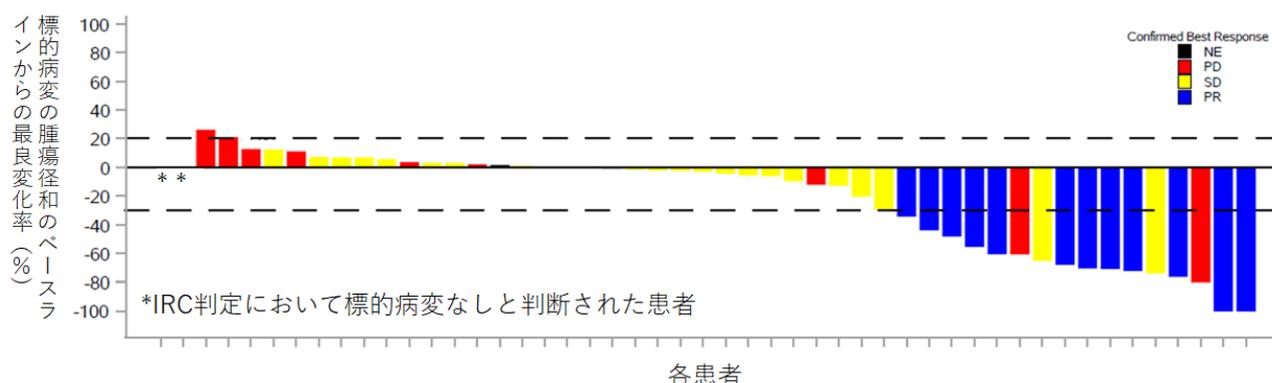


図 2 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率  
(NCI 試験、有効性評価対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2021 年 9 月 1 日データカットオフ)

<sup>17)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められないまま当該患者の治験参加が終了となった場合、最終の画像評価時点で打ちりとされた。  
<sup>18)</sup> 奏効が得られた 12 例の患者における奏効持続期間の最小値及び最大値は、それぞれ 1.4 カ月 (打ちり) 及び 41.3 カ月 (打ちり) であった。  
<sup>19)</sup> 奏効の得られた 2 例の患者における奏効持続期間は、それぞれ 11.0 カ月 (打ちり) 及び 13.9 カ月 (打ちり) であった。

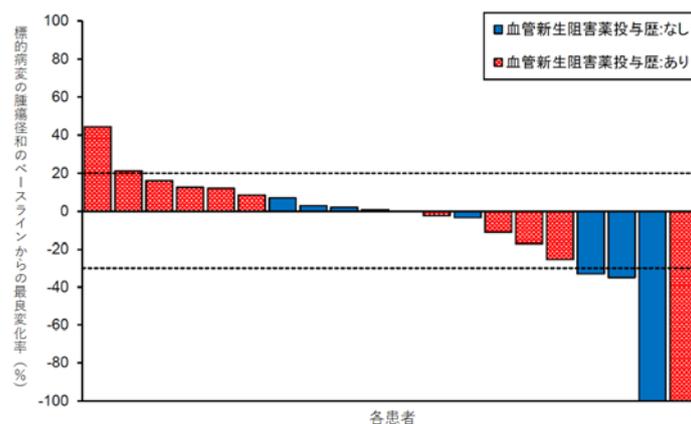


図3 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率  
(ALBERT 試験、有効性評価対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2022年3月3日データカットオフ)

機構は、NCI 試験において、試験開始後に主要評価項目及び解析時点が変更されたことによる有効性評価への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NCI 試験における 2 回目の評価においては、試験開始時点で計画されていなかった 19 例時点で解析が行われている。19 例時点で確定した奏効例（治験担当医師判定）が 8 例であったため、治験実施計画書において事前に規定した有効判定の基準(24 例中 3 例以上が奏効)を達成することは明らかであった。また、生検検体を十分に確保することを目的として、コホートの拡大が行われた。

試験開始時に規定された主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率の 2 回目の解析結果では、事前に規定された有効性の判断基準を達成した。当該 2 回目の解析後に、海外規制当局からの要求に従い、主要評価項目を治験担当医師判定による奏効率から IRC 判定による奏効率に変更したが、IRC 判定の結果に基づき 1 回目及び 2 回目の解析を行った場合の奏効率の結果[80%CI] (%) は、それぞれ 11.1 [1.2, 36.8] (1/9 例) 及び 21.1 [9.5, 37.8] (4/19 例) であり、1 回目及び 2 回目での解析を IRC 判定に基づいて行ったとしても有効性の結論には影響せず、試験結果の頑健性は示されたと考える。

また、49 例時点での解析は事前に計画した解析ではないものの、NCI 試験の有効性解析対象における IRC 判定による奏効率及びその 95%CI の症例数集積に伴う推移は図 4 のとおりであり、奏効率に症例数集積に伴う大きな変動はなく、症例集積順によらず一定の奏効率が継続的に得られていることから、解析時点が有効性の結果解釈に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

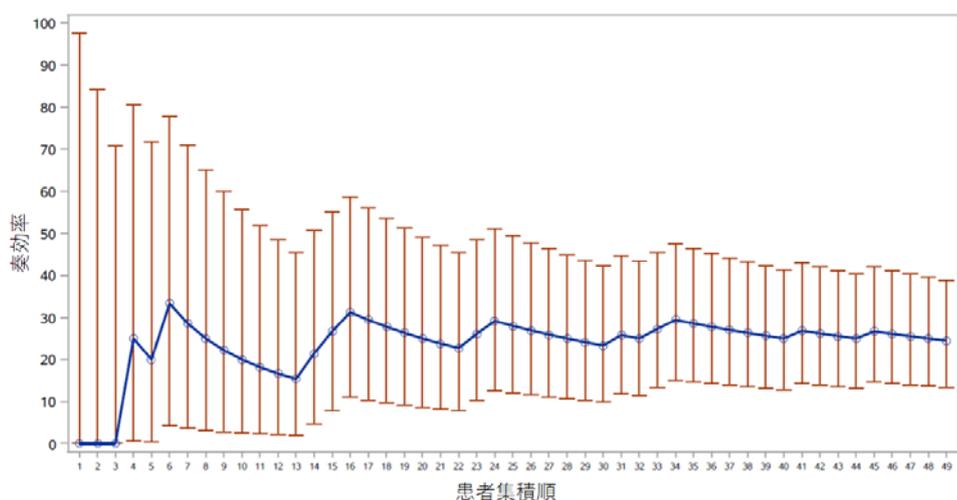


図4 奏効率及びその95%CIの症例数集積に伴う推移  
(NCI試験、有効性評価対象、RECIST ver.1.1、IRC判定、2021年9月1日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NCI試験では主要評価項目及び解析時点が試験開始後に変更されたこと、ALBERT試験では事前に設定された有効性の判断基準を達成していないこと等から、NCI試験及びALBERT試験を主要な臨床試験とした切除不能なASPS患者における本薬の有効性評価には限界があるものの、下記の点を踏まえると、切除不能なASPS患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- NCI試験において、主要評価項目が有効性の判断の根拠とされた解析（2回目の解析）以降に変更されたこと、及び3回目の解析（2021年9月1日データカットオフ）は解析時点が事前に規定されていなかったことから、変更された主要評価項目における3回目の解析結果については統計学的な解釈を行うことは困難と考えるものの、NCI試験における試験計画の変更が有効性の結果解釈に及ぼす影響に関する申請者の説明について、一定の理解は可能であること
- 試験開始時に規定された主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率の2回目の解析結果では、80%CIの下限が事前に規定された閾値を上回っていること
- ASPSが自然退縮することは稀であり、NCI試験において得られた3回目の解析のRECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- ALBERT試験においては、RECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率の95%CIの下限が事前に設定された閾値（5%）を下回ったものの、上記の申請者の説明に加え、以下の点を考慮すると、日本人のASPS患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
  - 本薬の既承認の効能・効果に係る審査において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和4年4月13日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200mg」等参照）。
  - ASPSはASPS-CRI-TFE3融合遺伝子を有することが特徴的であり、遺伝子異常による発がん機序が想定されることを踏まえると、ASPSの腫瘍生物学的背景に民族差が存在することは考えにくいこと

### 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、切除不能な ASPS 患者に対する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<sup>20)</sup>であると判断した。また、機構は本薬投与にあたっては、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、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、切除不能な ASPS 患者において本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、NCI 試験及び ALBERT 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。

NCI 試験及び ALBERT 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

	例数（%）	
	NCI 試験 49 例	ALBERT 試験 20 例
全有害事象	49（100）	20（100）
Grade 3 以上の有害事象	27（55.1）	6（30.0）
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	20（40.8）	3（15.0）
投与中止に至った有害事象	2（4.1）	3（15.0）
休薬に至った有害事象	15（30.6）	4（20.0）

また、申請者は、切除不能な ASPS 患者と、既承認の効能・効果のうち進行固形癌を対象に本薬単独投与が評価された試験の対象患者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。

下記の試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

- 切除不能な ASPS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NCI 試験）
- 切除不能な ASPS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ALBERT 試験）
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）
- 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）

<sup>20)</sup> 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・脊髄炎、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、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ（「令和 4 年 4 月 13 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」等参照）

表 6 安全性の概要（上記の各試験\*、安全性解析対象）

	例数 (%)			
	NCI 試験 49 例	ALBERT 試験 20 例	IMpower110 試験 286 例	OAK 試験 609 例
全有害事象	49 (100)	20 (100)	258 (90.2)	573 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	27 (55.1)	6 (30.0)	97 (33.9)	237 (38.9)
死亡に至った有害事象	0	0	11 (3.8)	10 (1.6)
重篤な有害事象	20 (40.8)	3 (15.0)	81 (28.3)	194 (31.9)
投与中止に至った有害事象	2 (4.1)	3 (15.0)	18 (6.3)	46 (7.6)
休薬に至った有害事象	15 (30.6)	4 (20.0)	73 (25.5)	151 (24.8)

\* : IMpower110 試験及び OAK 試験における本薬の用法・用量は 1,200 mg Q3W 静脈内投与

IMpower110 試験及び OAK 試験と比較して NCI 試験又は ALBERT 試験において発現割合が高かった有害事象は、表 7 のとおりであった。なお、IMpower110 試験及び OAK 試験と比較して NCI 試験又は ALBERT 試験において発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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。

表 7 IMpower110 試験及び OAK 試験と比較して NCI 試験又は ALBERT 試験において発現割合が高かった有害事象（安全性解析対象）\*

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	NCI 試験 49 例	ALBERT 試験 20 例	IMpower110 試験 286 例	OAK 試験 609 例
全有害事象				
疲労	27 (55.1)	0	37 (12.9)	163 (26.8)
高血糖	26 (53.1)	0	12 (4.2)	18 (3.0)
リンパ球数減少	22 (44.9)	6 (30.0)	0	5 (0.8)
頭痛	21 (42.9)	5 (25.0)	26 (9.1)	57 (9.4)
悪心	21 (42.9)	3 (15.0)	39 (13.6)	108 (17.7)
高血圧	21 (42.9)	0	5 (1.7)	15 (2.5)
貧血	18 (36.7)	5 (25.0)	44 (15.4)	70 (11.5)
嘔吐	18 (36.7)	2 (10.0)	18 (6.3)	74 (12.2)
白血球数減少	15 (30.6)	3 (15.0)	3 (1.0)	5 (0.8)
四肢痛	14 (28.6)	0	10 (3.5)	51 (8.4)
発熱	12 (24.5)	8 (40.0)	39 (13.6)	108 (17.7)
不安	12 (24.5)	0	9 (3.1)	26 (4.3)
Grade 3 以上の有害事象				
高血圧	3 (6.1)	0	2 (0.7)	5 (0.8)
体重増加	3 (6.1)	1 (5.0)	0	1 (0.2)
四肢痛	3 (6.1)	0	2 (0.7)	1 (0.2)
リンパ球数減少	2 (4.1)	3 (15.0)	0	4 (0.7)

\* : 発現割合の差が以下に該当し、かつ NCI 試験又は ALBERT 試験で 2 例以上に認められた事象を記載した。

全有害事象 : 20%以上、Grade 3 以上の有害事象 : 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NCI 試験及び ALBERT 試験において、既承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験と比較して、発現割合が高い有害事象が認められたものの、認められた事象は既承認の効能・効果で認められた事象と同様であり、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、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、切除不能な ASPS 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、ALBERT 試験及び NCI 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。

外国人患者を対象とした NCI 試験と比較して日本人患者を対象とした ALBERT 試験において発現割合が高かった有害事象は、表 8 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が 5%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象、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。

表 8 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象  
(ALBERT 試験及び NCI 試験、安全性解析対象)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 ALBERT 試験 20 例	外国人患者 NCI 試験 49 例
全有害事象*1		
発熱	8 (40.0)	12 (24.5)
血中 CPK 増加	3 (15.0)	1 (2.0)
癌疼痛	2 (10.0)	0
皮膚腫瘍	2 (10.0)	0
膀胱炎	2 (10.0)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
リンパ球数減少	3 (15.0)	2 (4.1)

\*1：発現割合の差が 10%以上の事象を記載した、\*2：発現割合の差が 5%以上かつ日本人患者で 2 例以上に認められた事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALBERT 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差の検討には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、下記の点に加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人の ASPS 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- NCI 試験及び ALBERT 試験において、既承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験と比較して、発現割合が高い有害事象が認められたものの、認められた事象は既承認の効能・効果で認められた事象と同様であったこと (7.R.3.1 参照)
- NCI 試験及び ALBERT 試験において、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象について外国人患者と比較して日本人患者での発現割合が明らかに高い傾向は認められていないこと (表 8)
- 他のがん種において、本薬単独投与が評価された臨床試験が実施されており、安全性に明確な国内外差は認められなかったこと (「令和 4 年 4 月 13 日付け審査報告書 テセントリク点滴静注 1,200 mg」等参照)

### 7.R.3.3 小児患者における安全性について

小児患者における本薬の安全性について、申請者は以下のように説明している。

GO29664 試験における年齢区分別の安全性の概要は表 9 のとおりであり、年齢区分別で本薬の安全性に明確な差異は認められず、NCI 試験及び ALBERT 試験における安全性との比較においても明確な差異は認められなかった。

表9 年齢区分別の安全性の概要 (GO29664 試験、安全性解析対象、2018年4月2日データカットオフ)

	例数 (%)			
	2歳未満 2例	2歳以上12歳未満 29例	12歳以上18歳未満 38例	18歳以上30歳未満 18例
全有害事象	2 (100)	28 (96.6)	37 (97.4)	18 (100)
Grade 3以上の有害事象	1 (50.0)	17 (58.6)	22 (57.9)	11 (61.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (50.0)	10 (34.5)	14 (36.8)	6 (33.3)
投与中止に至った有害事象	1 (50.0)	1 (3.4)	1 (2.6)	0
休薬に至った有害事象	0	3 (10.3)	5 (13.2)	1 (5.6)

2歳未満の2例における本薬の投与期間はそれぞれ 日及び 日であり、当該患者集団における本薬の安全性の評価は困難と考えることから、2歳以上の集団における安全性について、年齢区分別に検討した。

GO29664 試験において、18歳以上30歳未満の集団と比較して、2歳以上12歳未満の集団<sup>21)</sup>又は12歳以上18歳未満の集団のいずれかにおいて発現割合が高かった有害事象は、表10のとおりであった。18歳以上30歳未満の集団と比較して、2歳以上12歳未満の集団又は12歳以上18歳未満の集団のいずれかにおいて10%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は認められなかった。

<sup>21)</sup> 年齢分布は、 歳：2例、 歳：1例、 歳：4例、 歳：4例、 歳：1例、 歳：4例、 歳：1例、1 歳：4例、1 歳：8例であった。

表 10 18 歳以上の集団と比較して、2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 18 歳未満の集団で発現割合が高かった有害事象 (GO29664 試験、安全性解析対象、2018 年 4 月 2 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)		
	2 歳以上 12 歳未満 29 例	12 歳以上 18 歳未満 38 例	18 歳以上 18 例
<b>全有害事象*1</b>			
嘔吐	7 (24.1)	12 (31.6)	2 (11.1)
食欲減退	9 (31.0)	6 (15.8)	2 (11.1)
四肢痛	5 (17.2)	5 (13.2)	1 (5.6)
疼痛	5 (17.2)	2 (5.3)	0
医療機器関連感染	4 (13.8)	2 (5.3)	0
咽頭炎	2 (6.9)	4 (10.5)	0
<b>Grade 3 以上の有害事象*2</b>			
貧血	8 (27.6)	6 (15.8)	4 (22.2)
医療機器関連感染	3 (10.3)	2 (5.3)	0
好中球数減少	3 (10.3)	2 (5.3)	0
白血球数減少	3 (10.3)	2 (5.3)	0
血小板数減少	2 (6.9)	2 (5.3)	0
疼痛	2 (6.9)	2 (5.3)	0
AST 増加	2 (6.9)	0	0
食欲減退	1 (3.4)	2 (5.3)	0
胸水	0	2 (5.3)	0
神経痛	0	2 (5.3)	0
脱水	0	2 (5.3)	0
発熱	0	2 (5.3)	0
便秘	0	2 (5.3)	0
<b>重篤な有害事象*2</b>			
胸水	0	2 (5.3)	0
<b>休業に至った有害事象*2</b>			
肺臓炎	2 (6.9)	0	0
発熱	0	2 (5.3)	0

\*1：発現割合の差が 10%以上の事象を記載した、\*2：発現割合の差が 5%以上の事象を記載した

なお、NCI 試験に組み入れられた 18 歳未満の患者 3 例において、全例で有害事象が認められたものの、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 (7.2.3 参照)。重篤な有害事象は 1/3 例 (疲労) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。NCI 試験に組み入れられた 18 歳未満の患者 3 例において、小児特有の安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NCI 試験及び ALBERT 試験において本薬が投与された 2 歳以上 18 歳未満の患者は 3 例のみであり、当該患者の結果のみに基づき 18 歳未満の患者の安全性を評価することには限界があり、また、GO29664 試験において、18 歳以上の患者と比較して 2 歳以上 18 歳未満の患者で発現割合が高い事象については本薬投与時に注意する必要があるものの、下記の点に加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により投与されることを考慮すると、2 歳以上 18 歳未満の患者においても本薬は忍容可能と判断した。なお、2 歳未満の患者における本薬の安全性は評価困難との申請者の説明を了承した。

- 進行悪性腫瘍患者を対象とした GO29664 試験において 18 歳未満の患者における安全性の情報が得られおり、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象について、18 歳以上の患者と比較して 2 歳以上 18 歳未満の患者での発現割合が明らかに高い傾向は認められていないこと (表 9)

- GO29664 試験において 18 歳以上の患者と比較して 2 歳以上 18 歳未満の患者のみで認められている疼痛、医療機器関連感染、肺臓炎等の事象はいずれも本薬との因果関係が否定されており、原疾患等の影響が考えられること

#### 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「切除不能な胞巣状軟部肉腫」と設定されていた。

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、本一変申請に係る効能・効果について、申請どおり設定することが適切と判断した。

##### 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、切除不能な ASPS に対する本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（軟部組織肉腫）（v.1.2024）：  
切除不能な ASPS に対する治療として、本薬投与は推奨される。
- ESMO ガイドライン（軟部組織/内臓肉腫）（Ann Oncol 2021; 32: 1348-65）：  
切除不能な ASPS に対する治療として、利用可能な場合、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体が選択肢となる。
- NCI-PDQ（軟部組織肉腫）（2024 年 10 月 11 日版）：  
切除不能な ASPS に対する一次治療として、本薬は選択肢の一つである。

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。

本邦において、ASPS を含む悪性軟部肉腫に係る効能・効果でドキソルビシン、イホスファミド、エリブリン、トラベクテジン、パゾパニブ等が承認されているものの、ASPS 患者に対する標準的治療は確立していないと考えられ（7.R.2.1 参照）、NCI 試験及び ALBERT 試験における本薬の有効性及び安全性の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を考慮すると、本薬は切除不能な ASPS 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。

なお、国内外のガイドラインにおいてパゾパニブが治療選択肢として記載されている（軟部腫瘍診療ガイドライン 2020、NCCN ガイドライン（軟部組織肉腫）（v.1.2024））。（i）パゾパニブの前治療歴のある患者及び（ii）パゾパニブの前治療歴のない患者における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率は、NCI 試験ではそれぞれ（i）27.3%（3/11 例）及び（ii）23.7%（9/38 例）、ALBERT 試験ではそれぞれ（i）8.3%（1/12 例）及び（ii）12.5%（1/8 例）であり、本薬はパゾパニブによる治療歴の有無にかかわらず同様の有効性が認められている。また、パゾパニブは高血圧、出血等のために治療継続が困難となる場合もあることから、本薬とパゾパニブとの使い分けについては、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮した上で、担当医師の判断により選択されるものとする。

以上より、本薬の効能・効果を「切除不能な胞巣状軟部肉腫」と設定した。

なお、NCI 試験において Ventana Medical Systems 社の「VENTANA PD-L1 (SP-142)抗体」を用いて腫瘍組織の PD-L1 発現状況を探索的に評価したものの、最初に評価された 12 例において腫瘍細胞及び免疫

細胞のいずれにおいても PD-L1 発現陰性と判定された<sup>22)</sup>ことから、以降の患者において PD-L1 発現状況は評価されなかった。一方、情報は限られているものの、「VENTANA PD-L1 (SP-142)抗体」以外の PD-L1 の発現状況の評価する抗体を用いた臨床試験において、ASPS 患者に対する抗 PD-1 抗体薬の有効性と PD-L1 発現状況との間に明らかな関連は認められなかったことが報告されている (Clin Cancer Res 2020; 26: 6445-52 等)。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 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、「通常、18 歳以上の患者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。通常、2 歳以上 18 歳未満の患者にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）（最大 1,200 mg）を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では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・中止等の目安（現行の内容と同一）

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定した上で、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。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）（最大 1,200 mg）を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定することが適切と判断した。

- 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・中止等の目安（現行の内容と同一）

##### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

18 歳以上の患者に対する本薬の用法・用量について、下記の試験成績等を基に 18 歳以上の患者に対する用法・用量を設定した NCI 試験及び ALBERT 試験において切除不能な ASPS 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、NCI 試験及び ALBERT 試験に基づき設定することが適切と考える。

- 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 静脈内投与時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）

18 歳未満の患者に対する本薬の用法・用量について、NCI 試験及び ALBERT 試験における設定根拠は下記のとおりである。

<sup>22)</sup> 腫瘍細胞における発現割合は 12 例全例で 0%、免疫細胞における発現割合は 10 例で 0%、2 例で 0.5%であった。なお、Ventana Medical Systems 社は、NCI 試験で用いられた「VENTANA PD-L1 (SP-142)抗体」は最適なものではなかったとしている (N Engl J Med 2023; 389: 911-21)。

- NCI 試験について、30 歳未満の進行悪性腫瘍患者を対象とした GO29664 試験において 2 歳以上 18 歳未満の患者における本薬 15 mg/kg Q3W 静脈内投与時の忍容性が確認されていたことを踏まえ、2 歳以上の患者を対象とし、18 歳未満の患者における本薬の用法・用量を 15 mg/kg（最大 1,200 mg）Q3W 静脈内投与と設定した。
- ALBERT 試験について、開始時点で本邦において本薬は成人患者に対してのみ承認されていたこと、ASPS 患者の好発年齢は 15～35 歳と報告されていたこと（JAMA Oncol 2019; 5: 254-60）から、対象年齢を 16 歳以上とし、用法・用量は NCI 試験と同一の設定とした。

結果として、ALBERT 試験において 18 歳未満の患者は登録されず、NCI 試験に登録された 18 歳未満の患者は 3 例（1 歳、1 歳及び 1 歳）であり、12 歳未満の患者は登録されなかった。しかしながら、全国骨・軟部腫瘍登録（日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会/国立がん研究センター）データにおける 2006 年から 2021 年に登録された本邦の ASPS 患者 244 人の年齢分布は表 11 のとおりであり、本邦において小児 ASPS 患者が一定数存在し、12 歳未満の ASPS 患者も少数ながらも認められること、ASPS に対する治療選択肢は限られていることから、NCI 試験及び ALBERT 試験に登録されなかった 12 歳未満の年齢層も含め小児患者において新たな治療選択肢が望まれていると考える。

表 11 本邦における ASPS 患者の年齢分布（全国骨・軟部腫瘍登録、2006～2021 年登録例）

例数								
0～4 歳	5～9 歳	10～14 歳	15～19 歳	20～24 歳	25～29 歳	30～34 歳	35～39 歳	40 歳以上
1	6	16	17	45	45	47	23	44

小児の ASPS 患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、上記の医療ニーズに加えて、下記の点等を踏まえると、小児 ASPS 患者に対する本薬の投与は推奨でき、2 歳以上の小児患者に対する用法・用量は、1 回 15 mg/kg（体重）（最大 1,200 mg）を 60 分かけて Q3W で点滴静注と設定することが適切と考える。なお、2 歳未満の患者における本薬の PK は評価困難であり（6.1.3 参照）、また、国内外において 2 歳未満の ASPS 患者に対する本薬投与に関する情報は得られていないこと等から、2 歳未満の ASPS 患者に対する推奨用法・用量を設定することは困難と考える。

- 以下の点を踏まえると、ASPS の疾患特性は小児患者と成人患者で類似していると考えること
  - ASPS の好発部位、主な転移臓器、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤に対する反応性等について、小児患者と成人患者の間で明確な差異はないことが報告されていること（Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 1826-32）
  - ASPS に認められる *ASPS-CRI-TFE3* 融合遺伝子は、年齢を問わず ASPS に特徴的であることが報告されていること（Pediatr Blood Cancer 2018; 65: e26953）
- 国内外の診療ガイドラインにおける ASPS の診療体系は小児と成人で同様であること（軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 等）
- NCI 試験及び ALBERT 試験の結果に基づき ASPS 患者に対する本薬の臨床的有用性は示されたと考えること
- PPK 解析の結果、2 歳以上 18 歳未満の患者に本薬 15 mg/kg（最大 1,200 mg）を Q3W で静脈内投与したときの曝露量が、18 歳以上の患者に本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与したときの曝露量と明確に異なる可能性は低いと考えられたこと（6.1.3 参照）

- GO29664 試験において、本薬 1,200 mg を Q3W で静脈内投与した 18 歳以上の患者と本薬 15 mg/kg (最大 1,200 mg) を Q3W で静脈内投与した 2 歳以上 18 歳未満の患者の間で明確な安全性プロファイルの差異は認められなかったこと (7.R.3.3 参照)
- NCI 試験に登録された 18 歳未満の患者 3 例 (1 歳、1 歳及び 1 歳各 1 例) において奏効例が認められ (最良総合効果はそれぞれ PR、SD 及び SD)、奏効が認められた 1 例の奏効持続期間は 9.9 カ月 (打切り、治療継続中) であった。また、当該 3 例の患者で安全性上の小児特有の懸念は認められなかったこと (7.R.3.3 参照)
- 海外製造販売後において 1 歳の ASPS 患者 1 例に対して本薬 (用法・用量は不明) が投与された際に Grade 3 以上の有害事象は報告されていないこと (最良総合効果は SD)
- 国内において実施中の小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養 (NCCH2220、PARTNER 試験) において、 歳及び 1 歳の ASPS 患者に対して本薬 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与したときの予備的な結果<sup>23)</sup> において、Grade 3 以上又は重篤な有害事象は報告されていないこと。なお、最良総合効果はいずれも SD<sup>24)</sup> であった。

以上より、本薬の申請用法・用量を「通常、18 歳以上の患者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。通常、2 歳以上 18 歳未満の患者にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 15 mg/kg (体重) (最大 1200 mg) を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」と設定した。

また、切除不能な ASPS 患者に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

加えて、NCI 試験及び ALBERT 試験における有害事象発現時の本薬の休薬・中止等の基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、切除不能な ASPS 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請における用法・用量に関連する注意の項の副作用発現時における本薬の休薬・中止等の目安については 2 歳以上の小児患者も含め、既承認の効能・効果に対する内容と同一の設定とする。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

18 歳以上の患者に対する用法・用量、他の抗悪性腫瘍剤との併用及び本薬の休薬・中止等の目安について、申請者の説明を概ね了承した。また、本薬の投与対象に 2 歳以上の小児を含めること及び 2 歳以上の小児患者に対する用法・用量に関する申請者の説明について一定の理解は可能である。ただし、他の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の記載を考慮し、NCI 試験及び ALBERT 試験での設定内容を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、申請用法・用量における「18 歳以上の患者」は「成人」、「2 歳以上 18 歳未満の患者」は「2 歳以上の小児」とすることが適切と考える。

以上より、用法・用量は、「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。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) と

<sup>23)</sup> 20 年 月 日時点で本薬の用量及び投与回数は、それぞれ 410~450 mg で 10 回及び 640 mg で 6 回であった。

<sup>24)</sup> 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率はそれぞれ -16.5% 及び 0% であった。

して1回15 mg/kg（体重）（最大1200 mg）を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。」と設定することが適切と判断した。

### 7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMPが公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係るRMP（案）について、現在公表されているRMP<sup>25)</sup>における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項から変更する必要はないと判断した（表12）。

表12 RMP（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"> <li>• ILD</li> <li>• 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> <li>• 大腸炎・重度の下痢</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 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）</li> <li>• 脳炎・髄膜炎・脊髄炎</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）</li> <li>• 筋炎・横紋筋融解症</li> <li>• 心筋炎</li> <li>• 血球貪食症候群</li> <li>• Infusion reaction</li> <li>• 発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 溶血性貧血</li> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>• 心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ</li> <li>• 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）〔発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）を除く〕</li> <li>• 化学療法併用時の感染症</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 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</li> </ul>	<p>該当なし</p>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

### 7.R.7 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及び有効性の検討課題はなく、現時点では、ASPS患者に対する本薬投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした製造販売後調査等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。

- NCI試験及びALBERT試験の結果に基づく切除不能なASPS患者における本薬投与時の安全性プロファイルは、本薬単独投与を評価された既承認の効能・効果の患者における本薬投与時の安全性プロファイルと同様の傾向であり、新たな安全性の懸念は認められていないと考えること（7.R.3.1参照）
- 本薬について、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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、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

<sup>25)</sup> 「テセントリク点滴静注840 mg、テセントリク点滴静注1200 mgに係るRMP（2024年11月19日提出）」

- NCI 試験及び ALBERT 試験の結果から、切除不能な ASPS 患者に対する本薬の有効性は期待でき、安全性は忍容可能と考えること (7.R.2 及び 7.R.3.2 参照)
- 小児の ASPS 患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、NCI 試験及び GO29664 試験の結果等に基づき、2 歳以上の ASPS 患者に対する本薬の投与は推奨できると考えること (7.R.5.2 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項における検討結果並びに切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の使用成績調査において新たな安全性上の懸念は認められていないこと等を踏まえると、現時点において、ASPS 患者に対する本薬投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと考える。したがって、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため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 国内第Ⅱ相試験 (ALBERT 試験)

有害事象は 20/20 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 16/20 例 (80.0%) に認められた。20%以上に認められた有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	6 (30.0)
臨床検査		
リンパ球数減少	6 (30.0)	3 (15.0)
AST 増加	5 (25.0)	0
ALT 増加	4 (20.0)	0
好中球数減少	4 (20.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	8 (40.0)	1 (5.0)
神経系障害		
頭痛	5 (25.0)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	5 (25.0)	1 (5.0)

重篤な有害事象は 3/20 例 (15.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	20 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	3 (15.0)	2 (10.0)
肝機能異常	1 (5.0)	1 (5.0)
癌疼痛	1 (5.0)	0
甲状腺炎	1 (5.0)	1 (5.0)
耳下腺炎	1 (5.0)	1 (5.0)
心不全	1 (5.0)	0

投与中止に至った有害事象は 3/20 例 (15.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象はバセドウ病、悪心及び肺臓炎各 1 例 (5.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2 海外第 I 相試験 (GO29664 試験)

有害事象は 2 歳未満の 2/2 例 (100%)、2 歳以上 12 歳未満の 28/29 例 (96.6%)、12 歳以上 18 歳未満の 37/38 例 (97.4%)、18 歳以上の 18/18 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 2 歳未満の 0/2 例 (0%)、2 歳以上 12 歳未満の 21/29 例 (72.4%)、12 歳以上 18 歳未満の 19/38 例 (50.0%)、18 歳以上の 17/18 例 (94.4%) に認められた。いずれかの集団で発現割合が 15% 以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの集団で発現割合が 15%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)							
	2 歳未満 2 例		2 歳以上 12 歳未満 29 例		12 歳以上 18 歳未満 38 例		18 歳以上 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2 (100)	1 (50.0)	28 (96.6)	17 (58.6)	37 (97.4)	22 (57.9)	18 (100)	11 (61.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	0	0	11 (37.9)	0	18 (47.4)	2 (5.3)	7 (38.9)	0
疲労	0	0	10 (34.5)	0	11 (28.9)	1 (2.6)	10 (55.6)	0
疼痛	0	0	5 (17.2)	2 (6.9)	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0
胸痛	0	0	1 (3.4)	0	5 (13.2)	1 (2.6)	3 (16.7)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (5.6)
胃腸障害								
下痢	0	0	9 (31.0)	0	6 (15.8)	0	4 (22.2)	0
便秘	0	0	8 (27.6)	0	9 (23.7)	2 (5.3)	12 (66.7)	0
嘔吐	0	0	7 (24.1)	0	12 (31.6)	2 (5.3)	2 (11.1)	1 (5.6)
悪心	0	0	5 (17.2)	0	7 (18.4)	1 (2.6)	3 (16.7)	0
腹痛	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)	6 (15.8)	0	6 (33.3)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害								
咳嗽	1 (50.0)	0	7 (24.1)	0	10 (26.3)	0	4 (22.2)	1 (5.6)
臨床検査								
白血球数減少	0	0	5 (17.2)	3 (10.3)	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (11.1)	0
リンパ球数減少	0	0	4 (13.8)	3 (10.3)	4 (10.5)	2 (5.3)	3 (16.7)	2 (11.1)
ALT 増加	0	0	4 (13.8)	2 (6.9)	3 (7.9)	1 (2.6)	3 (16.7)	1 (5.6)
体重減少	0	0	3 (10.3)	0	2 (5.3)	0	3 (16.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (2.6)	0	3 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害								
四肢痛	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)	5 (13.2)	1 (2.6)	1 (5.6)	0
関節痛	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)	2 (5.3)	0	2 (11.1)	0
背部痛	0	0	4 (13.8)	0	3 (7.9)	0	4 (22.2)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (50.0)	0	9 (31.0)	1 (3.4)	6 (15.8)	2 (5.3)	2 (11.1)	0
低カリウム血症	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (16.7)	1 (5.6)
低ナトリウム血症	0	0	1 (3.4)	0	4 (10.5)	1 (2.6)	3 (16.7)	2 (11.1)
血液およびリンパ系障害								
貧血	1 (50.0)	1 (50.0)	10 (34.5)	8 (27.6)	9 (23.7)	6 (15.8)	5 (27.8)	4 (22.2)
神経系障害								
頭痛	0	0	6 (20.7)	1 (3.4)	6 (15.8)	0	6 (33.3)	0
心臓障害								
頻脈	0	0	1 (3.4)	0	5 (13.2)	0	3 (16.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)								
腫瘍疼痛	0	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (16.7)	1 (5.6)

重篤な有害事象は 2 歳未満の 1/2 例 (50.0%)、2 歳以上 12 歳未満の 10/29 例 (34.5%)、12 歳以上 18 歳未満の 14/38 例 (36.8%)、18 歳以上の 6/18 例 (33.3%) に認められた。各集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、12 歳以上 18 歳未満で発熱 3 例 (7.9%)、胸水 2 例 (5.3%) であり、そのうち、発熱及び胸水各 1 例は本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 2 歳未満の 1/2 例 (50.0%)、2 歳以上 12 歳未満の 1/29 例 (3.4%)、12 歳以上 18 歳未満の 1/38 例 (2.6%)、18 歳以上の 0/18 例に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、2 歳未満で肺感染 1 例 (50.0%)、2 歳以上 12 歳未満でファンコニー症候群及び糖尿病性ケトアシドーシス各 1 例 (3.4%) (同一症例)、12 歳以上 18 歳未満でトランスアミナーゼ上昇 1 例 (2.6%) であり、そのうち、2 歳以上 12 歳未満のファンコニー症候群及び糖尿病性ケトアシドーシス各 1 例 (同一症例)、12 歳以上 18 歳未満のトランスアミナーゼ上昇 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.3 海外第Ⅱ相試験 (NCI 試験)

有害事象は 12 歳以上 18 歳未満の 3/3 例 (100%)、18 歳以上の 46/46 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 12 歳以上 18 歳未満の 3/3 例 (100%)、18 歳以上の 44/46 例 (95.7%) に認められた。いずれかの集団で 2 例以上に認められ、かつ発現割合が 30%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの集団で 2 例以上かつ発現割合が 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	12 歳以上 18 歳未満 3 例		18 歳以上 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	46 (100)	27 (58.7)
臨床検査				
リンパ球数減少	1 (33.3)	0	21 (45.7)	2 (4.3)
白血球数減少	1 (33.3)	0	14 (30.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (66.7)	0	9 (19.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	3 (100)	0	24 (52.2)	1 (2.2)
インフルエンザ様疾患	2 (66.7)	0	7 (15.2)	0
非心臓性胸痛	2 (66.7)	0	4 (8.7)	0
胃腸障害				
悪心	2 (66.7)	0	19 (41.3)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	17 (37.0)	0
便秘	2 (66.7)	0	14 (30.4)	0
腹痛	3 (100)	0	7 (15.2)	0
代謝および栄養障害				
高血糖	3 (100)	0	23 (50.0)	2 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (33.3)	0	19 (41.3)	0
呼吸困難	1 (33.3)	0	15 (32.6)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	2 (66.7)	0	6 (13.0)	0
神経系障害				
頭痛	2 (66.7)	0	19 (41.3)	2 (4.3)
血管障害				
高血圧	0	0	21 (45.7)	3 (6.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (33.3)	0	17 (37.0)	2 (4.3)

重篤な有害事象は 12 歳以上 18 歳未満の 1/3 例 (33.3%)、18 歳以上の 19/46 例 (41.3%) に認められた。各集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、18 歳以上で四肢痛、肺炎及び肺出血各 2 例 (4.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は 12 歳以上 18 歳未満の 0/3 例、18 歳以上の 2/46 例 (4.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、骨折、腫瘍疼痛及び妊娠各 1 例 (重複例あり) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

## 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。

### 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 5.3.5.2-1）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、本品目の切除不能な ASPS に対する有効性は期待でき、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、切除不能な ASPS 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。また機構は、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、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7年1月8日

### 申請品目

[販売名] ①テセントリク点滴静注 840 mg、②同点滴静注 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6年3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、NCI試験では主要評価項目及び解析時点が試験開始後に変更されたこと、ALBERT試験では事前に設定された有効性の判断基準を達成していないこと等から、NCI試験及びALBERT試験を主要な臨床試験とした切除不能なASPS患者における本薬の有効性評価には限界があるものの、以下の点等を踏まえると、切除不能なASPS患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- NCI試験における変更前後の主要評価項目の解析結果及び症例数集積に伴う奏効率の推移を踏まえると、NCI試験における試験計画の変更が有効性の結果解釈に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明に一定の理解は可能であること
- ASPSが自然退縮することは稀であり、NCI試験において得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- ALBERT試験において事前に設定された有効性の判断基準を達成しなかった理由は不明であるものの、当該試験でも奏効が認められた患者が存在したことに加え、下記の点等を考慮すると、日本人のASPS患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
  - 本薬の既承認の効能・効果に係る審査において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと
  - ASPSは*ASPS-CRI-TFE3*融合遺伝子を有することが特徴的であり、遺伝子異常による発がん機序が想定されることを踏まえると、ASPSの腫瘍生物学的背景に民族差が存在することは考えにくいこと

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。

## 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、切除不能なASPS患者に対する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された事象<sup>26)</sup>であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、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・経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、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、本一変申請に係る効能・効果を「切除不能な胞巣状軟部肉腫」と設定することが適切と判断した。

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。

## 1.4 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において以下の内容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。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）（最大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・中止等の目安

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。

<sup>26)</sup> 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・脊髄炎、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、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ（「令和4年4月13日付け審査報告書 テセントリク点滴静注1,200mg」等参照）

## 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 17 RMP（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"> <li>• ILD</li> <li>• 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> <li>• 大腸炎・重度の下痢</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 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）</li> <li>• 脳炎・髄膜炎・脊髄炎</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）</li> <li>• 筋炎・横紋筋融解症</li> <li>• 心筋炎</li> <li>• 血球貪食症候群</li> <li>• Infusion reaction</li> <li>• 発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 溶血性貧血</li> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>• 心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ</li> <li>• 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）〔発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）併用時）を除く〕</li> <li>• 化学療法併用時の感染症</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 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</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

本一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、ASPS 患者における本剤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等を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により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、現時点における本薬の RMP（案）について、表 18 に示す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 18 RMP (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"> <li>• 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) ]</li> <li>• 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]</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u></li> <li>• <u>患者向け資材の作成及び提供</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果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、本一変申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本一変申請に係る効能・効果及び用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

- ① ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫
- ② ○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  
○切除不能な胞巣状軟部肉腫

[用法・用量] (下線部追加)

- ① 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  
パクリタキセル (アルブミン懸濁型) との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 840 mg を60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。  
切除不能な胞巣状軟部肉腫  
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。通常、2歳以上の小児にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 15 mg/kg (体重) (最大 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。
- ② 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。

#### 切除不能な胞巣状軟部肉腫

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。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）（最大 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]

〈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、「17.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、「17.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、「17.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、「17.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〉

6. 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、「17.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〉

7. 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。
8. 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、「17.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〉

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

[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。
肝機能障害(切除不能な肝細胞癌の場合)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	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"> <li>• <u>Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の 2 倍超に増加した場合</u></li> <li>• Grade 2 又は 3 の膵炎</li> </ul>	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 以上の高血糖空腹時血糖値が 250 mg/dL 超	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。

副作用	程度	処置
	<ul style="list-style-type: none"> <li>症候性の甲状腺機能低下症</li> <li>症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症</li> </ul>	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"> <li>Grade 2 又は 3 の下垂体炎</li> <li>Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症</li> </ul>	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"> <li>Grade 4 又は再発性の下垂体炎</li> <li>Grade 4 又は再発性の下垂体機能低下症</li> </ul>	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	<u>Grade 2 の場合血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5 倍超かつ 3 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。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>Grade 3 以上の場合血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超に増加した場合</u>	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	本剤を中止する。
血球貪食症候群	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) v5.0 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「17. 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、切除不能な胞巣状軟部肉腫〉

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「17. 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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASPS	alveolar soft part sarcoma	胞巣状軟部肉腫
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
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人（AYA 世代）
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C <sub>min</sub>	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up5	
ETP	etoposide	エトポシド
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価機関
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（軟部組織肉腫）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	進行
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
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	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画

略語	英語	日本語
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
V <sub>1</sub>	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V <sub>2</sub>	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
軟部腫瘍診療ガイドライン 2020		軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第3版 日本整形外科学会編
ALBERT 試験		NCCH1907/MK008 試験
IMbrave150 試験		YO40245 試験
IMmotion151 試験		WO29637 試験
IMpower010 試験		GO29527 試験
IMpower110 試験		GO29431 試験
IMpower150 試験		GO29436 試験
IMvigor211 試験		GO29294 試験
NCI 試験		ML39345 試験
OAK 試験		GO28915 試験
ドキシソルビシン		ドキシソルビシン塩酸塩
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
本薬		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/BV		本薬及び BV 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 投与		本薬及び nab-PTX の併用