薬生薬審発 0822 第１号
令 和 元 年 ８ 月 22 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（小細胞肺癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）について、小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（平成 30 年 12 月 21 日付け薬生薬審発 1221 第９号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の使用上の注意が改められたこと等に伴い、当該留意事項を、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

別紙

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

| 新 | | 旧 | |
|---|---|---|---|
| 該当ページ | （下線部追記） | 該当ページ | （取消線部削除） |
| ４ページ | テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」という。）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。<br>CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。 | ４ページ | テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。<br>CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下、「PD-1」）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ５ページ | ① 国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/$m^2$ を３週間間隔で点滴静注した。<br>最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。<br>*：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」という。）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」という。）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。 | ５ページ | ① 国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/$m^2$ を３週間間隔で点滴静注した。<br>最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。<br>*：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ８ページ | ① 国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体において PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」という。）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。 | ８ページ | ① 国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体において PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。 |
| 14 ページ | ① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年７月１日時点：436 施設）<br>(2) 特定機能病院（平成 31 年４月１日時点：86 施設）<br>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）<br>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年７月１日時点：2531 施設） | 14 ページ | ① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（~~平成 30~~ 年 ~~4~~ 月１日時点：~~437~~ 施設）<br>(2) 特定機能病院（平成 ~~29~~ 年 ~~6~~ 月１日時点：~~85~~ 施設）<br>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）<br>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 ~~28~~ 年７月１日時点：~~2540~~ 施設） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成29年７月１日時点：1287施設） | | (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成~~28~~年７月１日時点：~~1290~~施設） |
| 15ページ | ③-３ 副作用の診断や対応に関して<br>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、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）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。 | 15ページ | ③-３ 副作用の診断や対応に関して<br>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症~~（カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与時）~~等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。 |
| 18ページ | ６．投与に際して留意すべき事項<br>（①～③　略）<br>④主な副作用のマネジメントについて<br>• 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼 | 18ページ | ６．投与に際して留意すべき事項<br>（①～③　略）<br>④主な副作用のマネジメントについて<br>• 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。<br>• 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。<br>• 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。<br>• 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。<br>（略） | | 吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。<br>• 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。<br>• 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に~~甲状腺機能検査~~（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。<br>（略） |

別添

# 最適使用推進ガイドライン

## アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～小細胞肺癌～

令和元年８月

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴，作用機序　P4
3. 臨床成績　P5
4. 施設について　P7
5. 投与対象となる患者　P9
6. 投与に際して留意すべき事項　P10

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品： | テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果： | 進展型小細胞肺癌 |
| 対象となる用法及び用量： | 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 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。 |
| 製造販売業者： | 中外製薬株式会社 |

（参考）

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m$^2$（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

エトポシドの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：エトポシドとして、1 日量 60～100 mg/$m^2$（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3．臨床成績」の項（P5～）参照

**2. 本剤の特徴、作用機序**

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」という。）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、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。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

## 3. 臨床成績

進展型小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（IMpower133 試験）

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[*1]403 例（日本人 42 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg、カルボプラチン及びエトポシドの併用投与（本剤群、201 例）の有効性及び安全性をプラセボ、カルボプラチン及びエトポシドの併用投与（プラセボ群、202 例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相試験を実施した[*2]。

中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.701［0.541, 0.909］、P = 0.0069［層別 log-rank 検定］、有意水準両側 0.0193）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 12.3［10.8, 15.9］カ月、プラセボ群で 10.3［9.3, 11.3］カ月であった（図 1）。

*1：進展型の基準は Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system for SCLC に基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

*2：本剤 1200 mg（又はプラセボ）及びカルボプラチン AUC 5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100 mg/m$^2$ を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg（又はプラセボ）を 3 週間間隔で投与した。

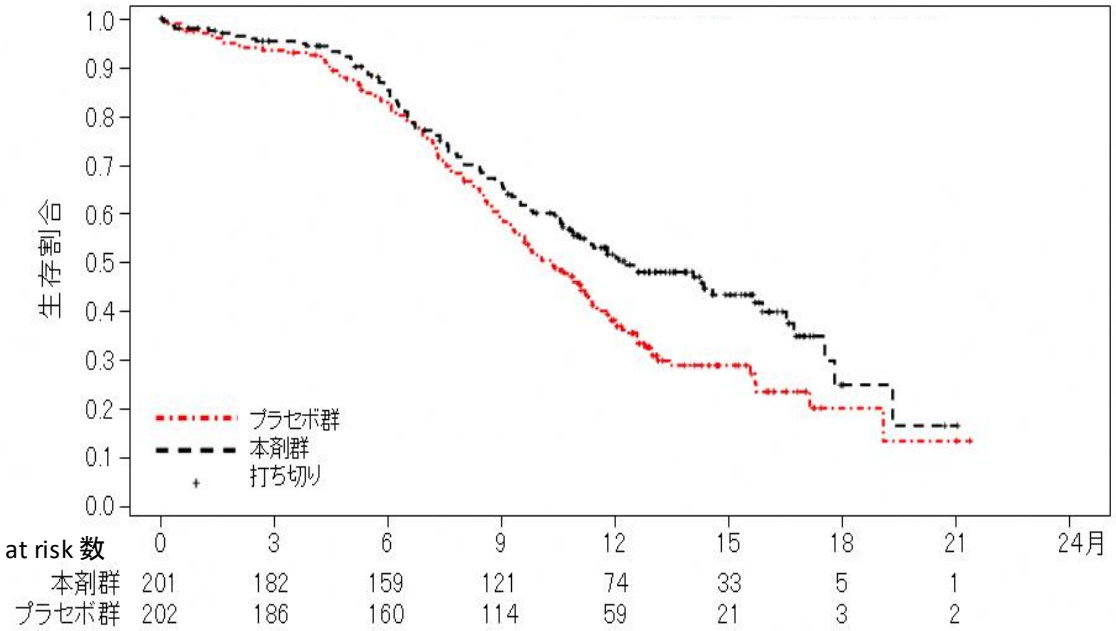


**図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower133 試験）（全患者集団）**

【安全性】

① 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（IMpower133 試験）

有害事象は本剤群の 198/198 例（100.0%）、プラセボ群の 189/196 例（96.4%）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剤群 188/198 例（94.9%）、プラセボ群 181/196 例（92.3%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 1 のとおりであった。

**表 1　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象**
**（IMpower133 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.21.0） | 本剤群（198 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 本剤との因果関係が否定できない全有害事象 | 128 (64.6) | 51 (25.8) | 1(0.5) |
| 胃腸障害 | 37 (18.7) | 5 (2.5) | 0 |
| 悪心 | 18 (9.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 12 (6.1) | 4 (2.0) | 0 |
| 便秘 | 12 (6.1) | 1 (0.5) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 26 (13.1) | 14 ( 7.1) | 0 |
| 貧血 | 17 (8.6) | 5 (2.5) | 0 |
| 好中球減少症 | 13 (6.6) | 11 (5.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24 (12.1) | 2 (1.0) | 0 |
| 疲労 | 24 (12.1) | 2 (1.0) | 0 |
| 内分泌障害 | 23 (11.6) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 18 (9.1) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 10 (5.1) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 22 (11.1) | 1 (0.5) | 0 |
| 食欲減退 | 22 (11.1) | 1 (0.5) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 22 (11.1) | 0 | 0 |
| 発疹 | 12 (6.1) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 11 (5.6) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 16 (8.1) | 9 (4.5) | 0 |
| 血小板数減少 | 11 (5.6) | 2 (1.0) | 0 |
| 好中球数減少 | 10 (5.1) | 8 (4.0) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (5.1) | 4 (2.0) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 10 (5.1) | 4 (2.0) | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.5%）、肝機能障害 5 例（2.5%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（3.0%）、膵炎 1 例（0.5%）、甲状腺機能障害 26 例（13.1%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）9 例（4.5%）、infusion reaction 11 例（5.6%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）3 例（1.5%）、重度の皮膚障害 6 例（3.0%）及び好中球減少・発熱性好中球減少症 24 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、副腎機能障害、下垂体機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

**4. 施設について**

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 31 年 7 月 1 日時点 : 436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：2531 施設）

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）

**①-2** 肺癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

| | |
|---|---|
| ・ | 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 |
| ・ | 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。 |

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

**③-1 施設体制に関する要件**

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

**③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件**

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

**③-3 副作用の診断や対応に関して**

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、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）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

## 5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者において本剤、カルボプラチン及びエトポシドとの併用投与の有効性が示されている。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

| Score | |
|---|---|
| 0 | 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。<br>例：軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。 |

**6. 投与に際して留意すべき事項**

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 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。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
- 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ IMpower133 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降は 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考

# 最適使用推進ガイドライン

## アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～非小細胞肺癌～

平成３０年４月（令和元年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴，作用機序　P4
3. 臨床成績　P5
4. 施設について　P14
5. 投与対象となる患者　P16
6. 投与に際して留意すべき事項　P18

## 1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品： | テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果： | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| 対象となる用法及び用量： | 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>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）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 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。<br><br>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。 |
| 製造販売業者： | 中外製薬株式会社 |

（参考）

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m$^2$（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210 mg/m$^2$（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

**2. 本剤の特徴、作用機序**

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」という。）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下、「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、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。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

## 3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m$^2$ を 3 週間間隔で点滴静注した。

最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。

*: 上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」という。）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」という。）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

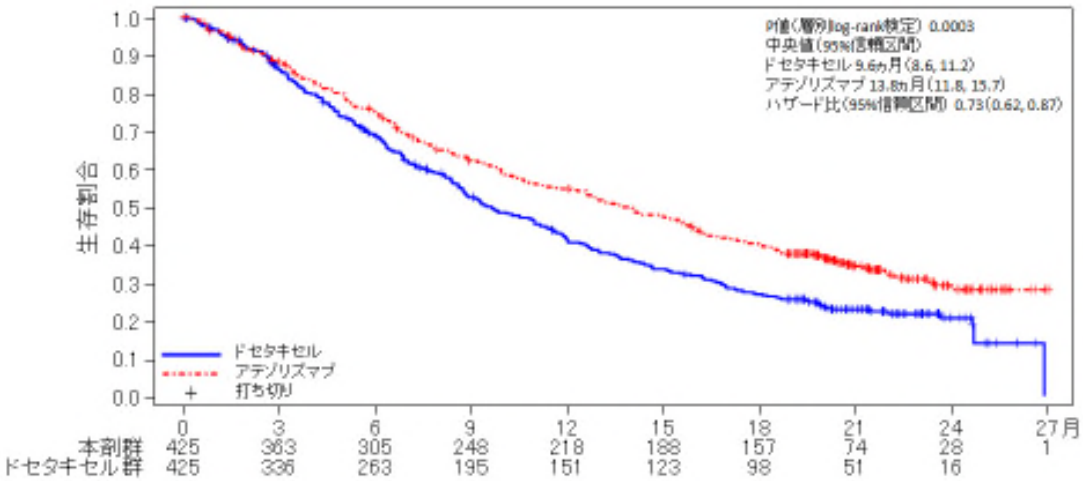


**図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）**

②国際共同第 III 相試験（IMpower150 試験）

化学療法歴のない*1扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A 群、402 例］又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B 群、400 例］）との併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C 群、400 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した*2。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者（157 例）を除く 1,045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である OS の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.780［0.636, 0.956］、P = 0.0164、有意水準両側 0.0184［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.2［17.0, 23.8］カ月、対照群 C 群で 14.7［13.3, 16.9］カ月であった（2018 年 1 月 22 日データカットオフ、図 2）。なお、本薬併用群（A 群 349 例）については、対照群（C 群 337 例）に対する OS の有意な延長は認められなかった。

*1：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

*2：カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200 mg/m$^2$、ベバシズマブ（遺伝子組換え）は 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。

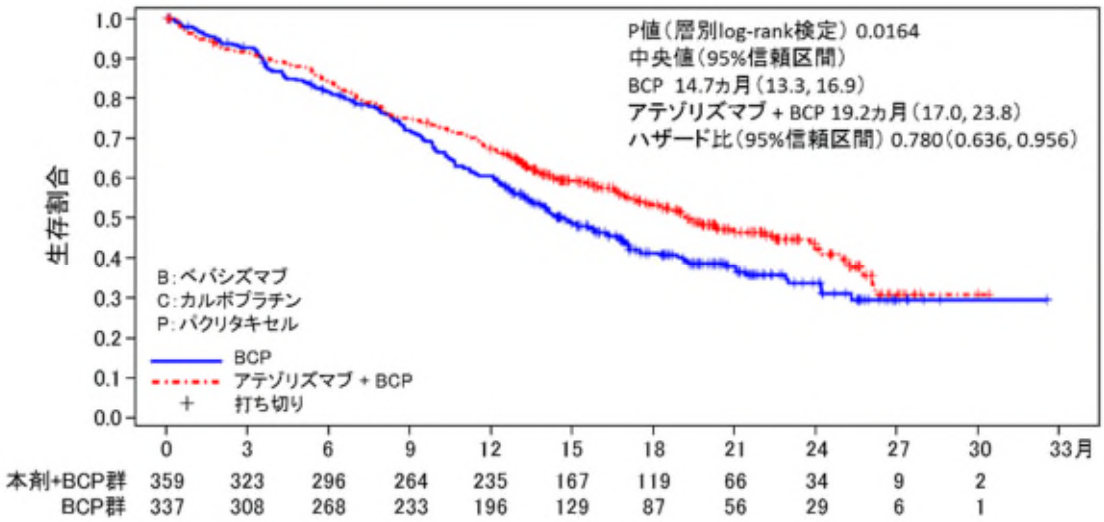


**図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）**

また、日本人患者集団における ITT-WT 集団の OS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.8［14.1,24.2］カ月、対照群 C 群で推定不能［13.2, 推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］: 1.311［0.498, 3.446］であった（図 3）。

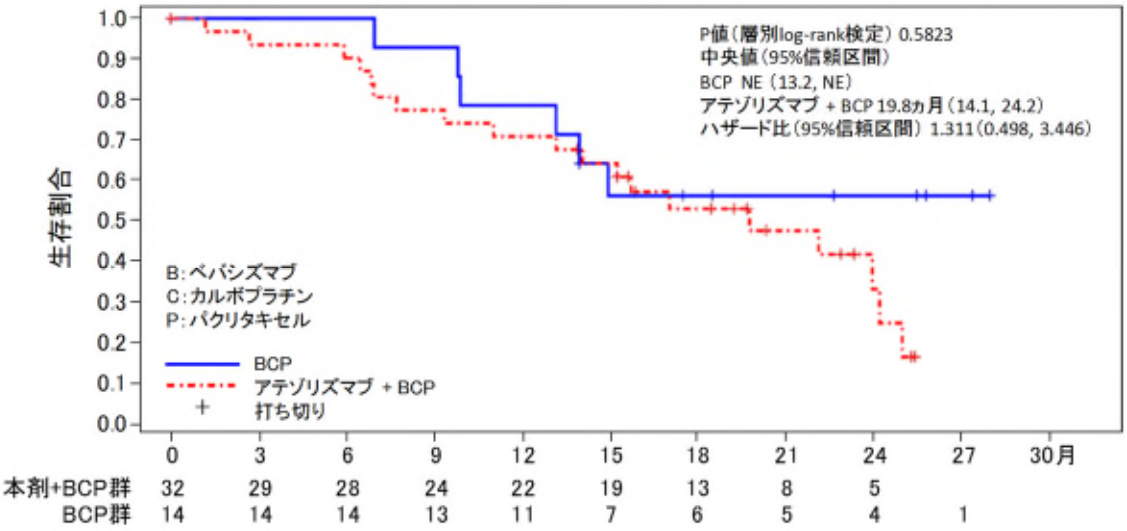


**図 3　日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）**

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」という。）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況の有効性の結果は、表1のとおりであった。
なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

**表 1 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性**
**（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | OS 交互作用の p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 180 | 12.6［9.6, 15.2］ | 0.78［0.61, 1.01］ | 0.8454 |
| | DOC | 199 | 8.9［7.7, 11.5］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 241 | 15.7［12.6, 18.0］ | 0.74［0.58, 0.93］ | |
| | DOC | 222 | 10.3［8.8, 12.0］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 290 | 12.7［10.0, 15.0］ | 0.79［0.64, 0.96］ | 0.4479 |
| | DOC | 284 | 9.2［8.2, 11.1］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 129 | 16.3［13.3, 20.1］ | 0.67［0.49, 0.92］ | |
| | DOC | 136 | 10.8［8.8, 12.7］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 348 | 12.6［10.2, 14.2］ | 0.83［0.69, 1.00］ | 0.0031 |
| | DOC | 356 | 9.8［8.6, 11.8］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 72 | 20.5［17.5, NE］ | 0.43［0.27, 0.69］ | |
| | DOC | 65 | 8.9［5.6, 11.6］ | | |

DOC：ドセタキセル、*：PD-L1 発現（IC 0、IC 1、IC 2、IC 3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰

(注1) TC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
IC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合
OAK 試験、IMpower150 試験で使用した TC0～3、IC0～3 は下表参照

| PD-L1発現の分類基準 | | PD-L1発現レベル |
|---|---|---|
| TC | PD-L1の陽性反応が認められない<br>又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる | TC0 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる | TC1 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる | TC2 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる | TC3 |
| IC | PD-L1の陽性反応が認められない<br>又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%未満に認められる | IC0 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる | IC1 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる | IC2 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる | IC3 |

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 4～5 のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも 1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

**表 2　組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性**
**（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注 1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | OS 交互作用の p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 非扁平上皮癌 | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 140 | 14.0［10.1, 15.9］ | 0.75［0.57, 1.00］ | 0.8364 |
| | DOC | 150 | 11.2［8.6, 13.5］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 171 | 17.6［14.2, 20.4］ | 0.72［0.55, 0.95］ | |
| | DOC | 162 | 11.3［9.3, 13.0］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 221 | 14.1［11.7, 16.3］ | 0.79［0.62, 1.00］ | 0.2447 |
| | DOC | 212 | 11.3［8.9, 13.5］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 89 | 18.7［15.5, NE］ | 0.61［0.42, 0.88］ | |
| | DOC | 99 | 11.3［8.8, 13.0］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 262 | 14.2［12.1, 16.1］ | 0.83［0.67, 1.03］ | 0.0017 |
| | DOC | 265 | 11.9［9.8, 13.9］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 49 | 22.5［18.0, NE］ | 0.35［0.21, 0.61］ | |
| | DOC | 47 | 8.7［4.7, 11.3］ | | |
| 扁平上皮癌 | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 40 | 7.6［4.4, 12.9］ | 0.82［0.51, 1.32］ | 0.7207 |
| | DOC | 49 | 7.1［6.0, 8.6］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 70 | 9.9［7.6, 15.5］ | 0.71［0.48, 1.06］ | |
| | DOC | 60 | 8.7［6.2, 10.9］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 69 | 7.8［6.7, 11.2］ | 0.76［0.52, 1.11］ | 0.9299 |
| | DOC | 72 | 7.3［6.3, 8.6］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 40 | 10.4［7.6, 17.5］ | 0.76［0.45, 1.29］ | |
| | DOC | 37 | 9.7［5.6, 17.2］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 86 | 7.8［6.9, 10.6］ | 0.79［0.57, 1.11］ | 0.4902 |
| | DOC | 91 | 7.5［6.3, 8.7］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 23 | 17.5［7.9, 23.3］ | 0.57［0.27, 1.20］ | |
| | DOC | 18 | 11.6［5.6, 16.5］ | | |

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

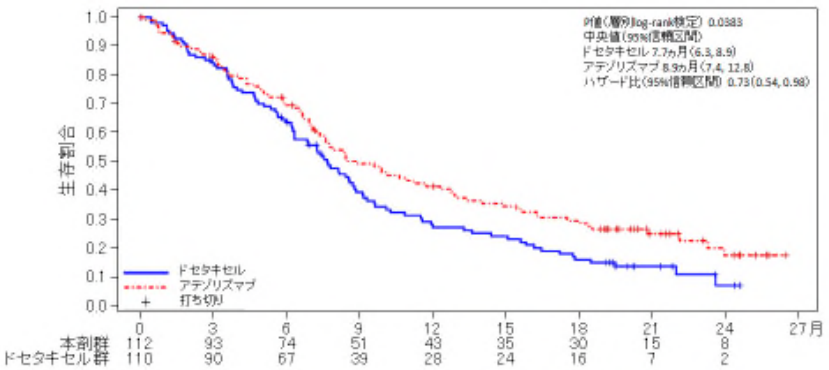


**図 4　扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）**

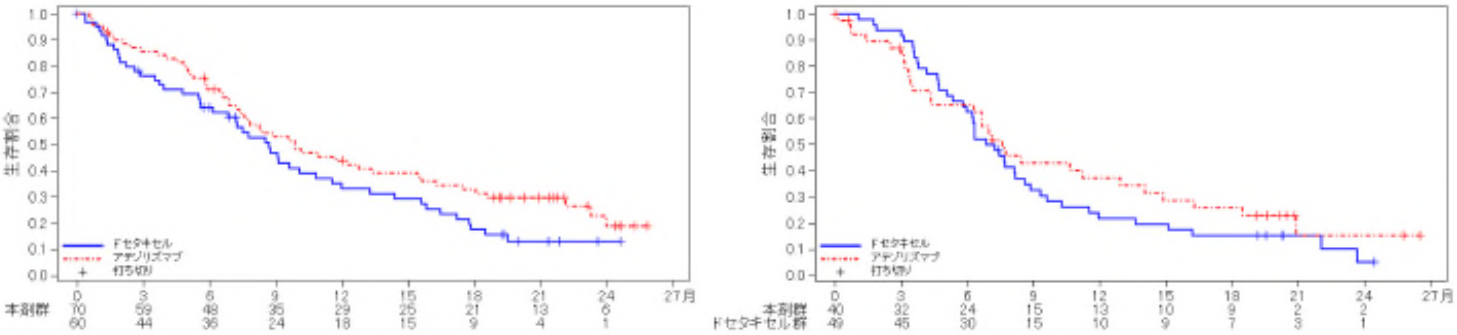


**図 5　扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）**
**（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）**

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150試験）に組み入れられた患者のうち、PD-L1発現率に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況別の有効性の結果は、表3のとおりであった。
なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

**表 3　腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OS、ITT-WT 集団）**
**（IMpower150 試験、2018 年 1 月 22 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | OS 交互作用の P 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| TC 0 かつ IC 0 | B 群 | 167 | 17.1［13.5, 20.4］ | 0.82［0.62, 1.08］ | 0.7283 |
| | C 群 | 172 | 14.1［12.9, 16.3］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | B 群 | 192 | 22.5［18.2, 26.1］ | 0.77［0.58, 1.04］ | |
| | C 群 | 165 | 16.4［11.2, 22.9］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | B 群 | 230 | 19.1［15.8, 23.8］ | 0.77［0.60, 0.99］ | 0.8585 |
| | C 群 | 221 | 14.3［13.3, 16.4］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | B 群 | 129 | 22.2［17.0, 26.1］ | 0.82［0.58, 1.17］ | |
| | C 群 | 116 | 16.7［10.5, 24.2］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | B 群 | 288 | 18.2［16.1, 21.0］ | 0.81［0.65, 1.02］ | 0.4630 |
| | C 群 | 272 | 14.4［13.3, 16.7］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | B 群 | 71 | 25.2［18.7, NE］ | 0.70［0.43, 1.13］ | |
| | C 群 | 65 | 15.0［9.8, NE］ | | |

*：非層別 Cox 回帰

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は本剤群の 573/609 例（94.1%）、ドセタキセル群の 555/578 例（96.0%）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剤群 390/609 例（64.0%）、ドセタキセル群 496/578 例（85.8%）に認められた。発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は表 4 のとおりであった。

**表 4　発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.19.0） | 本剤群（609 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 因果関係が否定できない全有害事象 | 390 (64.0) | 90 (14.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 202 (33.2) | 15 (2.5) | 0 |
| 疲労 | 87 (14.3) | 8 (1.3) | 0 |
| 無力症 | 51 (8.4) | 2 (0.3) | 0 |
| 発熱 | 49 (8.0) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 136 (22.3) | 6 (1.0) | 0 |
| 悪心 | 53 (8.7) | 2 (0.3) | 0 |
| 下痢 | 47 (7.7) | 3 (0.5) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 119 (19.5) | 8 (1.3) | 0 |
| 発疹 | 42(6.9) | 2 (0.3) | 0 |
| そう痒症 | 38 (6.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 86 (14.1) | 9 (1.5) | 0 |
| 食欲減退 | 52 (8.5) | 0 | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例（1.6%）、肝機能障害 43 例（7.1%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 27 例（4.4%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）11 例（1.8%）、脳炎・髄膜炎 5 例（0.8%）、infusion reaction 8 例（1.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（0.8%）及び重度の皮膚障害 9 例（1.5%）が認められた。また、膵炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）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剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 5 のとおりであった。

**表 5　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象**

**（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | B 群（393 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 本剤との因果関係が否定できない全有害事象 | 286 (72.8) | 104 (26.5) | 5 ( 1.3) |
| 胃腸障害 | 141 (35.9) | 25 ( 6.4) | 1 ( 0.3) |
| 下痢 | 65 (16.5) | 10 (2.5) | 0 |
| 悪心 | 53 (13.5) | 8 (2.0) | 0 |
| 便秘 | 28 (7.1) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 26 (6.6) | 3 (0.8) | 0 |
| 口内炎 | 21 (5.3) | 2 (0.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 141 (35.9) | 14 ( 3.6) | 0 |
| 疲労 | 64 (16.3) | 7 (1.8) | 0 |
| 無力症 | 38 (9.7) | 4 (1.0) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 129 (32.8) | 10 ( 2.5) | 0 |
| 発疹 | 50 (12.7) | 5 (1.3) | 0 |
| そう痒症 | 35 (8.9) | 1 (0.3) | 0 |
| 脱毛症 | 20 (5.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 73 (18.6) | 26 ( 6.6) | 0 |
| ALT 増加 | 20 (5.1) | 5 (1.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 70 (17.8) | 13 ( 3.3) | 0 |
| 食欲減退 | 41 (10.4) | 6 (1.5) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 69 (17.6) | 6 ( 1.5) | 0 |
| 関節痛 | 41 (10.4) | 3 (0.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 57 (14.5) | 20 ( 5.1) | 1 ( 0.3) |
| 貧血 | 34 (8.7) | 8 (2.0) | 0 |
| 内分泌障害 | 56 (14.2) | 4 ( 1.0) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 39 (9.9) | 1 (0.3) | 0 |

なお、本剤併用群 B 群において間質性肺疾患 13 例（3.3%）、肝機能障害 32 例（8.1%）、大腸炎・重度の下痢 18 例（4.6%）、膵炎 3 例（0.8%）、甲状腺機能障害 60 例（15.3%）、副腎機能障害 2 例（0.5%）、下垂体機能障害 3 例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）20 例（5.1%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、infusion reaction 13 例（3.3%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）11 例（2.8%）、重度の皮膚障害 10 例（2.5%）及び発熱性好中球減少症 11 例（2.8%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）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剤併用群 B 群 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例（97.2%）に認めら

れ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

**表 6　日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | B 群（36 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 本剤との因果関係が否定できない全有害事象 | 35 (97.2) | 16 (44.4) | 1 (2.8) |
| 胃腸障害 | 20 (55.6) | 3 (8.3) | 0 |
| 便秘 | 9 (25.0) | 0 | 0 |
| 悪心 | 9 (25.0) | 2 (5.6) | 0 |
| 口内炎 | 6 (16.7) | 1 (2.8) | 0 |
| 嘔吐 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (55.6) | 2 (5.6) | 0 |
| 発疹 | 11 (30.6) | 2 (5.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (50.0) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 14 (38.9) | 0 | 0 |
| 発熱 | 7 (19.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 11 (30.6) | 6 (16.7) | 0 |
| 好中球数減少 | 5 (13.9) | 5 (13.9) | 0 |
| AST 増加 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| ALT 増加 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 10 (27.8) | 5 (13.9) | 0 |
| 食欲減退 | 9 (25.0) | 3 (8.3) | 0 |
| 内分泌障害 | 8 (22.2) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 5 (13.9) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (19.4) | 3 (8.3) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 4 (11.1) | 3 (8.3) | 0 |
| 貧血 | 4 (11.1) | 2 (5.6) | 0 |

**4. 施設について**

化学療法歴のある患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査（全例調査）を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：2531 施設）

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）

**①-2** 肺癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

| |
|---|
| ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 |
| ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。 |

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

**③-1 施設体制に関する要件**

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

**③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件**

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

**③-3 副作用の診断や対応に関して**

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、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）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

**5. 投与対象となる患者**

【有効性に関する事項】

① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示されている。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者（*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）

② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- 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）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者

③ 下記に該当する非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

なお、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」）によりPD-L1発現率（注：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬では腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合のみで判定される）を確認した扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）による再検査が困難な場合には、以

下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等）

・ Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): Abstr 1296O

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

| Score | |
|---|---|
| 0 | 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。<br>例：軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。 |

**6. 投与に際して留意すべき事項**

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 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。

③ 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者においては腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、それらが確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
- 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿

病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。