

保医発 0919 第 3 号
令和 7 年 9 月 19 日

地方厚生（支）局医療課長	}	殿
都道府県民生主管部（局）		
国民健康保険主管課（部）長		
都道府県後期高齢者医療主管部（局）		
後期高齢者医療主管課（部）長		

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用
推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤である「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 840mg 及び同点滴静注 1200mg）」及び「デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：イミフィンジ点滴静注 120mg 及び同点滴静注 500mg）」並びに抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤である「セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：リブタヨ点滴静注 350mg）」については、それぞれ「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年 4 月 17 日付け保医発 0417 第 4 号。以下「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知 1」という。）、「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年 8 月 28 日付け保医発 0828 第 2 号。以下「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知 2」という。）及び「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（令和 5 年 3 月 14 日付け保医発 0314 第 6 号。以下「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「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（節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、肝細胞癌及び胞巣状軟部肉腫）の一部改正について」（別添 1：令和 7 年 9 月 19 日付け医薬審発 0919 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）、「デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（膀胱癌）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」（別添 2：令和 7 年 9 月 19 日付け医薬審発

0919 第3号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知) 及び「セミプリマブ(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)の作成及び最適使用推進ガイドライン(子宮頸癌)の一部改正について」(別添3:令和7年9月19日付け医薬審発0919第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)のとおり、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

1 テセントリク点滴静注 840mg 及び同点滴静注 1200mg

抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知1の記の(5)中の③を削除し、(8)を加える。

(8) 再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型

本製剤を再発又は難治性の節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)

ア 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、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など)

イ 特定機能病院

ウ 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)

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載)

ア 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。

イ 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、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の小児血液及び小児

がんを含む小児科臨床経験を有すること。

2 イミフィンジ点滴静注 120mg 及び同点滴静注 500mg

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知 2 の記に(8)及び(9)を加える。

(8) 本製剤を非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)

ア 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)

イ 特定機能病院

ウ 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)

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)

ア 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。

イ 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。

③ 本製剤を術前補助療法において他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの(「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載)

ア カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与

イ 白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びゲムシタビン塩酸塩との併用投与

ウ 白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びペメトレキセドナトリウムとの併用投与

(9) 本製剤を膀胱癌における術前・術後補助療法に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 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）

イ 特定機能病院

ウ 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）

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 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。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床経験を有していること。うち、2 年以上は、膀胱癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

③ 本製剤を術前補助療法において他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）

ア ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与

3 リブタヨ点滴静注 350mg

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の（2）中の 1）のエの「外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2」を「外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3」に改め、（3）を加える。

（3） 本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1） 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 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）

イ 特定機能病院

ウ 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）

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
オ 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

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 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。

イ 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。

3) 本剤を単独で投与する場合、PD-L1 陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）

4) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載）

ア 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びパクリタキセルとの併用投与

イ 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウムとの併用投与

(参考：新旧対照表)

◎「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(平成 30 年 4 月 17 日付け保医発 0417 第 4 号)

(傍線部分は改正部分)

改 正 後	改 正 前
(1)～(4) (略) (5) 切除不能な肝細胞癌 本製剤を切除不能な肝細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 ①・② (略) (削る) <u>(8) 再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型</u> <u>本製剤を再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</u> <u>① 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)</u> <u>ア 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、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など)</u> <u>イ 特定機能病院</u> <u>ウ 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)</u>	(1)～(4) (略) (5) 切除不能な肝細胞癌 本製剤を切除不能な肝細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 ①・② (略) <u>③ 本製剤投与時における Child-Pugh 分類</u> (新設)

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 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。

イ 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、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の小児血液及び小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

◎「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(平成 30 年 8 月 28 日付け保医発 0828 第 2 号)
(傍線部分は改正部分)

改 正 後	改 正 前
(1)～(7) (略) <u>(8) 本製剤を非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</u> <u>① 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)</u> <u>ア 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)</u> <u>イ 特定機能病院</u> <u>ウ 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)</u> <u>エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設</u> <u>オ 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</u> <u>② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの(「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載)</u>	(1)～(7) (略) (新設)

ア 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。

イ 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。

③ 本製剤を術前補助療法において他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」から「併用投与ウ」までのうち該当するものを記載）

ア カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与

イ 白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びゲムシタビン塩酸塩との併用投与

ウ 白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセドナトリウムとの併用投与

（9）本製剤を膀胱癌における術前・術後補助療法に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 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）

イ 特定機能病院

ウ 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）

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

② 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 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。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に泌尿器科学の4年以上の臨床経験を有していること。うち、2年以上は、膀胱癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

③ 本製剤を術前補助療法において他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）

ア ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与

◎「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（令和 5 年 3 月 14 日付け保医発 0314 第 6 号）
 （傍線部分は改正部分）

改 正 後	改 正 前
(1) (略) (2) 本製剤をがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 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） イ 特定機能病院 ウ 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） エ 外来化学療法室を設置し、<u>外来腫瘍化学療法診療料 1</u>、<u>外来腫瘍化学療法診療料 2</u> 又は <u>外来腫瘍化学療法診療料 3</u> の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 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 2) (略) (3) <u>本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</u>	(1) (略) (2) 本製剤をがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 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） イ 特定機能病院 ウ 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） エ 外来化学療法室を設置し、<u>外来腫瘍化学療法診療料 1</u> <u>又は外来腫瘍化学療法診療料 2</u> の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 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 2) (略) (新設)

1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 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）

イ 特定機能病院

ウ 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）

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 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

2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 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。

イ 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。

3) 本剤を単独で投与する場合、PD-L1陽性を確認した検査の実
施年月日及び検査結果（発現率）

4) 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併
用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」又は「併用投与
イ」と記載）

ア 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びパクリ
タキセルとの併用投与

イ 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメト
レキセドナトリウムとの併用投与

医 薬 審 査 第 0919 第 1 号
令 和 7 年 9 月 19 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬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
（節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型）の作成及び最適使用推進ガイド
ライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、肝細胞癌及び胞巣状軟
部肉腫）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ことを目的に「最適使用推進ガイド
ライン」を作成することとしています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、節外性 NK/T 細胞リン
パ腫・鼻型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、その使用にあたっては、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）製剤を非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳
癌、肝細胞癌及び胞巣状軟部肉腫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（胞巣状軟
部肉腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳
癌及び肝細胞癌）の一部改正について」(令和7年2月20日付け医薬審発 0220
第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)等により、「最適使用推進ガ
イドライン」として示してきたところです。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、用法及び用量の変更に係る承認事項一部変更が承認されたこと等に伴い、最適使用推進ガイドラインを、それぞれ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。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人 日本医師会
日本医学会
一般社団法人 日本癌治療学会
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
一般社団法人 日本血液学会
一般社団法人 日本リンパ腫学会
一般社団法人 日本小児血液・がん学会
特定非営利活動法人 日本肺癌学会
一般社団法人 日本呼吸器学会
一般社団法人 日本乳癌学会
一般社団法人 日本肝臓学会
一般社団法人 日本内科学会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会
中外製薬株式会社
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 : 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 PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における 術後補助療法 対象となる用法及び用量：<u>効能共通</u> <u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初</u> <u>回投与時は 60 分かけて点滴静注し、</u> <u>初回投与の忍容性が良好であれば、2</u> <u>回目以降の投与時間は 30 分間まで短</u> <u>縮できる。</u> 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 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 1200 mg を 3 週	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 : <u>テセントリク点滴静注 1200 mg（一般</u> <u>名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</u>） 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 PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における 術後補助療法 対象となる用法及び用量：（追加） 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 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 1200 mg を <u>60</u>

間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200 mgを3週間間隔又は1回1680 mgを4週間間隔で点滴静注する。

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1200 mgを3週間間隔又は1回1680 mgを4週間間隔で点滴静注する。

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1200 mgを3週間間隔又は1回1680 mgを4週間間隔で点滴静注する。

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。

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。

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 1200 mg を3週間間隔又は1回 1680 mg を4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。 製造販売業者：中外製薬株式会社	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 1200 mg を<u>60分かけて</u>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。<u>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u> 製造販売業者：中外製薬株式会社
3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験） (略) 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	3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験） (略) 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症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）

（略）

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症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。

（略）

③国際共同第Ⅲ相試験（IMpower132 試験）

（略）

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 15 例（5.2%）、肝機能障害 45 例（15.5%）、大腸炎・重度の下痢 9 例（3.1%）、膵炎 1 例

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）

（略）

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。

（略）

③国際共同第Ⅲ相試験（IMpower132 試験）

（略）

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 15 例（5.2%）、肝機能障害 45 例（15.5%）、大腸炎・重度の下痢 9 例（3.1%）、膵炎 1 例

(0.3%)、1型糖尿病1例(0.3%)、甲状腺機能障害24例(8.2%)、副腎機能障害1例(0.3%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等を含む)5例(1.7%)、脳炎・髄膜炎2例(0.7%)、infusion reaction 6例(2.1%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)7例(2.4%)、重度の皮膚障害8例(2.7%)、心筋炎1例(0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症24例(8.2%)及び感染症32例(11.0%)が認められた。また、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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海外第Ⅲ相試験(IMpower130 試験)

(略)

なお、本剤併用群において間質性肺疾患22例(4.7%)、肝機能障害23例(4.9%)、大腸炎・重度の下痢19例(4.0%)、甲状腺機能障害67例(14.2%)、副腎機能障害5例(1.1%)、下垂体機能障害2例(0.4%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等を含む)29例(6.1%)、infusion reaction 9例(1.9%)、筋炎・横紋筋融解症2例(0.4%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)12例(2.5%)、重度の皮膚障害3例(0.6%)、溶血性貧血1例(0.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症66例(14.0%)及び感染症35例(7.4%)が認められた。また、膵炎、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎及び免疫性血小板減少症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

(0.3%)、1型糖尿病1例(0.3%)、甲状腺機能障害24例(8.2%)、副腎機能障害1例(0.3%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等を含む)5例(1.7%)、脳炎・髄膜炎2例(0.7%)、infusion reaction 6例(2.1%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)7例(2.4%)、重度の皮膚障害8例(2.7%)、心筋炎1例(0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症24例(8.2%)及び感染症32例(11.0%)が認められた。また、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症、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海外第Ⅲ相試験(IMpower130 試験)

(略)

なお、本剤併用群において間質性肺疾患22例(4.7%)、肝機能障害23例(4.9%)、大腸炎・重度の下痢19例(4.0%)、甲状腺機能障害67例(14.2%)、副腎機能障害5例(1.1%)、下垂体機能障害2例(0.4%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等を含む)29例(6.1%)、infusion reaction 9例(1.9%)、筋炎・横紋筋融解症2例(0.4%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)12例(2.5%)、重度の皮膚障害3例(0.6%)、溶血性貧血1例(0.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症66例(14.0%)及び感染症35例(7.4%)が認められた。また、膵炎、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、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

結果を示す。

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

（略）

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（3.8%）、肝機能障害 26 例（9.1%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 32 例（11.2%）、下垂体機能障害 2 例（0.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（2.4%）、infusion reaction 7 例（2.4%）、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）2 例（0.7%）、重度の皮膚障害 4 例（1.4%）、心筋炎 1 例（0.3%）、血球貪食症候群 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）及び感染症 7 例（2.4%）が認められた。また、腓炎、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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。

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010 試験）

（略）

なお、本剤群において間質性肺疾患 16 例（3.2%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 61 例（12.3%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（1.0%）、腓炎 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 104 例（21.0%）、副腎機能障害 6 例（1.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、脳炎・髄膜炎 4 例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）30 例（6.1%）、重度の皮膚障害 7 例（1.4%）、腎機能障害（尿細管間

む集計結果を示す。

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

（略）

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（3.8%）、肝機能障害 26 例（9.1%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 32 例（11.2%）、下垂体機能障害 2 例（0.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（2.4%）、infusion reaction 7 例（2.4%）、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）2 例（0.7%）、重度の皮膚障害 4 例（1.4%）、心筋炎 1 例（0.3%）、血球貪食症候群 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）及び感染症 7 例（2.4%）が認められた。また、腓炎、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、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。

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010 試験）

（略）

なお、本剤群において間質性肺疾患 16 例（3.2%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 61 例（12.3%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（1.0%）、腓炎 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 104 例（21.0%）、副腎機能障害 6 例（1.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、脳炎・髄膜炎 4 例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）30 例（6.1%）、重度の皮膚障害 7 例（1.4%）、腎機能障害（尿細管間

質性腎炎等) 3 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.6%)、心筋炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 11 例 (2.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 19 例 (3.8%) 及び感染症 21 例 (4.2%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、血球貪食症候群、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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。

【用法・用量】

母集団薬物動態解析結果等に基づき、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌に係る効能・効果に対して本薬単独投与の際に、1,200 mg Q3W 投与に加え、1,680 mg 4 週間間隔(以下、「Q4W」という。)投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*により、NSCLC 患者に本剤 1680 mgQ4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 13～16 のとおりであり、各試験の日本人集団における 1680 mg の Q4W 投与時の血中濃度は、各試験の全体集団における 1200 mg の Q3W 投与時と同程度以上に維持できると推定された。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかった。なお、日本人の進行固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第 I / II 相試験(J044110 試験)において、安全性に特段の懸念は認められていない。

質性腎炎等) 3 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.6%)、心筋炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 11 例 (2.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 19 例 (3.8%) 及び感染症 21 例 (4.2%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、血球貪食症候群、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。

(追加)

*：国際共同第Ⅲ相試験 4 試験（OAK 試験、IMpower132 試験、IMpower110 試験及び IMpower010 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。

表 13 OAK 試験における本剤の曝露量（推定値）*
（表 略）

表 14 IMpower132 試験における本剤の曝露量（推定値）*
（表 略）

表 15 IMpower110 試験における本剤の曝露量（推定値）*
（表 略）

表 16 IMpower010 試験における本剤の曝露量（推定値）*
（表 略）

*：本剤 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 21 及び 28 日間とし、各用法・用量における $C_{\max}$ 及び C_{trough} は以下の時点とされた。

- $C_{\max}$ （最高濃度）：サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目

• <u>C_{trough}</u> (トラフ濃度) : 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W において、サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 20.99 及び 520.99 日目、並びに 27.99 及び 527.99 日目	
4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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)、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>免疫性血小板減少症</u>、<u>溶血性貧血</u>、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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。	4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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)、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>溶血性貧血</u>、<u>免疫性血小板減少性紫斑病</u>、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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。

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：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：<u>効能共通</u> <u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初</u> <u>回投与時は 60 分かけて点滴静注し、</u> <u>初回投与の忍容性が良好であれば、2</u> <u>回目以降の投与時間は 30 分間まで短</u> <u>縮できる。</u> <u>進展型小細胞肺癌</u> 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 3 週間間隔で <u>4 回</u>点滴静注する。<u>その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200mg を 3 週間間隔又は1回 1680mg を 4 週間間隔</u>	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：<u>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））</u> 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：（追加） 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 <u>60 分かけて</u> 3 週間間隔で点滴静注する。<u>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>

<u>で点滴静注する。</u> 製 造 販 売 業 者 : 中外製薬株式会社 (削除) 臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 (P4～) 参照	製 造 販 売 業 者 : 中外製薬株式会社 <u>(参考)</u> <u>カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量</u> <u>効能又は効果：肺小細胞癌</u> <u>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/m² (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。</u> <u>エトポシドの効能又は効果、用法及び用量</u> <u>効能又は効果：肺小細胞癌</u> <u>用法及び用量：エトポシドとして、1日量60～100 mg/m² (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。</u> 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
3. 臨床成績 (略)	3. 臨床成績 (略)

【有効性】

(略)

【安全性】

①国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験 (IMpower133 試験)

(略)

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症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。

【用法・用量】

母集団薬物動態解析結果等に基づき、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌に係る効能・効果に対して本薬単独投与の際に、1,200 mg Q3W 投与に加え、1,680 mg 4 週間間隔 (以下、「Q4W」という。) 投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*に

【有効性】

(略)

【安全性】

①国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験 (IMpower133 試験)

(略)

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。

(追加)

より、進展型 SCLC 患者に本剤 1680 mg を Q4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 2 のとおりであり、IMpower133 試験の日本人集団における 1680 mg の Q4W 投与時の血中濃度は、全体集団における 1200 mg の Q3W 投与時と同程度以上に維持できると推定された。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと。なお、日本人の進行固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第 I / II 相試験 (J044110 試験) において、安全性に特段の懸念は認められていない。

* : 国際共同第 I / III 相試験 (IMpower133 試験) に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。

表 2 IMpower133 試験における本剤の曝露量 (推定値) *
(表 略)

* : 本剤 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 21 及び 28 日間とし、各用法・用量における $C_{\max}$ 及び C_{trough} は以下の時点とされた。

- $C_{\max}$ (最高濃度) : サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目
- C_{trough} (トラフ濃度) : 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W に

<u>において、サイクル1 時点及び定常状態時点は、それぞれ 投与開始後 20.99 及び 520.99 日目、並びに 27.99 及び 527.99 日目</u>	
4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ</u>、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。	4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>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</u>、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。

乳癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：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 対象となる用法及び用量：<u>効能共通</u> <u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初</u> <u>回投与時は 60 分かけて点滴静注し、</u> <u>初回投与の忍容性が良好であれば、2</u> <u>回目以降の投与時間は 30 分間まで短</u> <u>縮できる。</u> <u>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性か</u> <u>つ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u> 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 2 週間間隔又は 1 回	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：<u>テセントリク点滴静注 840 mg（一般</u> <u>名：アテゾリズマブ（遺伝子組換</u> <u>え））</u> 対象となる効能又は効果：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 対象となる用法及び用量：（追加） 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 <u>60 分かけて 2 週間間隔</u>

1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 製 造 販 売 業 者 : 中外製薬株式会社 (参考) (略)	で点滴静注する。<u>なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u> 製 造 販 売 業 者 : 中外製薬株式会社 (参考) (略)
3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ①国際共同第 III 相臨床試験 (IMpassion130 試験) (略) なお、本剤併用群において間質性肺疾患 11 例 (2.4%)、肝機能障害 47 例 (10.4%)、膵炎 2 例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢 9 例 (2.0%)、甲状腺機能障害 78 例 (17.3%)、副腎機能障害 5 例 (1.1%)、脳炎・髄膜炎 2 例 (0.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 34 例 (7.5%)、重度の皮膚障害 4 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、infusion reaction 7 例 (1.5%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 43 例 (9.5%) 及び感染症 43 例 (9.5%) が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少症は認められなかった。本副作用発現状況は関	3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ①国際共同第 III 相臨床試験 (IMpassion130 試験) (略) なお、本剤併用群において間質性肺疾患 11 例 (2.4%)、肝機能障害 47 例 (10.4%)、膵炎 2 例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢 9 例 (2.0%)、甲状腺機能障害 78 例 (17.3%)、副腎機能障害 5 例 (1.1%)、脳炎・髄膜炎 2 例 (0.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 34 例 (7.5%)、重度の皮膚障害 4 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、infusion reaction 7 例 (1.5%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 43 例 (9.5%) 及び感染症 43 例 (9.5%) が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、溶血性貧血、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

連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 【用法・用量】 <u>母集団薬物動態解析結果等に基づき、乳癌に係る効能・効果に対して、840 mg 2 週間間隔（以下、「Q2W」という。）投与に加えて、1,680 mg 4 週間間隔（以下、「Q4W」という。）投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*により、手術不能又は再発乳癌患者に本剤 1680 mg を Q4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 2 のとおりであり、1,680 mg の Q4W 投与により、840 mg の Q2W 投与と比較して、有効性に影響を及ぼす血中濃度の低下は認められなかった。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかった。なお、日本人の固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（J044110 試験）において、安全性に特段の懸念は認められていない。</u> <u>*：国際共同第Ⅲ相試験（IMpassion130 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。</u>	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。 （追加）
---	--

表 2 IMpassion130 試験における本剤の曝露量（推定値）＊ （表 略） ＊：本剤 840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 14 及び 28 日間とし、各用法・用量における $C_{\max}$ 及び C_{trough} は以下の時点とされた。 • $C_{\max}$（最高濃度）：サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目 • C_{trough}（トラフ濃度）：840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W において、サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ、投与開始後 13.99 及び 513.99 日目並びに 27.99 及び 527.99 日目	
4. 施設について （略） ①～② （略） ③副作用への対応について （略） 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・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）、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・脊髄炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管	4. 施設について （略） ①～② （略） ③副作用への対応について （略） 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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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。

間質性腎炎等)、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、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、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。

肝細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌 対象となる用法及び用量：<u>効能共通</u> <u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u> <u>切除不能な肝細胞癌</u> 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 3 週間間隔で点滴静注する。	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：<u>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））</u> 対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌 対象となる用法及び用量：（追加） 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 <u>60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>

製造販売業者：中外製薬株式会社 (参考) (略)	製造販売業者：中外製薬株式会社 (参考) (略)
3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 (略) なお、本剤併用群において間質性肺疾患 3 例 (0.9%)、肝機能障害 87 例 (26.4%)、大腸炎・重度の下痢 5 例 (1.5%)、膵炎 7 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 39 例 (11.9%)、副腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 1 例 (0.3%)、infusion reaction 32 例 (9.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、重度の皮膚障害 2 例 (0.6%)、溶血性貧血 1 例 (0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 21 例 (6.4%) 及び感染症 20 例 (6.1%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症は認められなかった。本有害事象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。 (略)	3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 (略) なお、本剤併用群において間質性肺疾患 3 例 (0.9%)、肝機能障害 87 例 (26.4%)、大腸炎・重度の下痢 5 例 (1.5%)、膵炎 7 例 (2.1%)、甲状腺機能障害 39 例 (11.9%)、副腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 1 例 (0.3%)、infusion reaction 32 例 (9.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、重度の皮膚障害 2 例 (0.6%)、溶血性貧血 1 例 (0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 21 例 (6.4%) 及び感染症 20 例 (6.1%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少<u>性紫斑病</u>は認められなかった。本有害事象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。 (略)

4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>免疫性血小板減少症</u>、<u>溶血性貧血</u>、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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。	4. 施設について (略) ①～② (略) ③副作用への対応について (略) 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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、<u>溶血性貧血</u>、<u>免疫性血小板減少性紫斑病</u>、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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。
---	--

胞巣状軟部肉腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫 対象となる用法及び用量：<u>効能共通</u> <u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初</u> <u>回投与時は 60 分かけて点滴静注し、</u> <u>初回投与の忍容性が良好であれば、2</u> <u>回目以降の投与時間は 30 分間まで短</u> <u>縮できる。</u> <u>切除不能な胞巣状軟部肉腫</u> 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 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 1200mg）を 3 週間間隔で点滴静注する。	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 ：<u>テセントリク点滴静注 840mg、同点滴</u> <u>静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマ</u> <u>ブ（遺伝子組換え））</u> 対象となる効能又は効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫 対象となる用法及び用量：（追加） 通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を <u>60 分</u> <u>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</u> <u>ブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg</u> <u>（体重）（最大 1200mg）を 60 分かけ</u> <u>て 3 週間間隔で点滴静注する。なお、</u>

製造販売業者：中外製薬株式会社	<u>初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u> 製造販売業者：中外製薬株式会社
3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ① 海外第Ⅱ相臨床試験 (ML39345 試験) (略) なお、本剤投与例において間質性肺疾患 3 例 (6.1%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 8 例 (16.3%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.0%)、膵炎 2 例 (4.1%)、甲状腺機能障害 16 例 (32.7%)、副腎機能障害 4 例 (8.2%)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例 (2.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.0%) が認められた。また、1 型糖尿病、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、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、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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。	3. 臨床成績 (略) 【有効性】 (略) 【安全性】 ① 海外第Ⅱ相臨床試験 (ML39345 試験) (略) なお、本剤投与例において間質性肺疾患 3 例 (6.1%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 8 例 (16.3%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.0%)、膵炎 2 例 (4.1%)、甲状腺機能障害 16 例 (32.7%)、副腎機能障害 4 例 (8.2%)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例 (2.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.0%) が認められた。また、1 型糖尿病、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、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<u>性紫斑病</u>及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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 国内第Ⅱ相臨床試験（ALBERT 試験） （略） なお、本剤投与例において間質性肺疾患 1 例（5.0%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 6 例（30.0%）、甲状腺機能障害 3 例（15.0%）、副腎機能障害 1 例（5.0%）が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、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、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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 国内第Ⅱ相臨床試験（ALBERT 試験） （略） なお、本剤投与例において間質性肺疾患 1 例（5.0%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 6 例（30.0%）、甲状腺機能障害 3 例（15.0%）、副腎機能障害 1 例（5.0%）が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、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及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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 （略） ①～② （略） ③副作用への対応について （略） 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・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	4. 施設について （略） ①～② （略） ③副作用への対応について （略） 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・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、<u>免疫性血小板減少症</u>、Infusion reaction、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）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。	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、<u>免疫性血小板減少性紫斑病</u>、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）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。
---	--

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）
～節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型～

令和 7 年 9 月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
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事が重要である。

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、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本リンパ腫学会及び一般社団法人日本小児血液・がん学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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。

再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型

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 3 週間間隔で点滴静注する。通常、12 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 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型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

再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型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】

国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK 試験）

12 歳以上の再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者*1 14 例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験を実施した。18 歳以上の患者には本剤 1,200 mg を 3 週間間隔（以下、「Q3W」という。）で、12 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15 mg/kg（最大 1,200 mg）を Q3W で静脈内投与した。

本試験に登録された 14 例のうち、中央判定によりベースライン時の測定可能病変ありと判断されなかった 1 例を除く 13 例を有効性の解析対象とした。主要評価項目である Lugano 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間] (%) は、53.8 [25.1, 80.8] (7/13 例) であった。

*1：節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型に対する 1 レジメン以上の治療歴があり、かつ、SMILE 療法（デキサメタゾン、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ及びエトポシドの併用）による治療歴がある又は適応とならない患者が対象とされた。なお、次の①～⑧のいずれかに該当した場合に、SMILE 療法に適応とならない患者と判断された：①ECOG Performance Status 2、②70 歳以上、③組入れ前に実施された化学療法により、支持療法として週 1 回以上の輸血を必要とする状態、④末梢血リンパ球数 500/mm³ 未満、⑤造血幹細胞移植歴がある、⑥虚血性変化、心房細動若しくは治療を要する心室性不整脈が 1 つ以上認められる、⑦左室駆出率 50% 未満、又は⑧ SMILE 療法以外のがん薬物療法に対して不耐容である。

【安全性】

国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK試験）

有害事象は 14/14 例（100%）、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 11/14 例（78.6%）に認められた。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 本剤との因果関係が否定できない有害事象
（ATTACK 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.1）	単群（14 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	11 (78.6%)	7 (50.0%)	0
臨床検査	10 (71.4%)	5 (35.7%)	0
好中球数減少	5 (35.7%)	3 (21.4%)	0
AST 増加	4 (28.6%)	0	0
白血球数減少	4 (28.6%)	3 (21.4%)	0
ALT 増加	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0
血小板数減少	2 (14.3%)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (14.3%)	0	0
サーファクタントプロテイン増加	1 (7.1%)	0	0
リンパ球数減少	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
体重減少	1 (7.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (57.1%)	2 (14.3%)	0
発熱	8 (57.1%)	2 (14.3%)	0
倦怠感	1 (7.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (35.7%)	0	0
発疹	3 (21.4%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.1%)	0	0
そう痒症	1 (7.1%)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (7.1%)	0	0
代謝および栄養障害	3 (21.4%)	2 (14.3%)	0
低アルブミン血症	2 (14.3%)	0	0
低カリウム血症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
低ナトリウム血症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
胃腸障害	2 (14.3%)	0	0
悪心	1 (7.1%)	0	0
口内炎	1 (7.1%)	0	0
肝胆道系障害	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
免疫性肝炎	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0
関節炎	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
筋力低下	1 (7.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
貧血	2 (14.3%)	2 (14.3%)	0
感染症および寄生虫症	1 (7.1%)	0	0
感染	1 (7.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
気管支狭窄	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1%)	0	0
注入に伴う反応	1 (7.1%)	0	0
内分泌障害	1 (7.1%)	0	0

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.1)	単群 (14 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副腎機能不全	1 (7.1%)	0	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）	1 (7.1%)	0	0
腫瘍疼痛	1 (7.1%)	0	0

なお、本剤投与例において肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 5 例（35.7%）、副腎機能障害 1 例（7.1%）、infusion reaction 1 例（7.1%）が認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、甲状腺機能障害、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、溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型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なっていること。
・ 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、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液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 5 年以上の小児血液及び小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

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・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、免疫性血小板減少症、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）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 下記のいずれにも該当する患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。
- 1 レジメン以上のがん薬物療法による治療歴を有する再発又は難治性の節外性NK/T 細胞リンパ腫・鼻型患者
 - SMILE 療法（デキサメタゾン、メソトレキセート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ及びエトポシド）の治療歴がある、又は SMILE 療法の適応とならない患者
- ② 下記に該当する患者については、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。
- 化学療法未治療の患者
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用される患者

【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。 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、肝炎、硬化性胆管炎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（劇症 1 型糖尿病を含む）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 本剤の臨床試験において、投与開始から 48 週間までは 6 週間間隔、それ以降は 12 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。

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）

～非小細胞肺癌～

平成30年4月（令和7年9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	P26
5. 投与対象となる患者	P28
6. 投与に際して留意すべき事項	P31

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事が重要である。

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：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

PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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 1200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

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 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 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。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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及び PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法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/m²を 3 週間間隔（以下、「Q3W」という。）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。

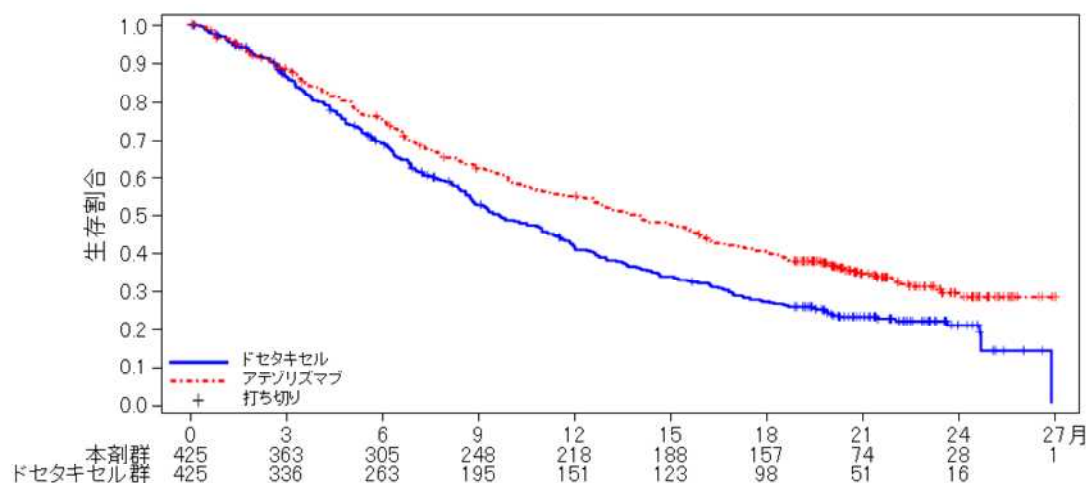


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

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、本剤併用群 (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: 本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6、パクリタキセル 200 mg/m²、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 15 mg/kg を Q3W で 4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg 及びベバシズマブ (遺伝子組換え) 15 mg/kg が Q3W で投与された。

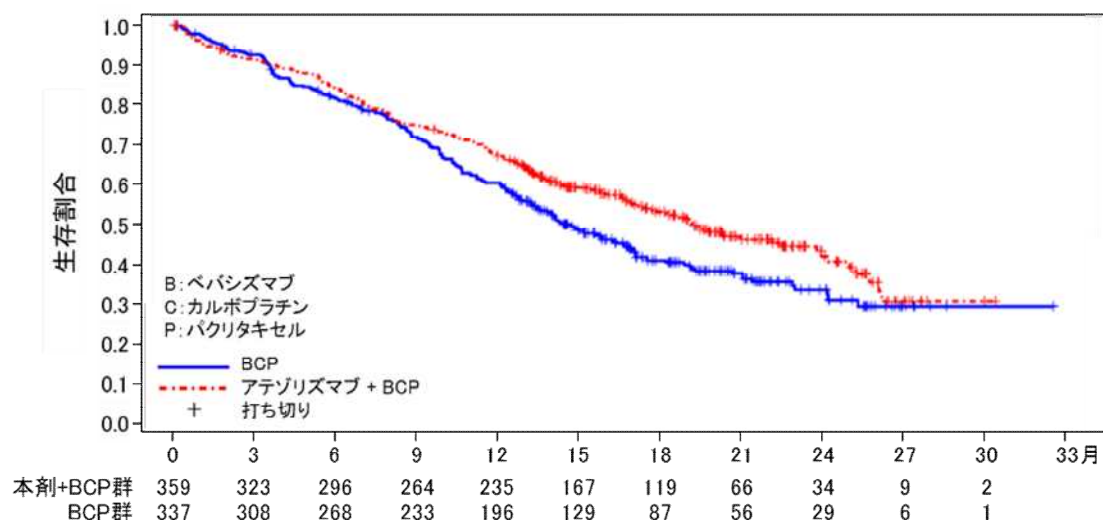


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

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)。

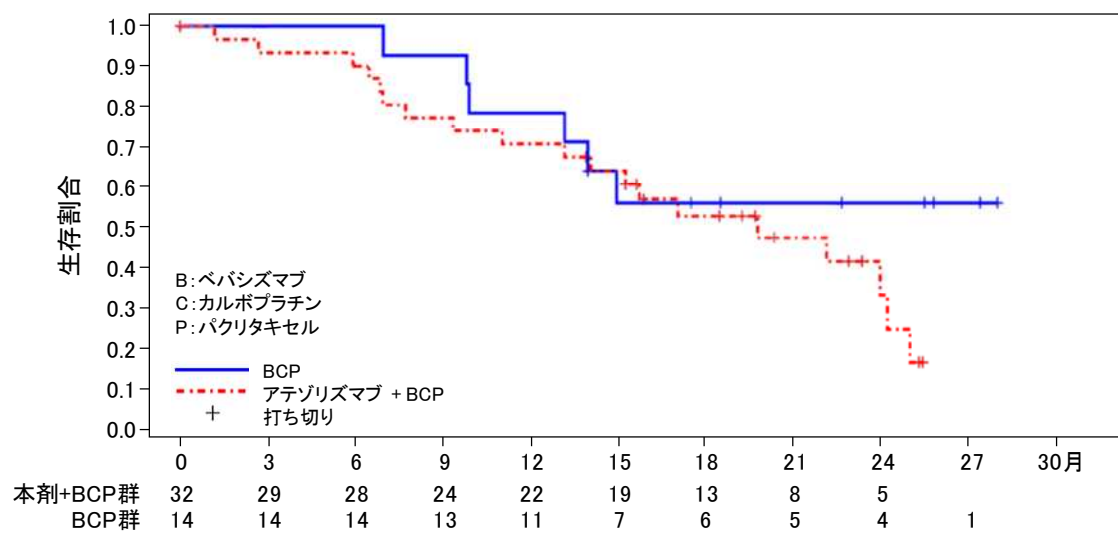


図 3 日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

③国際共同第Ⅲ相試験（IMpower132 試験）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く *EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 578 例（日本人 101 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg、プラチナ製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウム水和物（以下、「ペメトレキセド」という。）の併用投与〔本剤併用群、292 例〕^{*1}の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドの併用投与〔対照群、286 例〕^{*2}と比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目の一つである無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比〔95%信頼区間〕0.596〔0.494, 0.719〕、 $P < 0.0001$ 〔層別 log-rank 検定〕、有意水準両側 0.0040）、中央値〔95%信頼区間〕は本剤併用群で 7.6〔6.6, 8.5〕カ月、対照群で 5.2〔4.3, 5.6〕カ月であった（2018 年 5 月 22 日データカットオフ、図 4）。

*1：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6 又はシスプラチン 75 mg/m²、ペメトレキセド 500 mg/m² を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

*2：カルボプラチン AUC 6 又はシスプラチン 75 mg/m²、ペメトレキセド 500 mg/m² を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 又は 6 コース投与後、ペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

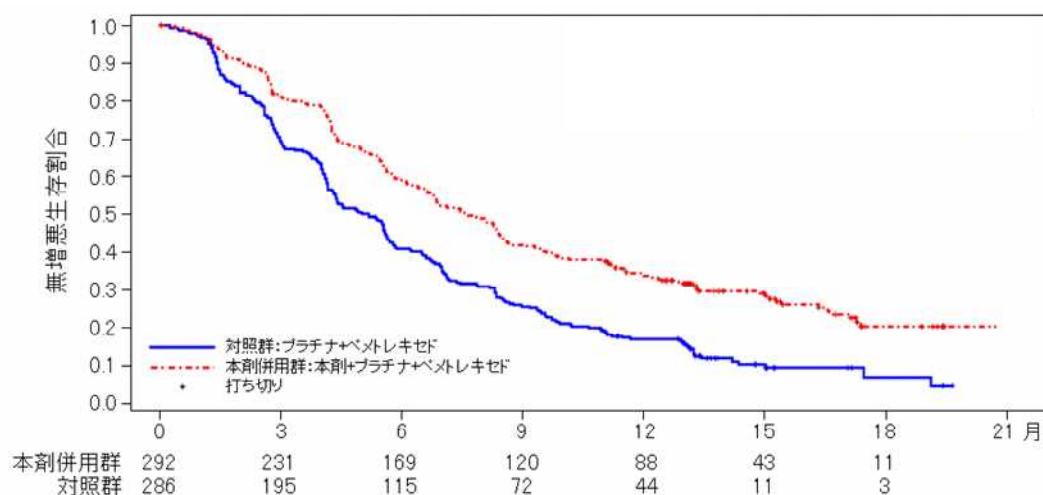


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower132 試験）（ITT 集団）

④海外第Ⅲ相試験（IMpower130 試験）

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患者 724 例を対象に、本剤 1,200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、「nab-PTX」という。）の併用投与〔本剤併用群、484 例〕^{*1}の有効性及び安全性を、カルボプラチン及び nab-PTX の併用投与〔対照群、240 例〕^{*2}と比較する第Ⅲ相試験を実施した。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を除く 679 例の ITT-WT 集団において、本剤併用群（451 例）で対照群（228 例）と比較して主要評価項目の一つである OS の有意な延長が認められ（ハザード比〔95%信頼区間〕0.791〔0.637, 0.982〕、P=0.0331〔層別 log-rank 検定〕、有意水準両側 0.0425）、中央値〔95%信頼区間〕は本剤併用群で 18.6〔16.0, 21.2〕カ月、対照群で 13.9〔12.0, 18.7〕カ月であった（2018 年 3 月 15 日データカットオフ、図 5）。

*1：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC 6 が Q3W で、nab-PTX 100 mg/m² が 1 週間間隔で、4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg が Q3W 投与された。

*2：カルボプラチン AUC 6 が Q3W で、nab-PTX 100 mg/m² が 1 週間間隔で、4 又は 6 コース投与された。

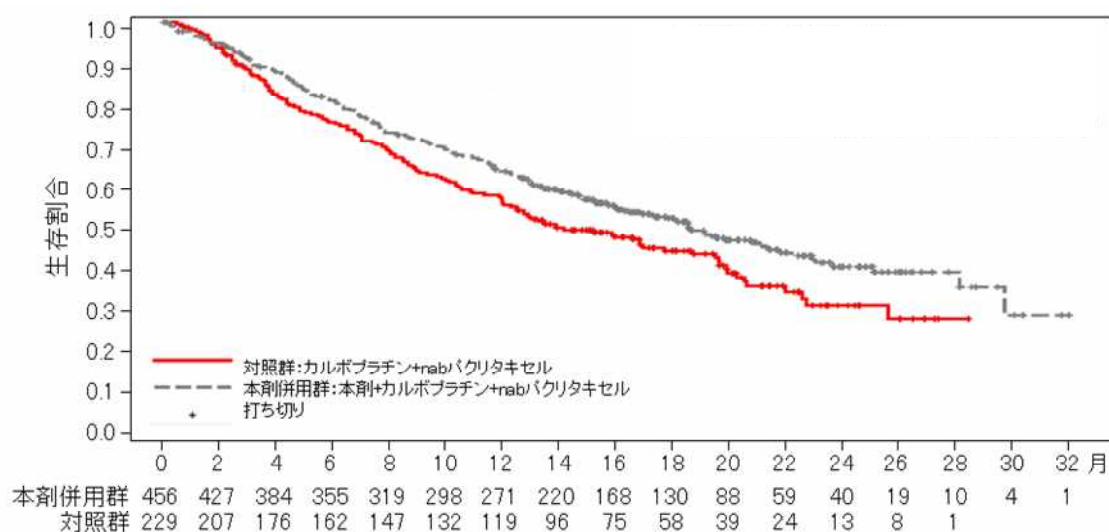


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower130 試験）（ITT-WT 集団）

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

化学療法歴のない*1、PD-L1 陽性（腫瘍細胞又は腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率が 1%以上）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 572 例（日本人 51 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg [本剤群、285 例] の有効性及び安全性を、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びペメトレキセド又はゲムシタビンの併用投与 [化学療法群、287 例] と比較する第Ⅲ相試験を実施した。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を除く 554 例の ITT-WT 集団のうち TC3/IC3-WT 集団*2 205 例（日本人 24 例を含む）において、本剤群（107 例）で化学療法群（98 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.595 [0.398, 0.890]、P=0.0106 [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0413）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 20.2 [16.5, 推定不能] カ月、化学療法群で 13.1 [7.4, 16.5] カ月であった（2018 年 9 月 10 日データカットオフ、図 6）。

*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：腫瘍組織検体中における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TC）又は腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（IC）について情報収集され、TC3（TC≥50%）又は IC3（IC≥10%）である場合に TC3/IC3 集団とされた。

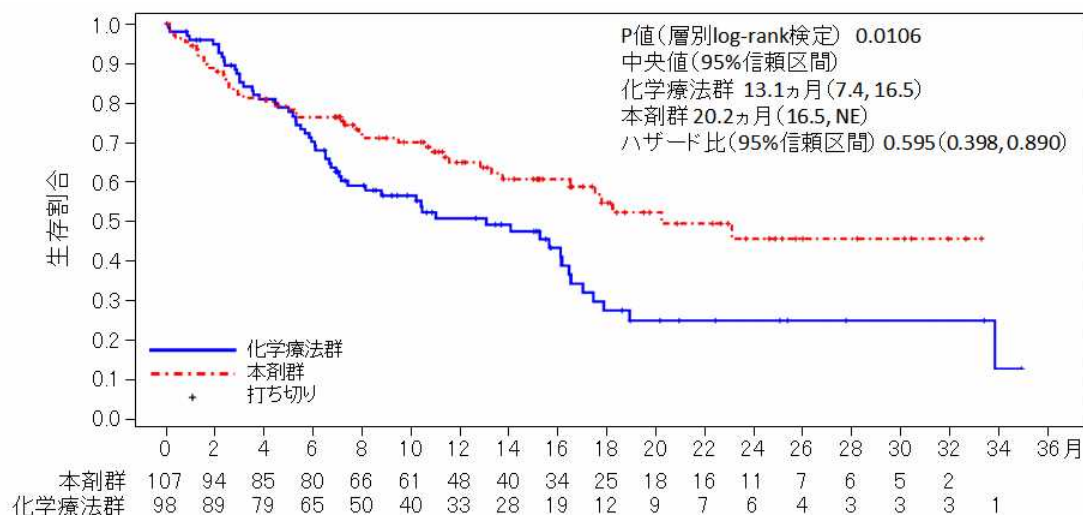


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower110 試験）（TC3/IC3-WT 集団）

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010試験）

プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期IB期（腫瘍径 ≥ 4 cm）～ⅢA期（UICC/AJCC病期分類第7版）の非小細胞肺癌患者1,005例（日本人117例を含む）を対象に、本剤1,200 mgの有効性及び安全性を支持療法*¹（以下、「BSC」という。）と比較する第Ⅲ相試験を実施した*²。中間解析の結果、PD-L1陽性（腫瘍細胞におけるPD-L1発現率（TC）が1%以上）のⅡ又はⅢA期集団において、本剤群（248例）でBSC群（228例）と比較して主要評価項目である無病生存期間（以下、「DFS」という。）の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.659 [0.495, 0.877]、 $P = 0.0039$ [層別log-rank検定]、有意水準両側0.0370）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で中央値未達 [36.1, 推定不能]、BSC群で35.3 [29.0, 推定不能] カ月であった（2021年1月21日データカットオフ、図7）。

*¹：プラチナ製剤を含む術後補助療法後に治験薬の投与はされず、観察のみ行った。

*²：本剤 1,200mg を Q3W で最大 16 回投与した。

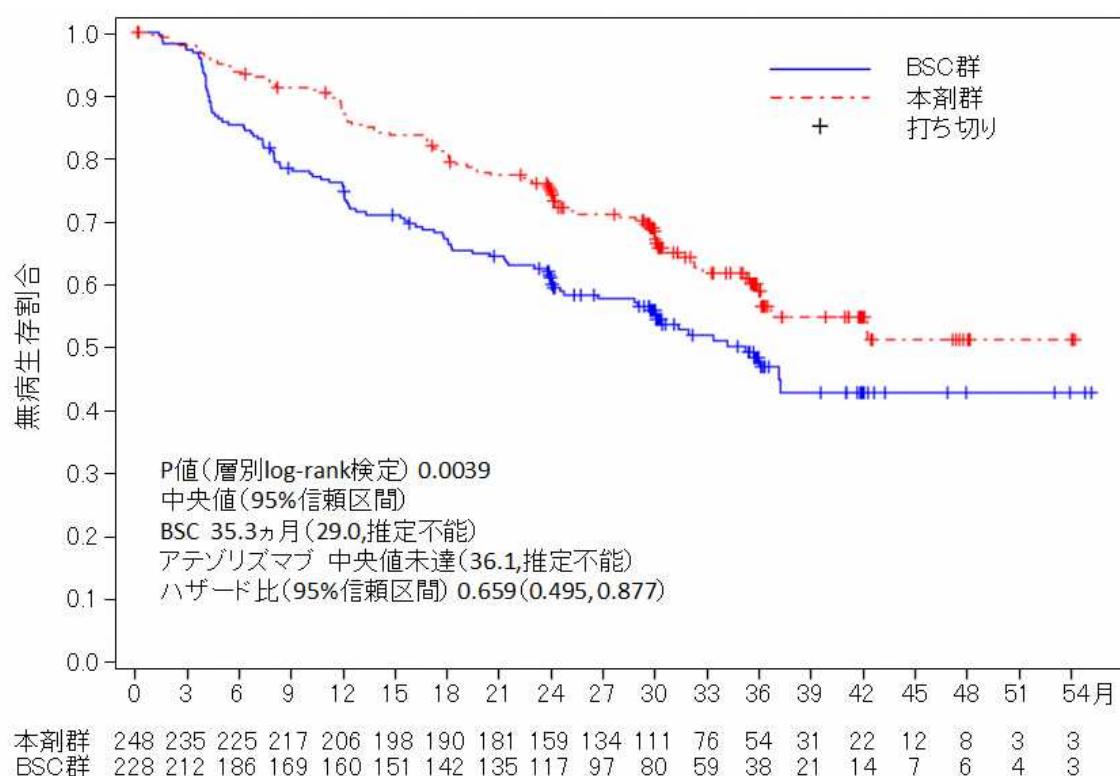


図7 DFSのKaplan-Meier曲線（IMpower010試験）
（PD-L1陽性（TC $\geq$ 1%）のⅡ又はⅢA期集団）

(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)

OS (中央値、2016年1月1日～2017年12月31日)					
PD-L1 (注1)	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
TC 0 かつ IC 0	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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 (IC0、IC1、IC2、IC3)、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

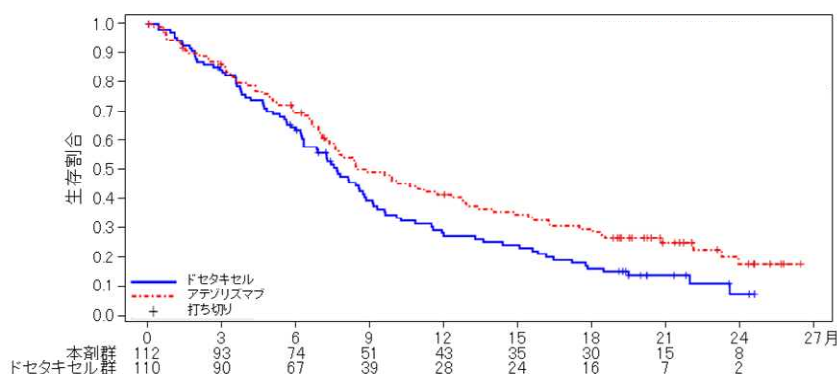
PD-L1発現の分類基準		PD-L1発現 レベル
TC	PD-L1の陽性反応が認められない	TC0
	又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる	
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる	
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる	
IC	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる	TC3
	PD-L1の陽性反応が認められない	
	又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%未満に認められる	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

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 8～9 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		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
非扁平上皮癌					
TC 0 かつ IC 0	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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



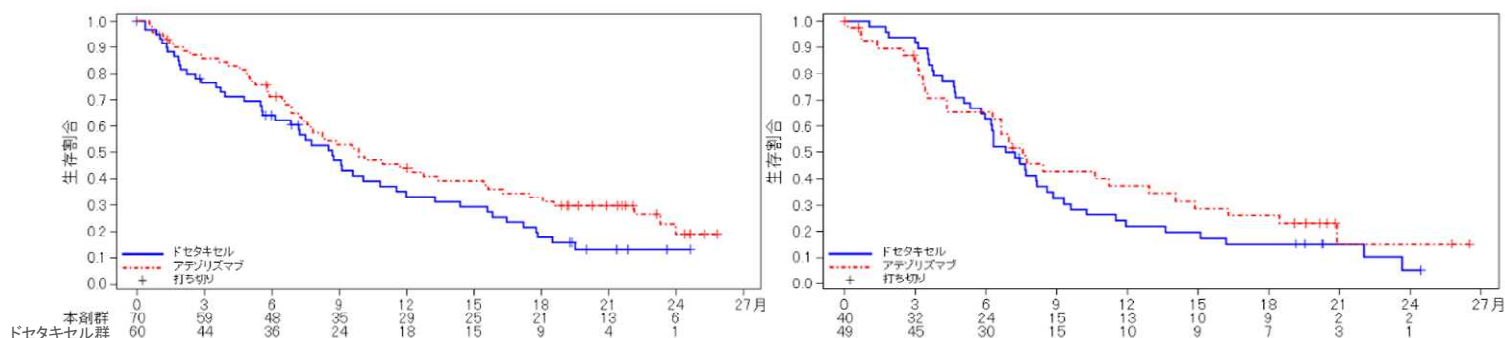


図9 扁平上皮癌患者集団におけるPD-L1発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（OAK試験）
（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）

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)	ハザード比* [95%CI]	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]	0.8585
	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]	0.4630
	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]	0.4630
	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]	0.4630
	C 群	65	15.0 [9.8, NE]		

*：非層別 Cox 回帰

③国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に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（一部探索的な解析結果を含む）。

有効性に関して、 $1 \leq TC < 50\%$ の患者集団では、DFS については $TC \geq 50\%$ の患者集団と異なる傾向が認められ（表 4、図 10）、OS については BSC 群と比較して本剤群で下回る傾向が認められた（表 5、図 11）。

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 4 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の DFS（Ⅱ又はⅢA 期集団）
（IMpower010 試験、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%	本剤	181	36.1 [30.2, NE]	0.971 [0.718, 1.314] * ¹	0.0654
	BSC	202	37.0 [28.6, NE]		
TC≥1%	本剤	248	NE [36.1, NE]	0.659 [0.495, 0.877] * ²	
	BSC	228	35.3 [29.0, NE]		
1≤TC<50%	本剤	133	32.8 [29.4, NE]	0.868 [0.600, 1.256] * ¹	0.0192
	BSC	114	31.4 [24.0, NE]		
TC≥50%	本剤	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

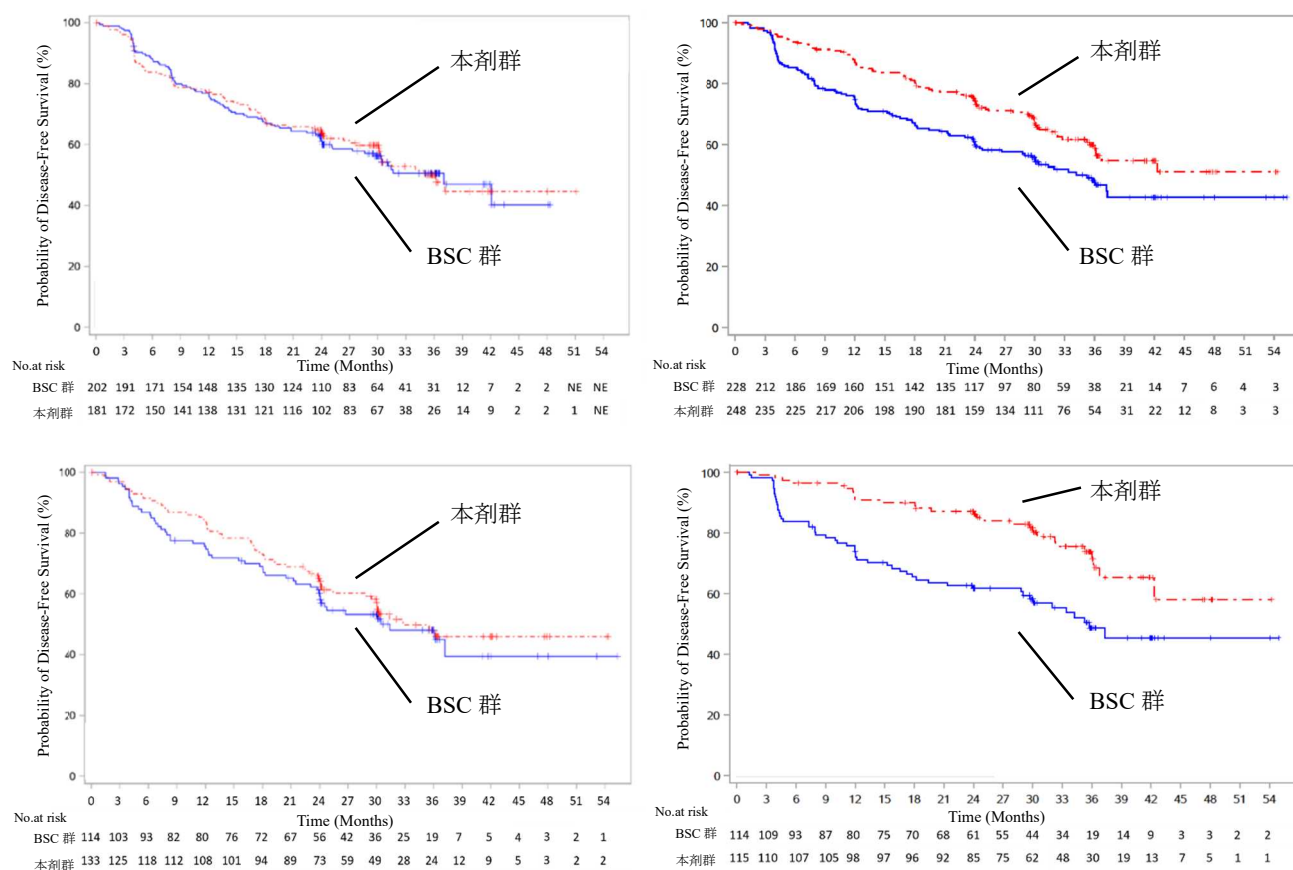


図 10 PD-L1 の発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線（Ⅱ又はⅢA 期集団、IMpower010 試験）
（左上図：<1%、右上図： $\geq$ 1%、左下図： $1 \leq TC < 50\%$ 、右下図： $\geq 50\%$ ）

表 5 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の OS (Ⅱ又はⅢA 期集団)
(IMpower010 試験、2021 年 1 月 21 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値	
TC<1%	本剤	181	41 (22.7)	NE [NE, NE]	1.271 [0.812, 1.990] * ¹	0.0957	
	BSC	202	36 (17.8)	NE [NE, NE]			
TC≥1%	本剤	248	42 (16.9)	NE [NE, NE]	0.772 [0.509, 1.170] * ²		0.0091
	BSC	228	48 (21.1)	NE [NE, NE]			
1≤TC<50%	本剤	133	31 (23.3)	NE [NE, NE]	1.218 [0.705, 2.104] * ¹	0.0091	
	BSC	114	22 (19.3)	NE [NE, NE]			
TC≥50%	本剤	115	11 (9.6)	NE [NE, NE]	0.366 [0.181, 0.742] * ¹		0.0091
	BSC	114	26 (22.8)	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、ⅢA）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

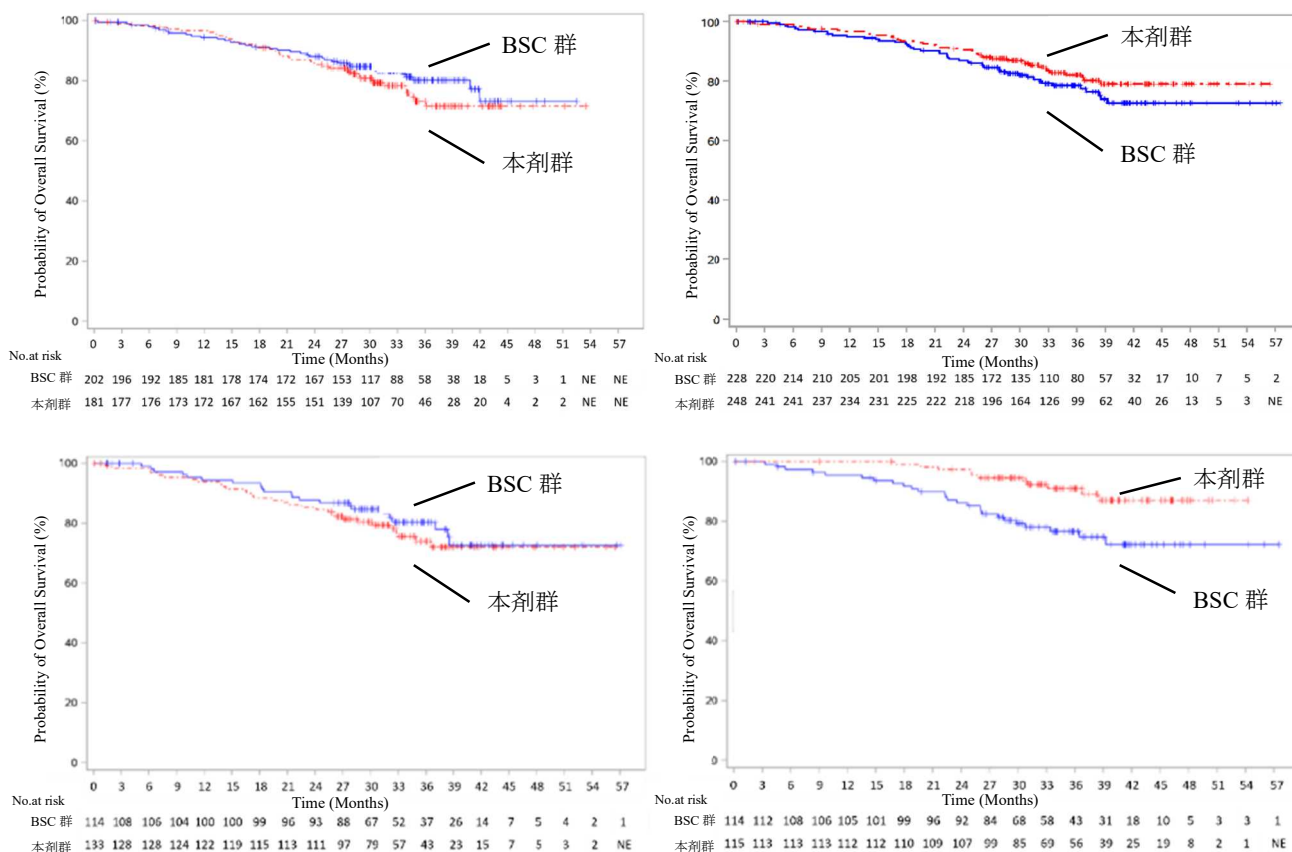


図 11 PD-L1 の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (Ⅱ又はⅢA 期集団、IMpower010 試験)
(左上図：<1%、右上図：≥1%、左下図：1≤TC<50%、右下図：≥50%)

【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 6 のとおりであった。

表 6 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） 基本語（PT: Preferred Term） （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、脾炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少症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 7 とおりであった。

表 7 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) 基本語 (PT: Preferred Term) (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症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 8 のとおりであった。

表 8 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) 基本語 (PT: Preferred Term) (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

③国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower132 試験)

有害事象は本剤併用群の 286/291 例 (98.3%)、対照群の 266/274 例 (97.1%) 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の 267/291 例 (91.8%)、対照群の 239/274 例 (87.2%) 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 9 のとおりであった。

表 9 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
(IMpower132 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤併用群 (291 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	214 (73.5)	77 (26.5)	8 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (39.5)	19 (6.5)	1 (0.3)
無力症	47 (16.2)	7 (2.4)	0
疲労	30 (10.3)	7 (2.4)	0
発熱	23 (7.9)	2 (0.7)	0
胃腸障害	94 (32.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
悪心	39 (13.4)	1 (0.3)	0
下痢	32 (11.0)	4 (1.4)	0
便秘	24 (8.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	61 (21.0)	17 (5.8)	0
貧血	43 (14.8)	8 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	72 (24.7)	8 (2.7)	0
発疹	26 (8.9)	2 (0.7)	0
そう痒症	15 (5.2)	0	0
臨床検査	65 (22.3)	12 (4.1)	0
ALT 増加	33 (11.3)	3 (1.0)	0
AST 増加	32 (11.0)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	46 (15.8)	11 (3.8)	1 (0.3)
食欲減退	26 (8.9)	0	1 (0.3)
内分泌障害	21 (7.2)	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	15 (5.2)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 15 例 (5.2%)、肝機能障害 45 例 (15.5%)、大腸炎・重度の下痢 9 例 (3.1%)、膵炎 1 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、甲状腺機能障害 24 例 (8.2%)、副腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 5 例 (1.7%)、脳炎・髄膜炎 2 例 (0.7%)、infusion reaction 6 例 (2.1%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 7 例 (2.4%)、重度の皮膚障害 8 例 (2.7%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 24 例 (8.2%) 及び感染症 32 例 (11.0%) が認められた。また、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験)

有害事象は本剤併用群の 471/473 例 (99.6%)、対照群の 230/232 例 (99.1%) 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の 455/473 例 (96.2%)、対照群の 215/232 例 (92.7%) 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 10 のとおりであった。

表 10 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
(IMpower130 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤併用群 (473 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	354 (74.8)	151 (31.9)	6 (1.3)
胃腸障害	191 (40.4)	35 (7.4)	0
下痢	108 (22.8)	16 (3.4)	0
悪心	80 (16.9)	9 (1.9)	0
嘔吐	49 (10.4)	8 (1.7)	0
便秘	33 (7.0)	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	191 (40.4)	25 (5.3)	1 (0.2)
疲労	117 (24.7)	12 (2.5)	0
無力症	47 (9.9)	7 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	100 (21.1)	56 (11.8)	0
貧血	65 (13.7)	32 (6.8)	0
好中球減少症	36 (7.6)	20 (4.2)	0
血小板減少症	29 (6.1)	7 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	123 (26.0)	4 (0.8)	0
発疹	37 (7.8)	2 (0.4)	0
そう痒症	33 (7.0)	1 (0.2)	0
脱毛症	30 (6.3)	0	0
代謝および栄養障害	93 (19.7)	19 (4.0)	0
食欲減退	55 (11.6)	4 (0.8)	0
低マグネシウム血症	24 (5.1)	3 (0.6)	0
臨床検査	100 (21.1)	37 (7.8)	0
血小板数減少	41 (8.7)	12 (2.5)	0
好中球数減少	29 (6.1)	16 (3.4)	0
内分泌障害	60 (12.7)	2 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	48 (10.1)	2 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	75 (15.9)	7 (1.5)	0
筋肉痛	28 (5.9)	1 (0.2)	0
関節痛	25 (5.3)	4 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (14.4)	5 (1.1)	2 (0.4)
呼吸困難	26 (5.5)	4 (0.8)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 22 例 (4.7%)、肝機能障害 23 例 (4.9%)、大腸炎・重度の下痢 19 例 (4.0%)、甲状腺機能障害 67 例 (14.2%)、副腎機能障害 5 例 (1.1%)、下垂体機能障害 2 例 (0.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 29 例 (6.1%)、infusion reaction 9 例 (1.9%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 12 例 (2.5%)、重度の皮膚障害 3 例 (0.6%)、溶血性貧血 1 例 (0.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 66 例 (14.0%) 及び感染症 35 例 (7.4%) が認められた。また、膵炎、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎及び免疫性血小板減少症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。

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

有害事象は本剤群の 258/286 例（90.2%）、化学療法群の 249/263 例（94.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群の 173/286 例（60.5%）、化学療法群の 224/263 例（85.2%）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 11 のとおりであった。

表 11 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
（IMpower110 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.0）	本剤群（286 例）		
	全 Grade 例数（%）	Grade 3-4 例数（%）	Grade 5 例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	171 (59.8)	36 (12.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (22.4)	4 (1.4)	0
疲労	22 (7.7)	2 (0.7)	0
無力症	21 (7.3)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	53 (18.5)	4 (1.4)	0
発疹	19 (6.6)	0	0
胃腸障害	51 (17.8)	4 (1.4)	0
悪心	20 (7.0)	1 (0.3)	0
下痢	17 (5.9)	0	0
代謝および栄養障害	36 (12.6)	9 (3.1)	0
食欲減退	20 (7.0)	2 (0.7)	0
臨床検査	34 (11.9)	7 (2.4)	0
ALT 増加	18 (6.3)	4 (1.4)	0
内分泌障害	31 (10.8)	0	0
甲状腺機能低下症	19 (6.6)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（3.8%）、肝機能障害 26 例（9.1%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 32 例（11.2%）、下垂体機能障害 2 例（0.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（2.4%）、infusion reaction 7 例（2.4%）、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）2 例（0.7%）、重度の皮膚障害 4 例（1.4%）、心筋炎 1 例（0.3%）、血球貪食症候群 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）及び感染症 7 例（2.4%）が認められた。また、膵炎、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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。

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010 試験）

有害事象は本剤群の 459/495 例（92.7%）、BSC 群の 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剤群の 352/495 例（71.1%）、BSC 群の 89/495 例（18.0%）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 12 のとおりであった。

表 12 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
(IMpower010 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.23.1)	本剤群 (495 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	335 (67.7)	53 (10.7)	4 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	113 (22.8)	7 (1.4)	0
そう痒症	43 (8.7)	0	0
発疹	40 (8.1)	3 (0.6%)	0
臨床検査	101 (20.4)	6 (1.2)	0
AST 増加	37 (7.5)	3 (0.6)	0
ALT 増加	36 (7.3)	4 (0.8)	0
内分泌障害	88 (17.8)	5 (1.0)	0
甲状腺機能低下症	53 (10.7)	0	0
甲状腺機能亢進症	29 (5.9)	2 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	87 (17.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
発熱	27 (5.5)	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	53 (10.7)	4 (0.8)	0
関節痛	26 (5.3)	2 (0.4)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 16 例 (3.2%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 61 例 (12.3%)、大腸炎・重度の下痢 5 例 (1.0%)、膵炎 1 例 (0.2%)、甲状腺機能障害 104 例 (21.0%)、副腎機能障害 6 例 (1.2%)、下垂体機能障害 1 例 (0.2%)、脳炎・髄膜炎 4 例 (0.8%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 30 例 (6.1%)、重度の皮膚障害 7 例 (1.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 3 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.6%)、心筋炎 2 例 (0.4%)、infusion reaction 11 例 (2.2%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 19 例 (3.8%) 及び感染症 21 例 (4.2%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、血球貪食症候群、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症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。

【用法・用量】

母集団薬物動態解析結果等に基づき、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌に係る効能・効果に対して本薬単独投与の際に、1,200 mg Q3W 投与に加え、1,680 mg 4 週間間隔（以下、「Q4W」という。）投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*により、NSCLC 患者に本剤 1680 mgQ4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 13～16 のとおりであり、各試験の日本人集団における 1680 mg の Q4W 投与時の血中濃度は、各試験の全体集団における 1200 mg の Q3W 投与時と同程度以上に維持できると推定された。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかった。なお、日本人の進行固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第 I / II 相試験（JO44110 試験）において、安全性に特段の懸念は認められていない。

*：国際共同第Ⅲ相試験 4 試験（OAK 試験、IMpower132 試験、IMpower110 試験及び IMpower010 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。

表 13 OAK 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
1200 mg Q3W	全体	392 [271, 577]	574 [380, 889]	77.6 [42.3, 128]	165 [60.9, 389]
	日本人	432 [296, 629]	665 [435, 1,020]	92.9 [57.7, 146]	216 [87.6, 476]
1680 mg Q4W	全体	545 [381, 798]	719 [501, 1,100]	82.9 [41.8, 151]	151 [54.8, 402]
	日本人	600 [416, 865]	826 [576, 1,250]	102 [55.9, 175]	202 [77.4, 481]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 14 IMpower132 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
1200 mg Q3W	全体	409 [304, 581]	606 [411, 977]	72.6 [40.4, 122]	180 [66.3, 453]
	日本人	461 [360, 602]	704 [498, 1,040]	83.5 [51.3, 132]	224 [89.1, 498]
1680 mg Q4W	全体	571 [430, 809]	764 [535, 1,190]	81.8 [42.9, 145]	170 [60.2, 456]
	日本人	643 [504, 837]	883 [655, 1,280]	96.2 [56.2, 157]	215 [82.8, 518]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 15 IMpower110 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
1200 mg Q3W	全体	410 [296, 579]	587 [392, 915]	67.7 [35.0, 119]	159 [57.3, 399]
	日本人	425 [311, 581]	648 [430, 1,000]	77.5 [44.6, 129]	205 [80.3, 490]
1680 mg Q4W	全体	571 [415, 798]	741 [520, 1,130]	72.2 [35.0, 139]	147 [48.7, 400]
	日本人	592 [437, 805]	810 [564, 1,230]	84.9 [44.6, 152]	194 [67.1, 492]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 16 IMpower010 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (μg/mL)		C _{trough} (μg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
1200 mg Q3W	全体	406 [275, 599]	641 [427, 977]	97.5 [65.6, 142]	226 [116, 430]
	日本人	446 [311, 648]	722 [496, 1060]	108 [76.7, 152]	266 [145, 481]
1680 mg Q4W	全体	564 [391, 833]	791 [550, 1200]	112 [70.8, 172]	214 [109, 435]
	日本人	620 [439, 892]	888 [639, 1300]	126 [84.1, 182]	255 [135, 482]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

* : 本剤 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 21 及び 28 日間とし、各用法・用量における C_{max} 及び C_{trough} は以下の時点とされた。

- C_{max}（最高濃度）：サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目
- C_{trough}（トラフ濃度）：1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W において、サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 20.99 及び 520.99 日目、並びに 27.99 及び 527.99 日目

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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

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。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、肺癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の呼吸器外科学の修練を行っていること。

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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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)
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC3 (TC $\geq$ 50%) 又は IC3 (IC $\geq$ 10%)) *の切除不能な進行・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

*: 本剤のコンパニオン診断薬として、販売名: ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142) が承認されている。

- プラチナ製剤を含む術後補助療法後の術後病理病期Ⅱ期/ⅢA 期^{*1}の PD-L1 陽性 (TC $\geq$ 1%) ^{*2}非小細胞肺癌患者

^{*1}: UICC/AJCC 病期分類第7版

^{*2}: 本剤のコンパニオン診断薬として、販売名: ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) が承認されている (コンパニオン診断薬の使用にあたっては、⑥も参照)。

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
- プラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) 及びペメトレキセドとの併用投与: 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
- カルボプラチン及びパクリタキセル (アルブミン懸濁型) 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と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、SP142 による TC<50%かつ IC<10%の患者に対する本剤の単剤投与

- 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する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、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 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1 検査 (SP142) で TC3 又は IC3 であれば、本剤の単独投与を考慮すべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる非扁平上皮癌患者に対しては、PD-L1 発現状況にかかわらず、適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること。

⑤ 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、SP142による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. Clin Lung Cancer 2021; <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.05.007>

⑥ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010 試験）において、術後補助療法後のⅡ期/ⅢA 期かつ PD-L1 陽性（SP263 による TC $\geq$ 1%）の非小細胞肺癌患者で、BSC 群に対して DFS の優越性が検証されている。また、探索的解析では、Ⅱ期/ⅢA 期かつ PD-L1 陽性（SP263 による TC $\geq$ 1%）集団における OS について、BSC 群に対して本剤群で延長する傾向が認められている。ただし、1 $\leq$ TC<50%の患者集団における OS の結果が BSC 群と比較して本剤群で下回る傾向が認められたこと等から、

PD-L1 の発現状況別 ($1 \leq TC < 50\%$ 及び $TC \geq 50\%$) の本剤の有効性について十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが適切である。

なお、PD-L1 発現率を確認するための本剤のコンパニオン診断薬はベンタナ OptiView PD-L1(SP263)であるが、以下の文献等を参考に、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」により PD-L1 発現率を確認し、本剤の投与の可否を検討することもできる。

文献等)

- Marianne J Ratcliffe et al. Clin Cancer Res 2017; 23: 3585-91
- Antonio Marchetti et al. J Thorac Oncol 2017; 12: 1654-63
- Ming Sound Tsao et al. J Thorac Oncol 2018; 13: 1302-11

【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。 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、肝炎、硬化性胆管炎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（劇症 1 型糖尿病を含む）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、IMpower132 試験、IMpower130 試験及び IMpower110 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。
- ⑥ プラチナ製剤を含む術後補助療法後の非小細胞肺癌患者における術後補助療法として本剤を使用する際には、IMpower010 試験において、4 カ月ごとに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効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。

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）

～小細胞肺癌～

令和元年 8 月（令和 7 年 9 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	P3
3. 臨床成績	P4
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事が重要である。

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：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：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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 1200 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P4～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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/m² を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔 (以下、「Q3W」という。) で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg (又はプラセボ) を Q3W で投与した。

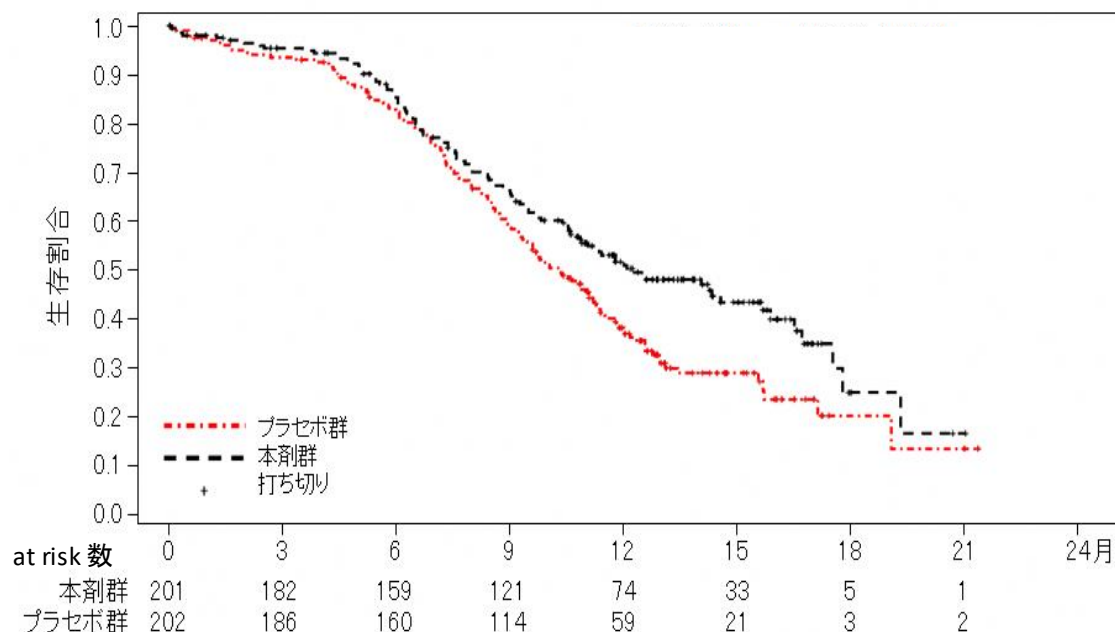


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower133 試験) (全患者集団)

【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) 基本語 (PT: Preferred Term) (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症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。

【用法・用量】

母集団薬物動態解析結果等に基づき、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌に係る効能・効果に対して本薬単独投与の際に、1,200 mg Q3W 投与に加え、1,680 mg 4 週間間隔（以下、「Q4W」という。）投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*により、進展型 SCLC 患者に本剤 1680 mg を Q4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 2 のとおりであり、IMpower133 試験の日本人集団における 1680 mg の Q4W 投与時の血中濃度は、全体集団における 1200 mg の Q3W 投与時と同程度以上に維持できると推定された。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと。なお、日本人の進行固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第 I/II 相試験（JO44110 試験）において、安全性に特段の懸念は認められていない。

*：国際共同第 I/III 相試験（IMpower133 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。

表 2 IMpower133 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
1200 mg Q3W	全体	403 [308, 551]	587 [414, 881]	82.1 [51.0, 132]	176 [86.5, 353]
	日本人	446 [366, 564]	682 [513, 934]	94.4 [64.2, 140]	228 [124, 410]
1680 mg Q4W	全体	563 [434, 762]	735 [530, 1,080]	88.3 [51.6, 149]	162 [75.6, 353]
	日本人	624 [511, 780]	849 [653, 1,130]	105 [68.2, 160]	215 [112, 399]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

*：本剤 1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 21 及び 28 日間とし、各用法・用量における C_{max} 及び C_{trough} は以下の時点とされた。

- C_{max}（最高濃度）：サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目
- C_{trough}（トラフ濃度）：1200 mg Q3W 及び 1680 mg Q4W において、サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 20.99 及び 520.99 日目、並びに 27.99 及び 527.99 日目

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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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、軽作業や座つての作業は行うことができる。 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、肝炎、硬化性胆管炎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（劇症 1 型糖尿病を含む）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。

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）

～乳癌～

令和元年 1 1 月（令和 7 年 9 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	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

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事が重要である。

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及び一般社団法人日本乳癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：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

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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 2 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

(参考)

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：乳癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100 mg/m^2 （体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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、乳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

ホルモン受容体（以下、「HR」という。）陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2（以下、「HER2」という。）陰性の手術不能又は再発乳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 相臨床試験（IMpassion130 試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 902 例（日本人 65 例を含む）を対象に、本剤 840 mg 及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、「nab-PTX」という。）の併用投与（本剤併用群、451 例）の有効性及び安全性をプラセボ及び nab-PTX の併用投与（nab-PTX 群、451 例）と比較する第 III 相試験を実施した*1。無作為化された患者のうち、369 例（日本人 25 例を含む、本剤併用群 185 例、nab-PTX 群 184 例）が PD-L1 陽性患者集団*2とされた。

ランダム化された患者のうち、PD-L1 陽性患者集団において、本剤併用群で nab-PTX 群と比較して主要評価項目の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.62 [0.49, 0.78]、 $P < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.005)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で 7.46 [6.70, 9.23] カ月、nab-PTX 群で 4.96 [3.81, 5.55] カ月であった（2018 年 4 月 17 日データカットオフ、図 1）。

*1: 4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に本剤又はプラセボを静脈内投与した。nab-PTX は 100 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した。

*2: ベンタナ OptiViewPD-L1(SP142)を用いて、腫瘍組織検体中における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（IC）について情報収集され、IC 1/2/3（IC ≥ 1%）である場合に PD-L1 陽性と判断された。

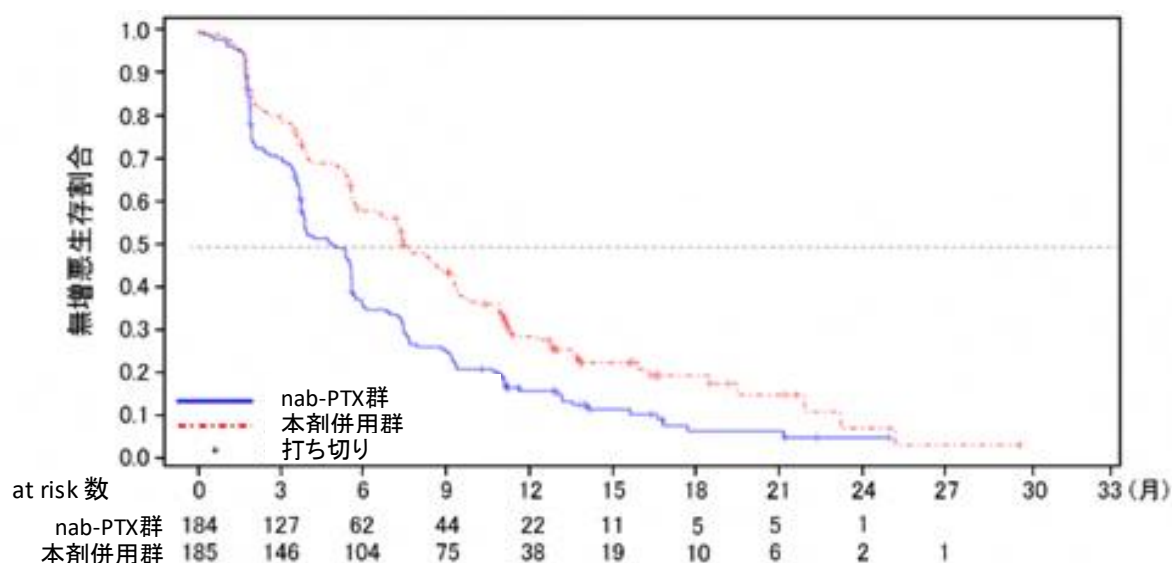


図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性患者集団）

【安全性】

① 国際共同第III相臨床試験（IMpassion130試験）

有害事象は本剤併用群の449/452例（99.3%）、nab-PTX群の429/438例（97.9%）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436/452例（96.5%）、nab-PTX群に410/438例（93.6%）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
（IMpassion130試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	本剤併用群（452 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	368 (81.4%)	104 (23.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	210 (46.5%)	19 (4.2%)	0
疲労	126 (27.9%)	12 (2.7%)	0
発熱	42 (9.3%)	1 (0.2%)	0
無力症	28 (6.2%)	2 (0.4%)	0
悪寒	23 (5.1%)	1 (0.2%)	0
胃腸障害	196 (43.4%)	13 (2.9%)	0
悪心	105 (23.2%)	2 (0.4%)	0
下痢	78 (17.3%)	4 (0.9%)	0
便秘	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
嘔吐	27 (6.0%)	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	157 (34.7%)	6 (1.3%)	0
発疹	51 (11.3%)	2 (0.4%)	0
そう痒症	40 (8.8%)	0	0
脱毛症	39 (8.6%)	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	76 (16.8%)	15 (3.3%)	0
貧血	54 (11.9%)	2 (0.4%)	0
好中球減少症	29 (6.4%)	11 (2.4%)	0
内分泌障害	77 (17.0%)	3 (0.7%)	0
甲状腺機能低下症	57 (12.6%)	0	0
神経系障害	107 (23.7%)	14 (3.1%)	0
頭痛	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
味覚異常	23 (5.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (16.8%)	7 (1.5%)	0
咳嗽	30 (6.6%)	0	0
呼吸困難	28 (6.2%)	3 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	78 (17.3%)	8 (1.8%)	0
食欲減退	43 (9.5%)	2 (0.4%)	0
臨床検査	78 (17.3%)	24 (5.3%)	0
ALT 増加	33 (7.3%)	6 (1.3%)	0
AST 増加	29 (6.4%)	7 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	71 (15.7%)	3 (0.7%)	0
関節痛	29 (6.4%)	0	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 11 例（2.4%）、肝機能障害 47 例（10.4%）、肺炎 2 例（0.4%）、大腸炎・重度の下痢 9 例（2.0%）、甲状腺機能障害 78 例（17.3%）、副腎機能障害 5 例（1.1%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候

群等を含む) 34 例 (7.5%)、重度の皮膚障害 4 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、infusion reaction 7 例 (1.5%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 43 例 (9.5%) 及び感染症 43 例 (9.5%) が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少症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。

【用法・用量】

母集団薬物動態解析結果等に基づき、乳癌に係る効能・効果に対して、840 mg 2 週間間隔（以下、「Q2W」という。）投与に加えて、1,680 mg 4 週間間隔（以下、「Q4W」という。）投与を可能とする製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション*により、手術不能又は再発乳癌患者に本剤 1680 mg を Q4W で投与したときの血清中濃度が検討された結果は表 2 のとおりであり、1,680 mg の Q4W 投与により、840 mg の Q2W 投与と比較して、有効性に影響を及ぼす血中濃度の低下は認められなかった。また、曝露－反応解析の結果から本剤の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかった。なお、日本人の固形癌患者を対象に本剤 1680 mg を Q4W で投与した国内第 I/II 相試験（JO44110 試験）において、安全性に特段の懸念は認められていない。

*：国際共同第 III 相試験（IMpassion130 試験）に組み入れられた全体集団及び日本人集団の患者背景の分布に基づき、1000 例の仮想患者集団をそれぞれ生成し、当該仮想患者集団に本薬を 840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W 反復静脈内投与した時のサイクル 1 及び定常状態における曝露量が推定された。

表 2 IMpassion130 試験における本剤の曝露量（推定値）*

用法・用量	集団	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
		サイクル 1	定常状態	サイクル 1	定常状態
840mg Q2W	全体	325 [229, 465]	599 [388, 928]	86.5 [59.4, 127]	263 [132, 503]
	日本人	370 [264, 520]	682 [447, 1,040]	93.8 [63.7, 136]	299 [156, 548]
1680 mg Q4W	全体	653 [465, 915]	880 [603, 1,300]	112 [67.3, 178]	206 [88.3, 432]
	日本人	742 [536, 1,030]	1010 [704, 1,470]	124 [78.8, 190]	239 [108, 487]

幾何平均値 [5%点, 95%点]

*：本剤 840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W 投与における 1 サイクルは、それぞれ 14 及び 28 日間とし、各用法・用量における C_{max} 及び C_{trough} は以下の時点とされた。

- C_{max}（最高濃度）：サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ投与開始後 0.0416 及び 500.02 日目
- C_{trough}（トラフ濃度）：840 mg Q2W 及び 1680 mg Q4W において、サイクル 1 時点及び定常状態時点は、それぞれ、投与開始後 13.99 及び 513.99 日目並びに 27.99 及び 527.99 日目

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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 乳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 5 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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 転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上）の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において本剤と nab-PTX との併用投与の有効性が示されている。

なお、PD-L1の発現状況についてはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）を用いて測定すること。

- 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
 - ・ 術前・術後薬物療法

【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。 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、肝炎、硬化性胆管炎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（劇症 1 型糖尿病を含む）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 IMpassion130 試験では投与開始から 48 週までは 8 週間間隔、それ以降は 12 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。

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）

～肝細胞癌～

令和 2 年 9 月（令和 7 年 9 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	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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事が重要である。

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及び一般社団法人日本肝臓学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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 1200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

（参考）

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：切除不能な肝細胞癌

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

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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、肝細胞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

切除不能な肝細胞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】

国際共同第 III 相試験 (IMbrave150 試験)

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者*1 501 例（日本人 61 例を含む）を対象に、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」という。）の併用投与（本剤併用群、336 例）の有効性及び安全性をソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」という。）（ソラフェニブ群、165 例）と比較する第 III 相試験を実施した*2。

主要評価項目の一つである全生存期間（以下、「OS」という。）の中間解析の結果、ITT 集団において、本剤併用群でソラフェニブ群と比較して有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.58 [0.42, 0.79]、 $P=0.0006$ [層別 log-rank 検定]、両側有意水準 0.0033）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で中央値未達 [推定不能]、ソラフェニブ群で 13.2 [10.4, 推定不能] カ月であった（2019 年 8 月 29 日データカットオフ、図 1）。もう一つの主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立評価機関判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」という。）についても、主解析の結果、ITT 集団において本剤併用群でソラフェニブ群と比較して有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.59 [0.47, 0.76]、 $P<0.0001$ [層別 log-rank 検定]、両側有意水準 0.002）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で 6.8 [5.7, 8.3] カ月、ソラフェニブ群で 4.3 [4.0, 5.6] カ月であった（2019 年 8 月 29 日データカットオフ、図 2）。

*1：局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

*2：本剤併用群では本剤 1,200 mg 及びベバシズマブ 15 mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与、ソラフェニブ群ではソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。

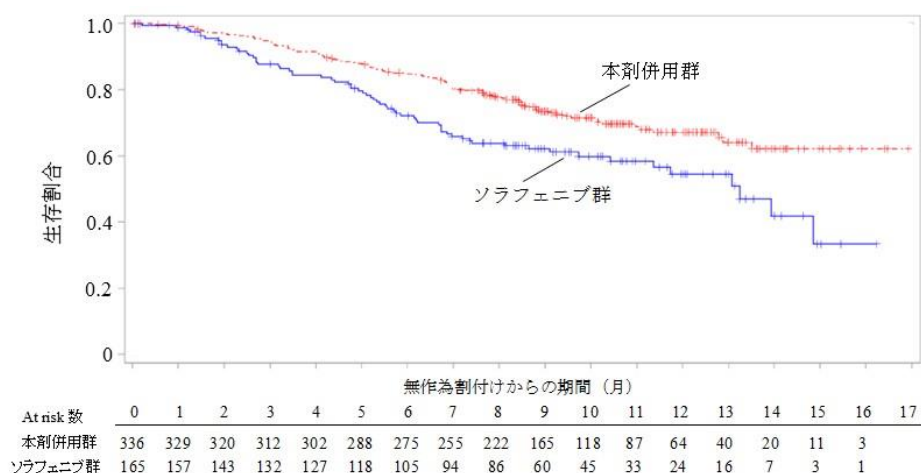


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMbrave150 試験) (ITT 集団)

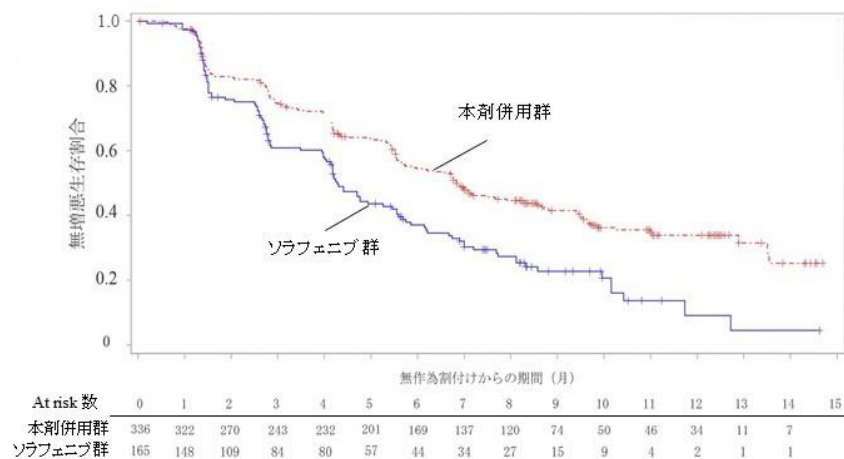


図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

日本人患者集団におけるOSの中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で中央値未達[推定不能]、ソラフェニブ群で14.9[推定不能]カ月、ハザード比[95%信頼区間]:1.71[0.50, 5.84]であった(図3)。また、日本人患者集団におけるPFSの中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で中央値未達[6.4, 推定不能]カ月、ソラフェニブ群で7.7[4.2, 12.7]カ月、ハザード比[95%信頼区間]:0.85[0.39, 1.86]であった(図4)。

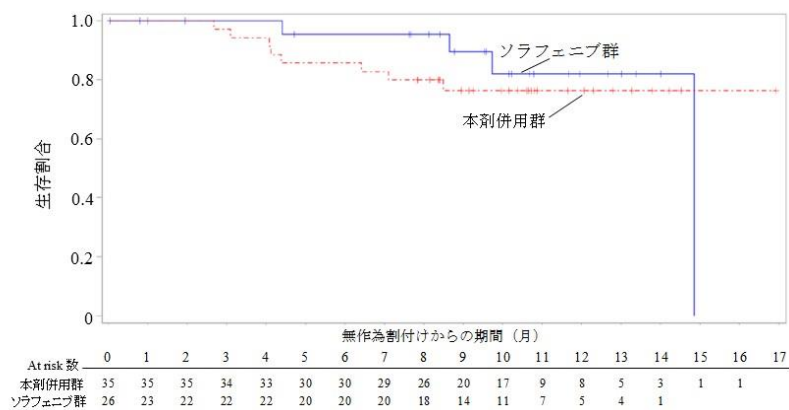


図3 日本人集団におけるOSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

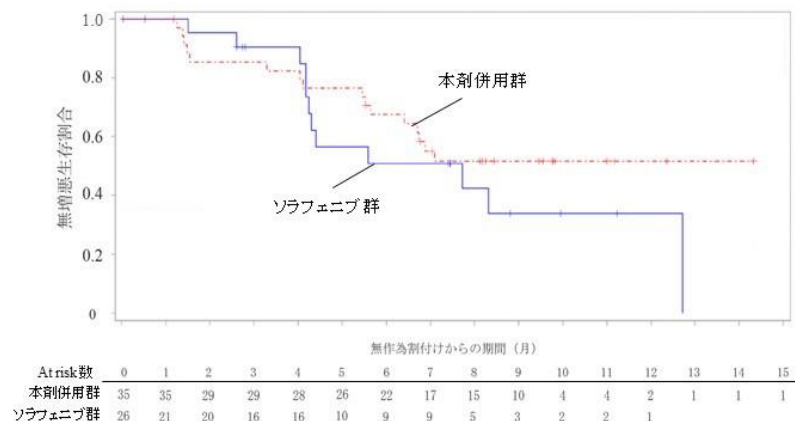


図4 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

【安全性】

国際共同第III相試験（IMbrave150試験）

有害事象は本剤併用群 323/329 例（98.2%）、ソラフェニブ群 154/156 例（98.7%）に認められ、治験薬（本剤併用群では本剤又はベバシズマブ、ソラフェニブ群ではソラフェニブ）との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 276/329 例（83.9%）、ソラフェニブ群 147/156 例（94.2%）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
（IMbrave150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.0）	本剤併用群（329 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	252 (76.6)	90 (27.4)	4 (1.2)
臨床検査	107 (32.5)	41 (12.5)	0
AST 増加	45 (13.7)	14 (4.3)	0
ALT 増加	34 (10.3)	7 (2.1)	0
血中ビリルビン増加	27 (8.2)	2 (0.6)	0
血小板数減少	23 (7.0)	7 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (27.7)	6 (1.8)	0
疲労	49 (14.9)	5 (1.5)	0
発熱	27 (8.2)	1 (0.3)	0
胃腸障害	83 (25.2)	12 (3.6)	1 (0.3)
下痢	34 (10.3)	1 (0.3)	0
悪心	19 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	82 (24.9)	2 (0.6)	0
そう痒症	43 (13.1)	0	0
発疹	29 (8.8)	0	0
代謝および栄養障害	58 (17.6)	6 (1.8)	0
食欲減退	29 (8.8)	1 (0.3)	0
内分泌障害	35 (10.6)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	25 (7.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (10.0)	7 (2.1)	0
注入に伴う反応	32 (9.7)	6 (1.8)	0
腎および尿路障害	33 (10.0)	6 (1.8)	0
蛋白尿	27 (8.2)	4 (1.2)	0
血管障害	21 (6.4)	8 (2.4)	0
高血圧	17 (5.2)	7 (2.1)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 3 例（0.9%）、肝機能障害 87 例（26.4%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（1.5%）、膵炎 7 例（2.1%）、甲状腺機能障害 39 例（11.9%）、副腎機能障害 1 例（0.3%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）1 例（0.3%）、infusion reaction 32 例（9.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.6%）、重度の皮膚障害 2 例（0.6%）、溶血性貧血 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 21 例（6.4%）及び感染症 20 例（6.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症は認められなかった。本有害事象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の 35/35 例 (100%)、対照群の 23/23 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の 31/35 例 (88.6%)、対照群の 22/23 例 (95.7%) に認められた。本剤併用群において、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 2 のとおりであった。

表 2 日本人患者集団において発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象 (IMbrave150 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.0)	本剤併用群 (35 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	28 (80.0)	8 (22.9)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (28.6)	1 (2.9)	0
倦怠感	5 (14.3)	0	0
発熱	5 (14.3)	0	0
疲労	2 (5.7)	1 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22.2)	0	0
発声障害	6 (17.1)	0	0
臨床検査	6 (17.1)	3 (8.6)	0
AST 増加	2 (5.7)	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (17.1)	0	0
そう痒症	3 (8.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	0	0
代謝および栄養障害	6 (17.1)	2 (5.7)	0
低アルブミン血症	3 (8.6)	0	0
食欲減退	2 (5.7)	0	0
胃腸障害	5 (14.3)	2 (5.7)	0
下痢	2 (5.7)	0	0
内分泌障害	3 (8.6)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (8.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.6)	0	0
注入に伴う反応	3 (8.6)	0	0
血管障害	2 (5.7)	2 (5.7)	0
高血圧	2 (5.7)	2 (5.7)	0

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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 肝細胞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、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓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・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）、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・脊髄炎、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、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、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 全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者において本剤及びベバシズマブ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
 - ・ 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

【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。 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、肝炎、硬化性胆管炎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。なお、切除不能な肝細胞癌の場合、肝機能障害が発現した際の本剤の休薬・中止基準は他の癌腫とは別に設定している（添付文書参照）。
 - 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（劇症 1 型糖尿病を含む）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 IMbrave150 試験は投与開始から 54 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。

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）

～胞巣状軟部肉腫～

令和 7 年 2 月（令和 7 年 9 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	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

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事が重要である。

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、一般社団法人日本癌治療学会及び一般社団法人日本小児血液・がん学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、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 1200mg を 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 1200mg）を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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（IgG1）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、胞巣状軟部肉腫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

切除不能な胞巣状軟部肉腫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 海外第Ⅱ相臨床試験（ML39345 試験）

2 歳以上の切除不能な胞巣状軟部肉腫患者^{*1}50 例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験を実施した。18 歳以上の患者には本剤 1,200 mg を 3 週間間隔（以下、「Q3W」という。）で、2 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15 mg/kg（最大 1,200 mg）を Q3W で静脈内投与した。

本試験に登録された 50 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除く 49 例^{*2}を有効性の解析対象とした。試験開始時点での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 [80%信頼区間] (%) の結果は、2 回目の解析（19 例時点）で 42.1 [26.3, 59.2] であり、80%信頼区間の下限は事前に規定した閾値奏効率（5%）を上回った^{*3}。なお、有効性の解析対象である 49 例における 3 回目の解析（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した主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく独立評価機関（以下、「IRC」という。）判定による奏効率の結果は表 1 のとおりであった^{*4}。

*1：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。

*2：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。

*3：Simon の 2 段階デザインに基づき、試験開始時には 1 回目及び 2 回目の解析はそれぞれ 9 例及び 24 例時点で実施し、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、登録を継続すると計画した。9 例の評価が完了した時点での 1 回目の解析において 1 例の奏効例が認められたため、登録を継続した。その後、19 例の評価が完了した時点で事前に計画していなかった 2 回目の解析を実施し、8 例の奏効例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ると判断し、更なる有効性評価のために登録を継続した。

*4：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したが、1 回目及び 2 回目の解析を実施した後、海外規制当局との相談の結果を踏まえ、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率に変更した。また、海外規制当局との相談の結果、49 例の結果に基づき事前に計画していなかった 3 回目の解析を実施した。

表 1 最良総合効果及び奏効率
(ML39345 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])

CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患進行、NE : 評価不能、CI : 信頼区間

* : Clopper-Pearson 法

② 国内第II相臨床試験 (ALBERT 試験)

16 歳以上の切除不能な胞巣状軟部肉腫患者*1 21 例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験を実施した。18 歳以上の患者には本剤 1,200 mg を Q3W で、16 歳以上 18 歳未満の患者には本剤 15 mg/kg (最大 1,200 mg) を Q3W で静脈内投与した。

本試験に登録された 21 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除く 20 例を有効性の解析対象とした。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 (2022 年 3 月 3 日データカットオフ) は表 2 のとおりであり、奏効率の 95% 信頼区間の下限は、事前に設定された閾値奏効率 (5%) *2 を下回った。

*1 : 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。

*2 : 胞巣状軟部肉腫患者に対するドキソルビ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) を考慮し閾値奏効率を 5%とした。

表 2 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])

CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患進行、NE : 評価不能、CI : 信頼区間

* : Clopper-Pearson 法

【安全性】

① 海外第II相臨床試験（ML39345 試験）

有害事象は 49/49 例（100%）、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 47/49 例（95.9%）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 3 のとおりであった。

表 3 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
（ML39345 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.25.1）	本剤投与例（49 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	47 (95.9%)	6 (12.2%)	0
臨床検査	32 (65.3%)	1 (2.0%)	0
リンパ数減少	10 (20.4%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (18.4%)	0	0
白血球数減少	9 (18.4%)	0	0
AST 増加	5 (10.2%)	0	0
ALT 増加	5 (10.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (10.2%)	0	0
血小板数減少	4 (8.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (8.2%)	0	0
好中球数減少	4 (8.2%)	0	0
体重減少	4 (8.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (6.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (49.0%)	0	0
疲労	18 (36.7%)	0	0
発熱	6 (12.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (6.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (42.9%)	1 (2.0%)	0
発疹	10 (20.4%)	0	0
そう痒症	6 (12.2%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (10.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (10.2%)	1 (2.0%)	0
多汗症	3 (6.1%)	0	0
胃腸障害	18 (36.7%)	1 (2.0%)	0
悪心	8 (16.3%)	0	0
下痢	6 (12.2%)	1 (2.0%)	0
代謝および栄養障害	13 (26.5%)	0	0
食欲減退	5 (10.2%)	0	0
低ナトリウム血症	5 (10.2%)	0	0
高血糖	4 (8.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (24.5%)	1 (2.0%)	0
関節痛	7 (14.3%)	0	0
筋肉痛	5 (10.2%)	0	0
四肢痛	3 (6.1%)	1 (2.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (24.5%)	1 (2.0%)	0
アレルギー性鼻炎	3 (6.1%)	0	0
呼吸困難	3 (6.1%)	0	0
肺臓炎	3 (6.1%)	1 (2.0%)	0
血液およびリンパ系障害	10 (20.4%)	1 (2.0%)	0
貧血	8 (16.3%)	1 (2.0%)	0

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	本剤投与例 (49 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
内分泌障害	10 (20.4%)	0	0
甲状腺機能亢進症	6 (12.2%)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (6.1%)	0	0
神経系障害	6 (12.2%)	0	0
頭痛	4 (8.2%)	0	0
浮動性めまい	3 (6.1%)	0	0
血管障害	4 (8.2%)	0	0
ほてり	4 (8.2%)	0	0

なお、本剤投与例において間質性肺疾患 3 例 (6.1%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 8 例 (16.3%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.0%)、膵炎 2 例 (4.1%)、甲状腺機能障害 16 例 (32.7%)、副腎機能障害 4 例 (8.2%)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例 (2.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.0%) が認められた。また、1 型糖尿病、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、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、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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 国内第II相臨床試験 (ALBERT 試験)

有害事象は 20/20 例 (100%)、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 16/20 例 (80.0%) 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 4 のとおりであった。

表 4 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
(ALBERT 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	単群 (20 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	16 (80.0%)	4 (20.0%)	0
臨床検査	10 (50.0%)	3 (15.0%)	0
AST 増加	5 (25.0%)	0	0
ALT 増加	4 (20.0%)	0	0
リンパ球数減少	4 (20.0%)	2 (10.0%)	0
好中球数減少	4 (20.0%)	0	0
血小板数減少	3 (15.0%)	0	0
白血球数減少	3 (15.0%)	1 (5.0%)	0
コルチゾール減少	1 (5.0%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.0%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (20.0%)	0	0
そう痒症	1 (5.0%)	0	0
湿疹	1 (5.0%)	0	0
発疹	1 (5.0%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.0%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (15.0%)	0	0

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	単群 (20 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
貧血	3 (15.0%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.0%)	0	0
発熱	3 (15.0%)	0	0
倦怠感	1 (5.0%)	0	0
内分泌障害	3 (15.0%)	1 (5.0%)	0
バセドウ病	1 (5.0%)	0	0
甲状腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
甲状腺機能低下症	1 (5.0%)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (5.0%)	0	0
胃腸障害	2 (10.0%)	0	0
悪心	1 (5.0%)	0	0
嘔吐	1 (5.0%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0%)	0	0
筋肉痛	2 (10.0%)	0	0
関節痛	1 (5.0%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (10.0%)	0	0
高尿酸血症	1 (5.0%)	0	0
低カリウム血症	1 (5.0%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
耳下腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
肝胆道系障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
肝機能異常	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (5.0%)	0	0
肺臓炎	1 (5.0%)	0	0
心臓障害	1 (5.0%)	0	0
洞性徐脈	1 (5.0%)	0	0
神経系障害	1 (5.0%)	0	0
頭痛	1 (5.0%)	0	0
腎および尿路障害	1 (5.0%)	0	0
血尿	1 (5.0%)	0	0
蛋白尿	1 (5.0%)	0	0

なお、本剤投与例において間質性肺疾患 1 例 (5.0%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 6 例 (30.0%)、甲状腺機能障害 3 例 (15.0%)、副腎機能障害 1 例 (5.0%) が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、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、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ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、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 悪性軟部腫瘍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 年以上の整形外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、悪性軟部腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床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 5 年以上の小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

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・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、免疫性血小板減少症、Infusion reaction、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）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 切除不能な胞巣状軟部肉腫患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する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。
 - 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。 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、肝炎、硬化性胆管炎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（劇症 1 型糖尿病を含む）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 ML39345 試験では投与開始後 9 週目、その後は 6 週間間隔（投与 1 年を超えたら 9 週間間隔、2 年を超えたら 12 週間間隔）、ALBERT 試験では投与開始から 24 週までは 8 週間間隔、それ以降は 12 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。

医薬薬審発 0919 第 3 号
令和 7 年 9 月 19 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（膀胱癌）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ことを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤について、膀胱癌に対して使用の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、その使用にあたっては、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、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤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、「デュルバルマブ（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、非小細胞肺癌、肝細胞癌及び胆道癌）の一部改正について」（令和7年3月27日付け医薬薬審発 0327 第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）等により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌に対する効能又は効果の追加に係る承認事項一部変更が承認されたことに伴い、最適使用推進ガイドラインを、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。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人 日本医師会
日本医学会
一般社団法人 日本癌治療学会
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
一般社団法人 日本泌尿器科学会
特定非営利活動法人 日本肺癌学会
一般社団法人 日本呼吸器学会
一般社団法人 日本内科学会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会
アストラゼネカ株式会社
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対象となる効能又は効果：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌 における根治的化学放射線療法後の 維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>非小細胞肺癌における術前・術後補助 療法</u> 対象となる用法及び用量：〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌 における根治的化学放射線療法後の 維持療法〉 （略） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺 癌〉 （略） <u>〈非小細胞肺癌における術前・術後補 助療法〉</u> <u>術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤 との併用において、通常、成人にはデ</u>	1. はじめに （略） 対象となる効能又は効果：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌 における根治的化学放射線療法後の 維持療法 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：〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌 における根治的化学放射線療法後の 維持療法〉 （略） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺 癌〉 （略）

<u>デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。</u> 製 造 販 売 業 者 : アストラゼネカ株式会社	製 造 販 売 業 者 : アストラゼネカ株式会社
3. 臨床成績 <u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</u>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】 ①～② （略） ③ <u>国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）</u> <u>臨床病期 II、IIIA 又は IIIB（N2）の切除可能な非小細胞肺癌患者^{*4}（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）802 例（日本人</u>	3. 臨床成績 <u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の</u>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】 ①～② （略） （追加）

79 例を含む) を対象に、術前補助療法として本剤と白金製剤を含む化学療法を併用投与し、その後の術後補助療法として本剤を単独投与した場合 (本剤併用群 400 例 [日本人 37 例を含む]) と、術前にプラセボと白金製剤を含む化学療法を併用投与し、術後にプラセボを投与した場合 (対照群 402 例 [日本人 42 例を含む]) *⁵ の有効性と安全性を検討した。なお、試験開始後に *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者の登録を不適格とする計画変更が行われ、計画変更前に組み入れられた当該患者は有効性解析対象から除かれた (有効性解析対象 [修正 ITT 集団]: 本剤併用群 366 例、対照群 374 例)。安全性解析対象は、治験使用薬が投与された 799 例 (本剤併用群 401 例*⁶、対照群 398 例) であった。

主要評価項目の一つである盲検下独立中央判定による無イベント生存期間 (以下、「EFS」) の 1 回目の中間解析の結果 (中央値 [95%信頼区間]) (236 件のイベント) は、本剤併用群で NE (31.9 ~NE) カ月、対照群で 25.9 (18.9~NE) カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.68 [0.53~0.88] *⁷、 $p=0.003902$ [層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.009899]、2022 年 11 月 10 日データカットオフ)。

(図 略)

図 7 盲検下独立中央判定による EFS の Kaplan-Meier 曲線

(2022 年 11 月 10 日データカットオフ)

*4: 臨床病期は American Joint Committee on Cancer 病期分類
(第 8 版) に基づく。

*5: 術前に、白金製剤を含む化学療法との併用下で、本剤 1 回 1500
mg 又はプラセボを 3 週間間隔で最大 4 サイクル投与し、術
後に、本剤 1 回 1500 mg 又はプラセボを 4 週間間隔で最大
12 サイクル投与した。

化学療法の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして以下の
いずれかが選択された。

扁平上皮癌に対して、

①パクリタキセル (第 1 日目に 200 mg/m²) +カルボプラチン
(第 1 日目に AUC 6)

②ゲムシタビン (第 1 及び 8 日目に 1250 mg/m² (日本では
1000 mg/m²)) +シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m²)

非扁平上皮癌に対して、

③ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m²) +シスプラチン (第
1 日目に 75 mg/m²)

④ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m²) +カルボプラチン
(第 1 日目に AUC 5)

なお、②及び③について、忍容性が不良な場合、シスプラチ
ンからカルボプラチンに切替え可能とされた。②について、
併発疾患がある患者又はシスプラチンに忍容性がないと判
断された患者は、サイクル 1 からカルボプラチン (第 1 日目

に AUC 5) に変更可能とされた。

*6：対照群に割り付けられたものの、術後補助療法の最初のサイクルにおいて誤って本剤が 1 回投与された 1 例が、安全性解析対象集団では本剤併用群として取り扱われた。

*7：有意水準に対応した 99.0101%信頼区間は [0.48, 0.96]

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

（略）

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）66 例（13.9%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 33 例（6.9%）、肝機能障害 20 例（4.2%）、infusion reaction 8 例（1.7%）、大腸炎 2 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.4%）、腎障害（間質性腎炎等）1 例（0.2%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

（略）

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、本剤又はトレメリムマブとの因果関係

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

（略）

なお、本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）66 例（13.9%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 33 例（6.9%）、肝機能障害 20 例（4.2%）、infusion reaction 8 例（1.7%）、大腸炎 2 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.4%）、腎障害（間質性腎炎等）1 例（0.2%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、髄膜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を含む集計結果を示す。

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

（略）

なお、本剤併用群において、本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患 15 例（4.5%）、大腸炎 16 例

が否定できない間質性肺疾患 15 例 (4.5%)、大腸炎 16 例 (4.8%)、重度の下痢 2 例 (0.6%)、消化管穿孔 1 例 (0.3%)、甲状腺機能低下症 34 例 (10.3%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.4%)、副腎機能障害 6 例 (1.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 48 例 (14.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 11 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、脳炎 1 例 (0.3%)、膵炎 7 例 (2.1%) が認められた。また、重症筋無力症及び髄膜炎は認められなかった。 ③ 国際共同第 III 相試験 (AEGEAN 試験、2024 年 5 月 10 日データカットオフ) <u>有害事象は本剤併用群 387/401 例 (96.5%) 及び対照群 379/398 例 (95.2%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、それぞれ 224/401 例 (55.9%) 及び 180/398 例 (45.2%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 6/401 例 (1.5%) 及び 0/398 例であった。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u> 表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象	(4.8%)、重度の下痢 2 例 (0.6%)、消化管穿孔 1 例 (0.3%)、甲状腺機能低下症 34 例 (10.3%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.4%)、副腎機能障害 6 例 (1.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 48 例 (14.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 11 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、脳炎 1 例 (0.3%)、膵炎 7 例 (2.1%) が認められた。また、重症筋無力症及び髄膜炎は認められなかった。<u>本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。</u> (追加)
--	---

<u>集団）（AEGEAN 試験）</u> <u>（表 略）</u> <u>なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）26 例（6.5%）、大腸炎 2 例（0.5%）、腎障害（間質性腎炎等）2 例（0.5%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 47 例（11.7%）、甲状腺機能低下症 45 例（11.2%）、甲状腺機能亢進症 17 例（4.2%）、副腎機能障害 2 例（0.5%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、心筋炎 1 例（0.2%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、脳炎 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）4 例（1.0%）、infusion reaction 4 例（1.0%）、重度の皮膚障害 1 例（0.2%）、腓炎 2 例（0.5%）が認められた。また、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症、発熱性好中球減少症、消化管穿孔、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び赤芽球癆は認められなかった。</u>	
5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①下記の患者に該当する使用方法において本剤投与の有効性が示されている。 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（StageⅢ）に対する維持療法が行われる患者における本剤の単独投与	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①下記の患者において本剤の単独投与の有効性が検証されている。 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者 ②下記の患者において本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む

- 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 切除可能な非小細胞肺癌 (Stage II、IIIA 又は IIIB [N2]) (ただし、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は除く) に対する、本剤と白金製剤を含む化学療法*との併用投与による術前補助療法、及び本剤単独投与による術後補助療法
*: 併用された化学療法は以下のとおり。詳細は「3. 臨床成績、【有効性】③国際共同第Ⅲ相試験 (AEGEAN 試験)」の注釈*5 参照。
 - ＜扁平上皮癌＞
 - カルボプラチン及びパクリタキセル
 - シスプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
 - カルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
 - ＜非扁平上皮癌＞
 - シスプラチン及びペメトレキセドナトリウム
 - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム

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。

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

③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。

- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与 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 ③ (略) 【安全性に関する事項】 ①～③ (略) ④非小細胞肺癌における術前・術後補助療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 - WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者 ⑤ (略)	- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与 <u>非小細胞肺癌患者に対する術後補助療法としての本剤の投与</u> 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 (略) 【安全性に関する事項】 ①～③ (略) (追加) ④ (略)
--	--

6. 投与に際して留意すべき事項

①～④

(略)

⑤本剤の臨床試験において、PACIFIC 試験では投与開始から 12 カ月間は 8 週毎に、POSEIDON 試験では投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎に、AEGEAN 試験では術前補助療法完了直後、術後 5 週間後、48 週時までは 12 週毎に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。なお、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間は 12 カ月まで、非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に対する本剤の投与は術前補助療法として 4 回まで、術後補助療法として 12 回までとすること。

6. 投与に際して留意すべき事項

①～④

(略)

⑤本剤の臨床試験において、PACIFIC 試験では投与開始から 12 カ月間は 8 週毎に、POSEIDON 試験では投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎に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。なお、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。

別添

最適使用推進ガイドライン
デュルバルマブ（遺伝子組換え）
～膀胱癌～

令和7年9月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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事が重要である。

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及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：膀胱癌における術前・術後補助療法

対象となる用法及び用量：術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P4～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1（PD-L1）に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型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（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（Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66）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 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

膀胱癌における術前・術後補助療法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】

国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験）

筋層浸潤性膀胱癌（MIBC）に対する全身化学療法歴又は免疫療法歴のない、根治的膀胱全摘除術の適応となる臨床病期 T2-T4aN0M0 又は T2-T4aN1M0 の MIBC 患者*¹（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）1,063 例（日本人 121 例を含む）を対象に、術前補助療法として本剤*²をゲムシタビン塩酸塩（以下、「ゲムシタビン」）＋シスプラチン*³と併用投与し、その後の術後補助療法として本剤*⁴を単独投与した場合（本剤併用群 533 例 [日本人 62 例を含む]）と、術前補助療法としてゲムシタビン＋シスプラチン*³を併用投与した場合（対照群 530 例 [日本人 59 例を含む]）の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目の一つである盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による無イベント生存期間（以下、「EFS」）（中央値 [95%信頼区間]）（433 件のイベント）の 2 回目の中間解析の結果は、本剤併用群で NE*⁵ [NE～NE]、対照群で 46.1 [32.2～NE] カ月であった（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.68 [0.558～0.817] *⁶、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.04123]、2024 年 4 月 29 日データカットオフ）*⁷。

*1：臨床病期は American Joint Committee on Cancer 病期分類（第 8 版）に基づく。組織検査又は細胞診で確認された膀胱（腎盂及び尿管を除く）の尿路上皮癌（組織型が尿路上皮癌及び尿路上皮癌の亜型/サブタイプ）患者を対象とした。

*2：術前補助療法：3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 1,500mg を 4 サイクル投与した。

*3：クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上の患者には、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目にゲムシタビン 1,000mg/m² とシスプラチン 70mg/m²、第 8 日目にゲムシタビン 1,000mg/m² を 4 サイクル投与した。クレアチニンクリアランス 40mL/min 以上 60mL/min 未満の患者には、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目にゲムシタビン 1,000mg/m² とシスプラチン 35mg/m² を 4 サイクル投与した。

*4：術後補助療法：4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 1,500mg を最大 8 サイクル投与した。

*5：推定不能（以下、同様）

*6：有意水準に対応した 95.877%信頼区間は [0.554～0.824]

*7：EFS の 1 回目の中間解析後に改訂された治験実施計画書に基づく解析結果

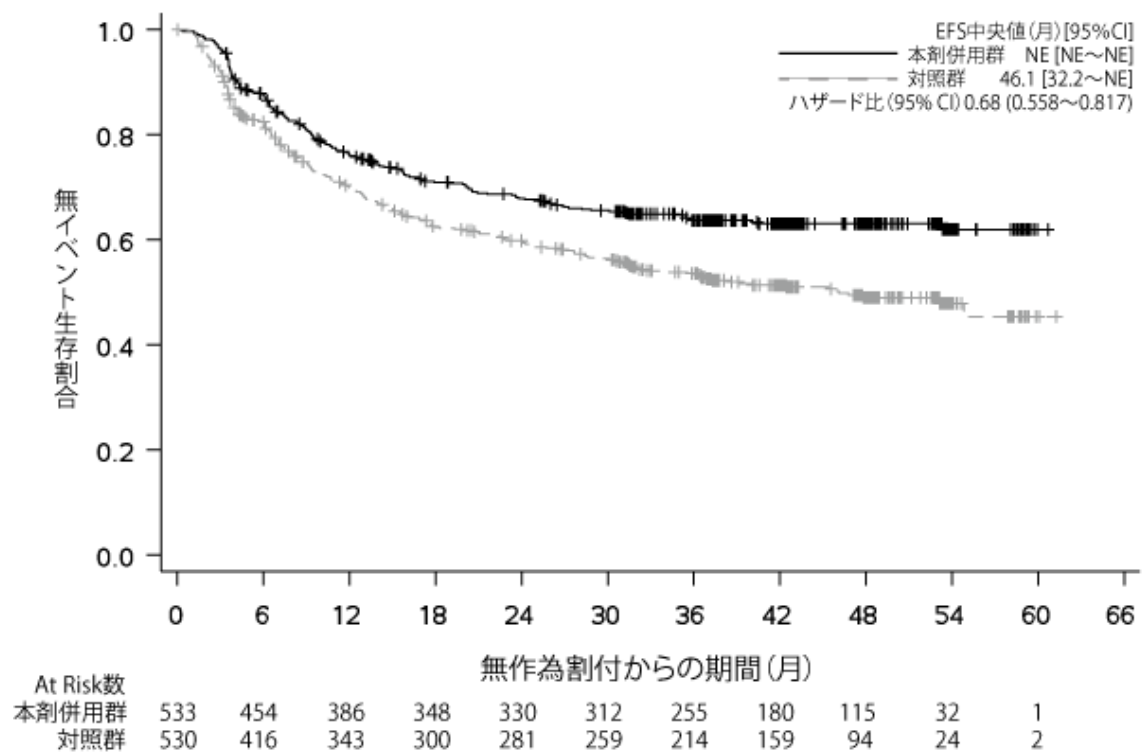


図1 盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による
 EFSのKaplan-Meier曲線
 (2024年4月29日データカットオフ)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA試験）

有害事象は本剤併用群527/530例（99.4%）及び対照群525/526例（99.8%）に認められた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ502/530例（94.7%）及び487/526例（92.6%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ3/530例（0.6%）及び3/526例（0.6%）であった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（NIAGARA試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 26.1)	例数 (%)					
	本剤併用群 (530 例)			対照群 (526 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	502 (94.7)	215 (40.6)	3 (0.6)	487 (92.6)	213 (40.5)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	132 (24.9)	74 (14.0)	0	160 (30.4)	87 (16.5)	0
貧血	125 (23.6)	32 (6.0)	0	138 (26.2)	49 (9.3)	0
血小板減少症	51 (9.6)	10 (1.9)	0	55 (10.5)	16 (3.0)	0
白血球減少症	29 (5.5)	3 (0.6)	0	35 (6.7)	5 (1.0)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	52 (9.8)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	107 (20.2)	1 (0.2)	0	110 (20.9)	3 (0.6)	0
低マグネシウム血症	33 (6.2)	1 (0.2)	0	37 (7.0)	0	0
神経系障害						
味覚不全	34 (6.4)	0	0	28 (5.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	27 (5.1)	1 (0.2)	0	25 (4.8)	0	0
耳および迷路障害						
耳鳴	33 (6.2)	0	0	39 (7.4)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
しゃっくり	31 (5.8)	0	0	33 (6.3)	0	0
胃腸障害						
悪心	258 (48.7)	5 (0.9)	0	229 (43.5)	5 (1.0)	0
便秘	97 (18.3)	0	0	84 (16.0)	2 (0.4)	0
嘔吐	78 (14.7)	5 (0.9)	0	62 (11.8)	0	0
下痢	47 (8.9)	3 (0.6)	0	37 (7.0)	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	50 (9.4)	2 (0.4)	0	16 (3.0)	0	0
そう痒症	48 (9.1)	0	0	8 (1.5)	0	0

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 26.1)	例数 (%)					
	本剤併用群 (530 例)			対照群 (526 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
脱毛症	46 (8.7)	2 (0.4)	0	55 (10.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	164 (30.9)	6 (1.1)	0	148 (28.1)	9 (1.7)	0
無力症	68 (12.8)	2 (0.4)	0	72 (13.7)	2 (0.4)	0
倦怠感	30 (5.7)	2 (0.4)	0	21 (4.0)	2 (0.4)	0
臨床検査						
好中球数減少	74 (14.0)	36 (6.8)	0	69 (13.1)	34 (6.5)	0
血中クレアチニン増加	48 (9.1)	3 (0.6)	0	47 (8.9)	2 (0.4)	0
血小板数減少	31 (5.8)	13 (2.5)	0	35 (6.7)	14 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (5.7)	4 (0.8)	0	28 (5.3)	3 (0.6)	0
白血球数減少	23 (4.3)	7 (1.3)	0	33 (6.3)	6 (1.1)	0

また、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 7 例 (1.3%)、大腸炎 6 例 (1.1%)、重度の下痢 2 例 (0.4%)、肝機能障害・肝炎 30 例 (5.7%)、甲状腺機能低下症 52 例 (9.8%)、甲状腺機能亢進症 22 例 (4.2%)、副腎機能障害 2 例 (0.4%)、下垂体機能障害 3 例 (0.6%)、腎障害 (腎炎) 5 例 (0.9%)、筋炎 3 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.2%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 7 例 (1.3%)、infusion reaction 7 例 (1.3%)、膵炎 1 例 (0.2%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.2%) が認められた。また、硬化性胆管炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び赤芽球癆は認められなかった。

4. 施設について

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）
- （２）特定機能病院
- （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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- （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

①-2 膀胱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 年以上の泌尿器科学の臨床経験を有していること。うち、2 年以上は、膀胱癌のがん薬物療法を含むがん治療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・肝炎・硬化性胆管炎、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）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球瘍等）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 根治的膀胱全摘除術が適応となる MIBC 患者において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による術前補助療法及び本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。

【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（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的な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 2-4 ^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Grade	
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。 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（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、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。
 - infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 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。
 - AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- ④ NIAGARA試験において、根治的膀胱全摘除術の実施後、最初の24カ月間は12週毎、36カ月に至るまでは24週毎、その後は52週毎に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。なお、本剤の投与は術前補助療法として4回まで、術後補助療法として8回までとすること。

参考

最適使用推進ガイドライン
デュルバルマブ（遺伝子組換え）
～非小細胞肺癌～

平成30年8月（令和7年9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	P15
5. 投与対象となる患者	P17
6. 投与に際して留意すべき事項	P20

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事が重要である。

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：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

対象となる用法及び用量：〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

製 造 販 売 業 者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

トレメリムマブ（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：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量：デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。

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

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1 (PD-L1) に対する免疫グロブリン G1κ (IgG1κ) サブクラスのヒト型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 (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 (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66) 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 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

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び非小細胞肺癌における術前・術後補助療法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（PACIFIC 試験）

少なくとも 2 サイクルの白金製剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（WHO Performance Status 0 又は 1）713 例（本剤群 476 例、プラセボ群 237 例）（日本人 112 例〔本剤群 72 例、プラセボ群 40 例〕を含む）を対象に、化学放射線療法終了後 42 日以内に本剤 10 mg/kg またはプラセボの投与を開始し、2 週間間隔（以下、「Q2W」）で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）（中央値〔95%信頼区間〕）の結果は、本剤群で 16.8（13.0～18.1）カ月、プラセボ群で 5.6（4.6～7.8）カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.52〔0.42～0.65〕、 $p<0.0001$ 〔層別 log-rank 検定〕、2017 年 2 月 13 日データカットオフ）。

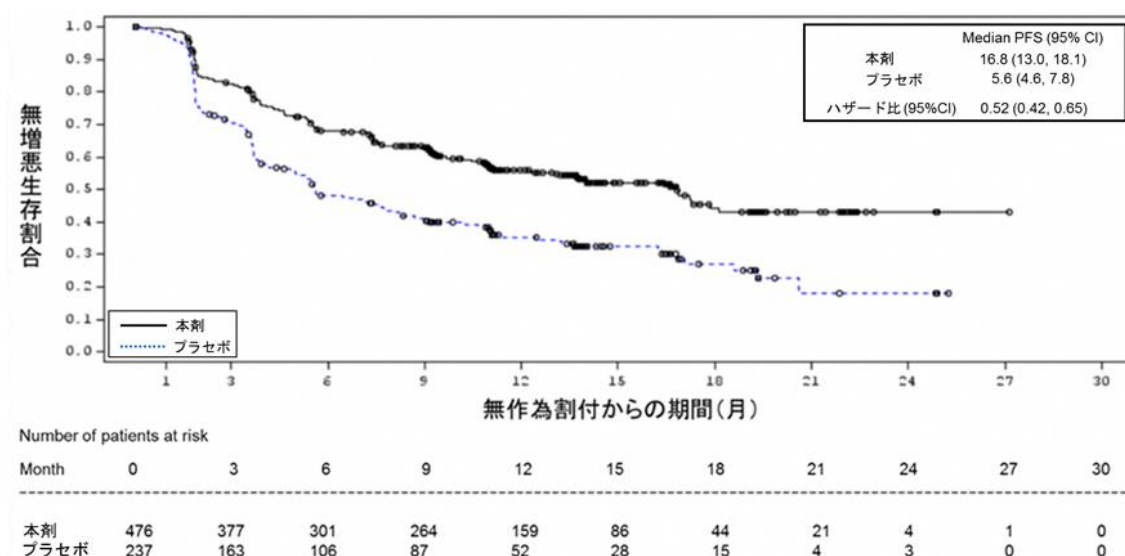


図 1 中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値〔95%信頼区間〕）の 1 回目の中間解析（299 件のイベント）の結果は、本剤群で NE*（34.7～NE）カ月、プラセボ群で 28.7（22.9～NE）カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.68〔0.53～0.87〕、 $p=0.00251$ 〔層別 log-rank 検定、有意

水準（両側）0.00274]、2018年3月22日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

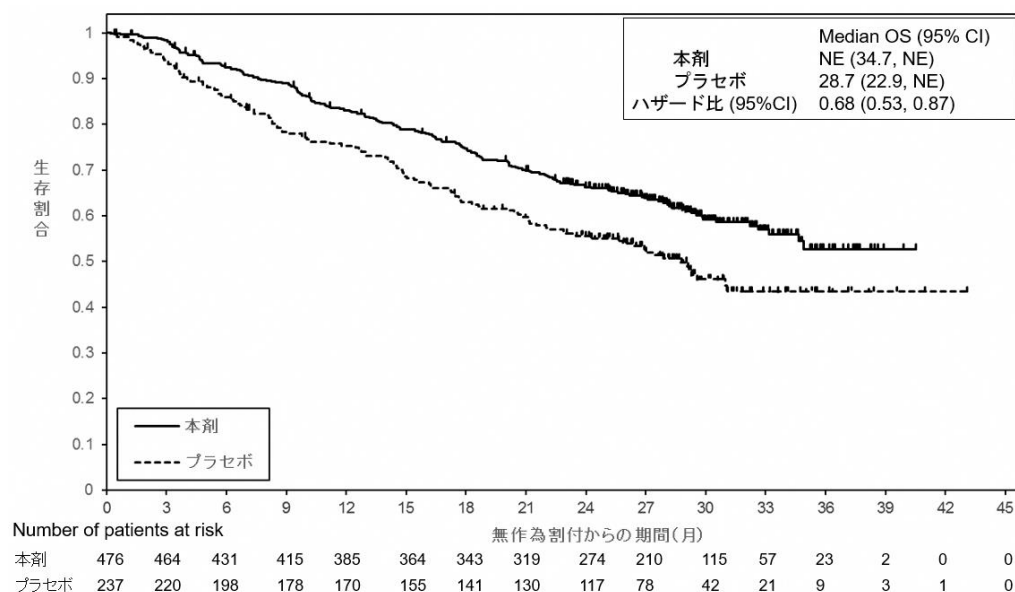


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

日本人患者集団112例（本剤群72例、プラセボ群40例）のPFS（中央値[95%信頼区間]）は本剤群でNE[10.9~NE]カ月、プラセボ群で7.2[2.0~18.6]カ月（ハザード比0.49[95%信頼区間：0.26~0.89]、2017年2月13日データカットオフ）、OS（中央値[95%信頼区間]）は、本剤群でNE[NE~NE]カ月、プラセボ群でNE[NE~NE]カ月であった（ハザード比0.96[95%信頼区間：0.48~1.92]、2018年3月22日データカットオフ）。

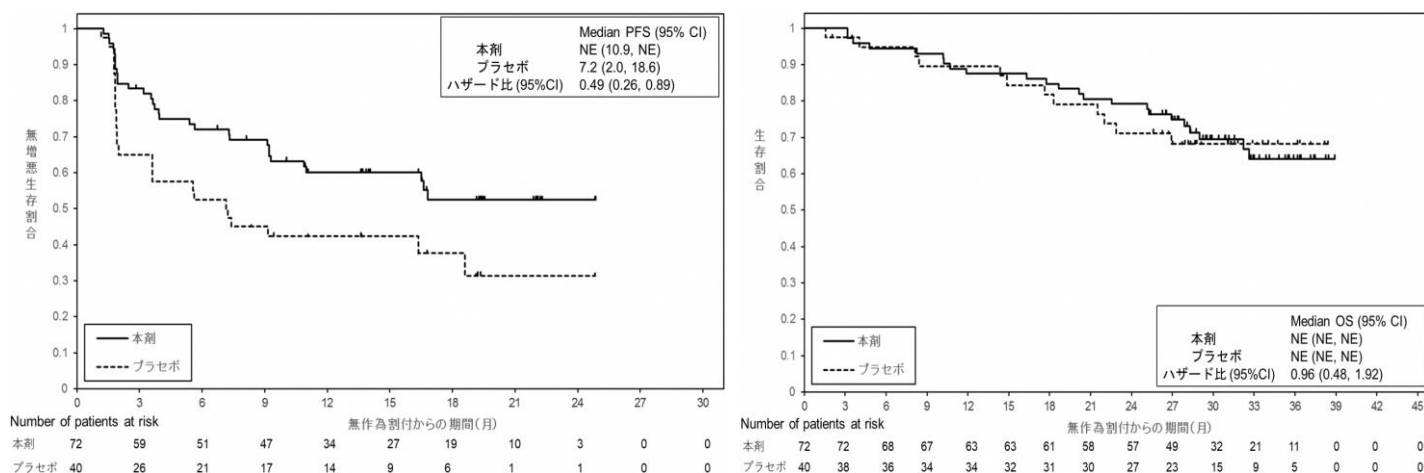


図3 日本人患者集団におけるPFS及びOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(左図：PFS、右図：OS)

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（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。

有効性に関して、PFS 及び OS のいずれにおいても PD-L1 発現率が低いほどプラセボ群に対する本剤群のハザード比が大きくなる傾向が認められた（図 4）。PD-L1 発現率が 1%未満及び PD-L1 発現率が 1%以上の患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりであった。

なお、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。

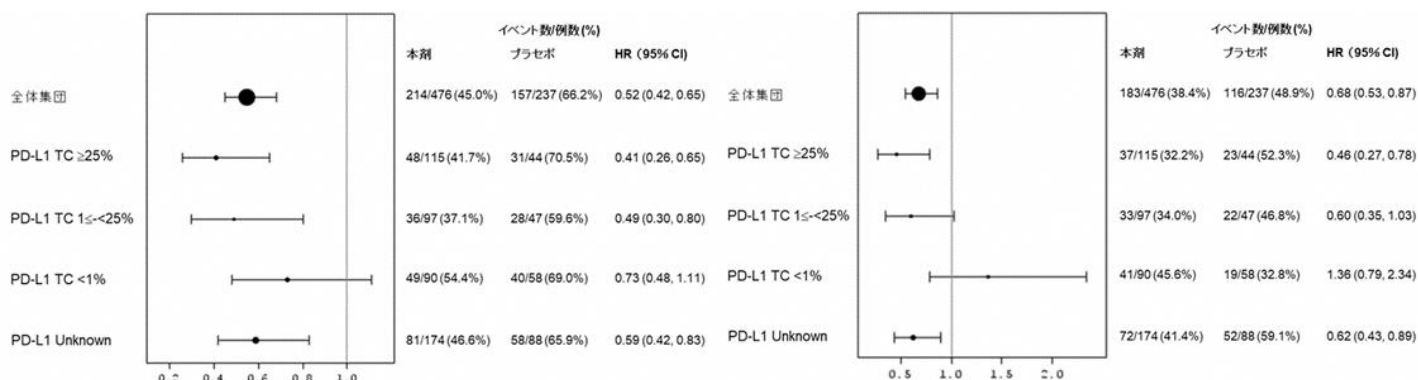


図 4 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での PFS 及び OS のフォレストプロット
(左図：PFS、右図：OS)

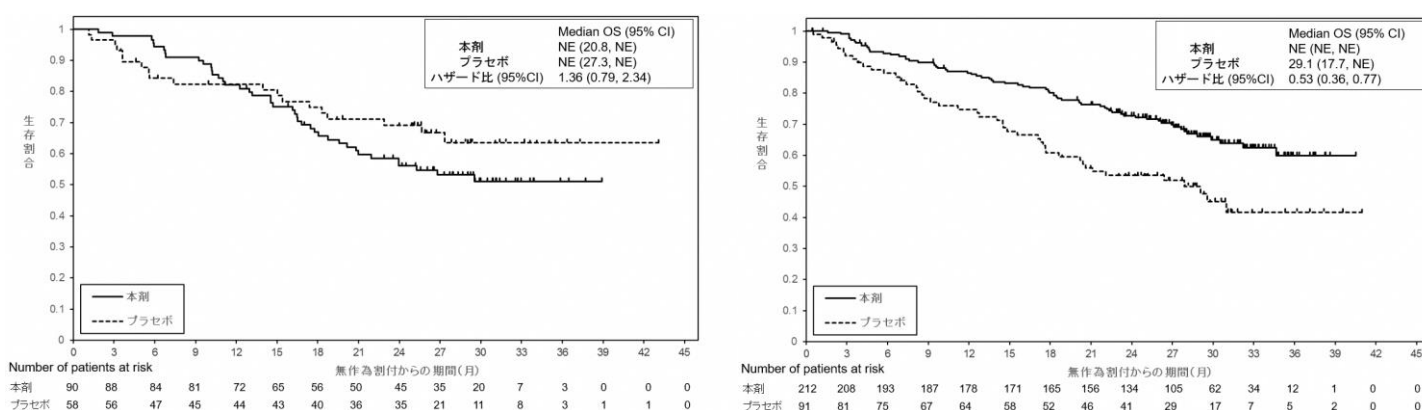


図 5 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線
(左図：PD-L1 発現率<1%の患者集団、右図：PD-L1 発現率≥1%の患者集団)

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{*1}（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）675 例（本剤^{*2}＋トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「トレメリムマブ」）^{*2}＋白金製剤を含む化学療法^{*3}〔本剤併用群 338 例〕、白金製剤を含む化学療法^{*3}単独〔対照群 337 例〕（日本人 49 例〔本剤併用群 21 例、対照群 28 例〕を含む）を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

OS（中央値〔95%信頼区間〕）（536 件のイベント）の結果は、本剤併用群で 14.0（11.7～16.1）カ月、対照群で 11.7（10.5～13.1）カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.77〔0.650～0.916〕、 $p=0.00304$ 〔層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.00797〕、2021 年 3 月 12 日データカットオフ）。

*1：体重 30 kg 超であり、上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異陰性かつ未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮非小細胞肺癌患者又は Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）遺伝子変異陽性の患者は EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

*2：本剤 1500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を第 0、3、6、9 週目に各 1 回投与し、その後第 12 週目から本剤 1500 mg を 4 週間間隔（以下、「Q4W」）で投与した。また、第 16 週目にトレメリムマブ 75 mg を 1 回投与した。

*3：3 週間を 1 サイクルとして、①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第 1、8、15 日目に 100 mg/m² を投与）＋カルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）、②ゲムシタビン（第 1、8 日目に 1,000 mg/m² 又は 1,250 mg/m² を投与）＋シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m² を投与）若しくはカルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第 1 日目に 500 mg/m² を投与）＋シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m² を投与）若しくはカルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを 4 サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに 2 サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金製剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500 mg/m²）維持療法（本剤併用群では Q4W 投与、対照群では 3 週間又は Q4W 投与）に移行した。

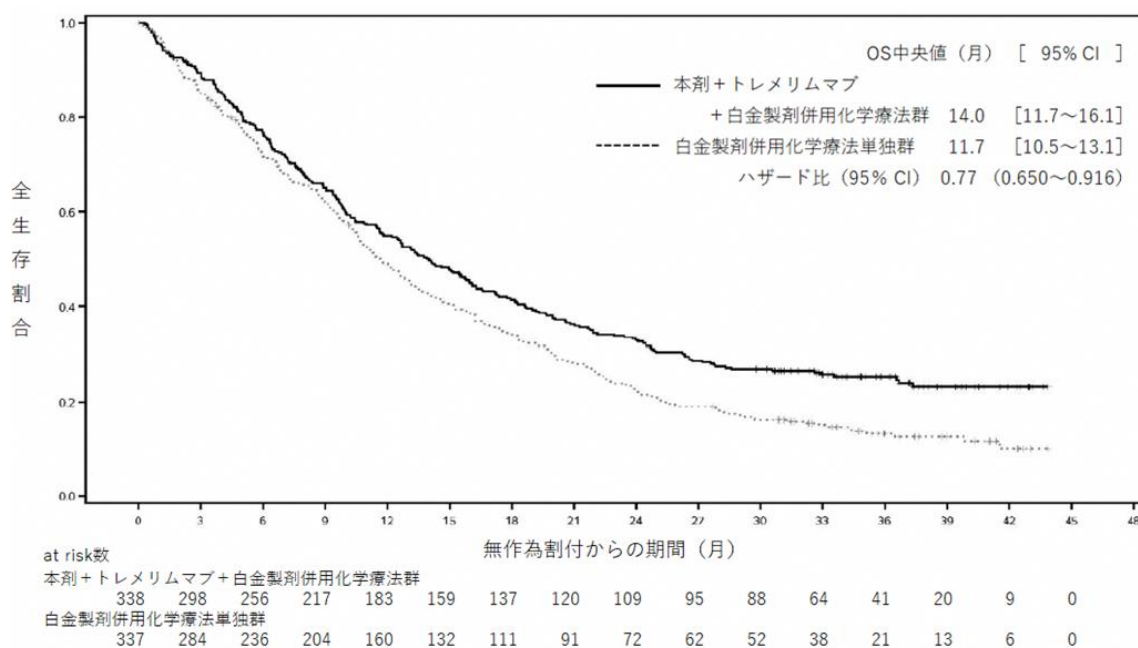


図6 OSのKaplan-Meier曲線

③ 国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）

臨床病期 II、IIIA 又は IIIB（N2）の切除可能な非小細胞肺癌患者*⁴（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）802 例（日本人 79 例を含む）を対象に、術前補助療法として本剤と白金製剤を含む化学療法を併用投与し、その後の術後補助療法として本剤を単独投与した場合（本剤併用群 400 例 [日本人 37 例を含む]）と、術前にプラセボと白金製剤を含む化学療法を併用投与し、術後にプラセボを投与した場合（対照群 402 例 [日本人 42 例を含む]）*⁵の有効性と安全性を検討した。なお、試験開始後に *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者の登録を不適格とする計画変更が行われ、計画変更前に組み入れられた当該患者は有効性解析対象から除かれた（有効性解析対象 [修正 ITT 集団]：本剤併用群 366 例、対照群 374 例）。安全性解析対象は、治験使用薬が投与された 799 例（本剤併用群 401 例*⁶、対照群 398 例）であった。

主要評価項目の一つである盲検下独立中央判定による無イベント生存期間（以下、「EFS」）の 1 回目の中間解析の結果（中央値 [95%信頼区間]）（236 件のイベント）は、本剤併用群で NE（31.9～NE）カ月、対照群で 25.9（18.9～NE）カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間]：0.68 [0.53～0.88] *⁷、 $p=0.003902$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.009899]、2022 年 11 月 10 日データカットオフ）。

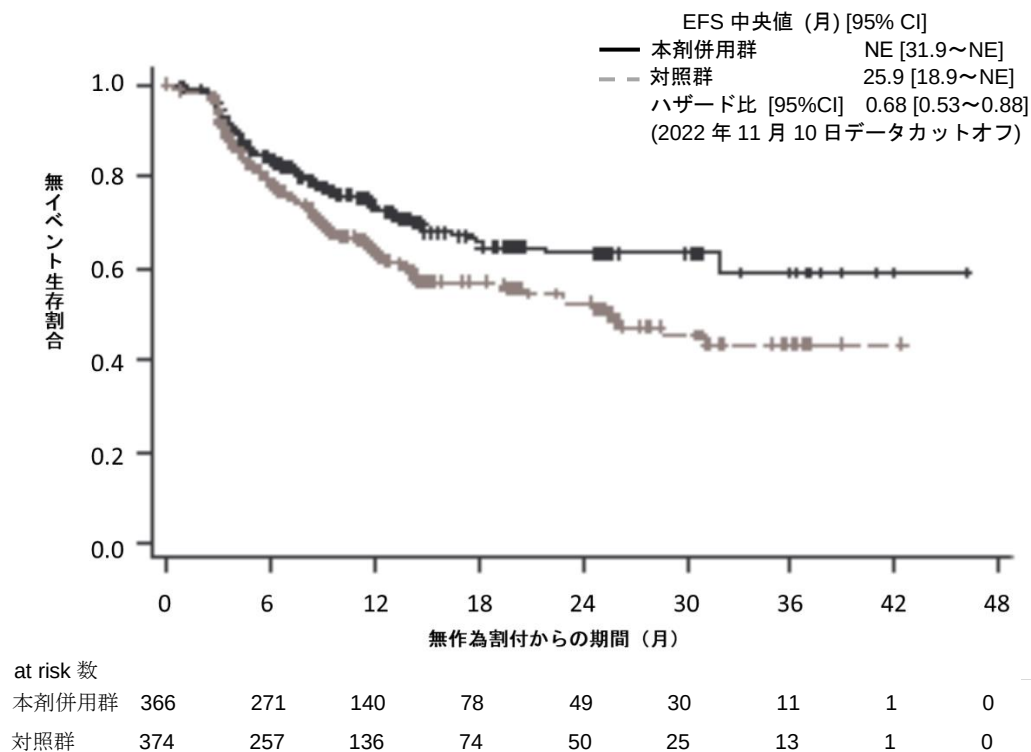


図 7 盲検下独立中央判定による EFS の Kaplan-Meier 曲線
 (2022 年 11 月 10 日データカットオフ)

*4 : 臨床病期は American Joint Committee on Cancer 病期分類 (第 8 版) に基づく。

*5 : 術前に、白金製剤を含む化学療法との併用下で、本剤 1 回 1500 mg 又はプラセボを 3 週間間隔で最大 4 サイクル投与し、術後に、本剤 1 回 1500 mg 又はプラセボを 4 週間間隔で最大 12 サイクル投与した。

化学療法の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして以下のいずれかが選択された。

扁平上皮癌に対して、

①パクリタキセル (第 1 日目に 200 mg/m²) + カルボプラチン (第 1 日目に AUC 6)

②ゲムシタビン (第 1 及び 8 日目に 1250 mg/m² (日本では 1000 mg/m²)) + シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m²)

非扁平上皮癌に対して、

③ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m²) + シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m²)

④ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m²) + カルボプラチン (第 1 日目に AUC 5)

なお、②及び③について、忍容性が不良な場合、シスプラチンからカルボプラチンに切替え可能とされた。②について、併発疾患がある患者又はシスプラチンに忍容性がないと判断された患者は、サイクル 1 からカルボプラチン (第 1 日目に AUC 5) に変更可能とされた。

*6 : 対照群に割り付けられたものの、術後補助療法の最初のサイクルにおいて誤って本剤が 1 回投与された 1 例が、安全性解析対象集団では本剤併用群として取り扱われた。

*7 : 有意水準に対応した 99.0101% 信頼区間は [0.48, 0.96]

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

有害事象は本剤群 460/475 例（96.8%）及びプラセボ群 222/234 例（94.9%）に認められた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 322/475 例（67.8%）及び 125/234 例（53.4%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ 7/475 例（1.5%）及び 3/234 例（1.3%）であった。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（PACIFIC 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 19.1)	例数 (%)					
	本剤群 (475 例)			プラセボ群 (234 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	322 (67.8)	56 (11.8)	7 (1.5)	125 (53.4)	10 (4.3)	3 (1.3)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害						
下痢	46 (9.7)	2 (0.4)	0	19 (8.1)	2 (0.9)	0
悪心	26 (5.5)	0	0	14 (6.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	28 (5.9)	3 (0.6)	0	15 (6.4)	0	0
疲労	62 (13.1)	1 (0.2)	0	26 (11.1)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	27 (5.7)	0	0	7 (3.0)	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	25 (5.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
呼吸困難	28 (5.9)	3 (0.6)	0	8 (3.4)	0	0
肺臓炎	43 (9.1)	6 (1.3)	4 (0.8)	8 (3.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	33 (6.9)	0	0	5 (2.1)	0	0
発疹	37 (7.8)	1 (0.2)	0	13 (5.6)	0	0

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）66 例（13.9%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 33 例（6.9%）、肝機能障害 20 例（4.2%）、infusion reaction 8 例（1.7%）、大腸炎 2 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.4%）、腎障害（間質性腎炎等）1 例（0.2%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

有害事象は本剤併用群 321/330 例（97.3%）及び対照群 320/333 例（96.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 306/330 例

(92.7%) 及び 298/333 例 (89.5%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 11/330 例 (3.3%) 及び 8/333 例 (2.4%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用 (安全性解析対象集団) (POSEIDON 試験)

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)					
	本剤併用群(330 例)			対照群(333 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	306 (92.7)	171 (51.8)	11 (3.3)	298 (89.5)	148 (44.4)	8 (2.4)
血液およびリンパ系障害						
貧血	144 (43.6)	57 (17.3)	0	145 (43.5)	68 (20.4)	0
好中球減少症	96 (29.1)	53 (16.1)	0	75 (22.5)	40 (12.0)	0
血小板減少症	53 (16.1)	18 (5.5)	0	53 (15.9)	17 (5.1)	0
白血球減少症	42 (12.7)	9 (2.7)	0	36 (10.8)	12 (3.6)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	35 (10.6)	0	0	3 (0.9)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	69 (20.9)	5 (1.5)	0	70 (21.0)	4 (1.2)	0
胃腸障害						
悪心	124 (37.6)	4 (1.2)	0	115 (34.5)	5 (1.5)	0
嘔吐	47 (14.2)	4 (1.2)	0	40 (12.0)	4 (1.2)	0
下痢	46 (13.9)	5 (1.5)	0	35 (10.5)	4 (1.2)	0
便秘	27 (8.2)	0	0	49 (14.7)	2 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	52 (15.8)	4 (1.2)	0	10 (3.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	65 (19.7)	5 (1.5)	0	62 (18.6)	7 (2.1)	0
無力症	41 (12.4)	8 (2.4)	0	26 (7.8)	5 (1.5)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (10.3)	4 (1.2)	0	41 (12.3)	7 (2.1)	0
好中球数減少	35 (10.6)	24 (7.3)	0	57 (17.1)	25 (7.5)	0

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、本剤又はトレメリマブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患 15 例 (4.5%)、大腸炎 16 例 (4.8%)、重度の下痢 2 例 (0.6%)、消化管穿孔 1 例 (0.3%)、甲状腺機能低下症 34 例 (10.3%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.4%)、副腎機能障害 6 例 (1.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 48 例 (14.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 11 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神

経障害（ギラン・バレー症候群を含む）1 例（0.3%）、脳炎 1 例（0.3%）、肺炎 7 例（2.1%）が認められた。また、重症筋無力症及び髄膜炎は認められなかった。

③ 国際共同第 III 相試験（AEGEAN 試験、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

有害事象は本剤併用群 387/401 例（96.5%）及び対照群 379/398 例（95.2%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 224/401 例（55.9%）及び 180/398 例（45.2%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ 6/401 例（1.5%）及び 0/398 例であった。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（AEGEAN 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 26.1)	例数 (%)					
	本剤併用群(401 例)			対照群(398 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	224 (55.9)	59 (14.7)	6 (1.5)	180 (45.2)	47 (11.8)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	22 (5.5)	3 (0.7)	0	25 (6.3)	2 (0.5)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	45 (11.2)	0	0	6 (1.5)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	20 (5.0)	0	0	12 (3.0)	0	0
胃腸障害						
悪心	25 (6.2)	0	0	32 (8.0)	1 (0.3)	0
下痢	22 (5.5)	0	0	14 (3.5)	3 (0.8)	0
便秘	11 (2.7)	0	0	20 (5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	37 (9.2)	2 (0.5)	0	21 (5.3)	1 (0.3)	0
そう痒症	29 (7.2)	0	0	6 (1.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	20 (5.0)	0	0	22 (5.5)	2 (0.5)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.5)	2 (0.5)	0	15 (3.8)	1 (0.3)	0

2024 年 5 月 10 日データカットオフ

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）26 例（6.5%）、大腸炎 2 例（0.5%）、腎障害（間質性腎炎等）2 例（0.5%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 47 例（11.7%）、甲状腺機能低下症 45 例（11.2%）、甲状腺機能亢進症 17 例（4.2%）、副腎機能障害 2 例（0.5%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、心筋炎 1 例（0.2%）、重症筋無

力症 1 例 (0.2%)、脳炎 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 4 例 (1.0%)、infusion reaction 4 例 (1.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.2%)、膵炎 2 例 (0.5%) が認められた。また、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症、発熱性好中球減少症、消化管穿孔、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び赤芽球癆は認められなかった。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションにより、PACIFIC 試験の患者集団に本剤 10 mg/kg を Q2W 又は 1500 mg を Q4W で投与したときの血清中濃度が検討された。また、本剤の曝露－反応解析モデルを用いたシミュレーションにより、PACIFIC 試験の患者集団に本剤 10 mg/kg を Q2W 又は 1500 mg を Q4W で投与したときの OS が検討された。その結果、本剤 1500mg Q4W 投与時の $C_{min,ss}$ は、本剤 10 mg/kg Q2W 投与時の $C_{min,ss}$ と比較して低値を示すと予測されたものの、10 mg/kg Q2W 投与と 1500 mg Q4W 投与との間で、OS に明確な差異は認められないと予測された。また、本剤 1500 mg Q4W 投与時の $C_{max,ss}$ は、本剤 10 mg/kg Q2W 投与時の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、PACIFIC 試験において本剤 10 mg/kg Q2W 投与した際の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと及び進展型小細胞肺癌患者に本剤 1500 mg Q4W 投与した際の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったことから、非小細胞肺癌患者においても本剤 1500 mg Q4W 投与は本剤 10 mg/kg Q2W 投与と同様に忍容可能と考えられた。

表 3 PACIFIC 試験の患者集団において予測された本剤の PK パラメータ

用法・用量	患者数	AUC _{ss} (µg·day/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)
10 mg/kg Q2W	473	7633 (4695-11581)	365 (251-511)	160 (91.0-250)
1500 mg Q4W	473	8055 (4996-13326)	567 (400-827)	130 (65.4-238)

中央値 (90%予測区間)、AUC_{ss} : 定常状態における投与後 28 日間の血清中濃度－時間曲線下面積、C_{min,ss} : 定常状態における最低血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度 (点滴終了時点)

4. 施設について

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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 肺癌の化学放射線療法を含むがん薬物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（放射線肺臓炎を含む）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（放射線肺臓炎を含む）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、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）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球瘍等）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 下記の患者に該当する使用方法において本剤投与の有効性が示されている。
- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（Stage III）に対する維持療法が行われる患者における本剤の単独投与
 - 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 切除可能な非小細胞肺癌（Stage II、IIIA 又は IIIB [N2]）（ただし、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は除く）に対する、本剤と白金製剤を含む化学療法*との併用投与による術前補助療法、及び本剤単独投与による術後補助療法
- *：併用された化学療法は以下のとおり。詳細は「3. 臨床成績、【有効性】③国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）」の注釈*5 参照。
- ＜扁平上皮癌＞
- カルボプラチン及びパクリタキセル
 - シスプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
 - カルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
- ＜非扁平上皮癌＞
- シスプラチン及びペメトレキセドナトリウム
 - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム
- 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。
- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - 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
- ③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P7 参照）、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において本剤を投与する場合には、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

なお、PD-L1 発現率を確認するための本剤の診断薬はベンタナ OptiView PD-L1(SP263)であるが、以下の文献等を参考に、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」又は PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」により PD-L1 発現率を確認し、本剤の投与の可否を検討することもできる。

文献等)

- Marianne J Ratcliffe et al. : Clin Cancer Res 2017; 3: 3585-91
- Antonio Marchetti et al. : J Thorac Oncol 2017; 12: 1654-63
- Ming Sound Tsao et al. : J Thorac Oncol 2018; 13: 1302-11

【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 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者
 - WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者
- ③ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者
- ④ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者
- ⑤ 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（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り）
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り）
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

^(注1) WHO の Performance Status (PS)

Grade	
0	まったく問題なく活動できる。鎮痛薬の使用を必要とせず、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、軽作業や坐業は行うことができる。鎮痛薬を使用すればグレード0と同じく問題なく活動できる患者も含まれる。
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、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まわ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	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。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 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法においては、PD-L1 発現率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、PD-L1 発現率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（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、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。
 - infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 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。
 - AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 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ため、口

渴、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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、PACIFIC 試験では投与開始から 12 カ月間は 8 週毎に、POSEIDON 試験では投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎に、AEGEAN 試験では術前補助療法完了直後、術後 5 週間後、48 週時までは 12 週毎に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。なお、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間は 12 カ月まで、非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に対する本剤の投与は術前補助療法として 4 回まで、術後補助療法として 12 回までとすること。

医薬薬審発 0919 第 2 号
令和 7 年 9 月 19 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

セミプリマブ（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）の作成及び最適使用推進ガイドライン（子宮頸癌）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ことを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

今般、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤について、非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、その使用にあたっては、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、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤を子宮頸癌に対して使用する際の留意事項については、「セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン(子宮頸癌)の一部改正について」(令和6年6月3日付け医薬薬審発 0603 第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)等により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤について、電子化された添付文書の改訂に伴い、最適使用推進ガイドラインを、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。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人 日本医師会
日本医学会
一般社団法人 日本癌治療学会
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
一般社団法人 日本呼吸器学会
公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会
一般社団法人 日本内科学会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会
リジェネロン・ジャパン株式会社
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

子宮頸癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 : セミプリマブ（遺伝子組換え） （略）	1. はじめに （略） 対 象 と な る 医 薬 品 : <u>リブタヨ点滴静注 350 mg（一般名：セ</u> <u>ミプリマブ（遺伝子組換え）</u>） （略）
2. 本剤の特徴、作用機序 セミプリマブ（遺伝子組換え）<u>（以下、「本剤」）</u>は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する免疫グロブ リン G4（IgG4）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。 （略）	2. 本剤の特徴、作用機序 <u>リブタヨ点滴静注 350 mg（一般名：セミプリマブ（遺伝子組換</u> <u>え）</u>）<u>（以下、「本剤」）</u>は、ヒト programmed cell death-1（以下、 「PD-1」）に対する免疫グロブリン G4（IgG4）サブクラスのヒト 型モノクローナル抗体である。 （略）
3. 臨床成績 （略） 【有効性】 （略） 【安全性】 （略） なお、本剤群において、infusion reaction 20 例（6.7%）、大 腸炎 3 例（1.0%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例	3. 臨床成績 （略） 【有効性】 （略） 【安全性】 （略） なお、本剤群において、infusion reactions 20 例（6.7%）、大 腸炎 3 例（1.0%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例

(0.7%)、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.3%）、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）24 例（8.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）24 例（8.0%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 25 例（8.3%）、間質性肺疾患 5 例（1.7%）、発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、<u>肺炎</u>、<u>ぶどう膜炎</u>及び<u>血球貪食性リンパ組織球症</u>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。	(0.7%)、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.3%）、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）24 例（8.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）24 例（8.0%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 25 例（8.3%）、間質性肺疾患 5 例（1.7%）、発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少性紫斑病、<u>肺炎</u>及び<u>ぶどう膜炎</u>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 （略） ③副作用への対応について （略） ③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、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、静脈血栓塞栓症、<u>免疫性血小板減少症</u>、<u>発熱性好中球減少症</u>、<u>肺炎</u>、<u>ぶどう膜炎</u>、<u>血球貪食性リンパ組織球</u>	4. 施設について （略） ③副作用への対応について （略） ③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、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、静脈血栓塞栓症、<u>発熱性好中球減少症</u>、<u>免疫性血小板減少性紫斑病</u>、<u>肺炎</u>、<u>ぶどう膜炎</u>等）に対して、当該

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。	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。
--	---

別添

最適使用推進ガイドライン
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～非小細胞肺癌～

令和7年9月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P 2
2. 本剤の特徴、作用機序	P 3
3. 臨床成績	P 4
4. 施設について	P15
5. 投与対象となる患者	P17
6. 投与に際して留意すべき事項	P19

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：セミプリマブ（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：通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg
を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：リジェネロン・ジャパン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

セミプリマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する免疫グロブリン G4（IgG4）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

PD-1 は、CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群）に属する受容体であり、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。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunol Rev 2010; 236: 219-42）。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること（Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77）等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、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-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート A 及び C）

（i）化学療法歴のない PD-L1 陽性^{*1}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート A：60 例）及び（ii）化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート C：50 例）^{*2}を対象に、それぞれ（i）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与及び（ii）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法^{*3}との併用の安全性、薬物動態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。

副次評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく独立判定委員会判定による奏効率（完全奏効又は部分奏効）は、コホート A 及び C でそれぞれ 60.0 [90%信頼区間：48.6, 71.4] %^{*4}及び 42.0 [90%信頼区間：30.5, 53.5] %であった^{*5}。なお、コホート C では、事前に設定された奏効率の閾値は 28%であり、コホート A では、事前に奏効率の閾値は設定されなかった。

^{*1}：腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。

^{*2}：上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異、未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子又は c-ros oncogene 1（以下、「ROS1」）融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

^{*3}：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

^{*4}：中央検査で PD-L1 発現率が 50%以上であることが確認されなかった 10 例を除く 50 例が有効性解析対象とされた。

^{*5}：コホート A は 2023 年 9 月 5 日データカットオフ、コホート C は 2023 年 10 月 18 日データカットオフ

② 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624 試験）

化学療法歴のない PD-L1 陽性^{*1}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{*2}710 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与（本剤群：356 例）と化学療法^{*3}（化学療法群：354 例）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実施された。

主要評価項目の一つとされた全生存期間（以下、「OS」）の 2 回目の中間解析の結果は、表 1 及び図 1 のとおりであった。

^{*1}：腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。

^{*2}：EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子又は ROS1 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

^{*3}：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4～6 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4～6 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与
- 3 週間を 1 サイクルとして、白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）を第 1 日目、ゲムシタビン塩酸塩を第 1 及び 8 日目に 4～6 回静脈内投与

表 1 有効性成績 (R2810-ONC-1624 試験、2020 年 3 月 1 日データカットオフ)

	本剤群 (356 例)	化学療法群 (354 例)
OS		
イベント数 (%)	108 (30.3)	141 (39.8)
中央値 (カ月) [95%信頼区間]	22.1 [17.7, 推定不能]	14.3 [11.7, 19.2]
ハザード比*1 [95%信頼区間]	0.676 [0.525, 0.870]	
p 値*2	0.0022*3	

*1: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

*2: 層別ログランク検定、有意水準 (両側) 0.00255

*3: 事前に規定されていない OS 等の解析実施後に変更された統計解析計画に基づく解析結果

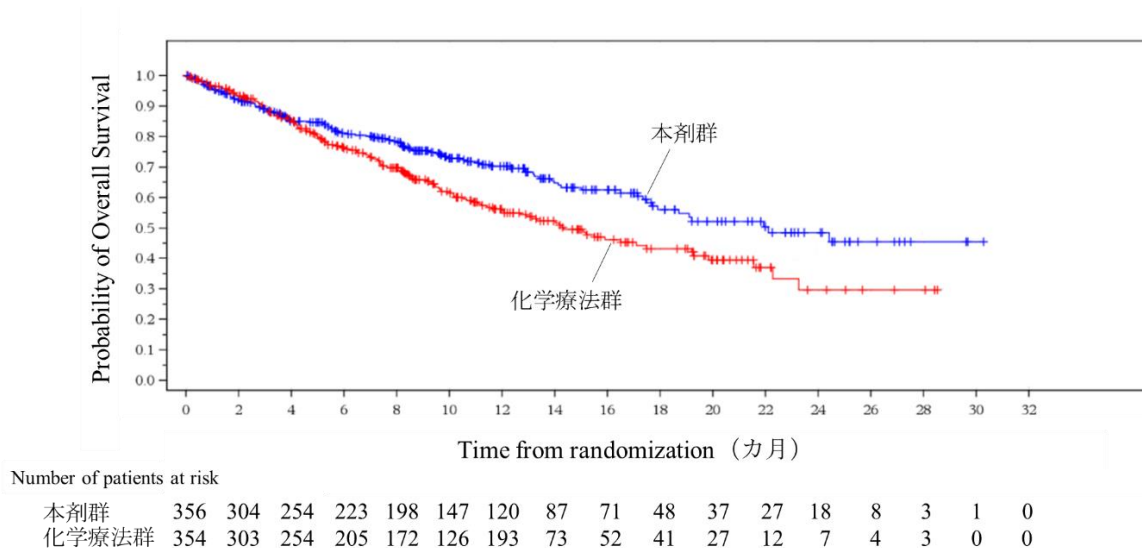


図 1 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(R2810-ONC-1624 試験、ITT 集団、2020 年 3 月 1 日データカットオフ)

③ 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113 試験のパート 2）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者*1 466 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法*2 の併用（以下、「本剤/化学療法」）（312 例）とプラセボと化学療法*2 との併用（以下、「プラセボ/化学療法」）（154 例）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二重盲検比較試験が実施された。

主要評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析の結果は表 2 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/化学療法群と比較して本剤/化学療法群で統計学的に有意な延長を示した。

*1：EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子又は ROS1 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

*2：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

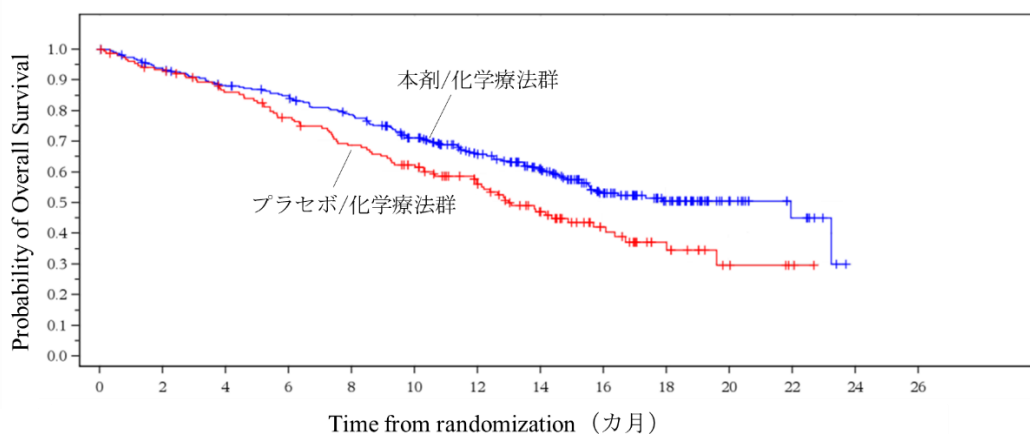
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

表 2 有効性成績（R2810-ONC-16113 試験のパート 2、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）

	本剤/化学療法群 (312 例)	プラセボ/化学療法群 (154 例)
OS		
イベント数 (%)	132 (42.3)	82 (53.2)
中央値 (カ月) [95%信頼区間]	21.9 [15.5, 推定不能]	13.0 [11.9, 16.1]
ハザード比*1 [95%信頼区間]	0.706 [0.534, 0.933]	
p 値*2	0.0140	

*1: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較

*2: 層別ログランク検定、有意水準（両側）0.01631



Number of patients at risk													
本剤/化学療法群	312	289	269	256	233	199	162	131	86	52	18	8	0
プラセボ/化学療法群	154	141	126	112	98	85	65	46	26	14	5	2	0

図 2 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（R2810-ONC-16113 試験、ITT 集団、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-16113 試験のパート 2) に組み入れられた患者のうち、PD-L1 発現率*が解析可能であった患者のデータに基づき、PD-L1 発現率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 発現率が 1%未満の場合に、OS の延長効果が小さい傾向が認められた (表 3 及び図 3)。なお、PD-L1 発現率にかかわらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

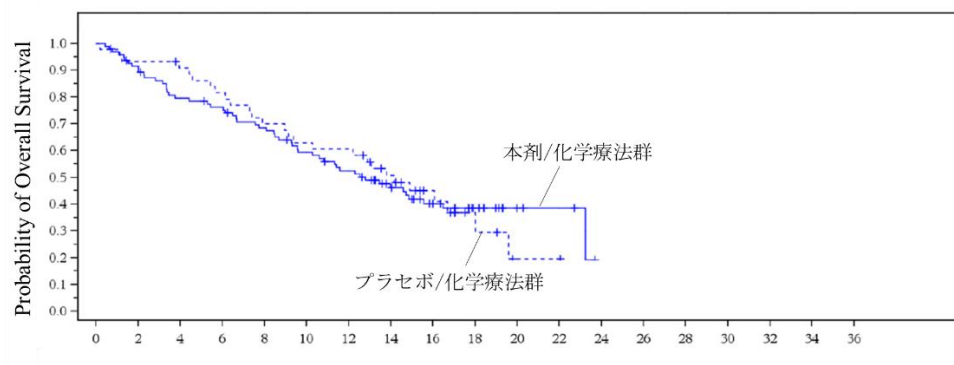
*：腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合

表 3 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果
(R2810-ONC-16113 試験のパート 2、2021 年 6 月 14 日データカットオフ)

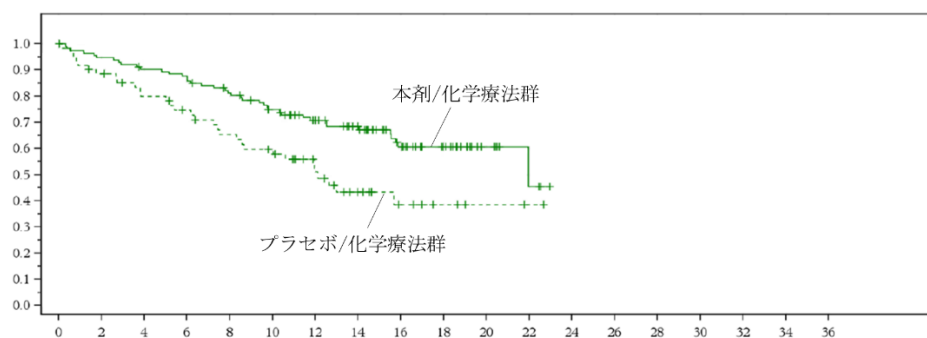
PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比*1 [95%信頼区間]	交互作用 の p 値*2
1%未満	本剤/化学療法群	95	12.8 [9.6, 16.5]	1.006	0.0959
	プラセボ/化学療法群	44	14.2 [9.1, 18.0]	[0.633, 1.600]	
1%以上	本剤/化学療法群	114	21.9 [15.9, 推定不能]	0.518	
50%未満	プラセボ/化学療法群	61	12.1 [8.3, 推定不能]	[0.323, 0.830]	
50%以上	本剤/化学療法群	103	17.9 [15.3, 推定不能]	0.613	
	プラセボ/化学療法群	49	13.8 [9.3, 推定不能]	[0.367, 1.024]	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較

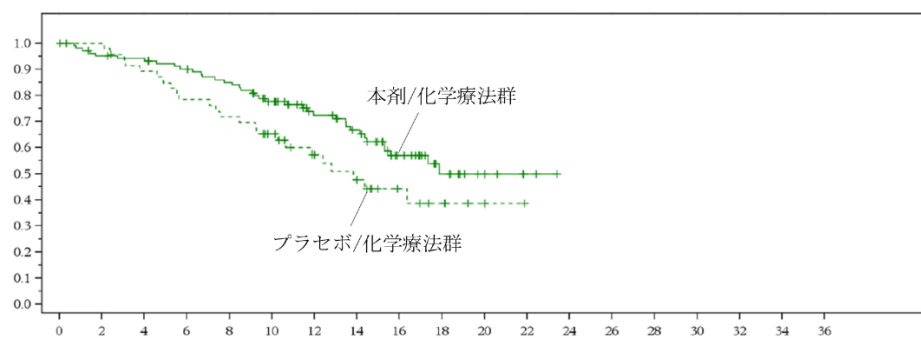
*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル



Number of patients at risk																
本剤/化学療法群	95	85	73	69	61	52	45	33	24	15	4	3	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	44	41	39	35	30	27	26	19	11	5	1	1	0	0	0	0



Number of patients at risk																
本剤/化学療法群	114	107	101	98	89	78	64	53	36	24	8	3	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	61	53	45	41	35	31	21	19	7	4	2	1	0	0	0	0



Number of patients at risk																
本剤/化学療法群	103	97	95	89	83	69	53	45	26	13	6	2	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	49	47	41	36	33	27	18	14	8	5	2	0	0	0	0	0

図3 PD-L1発現状況別のOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(R2810-ONC-16113試験のパート2、2021年6月14日データカットオフ)
(上段：1%未満、中段：1%以上50%未満、下段：50%以上)

【安全性】

① 国内第 I 相試験 (R2810-ONC-1622試験のパート2、コホートA及びC)

コホート A において、有害事象は 59/60 例 (98.3%) 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 55/60 例 (91.7%) に認められた。発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表4 発現割合が5%以上の副作用 (R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート A)
(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	例数 (%) 60 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
全副作用	55 (91.7)	18 (30.0)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (53.3)	2 (3.3)	0
そう痒症	14 (23.3)	0	0
発疹	10 (16.7)	0	0
皮膚乾燥	6 (10.0)	1 (1.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (8.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (8.3)	2 (3.3)	0
湿疹	3 (5.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (31.7)	1 (1.7)	0
注入に伴う反応	19 (31.7)	1 (1.7)	0
胃腸障害	15 (25.0)	2 (3.3)	0
下痢	6 (10.0)	1 (1.7)	0
悪心	6 (10.0)	0	0
口内炎	5 (8.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (25.0)	3 (5.0)	0
肺臓炎	12 (20.0)	3 (5.0)	0
内分泌障害	13 (21.7)	0	0
甲状腺機能低下症	9 (15.0)	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	3 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (21.7)	1 (1.7)	0
倦怠感	7 (11.7)	0	0
末梢性浮腫	3 (5.0)	0	0
臨床検査	10 (16.7)	1 (1.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.0)	0	0
代謝および栄養障害	8 (13.3)	4 (6.7)	0
食欲減退	5 (8.3)	1 (1.7)	0
神経系障害	6 (10.0)	0	0
味覚不全	4 (6.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.3)	0	0
関節痛	3 (5.0)	0	0
腎および尿路障害	5 (8.3)	2 (3.3)	0
急性腎障害	3 (5.0)	2 (3.3)	0

なお、infusion reaction 20 例 (33.3%)、大腸炎 2 例 (3.3%)、重度の下痢 1 例 (1.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4 例 (6.7%)、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) 13 例 (21.7%)、1 型糖尿病 2 例 (3.3%)、重度の皮膚障害 2 例 (3.3%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (1.7%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 4 例 (6.7%)、

間質性肺疾患 12 例 (20.0%)、ぶどう膜炎 1 例 (1.7%) が認められた。神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、腭炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。

コホートCにおいて、有害事象は全例 (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全例 (100%) に認められた。発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5 発現割合が5%以上の副作用 (R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート C)
(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	例数 (%) 50 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5
全副作用	50 (100)	31 (62.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	35 (70.0)	3 (6.0)	0
脱毛症	11 (22.0)	0	0
発疹	7 (14.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	6 (12.0)	0	0
湿疹	5 (10.0)	0	0
そう痒症	5 (10.0)	1 (2.0)	0
多形紅斑	4 (8.0)	2 (4.0)	0
胃腸障害	26 (52.0)	4 (8.0)	0
便秘	15 (30.0)	0	0
悪心	13 (26.0)	1 (2.0)	0
下痢	7 (14.0)	2 (4.0)	0
口内炎	7 (14.0)	0	0
上腹部痛	3 (6.0)	0	0
嘔吐	3 (6.0)	0	0
臨床検査	24 (48.0)	13 (26.0)	0
好中球数減少	13 (26.0)	10 (20.0)	0
血小板数減少	9 (18.0)	2 (4.0)	0
白血球数減少	6 (12.0)	3 (6.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.0)	2 (4.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.0)	2 (4.0)	0
血中クレアチニン増加	3 (6.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	22 (44.0)	10 (20.0)	0
貧血	20 (40.0)	5 (10.0)	0
白血球減少症	3 (6.0)	2 (4.0)	0
好中球減少症	3 (6.0)	3 (6.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (40.0)	2 (4.0)	0
倦怠感	10 (20.0)	0	0
末梢性浮腫	5 (10.0)	0	0
発熱	4 (8.0)	1 (2.0)	0
代謝および栄養障害	19 (38.0)	4 (8.0)	0
食欲減退	13 (26.0)	3 (6.0)	0
高カリウム血症	3 (6.0)	0	0
低ナトリウム血症	3 (6.0)	1 (2.0)	0
神経系障害	16 (32.0)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	8 (16.0)	0	0

器官別大分類 基本語	例数 (%) 50 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5
味覚不全	4 (8.0)	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (6.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (24.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
肺臓炎	5 (10.0)	0	1 (2.0)
しゃっくり	3 (6.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.0)	1 (2.0)	0
関節痛	8 (16.0)	0	0
筋肉痛	3 (6.0)	0	0
感染症および寄生虫症	9 (18.0)	5 (10.0)	0
肺炎	4 (8.0)	2 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.0)	2 (4.0)	0
注入に伴う反応	6 (12.0)	2 (4.0)	0
内分泌障害	5 (10.0)	1 (2.0)	0
副腎機能不全	4 (8.0)	1 (2.0)	0

なお、infusion reaction 3 例 (6.0%)、大腸炎 2 例 (4.0%)、重度の下痢 2 例 (4.0%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 3 例 (6.0%)、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) 5 例 (10.0%)、重度の皮膚障害 2 例 (4.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 12 例 (24.0%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (2.0%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 2 例 (4.0%)、間質性肺疾患 6 例 (12.0%)、発熱性好中球減少症 1 例 (2.0%) が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、1 型糖尿病、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、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症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 海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624試験)

有害事象は本剤群 313/355 例 (88.2%)、化学療法群 322/342 例 (94.2%) 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、それぞれ 204/355 例 (57.5%) 及び 303/342 例 (88.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表6 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (R2810-ONC-1624 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	本剤群 355 例			化学療法群 342 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
全副作用	204 (57.5)	41 (11.5)	9 (2.5)	303 (88.6)	127 (37.1)	7 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	69 (19.4)	5 (1.4)	0	104 (30.4)	2 (0.6)	0
そう痒症	22 (6.2)	0	0	11 (3.2)	0	0
発疹	18 (5.1)	3 (0.8)	0	8 (2.3)	0	0
臨床検査	58 (16.3)	10 (2.8)	0	109 (31.9)	35 (10.2)	0
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	22 (6.2)	5 (1.4)	0	12 (3.5)	1 (0.3)	0

器官別大分類 基本語	本剤群 355 例			化学療法群 342 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (5.9)	3 (0.8)	0	12 (3.5)	0	0
代謝および栄養障害	41 (11.5)	7 (2.0)	0	86 (25.1)	14 (4.1)	0
食欲減退	18 (5.1)	1 (0.3)	0	49 (14.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	32 (9.0)	0	0	3 (0.9)	0	0
甲状腺機能低下症	20 (5.6)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	29 (8.2)	4 (1.1)	0	189 (55.3)	89 (26.0)	0
貧血	18 (5.1)	2 (0.6)	0	152 (44.4)	51 (14.9)	0

なお、本剤群において、infusion reaction 23 例（6.5%）、大腸炎 6 例（1.7%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、筋炎 2 例（0.6%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.1%）、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）32 例（9.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）6 例（1.7%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 8 例（2.3%）、間質性肺疾患 13 例（3.7%）、深部静脈血栓症 1 例（0.3%）、頸静脈塞栓症 1 例（0.3%）、肺塞栓症 1 例（0.3%）が認められた。横紋筋融解症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、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、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症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。

③ 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113試験のパート2）

有害事象は本剤/化学療法群 299/312 例（95.8%）、プラセボ/化学療法群 144/153 例（94.1%）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、それぞれ 275/312 例（88.1%）及び 129/153 例（84.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-16113 試験のパート 2）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤/化学療法群 312 例			プラセボ/化学療法群 153 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5	全 Grades	Grades3/4	Grade5
全副作用	275 (88.1)	86 (27.6)	4 (1.3)	129 (84.3)	27 (17.6)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	161 (51.6)	45 (14.4)	0	68 (44.4)	20 (13.1)	0
貧血	127 (40.7)	30 (9.6)	0	52 (34.0)	10 (6.5)	0
好中球減少症	45 (14.4)	17 (5.4)	0	19 (12.4)	9 (5.9)	0
血小板減少症	39 (12.5)	7 (2.2)	0	19 (12.4)	1 (0.7)	0
白血球減少症	18 (5.8)	3 (1.0)	0	10 (6.5)	2 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	142 (45.5)	3 (1.0)	0	75 (49.0)	0	0
脱毛症	114 (36.5)	0	0	65 (42.5)	0	0
発疹	16 (5.1)	1 (0.3)	0	4 (2.6)	0	0
臨床検査	132 (42.3)	27 (8.7)	0	47 (30.7)	5 (3.3)	0

器官別大分類 基本語	本剤/化学療法群 312 例			プラセボ/化学療法群 153 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5	全 Grades	Grades3/4	Grade5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45 (14.4)	6 (1.9)	0	19 (12.4)	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (12.5)	1 (0.3)	0	15 (9.8)	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	27 (8.7)	0	0	7 (4.6)	0	0
白血球数減少	23 (7.4)	10 (3.2)	0	5 (3.3)	2 (1.3)	0
血中尿素増加	21 (6.7)	0	0	6 (3.9)	0	0
アミラーゼ増加	18 (5.8)	1 (0.3)	0	4 (2.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	18 (5.8)	0	0	5 (3.3)	0	0
血小板数減少	16 (5.1)	3 (1.0)	0	6 (3.9)	0	0
体重減少	16 (5.1)	0	0	6 (3.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (4.5)	0	0	10 (6.5)	0	0
胃腸障害	118 (37.8)	6 (1.9)	1 (0.3)	39 (25.5)	0	1 (0.7)
悪心	71 (22.8)	0	0	25 (16.3)	0	0
嘔吐	33 (10.6)	0	0	14 (9.2)	0	0
便秘	28 (9.0)	0	0	12 (7.8)	0	0
下痢	26 (8.3)	3 (1.0)	0	4 (2.6)	0	0
代謝および栄養障害	104 (33.3)	11 (3.5)	0	40 (26.1)	3 (2.0)	0
食欲減退	42 (13.5)	1 (0.3)	0	16 (10.5)	0	0
高血糖	33 (10.6)	2 (0.6)	0	12 (7.8)	0	0
低アルブミン血症	18 (5.8)	0	0	4 (2.6)	0	0
低カリウム血症	17 (5.4)	3 (1.0)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0
神経系障害	78 (25.0)	1 (0.3)	0	34 (22.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	28 (9.0)	0	0	15 (9.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	17 (5.4)	0	0	6 (3.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	65 (20.8)	6 (1.9)	2 (0.6)	23 (15.0)	2 (1.3)	0
無力症	28 (9.0)	2 (0.6)	0	10 (6.5)	1 (0.7)	0
疲労	26 (8.3)	3 (1.0)	0	9 (5.9)	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	53 (17.0)	3 (1.0)	0	26 (17.0)	1 (0.7)	0
関節痛	29 (9.3)	1 (0.3)	0	11 (7.2)	0	0
四肢痛	8 (2.6)	0	0	8 (5.2)	0	0
内分泌障害	36 (11.5)	1 (0.3)	0	5 (3.3)	0	0
甲状腺機能低下症	24 (7.7)	1 (0.3)	0	3 (2.0)	0	0
甲状腺機能亢進症	16 (5.1)	0	0	2 (1.3)	0	0
精神障害	35 (11.2)	0	0	8 (5.2)	0	0
不眠症	27 (8.7)	0	0	8 (5.2)	0	0

なお、本剤/化学療法群において、infusion reaction 7 例 (2.2%)、大腸炎 3 例 (1.0%)、重度の下痢 3 例 (1.0%)、心筋炎・心膜炎 2 例 (0.6%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 8 例 (2.6%)、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) 36 例 (11.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 69 例 (22.1%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 10 例 (3.2%)、間質性肺疾患 13 例 (4.2%)、肺塞栓症 1 例 (0.3%)、表在静脈血栓症 1 例 (0.3%)、血栓性静脈炎 1 例 (0.3%)、発熱性好中球減少症 4 例 (1.3%) が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、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、免疫性血小板減少症、脾炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症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

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、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、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、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）
- （２）特定機能病院
- （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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- （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

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、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、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、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、脾炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症等）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 下記の患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。
 - 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性、及び *ROS1* 融合遺伝子陰性の、PD-L1 陽性（PD-L1 発現率が 50%以上）*の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

*：本剤のコンパニオン診断薬として、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）が承認されている。
- ② 下記の患者において本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示されている。
 - 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びパクリタキセルとの併用投与、又は白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウムとの併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性、及び *ROS1* 融合遺伝子陰性の、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
- ③ 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113試験のパート2）において、PD-L1発現率*により本剤/化学療法の有効性が異なる傾向が示唆されていること（p7～8参照）から、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に際しては、PD-L1発現率も確認した上で投与の可否を判断することが望ましい。PD-L1発現率が1%未満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こと。

*：本剤の診断薬として、ペンタナOptiView PD-L1（SP263）（販売名）が承認されている。なお、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）によるPD-L1発現率を踏まえて、本剤の投与の可否を検討することもできる。
- ④ 下記に該当する本剤の投与については、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。
 - 術前・術後補助療法
 - 化学療法歴のない PD-L1 陰性（PD-L1 発現率が 50%未満）の患者に対する本剤の単独投与
 - 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

【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認められる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
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。 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
 - 本剤投与により、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こと。
 - 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）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。
 - 肝不全、肝機能障害、肝炎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、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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。
 - 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。
 - 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎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腎機能検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 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こと。
- ④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1624試験では9週間ごと、R2810-ONC-16113試験のパート2では投与開始から54週までは9週間ごと、それ以降は12週間ごとに有効性の評価が行われたことを参考に、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
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～子宮頸癌～

令和5年3月（令和7年9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	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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事が重要である。

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及び公益社団法人日本婦人科腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：センプリマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、センプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：リジェネロン・ジャパン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

セミプリマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト **programmed cell death-1**（以下、「PD-1」）に対する免疫グロブリン **G4 (IgG4)** サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

PD-1 は、CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群）に属する受容体であり、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。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunol Rev 2010; 236: 219-42）。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること（Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77）等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、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-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸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】

国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）

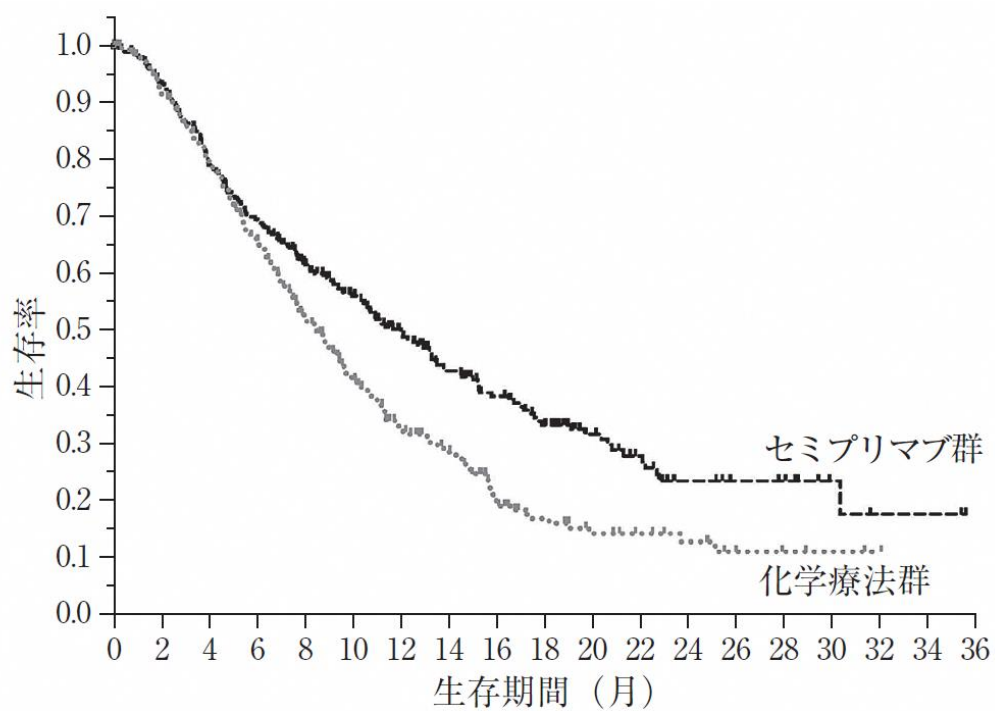
化学療法歴^{*1}のある進行又は再発の子宮頸癌患者^{*2}608 例（日本人患者 56 例を含む）を対象に、本剤 350 mg 3 週間間隔投与〔本剤群 304 例〕の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法^{*3}（ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビンOREルビン酒石酸塩）〔化学療法群 304 例〕と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値〔95%信頼区間〕）（395 件のイベント）は、本剤群で 12.0〔10.3, 13.5〕カ月、化学療法群で 8.5〔7.5, 9.6〕カ月であり、本剤群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比〔95%信頼区間〕：0.685〔0.560, 0.838〕、 $p=0.00011$ （片側）〔層別ログランク検定、有意水準（片側）0.025〕、2021 年 1 月 4 日データカットオフ）。

*1：ベバズマブ（遺伝子組換え）による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

*2：扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

*3：ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビンOREルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能・効果では承認されていない。



	at risk 数																		
セミプリマブ群	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0
化学療法群	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0

図1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (R2810-ONC-1676 試験)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）

有害事象は本剤群 265/300 例（88.3%）、化学療法群 265/290 例（91.4%）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、それぞれ 170/300 例（56.7%）及び 236/290 例（81.4%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-1676 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）					
	本剤群			化学療法群		
	300例			290例		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	170 (56.7)	44 (14.7)	0	236 (81.4)	115 (39.7)	2 (0.7)
胃腸障害						
悪心	28 (9.3)	0	0	87 (30.0)	3 (1.0)	0
下痢	20 (6.7)	1 (0.3)	0	27 (9.3)	3 (1.0)	0
嘔吐	17 (5.7)	0	0	53 (18.3)	4 (1.4)	0
口内炎	8 (2.7)	1 (0.3)	0	22 (7.6)	3 (1.0)	0
便秘	5 (1.7)	0	0	23 (7.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	32 (10.7)	2 (0.7)	0	39 (13.4)	3 (1.0)	0
無力症	22 (7.3)	2 (0.7)	0	33 (11.4)	2 (0.7)	0
発熱	8 (2.7)	1 (0.3)	0	29 (10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	15 (5.0)	0	0	9 (3.1)	0	0
発疹	15 (5.0)	3 (1.0)	0	14 (4.8)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	22 (7.3)	11 (3.7)	0	106 (36.6)	62 (21.4)	0
好中球減少症	6 (2.0)	3 (1.0)	0	43 (14.8)	25 (8.6)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0	16 (5.5)	9 (3.1)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.7)	2 (0.7)	0	15 (5.2)	1 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	0	26 (9.0)	12 (4.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	22 (7.3)	0	0	28 (9.7)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害						

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)					
	本剤群			化学療法群		
	300例			290例		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
関節痛	17 (5.7)	0	0	3 (1.0)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0	0	0

なお、本剤群において、infusion reaction 20 例 (6.7%)、大腸炎 3 例 (1.0%)、重度の下痢 1 例 (0.3%)、心筋炎・心膜炎 2 例 (0.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4 例 (1.3%)、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) 24 例 (8.0%)、重度の皮膚障害 5 例 (1.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 24 例 (8.0%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 25 例 (8.3%)、間質性肺疾患 5 例 (1.7%)、発熱性好中球減少症 2 例 (0.7%) が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む)、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症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

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、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、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、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）
- (2) 特定機能病院
- (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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (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

①-2 子宮頸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、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療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（間質性肺疾患に加え、**infusion reaction**、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、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、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症等）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 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者において、本剤の有効性が示されている。
- ② 下記に該当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。
 - ・ 術後補助療法
 - ・ 化学療法による治療歴のない患者
 - ・ 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 治験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
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
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。 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
 - 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こと。
 - 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、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）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。
 - 肝不全、肝機能障害、肝炎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、下垂体機能障害及び副腎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。
 - 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。
 - 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎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腎機能検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 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こと。
- ④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1676 試験では投与開始から 24 週目までは 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに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。