

医薬薬審発 0220 第 1 号
令和 7 年 2 月 20 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬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
（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

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、胞巣状軟部肉腫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、乳癌及び肝細胞癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌及び肝細胞癌）の一部改正について」（令和4年5月26日付け薬生薬審発0526第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により、「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、電子化された添付文書の改訂等に伴い、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
<p>4. 施設について</p> <p>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。</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、<u>外来腫瘍化学療法診療料 2</u> <u>又は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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p>	<p>4. 施設について</p> <p><u>化学療法歴のある患者に使用する場合には、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査（全例調査）を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、</u>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。</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 <u>又は</u>外来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p>

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、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。

6. 投与に際して留意すべき事項

①～③ 略

④ 主な副作用のマネジメントについて

(略)

- ・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。

(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、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、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）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。

6. 投与に際して留意すべき事項

①～③ 略

④ 主な副作用のマネジメントについて

(略)

- ・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。

(略)

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
<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）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> <u>又は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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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・<u>髄膜炎・脊髄炎</u>、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、溶血性貧血、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</u>、<u>化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性</u></p>	<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）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</u> <u>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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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、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、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、<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）</u> に対</p>

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>

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
<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）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> <u>又は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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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・<u>脊髄炎</u>、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、溶血性貧血、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</u>、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性</p>	<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）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</u> <u>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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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、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、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対</p>

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>

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
<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、<u>外来腫瘍化学療法診療料 2</u> <u>又は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 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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・<u>髄膜炎・脊髄炎</u>、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、溶血性貧血、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</u>、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性</p>	<p>4. 施設について （略）</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。 （略）</p> <p>（4）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 <u>又は外</u>来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 （略）</p> <p>③ 副作用への対応について （略）</p> <p>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、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、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対</p>

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>①～② 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(略)</p>

別添

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 840 mg、同点滴静注 1200 mg）

～胞巣状軟部肉腫～

令和7年2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	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：テセントリク点滴静注 840 mg、同点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫

対象となる用法及び用量：通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）（最大 1200mg）を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

製造販売業者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 840 mg 及び同点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（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*150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シソルビシン等の化学療法の奏効率が 3.8%であったと報告されていること (Cancer 2001; 91: 585-91) を考慮し閾値奏効率を 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 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	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。

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

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、Infusion reaction、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）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。

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）

～非小細胞肺癌～

平成30年4月（令和7年2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	P24
5. 投与対象となる患者	P26
6. 投与に際して留意すべき事項	P29

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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：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 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。投与期間は
12 カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、
2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

製造販売業者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1 (以下、「PD-L1」という。) に対する免疫グロブリン G1 (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。

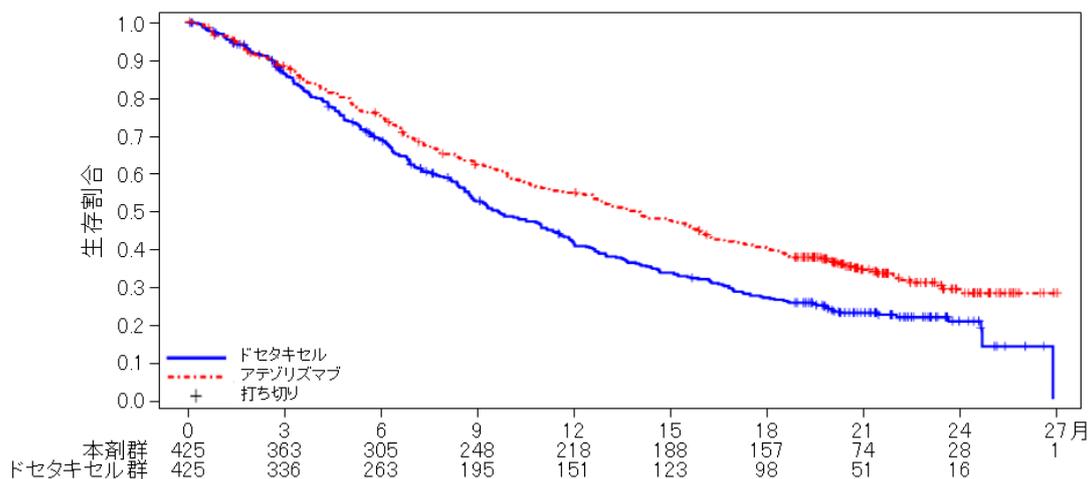


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

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。

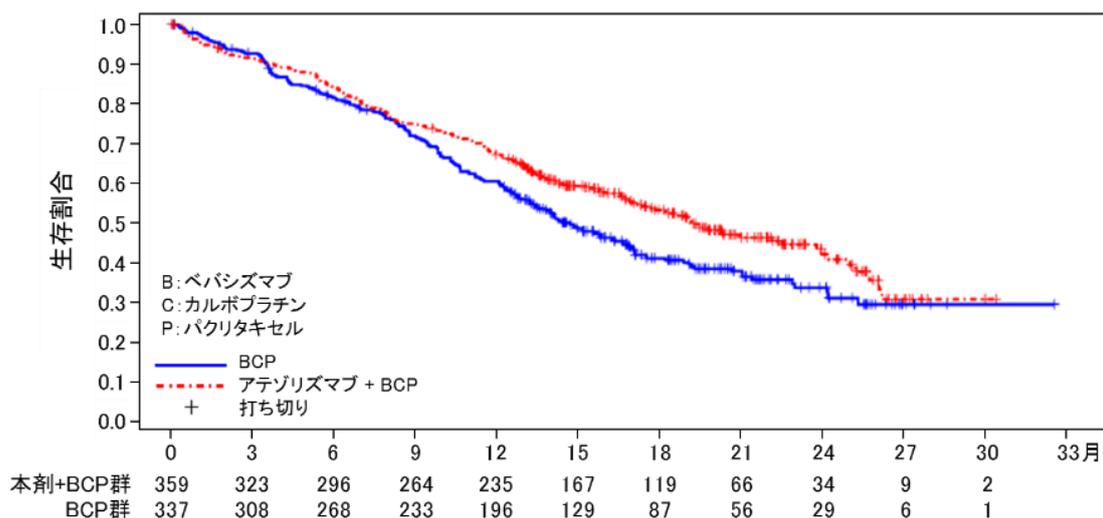


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

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)。

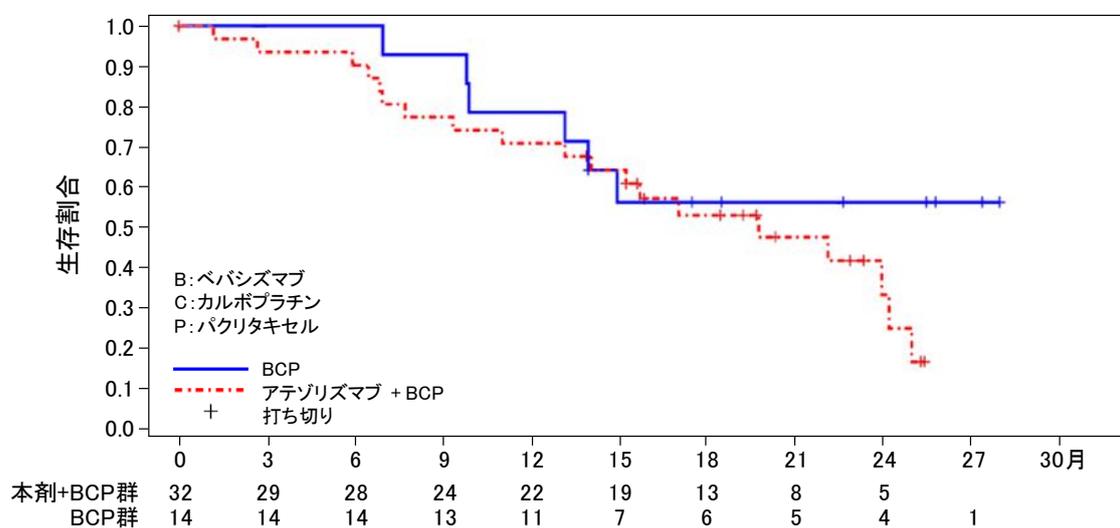


図 3 日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

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。

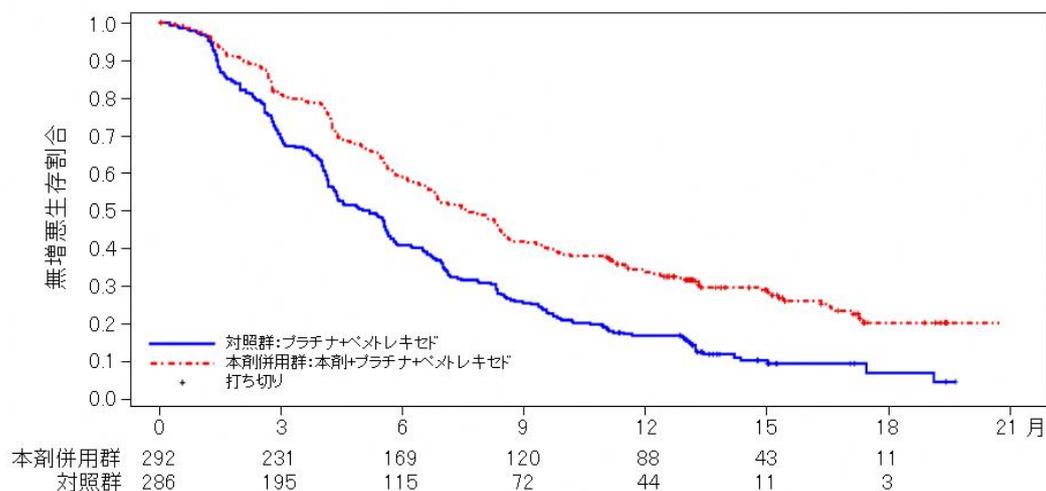


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower132 試験) (ITT 集団)

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。

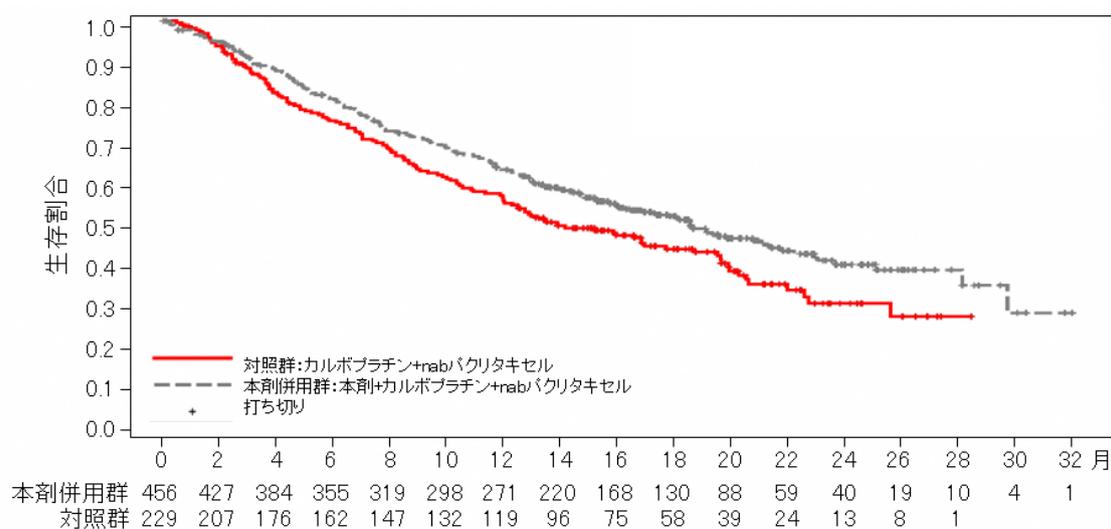


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower130 試験) (ITT-WT 集団)

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 \geq 50%) 又は IC3 (IC \geq 10%) である場合に TC3/IC3 集団とされた。

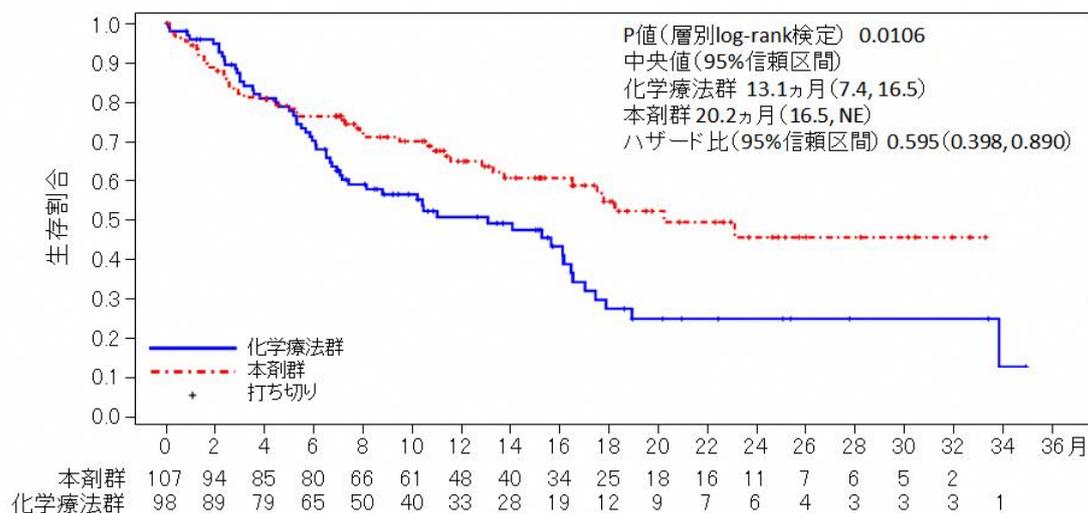


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower110 試験) (TC3/IC3-WT 集団)

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1,200mg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。

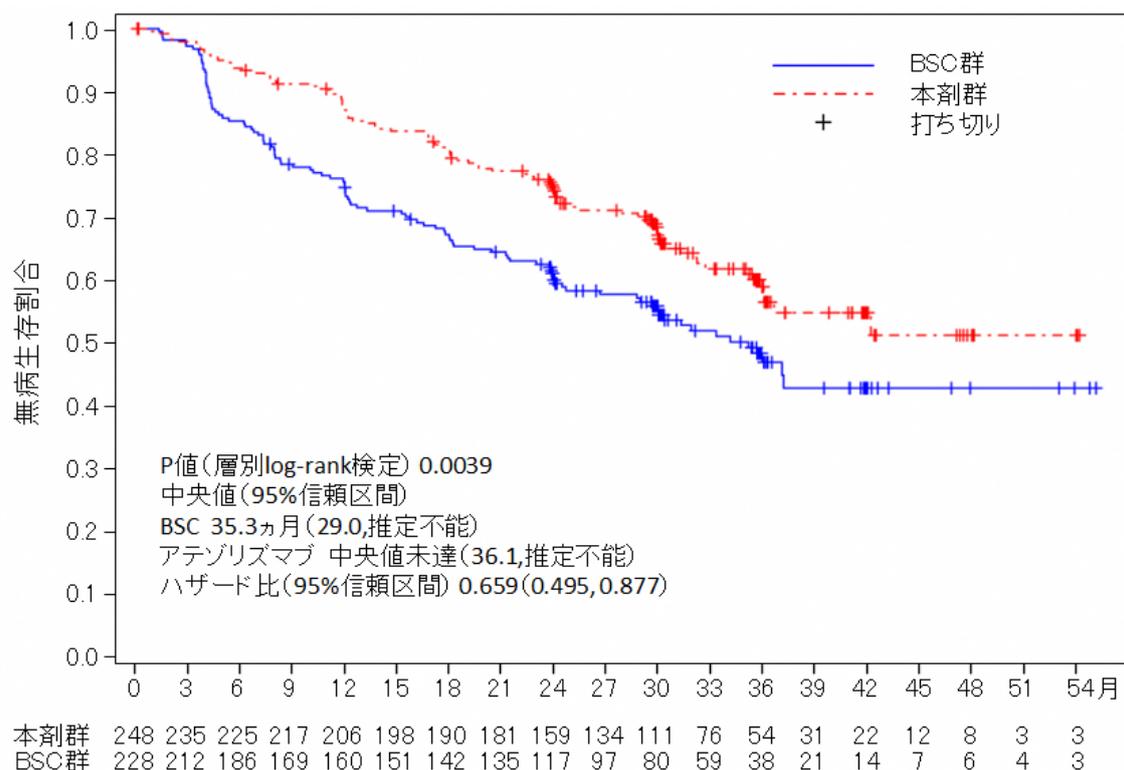


図7 DFSのKaplan-Meier曲線（IMpower010試験）
（PD-L1陽性（TC \geq 1%）のⅡ又はⅢA期集団）

(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)

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
PD-L1の陽性反応が認められない	TC
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	
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	IC
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	
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	
染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる	IC3

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 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			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
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

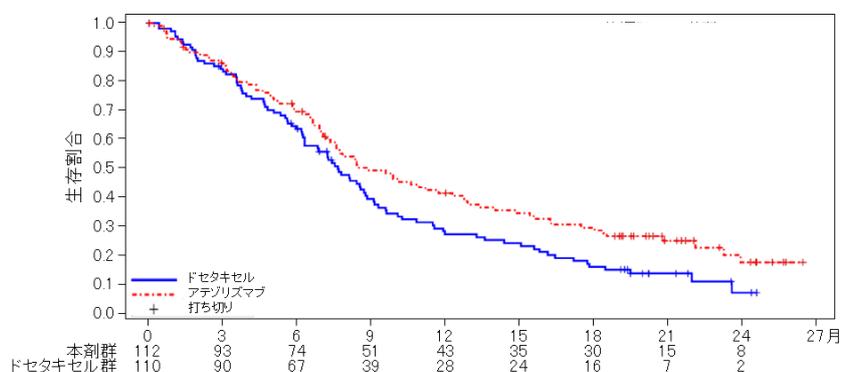


図 8 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)

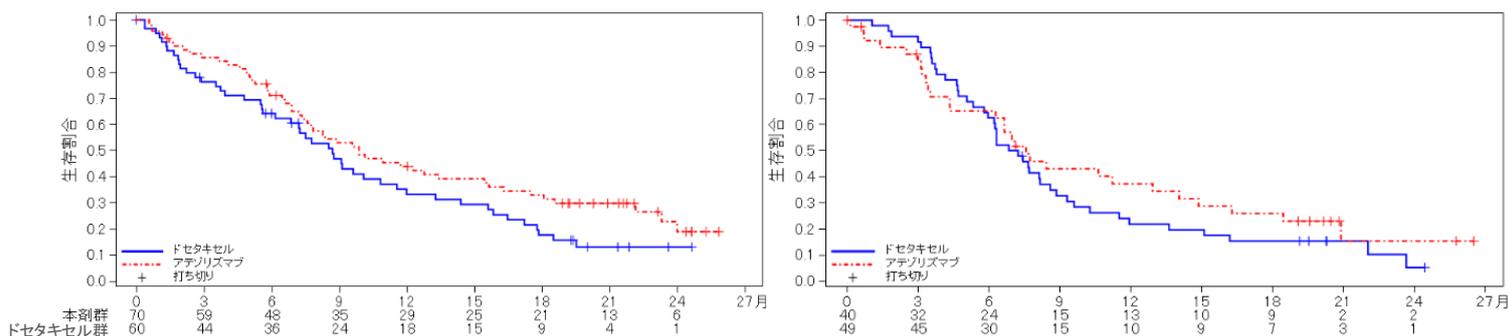


図9 扁平上皮癌患者集団におけるPD-L1発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（OAK試験）
（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）

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]		
	C群	165	16.4 [11.2, 22.9]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	B群	230	19.1 [15.8, 23.8]	0.77 [0.60, 0.99]		0.8585
	C群	221	14.3 [13.3, 16.4]			
TC 2/3 又は IC 2/3	B群	129	22.2 [17.0, 26.1]	0.82 [0.58, 1.17]		
	C群	116	16.7 [10.5, 24.2]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	B群	288	18.2 [16.1, 21.0]	0.81 [0.65, 1.02]	0.4630	
	C群	272	14.4 [13.3, 16.7]			
TC 3 又は IC 3	B群	71	25.2 [18.7, NE]	0.70 [0.43, 1.13]		
	C群	65	15.0 [9.8, NE]			

*：非層別Cox回帰

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III A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 \geq 1%	本剤	248	NE [36.1, NE]	0.659 [0.495, 0.877] *2	
	BSC	228	35.3 [29.0, NE]		
$1 \leq TC < 50\%$	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 \geq 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、III A）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

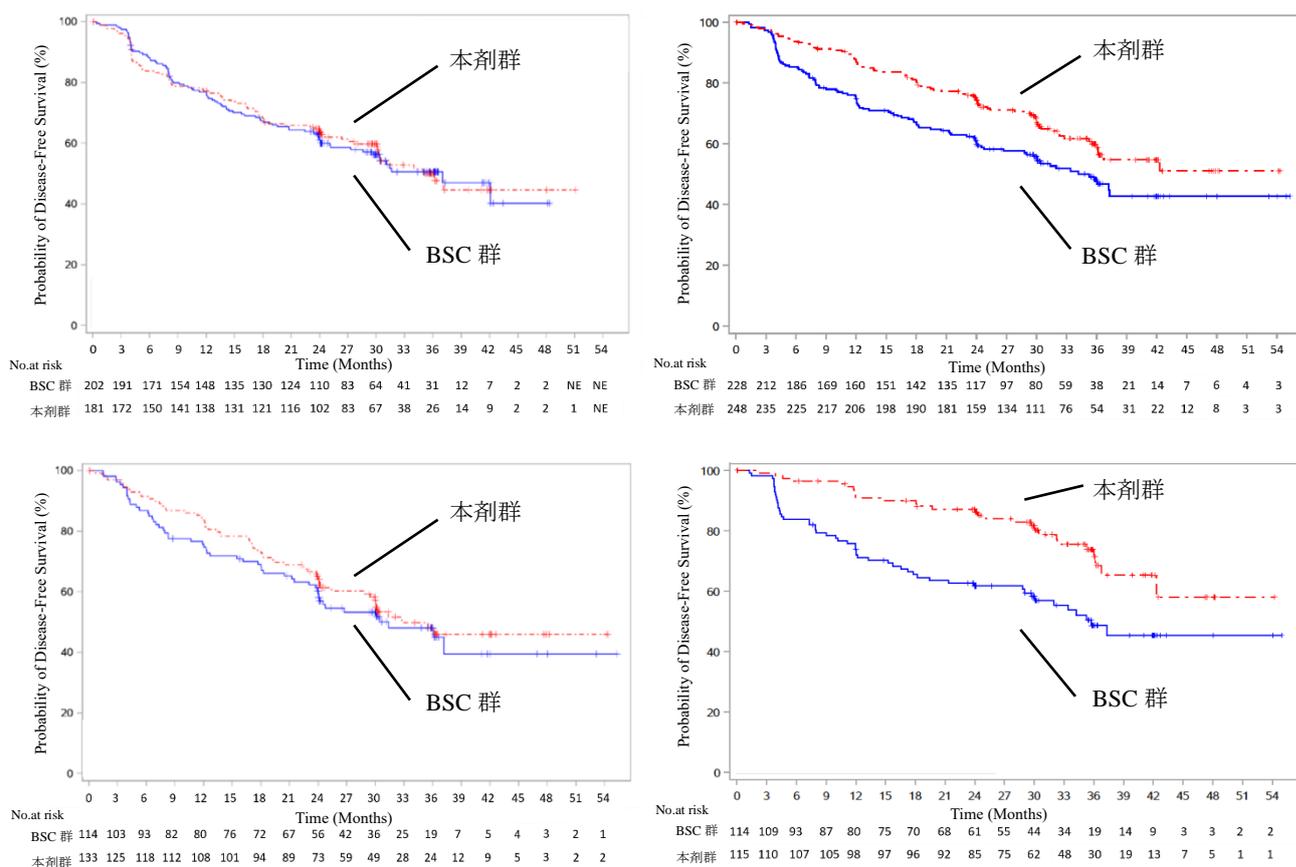


図10 PD-L1の発現状況別のDFSのKaplan-Meier曲線（II又はIII A期集団、IMpower010試験）
（左上図：<1%、右上図：≥1%、左下図：1 ≤ TC < 50%、右下図：≥50%）

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	
	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	
	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

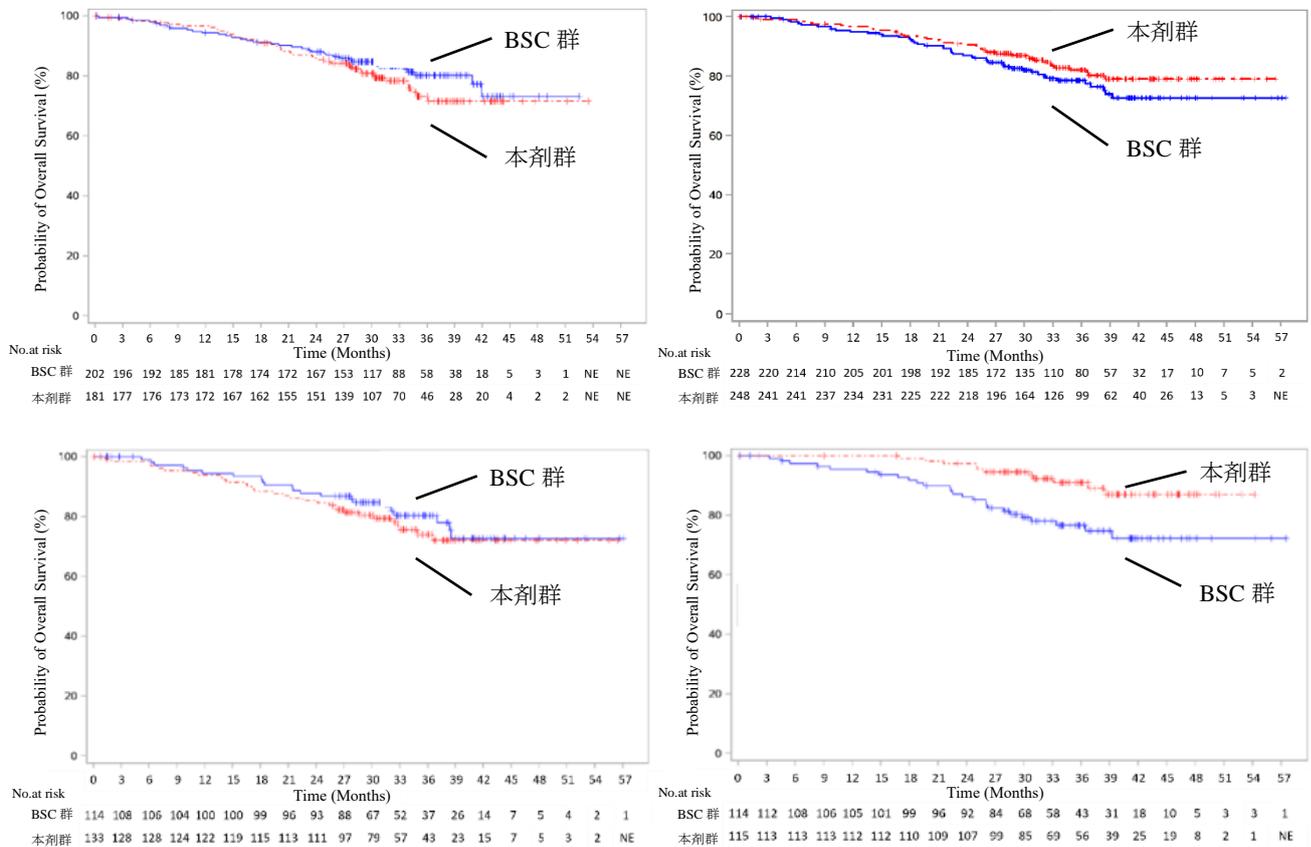


図 11 PD-L1 の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (Ⅱ又はⅢA 期集団、IMpower010 試験)
(左上図：<1%、右上図：≥1%、左下図：1 ≤ TC < 50%、右下図：≥50%)

【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、膵炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 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性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認められ、発現率が 10% 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 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)

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。

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）

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性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (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、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。

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：ペンタナ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ため、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）

（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）

～小細胞肺癌～

令和元年 8 月（令和 7 年 2 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	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：進展型小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

製造販売業者：中外製薬株式会社

(参考)

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400 mg/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 コールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

エトポシドの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：エトポシドとして、1日量 60～100 mg/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。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1 (以下、「PD-L1」という。) に対する免疫グロブリン G1 (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*1403 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 AUC5 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 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg (又はプラセボ) を 3 週間間隔で投与した。

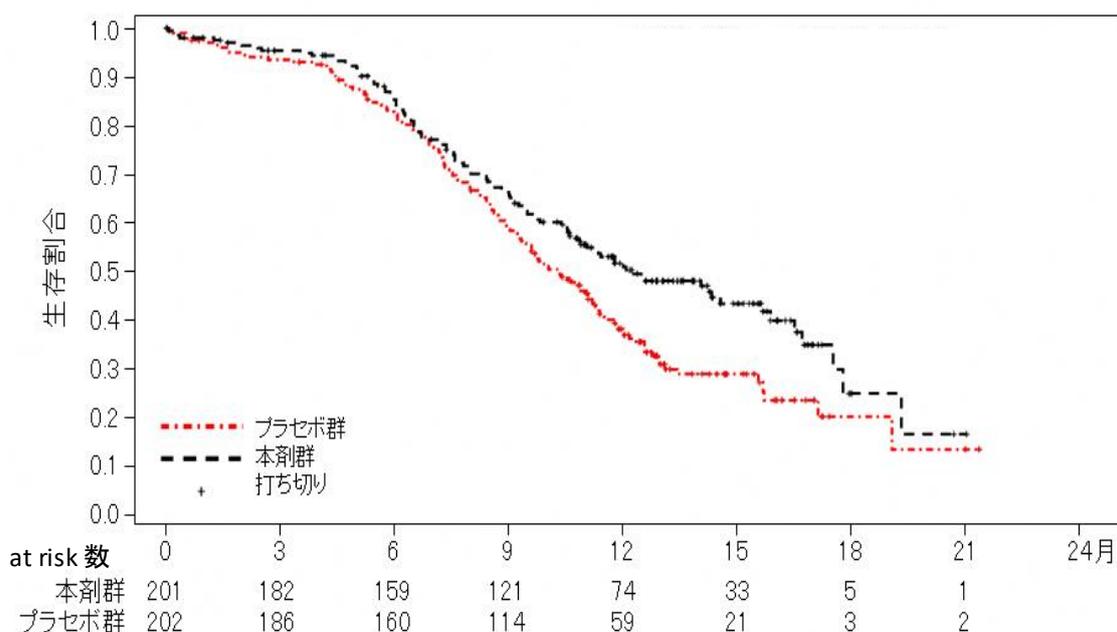


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower133 試験) (全患者集団)

【安全性】

① 国際共同第 I / III 相試験 (IMpower133 試験)

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

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

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (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

<ul style="list-style-type: none">・ 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。
<ul style="list-style-type: none">・ 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、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者において本剤、カルボプラチン及びエトポシドとの併用投与の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 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）

（販売名：テセントリク点滴静注 840 mg）

～乳癌～

令和元年 1 1 月（令和 7 年 2 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：テセントリク点滴静注 840 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え))

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

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/m² (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

テセントリク点滴静注 840 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」という。）に対する免疫グロブリン G1（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。

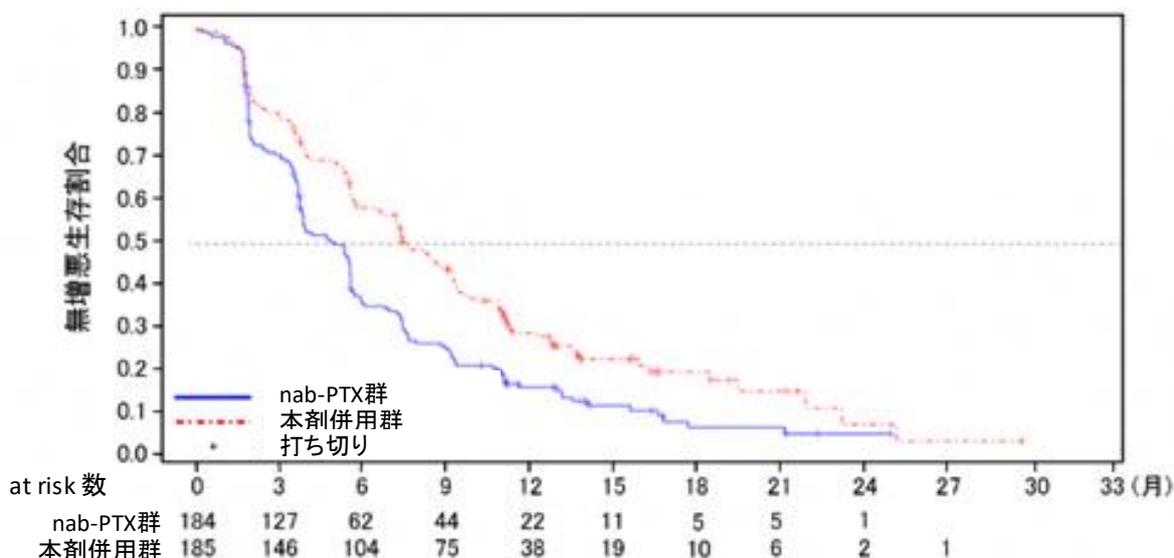


図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性患者集団）

【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%）、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。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (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

<ul style="list-style-type: none">・ 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。
<ul style="list-style-type: none">・ 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、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。

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）

（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）

～肝細胞癌～

令和 2 年 9 月（令和 7 年 2 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：テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

対象となる用法及び用量：ベバシズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

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

テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)、以下、「本剤」という。)は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1 (以下、「PD-L1」という。)に対する免疫グロブリン G1 (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*1501 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。

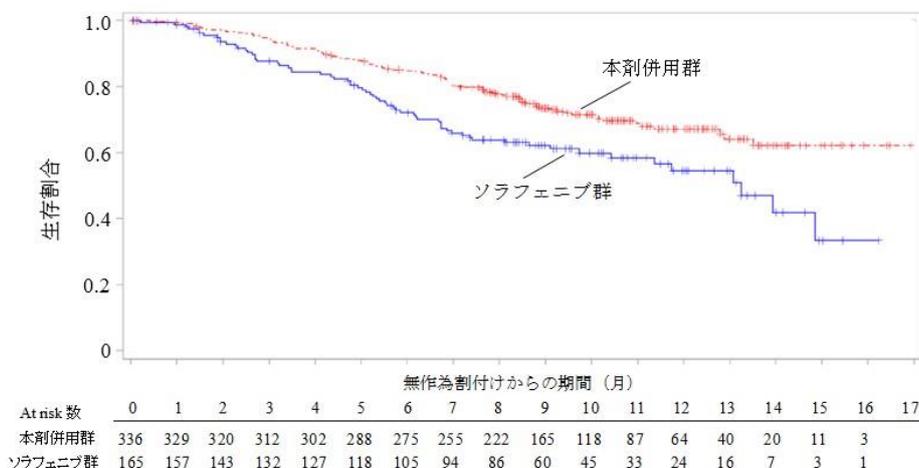


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMbrave150 試験) (ITT 集団)

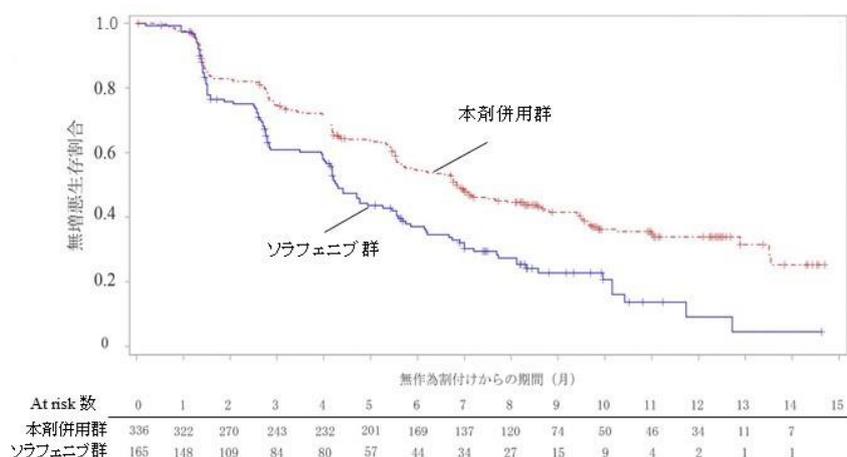


図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

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)。

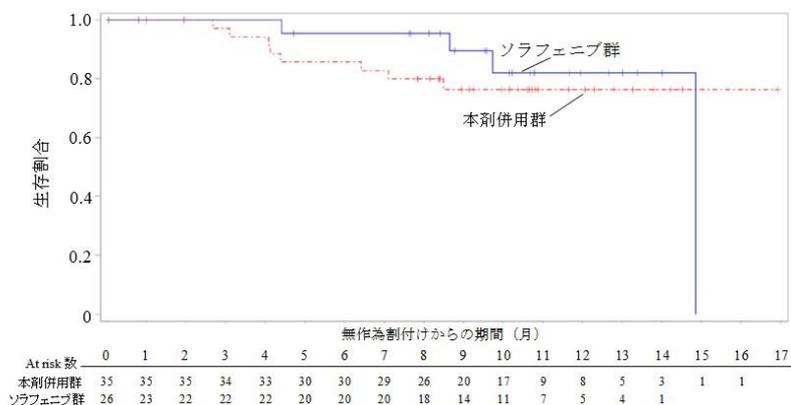


図3 日本人集団におけるOSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

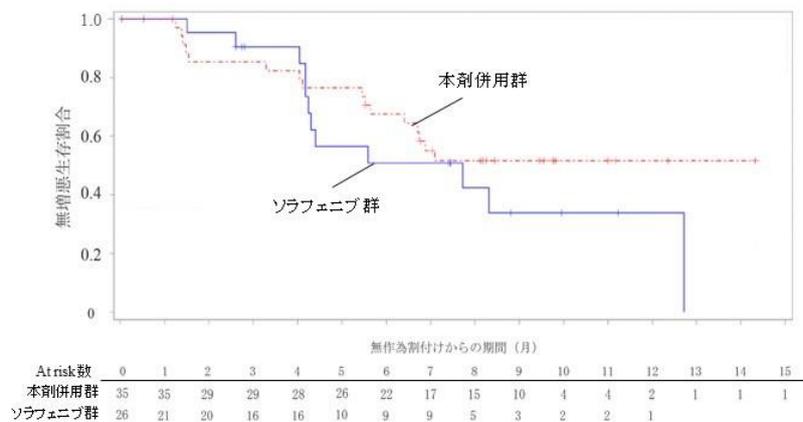


図4 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

【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、免疫性血小板減少性紫斑病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 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	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

<ul style="list-style-type: none">・ 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。
<ul style="list-style-type: none">・ 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、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。

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。

医薬薬審発 0220 第 2 号
令和 7 年 2 月 20 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（悪性黒色腫）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。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤を悪性黒色腫に対して使用する際の留意事項については、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（尿路上皮癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）及び上皮系皮膚悪性腫瘍）の一部改正について」（令和6年12月27日付け医薬薬審発 1227 第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）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、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤について、悪性黒色腫を対象とした新たな臨床試験成績に関する評価が独立行政法人医薬品医療機器総合機構により行われたことに伴い、当該ガイドラインを、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
公益社団法人 日本皮膚科学会
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
小野薬品工業株式会社
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

悪性黒色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
<p>3. 臨床成績</p> <p>悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】</p> <p>①～⑦</p> <p>（略）</p> <p>⑧<u>海外第Ⅲ相試験（CA20976K 試験）³⁾</u></p> <p><u>完全切除後のⅡB/C 期**の悪性黒色腫患者 790 例（本剤群 526 例、プラセボ群 264 例）を対象に、プラセボを対照として本剤 480 mg を 4 週間間隔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無再発生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で NE[28.52～NE]カ月、プラセボ群で NE[21.62～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 0.42[96.7%信頼区間: 0.29～0.61]、$p < 0.0001$[層別 log-rank 検定]、2022 年 6 月 28 日データカットオフ）。</u></p> <p><u>** : AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類（第 8 版）に基づく評価。</u></p>	<p>3. 臨床成績</p> <p>悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】</p> <p>①～⑦</p> <p>（略）</p> <p>（追加）</p>

(図 略)

図 5 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (CA20976K 試験)

【安全性】

①～⑦

(略)

⑧海外第Ⅲ相試験 (CA20976K 試験)³⁾

有害事象は本剤群 502/524 例 (95.8%)、プラセボ群 229/264 例 (86.7%) 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 433/524 例 (82.6%)、プラセボ群 142/264 例 (53.8%) に認められた。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 8 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA20976K 試験)

(表 略)

なお、本剤群において甲状腺機能障害 89 例 (17.0%)、横紋筋融解症/ミオパチー 68 例 (13.0%)、肝機能障害 59 例 (11.3%)、神経障害 44 例 (8.4%)、infusion reaction 31 例 (5.9%)、副腎機能障害 11 例 (2.1%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 10 例 (1.9%)、腎機能障害 9 例 (1.7%)、間質性肺疾患 8 例 (1.5%)、重度の皮膚

【安全性】

①～⑦

(略)

(追加)

<p>障害 8 例 (1.5%)、心臓障害 8 例 (1.5%)、下垂体機能障害 6 例 (1.1%)、肝炎 6 例 (1.1%)、膵炎 6 例 (1.1%)、筋炎 3 例 (0.6%)、重度の胃炎 3 例 (0.6%)、心筋炎 3 例 (0.6%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、1 型糖尿病、肝不全、劇症肝炎、結核、血球貪食症候群、硬化性胆管炎、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、赤芽球癆、脳炎・髄膜炎、脊髄炎及び瘻孔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。</p> <p>1) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med. , 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)</p> <p>2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol. , 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)</p> <p>3) Kirkwood J.M. et al. : Nature Medicine. , 29 : 2835, 2023 (CA20976K 試験)</p>	<p>1) Robert C. et al. : N. Engl. J. Med. , 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)</p> <p>2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol. , 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)</p>
<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法未治療及び既治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 ・完全切除後のⅢB/C 期/Ⅳ期^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法 <p>なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法未治療及び既治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 ・完全切除後のⅢb/c 期/Ⅳ期^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法 <p>なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害</p>

<p>剤による治療も考慮すること。 <u>・完全切除後のⅡB/C期^(注2)の悪性黒色腫患者における術後補助療法</u> (略)</p> <p>【安全性に関する事項】 (略)</p>	<p>剤による治療も考慮すること。 (略)</p> <p>【安全性に関する事項】 (略)</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <p>⑥ <u>完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、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効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</u></p> <p>⑦ <u>完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、26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効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</u></p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <p>⑥ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、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効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p> <p>(追加)</p>

別添

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～悪性黒色腫～

平成29年2月（令和7年2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	P22
5. 投与対象となる患者	P24
6. 投与に際して留意すべき事項	P26

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及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：悪性黒色腫

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

（参考）

悪性黒色腫に関するヤーボイ点滴静注液 20 mg、同点滴静注液 50 mg（一般名：イピリムマブ（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：根治切除不能な悪性黒色腫

用 法 及 び 用 量：通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。

2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、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）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。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、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 4: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん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、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）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 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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

悪性黒色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国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

ダカルバジン（以下、「DTIC」という。）による化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）24 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾

v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」という。） V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔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全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群は NE* [NE～NE] カ月、DTIC 群で 10.84 [9.33～12.09] カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間：0.25～0.73]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 24 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

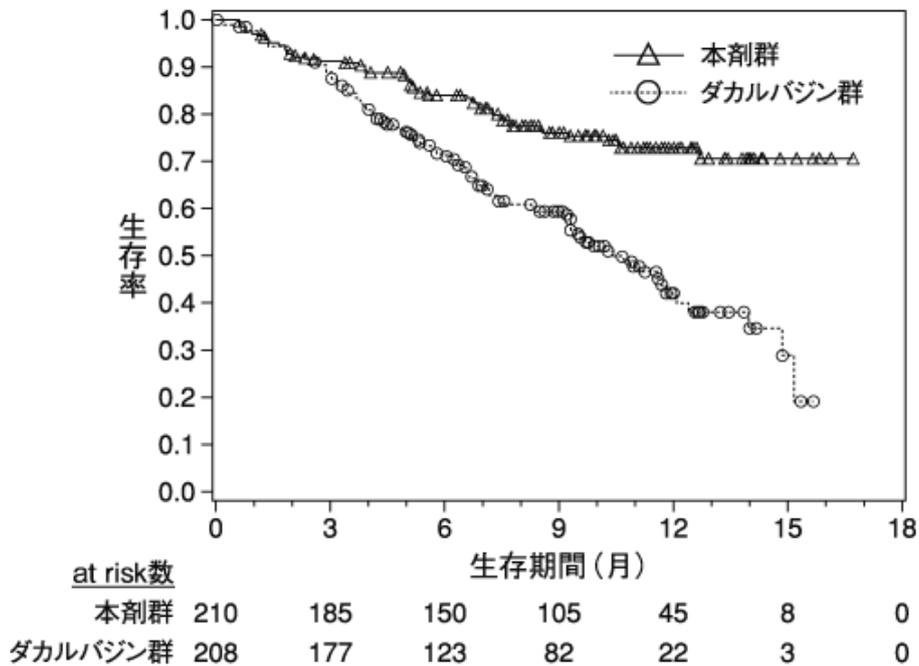


図1 OSのKaplan-Meier曲線 (CA209066試験)

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037試験)²⁾

イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「イピリムマブ」という。) 又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群 133 例) を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔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奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR) について本剤が投与された最初の 120 例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%、2014 年 3 月 10 日データカットオフ) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である OS (中央値 [95%信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群で 15.47 [12.39~NE] カ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE] カ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、 $p=0.6299$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 12 日データカットオフ)。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）30 例を対象に、本剤とイピリムマブを併用（以下、「本剤＋イピリムマブ」という。）*投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は 23.8%であった。

*：本剤 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

⑥海外第Ⅲ相試験（CA209067 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）945 例（本剤＋イピリムマブ*群 314 例、本剤群 316 例、イピリムマブ群 315 例）を対象に、イピリムマブ投与を対照として本剤＋イピリムマブ投与及び本剤投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である OS（中央値 [95%信頼区間]）の最終解析結果は、本剤＋イピリムマブ群で NE [NE～NE] カ月、本剤群で NE [29.08～NE] カ月、イピリムマブ群で 19.98 [17.08～24.61] カ月であり、本剤＋イピリムマブ投与及び本剤投与はイピリムマブ投与に対し統計学的に有意な延長を示した（本剤＋イピリムマブ投与：ハザード比 0.55 [98%信頼区間：0.42～0.72]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、本剤投与：ハザード比 0.63 [98%信頼区間：0.48～0.81]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 1 日データカットオフ）。

*：本剤 1 mg/kg（体重）とイピリムマブ 3 mg/kg（体重）を同日に 3 週間間隔で 4 回点滴静注した後、本剤 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブは本剤の投与終了から 30 分以上の間隔をおいて投与を開始した。

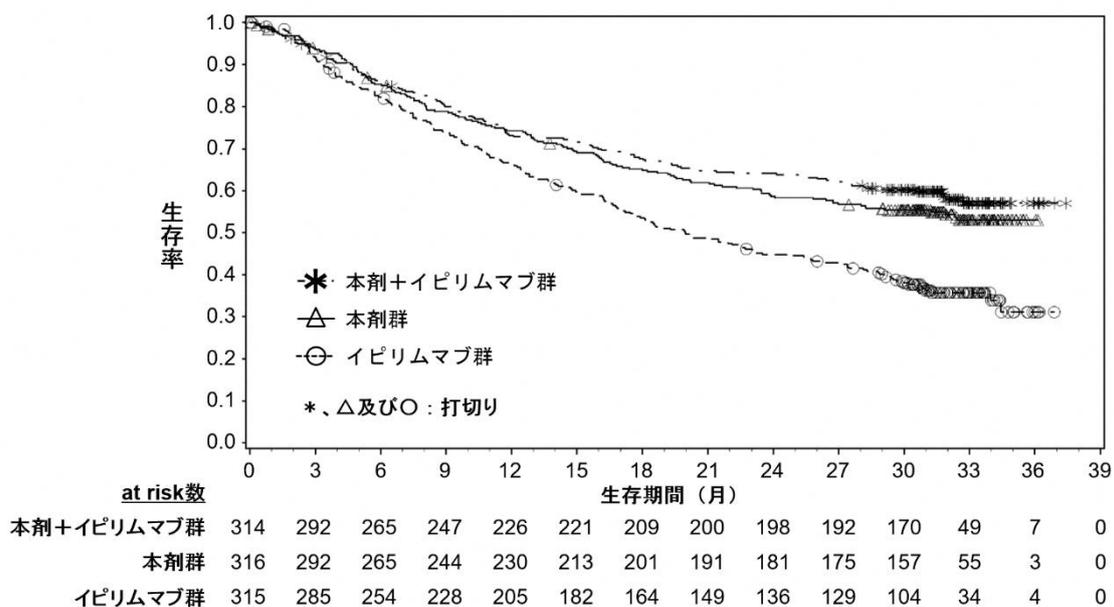


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209067 試験）

なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与について検討した海外第Ⅰ相試験（CA209004 試験）のコホート 8 における奏効率（modified WHO 基準に基づく CR 又は PR）は、化学療法未治療患者で 46.4%（13/28 例、95%信頼区間：27.5～66.1%）、化学療法既治療患者で 38.5%（5/13 例、95%信頼区間：13.9～68.4%）であった。

（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）

海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、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」という。）別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、PD-L1発現率が1%未満（PD-L1<1%）の患者集団と比較して1%以上（PD-L1≥1%）の患者集団でイピリムマブの上乗せ効果が低い傾向が示唆された（下図）。なお、本剤＋イピリムマブ群の安全性プロファイルはPD-L1<1%の患者集団とPD-L1≥1%の患者集団で同様であった。

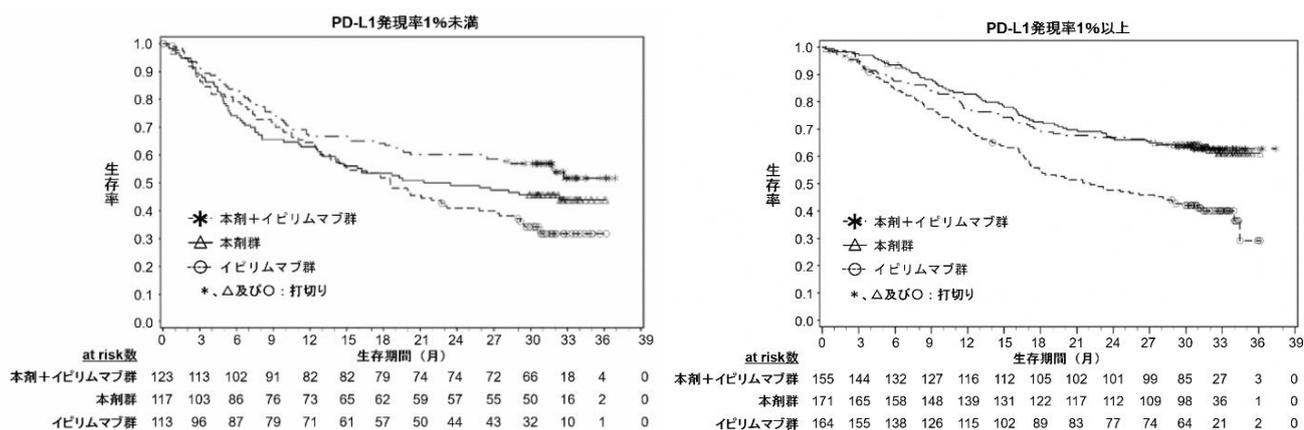


図3 CA209067 試験の PD-L1 発現率別での OS の Kaplan-Meier 曲線
 （左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団）

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期*の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔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無再発生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）の中間解析結果は、本剤群でNE〔NE～NE〕カ月、イピリムマブ群でNE〔16.56～NE〕カ月であり、本剤はイピリムマブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65〔97.56%信頼区間：0.51～0.83〕、 $p<0.0001$ 〔層別log-rank検定〕、2017年6月12日データカットオフ）。

*：AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第7版）に基づく評価。

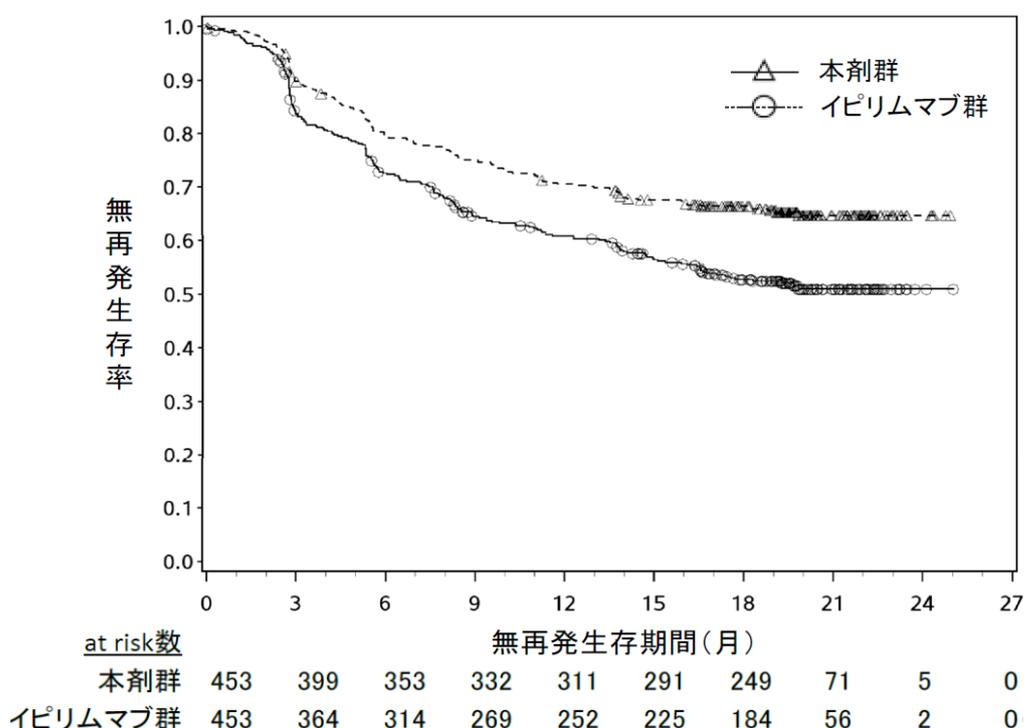
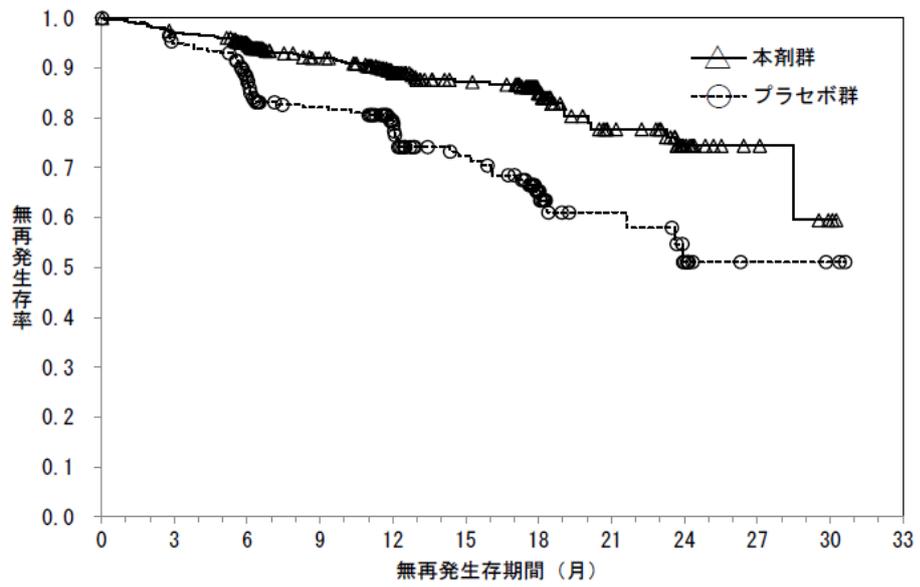


図4 無再発生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-21/CA209238試験）

⑧海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験）³⁾

完全切除後のⅡB/C期**の悪性黒色腫患者790例（本剤群526例、プラセボ群264例）を対象に、プラセボを対照として本剤480mgを4週間間隔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無再発生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）の中間解析結果は、本剤群でNE〔28.52～NE〕カ月、プラセボ群でNE〔21.62～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0.42〔96.7%信頼区間：0.29～0.61〕、 $p<0.0001$ 〔層別log-rank検定〕、2022年6月28日データカットオフ）。

**：AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第8版）に基づく評価。



at risk数		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本剤群		526	492	444	364	261	185	116	54	19	6	2	0
プラセボ群		264	243	205	161	119	77	40	20	11	3	2	0

図5 無再発生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (CA20976K 試験)

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は30/35 例（85.7%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-02 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0	0
胃腸障害			
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)	0
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)	0
口内炎	2 (5.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (14.3)	0	0
倦怠感	2 (5.7)	0	0
発熱	3 (8.6)	0	0
肝胆道系障害			
肝障害	2 (5.7)	2 (5.7)	0
臨床検査			
ALT 増加	4 (11.4)	1 (2.9)	0
AST 増加	5 (14.3)	2 (5.7)	0
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0	0
血中 CK 増加	5 (14.3)	3 (8.6)	0
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (5.7)	0	0
血中 LDH 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
血中 TSH 減少	3 (8.6)	0	0
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0	0
CRP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
好酸球数増加	4 (11.4)	0	0
γ-GTP 増加	4 (11.4)	4 (11.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (5.7)	0	0
ヘモグロビン減少	3 (8.6)	1 (2.9)	0
リンパ球数減少	5 (14.3)	1 (2.9)	0
好中球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
酸素飽和度低下	2 (5.7)	0	0
血小板数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
赤血球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)	0
白血球数減少	6 (17.1)	0	0
遊離 T3 増加	2 (5.7)	0	0
遊離 T3 減少	8 (22.9)	0	0
遊離 T4 減少	6 (17.1)	0	0
遊離 T4 増加	2 (5.7)	0	0
リウマチ因子増加	3 (8.6)	0	0
血中 ALP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)	0
抗甲状腺抗体陽性	3 (8.6)	0	0
細胞マーカー増加	2 (5.7)	0	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0	0
サーファクタントプロテイン増加	4 (11.4)	0	0
血中 CK 減少	2 (5.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮	2 (5.7)	0	0
神経系障害			
味覚障害	2 (5.7)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (5.7)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)		
	35 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害			
白斑	6 (17.1)	0	0
そう痒症	11 (31.4)	0	0
発疹	2 (5.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.7)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (5.7)	0	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0	0

なお、間質性肺疾患 1 例 (2.9%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.9%)、神経障害 4 例 (11.4%)、肝機能障害 5 例 (14.3%)、腎機能障害 2 例 (5.7%)、甲状腺機能障害 8 例 (22.9%)、副腎障害 1 例 (2.9%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.9%) 及びぶどう膜炎 1 例 (2.9%) が認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー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国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験)

有害事象は 22/24 例 (91.7%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例 (75.0%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-08 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)		
	24 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	6 (25.0)	0	0
胃腸障害			
悪心	2 (8.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	4 (16.7)	0	0
臨床検査			
体重減少	2 (8.3)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	2 (8.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
発声障害	2 (8.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
白斑	5 (20.8)	0	0
そう痒症	5 (20.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	0	0

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例 (8.3%)、肝機能障害 1 例 (4.2%)、下垂体機能障害 1 例 (4.2%) 及び甲状腺機能障害 7 例 (29.2%) が認められた。また、間質性肺疾患、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障害、

infusion reaction、1型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、腭炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー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。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾

有害事象は本剤群 192/206 例（93.2%）、DTIC 群 194/205 例（94.6%）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 153/206 例（74.3%）、DTIC 群 155/205 例（75.6%）に認められた。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（CA209066 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)					
	本剤群 206 例			DTIC 群 205 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	153 (74.3)	24 (11.7)	0	155 (75.6)	36 (17.6)	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	0	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)	0
血小板減少症	0	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)	0
胃腸障害						
便秘	22 (10.7)	0	0	25 (12.2)	0	0
下痢	33 (16.0)	2 (1.0)	0	32 (15.6)	1 (0.5)	0
悪心	34 (16.5)	0	0	85 (41.5)	0	0
嘔吐	13 (6.3)	1 (0.5)	0	43 (21.0)	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	21 (10.2)	0	0	25 (12.2)	1 (0.5)	0
疲労	41 (19.9)	0	0	30 (14.6)	2 (1.0)	0
発熱	15 (7.3)	0	0	10 (4.9)	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	11 (5.3)	0	0	19 (9.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	12 (5.8)	0	0	3 (1.5)	0	0
神経系障害						
頭痛	9 (4.4)	0	0	14 (6.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	13 (6.3)	0	0	4 (2.0)	0	0
光線過敏性反応	3 (1.5)	0	0	11 (5.4)	0	0
そう痒症	35 (17.0)	1 (0.5)	0	11 (5.4)	0	0
発疹	31 (15.0)	1 (0.5)	0	6 (2.9)	0	0
尋常性白斑	22 (10.7)	0	0	1 (0.5)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.5%）、大腸炎・重度の下痢 6 例（2.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）28 例（13.6%）、肝機能障害 7 例（3.4%）、腎機能障害 4 例（1.9%）、下垂体機能障害 4 例（1.9%）、甲状腺機能障害 13 例（6.3%）、infusion reaction 15 例（7.3%）、1型糖尿病 1 例（0.5%）、重度の皮膚障害 3 例（1.5%）及びぶどう膜炎 1 例（0.5%）が認められた。また、副腎障害、腭炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー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（CA209037 試験）²⁾

有害事象は本剤群 265/268 例（98.9%）、化学療法群 98/102 例（96.1%）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群 199/268 例（74.3%）、化学療法群 85/102 例（83.3%）に認められた。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 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（CA209037 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)					
	本剤群 268 例			化学療法群 102 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	199 (74.3)	33 (12.3)	0	85 (83.3)	35 (34.3)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	18 (6.7)	3 (1.1)	0	24 (23.5)	5 (4.9)	0
白血球減少症	1 (0.4)	0	0	8 (7.8)	2 (2.0)	0
好中球減少症	0	0	0	20 (19.6)	16 (15.7)	0
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	12 (11.8)	6 (5.9)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
便秘	11 (4.1)	0	0	15 (14.7)	1 (1.0)	0
下痢	42 (15.7)	1 (0.4)	0	16 (15.7)	2 (2.0)	0
悪心	33 (12.3)	0	0	39 (38.2)	2 (2.0)	0
嘔吐	12 (4.5)	1 (0.4)	0	21 (20.6)	3 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	14 (5.2)	0	0	7 (6.9)	0	0
疲労	82 (30.6)	3 (1.1)	0	41 (40.2)	4 (3.9)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	4 (1.5)	1 (0.4)	0	9 (8.8)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	14 (5.2)	3 (1.1)	0	1 (1.0)	0	0
AST 増加	15 (5.6)	2 (0.7)	0	2 (2.0)	0	0
好中球数減少	0	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0	0	8 (7.8)	3 (2.9)	0
白血球数減少	3 (1.1)	0	0	8 (7.8)	2 (2.0)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	18 (6.7)	0	0	17 (16.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	15 (5.6)	0	0	13 (12.7)	1 (1.0)	0
筋肉痛	11 (4.1)	0	0	8 (7.8)	0	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	10 (9.8)	1 (1.0)	0
錯感覚	3 (1.1)	0	0	10 (9.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	13 (4.9)	0	0	8 (7.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2 (0.7)	0	0	28 (27.5)	0	0
そう痒症	51 (19.0)	0	0	2 (2.0)	0	0
発疹	34 (12.7)	1 (0.4)	0	5 (4.9)	0	0
斑状丘疹状皮疹	16 (6.0)	0	0	2 (2.0)	0	0
尋常性白斑	24 (9.0)	0	0	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（3.0%）、大腸炎・重度の下痢 4 例（1.5%）、神経障害 33 例（12.3%）、肝機能障害 22 例（8.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.9%）、甲状腺機能障害 23 例（8.6%）、副腎障害 1 例（0.4%）、infusion reaction

10例（3.7%）、重度の皮膚障害1例（0.4%）、膵炎2例（0.7%）及びぶどう膜炎3例（1.1%）が認められた。また、下垂体機能障害、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症/ミオパチー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。

⑤国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例（100%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5 発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-17試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30 (100)	23 (76.7)	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (6.7)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	2 (6.7)	0	0
甲状腺機能低下症	7 (23.3)	0	0
下垂体炎	2 (6.7)	2 (6.7)	0
胃腸障害			
便秘	5 (16.7)	1 (3.3)	0
下痢	16 (53.3)	1 (3.3)	0
消化器痛	2 (6.7)	0	0
悪心	4 (13.3)	0	0
口内炎	3 (10.0)	0	0
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (16.7)	0	0
倦怠感	7 (23.3)	1 (3.3)	0
末梢性浮腫	2 (6.7)	0	0
発熱	12 (40.0)	1 (3.3)	0
肝胆道系障害			
肝機能異常	7 (23.3)	4 (13.3)	0
肝障害	2 (6.7)	0	0
臨床検査			
ALT 増加	11 (36.7)	3 (10.0)	0
アミラーゼ増加	5 (16.7)	1 (3.3)	0
AST 増加	11 (36.7)	2 (6.7)	0
γ-GTP 増加	5 (16.7)	3 (10.0)	0
リパーゼ増加	12 (40.0)	7 (23.3)	0
体重減少	2 (6.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3)	0	0
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	2 (6.7)	0	0
低アルブミン血症	2 (6.7)	1 (3.3)	0
低ナトリウム血症	5 (16.7)	4 (13.3)	0
食欲減退	8 (26.7)	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	5 (16.7)	0	0
神経系障害			
味覚異常	2 (6.7)	0	0
頭痛	5 (16.7)	1 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	2 (6.7)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)		
	30 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
口腔咽頭痛	2 (6.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	10 (33.3)	0	0
発疹	18 (60.0)	2 (6.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (13.3)	1 (3.3)	0

なお、神経障害9例 (30.0%)、肝機能障害14例 (46.7%)、甲状腺機能障害7例 (23.3%)、間質性肺疾患3例 (10.0%)、大腸炎・重度の下痢3例 (10.0%)、重度の皮膚障害3例 (10.0%)、下垂体機能障害2例 (6.7%)、ぶどう膜炎1例 (3.3%)、横紋筋融解症/ミオパチー2例 (6.7%) 及び静脈血栓塞栓症1例 (3.3%) が認められた。また、腎機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病及び肝炎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海外第Ⅲ相試験 (CA209067試験)

有害事象は本剤+イピリムマブ群312/313例 (99.7%)、本剤群312/313例 (99.7%)、イピリムマブ群308/311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+イピリムマブ群300/313例 (95.8%)、本剤群270/313例 (86.3%)、イピリムマブ群268/311例 (86.2%) に認められた。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 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (CA209067 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)								
	本剤+イピリムマブ群 313 例			本剤群 313 例			イピリムマブ群 311 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	300 (95.8)	183 (58.5)	0	270 (86.3)	65 (20.8)	0	268 (86.2)	86 (27.7)	1 (0.3)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	34 (10.9)	3 (1.0)	0	15 (4.8)	0	0	3 (1.0)	0	0
甲状腺機能低下症	51 (16.3)	1 (0.3)	0	32 (10.2)	0	0	14 (4.5)	0	0
下垂体炎	23 (7.3)	5 (1.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	12 (3.9)	5 (1.6)	0
胃腸障害									
腹痛	28 (8.9)	1 (0.3)	0	18 (5.8)	0	0	28 (9.0)	2 (0.6)	0
大腸炎	40 (12.8)	26 (8.3)	0	7 (2.2)	3 (1.0)	0	35 (11.3)	24 (7.7)	0
便秘	12 (3.8)	0	0	19 (6.1)	0	0	17 (5.5)	0	0
下痢	142 (45.4)	30 (9.6)	0	67 (21.4)	9 (2.9)	0	105 (33.8)	18 (5.8)	0
口内乾燥	19 (6.1)	0	0	13 (4.2)	0	0	7 (2.3)	0	0
悪心	88 (28.1)	7 (2.2)	0	41 (13.1)	0	0	51 (16.4)	2 (0.6)	0
嘔吐	50 (16.0)	8 (2.6)	0	22 (7.0)	1 (0.3)	0	24 (7.7)	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	31 (9.9)	1 (0.3)	0	25 (8.0)	1 (0.3)	0	17 (5.5)	2 (0.6)	0
悪寒	22 (7.0)	0	0	12 (3.8)	0	0	10 (3.2)	0	0
疲労	118 (37.7)	13 (4.2)	0	111 (35.5)	3 (1.0)	0	89 (28.6)	3 (1.0)	0
発熱	60 (19.2)	2 (0.6)	0	21 (6.7)	0	0	21 (6.8)	1 (0.3)	0
臨床検査									
ALT 増加	59 (18.8)	27 (8.6)	0	12 (3.8)	3 (1.0)	0	12 (3.9)	5 (1.6)	0
アミラーゼ増加	23 (7.3)	9 (2.9)	0	17 (5.4)	5 (1.6)	0	15 (4.8)	4 (1.3)	0
AST 増加	51 (16.3)	19 (6.1)	0	13 (4.2)	3 (1.0)	0	12 (3.9)	2 (0.6)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)								
	本剤＋イピリムマブ群 313 例			本剤群 313 例			イピリムマブ群 311 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
リパーゼ増加	43 (13.7)	34 (10.9)	0	24 (7.7)	12 (3.8)	0	18 (5.8)	12 (3.9)	0
体重減少	19 (6.1)	0	0	10 (3.2)	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	60 (19.2)	4 (1.3)	0	36 (11.5)	0	0	41 (13.2)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	42 (13.4)	1 (0.3)	0	29 (9.3)	1 (0.3)	0	21 (6.8)	0	0
筋肉痛	17 (5.4)	1 (0.3)	0	15 (4.8)	1 (0.3)	0	9 (2.9)	0	0
神経系障害									
浮動性めまい	17 (5.4)	0	0	15 (4.8)	0	0	11 (3.5)	0	0
味覚異常	14 (4.5)	0	0	18 (5.8)	0	0	9 (2.9)	0	0
頭痛	34 (10.9)	2 (0.6)	0	24 (7.7)	0	0	25 (8.0)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害									
咳嗽	24 (7.7)	0	0	20 (6.4)	2 (0.6)	0	15 (4.8)	0	0
呼吸困難	36 (11.5)	3 (1.0)	0	20 (6.4)	1 (0.3)	0	12 (3.9)	0	0
肺臓炎	21 (6.7)	3 (1.0)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
皮膚乾燥	15 (4.8)	0	0	17 (5.4)	0	0	11 (3.5)	0	0
そう痒症	112 (35.8)	6 (1.9)	0	67 (21.4)	1 (0.3)	0	113 (36.3)	1 (0.3)	0
発疹	91 (29.1)	10 (3.2)	0	72 (23.0)	1 (0.3)	0	68 (21.9)	5 (1.6)	0
斑状丘疹状皮疹	38 (12.1)	6 (1.9)	0	14 (4.5)	2 (0.6)	0	38 (12.2)	1 (0.3)	0
尋常性白斑	27 (8.6)	0	0	28 (8.9)	1 (0.3)	0	16 (5.1)	0	0

なお、本剤＋イピリムマブ群において神経障害86例（27.5%）、肝機能障害102例（32.6%）、甲状腺機能障害87例（27.8%）、腎機能障害21例（6.7%）、間質性肺疾患25例（8.0%）、大腸炎・重度の下痢60例（19.2%）、重度の皮膚障害21例（6.7%）、下垂体機能障害27例（8.6%）、副腎機能障害14例（4.5%）、膵炎3例（1.0%）、脳炎・髄膜炎2例（0.6%）、infusion reaction 13例（4.2%）、ぶどう膜炎3例（1.0%）、筋炎3例（1.0%）、横紋筋融解症/ミオパチー50例（16.0%）、肝炎14例（4.5%）及び静脈血栓塞栓症2例（0.6%）が認められた。また、1型糖尿病、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。本剤群において神経障害66例（21.1%）、肝機能障害24例（7.7%）、甲状腺機能障害47例（15.0%）、腎機能障害3例（1.0%）、間質性肺疾患5例（1.6%）、大腸炎・重度の下痢16例（5.1%）、重度の皮膚障害8例（2.6%）、下垂体機能障害3例（1.0%）、副腎機能障害3例（1.0%）、膵炎3例（1.0%）、infusion reaction 14例（4.5%）、ぶどう膜炎2例（0.6%）、横紋筋融解症/ミオパチー28例（8.9%）、肝炎2例（0.6%）及び静脈血栓塞栓症1例（0.3%）が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、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。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に本剤＋イピリムマブ投与を検討した海外第I相試験（CA209004 試験）のコホート8において、化学療法未治療患者28例と化学療法既治療患者13例との間で、安全性に明確な差異は認められなかった。

⑦国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）

有害事象は本剤群438/452例（96.9%）、イピリムマブ群446/453例（98.5%）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385/452例（85.2%）、イピリムマブ群434/453例（95.8%）に認められた。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7 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（ONO-4538-21/CA209238試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)					
	本剤群 452 例			イピリムマブ群 453 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	385 (85.2)	65 (14.4)	0	434 (95.8)	208 (45.9)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	57 (12.6)	1 (0.2)	0	49 (10.8)	2 (0.4)	0
筋肉痛	35 (7.7)	1 (0.2)	0	19 (4.2)	1 (0.2)	0
胃腸障害						
下痢	110 (24.3)	7 (1.5)	0	208 (45.9)	43 (9.5)	0
悪心	68 (15.0)	1 (0.2)	0	91 (20.1)	0	0
腹痛	29 (6.4)	0	0	46 (10.2)	1 (0.2)	0
嘔吐	12 (2.7)	1 (0.2)	0	44 (9.7)	2 (0.4)	0
口内乾燥	24 (5.3)	0	0	14 (3.1)	0	0
大腸炎	9 (2.0)	3 (0.7)	0	45 (9.9)	34 (7.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	57 (12.6)	1 (0.2)	0	53 (11.7)	4 (0.9)	0
疲労	156 (34.5)	2 (0.4)	0	149 (32.9)	4 (0.9)	0
発熱	7 (1.5)	0	0	54 (11.9)	2 (0.4)	0
臨床検査						
リパーゼ増加	30 (6.6)	19 (4.2)	0	26 (5.7)	16 (3.5)	0
ALT 増加	28 (6.2)	5 (1.1)	0	66 (14.6)	26 (5.7)	0
AST 増加	25 (5.5)	2 (0.4)	0	60 (13.2)	19 (4.2)	0
アミラーゼ増加	25 (5.5)	9 (2.0)	0	14 (3.1)	5 (1.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	18 (4.0)	0	0	39 (8.6)	1 (0.2)	0
神経系障害						
頭痛	44 (9.7)	1 (0.2)	0	79 (17.4)	7 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	24 (5.3)	0	0	50 (11.0)	9 (2.0)	0
そう痒症	105 (23.2)	0	0	152 (33.6)	5 (1.1)	0
発疹	90 (19.9)	5 (1.1)	0	133 (29.4)	14 (3.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	15 (3.3)	2 (0.4)	0	24 (5.3)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	49 (10.8)	1 (0.2)	0	31 (6.8)	2 (0.4)	0
甲状腺機能亢進症	36 (8.0)	1 (0.2)	0	18 (4.0)	1 (0.2)	0
下垂体炎	7 (1.5)	2 (0.4)	0	48 (10.6)	11 (2.4)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（2.4%）、横紋筋融解症/ミオパチー48 例（10.6%）、肝機能障害 40 例（8.8%）、甲状腺機能障害 91 例（20.1%）、神経障害 83 例（18.4%）、腎機能障害 6 例（1.3%）、副腎機能障害 6 例（1.3%）、下垂体機能障害 8 例（1.8%）、infusion reaction11 例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢 21 例（4.6%）、重度の皮膚障害 5 例（1.1%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、膵炎 3 例（0.7%）、ぶどう膜炎 2 例（0.4%）、肝炎 3 例（0.7%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、

免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症及び硬化性胆管炎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。

⑧海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験）³⁾

有害事象は本剤群502/524例（95.8%）、プラセボ群229/264例（86.7%）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433/524例（82.6%）、プラセボ群142/264例（53.8%）に認められた。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8 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（CA20976K試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.25.0)	例数(%)					
	本剤群			プラセボ群		
	524 例			264 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	433 (82.6)	54 (10.3)	0	142 (53.8)	6 (2.3)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	36 (6.9)	1 (0.2)	0	3 (1.1)	0	0
甲状腺機能低下症	54 (10.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
下痢	80 (15.3)	4 (0.8)	0	25 (9.5)	0	0
口内乾燥	36 (6.9)	0	0	7 (2.7)	0	0
悪心	39 (7.4)	0	0	7 (2.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	38 (7.3)	0	0	18 (6.8)	0	0
疲労	106 (20.2)	0	0	53 (20.1)	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	27 (5.2)	0	0	2 (0.8)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	33 (6.3)	4 (0.8)	0	13 (4.9)	0	0
ASP 増加	30 (5.7)	6 (1.1)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0
血中 CPK 増加	30 (5.7)	6 (1.1)	0	13 (4.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	54 (10.3)	1 (0.2)	0	15 (5.7)	0	0
筋肉痛	28 (5.3)	0	0	14 (5.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	97 (18.5)	1 (0.2)	0	25 (9.5)	0	0
発疹	57 (10.9)	4 (0.8)	0	18 (6.8)	0	0

なお、本剤群において甲状腺機能障害 89 例（17.0%）、横紋筋融解症/ミオパチー68 例（13.0%）、肝機能障害 59 例（11.3%）、神経障害 44 例（8.4%）、infusion reaction 31 例（5.9%）、副腎機能障害 11 例（2.1%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 10 例（1.9%）、腎機能障害 9 例（1.7%）、間質性肺疾患 8 例（1.5%）、重度の皮膚障害 8 例（1.5%）、心臓障害 8 例（1.5%）、下垂体機能障害 6 例（1.1%）、肝炎 6 例（1.1%）、膵炎 6 例（1.1%）、筋炎 3 例（0.6%）、重度の胃炎 3 例（0.6%）、心筋炎 3 例（0.6%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）が認められた。また、1 型糖尿病、肝不全、劇症肝炎、結核、血球貪食症候群、硬化性胆管炎、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、赤芽球癆、脳炎・髄膜炎、脊髄炎及び瘻孔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。

- 1) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 372 : 320, 2015 (CA209066試験)
- 2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037試験)
- 3) Kirkwood J.M. et al. : Nature Medicine., 29 : 2835, 2023 (CA20976K試験)

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg 又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。また、悪性黒色腫患者におけるデータに基づき、本剤 1 mg/kg 又は 80 mg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で安全性に明確な差異はないと予測された。

表 8 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W: 2週間間隔、C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}: 初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}: 初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}: 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下、「C_{avg,ss}」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された (下表)。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下、「C_{max,ss}」という。) は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C_{max,ss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量 (10 mg/kg を 2 週間間隔で投与) で本剤を投与した際の C_{max,ss} と比較して低値を示すと予測された (下表)。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg (体重) または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表9 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avg,ss} ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W : 2週間間隔、Q4W : 4週間間隔、C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後28日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後28日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg,ss} : 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (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 悪性黒色腫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

<ul style="list-style-type: none">• 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。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

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 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）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有効性が示されている。
- 化学療法未治療及び既治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者
 - 完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法
なお、BRAF遺伝子変異を有する患者においては、BRAF阻害剤による治療も考慮すること。
 - 完全切除後のⅡB/C期^(注2)の悪性黒色腫患者における術後補助療法
- ② 本剤＋イピリムマブ投与は化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）において、対照とされたイピリムマブ投与に対して有効性が検証されている。ただし、本剤＋イピリムマブ投与と本剤単独投与を比較した探索的な検討においては、PD-L1発現状況によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示唆される結果が得られている（7p参照）。そのため、根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1発現率*を確認することが望ましい。PD-L1発現率が1%以上であることが確認された患者においては、原則、本剤単独投与を優先する。なお、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209004試験）のコホート8において、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者との間で本剤＋イピリムマブ投与の有効性に明確な差異は認められていない。

*本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」が承認されている。

(注1) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価

(注2) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第8版) に基づく評価

【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
 - 結核の感染又は既往を有する患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注3) の患者

(注3) 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 根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本剤とイピリムマブとの併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認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、本剤とイピリムマブとの併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すること。また、2 回目以降の本剤投与時に **infusion reaction** があらわれることもあるので、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。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副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。
 - 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。

- 劇症肝炎、肝不全、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、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。
 - ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- ⑤ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から3カ月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6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効果の確認を行うこと。
- ⑥ 完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、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効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。
- ⑦ 完全切除後のⅡB/C期の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、26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効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。