

薬生薬審発 1122 第 1 号
令和元年 11 月 22 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

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

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

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（小細胞肺癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（令和元年 8 月 22 日付け薬生薬審発 0822 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）により示しています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌における用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該留意事項を、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：</p> <p>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 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。</p> <p>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 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。</p>	2 ページ	<p>対象となる用法及び用量：</p> <p>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200 mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> <p>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 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。</p>
	(参考 削除)	3 ページ	(参考) カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

		<p>効能又は効果：非小細胞肺癌</p> <p>用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>パクリタキセルの効能又は効果、用法及び用量</p> <p>効能又は効果：非小細胞肺癌</p> <p>用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210 mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>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</p> <p>効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>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</p>
--	--	--

4 ページ	<p>①国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) <u>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。</u></p>	5 ページ	<p>①国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) <u>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 週間間隔で点滴静注した。</u></p>
5 ページ	<p>*2 : <u>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。</u></p>	6 ページ	<p>*2 : <u>カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200 mg/m²、ベバシズマブ (遺伝子組換え) は 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。</u></p>
7 ページ	<p>③国際共同第 III 相試験 (IMpower132 試験) <u>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</u></p>		<p>(③ 追加)</p>

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、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

(図 略)

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

	(ITT 集団)		
8 ページ	<p>④海外第 III 相試験 (IMpower130 試験)</p> <p>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)。</p> <p>*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</p>		(④ 追加)

	<p><u>投与された。</u></p> <p><u>*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。</u></p> <p>(図 略)</p> <p><u>図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower130 試験) (ITT-WT 集団)</u></p>		
10 ページ	<p><u>図 6 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)</u></p>	9 ページ	<p><u>図 4 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)</u></p>
11 ページ	<p><u>図 7 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)</u> (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)</p>	10 ページ	<p><u>図 5 扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)</u> (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)</p>
14 ページ	<p><u>③国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower132 試験)</u> <u>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 7 のとおりであった。</u></p>		(③ 追加)
15 ページ	<p><u>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 (IMpower132 試験) (安全性解析対象集団)</u></p>		

	<p>(表 略)</p> <p>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。</p>		
15 ページ	<p>④海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験)</p> <p>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</p>		(④ 追加)

16 ページ	<p>係が否定できない有害事象は表 8 のとおりであった。</p> <p><u>表 8 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)</u></p> <p><u>(表 略)</u></p> <p>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。</p>		
18 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して	15 ページ	③-3 副作用の診断や対応に関して

	<p>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、<u>化学療法併用時の感染症等</u>）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>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
19 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) 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</p>	16 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) 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</p>

	<p>子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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、<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者</u> ・ <u>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、<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者</u> <p>(略)</p>		<p>子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者</p> <p>(略)</p>
22 ページ	<p>⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、<u>IMpower150 試験、IMpower132 試験及び IMpower130 試験</u>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。</p>	19 ページ	<p>⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>