

中央社会保険医療協議会 総会（第 636 回）議事次第

令和 7 年 12 月 17 日(水)
10:30～

議 題

- 医療機器の保険適用について
- 先進医療会議からの報告について
- 最適使用推進ガイドラインについて(報告)
- 公知申請とされた適応外薬の保険適用について
- DPC/PDPSにおける令和6年 10 月から令和7年9月までの間の豪雨
及び暴風雨による災害を踏まえた対応について
- 個別事項について（その 1 6）長期収載品の選定療養②

医療機器の保険適用について（令和8年3月1日収載予定）

区分C 1（新機能）

	販売名		企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均 価格との比	頁数
①	Osia システム	OSI200 インプラント	株式会社日本コクレア	744,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 5 %	0.60	2
		Osia 2 サウンドプロセッサ		325,000 円		—	0.62	
②	Sphere-9 カテーテル		日本メドトロニック 株式会社	883,000 円	類似機能区分 比較方式	経済性加算 201,500 円	0.53	7
③	カンシャス		テルモ株式会社	192,000 円	類似機能区分 比較方式	改良加算 10%	—	13

区分C 2（新機能・新技術）

	販売名		企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均 価格との比	頁数
①	冷凍手術器 Visual-ICE		ボストン・サイエン ティフィックジャ パン株式会社	特定保険医療材料としては設定せ ず、新規技術料にて評価する。		—	—	18
②	C2 CryoBalloon システム	バルーンカテーテル	HOYA 株式会社	389,000 円	類似機能区分 比較方式	—	1.25	22
		カートリッジ			原価計算方式			

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 Osia システム
保険適用希望企業 株式会社日本コクレア

販売名	製品名	決定区分	主な使用目的
Osia システム	OSI200 インプラント	C1（新機能）	本品は、振動を骨に直接伝える骨固定型の骨導補聴器であり、環境音、語音の聴き取り能力の改善のため、聴覚障害のうち、少なくとも一側の骨導閾値が正常ないしは軽度障害である症例に対して使用する。
	Osia 2 サウンドプロセッサ	C1（新機能）	

○ 保険償還価格

販売名	製品名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
Osia システム	OSI200 インプラント	744,000 円	211 植込型骨導補聴器(直接振動型) (1)インプラント 720,000 円 改良加算 5 %	0.60	なし
	Osia 2 サウンドプロセッサ	325,000 円	211 植込型骨導補聴器(直接振動型) (2)音声信号処理装置 325,000 円	0.62	なし

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント（試行案）

改良加算

（ハ）構造等における工夫により、類似材料に比して、患者にとって低侵襲な治療や合併症の発生が減少するなど、より安全かつ有効な治療をできる。

a. 主に機能自体で直接的な工夫がなされている(1p)

合計 1 ポイントで 5 %（1 ポイントあたり 5 %換算）となる。

○ 関連技術料

K305-2 植込型骨導補聴器（直接振動型）植込術 24,490 点

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：1,365 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：63 人

予測販売金額：

インプラントのみ 0.47 億円

サウンドプロセッサのみ 0.20 億円

計 0.67 億円

○ 費用対効果評価への該当性

該当しない(ピーク時の市場規模予測が 50 億円未満)

○ 定義案

以下の下線部のとおり、定義を変更・追加する。

「211 植込型骨導補聴器（直接振動型）」

(1) 略

(2) 機能区分の考え方

植込型骨導補聴器（直接振動型）は、標準型（3 区分）、特殊型（2 区分）の合計 5 区分に区分する。

(3) 機能区分の定義

① インプラント・標準型

次のいずれにも該当すること。

ア～イ 略

ウ ④に該当しないこと。

② 音声信号処理装置・標準型

次のいずれにも該当すること。

ア マイクロホンで受信した音声をデジタル信号に変換し、インプラントに送信する装置であること。

イ ⑤に該当しないこと。

③ オプション部品・標準型

略

④ インプラント・特殊型

次のいずれにも該当すること。

ア 受信コイル、圧電トランスデューサ、骨導端子、固定用スクリュー及びマグネットから構成され、側頭骨に埋め込むものであること。

イ 音声信号処理装置から送信された信号を受信コイルで受信し、圧電トランスデューサで振動に変換し、振動を骨に植え込んだ骨導端子に伝えることで、音声を骨伝導により内耳に伝達し、聴神経を刺激するものであること。

⑤ 音声信号処理装置・特殊型

次のいずれにも該当すること。

ア マイクロホンで受信した音声をデジタル信号に変換し、インプラントに送信する装置であること。

イ ④と組み合わせて使用するものであること。

○ 留意事項案

以下の下線部のとおり、留意事項を変更・追加する。

「211 植込型骨導補聴器（直接振動型）」

(1) 植込型骨導補聴器（直接振動型）・標準型は、以下のいずれにも該当する患者に対して使用した場合に算定する。

ア～エ 略

(2) 略

(3) オプション部品・標準型は、骨の厚みが不足している場合等の解剖学的理由によりインプラントを埋め込むことができない場合に算定する。

(4) 略

(5) 植込型骨導補聴器（直接振動型）・特殊型は、以下のいずれにも該当する患者に対して使用した場合に算定する。

ア 少なくとも一側が伝音あるいは混合性難聴であること。

イ 植込側耳の聴力について、純音による 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz の骨導聴力レベルが平均 55dB 以内であること。

ウ 気導補聴器や骨導補聴器あるいは軟骨伝導補聴器の装用が困難か、補聴効果が不十分であること。

[参考]: 企業提出資料を基に作成

○ 企業希望価格

販売名	製品名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
Osia システム	OSI200 インプラント	768,000 円	211 植込型骨導補聴器(直接振動型) (1)インプラント 720,000 円 改良加算 10%	0.62
	Osia 2 サウンドプロセッサ	325,000 円	211 植込型骨導補聴器(直接振動型) (2)音声信号処理装置 325,000 円	0.62

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント (試行案)

改良加算

(ハ) 構造等における工夫により、類似材料に比して、患者にとって低侵襲な治療や合併症の発生が減少するなど、より安全かつ有効な治療をできる。

a. 主に機能自体で直接的な工夫がなされている(1p)

(ヘ) 構造等の工夫により、類似材料に比して、形状の保持が可能になるといった耐久性の向上や長期使用が可能。

a. 直接的に評価がなされているもの(臨床試験)(1p)

合計 2 ポイントで 10% の加算 (1 ポイントあたり 5 % 換算) による評価を希望する。

○ 関連技術料

K305-2 植込型骨導補聴器(直接振動型) 植込術 24,490 点

○ 推定適用患者数 (ピーク時)

予測年度: 10 年度

推定適用患者数: 1,365 人

○ 本医療機器の市場規模予測 (ピーク時)

予測年度: 10 年度

本医療機器使用患者数: 63 人

予測販売金額: 0.68 億円 (インプラント 0.48 億円、サウンドプロセッサ 0.20 億円)





○ 諸外国におけるリストプライス

製品名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
インプラント	7,378 米ドル (1,114,057 円)	8,994 英ポンド (1,744,829 円)	7,012 ユーロ (1,143,034 円)	7,027 ユーロ (1,145,325 円)	10,628 豪ドル (1,039,382 円)	1,237,325 円
サウンドプロセッサ	3,122 米ドル (471,443 円)	3,806 英ポンド (738,371 円)	2,968 ユーロ (483,706 円)	2,973 ユーロ (483,706 円)	4,497 豪ドル (439,843 円)	523,608 円

* 為替レート (2024 年 8 月 ~ 2025 年 7 月の日銀による為替レートの平均)

1 米ドル=151 円、1 英ポンド=194 円、1 ユーロ=163 円、1 豪ドル=97.8 円

製品概要

1 販売名	Osiaシステム										
2 希望企業	株式会社日本コクレア										
3 使用目的	本品は、振動を骨に直接伝える骨固定型の骨導補聴器であり、環境音、語音の聴き取り能力の改善のため、聴覚障害のうち、少なくとも一側の骨導閾値が正常ないしは軽度障害である症例に対して使用する。										
4 構造・原理	製品特徴	出典：企業提出資料									
	<ul style="list-style-type: none">本品は圧電トランスデューサを用いており、従来品と比較して頭蓋骨への植込み部が小型化し骨切削量が低減したため、合併症低減が期待される。また、高出力が可能なため、フィッティングレンジが55dBと従来品よりも拡大した。日本耳科学会より「骨導インプラントOsiaシステムの適応基準（2025）」が公表されている。 <p><適応基準></p> <div><div>1. 少なくとも一側が伝音あるいは混合性難聴である。</div><div>2. 聴力：純音による500Hz,1000Hz,2000Hz,4000Hzの骨導聴力レベルが平均55dB以内。</div><div>3. 気導補聴器や骨導補聴器あるいは軟骨伝導補聴器の装用が困難か、補聴効果が不十分である。</div></div>										
	<div><div>Osia 2 サウンドプロセッサ</div><div></div><div>OSI200 インプラント</div><div></div><div>Cochlear BI300 インプラント</div><div></div></div> <div><div>1. サウンドプロセッサが音を拾う 2. 信号をインプラントのコイルに送信 3. インプラントの骨導端子による骨導刺激 4. 内耳を直接刺激</div></div>										
	臨床上的有用性	<ul style="list-style-type: none">本品の前世代品を用いた臨床試験では、51例（伝音難聴14例、混合性難聴23例、一側性感音難聴14例）を対象とし、術前の裸耳聴力と術後の被験機器装用時聴力との比較が行われた。主要評価項目として、術後3ヶ月の自由音場閾値聴力検査、騒音下の適応型語音了解は、術前の裸耳聴力と比較して有意な改善がみられた。 <table><tr><td></td><td>術前裸耳 (n=37)</td><td>術後3ヶ月 (n=35)</td></tr><tr><td>自由音場閾値聴力検査（※1）</td><td>56.0 (12.4)</td><td>30.3 (6.9)</td></tr><tr><td>騒音下の適応型語音了解（※2）</td><td>6.29 (8.19)</td><td>-6.52 (5.84)</td></tr></table> <p>(注)「平均値 (SD)」で記載。 (※1) 純音聴力平均 (PTA4)。単位はdB。 (※2) 音声対雑音比、音声理解50%。</p>			術前裸耳 (n=37)	術後3ヶ月 (n=35)	自由音場閾値聴力検査（※1）	56.0 (12.4)	30.3 (6.9)	騒音下の適応型語音了解（※2）	6.29 (8.19)
	術前裸耳 (n=37)	術後3ヶ月 (n=35)									
自由音場閾値聴力検査（※1）	56.0 (12.4)	30.3 (6.9)									
騒音下の適応型語音了解（※2）	6.29 (8.19)	-6.52 (5.84)									

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 Sphere-9 カテーテル
 保険適用希望企業 日本メドトロニック株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
Sphere-9 カテーテル	C1（新機能）	本品は心臓の電気生理学的マッピング及び薬剤抵抗性の再発性症候性発作性心房細動、薬剤抵抗性の症候性持続性心房細動、通常型心房粗動の治療に用いるカテーテルである。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
Sphere-9 カテーテル	883,000 円	123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (3) パルスフィールドアブレーション用 681,000 円 経済性加算 201,500 円	0.53	なし

○ 経済性加算の計算方法

$$\text{加算額(201,500 円)} = \frac{\text{予想費用削減額(403,000 円)}}{\text{当該製品の予想平均使用数(1 本)}} \times 0.5$$

〔注 予想費用削減額は、「114 体外式ペースメーカー用カテーテル電極 (2)心臓電気生理学的検査機能付加型 ④心房内・心室内全域型 403,000 円」を参考に決定した。〕

○ 関連技術料

K 5 9 5 経皮的カテーテル心筋焼灼術

- | | |
|-------------------------|----------|
| 1 心房中隔穿刺又は心外膜アプローチを伴うもの | 40,760 点 |
| 2 その他のもの | 34,370 点 |

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：43,430 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：2年度

本医療機器使用患者数：5,047人

予測販売金額：44.6億円

○ 費用対効果評価への該当性

該当しない(ピーク時の市場規模予測が50億円未満)

○ 定義案

「123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル」の定義を下線部のとおり、追加・変更する。

(1) 略

(2) 機能区分の考え方

構造により、熱アブレーション用（6区分）、冷凍アブレーション用（2区分）及びパルスフィールドアブレーション用（2区分）の合計10区分に区分する。

(3) ①～⑧ 略

⑨ パルスフィールドアブレーション用・標準型

ア～ウ 略

エ ⑩に該当しないこと。

⑩ パルスフィールドアブレーション用・熱アブレーション機能・心臓電気生理学的検査機能（心房内・心室内全域型）付加型

ア 薬剤抵抗性を有する再発性症候性発作性心房細動、薬剤抵抗性を有する症候性持続性心房細動又は通常型心房粗動の治療を目的として使用するパルスフィールドアブレーション用のカテーテルであること。

イ 高周波電流等、熱による心筋焼灼機能を有すること。

ウ 心房内又は心室内全域の心臓電気生理学的検査を行う機能を有すること。

○ 留意事項案

「123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル」の留意事項を下線部のとおり、追加・変更する。

(1) 熱アブレーション用の「体外式ペーシング機能付き」、「体外式ペーシング機能付き・特殊型」及び「パルスフィールドアブレーション用・熱アブレーション機能・心臓電気生理学的検査機能（心房内・心室内全域型）付加型」を算定する場合は、区分番号「K595」経皮的カテーテル心筋焼灼術の三次元カラーマッピング加算は算定できない。

(2) パルスフィールドアブレーション用・標準型については、肺静脈隔離後のエントランスブロック確認を目的として体外式ペースメーカー用カテーテル電極・心臓電気生理学的検査機能付加型・冠状静脈洞型と併せて使用した場合は、主たるものののみ算定できる。

(3) パルスフィールドアブレーション用・熱アブレーション機能・心臓電気生理学

的検査機能（心房内・心室内全域型）付加型については、体外式ペースメーカー用カテーテル電極・心臓電気生理学的検査機能付加型・心房内・心室内全域型と併せて使用した場合は、主たるもののみ算定できる。

[参考]：企業提出資料を基に作成

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均 価格との 比
Sphere-9 カテーテル	976,000 円	123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (3) パルスフィールドアブレーション用	0.59
	迅速な保険導入に係る 評価により、2年間に 限り、988,000 円	681,000 円 有用性加算 5 % 経済性加算 271,500 円	

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント（試行案）

有用性加算

(イ) 臨床上有用な新規の機序

b. 効果発現のための当該新規材料の要素技術が類似材料と大きく異なる(1p)

合計 1 ポイントで 5 % の加算（1 ポイントあたり 5 % 換算）を希望する。

○ 経済性加算の計算方法

$$\text{加算額 (271,500 円)} = \frac{\text{予想費用削減額 (543,000 円)}}{\text{当該製品の予想平均使用数 (1 本)}} \times 0.5$$

注 予想費用削減額は、

- ・ 114 体外式ペースメーカー用カテーテル電極 (2) 心臓電気生理学的検査機能付加型 ④
心房内・心室内全域型 403,000 円
- ・ 123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (1) 熱アブレーション用 ② イリゲーション型 140,000 円

を参考に決定した。

○ 迅速な保険導入に係る評価

米国における承認申請から日本における承認申請までの期間及び日本における総審査期間のうち申請者側の期間の基準を満たしているため、迅速な保険導入に係る加算の対象となる。本品の保険適用から 2 年間に限り、新規機能区分の償還価格（976,000 円）に補正加算額の 50/100 を上乗せした 988,000 円を算定できることを希望する。

○ 関連技術料

K 5 9 5 経皮的カテーテル心筋焼灼術

- | | |
|-------------------------|----------|
| 1 心房中隔穿刺又は心外膜アプローチを伴うもの | 40,760 点 |
| 2 その他のもの | 34,370 点 |

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：43,430 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：2 年度

本医療機器使用患者数：5,047 人

予測販売金額：49.9 億円

○ 諸外国におけるリストプライス

アメリカ 合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
13,000 米ドル (1,950,000 円)	8,750 英ポンド (1,688,750 円)	10,500 ユーロ (1,711,500 円)	10,500 ユーロ (1,711,500 円)	13,000 豪ドル (1,259,700 円)	1,664,290 円

*為替レート（令和5年9月～令和6年8月の日銀による為替レートの平均）

1 米ドル=150 円、1 英ポンド=193 円、1 ユーロ=163 円、1 豪ドル=96.9 円

製品概要

1 販売名	Sphere-9カテーテル
2 希望企業	日本メドトロニック株式会社
3 使用目的	本品は心臓の電気生理学的マッピング及び薬剤抵抗性の再発性症候性発作性心房細動、薬剤抵抗性の症候性持続性心房細動、通常型心房粗動の治療に用いるカテーテルである。
4 構造・原理	<div>製品特徴</div> <div>出典：企業提出資料</div> <ul style="list-style-type: none"> 本品は、既存のパルスフィールドアブレーションカテーテルにはない3つの特徴を有する。 <div> <ul style="list-style-type: none"> ① 超弾性のニチノールワイヤを用いた球状・格子構造のカテーテル先端により、肺静脈以外の部位への治療が可能となり、組織に接触した際のカテーテル先端の安定性が向上した。 ② パルスフィールドに加えて高周波エネルギーの送出手が可能となった。 ③ 高解像度なマッピング機能が搭載された。 </div> <div> <p>The diagram illustrates the catheter tip, which is spherical and covered in a fine lattice of Nitinol wire. Labels point to specific features: '9.3mm 球状ラティスチップ (格子構造)' (9.3mm spherical lattice tip (lattice structure)), 'イリゲーションポート' (Irrigation port), 'ミニサーフェス電極兼温度センサー (9極)' (Mini surface electrode兼 temperature sensor (9 poles)), and '不関電極' (Non-functional electrode).</p> </div> <div>臨床上的の有用性</div> <ul style="list-style-type: none"> SPHERE Per-AF試験（前向き、単盲検、無作為化、非劣性）は、「サーモクール スマートタッチSF（※）」を対照機器として、本品群（212名）と対照機器群（208名）を比較した臨床試験である。 <div> <p>（※）該当する機能区分：123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (1)熱アブレーション用 ⑤体外式ペーシング機能付き・特殊型</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> 有効性評価として、①手技中、②手技後観察期間終了まで、③有効性評価期間中（90日のブランキング期間後12ヶ月の観察期間終了まで）の手技成功率は、本品群で73.8%、対照機器群で65.8%であり、本品群が非劣性（差分8.0%、$p < 0.0001$）であることが示された。

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 カンシャス
 保険適用希望企業 テルモ株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
カンシャス	C 1（新機能）	本品は、対照血管径4mm以上、7mm以下の浅大腿動脈及び/又は膝窩動脈における180mm以下の新規病変又は非ステント留置再狭窄病変を有する患者の経皮的血管形成術（PTA）において使用される。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性	暫定価格
カンシャス	192,000 円	133 血管内手術用カテーテル (3) PTA バルーンカテーテル ⑥再狭窄抑制型 改良加算 10%	—	なし	173,000 円

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント（試行案）

改良加算（ハ）構造等における工夫により、類似材料に比して、患者にとって低侵襲な治療や合併症の発生が減少するなど、より安全かつ有効な治療をできる。

b. 主に係る使用法など（その他の間接的な方法も含む）の改良が実現されている

改良加算（ホ）構造等の工夫により、類似材料に比して、より安全かつ簡易な手技が可能。

a. 手術時間の短縮などによる従来の関係者に対する貢献（例えば専門医に対して）に1ポイントずつ該当し、合計2ポイント（1ポイントあたり5%換算で10%の加算）となる。

○ 関連技術料

K 6 1 6 四肢の血管拡張術・血栓除去術 22,590 点

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：31,871 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：13,902 人

予測販売金額：26.7 億円

○ 費用対効果評価への該当性

該当しない(ピーク時の市場規模予測が 50 億円未満)

○ 定義案

「133 血管内手術用カテーテル」の定義を下線部のとおり、追加・変更する。

133 血管内手術用カテーテル

(1) 血管内手術用カテーテルの機能区分の考え方

術式により、経皮的脳血管形成術用カテーテル、末梢血管用ステントセット（4 区分）、P T Aバルーンカテーテル（10 区分）、下大静脈留置フィルタセット（2 区分）、冠動脈灌流用カテーテル、オクリュージョンカテーテル（3 区分）、血管内血栓異物除去用留置カテーテル（5 区分）、血管内異物除去用カテーテル（6 区分）、血栓除去用カテーテル（11 区分）、塞栓用コイル（7 区分）、汎用型圧測定用プローブ、循環機能評価用動脈カテーテル、静脈弁カッター（3 区分）、頸動脈用ステントセット（2 区分）、狭窄部貫通用カテーテル、下肢動脈狭窄部貫通用カテーテル、血管塞栓用プラグ、交換用カテーテル、体温調節用カテーテル（2 区分）、脳血管用ステントセット、脳動脈瘤治療用フローダイバーターシステム（2 区分）、血管形成用カテーテル（2 区分）及び大動脈分岐部用フィルターセット（1 区分）の合計 68 区分に区分する。

(2) ～ (3) 略

(4) P T Aバルーンカテーテル

① 略

② 機能区分の考え方

構造、使用目的及び術式により、一般型（2 区分）、カッティング型、脳血管攣縮治療用、大動脈用ステントグラフト用（2 区分）、スリッピング防止型、再狭窄抑制型（2 区分）及びボディワイヤ型の合計 10 区分に区分する。

③ 機能区分の定義

ア～カ 略

キ 再狭窄抑制型

i 標準型

次のいずれにも該当すること。

- a 大腿膝窩動脈の自家血管に狭窄病変若しくはステント内再狭窄病変のある患者又はブラッドアクセス用のシャントの狭窄若しくは閉塞を有する患者に対し、経皮的血管形成術のバルーン拡張時に、バルーンに塗布されている薬剤を血管内壁に吸収させることを目的に使

用するカテーテルであること。

b ii に該当しないこと。

ii 橈骨動脈穿刺対応型

次のいずれにも該当すること。

a 大腿膝窩動脈の自家血管に狭窄病変又はステント内再狭窄病変のある患者に対し、経皮的血管形成術のバルーン拡張時に、バルーンに塗布されている薬剤を血管内壁に吸収させることを目的に使用するカテーテルであること。

b 橈骨動脈の穿刺部位から挿入するものであって、その趣旨が薬事承認又は認証事項に明記されていること。

ク 略

(4) ～ (24) 略

○ 留意事項案

「133 血管内手術用カテーテル」の留意事項を下線部のとおり、追加・変更する。

133 血管内手術用カテーテル

(1) ～ (2) 略

(3) P T Aバルーンカテーテル

ア～エ 略

オ 再狭窄抑制型・橈骨動脈穿刺対応型は、橈骨動脈を穿刺して使用した場合に算定できる。

カ ボディワイヤ型を使用した場合は、一般型バルーンカテーテルでは拡張が困難であると判断した医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(4) ～ (16) 略

[参考]：企業提出資料を基に作成

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	暫定価格
カンシャス	191,000 円	133 血管内手術用カテーテル (3) PTA バルーンカテーテル ⑥再狭窄抑制型 改良加算 10%	—	173,000 円

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント（試行案）

改良加算（ハ）構造等における工夫により、類似材料に比して、患者にとって低侵襲な治療や合併症の発生が減少するなど、より安全かつ有効な治療をできる。

b. 主に係る使用法など（その他の間接的な方法を含む）の改良が実現されている

改良加算（ホ）構造等の工夫により、類似材料に比して、より安全かつ簡易な手技が可能。

a. 手術時間の短縮などによる従来の関係者に対する貢献（例えば専門医に対して）

に 1 ポイントずつ該当し、合計 2 ポイント（1 ポイントあたり 5 %換算で 10% の加算）となる

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：47,181 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：13,902 人

予測販売金額：26.6 億円

製品概要

1 販売名	カンシャス
2 希望企業	テルモ株式会社
3 使用目的	<p>本品は、対照血管径4mm以上、7mm以下の浅大腿動脈及び/又は膝窩動脈における180mm以下の新規病変又は非ステント留置再狭窄病変を有する患者の経皮的血管形成術（PTA）において使用される。</p>
4 構造・原理	<div data-bbox="332 482 636 551" data-label="Section-Header"> <h3>製品特徴</h3> </div> <div data-bbox="1100 505 1366 538" data-label="Text"> <p>出典：企業提出資料</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <p>本品は、<u>200cmの有効長を有し、薬剤の剥離を防止する構造的工夫を施しており、従来困難であった脛骨動脈アプローチでの大腿・膝窩動脈病変治療を可能とする。</u></p> <div data-bbox="324 783 1366 955" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="509 986 808 1164" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="846 986 1128 1164" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="571 1176 1061 1216" data-label="Caption"> <p>バルーン部のコート層の薬剤結晶構造</p> </div> <div data-bbox="345 1297 609 1340" data-label="Section-Header"> <h3>臨床上的有用性</h3> </div> <p>下肢閉塞性動脈疾患に対する本品の有効性及び安全性を確認した多施設共同単群試験</p> <p>＜主要評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 手技後1年における一次開存率：81.1% <p>＜安全性評価＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 重大な有害事象の発生率：手技後30日 1.7%、6か月 0.8%、1年2.5%（全期間累積5.0%） <p>薬剤コート層の耐久性試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 模擬血管モデルを用いた試験において、脛骨動脈アプローチにおけるバルーンに残存した薬剤の残存量が、コート層耐久性の規格値を上回った。

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 冷凍手術器 Visual-ICE
 保険適用希望企業 ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
冷凍手術器 Visual-ICE	C2（新技術）	<p>本装置は、生体組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。適応症は小径腎悪性腫瘍又は肝腫瘍である。</p> <p>また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む。）を目的に使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺悪性腫瘍 ・悪性骨腫瘍 ・類骨骨腫 ・骨盤内悪性腫瘍 ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍 ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
冷凍手術器 Visual-ICE	特定保険医療材料としては設定せず、新規技術料にて評価する。			

○ 準用技術料

K773-4 腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの） 52,800 点

○ 推定適用患者数及び市場規模予測

(1) 肝腫瘍又は標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

・推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：39,426 人

・本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：5 年度

本医療機器使用患者数：714 人

予測販売金額：3.8 億円

(2) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫

- ・推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：3,401 人

- ・本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：106 人

予測販売金額：0.6 億円

○ 留意事項案

「K773-4 腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの）」の留意事項を下線部のとおり、追加・変更する。

(1) 腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの）は経皮的、開腹下又は腹腔鏡下のいずれの方法によるものについても算定できる。

(2) 肝腫瘍又は標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対して経皮的に凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの）を実施した場合は、本区分の所定点数を準用して算定する。ただし、実施に当たっては、関連学会の定める適正使用指針を遵守すること。

ア 肺悪性腫瘍、骨悪性腫瘍、類骨骨腫

イ 骨盤内悪性腫瘍

ウ 四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

(3) 標準治療に不適・不応の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対して経皮的に凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの）を実施した場合は、本区分の所定点数を準用して算定する。ただし、実施に当たっては、関連学会の定める適正使用指針を遵守すること。

[参考]：企業提出資料を基に作成

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
冷凍手術器 Visual-ICE	特定保険医療材料としては設定せず、新規技術料にて評価する。		

○ 企業が希望する準用技術料

腫瘍長径が 2cm 以内	K773-4 腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの） 52,800 点
腫瘍長径が 2cm より大きい場合	K773-5 腹腔鏡下腎悪性腫瘍手術（内視鏡手術用支援機器を用いるもの） 70,730 点

○推定適用患者数及び市場規模予測

(1) 肝腫瘍又は標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍

・推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：39,426 人

・本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：5 年度

本医療機器使用患者数：714 人

予測販売金額：4.9 億円

(2) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫

・推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：3,401 人

・本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：106 人

予測販売金額：0.9 億円

製品概要

1 販売名	冷凍手術器 Visual-ICE
2 希望企業	ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
3 使用目的	<p>本装置は、生体組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。適応症は小径腎悪性腫瘍又は肝腫瘍である。また、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍に対する治療（症状緩和も含む。）を目的に使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺悪性腫瘍 ・悪性骨腫瘍 ・類骨骨腫 ・骨盤内悪性腫瘍 ・四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍 ・結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
4 構造・原理	<div> <div>製品特徴</div> <div>出典：企業提出資料</div> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本品は、X線CTガイド下に経皮的にニードルを腫瘍組織に穿刺し、ニードル先端内部のノズルからアルゴンガスを噴出させ、ニードル先端部を低温にしてアイスボールを形成し、腫瘍組織を凍結・壊死させる冷凍手術器である。 <div> <div>装置外観*・レイアウト例</div> <div>特徴</div> </div> </div> <div> <div> <p>装置外観*・レイアウト例</p> <p>ニードル* * 単回使用</p> <p>本体*</p> <p>CT室</p> <p>CTスキャナー</p> <p>CT操作卓</p> <p>操作室</p> <p>ガス 2種 (アルゴン・ヘリウム)</p> <p>①ニードル ②冷凍手術器 Visual-ICE本体 ③ガスホース ④ガスパネル*。ガスホースを接続、ガスを中継 ⑤アルゴンガス*。凍結に使用 ⑥ヘリウムガス*。解凍に使用</p> </div> <div> <p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ジュール・トムソン効果を利用しニードル先端部に低温を発生 <ul style="list-style-type: none"> ・ 凍結範囲に応じてニードルの本数や種類を選択 ・ X線CTにより経皮的な穿刺をガイドし、凍結範囲をモニタリング </div> </div> <div> <div>臨床上の有用性</div> <div>注) 今回適応拡大された疾患に関するもの</div> <p>(1) 肝腫瘍又は標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>薬事承認の根拠となった臨床評価報告書（文献検索による評価）において、①肝腫瘍に対する凍結療法はラジオ波焼灼療法と同程度の有効性及び安全性が示唆される、②標準治療に不適・不応の肺悪性腫瘍、悪性骨腫瘍、類骨骨腫、骨盤内悪性腫瘍、軟部腫瘍に対する凍結療法は有効性・安全性が示唆されると結論付けられた。</u> <p>(2) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先進医療Bで実施されたCryo-tsc試験では、<u>結節性硬化症の確定診断を受け腫瘍病変の長径が1 cm以上4 cm以下のAMLを有する16歳以上の患者15症例が登録された。</u> ・ <u>主要評価項目の病勢コントロール率（9ヶ月後）は100%、副次的評価項目の全奏効率（9ヶ月後）は93.3%であった。重篤な有害事象の発生率は0%であった。</u> </div>

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 C2 CryoBalloon システム
 保険適用希望企業 HOYA 株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
C2 CryoBalloon システム	C2（新機能・ 新技術）	本品は、内視鏡的切除後の辺縁遺残や瘢痕上又は近傍の再発で、内視鏡的切除が困難である異形成又は粘膜内にとどまる食道がん病変を有する患者に当該病変を内視鏡下に冷凍アブレーションすることを目的に使用する。

○保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
C2 CryoBalloon システム	389,000 円	[バルーンカテーテル] 123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (2) 冷凍アブレーション用 ①バルーン型 649,000 円 [カートリッジ] 原価計算方式	1.25	なし

○ 準用技術料

K522-2 食道ステント留置術 6,300 点

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：1,700 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：304 人

予測販売金額：1.18 億円

○ 費用対効果評価への該当性

該当しない(ピーク時の市場規模予測が 50 億円未満)

○ 定義案

以下の定義を追加する。

「237 冷凍アブレーション用バルーンカテーテル」

定義

次のいずれにも該当すること。

- (1) 薬事承認又は認証上、類別が「機械器具(31) 医療用焼灼器」であって、一般的名称が「汎用冷凍手術ユニット」であること。
- (2) 内視鏡的切除後の辺縁遺残や瘢痕上又は近傍の再発で、内視鏡的切除が困難である異形成又は粘膜内にとどまる食道がん病変を有する患者に当該病変を内視鏡下に冷凍アブレーションすることを目的に使用するバルーンカテーテルであること。

○ 留意事項案

以下の留意事項を追加する。

「237 冷凍アブレーション用バルーンカテーテル」

- (1) カートリッジの費用は本区分の材料価格に含まれる。
- (2) 当該材料は、関連学会の定める適正使用指針を遵守して使用した場合に限り、1回の手術に対して1個を限度として算定できる。なお、算定に当たっては、当該材料を用いる医学的必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

○ 留意事項案

「K522-2 食道ステント留置術」の留意事項を下線部のとおり、追加する。

内視鏡的切除後の辺縁遺残や瘢痕上又は近傍の再発で、内視鏡的切除が困難である異形成又は粘膜内にとどまる食道がん病変に対して、特定保険医療材料「237 冷凍アブレーション用バルーンカテーテル」を用いて、内視鏡下に冷凍アブレーションを行った場合は、本区分の所定点数を準用して算定する。

[参考]: 企業提出資料を基に作成

○ 企業希望価格

販売名	製品名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
C2 CryoBalloon システム	バルーンカテーテル	377,000 円	123 経皮的カテーテル心筋焼灼術用カテーテル (2) 冷凍アブレーション用 ①バルーン型 649,000 円 市場性加算 (Ⅱ) 5 %	1.25
	カートリッジ	11,600 円/本	原価計算方式	1.25

○ 企業が希望する準用技術料

K526-3 内視鏡的表在性食道悪性腫瘍光線力学療法 12,950 点

○ 推定適用患者数 (ピーク時)

予測年度: 10 年度

推定適用患者数: 1,700 人

○ 本医療機器の市場規模予測 (ピーク時)

予測年度: 10 年度

本医療機器使用患者数: 304 人

予測販売金額: 1.15 億円

○ 諸外国におけるリストプライス

製品名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
バルーンカテーテル	2,100 米ドル (319,200 円)	1,434 英ポンド (278,196 円)	1,305 ユーロ (212,715 円)	—	4,001 豪ドル (394,899 円)	301,252 円
カートリッジ (1 本あたり)	66 米ドル (10,032 円)	47 英ポンド (9,118 円)	55.2 ユーロ (8,998 円)	—	91 豪ドル (8,942 円)	9,272 円

* 為替レート (2024 年 7 月 ~ 2025 年 6 月の日銀による為替レートの平均)

1 米ドル=152 円、1 英ポンド=194 円、1 ユーロ=163 円、1 豪ドル=98.7 円

製品概要

1 販売名	C2 CryoBalloonシステム
2 希望企業	HOYA株式会社
3 使用目的	本品は、内視鏡的切除後の辺縁遺残や癒痕上又は近傍の再発で、内視鏡的切除が困難である異形成又は粘膜内にとどまる食道がん病変を有する患者に当該病変を内視鏡下に冷凍アブレーションすることを目的に使用する。
4 構造・原理	<div data-bbox="269 362 404 397" data-label="Section-Header"> <h2>製品特徴</h2> </div> <div data-bbox="1082 362 1355 393" data-label="Text"> <p>出典：企業提出資料</p> </div> <div data-bbox="247 424 912 874" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • <u>本品は、食道内の対象病変組織にバルーンを接触させ、バルーン内で液化亜酸化窒素を噴射して病変組織を冷凍アブレーションする冷凍手術ユニットである。</u> • <u>内視鏡治療後の癒痕上又は近傍の病変で、内視鏡的切除が困難である異形成又は粘膜内にとどまる食道がん病変に対する新たな治療法となる。</u> • <u>本品に関する適正使用指針が、日本食道学会及び日本消化器内視鏡学会より公表される予定である。</u> </div> <div data-bbox="958 451 1308 857" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="671 926 942 959" data-label="Section-Header"> <h2>*本製品の治療ステップ</h2> </div> <div data-bbox="241 963 1345 1297" data-label="Image"> <p>①バルーンカテーテルを内視鏡鉗子口から挿入</p> <p>②バルーンを膨張、治療位置で固定</p> <p>③冷媒アブレーションの実施 (8～10 秒)</p> <p>④ カテーテル抜去と治療箇所の確認</p> </div> <div data-bbox="258 1359 489 1396" data-label="Section-Header"> <h2>臨床上的有用性</h2> </div> <div data-bbox="247 1429 1318 1711" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • <u>内視鏡治療後の癒痕上又は近傍に生じた表在性食道扁平上皮癌15例を対象とした非盲検、単群、多施設共同試験では、主要評価項目である中央判定による主病変の1年後（48週後）の局所完全奏効率は100%（15例中15例）であった。</u> • 治療に関連する有害事象は4例（26.7%）で発生した。食道狭窄が2例（13.3%）、食道痛が1例（6.7%）、嘔吐が1例（6.7%）で発生した。 </div>

令和7年12月17日

中央社会保険医療協議会
会 長 小 塩 隆 士 殿

先進医療会議
座 長 新 井 一

既存の先進医療に関する検討結果について

第149回先進医療会議（令和7年12月4日開催）において、令和7年6月30日時点で先進医療告示に掲げられている先進医療Aの26技術及び総括報告書の報告を終えている先進医療Bの1技術（未承認の医薬品等の使用及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る）について、保険導入にかかる科学的根拠等を評価した。

その結果、先進医療からの削除が適切である、又は現時点で保険導入が適切ではないと判断された技術はなかったので報告する。なお、保険導入にかかる科学的根拠等を評価した技術については、先進医療会議においてとりまとめた評価結果を医療技術評価分科会に報告し、同分科会において保険導入の可否につき検討がなされる予定である。

先進医療に係る検討について

令和8年度診療報酬改定に向けて、以下のとおり検討を行う。

1. 評価対象技術の考え方

評価対象とする技術は、第1回先進医療会議において承認された考え方に基づいて、以下のとおりとした。

① 先進医療 A

- ・ 令和7年6月30日時点で先進医療告示(平成20年厚生労働省告示第129号)に掲げられている医療技術

② 先進医療 B

- ・ 保険導入等の検討の実施前に、総括報告書の報告を終えている医療技術(未承認の医薬品等の使用、及び医薬品等の適応外使用を伴わないものに限る)(※)

※ 総括報告書の報告を終えており、今後先進医療Bが継続されることはない。

2. 事前評価(書面審査)

各技術について、構成員及び技術委員の3名による事前評価を以下のとおり行う。

【事前評価】	科学的評価等		施設基準の見直し
具体的な 内容	実績報告等を踏まえ、A～Dの4段階で評価(理由も明記)。 A…十分な科学的根拠を有する B…一定の科学的根拠を有する C…科学的根拠が十分でなく、継続することが適当 D…取り消すことが適当	A又はB評価とした場合に限り、仮に保険導入された場合の施設基準について意見を記載。	仮に「継続」となった場合を想定して、普及促進等を考慮し、新たな施設基準(案)を検討。
主担当	○	○	○
副担当1	○	○	—
副担当2	○	○	—

事前評価の結果に基づき、評価対象技術を以下の3つに分類する。

ア：構成員又は技術委員3名全員がA又はB評価

イ：ア、ウ以外

ウ：構成員又は技術委員3名全員がD評価

3. 先進医療会議における評価（12月）

- 評価対象技術について、事前評価の結果を先進医療会議に報告する。
- 事前評価の結果に基づき、評価対象技術についての検討を行い、科学的根拠等に基づく評価について、先進医療会議の評価を取りまとめる。

＜先進医療会議における評価の基本方針＞

- ・ ア及びイに該当する技術：将来的な保険導入に係る判断に必要な科学的根拠等について検討
- ・ ウに該当する技術：先進医療Aの技術は先進医療から削除すること（先進医療Bの技術は現時点で保険導入が適切ではないと判断すること）の適切性について検討

4. 中医協総会及び医療技術評価分科会への報告（12月～1月）

- 先進医療会議における評価を取りまとめ、
 - ・ 先進医療Aの技術であって、先進医療から削除が適切と判断された技術、又は先進医療Bの技術であって、12月の本会議の結果、保険導入が適切ではないと判断された技術については、先進医療会議から中医協総会に報告する。
 - ・ 上記の技術以外については、先進医療会議における評価結果を医療技術評価分科会に報告する（※）。
- ※ 先進医療会議からの指摘事項や評価担当者の主だった参考意見等も含め、先進医療会議の評価結果を可能な限り詳細に報告する。

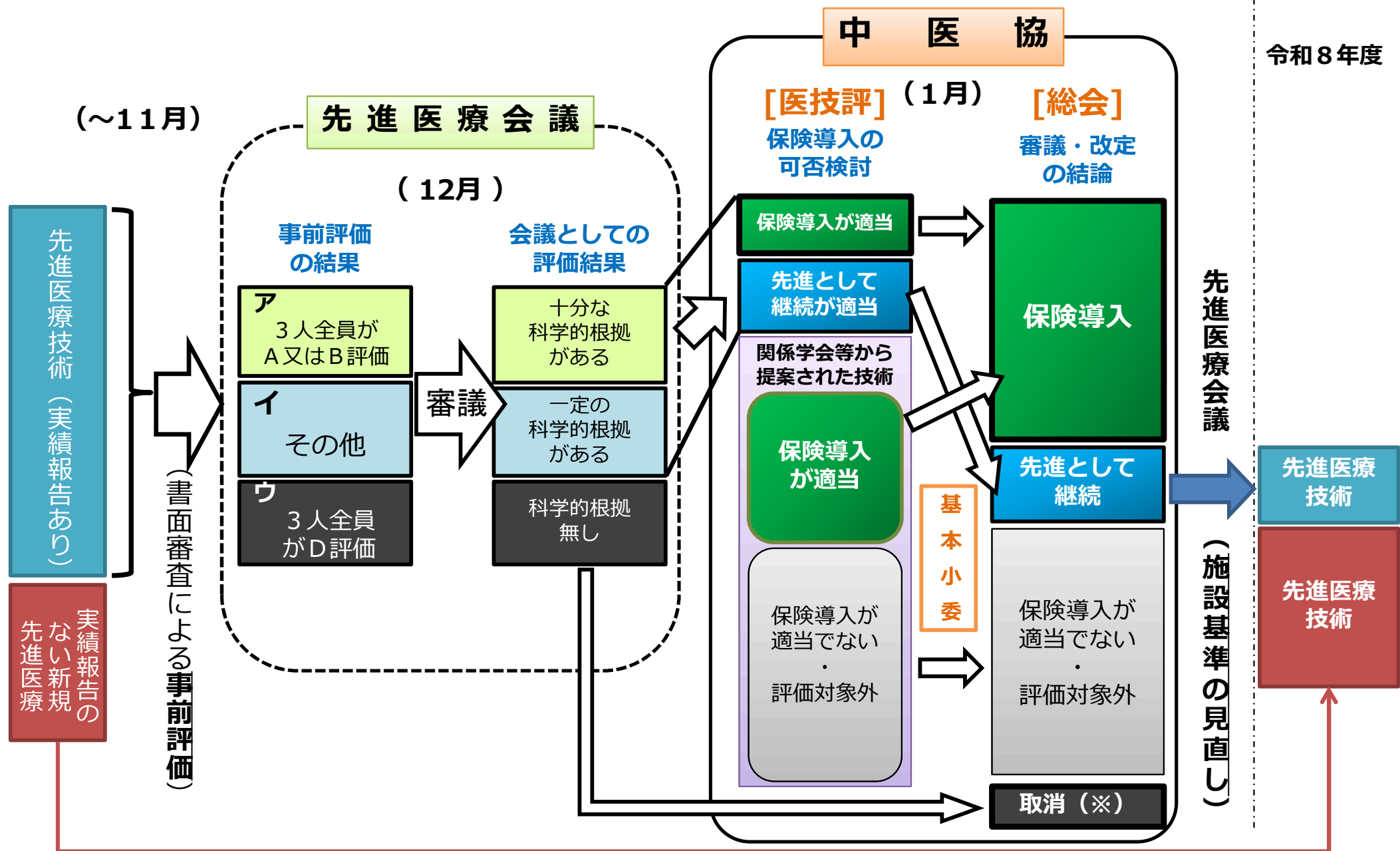
5. 施設基準の見直しに係る検討（1月～3月）

医療技術評価分科会及び中医協総会において、先進医療での継続が妥当とされた技術について、事前評価において作成した施設基準（案）に基づき、先進医療会議において検討を行い、施設基準を最終決定する。

6. 「取り消すことが適当」との指摘がされた技術等への対応（案）

事前評価において、1名以上の評価担当の構成員等から先進医療から取り消すことが適当との指摘があったものの、先進医療を継続する取扱いとなった技術、又は、特別に指摘のあった技術については、次回の診療報酬改定までに各技術に応じた課題事項への対応を求めることとしてはどうか。

令和8年度診療報酬改定に向けた 先進医療の保険導入等及び施設基準の見直しイメージ



④

※ 先進医療Bの技術については、科学的根拠が無く、保険導入が適切ではないと判断された旨を報告する。

最適使用推進ガイドラインについて

○既に最適使用推進ガイドラインの対象となっている医薬品に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等

	品目	製造販売業者	対象効能・効果 (今回の効能・効果の変更箇所は、下線部追加、取消線部削除)	最適使用推進ガイドライン及び 保険適用上の留意事項の 通知発出日及び適用日*
1	テセントリク点滴静注 840mg テセントリク点滴静注 1200mg	中外製薬株式会社	<p>〈製剤共通〉</p> <p>○<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u></p> <p>○<u>PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</u></p> <p>○<u>進展型小細胞肺癌</u></p> <p>○切除不能な胞巣状軟部肉腫</p> <p>○<u>再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型</u></p> <p>〈テセントリク点滴静注 1200mg〉</p> <p>○切除不能な肝細胞癌</p> <p>〈テセントリク点滴静注 840mg〉</p> <p>○<u>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</u></p> <p>※二重下線の効能・効果において、1680mg を 4 週に 1 回投与の用法・用量が追加。併せて、既承認効能の用法・用量における投与時間に関する記載を整備。</p>	<p>(最適使用推進ガイドライン)</p> <p>①「非小細胞肺癌」、「小細胞肺癌」、「乳癌」、「肝細胞癌」及び「胞巣状軟部肉腫」に係るガイドラインの改訂</p> <p>②「節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」に係るガイドラインの作成</p> <p>(留意事項通知)</p> <p>①変更なし</p> <p>②医療施設要件、治療責任者要件の追加</p> <p>(通知発出日・適用日)</p> <p>令和 7 年 9 月 19 日</p>

	品目	製造販売業者	対象効能・効果 (今回の効能・効果の変更箇所は、下線部追加、取消線部削除)	最適使用推進ガイドライン及び 保険適用上の留意事項の 通知発出日及び適用日※
2	イミフィンジ点滴静注 120mg イミフィンジ点滴静注 500mg	アストラゼネ カ株式会社	<p>○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法</p> <p>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p><u>○非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</u></p> <p>○進展型小細胞肺癌</p> <p>○限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法</p> <p>○切除不能な肝細胞癌</p> <p>○治癒切除不能な胆道癌</p> <p>○進行・再発の子宮体癌</p> <p><u>○膀胱癌における術前・術後補助療法</u></p>	<p>(最適使用推進ガイドライン)</p> <p>①「非小細胞肺癌」に係るガイドラインの改訂</p> <p>②「膀胱癌」に係るガイドラインの作成</p> <p>(留意事項通知)</p> <p>①②医療施設要件、治療責任者要件等の追加</p> <p>(通知発出日・適用日)</p> <p>①②令和7年9月19日</p>
3	リブタヨ点滴静注 350 mg	リジェネロン・ ジャパン株式 会社	<p>○がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌</p> <p><u>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u></p>	<p>(最適使用推進ガイドライン)</p> <p>「非小細胞肺癌」に係るガイドラインの作成</p> <p>(留意事項通知)</p> <p>医療施設要件、治療責任者要件等の追加</p> <p>(通知発出日・適用日)</p> <p>令和7年9月19日</p>

※製造販売承認事項一部変更承認日と同日付

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

～非小細胞肺癌～

平成30年4月（令和7年9月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P26
5. 投与対象となる患者	P28
6. 投与に際して留意すべき事項	P31

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。その後、単独投与する場合には、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m²を 3 週間間隔（以下、「Q3W」という。）で点滴静注した。

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

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

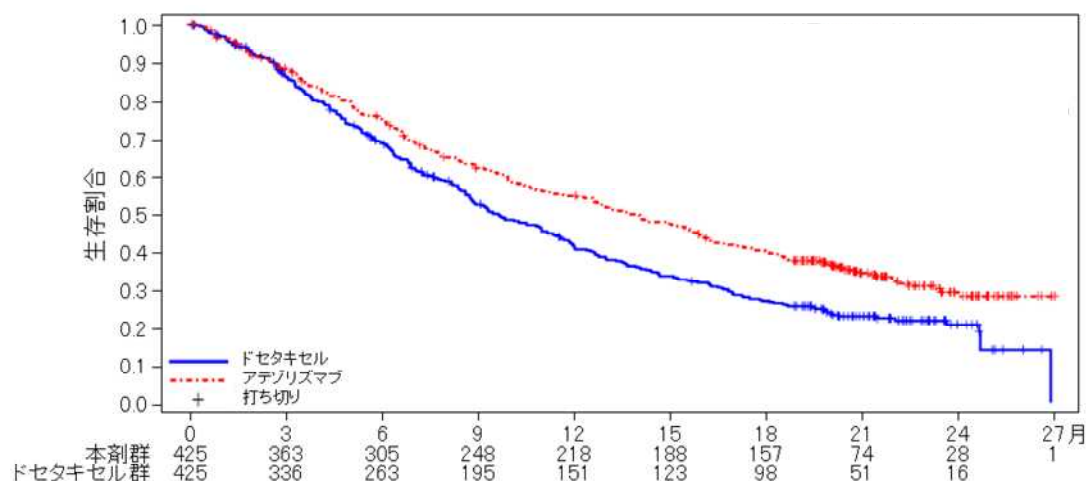


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

②国際共同第 III 相試験 (IMpower150 試験)

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

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

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

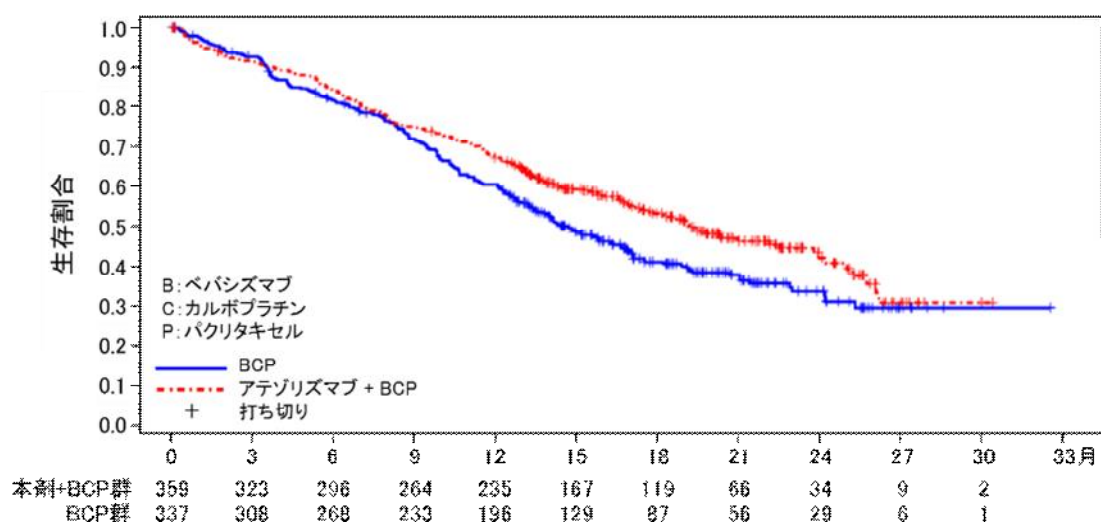


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

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

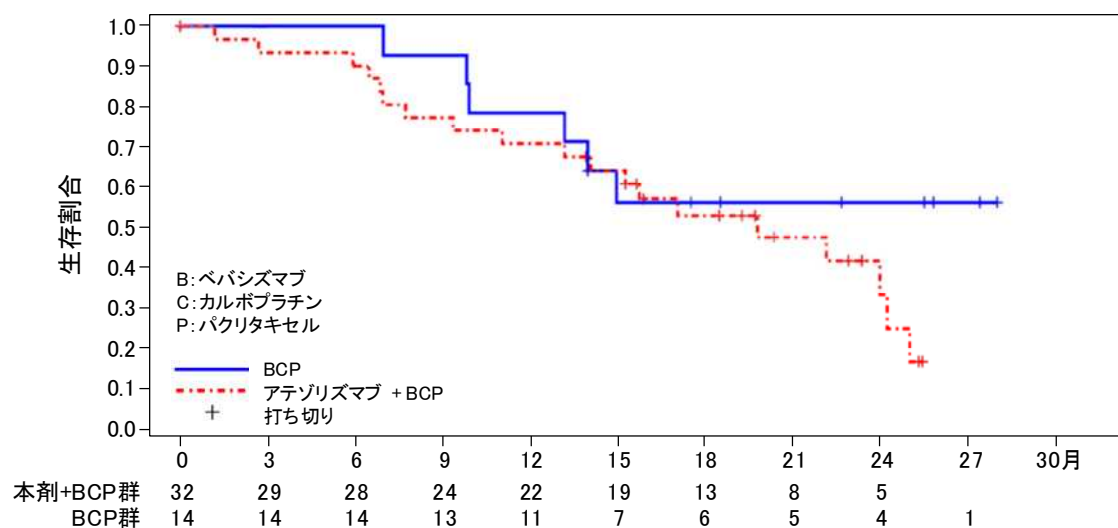


図 3 日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

③国際共同第 III 相試験 (IMpower132 試験)

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

*1：本剤 1,200 mg、カルボプラチン AUC6 又はシスプラチン 75 mg/m²、ペメトレキセド 500 mg/m²を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 又は 6 コース投与後、本剤 1,200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m²が Q3W で投与された。

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

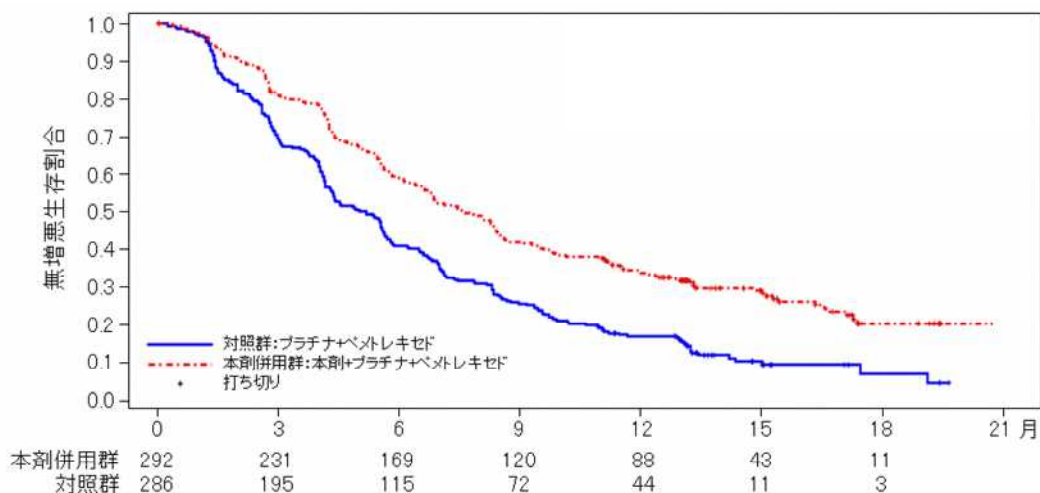


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower132 試験) (ITT 集団)

④海外第Ⅲ相試験（IMpower130 試験）

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 724 例を対象に、本剤 1,200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、「nab-PTX」という。）の併用投与〔本剤併用群、484 例〕^{*1}の有効性及び安全性を、カルボプラチン及び nab-PTX の併用投与〔対照群、240 例〕^{*2}と比較する第Ⅲ相試験を実施した。中間解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除く 679 例の ITT-WT 集団において、本剤併用群（451 例）で対照群（228 例）と比較して主要評価項目の一つである OS の有意な延長が認められ（ハザード比〔95%信頼区間〕0.791〔0.637,0.982〕、P=0.0331〔層別 log-rank 検定〕、有意水準両側 0.0425）、中央値〔95%信頼区間〕は本剤併用群で 18.6〔16.0,21.2〕カ月、対照群で 13.9〔12.0,18.7〕カ月であった（2018 年 3 月 15 日データカットオフ、図 5）。

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

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

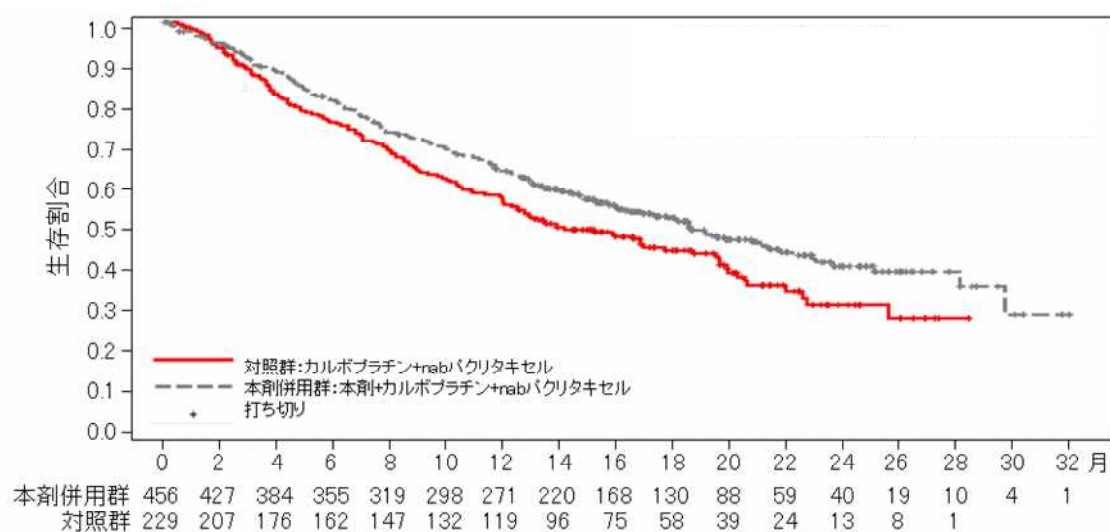


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower130 試験）（ITT-WT 集団）

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

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

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

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

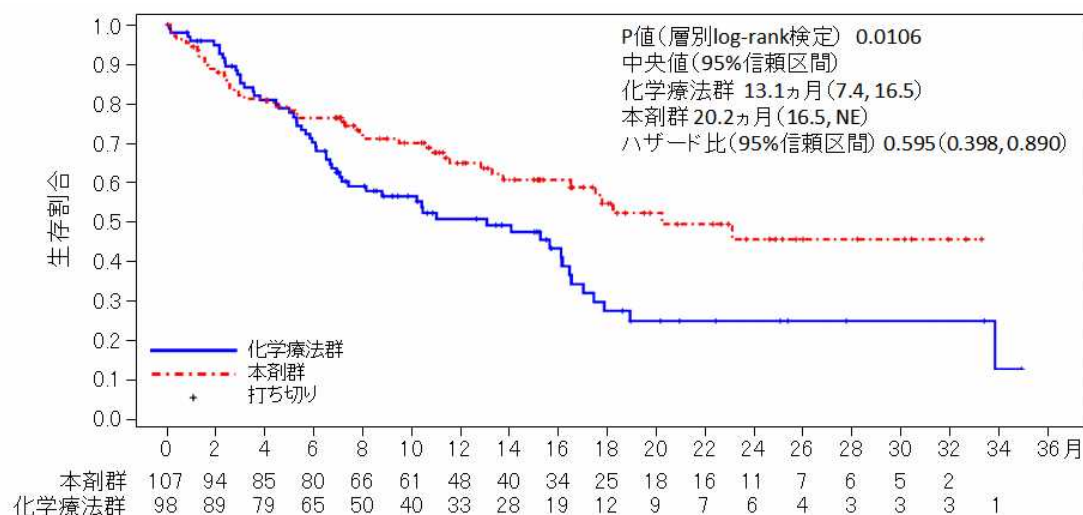


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower110 試験）（TC3/IC3-WT 集団）

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010試験）

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

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

*²：本剤 1,200mg を Q3W で最大 16 回投与した。

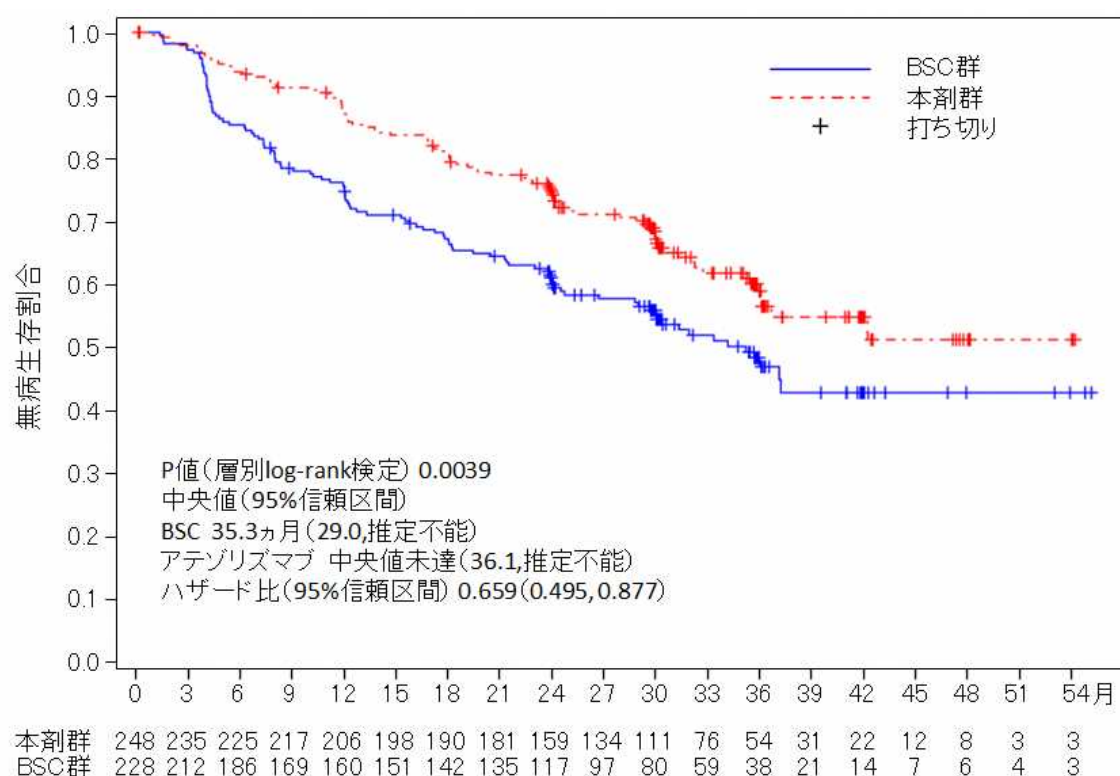


図7 DFSのKaplan-Meier曲線（IMpower010試験）
（PD-L1陽性（TC \geq 1%）のⅡ又はⅢA期集団）

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

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

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

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

OS					
PD-L1 (注1)	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 0 かつ IC 0	本剤	180	12.6 [9.6, 15.2]	0.78 [0.61, 1.01]	0.8454
	DOC	199	8.9 [7.7, 11.5]		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本剤	241	15.7 [12.6, 18.0]	0.74 [0.58, 0.93]	
	DOC	222	10.3 [8.8, 12.0]		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本剤	290	12.7 [10.0, 15.0]	0.79 [0.64, 0.96]	0.4479
	DOC	284	9.2 [8.2, 11.1]		
TC 2/3 又は IC 2/3	本剤	129	16.3 [13.3, 20.1]	0.67 [0.49, 0.92]	
	DOC	136	10.8 [8.8, 12.7]		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本剤	348	12.6 [10.2, 14.2]	0.83 [0.69, 1.00]	0.0031
	DOC	356	9.8 [8.6, 11.8]		
TC 3 又は IC 3	本剤	72	20.5 [17.5, NE]	0.43 [0.27, 0.69]	
	DOC	65	8.9 [5.6, 11.6]		

DOC：ドセタキセル、*：PD-L1 発現（IC0、IC1、IC2、IC3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰

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

PD-L1発現の分類基準		PD-L1発現 レベル
TC	PD-L1の陽性反応が認められない	TC0
	又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる	TC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる	TC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる	TC3
IC	PD-L1の陽性反応が認められない	IC0
	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	IC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる	IC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる	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		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
非扁平上皮癌					
TC 0 かつ IC 0	本剤	140	14.0 [10.1, 15.9]	0.75 [0.57, 1.00]	0.8364
	DOC	150	11.2 [8.6, 13.5]		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本剤	171	17.6 [14.2, 20.4]	0.72 [0.55, 0.95]	
	DOC	162	11.3 [9.3, 13.0]		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本剤	221	14.1 [11.7, 16.3]	0.79 [0.62, 1.00]	0.2447
	DOC	212	11.3 [8.9, 13.5]		
TC 2/3 又は IC 2/3	本剤	89	18.7 [15.5, NE]	0.61 [0.42, 0.88]	
	DOC	99	11.3 [8.8, 13.0]		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本剤	262	14.2 [12.1, 16.1]	0.83 [0.67, 1.03]	0.0017
	DOC	265	11.9 [9.8, 13.9]		
TC 3 又は IC 3	本剤	49	22.5 [18.0, NE]	0.35 [0.21, 0.61]	
	DOC	47	8.7 [4.7, 11.3]		
扁平上皮癌					
TC 0 かつ IC 0	本剤	40	7.6 [4.4, 12.9]	0.82 [0.51, 1.32]	0.7207
	DOC	49	7.1 [6.0, 8.6]		
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本剤	70	9.9 [7.6, 15.5]	0.71 [0.48, 1.06]	
	DOC	60	8.7 [6.2, 10.9]		
TC 0/1 かつ IC 0/1	本剤	69	7.8 [6.7, 11.2]	0.76 [0.52, 1.11]	0.9299
	DOC	72	7.3 [6.3, 8.6]		
TC 2/3 又は IC 2/3	本剤	40	10.4 [7.6, 17.5]	0.76 [0.45, 1.29]	
	DOC	37	9.7 [5.6, 17.2]		
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本剤	86	7.8 [6.9, 10.6]	0.79 [0.57, 1.11]	0.4902
	DOC	91	7.5 [6.3, 8.7]		
TC 3 又は IC 3	本剤	23	17.5 [7.9, 23.3]	0.57 [0.27, 1.20]	
	DOC	18	11.6 [5.6, 16.5]		

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

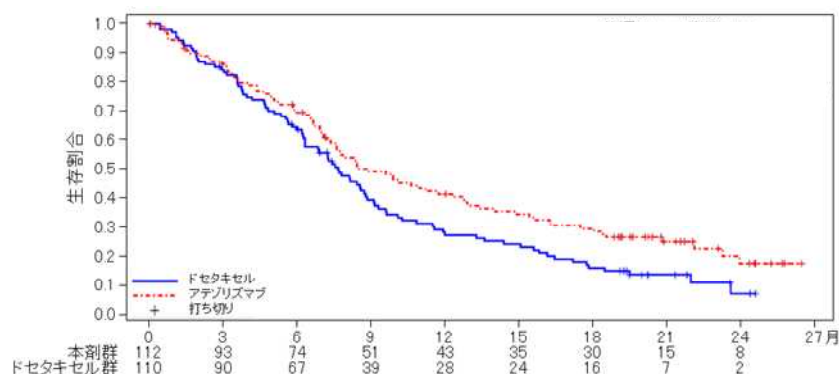


図 8 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)

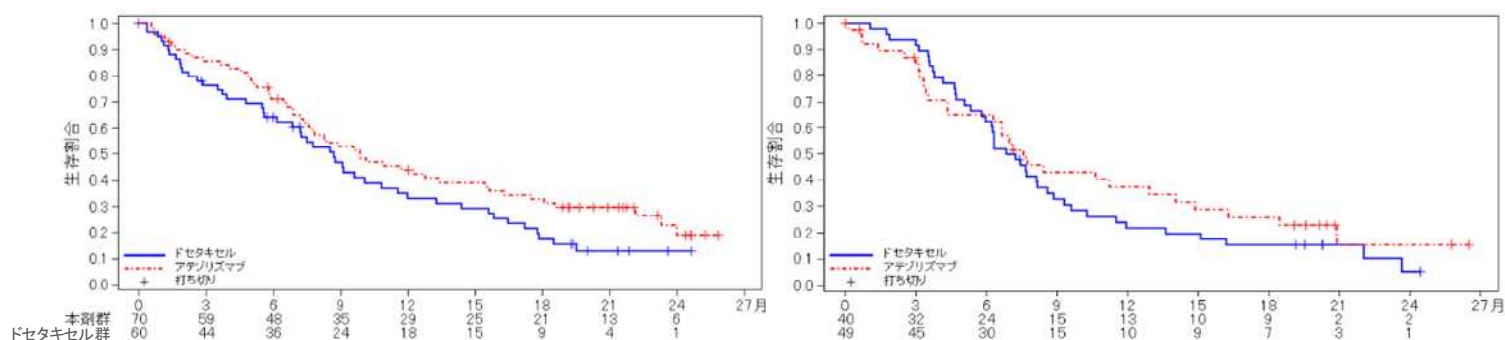


図9 扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)
(左図: TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図: TC 0 かつ IC 0 の患者集団)

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

*: 非層別 Cox 回帰

③国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower010 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった (一部探索的な解析結果を含む)。

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

なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 4 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の DFS（Ⅱ又はⅢA 期集団）
（IMpower010 試験、2021 年 1 月 21 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
TC < 1%	本剤	181	36.1 [30.2, NE]	0.971 [0.718, 1.314] *1	0.0654
	BSC	202	37.0 [28.6, NE]		
TC \geq 1%	本剤	248	NE [36.1, NE]	0.659 [0.495, 0.877] *2	0.0192
	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、ⅢA）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

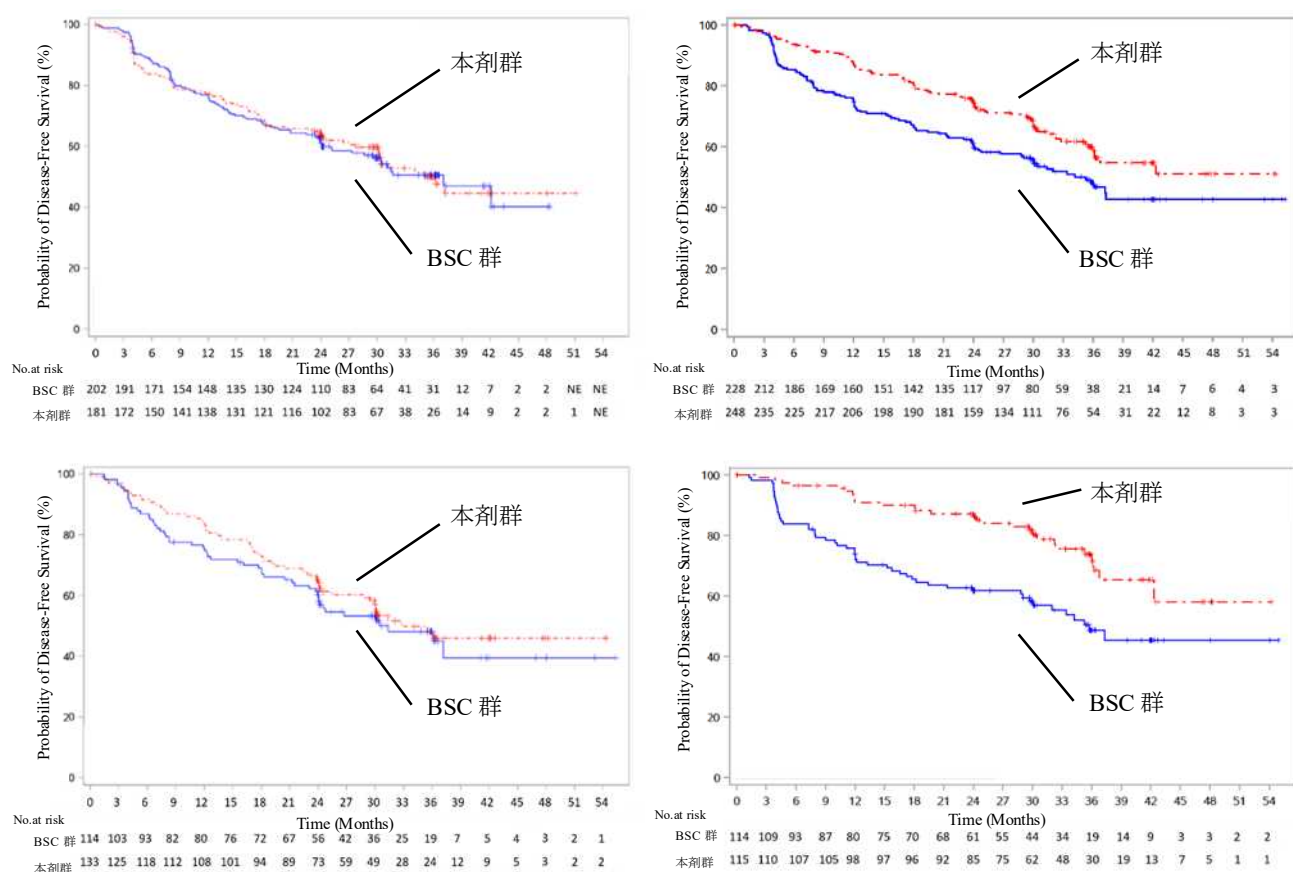


図 10 PD-L1 の発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線（Ⅱ又はⅢA 期集団、IMpower010 試験）
（左上図：<1%、右上図： \geq 1%、左下図： $1 \leq TC < 50\%$ 、右下図： \geq 50%）

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

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

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：性別（男、女）、組織型（SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC）及び病期（Ⅱ、ⅢA）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

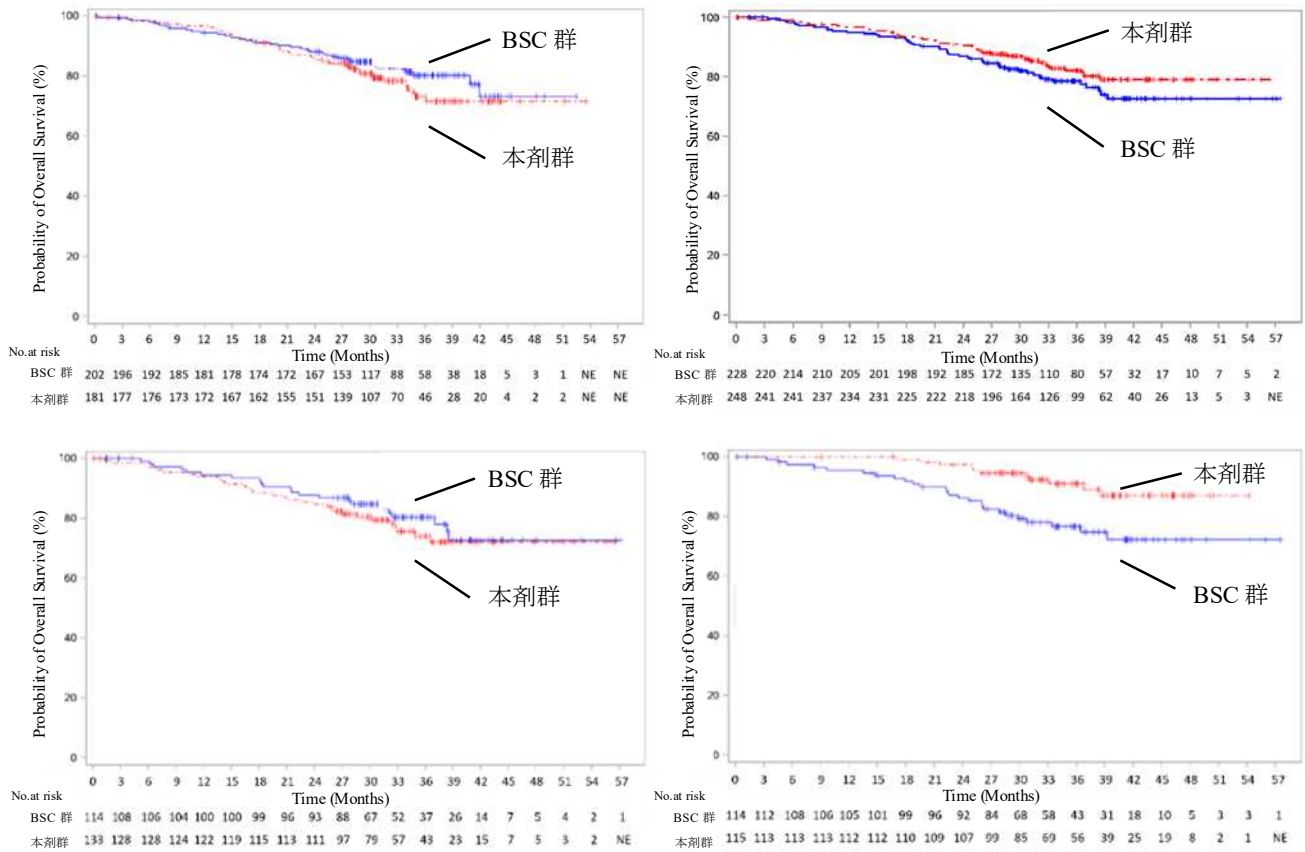


図 11 PD-L1 の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (Ⅱ又はⅢA 期集団、IMpower010 試験)
(左上図：<1%、右上図：≥1%、左下図：1≤TC<50%、右下図：≥50%)

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は本剤群の 573/609 例（94.1%）、ドセタキセル群の 555/578 例（96.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 390/609 例（64.0%）、ドセタキセル群 496/578 例（85.8%）に認められた。発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）

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

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

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 7 とおりであった。

表 7 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
(IMpower150 試験) (安全性解析対象集団)

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

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

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認められ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
(IMpower150 試験) (安全性解析対象集団)

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

③国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower132 試験)

有害事象は本剤併用群の 286/291 例 (98.3%)、対照群の 266/274 例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 267/291 例 (91.8%)、対照群の 239/274 例 (87.2%) に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
(IMpower132 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤併用群 (291 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	214 (73.5)	77 (26.5)	8 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	115 (39.5)	19 (6.5)	1 (0.3)
無力症	47 (16.2)	7 (2.4)	0
疲労	30 (10.3)	7 (2.4)	0
発熱	23 (7.9)	2 (0.7)	0
胃腸障害	94 (32.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
悪心	39 (13.4)	1 (0.3)	0
下痢	32 (11.0)	4 (1.4)	0
便秘	24 (8.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	61 (21.0)	17 (5.8)	0
貧血	43 (14.8)	8 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	72 (24.7)	8 (2.7)	0
発疹	26 (8.9)	2 (0.7)	0
そう痒症	15 (5.2)	0	0
臨床検査	65 (22.3)	12 (4.1)	0
ALT 増加	33 (11.3)	3 (1.0)	0
AST 増加	32 (11.0)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	46 (15.8)	11 (3.8)	1 (0.3)
食欲減退	26 (8.9)	0	1 (0.3)
内分泌障害	21 (7.2)	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	15 (5.2)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 15 例 (5.2%)、肝機能障害 45 例 (15.5%)、大腸炎・重度の下痢 9 例 (3.1%)、膵炎 1 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、甲状腺機能障害 24 例 (8.2%)、副腎機能障害 1 例 (0.3%)、下垂体機能障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 5 例 (1.7%)、脳炎・髄膜炎 2 例 (0.7%)、infusion reaction 6 例 (2.1%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 7 例 (2.4%)、重度の皮膚障害 8 例 (2.7%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 24 例 (8.2%) 及び感染症 32 例 (11.0%) が認められた。また、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

④海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験)

有害事象は本剤併用群の 471/473 例 (99.6%)、対照群の 230/232 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 455/473 例 (96.2%)、対照群の 215/232 例 (92.7%) に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
(IMpower130 試験) (安全性解析対象集団)

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

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

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

有害事象は本剤群の 258/286 例（90.2%）、化学療法群の 249/263 例（94.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群の 173/286 例（60.5%）、化学療法群の 224/263 例（85.2%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpower110 試験）（安全性解析対象集団）

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

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（3.8%）、肝機能障害 26 例（9.1%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 32 例（11.2%）、下垂体機能障害 2 例（0.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（2.4%）、infusion reaction 7 例（2.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.7%）、重度の皮膚障害 4 例（1.4%）、心筋炎 1 例（0.3%）、血球貪食症候群 1 例（0.3%）、好中球減少・発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）及び感染症 7 例（2.4%）が認められた。また、膵炎、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑥国際共同第Ⅲ相試験（IMpower010 試験）

有害事象は本剤群の 459/495 例（92.7%）、BSC 群の 350/495 例（70.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群の 352/495 例（71.1%）、BSC 群の 89/495 例（18.0%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
(IMpower010 試験) (安全性解析対象集団)

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

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

【用法・用量】

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

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

表 13 OAK 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 14 IMpower132 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 15 IMpower110 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

表 16 IMpower010 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示されている。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者 (*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤又は *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者)
- 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC3 (TC \geq 50%) 又は IC3 (IC \geq 10%)) *の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者

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

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

^{*1}: UICC/AJCC 病期分類第 7 版

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

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

- カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (遺伝子組換え) との併用投与: 化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者
- プラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) 及びペメトレキセドとの併用投与: 化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者
- カルボプラチン及びパクリタキセル (アルブミン懸濁型) との併用投与: 化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者

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

- 術後患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない、SP142 による TC $<$ 50%かつ IC $<$ 10%の患者に対する本剤の単剤投与

- 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する、②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

④ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1 検査 (SP142) で TC3 又は IC3 であれば、本剤の単独投与を考慮すべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる非扁平上皮癌患者に対しては、PD-L1 発現状況にかかわらず、適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること。

⑤ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、SP142によるTC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

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

文献等)

- Gadgeel S, et al. Clin Lung Cancer 2021; <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.05.007>

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

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

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

文献等)

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

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者においては腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、それらが確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十

分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- ⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験、IMpower132 試験、IMpower130 試験及び IMpower110 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。
- ⑥ プラチナ製剤を含む術後補助療法後の非小細胞肺癌患者における術後補助療法として本剤を使用する際には、IMpower010 試験において、4 カ月ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

～小細胞肺癌～

令和元年8月（令和7年9月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴, 作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：進展型小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

進展型小細胞肺癌

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔又は 1 回 1680mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P4～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

進展型小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第 I / III 相試験 (IMpower133 試験)

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者*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 AUC 5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100 mg/m² を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔 (以下、「Q3W」という。) で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg (又はプラセボ) を Q3W で投与した。

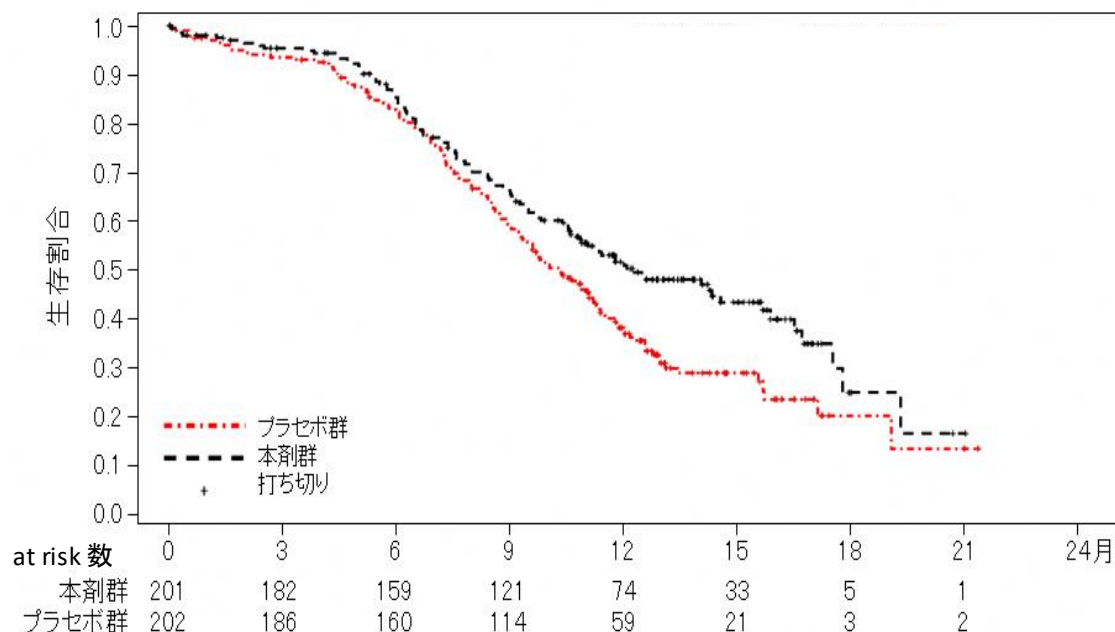


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower133 試験) (全患者集団)

【安全性】

① 国際共同第 I /III 相試験 (IMpower133 試験)

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

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

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

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

【用法・用量】

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

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

表 2 IMpower133 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- （１）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- （２）特定機能病院
- （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- （４）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料１、外来腫瘍化学療法診療料２又は外来腫瘍化学療法診療料３の施設基準に係る届出を行っている施設
- （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

～乳癌～

令和元年１１月（令和７年９月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴, 作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本乳癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 840 mg を 2 週間間隔又は 1 回 1680 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

(参考)

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：乳癌

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

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

ホルモン受容体（以下、「HR」という。）陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体2（以下、「HER2」という。）陰性の手術不能又は再発乳癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第 III 相臨床試験（IMpassion130 試験）

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

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

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

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

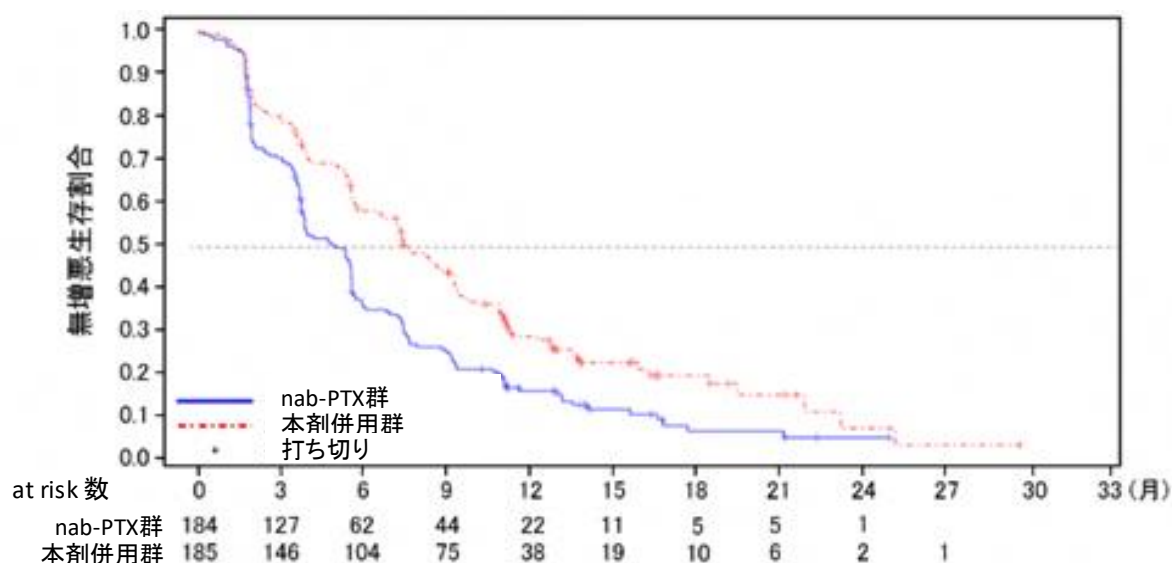


図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性患者集団）

【安全性】

① 国際共同第III相臨床試験（IMpassion130試験）

有害事象は本剤併用群の449/452例（99.3%）、nab-PTX群の429/438例（97.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群436/452例（96.5%）、nab-PTX群に410/438例（93.6%）認められた。発現率が5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表1のとおりであった。

表1 発現率が5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMpassion130試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	本剤併用群（452 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	368 (81.4%)	104 (23.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	210 (46.5%)	19 (4.2%)	0
疲労	126 (27.9%)	12 (2.7%)	0
発熱	42 (9.3%)	1 (0.2%)	0
無力症	28 (6.2%)	2 (0.4%)	0
悪寒	23 (5.1%)	1 (0.2%)	0
胃腸障害	196 (43.4%)	13 (2.9%)	0
悪心	105 (23.2%)	2 (0.4%)	0
下痢	78 (17.3%)	4 (0.9%)	0
便秘	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
嘔吐	27 (6.0%)	1 (0.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	157 (34.7%)	6 (1.3%)	0
発疹	51 (11.3%)	2 (0.4%)	0
そう痒症	40 (8.8%)	0	0
脱毛症	39 (8.6%)	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	76 (16.8%)	15 (3.3%)	0
貧血	54 (11.9%)	2 (0.4%)	0
好中球減少症	29 (6.4%)	11 (2.4%)	0
内分泌障害	77 (17.0%)	3 (0.7%)	0
甲状腺機能低下症	57 (12.6%)	0	0
神経系障害	107 (23.7%)	14 (3.1%)	0
頭痛	35 (7.7%)	1 (0.2%)	0
味覚異常	23 (5.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (16.8%)	7 (1.5%)	0
咳嗽	30 (6.6%)	0	0
呼吸困難	28 (6.2%)	3 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	78 (17.3%)	8 (1.8%)	0
食欲減退	43 (9.5%)	2 (0.4%)	0
臨床検査	78 (17.3%)	24 (5.3%)	0
ALT 増加	33 (7.3%)	6 (1.3%)	0
AST 増加	29 (6.4%)	7 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	71 (15.7%)	3 (0.7%)	0
関節痛	29 (6.4%)	0	0

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

群等を含む) 34 例 (7.5%)、重度の皮膚障害 4 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、infusion reaction 7 例 (1.5%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 43 例 (9.5%) 及び感染症 43 例 (9.5%) が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

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

表 2 IMpassion130 試験における本剤の曝露量（推定値）*

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

幾何平均値 [5%点, 95%点]

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上）の HR 陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において本剤と nab-PTX との併用投与の有効性が示されている。

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

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- ・ ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - ・ 術前・術後薬物療法

【安全性に関する事項】

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

^(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- ④ IMpassion130 試験では投与開始から 48 週までは 8 週間間隔、それ以降は 12 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

～肝細胞癌～

令和 2 年 9 月（令和 7 年 9 月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本肝臓学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

切除不能な肝細胞癌

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

（参考）

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

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

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な肝細胞癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第 III 相試験 (IMbrave150 試験)

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

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

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

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

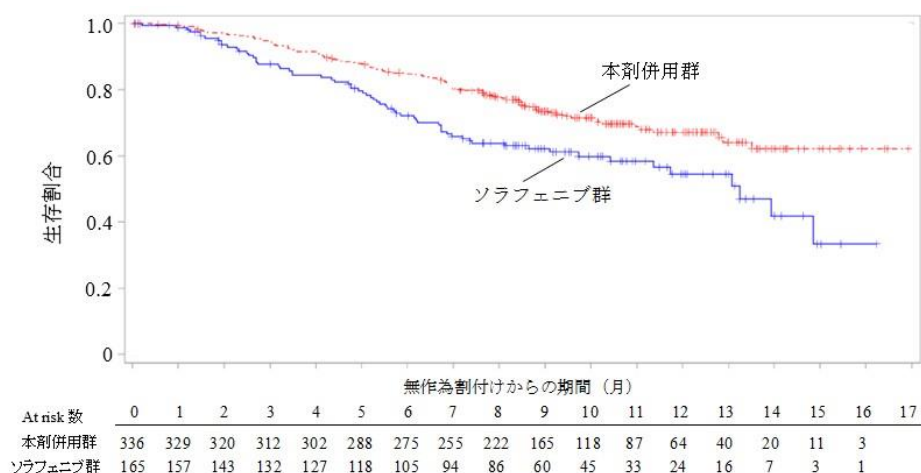


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMbrave150 試験) (ITT 集団)

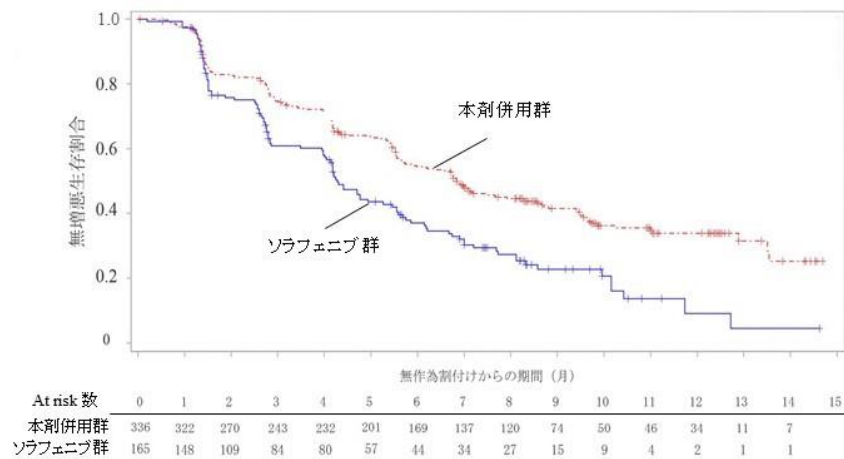


図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

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

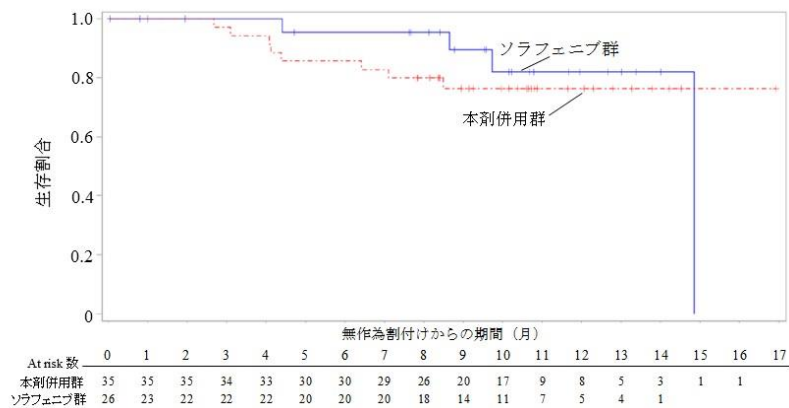


図3 日本人集団におけるOSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

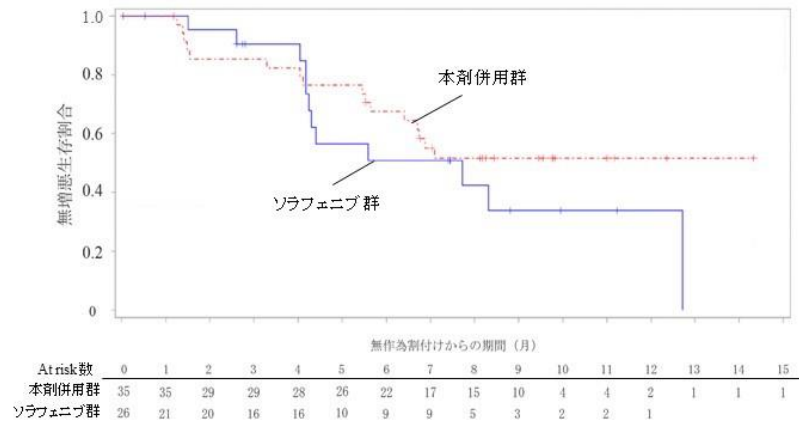


図4 日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線 (IMbrave150試験) (ITT集団)

【安全性】

国際共同第III相試験（IMbrave150試験）

有害事象は本剤併用群 323/329 例（98.2%）、ソラフェニブ群 154/156 例（98.7%）に認められ、治験薬（本剤併用群では本剤又はベバシズマブ、ソラフェニブ群ではソラフェニブ）との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 276/329 例（83.9%）、ソラフェニブ群 147/156 例（94.2%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 1 のとおりであった。

表 1 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
（IMbrave150 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.0）	本剤併用群（329 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	252 (76.6)	90 (27.4)	4 (1.2)
臨床検査	107 (32.5)	41 (12.5)	0
AST 増加	45 (13.7)	14 (4.3)	0
ALT 増加	34 (10.3)	7 (2.1)	0
血中ビリルビン増加	27 (8.2)	2 (0.6)	0
血小板数減少	23 (7.0)	7 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (27.7)	6 (1.8)	0
疲労	49 (14.9)	5 (1.5)	0
発熱	27 (8.2)	1 (0.3)	0
胃腸障害	83 (25.2)	12 (3.6)	1 (0.3)
下痢	34 (10.3)	1 (0.3)	0
悪心	19 (5.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	82 (24.9)	2 (0.6)	0
そう痒症	43 (13.1)	0	0
発疹	29 (8.8)	0	0
代謝および栄養障害	58 (17.6)	6 (1.8)	0
食欲減退	29 (8.8)	1 (0.3)	0
内分泌障害	35 (10.6)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	25 (7.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (10.0)	7 (2.1)	0
注入に伴う反応	32 (9.7)	6 (1.8)	0
腎および尿路障害	33 (10.0)	6 (1.8)	0
蛋白尿	27 (8.2)	4 (1.2)	0
血管障害	21 (6.4)	8 (2.4)	0
高血圧	17 (5.2)	7 (2.1)	0

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

検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群の 35/35 例 (100%)、対照群の 23/23 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 31/35 例 (88.6%)、対照群の 22/23 例 (95.7%) に認められた。本剤併用群において、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 2 のとおりであった。

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

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.0)	本剤併用群 (35 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	28 (80.0)	8 (22.9)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (28.6)	1 (2.9)	0
倦怠感	5 (14.3)	0	0
発熱	5 (14.3)	0	0
疲労	2 (5.7)	1 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (22.2)	0	0
発声障害	6 (17.1)	0	0
臨床検査	6 (17.1)	3 (8.6)	0
AST 増加	2 (5.7)	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (17.1)	0	0
そう痒症	3 (8.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	0	0
代謝および栄養障害	6 (17.1)	2 (5.7)	0
低アルブミン血症	3 (8.6)	0	0
食欲減退	2 (5.7)	0	0
胃腸障害	5 (14.3)	2 (5.7)	0
下痢	2 (5.7)	0	0
内分泌障害	3 (8.6)	0	0
甲状腺機能低下症	3 (8.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.6)	0	0
注入に伴う反応	3 (8.6)	0	0
血管障害	2 (5.7)	2 (5.7)	0
高血圧	2 (5.7)	2 (5.7)	0

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ、化学療法併用時の血液毒性（好中球減少、発熱性好中球減少症）、化学療法併用時の感染症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者において本剤及びベバシズマブとの併用投与の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ・ ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - ・ 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。なお、切除不能な肝細胞癌の場合、肝機能障害が発現した際の本剤の休薬・中止基準は他の癌腫とは別に設定している（添付文書参照）。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- ④ IMbrave150 試験は投与開始から 54 週までは 6 週間間隔、それ以降は 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

～胞巣状軟部肉腫～

令和7年2月（令和7年9月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本癌治療学会及び一般社団法人日本小児血液・がん学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な胞巣状軟部肉腫

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

切除不能な胞巣状軟部肉腫

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）（最大 1200mg）を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な胞巣状軟部肉腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 海外第Ⅱ相臨床試験（ML39345 試験）

2 歳以上の切除不能な胞巣状軟部肉腫患者*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	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	47 (95.9%)	6 (12.2%)	0
臨床検査	32 (65.3%)	1 (2.0%)	0
リンパ数減少	10 (20.4%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (18.4%)	0	0
白血球数減少	9 (18.4%)	0	0
AST 増加	5 (10.2%)	0	0
ALT 増加	5 (10.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (10.2%)	0	0
血小板数減少	4 (8.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (8.2%)	0	0
好中球数減少	4 (8.2%)	0	0
体重減少	4 (8.2%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (6.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (49.0%)	0	0
疲労	18 (36.7%)	0	0
発熱	6 (12.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (6.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (42.9%)	1 (2.0%)	0
発疹	10 (20.4%)	0	0
そう痒症	6 (12.2%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (10.2%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (10.2%)	1 (2.0%)	0
多汗症	3 (6.1%)	0	0
胃腸障害	18 (36.7%)	1 (2.0%)	0
悪心	8 (16.3%)	0	0
下痢	6 (12.2%)	1 (2.0%)	0
代謝および栄養障害	13 (26.5%)	0	0
食欲減退	5 (10.2%)	0	0
低ナトリウム血症	5 (10.2%)	0	0
高血糖	4 (8.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (24.5%)	1 (2.0%)	0
関節痛	7 (14.3%)	0	0
筋肉痛	5 (10.2%)	0	0
四肢痛	3 (6.1%)	1 (2.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (24.5%)	1 (2.0%)	0
アレルギー性鼻炎	3 (6.1%)	0	0
呼吸困難	3 (6.1%)	0	0
肺臓炎	3 (6.1%)	1 (2.0%)	0
血液およびリンパ系障害	10 (20.4%)	1 (2.0%)	0
貧血	8 (16.3%)	1 (2.0%)	0

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

なお、本剤投与例において間質性肺疾患 3 例 (6.1%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 8 例 (16.3%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.0%)、膵炎 2 例 (4.1%)、甲状腺機能障害 16 例 (32.7%)、副腎機能障害 4 例 (8.2%)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例 (2.0%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.0%) が認められた。また、1 型糖尿病、下垂体機能障害、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む)、重症筋無力症、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、infusion reaction、溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデは認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

② 国内第II相臨床試験 (ALBERT 試験)

有害事象は 20/20 例 (100%)、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 16/20 例 (80.0%) に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 4 のとおりであった。

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

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

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

なお、本剤投与例において間質性肺疾患 1 例 (5.0%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 6 例 (30.0%)、甲状腺機能障害 3 例 (15.0%)、副腎機能障害 1 例 (5.0%) が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む)、重症筋無力症、重度の皮膚障害、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、infusion reaction、溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデは認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の整形外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、悪性軟部腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、重度の皮膚障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、免疫性血小板減少症、Infusion reaction、溶血性貧血、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 切除不能な胞巣状軟部肉腫患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ ML39345 試験では投与開始後 9 週目、その後は 6 週間間隔（投与 1 年を超えたら 9 週間間隔、2 年を超えたら 12 週間間隔）、ALBERT 試験では投与開始から 24 週までは 8 週間間隔、それ以降は 12 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
～節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型～

令和 7 年 9 月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本リンパ腫学会及び一般社団法人日本小児血液・がん学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

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

対象となる用法及び用量：効能共通

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）の初回投与時は 60 分かけて点滴静注し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。通常、12 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）（最大 1,200 mg）を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

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

3. 臨床成績

再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK 試験）

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

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

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

【安全性】

国内第Ⅱ相臨床試験（ATTACK試験）

有害事象は 14/14 例（100%）、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 11/14 例（78.6%）に認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 1 のとおりであった。

表 1 本剤との因果関係が否定できない有害事象
（ATTACK 試験）（安全性解析対象集団）

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

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.1)	単群 (14 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
副腎機能不全	1 (7.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (7.1%)	0	0
腫瘍疼痛	1 (7.1%)	0	0

なお、本剤投与例において肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 5 例（35.7%）、副腎機能障害 1 例（7.1%）、infusion reaction 1 例（7.1%）が認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、重度の皮膚障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、血球貪食症候群、溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデは認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院、小児がん拠点病院、小児がん連携病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。
・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の小児血液及び小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 48 週間までは 6 週間間隔、それ以降は 12 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン
デュルバルマブ（遺伝子組換え）
～非小細胞肺癌～

平成30年8月（令和7年9月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴, 作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P15
5. 投与対象となる患者	P17
6. 投与に際して留意すべき事項	P20

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

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

製 造 販 売 業 者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

トレメリムマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1 (PD-L1) に対する免疫グロブリン G1κ (IgG1κ) サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279 (PD-1) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66) が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3. 臨床成績

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び非小細胞肺癌における術前・術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

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

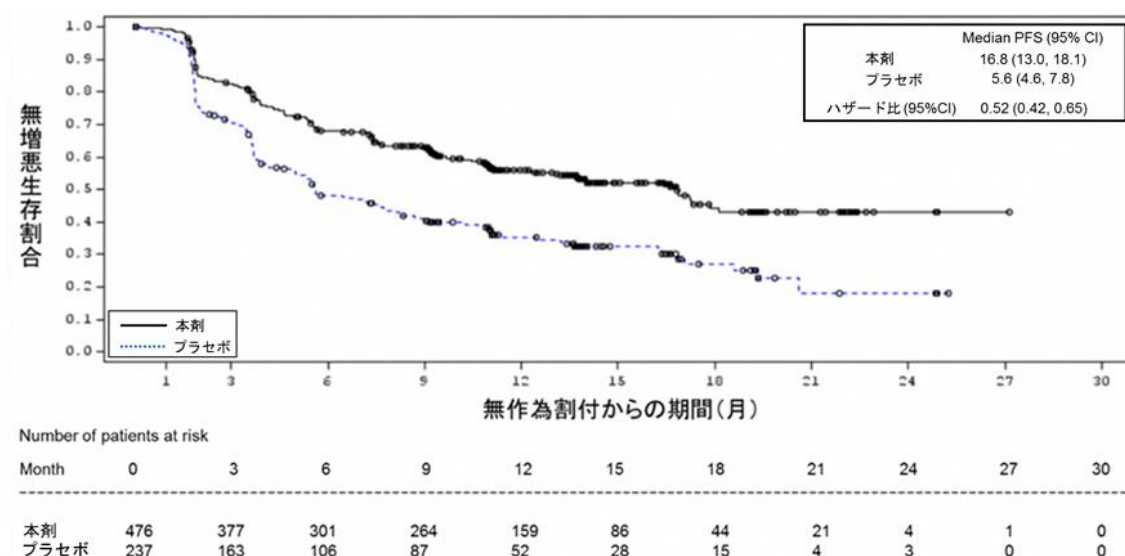


図 1 中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

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

水準（両側）0.00274]、2018年3月22日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

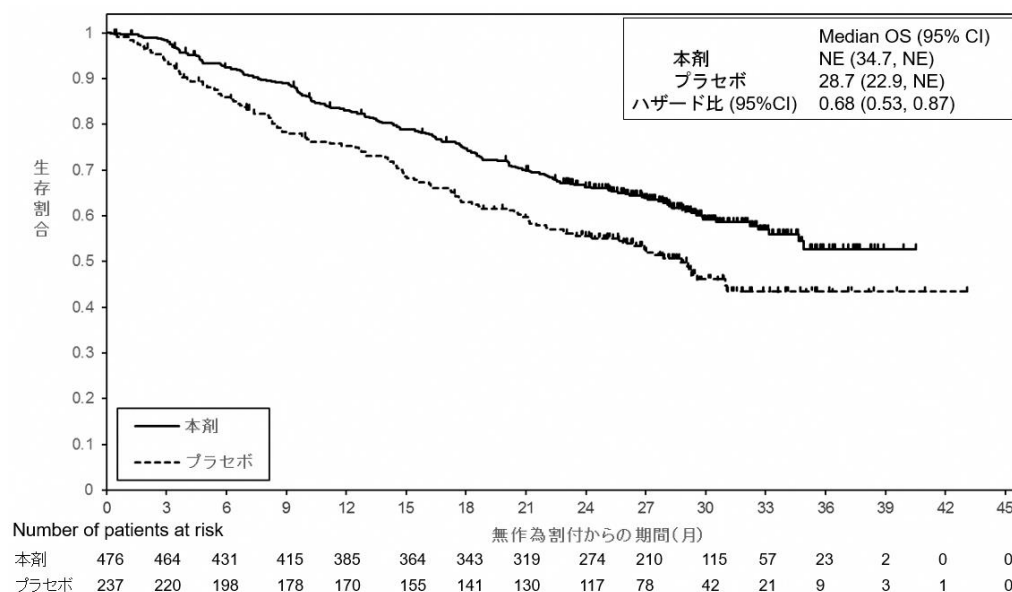


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

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

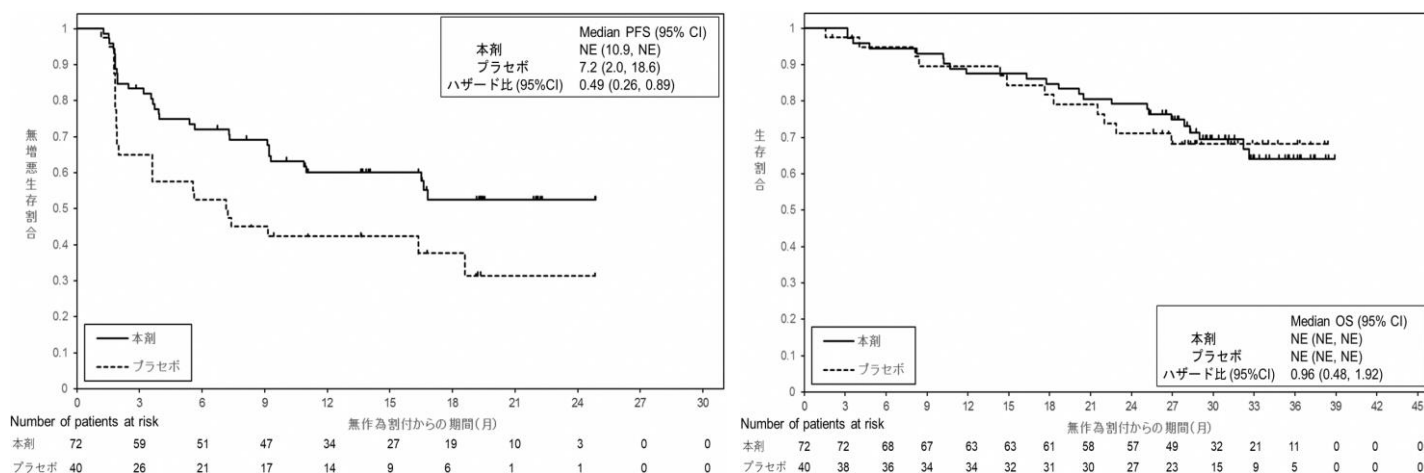


図3 日本人患者集団におけるPFS及びOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(左図：PFS、右図：OS)

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

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

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

なお、PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

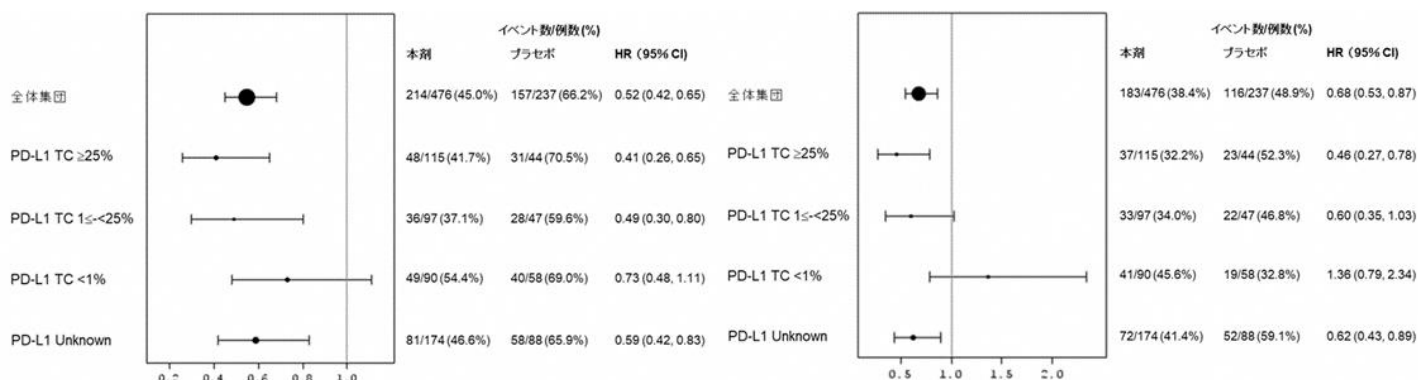


図 4 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での PFS 及び OS のフォレストプロット
(左図：PFS、右図：OS)

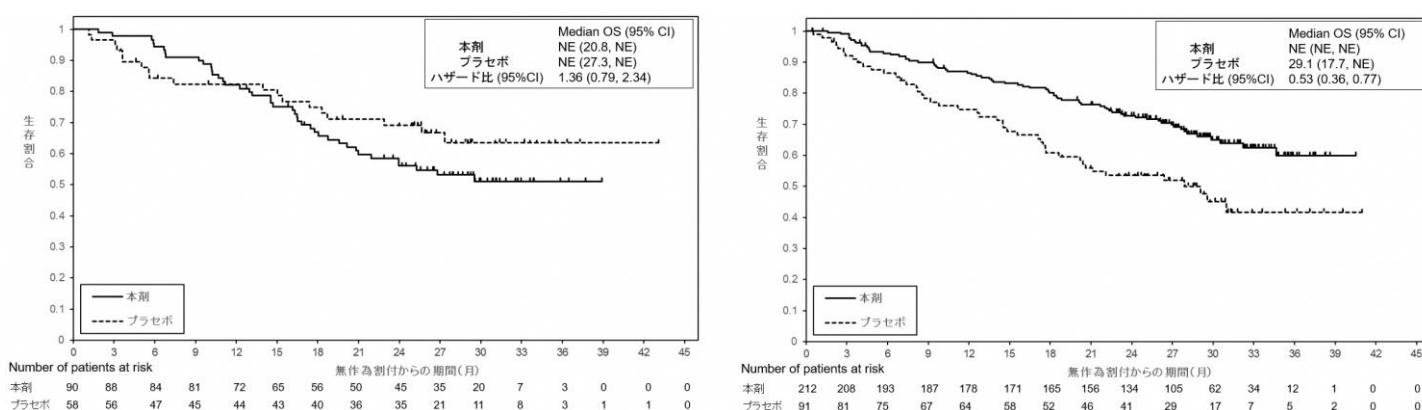


図 5 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線
(左図：PD-L1 発現率<1%の患者集団、右図：PD-L1 発現率≥1%の患者集団)

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

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

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

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

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

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

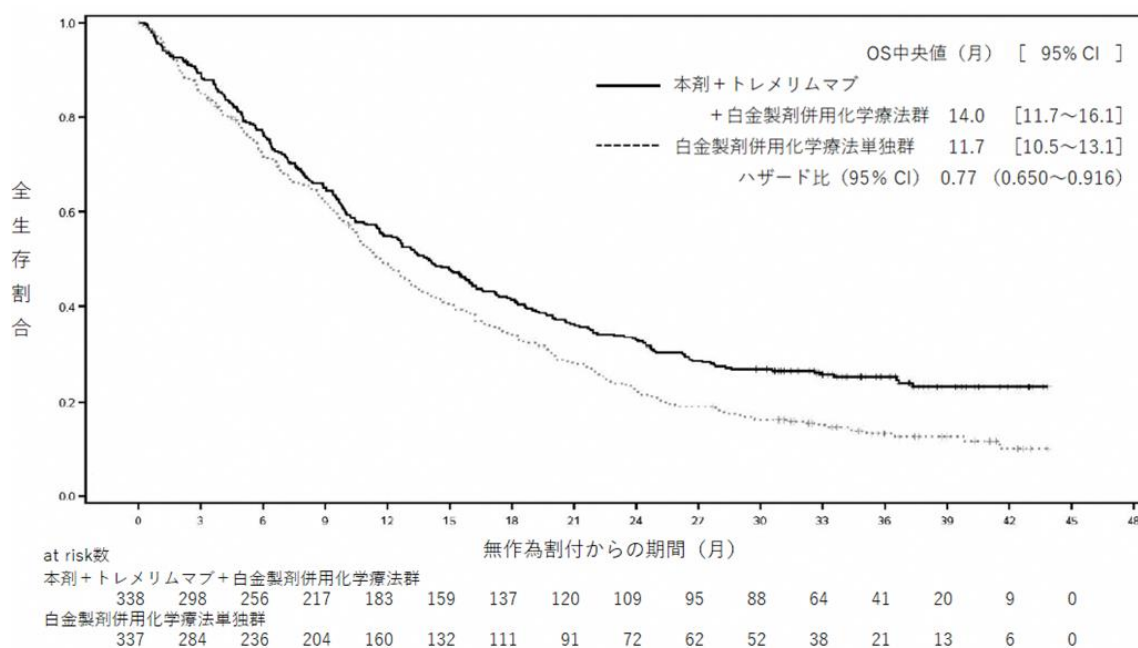


図6 OSのKaplan-Meier曲線

③ 国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）

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

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

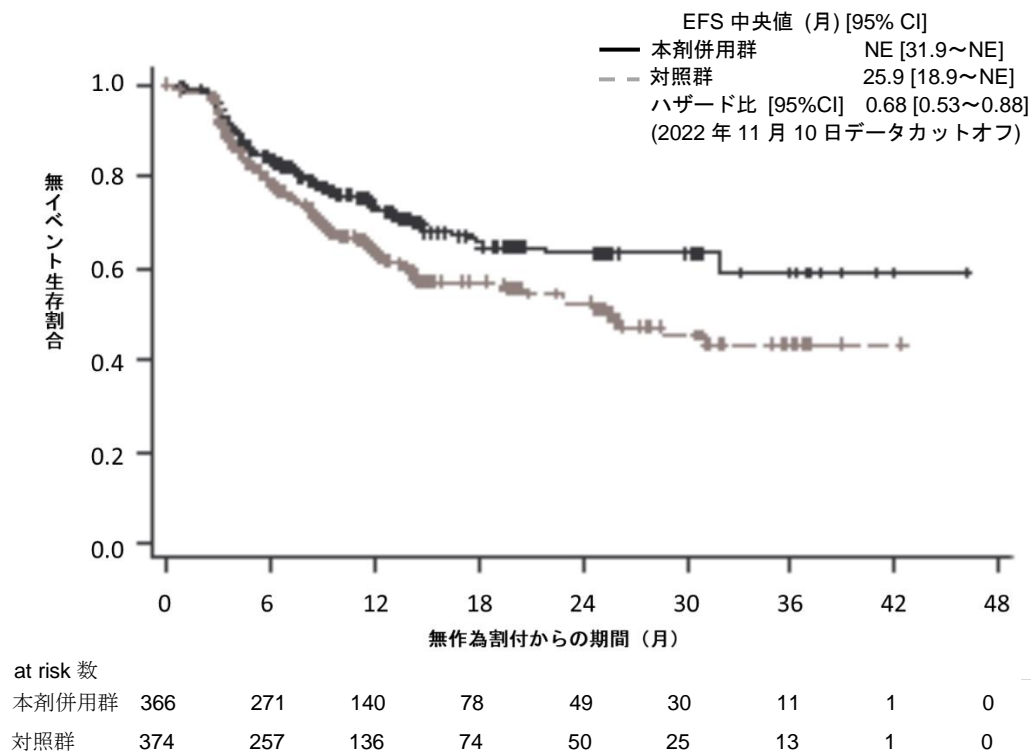


図 7 盲検下独立中央判定による EFS の Kaplan-Meier 曲線
 (2022 年 11 月 10 日データカットオフ)

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

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

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

扁平上皮癌に対して、

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

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

非扁平上皮癌に対して、

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

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

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

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

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

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

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

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

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

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

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2024 年 5 月 10 日データカットオフ

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

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

【用法・用量】

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

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

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

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

4. 施設について

医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球瘍等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者に該当する使用方法において本剤投与の有効性が示されている。
- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（Stage III）に対する維持療法が行われる患者における本剤の単独投与
 - 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 切除可能な非小細胞肺癌（Stage II、IIIA 又は IIIB [N2]）（ただし、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は除く）に対する、本剤と白金製剤を含む化学療法*との併用投与による術前補助療法、及び本剤単独投与による術後補助療法
- *：併用された化学療法は以下のとおり。詳細は「3. 臨床成績、【有効性】③国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）」の注釈*5 参照。
- ＜扁平上皮癌＞
- カルボプラチン及びパクリタキセル
 - シスプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
 - カルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
- ＜非扁平上皮癌＞
- シスプラチン及びペメトレキセドナトリウム
 - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P7 参照）、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において本剤を投与する場合には、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

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

文献等)

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

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者
 - WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者
- ③ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者
- ④ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者
- ⑤ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り）
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り）
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

(注1) WHO の Performance Status (PS)

Grade	
0	まったく問題なく活動できる。鎮痛薬の使用を必要とせず、発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や坐業は行うことができる。鎮痛薬を使用すればグレード0と同じく問題なく活動できる患者も含まれる。
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口

渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、PACIFIC 試験では投与開始から 12 カ月間は 8 週毎に、POSEIDON 試験では投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎に、AEGEAN 試験では術前補助療法完了直後、術後 5 週間後、48 週時までは 12 週毎に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間は 12 カ月まで、非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に対する本剤の投与は術前補助療法として 4 回まで、術後補助療法として 12 回までとすること。

最適使用推進ガイドライン
デュルバルマブ（遺伝子組換え）
～膀胱癌～

令和 7 年 9 月
厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：膀胱癌における術前・術後補助療法

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

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P4～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1（PD-L1）に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（PD-1）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3. 臨床成績

膀胱癌における術前・術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験）

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

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

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

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

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

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

*5：推定不能（以下、同様）

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

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

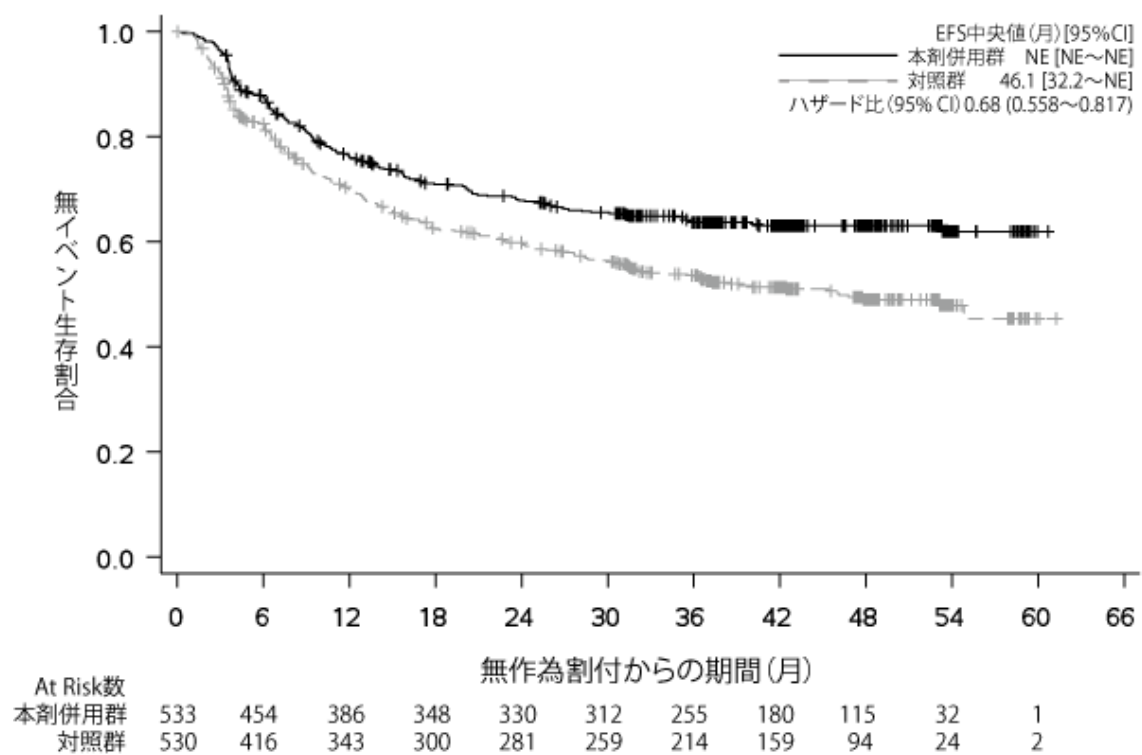


図1 盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による
 EFSのKaplan-Meier曲線
 (2024年4月29日データカットオフ)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA試験）

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

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

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

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

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

4. 施設について

医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- （１）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- （２）特定機能病院
- （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- （４）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床経験を有していること。うち、2 年以上は、膀胱癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球瘍等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 根治的膀胱全摘除術が適応となる MIBC 患者において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による術前補助療法及び本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。

【安全性に関する事項】

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

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- ④ NIAGARA試験において、根治的膀胱全摘除術の実施後、最初の24カ月間は12週毎、36カ月に至るまでは24週毎、その後は52週毎に有効性の評価を行っていたことを参

考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与は術前補助療法として4回まで、術後補助療法として8回までとすること。

最適使用推進ガイドライン
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～非小細胞肺癌～

令和 7 年 9 月
厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：セミプリマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

製造販売業者：リジェネロン・ジャパン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群）に属する受容体であり、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunol Rev 2010; 236: 219-42）。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること（Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77）等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

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

（i）化学療法歴のない PD-L1 陽性^{*1} の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート A：60 例）及び（ii）化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート C：50 例）^{*2} を対象に、それぞれ（i）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与及び（ii）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法^{*3} との併用の安全性、薬物動態等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

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

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

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

^{*3}：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

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

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

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

② 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624 試験）

化学療法歴のない PD-L1 陽性^{*1} の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{*2} 710 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与（本剤群：356 例）と化学療法^{*3}（化学療法群：354 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。

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

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

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

^{*3}：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

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

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

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

*1: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

*2: 層別ログランク検定、有意水準 (両側) 0.00255

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

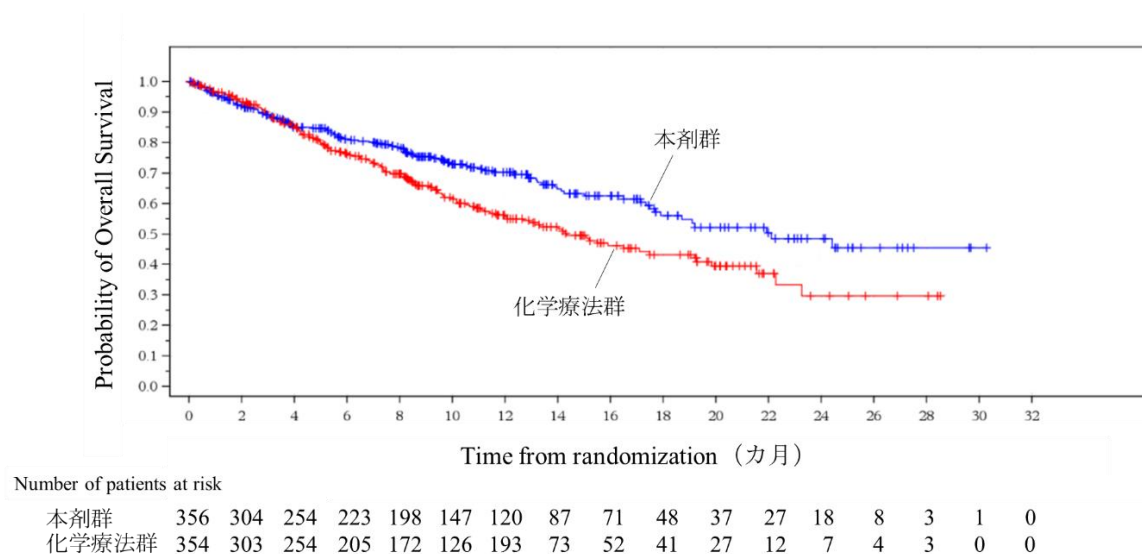


図 1 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(R2810-ONC-1624 試験、ITT 集団、2020 年 3 月 1 日データカットオフ)

③ 海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-16113 試験のパート 2)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{*1}466 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法^{*2}の併用（以下、「本剤/化学療法」）（312 例）とプラセボと化学療法^{*2}との併用（以下、「プラセボ/化学療法」）（154 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

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

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

*2: 治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

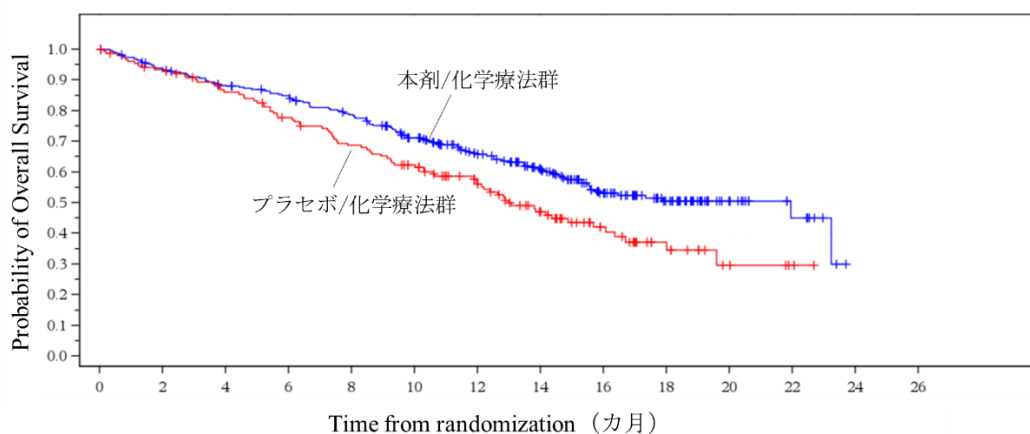
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

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

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

*1: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較

*2: 層別ログランク検定、有意水準（両側）0.01631



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

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

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-16113 試験のパート 2) に組み入れられた患者のうち、PD-L1 発現率*が解析可能であった患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1 発現率が 1%未満の場合に、OS の延長効果が小さい傾向が認められた (表 3 及び図 3)。なお、PD-L1 発現率にかかわらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

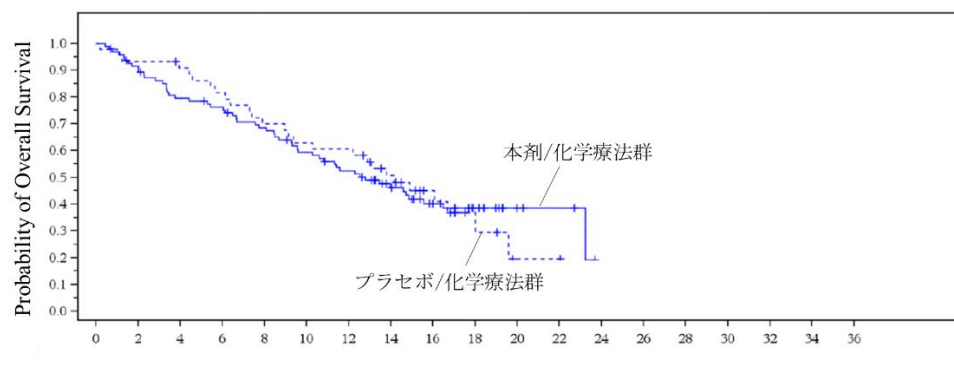
*：腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合

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

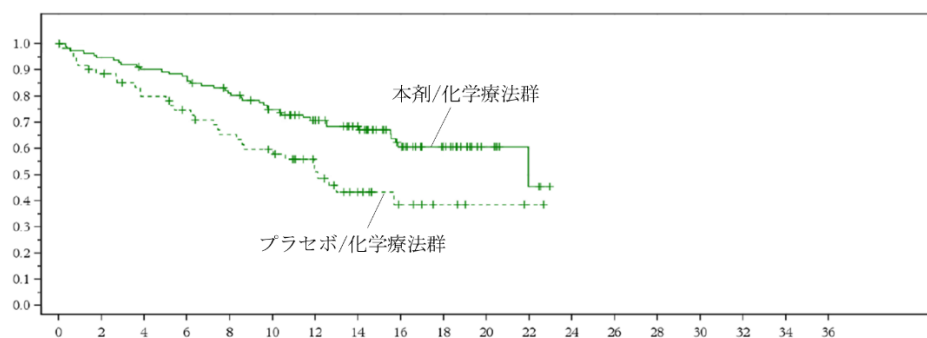
PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比*1 [95%信頼区間]	交互作用 の p 値*2
1%未満	本剤/化学療法群	95	12.8 [9.6, 16.5]	1.006	0.0959
	プラセボ/化学療法群	44	14.2 [9.1, 18.0]	[0.633, 1.600]	
1%以上	本剤/化学療法群	114	21.9 [15.9, 推定不能]	0.518	
50%未満	プラセボ/化学療法群	61	12.1 [8.3, 推定不能]	[0.323, 0.830]	
50%以上	本剤/化学療法群	103	17.9 [15.3, 推定不能]	0.613	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

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較

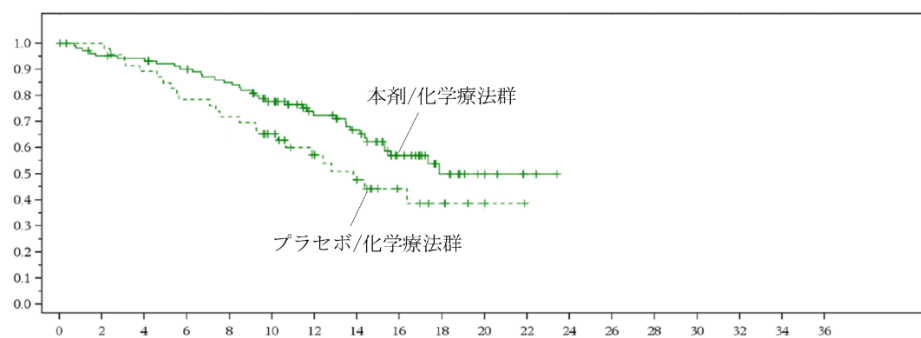
*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル



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



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



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

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

【安全性】

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

コホート A において、有害事象は 59/60 例 (98.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 55/60 例 (91.7%) に認められた。発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

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

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

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

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

コホートCにおいて、有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例 (100%) に認められた。発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

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

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

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

なお、infusion reaction 3 例 (6.0%)、大腸炎 2 例 (4.0%)、重度の下痢 2 例 (4.0%)、腎機能障害 (尿管間質性腎炎等) 3 例 (6.0%)、内分泌障害 (甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害) 5 例 (10.0%)、重度の皮膚障害 2 例 (4.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 12 例 (24.0%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (2.0%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 2 例 (4.0%)、間質性肺疾患 6 例 (12.0%)、発熱性好中球減少症 1 例 (2.0%) が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、1 型糖尿病、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。

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

② 海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624試験)

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

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

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

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

なお、本剤群において、infusion reaction 23 例（6.5%）、大腸炎 6 例（1.7%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、筋炎 2 例（0.6%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.1%）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）32 例（9.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）6 例（1.7%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 8 例（2.3%）、間質性肺疾患 13 例（3.7%）、深部静脈血栓症 1 例（0.3%）、頸静脈塞栓症 1 例（0.3%）、肺塞栓症 1 例（0.3%）が認められた。横紋筋融解症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③ 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113試験のパート2）

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

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

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

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

なお、本剤/化学療法群において、infusion reaction 7 例 (2.2%)、大腸炎 3 例 (1.0%)、重度の下痢 3 例 (1.0%)、心筋炎・心膜炎 2 例 (0.6%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 8 例 (2.6%)、内分泌障害 (甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害) 36 例 (11.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 69 例 (22.1%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 10 例 (3.2%)、間質性肺疾患 13 例 (4.2%)、肺塞栓症 1 例 (0.3%)、表在静脈血栓症 1 例 (0.3%)、血栓性静脈炎 1 例 (0.3%)、発熱性好中球減少症 4 例 (1.3%) が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のあ

る患者への使用、免疫性血小板減少症、脾炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- （１）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- （２）特定機能病院
- （３）都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- （４）外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料１、外来腫瘍化学療法診療料２又は外来腫瘍化学療法診療料３の施設基準に係る届出を行っている施設
- （５）抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、脾炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。
 - 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性、及び *ROS1* 融合遺伝子陰性の、PD-L1 陽性（PD-L1 発現率が 50%以上）*の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

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

*：本剤の診断薬として、ペンタナOptiView PD-L1（SP263）（販売名）が承認されている。なお、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）によるPD-L1発現率を踏まえて、本剤の投与の可否を検討することもできる。
- ④ 下記に該当する本剤の投与については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 術前・術後補助療法
 - 化学療法歴のない PD-L1 陰性（PD-L1 発現率が 50%未満）の患者に対する本剤の単独投与
 - ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化が認められる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 本剤投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- ④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1624試験では9週間ごと、R2810-ONC-16113試験のパート2では投与開始から54週までは9週間ごと、それ以降は12週間ごとに有効性の評価が行われたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

保険適用上の留意事項の改正内容

○ テセントリク点滴静注 840mg 及び同点滴静注 1200mg (「節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型」に関する追加事項)

＜診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項＞

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン アテゾリズマブ (遺伝子組換え) ～節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型～ (抄)

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン アテゾリズマブ (遺伝子組換え) ～節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型～ (抄)

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

表

・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。
・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の小児血液及び小児がんを含む小児科臨床経験を有すること。

○ イミフィンジ点滴静注 120mg 及び同点滴静注 500mg (「非小細胞肺癌における術前・術後補助療法」に関する追加事項)

＜診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項＞

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ (遺伝子組換え) ～非小細胞肺癌～ (抄)

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ (遺伝子組換え) ～非小細胞肺癌～ (抄)

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

表

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

③ 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、その旨

○ イミフィンジ点滴静注 120mg 及び同点滴静注 500mg（「膀胱癌」に関する追加事項）

＜診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項＞

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～膀胱癌～（抄）

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～膀胱癌～（抄）

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

表

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

③ 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、その旨

○ リブタヨ点滴静注 350 mg（「非小細胞肺癌」に関する追加事項）

＜診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項＞

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン セミプリマブ（遺伝子組換え）～非小細胞肺癌～
（抄）

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン セミプリマブ（遺伝子組換え）～非小細胞肺癌～
（抄）

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。 |

③ 本製剤を単独で投与する場合には、PD-L1 陽性である旨

④ 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、その旨

公知申請とされた適応外薬の保険適用について

1. 適応外薬の保険適用を迅速に行う観点から、薬事審議会（旧薬事・食品衛生審議会）の事前評価が終了した適応外薬については、当該評価が終了した段階で、薬事承認を待たずに保険適用することとしているところ（別添）。
2. 以下の適応外薬の適応については、令和7年10月29日の薬事審議会医薬品第二部会における事前評価が終了し、公知申請して差し支えないとされ、同日付けで保険適用された。

一般的名称	販売名【会社名】	新たに保険適用が認められた適応等
アレムツズマブ（遺伝子組換え）	マブキャンパス点滴静注 30mg 【サノフィ株式会社】	＜適応の追加＞ T 細胞性前リンパ球性白血病

（参考）

- 適応外薬の「公知申請への該当性に係る報告書」等については、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページに公表されている。
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0017.html>
- 上記資料に基づいて各患者の症状に応じ適切に使用されることが必要。

(別添)

公知申請とされた適応外薬の保険上の取扱いについて

平成22年8月25日
中医協了承

○ 適応外薬のうち、以下の医学薬学的評価のプロセスを経たものについては、薬事・食品衛生審議会の事前評価が終了した時点で、適応外薬に係る有効性・安全性について公知であることが確認されたといえる。

- ①検討会議^{※)}において、医療上の必要性が高いと判断
- ②検討会議のワーキンググループが、有効性や安全性が医学薬学上公知であるかどうかを検討し、報告書を作成
- ③検討会議は報告書に基づき公知申請の該当性を検討・判断
- ④検討会議で公知申請が可能と判断された医薬品について、薬食審医薬品部会が事前評価を実施

※)「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」

○ このため、適応外薬の保険適用を迅速に行う観点から、上記スキームを経た適応外薬については、事前評価が終了した段階で、薬事承認を待たずに保険適用とする。

DPC/PDPS における令和6年10月から令和7年9月までの間の豪雨及び暴風雨による災害を踏まえた対応について

1. 概要

- DPC/PDPS においては、医療機関別係数（機能評価係数Ⅱ）を毎年度改定しており、令和8年度における医療機関別係数の改定については、令和8年6月1日を予定している。
※例年どおり、令和6年10月から令和7年9月までの12ヶ月分の診療実績データを使用して改定を実施する予定
- また、同期間のデータを用いて、DPC 制度の参加基準を満たしているか否かについて、判定を行うこととなる。
- 令和6年10月から令和7年9月までの間に、豪雨及び暴風雨による災害が複数発生しており、医療機関の被災も報告されているところ、過去の医療機関別係数の改定等においては、被災した病院等について一定の配慮を行ってきている。
※令和7年度改定では、令和6年能登半島地震をはじめとする複数の災害に被災した地域に所在する病院について一定の配慮を実施

2. 対応方針（案）

- 機能評価係数Ⅱの診療実績に基づく指数については、過去の事例も踏まえ、令和6年10月以降に発生した以下の災害に被災した地域に所在する病院においては、
 - ・ 通常と同様の取扱いとした場合
 - ・ 以下に定める対象期間の診療実績データを、それ以外の月の診療実績データの平均値に置き換えて算出した場合
 の両方で算出した値を比較して、より高い値に基づき算出することとしてはどうか。

災害	対象期間	対象地域	対象病院数
令和7年8月6日からの大雨	令和7年8月	5県 18 市区町村	46
令和7年台風第 12 号	令和7年8月	1県 1 市区町村	1
令和7年9月2日からの大雨	令和7年9月	1県 3 市区町村	3
令和7年台風第 15 号	令和7年9月	1県 10 市区町村	19
令和7年9月 12 日からの大雨	令和7年9月	1県 1 市区町村	4

(参考) 令和8年度の医療機関別係数改定において配慮の対象となる地域及び期間

名称	対象期間	対象市区町村
令和7年8月6日からの大雨に伴う災害	令和7年8月	<u>石川県</u> 金沢市 <u>山口県</u> 宇部市 <u>福岡県</u> 福津市 <u>熊本県</u> 熊本市、八代市、玉名市、上天草市、宇城市、天草市、下益城郡美里町、玉名郡玉東町、玉名郡長洲町、上益城郡甲佐町、八代郡氷川町 <u>鹿児島県</u> 薩摩川内市、曾於市、霧島市、姶良市
令和7年台風第12号	令和7年8月	<u>鹿児島県</u> 南さつま市
令和7年9月2日からの大雨	令和7年9月	<u>秋田県</u> 能代市、北秋田郡上小阿仁村、南秋田郡五城目町
令和7年台風第15号	令和7年9月	<u>静岡県</u> 静岡市、伊東市、島田市、焼津市、掛川市、藤枝市、御前崎市、菊川市、牧之原市、榛原郡吉田町
令和7年9月12日からの大雨	令和7年9月	<u>三重県</u> 四日市市

個別事項について(その16)

長期収載品の選定療養②

1. 長期収載品の選定療養について

1. 1. 前回いただいたご意見

1. 2. 施行後の状況

1. 3. 更なる活用に向けた見直し案

前回（令和7年11月14日）いただいた主なご意見

文責：事務局

- 患者負担額の水準を2分の1～1分の1までの範囲で引き上げることが提案されているが、検討の際には、薬価制度改革の内容も踏まえつつ、まずは、どういった理由で患者が長期収載品を希望しているのか、治療上やむを得ない理由があるのかどうか、特別な料金の負担をどう感じているのかなどの実態を把握した上で、検討する必要がある。
- 特別な料金の分布が出ていますが、仮に負担率を価格差の2分の1とした場合、患者は今よりも倍の負担金額となる。患者負担の影響等の点から、どのような患者、薬、ケースで長期収載品を希望しているのか、また、負担金額が増加しているのかなどを分析した上で、慎重に検討を進めるべき。
- 長期収載品については、安定供給の観点が第一であり、現状でも、まだまだ不安定だという声を聞いているので、安定供給については、大前提でよろしく願いしたい。また、小児や慢性疾患を抱えている方、低所得者等の必要な方への配慮もよろしく願いしたい。
- 患者調査の結果を見る限りでは、特別な料金が現在の2倍、3倍、4倍程度になる場合に後発品に切り替えるとの回答が一定程度あることから、価格差の全額を負担することで、より後発品を使用するインセンティブを利かせることが妥当だと考える。
- 制度導入前後でジェネリック医薬品の使用割合が大きく増加しており、使用促進に大きく貢献していることが分かる。また、制度導入後1年以上が経過し、患者に制度が十分浸透してきたと考える。
引き続き、安定供給の課題はあるものの、そうしたケースも含め、医療上の必要がある場合は選定療養の対象外にする仕組みが確保されており、そうした中、制度導入後の使用割合は横ばいとなっている状況を踏まえ、特別な料金をさらに引上げ、使用促進を図るべきと考える。特別な料金については、ジェネリックと先発品の差額と同額にする方向で見直しを図っていくべきと考える。
- 革新的な医薬品のイノベーションへの適切な評価を推進しつつも、医療保険制度の持続可能性を確保する観点から、長期収載品をはじめとした医薬品の保険給付の在り方を見直すことが必要である。今回、提案された長期収載品について、前回改定で選定療養を導入した後の状況を検証して、今後、長期収載品の選定療養の仕組みを、さらに進めていくことを検討していただきたい。
- 院内処方に関しては、選定療養制度の効果は比較的限定的と想像する。一方で、先日の薬価専門部会の報告では、院内処方における後発薬への置換えというのが、まだ60%台ということで、調剤薬局と比べると非常に低い。
今後、院内処方だと先発薬が安く買えると、貰えるといったことにならないように、また、院内処方においても後発薬への置換えが進むように、その他の施策も含めて、事務局には推進していくようお願いしたい。

1. 長期収載品の選定療養について

1. 1. 前回いただいたご意見

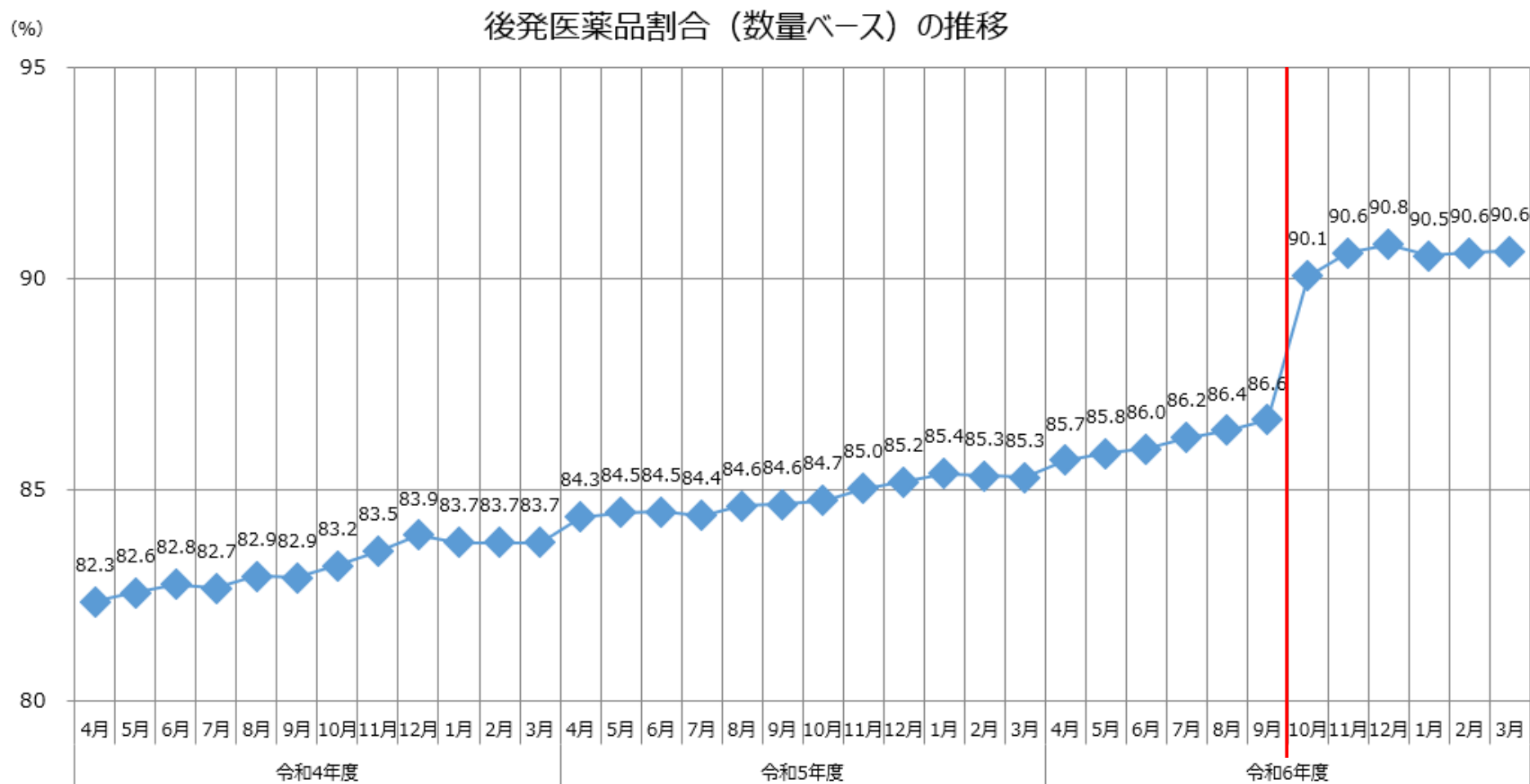
1. 2. 施行後の状況

1. 3. 更なる活用に向けた見直し案

令和6年度 調剤医療費（電算処理分）の動向 <後発医薬品割合（数量ベース）の推移>

- 後発医薬品割合（数量ベース、新指標）は、令和6年度末（令和7年3月）時点で90.6%。
- 令和6年10月、長期収載品の選定療養の制度が開始された。

中医協 総 - 4
7.11.14

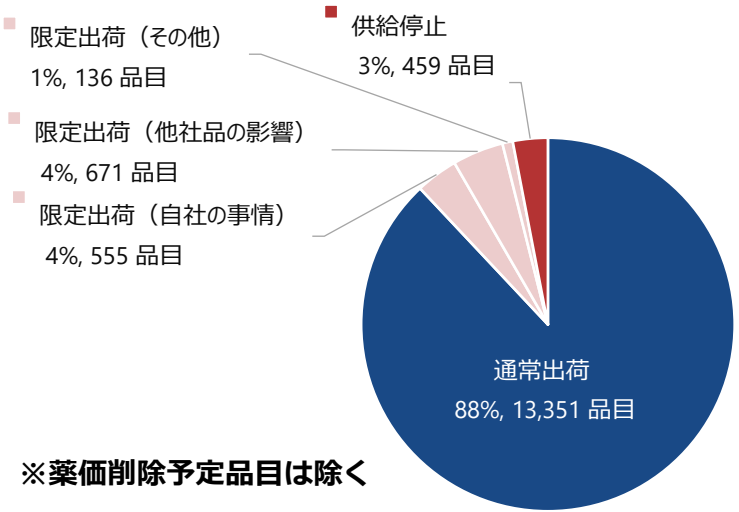


注1) 「数量」とは、薬価基準告示上の規格単位ごとに数えた数量をいう。

注2) 「後発医薬品割合（数量ベース）」は、〔後発医薬品の数量〕/〔（後発医薬品のある先発医薬品の数量）+〔後発医薬品の数量〕〕で算出している。

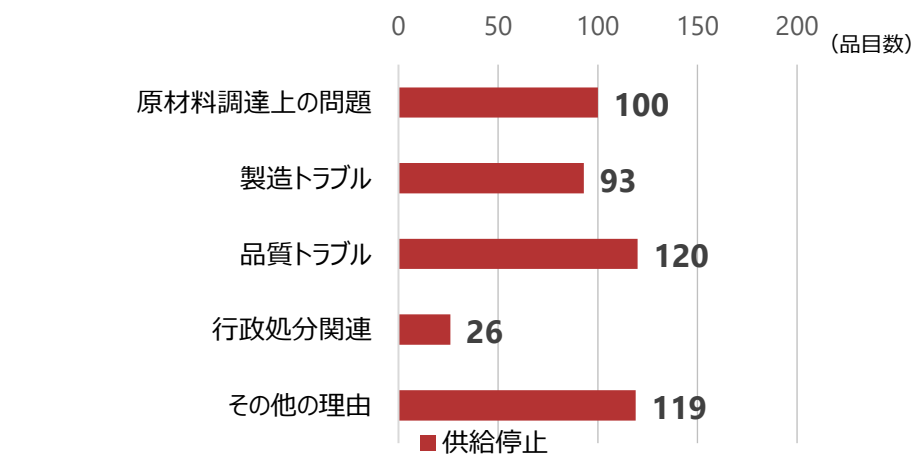
医療用医薬品の限定出荷・供給停止の状況の推移（令和6年～7年度） （供給（限定出荷・供給停止）の状況）／限定出荷・供給停止の理由

医薬品全体の対応状況（令和7年8月）



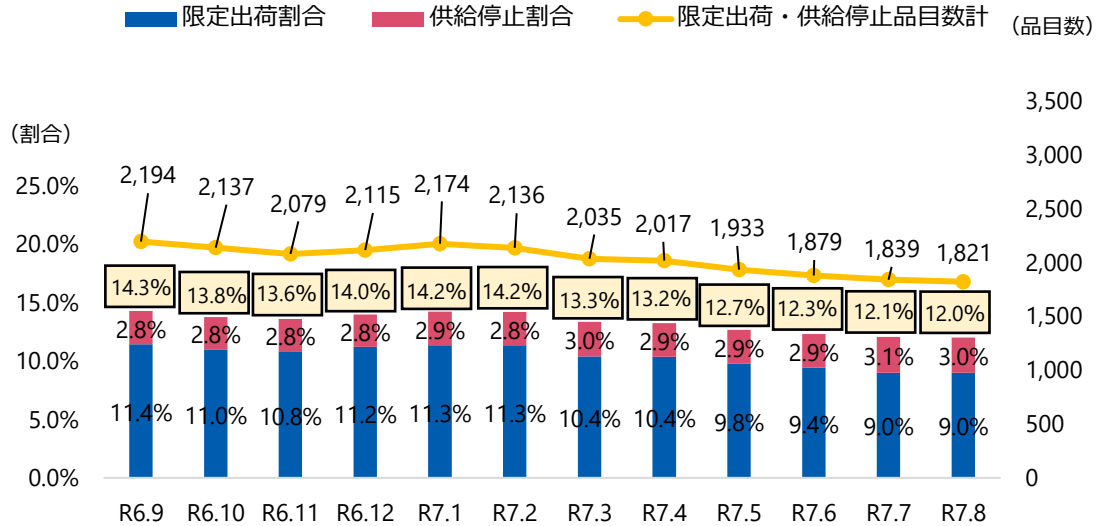
※薬価削除予定品目は除く

1 供給停止の理由 ※1

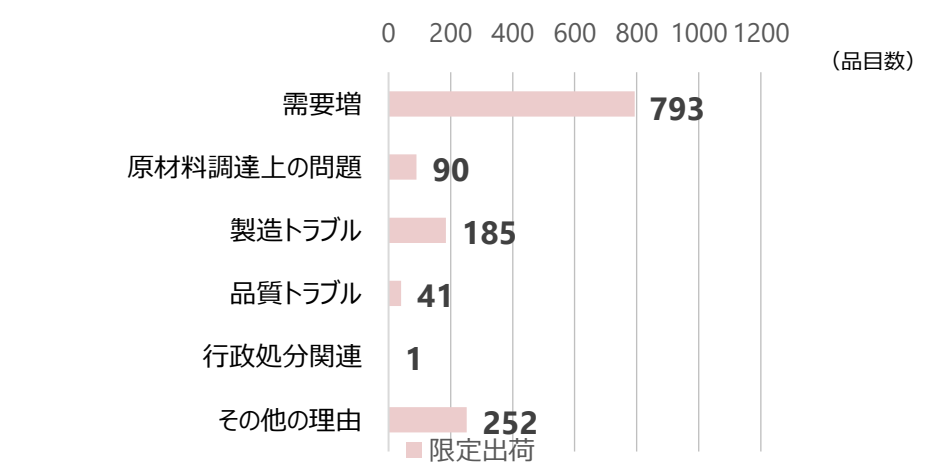


※1 薬価削除が理由である349品目は除く。

医療用医薬品の限定出荷・供給停止の推移



2 限定出荷の理由 ※2

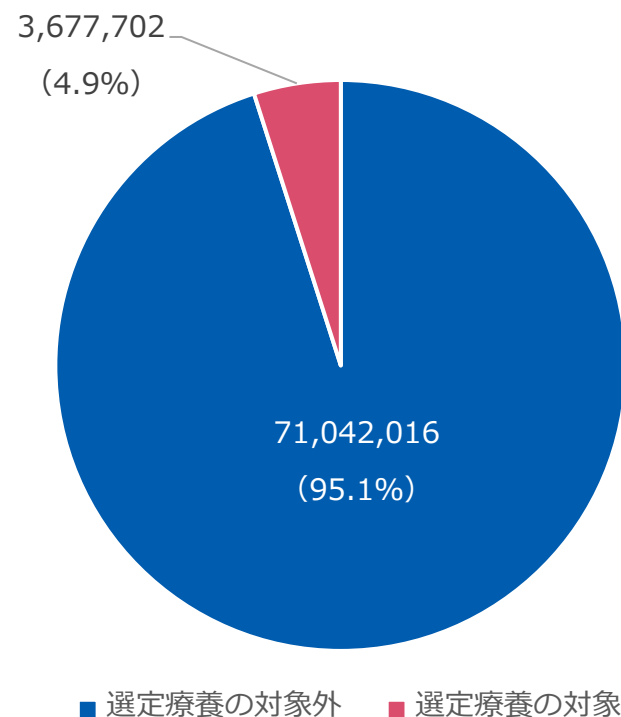


※2 薬価削除が理由である59品目は除く。

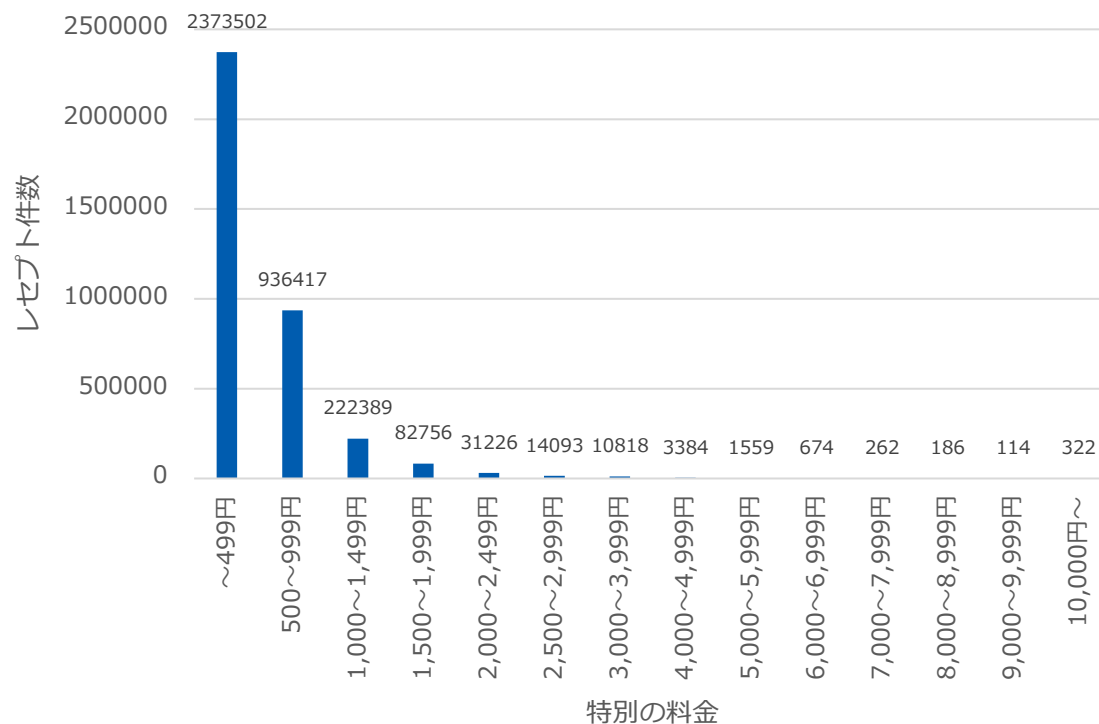
選定療養の対象となった件数、特別の料金の分布

- 医科外来・歯科外来・調剤レセプトを用いて、令和6年11月において選定療養の対象となった件数と「特別の料金」を分析。
- 選定療養の対象となったレセプト件数は約368万件（全体の4.9%）。
- 特別の料金の分布は、1,000円未満が90.0%、2,000円未満が98.3%、3,000円未満が99.8%。

レセプト件数（医科外来・歯科外来・調剤）



特別の料金の分布

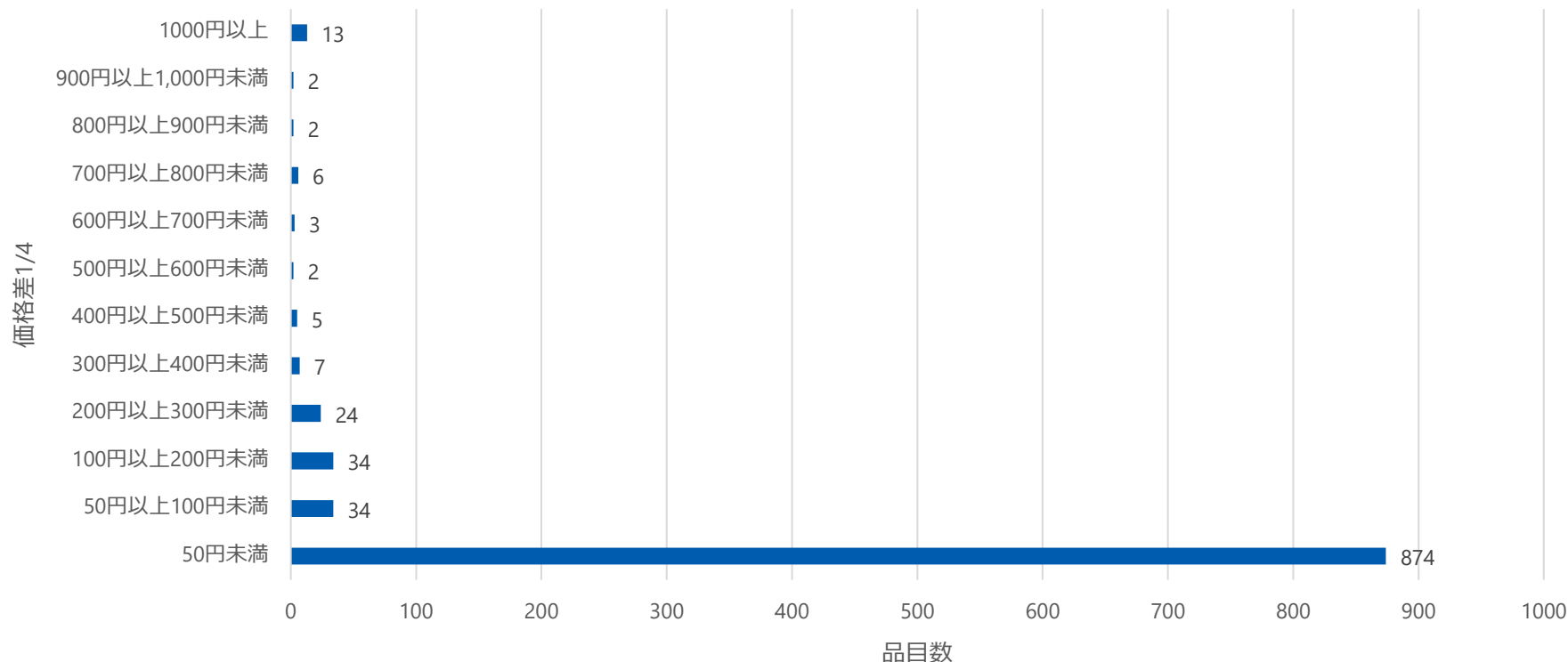


※ 医科・歯科レセプトにおける院内処方件数と、
調剤レセプトにおける調剤件数の合計

長期収載品と後発医薬品の価格差 1 / 4 の分布

- 長期収載品の選定療養の対象となっている医薬品（1,006品目）について、1剤当たりの長期収載品と後発医薬品の価格差 1 / 4 の分布は以下のとおり。
- 価格差 1 / 4 の分布は、100円未満が908品目（90.3%）、200円未満が942品目（93.6%）、300円未満が966品目（96.0%）である。

長期収載品と後発医薬品の価格差1/4の分布



- ※ 価格差 1 / 4 が1,000円を超えている13品目はいずれも注射剤（うち1品目は在宅自己注射指導管理料の対象薬剤）。
- ※ 外来・往診・訪問診療において医療機関が注射を行った場合は、長期収載品の選定療養の対象とはならない。

1. (5) イノベーションの推進に向けた長期収載品の薬価の更なる適正化

中医協 薬-2
7. 1 2. 3

対応の方向性（案）

① 長期収載品の薬価の更なる適正化【基準改正】

- イノベーションの推進に向けて、長期収載品に依存するビジネスモデルからの脱却を促進する観点から、安定供給にも配慮した上で、長期収載品の薬価の上の措置については、以下の方針で見直すこととしてはどうか。
 - 後発品への置換え期間については後発品上市後5年とし、5年を経過した長期収載品の薬価については、後発品置換率によらずG1を適用し、後発品の薬価を基準に段階的に引き下げることにする。Z2、G2は廃止する。
 - Cは廃止し、G1の補完的引下げについては後発品置換率によらず2.0%の引下げ率とし、G1の適用後の薬価については、G1による引下げ後の額と2.0%の補完的引下げ後の額のうち、いずれか低い額とすることとする。
 - G1の適用から6年が経過し、後発品の加重平均値まで価格が引き下げられた長期収載品については、G1を適用しないこととする。
 - 令和6年度薬価改定時点においてG2に該当した品目については、以下のとおり取り扱うこととする。

令和6年度薬価改定時に後発品への置き換えが困難なものの（G2）に該当したもの

要件	改定額
イ G2品目に該当初	後発品価格の加重平均値の2.5倍
ロ G2品目に該当してから2年	後発品価格の加重平均値の2.3倍
ハ G2品目に該当してから4年	後発品価格の加重平均値の2.1倍
ニ G2品目に該当してから6年	後発品価格の加重平均値の1.9倍

令和8年度改定

要件	改定額
該当初	後発品価格の加重平均値の2.5倍
該当してから2年	後発品価格の加重平均値の2倍
該当してから4年	後発品価格の加重平均値の1.5倍
該当してから6年	後発品価格の加重平均値

1. (5) イノベーションの推進に向けた長期収載品の薬価の更なる適正化 (続き)

中医協 薬-2
7. 12. 3

対応の方向性（案）

②引下げの下限、円滑実施措置【基準改正】

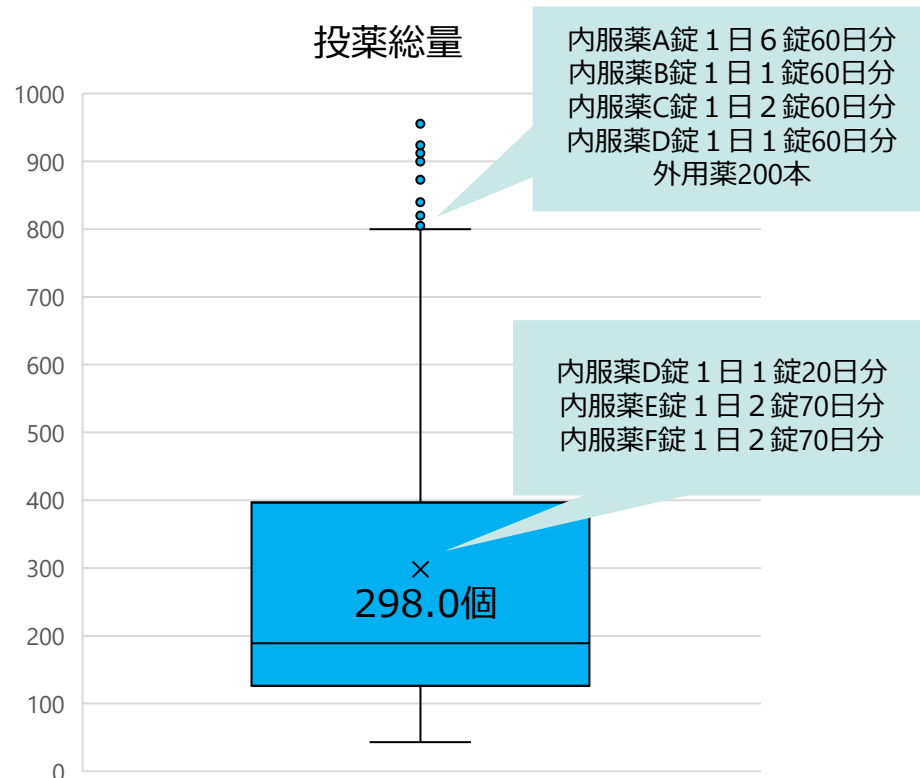
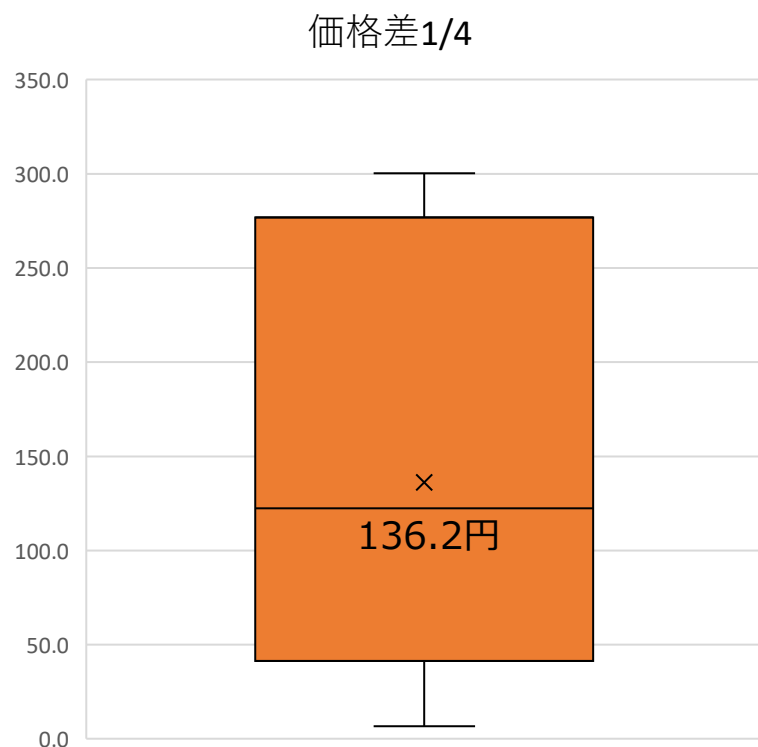
- 引下げの下限と円滑実施措置について、廃止することとしてはどうか。ただし、長期収載品の薬価の更なる適正化について、今回の薬価制度改革においては大きな制度変更を行うことから、影響を受ける企業、後発品の置換率等の状況を踏まえた上で、今回の改定に限り、安定供給に支障が生じる場合に限り適用することとしてはどうか。

③バイオ先行品へのG1の適用【基準改正】

- バイオシミラーが収載されているバイオ先行品について、G1を適用することとしてはどうか。

特別の料金が1万円を超えているレセプトの分析

- 令和6年11月において「特別の料金」が1万円を超えている調剤レセプト（321件）について、外れ値（投薬量が1,000以上の26件と、価格差1/4が700円以上の1件）を除外して分析。
- 1か月分の「特別の料金」が1万円を超えているレセプトを集計しているため、必ずしも1回の調剤での「特別の料金」ではない。）。
- 「価格差1/4」の平均値は136.2円、「投薬総量」の平均値は298.0個であった。



※ 「価格差1/4」は、同一レセプト内における1剤当たりの長期収載品と後発医薬品の価格差1/4の平均値。

※ 「投薬総量」は、1回の調剤で投薬された薬剤の合計。なお、令和6年11月の1か月間に複数回の調剤を受けている場合は、それらの合計。

患者調査の結果

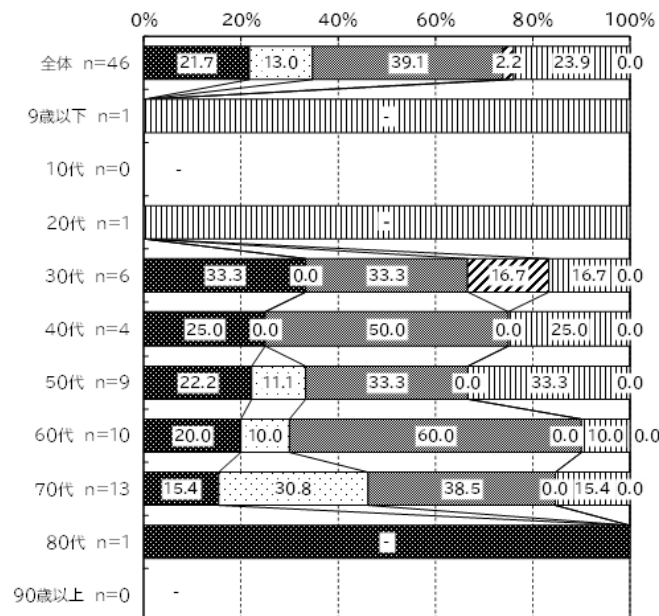
中医協 検-3-1
7 . 4 . 9

先発医薬品(長期収載品)の処方を希望した理由 (特別の料金を支払った経験のある人、年代別)(報告書P328・P395)

○ 先発医薬品(長期収載品)の処方を希望した理由について尋ねたところ、郵送調査では「使い慣れた薬を使いたいから」が最も多く39.1%であったが、インターネット調査では「ジェネリック医薬品の使用に不安があるから」が最も多く30.0%であった。

郵送調査

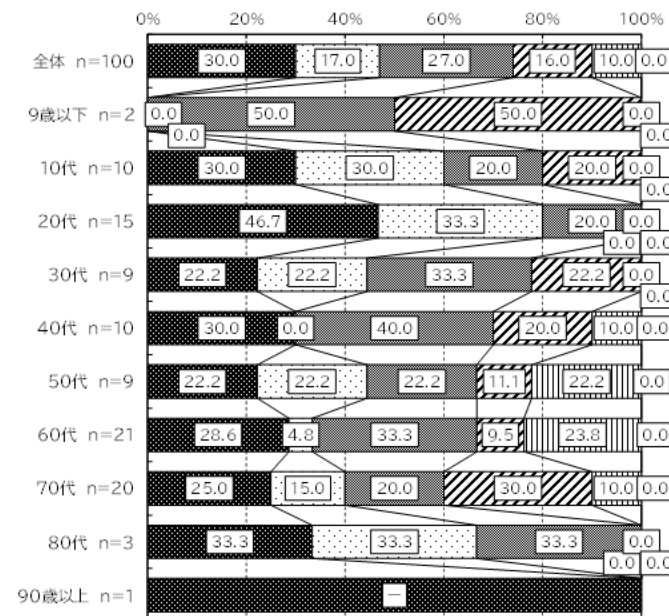
図表 7-41 先発医薬品(長期収載品)の処方を希望した理由
(特別の料金を支払った経験のある人、年代別)



- ジェネリック医薬品の使用に不安があるから
- 先発医薬品(ジェネリック医薬品がある先発医薬品)のほうが効果があると思うから
- 使い慣れた薬を使いたいから
- 自己負担が増えてもあまり気にならないから
- その他
- 無回答

インターネット調査

図表 8-43 先発医薬品(長期収載品)の処方を希望した理由
(特別の料金を支払った経験のある人、年代別)



- ジェネリック医薬品の使用に不安があるから
- 先発医薬品(ジェネリック医薬品がある先発医薬品)のほうが効果があると思うから
- 使い慣れた薬を使いたいから
- 自己負担が増えてもあまり気にならないから
- その他
- 無回答

1. 長期収載品の選定療養について

1. 1. 前回いただいたご意見

1. 2. 施行後の状況

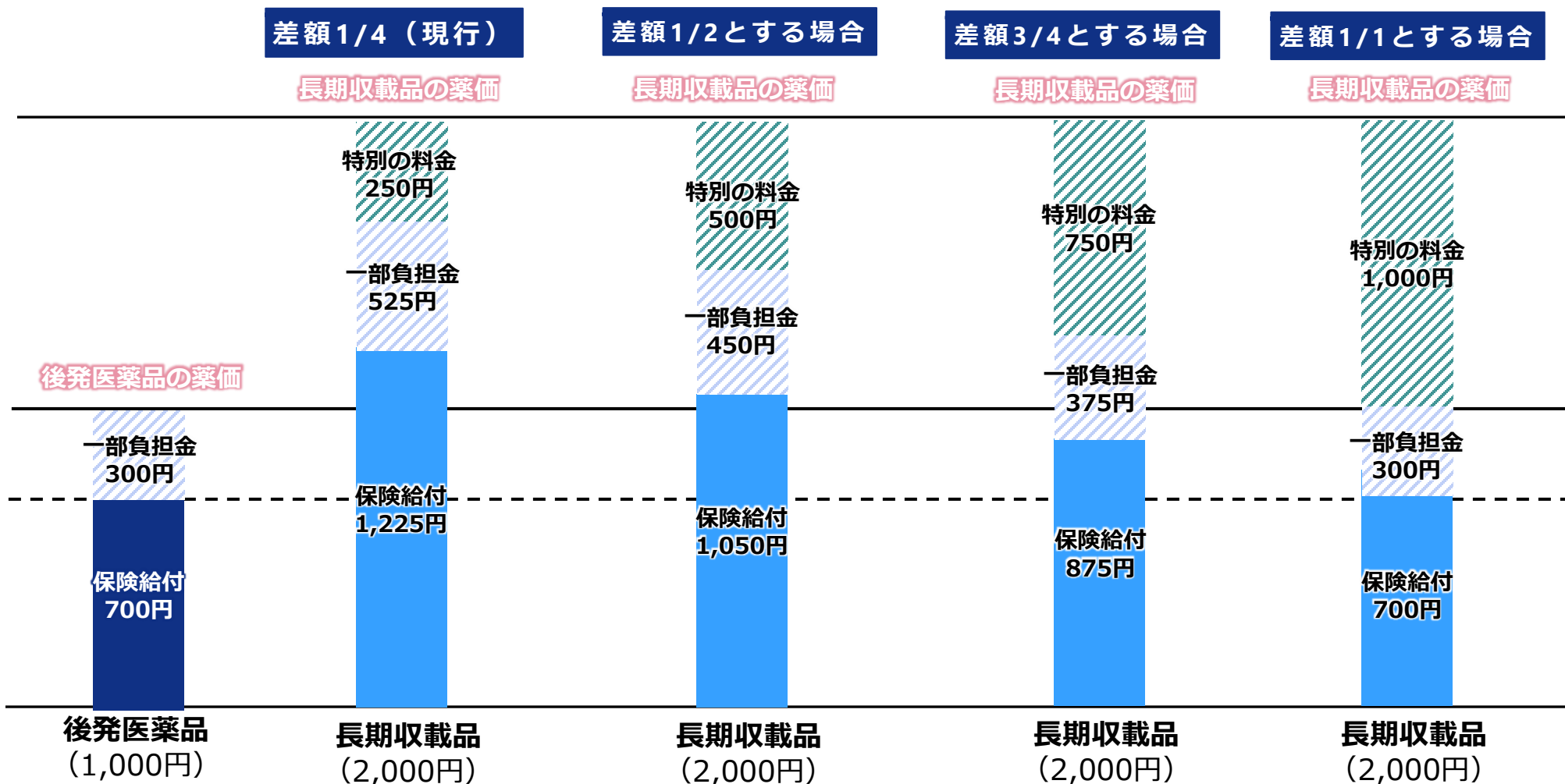
1. 3. 更なる活用に向けた見直し案

長期収載品の選定療養の更なる活用（イメージ）

- 長期収載品と後発医薬品の価格差の2分の1、4分の3又は1分の1と特別の料金を引き上げた場合における、薬剤費部分の保険給付、一部負担金、特別の料金のイメージは以下のとおり。

（※1）長期収載品の薬価を1錠20円、後発医薬品の薬価を1錠10円とし、1日4錠・25日分を投薬した場合で計算。自己負担割合は3割とする。

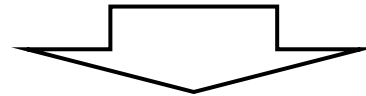
（※2）特別の料金には別途消費税がかかる。



長期収載品の選定療養の更なる活用に向けた見直し案

(考え方)

- 長期収載品の選定療養によって、後発医薬品の使用促進に一定の効果があったと言えるが、後発医薬品の需要増などに伴う供給停止により、医療現場に負担がかかっているとの指摘もある。
- このような状況にも配慮しつつ、
 - ・ 先発品企業は後発品上市後には市場から撤退し、後発品企業に安定供給等の役割を譲るという医薬品のライフサイクルの目指すべき姿
 - ・ 医療保険制度の持続可能性の確保や、現役世代の保険料負担を含む国民負担の軽減といった観点を踏まえ、創薬イノベーションや後発医薬品の使用を推進していく必要がある。
- また、長期収載品と後発医薬品は同一の有効成分を同一量含み、効能・効果、用法・用量が原則的に同一であるが、医療上の必要がなくとも、長期収載品を使用する被保険者に対しては、より多くの保険給付がされており、後発医薬品を使用する被保険者との間での保険給付の公平性を考慮する必要がある。
- 他方、患者の負担水準を見直すに当たっては、見直しによる患者の経済的負担の変化のほか、見直しの結果として、後発医薬品の需要が高まり、安定供給に影響を及ぼさないかについても考慮する必要がある。



【見直し案】

- 長期収載品を使用する医療上の必要がある場合や、後発医薬品の在庫状況等を踏まえ、後発医薬品を提供することが困難な場合については、引き続き、選定療養の対象外とすることを前提に、患者の負担水準については、長期収載品と後発医薬品の価格差の2分の1以上とする方向で検討してはどうか。

※ 具体的な割合については、予算編成過程を経た上で取りまとめる。