

事 務 連 絡
令和 2 年 12 月 25 日

別記関係団体 御中

厚生労働省保険局医療課

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の
一部改正について

標記について、別添のとおり地方厚生（支）局医療課長、都道府県民生主管部（局）国民健康保険主管課（部）長及び都道府県後期高齢者医療主管部（局）後期高齢者医療主管課（部）長あて通知しましたのでお知らせいたします。

[別記]

公益社団法人 日本医師会
公益社団法人 日本歯科医師会
公益社団法人 日本薬剤師会
一般社団法人 日本病院会
公益社団法人 全日本病院協会
公益社団法人 日本精神科病院協会
一般社団法人 日本医療法人協会
公益社団法人 全国自治体病院協議会
一般社団法人 日本私立医科大学協会
一般社団法人 日本私立歯科大学協会
一般社団法人 日本病院薬剤師会
公益社団法人 日本看護協会
一般社団法人 全国訪問看護事業協会
公益財団法人 日本訪問看護財団
一般社団法人 日本慢性期医療協会
公益社団法人 国民健康保険中央会
公益財団法人 日本医療保険事務協会
独立行政法人 国立病院機構本部企画経営部
国立研究開発法人 国立がん研究センター
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
独立行政法人 地域医療機能推進機構
独立行政法人 労働者健康安全機構
健康保険組合連合会
全国健康保険協会
社会保険診療報酬支払基金
各都道府県後期高齢者医療広域連合（47カ所）

財務省主計局給与共済課
文部科学省高等教育局医学教育課
文部科学省初等中等教育局財務課
文部科学省高等教育局私学部私学行政課
総務省自治行政局公務員部福利課
総務省自治財政局地域企業経営企画室
警察庁長官官房給与厚生課
防衛省人事教育局
大臣官房地方課
医政局医療経営支援課
保険局保険課
労働基準局補償課
労働基準局労災管理課

保医発 1225 第 2 号
令和 2 年 12 月 25 日

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

} 殿

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の
一部改正等について

標記について、令和 2 年 12 月 25 日付けで医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 9 項の規定に基づき、効能・効果等の一部変更承認がなされたことに伴い、これらの医薬品に係る留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いいたします。

記

1 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について

イグザレルト OD 錠 10mg、同 OD 錠 15mg、同細粒分包 10mg、同細粒分包 15mg、同錠 10mg 及び同錠 15mg

本製剤を「静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「小児では、本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）が 5 日以上なされた後に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

2 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項の一部改正について

(1) 「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（平成 24 年 11 月 22 日 付け保医発 1122 第 3 号）の記の 2 の(2)を次のように改める。

(2) ソマチュリン皮下注 60mg、同 90mg 及び同 120mg

本製剤は、「揭示事項等告示」の第10第1号に規定する療担規則第20条第2号ト及び療担基準第20条第3号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬である「ソマトスタチンアナログ」に該当するが、用法が4週毎に注射するものであること等から、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。

本製剤の使用上の注意において、「膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120mg製剤のみである。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

本製剤を「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」に用いる場合は、効能・効果に関連する使用上の注意において、「治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(2) 「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項について」（平成 30 年 7 月 2 日付け保医発 0702 第 1 号）の記の 1 を次のように改める。

1 リムパーザ錠 100mg、同錠 150mg

本製剤を、ア「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、イ「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」、ウ「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」又はエ「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」に用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、ア、ウ及びエの場合「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。」、イの場合「承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、BRCA 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

本製剤を「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法」に用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、相同組換え修復欠損を有することを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、検査実施年月日は、当該検査を実施した月のみ記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(参考：新旧対照表)

◎「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（平成24年11月22日付け保医発1122第3号）の記の2の(2)

改正後	現 行
<p>(2) ソマチュリン皮下注 60mg、同 90mg 及び同 120mg</p> <p>① 本薬剤は、「揭示事項等告示」の第 10 第 1 号に規定する療担規則第 20 条第 2 号ト及び療担基準第 20 条第 3 号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬である「ソマトスタチンアナログ」に該当するが、用法が 4 週毎に注射するものであること等から、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。</p> <p>② 本薬剤の使用上の注意において、「膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120mg 製剤のみである。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。</p> <p>③ <u>本薬剤を「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」に用いる場合は、<u>効能・効果に関連する使用上の注意において、「治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。</u></u></p>	<p>(2) ソマチュリン皮下注 60mg、同 90mg 及び同 120mg</p> <p>① 本薬剤は、「揭示事項等告示」の第 10 第 1 号に規定する療担規則第 20 条第 2 号ト及び療担基準第 20 条第 3 号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬である「ソマトスタチンアナログ」に該当するが、用法が 4 週毎に注射するものであること等から、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。</p> <p>② 本薬剤の使用上の注意において、「膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120mg 製剤のみである。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。</p> <p>(新設)</p>

◎「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項について」（平成 30 年 7 月 2 日付け保医発 0702 第 1 号）の記の 1

改正後	現 行
<p>1 リムパーザ錠 100mg、同錠 150mg</p> <p>① <u>本製剤を、ア「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、イ「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」、ウ「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」又はエ「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」に用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、ア、ウ及びエの場合「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。」、イの場合「承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、BRCA 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。</u></p> <p><u>なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。</u></p> <p>② <u>本製剤を「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法」に用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与するこ</u></p>	<p>1 リムパーザ錠 100mg、同錠 150mg</p> <p><u>本製剤を①「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」又は②「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」に用いる場合は、効能・効果に関連する使用上の注意において、①の場合「承認された体外診断薬等を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。」、②の場合「承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので、BRCA 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。</u></p> <p><u>なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。</u></p>

と。」とされているので、相同組換え修復欠損を有することを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

なお、検査実施年月日は、当該検査を実施した月のみ記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

保医発 1225 第 3 号
令和 2 年 12 月 25 日

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

】 殿

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

ヤヌスキナーゼ阻害剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

ヤヌスキナーゼ阻害剤「オルミエント錠」については、「バリシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）について」（別添：令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- （ 1 ） オルミエント錠 2 mg 及び同錠 4 mg については、最適使用推進ガイドラインに従い、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、国内臨床試験の結果等から本製剤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よう十分留意すること。
- （ 2 ） アトピー性皮膚炎
本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載する

こと。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）
 - ア 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
 - イ 医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

- 2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）
 - ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている。
 - イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

- 3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値
 - ア IGA スコア
 - イ 全身又は頭頸部の EASI スコア
 - ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（％）

薬生薬審発 1225 第 1 号
令和 2 年 12 月 25 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

バリシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン
(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎) について

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

今般、バリシチニブ製剤（販売名：オルミエント錠 2mg 及び同 4mg）について、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

バリシチニブ

(販売名：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg)

～アトピー性皮膚炎～

令和 2 年 12 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	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、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切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。

新規作用機序を有する医薬品は、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されるまでの間、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、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg（一般名：バリシチニブ）

対象となる効能又は効果：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

対象となる用法及び用量：通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

製造販売業者：日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オルミエント錠 2mg 及び同錠 4mg（一般名：バリシチニブ、以下「本剤」）は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。

本剤は、JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であり、JAK-STAT 経路は胸腺間質リンホポエチン、IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31 等のアトピー性皮膚炎（以下、「AD」）の発症機序に関わるサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-S76）ことから、AD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD7 試験)

【試験の概要】

Moderate potency (本邦における分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する) 以上のステロイド外用薬 (以下、「TCS」) で効果不十分な中等症から重症の AD 患者 (目標例数 300 例 [各群 100 例]) を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国、ドイツ等、10 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間 (外用治療薬) 又は 4 週間 (全身治療薬) 前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合には中止することとされ²⁾、耐え難い症状が発現した場合には、投与 2 週時以降に救済治療³⁾が許容された。

投与 16 週後の医師による全般評価スコアが 1 以下かつベースラインから 2 以上減少した被験者の割合 (IGA(0/1)達成率) 及び全身の皮膚症状をスコア化した EASI スコアがベースラインから 75% 以上改善した被験者の割合 (EASI-75 達成率) が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある：TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬 [以下、「TCI」] を追加) を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール (例：IGA スコア 2 以下) できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。

¹⁾ 4 mg 群に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害 ($40 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$) を有する被験者には 2 mg が投与された。

²⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対してトリアムシノロン 0.1%クリーム (又は同程度の効力の TCS、本邦の分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する) を 1 日 1 回使用し、病勢が収束した後にヒドロコルチゾン 2.5%軟膏 (又は同程度の効力の TCS、本邦における分類ではウィーク～ミディアムクラスに相当する) に切り替え 1 日 1 回 7 日間使用後、中止することとされた。再燃した場合は、トリアムシノロン 0.1%クリーム (又は同程度の効力の TCS) 又はヒドロコルチゾン 2.5%軟膏 (又は同程度の効力の TCS) を再開することとされた。これらの TCS で軽快しない場合は、High potency (本邦の分類ではストロング～ベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS による救済治療を検討することとされた。

³⁾ High potency 以上の TCS より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬 (経ロステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬) の投与が可能とされたが、全身治療薬を使用した場合には、以降の試験期間における治療薬の投与は中止された。

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率は表 1 のとおりであり、プラセボ群と 4 mg 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証された。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a)}	9.2[-1.4, 19.5] 0.083	16.0 [4.9, 26.6] 0.005	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{b)}	20.2 [7.7, 31.8] —	24.8 [12.2, 36.3] 0.005	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
 b) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
 c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

有害事象は、2 mg 群 56.0% (61/109 例)、4 mg 群 57.7% (64/111 例)、プラセボ群 38.0% (41/108 例) に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 mg 群 1.8% (2/109 例)、4 mg 群 3.6% (4/111 例)、プラセボ群 3.7% (4/108 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 1 例 (肺塞栓症)、プラセボ群 1 例 (トキソプラズマ性眼感染) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、4 mg 群 4.5% (5/111 例)、プラセボ群 0.9% (1/108 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 21.1% (23/109 例)、4 mg 群 18.0% (20/111 例)、プラセボ群 12.0% (13/108 例) に認められた。

表 2 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)	事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)
上咽頭炎	12 (11.0)	17 (15.3)	13 (12.0)	下痢	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
毛包炎	4 (3.7)	6 (5.4)	0	口腔腫瘍痛	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.8)
口腔ヘルペス	4 (3.7)	4 (3.6)	0	発熱	0	1 (0.9)	3 (2.8)
ざ瘡	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	希発月経 ^{a)}	0	1 (2.8)	0
背部痛	0	4 (3.6)	1 (0.9)	血中 CPK 増加	3 (2.8)	0	0
上気道感染	8 (7.3)	3 (2.7)	2 (1.9)	膣感染 ^{a)}	1 (2.6)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	アレルギー性鼻炎	0	0	3 (2.8)

例数 (%)

- a) 女性被験者数を母数として算出 (2 mg 群 39 例、4 mg 群 36 例、プラセボ群 38 例)

国際共同第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD4 試験)

【試験の概要】

Moderate potency 以上の TCS で効果不十分、かつシクロスポリンで効果不十分又は安全性上の理由等からシクロスポリンが推奨されない中等症から重症の AD 患者（目標例数 500 例 [1 mg 群 100 例、2 mg 群 200 例、4 mg 群 100 例、プラセボ群 100 例]）を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、ブラジル等、14 の国又は地域で実施された。

本試験は 2 期（投与 52 週まで：二重盲検期、投与 52 週～200 週まで：継続投与期 [二重盲検]）から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 1 mg、2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間（外用治療薬）、4 週間（全身治療薬）又は半減期の 5 倍（生物製剤）前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合には中止することとされ²⁾、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療⁴⁾が許容された。継続投与期の用法・用量は、IGA スコア、救済治療の有無等により、本剤 1 mg、2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

投与 16 週時における EASI-75 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある：TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS（必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬 [以下、「TCI」] を追加) を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール（例：IGA スコア 2 以下）できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。
- シクロスポリンによる治療が効果不十分又は不適格である旨の記録がある：シクロスポリンによる治療が不適格とは、シクロスポリン製剤に対する過敏症、薬剤でコントロール不良の高血圧等の医学的状態、シクロスポリンによる許容されない副作用若しくは肝臓や腎臓への障害や重篤な感染症のリスクを有すること又は併用禁止薬が使用されていることと定義された。シクロスポリンで効果不十分とは、2.5～5 mg/kg/day のシクロスポリン投与により 6 週間（又は添付文書で規定されている期間）以内に疾患をコントロールできない、又は 5 mg/kg/day 超のシクロスポリンが必要となることと定義された。また、本邦では以上に加え、被験者又はその家族がシクロスポリンによる治療に同意していない場合も参加可能とされた。

⁴⁾ High potency 以上の TCS 及び光線療法より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬（既存の全身治療薬又は生物製剤）の投与が可能とされたが、光線療法実施中は治療薬の投与を中断し、全身治療薬を使用した場合には治療薬の投与を中止することとされた。

【結果】

(有効性)

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率は表 3 のとおりであり、プラセボ群と 4 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証された。

表 3 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における EASI-75 達成率	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a,b)}	5.4 [-6.2, 16.8] —	10.4 [-0.4, 19.7] 0.078	14.3 [1.9, 26.2] 0.032	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
 b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

投与 16 週時までの有害事象は、1 mg 群 62.4% (58/93 例)、2 mg 群 67.9% (125/184 例)、4 mg 群 75.0% (69/92 例)、プラセボ群 53.8% (50/93 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 1 mg 群 4.3% (4/93 例)、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 6.5% (6/92 例)、プラセボ群 2.2% (2/93 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎、ブドウ球菌感染)、プラセボ群 1 例 (アトピー性皮膚炎/ポーエン病) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 1.1% (1/92 例)、プラセボ群 1.1% (1/93 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 26.9% (25/93 例)、2 mg 群 26.6% (49/184 例)、4 mg 群 27.2% (25/92 例)、プラセボ群 23.7% (22/93 例) に認められた。

表 4 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (投与 16 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)	事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)
上咽頭炎	10 (10.8)	26 (14.1)	24 (26.1)	12 (12.9)	悪心	0	7 (3.8)	2 (2.2)	0
頭痛	8 (8.6)	11 (6.0)	7 (7.6)	6 (6.5)	口腔咽頭痛	5 (5.4)	6 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
インフルエンザ	3 (3.2)	8 (4.3)	6 (6.5)	2 (2.2)	上気道感染	1 (1.1)	6 (3.3)	2 (2.2)	0
下痢	1 (1.1)	6 (3.3)	5 (5.4)	3 (3.2)	疲労	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)
口腔ヘルペス	3 (3.2)	4 (2.2)	5 (5.4)	3 (3.2)	咳嗽	1 (1.1)	6 (3.3)	1 (1.1)	0
上腹部痛	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.4)	2 (2.2)	血中 CPK 増加	3 (3.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
単純ヘルペス	0	4 (2.2)	4 (4.3)	1 (1.1)	喘息	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
末梢性浮腫	0	0	4 (4.3)	0	咽頭炎	0	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
腹痛	1 (1.1)	6 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.2)	毛包炎	6 (6.5)	6 (3.3)	0	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (3.3)	0	せつ	0	2 (1.1)	0	3 (3.2)
背部痛	2 (2.2)	4 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.2)	呼吸困難	3 (3.2)	1 (0.5)	0	0
結膜炎	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	ドライアイ	0	0	0	3 (3.2)
皮膚感染	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	例数 (%)				

BREEZE-AD7 試験、BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績

BREEZE-AD7 試験及び BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績の推移は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	7.3 (8/109)	11.7 (13/111)	7.3 (8/109)	7.5 (7/93)	4.3 (8/185)	7.6 (7/92)	2.2 (2/93)
	4 週	17.4 (19/109)	19.8 (22/111)	5.5 (6/109)	7.5 (7/93)	9.7 (18/185)	16.3 (15/92)	4.3 (4/93)
	8 週	23.9 (26/109)	25.2 (28/111)	7.3 (8/109)	9.7 (9/93)	12.4 (23/185)	19.6 (18/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (※)	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)	12.9 (12/93)	15.1 (28/185)	21.7 (20/92)	9.7 (9/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) ^{a)}	—	15.1 (14/93)	14.1 (26/185)	13.0 (12/92)	14.0 (13/93)
EASI-75 達成率	2 週	19.3 (21/109)	26.1 (29/111)	8.3 (9/109)	16.1 (15/93)	11.4 (21/185)	18.5 (17/92)	3.2 (3/93)
	4 週	26.6 (29/109)	38.7 (43/111)	11.9 (13/109)	17.2 (16/93)	19.5 (36/185)	31.5 (29/92)	6.5 (6/93)
	8 週	33.9 (37/109)	41.4 (46/111)	14.7 (16/109)	21.5 (20/93)	21.6 (40/185)	37.0 (34/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (◆)	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
	32 週	—	45.1 (46/102) ^{a)}	—	25.8 (24/93)	25.4 (47/185)	25.0 (23/92)	18.3 (17/93)
EASI-50 達成率	2 週	47.7 (52/109)	64.9 (72/111)	24.8 (27/109)	34.4 (32/93)	40.5 (75/185)	51.1 (47/92)	22.6 (21/93)
	4 週	66.1 (72/109)	74.8 (83/111)	33.9 (37/109)	43.0 (40/93)	53.0 (98/185)	60.9 (56/92)	26.9 (25/93)
	8 週	63.3 (69/109)	74.8 (83/111)	44.0 (48/109)	46.2 (43/93)	53.5 (99/185)	62.0 (57/92)	32.3 (30/93)
	16 週	64.2 (70/109)	70.3 (78/111)	41.3 (45/109)	45.2 (42/93)	51.4 (95/185)	52.2 (48/92)	35.5 (33/93)
	32 週	—	63.7 (65/102) ^{a)}	—	39.8 (37/93)	43.8 (81/185)	40.2 (37/92)	28.0 (26/93)
EASI-90 達成率	2 週	4.6 (5/109)	6.3 (7/111)	4.6 (5/109)	7.5 (7/93)	3.2 (6/185)	5.4 (5/92)	0 (0/93)
	4 週	10.1 (11/109)	16.2 (18/111)	5.5 (6/109)	4.3 (4/93)	4.3 (8/185)	13.0 (12/92)	1.1 (1/93)
	8 週	15.6 (17/109)	18.0 (20/111)	4.6 (5/109)	6.5 (6/93)	5.4 (10/185)	15.2 (14/92)	3.2 (3/93)
	16 週	16.5 (18/109)	24.3 (27/111)	13.8 (15/109)	8.6 (8/93)	10.3 (19/185)	14.1 (13/92)	6.5 (6/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) ^{a)}	—	14.0 (13/93)	10.8 (20/185)	14.1 (13/92)	10.8 (10/93)
そう痒 NRS \geq 4 点改善達成率	2 週	23.7 (23/97)	33.0 (33/100)	15.4 (16/104)	14.1 (11/78)	13.9 (23/166)	22.4 (17/76)	4.7 (4/85)
	4 週	34.0 (33/97)	52.0 (52/100)	10.6 (11/104)	19.2 (15/78)	24.1 (40/166)	40.8 (31/76)	8.2 (7/85)
	8 週	30.9 (30/97)	47.0 (47/100)	15.4 (16/104)	17.9 (14/78)	23.5 (39/166)	42.1 (32/76)	8.2 (7/85)
	16 週	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)	23.1 (18/78)	22.9 (38/166)	38.2 (29/76)	8.2 (7/85)
	32 週	—	40.7 (37/91) ^{a)}	—	20.5 (16/78)	16.3 (27/166)	22.1 (17/77)	12.9 (11/85)
52 週	—	—	—	23.1 (18/78)	12.0 (20/166)	16.9 (13/77)	12.9 (11/85)	

% (例数)、◆ : BREEZE-AD7 及び AD4 試験の主要評価項目 ※ : BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、— : データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

表6 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI、日本人部分集団)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	0 (0/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	6.3 (1/16)	0 (0/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	13.6 (3/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	8 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週 (※)	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	18.8 (6/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	32 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)
	52 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	0 (0/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-75 達成率	2 週	20.0 (4/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	31.3 (5/16)	12.5 (4/32)	43.8 (7/16)	0 (0/15)
	4 週	25.0 (5/20)	22.7 (5/22)	4.8 (1/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	37.5 (6/16)	0 (0/15)
	8 週	30.0 (6/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	50.0 (8/16)	13.3 (2/15)
	16 週 (◆)	55.0 (11/20)	22.7 (5/22)	19.0 (4/21)	18.8 (3/16)	31.3 (10/32)	43.8 (7/16)	6.7 (1/15)
	32 週	—	35.3 (6/17) ^{a)}	—	25.0 (4/16)	34.4 (11/32)	31.3 (5/16)	20.0 (3/15)
	52 週	—	17.6 (3/17) ^{a)}	—	18.8 (3/16)	12.5 (4/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-50 達成率	2 週	50.0 (10/20)	59.1 (13/22)	28.6 (6/21)	43.8 (7/16)	56.3 (18/32)	50.0 (8/16)	40.0 (6/15)
	4 週	80.0 (16/20)	54.5 (12/22)	38.1 (8/21)	50.0 (8/16)	68.8 (22/32)	50.0 (8/16)	33.3 (5/15)
	8 週	70.0 (14/20)	54.5 (12/22)	42.9 (9/21)	50.0 (8/16)	62.5 (20/32)	56.3 (9/16)	26.7 (4/15)
	16 週	65.0 (13/20)	40.9 (9/22)	33.3 (7/21)	43.8 (7/16)	59.4 (19/32)	43.8 (7/16)	26.7 (4/15)
	32 週	—	58.8 (10/17) ^{a)}	—	37.5 (6/16)	59.4 (19/32)	37.5 (6/16)	26.7 (4/15)
	52 週	—	52.9 (9/17) ^{a)}	—	31.3 (5/16)	37.5 (12/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
EASI-90 達成率	2 週	5.0 (1/20)	4.5 (1/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	9.4 (3/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	8 週	10.0 (2/20)	4.5 (1/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	14.3 (3/21)	12.5 (2/16)	15.6 (5/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	32 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
	52 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	6.3 (1/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)
そう痒 NRS ≥ 4 点 改善達成率	2 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	14.3 (3/21)	20.0 (3/15)	21.4 (6/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	4 週	33.3 (6/18)	40.0 (8/20)	0 (0/21)	20.0 (3/15)	35.7 (10/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	8 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	4.8 (1/21)	20.0 (3/15)	32.1 (9/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	16 週	33.3 (6/18)	15.0 (3/20)	4.8 (1/21)	13.3 (2/15)	25.0 (7/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	32 週	—	13.3 (2/15) ^{a)}	—	13.3 (2/15)	28.6 (8/28)	8.3 (1/12)	14.3 (2/14)
	52 週	—	—	—	20.0 (3/15)	14.3 (4/28)	8.3 (1/12)	7.1 (1/14)

% (例数)、◆ : BREEZE-AD7 及び AD4 試験の主要評価項目 ※ : BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、— : データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

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、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

- アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（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。

<ul style="list-style-type: none">● 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">● 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。
- 適正使用ガイドを参考に、定期的に結核及びB型肝炎ウイルス感染に係る検査、並びに好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、トランスアミナーゼ値、腎機能検査値、脂質検査値等の測定が可能な施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

<施設体制に関する要件>

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に、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直ちに得られ、かつ緊急時に対応可能な体制が整っていること。

<医師による有害事象対応に関する要件>

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

<副作用の診断や対応に関して>

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク）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、各安全性検討事項の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

➤ 重要な特定されたリスク

帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害

➤ 重要な潜在的リスク

横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する患者であることを確認する。

- ① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。
- ② 抗炎症外用薬による治療^{a)}では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する、又は、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する成人アトピー性皮膚炎患者である。

a) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている。

b) 以下のいずれにも該当する状態。

- ・ IGA スコア 3 以上
- ・ EASI スコア 16 以上、又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する（目安として、頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上）
- ・ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上

【投与の継続にあたって】

投与開始から8週間までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、減量及び中止を検討すること。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6か月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 以下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
 - 重篤な感染症（敗血症等）の患者
 - 活動性結核の患者
 - 重度の腎機能障害（ $eGFR < 30$ 、 $eGFR$ 〔推算糸球体ろ過量〕： $\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ ）を有する患者
 - 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 2) 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与を開始する際には、患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
 - 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現又は悪化等が報告されていること
 - 本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること
 - 本剤がアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤ではないこと
- 3) 中等度の腎機能障害（ $30 \leq eGFR < 60$ ）を有する患者には、 2 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
- 4) プロベネシドとの併用時には本剤を 2 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。
- 5) 本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。
- 6) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
- 7) 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 8) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 9) 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意す

ること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

- 10) 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。
- 11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。
- 12) 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。
- 13) 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 14) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- 15) 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 16) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5～10 倍以上に上昇した症例も報告されている。
- 17) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 18) 添付文書に加え、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理解してから使用すること。
- 19) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

保医発 1225 第 4 号
令和 2 年 12 月 25 日

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

〕 殿

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂に
伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤である「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 840mg 及び同点滴静注 1200mg）」については、「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年 4 月 17 日付け保医発 0417 第 4 号。以下「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（別添：令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の（ 2 ）に を加える。

本製剤を化学療法歴のない PD-L1 陽性（TC3 又は IC3）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に単独で投与する場合、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TC3 又は IC3）を確認した検査の実施年月日。

薬生薬審発 1225 第 5 号
令和 2 年 12 月 25 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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

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

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肝細胞癌）の作成及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌）の一部改正について」（令和 2 年 9 月 25 日付け薬生薬審発 0925 第 17 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

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

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

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

	<p>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p>		
10 ページ	<p><u>⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）</u> <u>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</u></p>		(⑤ 追加)

	<p>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)。</p> <p>*1: <u>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。</u></p> <p>*2: <u>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。</u></p> <p>(図 略)</p> <p><u>図6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower110 試験) (TC3/IC3-WT 集団)</u></p>		
19 ページ	<p><u>⑤国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower110 試験)</u></p> <p><u>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 9 のとおりであった。</u></p>		(⑤ 追加)

	<p>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 (IMpower110 試験) (安全性解析対象集団)</p> <p>(表 略)</p> <p>なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例 (3.8%)、肝機能障害 26 例 (9.1%)、大腸炎・重度の下痢 3 例 (1.0%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、甲状腺機能障害 32 例 (11.2%)、下垂体機能障害 2 例 (0.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 7 例 (2.4%)、infusion reaction 7 例 (2.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.7%)、重度の皮膚障害 4 例 (1.4%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、血球貪食症候群 1 例 (0.3%)、好中球減少・発熱性好中球減少症 2 例 (0.7%) 及び感染症 7 例 (2.4%) が認められた。また、膵炎、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>		
22 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除 	19 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除

	<p>不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者 (<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ <i>EGFR</i> チロシンキナーゼ阻害剤又は <i>ALK</i> チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC3 (TC\geq50%) 又は IC3 (IC\geq10%)) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (ただし、<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者は除く) 患者</u> <p><u>なお、PD-L1 発現状況は、アテゾリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (ベンタナ OptiView PD-L1 (SP142)) を用いて測定すること。</u></p>		<p>不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者 (<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ <i>EGFR</i> チロシンキナーゼ阻害剤又は <i>ALK</i> チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者)</p>
22 ページ	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 • 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 • <u>化学療法歴のない、TC<50%かつ IC<10%の患者に対する本剤の単独投与</u> • 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対す 	19 ページ	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 • 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 • 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

	<p>る他の抗悪性腫瘍剤との併用投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 		<ul style="list-style-type: none"> 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
22 ページ	<p>④ <u>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。</u></p>		<p>(④ 追加)</p>
23 ページ	<p>⑤ (略)</p>	19 ページ	<p>④ (略)</p>
26 ページ	<p>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。</p>	22 ページ	<p>⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験、IMpower132 試験及び IMpower130 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>

参考

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）

～非小細胞肺癌～

平成30年4月（令和2年12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	P20
5. 投与対象となる患者	P22
6. 投与に際して留意すべき事項	P25

1. はじめに

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

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

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

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

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

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

製造販売業者：中外製薬株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

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

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

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

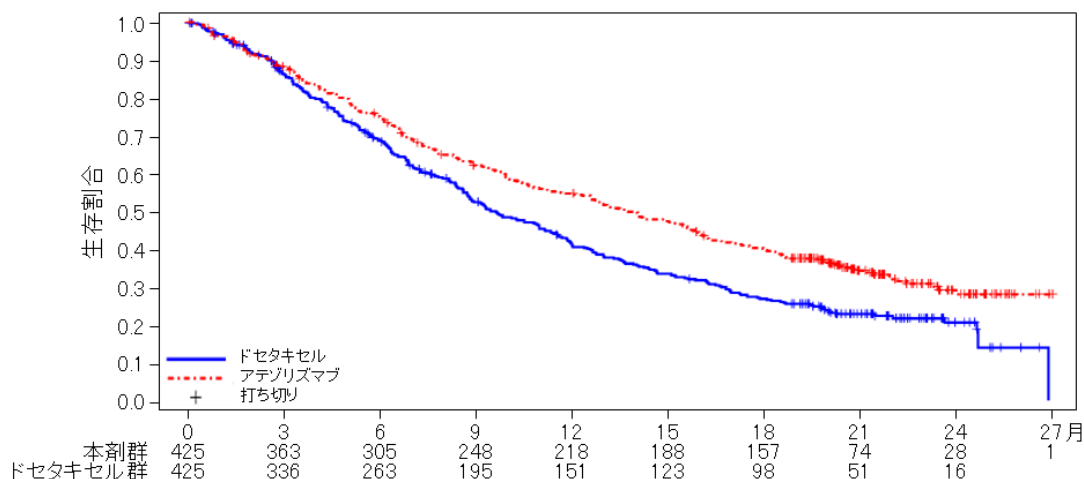


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

②国際共同第 III 相試験 (IMpower150 試験)

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

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

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

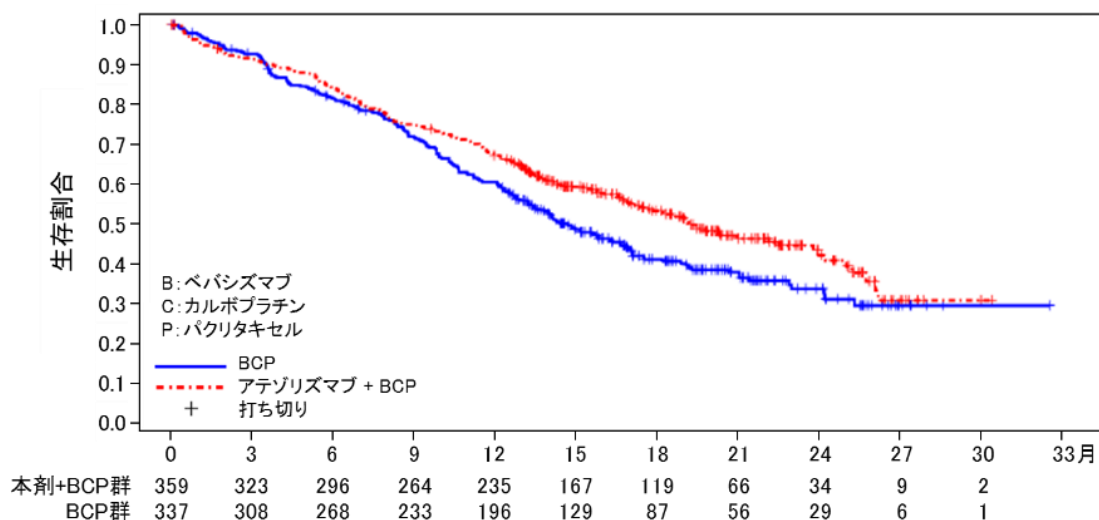


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

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

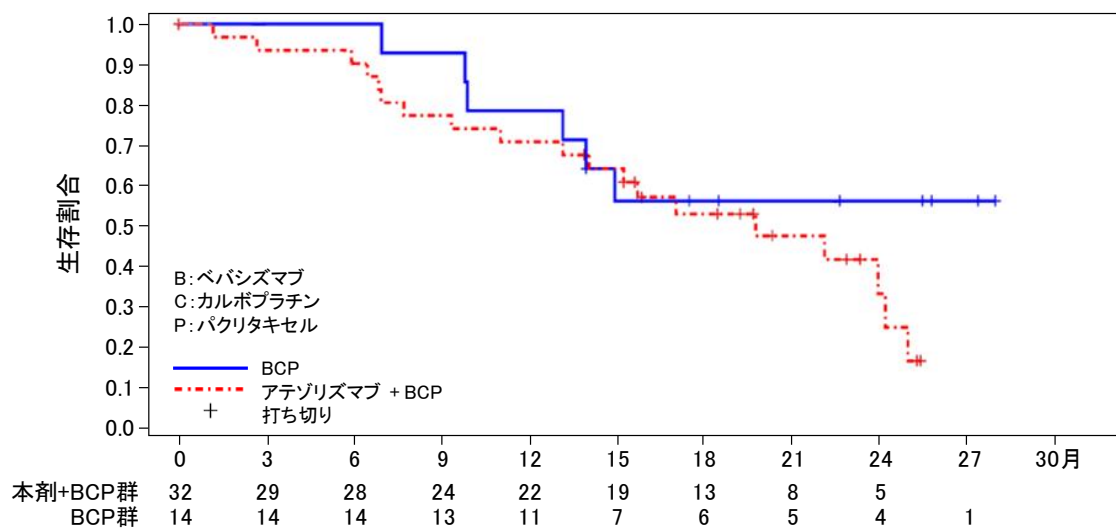


図 3 日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

③国際共同第 III 相試験 (IMpower132 試験)

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

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

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

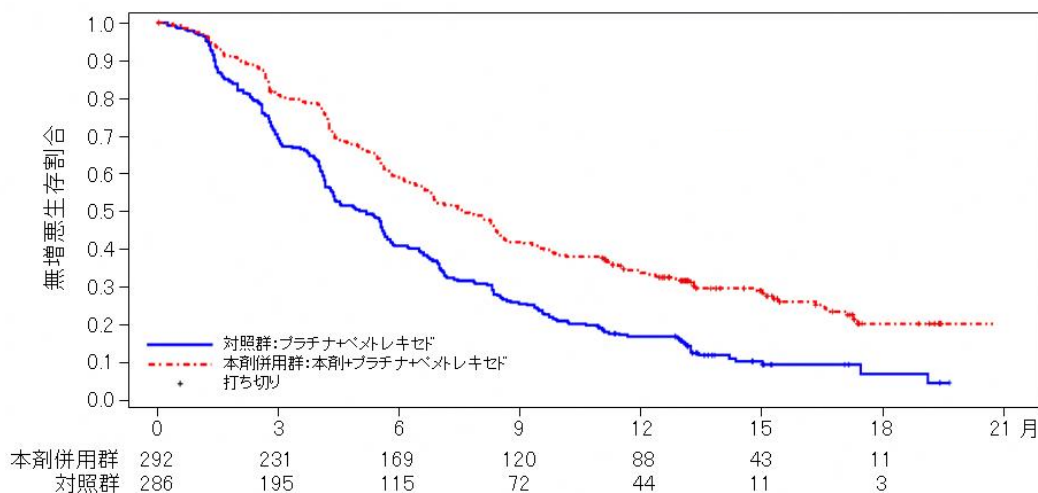


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower132 試験) (ITT 集団)

④海外第 III 相試験 (IMpower130 試験)

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

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

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

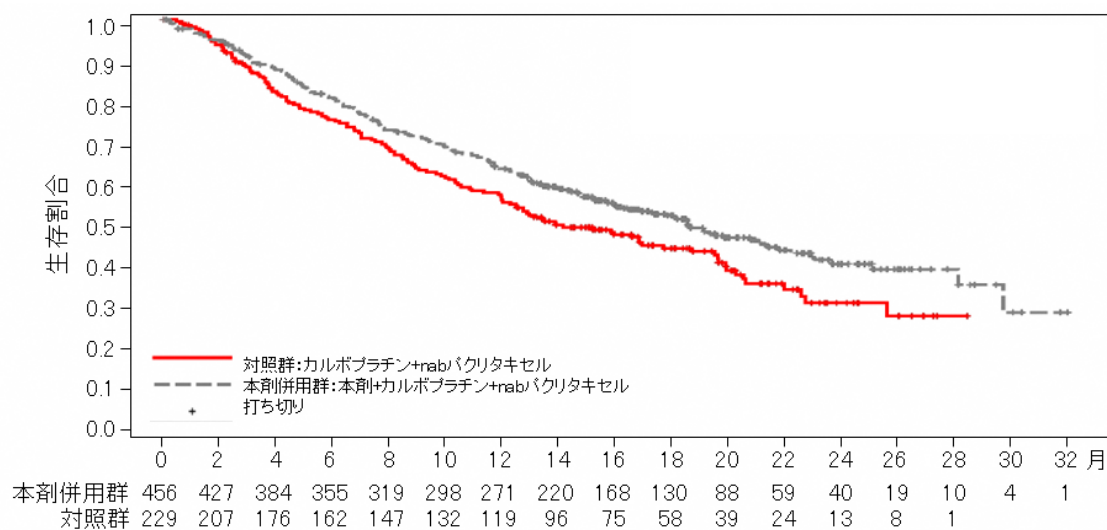


図 5 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower130 試験) (ITT-WT 集団)

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

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

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

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

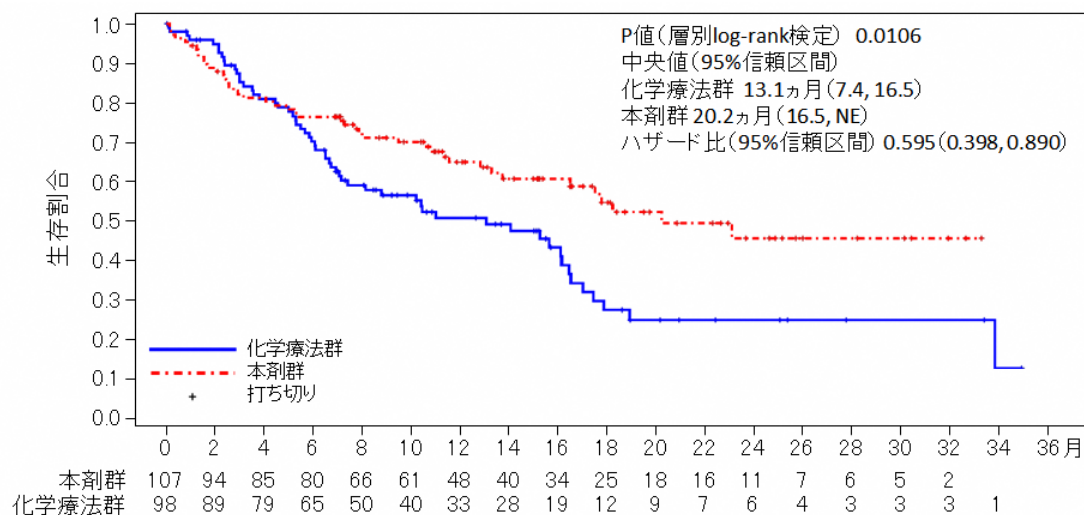


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower110 試験）（TC3/IC3-WT 集団）

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

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

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

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

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

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

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

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

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 7～8 のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも 1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

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

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

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

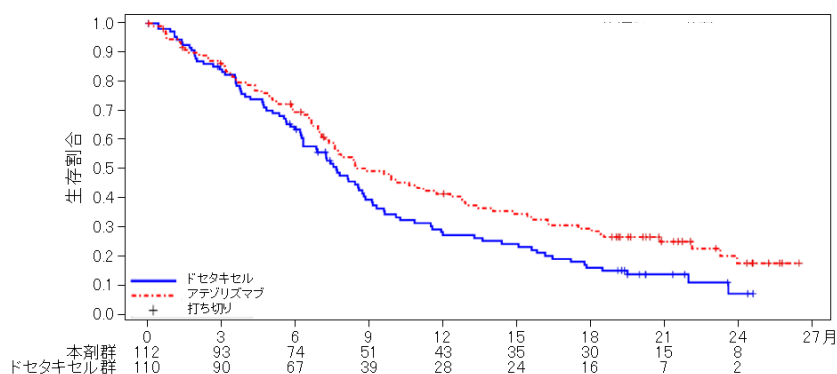


図 7 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)

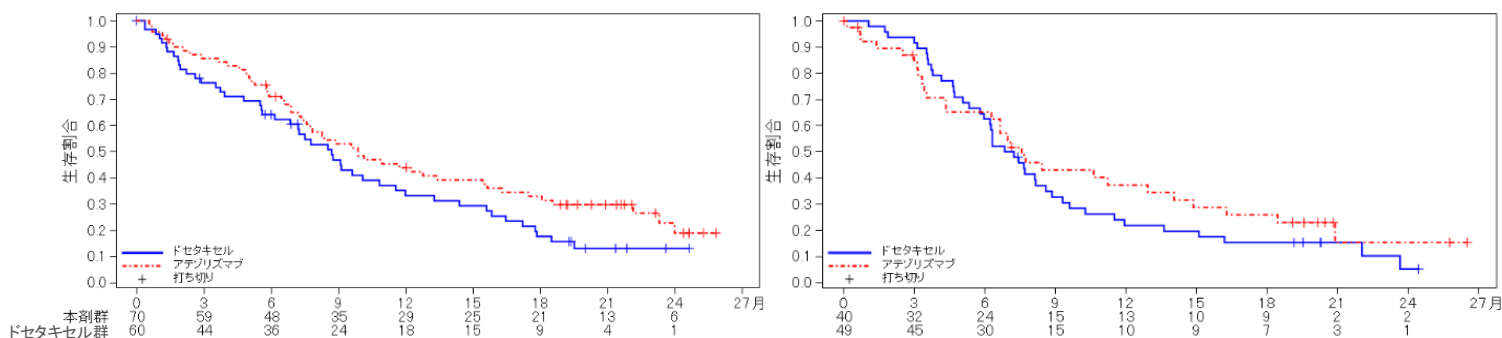


図8 扁平上皮癌患者集団におけるPD-L1発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（OAK試験）
 （左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）

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

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

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

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

*：非層別 Cox 回帰

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

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

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

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

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

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

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

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

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

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

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認められ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

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

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 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 7 のとおりであった。

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

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

④海外第Ⅲ相試験 (IMpower130 試験)

有害事象は本剤併用群の 471/473 例 (99.6%)、対照群の 230/232 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群の 455/473 例 (96.2%)、対照群の 215/232 例 (92.7%) に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 発現率が5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象
 (IMpower130 試験) (安全性解析対象集団)

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

⑤国際共同第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）

有害事象は本剤群の 258/286 例（90.2%）、化学療法群の 249/263 例（94.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群の 173/286 例（60.5%）、化学療法群の 224/263 例（85.2%）に認められた。発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 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
 (IMpower110 試験) (安全性解析対象集団)

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (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、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

<ul style="list-style-type: none">・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

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

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

- 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の単剤投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のない、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、TC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

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

文献等)

- Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): Abstr 12960

【安全性に関する事項】

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

- ECOG Performance Status 3-4^(注2) の患者

^(注2) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

- ⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験、IMpower132 試験、IMpower130 試験及び IMpower110 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

(参考：新旧対照表)

◎「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」(平成 30 年 4 月 17 日付け保医発 0417 第 4 号)の記の(2)

改正後	現 行
<p>(2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 ①～③ (略) ④ <u>本製剤を化学療法歴のないPD-L1陽性(TC3又はIC3)の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に単独で投与する場合、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TC3又はIC3)を確認した検査の実施年月日。</u></p>	<p>(2) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。 ①～③ (略) (新設)</p>