



31 福保健薬第2285号
令和元年9月3日

一般社団法人東京都病院薬剤師会
会長 林 昌洋 様

東京都福祉保健局健康安全部長

高橋 博則



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

日頃から、東京都の福祉保健行政に御協力いただきありがとうございます。

今般、標記の件について、令和元年8月22日付薬生薬審発0822第1号により、
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長から別添のとおり通知がありました。
つきましては、本件について、貴会会員へ周知いただきますようお願いいたします。
なお、都内各病院管理者に対し、別途通知済みであることを申し添えます。

<問合せ先>

東京都福祉保健局健康安全部

薬務課監視計画担当

電話番号：03-5320-4519

薬生薬審発 0822 第 1 号
令和元年 8 月 22 日

各
都道府県
保健所設置市
特別区
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公印省略）

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

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。

今般、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）について、小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、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。

また、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（非小細胞肺癌）の一部改正について」（平成 30 年 12 月 21 日付け薬生薬審発 1221 第 9 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）製剤の添付文書の使用上の注意が改められたこと等に伴い、当該留意事項を、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
4ページ	<p>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（以下、「IgG1」という。）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。</p> <p>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; 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。</p>	4ページ	<p>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」）は、米国の Genentech, Inc. により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。</p> <p>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」）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。</p>

5 ページ	<p>① 国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例 (本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例) を対象に、本剤とドセタキセル (DOC) の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1, 200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注した。</p> <p>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)。</p> <p>*: 上皮増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) 遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 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。</p>
5 ページ	<p>① 国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例 (本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例) を対象に、本剤とドセタキセル (DOC) の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1, 200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注した。</p> <p>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」) 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)。</p> <p>*: 上皮増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) 遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 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。</p>

8ページ	<p>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及び安全性の結果は以下のとおりであった。</p>	8ページ	<p>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」) 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。</p>
14ページ	<p>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) (令和元年7月1日時点：436施設) (2) 特定機能病院 (平成31年4月1日時点：86施設) (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 (平成29年7月1日時点：2531施設)</p>	14ページ	<p>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) (平成30年4月1日時点：437施設) (2) 特定機能病院 (平成29年6月1日時点：85施設) (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 (平成28年7月1日時点：2540施設)</p>

15 ページ	<p>(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 (平成 29 年 7 月 1 日時点 : 1287 施設)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害)、下垂体機能障害)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む)、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、化学療法併用時の血液毒性 (好中球減少、発熱性好中球減少症) 等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	15 ページ	<p>(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 (平成 28 年 7 月 1 日時点 : 1290 施設)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害)、下垂体機能障害)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む)、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症 (カラムズプラチン、パタリタキセル、ペバシズマブ (遺伝子組換え) との併用投与時) 等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
18 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①~③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	18 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (①~③ 略)</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • <u>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。</u> • <u>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。</u> <p>(略)</p>		<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 甲状腺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甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。 <p>(略)</p>
--	--	--	---