

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

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

	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		
5 ページ	【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) (略) 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)。 *: <u>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。</u> (図 略) 図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験) (全患者集団)	4 ページ	【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) (略) 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)。 *: <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性又は <i>ALK</i> 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 略) 図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (全患者集団)
6 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (IMpower150 試験)		(②の追加)

	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 1,200mg 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、<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性又は <i>ALK</i> 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、本薬併用群（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。		
--	---	--	--

7 ページ	<u>*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。</u> <u>*2 : カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）は 15mg/kg を 3 週間間隔で投与した。</u> <u>（図 略）</u> <u>図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）</u> <u>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）。</u> <u>（図 略）</u> <u>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）</u>		
8 ページ	<u>（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）</u> <u>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</u>	5 ページ	<u>—(参考情報)—</u> 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（OAK 試験）に組み入れられ

9 ページ	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。 （略） 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 <u>4</u>～<u>5</u> 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） （表 略） （図 略） 図 <u>4</u> 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）	6 ページ 7 ページ	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。 （略） 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 2～3 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） （表 略） （図 略） 図 2 扁平上皮癌患者集団における OS の
--------------	--	---------------------------	---

10 ページ	(図 略) 図 5 扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験) (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)		Kaplan-Meier 曲線 (図 略) 図 3 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 (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)
10 ページ	<u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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)</u> <u>(表 略)</u>		(②の追加)
11 ページ	【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) (略)	8 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (OAK 試験) (略)

	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) (表 略) 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、<u>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。</u>		表 3 発現率が 5 %以上の因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (表 略) なお、本剤群で間質性肺疾患は 14 例 (2.3%)、肝機能障害は 67 例 (11.0%)、大腸炎・重度の下痢は 2 例 (0.3%)、脾炎は 1 例 (0.2%)、1 型糖尿病は 1 例 (0.2%)、甲状腺機能障害は 34 例 (5.6%)、副腎機能障害は 3 例 (0.5%)、下垂体機能障害は 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) は 39 例 (6.4%)、脳炎・髄膜炎は 5 例 (0.8%)、infusion reaction は 12 例 (2.0%)、筋炎・横紋筋融解症は 2 例 (0.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 12 例 (2.0%)、重度の皮膚障害は 3 例 (0.5%) 及び溶血性貧血は 1 例 (0.2%) で認められた。また、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。
11 ページ	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、試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		(②の追加)

12 ページ	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。 <u>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)</u> <u>(表 略)</u> 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		
---------------	--	--	--

13 ページ	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）（表 略）		
14 ページ	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	9 ページ	4. 施設について 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、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

	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。 (略)		す施設において使用するべきである。 (略)
15 ページ	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、<u>免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症（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）との併用投与時）</u>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。	10 ページ	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、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病等）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。
16 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① <u>本剤の単剤投与は下記の患者において有効性</u>	11 ページ	5. 投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 (略)

	<u>が示されている。</u> ・ 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（<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） ② <u>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。</u> ・ <u>カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（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、<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> ③ <u>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。</u> ・ <u>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</u>	12 ページ	【有効性に関する事項】 ① 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（<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）において本剤の有効性が検証されている。 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。 ・ 化学療法未治療の患者。 ・ 術後補助化学療法。 ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。 ③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、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
--	--	---------------	--

	• <u>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> • <u>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</u> • <u>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</u> ④ 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。		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、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。 (略)
--	--	--	--

17 ページ	(略) 【安全性に関する事項】 (略)		
19 ページ	⑤ <u>OAK 試験では投与開始から 36 週まで、</u> <u>Impower150 試験では投与開始から 48 週までは</u> 6 週間間隔、それ以降は <u>いずれの試験も 9 週</u> 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。	14 ページ	⑤ 本剤の臨床試験において、 投与開始から 36 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。