

薬生薬審発 1223 第 1 号
令和 4 年 12 月 23 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)

デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（肝細胞癌及び胆道癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非
小細胞肺癌及び小細胞肺癌）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
成することとしています。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：イミフィンジ点滴静注
120mg 及び同点滴静注 500mg）について、肝細胞癌及び胆道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、その使用にあたっては、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、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：イミフィンジ点滴静注
120mg 及び同点滴静注 500mg）を非小細胞肺癌及び小細胞肺癌に対して使用する
際の留意事項については、「デュルバルマブ（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）の作成及びデュルバルマブ（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」（令和 2 年
8 月 21 日付け薬生薬審発 0821 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）により示してきたところです。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌に対する

効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更が承認されたこと、添付文書の使用上の注意を改めるよう「使用上の注意」の改訂について（令和4年7月20日付け薬生安発0720第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）により指示されたこと等に伴い、当該ガイドラインを、それぞれ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 <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u></p> <p>対象となる用法及び用量： <u>〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治 的放射線療法後の維持療法〉</u> 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）と して、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間 以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ 月間までとする。 <u>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</u> <u>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</u></p>	2 ページ	<p>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</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）と して、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間 以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ 月間までとする。</p>

	60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。		
3 ページ	<p>(参考)</p> <p>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</p> <p>効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>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。</p> <p>臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P5～) 参照</p>		(追加)
5 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <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及び切除不能な進行・ 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。</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <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の承認時に評価を行った 主な臨床試験の成績を示す。</p>

	<p>【有効性】</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）</p>		<p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）</p>
8 ページ	<p>② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>*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</p>		<p>（追加）</p>

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

	<p>者は、ペメトレキセド (500 mg/m²) 維持療法 (本剤併用群では 4 週間間隔投与、対照群では 3 週間又は 4 週間間隔投与) に移行した。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線</p>		
9 ページ	<p>【安全性】</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験) (略)</p> <p>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) (表 略)</p>	7 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験) (略)</p> <p>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) (表 略)</p>
9 ページ	<p>② 国際共同第Ⅲ相試験 (POSEIDON 試験)</p> <p>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。</p>		(追加)

	<p>表2 <u>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)</u> <u>(表 略)</u></p> <p>なお、本剤併用群において、本剤又はトレメリム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%)、膵炎 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。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。</p>		
12 ページ	外来腫瘍化学療法診療料 ₁ 又は外来腫瘍化学療法診療料 ₂	8 ページ	外来化学療法加算-1 又は外来化学療法加算-2

13 ページ	<p>副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）に加え、<u>肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</u>、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、<u>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）</u>、<u>化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	9 ページ	<p>副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）に加え、肝機能障害、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>
14 ページ	<p>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<u>単独投与の有効性</u>が検証されている。 ・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（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者 ② 下記の患者において本剤、トレメリムマブ及び白</p>	10 ページ	<p>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有効性が検証されている。 ・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（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者 ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使</p>

<p><u>金製剤を含む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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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</u> <p>③ 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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</u> ・ <u>白金製剤を含む根治的化学放射線療法の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</u> ・ <u>非小細胞肺癌患者に対する術後補助療法としての本剤の投与</u> ・ <u>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> <p>④ 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。</p>	<p>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"> ・ 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない患者 ・ 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められた患者 ・ 術後補助化学療法 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 <p>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（P6参照）、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、本剤の与の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>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</p>
---	---

	<p>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)、<u>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</u>、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、本剤の与の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>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。</p>		<p>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。</p>
16 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>② <u>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</u>、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</p>	11 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>② 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。</p>

<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者 <p><u>④ 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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p>③ 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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（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（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
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> 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 		
17 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>③ <u>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。</u></p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>③ 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。</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝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。

	<p>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。</p> <p>・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。</p> <p>⑤ 本剤の臨床試験において、<u>PACIFIC 試験</u>では投与開始から12カ月間は8週毎に、<u>POSEIDON 試験</u>では投与開始から12週間は6週毎、その後は8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、<u>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</u>は12カ月までとすること。</p>		<p>・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。</p> <p>⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から12カ月間は8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、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p>
--	---	--	--

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)
7ページ	<u>外来腫瘍化学療法診療料1</u> 又は <u>外来腫瘍化学療法診療料2</u>	7ページ	外来化学療法加算-1 又は 外来化学療法加算-2
8ページ	副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む））に加	8ページ	副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む））に加

	<p>え、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、<u>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、膵炎等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>え、肝機能障害、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>
10 ページ	<p>・AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、<u>肝炎、硬化性胆管炎</u>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。</p>	10 ページ	<p>・AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝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肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p>

別添 1

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）

（販売名：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg）

～肝細胞癌～

令和 4 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	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：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg
(一般名：デュルバルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

対象となる用法及び用量：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。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：切除不能な肝細胞癌

用法及び用量：デュルバルマブ (遺伝子組換え) 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、300 mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4 mg/kg (体重) とする。

2. 本剤の特徴、作用機序

イミフィンジ点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 500 mg（一般名：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 (HIMALAYA 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} (ECOG Performance Status 0 又は 1) 1,171 例 (本剤+トレメリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「トレメリムマブ」)^{*2} [本剤併用群 393 例]、本剤単独投与^{*3} [本剤単独群 389 例]、ソラフェニブ [対照群 389 例]) (日本人 108 例 [本剤併用群 34 例、本剤単独群 45 例、対照群 29 例] を含む) を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) (中央値 [95%信頼区間]) (836 件のイベント) は、本剤併用群で 16.4 [14.2~19.6] カ月、本剤単独群で 16.6 [14.1~19.1] カ月、対照群で 13.8 [12.3~16.1] 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] : 0.78 [0.66~0.92]、 $p=0.0035$ [層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0398])。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである 1.08 を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された (ハザード比 [95.67% 信頼区間] : 0.86 [0.73~1.02]) (2021 年 8 月 27 日データカットオフ)。

*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 1,500 mg 及びトレメリムマブ 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて、本剤 1,500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与。

*3 : 本剤 1,500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与した。

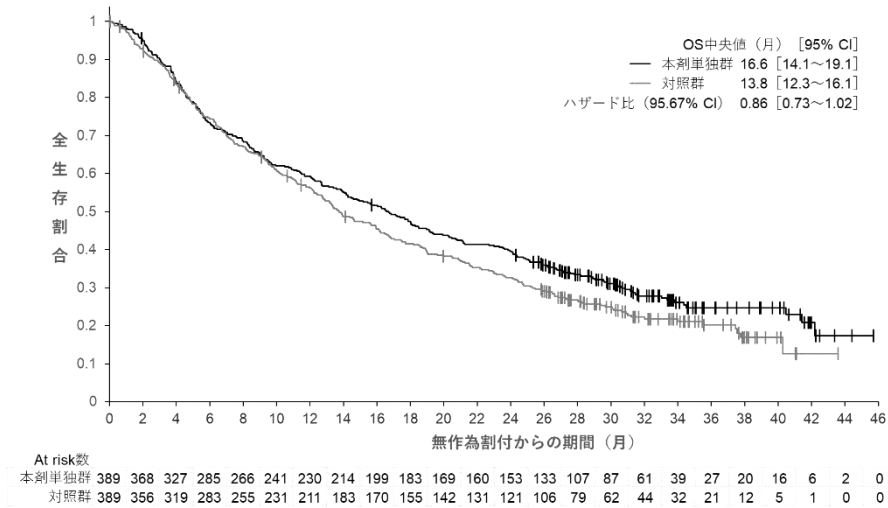
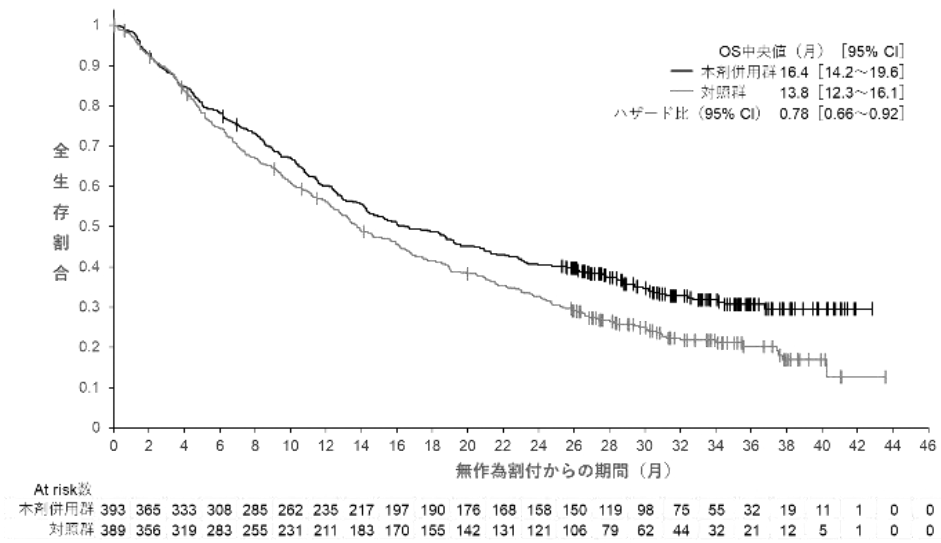


図1 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

国際共同第 III 相試験 (HIMALAYA 試験)

有害事象は本剤併用群 378/388 例 (97.4%)、本剤単独群 345/388 例 (88.9%) 及び対照群 357/374 例 (95.5%) 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 294/388 例 (75.8%)、202/388 例 (52.1%) 及び 317/374 例 (84.8%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 9/388 例 (2.3%)、0 例及び 3/374 例 (0.8%) 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) (HIMALAYA試験)

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)								
	本剤併用群 (388 例)			本剤単独群 (388 例)			対照群 (374 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	294 (75.8)	95 (24.5)	9 (2.3)	202 (52.1)	50 (12.9)	0	317 (84.8)	138 (36.9)	3 (0.8)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	31 (8.0)	1 (0.3)	0	8 (2.1)	0	0	2 (0.5)	0	0
甲状腺機能低下症	42 (10.8)	0	0	15 (3.9)	0	0	8 (2.1)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	21 (5.4)	1 (0.3)	0	10 (2.6)	1 (0.3)	0	45 (12.0)	2 (0.5)	0
胃腸障害									
下痢	64 (16.5)	13 (3.4)	0	23 (5.9)	5 (1.3)	0	145 (38.8)	15 (4.0)	0
悪心	20 (5.2)	0	0	13 (3.4)	0	0	36 (9.6)	0	0
嘔吐	10 (2.6)	2 (0.5)	0	7 (1.8)	0	0	19 (5.1)	1 (0.3)	0
腹痛	4 (1.0)	0	0	4 (1.0)	0	0	21 (5.6)	3 (0.8)	0
口内炎	4 (1.0)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	66 (17.0)	0	0	28 (7.2)	0	0	21 (5.6)	1 (0.3)	0
発疹	76 (19.6)	6 (1.5)	0	29 (7.5)	1 (0.3)	0	47 (12.6)	4 (1.1)	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	0	0	48 (12.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.5)	0	0	0	0	0	164 (43.9)	33 (8.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	30 (7.7)	6 (1.5)	0	25 (6.4)	0	0	55 (14.7)	5 (1.3)	0
無力症	11 (2.8)	2 (0.5)	0	14 (3.6)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	9 (2.4)	0
血管障害									
高血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	56 (15.0)	20 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
発声障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	19 (5.1)	0	0

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)								
	本剤併用群 (388 例)			本剤単独群 (388 例)			対照群 (374 例)		
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.6)	4 (1.0)	0	22 (5.7)	5 (1.3)	0	8 (2.1)	3 (0.8)	0
アミラーゼ増加	21 (5.4)	10 (2.6)	0	7 (1.8)	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	9 (2.3)	0	25 (6.4)	9 (2.3)	0	10 (2.7)	6 (1.6)	0
リパーゼ増加	25 (6.4)	17 (4.4)	0	12 (3.1)	8 (2.1)	0	10 (2.7)	8 (2.1)	0
体重減少	7 (1.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	2 (0.5)	0

なお、本剤併用群において、間質性肺疾患 8 例 (2.1%)、大腸炎 8 例 (2.1%)、重度の下痢 13 例 (3.4%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 57 例 (14.7%)、甲状腺機能低下症 43 例 (11.1%)、甲状腺機能亢進症 39 例 (10.1%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 3 例 (0.8%)、筋炎・横紋筋融解症 4 例 (1.0%)、infusion reaction 8 例 (2.1%)、心筋炎 2 例 (0.5%)、重症筋無力症 2 例 (0.5%)、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) 5 例 (1.3%)、膵炎 4 例 (1.0%) が認められた。1 型糖尿病、発熱性好中球減少症、脳炎、消化管穿孔、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。

また、本剤単独群において、間質性肺疾患 6 例 (1.5%)、大腸炎 2 例 (0.5%)、重度の下痢 5 例 (1.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 54 例 (13.9%)、甲状腺機能低下症 15 例 (3.9%)、甲状腺機能亢進症 12 例 (3.1%)、副腎機能障害 4 例 (1.0%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 5 例 (1.3%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、重症筋無力症 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%)、膵炎 1 例 (0.3%) が認められた。腎障害 (間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、下垂体機能障害、発熱性好中球減少症、脳炎、消化管穿孔、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。

本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

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又は外来腫瘍化学療法診療料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 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、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とトレメリムマブとの併用投与及び本剤単独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しておらず、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
- ③ 本剤の投与にあたっては、本剤とトレメリムマブとの併用投与についてはソラフェニブに対する優越性が検証されている一方で、本剤単独投与についてはソラフェニブに対する非劣性のみが示されていること等、HIMALAYA 試験の成績を十分に理解した上で、患者の状態も考慮し、用法・用量を選択する必要がある。

【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	まった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、軽作業や坐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 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。

と。

- ④ HIMALAYA 試験において、投与開始から 48 週間は 8 週毎、それ以降は 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。

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）

（販売名：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg）

～胆道癌～

令和 4 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	P4
3. 臨床成績	P5
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及び一般社団法人日本肝胆膵外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg
(一般名：デュルバルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：治癒切除不能な胆道癌

対象となる用法及び用量：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、3 週間間隔で、1 回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 1,500 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。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

(参考)

ゲムシタビン塩酸塩の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：胆道癌

用法及び用量：通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、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。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：胆道癌

用法及び用量：胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

I法：シスプラチンとして 25 mg/m^2 （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

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

イミフィンジ点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 500 mg（一般名：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

治癒切除不能な胆道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（TOPAZ-1 試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者*1（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）685 例（本剤とゲムシタビン塩酸塩＋シスプラチン [本剤併用群 341 例]、プラセボとゲムシタビン塩酸塩＋シスプラチン [対照群 344 例]）（日本人 78 例 [本剤併用群 37 例、対照群 41 例] を含む）を対象に、本剤、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した*2。

中間解析の結果、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]）（424 件のイベント）は、本剤併用群で 12.8 [11.1～14.0] カ月、対照群で 11.5 [10.1～12.5] 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]：0.80 [0.66～0.97]、 $p=0.021$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.03]、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）。

*1：治癒切除が行われた場合は、6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後 6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

*2：3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,500 mg 又はプラセボを第 1 日目に、ゲムシタビン塩酸塩 1,000 mg/m² とシスプラチン 25 mg/m² を第 1、8 日目に最大 8 サイクル投与後、本剤 1,500 mg 又はプラセボを単独で 4 週間間隔で投与した。

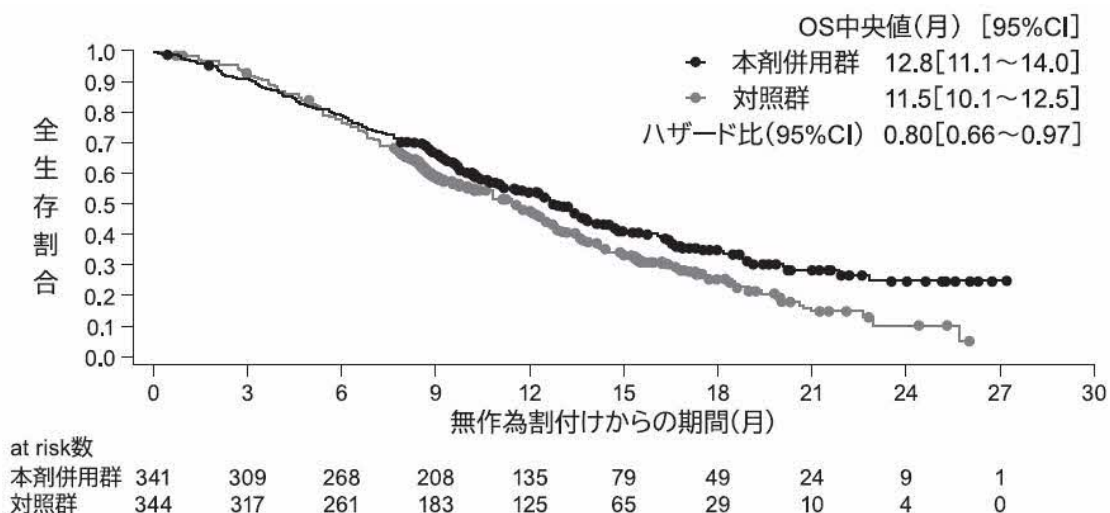


図1 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）

有害事象は本剤併用群336/338例（99.4%）及び対照群338/342例（98.8%）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315/338例（93.2%）及び310/342例（90.6%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ2/338例（0.6%）及び1/342例（0.3%）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）（TOPAZ-1試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 24.0)	例数 (%)					
	本剤併用群 (338 例)			対照群 (342 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	315 (93.2)	211 (62.4)	2 (0.6)	310 (90.6)	221 (64.6)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	134 (39.6)	64 (18.9)	0	123 (36.0)	64 (18.7)	0
好中球減少症	99 (29.3)	65 (19.2)	0	98 (28.7)	69 (20.2)	0
血小板減少症	35 (10.4)	12 (3.6)	0	40 (11.7)	18 (5.3)	0
白血球減少症	19 (5.6)	7 (2.1)	0	15 (4.4)	2 (0.6)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	22 (6.5)	0	0	8 (2.3)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	43 (12.7)	2 (0.6)	0	55 (16.1)	2 (0.6)	0
低マグネシウム血症	24 (7.1)	5 (1.5)	0	15 (4.4)	1 (0.3)	0
神経系障害						
味覚不全	20 (5.9)	0	0	16 (4.7)	0	0
胃腸障害						
悪心	118 (34.9)	3 (0.9)	0	103 (30.1)	3 (0.9)	0
嘔吐	37 (10.9)	3 (0.9)	0	44 (12.9)	5 (1.5)	0
便秘	34 (10.1)	0	0	33 (9.6)	0	0
下痢	29 (8.6)	1 (0.3)	0	25 (7.3)	2 (0.6)	0
口内炎	17 (5.0)	0	0	15 (4.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	24 (7.1)	0	0	23 (6.7)	0	0
脱毛症	24 (7.1)	1 (0.3)	0	14 (4.1)	0	0
そう痒症	23 (6.8)	0	0	16 (4.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	74 (21.9)	9 (2.7)	0	74 (21.6)	8 (2.3)	0
無力症	37 (10.9)	4 (1.2)	0	37 (10.8)	7 (2.0)	0
発熱	22 (6.5)	1 (0.3)	0	16 (4.7)	1 (0.3)	0
臨床検査						
好中球数減少	89 (26.3)	70 (20.7)	0	104 (30.4)	87 (25.4)	0
血小板数減少	64 (18.9)	27 (8.0)	0	71 (20.8)	26 (7.6)	0
白血球数減少	34 (10.1)	14 (4.1)	0	45 (13.2)	20 (5.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (5.0)	4 (1.2)	0	18 (5.3)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	8 (2.4)	0	0	26 (7.6)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群において、間質性肺疾患 4 例（1.2%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 21 例（6.2%）、甲状腺機能低下症 23 例（6.8%）、甲状腺

機能亢進症 7 例 (2.1%)、副腎機能障害 4 例 (1.2%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 3 例 (0.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、膝炎 2 例 (0.6%) が認められた。また、大腸炎、腎障害 (間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、脳炎、重度の皮膚障害、発熱性好中球減少症、消化管穿孔、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。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

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 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 胆道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、胆道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 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者において、本剤、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチン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
 - 術後補助療法

【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（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
 - WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者

^(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 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 TOPAZ-1試験において、投与開始から24週間は6週毎、それ以降は8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。