医薬薬審発 0824 第３号
令 和 ８ 年 ８ 月 24 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（膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、胆道癌、子宮体癌及び胃癌）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ことを目的に「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。

デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤を膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、胆道癌、子宮体癌及び胃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（胃癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、胆道癌、子宮体癌及び膀胱癌）の一部改正について」（令和８年６月 19 日付け医薬薬審発 0619 第２号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により、「最適使用推進ガイドライン」として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、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する効能又は効果並びに用法及び用量の追加に係る承認事項一部変更が承認されたこと、電子化された添付文書の改訂等に伴い、最適使用推進ガイドラインを、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。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人　日本医師会
日本医学会
一般社団法人　日本癌治療学会
公益社団法人　日本臨床腫瘍学会
一般社団法人　日本臨床内科医会
一般社団法人　日本泌尿器科学会
特定非営利活動法人　日本肺癌学会
一般社団法人　日本呼吸器学会
一般社団法人　日本肝臓学会
一般社団法人　日本肝胆膵外科学会
公益社団法人　日本婦人科腫瘍学会
一般社団法人　日本胃癌学会
特定非営利活動法人　日本食道学会
一般社団法人　日本内科学会
公益社団法人　日本薬剤師会
一般社団法人　日本病院薬剤師会
一般社団法人　日本臨床腫瘍薬学会
アストラゼネカ株式会社
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別紙

膀胱癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：膀胱癌における術前・術後補助療法 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌 対象となる用法及び用量： 〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500 mgを3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500 mgを4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。 〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 カルメット・ゲラン菌（BCG）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4週間間隔で13回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。	1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：膀胱癌における術前・術後補助療法 対象となる用法及び用量：術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500 mgを3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500 mgを4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

製　造　販　売　業　者　：アストラゼネカ株式会社	製　造　販　売　業　者　：アストラゼネカ株式会社
3.　臨床成績 膀胱癌における術前・術後補助療法及び高リスク筋層非浸潤性膀胱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（NIAGARA 試験） （略） ②　国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC 試験） 筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）に対する全身療法歴又は BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者[*8]（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）679 例を対象に、本剤[*9]を BCG[*10]と併用した場合（本剤併用群 339 例［日本人 58 例含む］）と BCG[*10]を単独投与した場合（対照群 340 例［日本人 58 例を含む］）の有効性及び安全性を検討した。 主要評価項目である治験担当医師判定による無病生存期間（以下、DFS）（中央値［95%信頼区間］）（165 件のイベント）は、本剤併用群で NE[*5]［NE～NE］、対照群で NE［74.0 カ月～NE］であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］：0.68［0.50～0.93］[*11]、p=0.0154［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0317］、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）。	3.　臨床成績 膀胱癌における術前・術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験） （略） （新設）

*8:体重 30kg 超であり、組織学的に確認された高リスク NMIBC の患者を対象とした。高リスク NMIBC とは、①T1、②high grade 若しくは組織学的異型度が Grade 3、③上皮内癌、又は④多発かつ再発かつ最大腫瘍径が 3 cm 以上のいずれかに該当する NMIBC と定義した。膀胱内注入療法を受けていない患者とは、過去に BCG 膀胱内注入療法を受けていない又は過去に BCG 投与を受けていたが投与中止から本試験への組入れまでに3年超経過した患者と定義した。 *9：4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 1,500 mg を最大 13 サイクル投与した。 *10：BCG 株（日本では乾燥 BCG 膀胱内用［日本株］を使用）の既承認用量を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入した。 *11：有意水準に対応した 96.83%信頼区間は［0.48～0.96］ （図　略） 図 2　治験担当医師の評価による DFS の Kaplan-Meier 曲線 （2025 年 4 月 3 日データカットオフ） 【安全性】 ①　国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験） （略）	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験） （略）

また、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 7 例（1.3%）、大腸炎 6 例(1.1%)、重度の下痢 2 例(0.4%)、肝機能障害・肝炎 30 例(5.7%)、甲状腺機能低下症 52 例（9.8%）、甲状腺機能亢進症 22 例（4.2%）、副腎機能障害 2 例（0.4%）、下垂体機能障害 3 例（0.6%）、腎障害（間質性腎炎等）5 例（0.9%）、筋炎 3 例（0.6%）、心筋炎 1 例（0.2%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（1.3%）、infusion reaction 7 例（1.3%）、膵炎 1 例（0.2%）、発熱性好中球減少症 1 例（0.2%）が認められた。また、硬化性胆管炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、赤芽球癆、消化管穿孔、横紋筋融解症及び髄膜炎は認められなかった。	また、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 7 例（1.3%）、大腸炎 6 例(1.1%)、重度の下痢 2 例(0.4%)、肝機能障害・肝炎 30 例(5.7%)、甲状腺機能低下症 52 例（9.8%）、甲状腺機能亢進症 22 例（4.2%）、副腎機能障害 2 例（0.4%）、下垂体機能障害 3 例（0.6%）、腎障害（間質性腎炎等）5 例（0.9%）、筋炎 3 例（0.6%）、心筋炎 1 例（0.2%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）7 例（1.3%）、infusion reaction 7 例（1.3%）、膵炎 1 例（0.2%）、発熱性好中球減少症 1 例（0.2%）が認められた。また、硬化性胆管炎、1 型糖尿病、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び赤芽球癆は認められなかった。
② 国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC 試験） 有害事象は本剤併用群 325/336 例（96.7%）及び対照群 307/339 例（90.6%）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 298/336 例（88.7%）及び 245/339 例（72.3%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）はいずれの群でも認められなかった。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 2 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）（POTOMAC 試験）	（新設）

（表　略） また、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 5 例（1.5%）、大腸炎 6 例（1.8%）、重度の下痢 2 例（0.6%）、肝機能障害・肝炎 38 例（11.3%）、甲状腺機能低下症 34 例（10.1%）、甲状腺機能亢進症 42 例（12.5%）、副腎機能障害 3 例（0.9%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎障害（間質性腎炎等）3 例（0.9%）、筋炎 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）3 例（0.9%）、infusion reaction 4 例（1.2%）、膵炎 9 例（2.7%）が認められた。また、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、赤芽球癆、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び発熱性好中球減少症は認められなかった。	
4. 施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等）、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、	4. 施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	髄膜炎、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 根治的膀胱全摘除術が適応となる MIBC 患者において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による術前補助療法及び本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。 ② 高リスク*NMIBC 患者において、本剤と BCG との併用投与の有効性が示されている。 *：POTOMAC 試験において、以下のいずれかに該当する場合が高リスクと定義された（5 ページ参照）。 ・ T1 ・ high grade 又は組織学的異型度が Grade 3 ・ 上皮内癌 ・ 多発かつ再発かつ最大腫瘍径が 3 cm 以上 ③ 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	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 根治的膀胱全摘除術が適応となる MIBC 患者において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による術前補助療法及び本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。 （新設）

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又は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 （略）	
6．投与に際して留意すべき事項 （略） ⑤　POTOMAC 試験において、無作為割付け日から 36 カ月までは 3 カ月毎、その後は標準治療に従って 6 カ月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膀胱鏡検査、尿細胞診、画像検査、病理検査で効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与は 13 回までとすること。	6．投与に際して留意すべき事項 （略） （新設）

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）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。

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）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。

肝細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）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。

胆道癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）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。

子宮体癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、溶血性貧血（オラパリブ併用時)、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、溶血性貧血（オラパリブ併用時）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。

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。	4．施設について （略） ③　副作用への対応について （略） 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（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆等）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。

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）

～膀胱癌～

令和７年９月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P10
5. 投与対象となる患者 P12
6. 投与に際して留意すべき事項 P13

1. はじめに

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

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

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泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：膀胱癌における術前・術後補助療法
高リスク筋層非浸潤性膀胱癌
対象となる用法及び用量：
〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉
術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。
〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉
カルメット・ゲラン菌（BCG）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 4 週間間隔で 13 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。
製 造 販 売 業 者：アストラゼネカ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3．臨床成績

膀胱癌における術前・術後補助療法及び高リスク筋層非浸潤性膀胱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（NIAGARA 試験）

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

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

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

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

*3：クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の患者には、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m^2 とシスプラチン 70 mg/m^2、第 8 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m^2 を 4 サイクル投与した。クレアチニンクリアランス 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者には、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m^2 とシスプラチン 35 mg/m^2 を 4 サイクル投与した。

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

*5：推定不能（以下、同様）

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

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

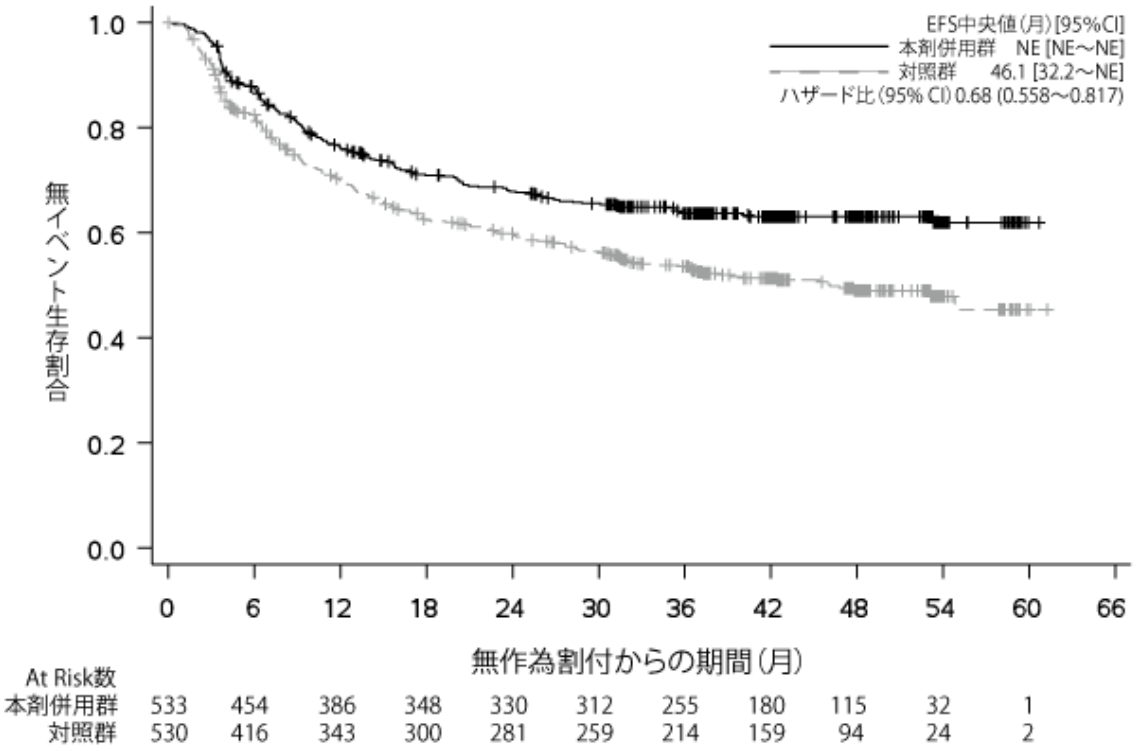


図 1　盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による
EFS の Kaplan-Meier 曲線
（2024 年 4 月 29 日データカットオフ）

②　国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC 試験）

筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）に対する全身療法歴又は BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者[*8]（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）679 例を対象に、本剤[*9]を BCG[*10]と併用した場合（本剤併用群 339 例［日本人 58 例含む］）と BCG[*10]を単独投与した場合（対照群 340 例［日本人 58 例を含む］）の有効性及び安全性を検討した。

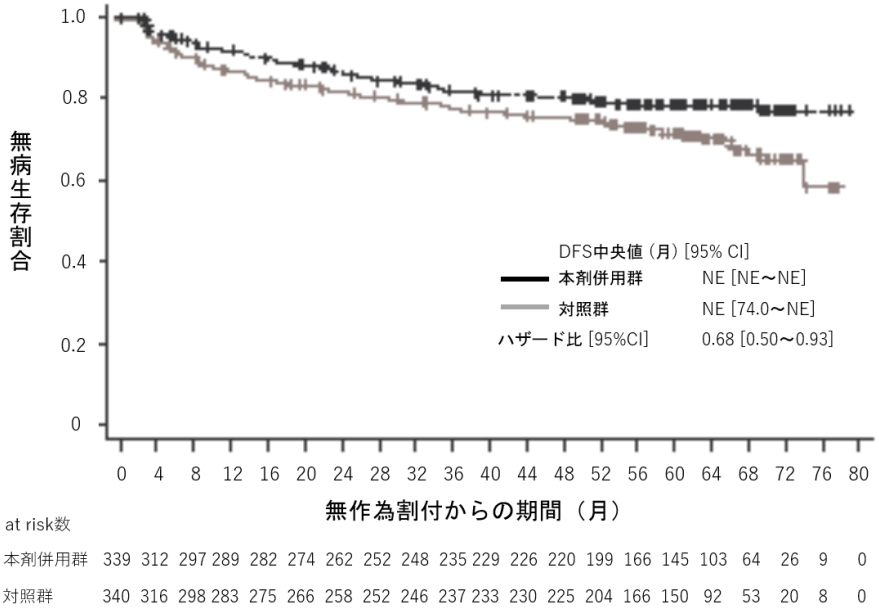
主要評価項目である治験担当医師判定による無病生存期間（以下、DFS）（中央値［95%信頼区間］）（165 件のイベント）は、本剤併用群で NE[*5]［NE～NE］、対照群で NE［74.0 カ月～NE］であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］: 0.68［0.50～0.93］[*11]、p=0.0154［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0317］、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）。

*8: 体重 30kg 超であり、組織学的に確認された高リスク NMIBC の患者を対象とした。高リスク NMIBC とは、①T1、②high grade 若しくは組織学的異型度が Grade 3、③上皮内癌、又は④多発かつ再発かつ最大腫瘍径が 3 cm 以上のいずれかに該当する NMIBC と定義した。膀胱内注入療法を受けていない患者とは、過去に BCG 膀胱内注入療法を受けていない又は過去に BCG 投与を受けていたが投与中止から本試験への組入れまでに 3 年超経過した患者と定義した。

*9：4 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本剤 1,500 mg を最大 13 サイクル投与した。

*10：BCG 株（日本では乾燥 BCG 膀胱内用［日本株］を使用）の既承認用量を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入した。

*11：有意水準に対応した 96.83%信頼区間は［0.48～0.96］



at risk数

本剤併用群	339	312	297	289	282	274	262	252	248	235	229	226	220	199	166	145	103	64	26	9	0
対照群	340	316	298	283	275	266	258	252	246	237	233	230	225	204	166	150	92	53	20	8	0

図 2　治験担当医師の評価による DFS の Kaplan-Meier 曲線
（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA試験）

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

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

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

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

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

② 国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC試験）

有害事象は本剤併用群325/336例（96.7%）及び対照群307/339例（90.6%）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298/336例（88.7%）及び245/339例（72.3%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）はいずれの群でも認められなかった。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2　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）（POTOMAC試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 27.1)	例数（%）					
	本剤併用群（336 例）			対照群（339 例）		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	298 (88.7)	71 (21.1)	0	245 (72.3)	13 (3.8)	0
感染症および寄生虫症						
膀胱炎	50 (14.9)	2 (0.6)	0	55 (16.2)	3 (0.9)	0
尿路感染	35 (10.4)	4 (1.2)	0	35 (10.3)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	31 (9.2)	1 (0.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	34 (10.1)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	23 (6.8)	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0
発疹	26 (7.7)	0	0	2 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	19 (5.7)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0
腎および尿路障害						
非感染性膀胱炎	21 (6.3)	1 (0.3)	0	8 (2.4)	0	0
排尿困難	111 (33.0)	8 (2.4)	0	107 (31.6)	4 (1.2)	0
血尿	79 (23.5)	3 (0.9)	0	80 (23.6)	5 (1.5)	0
頻尿	71 (21.1)	0	0	69 (20.4)	0	0
尿路痛	17 (5.1)	0	0	14 (4.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	17 (5.1)	1 (0.3)	0	8 (2.4)	0	0
疲労	28 (8.3)	0	0	13 (3.8)	0	0
発熱	40 (11.9)	1 (0.3)	0	59 (17.4)	0	0
臨床検査						
リパーゼ増加	24 (7.1)	14 (4.2)	0	0	0	0

また、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 5 例（1.5%）、大腸炎 6 例（1.8%）、重度の下痢 2 例（0.6%）、肝機能障害・肝炎 38 例（11.3%）、甲状腺機能低下症 34 例（10.1%）、甲状腺機能亢進症 42 例（12.5%）、副腎機能障害 3 例（0.9%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎障害（間質性腎炎等）3 例（0.9%）、筋炎 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）3 例（0.9%）、infusion reaction 4 例（1.2%）、膵炎 9 例（2.7%）が認められた。また、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、赤芽球癆、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び発熱性好中球減少症は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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 根治的膀胱全摘除術が適応となる MIBC 患者において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による術前補助療法及び本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。

② 高リスク*NMIBC 患者において、本剤と BCG との併用投与の有効性が示されている。

*：POTOMAC 試験において、以下のいずれかに該当する場合が高リスクと定義された（5 ページ参照）。

- T1
- high grade 又は組織学的異型度が Grade 3
- 上皮内癌
- 多発かつ再発かつ最大腫瘍径が 3 cm 以上

③ 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又は②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 2-4（注1）の患者

（注1）ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。

- infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。

- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。

- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。

- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

- AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

④ NIAGARA試験において、根治的膀胱全摘除術の実施後、最初の24カ月間は12週毎、36カ月に至るまでは24週毎、その後は52週毎に有効性の評価を行っていたことを参

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

⑤ POTOMAC試験において、無作為割付け日から36カ月までは3カ月毎、その後は標準治療に従って6カ月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膀胱鏡検査、尿細胞診、画像検査、病理検査で効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与は13回までとすること。

別添２

最適使用推進ガイドライン

デュルバルマブ（遺伝子組換え）

～非小細胞肺癌～

平成３０年８月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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：	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

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

製 造 販 売 業 者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

トレメリムマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3．臨床成績

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

【有効性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

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

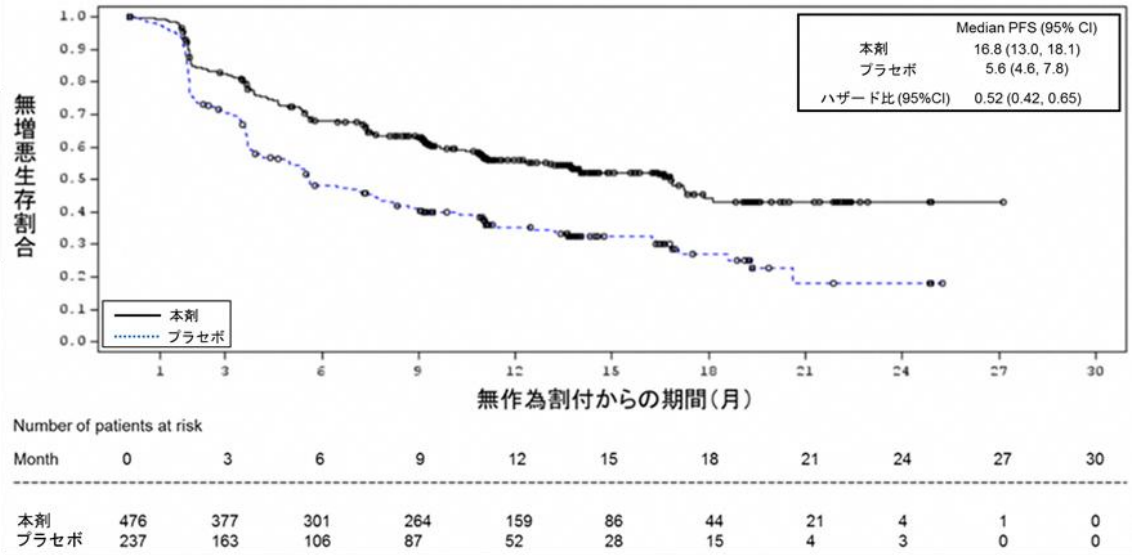


図 1　中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

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

水準（両側）0.00274］、2018 年 3 月 22 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

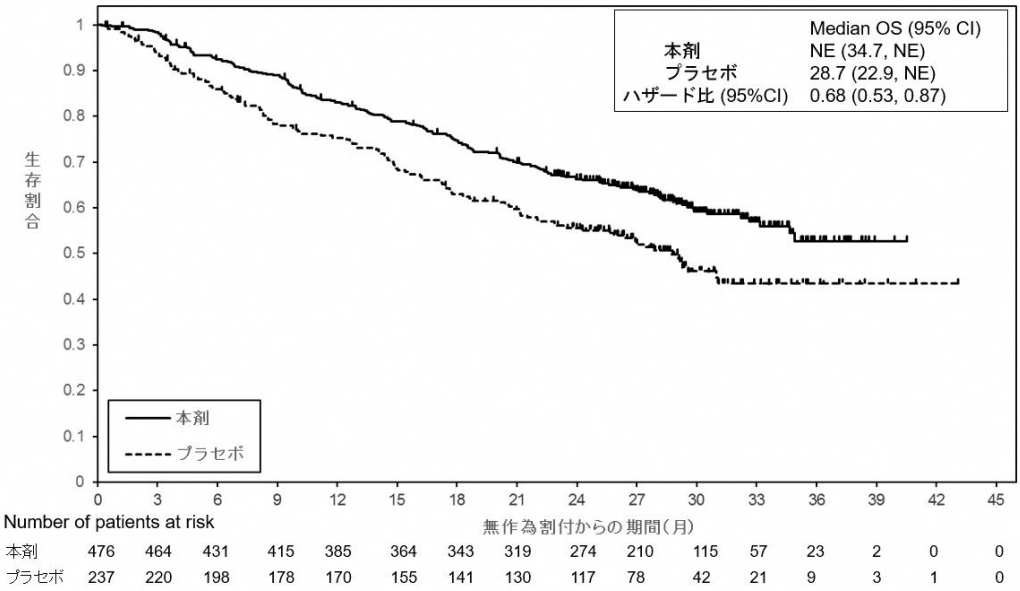


図 2　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

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

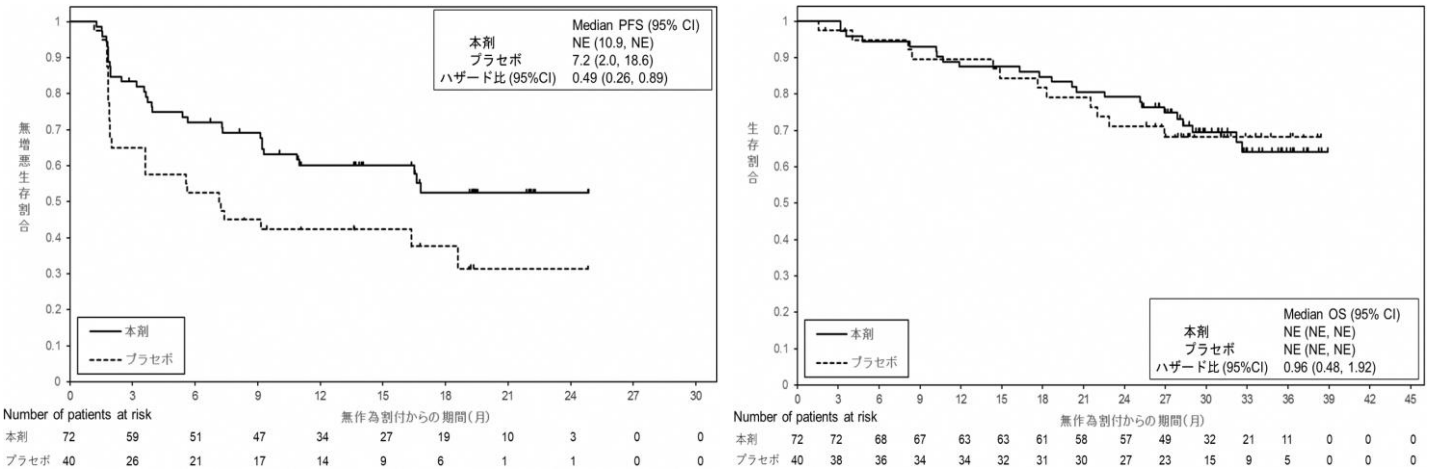


図3　日本人患者集団におけるPFS及びOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

（左図：PFS、右図：OS）

（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）

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

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

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

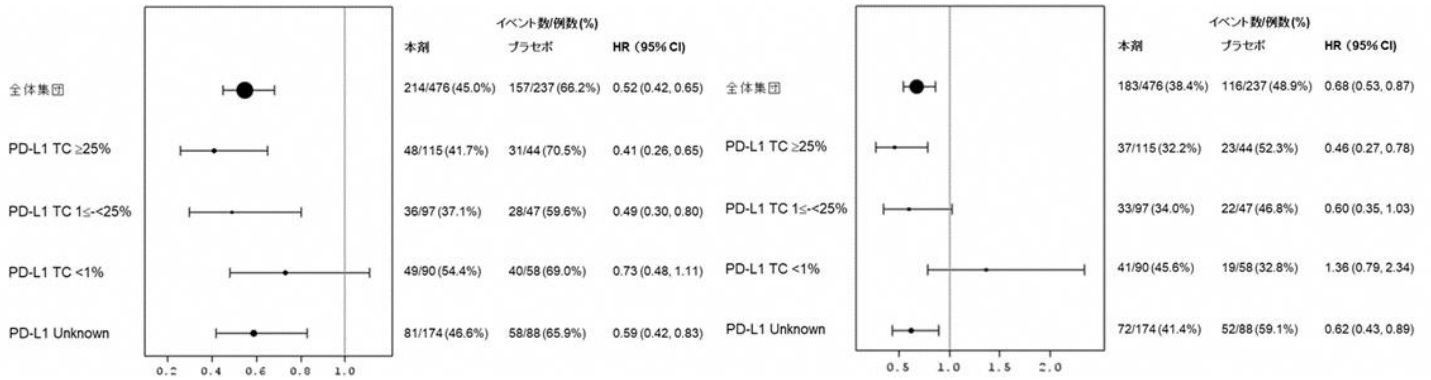


図 4　PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での PFS 及び OS のフォレストプロット
（左図：PFS、右図：OS）

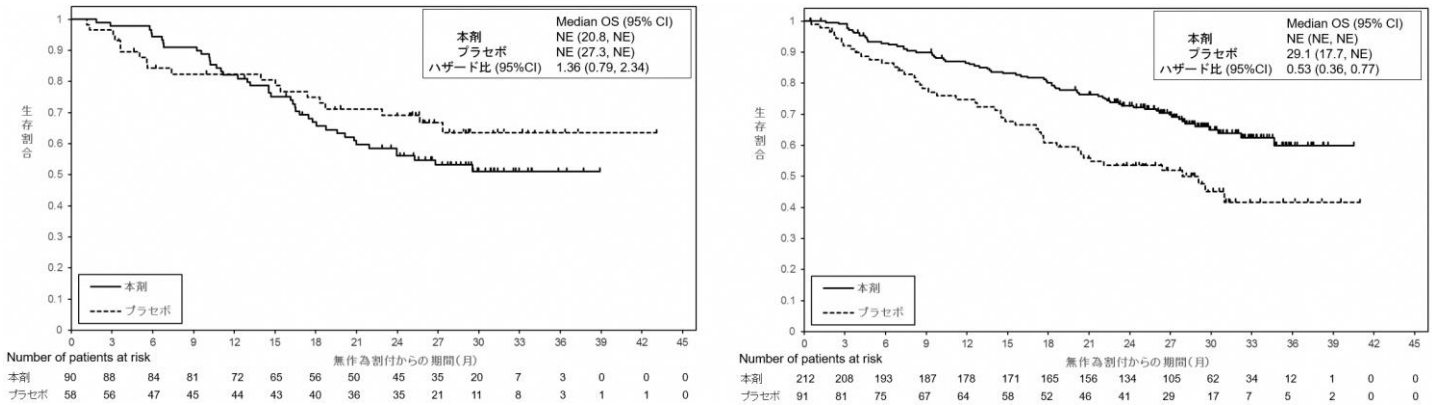


図 5　PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線
（左図：PD-L1 発現率＜1%の患者集団、右図：PD-L1 発現率≧1%の患者集団）

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

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

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

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

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

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

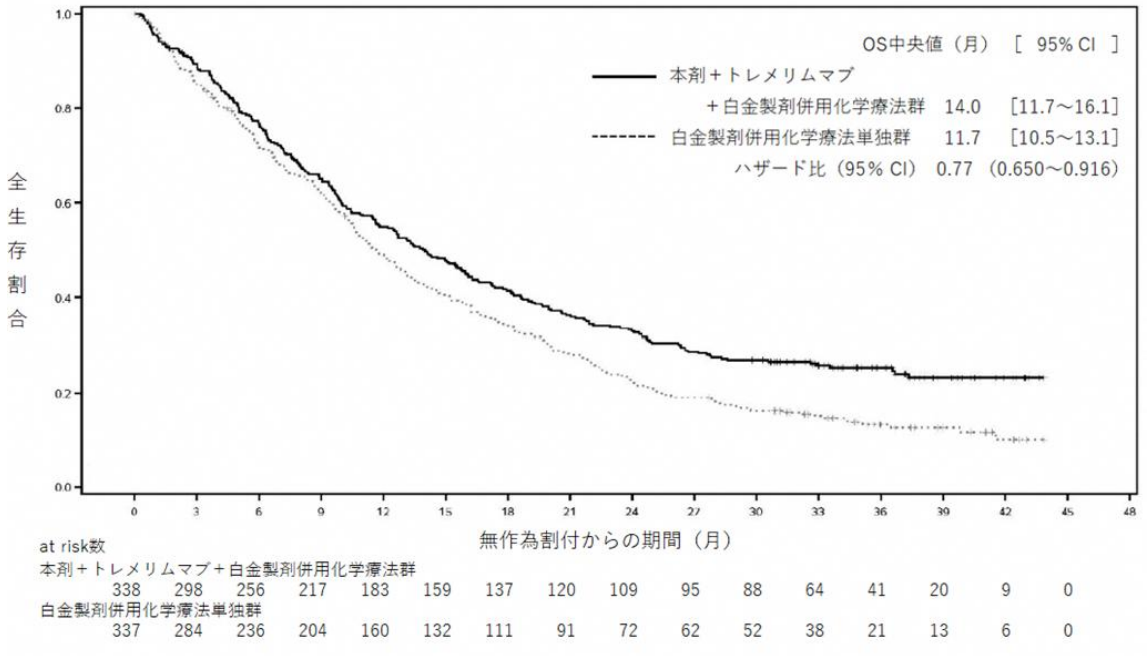
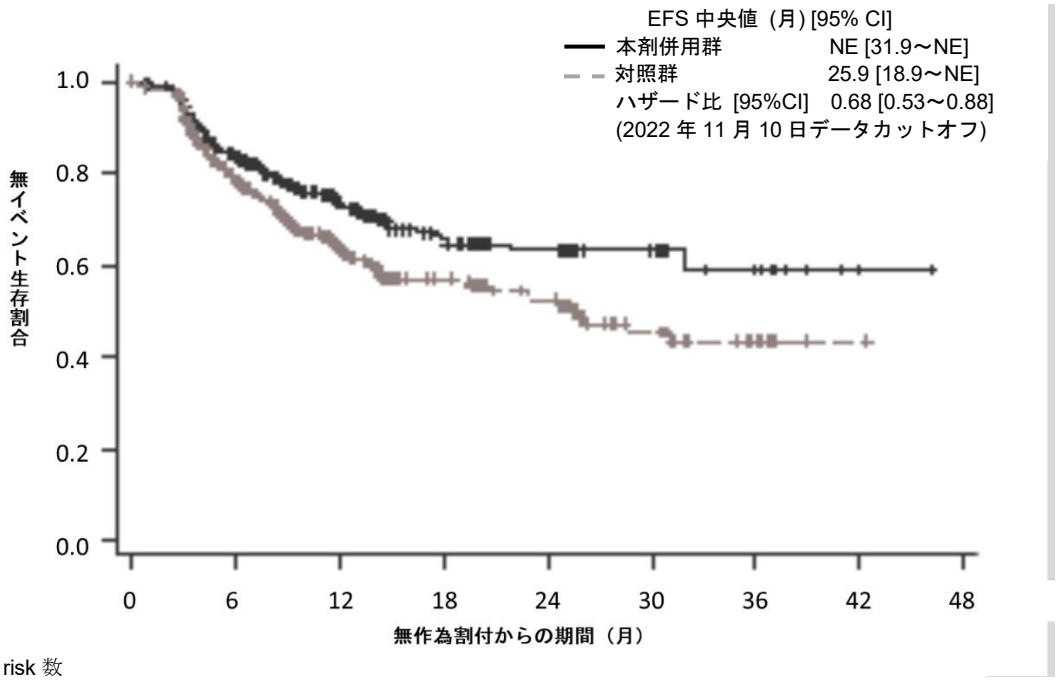


図 6　OS の Kaplan-Meier 曲線

③ 国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）

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

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



at risk 数

本剤併用群	366	271	140	78	49	30	11	1	0
対照群	374	257	136	74	50	25	13	1	0

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

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

*5：術前に、白金製剤を含む化学療法との併用下で、本剤 1 回 1500 mg 又はプラセボを 3 週間間隔で最大 4 サイクル投与し、術後に、本剤 1 回 1500 mg 又はプラセボを 4 週間間隔で最大 12 サイクル投与した。
化学療法の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして以下のいずれかが選択された。
扁平上皮癌に対して、
①パクリタキセル（第 1 日目に 200 mg/m^2）+カルボプラチン（第 1 日目に AUC 6）
②ゲムシタビン（第 1 及び 8 日目に 1250 mg/m^2（日本では 1000 mg/m^2））+シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m^2）
非扁平上皮癌に対して、
③ペメトレキセド（第 1 日目に 500 mg/m^2）+シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m^2）
④ペメトレキセド（第 1 日目に 500 mg/m^2）+カルボプラチン（第 1 日目に AUC 5）
なお、②及び③について、忍容性が不良な場合、シスプラチンからカルボプラチンに切替え可能とされた。②について、併発疾患がある患者又はシスプラチンに忍容性がないと判断された患者は、サイクル 1 からカルボプラチン（第 1 日目に AUC 5）に変更可能とされた。

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

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

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

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

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

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

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）66 例（13.9%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 33 例（6.9%）、肝機能障害 20 例（4.2%）、infusion reaction8 例（1.7%）、大腸炎 2 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.4%）、腎障害（間質性腎炎等）1 例（0.2%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、髄膜炎、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆は認められなかった。

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

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

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

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

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

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、本剤又はトレメリ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%）、免疫性血小板減少症 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、髄膜炎及び赤芽球癆は認められなかった。

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

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

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

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

2024 年 5 月 10 日データカットオフ

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

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

【用法・用量】

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

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

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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 下記の患者に該当する使用方法において本剤投与の有効性が示されている。

- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（Stage III）に対する維持療法が行われる患者における本剤の単独投与
- 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 切除可能な非小細胞肺癌（Stage II、IIIA 又は IIIB [N2]）（ただし、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は除く）に対する、本剤と白金製剤を含む化学療法*との併用投与による術前補助療法、及び本剤単独投与による術後補助療法

  *：併用された化学療法は以下のとおり。詳細は「3. 臨床成績、【有効性】③国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）」の注釈*5 参照。

  ＜扁平上皮癌＞
  - カルボプラチン及びパクリタキセル
  - シスプラチン及びゲムシタビン塩酸塩
  - カルボプラチン及びゲムシタビン塩酸塩

  ＜非扁平上皮癌＞
  - シスプラチン及びペメトレキセドナトリウム
  - カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
- 白金製剤を含む根治的化学放射線療法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
- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P7 参照）、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において本剤を投与する場合には、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

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

文献等）

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

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者
- WHO Performance Status 2-4 (注 1) の患者

③ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については､本剤の安全性が確立されておらず､本剤の投与対象とならない。

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

④ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

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

⑤ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限る）
- 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る）
- 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

(注 1) WHO の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。

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

別添３

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）

～小細胞肺癌～

令和２年８月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴，作用機序 P4
3. 臨床成績 P5
4. 施設について P10
5. 投与対象となる患者 P12
6. 投与に際して留意すべき事項 P14

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：	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	進展型小細胞肺癌 限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
対象となる用法及び用量：	〈進展型小細胞肺癌〉 白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。 〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。
製造販売業者：	アストラゼネカ株式会社

（参考）

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：小細胞肺癌

用法及び用量：シスプラチンとして 70～90 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

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 300～400 mg/m^2（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。

エトポシドの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：肺小細胞癌

用法及び用量：エトポシドとして、1 日量 60～100 mg/m^2（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P5～）参照

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3. 臨床成績

進展型小細胞肺癌及び限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法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（CASPIAN 試験）

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者*1（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）537 例（本剤と白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド）［本剤併用群*2 268 例］、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド［対照群*3 269 例］）（日本人 34 例［本剤併用群 18 例、対照群 16 例］）を含む）を対象に、本剤、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びエトポシドを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

中間解析の結果、主要評価項目である OS（中央値［95%信頼区間］）（336 件のイベント）は、本剤併用群で 13.0［11.5～14.8］カ月、対照群で 10.3［9.3～11.2］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］: 0.73［0.591～0.909］、p=0.0047［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0178］、2019 年 3 月 11 日データカットオフ）。

*1：体重 30 kg 超かつ①American Joint Committee on Cancer（第 7 版）のⅣ期又は②広範囲にわたる複数の肺結節がある若しくは腫瘍／結節量が大きいことにより耐容可能な放射線治療計画で単一照射野内に収まりきらない T3～4 の患者が組み入れられた。

*2：本剤 1,500 mg 及びカルボプラチン（AUC 5～6）又はシスプラチン（75～80 mg/m^2）のいずれかを各サイクルの 1 日目に、さらにエトポシド（80～100 mg/m^2）を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で最大 4 サイクル投与後、本剤 1,500 mg を 4 週間間隔で投与した。

*3：カルボプラチン（AUC 5～6）又はシスプラチン（75～80 mg/m^2）のいずれかを各サイクルの 1 日目に、さらにエトポシド（80～100 mg/m^2）を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で最大 6 サイクル投与した。

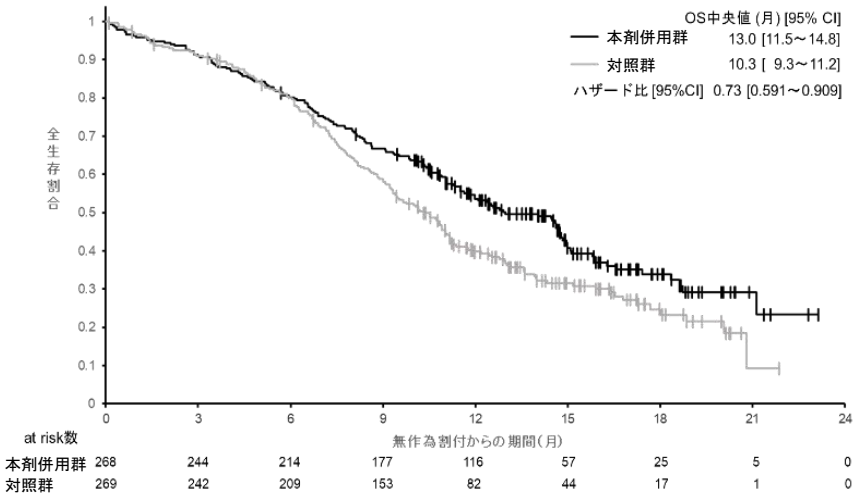


図 **1**　中間解析時の OS の Kaplan-Meier 曲線（CASPIAN 試験）

② 国際共同第Ⅲ相試験（ADRIATIC 試験）

根治的同時化学放射線療法[*1] 後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌患者（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）530 例（本剤群 264 例、プラセボ群 266 例）（日本人 50 例［本剤群 19 例、プラセボ群 31 例］を含む）を対象に、化学放射線療法終了後 42 日以内に本剤又はプラセボを投与した場合の有効性及び安全性を検討した。用法・用量は、本剤 1,500 mg 又はプラセボを 4 週間間隔で静脈内投与することとされ、疾患進行若しくは投与中止基準に該当するまで又は最大 24 カ月間（26 サイクル）投与を継続することとされた。

中間解析の結果、主要評価項目の一つである盲検下独立中央評価判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）（308 件のイベント）の結果について、本剤群はプラセボ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］: 0.76［0.606～0.950］、p=0.01608［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.02805］、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）。PFS の中央値［95%信頼区間］は、本剤群で 16.6［10.2～28.2］カ月、プラセボ群で 9.2［7.4～12.9］カ月であった。

また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（261 件のイベント）について、本剤群はプラセボ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］: 0.73［0.569～0.928］、p=0.01042［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.01679］）、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）。OS の中央値［95%信頼区間］は、本剤群で 55.9［37.3～NE[*2]］カ月、プラセボ群で 33.4［25.5～39.9］カ月であった。

*1：体重 30kg 超かつ American Joint Committee on Cancer（AJCC）／（UICC）（第 8 版）に基づく臨床病期Ⅰ～Ⅲ期の患者（Ⅰ又はⅡ期の場合は医学的に切除不能な患者）が組み入れられた。化学療法として、白金系抗悪性腫瘍剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とエトポシドとの併用投与を 4 サイクル繰り返し投与した。放射線療法として、6 週間で総線量 60～66 Gy を投与する 1 日 1 回の通常分割照射法又は 3 週間で総線量 45 Gy を投与する 1 日 2 回の加速過分割照射法のいずれかを選択した。予防的全脳照射は治験担当医師の判断で実施可能とされ、化学放射線療法施行後に実施し、無作為化及び治験薬の初回投与前 1～42 日以内に完了することとした。

*2：推定不能

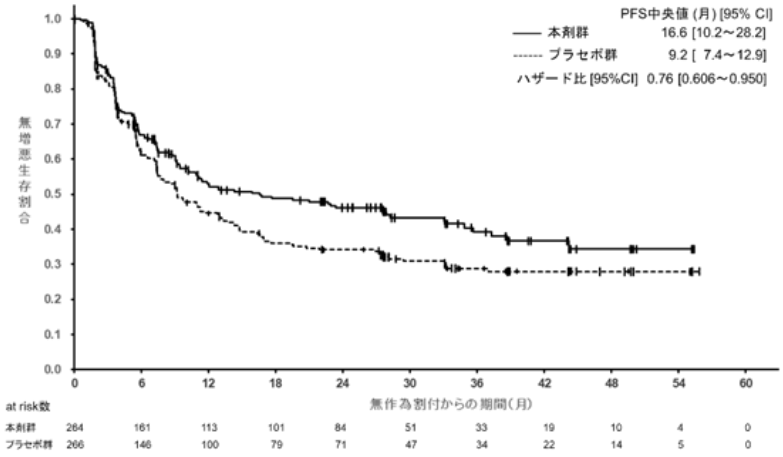


図 2　中間解析時の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験）

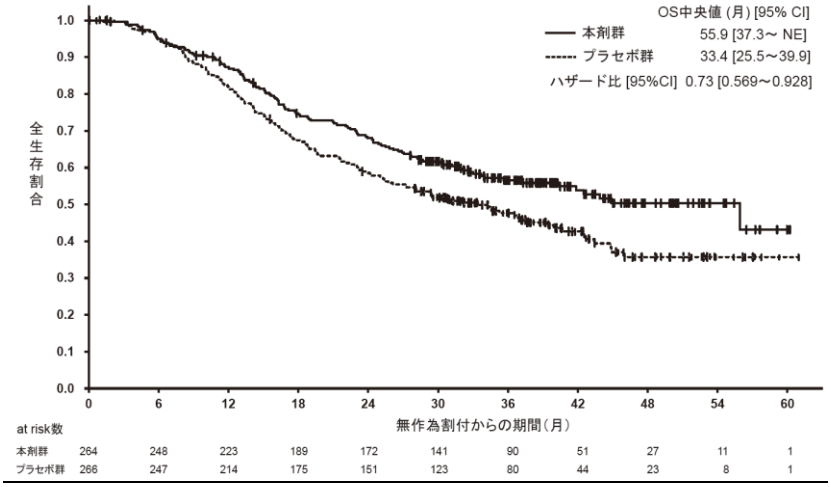


図 3　中間解析時の OS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験）

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN 試験）

有害事象は本剤併用群 260/265 例（98.1%）及び対照群 258/266 例（97.0%）に認められた。本剤併用群において、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 156/265 例（58.9%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、1/265 例（0.4%）であった。本剤併用群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1　本剤併用群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（CASPIAN 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver. 21.1)	例数（%）		
	本剤併用群（265 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	156 (58.9)	40 (15.1)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害			
貧血	21 (7.9)	2 (0.8)	0
好中球減少症	21 (7.9)	9 (3.4)	0
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	21 (7.9)	0	0
甲状腺機能低下症	23 (8.7)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	21 (7.9)	0	0
胃腸障害			
下痢	14 (5.3)	2 (0.8)	0
悪心	32 (12.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	20 (7.5)	1 (0.4)	0
疲労	16 (6.0)	0	0

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、間質性肺疾患 7 例（2.6%）、大腸炎 1 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.8%）、肝機能障害 14 例（5.3%）、甲状腺機能低下症 23 例（8.7%）、甲状腺機能亢進症 25 例（9.4%）、副腎機能障害 2 例（0.8%）、1 型糖尿病 2 例（0.8%）、infusion reaction 3 例（1.1%）、発熱性好中球減少症 2 例（0.8%）が認められた。また、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、髄膜炎、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆は認められなかった。

② 国際共同第Ⅲ相試験（ADRIATIC 試験）

有害事象は本剤群の 247/262 例（94.3%）及びプラセボ群の 234/265 例（88.3%）に認められた。本剤群において、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 176/262 例（67.2%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、2/262 例（0.8%）であった。本剤群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　本剤群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（ADRIATIC 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver. 26.1)	例数（%）		
	本剤群（262 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	176 (67.2)	23 (8.8)	2 (0.8)
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	23 (8.8)	0	0
甲状腺機能低下症	39 (14.9)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	22 (8.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺臓炎	24 (9.2)	3 (1.1)	1 (0.4)
胃腸障害			
下痢	13 (5.0)	2 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	25 (9.5)	0	0
発疹	21 (8.0)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	13 (5.0)	0	0
疲労	21 (8.0)	0	0
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.0)	1 (0.4)	0

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）45 例（17.2%）、重度の下痢 2 例（0.8%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 25 例（9.5%）、甲状腺機能低下症 39 例（14.9%）、甲状腺機能亢進症 25 例（9.5%）、副腎機能障害 3 例（1.1%）、下垂体機能障害 2 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）、心筋炎 1 例（0.4%）、脳炎 1 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）3 例（1.1%）、infusion reaction 2 例（0.8%）、膵炎 1 例（0.4%）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、重症筋無力症、重度の皮膚障害、発熱性好中球減少症、消化管穿孔、髄膜炎、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害（間質性腎炎等)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む)、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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 下記の患者において本剤、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びエトポシドとの併用投与の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者

② 下記の患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌［Ⅰ～Ⅲ期（Ⅰ又はⅡ期の場合は医学的に切除不能な場合）］に対して維持療法が行われる患者

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。

- 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
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない限局型小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められた限局型小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
- 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

【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 限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 根治的化学放射線療法によりGrade 2以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者

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。

- 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る）
- 胸部画像検査で間質影が認められ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る）

- 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 3-4 [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 CASPIAN 試験においては投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎に、ADRIATIC 試験においては投与開始から 72 週間は 8 週毎、96 週時までは 12 週毎、

その後は 24 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、限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本剤の投与期間は 24 カ月までとすること。

別添４

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）

～肝細胞癌～

令和４年 12 月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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：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

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）

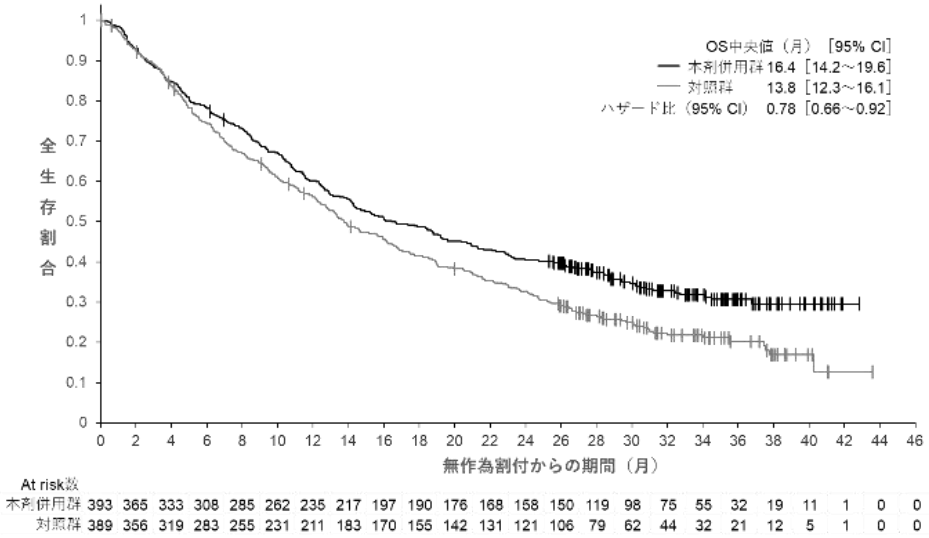
全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者[*1]（ECOG Performance Status 0 又は 1）1,171 例（本剤＋トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「トレメリムマブ」）[*2]［本剤併用群 393 例］、本剤単独投与[*3]［本剤単独群 389 例］、ソラフェニブ［対照群 389 例］）（日本人 108 例［本剤併用群 34 例、本剤単独群 45 例、対照群 29 例］を含む）を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

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。



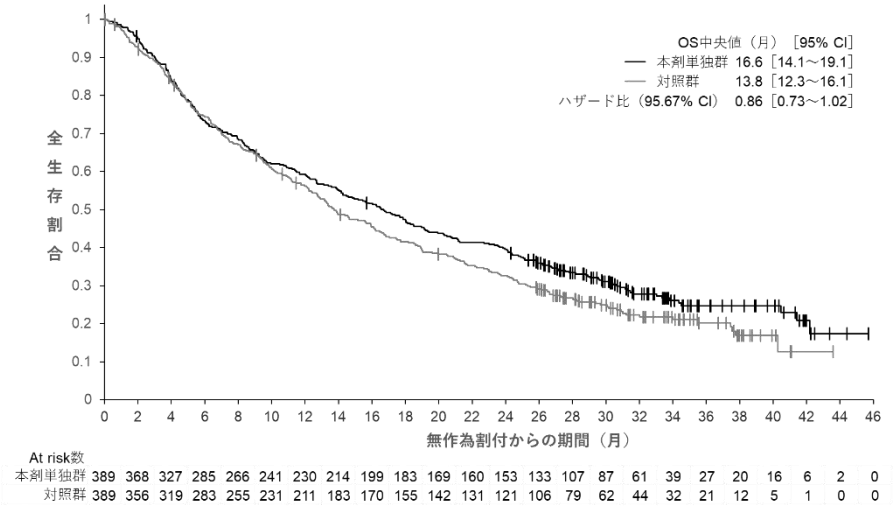


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線

【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、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆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、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆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、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、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（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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 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。

別添５

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）

～胆道癌～

令和４年 12 月（令和８年８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 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：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/m^2 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

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/m^2 とシスプラチン 25 mg/m^2 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。

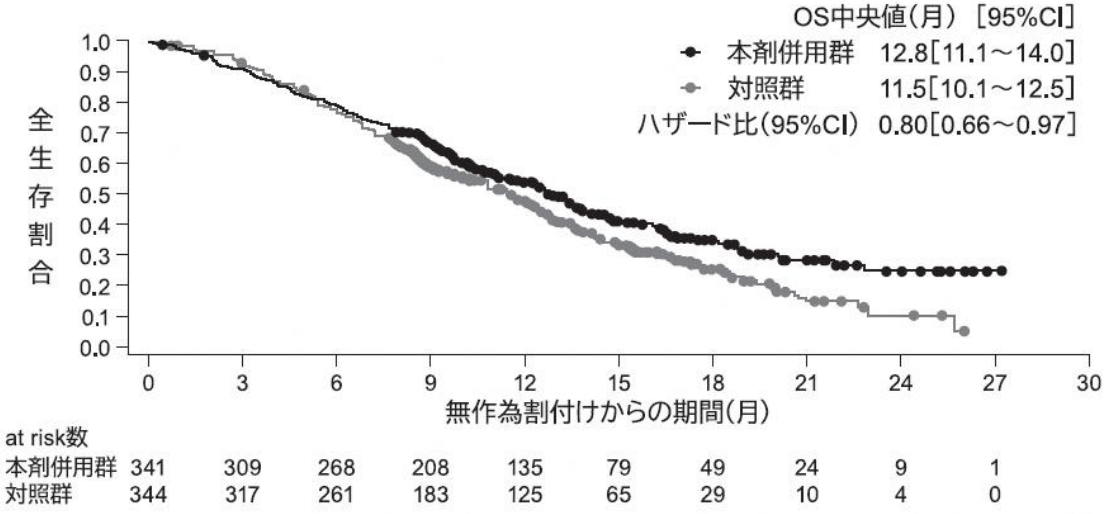


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線

【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%）、膵炎 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、免疫性血小板減少症及び赤芽球癆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、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 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（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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。

別添６

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）

～子宮体癌～

令和６年 11 月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P12
5. 投与対象となる患者 P14
6. 投与に際して留意すべき事項 P15

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公益社団法人日本婦人科腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	進行・再発の子宮体癌
対象となる用法及び用量：	カルボプラチン及びタキサン系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 1120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、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 30kg 以下の場合、維持療法における 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

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3. 臨床成績

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）

化学療法歴のない[*1]進行・再発の子宮体癌患者[*2] 718 例（①本剤＋オラパリブ＋化学療法[*3]群 239 例、②本剤＋化学療法[*3]群 238 例、③化学療法[*3]群 241 例）（日本人 88 例［それぞれ①26 例、②30 例、③32 例］）を対象に、上記①及び②と③の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）（中央値［95%信頼区間（以下、「CI」）］）の結果は、本剤＋オラパリブ＋化学療法群で 15.1、本剤＋化学療法群で 10.2、化学療法群で 9.6 カ月であり、本剤＋オラパリブ＋化学療法及び本剤＋化学療法は化学療法に対して統計学的に有意な延長を示した（①化学療法群に対する本剤＋オラパリブ＋化学療法群のハザード比［95%CI］: 0.55［0.43～0.69］、p＜0.0001［層別 log-rank 検定］、有意水準（両側）0.025、②化学療法群に対する本剤＋化学療法群のハザード比［95%CI］: 0.71［0.57～0.89］、p＝0.003［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.025、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）。

*1：術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が 12 カ月間以上の患者が対象とされた。

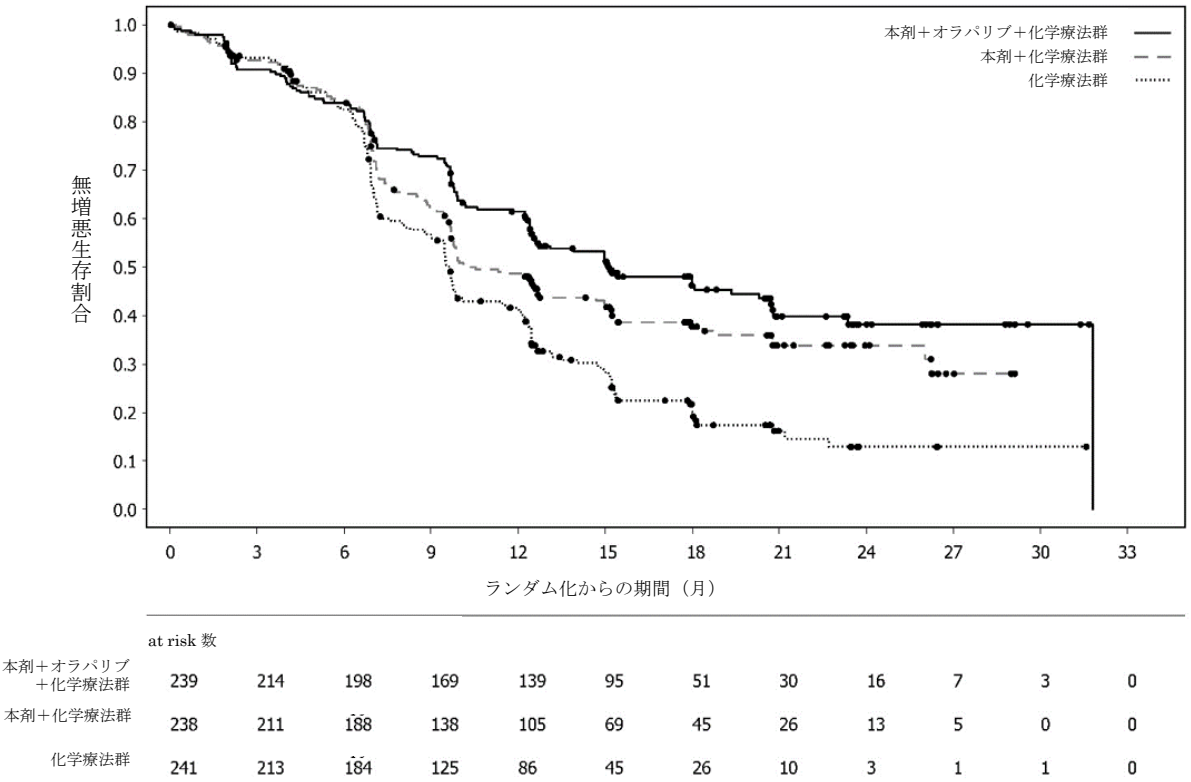
*2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009 年版）Ⅲ期の患者のうち、手術又は生検後に RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者
- FIGO 分類（2009 年版）Ⅳ期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない）
- 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

*3：用法・用量は以下のとおりとされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤＋オラパリブ＋化学療法群	CBDCA/PTX[†1、2]との併用で、本剤 1,120 mg を Q3W で静脈内投与[†3]	• 本剤 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • オラパリブ 300 mg を BID 経口投与
本剤＋化学療法群	CBDCA/PTX[†1、2]との併用で、本剤 1,120 mg を Q3W で静脈内投与[†3]	• 本剤 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • オラパリブのプラセボを BID 経口投与
化学療法群	CBDCA/PTX[†1、2]との併用で、プラセボを Q3W で静脈内投与[†3]	• 本剤のプラセボを Q4W で静脈内投与 • オラパリブのプラセボを BID 経口投与

CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、CBDCA/PTX：CBDCA と PTX との併用、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、BID：1 日 2 回、†1：CBDCA AUC5 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 175 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与、†2：CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA 及び②PTX をそれぞれ①シスプラチン及び②パクリタキセル（アルブミン懸濁型）又はドセタキセル水和物に変更可能とされた、†3：最大 6 回投与



（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（DUO-E 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体における PD-L1 の発現率（TAP*）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関して、TAP≧1 集団と比較して TAP＜1 集団では、化学療法に本剤又は本剤及びオラパリブを上乗せすることによる PFS の延長効果が小さい傾向が認められた（表 1）。TAP≧1 集団及び TAP＜1 集団の患者集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

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

*：①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して 100 を乗じた値（%）

表 1　PD-L1 の発現状況別の PFS の解析結果
（治験担当医師判定、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

		本剤＋オラパリブ＋化学療法群	本剤＋化学療法群	化学療法群	交互作用の p 値[*2]
TAP≧1	例数	150	170	163	＜本剤＋オラパリブ＋化学療法群と化学療法群＞ 0.005
	イベント数（%）	68（45.3）	97（57.1）	114（69.9）	
	中央値［95%CI］（カ月）	20.8［15.1, 未達］	11.3［9.7, 15.4］	9.5［7.9, 9.9］	
	ハザード比［95%CI］[*1]	0.42［0.31, 0.57］	0.63［0.48, 0.83］	－	
TAP＜1	例数	82	61	75	＜本剤＋化学療法群＞ 0.147
	イベント数（%）	55（67.1）	38（62.3）	57（76.0）	
	中央値［95%CI］（カ月）	10.1［9.5, 15.0］	9.7［7.0, 14.7］	9.9［7.6, 12.5］	
	ハザード比［95%CI］[*1]	0.80［0.55, 1.16］	0.89［0.59, 1.34］	－	

－：該当なし、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 の発現状況及び③投与群と PD-L1 の発現状況との交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

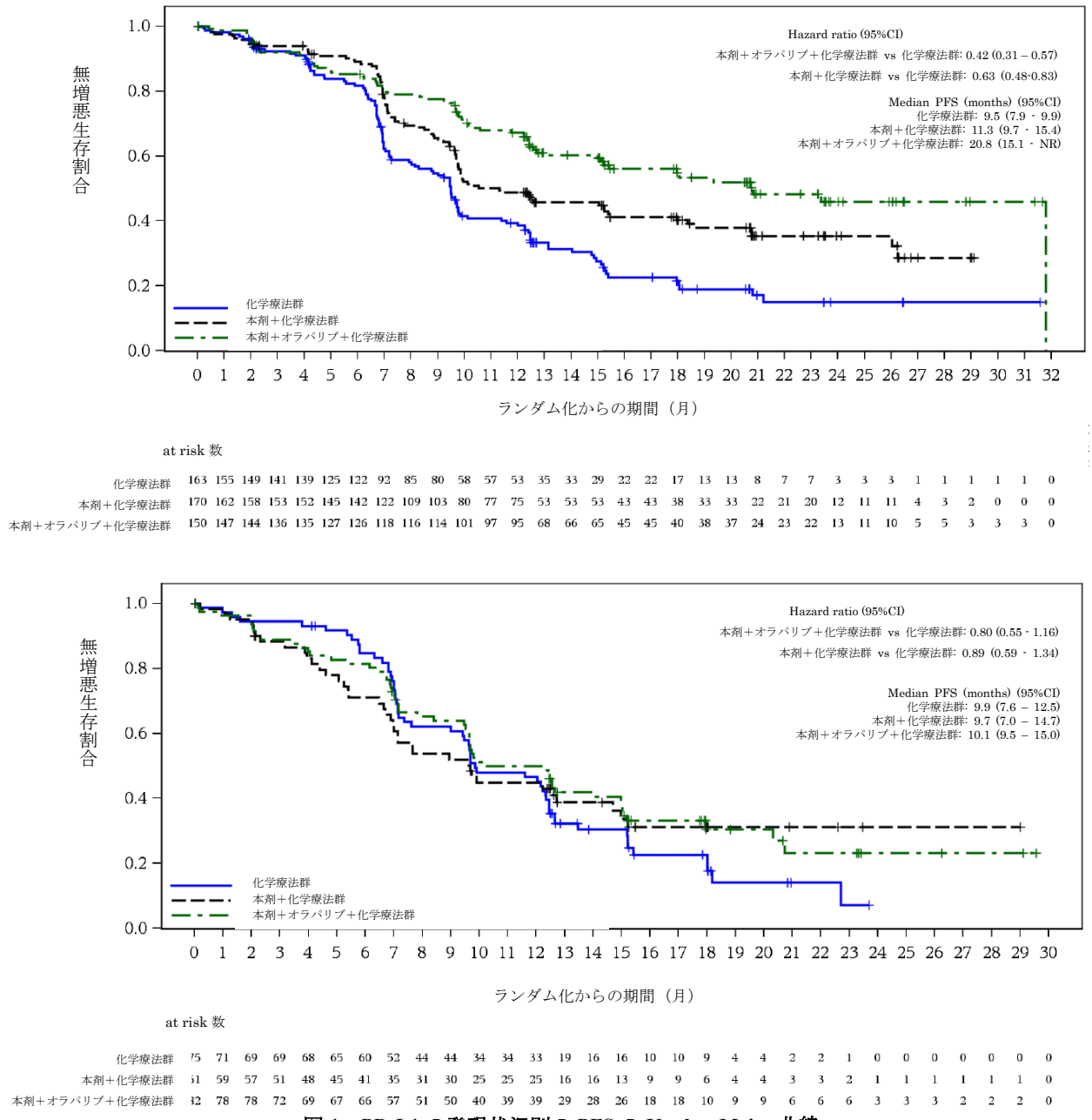


図 1　PD-L1 の発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）
（上図：TAP≧1 集団、下図：TAP＜1 集団）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）

有害事象は本剤＋オラパリブ＋化学療法群237/238例（99.6%）、本剤＋化学療法群232/235例（98.7%）、化学療法群236/236例（100%）に認められた。いずれかの治療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234/238例（98.3%）、219/235例（93.2%）、228/236例（96.6%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は認められなかった。いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（DUO-E 試験、全試験期間）

器官別大分類／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数（%）								
	本剤＋オラパリブ＋化学療法群（238 例）			本剤＋化学療法群（235 例）			化学療法群（236 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	234 (98.3)	128 (53.8)	0	219 (93.2)	101 (43.0)	0	228 (96.6)	96 (40.7)	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	133 (55.9)	53 (22.3)	0	91 (38.7)	32 (13.6)	0	108 (45.8)	27 (11.4)	0
白血球減少症	14 (5.9)	4 (1.7)	0	10 (4.3)	2 (0.9)	0	8 (3.4)	2 (0.8)	0
好中球減少症	45 (18.9)	23 (9.7)	0	34 (14.5)	18 (7.7)	0	30 (12.7)	13 (5.5)	0
血小板減少症	32 (13.4)	8 (3.4)	0	29 (12.3)	7 (3.0)	0	16 (6.8)	3 (1.3)	0
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	11 (4.6)	0	0	15 (6.4)	0	0	4 (1.7)	0	0
甲状腺機能低下症	31 (13.0)	0	0	34 (14.5)	0	0	5 (2.1)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	45 (18.9)	2 (0.8)	0	32 (13.6)	0	0	36 (15.3)	0	0
低カリウム血症	13 (5.5)	4 (1.7)	0	12 (5.1)	0	0	10 (4.2)	1 (0.4)	0
低マグネシウム血症	22 (9.2)	0	0	21 (8.9)	1 (0.4)	0	25 (10.6)	1 (0.4)	0
神経系障害									
浮動性めまい	23 (9.7)	0	0	15 (6.4)	0	0	21 (8.9)	0	0
味覚不全	22 (9.2)	0	0	22 (9.4)	0	0	24 (10.2)	0	0
頭痛	12 (5.0)	0	0	9 (3.8)	0	0	10 (4.2)	0	0
感覚鈍麻	12 (5.0)	0	0	8 (3.4)	0	0	10 (4.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	57 (23.9)	4 (1.7)	0	61 (26.0)	2 (0.9)	0	62 (26.3)	1 (0.4)	0
錯感覚	5 (2.1)	0	0	13 (5.5)	0	0	8 (3.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	54 (22.7)	2 (0.8)	0	54 (23.0)	0	0	61 (25.8)	6 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
呼吸困難	8 (3.4)	1 (0.4)	0	17 (7.2)	1 (0.4)	0	9 (3.8)	0	0
胃腸障害									
腹痛	13 (5.5)	0	0	11 (4.7)	0	0	3 (1.3)	0	0

器官別大分類／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数（%）								
	本剤＋オラパリブ＋化学療法群（238 例）			本剤＋化学療法群（235 例）			化学療法群（236 例）		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
便秘	39 (16.4)	0	0	35 (14.9)	1 (0.4)	0	41 (17.4)	1 (0.4)	0
下痢	47 (19.7)	2 (0.8)	0	49 (20.9)	3 (1.3)	0	42 (17.8)	2 (0.8)	0
悪心	121 (50.8)	7 (2.9)	0	78 (33.2)	1 (0.4)	0	96 (40.7)	2 (0.8)	0
口内炎	21 (8.8)	0	0	12 (5.1)	0	0	17 (7.2)	0	0
嘔吐	49 (20.6)	1 (0.4)	0	35 (14.9)	4 (1.7)	0	34 (14.4)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	112 (47.1)	0	0	113 (48.1)	0	0	114 (48.3)	0	0
そう痒症	26 (10.9)	2 (0.8)	0	24 (10.2)	0	0	19 (8.1)	0	0
発疹	21 (8.8)	1 (0.4)	0	32 (13.6)	1 (0.4)	0	20 (8.5)	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (5.5)	1 (0.4)	0	10 (4.3)	3 (1.3)	0	5 (2.1)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	33 (13.9)	1 (0.4)	0	40 (17.0)	0	0	38 (16.1)	0	0
骨痛	9 (3.8)	0	0	11 (4.7)	0	0	16 (6.8)	0	0
筋肉痛	22 (9.2)	0	0	27 (11.5)	0	0	37 (15.7)	1 (0.4)	0
四肢痛	13 (5.5)	1 (0.4)	0	17 (7.2)	0	0	19 (8.1)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	35 (14.7)	6 (2.5)	0	19 (8.1)	2 (0.9)	0	17 (7.2)	3 (1.3)	0
疲労	81 (34.0)	5 (2.1)	0	68 (28.9)	5 (2.1)	0	68 (28.8)	3 (1.3)	0
倦怠感	10 (4.2)	0	0	12 (5.1)	0	0	14 (5.9)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	9 (3.8)	0	0	12 (5.1)	0	0	7 (3.0)	0	0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (10.5)	4 (1.7)	0	23 (9.8)	3 (1.3)	0	13 (5.5)	2 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (6.3)	2 (0.8)	0	17 (7.2)	1 (0.4)	0	12 (5.1)	0	0
血中クレアチニン増加	15 (6.3)	0	0	3 (1.3)	0	0	8 (3.4)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (5.5)	0	0	9 (3.8)	4 (1.7)	0	8 (3.4)	1 (0.4)	0
好中球数減少	50 (21.0)	32 (13.4)	0	42 (17.9)	26 (11.1)	0	61 (25.8)	34 (14.4)	0
血小板数減少	40 (16.8)	6 (2.5)	0	36 (15.3)	8 (3.4)	0	34 (14.4)	9 (3.8)	0
白血球数減少	36 (15.1)	9 (3.8)	0	28 (11.9)	8 (3.4)	0	40 (16.9)	11 (4.7)	0

器官別大分類／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数（%）								
	本剤＋オラパリブ＋化学療法群（238 例）			本剤＋化学療法群（235 例）			化学療法群（236 例）		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症									
注入に伴う反応	13 (5.5)	1 (0.4)	0	14 (6.0)	0	0	24 (10.2)	3 (1.3)	0

なお、本剤＋オラパリブ＋化学療法群において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 11 例（4.6%）、大腸炎 4 例（1.7%）、肝機能障害・肝炎 21 例（8.8%）、甲状腺機能低下症 31 例（13.0%）、甲状腺機能亢進症 16 例（6.7%）、infusion reaction 6 例（2.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）9 例（3.8%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.4%）、赤芽球癆（維持療法期）3 例（1.6%）、溶血性貧血（オラパリブ併用時）（維持療法期）3 例（1.6%）、発熱性好中球減少症 2 例（0.8%）が認められた。また、重度の下痢、硬化性胆管炎、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、膵炎、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、消化管穿孔、髄膜炎及び免疫性血小板減少症は認められなかった。

また、本剤＋化学療法群において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 4 例（1.7%）、大腸炎 4 例（1.7%）、重度の下痢 2 例（0.9%）、肝機能障害・肝炎 26 例（11.1%）、硬化性胆管炎 1 例（0.4%）、甲状腺機能低下症 34 例（14.5%）、甲状腺機能亢進症 18 例（7.7%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）、infusion reaction 4 例（1.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）11 例（4.7%）、筋炎・横紋筋融解症 6 例（2.6%）、重症筋無力症 2 例（0.9%）、重度の皮膚障害 1 例（0.4%）、発熱性好中球減少症 1 例（0.4%）、免疫性血小板減少症 1 例（0.4%）が認められた。また副腎機能障害、腎障害（間質性腎炎等）、膵炎、心筋炎、下垂体機能障害、脳炎、消化管穿孔、髄膜炎及び赤芽球癆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、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 子宮体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、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

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(**間質性腎炎等**)、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、溶血性貧血（オラパリブ併用時）、血管炎等）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 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において、（ⅰ）本剤＋オラパリブ＋化学療法*及び（ⅱ）本剤＋化学療法*の有効性が示されている

*：カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤。カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において投与を開始する。

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

- FIGO 分類Ⅰ期及びⅡ期の患者、並びに FIGO 分類Ⅲ期の患者のうち手術又は生検後に残存する病変を有さない患者
- 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

③ 国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）において、PD-L1 の発現率（TAP）により有効性が異なる傾向が示唆されている（p.6～8 参照）ことから、本剤を投与する場合には、TAP も確認した上で投与可否の判断をすることが望ましい。TAP が 1 未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

【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

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 DUO-E 試験において、投与開始から 18 週間は 9 週毎、それ以降は 12 週毎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等で効果の確認を行うこと。

別添７

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）

～胃癌～

令和８年６月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P11
5. 投与対象となる患者 P13
6. 投与に際して留意すべき事項 P14

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、一般社団法人日本胃癌学会及び特定非営利活動法人日本食道学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	胃癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、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 1500mg を 4 週間間隔で 10 回まで、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 20mg/kg（体重）とする。
製造販売業者：	アストラゼネカ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3．臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（MATTERHORN 試験）

臨床病期Ⅱ～ⅣA の周術期の胃又は食道胃接合部腺癌患者[*1]（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）948 例（本剤＋FLOT［本剤併用群 474 例］[*2]、プラセボ＋FLOT［対照群 474 例］[*2]）（日本人 86 例［本剤併用群 40 例、対照群 46 例］を含む）を対象に、術前補助療法として本剤と FLOT を併用投与し、術後補助療法として本剤と FLOT との併用投与に引き続き本剤を単独投与した際の有効性及び安全性を検討した。

中間解析（2024 年 12 月 20 日データカットオフ）の結果、主要評価項目である無イベント生存期間の中央値（95%信頼区間）（385 件のイベント）は、本剤併用群で NE[*3]（40.7～NE）カ月、対照群で 32.8（27.9～NE）カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］: 0.71［0.58～0.86］[*4]、p<0.001［層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0239］）[*5]。

*1：根治的手術が適応となる American Joint Committee on Cancer（第 8 版）のⅡ～ⅣA 期の患者が組み入れられた。

*2：用法・用量は次ページの表のとおりとされた。

*3：推定不能（以下、同様）

*4：有意水準に対応した 97.61%信頼区間は［0.56, 0.89］

*5：副次評価項目の一つである病理学的完全奏効（pCR）率の主要解析（当該解析時点において EFS の解析も行われた）の後に改訂された治験実施計画書に基づく解析結果

＜術前術後の投与スケジュール＞

投与群	術前	手術	術後†3	
	FLOT 併用投与期間			単独投与期間
本剤＋FLOT （本剤併用群）	FLOT†1（第 1、15 日目）との併用で本剤 1,500 mg（第 1 日目）を Q4W で 2 サイクルまで静脈内投与†2	該当せず	FLOT†1（第 1、15 日目）との併用で本剤 1,500 mg（第 1 日目）を Q4W で 2 サイクルまで静脈内投与†2	本剤 1,500 mg を Q4W で 10 サイクルまで静脈内投与†2
プラセボ＋FLOT （対照群）	FLOT†1（第 1、15 日目）との併用でプラセボ（第 1 日目）を Q4W で 2 サイクルまで静脈内投与†2	該当せず	FLOT†1（第 1、15 日目）との併用でプラセボ（第 1 日目）を Q4W で 2 サイクルまで静脈内投与†2	プラセボを Q4W で 10 サイクルまで静脈内投与†2

Q4W：4 週間間隔

†1：4 週間を 1 サイクルとして、①フルオロウラシル（第 1 及び 15 日目に 2,600mg/m^2）、②ホリナートナトリウム（第 1 及び 15 日目に 200mg/m^2（日本では、レボホリナート 100mg/m^2））、③オキサリプラチン（第 1 及び 15 日目に 85mg/m^2）、④ドセタキセル（第 1 及び 15 日目に 50mg/m^2）

†2：術前又は術後補助療法期間中に疾患進行又は再発以外の理由で FLOT の投与を中止した場合、治験責任（分担）医師の判断に基づき本剤又はプラセボを単独で投与継続できることとしていた。

†3：術後の本剤の投与回数は合計 12 サイクルまでとした。

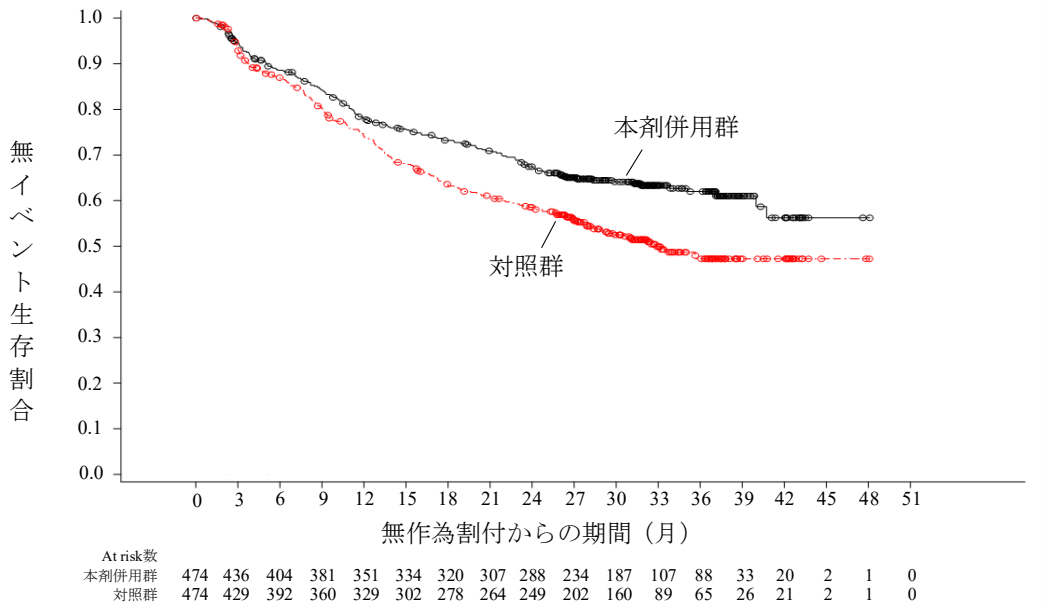


図 **1**　中間解析時の無イベント生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MATTERHORN 試験）

中間解析（2024 年 12 月 20 日データカットオフ）の結果、重要な副次評価項目のひとつである全生存期間の中央値（95%信頼区間）（321 件のイベント）は、本剤併用群で NE（NE～NE）、対照群で 47.2（45.1～NE）カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］: 0.78［0.62～0.97］）。

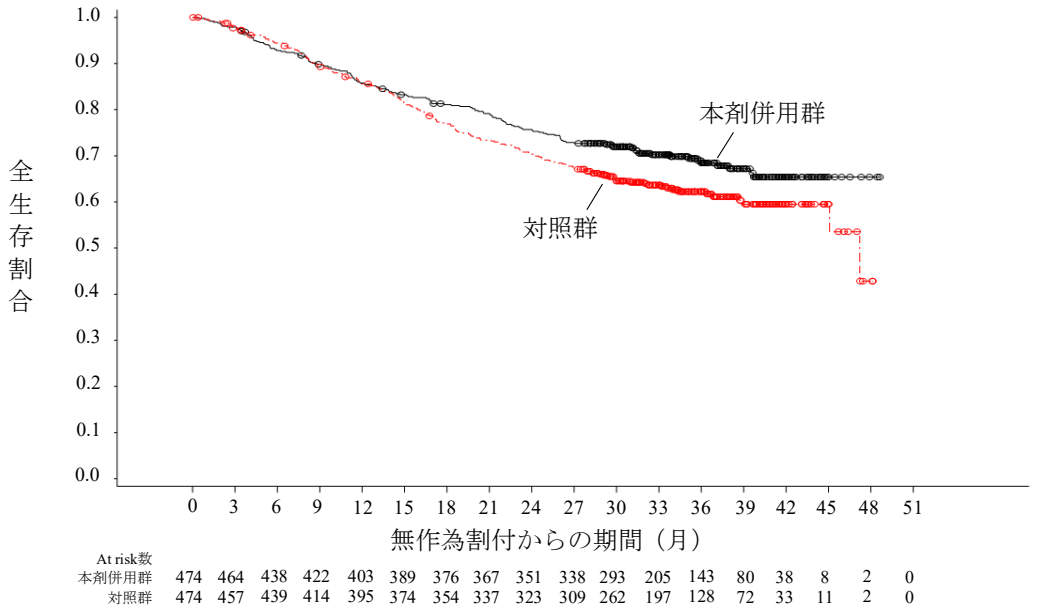


図 **2**　中間解析時の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MATTERHORN 試験）

（臨床病期別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（MATTERHORN 試験）に組み入れられた患者のうち、臨床病期別に探索的に解析を行った有効性の結果は以下のとおりであった。臨床病期ⅡA 及びⅡB の集団において、対照群と比較して本剤併用群で EFS 及び OS が延長する傾向が認められなかった。

表 1　臨床病期別の EFS の中間解析結果（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

臨床病期	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%信頼区間］（カ月）	ハザード比* ［95%信頼区間］
ⅡA 期	本剤併用群	37	11（29.7）	－［27.20, －］	0.75［0.32, 1.81］
	対照群	25	10（40.0）	32.20［23.79, －］	
ⅡB 期	本剤併用群	109	35（32.1）	39.98［39.98, －］	0.97［0.61, 1.56］
	対照群	108	35（32.4）	－［－, －］	
Ⅲ期	本剤併用群	287	106（36.9）	－［－, －］	0.74［0.57, 0.95］
	対照群	298	140（47.0）	33.22［26.38, －］	
ⅣA 期	本剤併用群	41	15（36.6）	40.74［21.88, －］	0.30［0.16, 0.56］
	対照群	42	32（76.2）	11.99［9.26, 15.08］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

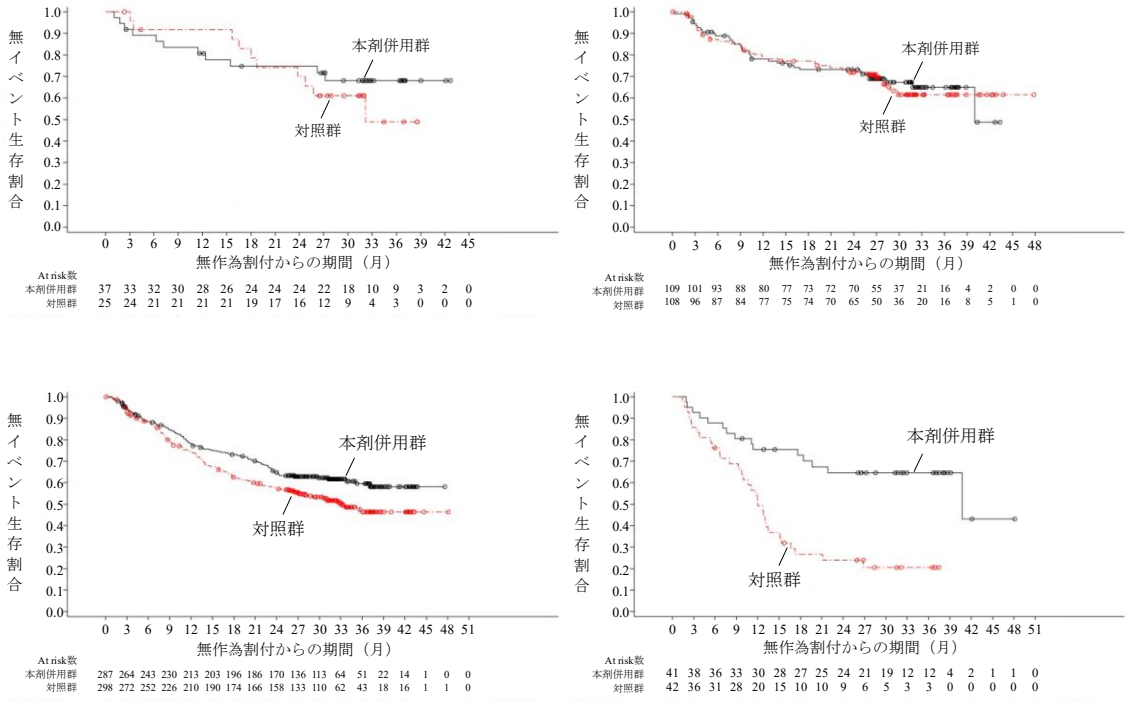


図 3　臨床病期別の EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）（左上図：ⅡA 期、右上図：ⅡB 期、左下図：Ⅲ期、右下図：ⅣA 期）

表 2　臨床病期別の OS の中間解析結果（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

臨床病期	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
ⅡA 期	本剤併用群	37	10（27.0）	－［－，－］	－［－，－］
	対照群	25	7（28.0）	－［32.20，－］	
ⅡB 期	本剤併用群	109	33（30.3）	－［39.69，－］	1.08［0.66, 1.77］
	対照群	108	31（28.7）	－［－，－］	
Ⅲ期	本剤併用群	287	89（31.0）	－［－，－］	0.76［0.57, 1.00］
	対照群	298	116（38.9）	47.21［45.08，－］	
ⅣA 期	本剤併用群	41	13（31.7）	－［－，－］	0.53［0.26, 1.04］
	対照群	42	21（50.0）	33.97［12.58，－］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

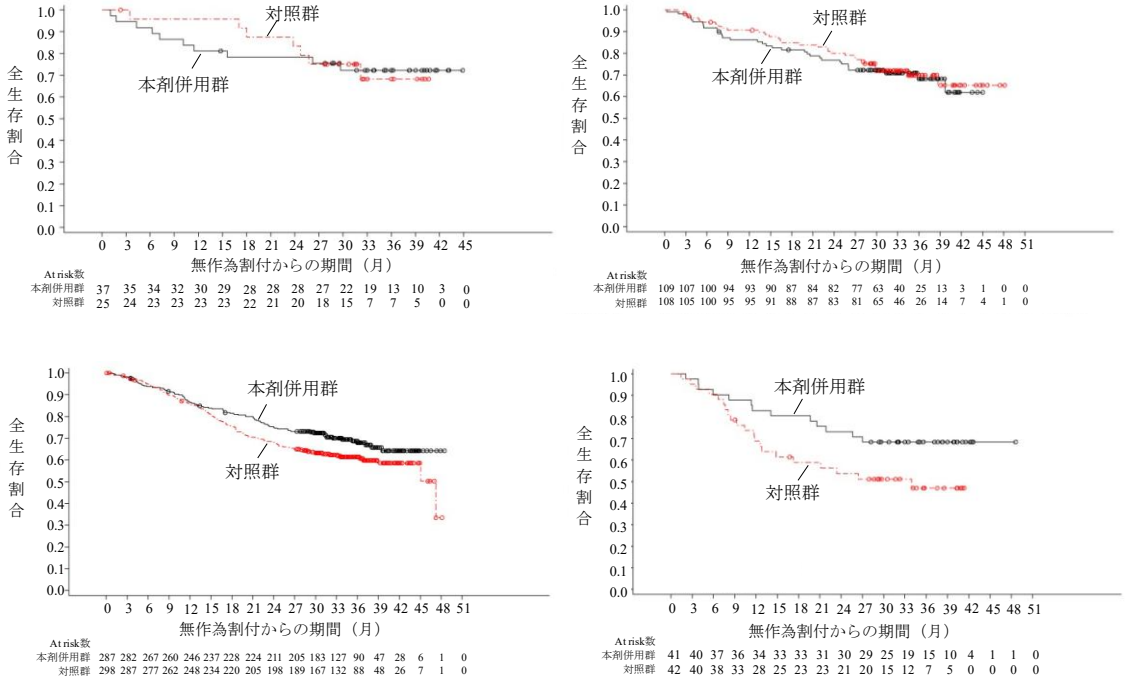


図 4　臨床病期別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）（左上図：ⅡA 期、右上図：ⅡB 期、左下図：Ⅲ期、右下図：ⅣA 期）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（MATTERHORN 試験）

有害事象は本剤併用群 471/475 例（99.2%）及び対照群 463/469 例（98.7%）に認められた。本剤併用群において、いずれかの治験使用薬との因果関係が否定できない有害事象は 453/475 例（95.4%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、6/475 例（1.3%）であった。本剤併用群で発現したいずれかの治験使用薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 5%以上）は下表のとおりであった。

表 3　本剤併用群で発現したいずれかの治験使用薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 5%以上）（安全性解析対象集団）（MATTERHORN 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver. 27.1)	例数（%）		
	本剤併用群（475 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
いずれかの治験使用薬との因果関係が否定できない全有害事象	453 (95.4)	283 (59.6)	6 (1.3)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	144 (30.3)	97 (20.4)	0
貧血	72 (15.2)	8 (1.7)	0
血小板減少症	26 (5.5)	1 (0.2)	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	31 (6.5)	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	103 (21.7)	8 (1.7)	0
神経系障害			
末梢性感覚ニューロパチー	95 (20.0)	1 (0.2)	0
味覚不全	70 (14.7)	0	0
末梢性ニューロパチー	69 (14.5)	7 (1.5)	0
錯感覚	35 (7.4)	2 (0.4)	0
多発ニューロパチー	24 (5.1)	4 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	28 (5.9)	0	0
胃腸障害			
下痢	258 (54.3)	25 (5.3)	0
悪心	215 (45.3)	11 (2.3)	0
嘔吐	100 (21.1)	6 (1.3)	0
口内炎	58 (12.2)	3 (0.6)	0
便秘	34 (7.2)	0	0
腹痛	31 (6.5)	2 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	136 (28.6)	0	0
発疹	47 (9.9)	3 (0.6)	0
そう痒症	41 (8.6)	0	0
皮膚乾燥	26 (5.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver. 27.1)	例数（%）		
	本剤併用群（475 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
疲労	113 (23.8)	9 (1.9)	0
無力症	74 (15.6)	12 (2.5)	0
発熱	47 (9.9)	3 (0.6)	0
粘膜の炎症	26 (5.5)	2 (0.4)	0
臨床検査			
好中球数減少	116 (24.4)	92 (19.4)	0
白血球数減少	43 (9.1)	25 (5.3)	0
血小板数減少	30 (6.3)	2 (0.4)	0
体重減少	25 (5.3)	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	33 (6.9)	5 (1.1)	0

なお、以下に関連事象を含む副作用発現状況の集計結果を示す。本剤併用群において、本剤と因果関係が否定できない間質性肺疾患 14 例（2.9%）、大腸炎 6 例（1.3%）、重度の下痢 3 例（0.6%）、消化管穿孔 1 例（0.2%）、甲状腺機能低下症 31 例（6.5%）、甲状腺機能亢進症 21 例（4.4%）、副腎機能障害 6 例（1.3%）、下垂体機能障害 3 例（0.6%）、1 型糖尿病 4 例（0.8%）、肝機能障害・肝炎 38 例（8.0%）、腎障害（間質性腎炎等）3 例（0.6%）、筋炎 1 例（0.2%）、心筋炎 1 例（0.2%）、膵炎 2 例（0.4%）、重度の皮膚障害 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）6 例（1.3%）、infusion reaction 8 例（1.7%）が認められた。また、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、発熱性好中球減少症、髄膜炎及び赤芽球癆は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

①-2 胃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、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、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（間質性腎炎等）、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、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球癆、血管炎等）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 臨床病期Ⅱ～ⅣAの周術期の胃癌患者（食道胃接合部腺癌患者は投与対象となり得る）に対する、本剤と、フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセル（FLOT）との併用投与による術前・術後補助療法及びその後の本剤単独投与による術後補助療法の有効性が示されている。

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

③ 国際共同第Ⅲ相試験（MATTERHORN試験）において、臨床病期ⅡA及びⅡBの集団において、対照群と比較して本剤併用群でEFS及びOSが延長する傾向が認められなかったことから、臨床病期がⅡA及びⅡBの患者においては、本剤投与以外の治療の実施も十分検討すること。

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 2-4 [注1] の患者

[注1] ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
- AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

④ MATTERHORN 試験において、以下に記載した時期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。

- 術前補助療法としての FLOT の最終投与から 28 日以内かつ術前
- 術後 4 週間以上経過後かつできれば術後補助療法の開始前 28 日以内
- 術後補助療法開始から 2 年間は 12 週毎、その後は 24 週毎

なお、本剤の投与は術前補助療法として 2 回まで、術後補助療法として 12 回までとすること。