

医薬薬審発 0824 第 3 号
令和 8 年 8 月 24 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 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。

事 務 連 絡
令 和 8 年 8 月 24 日

各団体等 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

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

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の
衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知の上、関係者への周知方よろ
しくお願いします。

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

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 <u>高リスク筋層非浸潤性膀胱癌</u> 対象となる用法及び用量： <u>〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉</u> 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。 <u>〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉</u> <u>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。</u>	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 <u>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。</u> 【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） <u>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。</u> <u>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）。</u>	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%)、腓炎 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、<u>赤芽球瘍</u>、消化管穿孔、横紋筋融解症<u>及び</u>髄膜炎は認められなかった。 ② <u>国際共同第Ⅲ相試験 (POTOMAC 試験)</u> <u>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。</u> 表 2 <u>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)</u>	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%)、腓炎 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、<u>髄膜炎及び赤芽球瘍</u>は認められなかった。 (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%)、腭炎 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、赤芽球瘍、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、<u>血管炎等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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 <u>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。</u> <u>*: 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）。</u> ・ <u>T1</u> ・ <u>high grade 又は組織学的異型度が Grade 3</u> ・ <u>上皮内癌</u> ・ <u>多発かつ再発かつ最大腫瘍径が 3 cm 以上</u> ③ <u>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</u>	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）

<u>有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</u> ・ <u>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</u> (略)	
6. 投与に際して留意すべき事項 (略) <u>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。</u>	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、<u>血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、<u>血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、<u>膵炎、赤芽球瘍、血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、赤芽球瘍等）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、<u>膵炎、赤芽球瘍、血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、赤芽球瘍等）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、赤芽球瘍、溶血性貧血（オラパリブ併用時）、<u>血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、赤芽球瘍、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、<u>膵炎</u>、<u>赤芽球瘍</u>、<u>血管炎</u>等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	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、赤芽球瘍等）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。

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事が重要である。

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・グラン菌（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/m² とシスプラチン 70 mg/m²、第 8 日目にゲムシタビン 1,000 mg/m² 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/m² とシスプラチン 35 mg/m² 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

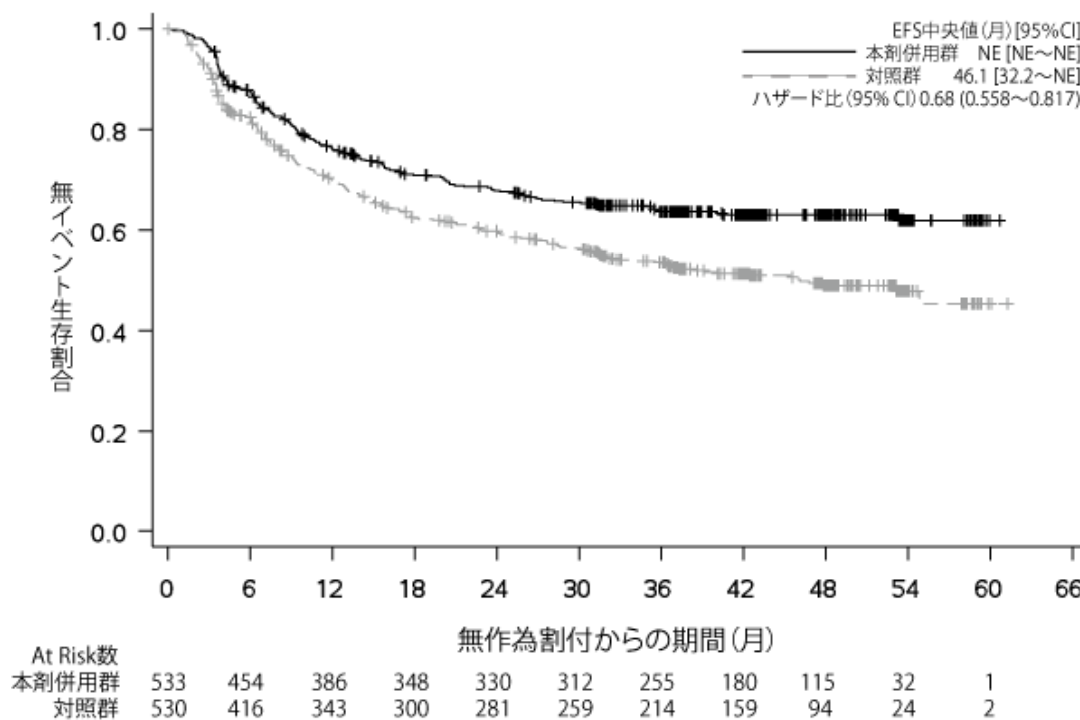


図1 盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による
EFS の Kaplan-Meier 曲線
(2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

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〕

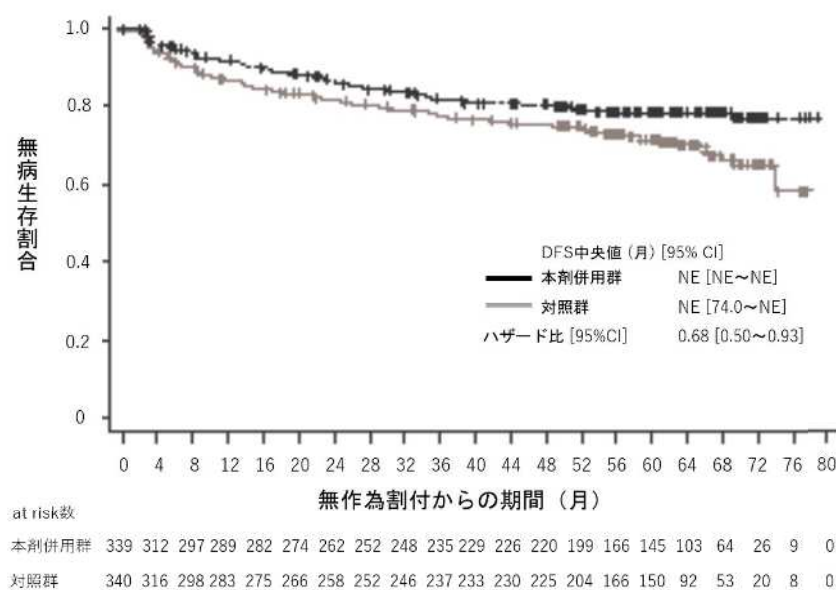


図2 治験担当医師の評価によるDFSのKaplan-Meier曲線
(2025年4月3日データカットオフ)

【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、間質性肺炎患 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%)、腭炎 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%)、腭炎 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、赤芽球瘡、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。

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 または 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）。

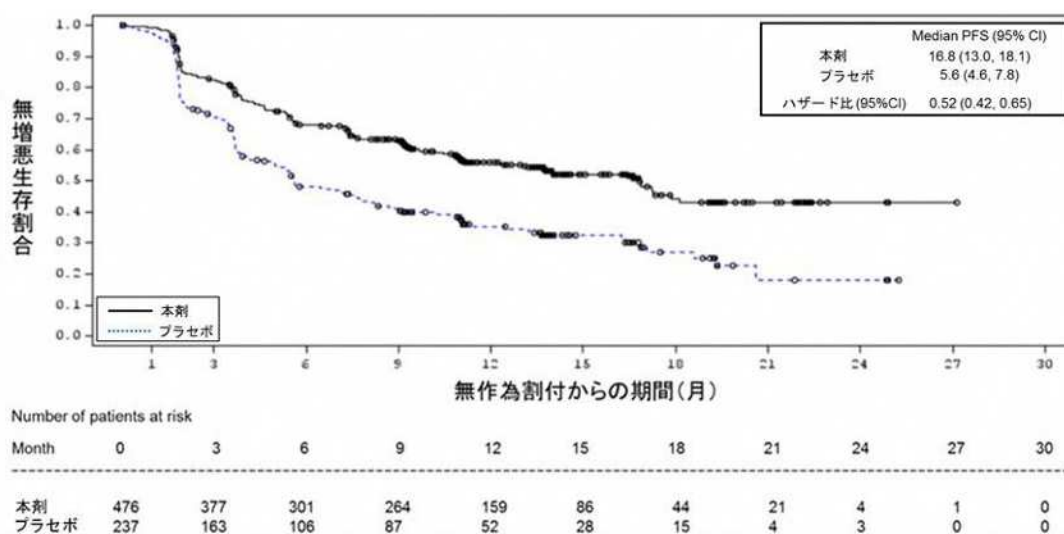


図 1 中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

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）

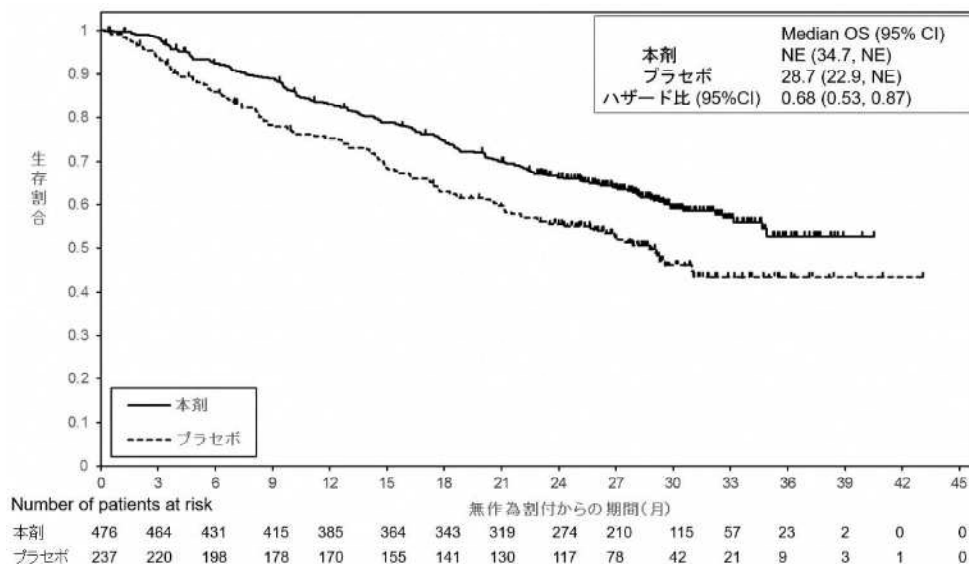


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

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）。

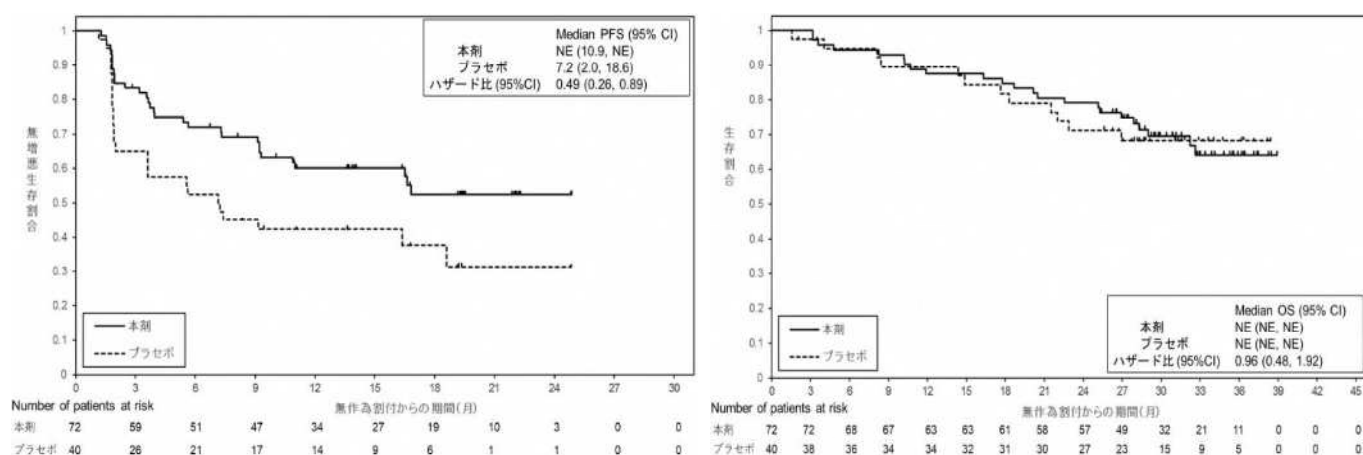


図3 日本人患者集団におけるPFS及びOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

（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。

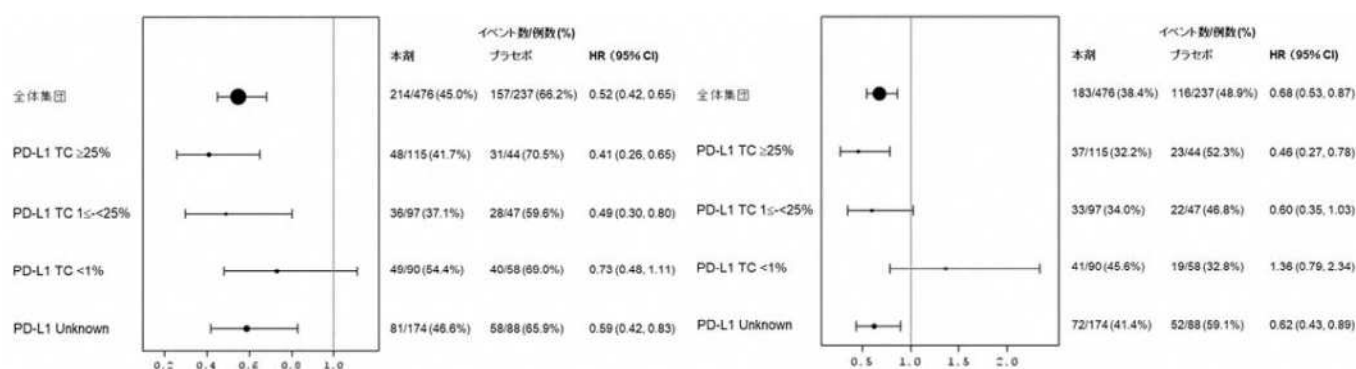


図 4 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での PFS 及び OS のフォレストプロット
(左図：PFS、右図：OS)

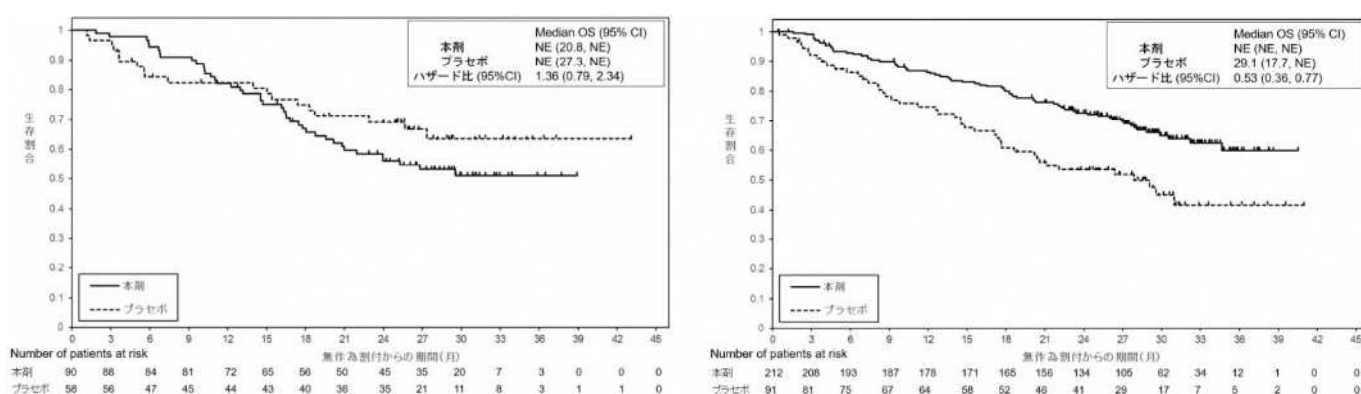


図 5 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線
(左図：PD-L1 発現率<1%の患者集団、右図：PD-L1 発現率≥1%の患者集団)

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/m² を投与）＋カルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）、②ゲムシタビン（第 1、8 日目に 1,000 mg/m² 又は 1,250 mg/m² を投与）＋シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m² を投与）若しくはカルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）（扁平上皮癌のみ）、又は③ペメトレキセド（第 1 日目に 500 mg/m² を投与）＋シスプラチン（第 1 日目に 75 mg/m² を投与）若しくはカルボプラチン（第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与）（非扁平上皮癌のみ）のいずれかを 4 サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに 2 サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金製剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（500 mg/m²）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。

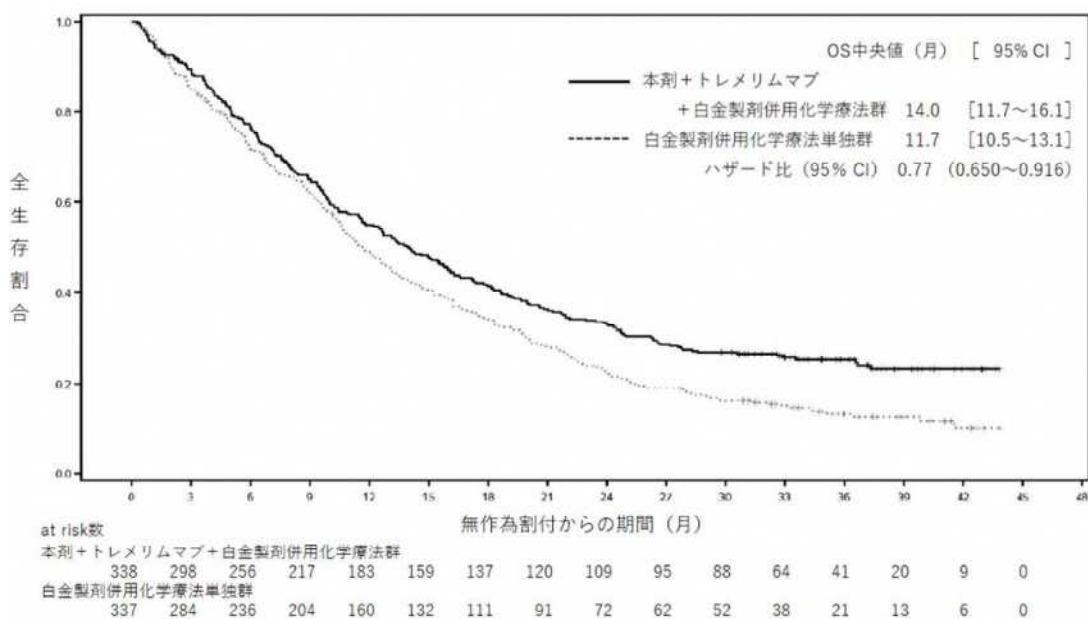


図6 OSのKaplan-Meier曲線