

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 6 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/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：胆道癌

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

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

なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

3. 臨床成績

治癒切除不能な胆道癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）

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

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値 [95%信頼区間]）（424 件のイベント）は、本剤併用群で 12.8 [11.1～14.0] カ月、対照群で 11.5 [10.1～12.5] カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間]：0.80 [0.66～0.97]、 $p=0.021$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.03]、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）。

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

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

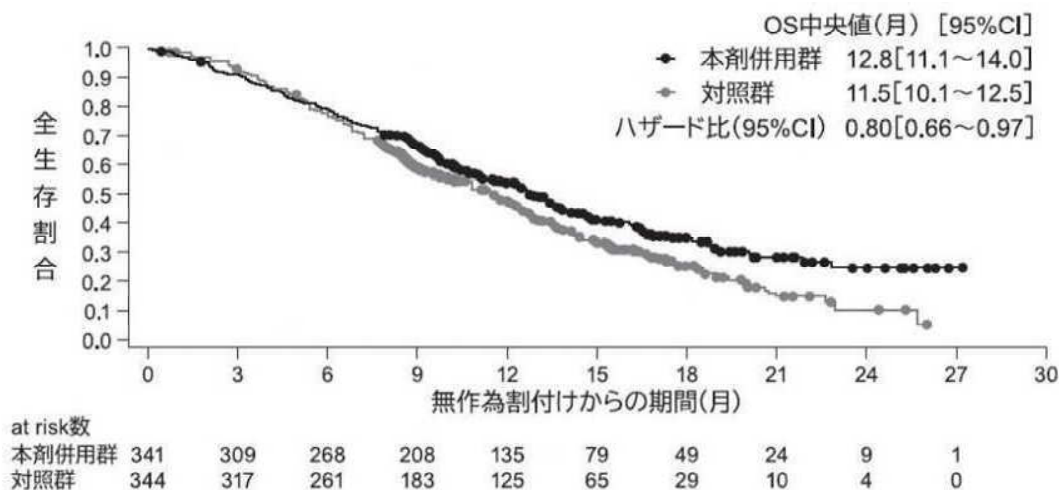


図1 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

国際共同第III相試験（TOPAZ-I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-I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。

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 6 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。

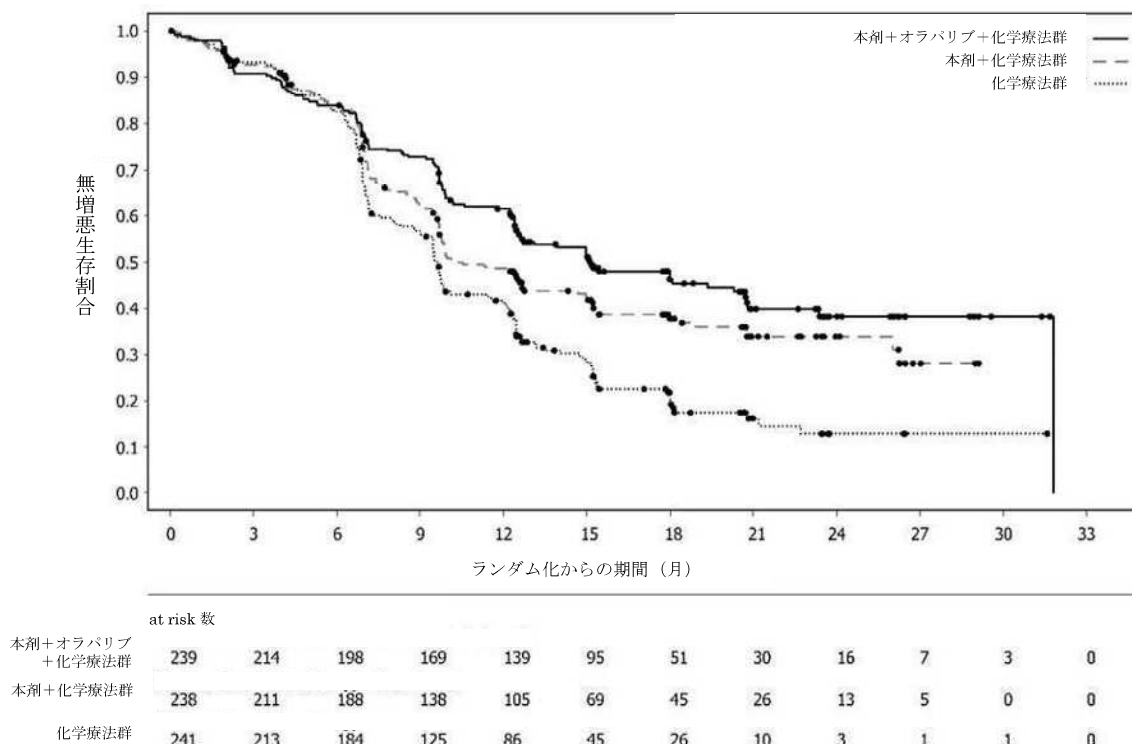
*2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- 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/m² 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

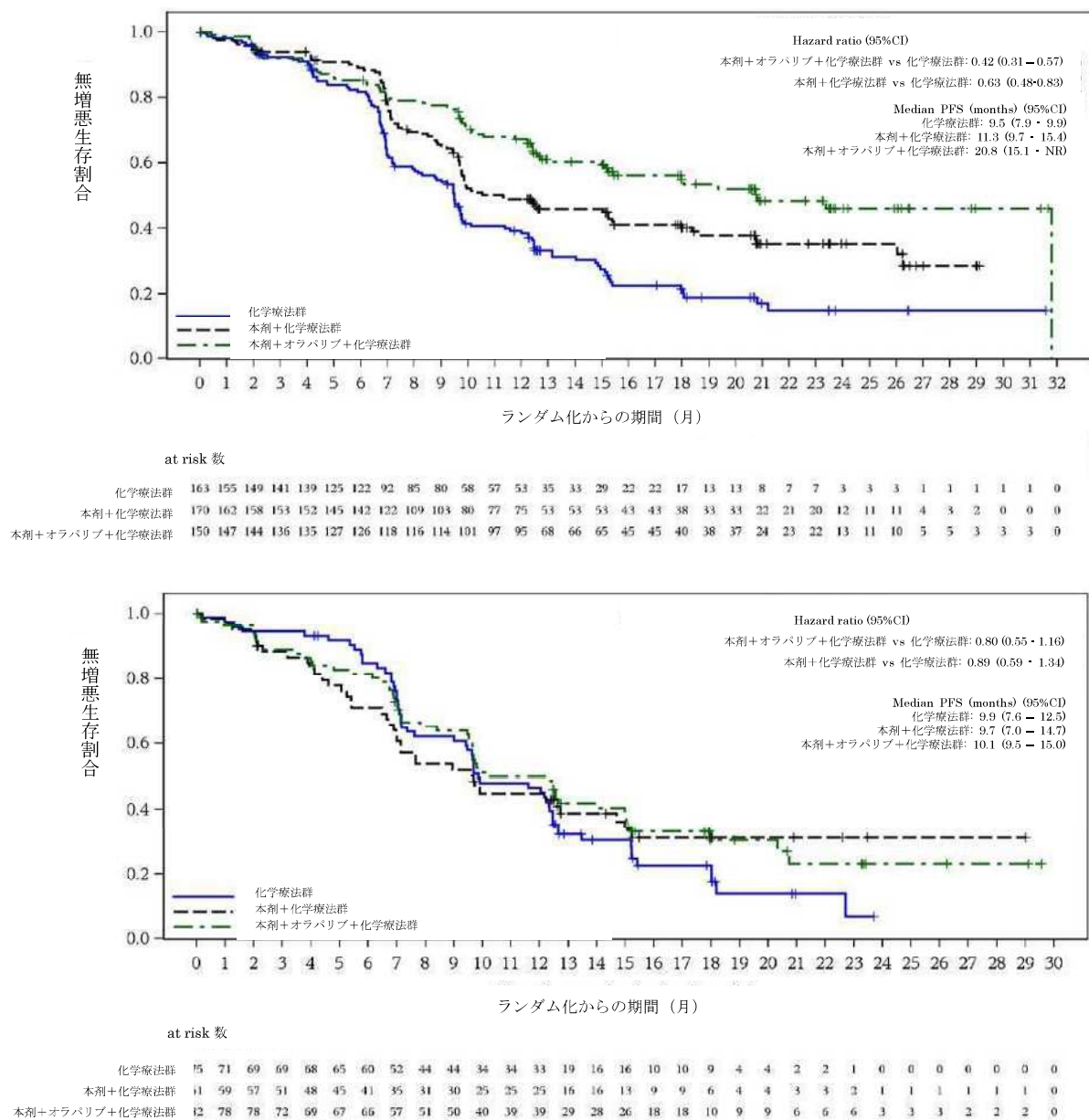


図1 PD-L1の発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線
 (治験担当医師判定、2023年4月12日データカットオフ)
 (上図：TAP≥1集団、下図：TAP<1集団)

【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）、脾炎、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）、脾炎、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）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。

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 6 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

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

（参考）

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P4～）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

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）

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 1,500mg を 4 サイクル投与した。

*3：クレアチニンクリアランス 60mL/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 1,000mg/m² とシスプラチン 70mg/m²、第 8 日目にゲムシタビン 1,000mg/m² を 4 サイクル投与した。クレアチニンクリアランス 40mL/min 以上 60mL/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 1,000mg/m² とシスプラチン 35mg/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 1,500mg 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

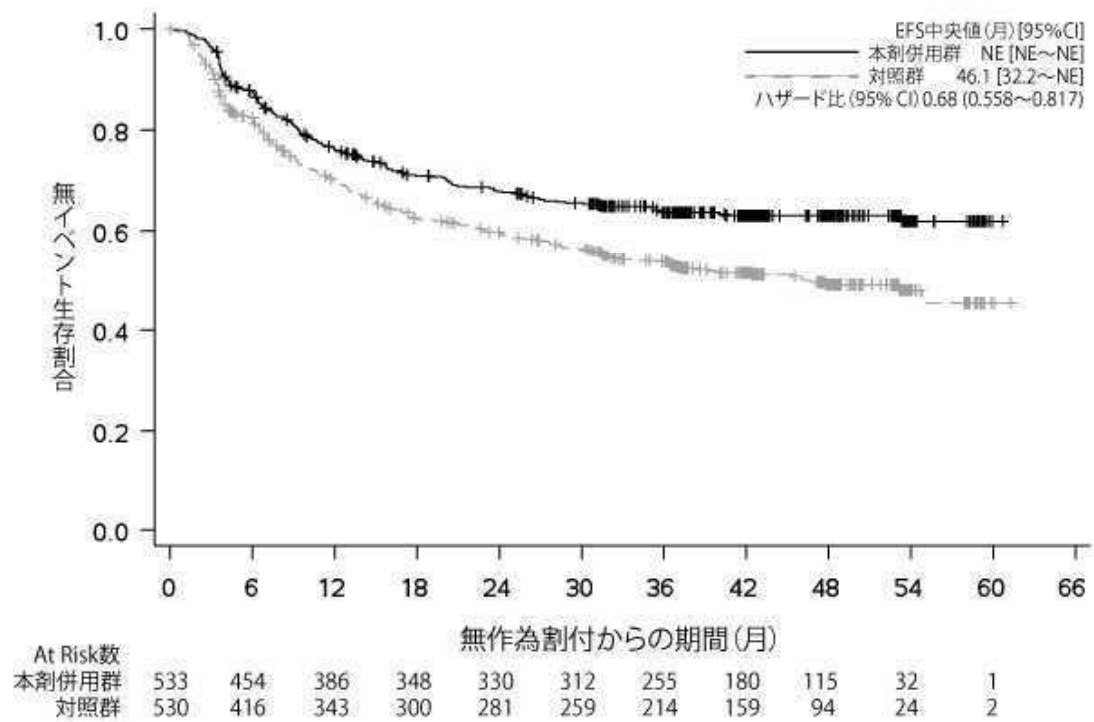


図1 盲検下独立中央判定又は中央病理検査機関判定による
 EFSのKaplan-Meier曲線
 (2024年4月29日データカットオフ)

【安全性】

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、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。

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。

【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 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。