

薬生薬審発 0821 第 5 号
令和 2 年 8 月 21 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（小細胞肺癌）の作成及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の
最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：イミフィンジ点滴静注 120mg 及び同点滴静注 500mg）について、小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項を、それぞれ別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（平成 30 年 11 月 28 日付け薬生薬審発 1128 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の使用上の注意が改められたこと等を踏まえ、当該ガイドラインを、別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正

後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
7 ページ	<p>【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験） (略) なお、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 reaction 8 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、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。</p>	7 ページ	<p>【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験） (略) なお、本剤群において、間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）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 reaction 8 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、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。</p>
8 ページ	<p>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</p>	8 ページ	<p>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</p>

	<p>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）</p> <p>(2) 特定機能病院</p> <p>(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）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設</p> <p>(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</p>		<p>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）—(平成30年4月1日時点：437施設)—</p> <p>(2) 特定機能病院—(平成29年6月1日時点：85施設)—</p> <p>(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）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設—(平成28年7月1日時点：2540施設)—</p> <p>(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—(平成28年7月1点：1290施設)—</p>
9 ページ	<p>③ 副作用への対応について</p> <p>③-1 施設体制に関する要件</p> <p>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</p>	9 ページ	<p>③ 副作用への対応について</p> <p>③-1 施設体制に関する要件</p> <p>間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）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</p>

	<p>な体制が整っていること。</p> <p>(③-2 略)</p> <p>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）に加え、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>能な体制が整っていること。</p> <p>(③-2 略)</p> <p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）に加え、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>(①、② 略)</p> <p>③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P 6 参照）、PD-L1 発現率も確認し</p>	10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>(①、② 略)</p> <p>③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P 6 参照）、PD-L1 発現率も確認し</p>

<p>11 ページ</p>	<p>た上で、本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が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。</p> <p>なお、<u>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。</u></p> <p>(略)</p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>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、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者 <p>(略)</p> <p>③ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の</p>	<p>11 ページ</p>	<p>た上で、本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が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。</p> <p>なお、PACIFIC 試験における PD-L1 発現率は Ventana PD-L1(SP263)*を用いて検討されているが、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ができる。</p> <p>*：平成30年11月時点で本邦未承認</p> <p>(略)</p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>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、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）の発現が認められた患者 <p>(略)</p> <p>③ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の</p>
---------------	--	---------------	---

	<p>治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（②に該当しない場合に限る） <p>（略）</p>		<p>治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（②に該当しない場合に限る） <p>（略）</p>
12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （①～③ 略）</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （①～③ 略）</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）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。

	<ul style="list-style-type: none">• 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、<u>ACTH、血中コルチゾール</u>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。 <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none">• 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、<u>インスリン製剤を投与する</u>等の適切な処置を行うこと。		<ul style="list-style-type: none">• 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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4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<u>血中コルチゾール、ACTH</u>等の臨床検査、<u>画像検査</u>等の実施も考慮すること。 <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none">• 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<u>投与を中止し、インスリン製剤の投与</u>等の適切な処置を行うこと。
--	---	--	--