

2022年12月吉日

医療関係者各位

デュルバルマブ・トレメリムマブ消化器がん領域適正使用推進委員会
アストラゼネカ株式会社

イミフィンジ®点滴静注120mg・500mg/イジユド®点滴静注25mg・300mg

適正使用のお願い

2022年12月に抗悪性腫瘍剤「イミフィンジ®点滴静注120mg・500mg」（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え））及び「イジユド®点滴静注25mg・300mg」（一般名：トレメリムマブ（遺伝子組換え））は、「**切除不能な肝細胞癌**」（以下「本適応」）の効能又は効果にて製造販売承認されました。

医療関係者各位に於かれましては、デュルバルマブ及びトレメリムマブの電子化された添付文書、適正使用ガイド、デュルバルマブ最適使用推進ガイドライン「肝細胞癌」等の情報をご確認いただき、本適応における患者の選択、効能又は効果、用法及び用量などにつきまして、適正使用へのご協力をお願い申し上げます。また、投与に際し、観察を十分に行い、免疫介在性有害事象への対応について電子化された添付文書、適正使用ガイドをご参照の上、適切な診断・処置をいただきますよう宜しくお願いいたします。なお、検査項目やスケジュールは適正使用ガイドに掲載しておりますので、ご参照の上、適正な使用をお願い申し上げます。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの適正使用にあたって、以下についてご確認いただきますようお願い申し上げます。

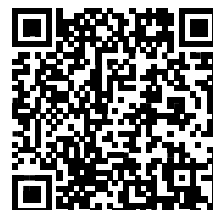
- 施設要件（別添①）
- 投与対象となる患者（別添②）
- 投与に際して留意すべき事項（別添③）
- 投与前チェックシート（別添④）

※別添①②③はデュルバルマブ最適使用推進ガイドライン「肝細胞癌」からの抜粋となります。

なお、本邦においては承認条件として全例調査（全症例を対象とする特定使用成績調査）の実施が義務付けられています。可能な限り速やかに多くのデータを収集し、ご協力いただいた医療関係者の皆様へ報告させていただくためにも、何卒本調査へのご協力をお願い申し上げます。

アストラゼネカ医療関係者向けサイト（MediChannel）

https://med.astrazeneca.co.jp/product/brand-imf_gi.html



以上

別添①

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

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

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。

投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- 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。

イミフィンジ® 点滴静注 120mg、500mg

投与前チェックシート

本剤の投与を開始する前に、本チェックシートを用い、患者の適格状況についてご確認の上、本剤の投与可否を慎重にご判断をお願いいたします。本チェックシートは、「電子添文」並びに「最適使用推進ガイドライン」(厚生労働省発行)に準拠した投与対象患者を適切にご選択いただくために作成しております。

切除不能な肝細胞癌の場合

【投与前対象となる患者】

全身化学療法のない切除不能な肝細胞癌患者			
Child-Pugh 分類 A である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	臨床試験において、Child-Pugh A 以外は対象外としていました。
他の抗悪性腫瘍剤との併用の場合、トレメリムマブとの併用である	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	トレメリムマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用については、臨床試験において有効性、安全性は確立していません。
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)の適応ではない	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	臨床試験において局所療法が適応となる患者での有効性、安全性は確立していません。

【特に注意が必要な患者】

注) 本剤の投与に際しては、電子添文の内容を十分ご参照ください。

間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤投与後に間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)が発現するおそれがあります。 (電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」, 「最適使用推進ガイドライン」(厚生労働省発行)参照)
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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤投与後に間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)が発現又は増悪するおそれがあります。 (「最適使用推進ガイドライン」(厚生労働省発行)参照)
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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤投与後に自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。 (電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者」, 「最適使用推進ガイドライン」(厚生労働省発行)参照)
PS 2 以上の患者 注) PS: ECOG Performance Status	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	一般に全身状態が不良な患者では重篤な副作用が起こりやすくなります。臨床試験時の患者登録基準は PS 0~1 であり、PS 2 以上の患者に対する有効性、安全性は確立していません。 (「最適使用推進ガイドライン」(厚生労働省発行)参照)

【デュルバルマブ・トレメリムマブ消化器がん領域適正使用推進委員会】

<委員長>

近畿大学医学部 消化器内科 主任教授 工藤 正俊

<委員>

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授 海野 倫明

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長 池田 公史