

2022年12月改訂（第8版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

－ 抗悪性腫瘍剤 －
ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体
デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤

イミフィンジ[®]点滴静注 120mg
イミフィンジ[®]点滴静注 500mg

IMFINZI[®] Injection 120mg・500mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イミフィンジ [®] 点滴静注 120mg： 1バイアル（2.4mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え）120mg を含有 イミフィンジ [®] 点滴静注 500mg： 1バイアル（10mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え）500mg を含有
一般名	和名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Durvalumab（Genetical Recombination）（JAN） Durvalumab（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年8月29日 販売開始年月日：2018年8月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel） https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2022年12月改訂の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	16
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	16
2. 製品の治療学的特性	3	2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 製品の製剤学的特性	7	3. 用法及び用量	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	5. 臨床成績	24
.....	8	VI. 薬効薬理に関する項目	64
6. RMPの概要	9	1. 薬理的に関連ある化合物又は	
II. 名称に関する項目	10	化合物群	64
1. 販売名	10	2. 薬理作用	64
2. 一般名	10	VII. 薬物動態に関する項目	70
3. 構造式又は示性式	10	1. 血中濃度の推移	70
4. 分子式及び分子量	11	2. 薬物速度論的パラメータ	73
5. 化学名（命名法）又は本質	11	3. 母集団（ポピュレーション）解析	74
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	4. 吸収	74
III. 有効成分に関する項目	12	5. 分布	74
1. 物理化学的性質	12	6. 代謝	75
2. 有効成分の各種条件下における		7. 排泄	75
安定性	12	8. トランスポーターに関する情報	75
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	9. 透析等による除去率	75
IV. 製剤に関する項目	13	10. 特定の背景を有する患者	76
1. 剤形	13	11. その他	76
2. 製剤の組成	13	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	77
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	77
4. 力価	14	1. 警告内容とその理由	77
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	2. 禁忌内容とその理由	77
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	77
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	78
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14	5. 重要な基本的注意とその理由	78
.....	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	80
9. 溶出性	14	7. 相互作用	82
10. 容器・包装	15		
11. 別途提供される資材類	15		
12. その他	15		

8. 副作用.....	83	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容.....	111
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	106	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	112
10. 過量投与.....	106	11. 再審査期間.....	112
11. 適用上の注意.....	106	12. 投薬期間制限に関する情報.....	112
12. その他の注意.....	107	13. 各種コード.....	112
IX. 非臨床試験に関する項目.....	108	14. 保険給付上の注意.....	113
1. 薬理試験.....	108	X I. 文 献.....	114
2. 毒性試験.....	108	1. 引用文献.....	114
X. 管理的事項に関する項目.....	110	2. その他の参考文献.....	115
1. 規制区分.....	110	X II. 参考資料.....	116
2. 有効期間.....	110	1. 主な外国での発売状況.....	116
3. 包装状態での貯法.....	110	2. 海外における臨床支援情報.....	117
4. 取扱い上の注意.....	110	X III. 備 考.....	121
5. 患者向け資材.....	110	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	121
6. 同一成分・同効薬.....	110	2. その他の関連資料.....	121
7. 国際誕生年月日.....	111		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	111		

略語表

略語	用語の説明
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone : 副腎皮質刺激ホルモン
ADA	Anti-drug antibody : 抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害
ALB	Serum albumin : 血清中アルブミン
ALK	Anaplastic lymphoma kinase : 未分化リンパ腫キナーゼ
AI-P	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APF6	Alive and progression free at 6 months : (無作為割付け後) 6 カ月時点での無増悪生存割合
APF12	Alive and progression free at 12 months : (無作為割付け後) 12 カ月時点での無増悪生存割合
APF18	Alive and progression free at 18 months : (無作為割付け後) 18 カ月時点での無増悪生存割合
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve : 血清中濃度-時間曲線下面積
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BICR	Blinded Independent Central Review : 盲検下での独立中央評価
BTC	Biliary tract carcinoma : 胆道癌
BOR	Best objective response : 最良総合効果
CCDS	Company Core Data Sheet : 企業中核データシート
CD	Cluster of differentiation : 白血球分化抗原 (群)
CI	Confidence interval : 信頼区間
CK	Creatine kinase : クレアチンキナーゼ
CL	Clearance : 全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance : クレアチニン クリアランス
CL _{ss}	Clearance at steady state : 定常状態における全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration : 最高血清中濃度
CR	Complete response : 完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 : 細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
DLT	Dose limiting toxicity : 用量制限毒性
DoR	Duration of response : 奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : 米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor : 上皮成長因子受容体
EHCC	Extrahepatic cholangiocarcinoma : 肝外胆管癌
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素免疫測定法
ePPND	Enhanced pre- and postnatal development study : 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
ES-SCLC	Extensive-stage small cell lung cancer : 進展型小細胞肺癌
Fc γ	Fragment crystallizable gamma : 結晶形成フラグメント γ
Fc γ R	Fc γ receptor : Fc γ 受容体
GBC	Gallbladder cancer : 胆嚢癌
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
h	Human : ヒト

略語	用語の説明
HBV	Hepatitis B virus : B 型肝炎ウイルス
HCC	Hepatocellular carcinoma : 肝細胞癌
HCV	Hepatitis C virus : C 型肝炎ウイルス
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio : ハザード比
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer : 国際肺癌学会
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICH	International Conference for Harmonisation : 医薬品規制調和国際会議
IFN- γ	Interferon-gamma : インターフェロン- γ
IgG1 κ	Immunoglobulin G1 kappa : 免疫グロブリン G サブクラス 1、 κ 型アイソタイプ
IHCC	Intrahepatic cholangiocarcinoma : 肝内胆管癌
imAE	Immune-mediated adverse event : 免疫介在性の有害事象
KRAS	Kirsten rat sarcoma
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities : ICH 国際医薬用語集
MVI	Macrovascular invasion : 脈管侵襲
nAb	Neutralizing antibody : 中和抗体
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells : 活性化 T 細胞核内因子
NOD/SCID	Nonobese diabetic/severe combined immunodeficient : 非肥満性糖尿病/重症複合免疫不全症
NSCLC	Non small cell lung cancer : 非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate : 客観的奏効率
OS	Overall survival : 全生存期間
OS18	Proportion of patients alive at 18 months from randomisation : 無作為割付け後 18 カ月時点の生存割合
OS24	Proportion of patients alive at 24 months from randomisation : 無作為割付け後 24 カ月時点の生存割合
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell : 末梢血単核細胞
PD	Progressive disease : 疾患進行
PD-1	Programmed cell death 1 : プログラム細胞死-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1 : プログラム細胞死-リガンド 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2 : プログラム細胞死-リガンド 2
PFS	Progression-free survival : 無増悪生存期間
PFS2	Time to second progression or death : 無作為割付け後 2 回目の (疾患) 進行までの期間
PR	Partial response : 部分奏効
PRO	Patient reported outcome(s) : 患者報告アウトカム
Q2W	Every 2 weeks : 2 週間間隔
Q3W	Every 3 weeks : 3 週間間隔
Q4W	Every 4 weeks : 4 週間間隔
Q12W	Every 12 weeks : 12 週間間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数について補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula : 心拍数について Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula : 心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔
r	Recombinant : 遺伝子組換え

略語	用語の説明
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SCLC	Small cell lung cancer : 小細胞肺癌
SD	Stable disease : 安定
TC	Tumor cell : 腫瘍細胞
TGI	Tumor growth inhibitory ratio : 腫瘍増殖抑制率
T_{max}	Time to maximum serum concentration : 最高血清中濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone : 甲状腺刺激ホルモン
TTDM	Time to death or distant metastasis : 死亡又は遠隔転移発現までの期間
V_1	Central volume of distribution : 中央コンパートメントの分布容積
V_2	Peripheral volume of distribution : 末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state : 定常状態における分布容積
WHO	World Health Organisation : 世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イミフィンジ®点滴静注120mg及び500mg [一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤] は、ヒトのプログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) を標的とし、受容体であるプログラム細胞死-1 (PD-1) 及び白血球分化抗原 (CD) 80 (B7.1) 分子との相互作用を阻害するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ (IgG1 κ) モノクローナル抗体である。

T細胞活性化の制御に関与するPD-1受容体は、活性化T細胞の表面に発現し、PD-L1及びプログラム細胞死-リガンド2 (PD-L2) の2つのリガンドが存在することが知られている。PD-L1はBリンパ球、樹状細胞、マクロファージ等の免疫細胞に発現するが、肺癌を含む多くの癌種で腫瘍細胞上の過剰発現が認められている。PD-1及びPD-L1/PD-L2は免疫チェックポイントタンパクファミリーに属し、共抑制因子として作用することによりT細胞反応の進行を停止又は制限すると考えられる。PD-L1が免疫細胞上のPD-1又はCD80に結合すると、抑制性シグナルがT細胞に伝達され、サイトカイン産生が低下し、T細胞の活性が抑制される。この抑制性シグナル伝達は、腫瘍細胞が免疫系による排除を回避し免疫反応を抑制するための機構としても利用される。

〈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〉

非小細胞肺癌 (NSCLC) と診断される患者のうち、局所進行 (Ⅲ期) のNSCLC患者は約20%を占め¹⁾、その病態は多様である。Ⅲ期の患者の一部は手術により切除可能であるが、多くは根治的化学放射線療法の適応となる。化学放射線療法により誘導される細胞死は、抗原の遊離と提示を促進し、免疫系が腫瘍を認識し反応する効力を増強する。化学放射線療法後に疾患進行 (PD) を認めない患者に抗PD-L1抗体により免疫抑制シグナル経路を阻害し、化学放射線療法により増強した免疫反応を維持することで局所コントロールの改善及び全身転移を抑制し、治癒の可能性を高めることが期待される。

本剤の開発は、進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (CD-ON-MEDI4736-1108試験) が海外で実施され、本剤の薬物動態及び安全性/忍容性が検討された。本邦では、第Ⅰ相臨床試験として進行固形癌患者を対象とした国際共同アジア試験 (D4190C00002試験) において、本剤の薬物動態及び安全性を検討した。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験として白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的同時化学放射線療法後にPDが認められなかった切除不能な局所進行 (Ⅲ期) のNSCLC患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するPACIFIC試験が実施され、日本も参加した (2017年2月13日データカットオフ時点で無増悪生存期間 [PFS] 中間解析を実施)。

これらの結果をもとに製造販売承認申請を行い、2018年7月に「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」の効能又は効果にて承認を取得した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

NSCLCでは、患者の大半が診断時既に転移期に進行しており、また、早期に診断され外科手術を受けた患者の約半数はその後遠隔再発を来すことが知られている^{2, 3)}。本邦において、Ⅳ期NSCLCの5年生存割合は腺癌で10.8%、扁平上皮癌で2.7%と報告されている⁴⁾。

昨今、化学療法に加え、免疫チェックポイント阻害薬の単独療法あるいは免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法が標準治療のひとつとなっている⁵⁾。細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) 阻害薬は、免疫応答における作用点がPD-1/L1阻害薬とは異なりながらも相補的であると考えられ、

併用により抗腫瘍効果の増強が期待されている。さらに化学療法を組み合わせることにより初期の疾患コントロールの増強につながる可能性が考えられている。

本剤とCTLA-4阻害薬であるイジユド®点滴静注25mg及び300mg〔一般名：トレメリムマブ（遺伝子組換え）、以下、トレメリムマブ〕併用療法の開発は、進行性NSCLCを対象とした第I相非盲検用量漸増用量拡大試験（D4190C00006試験）が実施され、本剤とトレメリムマブの併用療法による抗腫瘍活性、安全性及び忍容性が検討された。また、固形癌患者を対象として本剤とトレメリムマブを各種化学療法レジメンと併用した2つの第I/Ib相試験（D419SC00001試験、NCT02537418試験）において、併用療法の安全性及び忍容性が検討された。

これらの根拠をもとに、国際共同第Ⅲ相臨床試験として、切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法※を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討するPOSEIDON試験が実施された（2019年7月24日データカットオフ時点でPFS、2021年3月12日データカットオフ時点で全生存期間〔OS〕の最終解析を実施）。

この結果をもとに、2022年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

※：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

〈進展型小細胞肺癌〉

小細胞肺癌（SCLC）は肺癌の新規診断症例全体の約15%を占め⁶⁾、肺癌の中で最も悪性度の高いサブタイプであり、腫瘍の急速な増殖、高度の血管増生、ゲノム不安定性、早期の播種性転移を特徴とする。また、SCLCの新規診断症例の約70%が進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）である^{6、7)}。

ES-SCLCは、初期段階では化学療法感受性が高く、約70%の奏効率が報告されている⁸⁾が、PDまでの期間は短く、中央値は4～6カ月である⁹⁾。さらに、二次治療以降の選択肢が少ないことから、一次治療の有効性を改善することが求められていた。

肺癌治療においても広く使用される化学療法剤は免疫を抑制すると考えられてきたため、免疫療法に化学療法を併用することで相乗効果を得ることは困難と考えられてきたが、悪性黒色腫及びNSCLCにおいて、免疫療法と化学療法の併用による転帰が化学療法単独と比較して良好であることが臨床試験¹⁰⁾により示され、免疫療法と化学療法による併用療法への関心が高まった。

このような背景をもとに、本剤が化学療法との併用によりES-SCLC患者におけるニーズを満たす可能性があると考えられ、国際共同第Ⅲ相臨床試験として白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用投与によりES-SCLC患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するCASPIAN試験が実施された（2019年3月11日データカットオフ時点で中間解析を実施）。

この結果をもとに、2020年8月に「進展型小細胞肺癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

〈切除不能な肝細胞癌〉

肝細胞癌（HCC）は原発性肝癌の約90%を占めており¹¹⁾、大部分の患者は、C型肝炎、B型肝炎、アルコール性肝炎、脂肪性肝炎などの慢性肝疾患を有している。

HCCは、通常は無症状のまま発症して進行するため、病期が後期になった段階で発見されることが課題となっている¹²⁾。また、HCC患者の多くは肝硬変を有しており、悪性腫瘍及び肝臓の原疾患の両方を管理する必要があるため、HCCに対する治療は医療上複雑で困難であると言われている。

HCCの5年生存割合は、20%未満であり¹³⁾、切除不能なHCC患者の大部分は最終的にHCC又は肝疾患の合併により死亡する。

HCCでは、免疫抑制細胞やCTLA-4及びPD-1/PD-L1といった抑制性のシグナル伝達分子の発現が増加しており¹⁴⁾、免疫抑制環境となっている。PD-1/L1阻害薬及びCTLA-4阻害薬は、免疫系が活性化される時期や作用部位が異なるため、2種類の免疫チェックポイント阻害薬によりPD-1/PD-L1経路及びCTLA-4経路のいずれをも標的とすることで免疫系が長期間活性化し、相補的な抗腫瘍効果の増強が期待されている¹⁵⁾。

このような背景をもとに、国際共同第Ⅲ相臨床試験として、全身化学療法歴のない切除不能なHCC患者を対象に、本剤とトレメリマブを併用投与した場合及び本剤を単剤投与した場合の有効性及び安全性を検討するHIMALAYA試験が実施された（2021年8月27日データカットオフ時点で最終解析を実施）。

この結果をもとに、2022年12月に「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

胆道癌（BTC）は、胆管癌、胆嚢癌及び十二指腸乳頭部癌の大きく3つに分類され¹⁶⁾、発生部位が解剖学的に深部に存在すること、さらに胆管や胆嚢で発症するBTCは、早期では多くが無症状であることから、患者のほとんどが、進行期になってから診断される¹⁷⁾。また、BTCの罹患率は地域によって異なり、一般的にBTCは稀な悪性腫瘍であり¹⁸⁾、米国、欧州、及び日本では希少疾患である。切除不能な進行BTCの標準化学療法を受けた患者のOS中央値は約1年と短く¹⁷⁾、新たな一次治療の選択肢が求められていた。

他の癌種における臨床試験結果から、免疫療法と化学療法の併用療法への関心が高まり、BTCにおいても検討が開始された。本邦では、第Ⅰ相臨床試験として進行固形癌患者を対象とした国際共同アジア試験（D4190C00002試験）において、本剤単剤の薬物動態及び安全性が検討された。また、未治療の切除不能又は再発BTC患者を対象にした医師主導第Ⅱ相臨床試験（MEDITREME試験）において、本剤と化学療法の併用による抗腫瘍活性が示された¹⁹⁾。

このような背景をもとに、国際共同第Ⅲ相臨床試験として、化学療法歴のない治癒切除不能なBTC患者を対象に、本剤とゲムシタビン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するTOPAZ-1試験が実施された（2021年8月11日データカットオフ時点で2回目の中間解析を実施）。

この結果をもとに、2022年12月に「治癒切除不能な胆道癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤はヒトPD-L1を標的とし、PD-L1とPD-1及びCD80（B7.1）分子との相互作用を阻害するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ（IgG1 κ ）モノクローナル抗体である。

（「Ⅵ.2.（1）作用部位・作用機序」を参照）

(2) 〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

本剤は、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

（「Ⅴ.3. 用法及び用量」を参照）

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌に対する根治的同時化学放射線療法後の患者に本剤又はプラセボを投与した国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC試験）において、本剤群はプラセボ群に対して、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

- ・ OSのハザード比：0.68（95%信頼区間：0.53～0.87）、 $p=0.00251^{*1}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
- ・ OS中央値：本剤群NE^{*2}、プラセボ群28.7カ月
（2018年3月22日データカットオフ、OS追跡期間中央値25.2カ月時〔範囲：0.2～43.1カ月〕）
- ・ PFSのハザード比：0.52（95%信頼区間：0.42～0.65）、 $p<0.0001^{*3}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
- ・ PFS中央値：本剤群16.8カ月、プラセボ群5.6カ月
（2017年2月13日データカットオフ、PFS追跡期間中央値14.5カ月時〔範囲：0.2～29.9カ月〕）

※1：検定には両側有意水準0.274%を用いた

※2：NE（Not estimated）：推定不能

※3：検定には両側有意水準1.104%を用いた

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌に対する根治的同時化学放射線療法後の患者に本剤又はプラセボを投与した国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC試験）において、本剤が投与された475例（日本人72例を含む）中460例（96.8%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、咳嗽168例（35.4%）、疲労113例（23.8%）、呼吸困難106例（22.3%）、放射線性肺臓炎96例（20.2%）であった。

（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

本剤は、トレメリムマブ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、1回1500mg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、1回1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

（「V.3. 用法及び用量」を参照）

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に、本剤又は本剤＋トレメリムマブと白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{*1}を併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、本剤＋白金製剤併用化学療法^{*1}群は白金製剤併用化学療法群に対して、無増悪生存期間（PFS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。全生存期間（OS）においては、優越性は検証されなかった。本結果から、本剤＋白金製剤併用化学療法^{*1}については切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する適応は取得していない。

- ・ PFSのハザード比：0.74（95%信頼区間：0.620～0.885）、 $p=0.00093^{*2}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
（2019年7月24日データカットオフ、センサード症例におけるPFS追跡期間中央値10.3カ月時〔範囲：0.0～23.1カ月〕）
- ・ OSのハザード比：0.86（95%信頼区間：0.724～1.016）、 $p=0.07581^{*3}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
（2021年3月12日データカットオフ、センサード症例におけるOS追跡期間中央値34.9カ月時〔範囲：0.0～44.5カ月〕）

※1：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

※2：検定には両側有意水準0.819%を用いた

※3：検定には両側有意水準2.879%を用いた

本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法群に対して、PFS、OSを統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・PFSのハザード比：0.72（95%信頼区間：0.600～0.860）、 $p=0.00031^{*1}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
（2019年7月24日データカットオフ、センサード症例におけるPFS追跡期間中央値10.3カ月時〔範囲：0.0～23.1カ月〕）

・OSのハザード比：0.77（95%信頼区間：0.650～0.916）、 $p=0.00304^{*2}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
（2021年3月12日データカットオフ、センサード症例におけるOS追跡期間中央値34.9カ月時〔範囲：0.0～44.5カ月〕）

※1：検定には両側有意水準0.735%を用いた

※2：検定には両側有意水準0.797%を用いた

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤又は本剤＋トレメリムマブと白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{※1}を併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群で本剤が投与された330例（日本人20例を含む）中321例（97.3%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）、下痢71例（21.5%）であった。

※1：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈進展型小細胞肺癌〉

本剤は、白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、1回1500mg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、1回1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

（「V.3. 用法及び用量」を参照）

進展型小細胞肺癌患者に、本剤又は本剤＋トレメリムマブ^{※1}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）及びエトポシドを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）において、本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群は白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群に対して、全生存期間（OS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・OSのハザード比：0.73（95%信頼区間：0.591～0.909）、 $p=0.0047^{*2}$ （層別log-rank検定〔両側〕）
（2019年3月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値10.6カ月時〔範囲：0.1～23.1カ月〕）

※1：進展型小細胞肺癌に対する本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドは本邦未承認

※2：検定には両側有意水準1.78%を用いた

進展型小細胞肺癌患者に、本剤又は本剤＋トレメリムマブ^{※1}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）及びエトポシドを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）において、本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群で本剤が投与された265例（日本人18例を含む）中260例（98.1%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、好中球減少症111例（41.9%）、貧血102例（38.5%）、悪心89例（33.6%）、脱毛症83例（31.3%）であった。

※1：進展型小細胞肺癌に対する本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドは本邦未承認

（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

本剤は、1回1500mgを4週間間隔で60分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。

（「V.3. 用法及び用量」を参照）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤＋トレメリムマブ、本剤単剤又はソラフェニブを投与した国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤＋トレメリムマブ群はソラフェニブ群に対して、全生存期間（OS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・本剤＋トレメリムマブ群とソラフェニブ群におけるOSのハザード比：0.78（95%信頼区間：0.66～0.92）、 $p=0.0035^{※1}$ （層別log-rank検定〔両側〕）

（2021年8月27日データカットオフ、追跡期間中央値 本剤＋トレメリムマブ群：33.18カ月〔範囲：31.74～34.53カ月〕、ソラフェニブ群32.23カ月〔範囲：30.42～33.71カ月〕）

※1：検定には両側有意水準3.98%を用いた

また、本剤単剤群について、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、本剤単剤群のソラフェニブ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〕）。

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤＋トレメリムマブ、本剤単剤又はソラフェニブを投与した国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤が投与された本剤＋トレメリムマブ群の388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）、及び本剤群の388例（日本人45例を含む）中345例（88.9%）に有害事象が認められた。本剤＋トレメリムマブ群でみられた主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、そう痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、悪心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）であった。本剤群でみられた主な有害事象は、下痢58例（14.9%）、そう痒症56例（14.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加56例（14.4%）、食欲減退53例（13.7%）、無力症49例（12.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加44例（11.3%）、便秘42例（10.8%）、発疹40例（10.3%）であった。

（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈治癒切除不能な胆道癌〉

本剤は、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、3週間間隔で、1回1500mg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、1回1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

（「V.3. 用法及び用量」を参照）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象に本剤とゲムシタビン及びシスプラチンを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）において、本剤＋ゲムシタビン/シスプラチン群はプラセボ＋ゲムシタビン/シスプラチン群に対して、全生存期間（OS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・OSのハザード比：0.80（95%信頼区間：0.66～0.97）、 $p=0.0021^{*1}$ （層別log-rank検定〔両側〕）

※1：検定には両側有意水準3%を用いた

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象に本剤とゲムシタビン及びシスプラチンを併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンが投与された338例（日本人37例を含む）中336例（99.4%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、貧血163例（48.2%）、悪心138例（40.8%）、便秘109例（32.2%）、好中球減少症107例（31.7%）、疲労91例（26.9%）、好中球数減少91例（26.9%）、食欲減退87例（25.7%）、血小板数減少70例（20.7%）及び発熱70例（20.7%）であった。

（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

- (3) 重大な副作用として、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）、大腸炎、重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、1型糖尿病、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、腎障害、筋炎、横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、Infusion reaction、重度の皮膚障害、神経障害が注意喚起されている。

主な副作用として、発疹、そう痒症、咳嗽・湿性咳嗽、肺炎、上気道感染、TSH上昇、TSH低下、下痢、腹痛、発熱、筋肉痛、末梢性浮腫が注意喚起されている。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

（「VIII.8. 副作用」を参照）

注）使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については「I.5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」、「VIII.1. 警告内容とその理由」を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I.6. RMPの概要」を参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている 資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド） （「XⅢ.2. その他の関連資料」を参照） ・患者向け資料（イミフィンジの治療を受けられる方へ、イミフィンジとイジウドの治療を受けられる方へ） （「XⅢ.2. その他の関連資料」を参照）
最適使用推進ガイドライン	有	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 小細胞肺癌 肝細胞癌 胆道癌 （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページを参照）
保険適用上の留意事項通知	有	<ul style="list-style-type: none"> ・「抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成30年8月28日 保医発0828第2号） ・「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 薬生薬審発1128第5号） ・「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」（令和2年8月21日 薬生薬審発0821第5号） ・「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（肝細胞癌及び胆道癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）の一部改正について」（令和4年12月23日 薬生薬審発1223第1号） （「X.14. 保険給付上の注意」を参照）

（2022年12月時点）

<希少疾病用医薬品>

本剤は「切除不能な胆道癌」を予定効能又は効果として2022年2月25日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：（R4薬）第532号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6. RMPの概要」を参照）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（「V.5. (6) 治療的使用」を参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

製品の納品に先立ち最適使用推進ガイドラインに記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」を参照）

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患 ・大腸炎・重度の下痢 ・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） ・1型糖尿病 ・腎障害（間質性腎炎等） ・筋炎 ・心筋炎 ・重症筋無力症 ・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） ・Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> ・膵炎 ・消化管穿孔 ・横紋筋融解症 ・髄膜炎 ・化学療法併用時の発熱性好中球減少症 ・胚・胎児毒性 ・臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法の患者を対象とした特定使用成績調査（終了） ・進展型小細胞肺癌患者（本剤/化学療法併用）を対象とした特定使用成績調査 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査 ・切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査 ・治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験（PACIFIC試験の継続試験）（終了）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資材（イミフィンジの治療を受けられる方へ）の作成、配布 ・患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イミフィンジ®点滴静注120mg

イミフィンジ®点滴静注500mg

(2) 洋名

IMFINZI® Injection 120mg

IMFINZI® Injection 500mg

(3) 名称の由来

infinity（無限）とimmunotherapy（免疫療法）の頭文字〔IM〕を含む造語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Durvalumab（Genetical Recombination）（JAN）

durvalumab（INN）

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab

免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体：-lumab

3. 構造式又は示性式

451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列：

L鎖

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQQRVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSLPWTFG
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNMF	YPREAKVQWK
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF	NRGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	RYWMSWVRQA	PGKGLEWVAN
IKQDGSEKYY	VDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG
GWFGELAFDY	WGQGTLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKRVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPEFEG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPASIIEKI	SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFPYSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTPP
VLDSGDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖C215-H鎖C224、H鎖C230-H鎖C230、H鎖C233-H鎖C233

部分的ピログルタミン酸：H鎖E1

糖鎖結合：H鎖N301

部分的プロセシング：H鎖K451

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₅₀₂H₁₀₀₁₈N₁₇₄₂O₂₀₂₄S₄₂（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₂₁₂H₃₄₀₁N₅₈₉O₆₇₇S₁₆

L鎖 C₁₀₃₉H₁₆₁₂N₂₈₂O₃₃₅S₅

分子量：約147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード：MEDI4736、01P009、C134

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液。半透明又は白色の微粒子を認めることがある。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	—	—	ポリエチレン製容器	36 カ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン製容器	6 カ月	規格内
苛酷試験	40℃	75%RH	—	ポリエチレン製容器	3 カ月	分解物の増加が認められた

試験項目：性状、定量法（タンパク質含量）、pH、純度試験、生物学的活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ペプチドマップ：液体クロマトグラフィー

定量法：

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	イミフィンジ点滴静注 120mg	イミフィンジ点滴静注 500mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 半透明又は白色の微粒子を認めることがある	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	イミフィンジ点滴静注 120mg	イミフィンジ点滴静注 500mg
pH	5.5～6.5	
浸透圧比	約 1.3（生理食塩液に対する比）	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イミフィンジ点滴静注 120mg	イミフィンジ点滴静注 500mg
有効成分	1 バイアル（2.4mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 120mg	1 バイアル（10mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 500mg
添加剤	1 バイアル（2.4mL）中 L-ヒスチジン 4.8mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.5mg、 トレハロース水和物 250mg、 ポリソルベート 80 0.5mg	1 バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 20mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、 トレハロース水和物 1040mg、 ポリソルベート 80 2mg

本剤は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子種、低分子種、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	—	—	バイアル	36 カ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	—	バイアル	6 カ月	規格内
苛酷試験	40℃	75%RH	—	バイアル	3 カ月	分解物の増加が認められた
光安定性試験	—	—	曝光	箱入りバイアル (市販包装)	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状、定量法（タンパク質含量）、pH、純度試験、生物学的活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ.11. 適用上の注意」を参照

生理食塩液又は5%ブドウ糖液による希釈後の安定性

デュルバルマブ (遺伝子組換え) 濃度	希釈液	保存形態	保存条件及び期間	結果
1mg/mL	生理食塩液	ポリオレフィン製バッグ ポリ塩化ビニル製バッグ	室温にて 2 時間振盪、 28~32℃にて 48 時間、 2~8℃にて 7 日、14 日、21 日及び 30 日： 累積 770 時間	変化なし
	5%ブドウ糖液	ポリオレフィン製バッグ ポリ塩化ビニル製バッグ		
20mg/mL	生理食塩液	ポリオレフィン製バッグ		
		ポリ塩化ビニル製バッグ		
	5%ブドウ糖液	ポリオレフィン製バッグ ポリ塩化ビニル製バッグ		

試験項目：性状、定量法（タンパク質含量）、純度試験、生物学的活性等

本剤は最終濃度を1~15mg/mLとなるよう希釈して使用するが、希釈後の安定性については濃度の範囲を広げて1~20mg/mLで品質を確認した。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし

(2) 包装

〈イミフィンジ点滴静注120mg〉

2.4mL [1バイアル]

〈イミフィンジ点滴静注500mg〉

10mL [1バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.5 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に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.6 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.7 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法>

- 5.1 切除不能な局所進行（Ⅲ期）の非小細胞肺癌（NSCLC）を対象とした国際共同Ⅲ相試験（PACIFIC試験）において、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的放射線療法後に疾患進行（PD）が認められなかった患者713例（日本人112例を含む）に対し、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）の有効性をプラセボと比較し評価した。主要評価項目のひとつを全生存期間（OS）として、本剤10mg/kgを2週間間隔（Q2W）で単剤投与することにより、プラセボと比較して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [HR] : 0.68 ; 95%信頼区間 [CI] : 0.53~0.87 ; p=0.00251 [層別log-rank検定（両側）]）。中央値は本剤群でNE※、プラセボ群で28.7カ月であった。また、もうひとつの主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）についても、プラセボ群と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR : 0.52 ; 95%CI : 0.42~0.65 ; p<0.0001 [層別log-rank検定（両側）]）。中央値は本剤群で16.8カ月、プラセボ群で5.6カ月であった。
- ただし、切除不能な局所進行のNSCLCにおける根治的放射線療法後の維持療法において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから、注意喚起のため効能又は効果に関連する注意を設定した。

※NE : 推定不能

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- 5.2 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者675例（日本人49例を含む）を対象とした国際共同Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、本剤+トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）+白金製剤併用化学療法を一次治療として投与した場合の有効性を白金製剤併用化学療法単独と比較し評価した。OSについて、トレメリムマブ75mg及び白金製剤併用化学療法との併用で本剤1回1500mgを3週間間隔（Q3W）で4回、その後、単剤療法として4週間間隔（Q4W）で投与することにより、白金製剤併用化学療法単独と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR : 0.77 ; 95%CI : 0.650~0.916 ; p=0.00304 [層別log-rank検定（両側）]）。OS中央値は本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群で14.0カ月、白金製剤併用化学療法単独群で11.7カ月であった。また、PFSについても、白金製剤併用化学療法単独群と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR : 0.72 ; 95%CI : 0.600~0.860 ; p=0.00031 [層別log-rank検定（両側）]）。PFS中央値は本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群で6.2カ月、白金製剤併用化学療法単独群で4.8カ月であった。
- ただし、切除不能な進行・再発のNSCLCにおいて、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから、注意喚起のため効能又は効果に関連する注意を設定した。
- 5.3 適応患者の選択を行う上で、POSEIDON試験に組み入れられたNSCLC患者の遺伝子検査に関する情報は重要であると考えことから、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解することが重要である旨を注意喚起するため、効能又は効果に関連する注意を設定した。（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈進展型小細胞肺癌〉

5.4 化学療法歴のない進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者537例（日本人34例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）において、本剤と白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシド併用療法を実施した場合の有効性を白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシド併用療法と比較し評価した。主要評価項目であるOSについて、白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用で本剤1回1500mgをQ3Wで4回、その後、単剤療法としてQ4Wで投与することにより、白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシド併用療法と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR：0.73；95%CI：0.591～0.909； $p=0.0047$ 〔層別log-rank検定（両側）〕）。OS中央値は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群で13.0カ月、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群で10.3カ月であった。

ただし、適応患者の選択を行う上で、CASPIAN試験に組み入れられたES-SCLCの基準等に関する情報は重要であると考えことから、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解することが重要である旨を注意喚起するため、効能又は効果に関連する注意を設定した。（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.5 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌（HCC）患者1,171例（日本人108例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤とトレメリムマブを併用並びに本剤を単剤投与した場合の有効性をソラフェニブ投与と比較し評価した。主要評価項目であるOSについて、トレメリムマブ300mgとの併用で本剤1500mgを1回、その後、本剤1500mgをQ4Wで投与することにより、ソラフェニブ投与と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR：0.78；95%CI：0.66～0.92； $p=0.0035$ 〔層別log-rank検定（両側）〕）。また、本剤単剤投与のソラフェニブ投与に対する非劣性が確認された（HR：0.86；95.67%CI：0.73～1.02）。OS中央値は本剤併用群で16.4カ月、本剤単剤群で16.6カ月、ソラフェニブ群で13.8カ月であった。

ただし、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HCC患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、注意喚起のため効能又は効果に関連する注意を設定した。

5.6 適応患者の選択を行う上で、HIMALAYA試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解することが重要である旨を注意喚起するため、効能又は効果に関連する注意を設定した。（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.7 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌（BTC）患者685例（日本人78例を含む）を対象とした国際共同Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）において、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンを併用した場合の有効性をプラセボ+ゲムシタビン/シスプラチンと比較し評価した。主要評価項目であるOSについて、ゲムシタビン/シスプラチンとの併用で本剤1回1500mgをQ3Wで最大8回、その後、単剤療法としてQ4Wで投与することにより、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチンと比較して統計学的に有意な延長を示した（HR：0.80；95%CI：0.66～0.97；p=0.021〔層別log-rank検定（両側）〕）。OSの中央値は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群で12.8カ月、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群で11.5カ月であった。

ただし、治癒切除不能なBTCにおいて、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから、注意喚起のため効能又は効果に関連する注意を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈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〉

PACIFIC試験において、切除不能な局所進行（Ⅲ期）のNSCLC患者に対し、本剤1回10mg/kg（体重）をQ2Wで60分間以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。また、PACIFIC試験では、12カ月間を超えて本剤を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、投与期間を12カ月間までと設定している。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

POSEIDON試験において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対し、トレメリムマブ75mg及び白金製剤併用化学療法との併用で本剤1500mgをQ3Wで4回、その後、単剤療法として本剤1回1500mgをQ4Wで60分間以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。

また、POSEIDON試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における本剤1回1500mgの用量での安全性プロファイルは不明である。

したがって、体重が30kg以下の患者では、体重が30kgを超えるまで体重に基づく用量（トレメリムマブ75mg及び白金製剤併用化学療法との併用で本剤1回20mg/kgをQ3Wで4回、投与16週後にトレメリムマブ75mgを1回追加投与するとともに、単剤療法として本剤1回20mg/kgをQ4Wで投与する）を用いることを推奨している。

〈進展型小細胞肺癌〉

CASPIAN試験において、化学療法歴のないES-SCLC患者に対し、白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用で本剤1回1500mgをQ3Wで4回、その後、単剤療法として本剤1回1500mgをQ4Wで60分間以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。また、CASPIAN試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における本剤1回1500mgの用量での安全性プロファイルは不明である。

したがって、体重が30kg以下の患者では、体重が30kgを超えるまで体重に基づく用量（白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用で本剤1回20mg/kgをQ3Wで4回、その後、単剤療法として本剤1回20mg/kgをQ4Wで投与する）を用いることを推奨している。

〈切除不能な肝細胞癌〉

HIMALAYA試験において、全身化学療法歴のない切除不能なHCC患者に対し、トレメリムマブ300mgとの併用で本剤1回1500mgを1回、その後、本剤1回1500mgをQ4Wで60分間以上かけて点滴静注、あるいは本剤単剤療法として本剤1回1500mgをQ4Wで60分間以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。

なお、HIMALAYA試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における1回1500mgの用量での安全性プロファイルは不明である。

したがって、本剤を単剤投与する場合、体重が30kg以下の患者では、体重が30kgを超えるまで体重に基づく用量（本剤1回20mg/kgをQ4Wで投与する）を用いることを推奨している。また、本剤をトレメリムマブと併用する場合にも、投与開始時に体重が30kg以下の患者では、体重が30kgを超えるまで体重に基づく用量（サイクル1にトレメリムマブ4mg/kgとの併用で本剤1回20mg/kgを投与し、その後、単剤療法として本剤1回20mg/kgをQ4Wで投与する）を用いることを推奨している。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

TOPAZ-1試験において、化学療法歴のない治癒切除不能なBTC患者に対し、ゲムシタビン/シスプラチンとの併用で本剤1回1500mgをQ3Wでの繰り返し投与後、単剤療法として本剤1回1500mgをQ4Wで60分以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。

また、TOPAZ-1試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における本剤1回1500mgの用量での安全性プロファイルは不明である。

したがって、体重が30kg以下の患者では、体重が30kgを超えるまで体重に基づく用量（ゲムシタビン/シスプラチンとの併用で本剤1回20mg/kgをQ3Wでの繰り返し投与後、単剤療法として本剤1回20mg/kgをQ4Wで投与する）を用いることを推奨している。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意		
〈効能共通〉		
7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。		
副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・AST若しくはALTが基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> ・AST若しくはALTがベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本剤以外に原因がない場合 	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・AST若しくはALTがベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3の場合	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2又は3の場合	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade2の場合	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合 	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade4の場合 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合 	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く）	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

※: GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03に準じる。

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.2参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.4 本剤の用法及び用量は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単剤投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.4参照]

〈解説〉

〈効能共通〉

7.1 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤処置を実施する必要があることから、全米総合がんセンターネットワーク（NCCN）ガイドラインを参考に設定された企業中核データシート（CCDS）の基準に従い、適切な休薬及び中止基準を設定した。

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

7.2 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.3 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対して、POSEIDON試験において本剤と併用投与をした薬剤（トレメリムマブ及び標準化学療法）以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与する旨を注意喚起することとした。（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.4 切除不能なHCCに対して、HIMALAYA試験において本剤の有効性及び安全性が、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剤投与した場合で異なることから、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する旨を注意喚起することとした。（「V.5.（4）検証的試験」を参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D4191C00001 [PACIFIC] 米国ほか合計 26カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法後に疾患進行(PD)が認められなかった、切除不能な局所進行(Ⅲ期)の非小細胞肺癌(NSCLC)患者 713例(日本人112例を含む)	本剤10mg/kg又はプラセボを2週間間隔(Q2W)で最長12カ月間点滴静注。
評価資料： 安全性 薬物動態	D4190C00002 日本ほか合計3 カ国 第Ⅰ相	安全性 忍容性 薬物動態	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	<u>用量漸増期：</u> 進行固形癌患者 22例(全例日本人) <u>規模拡大期(単剤投与コホート)：</u> 進行又は転移性胆道癌(BTC)、 食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者 116例(日本人109例を含む)	<u>用量漸増期：</u> 本剤1、3、10mg/kgをQ2W、15mg/kgを3週間間隔(Q3W)、20mg/kgを4週間間隔(Q4W)で最長12カ月間点滴静注。 <u>規模拡大期(単剤投与コホート)：</u> 本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間点滴静注。
参考資料： 安全性 薬物動態	CD-ON- MEDI4736-1108 米国ほか合計9 カ国 第Ⅰ/Ⅱ相	安全性 忍容性 薬物動態	国際共同 非盲検 用量漸増 用量探索 規模拡大	標準治療抵抗性で標準治療が存在しない、進行固形癌患者 <u>用量漸増期及び用量探索期：</u> 48例 <u>規模拡大期：</u> 970例(NSCLC304例を含む)	<u>用量漸増期：</u> 本剤0.1~10mg/kgをQ2W、15mg/kgをQ3Wで最長12カ月間点滴静注。 <u>用量探索期：</u> 本剤20mg/kgをQ4Wで最長12カ月間点滴静注。 <u>規模拡大期：</u> 本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間点滴静注。
参考資料： 有効性 安全性 薬物動態	D4191C00003 [ATLANTIC] 米国ほか合計 18カ国 (日本を含む) 第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	国際共同 非比較 非盲検	白金製剤を用いた化学療法を含む最低2レジメンの全身療法歴を有する局所進行又は転移性NSCLC患者 444例(日本人46例を含む)	本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間点滴静注。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419MC00004 [POSEIDON] 米国ほか合計 18カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性	国際共同 無作為化 非盲検	転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する全身療法の既往がなく上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陰性及び未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子陰性の転移性NSCLC患者 1,013例 (日本人70例を含む)	本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群： 本剤1500mg+トレメリムマブ75mgを白金製剤併用化学療法と併用し3週間間隔 (Q3W) で4回点滴静注。白金製剤併用化学療法終了後、本剤1500mgのみ4週間間隔 (Q4W) で疾患進行 (PD) 又はその他の中止基準に該当するまで継続。白金製剤併用化学療法終了後のWeek16には本剤1500mg+トレメリムマブ75mgの併用投与を1回追加。 本剤+白金製剤併用化学療法群： 本剤1500mgを白金製剤併用化学療法と併用しQ3Wで4回点滴静注。白金製剤併用化学療法終了後、本剤1500mgのみQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続。 白金製剤併用化学療法単独群： パクリタキセル+カルボプラチン、ゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン+カルボプラチン、ペメトレキセド+カルボプラチン、ペメトレキセド+シスプラチンのいずれか。
評価資料： 安全性 薬物動態	D4880C00010 日本 第Ⅰ相	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	パートA 用量漸増期： 進行固形悪性腫瘍患者 8例 パートB 併用投与期： 進行固形悪性腫瘍患者 16例 パートC 悪性中皮腫患者対象期： 切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者 41例	パートA 用量漸増期： トレメリムマブ3mg/kg又はトレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後12週間間隔 (Q12W) でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パートB 併用投与期： コホート1：トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回点滴静注、並びに本剤15mg/kgをQ4Wで13回点滴静注。 コホート2：本剤20mg/kg+トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤10mg/kgを2週間間隔 (Q2W) で最大22回点滴静注。 コホート3：トレメリムマブ75mgをQ4Wで4回、並びに本剤1500mgをQ4Wで13回点滴静注。 パートC 悪性中皮腫患者対象期： トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
参考資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419AC00001 [MYSTIC] 米国ほか合計 17カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	化学療法又はその他の全身療法 歴のない、EGFR/ALK 野生型の 進行又は転移性NSCLC患者 1,118例（日本人74例を含む）	<u>本剤群：</u> 本剤20mg/kgをQ4WでPD又はその 他の中止基準に該当するまで点滴静 注。 <u>本剤+トレメリムマブ群：</u> 本剤 20mg/kg + トレメリムマブ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中 止基準に該当するまで点滴静注。 <u>白金製剤併用化学療法群：</u> パクリタキセル+カルボプラチン、 ゲムシタビン+シスプラチン、ゲム シタビン+カルボプラチン、ペメト レキセド+シスプラチン、ペメトレ キセド+カルボプラチンのいずれ か。
参考資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419AC00003 [NEPTUNE] 米国ほか合計 29カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	進行又は転移性NSCLC患者 823例（日本人50例を含む）	<u>本剤+トレメリムマブ群：</u> 本剤 20mg/kg + トレメリムマブ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中 止基準に該当するまで点滴静注。 <u>白金製剤併用化学療法群：</u> パクリタキセル+カルボプラチン、 ゲムシタビン+シスプラチン、ゲム シタビン+カルボプラチン、ペメト レキセド+シスプラチン、ペメトレ キセド+カルボプラチンのいずれ か。
参考資料： 安全性 薬物動態	D4190C00006 米国ほか合計9 カ国 第 I b相	安全性 忍容性	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	進行NSCLC患者 <u>用量漸増期：</u> 102例 <u>規模拡大期：</u> 355例	<u>用量漸増期：</u> 本剤及びトレメリムマブを10の投与 群でPD又はその他の中止基準に該 当するまで点滴静注。 <u>規模拡大期：</u> 本剤 20mg/kg + トレメリムマブ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 20mg/kgをQ4Wで9回点滴静注。

〈進展型小細胞肺癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419QC00001 [CASPIAN] 米国ほか合計 23カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	化学療法歴のない進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者 537例（日本人34例を含む）	本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群： 白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシドと併用し本剤1500mgを3週間間隔（Q3W）で4回、その後単剤で本剤1500mgを4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）まで点滴静注。 白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群： 白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシドをQ3Wで最大6回点滴静注。
参考資料： 安全性	D4191C00001 [PACIFIC] 米国ほか合計 26カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法後にPDが認められなかった、切除不能な局所進行（Ⅲ期）の非小細胞肺癌（NSCLC）患者 713例（日本人112例を含む）	本剤10mg/kg又はプラセボを2週間間隔（Q2W）で最長12カ月間点滴静注。
参考資料： 安全性	D4191C00004 [ARCTIC] 米国ほか合計 26カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	白金製剤を用いた化学療法を含む最低2レジメンの全身療法歴を有する、上皮成長因子受容体（EGFR）/未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）野生型の局所進行又は転移性NSCLC患者 595例（日本人112例を含む） サブスタディA（プログラム細胞死-リガンド1 [PD-L1] 高発現、本剤群、標準治療群に割付）： 126例 サブスタディB（PD-L1低発現/陰性、本剤群、トレメリムマブ群、本剤＋トレメリムマブ群、標準治療群に割付）： 469例	本剤群： 本剤10mg/kgをQ2Wで最大26回点滴静注。 トレメリムマブ群： トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで最大6回、その後12週間間隔（Q12W）で最大3回点滴静注。 本剤＋トレメリムマブ群： 本剤20mg/kg＋トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤10mg/kgをQ2Wで最大18回点滴静注。 標準治療群： 化学療法（ゲムシタビン、ビノレルビン、エルロチニブのいずれか）。
参考資料： 安全性	D419AC00001 [MYSTIC] 米国ほか合計 17カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	化学療法又はその他の全身療法歴のない、EGFR/ALK野生型の進行又は転移性NSCLC患者 1,118例（日本人74例を含む）	本剤群： 本剤20mg/kgをQ4WでPDまで点滴静注。 本剤＋トレメリムマブ群： 本剤20mg/kg＋トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤20mg/kgをQ4WでPDまで点滴静注。 標準治療群： 化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン、ゲムシタビン＋シスプラチン、ゲムシタビン＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋シスプラチン、ペメトレキセド＋カルボプラチンのいずれか）。

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
参考資料： 安全性	D4193C00002 [EAGLE] 米国ほか合計 23カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	再発性又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者 736例（日本人65例を含む）	本剤群： 本剤10mg/kgをQ2WでPDまで点滴静注。 本剤＋トレメリムマブ群： 本剤20mg/kg＋トレメリムマブ※ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 10mg/kgをQ2WでPDまで点滴静注。 標準治療群： 化学療法（セツキシマブ、ドセタキセル/パクリタキセル、メトトレキサート、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤のいずれか）。
参考資料： 有効性 安全性	CD-ON- MEDI4736-1108 米国ほか合計9 カ国 第Ⅰ/Ⅱ相	安全性 忍容性 薬物動態	国際共同 非盲検 用量漸増 用量探索 規模拡大	標準治療抵抗性で標準治療が存在しない、進行固形癌患者 規模拡大期： 980例（小細胞肺癌21例を含む）	規模拡大期： 本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間 点滴静注。
参考資料： 安全性	D4190C00002 日本ほか合計3 カ国 第Ⅰ相	安全性 忍容性 薬物動態	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	用量漸増期： 進行固形癌患者 22例（全例日本人） 規模拡大期（単剤投与コホート）： 進行又は転移性胆道癌（BTC）、 食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者 116例（日本人109例を含む） 規模拡大期（本剤＋トレメリム マブ併用投与コホート）： 進行又は転移性BTC、食道癌患者 124例	用量漸増期： 本剤1、3、10mg/kgをQ2W、15mg/kg をQ3W、20mg/kgをQ4Wで最長12カ月 間点滴静注。 規模拡大期（単剤投与コホート）： 本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間 点滴静注。 規模拡大期（本剤＋トレメリムマブ併 用投与コホート）： 本剤20mg/kg＋トレメリムマブ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 20mg/kgをQ4Wで最長12カ月間点滴 静注。
参考資料： 安全性	D4191C00003 [ATLANTIC] 米国ほか合計 18カ国 (日本を含む) 第Ⅱ相	有効性 安全性 薬物動態	国際共同 非比較 非盲検	白金製剤を用いた化学療法を含む最低2レジメンの全身療法歴を有する、局所進行又は転移性NSCLC患者 444例（日本人46例を含む） コホート1（PD-L1 \geq 25%、EGFR/ALK 変異陽性）： 111例 コホート2（PD-L1 \geq 25%、EGFR/ALK 野生型/不明）： 265例 コホート3（PD-L1 \geq 90%、EGFR/ALK 野生型/不明）： 68例	本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間 点滴静注。

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
参考資料： 安全性	D4193C00001 [HAWK] 米国ほか合計 14カ国 第Ⅱ相	有効性 安全性	国際共同 単群	再発又は転移性頭頸部扁平上皮 癌患者 112例	本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間 点滴静注。
参考資料： 安全性	D4193C00003 [CONDOR] 米国ほか合計 15カ国 第Ⅱ相	有効性 安全性	国際共同 非盲検 無作為化	再発又は転移性頭頸部扁平上皮 癌患者 267例	本剤群： 本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間 点滴静注。 トレメリムマブ群： トレメリムマブ※10mg/kgをQ4Wで7 回、その後Q12Wで2回点滴静注。 本剤＋トレメリムマブ群： 本剤20mg/kg＋トレメリムマブ※ 1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤 10mg/kgをQ2Wで、最長12カ月間点滴 静注。

〈切除不能な肝細胞癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419CC00002 [HIMALAYA] 米国ほか合計 16カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	全身療法の前治療歴がない切除 不能な進行肝細胞癌 (HCC) 患者 1,324例 (日本人124例を含む)	<p><u>本剤群：</u> 本剤1500mgを4週間間隔 (Q4W) で疾患進行 (PD) 又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>本剤+トレメリムマブ75mg群 (早期中止)：</u> 本剤1500mg+トレメリムマブ75mgをQ4Wで4回、その後本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>本剤+トレメリムマブ300mg群：</u> 本剤1500mg+トレメリムマブ300mgを1回、その後本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>ソラフェニブ群：</u> ソラフェニブ400mgを1日2回、PD又はその他の中止基準に該当するまで経口投与。</p>
評価資料： 安全性	D4190C00022 米国ほか合計9 カ国 (日本を含む) 第Ⅰ/Ⅱ相	安全性 忍容性 有効性	国際共同 非盲検	<p>切除不能な進行HCC患者</p> <p><u>パート1：</u> 40例</p> <p><u>パート2及び3：</u> 332例 (日本人32例を含む)</p> <p><u>パート4：</u> 47例</p>	<p><u>パート1：</u> 本剤20mg/kg+トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>パート2A：</u> ・ 本剤20mg/kg+トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・ 本剤20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・ トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで7回、その後12週間間隔 (Q12W) でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>パート2B：</u> 本剤1500mg+トレメリムマブ300mgを1回、その後本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>パート3：</u> ・ 本剤1500mg+トレメリムマブ75mgをQ4Wで4回、その後本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・ 本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p>

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
					<p>・ トレメリムマブ750mgをQ4Wで7回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p>・ 本剤1500mg+トレメリムマブ300mgを1回、その後本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>パート4:</u> 本剤1120mg (15mg/kg) +ベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔 (Q3W) でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p>
評価資料： 安全性	D4880C00010 日本 第I相	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	<p><u>パートA 用量漸増期:</u> 進行固形悪性腫瘍患者 8例</p> <p><u>パートB 併用投与期:</u> 進行固形悪性腫瘍患者 16例</p> <p><u>パートC 悪性中皮腫患者対象期:</u> 切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者 41例</p>	<p><u>パートA 用量漸増期:</u> トレメリムマブ3mg/kg又はトレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>パートB 併用投与期:</u> コホート1: トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回点滴静注、並びに本剤15mg/kgをQ4Wで13回点滴静注。 コホート2: 本剤20mg/kg+トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤10mg/kgを2週間間隔 (Q2W) で最大22回点滴静注。 コホート3: トレメリムマブ75mgをQ4Wで4回、並びに本剤1500mgをQ4Wで13回点滴静注。</p> <p><u>パートC 悪性中皮腫患者対象期:</u> トレメリムマブ10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p>
参考資料： 安全性	D4190C00006 米国ほか合計9カ国 第Ib相	安全性 忍容性	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	<p>進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者</p> <p><u>用量漸増期:</u> 102例</p> <p><u>規模拡大期:</u> 355例</p>	<p><u>用量漸増期:</u> 本剤及びトレメリムマブを10の投与群でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。</p> <p><u>規模拡大期:</u> 本剤20mg/kg+トレメリムマブ1mg/kgをQ4Wで4回、その後本剤20mg/kgをQ4Wで9回点滴静注。</p>

〈治癒切除不能な胆道癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性	D933AC00001 [TOPAZ-1] 米国ほか合計 17カ国 (日本を含む) 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	未治療の切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する胆道癌(BTC)患者 685例(日本人78例を含む)	本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群： シスプラチン及びゲムシタビンと併用で本剤1500mgを3週間間隔(Q3W)で最大8回、その後本剤1500mgを4週間間隔(Q4W)で疾患進行(PD)又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群： シスプラチン及びゲムシタビンと併用でプラセボをQ3Wで最大8回、その後プラセボのみをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。

注) 本剤の効能又は効果

- 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

本剤の用法及び用量

〈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10mg/kg(体重)を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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60分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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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1500mgを60分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1500mgを4週間間隔で60分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。

(2) 臨床薬理試験

1) 国際共同アジア第 I 相試験 (D4190C00002試験、用量漸増期)²⁰⁾

日本人進行固形癌患者22例に本剤1、3、10mg/kgを2週間間隔(Q2W)、本剤15mg/kgを3週間間隔(Q3W)、若しくは本剤20mg/kgを4週間間隔(Q4W)で点滴静注^{注)}したとき、用量制限毒性(DLT)は認められず、本剤の最大耐量に到達しなかった(15mg/kg Q3Wは6例、それ以外は各群4例)。有害事象は22例中19例(86.4%)に発現し、Grade3以上は2例(9.1%)、死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は16例(72.7%)に発現し、その内訳は1mg/kg群4例中3例(75.0%)、3mg/kg群4例中3例(75.0%)、10mg/kg群4例中3例(75.0%)、15mg/kg群6例中5例(83.3%)、20mg/kg群4例中2例(50.0%)であった。

主な有害事象(全体で発現率10%超)は、便秘8例(36.4%)、悪心5例(22.7%)、嘔吐及び発疹各4例(18.2%)、口内炎、鼻咽頭炎、そう痒症、食欲減退及び発熱各3例(13.6%)であった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象(全体で発現率10%超)は、発疹4例(18.2%)、そう痒症、便秘、悪心、口内炎及び発熱各3例(13.6%)であった。

重篤な有害事象は22例中2例(9.1%)に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった(3mg/kg群1例に肺臓炎、10mg/kg群1例に遊離トリヨードチロニン減少)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は22例中2例(9.1%)に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった(10mg/kg群1例に肺臓炎、20mg/kg群1例に大腸炎)。

注) 本剤の効能又は効果

- 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

本剤の用法及び用量

〈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10mg/kg(体重)を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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60分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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタピ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1500mgを60分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1500mgを4週間間隔で60分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。

2) <参考>QTc間隔への影響²¹⁾

白金製剤を用いた1レジメン以上の化学療法を含む最低2レジメンの全身療法による治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者^{注)}を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ATLANTIC試験）の上皮成長因子受容体（EGFR）又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）野生型又は不明の患者コホートにおいて、本剤10mg/kg（2週間間隔 [Q2W]）を少なくとも1回投与された患者における血清中デュルバルマブ濃度とQTcFの変化量との関係を評価した。モデル解析において、血清中デュルバルマブ濃度に対する Δ QTcFの傾きは $-0.00114\text{ms}\cdot\text{mL}/\mu\text{g}$ ($p=0.902$)であり、切片は2.16msであった ($p=0.253$ 、90%信頼区間 [CI] : $-0.956\sim 5.28\text{ms}$)。また、血清中濃度-QTcFモデルによる点滴静注終了時点の血清中デュルバルマブ濃度における Δ QTcFの予測値は1.93ms、両側90%CI上限値は2.03msであった。これらの所見から、本剤はQTc間隔に対して影響を及ぼす徴候は認められなかった。

注) 本剤の効能又は効果

- 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

本剤の用法及び用量

〈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10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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60分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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタピ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1500mgを60分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1500mgを4週間間隔で60分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。

3) <参考>QTc間隔への影響（本剤をトレメリムマブと併用した場合）²²⁾

進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際共同第I b相試験（D4190C00006試験）において、本剤（3、10、15又は20mg/kg）（4週間隔 [Q4W]）又は本剤（10mg/kg）（2週間隔 [Q2W]）をトレメリムマブ（1、3又は10mg/kg）（Q4W）と併用^{注）}して1回以上投与された379例の患者のデータを用いて、QTcF及びQTcBを含む心電図パラメータについて心電図の間隔の変化量及び外れ値の分類集計を行い、さらにQTcFの変化量に及ぼす本剤及びトレメリムマブの濃度の影響を評価した。モデル解析の結果、デュルバルマブ又はトレメリムマブの血清中濃度と Δ QTcFの間には有意な線形関係は認められなかった。 Δ QTcFに対する血清中デュルバルマブ濃度の係数は $0.0048\text{ms} \cdot \text{mL} / \mu\text{g}$ ($p=0.112$)、切片は 0.082ms ($p=0.950$ 、90%信頼区間 [CI] : $-2.24 \sim 2.24$)であった。 Δ QTcFに対する血清中トレメリムマブ濃度の係数は $-0.012\text{ms} \cdot \text{mL} / \mu\text{g}$ ($p=0.531$)、切片は 0.581ms ($p=0.629$ 、90%CI : $-1.41 \sim 2.57$)であった。デュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれについても、実測の最高血清中濃度 (C_{max}) における予測 Δ QTcFの平均値は5ms未満、90%CIの上限は10ms未満であった。線形混合効果モデルを用いた濃度-QTc解析において、デュルバルマブ又はトレメリムマブの血清中濃度と Δ QTcFには統計的に有意な関係は示されなかった。デュルバルマブ又はトレメリムマブの実測の C_{max} における予測 Δ QTcFの平均値及び90%CIの上限は臨床的な懸念を生じる閾値を下回っていた。

注) 本剤の効能又は効果

- 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

本剤の用法及び用量

〈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10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分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60分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。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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60分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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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1500mgを60分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1500mgを4週間間隔で60分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。

(3) 用量反応探索試験

「V.5. (2) 臨床薬理試験」を参照すること。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC試験) ²³⁻²⁷⁾

目的	切除不能な局所進行 (Ⅲ期) の非小細胞肺癌 (NSCLC) で根治的同時化学放射線療法後に疾患進行 (PD) が認められなかった患者におけるイミフィンジ (本剤) の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
対象	2サイクル以上の白金系抗悪性腫瘍剤 (白金製剤) を用いた根治的同時化学放射線療法後にPDが認められなかった切除不能な局所進行 (Ⅲ期) のNSCLC患者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)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切除不能な局所進行Ⅲ期病変 (IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 第7版に準拠) を有する18歳以上の患者 ・ 白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法 (総照射線量54~66Gy及び2サイクル以上の白金製剤を用いた化学療法) 施行後に進行が認められない患者 ・ 無作為割付け前1~42日以内に放射線療法の最終照射を完了している患者 ・ Performance Status (WHO) が0又は1である患者 (無作為割付け時)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に何らかの抗プログラム細胞死-1 (PD-1) 抗体又は抗プログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1) 抗体への曝露歴を有する患者 ・ 組織診で小細胞癌とNSCLCの混合型肺癌である患者 ・ 逐次化学放射線療法を受けている患者 ・ 現在又は過去2年間に自己免疫疾患が確認された患者 ・ 先行の化学放射線療法でGrade2以上の肺臓炎が認められている患者
方法	本剤10mg/kg 2週間間隔投与 (Q2W) 群又はプラセボ群のいずれかに2:1の比で層別無作為割付けした (層別因子: 年齢 [65歳未満、65歳以上]、性別 [男性、女性]、喫煙歴 [喫煙者、非喫煙者])。投与期間は最長12カ月間。ただし、PDが確定した場合 (患者に投与継続によるベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合を除く)、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合又はその他の理由により投与を中止する場合は、12カ月未満で投与を中止した。なお、PDは固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版 (RECIST v1.1) の定義とした。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全生存期間 (OS) ・ 無増悪生存期間 (PFS、盲検下での独立中央評価 [BICR])
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 24カ月時点での全生存率 (OS24) ・ 12カ月及び18カ月時点での無増悪生存率 (APF12、APF18) ・ 客観的奏効率 (ORR) ・ 奏効期間 (DoR) ・ 死亡又は遠隔転移発現までの期間 (TTDM) ・ 無作為割付け後2回目のPDまでの期間 (PFS2) ・ 患者報告アウトカム (PRO) ・ 安全性及び忍容性 ・ 薬物動態 ・ 免疫原性

結

果

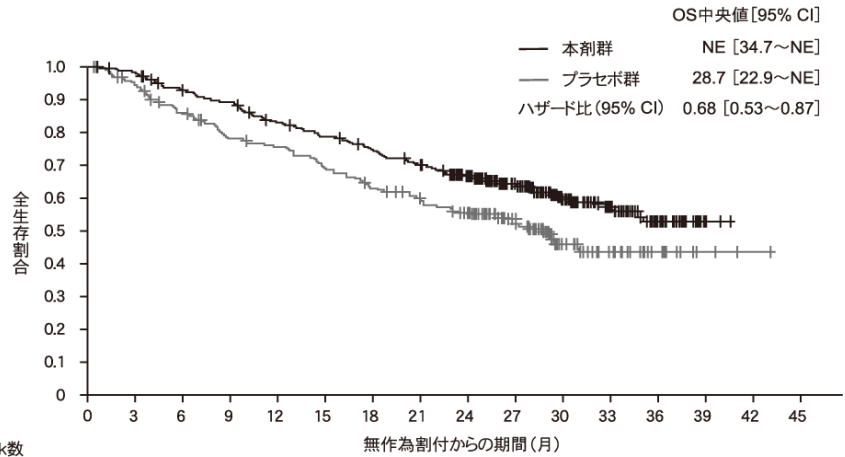
データカットオフ2017年2月13日（DCO1）時点又は2018年3月22日（DCO2）時点の結果を示す。

【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団）

<主要評価項目>

・全生存期間（OS）（DCO2時点）

全体集団（299件のイベント）において本剤群はプラセボ群に比べてOSを有意に延長し、優越性が検証された（ハザード比 [HR] : 0.68 [95%信頼区間 (CI) : 0.53~0.87] ※1、p=0.00251※2 [層別log-rank検定（両側）]）。OS中央値 [95%CI] は本剤群NE※3 [34.7~NE]、プラセボ群28.7 [22.9~NE] カ月であった。



at risk数

本剤群	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
プラセボ群	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

OSのKaplan-Meier曲線（全体集団）

OSの解析結果（全体集団）

	本剤群 (n=476)	プラセボ群 (n=237)
HR [95%CI] ※1	0.68 [0.53~0.87]	
p値※2	p=0.00251	
OS中央値 [95%CI]、月	NE※3 [34.7~NE]	28.7 [22.9~NE]
24カ月時点の全生存率※4 [95%CI]、%	66.3※5 [61.7~70.4]	55.6 [48.9~61.8]

Kaplan-Meier法に基づく。

※1：無作為割付け時の年齢（65歳未満と65歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）で調整した層別HR

※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準0.274%を用いた

※3：NE（Not estimated）：推定不能

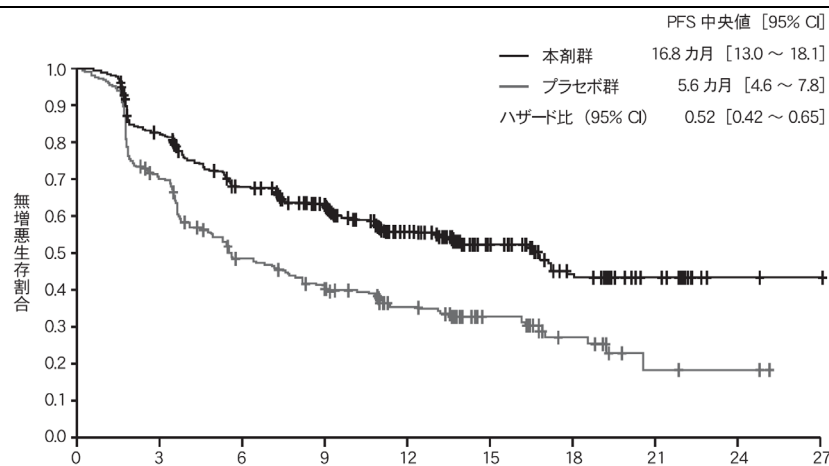
※4：副次評価項目

※5：p=0.005（Z検定 [両側]）vs.プラセボ群

（2018年3月22日データカットオフ、OS追跡期間中央値25.2カ月時 [範囲：0.2~43.1カ月]）

・無増悪生存期間（PFS）（DCO1時点）

全体集団（371件のイベント）において本剤群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し、優越性が検証された（HR : 0.52 [95%CI : 0.42~0.65] ※1、p < 0.0001※2 [層別log-rank検定]）。PFS中央値 [95%CI] は本剤群16.8 [13.0~18.1] カ月、プラセボ群5.6 [4.6~7.8] カ月であった。



at risk 数	無作為割付からの期間 (月)									
本剤群	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
プラセボ群	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

PFSのKaplan-Meier曲線 (全体集団)

PFSの解析結果 (全体集団)

	本剤群 (n=476)	プラセボ群 (n=237)
HR [95%CI] ※1	0.52 [0.42~0.65]	
p値※2	p<0.0001	
PFS中央値 [95%CI]、月	16.8 [13.0~18.1]	5.6 [4.6~7.8]
無増悪生存率※3 [95%CI]、%		
12カ月時点	55.9 [51.0~60.4]	35.3 [29.0~41.7]
18カ月時点	44.2 [37.7~50.5]	27.0 [19.9~34.5]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づくBICR評価

※1：無作為割付け時の年齢（65歳未満と65歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）で調整した層別HR

※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準1.104%を用いた

※3：副次評価項目

（2017年2月13日データカットオフ、PFS追跡期間中央値14.5カ月時 [範囲：0.2~29.9カ月]）

PFSの解析結果 (日本人集団：サブセット解析)

	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=40)
HR [95%CI] ※1	0.49 [0.26~0.89]	
p値※2	p=0.020	
PFS中央値 [95%CI]、月	NE※3 [10.9~NE]	7.2 [2.0~18.6]
無増悪生存率 [95%CI]、%		
12カ月時点	60.0 [47.5~70.4]	42.4 [27.0~56.9]
18カ月時点	52.4 [38.8~64.3]	37.6 [21.9~53.3]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づくBICR評価

※1：無作為割付け時の年齢（65歳未満と65歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）で調整した層別HR

※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）

※3：NE (Not estimated)：推定不能

（2017年2月13日データカットオフ、全体集団のPFS追跡期間中央値14.5カ月時 [範囲：0.2~29.9カ月]）

<副次評価項目>

・客観的奏効率 (ORR) ※1 (全体集団：DCO2時点、日本人集団：DCO1時点)
 全体集団においてベースライン時にBICRによる測定可能な病変が認められた患者※2におけるORRは本剤群30.0%、プラセボ群17.8%であり、本剤群で高かった (p<0.001 [Fisherの正確検定])。

ORRの解析結果（ベースライン時に測定可能病変を有する患者での評価）

	全体集団		日本人集団（サブセット解析）	
	本剤群 (n=443)	プラセボ群 (n=213)	本剤群 (n=66)	プラセボ群 (n=35)
奏効例数	133	38	21	8
ORR [95%CI]、%	30.0 [25.79~34.53]	17.8 [12.95~23.65]	31.8 [20.89~44.44]	22.9 [10.42~40.14]
p値 ^{※3}	p<0.001			

RECIST v1.1に基づくBICR評価

※1：ORR：1回以上の来院の腫瘍評価で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた患者数（%）と定義した

※2：2人の独立中央判定者のいずれかの決定により試験開始時に測定可能病変を有する患者のデータを用いて解析した

※3：Fisherの正確検定（vs. プラセボ群）

（全体集団：2018年3月22日データカットオフ、OS追跡期間中央値25.2カ月時 [範囲：0.2~43.1カ月]）

（日本人集団：2017年2月13日データカットオフ、全体集団のPFS追跡期間中央値時14.5カ月 [範囲：0.2~29.9カ月]）

・奏効期間（DoR）^{※1}（DCO1時点）

全体集団において客観的奏効が認められた患者におけるDoR中央値は本剤群NE^{※2}、プラセボ群13.8カ月であった（HR：0.43）。

DoRの解析結果（奏効が認められた患者での評価）

	全体集団		日本人集団（サブセット解析）	
	本剤群 (n=126)	プラセボ群 (n=34)	本剤群 (n=21)	プラセボ群 (n=8)
HR	0.43		-	
DoR中央値 [95%CI]、月	NE ^{※2}	13.8 [6.0~NE]	NE	NE

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づくBICR評価

※1：DoR：初めて奏効と記録された日からPDと記録された日又は死亡（PDによる死亡以外）日のいずれか早い日までの期間と定義した

※2：NE（Not estimated）：推定不能

（2017年2月13日データカットオフ、全体集団のPFS追跡期間中央値14.5カ月時 [範囲：0.2~29.9カ月]）

・死亡又は遠隔転移発現までの期間（TTDM）^{※1}（全体集団：DCO2時点、日本人集団：DCO1時点）

全体集団においてTTDMは本剤群で延長した（HR：0.53）。TTDM中央値は本剤群28.3カ月、プラセボ群16.2カ月であった。

TTDMの解析結果

	全体集団		日本人集団（サブセット解析）	
	本剤群 (n=476)	プラセボ群 (n=237)	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=40)
HR ^{※2}	0.53		0.58	
TTDM中央値 [95%CI]、月	28.3 [24.0~34.9]	16.2 [12.5~21.1]	NE ^{※3} [NE~NE]	NE [10.1~NE]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づくBICR評価

※1：TTDM（time to death or distant metastasis）：無作為割付け日から遠隔転移が最初に確認された日、又は遠隔転移がないまま死亡した日までの期間と定義した

※2：無作為割付け時の年齢（65歳未満と65歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）で調整した層別HR

※3：NE（Not estimated）：推定不能

（全体集団：2018年3月22日データカットオフ、OS追跡期間中央値25.2カ月時 [範囲：0.2~43.1カ月]）

（日本人集団：2017年2月13日データカットオフ、全体集団のPFS追跡期間中央値14.5カ月時 [範囲：0.2~29.9カ月]）

・2回目のPDまでの期間（PFS2）^{※1}（DCO2時点）

全体集団においてPFS2は本剤群で延長した（HR：0.58）。PFS2中央値は本剤群28.3カ月、プラセボ群17.1カ月であった。

PFS2の解析結果（全体集団）

	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=40)
HR※2	0.58	
PFS2中央値 [95%CI]、月	28.3 [25.1~34.7]	17.1 [14.5~20.7]

Kaplan-Meier法に基づく。治験担当医師による評価

※1：PFS2（time to second progression or death）：無作為割付け日から2回目のPDまでの期間と定義した

※2：無作為割付け時の年齢（65歳未満と65歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）で調整した層別HR

（2018年3月22日データカットオフ、OS追跡期間中央値25.2カ月時 [範囲：0.2~43.1カ月]）

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与した全患者；安全性解析対象集団）（DCO1時点）

全体集団において有害事象は本剤群460/475例（96.8%）、プラセボ群222/234例（94.9%）に発現した。このうち本剤群322例（67.8%）、プラセボ群125例（53.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤群でみられた主な有害事象は、咳嗽168例（35.4%）、疲労113例（23.8%）、呼吸困難106例（22.3%）及び放射線性肺臓炎96例（20.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できないGrade3又は4の有害事象は本剤群57/475例（12.0%）、プラセボ群11/234例（4.7%）に発現した。また、肺臓炎/放射線肺臓炎は本剤群161/475例（33.9%）、プラセボ群58/234例（24.8%）に発現した。

死亡に至った有害事象は本剤群21/475例（4.4%）、プラセボ群14/234例（6.0%）に発現し、このうち本剤群7例（1.5%；肺臓炎4例、心筋症、呼吸窮迫、呼吸不全、放射線肺臓炎各1例）、プラセボ群3例（1.3%；肺臓炎2例、死亡1例）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤群136/475例（28.6%）、プラセボ群53/234例（22.6%）に発現し、このうち本剤群40例（8.4%；肺臓炎16例、放射線肺臓炎4例、肺炎3例、肺感染2例、帯状疱疹2例など）、プラセボ群8例（3.4%；肺臓炎4例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群73/475例（15.4%）、プラセボ群23/234例（9.8%）に発現し、このうち本剤群47例（9.9%；肺臓炎20例、放射線肺臓炎3例、肺炎3例、呼吸困難2例など）、プラセボ群8例（3.4%；肺臓炎3例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

日本人集団においては、有害事象は本剤群71/72例（98.6%）、プラセボ群38/40例（95.0%）に発現した。このうち本剤群44例（61.1%）、プラセボ群25例（62.5%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。治験薬との因果関係が否定できないGrade3又は4の有害事象は本剤群6/72例（8.3%）、プラセボ群4/40例（10.0%）に発現した。また、肺臓炎/放射線肺臓炎は本剤群53/72例（73.6%）、プラセボ群24/40例（60.0%）に発現した。

死亡に至った有害事象は本剤群1/72例（1.4%）、プラセボ群1/40例（2.5%）に発現し、このうち本剤群1例（1.4%；放射線肺臓炎）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤群18/72例（25.0%）、プラセボ群4/40例（10.0%）に発現し、このうち本剤群8例（11.1%；放射線肺臓炎3例、帯状疱疹、肺感染、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、鉄過剰、心筋壊死マーカー上昇各1例）、プラセボ群2例（5.0%；肺感染、間質性肺疾患各1例）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群9/72例（12.5%）、プラセボ群4/40例（10.0%）に発現し、このうち本剤群7例（9.7%；放射線肺臓炎2例、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、肺臓炎、紅斑、関節痛各1例）、プラセボ群3例（7.5%；肺感染、間質性肺疾患、下痢各1例）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団		日本人集団 (サブセット解析)	
	本剤群 (n=475 ^{※2})	プラセボ群 (n=234 ^{※2})	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=40)
全ての有害事象	460 (96.8)	222 (94.9)	71 (98.6)	38 (95.0)
Grade3/4の有害事象	152 (32.0)	65 (27.8)	17 (23.6)	5 (12.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	322 (67.8)	125 (53.4)	44 (61.1)	25 (62.5)
重篤な有害事象	136 (28.6)	53 (22.6)	18 (25.0)	4 (10.0)
中止に至った有害事象	73 (15.4)	23 (9.8)	9 (12.5)	4 (10.0)
死亡に至った有害事象	21 (4.4)	14 (6.0)	1 (1.4)	1 (2.5)
全ての免疫介在性の有害事象 (imAE) ^{※1}	115 (24.2)	19 (8.1)	18 (25.0)	4 (10.0)
Grade3/4のimAE	16 (3.4)	6 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.5)

例数 (%)

治験薬への曝露期間中央値：

[全体集団] 本剤群44.0週間 (範囲：1～55週間)、プラセボ群31.7週間 (範囲：1～54週間)

[日本人集団] 本剤群47.7週間 (範囲：2～52週間)、プラセボ群35.2週間 (範囲：4～52週間)

有害事象の収集期間：同意取得後から治験薬の最終投与90日後までの期間

※1：免疫療法の作用機序と合致しており他に明確な病因が認められず、全身性ステロイド又は他の免疫抑制薬、及び/又は (特定の内分泌有害事象に対して) 内分泌療法を要する特別な有害事象のこと。ただし、肺臓炎については全身性ステロイド又は他の免疫抑制薬の使用の有無にかかわらず全事象を抽出し判定を行った。

※2：安全性解析対象集団は、無作為化後に本剤又はプラセボを1回以上投与した患者 (本剤群473例、プラセボ群236例) を全て含む。ただし、プラセボ群の2例は投与8週及び投与28週に本剤を単回投与されたため、本剤群の安全性解析対象集団に含めた。

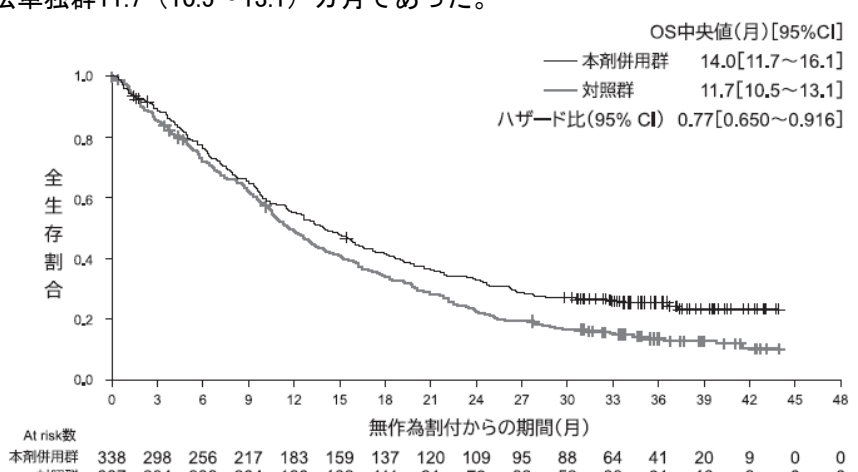
(2017年2月13日データカットオフ、全体集団のPFS追跡期間中央値14.5カ月時 [範囲：0.2～29.9カ月])

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）^{28, 29)}

目的	転移性非小細胞肺癌（NSCLC）に対する一次治療においてイミフィンジ（本剤）単剤又は本剤＋トレメリムマブに白金製剤を含む化学療法を併用した場合の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，非盲検，比較試験
対象	転移性NSCLCに対する全身療法の既往がなく上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陰性及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子陰性の転移性NSCLC患者1,013例 （本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群338例、本剤＋白金製剤併用化学療法群338例、白金製剤併用化学療法単独群337例）（日本人70例〔それぞれ21例、21例、28例〕を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的又は細胞学的にⅣ期（IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 第8版に準拠）のNSCLCであると診断され、転移性疾患に対して全身化学療法の既往がない、スクリーニング時に18歳以上の患者（日本においては、20歳以上であること） ・EGFR 遺伝子変異及びALK 融合遺伝子のいずれも認めない腫瘍を有する患者。組織学的に扁平上皮癌の患者又はKirsten rat sarcoma（KRAS）遺伝子変異のある腫瘍を有することが既知の患者の場合は、EGFR 遺伝子変異及びALK 融合遺伝子変異の検査は不要とした。 ・Performance Status（WHO/ECOG）が0又は1である患者（組入れ時及び無作為割付け時） ・無作為割付け前に、VENTANA PD-L1（SP263）免疫組織化学検査法を用いて腫瘍プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）発現状態が確認されている患者 ・ベースラインにおいて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版（RECIST v1.1）に則った正確な反復測定に適しており、CT又はMRIにより正確に測定可能であり、長径10mm以上（リンパ節の場合は短径15mm以上）の放射線照射歴のない病変が1つ以上ある患者 ・体重が30kg超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 ・脳転移を有する患者。以下に該当する場合のみ、無作為に割り付けることができることとした。 <ul style="list-style-type: none"> - 治療後4週間の時点で状態が安定していることを画像検査で確認 - 神経学的にベースラインまで回復 - 無作為割付けの5日以上前に関連するステロイド療法が完了 ・活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 ・結核、B型肝炎、C型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染等の活動性感染がある患者 ・現在、あるいは本剤又はトレメリムマブの初回投与前14日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者
方法	<p>本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群、本剤＋白金製剤併用化学療法群、白金製剤併用化学療法単独群のいずれかに1：1：1の比で層別無作為割付けした（層別因子：PD-L1発現状態 [PD-L1 腫瘍細胞（TC）≥50%、PD-L1 TC<50%]、病期 [ⅣA期、ⅣB期]、組織型 [非扁平上皮、扁平上皮]）。</p> <p><u>本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群：</u> 本剤1500mg＋トレメリムマブ75mgを点滴静注により白金製剤併用化学療法（白金製剤併用化学療法単独群参照）と併用で投与0週から3週間間隔（Q3W）で4サイクル投与し、白金製剤併用化学療法終了後（Week 12）も本剤1500mgを4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで継続した。白金製剤併用化学療法終了後のWeek 16には本剤1500mg＋トレメリムマブ75mgの併用投与を1サイクル追加した。</p>

	<p><u>本剤＋白金製剤併用化学療法群：</u> 本剤1500mgを点滴静注により白金製剤併用化学療法（白金製剤併用化学療法単独群参照）と併用で投与0週からQ3Wで4サイクル投与し、白金製剤併用化学療法終了後（Week 12）も本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。</p> <p><u>白金製剤併用化学療法単独群：</u> 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）（各サイクル1、8、15日目に100mg/m²を投与）＋カルボプラチン [各サイクル1日目に血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）5又は6を投与]、②ゲムシタビン（各サイクル1、8日目に1000mg/m²又は1250mg/m²を投与）＋シスプラチン（各サイクル1日目に75mg/m²を投与）又はカルボプラチン（各サイクル1日目にAUC 5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、③ペメトレキセド（各サイクル1日目に500mg/m²を投与）＋カルボプラチン（各サイクル1日目にAUC 5又は6を投与）又はシスプラチン（各サイクル1日目に75mg/m²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。白金製剤併用化学療法単独群では必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加とした。 ③ペメトレキセド＋カルボプラチン又はシスプラチン投与後に疾患が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m²）維持療法（本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群及び本剤＋白金製剤併用化学療法群ではQ4W投与、白金製剤併用化学療法単独群ではQ3W又はQ4W投与）に移行した。</p> <p>注）併用化学療法剤の承認用法及び用量（2022年12月時点） ・パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、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。 ・カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（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。 ・ゲムシタビンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週間連続し、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。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週間連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。 ・シスプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： シスプラチンとして70～90mg/m²（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。なお、患者の状態によりシスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 ・ペメトレキセドの切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS；本剤＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群） ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく独立中央評価；本剤＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS；本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）* ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく独立中央評価；本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）* ・客観的奏効率（Unconfirmed ORR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価） ・奏効期間（DoR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価） ・最良総合効果（BOR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価） ・12カ月時点での無増悪生存率（APF12、RECIST v1.1に基づく独立中央評価）

	<ul style="list-style-type: none"> ・患者報告アウトカム (PRO) ・安全性 ・薬物動態 ・免疫原性 他 <p>*主要評価項目に準じて目標イベント数及び検出力などの統計学的設定を行い、多重検定手順に含めた</p>																																																																																					
結 果	<p>データカットオフ2019年7月24日 (DCO1) 時点又はデータカットオフ2021年3月12日 (DCO2) 時点の結果を示す。 ※進行・再発のNSCLCに対する承認根拠となった本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法単独群の比較結果のみを示す。</p> <p>【有効性】 (評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団)</p> <p>・全生存期間 (OS) (DCO2時点) 全体集団 (536件のイベント) において本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法単独群に比べてOSを有意に延長した (ハザード比 [HR] : 0.77 [95%信頼区間 (CI) : 0.650~0.916]^{※1}、$p=0.00304$^{※2} [層別log-rank検定 (両側)])。OS中央値 [95%CI] は本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群14.0 (11.7~16.1) カ月、白金製剤併用化学療法単独群11.7 (10.5~13.1) カ月であった。</p>  <table border="1" data-bbox="542 1254 1404 1332"> <thead> <tr> <th colspan="2">At risk数</th> <th colspan="16">無作為割付けからの期間(月)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th><th>42</th><th>45</th><th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤併用群</td> <td>338</td> <td>298</td><td>256</td><td>217</td><td>183</td><td>159</td><td>137</td><td>120</td><td>109</td><td>95</td><td>88</td><td>64</td><td>41</td><td>20</td><td>9</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>337</td> <td>284</td><td>236</td><td>204</td><td>160</td><td>132</td><td>111</td><td>91</td><td>72</td><td>62</td><td>52</td><td>38</td><td>21</td><td>13</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>OSのKaplan-Meier曲線 (全体集団)</p> <p>OSの解析結果 (全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="526 1433 1436 1624"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤+トレメリムマブ +白金製剤併用化学療法群 (n=338)</th> <th>白金製剤併用化学療法 単独群 (n=337)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR [95%CI] ^{※1}</td> <td colspan="2">0.77 [0.650~0.916]</td> </tr> <tr> <td>p値^{※2}</td> <td colspan="2">p=0.00304</td> </tr> <tr> <td>OS中央値 [95%CI]、月</td> <td>14.0 [11.7~16.1]</td> <td>11.7 [10.5~13.1]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kaplan-Meier法に基づく。 ※1：無作為割付け時のPD-L1発現状態 (PD-L1 TC\geq50%とPD-L1 TC<50%)、病期 (IVA期とIVB期)、組織型 (非扁平上皮と扁平上皮) で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した ※2：上記要因で調整した層別log-rank検定 (両側)、検定には両側有意水準0.797%を用いた (2021年3月12日データカットオフ、センサード症例におけるOS追跡期間中央値 [本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用化学療法群：35.09カ月時 (範囲：1.5~43.9カ月)、白金製剤併用化学療法単独群：34.18カ月時 (範囲：0~43.9カ月)])</p>	At risk数		無作為割付けからの期間(月)																		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	本剤併用群	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	0	対照群	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0		本剤+トレメリムマブ +白金製剤併用化学療法群 (n=338)	白金製剤併用化学療法 単独群 (n=337)	HR [95%CI] ^{※1}	0.77 [0.650~0.916]		p値 ^{※2}	p=0.00304		OS中央値 [95%CI]、月	14.0 [11.7~16.1]	11.7 [10.5~13.1]
At risk数		無作為割付けからの期間(月)																																																																																				
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48																																																																				
本剤併用群	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	0																																																																					
対照群	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0																																																																					
	本剤+トレメリムマブ +白金製剤併用化学療法群 (n=338)	白金製剤併用化学療法 単独群 (n=337)																																																																																				
HR [95%CI] ^{※1}	0.77 [0.650~0.916]																																																																																					
p値 ^{※2}	p=0.00304																																																																																					
OS中央値 [95%CI]、月	14.0 [11.7~16.1]	11.7 [10.5~13.1]																																																																																				

・無増悪生存期間（PFS）（DCO1時点）

全体集団（496件のイベント）において本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法単独群に比べてPFSを有意に延長した（HR：0.72 [95%CI：0.600～0.860] ※¹、p=0.00031 ※² [層別log-rank検定（両側）]）。PFS中央値 [95%CI] は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群6.2 [5.0～6.5] カ月、白金製剤併用化学療法単独群4.8 [4.6～5.8] カ月であった。

PFSの解析結果（全体集団）

	本剤＋トレメリムマブ ＋白金製剤併用化学療法群 (n=338)	白金製剤併用化学療法 単独群 (n=337)
HR [95%CI] ※ ¹ p値 ※ ²	0.72 [0.600～0.860] p=0.00031	
PFS中央値 [95%CI]、月	6.2 [5.0～6.5]	4.8 [4.6～5.8]
12カ月時点の無増悪生存率 [95%CI]、%	26.6 [21.7～31.7]	13.1 [9.3～17.6]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく独立中央評価

※¹：無作為割付け時のPD-L1発現状態（PD-L1 TC≥50%とPD-L1 TC<50%）、病期（IVA期とIVB期）、組織型（非扁平上皮と扁平上皮）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※²：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準0.735%を用いた（2019年7月24日データカットオフ、センサード症例におけるPFS追跡期間中央値 [本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群：11.99カ月時（範囲：0.0～23.1カ月）、白金製剤併用化学療法単独群：5.55カ月時（範囲：0.0～22.8カ月）]）

・客観的奏効率（ORR） ※¹、最良総合効果（BOR） ※²、奏効期間（DoR） ※³（DCO1時点）

全体集団においてORRは本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群46.3%、白金製剤併用化学療法単独群33.4%であった（オッズ比：1.72 [95%CI：1.260～2.367]、p<0.001） ※⁴。

ORR、BOR、DoRの解析結果（全体集団）

	本剤＋トレメリムマブ ＋白金製剤併用化学療法群 (n=335)	白金製剤併用化学療法 単独群 (n=332)
Unconfirmed ORR ※ ¹		
奏効例数	155	111
ORR、% ※ ⁴	46.3	33.4
オッズ比 [95%CI] ※ ⁴ p値	1.72 [1.260～2.367] p<0.001	
BOR		
完全奏効（CR） ※ ⁵ 、例数（%）	2 (0.6)	0
部分奏効（PR） ※ ⁵ 、例数（%）	153 (45.7)	111 (33.4)
安定（SD） ※ ⁶ 、例数（%）	120 (35.8)	150 (45.2)
疾患進行（PD）、例数（%）	48 (14.3)	61 (18.4)
DoR		
DoR中央値 ※ ⁷ 、月	7.4	4.2

RECIST v1.1に基づく独立中央評価

※¹：ORR：1回以上の来院でCR又はPRが認められた患者（奏効の確定は必要としない）の割合（%）と定義した

※²：BOR：無作為割付け日以降その後の抗癌療法開始前で、RECIST v1.1に基づくPDが認められるまで、あるいはRECIST v1.1に基づくPDが認められない場合は最後の評価可能な評価時点までの期間における、独立中央評価に基づく個々の患者の最良奏効と定義した

※³：DoR：奏効が最初に認められた日からPDが最初に認められた日又はPDを認めずに死亡した日までの期間と定義した

※⁴：無作為割付け時のPD-L1発現状態（PD-L1 TC≥50%とPD-L1 TC<50%）、病期（IVA期とIVB期）、組織型（非扁平上皮と扁平上皮）で調整した層別ロジスティック回帰分析を用いて算出した

※⁵：確定を必要としない奏効

※⁶：少なくとも6週間

※⁷：Kaplan-Meier法に基づく

（2019年7月24日データカットオフ）

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与された患者；安全性解析対象集団）（DCO2時点）

全体集団において有害事象は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群321/330例（97.3%）、白金製剤併用化学療法単独群320/333例（96.1%）に発現した。このうち本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群306例（92.7%；貧血144例など）、白金製剤併用化学療法単独群298例（89.5%；貧血145例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群でみられた主な有害事象は、貧血164例（49.7%）、悪心137例（41.5%）、好中球減少症99例（30.0%）、食欲減退93例（28.2%）、疲労81例（24.5%）下痢71例（21.5%）であった。最大Grade3又は4の有害事象は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群176/330例（53.3%）、白金製剤併用化学療法単独群172/333例（51.7%）に発現し、このうち本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群171例（51.8%）、白金製剤併用化学療法単独群148例（44.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

死亡に至った有害事象は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群41/330例（12.4%）、白金製剤併用化学療法単独群30/333例（9.0%）に発現し、このうち本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群11例（3.3%）、白金製剤併用化学療法単独群8例（2.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群146/330例（44.2%）、白金製剤併用化学療法単独群117/333例（35.1%）に発現し、このうち本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群91例（27.6%）、白金製剤併用化学療法単独群59例（17.7%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群73/330例（22.1%）、白金製剤併用化学療法単独群51/333例（15.3%）に発現し、このうち本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群51例（15.5%）、白金製剤併用化学療法単独群33例（9.9%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団	
	本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群 (n=330 ^{※3})	白金製剤併用化学療法単独群 (n=333 ^{※3})
全ての有害事象	321 (97.3)	320 (96.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	306 (92.7)	298 (89.5)
最大Grade3/4の有害事象	176 (53.3)	172 (51.7)
治験薬との因果関係が否定できない最大Grade3/4の有害事象	171 (51.8)	148 (44.4)
死亡に至った有害事象	41 (12.4)	30 (9.0)
重篤な有害事象	146 (44.2)	117 (35.1)
投与中止に至った有害事象 ^{※1}	73 (22.1)	51 (15.3)
全ての免疫介在性の有害事象 (imAE) ^{※2}	111 (33.6)	17 (5.1)
Grade3/4のimAE	33 (10.0)	5 (1.5)

例数 (%)

治験薬への曝露期間中央値：

本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群 本剤：29.8週間（範囲：1～190週間）、トレメリムマブ：20.0週間（範囲：1～38週間）、白金製剤併用化学療法：12.14週間（範囲：1.1～50.9週間）

白金製剤併用化学療法単独群 白金製剤併用化学療法：12.29週間（範囲：0.7～24.3週間）

有害事象の集計期間：治験薬の最終投与後90日まで、又は最初の後治療（放射線療法を除く抗癌療法）が始まるまでの期間（いずれか早いほう）

※1：臨床試験に使用された薬剤のうち、少なくとも1つを永続的に投与中止した症例を含む

※2：全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致した注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象

	※3：安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者（本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群330例、白金製剤併用化学療法群333例）を含む (2021年3月12日データカットオフ)
--	---

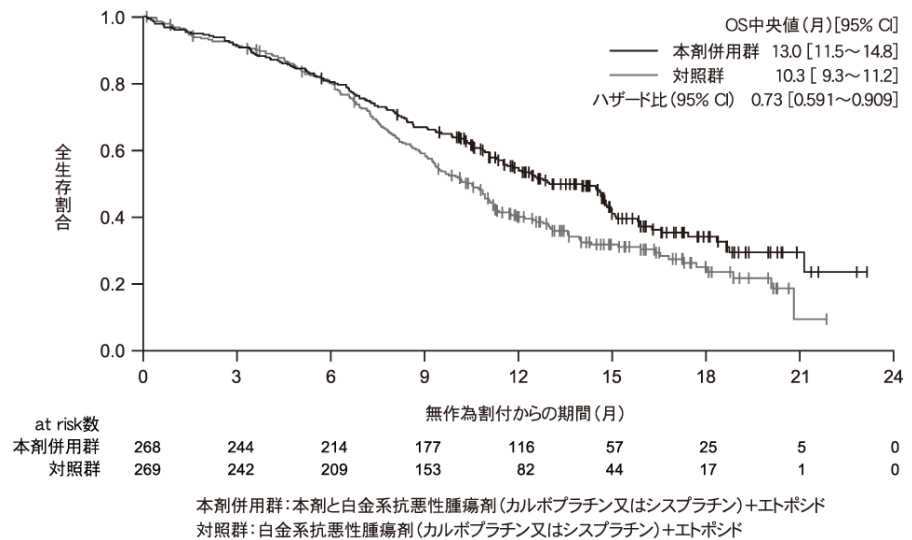
注) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

〈進展型小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）^{30, 31)}

目的	化学療法歴のない進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者を対象に、イミフィンジ（本剤）又は本剤＋トレメリムマブ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）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する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，非盲検，比較試験
対象	化学療法歴のないES-SCLC患者805例 （本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群268例、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群269例、本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群268例）（日本人53例〔それぞれ18例、16例、19例〕を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的又は細胞学的に確認されたES-SCLC患者（American Joint Committee on Cancer 第7版のⅣ期、又は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） <ul style="list-style-type: none"> - 脳転移がある場合、無症候性又は治療済みで治験薬投与開始前1カ月以上にわたりステロイド及び抗痙攣薬なしで安定している ・ 体重が30kg超の患者 ・ スクリーニング時に18歳以上である男女 ・ Performance Status（WHO/ECOG）が0又は1である患者（組入れ時） ・ 12週間以上の生存が期待できる患者 ・ ベースラインにおいて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版（RECIST v1.1）に則った正確な反復測定に適しており、CT又はMRIにより正確に測定可能であり、長径10mm以上（リンパ節の場合は短径15mm以上）の放射線照射歴のない病変が1つ以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 ・ 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 ・ 結核、B型肝炎、C型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）等の活動性感染がある患者 ・ 現在、あるいは本剤又はトレメリムマブの初回投与前14日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者
方法	<p>本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群、本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群のいずれかに1：1：1の比で層別無作為割付けした（層別因子：初回サイクルで予定している白金系抗悪性腫瘍剤〔カルボプラチン又はシスプラチン〕）。</p> <p><u>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）＋エトポシド群：</u> 導入療法期は、本剤1500mgを点滴静注により白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドと併用で投与0週から3週間間隔（Q3W）で4回投与し、その後、維持療法期は本剤1500mgを4週間間隔（Q4W）で治験担当医師の評価による疾患進行（PD）まで投与した。 白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドは添付文書に規定の用量（カルボプラチン〔血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）5～6mg・min/mL〕点滴静注、シスプラチン〔75～80mg/m²〕点滴静注、エトポシド〔80～100mg/m²〕点滴静注）を超えない用量で投与0週に開始し、Q3Wで4回/サイクル投与した。</p> <p><u>白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド群：</u> 導入療法期は、白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドは添付文書に規定の用量（カルボプラチン〔AUC 5～6mg・min/mL〕点滴静注、シスプラチン〔75～80mg/m²〕点滴静注、エトポシド〔80～100mg/m²〕点滴静注）を超えない用量で投与0週に開始し、治験担当医師の判断で最大6サイクルまでをQ3Wで投与した。導入療法期後は、治験担当医師の判断で予防的全脳照射（PCI）を行うことができた。</p>

	<p><u>本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシド群：</u></p> <p>導入療法期は、本剤1500mg＋トレメリムマブ75mgを点滴静注により白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドと併用で投与0週からQ3Wで4回投与し、その後、維持療法期は本剤1500mgをQ4Wで治験担当医師の評価によるPDまで投与した。また、投与16週に本剤1500mg＋トレメリムマブ75mgの併用投与を1回追加した。</p> <p>白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドは添付文書に規定の用量（カルボプラチン [AUC 5～6mg・min/mL] 点滴静注、シスプラチン [75～80mg/m²] 点滴静注、エトポシド [80～100mg/m²] 点滴静注）を超えない用量で投与0週からQ3Wで4回/サイクル投与した。</p> <p>なお、治験参加後に体重30kg以下となった患者については、本剤及びトレメリムマブは体重に基づく用量で投与した。すなわち本剤20mg/kg、トレメリムマブ1mg/kgの用量で投与し、体重が30kgを超えた時点で、本剤1500mg及びトレメリムマブ75mgの固定用量による投与を開始することとした。</p> <p>注）併用化学療法剤の承認用法及び用量（2022年12月時点）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルボプラチンの肺小細胞癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（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。 ・シスプラチンの小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： シスプラチンとして70～90mg/m²（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。 ・エトポシドの肺小細胞癌に対する承認用法及び用量： エトポシドとして、1日量60～100mg/m²（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。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・客観的奏効率（Unconfirmed ORR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・6カ月及び12カ月時点での無増悪生存率（APF6、APF12） ・18カ月時点での全生存率（OS18） ・患者報告アウトカム（PRO） ・安全性及び忍容性 ・薬物動態 ・免疫原性
結 果	<p>データカットオフ2019年3月11日時点の結果を示す。</p> <p>※本剤＋トレメリムマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群と白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群の比較ではOSに有意な差を認めず最終解析まで評価が継続された。このため、本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群と白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群の比較結果のみを示す。</p> <p>【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団）</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS） <p>全体集団（336件のイベント）において本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群は白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群に比べてOSを有意に延長し、優越性が検証された（ハザード比 [HR] : 0.73 [95%信頼区間 (CI) : 0.591～0.909] ※¹、p=0.0047※² [層別log-rank検定 (両側)]）。OS中央値 [95% CI] は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群13.0 [11.5～14.8] カ月、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群10.3 [9.3～11.2] カ月であった。</p>



OSのKaplan-Meier曲線 (全体集団)

OSの解析結果 (全体集団)

	本剤+白金系抗悪性腫瘍剤 +エトポシド群 (n=268)	白金系抗悪性腫瘍剤 +エトポシド群 (n=269)
HR [95%CI] ※1	0.73 [0.591~0.909]	
p値※2	p=0.0047	
OS中央値 [95%CI]、月	13.0 [11.5~14.8]	10.3 [9.3~11.2]
18カ月時点の全生存率※3 [95%CI]、%	33.9 [26.9~41.0]	24.7 [18.4~31.6]

Kaplan-Meier法に基づく。

※1: 初回サイクルで予定していた白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン)で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※2: 上記要因で調整した層別log-rank検定(両側)、検定には両側有意水準1.78%を用いた

※3: 副次評価項目

(2019年3月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値10.6カ月時 [範囲: 0.1~23.1カ月])

<副次評価項目>

・無増悪生存期間 (PFS)

全体集団 (459件のイベント) において、PFSのHR※は0.78であった。無作為割付け後6カ月時点の無増悪生存率 (推定値) は本剤+白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群45.4%、白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群45.6%、12カ月時点の無増悪生存率 (推定値) は本剤+白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群17.5%、白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群4.7%であった。

PFSの解析結果 (全体集団)

	本剤+白金系抗悪性腫瘍剤 +エトポシド群 (n=268)	白金系抗悪性腫瘍剤 +エトポシド群 (n=269)
HR※	0.78	
PFS中央値、月	5.1	5.4
無増悪生存率、%		
6カ月時点	45.4	45.6
12カ月時点	17.5	4.7

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※: 初回サイクルで予定していた白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン)で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

(2019年3月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値10.6カ月時 [範囲: 0.1~23.1カ月])

(注) PFSは多重検定手順に含まれているが、OSについて本剤+白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群と本剤+トレメリムマブ+白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群の両方で白金系抗悪性腫瘍剤+エトポシド群との比較結果が統計学的に有意であった場合のみ、PFSの検定を実施する計画であったため、本解析時点では多重検定手順に従った有意差の検定は実施しなかった

・客観的奏効率（ORR）※¹

ORRは本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群79.5%、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群70.3%であった（オッズ比1.64）。

ORRの解析結果（全体集団）

	本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤 ＋エトポシド群 (n=268)	白金系抗悪性腫瘍剤 ＋エトポシド群 (n=269)
奏効例数	213	189
ORR、%	79.5	70.3
オッズ比	1.64	
完全奏効（CR）、例数（%）	7（2.6）	4（1.5）
部分奏効（PR）、例数（%）	206（76.9）	185（68.8）
安定（SD）※ ² 、例数（%）	20（7.5）	42（15.6）
疾患進行（PD）、例数（%）	32（11.9）	31（11.5）

RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※¹：ORR：1回以上の来院でCR又はPRが認められた患者（奏効の確定は必要としない）の割合（%）と定義した

※²：少なくとも6週間

（2019年3月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値10.6カ月時〔範囲：0.1～23.1カ月〕）

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与された患者；安全性解析対象集団）

全体集団において有害事象は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群260/265例（98.1%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群258/266例（97.0%）に発現した。このうち本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群237例（89.4%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群240例（90.2%）は治験薬（本剤、白金系抗悪性腫瘍剤又はエトポシドのいずれかの薬剤）との因果関係が否定できなかった。本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群でみられた主な有害事象は、好中球減少症111例（41.9%）、貧血102例（38.5%）、悪心89例（33.6%）及び脱毛症83例（31.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できないGrade3又は4の有害事象は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群121例（45.7%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群138例（51.9%）に発現した。

死亡に至った有害事象は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群13/265例（4.9%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群15/266例（5.6%）に発現し、このうち本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群5例（1.9%；肝毒性、汎血球減少症、脱水、敗血症、心停止各1例）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群2例（0.8%；汎血球減少症、血小板減少症、出血各1例）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群82/265例（30.9%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群96/266例（36.1%）に発現し、このうち本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群35例（13.2%；肺臓炎、1型糖尿病、発熱性好中球減少症、汎血球減少症各2例など）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群50例（18.8%；発熱性好中球減少症7例、好中球減少症3例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象※¹は本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群25/265例（9.4%）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群25/266例（9.4%）に発現し、このうち本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群15例（5.7%；肝毒性、肺障害、肺臓炎各1例など）、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群13例（4.9%；急性腎障害3例、血小板減少症2例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況		
	全体集団	
	本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤 ＋エトポシド群 (n=265 ^{※2})	白金系抗悪性腫瘍剤 ＋エトポシド群 (n=266 ^{※2})
全ての有害事象	260 (98.1)	258 (97.0)
Grade3/4の有害事象	163 (61.5)	166 (62.4)
死亡に至った有害事象	13 (4.9)	15 (5.6)
重篤な有害事象	82 (30.9)	96 (36.1)
投与中止に至った有害事象 ^{※1}	25 (9.4)	25 (9.4)
投与延期又は中断に至った有害事象 ^{※3}	111 (41.9)	100 (37.6)
免疫介在性の有害事象 (imAE) ^{※4} (全 Grade/Grade3/4)	52 (19.6) /12 (4.5)	7 (2.6) /1 (0.4)

例数 (%)

治験薬への曝露期間中央値：
 本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群 本剤：28.00週間（範囲：0.3～94.3週間）、カルボプラチン：12.14週間（範囲：0.6～21.0週間）、シスプラチン：12.14週間（範囲：0.3～17.9週間）、エトポシド：11.86週間（範囲：0.3～20.7週間）
 白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群 カルボプラチン：19.00週間（範囲：0.4～26.9週間）、シスプラチン：14.00週間（範囲：1.7～25.9週間）、エトポシド：18.71週間（範囲：0.4～26.6週間）
 有害事象の集計期間：本剤又は白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシドの最終投与後90日まで、若しくは後続治療の開始までの期間
 ※1：臨床試験に使用された薬剤のうち、少なくとも1つを永続的に投与中止した症例を含む
 ※2：安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者（本剤＋白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群265例、白金系抗悪性腫瘍剤＋エトポシド群266例）を含む
 ※3：臨床試験に使用された薬剤のうち、少なくとも1つを投与延期又は中断した症例を含む
 ※4：注目すべき有害事象（本剤の作用機序に起因する炎症又は免疫介在性機序による可能性がある事象が認められ、頻繁な経過観察又はコルチコステロイド、免疫抑制剤、内分泌治療等の介入を必要とする有害事象と定義）のうち、特定の治療を必要とする事象をimAEと判定した。また、注目すべき有害事象の可能性のある事象（本剤の作用機序に起因する炎症又は免疫介在性機序による可能性があるものの、その他の病態生理学的機序による可能性のほうがより高い有害事象と定義）については、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないか、imAEであると判定された事象のうち、特定の治療を必要とする事象をimAEと判定した
 (2019年3月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値10.6カ月時 [範囲：0.1～23.1カ月])

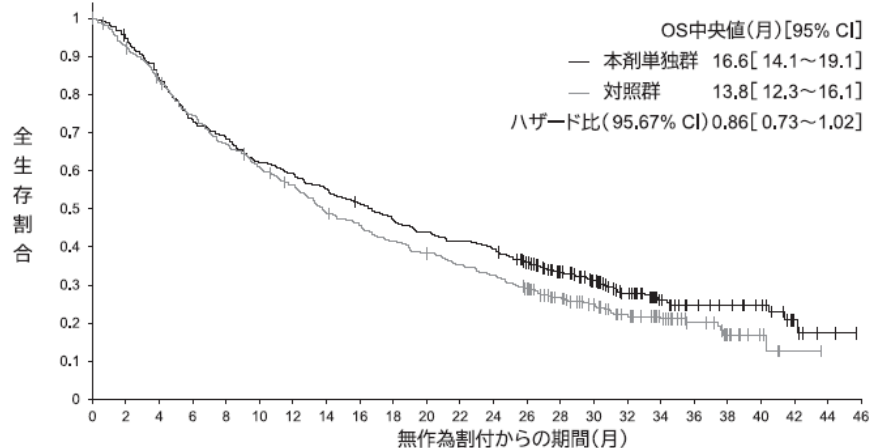
注) 進展型小細胞肺癌に対するトレメリムマブの使用は本邦未承認

〈切除不能な肝細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）^{32, 33)}

目的	全身療法の前治療歴がない切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者を対象に、イミフィンジ（本剤）とトレメリムマブを併用投与した場合並びに本剤を単剤投与した場合の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，非盲検試験
対象	全身療法の前治療歴がない切除不能な進行HCC患者1,324例（本剤群389例、本剤＋トレメリムマブ75mg群153例、本剤＋トレメリムマブ300mg群393例、ソラフェニブ群389例）（日本人124例〔それぞれ45例、16例、34例、29例〕を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍組織の病理組織学的所見で肝細胞癌が確認されたスクリーニング時に18歳以上の患者 ・HCCに対する全身療法による前治療歴がない患者 ・Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）の病期分類がB期（局所療法の適応とならない）又はC期の患者 ・Child-Pugh分類Aの患者 ・Performance Status（ECOG）が0又は1である患者（組入れ時） ・ベースラインにおいて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST v1.1）に則った正確な反復測定に適しており、CT又はMRIにより正確に測定可能であり、長径10mm以上（リンパ節の場合は短径15mm以上）の放射線照射歴のない病変が1つ以上ある患者 ・体重が30kg超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去12カ月間に肝性脳症の既往がある、又は脳症の予防又はコントロールのための投薬を必要とした患者 ・初回投与の前6カ月以内に、非薬物療法を必要とする腹水があった患者 ・ベースライン時の画像検査で門脈本幹血栓症が確認された患者 ・過去12カ月間に消化管出血（食道静脈瘤又は潰瘍出血等）の既往又は合併がある患者（12カ月以上にわたる消化管出血の既往がある患者は適切な内視鏡治療を実施すること） ・現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 ・活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 ・B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）の重感染患者、又はHBVとHDVの重感染患者 ・現在又は治験薬の初回投与前14日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者
方法	<p>本剤＋トレメリムマブ75mg群への組入れ中止後、本剤群、本剤＋トレメリムマブ300mg群、ソラフェニブ群のいずれかに1:1:1の比で層別無作為割付けした（層別因子：脈管侵襲〔MVI〕〔あり、なし〕、肝疾患の病因〔HBV、HCV、その他〕、ECOG Performance Status〔0、1〕）。</p> <p><u>本剤群：</u> 本剤1500mgを点滴静注により投与0週から4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで継続した。</p> <p><u>本剤＋トレメリムマブ75mg群：</u> 本剤1500mg＋トレメリムマブ75mgを点滴静注により投与0週からQ4Wで4サイクル投与し、併用療法の最終投与4週後から本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。 本試験実施中に、本剤＋トレメリムマブ75mg群への組入れは中止された。</p> <p><u>本剤＋トレメリムマブ300mg群：</u> 本剤1500mg＋トレメリムマブ300mgを点滴静注により投与0週目に1サイクル投与し、併用療法の実施4週後から本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。投与0週目の併用投与時は、トレメリムマブを最初に投与し、トレメリムマブ点滴終了後に本剤を投与した。</p>

	<p><u>ソラフェニブ群</u>： ソラフェニブ400mgを1日2回、PD又はその他の中止基準に該当するまで経口投与した。</p>																																																																											
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS；本剤＋トレメリムマブ300mg群vs.ソラフェニブ群） 																																																																											
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS；本剤群vs.ソラフェニブ群） ・無作為割付け後18、24及び36カ月時点の生存割合 ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・客観的奏効率（ORR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・24週時点の奏効期間（DoR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・患者報告アウトカム（PRO） ・安全性 ・薬物動態 ・免疫原性 他 																																																																											
結 果	<p>データカットオフ2021年8月27日時点の結果を示す。 ※本剤＋トレメリムマブ75mg群は患者の組入れを早期に中止し、有効性の正式な比較は適切ではないため行わなかった。このため本剤群、本剤＋トレメリムマブ300mg群及びソラフェニブ群の比較結果のみを示す。</p> <p>【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団）</p> <p><主要評価項目及び重要な副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間（OS） <p>全体集団（836件のイベント）において本剤＋トレメリムマブ300mg群はソラフェニブ群に比べて統計学的に有意なOSの延長が認められた（ハザード比 [HR]：0.78 [95%信頼区間 (CI)：0.66～0.92]^{※1}、$p=0.0035$^{※2} [層別log-rank検定（両側）]）。OS中央値 [95%CI] は本剤＋トレメリムマブ300mg群16.4 [14.2～19.6] カ月、ソラフェニブ群13.8 [12.3～16.1] カ月であった。また、本剤群とソラフェニブ群のOSの比較では、HRは0.86 [95.67%CI：0.73～1.02] であり、ソラフェニブ群に対する本剤群の非劣性が示された（非劣性マージン：1.08）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>At risk数</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> <th>36</th> <th>38</th> <th>40</th> <th>42</th> <th>44</th> <th>46</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤併用群</td> <td>393</td> <td>365</td> <td>333</td> <td>308</td> <td>285</td> <td>262</td> <td>235</td> <td>217</td> <td>197</td> <td>190</td> <td>176</td> <td>168</td> <td>158</td> <td>150</td> <td>119</td> <td>98</td> <td>75</td> <td>55</td> <td>32</td> <td>19</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>389</td> <td>356</td> <td>319</td> <td>283</td> <td>255</td> <td>231</td> <td>211</td> <td>183</td> <td>170</td> <td>155</td> <td>142</td> <td>131</td> <td>121</td> <td>106</td> <td>79</td> <td>62</td> <td>44</td> <td>32</td> <td>21</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	本剤併用群	393	365	333	308	285	262	235	217	197	190	176	168	158	150	119	98	75	55	32	19	11	1	0	0	対照群	389	356	319	283	255	231	211	183	170	155	142	131	121	106	79	62	44	32	21	12	5	1	0	0
At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46																																																				
本剤併用群	393	365	333	308	285	262	235	217	197	190	176	168	158	150	119	98	75	55	32	19	11	1	0	0																																																				
対照群	389	356	319	283	255	231	211	183	170	155	142	131	121	106	79	62	44	32	21	12	5	1	0	0																																																				



At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
本剤単独群	389	368	327	285	266	241	230	214	199	183	169	160	153	133	107	87	61	39	27	20	16	6	2	0
対照群	389	356	319	283	255	231	211	183	170	155	142	131	121	106	79	62	44	32	21	12	5	1	0	0

OSのKaplan-Meier曲線（全体集団）

OSの解析結果（全体集団）

	本剤＋ トレメリムマブ300mg群 (n=393)	本剤群 (n=389)	ソラフェニブ群 (n=389)
HR (vs.ソラフェニブ群) [95%CI] ※1 p値※2	0.78 [0.66~0.92] 0.0035※3	-	-
HR (vs.本剤群) [95.67%CI] ※1	-	0.86 [0.73~1.02] ※4	-
OS中央値 [95%CI]、月	16.43 [14.16~19.58]	16.56 [14.06~19.12]	13.77 [12.25~16.13]
18カ月時点の全生存率※5 [95%CI]、%	48.7 [43.6~53.5]	47.4 [42.4~52.3]	41.5 [36.5~46.4]
24カ月時点の全生存率※5 [95%CI]、%	40.5 [35.6~45.3]	39.6 [34.8~44.5]	32.6 [27.9~37.4]
36カ月時点の全生存率※5 [95%CI]、%	30.7 [25.8~35.7]	24.7 [20.0~29.8]	20.2 [15.8~25.1]

Kaplan-Meier法に基づく。

※1：無作為割付け時のMVI（あり、なし）、肝疾患の病因（HBV、HCV、その他）、ECOG Performance Status（0、1）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）

※3：検定には両側有意水準3.98%を用いた

※4：両側有意水準で調整済みCIの上限として非劣性マージン1.08を用いた

※5：副次評価項目

（2021年8月27日データカットオフ、OS追跡期間中央値（範囲）[本剤＋トレメリムマブ300mg群：33.18カ月時（31.74~34.53カ月）、本剤群：32.56カ月時（31.57~33.71カ月）、ソラフェニブ群：32.23カ月時（30.42~33.71カ月）]）

<副次評価項目>

- ・無増悪生存期間（PFS）

全体集団（1,007件のイベント）において、PFSのソラフェニブ群に対するHR [95%CI] ※1は本剤＋トレメリムマブ300mg群0.90 [0.77~1.05、p=0.1625※2]、本剤群1.02 [0.88~1.19、p=0.7736]であった。PFS中央値 [95%CI] は本剤＋トレメリムマブ300mg群3.8 [3.68~5.32] カ月、本剤群3.7 [3.19~3.75] カ月、ソラフェニブ群4.1 [3.75~5.49] カ月であった。

PFSの解析結果（全体集団）

	本剤＋ トレメリムマブ300mg群 (n=393)	本剤群 (n=389)	ソラフェニブ群 (n=389)
HR (vs.ソラフェニブ群) [95%CI] ※1	0.90 [0.77~1.05]	1.02 [0.88~1.19]	-
p値※2	0.1625	0.7736	
PFS中央値 [95%CI]、月	3.78 [3.68~5.32]	3.65 [3.19~3.75]	4.07 [3.75~5.49]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※1: 無作為割付け時のMVI(あり、なし)、肝疾患の病因(HBV、HCV、その他)、ECOG Performance Status (0、1)で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※2: 上記要因で調整した層別log-rank検定(両側)を用いた

(2021年8月27日データカットオフ、PFS追跡期間中央値[範囲][本剤＋トレメリムマブ300mg群: 3.75カ月時(0.03~41.46カ月)、本剤群: 3.61カ月時(0.03~44.02カ月)、ソラフェニブ群: 3.75カ月時(0.03~33.41カ月)])

・客観的奏効率(ORR) ※1

全体集団においてORRは本剤＋トレメリムマブ300mg群20.1%、本剤群17.0%、ソラフェニブ群5.1%であった。ソラフェニブ群に対するオッズ比は本剤＋トレメリムマブ300mg群4.69(95%CI: 2.85~8.04、 $p < 0.0001$) ※2、本剤群3.80(95%CI: 2.29~6.57、 $p < 0.0001$)であった。

ORRの解析結果（全体集団）

	本剤＋ トレメリムマブ300mg群 (n=393)	本剤群 (n=389)	ソラフェニブ群 (n=389)
奏効例数	79	66	20
ORR、%	20.1	17.0	5.1
オッズ比 (vs.ソラフェニブ群) [95%CI] ※2	4.69 [2.85~8.04]	3.80 [2.29~6.57]	-
p値	<0.0001	<0.0001	

RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※1: ORR: 来院時に完全奏効(OR)又は部分奏効(PR)が少なくとも1回認められた患者の割合(%)と定義した

※2: 無作為割付け時のMVI(あり、なし)、肝疾患の病因(HBV、HCV、その他)、ECOG Performance Status (0、1)で調整した層別ロジスティック回帰分析を用いて算出した

(2021年8月27日データカットオフ)

【安全性】(評価対象: 治験薬を1回以上投与された患者; 安全性解析対象集団)

全体集団において有害事象は本剤＋トレメリムマブ300mg群378/388例(97.4%)、本剤群345/388例(88.9%)、ソラフェニブ群357/374例(95.5%)に発現した。このうち本剤＋トレメリムマブ300mg群294例(75.8%; 発疹76例など)、本剤群202例(52.1%; 発疹29例など)、ソラフェニブ群317例(84.8%; 下痢145例など)は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤＋トレメリムマブ300mg群でみられた主な有害事象は、下痢103例(26.5%)、そう痒症89例(22.9%)、発疹87例(22.4%)、食欲減退66例(17.0%)、疲労66例(17.0%)、発熱51例*(13.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加48例(12.4%)、甲状腺機能低下症47例(12.1%)、悪心47例(12.1%)、腹痛46例(11.9%)、不眠症40例(10.3%)、無力症39例(10.1%)であった。本剤群でみられた主な有害事象は、下痢58例(14.9%)、そう痒症56例(14.4%)、AST増加56例(14.4%)、食欲減退53例(13.7%)、無力症49例(12.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加44例(11.3%)、便秘42例(10.8%)、発疹40例(10.3%)であった。最大Grade3又は4の有害事象は本剤＋トレメリムマブ300mg群196/388例(50.5%)、本剤群144/388例(37.1%)、ソラフェニブ群196/374例(52.4%)に発現し、このうち本剤＋トレメリムマブ300mg群100例(25.8%; リパーゼ増加17例など)、本剤群50例(12.9%; AST増加9例など)、ソラフェニブ群138例(36.9%);

手掌・足底発赤知覚不全症候群33例など)は治験薬との因果関係が否定できなかった。

死亡に至った有害事象は本剤+トレメリムマブ300mg群30/388例(7.7%)、本剤群26/388例(6.7%)、ソラフェニブ群27/374例(7.2%)に発現し、このうち本剤+トレメリムマブ300mg群9例(2.3%;免疫性肝炎2件、重症筋無力症、神経系障害、心筋炎、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、肝不全及び肝炎各1件)、ソラフェニブ群3例(0.8%;脳血腫、肝不全及び血尿各1件)は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤+トレメリムマブ300mg群157/388例(40.5%)、本剤群115/388例(29.6%)、ソラフェニブ群111/374例(29.7%)に発現し、このうち本剤+トレメリムマブ300mg群68例(17.5%)、本剤群32例(8.2%)、ソラフェニブ群35例(9.4%)は治験薬との因果関係が否定できなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤+トレメリムマブ300mg群53/388例(13.7%)、本剤群32/388例(8.2%)、ソラフェニブ群63/374例(16.8%)に発現し、このうち本剤+トレメリムマブ300mg群32例(8.2%)、本剤群16例(4.1%)、ソラフェニブ群41例(11.0%)は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団		
	本剤+ トレメリムマブ300mg群 (n=388 ^{※2})	本剤群 (n=388 ^{※2})	ソラフェニブ群 (n=374 ^{※2})
全ての有害事象	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)
最大Grade3/4の有害事象	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)
死亡に至った有害事象	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)
重篤な有害事象	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)
投与中止に至った有害事象	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)
全ての免疫介在性の有害事象 (imAE) ^{※1}	139 (35.8)	64 (16.5)	30 (8.0)
Grade3/4のimAE	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)

例数 (%)

治験薬への曝露期間中央値:

本剤+トレメリムマブ300mg群 本剤: 5.5カ月(範囲: 0.4~42.7カ月)、トレメリムマブ300mg: 0.9カ月(範囲: 0.4~0.9カ月) 本剤群 本剤: 5.5カ月(範囲: 0.2~44.4カ月)

ソラフェニブ群 ソラフェニブ: 4.1カ月(範囲: 0.1~38.6カ月)

有害事象の集計期間: 治験薬の最終投与後90日まで、又は治験薬最終投与後の後治療(緩和的放射線療法を除く)が始まるまでの期間(いずれか早いほう)

※1: 全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致した注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性のある事象

※2: 安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者(本剤+トレメリムマブ300mg群338例、本剤群388例、ソラフェニブ群374例)を含む
(2021年8月27日データカットオフ)

* データカットオフ(2021年8月27日)後に海外において追加報告された発熱1例(1件、非重篤、Grade1、治験薬の投与中止に至った有害事象ではない)を含む。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）^{34, 35)}

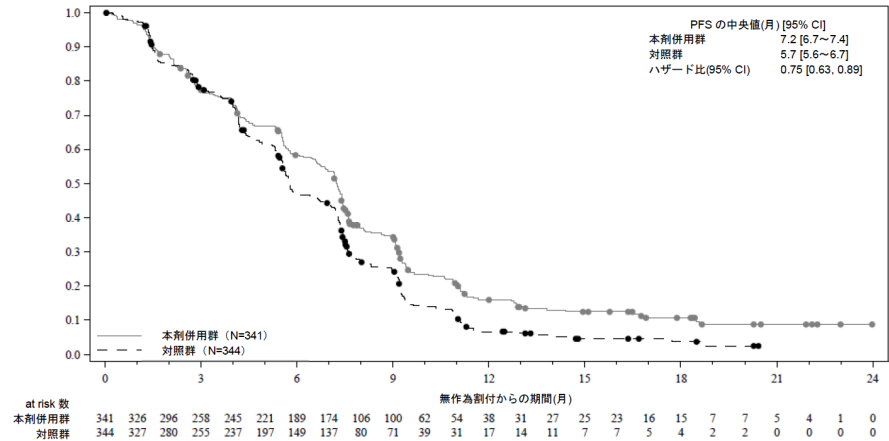
目的	未治療の切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する胆道癌（BTC）患者を対象に、ゲムシタビン+シスプラチンとの併用療法におけるイミフィンジ（本剤）の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験
対象	未治療の切除不能な局所進行又は遠隔転移を有するBTC患者685例（本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群341例、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群344例）（日本人78例〔それぞれ37例、41例〕を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 胆管癌（肝内胆管癌 [IHCC] 又は肝外胆管癌 [EHCC]）及び胆嚢癌（GBC）を含む、組織学的に切除不能な進行又は転移性の胆道系腺癌であることが確認されているスクリーニング時に18歳以上の患者 初診時に切除不能又は転移性と診断された未治療の患者 Performance Status（WHO/ECOG）が0又は1である患者（組入れ時） 根治目的の手術を行った場合は6カ月超を経過した後に再発した患者、及び該当する場合は術後補助療法（化学療法及び/又は放射線療法）の終了後6カ月超を経過した時点で再発した患者 ベースライン時に固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版（RECIST v1.1）に基づく標的病変として1つ以上の病変が認められた患者 体重が30kg超の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ファーター膨大部に発生した腫瘍を有する患者 現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 結核、C型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）等の活動性感染がある患者 免疫抑制剤を現在使用中の患者又は本剤の初回投与前14日以内に使用したことのある患者
方法	<p>本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群又はプラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群のいずれかに1:1の比で層別無作為割付けした（層別因子：疾患の状態〔初診時切除不能、再発〕、原発腫瘍部位〔IHCC、EHCC、GBC〕）。</p> <p><u>本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群：</u> シスプラチン25mg/m²及びゲムシタビン1000mg/m²（各サイクルの1、8日目）と併用で本剤1500mg（各サイクルの1日目）を点滴静注で、投与0週から3週間間隔（Q3W）で最大8サイクル投与し、その後本剤1500mgを4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又は許容できない毒性が認められるまで継続した。各サイクルの1日目の来院時には、本剤を最初に投与し、その後、化学療法を施行した。</p> <p><u>プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群：</u> シスプラチン25mg/m²及びゲムシタビン1000mg/m²（各サイクルの1、8日目）と併用でプラセボ（各サイクルの1日目）を点滴静注で、投与0週からQ3Wで最大8サイクル投与した。その後プラセボをQ4WでPD又は許容できない毒性が認められるまで継続した。各サイクルの1日目の来院時には、プラセボを最初に投与し、その後、化学療法を施行した。</p> <p>注）併用化学療法剤の承認用法及び用量（2022年12月時点）</p> <ul style="list-style-type: none"> シスプラチンの胆道癌に対する承認用法及び用量： シスプラチンとして25mg/m²（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、患者の状態により適宜減量する。 ゲムシタビンの胆道癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/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。

主要評価項目	・全生存期間（OS）																																																						
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・客観的奏効率（ORR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・奏効期間（DoR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・患者報告アウトカム（PRO） ・安全性 ・薬物動態 ・免疫原性 他 																																																						
結 果	<p>データカットオフ2021年8月11日時点の結果を示す。</p> <p>【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団）</p> <p><主要評価項目></p> <p>・全生存期間（OS）</p> <p>全体集団（424件のイベント）において本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群はプラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群に比べて統計学的に有意なOSの延長が認められた（ハザード比 [HR]：0.80 [95%信頼区間 (CI)：0.66~0.97] ※¹、p=0.021 ※² [層別log-rank検定（両側）]）。OS中央値 [95%CI] は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群12.8 [11.1~14.0] カ月、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群11.5 [10.1~12.5] カ月であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤併用群</td> <td>341</td> <td>309</td> <td>268</td> <td>208</td> <td>135</td> <td>79</td> <td>49</td> <td>24</td> <td>9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>344</td> <td>317</td> <td>261</td> <td>183</td> <td>125</td> <td>65</td> <td>29</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>OSのKaplan-Meier曲線（全体集団）</p> <p>OSの解析結果（全体集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=341)</th> <th>プラセボ+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=344)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HR [95%CI] ※¹</td> <td colspan="2">0.80 [0.66~0.97]</td> </tr> <tr> <td>p値 ※²</td> <td colspan="2">p=0.021</td> </tr> <tr> <td>OS中央値 [95%CI]、月</td> <td>12.8 [11.1~14.0]</td> <td>11.5 [10.1~12.5]</td> </tr> <tr> <td>12カ月時点の全生存率 [95%CI]、%</td> <td>54.1 [48.4~59.4]</td> <td>48.0 [42.4~53.4]</td> </tr> <tr> <td>18カ月時点の全生存率 [95%CI]、%</td> <td>35.1 [29.1~41.2]</td> <td>25.6 [19.9~31.7]</td> </tr> <tr> <td>24カ月時点の全生存率 [95%CI]、%</td> <td>24.9 [17.9~32.5]</td> <td>10.4 [4.7~18.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kaplan-Meier法に基づく。</p> <p>※¹：無作為割付け時の疾患の状態（初診時切除不能、再発）、原発腫瘍部位（IHCC、EHCC、GBC）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した</p> <p>※²：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準3.0%を用いた（2021年8月11日データカットオフ、OS追跡期間中央値（範囲）[本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群：13.7カ月時（0.4~27.2カ月）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群：12.6カ月時（0.7~26.0カ月）]）</p>	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	本剤併用群	341	309	268	208	135	79	49	24	9	1	対照群	344	317	261	183	125	65	29	10	4	0		本剤+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=341)	プラセボ+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=344)	HR [95%CI] ※ ¹	0.80 [0.66~0.97]		p値 ※ ²	p=0.021		OS中央値 [95%CI]、月	12.8 [11.1~14.0]	11.5 [10.1~12.5]	12カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	54.1 [48.4~59.4]	48.0 [42.4~53.4]	18カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	35.1 [29.1~41.2]	25.6 [19.9~31.7]	24カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	24.9 [17.9~32.5]	10.4 [4.7~18.8]
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																													
本剤併用群	341	309	268	208	135	79	49	24	9	1																																													
対照群	344	317	261	183	125	65	29	10	4	0																																													
	本剤+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=341)	プラセボ+ゲムシタビン / シスプラチン群 (n=344)																																																					
HR [95%CI] ※ ¹	0.80 [0.66~0.97]																																																						
p値 ※ ²	p=0.021																																																						
OS中央値 [95%CI]、月	12.8 [11.1~14.0]	11.5 [10.1~12.5]																																																					
12カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	54.1 [48.4~59.4]	48.0 [42.4~53.4]																																																					
18カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	35.1 [29.1~41.2]	25.6 [19.9~31.7]																																																					
24カ月時点の全生存率 [95%CI]、%	24.9 [17.9~32.5]	10.4 [4.7~18.8]																																																					

<副次評価項目>

・無増悪生存期間 (PFS)

全体集団 (573件のイベント) において本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群はプラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群に比べて統計学的に有意なPFSの延長が認められた (HR : 0.75 [95%CI : 0.63~0.89] ※1、p=0.001※2 [層別log-rank検定 (両側)])。PFS中央値 [95%CI] は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群7.2 [6.7~7.4] カ月、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群5.7 [5.6~6.7] カ月であった。



PFSのKaplan-Meier曲線 (全体集団)

PFSの解析結果 (全体集団)

	本剤+ゲムシタビン /シスプラチン群 (n=341)	プラセボ+ゲムシタビン /シスプラチン群 (n=344)
HR [95%CI] ※1	0.75 [0.63~0.89]	
p値 ※2	p=0.001	
PFS中央値 [95%CI]、月	7.2 [6.7~7.4]	5.7 [5.6~6.7]

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※1: 無作為割付け時の疾患の状態 (初診時切除不能、再発)、原発腫瘍部位 (IHCC、EHCC、GBC) で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※2: 上記要因で調整した層別log-rank検定 (両側)、検定には両側有意水準4.81%を用いた (2021年8月11日データカットオフ、PFS追跡期間中央値 (範囲) [本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群: 9.2カ月時 (0.0~24.0カ月)、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群: 6.9カ月時 (0.0~20.4)])

・客観的奏効率 (ORR) ※1

全体集団においてORRは本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群26.7%、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群18.7%であった (オッズ比1.60 [95%CI: 1.11~2.31]、p=0.011) ※2。

ORRの解析結果 (全体集団)

	本剤+ゲムシタビン /シスプラチン群 (n=341)	プラセボ+ゲムシタビン /シスプラチン群 (n=344)
奏効例数	91	64
ORR、%	26.7	18.7
オッズ比 [95%CI] ※2	1.60 [1.11~2.31]	
p値	p=0.011	

RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価

※1: ORR: 来院時、治験担当医師により完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された評価可能な患者の割合と定義した

※2: 無作為割付け時の疾患の状態 (初診時切除不能、再発)、原発腫瘍部位 (IHCC、EHCC、GBC) で調整した層別CMH検定を用いて算出した (2021年8月11日データカットオフ)

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与された患者；安全性解析対象集団）

全体集団において有害事象は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群336/338例（99.4%）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群338/342例（98.8%）に発現した。このうち本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群314例（92.9%；貧血134例など）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群308例（90.1%；貧血123例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群でみられた主な有害事象は、貧血163例（48.2%）、悪心138例*（40.8%）、便秘109例*（32.2%）、好中球減少症107例（31.7%）、疲労91例（26.9%）、好中球数減少91例（26.9%）、食欲減退87例（25.7%）、血小板数減少70例（20.7%）及び発熱70例*（20.7%）であった。最大Grade3又は4の有害事象は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群249/338例（73.7%）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群257/342例（75.1%）に発現し、このうち本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群211例（62.4%）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群221例（64.6%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

死亡に至った有害事象は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群12/338例（3.6%）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群14/342例（4.1%）に発現し、このうち本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群2例（0.6%；虚血性脳卒中、肝不全）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群1例（0.3%；多発性筋炎）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

重篤な有害事象は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群160/338例（47.3%）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群149/342例（43.6%）に発現し、このうち本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群53例（15.7%；貧血9例など）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群59例（17.3%；貧血、発熱性好中球減少症又は血小板減少症各4例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群44/338例（13.0%）（ゲムシタビンかつ又はシスプラチン投与中止例は43/44例、本剤投与中止例は21/44例）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群52/342例（15.2%）（ゲムシタビンかつ又はシスプラチン投与中止例は47/52例、プラセボ投与中止例は18/52例）に発現し、このうち本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群30例（8.9%；血小板減少症4例など）、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群39例（11.4%；血中クレアチニン増加10例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団	
	本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群 (n=338 ^{※2})	プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群 (n=342 ^{※2})
全ての有害事象	336 (99.4)	338 (98.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	314 (92.9)	308 (90.1)
最大Grade3/4の有害事象	249 (73.7)	257 (75.1)
死亡に至った有害事象	12 (3.6)	14 (4.1)
重篤な有害事象	160 (47.3)	149 (43.6)
投与中止に至った有害事象	44 (13.0)	39 (11.4)
全ての免疫介在性の有害事象 (imAE) ^{※1}	43 (12.7)	16 (4.7)
Grade3/4のimAE	8 (2.4)	5 (1.5)

例数 (%)

治験薬への曝露期間中央値：

本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群 化学療法併用期間：5.60カ月（範囲：0.1～9.0カ月）、本剤単剤投与期間：3.22カ月（範囲：0.2～18.9カ月）

プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群 化学療法併用期間：5.52カ月（範囲：0.2～9.4カ月）、プラセボ単剤投与期間：2.76カ月（範囲：0.6～16.6カ月）

有害事象の集計期間：治験薬の最終投与後90日まで、又は後治療（緩和的放射線療法を除く）が始まるまでの期間（いずれか早い日）

	<p>※1：全身性ステロイド剤又は内分泌治療等の適切な処置による医学的な介入を必要とする、本剤の作用機序、すなわち、T細胞の活性化を抑制するシグナルの遮断に起因した注目すべき有害事象</p> <p>※2：安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者（本剤+ゲムシタビン/シスプラチン群338例、プラセボ+ゲムシタビン/シスプラチン群342例）を含む（2021年8月11日データカットオフ）</p> <p>* 中間解析のデータカットオフ（2021年8月11日）後に海外において追加報告された悪心2例（2件）、発熱2例（2件）、便秘1例（1件）を含む。追加報告された有害事象はいずれも非重篤、低Gradeであり、治験薬の投与中止に至った有害事象及びimAEはなかった。</p>
--	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（NSCLC）における根治的化学放射線療法後の維持療法の患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

切除不能な局所進行のNSCLCにおける根治的化学放射線療法後の維持療法として、初めて本剤を投与された患者（調査予定症例数：500例）を対象とし、本剤投与前の放射線性肺臓炎の有無及び重症度（Grade）が、本剤投与後の間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）の発現に及ぼす影響を評価した。

②進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者（本剤/化学療法併用）を対象とした特定使用成績調査（実施中）

過去に本剤の投与歴がなく、ES-SCLCに対し、本剤と白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドの併用治療が行われた患者（調査予定症例数：212例 [安全性解析対象症例数]）を対象とし、本剤と白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドを併用した場合の発熱性好中球減少症の発現状況（発現頻度、重症度、処置、転帰等）を把握する。

③治癒切除不能な胆道癌（BTC）患者を対象とした特定使用成績調査（計画中）

製造販売後の使用実態下において、治癒切除不能なBTCに対し、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、本剤を初めて投与された患者（調査予定症例数：200例 [安全性解析対象症例数]）を対象とし、本剤、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンを併用した場合の副作用の発現状況を確認する。

④製造販売後臨床試験（PACIFIC試験の継続試験）（終了）

白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法後に進行が認められなかった切除不能な局所進行性NSCLC患者（ステージⅢ）702例を対象とし、本剤逐次投与の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果追加時（2022年12月）に次の承認条件が付された。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<実施予定の調査>

①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした全例調査（計画中）

切除不能な進行・再発のNSCLCに対し、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を投与されたすべての患者（調査予定症例数：200例〔安全性解析対象症例数〕）を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性に関する情報を把握する。

②切除不能な肝細胞癌（HCC）患者を対象とした全例調査（一変承認取得日から実施予定）

切除不能なHCCに対し、本剤＋トレメリムマブ併用投与あるいは本剤単剤投与されたすべての患者（調査予定症例数：300例〔本剤＋トレメリムマブ併用投与の安全性解析対象症例として189例以上、本剤単剤投与の安全性解析対象症例として94例以上〕）を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性に関する情報を把握する。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗PD-1抗体：ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

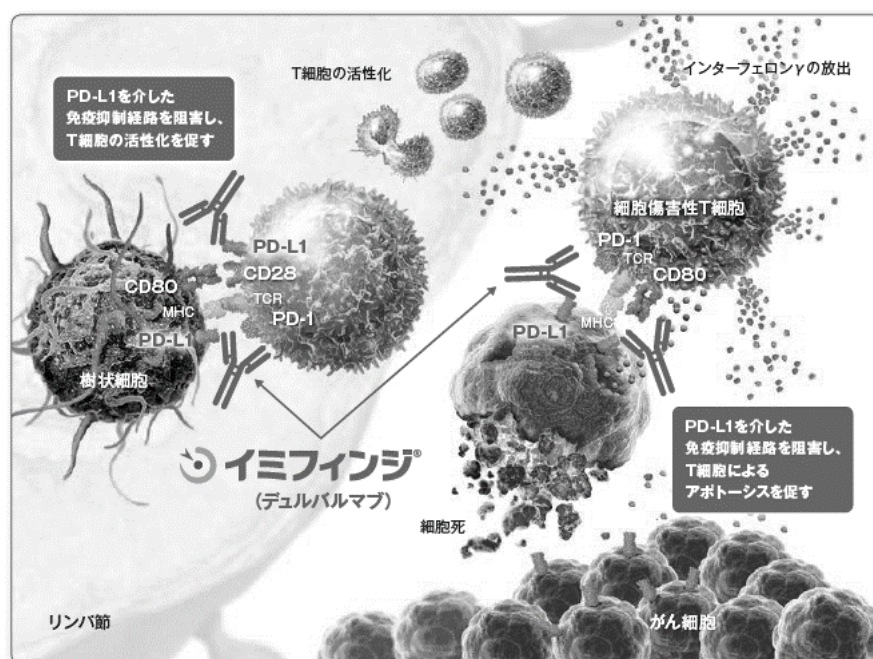
抗PD-L1抗体：アベルマブ（遺伝子組換え）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁶⁻³⁸⁾

本剤は、ヒトプログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ（IgG1 κ ）モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるプログラム細胞死-1（PD-1）との結合を阻害すること等により、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトPD-1又は白血球分化抗原（CD）80とヒトPD-L1との結合に対するデュルバルマブの阻害作用（*in vitro*）^{36, 38)}

遺伝子組換えヒト（rh）PD-L1のrhPD-1又はrhCD80への結合に対するデュルバルマブの阻害作用を、均一時間分解蛍光測定（HTRF[®]）法による競合結合試験にて評価した。その結果、デュルバルマブはrhPD-L1のrhPD-1又はrhCD80に対する結合を阻害し、50%阻害濃度（IC₅₀）はそれぞれ0.10nM及び0.04nMであった。

2) 関連するアミノ酸配列又は機能をもつヒトタンパク質及びマウスPD-L1と比較したヒトPD-L1に対するデュルバルマブの結合特異性 (*in vitro*)^{37,38)}

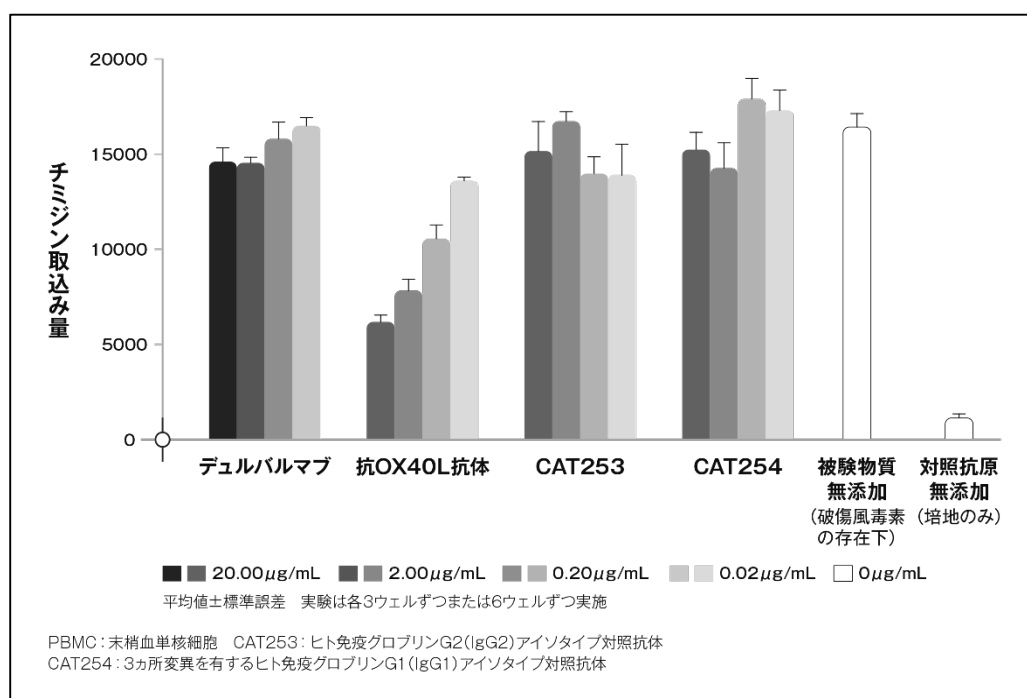
ヒト (h) PD-L1に関連するアミノ酸配列又は機能を持つヒトタンパク質及びマウス (m) PD-L1にデュルバルマブを結合させる試験を実施して、hPD-L1に対するデュルバルマブの結合特異性を検討した。

hPD-L1と30%以上のアミノ酸配列相同性を示す2種類のタンパク質、ヒトのプログラム細胞死-リガンド2 (PD-L2) (別名: B7-DC、CD273) とhB7-H3を同定した。さらに、hPD-L1に関連する機能をもつ4種類のタンパク質、hCTLA-4、hPD-1、hB7-H2及びhCD28も同定した。デュルバルマブのこれらのタンパク質への結合を酵素免疫測定法 (ELISA) にて測定することにより、デュルバルマブのhPD-L1に対する結合特異性を検討した。その結果、デュルバルマブはこれらのタンパク質のいずれにも結合しなかった。さらにデュルバルマブはmPD-L1にも結合しなかった。

3) デュルバルマブの抗原提示細胞に及ぼす影響 (*in vitro*)³⁹⁾

末梢血単核細胞 (PBMC) の増殖に基づいて抗原リコール反応を評価することで、抗原提示プロセスと抗原提示プロセスに及ぼすPD-L1からのシグナル伝達を介したデュルバルマブ結合時の影響を検討した。

その結果、破傷風毒素の存在下 (被験物質無添加) では、培地のみ (対照抗原無添加) でのPBMC培養時に比べて、PBMCの増殖が促進された。一方、陽性対照の抗OX40L抗体存在下では、増殖反応が濃度依存的に抑制された。対照的に、デュルバルマブはPBMCの増殖に影響を及ぼさなかった。



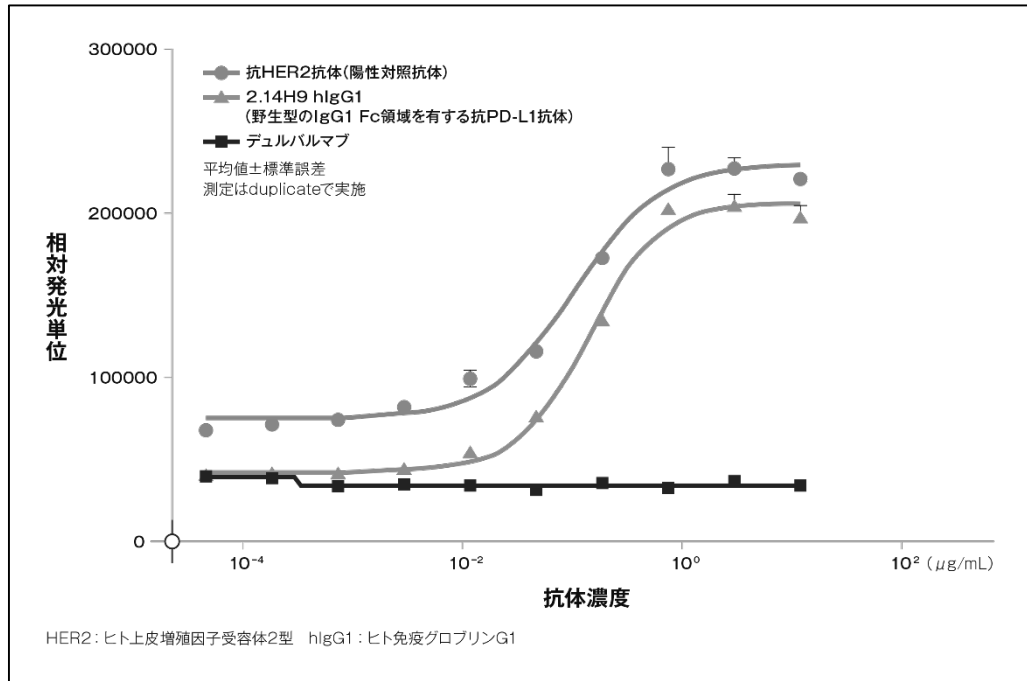
破傷風毒素及び架橋処理した被験物質又は対照物質の存在下に培養したヒトPBMCによるチミジン取込み量

ヒトPBMCを、架橋処理した被験物質の存在下又は非存在下に破傷風毒素と共に、37°Cで5日間、インキュベーションした。インキュベーション終了後、PBMCの増殖の指標として18時間にわたりチミジン取込み量を測定した。

4) デュルバルマブのエフェクター機能の評価 (*in vitro*)⁴⁰⁾

レポーター遺伝子アッセイを用いて、デュルバルマブ及び2.14H9 hIgG1（野生型のIgG1 Fc領域を有する抗PD-L1抗体）の抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用を評価した。

その結果、2.14H9 hIgG1及び抗ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）抗体（陽性対照抗体）は濃度依存的にADCC作用を示したが、IgG1重鎖の定常領域に3カ所変異を有するデュルバルマブはADCC作用を示さなかった。



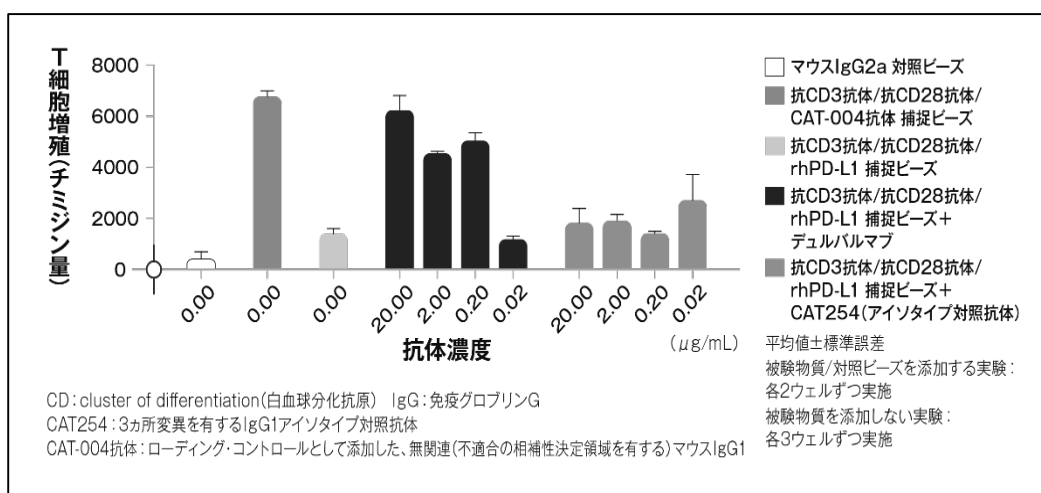
デュルバルマブ、2.14H9 hIgG1及び抗HER2抗体の抗体依存性細胞傷害の評価

hPD-L1及びHER2を発現するSKBR3細胞株を標的細胞株として、抗HER2抗体を陽性対照抗体として、デュルバルマブ及び2.14H9 hIgG1のADCC作用を評価した。高親和性FcγRⅢa-158V及び活性化T細胞核内因子（NFAT）応答レポータールシフェラーゼを過剰発現する細胞株NK92/CD16/NFAT-ルシフェラーゼクローン8細胞株では、ADCCに関する受容体であるFcγRⅢa-158Vを介したシグナルが伝達されると、ルシフェラーゼ活性が上昇する。このルシフェラーゼ活性をADCCの代用マーカーとして使用した。

5) PD-L1による初代ヒトT細胞の抑制に対するデュルバルマブの拮抗作用 (*in vitro*)^{38, 41)}

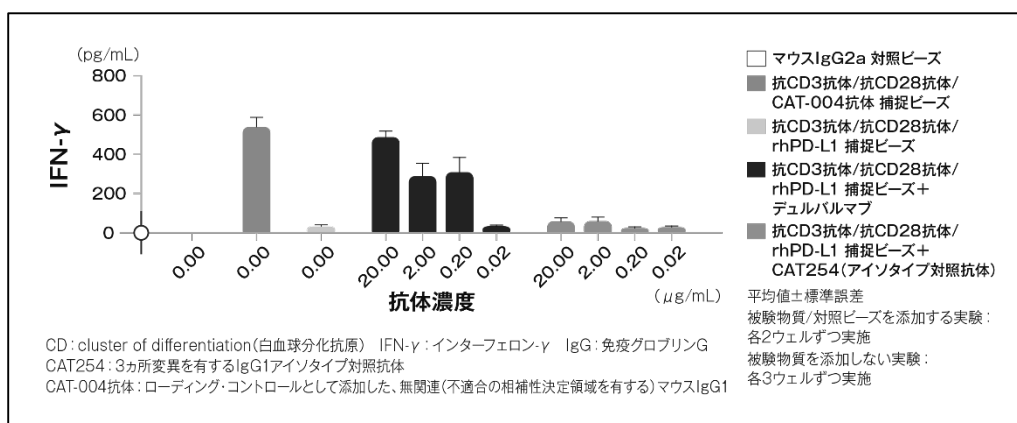
デュルバルマブのPD-L1と受容体との結合阻害作用によるT細胞の活性化に対する影響を検討した結果、デュルバルマブは、PD-L1を介したヒト活性化T細胞抑制作用に対して拮抗作用を示した。

初代ヒトT細胞に抗CD3抗体、抗CD28抗体及びCAT-004抗体（無関連マウスIgG1）でコーティングした抗体捕捉ビーズを添加して培養した結果、T細胞の増殖及びインターフェロンγ（IFN-γ）の産生が認められた。一方、抗CD3抗体及び抗CD28抗体に加えて、rhPD-L1でコーティングしたビーズを用いると、初代T細胞の増殖が抑制され、IFN-γの産生が低下した。この培養系にデュルバルマブを添加すると、PD-L1による抑制作用からのほぼ濃度依存的な回復が認められた。アイソタイプ対照抗体のCAT254ではこのような作用は認められなかった。



T細胞増殖に対するPD-L1の抑制に及ぼすデュルバルマブの影響

初代ヒトT細胞に抗CD3抗体、抗CD28抗体及びCAT-004抗体（無関連マウスIgG1）又はrhPD-L1でコーティングした抗体捕捉ビーズを添加して培養した。このT細胞培養系にデュルバルマブを添加してチミジン量（T細胞の増殖）を測定した。



T細胞からのIFN-γ産生に対するPD-L1の抑制に及ぼすデュルバルマブの影響

初代ヒトT細胞に抗CD3抗体、抗CD28抗体及びCAT-004抗体（無関連マウスIgG1）又はrhPD-L1でコーティングした抗体捕捉ビーズを添加して培養した。このT細胞培養系にデュルバルマブを添加してIFN-γの産生量を測定した。

平均値±標準誤差

被験物質/対照ビーズを添加する実験: 各2ウェルずつ実施

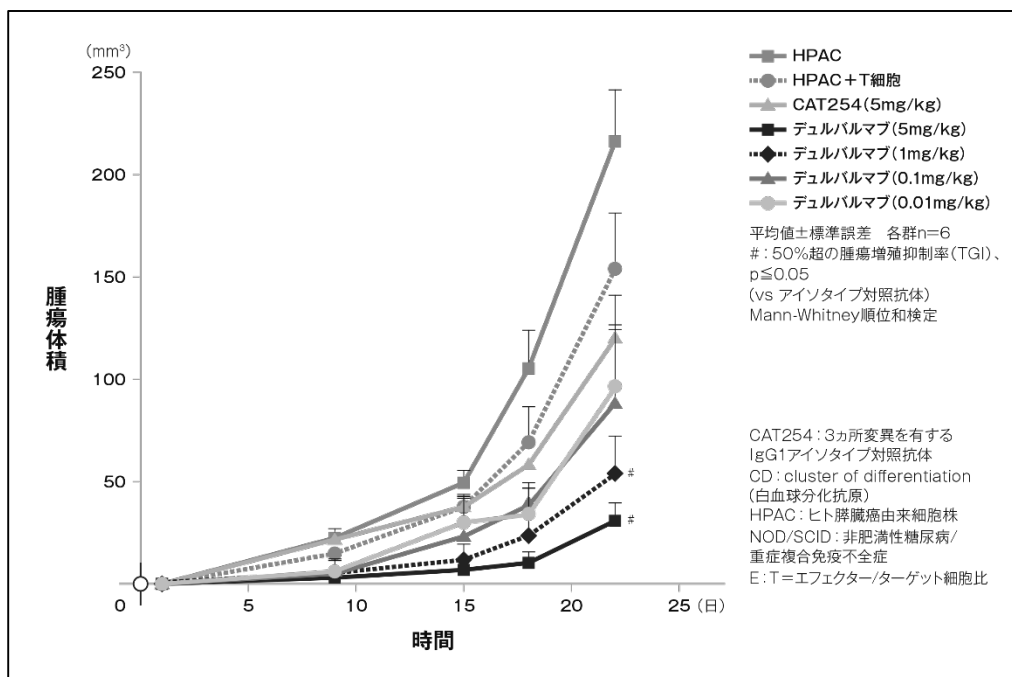
被験物質を添加しない実験: 各3ウェルずつ実施

6) マウスにおける免疫反応による殺腫瘍作用を介したデュルバルマブのヒト腫瘍増殖に対する阻害作用 (*in vivo*)^{38,42)}

マウスに移植したヒト癌細胞株の増殖に対するデュルバルマブの影響を検討した結果、マウス異種移植モデルにおいてデュルバルマブがヒト腫瘍細胞の増殖を有意に阻害し、この活性は腫瘍特異的ヒトT細胞に依存していた。

①ヒト膵臓癌由来細胞株HPACの増殖に対する作用 (ヒトT細胞を移入したマウスモデル)

デュルバルマブは、アイソタイプ対照抗体と比較してHPACの増殖を有意に (最大74%) 阻害した。



ヒトT細胞を移入したマウスモデルにおけるヒト膵臓癌細胞株HPACの増殖に対するデュルバルマブの作用

健康ドナーから PBMC を単離した。ヒト膵臓癌由来細胞株 HPAC に対する初代 CD4 陽性及び CD8 陽性細胞株を作製した。試験 1 日目、非肥満性糖尿病/重症複合免疫不全症 (NOD/SCID) マウスに PD-L1 を発現する細胞株 HPAC を単独又は予め作製したアロ反応性ヒト CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞株と混合して (E:T 比=1:6)、皮下移植した。移植 1 時間後及び 3、5、8、10 日目に被験物質 [デュルバルマブ又は CAT254 (アイソタイプ対照抗体)] を、HPAC 及び T 細胞を移植した動物に腹腔内投与した。

ヒトT細胞を移入したマウスモデルにおけるヒト膵臓癌細胞株HPACの増殖に対するデュルバルマブの作用

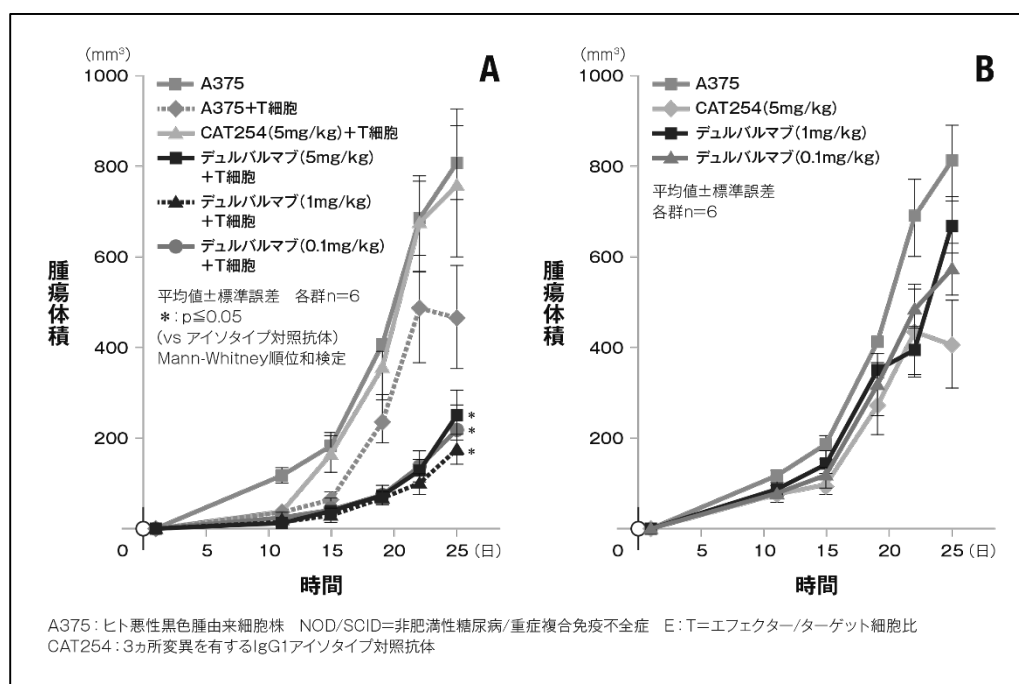
試験群 (各群n=6)	被験薬	投与量 (mg/kg)	%TGI*
1	非投与; T細胞非移入	NA	NA
2	非投与	NA	NA
3	CAT254	5	NA
4	デュルバルマブ	5	74
5	デュルバルマブ	1	55
6	デュルバルマブ	0.1	26
7	デュルバルマブ	0.01	21

*: %TGI = [1 - (投与群の平均腫瘍体積) ÷ (対照群の平均腫瘍体積)] × 100

TGI: 腫瘍増殖抑制率、NA: 該当せず、CAT254: 3カ所変異を有する IgG1 アイソタイプ対照抗体

②ヒト悪性黒色腫由来細胞株A375の増殖に対する作用

アイソタイプ対照抗体と比較して、デュルバルマブはヒト悪性黒色腫細胞株A375細胞の増殖を最大77%阻害した。ヒトT細胞を同時に移植せずに同様の試験を実施すると、デュルバルマブの抗腫瘍効果は認められなかった。



マウスモデルにおけるヒトT細胞に依存したヒト悪性黒色腫細胞株A375の増殖に対するデュルバルマブの作用

試験 1 日目、NOD/SCID マウスに細胞株 A375 を単独 (T 細胞なし、パネル B) 又はアロ反応性ヒト CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞株と細胞株 A375 を混合して (E : T 比=1 : 4.5) (パネル A)、皮下移植した。1、3、5、8 及び 10 日目に、被験物質 [デュルバルマブ又は CAT254 (アイソタイプ対照抗体)] を腹腔内投与した。

ヒトT細胞を移入したマウスモデルにおけるヒト悪性黒色腫細胞株A375の増殖に対するデュルバルマブの作用

試験群 (各群n=6)	被験薬	投与量 (mg/kg)	%TGI*
1	非投与; T細胞非移入	NA	NA
2	非投与	NA	NA
3	CAT254	5	NA
4	CAT254; T細胞非移入	5	NA
5	デュルバルマブ	5	67 [#]
6	デュルバルマブ	1	77 [#]
7	デュルバルマブ	0.1	72 [#]
8	デュルバルマブ; T細胞非移入	1	13
9	デュルバルマブ; T細胞非移入	0.1	25

※: %TGI = [1 - (投与群の平均腫瘍体積) ÷ (対照群の平均腫瘍体積)] × 100

[#]: p ≤ 0.05 (vs アイソタイプ対照抗体、Mann-Whitney 順位和検定)

TGI: 腫瘍増殖抑制率、NA: 該当せず、CAT254: 3カ所変異を有する IgG1 アイソタイプ対照抗体

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

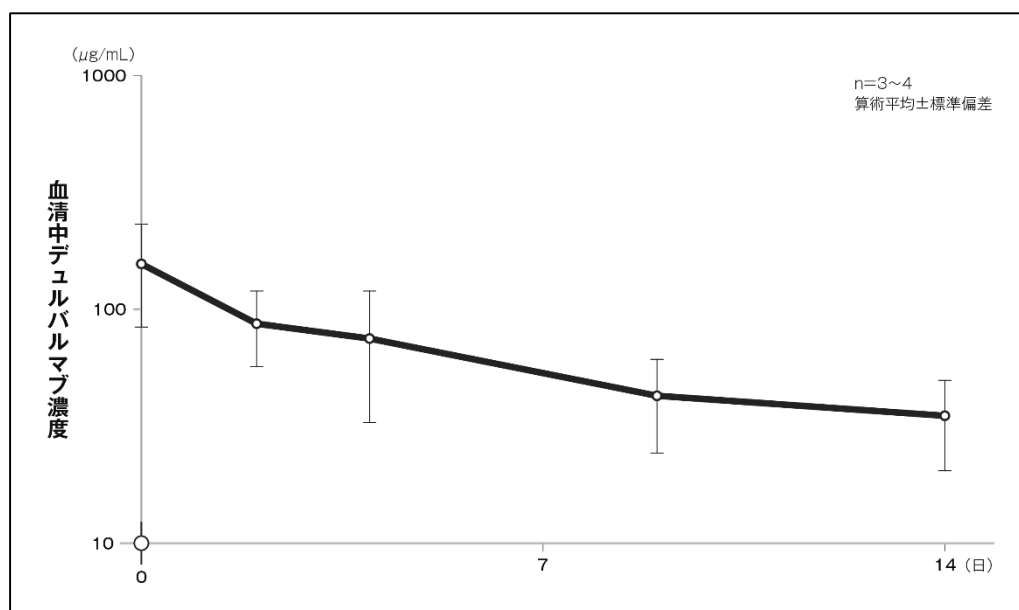
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与^{20, 43)}

国際共同アジア第 I 相試験 (D4190C00002試験、用量漸増期) において、日本人進行性固形癌患者に本剤10mg/kgを2週間間隔 (Q2W) で反復点滴静注したときの初回投与後の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

血清中デュルバルマブ濃度は、投与終了時点 (約60分) に最高血清中濃度 (C_{max}) を示した。



日本人進行性固形癌患者における本剤10mg/kg投与後の血清中デュルバルマブ濃度

日本人進行性固形癌患者における本剤10mg/kg投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{14\text{days}}$ ($\text{day} \cdot \mu\text{g/mL}$)	T_{max} (day)
145 (51.2)	826 (51.4)	0.047 (0.044、0.073) ※

n=3、幾何平均値 (変動係数%)、※: 中央値 (最小値、最大値)

C_{max} : 最高血清中濃度、 $AUC_{14\text{days}}$: 投与後0時間から14日目までの血清中濃度時間曲線下面積

T_{max} : 最高血清中濃度到達時間

国内第 I 相試験（D4880C00010試験）において、日本人進行性固形癌患者に本剤1500mgとトレメリムマブ75mgを投与したときの本剤の薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人進行性固形癌患者における本剤1500mgとトレメリムマブ75mg投与後の本剤の薬物動態パラメータ

C _{max} (μg/mL)	AUC _{28days} (day·μg/mL)	T _{max} (day)
439 (15.8)	4680 (15.7)	0.048 (0.044, 0.076) ※

n=6、幾何平均値（変動係数%）、※：中央値（最小値、最大値）

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{28days}：投与後0時間から28日目までの血清中濃度時間曲線下面積

T_{max}：最高血清中濃度到達時間

注) 本剤の効能又は効果

- 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
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌

本剤の用法及び用量

〈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10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

〈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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタピ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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

2) 反復投与（外国人データを含む）^{24, 30, 32)}

国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC試験）において、切除不能な局所進行（Ⅲ期）の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に本剤10mg/kgをQ2Wで最長12カ月間（48週間）反復点滴静注したときの血清中デュルバルマブ濃度を以下に示す。

NSCLC患者における本剤10mg/kg反復点滴静注時の血清中デュルバルマブ濃度（Q2Wで反復投与时）（外国人データを含む）

評価時点	血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
	幾何平均値（例数、変動係数）
初回投与後	191（n=385、72.4%）
8週目（投与前）	120（n=289、62.2%）
24週目（投与前）	177（n=225、47.9%）
24週目（投与終了時）	373（n=207、43.6%）
48週目（投与前）	186（n=213、67.4%）

国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）において、進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者に本剤1500mgを3週間間隔（Q3W）で反復点滴静注（併用療法としてエトポシド及び白金系抗悪性腫瘍剤を投与）したときの血清中デュルバルマブ濃度を以下に示す。

ES-SCLC患者における本剤1500mg反復点滴静注（併用療法としてエトポシド及び白金系抗悪性腫瘍剤を投与）時の血清中デュルバルマブ濃度（Q3Wで反復投与时）（外国人データを含む）

評価時点	血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
	幾何平均値（例数、変動係数）
初回投与後	502.9（n=227、30.46%）
3週目（投与前）	109.9（n=236、64.41%）
12週目（投与前）	240.9（n=199、49.70%）

国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、切除不能な肝細胞癌（HCC）患者に本剤1500mg及びトレメリムマブ300mgを1日目に、さらに4週後から本剤1500mgを4週間間隔（Q4W）で反復点滴静注したとき、及び本剤単独で1500mgをQ4Wで反復点滴静注したときの血清中デュルバルマブ濃度を以下に示す。

切除不能なHCC患者において本剤1500mg及びトレメリムマブ300mgを1日目に、さらに4週後から本剤1500mg反復点滴静注時、及び本剤単独で1500mg反復点滴静注時の血清中デュルバルマブ濃度（Q4Wで反復投与时）（外国人データを含む）

評価時点	血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）幾何平均値（例数、変動係数）	
	トレメリムマブ併用群	本剤群
4週目（投与前）	59.9（n=314、101.6%）	74.7（n=340、86.7%）
12週目（投与前）	77.5（n=253、280.1%）	113.9（n=252、116.2%）
12週目（投与終了時）	539.3（n=248、38.6%）	556.9（n=255、32.7%）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は点滴静注されるため、食事がデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼすことはないものと考えられる。

2) 併用薬の影響

デュルバルマブについて臨床薬物相互作用試験は実施していない。

デュルバルマブの主たる消失経路は、細網内皮系を介するタンパク異化、あるいは、標的結合を介する消失であり、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄はデュルバルマブの主要な消失経路ではないことから、デュルバルマブを他の治療薬と併用したとしても、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。また、主要なチトクロムP450代謝酵素系についてデュルバルマブによる誘導又は阻害が生じる可能性も低い。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析⁴⁴⁾ (2-コンパートメント母集団薬物動態モデルに線形消失項と時間依存性のある全身クリアランス [CL] を考慮したモデル)

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス (外国人データを含む)

母集団薬物動態解析⁴⁴⁾ から推定されたデュルバルマブのCLの母集団平均値は0.277L/dayであった。

(5) 分布容積 (外国人データを含む)

母集団薬物動態解析⁴⁴⁾ から推定されたデュルバルマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_1 及び V_2) の母集団平均値はそれぞれ3.45L及び2.13Lであった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデルに線形消失項と時間依存性のあるCLを考慮したモデルによる母集団薬物動態解析

(2) パラメータ変動要因（外国人データを含む）

デュルバルマブの母集団薬物動態解析⁴⁴⁾のデータ（デュルバルマブ投与を受けた4,043例からの14,760点の薬物動態データ）に基づき、薬物動態の特性を評価した。

血清中アルブミン（ALB）、クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）、ECOG performance status、乳酸脱水素酵素（LDH）、性別、体重及び併用療法はCLに対して統計学的に有意な共変量であった。体重及び性別はV₁に対して統計学的に有意な共変量であった。ALB及び性別の影響が最も大きく、ALB値の5パーセンタイルでは定常状態における全身クリアランス（CL_{ss}）が21.6%増加、女性では14.9%CL_{ss}が減少した。また、体重の95パーセンタイルではV₁が21.4%の増加を示した。全体として、これらの共変量はいずれもCL_{ss}及びV₁に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験⁴⁵⁾において、デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブの胎盤通過が示唆された。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験⁴⁵⁾において、デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物の乳汁中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブの乳汁への移行が示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考：カニクイザル>

カニクイザルを用いた薬物動態／薬力学及び用量設定試験⁴⁶⁾において、デュルバルマブ0.1及び1mg/kgを静脈内投与した後の定常状態における分布容積 (V_{ss}) はそれぞれ49.1±18.3mL/kg及び40.5±7.00mL/kgであり、デュルバルマブの血管外分布は限定的であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

デュルバルマブはヒト型モノクローナル抗体であることから、生体内では小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

デュルバルマブはヒト型モノクローナル抗体であることから、生体内では小さなペプチド及びアミノ酸へ分解された後に排泄されるか、タンパク質やペプチドに再利用され取り込まれると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析⁴⁴⁾から得られた患者4,043例における薬物動態パラメータの個別推定値から、肝機能が患者のデュルバルマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析⁴⁴⁾から得られた患者4,043例における薬物動態パラメータの個別推定値から、腎機能が患者のデュルバルマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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。
- 1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、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、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

<解説>

- 1.1 本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用される必要があることから設定した。治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得てから投与する必要があることから、その旨記載した。
- 1.2 本剤投与後に間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与後の患者観察、異常が認められた際の検査実施、並びに本剤の処置等の対応について、特に注意する必要があることから、本項を設定した。
各臨床試験の本剤投与群における間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現状況は、「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品の一般的注意事項として設定している。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性がある。

また、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、投与しないこと。

主成分：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

添加剤：L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート80

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

<解説>

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。本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因する副作用の可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行うことが必要であり、過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから、本項を設定した。また、本剤は半減期が長く、本剤投与終了後にも副作用がおこる可能性があるため、投与終了後の観察を十分に行うこと。

8.2 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。 [1.2、9.1.2、11.1.1参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を早期に診断し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査の実施等の確認を十分に行い、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。

また、患者に対して、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照）

8.3 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、本剤の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。 [11.1.3-11.1.5参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象の早期診断のため、本剤の投与開始前及び投与期間中は患者の状態の注意深い観察と定期的な検査を実施する必要がある。（「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照）

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。 [11.1.6参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある1型糖尿病を早期診断するため、患者の状態の注意深い観察と定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.5 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、本剤の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。 [11.1.7参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎関連事象を早期診断するため、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の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。 [11.1.8参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期診断するため、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。 [11.1.9参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある筋炎、横紋筋融解症を早期診断するため、患者の状態の注意深い観察と定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。 [11.1.10参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期診断するため、患者の状態の注意深い観察と定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.9 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。 [11.1.11参照]

<解説>

本剤投与後に発現するおそれのある重症筋無力症を早期診断するため、患者の状態の注意深い観察を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.10 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。[11.1.14参照]

<解説>

本剤は抗体製剤であり、一般的に抗体製剤の静脈内投与によりInfusion reactionがあらわれることが知られている。本剤投与時に患者に異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の経過観察を行う必要がある。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 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
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る。[1.2、8.2、11.1.1参照]

<解説>

9.1.1 本剤はプログラム細胞死-1（PD-1）/プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）経路を介した免疫系に影響し、腫瘍の増殖を抑えられていると考えられている。そのため、自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者では、自己免疫疾患が増悪する可能性があることから、本項を設定した。

9.1.2 PACIFIC試験において、本剤投与後に間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されており、CASPIAN試験、POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験においても間質性肺疾患の症例が報告されている。間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の合併又は既往のある患者では、本剤投与後に重篤な間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪する可能性があり、本剤の投与に際して十分に注意する必要がある。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5参照]

<解説>

妊娠する可能性のある女性に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与終了後の避妊について注意喚起を記載した。妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び本剤の最終投与後少なくとも3カ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。（「Ⅷ.6.

(5) 妊婦」を参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量10mg/kgにおける曝露量の約26倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。 [9.4参照]

<解説>

妊娠カニクイザルにデュルバルマブを投与した際に胎児死亡及び新生児の死亡の増加が認められている。また、臨床試験において妊婦における本剤の使用経験がなく、安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「Ⅷ.6. (4) 生殖能を有する者」を参照)

【参考】

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND試験）⁴⁵⁾において、妊娠カニクイザル（20例/群）にデュルバルマブを妊娠確定時点（妊娠20日）には60又は200mg/kgの負荷用量を、妊娠27日から分娩日までは維持用量として30又は100mg/kgを週1回静脈内持続投与した結果、対照群と比較して妊娠後期での胎児死亡及び新生児死亡の増加が認められた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。

<解説>

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、本剤が母乳中に移行するおそれがある。授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

【参考】

カニクイザルを用いたePPND試験⁴⁵⁾において、デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物の分娩後28±1日の乳汁中デュルバルマブ濃度は、60/30mg/kg及び200/100mg/kg群でそれぞれ0.453±0.250 µg/mL及び1.95±0.860 µg/mLであった。これより、デュルバルマブの用量依存的な乳汁への移行が確認された。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の臨床試験において、小児等に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

本剤の臨床試験の結果、高齢者における用量調節の必要性は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

各事象の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC試験）、国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）、国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）の5試験の結果から集計した。

なお、各試験における安全性の結果概要は「V.5.（4）検証的試験」、詳細は「Ⅷ.8. 副作用頻度一覧表」を参照すること。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）（4.9%） [1.2、8.2、9.1.2参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が報告されていることから設定した。PACIFIC試験、POSEIDON試験及びHIMALAYA試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を早期に診断し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査の実施等の確認を十分に行い、必要に応じ胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。また、患者に対して、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が疑われた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照）

【参考】

PACIFIC試験の安全性解析対象において、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、有害事象（因果関係が否定された事象も含む）として間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が161例（33.9%）及び58例（24.8%）報告された。そのうち、投与中止に至った症例は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、161例中30例（18.6%）、58例中10例（17.2%）であった。

PACIFIC 試験における全体集団の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の有害事象発現頻度一覧（安全性解析対象集団）

有害事象 (MedDRA/J Ver19.1)	本剤群 (N=475)						プラセボ群 (N=234)					
	全 Grade	G1	G2	G3	G4	G5	全 Grade	G1	G2	G3	G4	G5
間質性肺疾患※ (放射線性肺臓炎を含む) 関連事象	161 (33.9)	67 (14.1)	73 (15.4)	16 (3.4)	0	5 (1.1)	58 (24.8)	26 (11.1)	22 (9.4)	6 (2.6)	0	4 (1.7)
間質性肺疾患※	65 (13.7)	21 (4.4)	31 (6.5)	9 (1.9)	0	4 (0.8)	22 (9.4)	7 (3.0)	7 (3.0)	5 (2.1)	0	3 (1.3)
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	46 (9.7)	42 (8.8)	7 (1.5)	0	1 (0.2)	36 (15.4)	19 (8.1)	15 (6.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)

例数 (%)、G: Grade

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

※: 頻度の高い順に肺臓炎、間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、肺線維症が報告されている。

PACIFIC 試験において死亡に至った間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発現した患者一覧

群	年齢	性別	人種	有害事象 (MedDRA/J Ver19.1)	発現時期 (日目)	本剤との因果関係※
本剤群 (N=475)	60 歳代	女	外国人	肺臓炎	3	あり
	50 歳代	男	外国人	肺臓炎	21	あり
	70 歳代	男	外国人	肺臓炎	26	あり
	70 歳代	男	日本人	放射線性肺臓炎	15	あり
	60 歳代	男	外国人	肺臓炎	43	あり
プラセボ群 (N=234)	70 歳代	男	日本人	肺臓炎	29	なし
	60 歳代	男	外国人	肺臓炎	293	あり
	70 歳代	男	外国人	放射線性肺臓炎	29	なし
	70 歳代	男	外国人	肺臓炎	36	あり

※: 報告医による因果関係評価を記載している。

間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）に対する治療の内訳は、本剤群 161 例で全身性ステロイド 100 例（62.1%）、高用量ステロイド 56 例（34.8%）及びその他の免疫抑制剤 2 例（1.2%）、プラセボ群 58 例で全身性ステロイド 30 例（51.7%）、高用量ステロイド 23 例（39.7%）及びその他の免疫抑制剤 1 例（1.7%）であった。

日本人集団（サブセット解析）では、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、有害事象として間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が 53 例（73.6%）及び 24 例（60.0%）報告された。

PACIFIC 試験における日本人集団（サブセット解析）の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の有害事象発現頻度一覧（安全性解析対象集団）

有害事象 (MedDRA/J Ver19.1)	本剤群 (N=72)						プラセボ群 (N=40)					
	全 Grade	G1	G2	G3	G4	G5	全 Grade	G1	G2	G3	G4	G5
間質性肺疾患※ (放射線性肺臓炎を含む) 関連事象	53 (73.6)	31 (43.1)	17 (23.6)	4 (5.6)	0	1 (1.4)	24 (60.0)	17 (42.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	0	1 (2.5)
間質性肺疾患※	14 (19.4)	6 (8.3)	7 (9.7)	1 (1.4)	0	0	5 (12.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0	1 (2.5)
放射線性肺臓炎	39 (54.2)	25 (34.7)	10 (13.9)	3 (4.2)	0	1 (1.4)	19 (47.5)	15 (37.5)	4 (10.0)	0	0	0

例数 (%)、G: Grade

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

※: 頻度の高い順に肺臓炎、間質性肺疾患が報告されている。

PACIFIC試験において本剤を投与した際の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の日本人集団及び外国人集団の有害事象発現頻度一覧（安全性解析対象集団）

有害事象 (MedDRA/J Ver19.1)	日本人集団				外国人集団			
	本剤群 (N=72)		プラセボ群 (N=40)		本剤群 (N=403)		プラセボ群 (N=194)	
	全 Grade	G3 以上	全 Grade	G3 以上	全 Grade	G3 以上	全 Grade	G3 以上
間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）関連事象※	53 (73.6)	5 (6.9)	24 (60.0)	2 (5.0)	108 (26.8)	16 (4.0)	34 (17.5)	8 (4.1)

例数（%）、G:Grade

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03 に準じる。

※：頻度の高い順に放射線性肺臓炎、肺臓炎、間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、肺線維症が報告されている。

11.1.2 大腸炎（1.4%）、重度の下痢（1.2%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、大腸炎、重度の下痢が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて消化器専門医と連携すること。

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（6.5%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症等の甲状腺機能障害が報告されていることから設定した。本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（甲状腺刺激ホルモン [TSH]、遊離T3、遊離T4等の測定）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。甲状腺機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全（1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、副腎機能不全等の副腎機能障害が報告されていることから設定した。本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（副腎皮質刺激ホルモン [ACTH]、血中コルチゾール等の測定）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。副腎機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。 [8.3参照]

<解説>

POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、下垂体機能低下症等の下垂体機能障害が報告されていることから設定した。本剤の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）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。下垂体機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。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。 [8.4参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、1型糖尿病が報告されていることから設定した。CASPIAN試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後は、口渇、尿量増加等の患者の症状の変化や血糖値の上昇に十分注意し、1型糖尿病が疑われた場合には、尿中及び血中Cペプチド検査等により診断を確定した上で、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて糖尿病専門医又は内分泌代謝専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.7 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST、ALT、 γ -GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.8%）、肝炎（2.7%）、硬化性胆管炎（頻度不明）があらわれることがある。 [8.5参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）、アルカリホスファターゼ（AI-P）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎が報告されていることから設定した。POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験では肝機能障害、肝炎関連事象により死亡に至った症例も報告されている。PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、硬化性胆管炎は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎が報告されている（TOPAZ-1試験において後治療開始後のため安全性解析対象外とされた症例を含む）。本剤の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、肝機能に異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて消化器専門医又は肝臓専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.8 腎障害

尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.1%未満）、腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。 [8.6参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、糸球体腎炎、腎炎等の腎障害が報告されていることから設定した。POSEIDON試験では死亡に至った症例も報告されている。PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、本剤との因果関係が否定できない尿細管間質性腎炎は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない尿細管間質性腎炎が報告されている。本剤の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、腎機能に異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて腎臓専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.9 筋炎（0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明） [8.7参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、筋炎が報告されていることから設定した。PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、横紋筋融解症は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験で本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されている。本剤の薬理作用より本剤投与後に筋炎、横紋筋融解症があらわれるおそれがあることから、本剤投与後は筋力低下、筋肉痛、クレアチンキナーゼ（CK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて神経内科専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.10 心筋炎（0.2%） [8.8参照]

<解説>

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の本剤投与群において、心筋炎が報告されていることから設定した。POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤の薬理作用より本剤投与後に心筋炎があらわれるおそれがあることから、本剤投与後は胸痛、CK 上昇、心電図異常等に十分注意し、異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて循環器内科専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.11 重症筋無力症 (0.1%)

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.9参照]

<解説>

HIMALAYA 試験の本剤投与群において、重症筋無力症が報告されていることから設定した。HIMALAYA 試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤の薬理作用より本剤投与後に重症筋無力症があらわれるおそれがあることから、本剤投与後は筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて脳神経内科専門医と連携すること。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.12 免疫性血小板減少性紫斑病 (0.1%未満)

<解説>

POSEIDON試験の本剤投与群において、免疫性血小板減少性紫斑病が報告されていることから設定した。また、国内製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤な免疫性血小板減少性紫斑病関連事象が報告されている。本剤の薬理作用より本剤投与後に免疫性血小板減少性紫斑病があらわれるおそれがあることから、本剤投与後は定期的に血小板数検査を行い、出血傾向等の異常が認められた場合には、重症度に応じ本剤の投与を休薬又は中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて血液内科専門医と連携すること。

11.1.13 脳炎 (0.1%未満)

<解説>

POSEIDON試験の本剤投与群において、脳炎が報告されていることから設定した。また、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎関連事象が報告されている。本剤の薬理作用より本剤投与後に脳炎があらわれるおそれがあることから、本剤投与後は頭痛、発熱、意識変容、失見当識等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて脳神経内科専門医と連携すること。

11.1.14 Infusion reaction (1.9%)

Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を中止する等の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。[8.10参照]

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、Infusion reactionが報告されていることから設定した。本剤の投与により、Infusion reaction（悪寒、発疹、潮紅、息切れ、浮動性めまい、発熱等）があらわれるおそれがあるため、本剤投与中に患者に異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、投与の中断、減速、又は中止等の適切な処置を行うこと。（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.15 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）等があらわれることがある。また、類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）や類天疱瘡等の重度の皮膚障害が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、水疱、びらん等の異常が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科専門医と連携すること。

11.1.16 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.1%）、多発ニューロパチー（0.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

<解説>

PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー等の神経障害が報告されていることから設定した。PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の本剤投与群において、ギラン・バレー症候群は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、神経障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて神経内科専門医と連携すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症	皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎、上気道感染	発声障害、インフルエンザ	
血液			発熱性好中球減少症	
口腔内			口腔カンジダ、歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）	口腔感染
内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		尿崩症
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔	
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

<解説>

本剤の企業中核データシート（CCDS）に記載のある事象を基に「その他の副作用」の項に記載した。各事象の頻度は、PACIFIC 試験、POSEIDON 試験、CASPIAN 試験、HIMALAYA 試験及び TOPAZ-1 試験において報告されている本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない事象（副作用）の集計結果に基づいている。上記試験において報告がなく、本剤の他の臨床試験等で報告された副作用については、「頻度不明」としている。なお、下痢については、「重大な副作用」の項では Grade3 以上の頻度を、「その他の副作用」の項では Grade3 未満の頻度を記載している。

◆副作用頻度一覧表

PACIFIC試験における本剤群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：475例）

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	322 (67.8)	56 (11.8)	7 (1.5)
血液およびリンパ系障害	16 (3.4)	8 (1.7)	0
貧血	9 (1.9)	5 (1.1)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.4)	1 (0.2)	0
好中球減少症	3 (0.6)	0	0
血小板減少症	3 (0.6)	2 (0.4)	0
心臓障害	9 (1.9)	1 (0.2)	2 (0.4)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0
心筋症	1 (0.2)	0	1 (0.2)
動悸	2 (0.4)	0	0
心嚢液貯留	2 (0.4)	1 (0.2)	0
右室不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頻脈	2 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	0	0
内分泌障害	70 (14.7)	1 (0.2)	0
アジソン病	1 (0.2)	0	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	0	0
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	1 (0.2)	0
甲状腺炎	2 (0.4)	0	0
眼障害	4 (0.8)	0	0
結膜出血	1 (0.2)	0	0
眼痛	1 (0.2)	0	0
霧視	2 (0.4)	0	0
胃腸障害	100 (21.1)	4 (0.8)	0
腹部膨満	2 (0.4)	0	0
腹痛	9 (1.9)	0	0
上腹部痛	2 (0.4)	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0
便秘	9 (1.9)	0	0
便秘切迫	1 (0.2)	0	0
下痢	46 (9.7)	2 (0.4)	0
口内乾燥	7 (1.5)	0	0
消化不良	1 (0.2)	0	0
嚥下障害	2 (0.4)	0	0
小腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
おくび	2 (0.4)	0	0
鼓腸	2 (0.4)	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.8)	0	0
悪心	26 (5.5)	0	0
食道潰瘍	1 (0.2)	0	0
食道炎	1 (0.2)	0	0
膵機能不全	1 (0.2)	0	0
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0
口内炎	7 (1.5)	0	0
舌苔	1 (0.2)	0	0
舌変色	1 (0.2)	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0	0
嘔吐	7 (1.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (23.6)	4 (0.8)	0
無力症	28 (5.9)	3 (0.6)	0
胸痛	1 (0.2)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
悪寒	4 (0.8)	0	0
不快感	1 (0.2)	0	0
疲労	62 (13.1)	1 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0	0
倦怠感	5 (1.1)	0	0
粘膜の炎症	3 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	6 (1.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (0.8)	0	0
疼痛	2 (0.4)	0	0
末梢腫脹	1 (0.2)	0	0
発熱	15 (3.2)	0	0
口渇	1 (0.2)	0	0
乾燥症	5 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	4 (0.8)	0	0
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0
肝機能異常	1 (0.2)	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	4 (0.8)	1 (0.2)	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	0
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	26 (5.5)	6 (1.3)	0
結膜炎	1 (0.2)	0	0
耳感染	1 (0.2)	0	0
毛包炎	3 (0.6)	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0
帯状疱疹	5 (1.1)	1 (0.2)	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0	0
肺感染	3 (0.6)	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0
肺炎	5 (1.1)	3 (0.6)	0
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0	0
上気道感染	2 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	28 (5.9)	3 (0.6)	1 (0.2)
注入に伴う反応	5 (1.1)	0	0
放射線線維症	1 (0.2)	0	0
放射線性肺臓炎	20 (4.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
皮膚創傷	1 (0.2)	0	0
創傷	1 (0.2)	0	0
臨床検査	51 (10.7)	11 (2.3)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	1 (0.2)	0
アミラーゼ増加	4 (0.8)	2 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	2 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0
血中コレステロール増加	4 (0.8)	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0	0
心電図QT延長	1 (0.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0
リパーゼ増加	3 (0.6)	3 (0.6)	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	0	0
トランスアミンナーゼ上昇	5 (1.1)	2 (0.4)	0
体重増加	2 (0.4)	0	0
白血球数減少	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	52 (10.9)	6 (1.3)	0
食欲減退	27 (5.7)	0	0
脱水	4 (0.8)	0	0
脂質異常症	1 (0.2)	0	0
痛風	1 (0.2)	0	0
高カルシウム血症	2 (0.4)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0
高血糖	4 (0.8)	2 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	5 (1.1)	2 (0.4)	0
高尿酸血症	5 (1.1)	0	0
低カリウム血症	4 (0.8)	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	3 (0.6)	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.4)	0	0
低リン酸血症	1 (0.2)	0	0
鉄過剰	1 (0.2)	0	0
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	51 (10.7)	4 (0.8)	0
関節痛	21 (4.4)	0	0
関節炎	4 (0.8)	1 (0.2)	0
背部痛	4 (0.8)	0	0
痛風性関節炎	1 (0.2)	0	0
関節硬直	1 (0.2)	0	0
筋痙攣	4 (0.8)	0	0
筋骨格痛	7 (1.5)	1 (0.2)	0
筋肉痛	13 (2.7)	1 (0.2)	0
変形性関節症	2 (0.4)	0	0
四肢痛	5 (1.1)	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0
神経系障害	41 (8.6)	0	0
健忘	1 (0.2)	0	0
浮動性めまい	7 (1.5)	0	0
味覚異常	5 (1.1)	0	0
頭痛	9 (1.9)	0	0
知覚過敏	2 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	0
嗜眠	3 (0.6)	0	0
神経痛	1 (0.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (1.3)	0	0
錯感覚	2 (0.4)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (1.5)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0
精神障害	5 (1.1)	0	0
激越	1 (0.2)	0	0
錯乱状態	1 (0.2)	0	0
不眠症	2 (0.4)	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0
腎および尿路障害	10 (2.1)	0	0
急性腎障害	2 (0.4)	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0	0
血尿	2 (0.4)	0	0
蛋白尿	4 (0.8)	0	0
腎不全	1 (0.2)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0
勃起不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腔出血	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	86 (18.1)	10 (2.1)	5 (1.1)
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0
気管支反応性亢進	1 (0.2)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	0	0
咳嗽	25 (5.3)	0	0
発声障害	3 (0.6)	0	0
呼吸困難	28 (5.9)	3 (0.6)	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0
しゃっくり	1 (0.2)	0	0
低酸素症	2 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.4)	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0
胸水	2 (0.4)	0	0
気縦隔症	1 (0.2)	0	0
肺臓炎	43 (9.1)	6 (1.3)	4 (0.8)
気胸	1 (0.2)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.2)	0	0
肺肉芽腫	1 (0.2)	0	0
肺出血	1 (0.2)	0	0
肺痛	1 (0.2)	0	0
呼吸窮迫	1 (0.2)	0	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)
喘鳴	4 (0.8)	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	121 (25.5)	4 (0.8)	0
ざ瘡	3 (0.6)	0	0
脱毛症	3 (0.6)	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.2)	0	0
皮膚炎	5 (1.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0
皮膚乾燥	14 (2.9)	0	0
湿疹	3 (0.6)	0	0
紅斑	6 (1.3)	0	0
毛髪変色	1 (0.2)	0	0
毛質異常	1 (0.2)	0	0
多汗症	3 (0.6)	0	0
過角化	1 (0.2)	0	0
扁平苔癬	2 (0.4)	1 (0.2)	0
寝汗	4 (0.8)	0	0
爪破損	2 (0.4)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.2)	0	0
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.4)	0	0
そう痒症	33 (6.9)	0	0
乾癬	3 (0.6)	0	0
紫斑	1 (0.2)	0	0
発疹	37 (7.8)	1 (0.2)	0
紅斑性皮膚疹	7 (1.5)	0	0
全身性皮膚疹	3 (0.6)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	14 (2.9)	2 (0.4)	0
丘疹性皮膚疹	2 (0.4)	0	0
そう痒性皮膚疹	2 (0.4)	0	0
脂漏	1 (0.2)	0	0
皮膚変色	1 (0.2)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	0
皮膚病変	3 (0.6)	0	0
皮膚線条	1 (0.2)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver19.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮下気腫	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	4 (0.8)	0	0
尋常性白斑	2 (0.4)	0	0
血管障害	19 (4.0)	2 (0.4)	0
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0
潮紅	2 (0.4)	0	0
ほてり	7 (1.5)	0	0
高血圧	3 (0.6)	1 (0.2)	0
低血圧	2 (0.4)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0
血栓症	1 (0.2)	0	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

POSEIDON試験における本剤+トレメリムマブ群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：330例）

（注）副作用は、本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	261 (79.1)	95 (28.8)	7 (2.1)
感染症および寄生虫症	25 (7.6)	9 (2.7)	2 (0.6)
COVID-19	1 (0.3)	0	1 (0.3)
結膜炎	4 (1.2)	0	0
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
口腔真菌感染	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	3 (0.9)	0	0
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺炎	8 (2.4)	6 (1.8)	0
細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	0	0
皮膚 T 細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	53 (16.1)	21 (6.4)	0
貧血	34 (10.3)	11 (3.3)	0
凝血異常	1 (0.3)	0	0
播種性血管内凝固	2 (0.6)	1 (0.3)	0
好酸球増加症	1 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顆粒球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
溶血	1 (0.3)	0	0
凝固亢進	1 (0.3)	0	0
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	3 (0.9)	0	0
白血球減少症	5 (1.5)	0	0
好中球減少症	15 (4.5)	5 (1.5)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	15 (4.5)	5 (1.5)	0
血小板増加症	6 (1.8)	0	0
内分泌障害	57 (17.3)	3 (0.9)	0
副腎機能不全	6 (1.8)	2 (0.6)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	17 (5.2)	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	4 (1.2)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	34 (10.3)	0	0
甲状腺炎	2 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	51 (15.5)	7 (2.1)	0
食欲減退	34 (10.3)	3 (0.9)	0
脱水	2 (0.6)	0	0
高アマラーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
高血糖	6 (1.8)	0	0
高カリウム血症	3 (0.9)	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	3 (0.9)	0	0
低カリウム血症	3 (0.9)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
1 型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
精神障害	6 (1.8)	0	0
不安	3 (0.9)	0	0
錯乱状態	1 (0.3)	0	0
初期不眠症	1 (0.3)	0	0
不眠症	3 (0.9)	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	0
神経系障害	24 (7.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
肢端疼痛症	1 (0.3)	0	0
意識変容状態	1 (0.3)	0	0
無嗅覚	1 (0.3)	0	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
協調運動異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	3 (0.9)	0	0
味覚不全	4 (1.2)	0	0
頭痛	2 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.3)
嗜眠	2 (0.6)	0	0
白質脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
錯感覚	2 (0.6)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0
眼障害	11 (3.3)	0	0
ドライアイ	2 (0.6)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0
流涙増加	7 (2.1)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
光視症	1 (0.3)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	0
視力低下	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
片耳難聴	1 (0.3)	1 (0.3)	0
聴力低下	1 (0.3)	0	0
心臓障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	4 (1.2)	1 (0.3)	0
低血圧	3 (0.9)	0	0
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (9.1)	5 (1.5)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
しゃっくり	3 (0.9)	0	0
特発性肺線維症	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.6)	0	0
胸水	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	12 (3.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
鼻漏	1 (0.3)	0	0
喘鳴	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	93 (28.2)	15 (4.5)	2 (0.6)

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腹痛	4 (1.2)	0	0
下腹部痛	1 (0.3)	0	0
上腹部痛	1 (0.3)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)	0	0
大腸炎	14 (4.2)	5 (1.5)	0
便秘	10 (3.0)	0	0
下痢	31 (9.4)	2 (0.6)	0
口内乾燥	2 (0.6)	0	0
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃炎	4 (1.2)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0
痔核	1 (0.3)	0	0
メレナ	1 (0.3)	0	0
悪心	36 (10.9)	2 (0.6)	0
膵炎	6 (1.8)	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
口内炎	4 (1.2)	0	0
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
嘔吐	17 (5.2)	2 (0.6)	0
肝胆道系障害	16 (4.8)	6 (1.8)	1 (0.3)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0
肝炎	7 (2.1)	1 (0.3)	0
肝毒性	3 (0.9)	1 (0.3)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0
免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	101 (30.6)	6 (1.8)	0
ざ瘡	1 (0.3)	0	0
脱毛症	2 (0.6)	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.2)	0	0
薬疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	8 (2.4)	0	0
湿疹	3 (0.9)	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0
類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0
そう痒症	26 (7.9)	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0
発疹	51 (15.5)	3 (0.9)	0
斑状皮膚疹	2 (0.6)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	7 (2.1)	1 (0.3)	0
丘疹性皮膚疹	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮膚疹	1 (0.3)	0	0
皮膚剥脱	4 (1.2)	0	0
皮膚色素過剰	4 (1.2)	0	0
皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0
中毒性皮膚疹	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0	0
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
筋骨格系および結合組織障害	22 (6.7)	2 (0.6)	0
関節痛	13 (3.9)	0	0
関節炎	2 (0.6)	0	0
筋力低下	2 (0.6)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	4 (1.2)	0	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	11 (3.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
急性腎障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	0
蛋白尿	5 (1.5)	0	0
腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0	0
性機能不全	1 (0.3)	0	0
外陰腔の炎症	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	79 (23.9)	10 (3.0)	0
無力症	32 (9.7)	7 (2.1)	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0
疲労	37 (11.2)	3 (0.9)	0
冷感	1 (0.3)	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	0
倦怠感	4 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	2 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (1.2)	0	0
活動状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発熱	17 (5.2)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	72 (21.8)	28 (8.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.6)	4 (1.2)	0
アミラーゼ増加	18 (5.5)	7 (2.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (7.0)	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.2)	0	0
血中重炭酸塩増加	3 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中クロール減少	1 (0.3)	0	0
血中クレアチニン増加	5 (1.5)	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (1.5)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0
血餅退縮時間延長	1 (0.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.3)	3 (0.9)	0
肝酵素上昇	2 (0.6)	0	0
リパーゼ増加	16 (4.8)	9 (2.7)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
好中球数減少	6 (1.8)	5 (1.5)	0
血小板数減少	3 (0.9)	2 (0.6)	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.5)	1 (0.3)	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
体重減少	4 (1.2)	0	0
白血球数減少	3 (0.9)	2 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (3.0)	1 (0.3)	0
注入に伴う反応	9 (2.7)	0	0
各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

CASPIAN試験における本剤群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：265例）

（注）副作用は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用 (MedDRA/J Ver21.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	156 (58.9)	40 (15.1)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	9 (3.4)	2 (0.8)	0
気管支炎	1 (0.4)	0	0
結膜炎	2 (0.8)	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	0	0
肺感染	2 (0.8)	0	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
気道感染	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	41 (15.5)	14 (5.3)	0
貧血	21 (7.9)	2 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	0
白血球減少症	3 (1.1)	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	2 (0.8)	0	0
好中球減少症	21 (7.9)	9 (3.4)	0
好中球増加症	1 (0.4)	0	0
汎血球減少症	3 (1.1)	3 (1.1)	0
血小板減少症	6 (2.3)	1 (0.4)	0
内分泌障害	39 (14.7)	0	0
副腎機能不全	2 (0.8)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)	0	0
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
甲状腺炎	3 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	33 (12.5)	6 (2.3)	0
食欲減退	21 (7.9)	0	0
糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0
高アマラーゼ血症	1 (0.4)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.4)	0	0
高血糖	1 (0.4)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.4)	0	0
低マグネシウム血症	5 (1.9)	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	3 (1.1)	2 (0.8)	0
1型糖尿病	2 (0.8)	2 (0.8)	0
精神障害	9 (3.4)	0	0
初期不眠症	1 (0.4)	0	0
不眠症	7 (2.6)	0	0
睡眠障害	2 (0.8)	0	0
神経系障害	14 (5.3)	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	0
体位性めまい	1 (0.4)	0	0
味覚異常	3 (1.1)	0	0
頭痛	2 (0.8)	0	0
嗅覚減退	1 (0.4)	0	0
末梢性ニューロパシー	1 (0.4)	0	0
神経毒性	1 (0.4)	1 (0.4)	0
錯感覚	1 (0.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 (0.8)	0	0
多発ニューロパシー	1 (0.4)	0	0
眼障害	4 (1.5)	0	0
ドライアイ	1 (0.4)	0	0
流涙増加	2 (0.8)	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	0
心臓障害	4 (1.5)	1 (0.4)	0
狭心症	1 (0.4)	0	0
心房細動	1 (0.4)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver21.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
心不全	1 (0.4)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.4)	1 (0.4)	0
頻脈	1 (0.4)	0	0
血管障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0
動脈塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
潮紅	1 (0.4)	0	0
高血圧	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (6.0)	2 (0.8)	0
気管支痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)	0
息詰まり	1 (0.4)	0	0
呼吸困難	3 (1.1)	0	0
鼻出血	2 (0.8)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.8)	0	0
肺障害	1 (0.4)	0	0
非感染性気管支炎	1 (0.4)	0	0
器質性肺炎	1 (0.4)	0	0
肺臓炎	5 (1.9)	1 (0.4)	0
胃腸障害	55 (20.8)	2 (0.8)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0
腹痛	1 (0.4)	0	0
大腸炎	1 (0.4)	0	0
便秘	7 (2.6)	0	0
下痢	14 (5.3)	2 (0.8)	0
口内乾燥	1 (0.4)	0	0
消化不良	2 (0.8)	0	0
胃炎	2 (0.8)	0	0
悪心	32 (12.1)	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0
口内炎	3 (1.1)	0	0
嘔吐	9 (3.4)	0	0
肝胆道系障害	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.4)
肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝毒性	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	2 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	45 (17.0)	1 (0.4)	0
脱毛症	10 (3.8)	0	0
皮膚炎	2 (0.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	6 (2.3)	0	0
紅斑	4 (1.5)	0	0
手掌紅斑	1 (0.4)	0	0
そう痒症	10 (3.8)	0	0
乾癬	1 (0.4)	0	0
発疹	9 (3.4)	0	0
斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	6 (2.3)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0
皮膚毒性	1 (0.4)	0	0
顔面腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (3.8)	0	0
関節痛	1 (0.4)	0	0
関節炎	2 (0.8)	0	0
背部痛	2 (0.8)	0	0
骨痛	1 (0.4)	0	0
肋軟骨炎	1 (0.4)	0	0
関節腫脹	1 (0.4)	0	0
筋痙攣	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0
筋肉痛	1 (0.4)	0	0
四肢痛	1 (0.4)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver21.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腎および尿路障害	3 (1.1)	0	0
急性腎障害	1 (0.4)	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0
腎不全	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (20.0)	3 (1.1)	0
無力症	20 (7.5)	1 (0.4)	0
悪寒	1 (0.4)	0	0
疲労	16 (6.0)	0	0
歩行障害	1 (0.4)	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.8)	1 (0.4)	0
高熱	1 (0.4)	0	0
注入部位疼痛	1 (0.4)	0	0
注入部位反応	1 (0.4)	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	0
粘膜の炎症	5 (1.9)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.8)	0	0
末梢腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発熱	2 (0.8)	0	0
乾燥症	1 (0.4)	0	0
臨床検査	33 (12.5)	18 (6.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.9)	1 (0.4)	0
アミラーゼ増加	5 (1.9)	3 (1.1)	0

副作用 (MedDRA/J Ver21.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.4)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	0
リパーゼ増加	8 (3.0)	7 (2.6)	0
好中球数減少	8 (3.0)	6 (2.3)	0
隣酵素増加	1 (0.4)	0	0
血小板数減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0
甲状腺ホルモン減少	1 (0.4)	0	0
甲状腺ホルモン増加	1 (0.4)	0	0
トランスアミンナーゼ上昇	2 (0.8)	0	0
体重減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0
白血球数減少	2 (0.8)	2 (0.8)	0
白血球数増加	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	0	0
注入に伴う反応	3 (1.1)	0	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

HIMALAYA試験における本剤+トレメリムマブ群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：388例）

（注）副作用は、本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	294 (75.8)	95 (24.5)	9 (2.3)
感染症および寄生虫症	17 (4.4)	2 (0.5)	0
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0
結膜炎	1 (0.3)	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	0
B型肝炎	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	2 (0.5)	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
外耳炎	1 (0.3)	0	0
肺炎	2 (0.5)	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0
気管炎	1 (0.3)	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	15 (3.9)	1 (0.3)	0
貧血	7 (1.8)	1 (0.3)	0
二血球減少症	1 (0.3)	0	0
好酸球増加症	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	0	0
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.3)	0	0
単球増加症	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	5 (1.3)	0	0
免疫系障害	2 (0.5)	0	0
過敏症	2 (0.5)	0	0
内分泌障害	86 (22.2)	2 (0.5)	0
副腎機能不全	6 (1.5)	1 (0.3)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	31 (8.0)	1 (0.3)	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	42 (10.8)	0	0
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
免疫性甲状腺炎	2 (0.5)	0	0
続発性甲状腺機能低下症	3 (0.8)	0	0
甲状腺炎	4 (1.0)	0	0
亜急性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	37 (9.5)	12 (3.1)	0
細胞死	1 (0.3)	1 (0.3)	0
食欲減退	21 (5.4)	1 (0.3)	0
脱水	2 (0.5)	2 (0.5)	0
糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
栄養補給障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高血糖	4 (1.0)	2 (0.5)	0
高リパーゼ血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	3 (0.8)	0	0
低カリウム血症	3 (0.8)	1 (0.3)	0
低マグネシウム血症	2 (0.5)	0	0
低ナトリウム血症	6 (1.5)	4 (1.0)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
2型糖尿病	2 (0.5)	1 (0.3)	0
神経系障害	16 (4.1)	2 (0.5)	2 (0.5)
認知障害	1 (0.3)	0	0
認知症	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	3 (0.8)	0	0
味覚不全	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	0	0
頭痛	2 (0.5)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
重症筋無力症	2 (0.5)	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.5)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0	0
眼障害	4 (1.0)	0	0
複視	1 (0.3)	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
視力低下	1 (0.3)	0	0
心臓障害	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋症	1 (0.3)	0	0
心筋炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	9 (2.3)	3 (0.8)	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0	0
充血	2 (0.5)	0	0
高血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0
血栓症	1 (0.3)	0	0
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (3.9)	0	2 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	0	1 (0.3)
咳嗽	4 (1.0)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	7 (1.8)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	97 (25.0)	24 (6.2)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0
腹痛	4 (1.0)	0	0
上腹部痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0
腹水	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
自己免疫性腸症	1 (0.3)	0	0
便習慣変化	1 (0.3)	0	0
大腸炎	6 (1.5)	6 (1.5)	0
便秘	2 (0.5)	0	0
下痢	64 (16.5)	13 (3.4)	0
口内乾燥	6 (1.5)	0	0
小腸炎	1 (0.3)	0	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0
悪心	20 (5.2)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
膵炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
直腸しぶり	1 (0.3)	0	0
口内炎	4 (1.0)	0	0
嘔吐	10 (2.6)	2 (0.5)	0
肝胆道系障害	27 (7.0)	9 (2.3)	4 (1.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胆管炎	1 (0.3)	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝機能異常	3 (0.8)	1 (0.3)	0
肝静脈血栓症	1 (0.3)	0	0
肝炎	13 (3.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫性肝炎	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
肝損傷	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	152 (39.2)	13 (3.4)	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.3)	0	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.5)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0
皮膚乾燥	9 (2.3)	0	0
湿疹	2 (0.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0	0
紅斑	3 (0.8)	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0
手皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
癬痕そう痒感	1 (0.3)	0	0
白斑	1 (0.3)	0	0
斑	1 (0.3)	0	0
寝汗	1 (0.3)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.5)	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0
色素沈着障害	1 (0.3)	0	0
糝糠疹	1 (0.3)	0	0
そう痒症	66 (17.0)	0	0
乾癬	3 (0.8)	1 (0.3)	0
紫斑	2 (0.5)	0	0
発疹	76 (19.6)	6 (1.5)	0
斑状皮疹	2 (0.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	8 (2.1)	2 (0.5)	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮疹	4 (1.0)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0	0
ステイアグニス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	4 (1.0)	1 (0.3)	0
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (9.0)	6 (1.5)	0
関節痛	12 (3.1)	0	0
関節炎	1 (0.3)	0	0
自己免疫性関節炎	1 (0.3)	0	0
背部痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0
骨痛	1 (0.3)	0	0
尾骨痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節硬直	2 (0.5)	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	7 (1.8)	1 (0.3)	0
筋炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
リウマチ性多発筋痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節リウマチ	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	9 (2.3)	4 (1.0)	0
急性腎障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0
自己免疫性腎炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.3)	0	0
免疫性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0	0
性器紅斑	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (18.8)	9 (2.3)	0
無力症	11 (2.8)	2 (0.5)	0
悪寒	6 (1.5)	0	0
疲労	30 (7.7)	6 (1.5)	0
高体温症	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0
注入部位反応	1 (0.3)	0	0
注入部位蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
注射部位反応	1 (0.3)	0	0
倦怠感	2 (0.5)	0	0
粘膜の炎症	2 (0.5)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0
浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	3 (0.8)	0	0
疼痛	3 (0.8)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	0	0
発熱	17 (4.4)	1 (0.3)	0
温度変化不耐症	1 (0.3)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	87 (22.4)	40 (10.3)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)	0	0
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
アミラーゼ増加	21 (5.4)	10 (2.6)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
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
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	4 (1.0)	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (1.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (0.8)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
体温上昇	1 (0.3)	0	0
心電図ST部分異常	1 (0.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0
B型肝炎DNA増加	1 (0.3)	0	0
国際標準比増加	4 (1.0)	1 (0.3)	0
リバーゼ増加	25 (6.4)	17 (4.4)	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	4 (1.0)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.3)	2 (0.5)	0
体重減少	7 (1.8)	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.5)	0	0
注入に伴う反応	4 (1.0)	0	0
中毒	1 (0.3)	0	0
処置後紅斑	1 (0.3)	0	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

HIMALAYA試験における本剤群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：388例）

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	202 (52.1)	50 (12.9)	0
感染症および寄生虫症	7 (1.8)	1 (0.3)	0
胆道感染	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0
肺炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0
膿疱	1 (0.3)	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
唾液腺炎	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	11 (2.8)	1 (0.3)	0
貧血	3 (0.8)	0	0
白血球増加症	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	3 (0.8)	0	0
リンパ球減少症	4 (1.0)	1 (0.3)	0
好中球減少症	3 (0.8)	0	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	31 (8.0)	2 (0.5)	0
副腎機能不全	4 (1.0)	2 (0.5)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	8 (2.1)	0	0
甲状腺機能低下症	15 (3.9)	0	0
甲状腺障害	1 (0.3)	0	0
甲状腺炎	3 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	21 (5.4)	8 (2.1)	0
食欲減退	10 (2.6)	1 (0.3)	0
糖尿病	2 (0.5)	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高血糖	1 (0.3)	0	0
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高リパーゼ血症	2 (0.5)	2 (0.5)	0
低ナトリウム血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	0
1型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
2型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
精神障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.3)	0	0
睡眠障害	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (2.6)	2 (0.5)	0
味覚不全	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	0	0
頭痛	2 (0.5)	0	0
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
神経炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	0
振戦	2 (0.5)	0	0
眼障害	5 (1.3)	1 (0.3)	0
複視	1 (0.3)	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.3)	0	0
角膜炎	1 (0.3)	0	0
網膜剥離	1 (0.3)	1 (0.3)	0
眼球乾燥症	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	3 (0.8)	1 (0.3)	0
高血圧	2 (0.5)	1 (0.3)	0
大静脈血栓症	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.8)	2 (0.5)	0
咳嗽	2 (0.5)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	2 (0.5)	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺臓炎	4 (1.0)	0	0
肺腫瘍	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	52 (13.4)	6 (1.5)	0
腹痛	4 (1.0)	0	0
上腹部痛	1 (0.3)	0	0
大腸炎	2 (0.5)	0	0
便秘	2 (0.5)	0	0
下痢	23 (5.9)	5 (1.3)	0
口内乾燥	4 (1.0)	0	0
消化不良	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	0
メレナ	1 (0.3)	0	0
悪心	13 (3.4)	0	0
腭炎	1 (0.3)	0	0
レッチング	1 (0.3)	0	0
口内炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0
嘔吐	7 (1.8)	0	0
肝胆道系障害	18 (4.6)	8 (2.1)	0
自己免疫性肝炎	3 (0.8)	0	0
胆管炎	1 (0.3)	0	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝機能異常	6 (1.5)	5 (1.3)	0
肝炎	4 (1.0)	1 (0.3)	0
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	84 (21.6)	1 (0.3)	0
脱毛症	3 (0.8)	0	0
自己免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.0)	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
乾癬様皮膚炎	2 (0.5)	0	0
皮膚乾燥	7 (1.8)	0	0
異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	0
過角化	1 (0.3)	0	0
爪線状隆起	1 (0.3)	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0
そう痒症	28 (7.2)	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0
紫斑	2 (0.5)	0	0
発疹	29 (7.5)	1 (0.3)	0
斑状皮疹	6 (1.5)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
斑状丘疹状皮疹	2 (0.5)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.5)	0	0
皮膚障害	1 (0.3)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	3 (0.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (3.9)	1 (0.3)	0
関節痛	10 (2.6)	0	0
背部痛	3 (0.8)	0	0
不動症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋力低下	2 (0.5)	0	0
筋肉痛	1 (0.3)	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.5)	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0	0
乳房痛	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	55 (14.2)	3 (0.8)	0
無力症	14 (3.6)	1 (0.3)	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	0
胸痛	1 (0.3)	0	0
悪寒	2 (0.5)	0	0
疲労	25 (6.4)	0	0
注射部位反応	1 (0.3)	0	0
倦怠感	2 (0.5)	0	0
末梢性浮腫	3 (0.8)	0	0
発熱	9 (2.3)	2 (0.5)	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	54 (13.9)	21 (5.4)	0
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	5 (1.3)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
アミラーゼ増加	7 (1.8)	2 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (6.4)	9 (2.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.5)	0	0
体温上昇	1 (0.3)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	0
リパーゼ増加	12 (3.1)	8 (2.1)	0
血小板数減少	2 (0.5)	0	0
サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0
サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	1 (0.3)	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0
体重減少	2 (0.5)	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.8)	0	0
注入に伴う反応	3 (0.8)	0	0
社会環境	1 (0.3)	0	0
閉経後	1 (0.3)	0	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

TOPAZ-1試験における本剤群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：338例）

（注）副作用は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用 (MedDRA/J Ver24.0)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	156 (46.2)	37 (10.9)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	9 (2.7)	3 (0.9)	0
膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0
気管支炎	1 (0.3)	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
上咽頭炎	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膿尿	1 (0.3)	0	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿道炎	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	13 (3.8)	6 (1.8)	0
好中球減少症	8 (2.4)	4 (1.2)	0
貧血	7 (2.1)	1 (0.3)	0
血小板減少症	3 (0.9)	2 (0.6)	0
リンパ球減少症	2 (0.6)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	29 (8.6)	0	0
甲状腺機能低下症	22 (6.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	6 (1.8)	0	0
副腎機能不全	4 (1.2)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
視床下部一下垂体-副腎系抑制	1 (0.3)	0	0
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	25 (7.4)	7 (2.1)	0
食欲減退	9 (2.7)	1 (0.3)	0
低マグネシウム血症	6 (1.8)	1 (0.3)	0
高アマラーゼ血症	3 (0.9)	0	0
高カリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	2 (0.6)	0	0
低カリウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
脱水	1 (0.3)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
葉酸欠乏	1 (0.3)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低尿酸血症	1 (0.3)	0	0
鉄欠乏	1 (0.3)	0	0
1型糖尿病	1 (0.3)	0	0
精神障害	2 (0.6)	0	0
うつ病	1 (0.3)	0	0
初期不眠症	1 (0.3)	0	0
神経系障害	12 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
味覚不全	3 (0.9)	0	0
浮動性めまい	2 (0.6)	0	0
虚血性脳卒中	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
嗜眠	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver24.0)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
錯感覚	1 (0.3)	0	0
眼障害	5 (1.5)	0	0
眼精疲労	1 (0.3)	0	0
結膜蒼白	1 (0.3)	0	0
ドライアイ	1 (0.3)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0
視力障害	1 (0.3)	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0
血管障害	5 (1.5)	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
潮紅	1 (0.3)	0	0
ほてり	1 (0.3)	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.7)	1 (0.3)	0
肺臓炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0
しゃっくり	2 (0.6)	0	0
呼吸困難	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	35 (10.4)	3 (0.9)	0
悪心	16 (4.7)	1 (0.3)	0
下痢	9 (2.7)	1 (0.3)	0
嘔吐	7 (2.1)	1 (0.3)	0
便秘	6 (1.8)	0	0
上腹部痛	2 (0.6)	0	0
腹痛	1 (0.3)	0	0
口角口唇炎	1 (0.3)	0	0
唾液欠乏	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	1 (0.3)	0	0
消化不良	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0
膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性膀胱炎	1 (0.3)	0	0
直腸出血	1 (0.3)	0	0
舌潰瘍	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	9 (2.7)	2 (0.6)	1 (0.3)
肝細胞融解	3 (0.9)	0	0
肝炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0
肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	58 (17.2)	2 (0.6)	0
発疹	17 (5.0)	0	0
そう痒症	16 (4.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	11 (3.3)	2 (0.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.5)	0	0
皮膚乾燥	4 (1.2)	0	0
脱毛症	2 (0.6)	0	0
皮膚炎	2 (0.6)	0	0
斑状皮疹	2 (0.6)	0	0
丘疹性皮疹	2 (0.6)	0	0
皮膚変色	2 (0.6)	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	0
苔癬様角化症	1 (0.3)	0	0
爪変色	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver24.0)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	0
紫斑	1 (0.3)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	0
麻疹様発疹	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0
皮膚びらん	1 (0.3)	0	0
皮膚病変	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.4)	2 (0.6)	0
関節痛	3 (0.9)	0	0
四肢痛	2 (0.6)	0	0
骨痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節ロック	1 (0.3)	0	0
関節腫脹	1 (0.3)	0	0
筋萎縮	1 (0.3)	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3)	0	0
尿失禁	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (14.2)	3 (0.9)	0
疲労	29 (8.6)	2 (0.6)	0
無力症	10 (3.0)	1 (0.3)	0
発熱	10 (3.0)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.6)	0	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
疾患	1 (0.3)	0	0
倦怠感	1 (0.3)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
浮腫	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	33 (9.8)	12 (3.6)	0

副作用 (MedDRA/J Ver24.0)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.0)	3 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.0)	0	0
アミラーゼ増加	6 (1.8)	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.5)	0	0
リパーゼ増加	5 (1.5)	1 (0.3)	0
血小板数減少	5 (1.5)	1 (0.3)	0
白血球数減少	5 (1.5)	2 (0.6)	0
好中球数減少	4 (1.2)	3 (0.9)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	0	0
体重減少	3 (0.9)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)	0	0
血中アルブミン増加	1 (0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0
総蛋白減少	1 (0.3)	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.2)	0	0
注入に伴う反応	3 (0.9)	0	0
転倒	1 (0.3)	0	0

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では30日以内、室温保存では12時間以内に投与を開始すること。

14.1.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.1.7 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22 μ mインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用して点滴静注すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

<解説>

調製時及び投与時における取扱い上の注意を、臨床試験における本剤の調製方法を参考に設定した。準備操作（薬液をバイアルから抜き取り、希釈するまでの操作）に伴う微生物汚染のリスクを考慮し、調製後は速やかに使用することが原則であるが、希釈液をすぐに使用せずに保存して使用する場合も考えられることから、希釈液の品質を保証できる条件としてバイアルから抜き取ってから投与開始までの保管に許容される温度と時間について設定した。

調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意のほか、本剤は高分子の抗体製剤であることから、激しい振盪や攪拌による微粒子形成の可能性に関する注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

<解説>

本剤の国内外の臨床試験において本剤に対する抗体の産生が認められたため、本項を設定した。抗体産生により本剤の薬物動態は影響を受けるものの、臨床的に意味のある安全性及び有効性への影響は確認されていない。

【参考】

デュルバルマブ10mg/kg Q2W投与による単剤療法を1回以上受けたすべての患者（癌腫にかかわらない）を含めた併合解析の結果（単剤療法プール）、抗薬物抗体（抗デュルバルマブ抗体、ADA）の検出率は3.3%（1,686例中55例）であった。PACIFIC試験のADAの検出率は1.7%（401例中7例）であった。中和抗体（nAb）陽性率は単剤療法プール及びPACIFIC試験でそれぞれ0.5%（1,686例中8例）及び0.7%（401例中3例）であった。

CASPIAN試験においていずれかの時点でのADAの検出率は5.5%（201例中11例）であったが、いずれもベースライン時のみ陽性であった。治療下でのADA発現例（治療開始後にADA反応が陽転又は増強した患者及びnAb陽性例は、いずれも認められなかった。

POSEIDON試験においていずれかの時点でのADAの検出率は、本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群及び本剤＋白金製剤併用化学療法群でそれぞれ14.7%（286例中42例）及び11.6%（285例中33例）であった。nAb陽性率は、それぞれ1.0%（286例中3例）及び1.1%（285例中3例）であった。

HIMALAYA試験においていずれかの時点でのADAの検出率は、本剤＋トレメリムマブ300mg群、本剤＋トレメリムマブ75mg群及び本剤群でそれぞれ8.2%（294例中24例）、7.4%（108例中8例）及び7.1%（282例中20例）であった。nAb陽性率は、それぞれ1.7%（294例中5例）、0.0%（108例中0例）及び0.7%（282例中2例）であった。

TOPAZ-1試験においていずれかの時点でのADAの検出率は6.7%（240例中16例）であり、nAb陽性率は0.8%（240例中2例）であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験（カニクイザル）

カニクイザルを用いた4週間及び13週間反復投与毒性試験⁴⁷⁾で、デュルバルマブ投与後に神経学的（臨床的観察による評価）、心血管系（心電図及び血圧）並びに呼吸数等の安全性薬理学的パラメータについて評価した。評価したパラメータでデュルバルマブの投与に関連した有害作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（カニクイザル）⁴⁸⁾

独立した試験は実施せず、デュルバルマブの急性毒性については、カニクイザルを用いた4週間及び13週間反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

動物種/ 性/動物数/群	投与量 (mg/kg) ※ 投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雌雄 各6例/群	0, 30/15, 60/30, 200/100 静脈内	>200	なし

※：デュルバルマブ30、60又は200mg/kgを試験1日目に投与し、その後、15、30又は100mg/kgを週1回、4週間又は13週間投与

(2) 反復投与毒性試験（カニクイザル）⁴⁷⁾

動物種/ 性/動物数/群	投与量 (mg/kg) ※ 投与経路/投与期間/投与頻度	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雌雄 各6例/群	0, 30/15, 60/30, 200/100 静脈内/4週間/週1回	200/100	なし
カニクイザル 雌雄 各6例/群	0, 30/15, 60/30, 200/100 静脈内/13週間/週1回	200/100	なし

※：デュルバルマブ30、60又は200mg/kgを試験1日目に投与し、その後、15、30又は100mg/kgを週1回、4週間又は13週間投与

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ICH S6 (R1) ガイドライン及びICH S9ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従い、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験（カニクイザル）^{45, 47)}

カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験⁴⁷⁾における生殖器官の器官重量及び病理組織学的検査所見に基づき、雌雄の受胎能への影響を評価した。雌雄いずれにおいても、生殖器官の器官重量及び病理組織学的所見にデュルバルマブによる影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND試験）⁴⁵⁾において、デュルバルマブの生殖発生毒性を評価した。妊娠カニクイザル（20例/群）にデュルバルマブを妊娠確定時点（妊娠20日）には60又は200mg/kgの負荷用量を、妊娠27日から分娩日までは維持用量として30又は100mg/kgを週1回静脈内持続投与した結果、母動物に対する影響は認められなかったが、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。

(6) 局所刺激性試験（カニクイザル）⁴⁹⁾

デュルバルマブの局所刺激性試験は実施していない。

カニクイザルを用いた4週間及び13週間反復投与毒性試験において、静脈内投与部位についてDraizeの評価基準に従って皮膚の評価を行い、さらに病理組織学的検査を実施した。その結果、静脈内投与部位にデュルバルマブに関連する毒性所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験（ヒト、カニクイザル）⁵⁰⁾

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いてデュルバルマブの交差反応性を評価した。ヒト組織では、単核細胞及び栄養膜上皮細胞の細胞膜及び細胞質、並びに下垂体上皮細胞の細胞質にデュルバルマブ特異的染色が認められた。カニクイザル組織では、単核細胞、卵管上皮細胞及び栄養膜上皮細胞の細胞膜及び細胞質にデュルバルマブ特異的染色が認められた。組織交差反応性試験において、デュルバルマブによる想定外の組織染色は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イミフィンジ®点滴静注120mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

イミフィンジ®点滴静注500mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：デュルバルマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」を参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「イミフィンジの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）」、「イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）」

（「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XⅢ.2. その他の関連資料」を参照）

「イミフィンジ 治療日誌」、「副作用初期症状ポスター」、「携帯カード」

（「XⅢ.2. その他の関連資料」を参照）

6. 同一成分・同効薬

〈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及び進展型小細胞肺癌〉

同一成分薬：なし

同 効 薬：ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、アベルマブ（遺伝子組換え）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

同一成分薬：なし

同 効 薬：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、ニボルマブ（遺伝子組換え）

〈切除不能な肝細胞癌〉

同一成分薬：なし

同 効 薬：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、ペバシズマブ（遺伝子組換え）、
ソラフェニブトシル酸塩、レンバチニブメシル酸塩

〈治癒切除不能な胆道癌〉

同一成分薬：なし

同 効 薬：ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン、
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

7. 国際誕生年月日

2017年5月1日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年7月2日

承認番号：23000AMX00485（イミフィンジ[®]点滴静注120mg）

23000AMX00486（イミフィンジ[®]点滴静注500mg）

薬価基準収載年月日：2018年8月29日

販売開始年月日：2018年8月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認（追加）年月日：2020年8月21日

効能又は効果：進展型小細胞肺癌

用法及び用量：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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

一部変更承認（追加）年月日：2022年12月23日

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：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1500mg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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

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1500mg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以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

効能又は効果：治癒切除不能な胆道癌

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1500mgを60分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1500mgを4週間間隔で60分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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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：

2018年7月2日から2026年7月1日（8年間）

進展型小細胞肺癌：

2020年8月21日から2026年7月1日（残余期間）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌：

2022年12月23日から2026年7月1日（残余期間）

治癒切除不能な胆道癌：

2022年12月23日から2032年12月22日（10年間）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）の一部を改正した厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
イミフィンジ® 点滴静注120mg	4291443A1023	4291443A1023	1263329010101	622633201
イミフィンジ® 点滴静注500mg	4291443A2020	4291443A2020	1263336010101	622633301

14. 保険給付上の注意

本剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、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、本製剤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よう十分留意すること（「平成30年8月28日付 保医発0828第2号 抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」、「平成30年11月28日付 薬生薬審発1128第5号 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」、「令和2年8月21日付 薬生薬審発0821第5号 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」、「令和4年12月23日 薬生薬審発1223第1号 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（肝細胞癌及び胆道癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）の一部改正について」）。

なお、最適使用推進ガイドラインが新たに発出された場合、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること。

（<https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html> 保険局参照）

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) がんの統計編集委員会 編. がんの統計<2019年版>, p97, 公益財団法人 がん研究振興財団, 2020
(https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2019.pdf) .
- 2) Herbst RS, et al. Nature. 2018; 553(7689): 446-454. (PMID: 29364287)
- 3) Pisters KM, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(14): 3270-3278. (PMID: 15886314)
- 4) 全国がんセンター協議会 全がん協加盟施設の生存率協同調査 全がん協生存率.
(<https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2013.html>: 2022年12月アクセス) .
- 5) 日本肺癌学会編: 肺癌診療ガイドライン2021年版. IV期非小細胞肺癌.
(<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/1/2/210102070100.html>: 2022年12月アクセス) .
- 6) Gazdar AF, et al. Nat Rev Cancer. 2017; 17(12): 725-737. (PMID: 29077690)
- 7) Sørensen M, et al. Ann Oncol. 2010; 21(Suppl 5): v120-v125. (PMID: 20555060)
- 8) Wang S, et al. Mayo Clin Proc. 2019; 94(8): 1599-1622. (PMID: 31378235)
- 9) Slotman BJ, et al. Lancet. 2015; 385(9962): 36-42. (PMID: 25230595)
- 10) Constantinidou A, et al. Pharmacol Ther. 2019; 194: 84-106. (PMID: 30268773)
- 11) European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol. 2018; 69(1): 182-236. (PMID: 29628281)
- 12) Bialecki ES, et al. HPB. 2005; 7(1): 26-34. (PMID: 18333158)
- 13) Villanueva A., N Engl J Med. 2019; 380(15): 1450-1462. (PMID: 30970190)
- 14) Hato T, et al. Hepatology. 2014; 60(5): 1776-1782. (PMID: 24912948)
- 15) Pardoll DM., Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252-264. (PMID: 22437870)
- 16) Bridgewater JA, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 36: e194-e203. (PMID: 27249723)
- 17) Vogel A, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2021; 30(4): 351-363. (PMID: 33382361)
- 18) Valle JW, et al. Lancet. 2021; 397(10272): 428-444. (PMID: 33516341)
- 19) Oh DY, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(6): 522-532. (PMID: 35278356)
- 20) Imfinzi 社内資料 (進行固形悪性腫瘍患者を対象としたアジア共同第 I 相試験 [D4190C00002試験], 2017) (ML-2033-JP-0004)
- 21) Imfinzi 社内資料 (進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 [ATLANTIC試験 (D4191C00003試験)] : 血清中濃度-QTc解析, 2017) (ML-2033-JP-0005)
- 22) Imfinzi/Imjudo 社内資料 (進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I b 相試験 [D4190C00006試験] : 血清中濃度-QTc解析, 2017) (ML-2033-JP-0084)
- 23) Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2018; 379(24): 2342-2350. (ML-2033-JP-0027) (PMID: 30280658)
- 24) Imfinzi 社内資料 (切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 [PACIFIC試験 (D4191C00001試験)] , 2017~2018) (ML-2033-JP-0001)
- 25) Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2017; 377(20): 1919-1929. (ML-2033-JP-0002) (PMID: 28885881)
- 26) Imfinzi 社内資料 (切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 [PACIFIC試験 (D4191C00001試験)] : 日本人集団における有効性, 2017) (ML-2033-JP-0003)

- 27) Imfinzi 社内資料（切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [PACIFIC試験 (D4191C00001試験)] : 日本人集団における安全性, 2017) (ML-2033-JP-0006)
- 28) Imfinzi/Imjudo 社内資料（転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [POSEIDON試験 (D419MC00004試験)] , 2019~2021) (ML-2033-JP-0085)
- 29) Johnson ML, et al. J Clin Oncol. 2022 Nov 3; JCO2200975. doi: 10.1200/JCO.22.00975. (PMID: 36327426) (ML-2033-JP-0087)
- 30) Imfinzi 社内資料（進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [CASPIAN試験 (D419QC00001試験)] , 2019) (ML-2033-JP-0032)
- 31) Paz-Ares L, et al. Lancet. 2019; 394(10212): 1929-1939. (ML-2033-JP-0033) (PMID: 31590988)
- 32) Imfinzi/Imjudo 社内資料（切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [HIMALAYA試験 (D419CC00002試験)] , 2021) (ML-2033-JP-0088)
- 33) Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022; 1(8): 1-12. doi: 10.1056/EVIDoa2100070. (ML-2033-JP-0090)
- 34) Imfinzi 社内資料（一次治療の進行胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [TOPAZ-1試験 (D933AC00001試験)] , 2021) (ML-2033-JP-0091)
- 35) Oh DY, et al. NEJM Evid. 2022; 1(8): 1-11. doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
- 36) Imfinzi 社内資料（PD-L1とPD-1及びCD80との相互作用に対する阻害作用, 2012) (ML-2033-JP-0007)
- 37) Imfinzi 社内資料（関連タンパク質と比較したPD-L1との結合特異性, 2012) (ML-2033-JP-0008)
- 38) Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015; 3(9): 1052-1062. (ML-2033-JP-0009) (PMID: 25943534)
- 39) Imfinzi 社内資料（抗原提示細胞に及ぼす影響, 2012) (ML-2033-JP-0010)
- 40) Imfinzi 社内資料（エフェクター機能の評価, 2012) (ML-2033-JP-0011)
- 41) Imfinzi 社内資料（PD-L1による初代ヒトT細胞の抑制に対するin vitro拮抗作用, 2012) (ML-2033-JP-0012)
- 42) Imfinzi 社内資料（マウスにおける免疫反応による殺腫瘍作用を介したヒト腫瘍増殖に対する阻害作用, 2012) (ML-2033-JP-0013)
- 43) Imfinzi/Imjudo 社内資料（進行固形悪性腫瘍を対象とした国内第Ⅰ相試験 [D4880C00010試験], 2017) (ML-2033-JP-0083)
- 44) Imfinzi 社内資料（母集団薬物動態解析, 2021) (ML-2033-JP-0094)
- 45) Imfinzi 社内資料（生殖発生毒性試験) (ML-2033-JP-0015)
- 46) Imfinzi 社内資料（カニクイザルを用いた薬物動態/薬力学及び用量設定試験) (ML-2033-JP-0016)
- 47) Imfinzi 社内資料（反復投与毒性試験) (ML-2033-JP-0017)
- 48) Imfinzi 社内資料（単回投与毒性試験) (ML-2033-JP-0018)
- 49) Imfinzi 社内資料（局所刺激性試験) (ML-2033-JP-0019)
- 50) Imfinzi 社内資料（組織交差反応性試験) (ML-2033-JP-0020)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デュルバルマブ（イミフィンジ）は、2022年11月28日現在、局所進行又は転移性尿路上皮癌の効能又は効果でカナダ、ブラジル、イスラエル、インドなど10カ国、白金製剤を含む同時化学放射線療法後に疾患進行を認めない切除不能なステージⅢの非小細胞肺癌の効能又は効果で米国、カナダ、スイス、インド、ブラジルなど81カ国、進展型小細胞肺癌の効能又は効果で、米国、カナダ、スイス、ブラジル、シンガポールなど76カ国で承認されている。また、米国では、転移性非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌、局所進行又は転移性胆道癌の効能又は効果においても承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。主な海外での承認状況は以下のとおりである。

IMFINZIのPrescribing Information（2022年12月現在）

国・地域名	アメリカ合衆国（US）
会社名	AstraZeneca UK Limited
販売名	IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use
承認年月	2017年5月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・白金製剤ベースの同時化学放射線療法後に疾患進行が認められない切除不能ステージⅢの非小細胞肺癌を有する成人患者の治療 ・EGFR 遺伝子変異陰性又はALK 融合遺伝子陰性の転移性非小細胞肺癌を有する成人患者の治療として、トレメリムマブ及び白金製剤ベースの化学療法との併用療法 ・進展型小細胞肺癌を有する成人患者の1次治療として、エトポシドとカルボプラチン若しくはシスプラチンとの併用療法 ・局所進行性又は転移性胆道癌を有する成人患者の治療として、ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用療法 ・切除不能な肝細胞癌を有する成人患者の治療として、トレメリムマブとの併用療法
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・切除不能ステージⅢの非小細胞肺癌の場合：1回10mg/kg（体重）を2週間間隔若しくは1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで、又は最大12カ月間、治療を継続する。ただし体重30kg未満の場合、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で投与する。 ・転移性非小細胞肺癌の場合：トレメリムマブ75mg及び白金製剤ベースの化学療法との併用で1回1500mgを3週間間隔で4回、その後単剤で1回1500mgをペメトレキセド維持療法と併用し4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与16週目には、1回1500mgとトレメリムマブ75mgの併用投与を行う。ただし体重30kg未満の場合、トレメリムマブ1mg/kg（体重）及び白金製剤ベースの化学療法との併用で1回20mg/kg（体重）を3週間間隔で4回、その後単剤で1回20mg/kg（体重）をペメトレキセド維持療法との併用で4週間間隔で投与する。投与16週目には、1回20mg/kg（体重）とトレメリムマブ1mg/kg（体重）の併用投与を行う。 ・進展型小細胞肺癌の場合：化学療法と併用で1回1500mgを3週間間隔で4回、その後単剤で1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで治療を継続する。ただし体重30kg未満の場合、化学療法と併用で1回20mg/kg（体重）を3週間間隔で4回、その後単剤で1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で投与する。 ・局所進行性又は転移性胆道癌の場合：化学療法と併用で1回1500mgを3週間間隔で、その後単剤で1回1500mg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未満の場合、化学療法と併用で1回20mg/kg（体重）を3週間間隔で、その後単剤で1回20mg/kg（体重）を4週間間隔で投与する。 ・切除不能な肝細胞癌の場合：トレメリムマブ300mgとの併用で1回1500mgを投与1回目の1日目に単回投与し、その後単剤として1回1500mg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未満の場合、トレメリムマブ4mg/kg（体重）との併用で1回20mg/kg（体重）を投与1回目の1日目に単回投与し、その後単剤として1回20mg/kg（体重）を4週間間隔で投与する。

IMFINZIのSummary of Product Characteristics (2022年12月現在)

国・地域名	欧州連合 (EU)
会社名	AstraZeneca AB (Marketing Authorisation Holder)
販売名	IMFINZI 50 mg/mL concentrate for solution for infusion
承認年月	2018年9月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞の1%以上でPD-L1の発現を認め、かつ白金製剤ベースの化学放射線療法後に疾患進行が認められない切除不能な局所進行非小細胞肺癌を有する成人患者の治療 ・進展型小細胞肺癌を有する成人患者の1次治療として、エトポシドとカルボプラチン若しくはシスプラチンとの併用療法
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・切除不能な局所進行非小細胞肺癌の場合: 1回10mg/kg (体重) を2週間間隔若しくは1回1500mgを4週間間隔で60分以上かけて点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで、又は最大12カ月間、治療を継続する。ただし体重30kg以下の場合、体重30kgを超えるまで1回10mg/kg (体重) を2週間間隔若しくは1回20mg/kg (体重) を4週間間隔で投与する。 疾患進行の初期所見は認められるが、臨床症状が安定している患者には、疾患進行が確定されるまで本剤による治療を継続することが望ましい。 ・進展型小細胞肺癌の場合: 化学療法と併用で1回1500mgを3週間間隔で4回、その後単剤で1回1500mgを4週間間隔で60分以上かけて点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで治療を継続する。ただし体重30kg未満の場合、体重30kgを超えるまで化学療法と併用で1回20mg/kg (体重) を3週間間隔で4回、その後単剤で1回20mg/kg (体重) を4週間間隔で投与する。 <p>減量又は増量は推奨されない。本剤の休薬及び中止については、個々の患者における安全性及び忍容性に応じて必要となる場合がある。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州、オーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC 比較で臨床用量10mg/kg における曝露量の約26倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒト IgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。 [9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月現在)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no available data on the use of IMFINZI in pregnant women.</p> <p>In animal reproduction studies, administration of durvalumab to pregnant cynomolgus monkeys from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at the clinical dose of 10 mg/kg based on area under the curve (AUC), resulted in an increase in premature delivery, fetal loss, and premature neonatal death (see Data). Human immunoglobulin G1 (IgG1) is known to cross the placental barrier; therefore, durvalumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>As reported in the literature, the PD-1/PD-L1 pathway plays a central role in preserving pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In mouse allogeneic pregnancy models, disruption of PD-L1 signaling was shown to result in an increase in fetal loss. The effects of durvalumab on prenatal and postnatal development were evaluated in reproduction studies in cynomolgus monkeys. Durvalumab was administered from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at a clinical dose of 10 mg/kg (based on AUC). Administration of durvalumab resulted in premature delivery, fetal loss (abortion and stillbirth), and increase in neonatal deaths. Durvalumab was detected in infant serum on postpartum Day 1, indicating the presence of placental transfer of durvalumab. Based on its mechanism of action, fetal exposure to durvalumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of durvalumab in human milk, its effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMFINZI are unknown. Durvalumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys and was associated with premature neonatal death (see Data).</p> <p>Because of the potential for adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMFINZI and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMFINZI for recommended duration to not breastfeed, as appropriate.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating cynomolgus monkeys, durvalumab was present in breast milk at about 0.15% of maternal serum concentrations after administration of durvalumab from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at the recommended clinical dose of 10 mg/kg (based on AUC). Administration of durvalumab resulted in premature neonatal death.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy testing</u></p> <p>Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with IMFINZI.</p>

	<p><u>Contraception</u></p> <p>Females</p> <p>IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMFINZI and for 3 months following the last dose of IMFINZI. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMFINZI for recommended contraception duration, as appropriate.</p>
<p>欧州のSmPC (2022年12月現在)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with durvalumab and for at least 3 months after the last dose of durvalumab.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data on the use of durvalumab in pregnant women. Based on its mechanism of action, durvalumab has the potential to impact maintenance of pregnancy, and in a mouse allogeneic pregnancy model, disruption of PD-L1 signaling was shown to result in an increase in foetal loss. Animal studies with durvalumab are not indicative of reproductive toxicity (see section 5.3). Human IgG1 is known to cross the placental barrier and placental transfer of durvalumab was confirmed in animal studies. Durvalumab may cause foetal harm when administered to a pregnant woman and is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether durvalumab is secreted in human breast milk. Available toxicological data in cynomolgus monkeys have shown low levels of durvalumab in breast milk on Day 28 after birth (see section 5.3). In humans, antibodies may be transferred to breast milk, but the potential for absorption and harm to the newborn is unknown. However, a potential risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue or abstain from durvalumab therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the potential effects of durvalumab on fertility in humans or animals.</p>
<p>オーストラリアの添 付文書 (2022年12月現在)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Effects on fertility</p> <p>There are no data on the effects of durvalumab on fertility in humans. In repeat-dose toxicology studies of durvalumab up to 3 months duration in sexually mature cynomolgus monkeys, there were no notable effects on the male and female reproductive organs. These animals received weekly doses of durvalumab yielding 11 times the clinical exposure (based on AUC) at the clinical dose of 1500 mg every 3 weeks and 23 times at the clinical dose of 10 mg/kg every 2 weeks.</p> <p>Use in pregnancy – Category D <small>参考)</small></p> <p>There are no data on the use of durvalumab in pregnant women. Based on its mechanism of action, durvalumab has the potential to impact maintenance of pregnancy and may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Human IgG1 is known to cross the placental barrier; therefore, durvalumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Durvalumab use is not recommended during pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose.</p>

	<p><i>Animal data</i></p> <p>As reported in the literature, the PD-1/PD-L1 pathway plays a central role in preserving pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the foetus. In mouse allogeneic pregnancy models, disruption of PD-L1 signalling was shown to result in an increase in foetal loss. The effects of durvalumab on prenatal and postnatal development were evaluated in reproduction studies in cynomolgus monkeys. Durvalumab was administered from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 3 to 11 times the clinical exposure (based on AUC) at the clinical dose of 1500 mg every 3 weeks and 6 to 20 times at the clinical dose of 10 mg/kg every 2 weeks. Administration of durvalumab resulted in premature delivery, foetal loss (abortion and stillbirth) and increase in neonatal deaths compared to concurrent controls. Durvalumab was detected in infant serum on postpartum Day 1, indicating the presence of placental transfer of durvalumab. Based on its mechanism of action, foetal exposure to durvalumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice.</p> <p>Use in lactation</p> <p>There is no information regarding the presence of durvalumab in human milk, the absorption and effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Human IgG is excreted in human milk. In animal reproduction studies, administration of durvalumab to pregnant cynomolgus monkeys was associated with dose-related low-level excretion of durvalumab in breast milk and was associated with premature neonatal death compared to concurrent controls. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants from durvalumab, lactating women should be advised not to breast-feed during treatment and for at least 3 months after the last dose.</p>
--	---

参考) Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州、オーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月現在)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of IMFINZI have not been established in pediatric patients.
欧州のSmPC (2022年12月現在)	<u>Special populations</u> Paediatric population The safety and efficacy of IMFINZI in children and adolescents aged below 18 years of age have not been established. No data are available.
オーストラリアの添付文書 (2022年12月現在)	Special patient populations Use in paediatric patients The safety and efficacy of durvalumab have not been established in patients younger than 18 years of age.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/imf_lc_guide.html (2022年12月アクセス)

- ・患者向け資料：イミフィンジの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）、イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）、イミフィンジ 治療日誌、副作用初期症状ポスター、携帯カード

https://med.astrazeneca.co.jp/patient/material/imf_lc_material.html (2022年12月アクセス)

