

適正使用ガイド

非小細胞肺癌^{*1, *2} 小細胞肺癌^{*3} 肝細胞癌^{*4} 胆道癌^{*5}

*1 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

*2 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*3 進展型小細胞肺癌

*4 切除不能な肝細胞癌

*5 治療切除不能な胆道癌

<イミフィンジの効能又は効果> *1~5

<イジウドの効能又は効果> *2, *4

用法
及び用量
一部変更承認

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

薬価基準収載

イミフィンジ[®]点滴静注
120mg・500mgIMFINZI[®] Injection 120mg・500mg デュルバルマブ(遺伝子組換え)製剤
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)

※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

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体

薬価基準収載

イジウド[®]点滴静注
25mg・300mgIMJUDO[®] Injection 25mg・300mg トレメリムマブ(遺伝子組換え)製剤
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)

特に注意を要する副作用

イミフィンジ

間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、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・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、膵炎、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、化学療法併用時の発熱性好中球減少症

イジウド

間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、内分泌障害(甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、膵炎、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

重要な基本的注意(一部抜粋)

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。

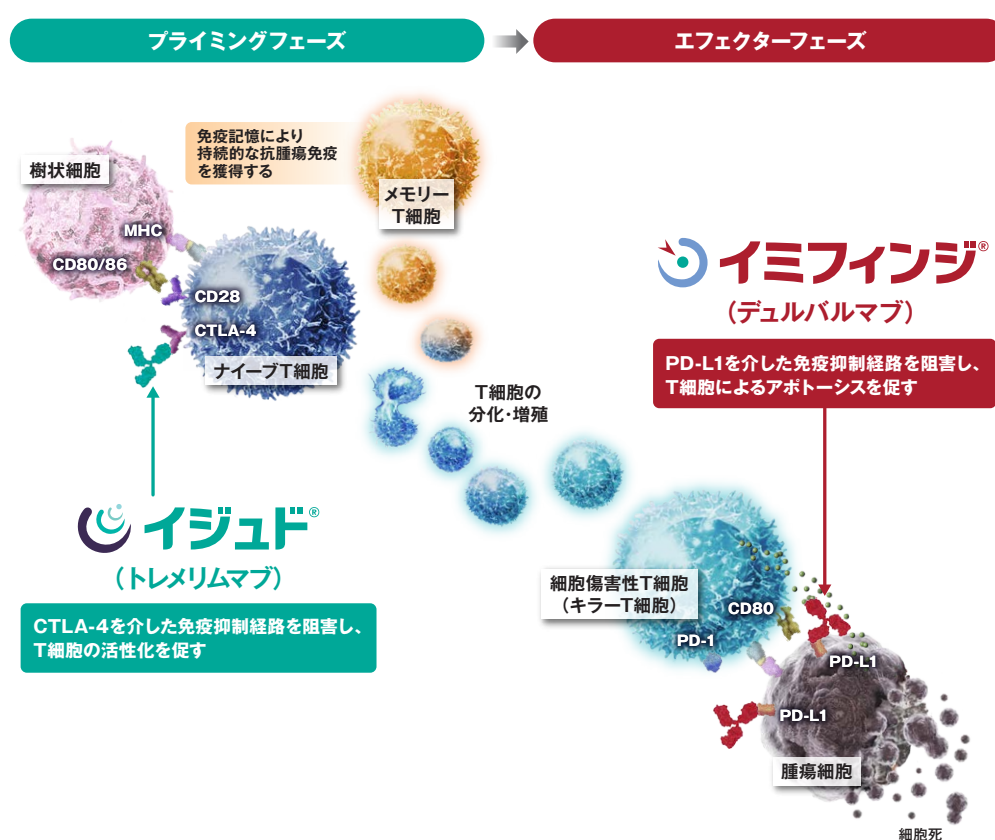
※本剤は、イミフィンジ、イジウドをさす

適正使用に関するお願い

イミフィンジはヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体です。イミフィンジは、PD-L1とその受容体である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ています。

イジウドはヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体です。イジウドは、CTLA-4とCD80及びCD86との結合を阻害することにより、T細胞の活性化及び増殖の亢進、並びに抗腫瘍免疫応答活性を増強すると考えられています。

イミフィンジとイジウドは異なる部位に作用し、T細胞の活性化と抗腫瘍免疫応答を制限する複数の経路を抑制すると期待されています。



一方で、イミフィンジ、イジウドの投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な副作用があらわれることがあります。

本適正使用ガイドはこのような副作用を未然に防止あるいは最小化できるよう、適正使用推進を目的に作成しており、患者選択における注意点、投与前及び投与期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策等について紹介しています。

イミフィンジ、イジウドの使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子添文を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

【参考情報】

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を実地臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。電子添文等には記載していない情報も含まれています。新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

目次

1. 投与に際しての注意事項	4
2. 注意を要する副作用とその対策	8
2.1 特に注意を要する副作用・発現時期	8
2.2 過度の免疫反応による副作用に共通して注意する事項	11
2.3 特に注意を要する主な副作用とその対策	12
間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)	12
大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔	17
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)	21
1型糖尿病	29
肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	31
腎障害(間質性腎炎等)	35
筋炎・横紋筋融解症	38
心筋炎	40
重症筋無力症	42
免疫性血小板減少性紫斑病	44
脳炎	45
膵炎	47
重度の皮膚障害	49
神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)	52
Infusion reaction	55
化学療法併用時の発熱性好中球減少症	57
3. 参考資料	58
3.1 PACIFIC試験	58
3.2 POSEIDON試験	63
3.3 CASPIAN試験	68
3.4 HIMALAYA試験	73
3.5 TOPAZ-1試験	81
4. Q&A	86

▶ 本適正使用ガイドに掲載の臨床試験

臨床試験名		対象患者集団
非小細胞肺癌	PACIFIC試験	少なくとも2サイクルの白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者
	POSEIDON試験	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
小細胞肺癌	CASPIAN試験	化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者
肝細胞癌	HIMALAYA試験	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者
胆道癌	TOPAZ-1試験	化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者

1. 投与に際しての注意事項

1.1 適正な投与患者の選択

イミフィンジ、イジウドの使用に際しては、投与患者の臨床症状を、判断に必要とされる検査を実施した上で十分に観察し、電子添文に従って、投与が適切であると判断された患者のみに投与してください。

イミフィンジの効能又は効果

- 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

イジウドの効能又は効果

- 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

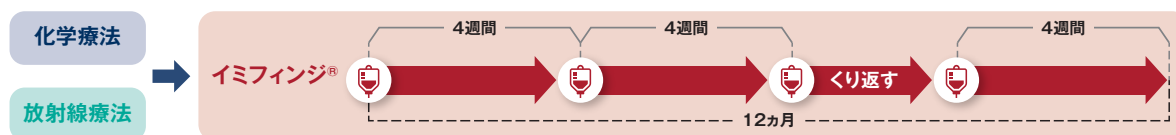
妊婦や妊娠する可能性のある女性及び授乳婦に対してのイミフィンジ、イジウドの使用については、p.86「4. Q&A」を参照してください。

1.2 投与スケジュール

イミフィンジ、イジウドの投与スケジュールは適応症によって異なります。電子添文の用法及び用量に従って投与を行ってください。

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場合

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。投与期間は12ヵ月間までとする。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。



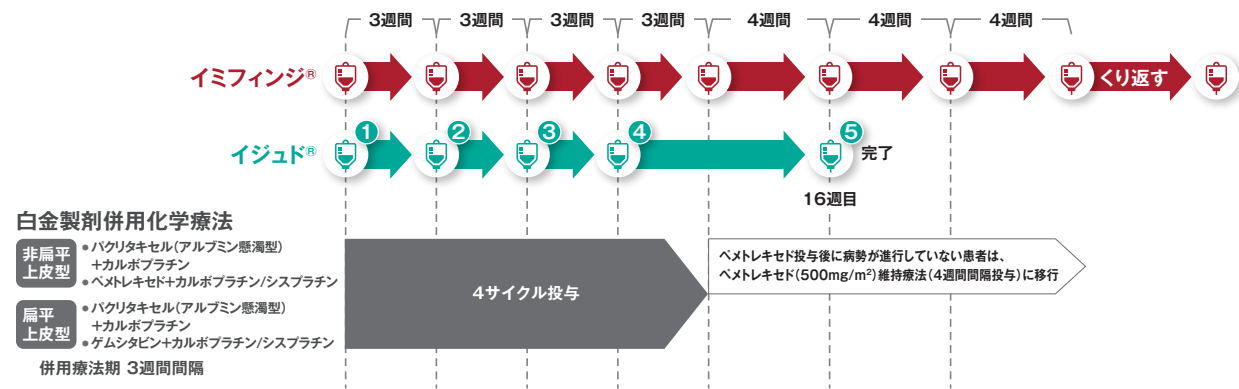
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合

イミフィンジ

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。

イジユド

デュルバルマブ（遺伝子組換え）*及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤**との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）*として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。



*：POSEIDON試験においては、デュルバルマブ1500mg及びトレメリムマブ75mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1500mgを4週間間隔で投与しました。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与しました。トレメリムマブ75mgを最初に投与し、トレメリムマブ投与終了後、デュルバルマブ1500mgを投与しました。その後、白金系抗悪性腫瘍剤（以下、白金製剤）を含む化学療法を開始しました。

**：POSEIDON試験の白金製剤を含む化学療法においては、3週間を1サイクルとして、下記①②③のいずれかを4サイクル投与しました。

- ①パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（第1、8、15日目に100mg/m²を投与）+カルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）
- ②ゲムシタピン（第1、8日目に1000mg/m²又は1250mg/m²を投与）+シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）もしくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）
- ③ペムトレキセド（第1日目に500mg/m²を投与）+シスプラチン（第1日目に75mg/m²を投与）もしくはカルボプラチン（第1日目にAUC5又は6を投与）（非扁平上皮癌のみ）

また、③ペムトレキセド+白金製剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペムトレキセド（500mg/m²）維持療法（4週間間隔投与）に移行しました。

なお、パクリタキセル（アルブミン懸濁型）、ペムトレキセド、ゲムシタピン及び白金製剤の併用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

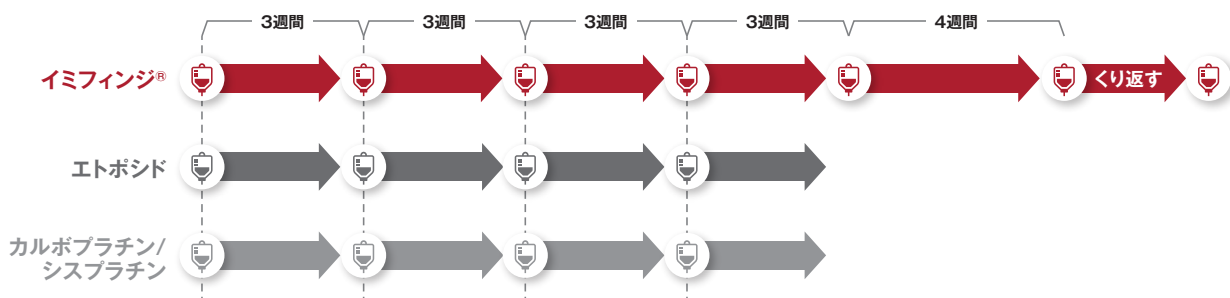
- 1) パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休養する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) ペムトレキセドの切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはペムトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休養する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 3) ゲムシタピンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはゲムシタピンとして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週目は休養する。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、ゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休養を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。
- 4) カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週間休養する。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。
- 5) シスプラチンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週間休養する。これを1クールとし、投与を繰り返す。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週間休養する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

（2023年11月時点）

➤ 1. 投与に際しての注意事項

進展型小細胞肺癌の場合

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。



*：CASPIAN試験においては、白金製剤はカルボプラチン又はシスプラチンが使われていました。白金製剤はカルボプラチン（AUC5～6）又はシスプラチン（75～80mg/m²）のいずれかを各回の1日目に、さらにエトポシド（80～100mg/m²）を各回の1、2、3日目に、3週間間隔で4回投与しました。

なお、白金製剤及びエトポシドの併用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

- 1) エトポシドの肺小細胞癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週間休業する。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。
- 2) カルボプラチンの肺小細胞癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週間休業する。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。
- 3) シスプラチンの小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週間休業する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

（2023年11月時点）

切除不能な肝細胞癌の場合

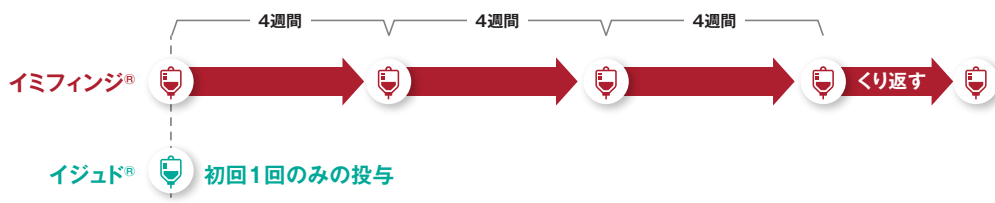
1. イミフィンジ・イジユド併用療法

イミフィンジ

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。

イジユド

デュルバルマブ（遺伝子組換え）*との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）*として、300mgを60分以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。



2. イミフィンジ単剤療法

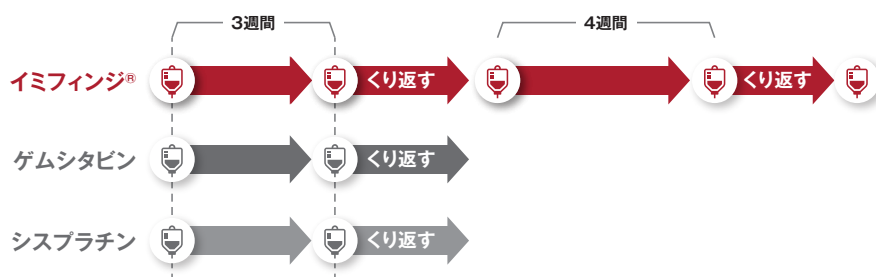
通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。



*: HIMALAYA試験（デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法群）においては、デュルバルマブ1500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後、4週間の間隔を空けてデュルバルマブ1500mgを4週間間隔で投与しました。1日目の併用投与時は、トレメリムマブを最初に投与し、トレメリムマブ投与終了後にデュルバルマブを投与しました。

治癒切除不能な胆道癌の場合

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。



*: TOPAZ-1試験においては、3週間を1サイクルとして、デュルバルマブ1500mgを第1日目に、シスプラチン（25mg/m²）とゲムシタピン（1000mg/m²）を第1、8日目に最大8サイクル投与後、デュルバルマブ1500mgを4週間間隔で投与しました。各サイクルの1日目の併用投与時は、デュルバルマブを最初に投与し、その後、シスプラチン及びゲムシタピンを投与しました。

なお、ゲムシタピン及びシスプラチンの併用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

- 1) ゲムシタピンの胆道癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはゲムシタピンとして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週目は休業する。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。
- 2) シスプラチンの胆道癌に対する用法及び用量（抜粋）
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週目は休業する。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。

（2023年11月時点）

2. 注意を要する副作用とその対策

2.1 特に注意を要する副作用・発現時期

特に注意を要する副作用

イミフィンジ	イジユド
● 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）	● 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）
● 大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔	● 大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔
● 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）	● 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	
● 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	● 肝機能障害・肝炎
● 腎障害（間質性腎炎等）	● 腎障害
● 筋炎・横紋筋融解症	● 筋炎
● 心筋炎	● 心筋炎
● 重症筋無力症	
● 免疫性血小板減少性紫斑病	
● 脳炎	● 脳炎
● 膵炎	● 膵炎
● 重度の皮膚障害	● 重度の皮膚障害
● 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	● 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）
● Infusion reaction	● Infusion reaction
● 化学療法併用時の発熱性好中球減少症	

本適正使用ガイドで使用しているGradeとMedDRA versionは下記のとおりです。

- ・Gradeは、NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じます。
- ・MedDRA versionは、PACIFIC試験：MedDRA version19.1、POSEIDON試験：MedDRA version23.1、CASPIAN試験：MedDRA version21.1、HIMALAYA試験：MedDRA version23.1、TOPAZ-1試験：MedDRA version24.0を使用しています。
- ・試験終了後に新たに評価を行った事象について、上記MedDRA versionと異なる場合には、評価時点のMedDRA versionを注釈に記載しています。

発現時期^{注1,2)}

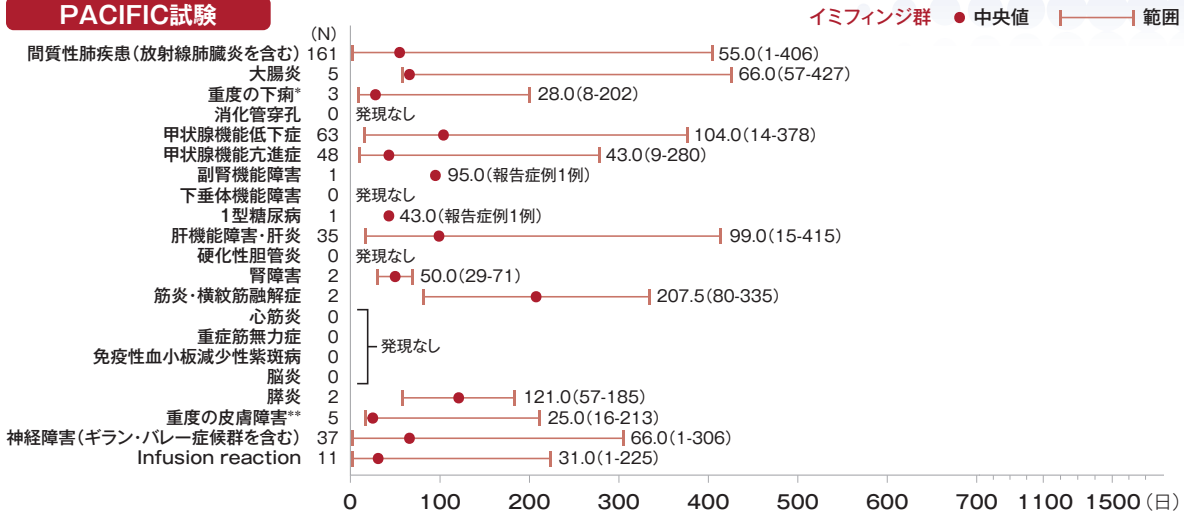
1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

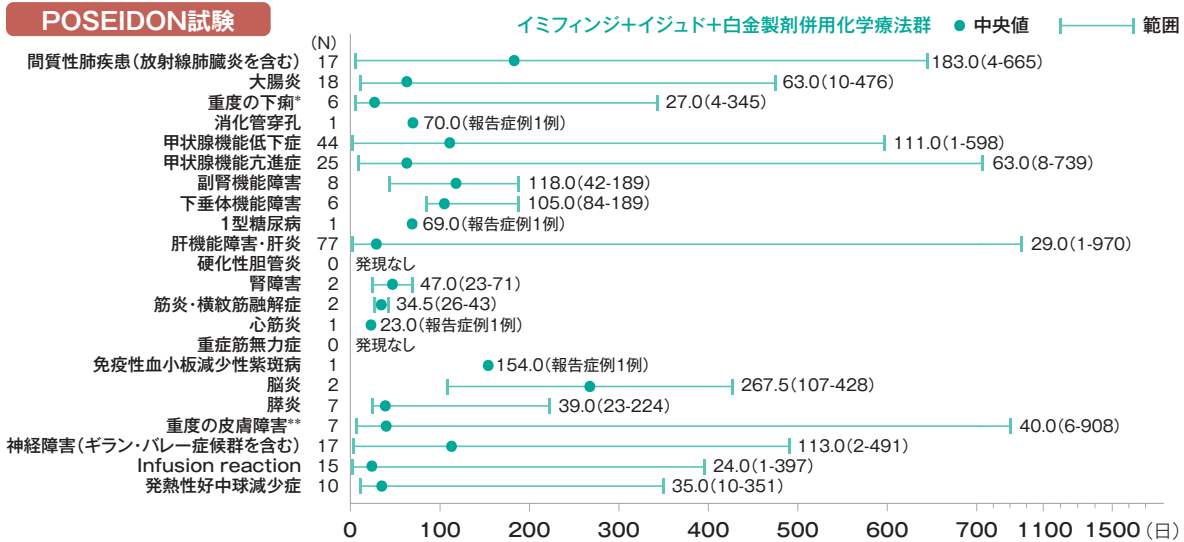
3. 参考資料

4. Q & A

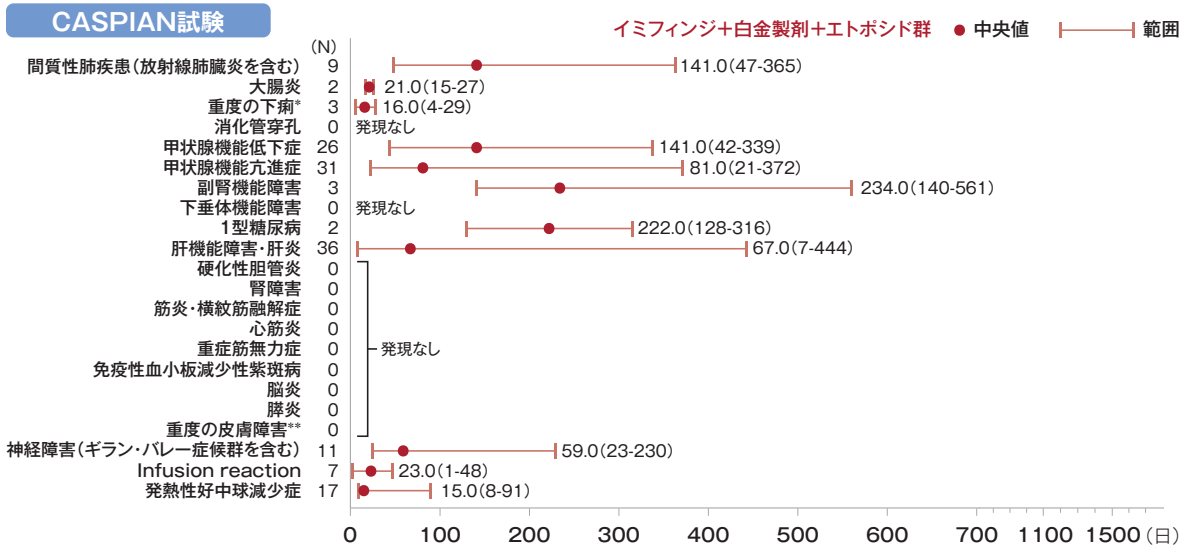
PACIFIC試験



POSEIDON試験



CASPIAN試験



注1) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。また、本集計に示した間質性肺疾患等の副作用は複数の事象によって一つの副作用が定義されております。

各カテゴリに含まれる事象名については、p.12以降の各項の発現状況にてご確認ください。

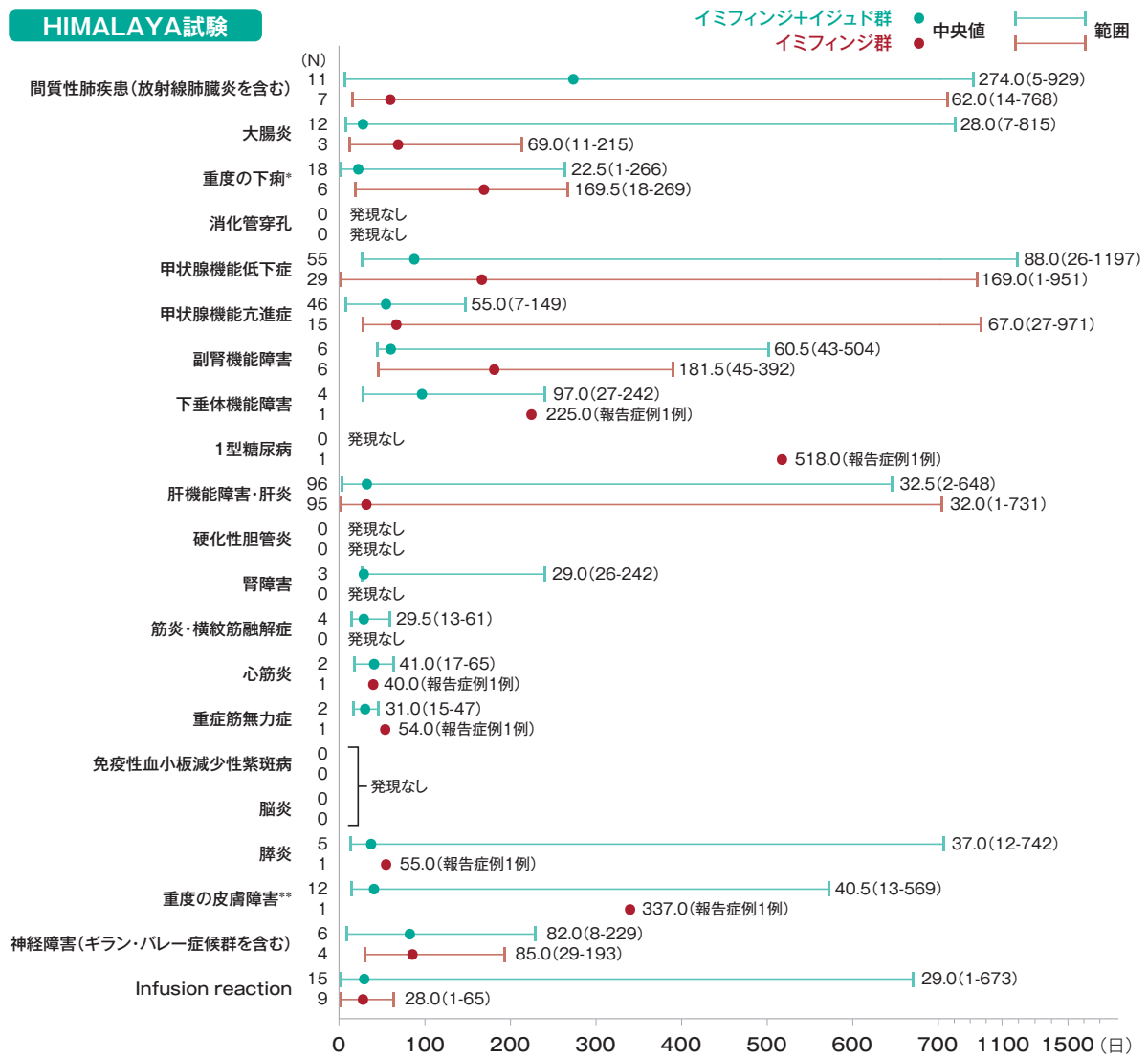
注2) 掲載5試験の安全性解析対象症例にて発現がなかった硬化性胆管炎関連事象の発現時期については、p.34「硬化性胆管炎」を参照してください。

* : Grade3以上の下痢
** : Grade3以上の皮膚障害

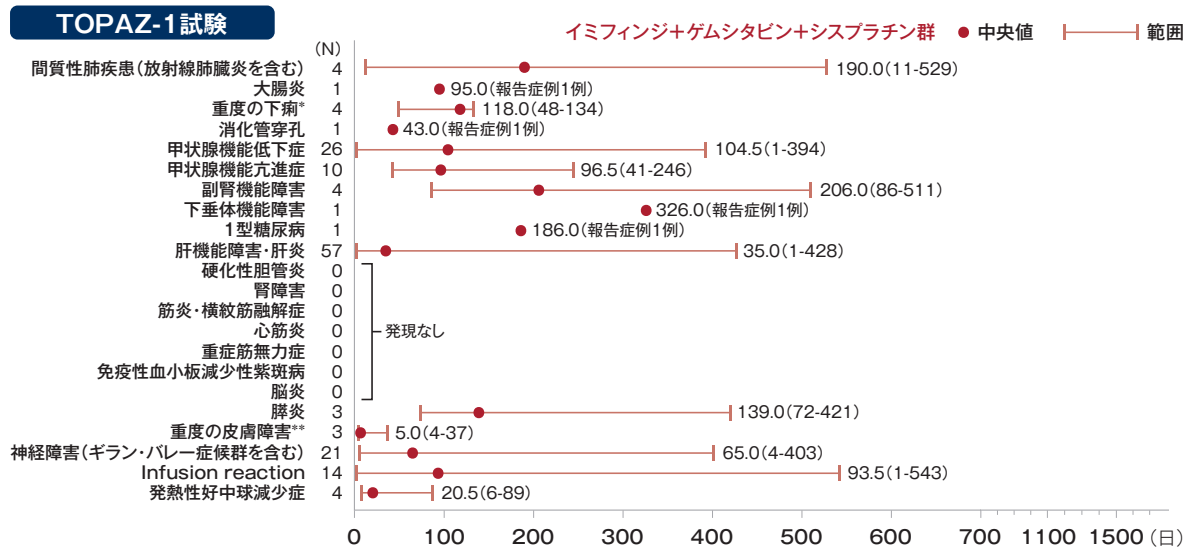
➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

発現時期(つづき)

HIMALAYA試験



TOPAZ-1試験



* : Grade3以上の下痢
** : Grade3以上の皮膚障害

2.2 過度の免疫反応による副作用に共通して注意する事項

イミフィンジ、イジユドの投与により、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合は、適切な鑑別診断を行い、必要に応じて専門医と連携するなどして、イミフィンジ、イジユドの休薬/中止を含め適切な処置を行ってください。

- イミフィンジ、イジユドの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ります。
- これらの副作用の重篤化を防ぐためには、早期発見と早期治療が重要です。
- 他の要因（疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、鑑別診断を行ってください。
- 自己免疫疾患の合併又は既往歴がある場合、自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。
- 過度の免疫反応への対処は、必要に応じて専門医と連携し、イミフィンジ、イジユドの休薬/投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法、インスリン療法等の適切な処置を行ってください。
- 過度の免疫反応による副作用（1型糖尿病、甲状腺機能低下症を除く）がステロイド治療によっても症状が改善しない場合には、臨床試験実施時は免疫抑制剤であるインフリキシマブ¹⁾やミコフェノール酸モフェチル²⁾等の投与が設定されていました。なお、免疫関連の肝炎の治療には、肝毒性を引き起こす可能性があるためインフリキシマブを使用せず、ミコフェノール酸モフェチルの使用が推奨されていました。
本邦では、イミフィンジ、イジユド投与後に発現した副作用に対してのインフリキシマブやミコフェノール酸モフェチルは、いずれも保険未収載です。
- T細胞活性化作用の持続により、イミフィンジ、イジユド投与終了後にも重篤な副作用があらわれることがあるため、イミフィンジ、イジユド投与終了後も観察を十分に行ってください。
- 過度の免疫反応による副作用の治療においては、「がん免疫療法ガイドライン」³⁾も参考にしてください。
- 本適正使用ガイドに記載されていない有害事象が認められた場合には、鑑別診断を行った上で、臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで本剤を休薬	・Grade1以下になるまで本剤を休薬 ・事象の重篤性によっては投与を永久に中止	投与を永久に中止
対処法	副作用の程度に応じた対症療法を行う			
	—	プレドニゾン1～2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する ^{*1}		

※1：Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の有害事象が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

1) インフリキシマブの効能又は効果（抜粋）

既存治療で効果不十分な下記疾患：

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

2) ミコフェノール酸モフェチルの効能又は効果（抜粋）

腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植

ループス腎炎

造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

(2023年11月時点)

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

2.3 特に注意を要する主な副作用とその対策

間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った例も報告されています。
- PACIFIC試験では、根治的化学放射線療法により**Grade2以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）**が認められた患者は臨床試験時の患者組入れにおいて除外されていました。また、肺への放射線照射歴がある患者では、間質性肺疾患の発現及び重篤化リスクが高いと報告されています（重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）参照）。
- イミフィンジ、イジウド投与前に胸部画像で間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を認めている患者、及び間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の既往歴のある患者は、特に臨床症状等を慎重に観察してください。
- 早期発見のため、咳嗽（咳嗽の新規出現又は悪化）、呼吸困難、息切れ、発熱、副雑音の聴取、胸痛等の臨床症状の確認や酸素飽和度（SpO₂）のモニタリング、臨床検査及びX線検査等を実施し、観察を十分に行ってください。
- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が疑われた場合には、速やかにCTスキャン等の検査を実施し、呼吸器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が疑われた場合にはイミフィンジ、イジウドの投与を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

PACIFIC試験の安全性解析対象における**間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象**は、下表のとおりでした。PACIFIC試験では、全体集団に比べ日本人集団において間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象が高い頻度で認められています。なお、放射線肺臓炎は、イミフィンジ群及びプラセボ群でそれぞれ54.2%及び47.5%（日本人集団）、20.2%及び15.4%（全体集団）に認められました。

		PACIFIC試験					
		イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
日本人集団		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
非小細胞肺癌	間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象 ^{*1}	53 (73.6)	4 (5.6)	1 (1.4)	24 (60.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
	放射線肺臓炎	39 (54.2)	3 (4.2)	1 (1.4)	19 (47.5)	0	0
	間質性肺疾患関連事象	14 (19.4)	1 (1.4)	0	5 (12.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
全体集団		イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)		
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象 ^{*2}	161 (33.9)	16 (3.4)	5 (1.1)	58 (24.8)	6 (2.6)	4 (1.7)
	放射線肺臓炎	96 (20.2)	7 (1.5)	1 (0.2)	36 (15.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
	間質性肺疾患関連事象	65 (13.7)	9 (1.9)	4 (0.8)	22 (9.4)	5 (2.1)	3 (1.3)

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1：放射線性肺臓炎、肺臓炎、間質性肺疾患 *2：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

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

各試験の安全性解析対象における間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象は、下表のとおりでした。

		POSEIDON試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)					
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(10.0)	2(10.0)	0	1(3.7)	1(3.7)	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
全Grade* ²		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	17(5.2)	4(1.2)	1(0.3)	2(0.6)	2(0.6)	0				
		CASPIAN試験								
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)					
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(5.6)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)					
全Grade* ⁴		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	9(3.4)	2(0.8)	0	6(2.3)	1(0.4)	2(0.8)				
		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(2.9)	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
全Grade* ⁶		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁶	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	11(2.8)	0	2(0.5)	7(1.8)	1(0.3)	0	3(0.8)	0	0	
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(2.7)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
全Grade* ⁷		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	4(1.2)	1(0.3)	0	6(1.8)	1(0.3)	0				

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1：肺臓炎 *2：肺臓炎、間質性肺疾患、免疫性肺臓炎、放射線肺臓炎 *3：間質性肺疾患 *4：肺臓炎、間質性肺疾患、器質化肺臓炎
 *5：イミフィンジ+イジユド群：肺臓炎、イミフィンジ群：肺臓炎 *6：イミフィンジ+イジユド群：肺臓炎、間質性肺疾患、イミフィンジ群：肺臓炎、免疫性肺臓炎、間質性肺疾患、肺線維症 *7：肺臓炎、間質性肺疾患

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・
消化管穿孔

内分泌障害

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

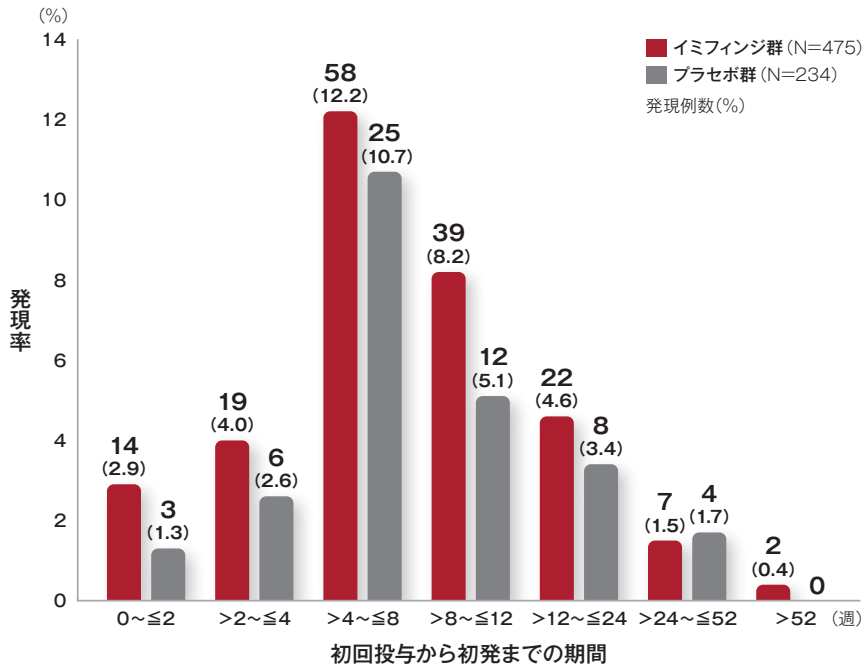
心筋炎

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 発現時期

PACIFIC試験の安全性解析対象の全体集団における、イミフィンジの投与開始から間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象の発現までの期間は下図のとおりであり、中央値は55.0日（範囲：1～406日）でした。

➤ PACIFIC試験における間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現時期（初回投与から初発までの期間）



CASPIAN試験の安全性解析対象の全体集団における、イミフィンジの投与開始から間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象の発現までの期間は下表のとおりであり、中央値は141.0日（範囲：47～365日）でした。

➤ CASPIAN試験における間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現時期（初回投与から初発までの期間）

(イミフィンジ + 白金製剤 + エトポシド群、N=265)

初回投与から初発までの期間 (週)	0~≤2	>2~≤4	>4~≤8	>8~≤12	>12~≤24	>24~≤52	>52
間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）関連事象	0	0	1(0.4)	1(0.4)	3(1.1)	3(1.1)	1(0.4)
							例数 (%)

なお、白金製剤+エトポシド群における初回投与から発現までの期間の中央値は137.5日（範囲：42～213日）でした。

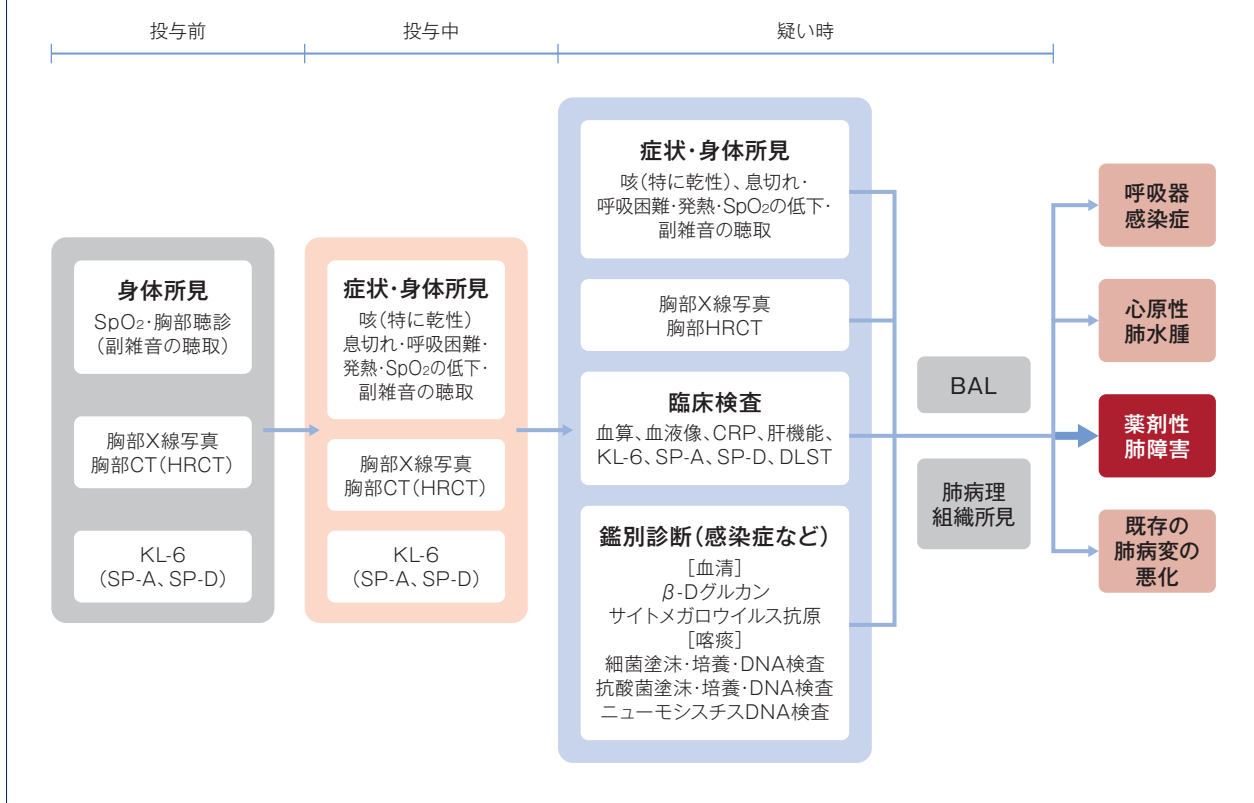
● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。
「薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見」及び「薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」を参考にするほか、
早期発見のために、投与開始前、投与中及び間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)が疑われる場合には、SpO₂の低下
にもご注意ください。

▶ 薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱、胸痛、SpO ₂ の低下、副雑音の聴取
血液検査所見	肝機能障害、好酸球数増加、CRP上昇、LDH上昇、KL-6上昇、SP-A上昇、SP-D上昇等
胸部CT所見	すりガラス陰影、浸潤影等
呼吸機能検査所見	拘束性換気障害、拡散障害

▶ 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾



1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き[第2版],一般社団法人日本呼吸器学会, 2018

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
肺臓炎	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がある ・内科的治療を要する ・身の回り以外の日常生活動作^{*1}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の症状がある ・身の回りの日常生活動作^{*2}の制限 ・酸素を要する 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する(例：気管切開/挿管)
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで 本剤を休薬	本剤の投与を 永久に中止	
対処法	—	プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休薬	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade3又は4に悪化した場合、本剤の投与を永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する 	副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する	
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している^{*3} 	—	

※1：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3：本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合は、本剤の投与を永久に中止する。

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

大腸炎・重度の下痢

- 下痢、排便回数の増加、血便、腹痛、痙攣性腹痛等の症状をモニタリングしてください。
- 持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、イミフィンジ、イジユドの投与を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 大腸炎が疑われた場合には、速やかに消化器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- イミフィンジ、イジユドの併用投与で、重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されています。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における大腸炎及び下痢関連事象は、下表のとおり報告されています。
 なお、大腸炎関連事象は、CASPIAN試験(日本人集団)、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

▶ 大腸炎関連事象

		PACIFIC試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(2.8)	0	0	1(2.5)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		5(1.1)	1(0.2)	0	1(0.4)	0	0			
		POSEIDON試験								
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)					
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(10.0)	1(5.0)	0	1(3.7)	1(3.7)	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
全Grade*4		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	18(5.5)	7(2.1)	0	1(0.3)	1(0.3)	0				
		CASPIAN試験								
小細胞肺癌	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)					
		全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	2(0.8)	0	0	1(0.4)	0	0				
		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(5.9)	1(2.9)	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
全Grade*7		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	12(3.1)	8(2.1)	0	3(0.8)	0	0	2(0.5)	0	0	
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: 腸炎、大腸炎 *2: 大腸炎、小腸炎、腸炎、直腸炎 *3: 大腸炎、腸炎 *4: 大腸炎、小腸炎、腸炎 *5: 大腸炎、直腸炎 *6: イミフィンジ+イジユド群: 大腸炎、小腸炎 *7: イミフィンジ+イジユド群: 大腸炎、小腸炎、自己免疫性腸症、腸炎、出血性腸炎、イミフィンジ群: 大腸炎 *8: 大腸炎

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

内分泌障害

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

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

➤ 下痢関連事象

		PACIFIC試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		9 (12.5)	0	0	8 (20.0)	1 (2.5)	0			
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		87 (18.3)	3 (0.6)	0	45 (19.2)	3 (1.3)	0			
		POSEIDON試験								
日本人集団	イミフィンジ + イジユド + 白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)						
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	7 (35.0)	1 (5.0)	0	6 (22.2)	1 (3.7)	0				
全体集団	イミフィンジ + イジユド + 白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)						
	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	71 (21.5)	6 (1.8)	0	51 (15.3)	5 (1.5)	0				
		CASPIAN試験								
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ + 白金製剤 + エトポシド群 (N=18)			白金製剤 + エトポシド群 (N=16)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1 (5.6)	0	0	2 (12.5)	0	0			
全体集団	イミフィンジ + 白金製剤 + エトポシド群 (N=265)			白金製剤 + エトポシド群 (N=266)						
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	26 (9.8)	3 (1.1)	0	30 (11.3)	3 (1.1)	0				
		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ + イジユド群 (N=34)		イミフィンジ群 (N=45)		ソラフェニブ群 (N=29)				
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		8 (23.5)	2 (5.9)	0	9 (20.0)	1 (2.2)	0	11 (37.9)	2 (6.9)	0
全体集団	イミフィンジ + イジユド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)					
	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	105 (27.1)	18 (4.6)	0	58 (14.9)	6 (1.5)	0	167 (44.7)	16 (4.3)	0	
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ + ゲムシタピン + シスプラチン群 (N=37)			プラセボ + ゲムシタピン + シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		4 (10.8)	0	0	3 (7.3)	0	0			
全体集団	イミフィンジ + ゲムシタピン + シスプラチン群 (N=338)			プラセボ + ゲムシタピン + シスプラチン群 (N=342)						
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	57 (16.9)	4 (1.2)	0	52 (15.2)	6 (1.8)	0				

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1 : 下痢 *2 : 下痢、排便回数増加 *3 : 下痢、胃腸炎 *4 : イミフィンジ + イジユド群 : 下痢、イミフィンジ群 : 下痢 *5 : イミフィンジ + イジユド群 : 下痢、胃腸炎、イミフィンジ群 : 下痢

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 大腸炎・重度の下痢の臨床症状及び検査所見

大腸炎の主な臨床症状は下痢(水溶性、血性)であり、大腸炎の徴候である。その他の症状として、腹痛、発熱、肛門痛、腸管出血、体重減少、嘔気・嘔吐等があげられる。大腸炎を疑う場合、CT検査が有用であり、その特徴的な所見は腸管粘膜の肥厚、腸間膜血管のうっ血、腸液貯留である¹⁾。

なお、重篤な下痢への進展回避のために、脱水に伴う電解質や腎機能の変化に注意する²⁾。

1) 吉野公二:大腸炎. 医学のあゆみ, 261(12), 1151-1155, 2017

2) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」, 平成22年3月

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下痢	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加 ・ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加 ・ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加 ・便失禁 ・入院を要する ・ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加 ・身の回りの日常生活動作^{*1}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
大腸炎	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹痛 ・粘液または血液が便に混じる 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の腹痛がある ・腸管運動の変化 ・内科的治療を要する ・腹膜刺激症状がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで 本剤を休薬	イミフィンジとイジュドの併用の場合、本剤の投与を 永久に中止	本剤の投与を 永久に中止
対処法	—	プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休薬	<ul style="list-style-type: none"> ・イミフィンジとイジュドの併用で、Grade3に悪化した場合、本剤の投与を永久に中止 ・Grade4に悪化した場合、本剤の投与を永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する 		副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している^{*2} 		—

※1:入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※2:本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の大腸炎・下痢が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

消化管穿孔

- イミフィンジ、イジウドを併用投与する際には、消化管穿孔があらわれることがあります。
- 早期発見のため、腹痛、悪心、嘔吐等の初期症状について、モニタリングしてください。
- 消化管穿孔が疑われた場合には、速やかに消化器外科専門医と連携し、イミフィンジ、イジウドの投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における消化管穿孔関連事象は、下表のとおり報告されています。
 なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験(日本人集団)、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

非小細胞肺癌	POSEIDON試験						
	全体集団	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群(N=330)			白金製剤併用化学療法群(N=333)		
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	
胆道癌	TOPAZ-1試験						
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群(N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群(N=342)		
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1(0.3)	0	0	0	0	0	

例数(%)

下記のとおり報告されています。

*1:穿孔性胃潰瘍 *2:大腸穿孔

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔関連事象が4例、イジウドとの因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔関連事象が4例報告されています(2022年7月26日時点)。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 消化管穿孔の臨床症状及び検査所見^{1,2)}

臨床症状	激しい腹痛、圧痛、腹膜刺激症状、悪心、嘔吐
血液検査所見	末梢血液検査 白血球増多、CRP上昇、BUN上昇 <重症の場合> (1)末梢血液検査 血小板数減少、血液凝固時間の延長 (2)動脈血ガス分析 アシドーシス、動脈血CO ₂ 分圧の低下(過呼吸)
画像検査所見	(1)単純X線検査(立位、座位、左側臥位) 腹腔内遊離ガス陽性 (2)腹部CT検査 腹腔内遊離ガス陽性 腸管外free air、局所的な腸管壁肥厚、腸管壁造影欠損による穿孔部位の同定 (3)消化管造影検査 遠位側大腸穿孔の部位診断 (4)超音波検査及び腹腔穿刺 <腹水が確認された場合> 小腸穿孔例では腹水のアマラーゼ、ビリルビン高値となる

1)近藤崇之:外科, 82(5), 413-416, 2020
 2)平石秀幸:週刊日本医事新報, 5109, 40, 2022

● 対処法

臨床試験においては、消化管穿孔が発現した場合、Gradeに関わらず、イミフィンジ、イジウドの投与を中止することを対処法として定めていました。消化管穿孔が発現した場合には、速やかに消化器外科専門医と連携の上、イミフィンジ、イジウドの投与を永久に中止し、必要に応じて、外科手術等をご検討ください。

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)

甲状腺機能障害

- 定期的にTSH、遊離T3、遊離T4等の検査値や症状のモニタリングを行ってください。
- 異常が認められた場合には、イミフィンジ、イジユドの休業、ホルモン補充療法等の適切な処置を行ってください。
- 甲状腺機能障害が疑われる場合は、速やかに内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における**甲状腺機能障害関連事象**は、下表のとおり報告されています。
 なお、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

▶ 甲状腺機能低下症関連事象

		PACIFIC試験					
		イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
非小細胞肺癌	日本人集団	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		9(12.5)	0	0	4(10.0)	0	0
	全体集団	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		63(13.3)	1(0.2)	0	7(3.0)	0	0
		POSEIDON試験					
		イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)		
小細胞肺癌	日本人集団	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(10.0)	0	0	1(3.7)	0	0
	全体集団	全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		44(13.3)	0	0	7(2.1)	0	0
		CASPIAN試験					
		イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)		
日本人集団	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	1(5.6)	0	0	0	0	0	
全体集団	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	26(9.8)	0	0	4(1.5)	0	0	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

* 1 : 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加 * 2 : 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、遊離サイロキシン減少 * 3 : 甲状腺機能低下症 * 4 : 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、遊離サイロキシン減少、トリヨードチロニン減少

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

➤ 甲状腺機能低下症関連事象(つづき)

		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ⁵	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁵	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		7(20.6)	0	0	2(4.4)	0	0	3(10.3)	0	0
肝細胞癌	全体集団	イミフィンジ+イジド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		55(14.2)	0	0	29(7.5)	0	0	21(5.6)	0	0
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade* ⁷	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		26(7.7)	0	0	11(3.2)	0	0			

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*5: イミフィンジ+イジド群: 甲状腺機能低下症、イミフィンジ群: 甲状腺機能低下症 *6: イミフィンジ+イジド群: 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、続発性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能低下症、イミフィンジ群: 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、原発性甲状腺機能低下症、サイロキシン減少、遊離サイロキシン減少 *7: 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、免疫性甲状腺機能低下症

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

甲状腺機能亢進症関連事象

		PACIFIC試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)					
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		8(11.1)	0	0	2(5.0)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		48(10.1)	0	0	7(3.0)	0	0			
		POSEIDON試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)					
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(5.0)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
		全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		25(7.6)	0	0	4(1.2)	0	0			
		CASPIAN試験								
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)					
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(11.1)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)					
		全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		31(11.7)	0	0	1(0.4)	0	0			
		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)		イミフィンジ群 (N=45)		ソラフェニブ群 (N=29)				
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		7(20.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)				
		全Grade* ⁶	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁶	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		46(11.9)	1(0.3)	0	15(3.9)	0	0	4(1.1)	0	0
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade* ⁷	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		10(3.0)	0	0	4(1.2)	0	0			

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: 甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少 *2: 甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎
 *3: 甲状腺機能亢進症 *4: 甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加 *5: 甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、自己免疫性甲状腺炎 *6: イミフィンジ+イジユド群: 甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺炎、免疫性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、イミフィンジ群: 甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、サイロキシン増加、トリヨードチロニン増加、自己免疫性甲状腺炎 *7: 甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離サイロキシン増加、自己免疫性甲状腺炎

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

内分泌障害

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

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（脳転移等の疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、詳細に評価し他の原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 甲状腺機能低下症/甲状腺中毒症の臨床症状及び検査所見¹⁾

	甲状腺機能低下症	甲状腺中毒症
臨床症状	倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加	動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感
検査所見	血清TSH高値、遊離T3低値、遊離T4低値 甲状腺超音波検査において、びまん性甲状腺腫大、内部血流の低下、実質低信号領域の出現 甲状腺シンチグラフィにおいて摂取率の低下を認める	血清TSH低値、遊離T3高値、遊離T4高値、 甲状腺受容体抗体 (TRAb) 増加 (まれ)

1) 一般社団法人 日本内分泌学会編：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン，日本内分泌学会雑誌：94 Suppl. November, 2018

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

➤ 甲状腺機能亢進症

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
甲状腺機能亢進症	・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない	・症状がある ・甲状腺抑制治療を要する ・身の回り以外の日常生活動作 ^{*1} の制限	・高度の症状がある ・身の回りの日常生活動作 ^{*2} の制限 ・入院を要する	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	臨床的に安定するまで 本剤を休薬		
対処法	—	対症療法 ^{*3}		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2以上に悪化した場合、臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬		対症療法 ^{*3}	
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	事象が安定し、かつコントロールされている		

※1：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3：甲状腺中毒症の治療については「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン，日本内分泌学会雑誌：94 Suppl. November, 2018」も参考にしてください。

➤ 甲状腺機能低下症

臨床試験において甲状腺機能低下症のみ有害事象が発現している場合には、ホルモン補充療法などの臨床症状に応じた処置を行うことで、イミフィンジ、イジユドの投与を継続することが可能な設定でした。副腎機能障害が併発している場合については、副腎機能障害の対処法 (p.26) を参照してください。

副腎機能障害

- 定期的に副腎機能障害の徴候及び症状や臨床検査値のモニタリングを行ってください。また、必要に応じて迅速ACTH負荷試験等を行ってください。
- 異常が認められた場合には、イミフィンジ、イジユドの休薬、副腎皮質ホルモン剤による治療又は副腎皮質ホルモン補充療法等の適切な処置を行ってください。
- 副腎機能障害が疑われる場合は、速やかに内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における副腎機能障害関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験(日本人集団)、CASPIAN試験(日本人集団)、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

	PACIFIC試験									
	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)						
非小細胞肺癌	全体集団	全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(0.2)	0	0	0	0	0			
	POSEIDON試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)	全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(10.0)	2(10.0)	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)	全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
8(2.4)		2(0.6)	0	0	0	0				
小細胞肺癌	CASPIAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)					
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
3(1.1)	0	0	0	0	0					
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(5.9)	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0	
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
6(1.5)	1(0.3)	0	6(1.5)	3(0.8)	0	0	0	0		
胆道癌	TOPAZ-1試験									
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)				プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)				
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
4(1.2)	0	0	1(0.3)	0	0					

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: アジソン病、副腎機能不全 *2: 副腎機能不全 *3: 副腎機能不全、グルココルチコイド欠乏症 *4: イミフィンジ+イジユド群: 副腎機能不全、イミフィンジ群: 副腎機能不全

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（脳転移等の疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 副腎機能障害の臨床症状及び検査所見¹⁾

	原発性副腎不全症	続発性副腎不全症
臨床症状	<p><コルチゾール欠乏症状> 易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など）、血圧低下（アルドステロンの欠乏も関与）、精神異常（無気力、嗜眠、不安、性格変化）、発熱、低血糖症状、関節痛</p> <p><アンドロゲン欠乏症状> 女性の腋毛・恥毛の脱落</p>	
	色素沈着（歯肉、関節、手掌の皮溝、爪床、乳輪、手術痕などに顕著）	—
検査所見	<ul style="list-style-type: none"> ・早朝コルチゾール値：低値（4 μg/dL 未満） ・血中ACTH値：正常値～高値 ・CRH負荷に対する反応：過大反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・早朝コルチゾール値：低値（4 μg/dL 未満） ・血中ACTH値：低値～正常値 ・CRH負荷に対する反応：無～低反応
画像検査	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腹部X線：肺野や副腎部の石灰化陰影（結核の可能性を示唆する） ・腹部CT：副腎腫大（結核性アジソン病初期）、副腎萎縮（特発性アジソン病） 	<ul style="list-style-type: none"> ・MRI：下垂体－トルコ鞍上部－視床下部にかけて炎症及び占拠性病変の有無を確認

1) 日本内分泌学会ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針，日内分泌会誌，91 (suppl)，1-78，2015より作表

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
副腎機能障害*	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度の症状がある ・内科的治療を要する 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の症状がある ・入院を要する 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬		
対処法	—	<ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾン1～2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する ・臨床症状に応じたホルモン補充療法を直ちに開始する^{*1} 		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2以上に悪化した場合、臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する ・臨床症状に応じたホルモン補充療法を継続する^{*1} 		
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	事象が安定し、かつコントロールされている		

*：各Gradeは「副腎機能不全」について定義する。

※1：甲状腺機能低下症が存在する場合には、ヒドロコルチゾンの投与を先に行い、5～7日後から甲状腺ホルモン補充療法を開始してください。

(公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン第3版，金原出版，2023)

下垂体機能障害

- 定期的にTSH、遊離T3及び遊離T4等の検査値や症状のモニタリングを行ってください。また、必要に応じて早朝ACTH、コルチゾール、ゴナドトロピン、性ホルモン等の検査を行ってください。
- 異常が認められた場合には、イミフィンジ、イジウドの休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又はホルモン補充療法等の適切な処置を行ってください。
- 下垂体機能障害が疑われる場合は、速やかに内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における下垂体機能障害関連事象は、下表のとおり報告されています。
なお、PACIFIC試験、CASPIAN試験、TOPAZ-1試験（日本人集団）では報告されておりません。

		POSEIDON試験								
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)					
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
全Grade* ²		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡				
	6 (1.8)	2 (0.6)	0	0	0	0				
		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジウド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1 (2.9)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジウド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
全Grade* ⁴		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	4 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	1 (0.3)	0	0	0	0	0				
		例数 (%)								

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1：下垂体機能低下症、下垂体炎 *2：下垂体機能低下症、下垂体炎、尿崩症 *3：イミフィンジ+イジウド群：副腎皮質刺激ホルモン欠損症、イミフィンジ群：副腎皮質刺激ホルモン欠損症 *4：イミフィンジ+イジウド群：下垂体炎、副腎皮質刺激ホルモン欠損症、下垂体機能低下症、イミフィンジ群：副腎皮質刺激ホルモン欠損症 *5：視床下部-下垂体障害

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(脳転移等の疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 下垂体前葉機能低下症の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	<p><ACTH分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、意識消失、低血圧 <p><TSH分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 耐寒性低下、不活発、皮膚乾燥、徐脈、脱毛等 <p><GnRH (LH、FSH)分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 月経異常、性欲低下、勃起障害、不妊、陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮、小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症 	<p><GH分泌不全症></p> <ul style="list-style-type: none"> 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下、皮膚乾燥及び菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪増加、ウエスト/ヒップ比増加、体重低下、骨量低下、筋力低下等 <p><PRL分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 産褥期の乳汁分泌低下 <p><ADH分泌異常症></p> <ul style="list-style-type: none"> 口渇、多飲、多尿
検査所見	<p><ACTH分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 血中コルチゾール低値、尿中遊離コルチゾール排泄量低下、血中ACTH非高値等 <p><TSH分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 血中TSH非高値、血中甲状腺ホルモン(遊離T3、遊離T4等)低値等 <p><GnRH (LH、FSH)分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> LH、FSH非高値、血・尿中性ステロイド低値等 	<p><GH分泌不全症></p> <ul style="list-style-type: none"> GHを含めて複数の下垂体ホルモン分泌低下等 <p><PRL分泌低下症></p> <ul style="list-style-type: none"> 血中PRL基礎値の低下(複数回測定:いずれも1.5ng/mL未満)等 <p><ADH分泌異常症></p> <ul style="list-style-type: none"> 尿量3,000mL/日以上、尿浸透圧300mOsm/kg以下、血漿ADH濃度:血清Na濃度と比較して相対的に低下等

1) 難病情報センター:下垂体前葉機能低下症(指定難病78)、公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、令和3年より一部抜粋・作表(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4018>)

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジウドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下垂体機能障害*	<ul style="list-style-type: none"> 症状がない、または軽度の症状がある 臨床所見または検査所見のみ 治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> 中等症 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作^{*1}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない 入院または入院期間の延長を要する 活動不能/動作不能 身の回りの日常生活動作^{*2}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす 緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬		
対処法	—	<ul style="list-style-type: none"> プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量の投与を検討する 臨床症状に応じたホルモン補充療法を直ちに開始する 		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2以上に悪化した場合、臨床的に症状が安定するまで 本剤を休薬	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する 臨床症状に応じたホルモン補充療法を継続する 		
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	事象が安定し、かつコントロールされている		

*:各Gradeは「内分泌障害、その他」について定義する。

※1:食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2:入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

1型糖尿病

- 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあります。
- 早期発見のため、症状(口渇、多飲、多尿等)や血糖値の上昇に十分に注意してください。
- 1型糖尿病は、主に自己免疫を基礎にした膵β細胞破壊により発症します。劇症、急性発症、緩徐進行の3つの型に分類されますが、劇症1型糖尿病では数日の間にケトアシドーシスに進行します。
- **1型糖尿病が疑われた場合には、速やかに糖尿病専門医又は内分泌代謝専門医と連携し、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、直ちにインスリン治療を開始する等の適切な処置を行ってください。**

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における**1型糖尿病関連事象**は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験(日本人集団)、POSEIDON試験(日本人集団)、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

	PACIFIC試験								
	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
非小細胞肺癌	全Grade*		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade		Grade3及び4	転帰死亡	
	全体集団	1(0.2)		1(0.2)	0	0		0	0
	POSEIDON試験								
	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
全体集団	1(0.3)		1(0.3)	0	0		0	0	
	CASPIAN試験								
	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)					
日本人集団	1(5.6)		1(5.6)	0	0		0	0	
全体集団	2(0.8)		2(0.8)	0	0		0	0	
	HIMALAYA試験								
	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
日本人集団	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	0	0	0	1(2.2)	1(2.2)	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
	TOPAZ-1試験								
	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
全体集団	1(0.3)		0	0	0		0	0	

例数 (%)

下記のとおり報告されています。

*: 1型糖尿病

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、重篤な1型糖尿病が16例報告されています(2019年10月31日時点)。

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

臨床症状及び検査所見のほか、家族歴や体重等も参考として総合判断をしてください。

➤ 糖尿病の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	<p>高血糖等の代謝異常による症状 口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感等</p> <p>糖尿病性ケトアシドーシスの前駆症状 上記に加え、消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、脱水、意識障害、アセトン臭、Kussmaul大呼吸、低血圧、頻脈等</p>
血液検査所見	<ul style="list-style-type: none"> ・早朝空腹時血糖値：126mg/dL以上又は随時血糖値200mg/dL以上、又はHbA1c 6.5%以上 ・GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体等の膵島関連自己抗体が陽性 <ul style="list-style-type: none"> ➔ 劇症1型糖尿病では原則陰性 ・血中Cペプチド値0.6ng/mL未満、24時間尿中Cペプチド排泄量20μg/日以下

1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂, p14、p16、p24、p83, 2022より作表

➤ 劇症1型糖尿病の診断基準

劇症1型糖尿病診断基準(2012) ^{1,2)}	参考所見 ²⁾
<p>下記1~3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)。 2. 初診時の(随時)血糖値が288mg/dL(16.0mmol/L)以上であり、かつHbA1c値(NGSP) < 8.7%*である。 <p>*：劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 発症時の尿中Cペプチド<10μg/日、または、空腹時血中Cペプチド<0.3ng/mLかつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド<0.5ng/mLである。 	<ol style="list-style-type: none"> A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。 B) ケトーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1~2週間の症例も存在する。 C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など)が上昇している。 D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)を認める。 E) 妊娠に関連して発症することがある。 F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂, p21, 2022

2) 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012), 糖尿病, 55(10), 815-820, 2012

● 対処法

PACIFIC試験では、Grade2以上の1型糖尿病のみが発現した場合、臨床的に安定するまでイミフィンジを休薬することを対処法として定めていました。POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験では、Gradeに関わらず1型糖尿病のみが発現している場合には、インスリン療法などの臨床症状に応じた処置を行うことで、イミフィンジ、イジユドの投与を継続することが可能な設定でした。なお、副腎皮質ホルモン剤の使用は免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病・劇症1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病・劇症1型糖尿病重症化予防に対しては現時点では推奨されません¹⁾。

糖尿病の治療については、「糖尿病治療ガイド」²⁾及び「糖尿病診療ガイドライン」³⁾も参考にしてください。

1) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, 2023

2) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂

3) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂

肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

肝機能障害・肝炎

- 早期発見のため、肝機能検査値 (AST、ALT、ALP及び総ビリルビン) を定期的にモニタリングしてください。
- AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎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、イミフィンジ、イジウドの投与を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 肝機能障害、肝炎が疑われた場合には、速やかに消化器専門医又は肝臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における肝機能障害・肝炎関連事象は、下表のとおり報告されています。

		PACIFIC試験					
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5 (6.9)	2 (2.8)	0	3 (7.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)		
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		35 (7.4)	9 (1.9)	0	7 (3.0)	0	0
		POSEIDON試験					
日本人集団	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)			
	全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	2 (10.0)	1 (5.0)	0	4 (14.8)	1 (3.7)	0	
全体集団	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)			
	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	77 (23.3)	16 (4.8)	1 (0.3)	56 (16.8)	9 (2.7)	0	
		CASPIAN試験					
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)		
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	0
全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)			
	全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	36 (13.6)	10 (3.8)	1 (0.4)	21 (7.9)	5 (1.9)	0	
例数 (%)							

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常 *2: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、血中ビリルビン増加、肝機能異常、肝酵素上昇、肝炎、自己免疫性肝炎、肝細胞損傷、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査値上昇 *3: 薬物性肝障害、肝機能異常 *4: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝炎、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝機能異常、肝不全、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査値上昇、自己免疫性肝炎、免疫性肝炎 *5: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、肝炎、肝毒性、肝酵素上昇、肝不全、肝機能異常、肝細胞損傷、黄疸

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

内分泌障害

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

2. 注意を要する副作用とその対策

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

HIMALAYA試験										
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁶	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		5(14.7)	2(5.9)	1(2.9)	6(13.3)	5(11.1)	0	9(31.0)	5(17.2)	0
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade* ⁸	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(5.4)	0	0	2(4.9)	0	0			
肝細胞癌	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade* ⁷	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade* ⁷	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		96(24.7)	39(10.1)	5(1.3)	95(24.5)	41(10.6)	2(0.5)	79(21.1)	26(7.0)	4(1.1)
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade* ⁹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		57(16.9)	17(5.0)	1(0.3)	65(19.0)	22(6.4)	0			

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*6: イミフィンジ+イジユド群: 肝機能異常、免疫性肝炎、イミフィンジ群: 肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 *7: イミフィンジ+イジユド群: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝炎、トランスアミナーゼ上昇、免疫性肝炎、肝機能異常、肝不全、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、肝機能検査値上昇、自己免疫性肝炎、肝酵素上昇、薬物性肝障害、肝毒性、黄疸、イミフィンジ群: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、肝炎、高ビリルビン血症、自己免疫性肝炎、肝不全、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、薬物性肝障害、肝細胞損傷、高トランスアミナーゼ血症、黄疸 *8: 肝機能異常 *9: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、肝炎、肝機能異常、高トランスアミナーゼ血症、肝酵素上昇、免疫性肝炎、肝毒性、肝不全、肝機能検査値上昇

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(ウイルス性肝炎、疾患進行、併用薬等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 肝機能障害・肝炎(自己免疫性肝炎)の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、黄疸等	画像検査所見	・組織学的にinterface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる ・不均一な低吸収領域像
血液検査所見	・AST、ALT、総ビリルビンの上昇等 ・自己抗体(抗核抗体あるいは抗平滑筋抗体)が陽性* ・血清IgG高値		

*: 非アルコール性脂肪性肝疾患においても抗核抗体が陽性となる場合がある。

1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン(2021年), 2022より作表

● 対処法

表中の本剤は、イミフィンジ、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3~4	
肝機能障害*	以下のいずれかを満たす場合 ・ASTが基準値上限の3倍以下 ・ALTが基準値上限の3倍以下 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下	以下のいずれかを満たす場合 ・ASTが基準値上限の3~5倍以下 ・ALTが基準値上限の3~5倍以下 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍以下	以下のいずれかを満たす場合 ・ASTが基準値上限の5~10倍以下 ・ALTが基準値上限の5~10倍以下	以下のいずれかを満たす場合 ・ASTが基準値上限の10倍超 ・ALTが基準値上限の10倍超 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超 以下をすべて満たし、本剤以外に原因が考えられない場合 ・ASTもしくはALTが基準値上限の3倍超 ・総ビリルビンが基準値上限の2倍超
イミフィンジの処置	投与継続	Grade1以下になるまでイミフィンジを休薬	イミフィンジの投与を永久に中止	
イジュドの処置	投与継続	Grade1以下になるまでイジュドを休薬	イジュドの投与を永久に中止	
肝機能障害* (ベースラインのASTもしくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	—	ASTもしくはALTがベースラインの2.5~5倍以下、かつ基準値上限の20倍以下	ASTもしくはALTがベースラインの5~7倍以下、かつ基準値上限の20倍以下	以下のいずれかを満たす場合 ・ASTもしくはALTがベースラインの7倍超 ・ASTもしくはALTが基準値上限の20倍超 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超
イミフィンジの処置	投与継続	ベースラインの2.5倍未満になるまでイミフィンジを休薬	イミフィンジの投与を永久に中止	
イジュドの処置	投与継続	ベースラインの2.5倍未満になるまでイジュドを休薬	イジュドの投与を永久に中止	
対処法	—	プレドニゾロン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、本剤を休薬	・本剤の処置において投与中止となる基準を満たした場合、本剤の投与を永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する	副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する	
免疫抑制剤を使用する場合、ミコフェノール酸モフェチルを使用する*1				
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	イミフィンジ	イジュド (Grade2の場合)	—
		・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している*2		

* : AST、ALT及び総ビリルビン値の各Gradeの基準は、最新の知見に基づき対処法のアルゴリズムの区分を設定した。

※1 : 本邦では、本剤投与後に発現した副作用に対するミコフェノール酸モフェチルは、保険未収載(2023年11月時点)です。

※2 : 本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の肝機能障害が再発した場合には、本剤の投与を永久に中止する。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

内分泌障害

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

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

硬化性胆管炎

- 早期発見のため、肝機能検査値 (ALP上昇、 γ -GTP上昇) を定期的にモニタリングしてください。
- 硬化性胆管炎が疑われた場合には、速やかに消化器専門医又は肝臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況

硬化性胆管炎関連事象は、PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験では報告されておりません。しかしながら、国内外の臨床試験及び国内製造販売後において、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1例(転帰死亡)を含め、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎関連事象が6例報告されています(2022年6月13日時点)。

● 発現時期

国内外の臨床試験及び国内製造販売後における、イミフィンジ投与開始から硬化性胆管炎関連事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、33.0日(9~176日)でした。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(胆膵系の悪性腫瘍¹⁾、胆石症¹⁾、併用薬等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 硬化性胆管炎の臨床症状及び検査所見¹⁻³⁾

臨床症状	黄疸、皮膚そう痒感、発熱、腹痛、全身倦怠感、腹水等
血液検査所見	ALP上昇、 γ -GTP上昇等
画像検査所見	特徴的な胆管像：数珠状 (beaded)、剪定状・枯れ枝状 (pruned tree)、帯状狭窄 (band-like stricture)、毛羽立ち様 (shaggy)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) 等 胆嚢腫大

1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：原発性硬化性胆管炎 (PSC)、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、(最終更新日：2019年3月1日) (http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=3)

2) 伊佐山浩通：日本消化器病学会雑誌 116, 631-638, 2019

3) 慶應義塾大学病院 医療・健康情報サイト KOMPAS 原発性硬化性胆管炎 (PSC)：慶應義塾大学病院 消化器内科 (最終更新日：2022年5月2日) (<https://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/contents/000796.html>)

➤ 硬化性胆管炎について¹⁾

硬化性胆管炎は胆管に硬化性変化を起こし、胆道造影では胆管狭窄所見をきたし、胆汁うっ滞を示す疾患の総称であり、原発性硬化性胆管炎 (PSC) の他、近年疾患概念が確立され診断基準が作成されたIgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC)、及び胆管炎や胆管結石、胆管癌、虚血など様々な疾患に続発する二次性硬化性胆管炎に分類されます。診断時症状として最も多いのは黄疸、皮膚そう痒感ですが、症状がないまま肝機能検査値異常などをきっかけに診断される症例が半数以上を占めます。

1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：原発性硬化性胆管炎 (PSC)、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、(最終更新日：2019年3月1日) (http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=3)

● 対処法

臨床試験において硬化性胆管炎の対処法は設定しておりませんでした。硬化性胆管炎の対処法については、「厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：原発性硬化性胆管炎 (PSC)」¹⁾を参考にしてください。

1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究：原発性硬化性胆管炎 (PSC)、難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、(最終更新日：2019年3月1日) (http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=3)

腎障害 (間質性腎炎等)

- 早期発見のため、腎機能の変化に関連している可能性がある徴候及び症状 (BUN及びクレアチンの上昇、クレアチンクリアランス低下、電解質異常、尿量減少、蛋白尿、血尿等) を定期的にモニタリングしてください。
- 腎障害が疑われた場合には、速やかに腎臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における腎障害関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験 (日本人集団)、POSEIDON試験 (日本人集団)、CASPIAN試験、HIMALAYA試験 (日本人集団) では報告されておりません。

	PACIFIC試験									
	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)						
非小細胞肺癌	全体集団	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2 (0.4)	0	0	0	0	0			
	POSEIDON試験									
		イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
非小細胞肺癌	全体集団	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0			
	HIMALAYA試験									
肝細胞癌	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
	TOPAZ-1試験									
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	2 (4.9)	0	0	0	0	
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: 膜性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎 *2: 自己免疫性腎炎 *3: 自己免疫性腎炎、免疫性腎炎

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

内分泌障害

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

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 腎障害（間質性腎炎等）の臨床症状及び検査所見¹⁾

	急性間質性腎炎	慢性間質性腎炎
臨床症状	持続する微熱、皮疹、肉眼的血尿、側腹部痛、腰の張り、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少（脱水が原因）などの非特異的な症状の後に、腎機能低下に伴う尿量減少、浮腫、体重増加（尿量減少による体液量増加が原因）、呼吸困難など	全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲不振、呼吸困難、多飲・多尿など
尿検査所見	尿量増加、尿比重低下、正常血糖下での尿糖、尿pH5.9以上、FENaの上昇、尿蛋白（軽度で2g/日以下であることが多い）、顕微鏡的血尿、無菌性膿尿、尿中好酸球、NAG、尿α ₁ -ミクログロブリン、尿β ₂ -ミクログロブリン	尿蛋白陽性あるいは陰性（2g/日以下であることが多い）、尿潜血陽性あるいは陰性、尿糖陽性、尿α ₁ -ミクログロブリン、尿β ₂ -ミクログロブリン、汎アミノ酸尿（近位尿細管障害の場合、ファンコニー症候群を呈する）、希釈尿（集合管障害の場合）
血液検査所見	血清クレアチニン増加、BUN増加、電解質異常（高K、低P、低Na血症）、低尿酸血症、代謝性アシドーシス（主に遠位尿細管型RTA）、白血球数増加、好酸球数増加、血清IgE濃度増加	血清クレアチニン増加、BUN増加、電解質異常（高K、低Na血症）、代謝性アシドーシス
画像検査所見	腹部超音波検査や腹部CTなどにより、両側の腎腫大を認める ⁶⁷ Ga（ガリウム）シンチグラムで、約1/3の症例で腎への取り込みの増大を認める	腹部超音波検査や腹部CTなどで腎萎縮を認める 腎乳頭の石灰化
病理検査所見	間質の浮腫、CD4またはCD8陽性T細胞を主体とした細胞浸潤 尿細管上皮の腫大・増生・変性と、上皮内及び周囲へのリンパ球浸潤	間質線維化、尿細管萎縮、急性と比較して間質の浮腫は軽度。急性尿細管間質性腎炎より少ないものの、間質への炎症細胞浸潤を巣状に認める。 尿細管上皮の腫大・増生・扁平化と、上皮内及び周囲への炎症細胞の浸潤（尿細管炎） 尿細管腔内にTamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性腎炎（尿細管間質性腎炎）」、平成19年6月（平成30年6月改定）より作表

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
腎障害*	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない、または軽度の症状がある ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等症 ・局所的/非侵襲的治療を要する ・身の回り以外の日常生活動作^{*1}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない ・入院または入院期間の延長を要する ・活動不能/動作不能 ・身の回りの日常生活動作^{*2}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
クレアチニン	基準値上限(又はベースライン)の1.5倍以下	基準値上限(又はベースライン)の1.5倍超～3倍以下	基準値上限(又はベースライン)の3倍超～6倍以下	基準値上限(又はベースライン)の6倍超
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで 本剤を休薬	本剤の投与を 永久に中止	
対処法	—	プレドニゾロン1～2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休薬	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade3以上に悪化した場合、本剤の投与を永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する 	副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する	
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している^{*3} 	—	

*: 各Gradeは「腎および尿路障害、その他」について定義する。

※1: 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2: 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3: 本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合は、本剤の投与を永久に中止する。

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

筋炎・横紋筋融解症

- 筋力低下/筋肉の痛み(上腕、大腿、肩、臀部、頸部、背中)、呼吸困難、嚥下障害、疲労や転倒(階段や上り坂、座位から立ち上がる時の転倒等)等の初期症状及びCK等の検査値についてモニタリングしてください。
- 筋炎・横紋筋融解症が疑われた場合には、速やかに神経内科専門医と連携し、イミフィンジ、イジルドの投与を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における筋炎・横紋筋融解症関連事象は、下表のとおり報告されています。なお、CASPIAN試験、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

		PACIFIC試験					
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	1(2.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(0.4)	0	0	1(0.4)	0	0
		POSEIDON試験					
日本人集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)			
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	1(5.0)	1(5.0)	0	0	0	0	
全体集団	イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)			
	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	2(0.6)	2(0.6)	0	1(0.3)	0	0	
		HIMALAYA試験					
日本人集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=34)		イミフィンジ群 (N=45)		ソラフェニブ群 (N=29)		
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	1(2.9)	0	0	0	0	0	
全体集団	イミフィンジ+イジルド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	4(1.0)	2(0.5)	0	0	0	0	
		TOPAZ-1試験					
胆道癌	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)			
	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1:筋炎 *2:筋炎、多発性筋炎

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内製造販売後において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な筋炎が3例報告されています(2019年7月31日時点)。また、国内外の臨床試験において、イジルドとの因果関係が否定できない重篤な筋炎関連事象が6例報告されています(2022年7月17日時点)。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 皮膚筋炎/多発性筋炎*の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	<p>全身症状: 発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など</p> <p>筋症状: 緩徐に発症して進行する筋力低下(体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋)、筋肉の自発痛又は把握痛、進行例では筋萎縮を伴う</p> <p>皮膚筋炎: ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹、ゴットロン徴候、V徴候やショール徴候などの紫紅色斑、手指皮膚の角化、レイノー症状など</p>
検査所見	<p>血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇、筋炎を示す筋電図変化、骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛、全身性炎症所見(発熱、CRP上昇又は赤沈亢進)、抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体(抗Jo-1抗体を含む)陽性、筋生検で筋炎の病理所見(筋線維の変性及び細胞浸潤)</p>

*: 皮膚症状を伴う場合は皮膚筋炎、伴わない場合は多発性筋炎に分けられる。

1) 難病情報センター: 皮膚筋炎/多発性筋炎(指定難病50)、公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、令和3年より一部抜粋、作表(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4080>)

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジュドをさす。

▶ 筋炎

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
筋炎*	軽度の疼痛	・筋力低下を伴う中等度の疼痛 ・身の回り以外の日常生活動作 ^{*1} の制限	・高度の筋力低下を伴う疼痛 ・身の回りの日常生活動作 ^{*2} の制限	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで 本剤を休業		本剤の投与を 永久に中止
対処法	—	プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休業	・30日以内にGrade1以下まで改善しない場合、呼吸機能不全の徴候があらわれた場合、もしくはGrade4に悪化した場合、本剤の投与を 永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する		副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休業後、再投与可能な条件	—	・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している ^{*3}		—

*: 各Gradeは「筋炎」及び「筋骨格系および結合組織障害、その他」について定義する。

※1: 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2: 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3: 本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の筋炎が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

筋炎の治療に際しては、「難病情報センター: 皮膚筋炎/多発性筋炎(指定難病50)」¹⁾も参考にしてください。

1) 難病情報センター: 皮膚筋炎/多発性筋炎(指定難病50)、公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、令和3年(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4080>)

▶ 横紋筋融解症

臨床試験において横紋筋融解症の対処法は設定しておりませんでした。横紋筋融解症の対処法については、「重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症」¹⁾を参考にしてください。

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」、平成18年11月

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

心筋炎

- 血圧、心拍数などをモニタリングし、必要に応じて心電図、胸部X線、心エコー等の検査並びにCK、トロポニン、BNP等のマーカー測定を行ってください。
- 心筋炎が疑われた場合には、速やかに循環器内科専門医と連携し、イミフィンジ、イジユドの投与を休業又は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 心筋炎が確定した場合は、イミフィンジ、イジユドの投与を永久に中止してください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における心筋炎関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験(日本人集団)、POSEIDON試験(日本人集団)、CASPIAN試験、HIMALAYA試験(日本人集団)、TOPAZ-1試験では報告されておりません。

非小細胞肺癌	PACIFIC試験									
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)				
肝細胞癌	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0				
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1:自己免疫性心筋炎 *2:イミフィンジ+イジユド群:心筋炎、イミフィンジ群:心筋炎

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な心筋炎関連事象が23例報告されています(2019年10月31日時点)。また、国内外の臨床試験において、イジユドとの因果関係が否定できない重篤な心筋炎関連事象が3例報告されています(2022年6月17日時点)。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 心筋炎の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	胸部症状(動悸、息切れ、胸部圧迫感)、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整脈)、末梢循環不全ならびに心不全症状(全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧等)
血液検査所見	CRP、AST、LDH、心筋トロポニン、CK-MB、BNP(NT-proBNP)の上昇
心電図所見	ST-T変化、Q波の出現、心ブロック所見、QRS波幅が徐々に拡大する場合は重要な悪化徴候であり、急激な完全房室ブロック、心室性頻拍そして心室細動が出現し致死となる場合があるため、心筋炎の急性期では連続的な心電図モニターを行う必要がある。
心エコー所見	炎症部位に一致した一過性の壁肥厚や壁運動低下 典型例では、全周性求心性肥厚とびまん性心筋壁運動低下、左室腔の狭小化

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジウドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
心筋炎*	症状はないが、検査値（例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や心臓の画像検査にて異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	・安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症 ・治療を要する	・生命を脅かす ・緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）
本剤の処置	—	本剤の投与を永久に中止		
対処法	—	プレドニゾン2～4mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	—	副腎皮質ホルモン剤の投与にも関わらず 2～3日以内に改善が見られない場合は、他の免疫抑制剤の投与/併用を直ちに開始する		
症状が改善した場合	—	Grade0に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—			

*：各Gradeは「心筋炎」について定義する。

間質性肺疾患

大腸炎・重度の下痢・
消化管穿孔

内分泌障害

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

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

重症筋無力症

- 眼瞼下垂、嚥下障害、筋力低下、呼吸困難等に十分注意してください。
- 重症筋無力症が疑われた場合には、速やかに脳神経内科専門医と連携し、必要な検査（血清CK、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体、抗横紋筋抗体、低頻度反復刺激誘発筋電図等）により診断を確定した上で、イミフィンジ、イジユドの投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 呼吸筋麻痺（クリーゼ）を呈するような重篤な場合もあるため、呼吸状態の悪化に注意してください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における重症筋無力症関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験では報告されておりません。

		HIMALAYA試験								
		イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
肝細胞癌	全体集団	全Grade*	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade*	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
				2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
例数 (%)										

下記のとおり報告されています。

*：イミフィンジ+イジユド群：重症筋無力症、イミフィンジ群：重症筋無力症

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が11例報告されています（2019年10月31日時点）。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 重症筋無力症の臨床症状及び検査所見¹⁾

臨床症状	<p>以下の自覚的的症状があり、易疲労性と日内変動を伴う</p> <p>1) 眼瞼下垂 2) 眼球運動障害 3) 顔面筋筋力低下 4) 構音障害 5) 嚥下障害</p> <p>6) 咀嚼障害 7) 頸筋筋力低下 8) 四肢・体幹筋力低下 9) 呼吸困難</p>
検査所見	<p>検査所見</p> <p>以下の自己抗体のいずれかが陽性である</p> <p>1) アセチルコリン受容体（AChR）抗体²⁾ 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体</p> <p>生理学的所見</p> <p>以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見がある</p> <p>1) 低頻度反復刺激誘発筋電図 2) エドロフォニウム試験（眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること） 3) 単線維筋電図</p>

1) 難病情報センター：重症筋無力症（指定難病11）、公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、令和3年より一部抜粋・作表（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/272>）

2) AChR抗体は陰性だが、血清CKが高値となる場合がある。また、抗横紋筋抗体が検出されることがある。（公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン第3版、金原出版、2023）

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
重症筋無力症*	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等症の症状がある ・身の回り以外の日常生活動作^{※1}の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の症状がある ・身の回りの日常生活動作^{※2}の制限 ・補助具を要する 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	—	本剤の投与を永久に中止		
対処法	—	プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する ^{※3}		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	—	副腎皮質ホルモン剤以外の治療法 ^{※4,5} も考慮する		
症状が改善した場合	—	Grade1に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—			

*：各Gradeは「末梢性運動ニューロパチー」について定義する。

※1：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3：高用量の副腎皮質ホルモン剤投与により筋無力症が一過性に悪化する可能性がある。

※4：神経毒性がみられる場合は、副腎皮質ホルモン剤に加えアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の開始を検討する。

※5：副腎皮質ホルモン剤に不耐性の場合には、血漿交換療法又はIVIgが適応となる場合がある。

重症筋無力症の治療については、「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン¹⁾」も参考にしてください。

1)一般社団法人 日本神経学会：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂

重症筋無力症

免疫性血小板減少性紫斑病

脳炎

膵炎

重度の皮膚障害

神経障害

Infusion reaction

化学療法併用時の発熱性好中球減少症

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

免疫性血小板減少性紫斑病

- 早期発見のために、定期的に血小板数検査を行い、患者の皮膚の状態を十分観察するとともに、出血傾向の有無に注意してください。
- 免疫性血小板減少性紫斑病が疑われた場合には、速やかに血液内科専門医と連携し、必要な検査（末梢血液検査、骨髄検査、免疫学的検査等）により診断を確定した上で、イミフィンジ、イジウドの投与を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤やガンマグロブリン (IVIG) 投与等の適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における免疫性血小板減少性紫斑病関連事象は、下表のとおり報告されています。なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験（日本人集団）、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験では報告されておりません。

		POSEIDON試験					
		イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
非小細胞肺癌	全体集団	全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1 (0.3)	0	0	0	0	0
							例数 (%)

下記のとおり報告されています。

*：免疫性血小板減少症

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内製造販売後において、イミフィンジ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7例報告されています（2020年12月25日時点）。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（放射線、併用薬、感染症、血小板減少をきたす他の疾患等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 免疫性血小板減少性紫斑病の臨床症状及び検査所見^{1,2)}

臨床症状	出血症状：紫斑（点状出血及び斑状出血）、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など
検査所見	<p>(1) 末梢血液</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 血小板減少：血小板100,000/μL以下 ② 赤血球及び白血球は数、形態ともに正常 <p>(2) 骨髄</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨髄巨核球数は正常ないし増加 ② 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常 <p>(3) 免疫学的検査</p> <p>血小板結合性免疫グロブリンG (PAIgG) 増量*</p>

*：増量を認めないことがある。一方で、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加する場合がある。

1) 難病情報センター：特発性血小板減少性紫斑病（指定難病63）、公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター、令和3年より一部抜粋・作表 (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/303>)

2) Kuwana M. et al.: J Thromb Haemost. 4: 1936, 2006

● 対処法

臨床試験において免疫性血小板減少性紫斑病の対処法は設定しておりませんでした。免疫性血小板減少性紫斑病の治療に際しては、「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019年改訂版¹⁾」を参考にしてください。

1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班：「ITP治療の参照ガイド」作成委員会、臨床血液 60: 877-896, 2019

脳炎

- 早期発見のため、脳炎に関連している可能性がある症状（頭痛、発熱、意識変容、失見当識等）をモニタリングしてください。
- 脳炎が疑われた場合には、速やかに脳神経内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における脳炎関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験（日本人集団）、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験では報告されておりません。

非小細胞肺癌	POSEIDON試験						
	全体集団	イミフィンジ+イジド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(0.6)	2(0.6)	0	0	0	0	

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*：脳炎、自己免疫性脳炎

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内製造販売後において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な脳炎関連事象が、12例報告されています（2022年6月30日時点）。また、国内外の臨床試験において、イジドとの因果関係が否定できない重篤な脳炎関連事象が2例報告されています（2022年6月17日時点）。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（脳転移、脳血管障害、感染性脳炎、栄養障害、内分泌異常）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。なお、傍腫瘍症候群との厳密な鑑別は困難です。

▶ 脳炎の臨床症状及び検査所見^{1,2)}

臨床症状	頭痛、発熱、意識変容、失見当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚等
髄液検査所見	単核球優位の細胞数増多、蛋白上昇等
血液検査*所見	脳炎関連自己抗体（抗NMDA受容体抗体等）、傍腫瘍神経抗体（抗Ma2抗体、抗Hu抗体等）
画像検査所見	典型例では、頭部MRI（T2強調画像）で海馬、側頭葉等の辺縁系に異常信号を認めるが、異常がない場合もある
その他の検査	・脳波検査 ・髄液のウイルスPCR検査

※：保険適用外

1) 関守信, 鈴木重明: BRAIN and NERVE, 73(1), 35-46, 2021

2) 市川弥生子: 杏林医会誌, 51(3), 239-245, 2020

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
脳炎*	<ul style="list-style-type: none"> ・症状がない、または軽度の症状がある ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度 ・最小限/局所的/非侵襲的治療を要する ・年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*1の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない ・入院または入院期間の延長を要する ・活動不能/動作不能 ・身の回りの日常生活動作*2の制限 	<ul style="list-style-type: none"> ・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	—	本剤の投与を永久に中止		
対処法	—	プレドニゾロン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	—	副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する		
症状が改善した場合	—	Grade1に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—			

*：各Gradeは「神経系障害、その他」について定義する。

※1：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

膵炎

- 早期発見のため、症状(上腹部痛、悪心、嘔吐、背部痛等)や臨床検査値(血中リパーゼ、血中アマラーゼ等)を定期的にモニタリングしてください。また、必要に応じて胸腹部単純X線撮影、超音波検査、CT、MRI等の画像検査を行ってください。
- 急性膵炎・自己免疫性膵炎が疑われた場合には、速やかに消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における膵炎関連事象は、下表のとおり報告されています。

なお、PACIFIC試験(日本人集団)、POSEIDON試験(日本人集団)、CASPIAN試験、TOPAZ-1試験(日本人集団)では報告されておりません。

非小細胞肺癌	PACIFIC試験									
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)					
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0				
肝細胞癌	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)					
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	7(2.1)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.6)	0	1(0.3)				
胆道癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1(2.9)	1(2.9)	0	0	0	0	0	0	0	
胆道癌	全体集団	イミフィンジ+イジド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
		全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5(1.3)	2(0.5)	0	1(0.3)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	0
胆道癌	TOPAZ-1試験									
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)					
		全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
	3(0.9)	2(0.6)	0	2(0.6)	0	0				

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1:膵炎 *2:膵炎、自己免疫性膵炎 *3:急性膵炎 *4:イミフィンジ+イジド群:膵炎、急性膵炎、イミフィンジ群:膵炎 *5:膵炎、急性膵炎

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な膵炎関連事象が16例、イジドとの因果関係が否定できない重篤な膵炎関連事象が18例報告されています(2022年6月17日時点)。

2. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（消化管穿孔、汎発性腹膜炎、急性胆嚢炎等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

▶ 膵炎の臨床症状及び検査所見¹⁻³⁾

	急性膵炎 ^{1,2)}	自己免疫性膵炎 ³⁾
臨床症状	上腹部の急性腹痛発作・圧痛、悪心、嘔吐、背部痛	・一般的に無症状の症例が多い ・閉塞性黄疸、軽度の腹痛もしくは背部痛等
検査所見	血中リパーゼ、血中アミラーゼ、血中膵型アミラーゼ（アミラーゼ・アインザイム）、血中エラスターゼ、尿中膵酵素（尿中アミラーゼ、尿中トリプシノーゲン2）の上昇	血清IgG4血症、肝胆道系酵素の上昇、総ビリルビン値の上昇、膵酵素の上昇
画像検査	・腹部単純X線、胸部単純X線 ・超音波検査 ・CT	・超音波検査 ・CT ・MRI

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性膵炎（薬剤性膵炎）」、平成21年5月（令和3年4月改定）

2) 急性膵炎診療ガイドライン2021 改訂出版委員会編：急性膵炎診療ガイドライン2021 第5版、金原出版

3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 改訂委員会編：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020、膵臓 35 (6)：465-550、2020

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
膵炎*	—	酵素の上昇または画像所見のみ	・高度の疼痛、嘔吐 ・内科的治療（例：除痛や栄養の支持）を要する	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで 本剤を休薬		本剤の投与を 永久に中止
対処法	—	プレドニゾロン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休薬	Grade4に悪化した場合、 本剤の投与を永久に中止		—
		副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する		
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	・Grade1以下に改善している さらに ・副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している ^{*1}		—

*：各Gradeは「膵炎」について定義する。

※1：本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の膵炎が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

重度の皮膚障害

- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS)、多形紅斑、類天疱瘡等の重度の皮膚障害があらわれることがあります。
- 早期発見のため、患者の皮膚の状態を十分観察するとともに、症状(紅斑、びらん、水疱、発熱、全身倦怠感等)の有無に十分注意してください。
- TEN、SJS等が疑われた場合には、速やかに皮膚科専門医と連携し、鑑別診断のための検査及び適切な処置を行ってください。
- イミフィンジ、イジユドの併用投与で、重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されています。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における皮膚障害関連事象は、下表のとおり報告されています。

		PACIFIC試験					
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		17(23.6)	0	0	3(7.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)		
		全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		107(22.5)	5(1.1)	0	27(11.5)	0	0
		POSEIDON試験					
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)		
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		10(50.0)	1(5.0)	0	5(18.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
		全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		89(27.0)	7(2.1)	0	31(9.3)	2(0.6)	0
		CASPIAN試験*					
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)		
		全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(22.2)	0	0	2(12.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)		
		全Grade* ⁶	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		32(21.1)	0	0	14(5.3)	0	0

例数 (%)

※：CASPIAN試験は、MedDRA version23.1に従う。

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1：発疹、皮膚炎、湿疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎 *2：発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、皮膚炎、乾癬、湿疹、丘疹性皮疹、扁平苔癬、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎 *3：発疹、湿疹、中毒性皮疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹 *4：発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、皮膚炎、多形紅斑、斑状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、中毒性皮疹、類天疱瘡、乾癬、そう痒性皮疹 *5：発疹、多形紅斑、斑状丘疹状皮疹 *6：発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、乾癬、湿疹、多形紅斑、紅斑性皮疹、斑状皮疹

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

2. 注意を要する副作用とその対策

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

HIMALAYA試験										
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade*7	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade*7	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		14 (41.2)	3 (8.8)	0	5 (11.1)	0	0	11 (37.9)	2 (6.9)	0
全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)	イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)					
		全Grade*8	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade*8	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		121 (31.2)	12 (3.1)	0	61 (15.7)	1 (0.3)	0	84 (22.5)	13 (3.5)	0
TOPAZ-1試験										
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		13 (35.1)	0	0	6 (14.6)	0	0			
全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)	プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)								
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		70 (20.7)	3 (0.9)	0	44 (12.9)	0	0			

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*7: イミフィンジ+イジユド群: 発疹、湿疹、多形紅斑、類天疱瘡、斑状丘疹状皮膚疹、中毒性皮膚疹、イミフィンジ群: 発疹、皮膚炎、脂漏性皮膚炎

*8: イミフィンジ+イジユド群: 発疹、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹、皮膚炎、そう痒性皮膚疹、乾癬、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、中毒性皮膚疹、乾癬様皮膚炎、多形紅斑、免疫性皮膚炎、類天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群、イミフィンジ群: 発疹、斑状皮膚疹、皮膚炎、湿疹、斑状丘疹状皮膚疹、脂漏性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、そう痒性皮膚疹、自己免疫性皮膚炎、水疱性皮膚炎、多形紅斑、乾癬、紅斑性皮膚疹、丘疹性皮膚疹 *9: 発疹、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹、皮膚炎 *10: 発疹、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚炎、湿疹、膿疱性皮膚疹、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、蕁麻疹性皮膚炎、紅斑性皮膚疹、麻疹様発疹、そう痒性皮膚疹

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な皮膚障害関連事象が3例、イジユドとの因果関係が否定できない重篤な皮膚障害関連事象が2例報告されています(2022年6月17日時点)。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 重度の皮膚障害の臨床症状及び検査所見¹⁻⁶⁾

	臨床症状	検査所見
中毒性表皮壊死融解症 ^{1,2)}	発熱(38℃以上)、全身倦怠感、全身に多発散在する滲出性(浮腫性)紅斑、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛)、食欲低下等 *本邦の診断基準では、水疱、びらん等の表皮剥離は体表面積の10%以上である(国際基準に準じて体表面積の10~30%の表皮剥離は、SJS/TENオーバーラップと診断してもよい)	病理組織所見: 表皮の広範な壊死性変化(完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも200倍視野で10個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが多い)
皮膚粘膜眼症候群 ^{1,3)}	発熱(38℃以上)、全身倦怠感、全身に多発散在する滲出性紅斑、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん等)、眼の偽膜形成、眼表面の上皮障害等 *本邦の診断基準では、水疱、びらん等の表皮剥離は体表面積の10%未満である	病理組織所見: 真皮上層の浮腫と表皮への細胞浸潤、表皮細胞の個細胞壊死の多発、好酸性壊死に陥った表皮細胞にリンパ球が接着するsatellite cell necrosis等
多形紅斑 ⁴⁾	境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱等、重症型では発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤等	病理組織所見: 真皮上層の浮腫と表皮への炎症細胞浸潤、軽度の表皮細胞の個細胞壊死や基底層の液状変性等
類天疱瘡 ^{5,6)}	体幹四肢等に多発するそう痒を伴う浮腫性紅斑・緊満性水疱、びらん等(水疱性類天疱瘡) 口腔粘膜(歯肉部や頬粘膜)、眼粘膜の水疱・びらん性病変等(粘膜類天疱瘡)	病理組織所見: 表皮下水疱 免疫学的検査: ・蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部にIgG、あるいは補体の沈着を認める ・蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体(IgG)を検出する

1) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会: 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死融解症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌.126: 1637-1685. 2016

2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)」, 平成18年11月(平成29年6月改定)

3) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)」, 平成18年11月(平成29年6月改定)

4) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「多形紅斑」, 平成30年6月

5) 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会: 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌.127: 1483-1521. 2017

6) 難病情報センター: 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む.) (指定難病162), 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター, 令和4年 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4525>)

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の $\geq 30\%$ を覆う表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮の剥離)
皮膚粘膜眼症候群*	—	—	体表面積の $< 10\%$ を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)	体表面積の $10\sim 30\%$ を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の $< 10\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の $10\sim 30\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	・虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う ・ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
皮膚及び皮膚組織障害、その他**	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の 10% 未満	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の $10\sim 30\%$ 未満	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の 30% 以上	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の 30% 以上で、びらん・水疱が 10% 未満認められ、発熱と粘膜疹を伴う
本剤の処置	投与継続	Grade2で1週間以上継続した場合又はGrade3の場合、Grade1以下になるまで 本剤を休薬		本剤の投与を永久に中止
	TEN又はSJS等の重度の皮膚障害の場合、本剤の投与を 永久に中止			
対処法	—	プレドニゾン $1\sim 2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 又は相当量を直ちに開始する		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、 本剤を休薬	・Grade4に悪化した場合、 本剤の投与を永久に中止 ・副腎皮質ホルモン剤の増量や他の免疫抑制剤の投与/併用を検討する		副腎皮質ホルモン剤の増量や副腎皮質ホルモン剤以外の治療法* ¹ も考慮する
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	・ Grade1以下に改善している さらに ・ 副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン$10\text{mg}/\text{日}$以下の投与又は相当量まで漸減している * ²		—

*:各Gradeは「スティーヴンス・ジョンソン症候群」について定義する。

** :各Gradeは「がん免疫療法ガイドライン」の「免疫関連皮膚障害の管理(国内)」¹⁾に従う。

※1:副腎皮質ホルモン剤に不耐性の場合には、IVIG又は血漿交換療法が適応となる場合がある²⁾。

※2:本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン $10\text{mg}/\text{日}$ 以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、又は再投与後にGrade3の皮膚障害が再発した場合には、本剤の投与を永久に中止する。

1)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編:がん免疫療法ガイドライン第3版,金原出版,2023

2)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)」,平成18年11月(平成29年6月改定)

重症筋無力症

免疫性血小板減少性紫斑病

脳炎

膵炎

重度の皮膚障害

神経障害

Infusion reaction

化学療法併用時の発熱性好中球減少症

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

- 手足のしびれ感、疼痛、四肢の筋力低下、運動障害等の初期症状又は神経学的所見の変化を注意深く観察してください。
- 末梢神経障害、ギラン・バレー症候群等が疑われた場合には、速やかに神経内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における神経障害関連事象は、下表のとおり報告されています。

		PACIFIC試験							
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)				
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
	4 (5.6)	0	0	3 (7.5)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)				
全Grade* ²		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
37 (7.8)	0	0	14 (6.0)	0	0				
		POSEIDON試験							
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)				
		全Grade* ³	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
	5 (25.0)	0	0	4 (14.8)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)				
全Grade* ²		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
17 (5.2)	0	0	24 (7.2)	1 (0.3)	0				
		CASPIAN試験*							
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)				
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
	1 (5.6)	0	0	4 (25.0)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)				
全Grade* ⁴		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
11 (4.2)	0	0	17 (6.4)	0	0				
		HIMALAYA試験							
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)		ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4
	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)			イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)		
全Grade* ⁵		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade* ⁵	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
6 (1.5)	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	0	4 (1.1)	0	0	

例数 (%)

※：CASPIAN試験は、MedDRA version23.1に従う。

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1：末梢性感覚ニューロパチー *2：末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー *3：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー *4：多発ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー *5：イミフィンジ+イジユド群：末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、イミフィンジ群：末梢性ニューロパチー

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

TOPAZ-1試験							
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)		
		全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1(2.7)	0	0	1(2.4)	0	0	
全体集団		イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)		
		全Grade* ⁶	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	23(6.8)	1(0.3)	0	19(5.6)	1(0.3)	0	
例数 (%)							

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1:末梢性感覚ニューロパチー *6:末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー

注)本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

国内外の臨床試験において、イミフィンジとの因果関係が否定できない重篤な神経障害関連事象が4例、イジユドとの因果関係が否定できない重篤な神経障害関連事象が3例報告されています(2022年7月26日時点)。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(疾患進行、感染症、栄養障害等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

➤ 神経障害の臨床症状及び検査所見¹⁻⁴⁾

	末梢神経障害(ニューロパチー) ¹⁾	ギラン・バレー症候群 ²⁻⁴⁾
臨床症状	手足のしびれ感、疼痛、四肢末梢の運動麻痺、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧等	手足のしびれ感、四肢の筋力低下・麻痺、顔面神経麻痺、複視、嚥下障害、呼吸筋麻痺による呼吸障害、自律神経障害等
臨床検査所見	<ul style="list-style-type: none"> 髄液検査:軽度の蛋白増加、細胞数増加 末梢神経伝導検査: [脱髄型] 感覚神経、運動神経の伝導速度低下 [軸索型] 活動電位の低下 	<ul style="list-style-type: none"> 髄液検査:蛋白細胞解離(蛋白は高値、細胞数は正常) 末梢神経伝導検査:伝導ブロック、時間的分散(temporal dispersion)、神経伝導速度の遅延、複合筋活動電位の低下等

1)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル「末梢神経障害」,平成21年5月

2)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎)」,平成21年5月

3)一般社団法人日本神経学会ホームページ「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2013」(2023年11月時点)

(<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs.html>)

4)一般社団法人日本神経学会ホームページ「ギラン・バレー症候群」(2023年11月時点)(https://www.neurology-jp.org/public/disease/neuropathy_i_detail.html)

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
神経障害*	・症状がない ・臨床所見または検査所見のみ ・治療を要さない	・中等度の症状がある ・身の回り以外の日常生活動作*1の制限	・高度の症状がある ・身の回りの日常生活動作*2の制限 ・補助具を要する	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	投与継続	Grade1以下になるまで本剤を休薬	本剤の投与を永久に中止	
対処法	—	プレドニゾン1~2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する*3,4		
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade2に悪化した場合、本剤を休薬	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、本剤の投与を永久に中止	—	
症状が改善した場合	—	Grade1以下に回復した後、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する		
本剤の休薬後、再投与可能な条件	—	・ Grade1以下に改善している さらに ・ 副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減している*5	—	

*：各Gradeは「末梢性運動ニューロパチー」について定義する。

※1：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

※3：ギラン・バレー症候群の一次治療としてのステロイド投与は必ずしも有効とされているわけではない点を念頭におくことが重要である。

※4：ギラン・バレー症候群の治療を要する場合には、必要に応じて、IVIgを開始し、IVIgへの反応が見られない場合、その後、血漿交換療法を行うこと。

※5：本剤の最終投与後12週間以内に、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾン10mg/日以下の投与又は相当量まで漸減できない場合、本剤の投与を永久に中止する。

Infusion reaction

- Infusion reactionの徴候及び症状(悪寒、発疹、潮紅、息切れ、浮動性めまい、発熱等)や、アナフィラキシーの徴候及び症状(全身性蕁麻疹、血管浮腫、喘鳴、低血圧、頻脈等)についてモニタリングを行ってください。
- Infusion reactionの機序は完全には明確になっていませんが、注入液の特性、注入技術、環境要因及び患者の状態によって引き起こされる可能性があります。また、イミフィンジ、イジユドは生体にとって外来タンパク質であり、アレルギー反応を起こすことがあります。
- 症状に応じて、イミフィンジ、イジユドの投与の中断や点滴注入速度を下げてください。症状が**重篤な場合は投与を中止**してください。
- イミフィンジ、イジユドの初回投与時だけでなく、2回目以降の投与においてもInfusion reactionがあらわれた症例が報告されていますので、イミフィンジ、イジユド投与時には、毎回患者の状態を十分に観察してください。

● 発現状況^{注)}

各試験の安全性解析対象における**Infusion reaction関連事象**は、下表のとおり報告されています。

		PACIFIC試験					
		イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
非小細胞肺癌	日本人集団	全Grade* ¹	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(2.8)	0	0	1(2.5)	0	0
	全体集団	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=475)			プラセボ2週間間隔投与 (N=234)		
11(2.3)	0	0	1(0.4)	0	0		
		POSEIDON試験					
		イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)		
非小細胞肺癌	日本人集団	全Grade* ²	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(20.0)	1(5.0)	0	2(7.4)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジユド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
15(4.5)	2(0.6)	0	8(2.4)	0	0		
		CASPIAN試験					
		イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)		
小細胞肺癌	日本人集団	全Grade* ⁴	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(5.6)	0	0	1(6.3)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)		
7(2.6)	2(0.8)	0	5(1.9)	0	0		

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*1: Infusion reaction関連事象には、注入に伴う反応及び蕁麻疹(投与1日以内に発現した蕁麻疹、薬物過敏症等)が含まれる *2: 注入に伴う反応、薬疹 *3: 注入に伴う反応、薬疹、薬物過敏症、蕁麻疹 *4: 薬疹 *5: 注入に伴う反応、薬物過敏症、薬疹、蕁麻疹

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

重症筋無力症

免疫性血小板減少性
紫斑病

脳炎

肺炎

重度の皮膚障害

神経障害

Infusion reaction

化学療法併用時の
発熱性好中球減少症

➤ 2. 注意を要する副作用とその対策

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

		HIMALAYA試験								
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=34)			イミフィンジ群 (N=45)			ソラフェニブ群 (N=29)		
		全Grade*6	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade*6	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		2 (5.9)	0	0	3 (6.7)	0	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)	イミフィンジ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)					
		全Grade*7	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade*7	Grade3 及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3 及び4	転帰死亡
		15 (3.9)	1 (0.3)	0	9 (2.3)	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0	0
		TOPAZ-1試験								
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=41)					
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1 (2.7)	1 (2.7)	0	3 (7.3)	1 (2.4)	0			
全体集団	イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=338)	プラセボ+ゲムシタピン+シスプラチン群 (N=342)								
		全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		14 (4.1)	2 (0.6)	0	8 (2.3)	1 (0.3)	0			

例数 (%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。

*6: イミフィンジ+イジユド群: 薬疹、蕁麻疹、イミフィンジ群: 蕁麻疹、注入に伴う反応 *7: イミフィンジ+イジユド群: 蕁麻疹、注入に伴う反応、過敏症、薬疹、血清病様反応、注入部位蕁麻疹、イミフィンジ群: 蕁麻疹、薬物過敏症、注入に伴う反応 *8: 薬物過敏症 *9: 注入に伴う反応、蕁麻疹、薬物過敏症

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

PACIFIC試験では、イミフィンジの2回目以降(2、3、4、5及び6回目)の投与において重篤なInfusion reactionを発現(いずれも投与1日以内に回復)した症例(同一症例)が認められています。

● 対処法

臨床試験実施時に用いた対処法をもとに設定した下表を参考にしてください。

表中の本剤は、イミフィンジ、イジユドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
注入に伴う反応*	<ul style="list-style-type: none"> 軽度で一過性の反応 点滴の中断を要さない 治療を要さない 	<ul style="list-style-type: none"> 治療または点滴の中断が必要。ただし、症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する ≤24時間の予防的投薬を要する 	<ul style="list-style-type: none"> 遷延(例: 症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない) 一度改善しても再発する 続発症により入院を要する 	<ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす 緊急処置を要する
本剤の処置	投与中断、又は点滴の注入速度を50%減速する		本剤の投与を永久に中止	
対処法*1	<ul style="list-style-type: none"> 症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイド全身投与による症状軽減を図る 次回以降の投与では、予防的に解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の前投薬を検討する Grade2の場合は、次回の投与を初回投与の50%の速度で点滴を行う 		<ul style="list-style-type: none"> 症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の投与、ステロイド全身投与を直ちに行う 呼吸器・循環器症状がある場合には、酸素吸入、アドレナリン、ステロイド全身投与、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う 	
フォローアップ				
症状の悪化又は症状が改善しない場合	Grade3以上に悪化した場合、本剤の投与を永久に中止		—	

*: 各Gradeは「注入に伴う反応」について定義する。

*1: 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編: がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, 2023

化学療法併用時の発熱性好中球減少症

- 化学療法併用時には、発熱性好中球減少症があらわれることがあります。
- 投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。

● 発現状況^{注)}

POSEIDON試験、CASPIAN試験、TOPAZ-1試験の安全性解析対象における発熱性好中球減少症は、下表のとおり報告されています。

POSEIDON試験							
非小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+イジド+白金製剤併用化学療法群 (N=20)			白金製剤併用化学療法群 (N=27)		
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3 (15.0)	3 (15.0)	0	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (7.4)
	全体集団	イミフィンジ+イジド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)			白金製剤併用化学療法群 (N=333)		
全Grade*		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	10 (3.0)	7 (2.1)	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	
CASPIAN試験							
小細胞肺癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)			白金製剤+エトポシド群 (N=16)		
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		6 (33.3)	6 (33.3)	0	3 (18.8)	3 (18.8)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)			白金製剤+エトポシド群 (N=266)		
全Grade*		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	17 (6.4)	14 (5.3)	0	17 (6.4)	17 (6.4)	0	
TOPAZ-1試験							
胆道癌	日本人集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=37)			プラセボ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=41)		
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1 (2.7)	1 (2.7)	0	2 (4.9)	2 (4.9)	0
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=338)			プラセボ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=342)		
全Grade*		Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	4 (1.2)	4 (1.2)	0	6 (1.8)	6 (1.8)	0	

例数 (%)

下記のとおり報告されています。

*：発熱性好中球減少症

注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

● 発熱性好中球減少症の定義

①好中球数が500/ μ L未満、あるいは1,000/ μ L未満で48時間以内に500/ μ L未満に減少すると予測される状態で、かつ②腋窩温37.5℃以上(口腔内温38℃以上)の発熱を生じた場合を、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)と定義する¹⁾。

● 対処法

臨床試験において対処法は設定しておりませんでした。発熱性好中球減少症の対処法については、「発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」¹⁾を参考にしてください。

1) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会編：発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン 改訂第2版、南江堂、2017

3. 参考資料

3.1 PACIFIC試験

3.1.1 プラセボ群と比較して発現率の高かった有害事象(全体集団)

PACIFIC試験において、プラセボ群と比較してイミフィンジ群での発現率が5%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

▶ (全体集団)CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	Grade	イミフィンジ群(N=475)		プラセボ群(N=234)	
		全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
内分泌障害					
甲状腺機能低下症		55(11.6)	1(0.2)	4(1.7)	0
甲状腺機能亢進症		35(7.4)	0	4(1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱		70(14.7)	1(0.2)	21(9.0)	0
感染症および寄生虫症					
肺炎		62(13.1)	22(4.6)	18(7.7)	12(5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽		168(35.4)	2(0.4)	59(25.2)	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症		58(12.2)	0	11(4.7)	0

例数(%)

3.1.2 全体集団又は日本人集団のイミフィンジ群で発現率が高かった副作用

PACIFIC試験のイミフィンジ群において、全体集団又は日本人集団のいずれかで5%以上の発現率を示した副作用は、以下の表に示すとおりでした。

なお、全体集団と比較して日本人集団で5%以上高い発現率を示した副作用は、放射線性肺臓炎のみでした。

▶ (全体集団又は日本人集団) 5%以上で発現した副作用：安全性解析対象集団

副作用	イミフィンジ群 (N=475)	日本人集団 (N=72)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	7 (9.7)
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	6 (8.3)
胃腸障害		
下痢	46 (9.7)	7 (9.7)
悪心	26 (5.5)	2 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	28 (5.9)	0
疲労	62 (13.1)	5 (6.9)
倦怠感	5 (1.1)	4 (5.6)
感染症および寄生虫症		
带状疱疹	5 (1.1)	4 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症		
放射線性肺臓炎	20 (4.2)	7 (9.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	27 (5.7)	7 (9.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	21 (4.4)	4 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	25 (5.3)	0
呼吸困難	28 (5.9)	3 (4.2)
肺臓炎	43 (9.1)	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	33 (6.9)	7 (9.7)
発疹	37 (7.8)	6 (8.3)

例数 (%)

➤ 3. 参考資料

3.1.3 PACIFIC試験における検査スケジュール

➤ 最大12ヵ月間、イミフィンジ10mg/kgを2週間間隔投与*

観察項目	治療開始前	1サイクル=2週間					
		0	2	4	6	8	8週目以降
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
身体所見	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
バイタルサイン (体温、呼吸数、血圧、脈拍、 酸素飽和度)	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
体重	○	○		○		○	4週毎 (12、16、20、24等)
12誘導心電図*1	○	○					16週
血液生化学的検査*2、1)	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
血液学的検査*2、2)	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
血液凝固検査 ³⁾	○						治療開始後は臨床に必要な場合
尿検査 ⁴⁾	○	○		○		○	4週毎 (12、16、20、24等)
甲状腺機能検査 (TSH、T3、T4)	○	○	○	○	○	○	4週毎 (12、16、20、24等)
Performance Status	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
腫瘍評価 (CT又はMRI)	○					○	8週毎 (16、24、32、40及び48)
妊娠検査 (尿中hCG又は血 清中βhCG)	○	○	○	○	○	○	2週毎 (10、12、14、16等)
B型及びC型肝炎、HIV	○						

※：2023年11月に、本剤投与時の用法及び用量は体重換算用量 (10mg/kg) から固定用量 (1500mg) に、また投与間隔は2週間間隔から4週間間隔に変更されている

※1：治療期間中、各診療訪問時に1回測定する。1日目及び16週目はイミフィンジ投与開始1時間以内、イミフィンジ投与後30分以内及び3時間以内に測定する。

※2：投与開始前に尿素、電解質、全血球数及び肝機能検査結果が得られていること。

1) 血液生化学的検査：アルブミン、グルコース、ALP、乳酸脱水素酵素、ALT、AST、総ビリルビン、Mg (治療開始後は4週間毎)、K、Na、Ca、Cl、総タンパク、クレアチニン (クレアチニンクリアランス) (治療開始後は4週間毎)、尿素又は血中尿素窒素、γ-GTP (治療開始後は臨床に必要な場合)、尿酸 (治療開始後は4週間毎)

2) 血液学的検査：平均赤血球ヘモグロビン濃度、好塩基球、平均赤血球容積、好酸球、単球、ヘマトクリット、好中球、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、リンパ球、白血球数、平均赤血球ヘモグロビン量

3) 血液凝固検査：プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、国際標準化比 (INR)

4) 尿検査：ビリルビン、pH、潜血、タンパク、グルコース、比重、ケトン体、色及び外観

3.1.4 PACIFIC試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

PACIFIC試験における主な選択基準	
診断	組織学的又は細胞学的にNSCLCと診断されており、切除不能な局所進行性の病変(ステージIII)を有する患者(International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology [IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology] 第7版に従う)
年齢	18歳以上
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
化学放射線療法	<p>白金製剤併用で少なくとも2サイクルの化学療法と放射線療法の同時併用を受け、治験薬の初回投与前1~42日以内にその治療を終えていなければならない。</p> <p>先行治療で発現した毒性が回復途上にある患者は、治験薬の初回投与を化学放射線療法終了から最長42日後まで延長してもよい。</p> <p>実施医療機関は、42日間のスクリーニング期間の最初の14日間以内にスクリーニングを完了することが強く推奨される。</p> <p>白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行(PD)が認められていない。</p>
化学療法	<p>白金製剤を用いた化学療法レジメンには、以下のうちのいずれかを含めること：エトポシド、ビンブラスチン、ビンORELルビン、タキサン系抗がん剤(パクリタキセル又はドセタキセル)又はベムトレキセド</p> <p>化学療法の最終サイクルは、放射線の最終照射前又は最終照射と同時に終えなければならない。放射線療法後の地固め療法は認められないが、同時化学放射線療法の前であれば、化学療法を実施してもよい。</p>
放射線療法	<p>被験者は、化学放射線療法の一環として、無作為割付けまでに総照射線量60Gy±10%(54~66Gy)を受けていなければならない。</p> <p>実施医療機関は、各臓器への平均照射線量を遵守することが推奨される。</p> <p>平均肺線量が20Gy未満及び/又はV₂₀が35%未満 平均食道線量が34Gy未満 心臓V₄₅が35%未満又はV₃₀が30%未満</p>
検査所見	<p>絶対好中球数>1.5×10⁹/L</p> <p>血小板数>100×10⁹/L</p> <p>ヘモグロビン≧9.0g/dL</p> <p>血清クレアチンクリアランス>40mL/分**</p> <p>血清ビリルビン≦1.5×基準値上限(ULN)(ジルベール症候群の患者はかかりつけの医師と相談の上で参加を認める)</p> <p>肝転移がない場合：AST及びALT≦2.5×ULN</p>
妊娠検査	閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者

* : WHO Performance Status

** : Cockcroft-Gault式 [Cockcroft and Gault 1976] 又はクレアチンクリアランス測定用24時間蓄尿サンプルによる:

$$\text{男性: クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチン (mg/dL)}}$$

$$\text{女性: クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチン (mg/dL)}} \times 0.85$$

➤ 3. 参考資料

● 除外基準

PACIFIC試験における主な除外基準		
診断	組織診で小細胞癌と非小細胞癌の混合型肺癌である患者	
癌治療	局所進行性NSCLCに対し逐次化学放射線療法を受けている患者	
	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法を受けている間に進行が認められた局所進行性NSCLC患者	
	本試験の試験薬の初回投与前4週間以内に何らかの免疫療法又は他の試験薬の投与を受けた患者。本試験の試験薬の初回投与前6週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者	
	過去に何らかの抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体の曝露を受けた患者	
手術歴・治療歴	癌治療のために何らかの化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者	
	本試験への参加の前4週間以内に試験薬投与の妨げとなる大手術を受けた患者	
	同種臓器移植歴がある患者	
	現在又は試験薬の初回投与前28日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者	
副作用歴	試験参加の前30日以内又は試験薬投与の30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者	
	デュルバルマブ又は賦形剤に対する過敏症の既往がある患者	
	先行の化学放射線療法によるGrade3以上の毒性から回復していない患者	
	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	
既往歴・合併症等	過去の免疫療法薬の投与中にGrade3以上の何らかの免疫に関連した有害事象をきたしたことがあるか、Grade1以下に回復していない患者	
	現在又は過去2年間に自己免疫疾患が確認された患者	
	現在又は過去に炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）が確認された患者	
	原発性免疫不全症の既往がある患者	
	Bazett補正を使用して3回の心電図（ECG）から算出した心拍数補正QT間隔（QTc）の平均値が470ms以上である患者	
	コントロール不良な併発疾患を有する患者	進行中又は活動性の感染
		症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈
		活動性消化性潰瘍疾患又は胃炎
		B型肝炎やC型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）のエビデンスを有することが既知である患者を含む活動性出血性素因
	試験の要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患/社会的状況	
過去に結核と臨床診断された既往を有する患者		
別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者		
妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性又は妊娠可能な女性で有効な避妊法を使用していない患者		

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

3.2 POSEIDON試験

3.2.1 白金製剤併用化学療法群と比較して、イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群で発現率の高かった有害事象(全体集団)

POSEIDON試験の全体集団において、白金製剤併用化学療法群と比較してイミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群で発現率が5%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

▶ (全体集団) CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	Grade	イミフィンジ+イジウド+白金製剤併用化学療法群 (N=330)		白金製剤併用化学療法群 (N=333)	
		全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症		99 (30.0)	56 (17.0)	78 (23.4)	41 (12.3)
内分泌障害					
甲状腺機能低下症		39 (11.8)	0	4 (1.2)	0
甲状腺機能亢進症		19 (5.8)	0	2 (0.6)	0
胃腸障害					
下痢		71 (21.5)	5 (1.5)	51 (15.3)	5 (1.5)
皮膚および皮下組織障害					
発疹		64 (19.4)	4 (1.2)	22 (6.6)	0
そう痒症		36 (10.9)	0	15 (4.5)	0
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛		41 (12.4)	1 (0.3)	21 (6.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱		53 (16.1)	0	23 (6.9)	0

例数 (%)

➤ 3. 参考資料

3.2.2 イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群で全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象

POSEIDON試験のイミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群において、全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (イミフィンジ+イジルド+白金製剤併用化学療法群) 安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=20)	全体集団 (N=330)	有害事象	日本人集団 (N=20)	全体集団 (N=330)
感染症および寄生虫症			胃腸障害		
気管支炎	2(10.0)	11(3.3)	便秘	9(45.0)	63(19.1)
毛包炎	2(10.0)	3(0.9)	下痢	7(35.0)	71(21.5)
インフルエンザ	3(15.0)	11(3.3)	悪心	11(55.0)	137(41.5)
上咽頭炎	2(10.0)	14(4.2)	口内炎	3(15.0)	17(5.2)
口腔ヘルペス	2(10.0)	4(1.2)	皮膚および皮下組織障害		
咽頭炎	2(10.0)	4(1.2)	脱毛症	6(30.0)	33(10.0)
血液およびリンパ系障害			ざ瘡様皮膚炎	2(10.0)	6(1.8)
発熱性好中球減少症	3(15.0)	10(3.0)	薬疹	2(10.0)	2(0.6)
副腎機能不全	2(10.0)	7(2.1)	皮膚乾燥	3(15.0)	14(4.2)
下垂体機能低下症	3(15.0)	4(1.2)	湿疹	2(10.0)	7(2.1)
代謝および栄養障害			皮脂欠乏性湿疹	2(10.0)	2(0.6)
食欲減退	9(45.0)	93(28.2)	発疹	6(30.0)	64(19.4)
高カリウム血症	2(10.0)	7(2.1)	中毒性皮疹	2(10.0)	2(0.6)
低アルブミン血症	2(10.0)	12(3.6)	筋骨格系および結合組織障害		
精神障害			背部痛	3(15.0)	25(7.6)
不眠症	3(15.0)	26(7.9)	筋力低下	2(10.0)	7(2.1)
神経系障害			一般・全身障害および投与部位の状態		
味覚不全	3(15.0)	10(3.0)	倦怠感	5(25.0)	9(2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	3(15.0)	6(1.8)	末梢性浮腫	4(20.0)	27(8.2)
失神寸前の状態	2(10.0)	2(0.6)	発熱	7(35.0)	53(16.1)
血管障害			臨床検査		
塞栓症	2(10.0)	2(0.6)	好中球数減少	6(30.0)	39(11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			血小板数減少	3(15.0)	24(7.3)
鼻出血	2(10.0)	8(2.4)	白血球数減少	5(25.0)	24(7.3)
しゃっくり	4(20.0)	12(3.6)	傷害、中毒および処置合併症		
肺臓炎	2(10.0)	13(3.9)	注入に伴う反応	3(15.0)	12(3.6)

例数(%)

3.2.3 POSEIDON試験における検査スケジュール

イミフィンジ1500mgを3週間毎4回投与、その後4週間毎投与
イジユド75mgを3週間毎4回投与、その後7週間の間隔を空けて1回投与

観察項目	治療開始前	化学療法実施中 1サイクル=3週間								化学療法終了後 1サイクル=4週間		
		0	1	3	4	6	7	9	10	12	16	20週以降 (4週毎)
イミフィンジ投与		○		○		○		○		○	○	○
イジユド投与		○		○		○		○			○	
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン (体温、呼吸数、血圧、脈拍)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図 ¹⁾	○	臨床に必要な場合										
血液生化学的検査 ^{*1, 2)}	○ ^{*2}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{*1, 3)}	○ ^{*2}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査 ^{*1, 4)}	○ ^{*2}	臨床に必要な場合										
TSH、遊離T3 ⁵⁾ 、遊離T4 ⁵⁾	○ ^{*2}	○		○		○		○		○	○	○
尿検査 ⁶⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B型肝炎、C型肝炎、HIV	○											
妊娠検査(尿検査又は血清検査)	○	○		○		○		○		○	○	○
腫瘍評価 (CT又はMRI) (RECIST 第1.1版)	○					○				○		○

※1：投与開始前に尿素、電解質、全血球数及び肝機能検査結果が得られていること。

※2：スクリーニング時の臨床検査はDay1前3日以内に実施しなければならない。

1) 臨床的に重大な心血管系の異常が認められた場合は、心電図で確認すること。

2) 血液生化学的検査：アルブミン、アルカリホスファターゼ (ALP)、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、カルシウム、クロライド、クレアチニン、クレアチンクリアランス、γグルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総タンパク、尿素又は血中尿素窒素

3) 血液学的検査：絶対リンパ球数、絶対好中球数、好酸球数、ヘモグロビン、血小板数、総白血球数

4) 血液凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、国際標準化比 (INR)

5) 遊離T3及び遊離T4の測定は、TSH値が異常であった場合又は内分泌系に関連した有害事象が臨床的に疑われる場合のみ実施する。

6) 尿検査：ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、色及び外観、タンパク、グルコース、比重

➤ 3. 参考資料

3.2.4 POSEIDON試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

POSEIDON試験における主な選択基準	
診断	組織学的又は細胞学的にNSCLCでステージIVと診断、文書に記録され、根治を目的とした外科的切除又は放射線治療の適応とならない病変を有する患者
	活性型EGFR変異およびALK融合遺伝子のいずれも認めない腫瘍を有する患者
	無作為割付け前に、IHC検査法 (SP263) によって腫瘍PD-L1発現状態が確認されている患者
	CT又はMRIにより正確に測定可能である、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
年齢	18歳以上 (日本では20歳以上)
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
過去の治療歴	過去に、治療用抗腫瘍ワクチンを除く、抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1及び抗PD-L2抗体等 (ただしこれらに限定されない) の免疫介入療法を受けていない患者
	転移性NSCLCに対する化学療法又はその他の全身療法の既往のない患者
検査所見	ヘモグロビン \geq 9.0g/dL
	絶対好中球数 \geq 1.5 \times 10 ⁹ /L
	血小板数 \geq 100 \times 10 ⁹ /L
	血清ビリルビン \leq 1.5 \times 基準値上限 (ULN) (ジルベール症候群の患者はかかりつけの医師と相談の上で参加を認める)
	肝転移がない場合: ALT及びAST \leq 2.5 \times ULN
	肝転移がある場合: ALT及びAST \leq 5 \times ULN
妊娠検査	クレアチンクリアランス算出値 (実際の体重を用いたCockcroft-Gault式**による又は24時間蓄尿による)
	シスプラチン投与なしの場合 \geq 40mL/分 シスプラチン投与ありの場合 \geq 50mL/分
妊娠検査	閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者

* : WHO/ECOG Performance Status

$$** : \text{男性 : クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチン (mg/dL)}}$$

$$** : \text{女性 : クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチン (mg/dL)}} \times 0.85$$

● 除外基準

POSEIDON試験における主な除外基準

診断	組織学的にSCLCとNSCLCの混合型肺癌又は肉腫様癌 (sarcomatoid variant) と診断された患者
癌治療	本治療で以前に治療薬を割り付けられた患者
	観察 (非介入的) 臨床試験、又は介入的試験の追跡調査期間中である場合を除き、本治療と同時に他の臨床試験に組入れられている患者
	過去12ヵ月以内に他の治療薬の臨床試験に参加した患者
	癌治療のための化学療法、治療薬投与、生物学的治療又はホルモン療法の併用を受けている患者
	放射線療法を受けている患者
白金製剤を含む二剤併用化学療法が医学的に禁忌である患者	
手術歴・治療歴	治療薬初回投与前28日以内に、大手術 (治療責任医師等の定義に従う) を施行された患者
	同種臓器移植歴がある患者
	現在、又はデュルバルマブ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
	治療薬の初回投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。注: 組入れ後の患者は、治療中及び治療薬の最終投与30日後まで、生ワクチンの接種不可
	投与群に関わらず、過去にデュルバルマブ及び/又はトレメリムマブの臨床試験において無作為割付けされた、又は治療を受けた患者
既往歴・合併症等	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
	炎症性腸疾患 [例: 大腸炎又はクローン病]
	憩室炎 [憩室症を除く]
	全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群又はウェゲナー症候群 [多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等]
	継続中又は活動性の感染症
	ILD
	症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈
	下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患
	治療要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患/社会的状況
	別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者
	軟髄膜癌腫症の既往がある患者
	脳転移又は脊髄圧迫を有する患者
	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	
妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性又は女性で、スクリーニングからデュルバルマブ単剤療法の最終投与90日後まで、あるいはデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の最終投与180日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者	
いずれかの治療薬又は治療薬に含まれるいずれかの添加剤に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者	
治療の手順、制限及び要件を遵守することができず、治療への参加が適切でないと治療責任医師等により判断された患者	

➤ 3. 参考資料

3.3 CASPIAN試験

3.3.1 白金製剤+エトポシド群と比較して、イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群で発現率の高かった有害事象(全体集団)

CASPIAN試験の全体集団において、白金製剤+エトポシド群と比較してイミフィンジ+白金製剤+エトポシド群で発現率が5%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (全体集団)CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	Grade	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=265)		白金製剤+エトポシド群 (N=266)	
		全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
内分泌障害					
甲状腺機能低下症		25 (9.4)	0	4 (1.5)	0
甲状腺機能亢進症		26 (9.8)	0	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害					
低ナトリウム血症		26 (9.8)	10 (3.8)	12 (4.5)	7 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽		33 (12.5)	2 (0.8)	18 (6.8)	0

例数 (%)

3.3.2 白金製剤+エトポシド群と比較して、イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群で発現率の高かった有害事象(日本人集団)

CASPIAN試験の日本人集団において、白金製剤+エトポシド群と比較してイミフィンジ+白金製剤+エトポシド群で発現率が10%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (日本人集団)安全性解析対象集団

有害事象	イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群 (N=18)	白金製剤+エトポシド群 (N=16)
感染症および寄生虫症		
細菌感染	2 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	6 (33.3)	3 (18.8)
内分泌障害		
甲状腺機能亢進症	2 (11.1)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	6 (33.3)	3 (18.8)
高血糖	2 (11.1)	0
胃腸障害		
便秘	13 (72.2)	7 (43.8)
上腹部痛	2 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	2 (11.1)	0
末梢性浮腫	2 (11.1)	0
傷害、中毒および処置合併症		
脊椎圧迫骨折	2 (11.1)	0

例数 (%)

3.3.3 イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群で全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象

CASPIAN試験のイミフィンジ+白金製剤+エトポシド群において、全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

▶ (イミフィンジ+白金製剤+エトポシド群) 安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=18)	全体集団 (N=265)
感染症および寄生虫症		
細菌感染	2(11.1)	3(1.1)
結膜炎	2(11.1)	3(1.1)
上咽頭炎	2(11.1)	10(3.8)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	6(33.3)	17(6.4)
代謝および栄養障害		
食欲減退	6(33.3)	48(18.1)
高血糖	2(11.1)	11(4.2)
精神障害		
不眠症	4(22.2)	23(8.7)
神経系障害		
味覚異常	2(11.1)	14(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	5(27.8)	10(3.8)
胃腸障害		
上腹部痛	2(11.1)	14(5.3)
便秘	13(72.2)	44(16.6)
悪心	8(44.4)	89(33.6)
口内炎	2(11.1)	8(3.0)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚乾燥	3(16.7)	11(4.2)
発疹	2(11.1)	14(5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	4(22.2)	7(2.6)
末梢性浮腫	2(11.1)	16(6.0)
発熱	4(22.2)	22(8.3)
臨床検査		
好中球数減少	5(27.8)	26(9.8)
血小板数減少	2(11.1)	16(6.0)
白血球数減少	2(11.1)	14(5.3)
傷害、中毒および処置合併症		
脊椎圧迫骨折	2(11.1)	2(0.8)

例数(%)

➤ 3. 参考資料

3.3.4 CASPIAN試験における検査スケジュール

➤ イミフィンジ1500mgを3週間毎4回投与、その後4週間毎投与

観察項目	治療開始前	化学療法実施中 1サイクル=3週間								化学療法終了後 1サイクル=4週間		
		0	1	3	4	6	7	9	10	12	16	20週以降 (4週毎)
イミフィンジ投与		○		○		○		○		○	○	○
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン (体温、呼吸数、血圧、脈拍、 酸素飽和度)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○	臨床上必要な場合										
血液生化学的検査 ^{※、1)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{※、2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査 ³⁾	○	臨床上必要な場合										
尿検査 ⁴⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TSH、遊離T3 ⁵⁾ 、遊離T4 ⁵⁾	○	○		○		○		○		○	○	○
B型肝炎、C型肝炎、HIV	○											
腫瘍評価 (CT又はMRI)	○					○				○	以降8週毎	
妊娠検査 (尿検査又は血清検査)	○	○		○		○		○		○	○	○

※：投与開始前に尿素、電解質、全血球数及び肝機能検査結果が得られていること。

- 1) 血液生化学的検査：アルブミン、グルコース、ALP、乳酸脱水素酵素、ALT、AST、総ビリルビン、γ-GTP（治療開始後は臨床上必要な場合）、Mg（治療開始後は臨床上必要な場合）、K、重炭酸塩（可能な場合/治療開始後は臨床上必要な場合）、Na、Ca、Cl（治療開始後は臨床上必要な場合）、総タンパク、クレアチニン、クレアチニンクリアランス（治療開始後は臨床上必要な場合）、尿素又は血中尿素窒素、アミラーゼ、リパーゼ
- 2) 血液学的検査：絶対好中球数、絶対リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、総白血球数、絶対好酸球数
- 3) 血液凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、国際標準化比（INR）
- 4) 尿検査：ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、色及び外観、タンパク、グルコース、比重
- 5) 遊離T3及び遊離T4の測定は、TSH値が異常であった場合又は内分泌系に関連した有害事象が臨床的に疑われる場合のみ実施する。

3.3.5 CASPIAN試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

CASPIAN試験における主な選択基準	
診断	組織学的又は細胞学的に確認された進展型小細胞肺癌患者 (American Joint Committee on Cancer 第7版のステージIV [全てのT、全てのN、M1 a/b]、あるいは耐容可能な放射線治療計画で単一照射野内に収まりすぎらないほど広範囲にわたる複数の肺結節がある又は腫瘍/結節量が大きい場合、T3~4となっている患者) 脳転移がある場合、無症候性である、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ことが必須である。スクリーニング時に脳転移が疑われる患者では、組入れ前に脳のCT/MRIを実施すること。
併用化学療法	進展型小細胞肺癌の一次治療として白金製剤をベースとする化学療法レジメンを受けるのに適していると判断されなければならない。化学療法は、シスプラチン又はカルボプラチンのいずれかとエトポシドの併用療法としなければならない。
年齢	18歳以上(日本では20歳以上)
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
過去の治療歴	過去に、治療用抗癌ワクチンを除く、抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1及び抗PD-L2抗体等(ただしこれらに限定されない)の免疫介在療法を受けていない患者
検査所見	絶対好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (スクリーニング時は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用は許容されない)
	血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$
	ヘモグロビン $\geq 9.0g/dL$
	血清ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 基準値上限 (ULN)。(シルベール症候群の患者はかかりつけの医師と相談の上で参加を認める。)
	肝転移がない場合: ALT及びAST $\leq 2.5 \times$ ULN 肝転移がある場合: ALT及びAST $\leq 5 \times$ ULN
妊娠検査	クレアチンクリアランス測定値又はCockcroft-Gault式**により実際の体重を用いて算出したクレアチンクリアランス値
	シスプラチン投与の場合 $>60mL/min$ カルボプラチン投与の場合 $>45mL/min$
妊娠検査	閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者

*: WHO/ECOG Performance Status

$$** : \text{男性: クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

$$** : \text{女性: クレアチンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \times 0.85$$

➤ 3. 参考資料

● 除外基準

CASPIAN試験における主な除外基準		
癌治療	エトポシドと白金製剤(カルボプラチン又はシスプラチン)を用いる化学療法が医学的に禁忌である患者	
	全身療法を受ける前に胸部放射線療法による前治療歴がある患者又は地固め胸部放射線療法を計画している患者	
	同時に癌治療のための化学療法、治験薬投与、生物製剤投与又はホルモン療法を受ける患者	
手術歴・治療歴	治験薬初回投与前28日以内に、大手術(治験責任医師等の定義に従う)を施行された患者	
	同種臓器移植歴がある患者	
	現在又はデュルバルマブ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	
	治験薬の初回投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。注:組入れ後の患者は、治験中及び治験薬の最終投与前30日後まで、生ワクチンの接種不可	
既往歴・合併症等	自己免疫性の腫瘍随伴症候群(PNS)で全身療法(全身性ステロイド薬又は免疫抑制剤)を必要とする患者、又はPNSの悪化を示唆する臨床症候がある患者	
	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	炎症性腸疾患[例:大腸炎又はクローン病] 憩室炎[憩室症を除く] 全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群又はウェゲナー症候群[多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等]
	コントロール不良な併発疾患等がある患者	継続中又は活動性の感染症
		ILD
		症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈
		下痢を伴う重篤な慢性的胃腸障害
		治験の要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患/社会的状況
	別の原発性悪性腫瘍の病歴がある患者	
	軟髄膜癌腫症の既往がある患者	
	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	
	妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性又は女性で、有効な避妊法を使用していない患者	
	デュルバルマブ、トレメリムマブ、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン又はいずれかの添加剤に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者	

1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

3. 参考資料

4. Q & A

3.4 HIMALAYA試験

3.4.1 ソラフェニブ群と比較して、イミフィンジ+イジユド群又はイミフィンジ群で発現率の高かった有害事象(全体集団)

HIMALAYA試験の全体集団において、ソラフェニブ群と比較してイミフィンジ+イジユド群又はイミフィンジ群で発現率が5%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

▶ (全体集団) CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	Grade	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)	
		全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
肝機能障害							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		36 (9.3)	10 (2.6)	44 (11.3)	12 (3.1)	20 (5.3)	7 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		48 (12.4)	20 (5.2)	56 (14.4)	26 (6.7)	24 (6.4)	12 (3.2)
内分泌障害							
甲状腺機能亢進症		32 (8.2)	1 (0.3)	9 (2.3)	0	2 (0.5)	0
甲状腺機能低下症		47 (12.1)	0	19 (4.9)	0	16 (4.3)	0
精神障害							
不眠症		40 (10.3)	1 (0.3)	21 (5.4)	0	16 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛		28 (7.2)	4 (1.0)	34 (8.8)	4 (1.0)	13 (3.5)	0
皮膚および皮下組織障害							
そう痒症		89 (22.9)	0	56 (14.4)	0	24 (6.4)	1 (0.3)
発疹		87 (22.4)	6 (1.5)	40 (10.3)	1 (0.3)	52 (13.9)	4 (1.1)

例数 (%)

➤ 3. 参考資料

3.4.2 イミフィンジ+イジウド群及びイミフィンジ群で全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象

HIMALAYA試験のイミフィンジ+イジウド群及びイミフィンジ群において、全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (イミフィンジ+イジウド群) 安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=34)	全体集団 (N=388)
内分泌障害		
甲状腺機能亢進症	5 (14.7)	32 (8.2)
甲状腺機能低下症	7 (20.6)	47 (12.1)
精神障害		
不眠症	8 (23.5)	40 (10.3)
神経系障害		
脳梗塞	3 (8.8)	3 (0.8)
心臓障害		
心房細動	2 (5.9)	3 (0.8)
肝胆道系障害		
肝機能異常	4 (11.8)	4 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	3 (8.8)	5 (1.3)
そう痒症	10 (29.4)	89 (22.9)
紫斑	2 (5.9)	2 (0.5)
発疹	11 (32.4)	87 (22.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	2 (5.9)	3 (0.8)
発熱	8 (23.5)	51 (13.1)
臨床検査		
血小板数減少	3 (8.8)	10 (2.6)

例数 (%)

➤ (イミフィンジ群) 安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=45)	全体集団 (N=388)
胃腸障害		
下痢	9 (20.0)	58 (14.9)
口内炎	4 (8.9)	4 (1.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	4 (8.9)	6 (1.5)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	5 (11.1)	6 (1.5)
そう痒症	12 (26.7)	56 (14.4)
蕁麻疹	3 (6.7)	5 (1.3)

例数 (%)

3.4.3 HIMALAYA試験における検査スケジュール

▶ <イミフィンジ+イジウド群>イミフィンジ1500mgを4週間毎投与、イジウド300mgを1回投与
<イミフィンジ群>イミフィンジ1500mgを4週間毎投与

観察項目	治療開始前	1サイクル=4週間					PD確定時
		0	4	8	12	16以降PDまで	
イミフィンジ+イジウド群							
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	
イジウド投与		○					
イミフィンジ群							
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	
診察所見	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン (体温、呼吸数、血圧、脈拍)	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○	臨床上必要な場合					
Child-Pugh スコア評価	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学的検査 ¹⁾	○	○* ¹	○	○	○	○	○
血液学的検査 ²⁾	○	○* ¹	○	○	○	○	○
血液凝固検査* ^{2,3)}	○	○	○	○	○	○	○
AFP	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3 ⁴⁾ 、遊離T4 ⁴⁾)	○	○	○	○	○	○	○
B型肝炎の診断歴がある患者のみ ⁵⁾	○	○	○	○	○	○	○
C型肝炎の診断歴がある患者のみ ⁶⁾	○	○	○	○	○	○	○
B型肝炎又はC型肝炎の診断歴がない患者 ⁷⁾	○						
HIV	○						
尿検査 ⁸⁾	○	臨床上必要な場合					
妊娠検査 (尿検査又は血清検査)	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍評価 (CT又はMRI) (RECIST 第1.1版)	○	最初の48週間(無作為割付け日を起点とする)は8週間毎(±1週間)、その後は12週間毎(±1週間)に、RECIST 第1.1版に定義する放射線画像上の進行を認め、臨床的に可能な限り2度目の画像検査を実施してPDが確定されるまで実施。 投与延期に関わらず最初の48週間は8週間毎(±1週間)、その後は12週間毎(±1週間)のスケジュールに必ず従う。					

※1:スクリーニングの臨床検査実施日がDay 1(初回投与日)前3日以内であった場合、Day 1に再度検査を実施する必要はない。血清生化学的検査、血液学的検査、肝機能検査は、臨床上必要とあればより頻繁に実施してもよい。

※2:プロトロンビン時間(PT)又は国際標準比(INR)のいずれかをベースライン(スクリーニング)で評価する。

1)血清生化学的検査:アルブミン、アルカリホスファターゼ(ALP)、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、カルシウム、クロライド、クレアチンクリアランス、クレアチニン、γグルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総タンパク、尿素又は血中尿素窒素

2)血液学的検査:絶対好中球数、絶対リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

3)血液凝固検査:プロトロンビン時間(PT)又は国際標準比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

4)遊離T3及び遊離T4の測定は、TSH値が異常であった場合又は内分泌系に関連した有害事象が臨床的に疑われる場合のみ実施する。TSHは、Day 1(初回投与日)前14日以内に測定したのであれば、Day 1に再度測定する必要はない。

5)HBsAg定性値、HBeAg定性値、抗HBc抗体、抗HBs抗体、抗HBe抗体、HBV DNA定量値、抗HCV抗体、及び抗HDV抗体

6)HCV RNA、HCV遺伝子型、抗HCV抗体、HBsAg定性値、及び抗HBc抗体

7)HCV RNA、抗HCV抗体、HBsAg定性値、HBV DNA定量値、抗HBc抗体、及び抗HBs抗体

8)尿検査:ビリルビン、潜血、色及び外観、グルコース、ケトン体、pH、タンパク、比重

3.4.4 HIMALAYA試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

HIMALAYA試験における主な選択基準	
診断	腫瘍組織の病理組織学的所見でHCCが確認された患者
	切除不能HCCに対する局所療法の適応とならない患者
	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ステージB (局所療法の適応とならない) 又はステージCの患者
	Child-Pugh分類Aの患者
	ベースライン時にコンピュータ断層撮影(CT)又は磁気共鳴画像診断(MRI)により正確に測定され、RECIST 第1.1版ガイドラインに従って正確に繰り返し測定するのに適した長径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測定可能病変が1つ以上ある患者
年齢	18歳以上
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
過去の治療歴	HCCに対する全身療法による前治療歴がない患者
既往歴・合併症等	HBV感染している (B型肝炎表面抗原[HBsAg]陽性及び/又はB型肝炎コア抗体[抗HBcAb]陽性でHBV DNA検出[≥ 10 IU/mL]) 場合は、組入れ前に抗ウイルス療法(実施医療機関の標準手順に従う)により治療してウイルスが十分抑制されていること (HBV DNA ≤ 2000 IU/mL) が確認されている患者
	HCV感染している場合は、組入れ時点でHCV RNA又は抗HCV抗体の存在/検出によりHCVの確定診断がされている患者
検査所見	ヘモグロビン ≥ 9 g/dL
	絶対好中球数 $\geq 1000/\mu\text{L}$
	血小板数 $\geq 75000/\mu\text{L}$
	総ビリルビン $\leq 2.0 \times$ 基準値上限 (ULN)
	AST 及びALT $\leq 5 \times$ ULN
	アルブミン ≥ 2.8 g/dL
	国際標準比 (INR) ≤ 1.6
妊娠検査	Cockcroft-Gault式により実際の体重を用いて算出したクレアチニンクリアランス値又は24時間尿クレアチニンクリアランス値が ≥ 50 mL/minの患者
	閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者

* : ECOG Performance Status

● 除外基準

HIMALAYA試験における主な除外基準

診断	門脈本幹で腫瘍及び血栓 (Vp4) が確認された患者 線維層板型 (fibrolamellar) HCC、肉腫様HCC、又は胆管細胞癌とHCCの混合型であることが分かっている患者	
癌治療	過去に本治療で治療薬を割り付けられた患者 観察 (非介入的) 臨床試験、又は介入的試験の追跡調査期間中である場合を除き、本治療と同時に他の臨床試験に組入れられている患者 本治療の治療薬の初回投与前28日以内に他の治療薬の投与を受けた患者 癌治療のための化学療法、治療薬投与、生物製剤投与又はホルモン療法を併用する患者 治療薬の初回投与前28日以内に、骨髄の30%超に対する放射線療法、あるいは照射野が広範囲に及び放射線療法を受けた患者 治療薬の初回投与前に抗PD-1抗体薬、抗PD-L1抗体薬又は抗CTLA-4抗体薬の投与を受けたことがある患者	
手術歴・治療歴	治療薬の初回投与前28日以内に、大手術 (治療責任医師等の判断に従う) を施行された患者 同種臓器移植歴がある患者 現在又は治療薬の初回投与前14日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者 治療薬の初回投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。注: 組入れ後は、治療薬投与中及び治療薬の最終投与前30日後まで、生ワクチンの接種不可 割り付けられた投与群に関わらず、過去にデュルバルマブ及び/又はトレメリムマブ臨床試験で無作為化された、あるいは投与を受けた患者	
副作用歴	抗癌剤による前治療が原因の米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) Grade2以上の毒性が継続している患者 (脱毛症、尋常性白斑、及び選択基準で定義した臨床検査値は除く)	
既往歴・合併症等	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	炎症性腸疾患 [例: 大腸炎又はクローン病] 憩室炎 [憩室症を除く] 全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群又はウェゲナー症候群 [多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等]
	コントロール不良な併発疾患等がある患者	継続中又は活動性の感染症 ILD 症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈 下痢を伴う重篤な慢性的胃腸障害 治療要件の遵守を制限する、有害事象発現リスクを大幅に上昇させる、又は患者の文書による同意能力を妨げる精神疾患/社会的状況
		現時点で症候性又はコントロール不良な高血圧がある患者 (拡張期血圧90mmHg超又は収縮期血圧140 mmHg超と定義)
		嚥下困難やコントロール不良な下痢等、経口薬療法が禁忌となる状態にある患者
		治療薬又はその添加剤に対して既知のアレルギ―又は過敏症を有する患者
		過去12ヵ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 (肝性脳症のために使用するラクツロース、リファキシミン等) を必要とした患者
		治療薬の予定した初回投与前6ヵ月以内に、臨床的に重大な腹水、すなわち症状コントロールを維持するために非薬物療法 (穿刺術等) 又は薬物療法の増強を必要とする腹水があった患者
		過去12ヵ月間に消化管出血 (食道静脈瘤又は潰瘍出血等) の既往又は合併がある患者 (注: 12ヵ月以上にわたる消化管出血の既往がある患者又は治療責任医師等が食道静脈瘤のリスクが高いと判断する患者には、実施医療機関の標準手順に従って適切な内視鏡治療を実施すること)
		HBVとHCVに同時感染している患者、又はHBVとD型肝炎ウイルス (HDV) に同時感染している患者
		別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者 軟髄膜癌腫症の既往がある患者 脳転移又は脊髄圧迫の既往、もしくは併存のある患者 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 結核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 妊娠中又は授乳中の女性患者、又は生殖能を有する男性患者又は女性患者で、スクリーニングからデュルバルマブ単剤療法の最終投与前90日後まで、あるいはデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の最終投与前180日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者

➤ 3. 参考資料

3.4.5 HIMALAYA試験における出血関連事象について

HIMALAYA試験における出血関連の選択基準・除外基準は、以下のとおりでした。

<選択基準>

- ・局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類A (Child-Pughスコア5又は6点)の患者が組み入れられた。
- ・血小板数75,000/μL以上の患者

<除外基準>

過去12ヵ月間に消化管出血(食道静脈瘤、潰瘍出血等)の既往又は合併がある患者(12ヵ月以上にわたる消化管出血の既往がある患者又は治験責任医師等が食道静脈瘤のリスクが高いと判断する患者には、実施医療機関の標準手順に従って適切な内視鏡治療を実施する)

HIMALAYA試験の全体集団において、イミフィンジ+イジユド群、イミフィンジ群及びソラフェニブ群のいずれかで2例以上発現が認められた出血関連の有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (全体集団)CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	イミフィンジ+イジユド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)		
	Grade	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
出血		44 (11.3)	23 (5.9)	42 (10.8)	19 (4.9)	56 (15.0)	21 (5.6)
上部消化管出血		7 (1.8)	6 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.5)
胃腸出血		7 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.1)
国際標準比増加		7 (1.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	0
鼻出血		6 (1.5)	0	4 (1.0)	0	12 (3.2)	1 (0.3)
出血性胃腸潰瘍		3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0
吐血		2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄		2 (0.5)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
頭蓋内出血		2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
メレナ		2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	2 (0.5)
紫斑		2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
直腸出血		2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
腫瘍出血		2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
APTT延長		1 (0.3)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
胃静脈瘤出血		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
血尿		1 (0.3)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	6 (1.6)	1 (0.3)
食道静脈瘤出血		1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)
出血性静脈瘤		0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
喀血		0	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
歯肉出血		0	0	0	0	5 (1.3)	0
ヘモグロビン減少		0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)

例数 (%)

HIMALAYA試験において、イミフィンジ+イジユド群及びイミフィンジ群における重篤な出血等はソラフェニブ群と同程度に認められました。

イミフィンジ、イジユド又はイミフィンジ投与後に発現した多くの症例ではイミフィンジ、イジユド又はイミフィンジと出血との因果関係が否定されていること、原疾患の影響が考えられること等から、現時点でイミフィンジ、イジユド又はイミフィンジと出血との因果関係は明確ではありません。

ただし、HIMALAYA試験では、肝機能の状態、血小板数、消化管出血の既往、リスクの高い食道静脈瘤を有する患者等に関する選択基準・除外基準を設定しており、出血リスクの高い患者に対する安全性が十分には確認されていない点に留意する必要があります。

3.4.6 HIMALAYA試験における症例紹介<免疫性肝炎>

HIMALAYA試験で認められた、イミフィンジ、イジユドとの因果関係が否定できない免疫性肝炎(転帰死亡)日本人患者の症例経過をご紹介します。

症例

60歳代、男性

原疾患：切除不能な肝細胞癌

治療：イジユド300mg+イミフィンジ1500mg

合併症：前立腺肥大及びC型肝炎

治療歴：肝動脈化学塞栓療法

Day	経過
1	イジユド300mg+イミフィンジ1500mg投与(1回目、最終投与)。
13	Grade2の免疫性肝炎発現。
20	Grade3に悪化、メチルプレドニゾン125mg/日静脈投与開始(8日間)。
27	Grade1に軽快、翌日よりプレドニゾン120mg/日経口投与を開始し、徐々に10mg/日まで漸減。
91	Grade3となる。免疫介在性有害事象再燃を考え、プレドニゾン40mg/日に増量。HCV-RNA 6.7 log IU/mL程度。Grade1となる。
94	Grade2となる。プレドニゾン60mg/日に増量。
105	プレドニゾン継続するも症状の改善は認めず。ウルソデオキシコール酸の経口投与開始(129日目まで)。
119	肝機能及び腎機能共に増悪を認め、入院治療を検討。グリチルリチン酸の静脈内投与開始(134日目まで)。プレドニゾン40mg/日に減量。
120	Grade3となり入院。
121	ミコフェノール酸モフェチル経口投与開始(138日目まで)。
125	AST、ALT、総ビリルビン値は徐々に減少するも正常範囲よりも高値。腎機能改善。疾患進行と判断するが、本事象の症状は疾患進行によるものではないと考えられた。
130	ベサフィブラート及びウルソデオキシコール酸投与開始(138日目まで)。プレドニゾン40mg/日投与再開。
131	倦怠感持続するも食欲は回復。
132	CT検査実施。大量の腹水蓄積及び肝臓萎縮を認めた。明らかな胆管拡張は認めず。肝不全の治療継続を検討。プロトロンビン時間(PT)24.4sec、PT activity 36%、PT-INR 1.80。
133	メナテロン静脈内投与開始(138日目まで)。
134	PT 24.1sec、PT activity 29%、PT-INR 2.14、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)54.3sec。Grade4となる。PS3。
135	PT 22.0sec、PT activity 33%、PT-INR 1.95、APTT 53.2sec。血漿4単位投与。グリチルリチン酸の静脈内投与開始(138日目まで)。
136	PT 18.0sec、PT activity 44%、PT-INR 1.58、APTT 39.9sec。Child-Pugh分類 13点。
138	疼痛増悪、腹水過剰、下肢浮腫増悪。チアノーゼを全身に認め、SPO ₂ は測定不能。肝不全により死亡。

➤ 3. 参考資料

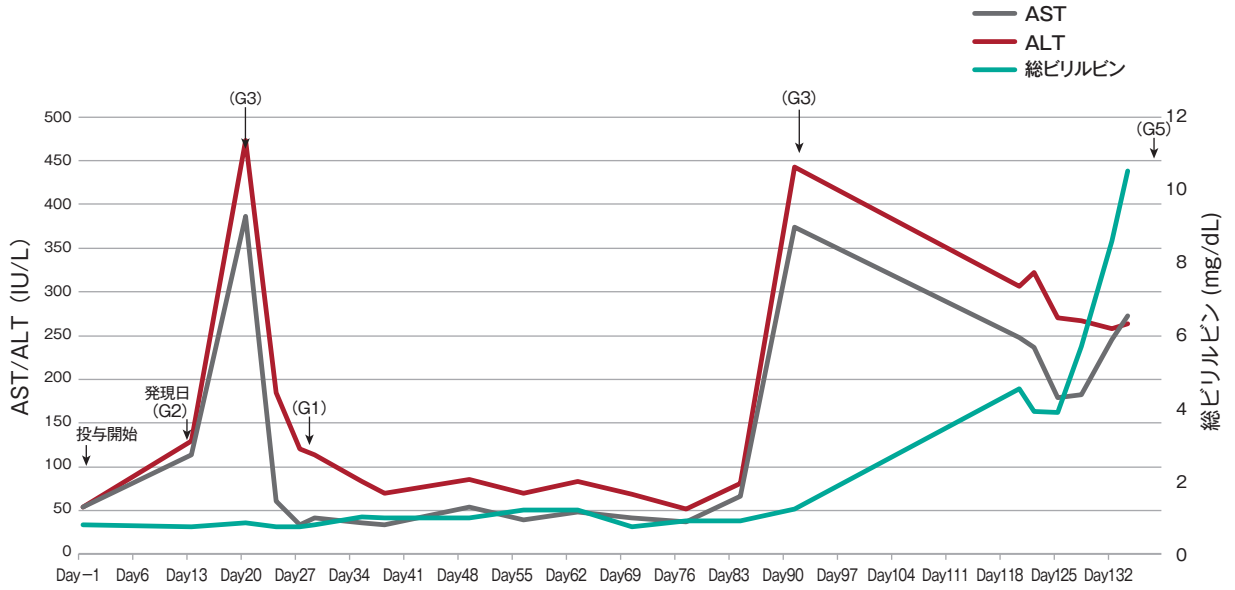
1. 投与に際しての注意事項

2. 注意を要する副作用とその対策

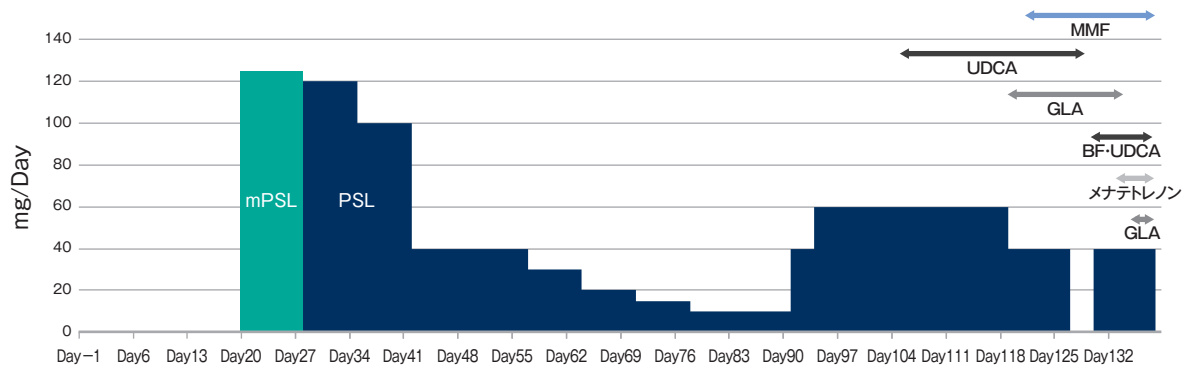
3. 参考資料

4. Q & A

肝機能検査値の推移



治療



mPSL: メチルプレドニゾン UDCA: ウルソデオキシコール酸
 PSL: プレドニゾン GLA: グリチルリチン酸
 MMF: ミコフェノール酸モフェチル BF: ベサフィブラート

3.5 TOPAZ-1試験

3.5.1 プラセボ+ゲムシタビン+シスプラチン群と比較して、イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群で発現率の高かった有害事象 (全体集団)

TOPAZ-1試験の全体集団において、プラセボ+ゲムシタビン+シスプラチン群と比較して、イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群で発現率が3%以上高かった有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

▶ (全体集団) CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

有害事象	Grade	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=338)		プラセボ+ゲムシタビン+シスプラチン群 (N=342)	
		全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
血液およびリンパ系障害					
貧血		163 (48.2)	80 (23.7)	153 (44.7)	77 (22.5)
内分泌障害					
甲状腺機能低下症		23 (6.8)	0	11 (3.2)	0
代謝および栄養障害					
低カリウム血症		28 (8.3)	10 (3.0)	17 (5.0)	4 (1.2)
胃腸障害					
悪心		138 (40.8)	5 (1.5)	122 (35.7)	6 (1.8)
肝胆道系障害					
胆管炎		29 (8.6)	22 (6.5)	18 (5.3)	11 (3.2)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症		38 (11.2)	0	28 (8.2)	0
発疹		38 (11.2)	0	28 (8.2)	0
脱毛症		28 (8.3)	1 (0.3)	15 (4.4)	0
斑状丘疹状皮疹		19 (5.6)	3 (0.9)	8 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱		70 (20.7)	5 (1.5)	57 (16.7)	2 (0.6)
末梢性浮腫		28 (8.3)	0	17 (5.0)	0

例数 (%)

➤ 3. 参考資料

3.5.2 イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群で全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象

TOPAZ-1試験のイミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群において、全体集団と比較して日本人集団で発現率が5%以上高く、日本人集団における発現例数が2例以上の有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (イミフィンジ+ゲムシタピン+シスプラチン群) 安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=37)	全体集団 (N=338)
感染症および寄生虫症		
胆道感染	4 (10.8)	14 (4.1)
胃腸障害		
便秘	14 (37.8)	109 (32.2)
肝胆道系障害		
胆管炎	8 (21.6)	29 (8.6)
急性胆管炎	3 (8.1)	4 (1.2)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	7 (18.9)	38 (11.2)
斑状丘疹状皮膚疹	4 (10.8)	19 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	10 (27.0)	70 (20.7)
倦怠感	7 (18.9)	10 (3.0)
臨床検査		
好中球数減少	26 (70.3)	91 (26.9)
血小板数減少	15 (40.5)	70 (20.7)
白血球数減少	7 (18.9)	37 (10.9)

例数 (%)

3.5.3 TOPAZ-1試験における検査スケジュール

イミフィンジ1500mgを3週毎最大8回投与、その後4週間毎投与

観察項目	治療開始前	化学療法実施中 1サイクル=3週間																化学療法 終了後 1サイクル =4週間		
		0	1	3	4	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24		
イミフィンジ投与		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン (体温、呼吸数、血圧、 脈拍数、体重)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図 ^{*1}	○	臨床上必要な場合																		
血液生化学的検査 ^{*2, 3, 1)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 ^{*2, 3, 2)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査 ³⁾	○	臨床上必要な場合																		
CA-19-9及び CEA(血清)		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
TSH、遊離T3、 遊離T4	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
尿検査	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
HIV	○																			
B型肝炎(診断あり) ⁴⁾	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
B型肝炎 (既往歴なし) ⁵⁾	○	臨床上必要な場合																		
妊娠検査 ^{*4}	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
腫瘍評価 (RECIST 第1.1版)	○	無作為割り付け日を起点として、最初の24週間は6週±1週毎、その後は8週±1週毎に、RECIST 第1.1版に基づく放射線画像検査によるPDと判定されるまで、及び1回以上の確定のための追跡画像検査まで実施する。																		
Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PRO評価 ⁶⁾		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○

※1: 心エコー検査は、何らかの症状(心筋炎又は心筋関連の免疫介在性有害事象等)を発現した場合、治験責任医師等又は指名された医学専門家の判断により、患者の状態に応じて実施する。虚血性心疾患又は不整脈の既往歴を有する患者、又は治験期間中に筋炎を発症した患者は、投与のための各来院時において心電図を必要とする。

※2: 投与開始前に尿素・電解質、全血球数及び肝機能検査結果が得られていること。

※3: 臨床上必要であればより高頻度で実施してもよい。

※4: 妊娠可能な女性のみ尿妊娠検査又は血清妊娠検査を実施する。治験薬の初回投与前7日以内に妊娠検査を実施し、その後は各サイクルのDay1に実施する。

1) 血液生化学的検査: アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、カルシウム、クロライド、クレアチニン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総蛋白、尿素又は血中尿素窒素

2) 血液学的検査: 好中球絶対数、ヘモグロビン、総白血球数、リンパ球絶対数、血小板数

3) 血液凝固検査: 活性化型トロンボプラスチン時間(APTT)、国際標準化比(INR)

4) HBsAg(定性)、HBeAg(定性)、抗HBc抗体、抗HBs抗体、抗HBe抗体、HBV DNA(定量)、抗HCV抗体、HCV RNA、抗HDV抗体

5) 抗HCV抗体、HCV RNA、HBsAg(定性)、HBV DNA(定量)、抗HBc抗体、抗HBs抗体

6) EORTC QLQC30/BIL21、PGIS、EQ-5D-5L、PRO-CTCAE (PRO-CTCAEは、正式な翻訳版がある国でのみ実施)

3.5.4 TOPAZ-1試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

TOPAZ-1試験における主な選択基準	
診断	胆管癌(肝内胆管癌又は肝外胆管癌)及び胆嚢癌を含む、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患者
	初期診断時に切除不能又は転移性となった場合:未治療の疾患を有する患者
	根治目的の手術を行った場合:6ヵ月超を経過した後に再発した患者
	術後補助療法(化学療法及び/又は放射線療法)を行った場合:治療終了後6ヵ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RECIST 第1.1版に基づく標的病変が1つ以上認められた患者
年齢	18歳以上
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
過去の治療歴	治療用抗癌ワクチンを除く、他の抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1及び抗PD-L2抗体等(ただし、これらに限定されない)の免疫療法歴のない患者
検査所見	好中球絶対数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$
	血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$
	ヘモグロビン $\geq 9g/dL$
	クレアチニンクリアランス $> 50mL/分^{**}$
	血清ビリルビン $\leq 2.0 \times$ 基準値上限(ULN)(ジルベール症候群の患者には適用されない、臨床的に問題となる胆管閉塞が認められる場合は無作為割り付け前に改善されていること)
	肝転移がない場合:AST及びALT $\leq 2.5 \times$ ULN 肝転移を認める場合:AST及びALT $\leq 5 \times$ ULN

* : WHO/ECOG Performance Status

** : Cockcroft-Gault式[Cockcroft and Gault 1976]又はクレアチニンクリアランス測定用24時間蓄尿サンプルによる

$$\text{男性: クレアチニンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

$$\text{女性: クレアチニンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \times 0.85$$

● 除外基準

TOPAZ-1試験における主な除外基準

診断	<p>ファーター膨大部に発生した腫瘍</p> <p>脳転移又は脊髄圧迫（無症候性及び適切な治療を受けた疾患を含む）を有する患者</p>	
癌治療	<p>放射線塞栓療法等の局所領域療法を受けたことがある患者</p> <p>術後補助療法を除く、緩和的放射線療法を含む放射線療法</p> <p>他の抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗CTLA-4抗体等（ただし、これらに限定されない）による免疫療法歴のある患者</p> <p>癌治療のために何らかの化学療法、治験薬投与、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者</p>	
手術歴・治療歴	<p>治験薬の初回投与の前28日以内に、大手術（治験責任医師等の定義に従う）を施行された患者</p> <p>同種臓器移植歴がある患者</p> <p>現在又は治験薬の初回投与の前14日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者（鼻腔内・吸入・外用ステロイド、局所的なステロイド注射、prednisone*10mg/日又は同等量の全身性ステロイド投与、過敏症反応に対するステロイド前投与を除く）</p> <p>治験薬の初回投与の前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者</p> <p>過去3ヵ月以内に他の臨床試験に参加し治験薬の投与を受けた患者</p>	
副作用歴	<p>治験薬又はその添加剤に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者</p> <p>過去の抗癌治療に起因する米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade2以上の毒性（脱毛症、尋常性白斑、選択基準で規定した臨床検査値を除く）が消失していない患者</p>	
既往歴・合併症等	<p>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</p>	<p>炎症性腸疾患【例：大腸炎、クローン病】</p> <p>憩室炎【憩室症を除く】</p> <p>全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群又はウェゲナー症候群【多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレープス病、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等】</p>
	<p>コントロール不良な併存疾患を有する患者</p>	<p>未治癒又は活動性の感染症</p> <p>症候性のうっ血性心不全、高血圧、不安定狭心症、不整脈</p> <p>活動性の間質性肺疾患</p> <p>下痢を伴う重篤な慢性胃腸疾患</p> <p>治験要件の遵守を妨げる、有害事象の発現リスクを著しく増大させる、もしくは文書による同意能力を制限するような精神疾患/社会的状況</p>
		<p>軟髄膜癌腫症の既往がある患者</p>
		<p>活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者</p>
		<p>結核、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）等の活動性の感染症に罹患している患者</p>
		<p>別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者</p>
	<p>妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性患者又は女性患者で、スクリーニング時からゲムシタピン/シスプラチンの最終投与後180日間、あるいはデュルバルマブ/プラセボ単剤療法の最終投与後90日間に有効な避妊法を使用する意思のない患者</p>	

*：本邦未承認

4. Q&A

Q1 妊婦や妊娠する可能性のある女性への投与に際して注意点はありますか？

A1 イミフィンジ、イジユドの妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、流産や胎児死亡等が生じる可能性があります。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、イミフィンジ、イジユドの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、イミフィンジ、イジユド投与により、流産や胎児死亡等が生じる可能性があることについて十分説明した上で、投与してください。

妊娠する可能性のある女性には、イミフィンジ、イジユド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してください。最終投与後の避妊期間の目安は3カ月間です。

【参考情報】

イミフィンジ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イミフィンジを投与したときに、AUC比較で臨床用量（1,500mgを3週間間隔又は4週間間隔で投与）における曝露量の約3.4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。

他のCTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒトIgG2は胎盤を通過することが報告されており、イジユドは胎児へ移行する可能性がある。

<避妊期間の設定根拠>

イミフィンジ及びイジユドはいずれも、最終投与の3ヵ月後には循環血液中濃度は十分に低下していると考えられる。

Q2 授乳している女性への投与に際して注意点はありますか？

A2 イミフィンジ、イジユド投与によりイミフィンジ、イジユドの成分が母乳中に移行し、乳児に副作用が発現するおそれがあります。イミフィンジ、イジユドの投与中から最終投与終了後3カ月間は、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してください。

【参考情報】

イミフィンジ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イミフィンジの乳汁への移行が認められている。

イジユドのヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG2は母乳中に移行することが知られている。

<授乳継続又は中止検討期間の設定根拠>

イミフィンジ及びイジユドの循環血液中濃度が十分に低下するまでの期間（Q&A1参照）及び循環血液から乳汁中への移行を考慮し、最終投与後3カ月間は授乳の継続又は中止を検討する必要がある。



監修

デュルバルマブ・トレメリムマブ適正使用推進委員会

肺癌領域 適正使用推進委員会

国立がん研究センター中央病院 副院長	大江 裕一郎 先生
日本医科大学 学長	弦間 昭彦 先生
近畿大学病院 がんセンター 特任教授	中川 和彦 先生
独立行政法人 北九州市立病院機構 理事長	中西 洋一 先生
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授	山本 信之 先生

消化器癌領域 適正使用推進委員会

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 科長	池田公史 先生
東北大学大学院 消化器外科学分野 教授	海野倫明 先生
近畿大学医学部 消化器内科 主任教授	工藤正俊 先生

(五十音順)

製造販売元[文献請求先]
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

TSD600@H
2023年11月作成