日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

AstraZeneca

適正使用ガイド

非小細胞肺癌[*1, *2, *3] 小細胞肺癌[*4, *5] 肝細胞癌[*6]
胆道癌[*7] 子宮体癌[*8] 膀胱癌[*9, *10] 胃癌[*11]

＊1 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　＊2 切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌
＊3 非小細胞肺癌における術前･術後補助療法　＊4 進展型小細胞肺癌　＊5 限局型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　＊6 切除不能な肝細胞癌
＊7 治癒切除不能な胆道癌　＊8 進行･再発の子宮体癌　＊9 膀胱癌における術前･術後補助療法　＊10 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌　＊11 胃癌における術前･術後補助療法
<イミフィンジの効能又は効果>＊1～11　<イジュドの効能又は効果>＊2､＊6
<イミフィンジのRMP対象>＊1～9､＊11　<イジュドのRMP対象>＊2､＊6

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･500mg

IMFINZI®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）
最適使用推進ガイドライン対象品目

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

イジュド®点滴静注 25mg・300mg

IMJUDO®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、免疫性血小板減少症、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、赤芽球癆、オラパリブ併用時の溶血性貧血、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、血管炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、重度の胃炎･食道炎

イジュド

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、血管炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、重度の胃炎･食道炎

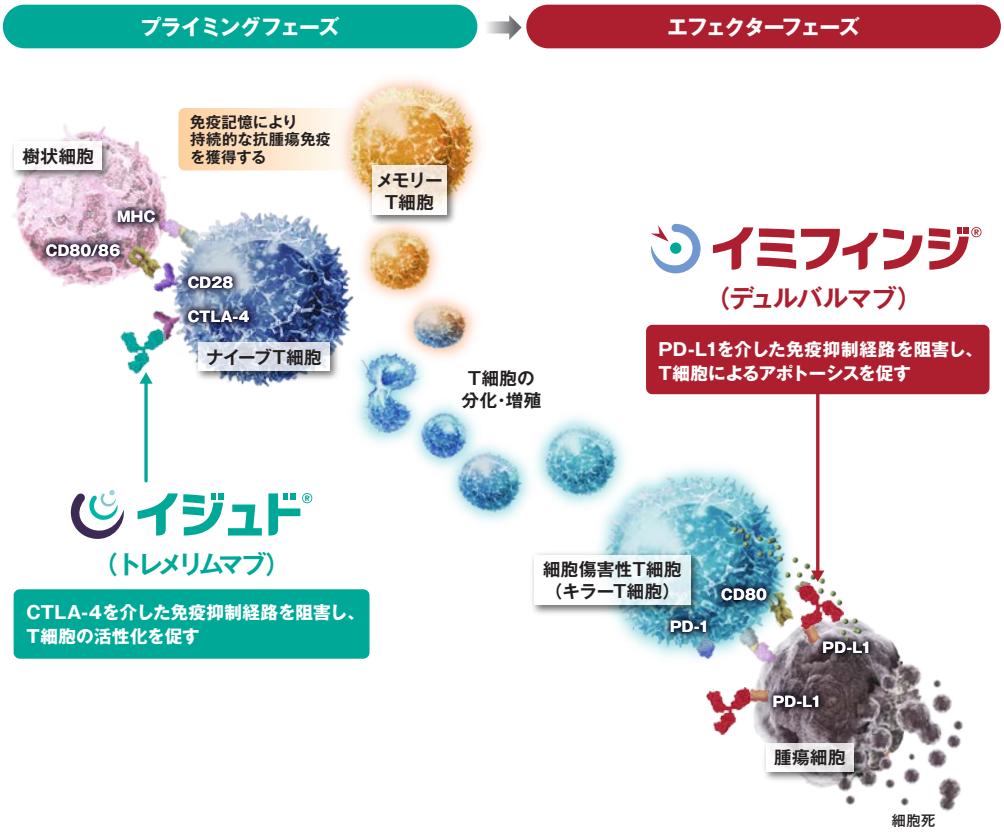
重要な基本的注意（一部抜粋）

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、イジュドをさす

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。
イジュドはヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体です。イジュドは、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ュ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、イジュドの投与により、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、イジュ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. 患者又は家族への説明 …… 14

3. 注意を要する副作用とその対策 …… 15

3.1 特に注意を要する副作用・発現時期 …… 15

3.2 過度の免疫反応による副作用に共通して注意する事項 …… 23

3.3 特に注意を要する主な副作用とその対策 …… 24

- 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む） …… 24
- 大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔 …… 31
- 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） …… 40
- 1型糖尿病 …… 55
- 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 …… 58
- 腎障害（間質性腎炎等） …… 65
- 筋炎・横紋筋融解症 …… 69
- 心筋炎 …… 73
- 重症筋無力症 …… 76
- 免疫性血小板減少症 …… 79
- 脳炎 …… 81
- 膵炎 …… 84
- 重度の皮膚障害 …… 88
- 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） …… 93
- Infusion reaction …… 98
- 赤芽球癆 …… 104
- リムパーザ併用時の溶血性貧血 …… 106
- 化学療法併用時の発熱性好中球減少症 …… 108
- 血管炎 …… 110
- ぶどう膜炎 …… 114
- 血球貪食性リンパ組織球症 …… 116
- 重度の胃炎・食道炎 …… 117

4. 参考資料

4.1 PACIFIC試験 …… 118

4.2 POSEIDON試験 …… 123

4.3 AEGEAN試験 …… 128

4.4 CASPIAN試験 …… 135

4.5 ADRIATIC試験 …… 140

4.6 HIMALAYA試験 …… 145

4.7 TOPAZ-1試験 …… 153

4.8 MATTERHORN試験 …… 158

4.9 DUO-E試験 …… 171

4.10 NIAGARA試験 …… 183

4.11 POTOMAC試験 …… 191

5. Q&A …… 198

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
	AEGEAN試験	臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期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
	ADRIATIC試験	白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシド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限局型小細胞肺癌患者
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
胃癌	MATTERHORN試験	臨床病期Ⅱ～ⅣAの切除可能な胃又は食道胃接合部腺癌患者
子宮体癌	DUO-E試験	新たに診断された進行子宮体癌又は再発子宮体癌患者
膀胱癌	NIAGARA試験	臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の切除可能な筋層浸潤性膀胱癌患者
	POTOMAC試験	BCG膀胱内注入療法歴のない経尿道的膀胱腫瘍切除術実施後の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌患者

1.1 適正な投与患者の選択

イミフィンジ、イジュ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
- 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
- 進展型小細胞肺癌
- 限局型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
- 切除不能な肝細胞癌
- 治癒切除不能な胆道癌
- 胃癌における術前・術後補助療法
- 進行・再発の子宮体癌
- 膀胱癌における術前・術後補助療法
- 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

イジュドの効能又は効果

- 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

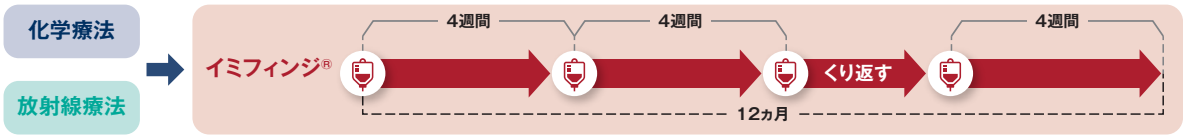
妊婦や妊娠する可能性のある女性及び授乳婦に対してのイミフィンジ、イジュドの使用については、p.198「5. Q&A」を参照してください。

1.2 投与スケジュール

イミフィンジ、イジュ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分間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。



＊：化学療法及び放射線療法がいずれも終了した後に、イミフィンジを投与する。

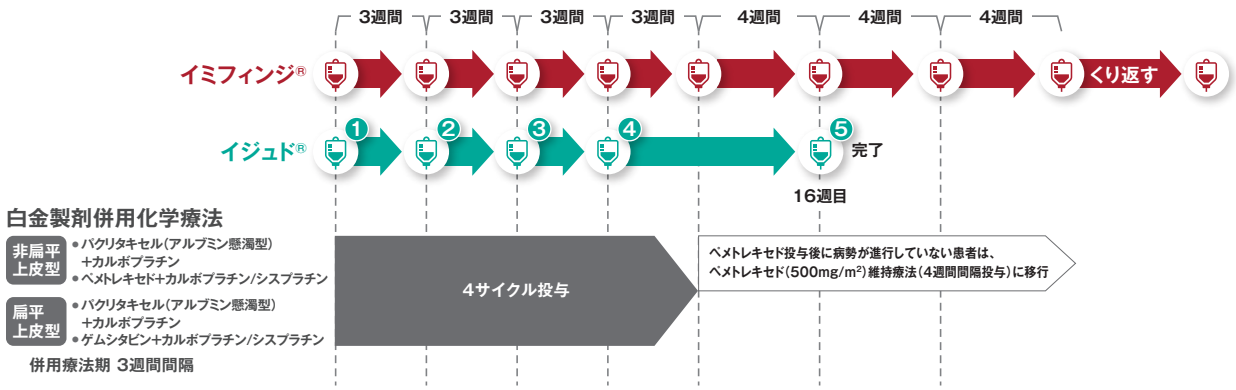
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合

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。

イジュド

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ゲムシタビン（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ペメトレキセド（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ペメトレキセド＋白金製剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド（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）、ペメトレキセド、ゲムシタビ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日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2）ペメトレキセドの切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3）ゲムシタビンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

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週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

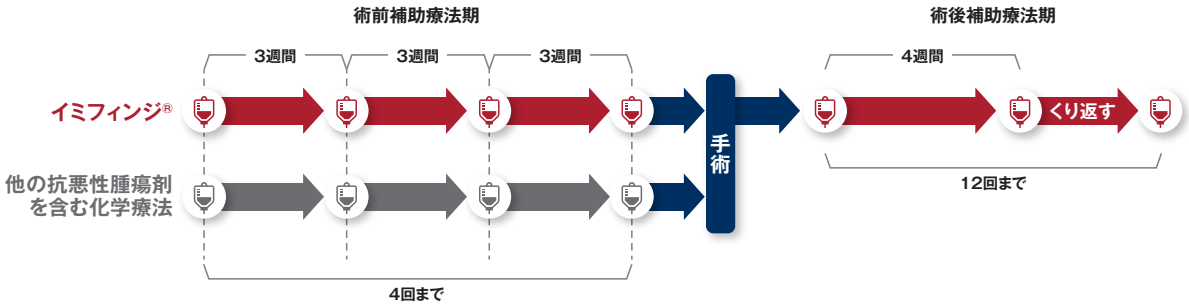
5）シスプラチンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。患者の状態により、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

（2026年9月時点）

➤ 1. 投与に際しての注意事項

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法の場合

術前補助療法では、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回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で12回まで、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。



＊：AEGEAN試験においては、術前補助療法期に白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用で本剤1500mgを3週間間隔で最大4回静脈内投与し、術後補助療法期に本剤1500mgを4週間間隔で最大12回静脈内投与することとされました。
術前補助療法として、扁平上皮癌に対しては、3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル（第1日目に200mg/m²）＋カルボプラチン（第1日目にAUC 6mg・min/mL相当量）、②ゲムシタビン（第1、8日目に1250mg/m²（日本では1000mg/m²））＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²）のいずれか、非扁平上皮癌に対しては、3週間を1サイクルとして、③ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²）＋シスプラチン（第1日目に75mg/m²）、④ペメトレキセド（第1日目に500mg/m²）＋カルボプラチン（第1日目にAUC 5mg・min/mL相当量）のいずれかを投与しました。

なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC 5mg・min/mL相当量に変更可能とされました。

なお、パクリタキセル、ペメトレキセド、ゲムシタビ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210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2）ペメトレキセドの扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法としての用法及び用量（抜粋）
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m²（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、最大4コース投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3）ゲムシタビンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

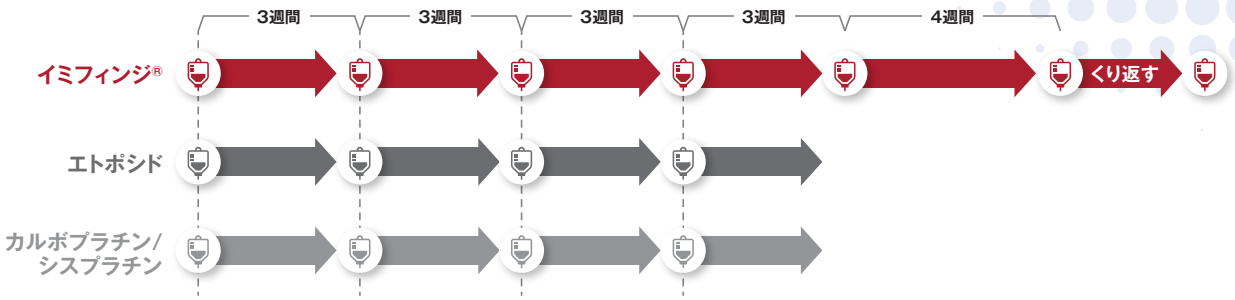
4）カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

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週間休薬する。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週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

（2026年9月時点）

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週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

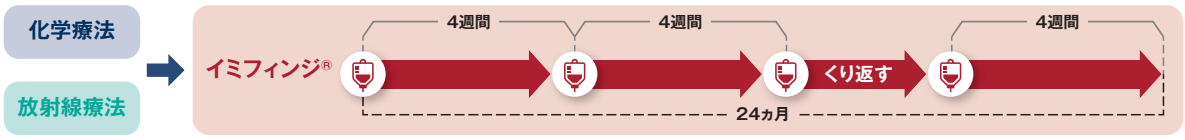
2) カルボプラチンの肺小細胞癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

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週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

（2026年9月時点）

限局型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分間以上かけて点滴静注する。投与期間は24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。



＊：化学療法及び放射線療法がいずれも終了した後に、イミフィンジを投与する。
＊＊：ADRIATIC試験においては、放射線療法と同時併用で、白金系抗悪性腫瘍剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とエトポシドとの併用投与を4サイクル繰り返し行い、デュルバルマブの初回投与前1～42日以内に完了していました。また、治験責任（分担）医師が予防的全脳照射を実施可能と判断した場合、根治的化学放射線療法終了後に実施され、デュルバルマブの初回投与前1～42日以内に完了していました。

➤ 1. 投与に際しての注意事項

切除不能な肝細胞癌の場合

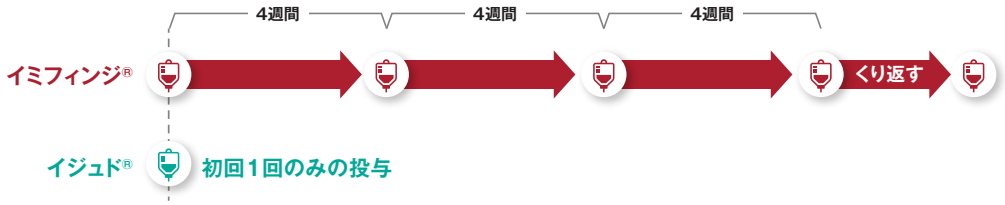
1. イミフィンジ・イジュド併用療法

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。

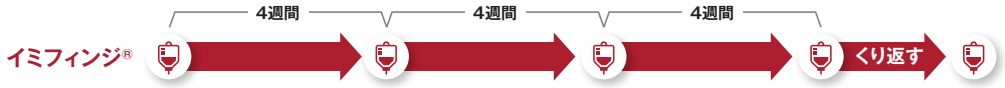
イジュド

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分間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

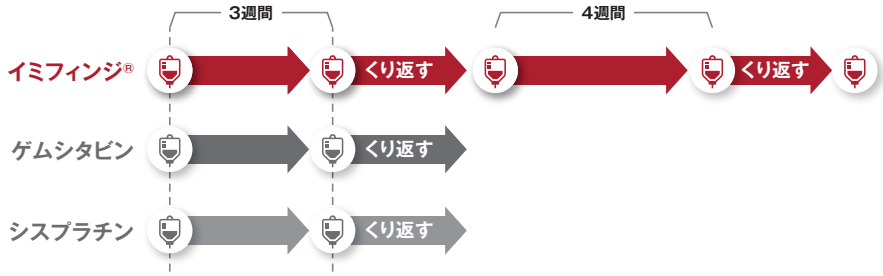
通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。



＊：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

ゲムシタビン塩酸塩*及びシスプラチン*との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）*として、3週間間隔で、1回1500mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。



＊：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）とゲムシタビン（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ビンを投与しました。

なお、ゲムシタビ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。

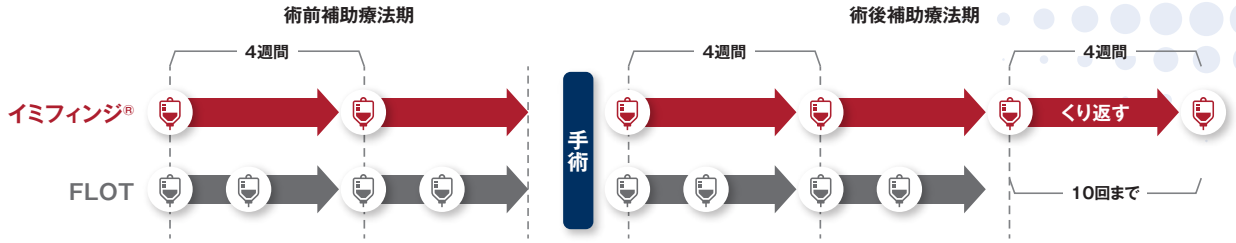
1）ゲムシタビンの胆道癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（2026年9月時点）

胃癌における術前・術後補助療法の場合

フルオロウラシル*、レボホリナート*、オキサリプラチン*及びドセタキセル*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4週間間隔で術前に2回まで、及び術後に2回まで、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10回まで、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。



＊:MATTERHORN試験においては、術前及び術後にデュルバルマブを4週間間隔で各2回、FLOTを2週間間隔で各4回(1日目、15日目)併用投与しました。その後、術後にデュルバルマブを4週間間隔で最大10回まで単独で投与しました。術前又は術後補助療法期間中に疾患進行又は再発以外の理由でFLOTの投与を中止した場合、治験責任(分担)医師の判断に基づきデュルバルマブ又はプラセボを単独で投与継続できることとし、術後のデュルバルマブの投与回数は合計12回までとしました。デュルバルマブは1500mg、FLOTはフルオロウラシル2600mg/m²、ホリナートナトリウム※200mg/m²(日本ではレボホリナート100mg/m²)、オキサリプラチン85mg/m²、ドセタキセル50mg/m²を投与しました。

FLOT:フルオロウラシル+ホリナートナトリウム※(日本ではレボホリナート)+オキサリプラチン+ドセタキセル

※:胃癌に対するホリナートナトリウムは本邦未承認

なお、フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセル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。

進行・再発の子宮体癌の場合

1. イミフィンジ・リムパーザ・化学療法併用療法

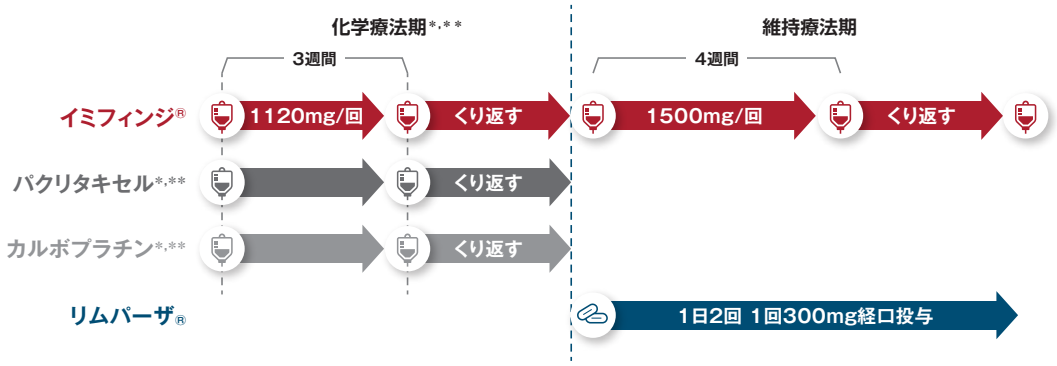
イミフィンジ

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤*,**との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）*として、1回1120mgを3週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回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、維持療法における1回投与量は、20mg/kg（体重）とする。

リムパーザ〈ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法〉

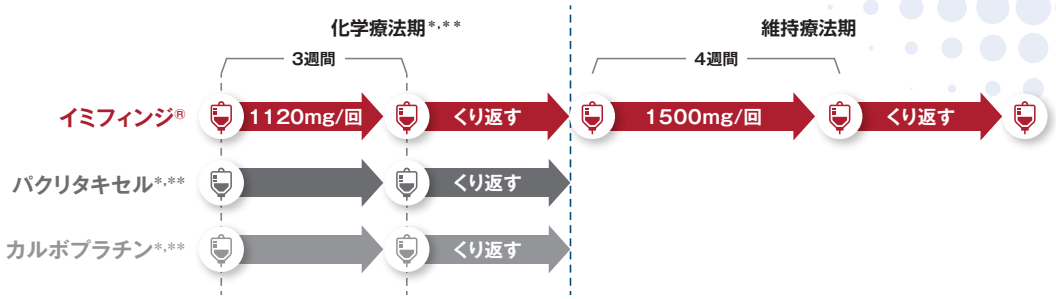
デュルバルマブ（遺伝子組換え）*との併用において、通常、成人にはオラパリブ*として1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※リムパーザの効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.20 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化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
5.21 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMRが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器注)を用いること。
注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html



2. イミフィンジ・化学療法併用療法

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤*,**との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）*として、1回1120mgを3週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回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、維持療法における1回投与量は、20mg/kg（体重）とする。



＊：DUO-E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1120mg、パクリタキセル（175mg/m²）及びカルボプラチン（AUC5又は6）を第1日目に最大6サイクル（最低4サイクル）投与しました。その後、デュルバルマブ1500mgを4週間間隔又はデュルバルマブ1500mgと共にオラパリブ300mgを1日2回で投与しました。各サイクルの1日目の化学療法併用投与時は、デュルバルマブを最初に投与し、その後、パクリタキセル及びカルボプラチンを投与しました。

＊＊：DUO-E試験においては、過敏症反応が再発する又は顕著な末梢性神経障害が持続することにより、パクリタキセルを投与できない場合は、代替薬として別のタキサン系薬剤（パクリタキセル［アルブミン懸濁型］［nab-パクリタキセル］［本邦では子宮体癌は未承認］又はドセタキセル）を使用することを可としていました。過敏症のためにカルボプラチンを投与できない場合は、代替薬としてシスプラチン（本邦では子宮体癌はドキソルビシン塩酸塩との併用以外では未承認）を使用することを可としていました。

なお、パクリタキセル及びカルボ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。

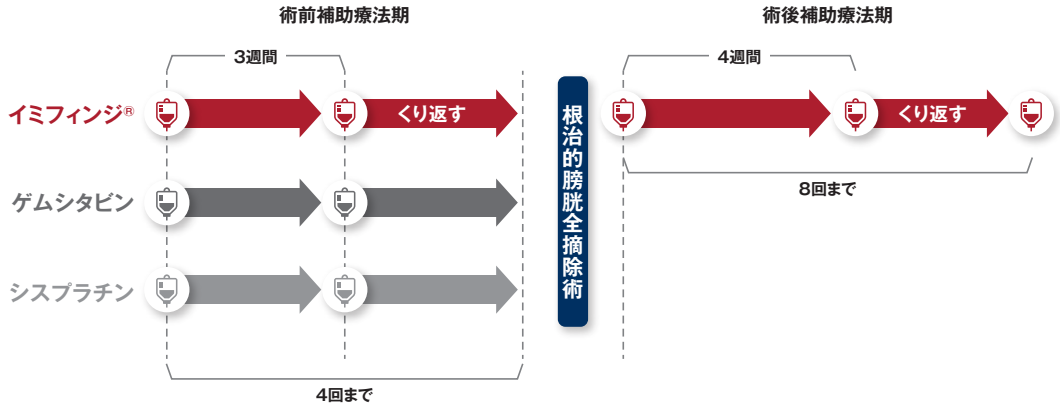
1）パクリタキセルの子宮体癌に対する用法及び用量（抜粋）
通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2）カルボプラチンの子宮体癌に対する用法及び用量（抜粋）
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回AUC5～6mg・min/mL相当量を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

（2026年9月時点）

膀胱癌における術前・術後補助療法の場合

術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチン*との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)*として、1回1500mgを3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ(遺伝子組換え)*として、1回1500mgを4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。



＊：NIAGARA試験においては、術前補助療法期にゲムシタビン及びシスプラチンとの併用でデュルバルマブ1500mgを3週間間隔で4回静脈内投与し、術後補助療法期にデュルバルマブ1500mgを4週間間隔で最大8回静脈内投与しました。なお、ゲムシタビン及びシスプラチンの用法及び用量は、クレアチニンクリアランス60mL/min以上の患者には、3週間を1サイクルとして、第1日目にゲムシタビン1000mg/m^{2}及びシスプラチン70mg/m^2、第8日目にゲムシタビン1000mg/m^{2}を静脈内投与、クレアチニンクリアランス40mL/min以上60mL/min未満の患者には、3週間を1サイクルとして、第1、8日目にゲムシタビン1000mg/m^{2}及びシスプラチン35mg/m^{2}を静脈内投与しました。各サイクルの第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、ゲムシタビン及びシスプラチンを投与しました。

なお、ゲムシタビ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)ゲムシタビンの尿路上皮癌に対する用法及び用量(抜粋)
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

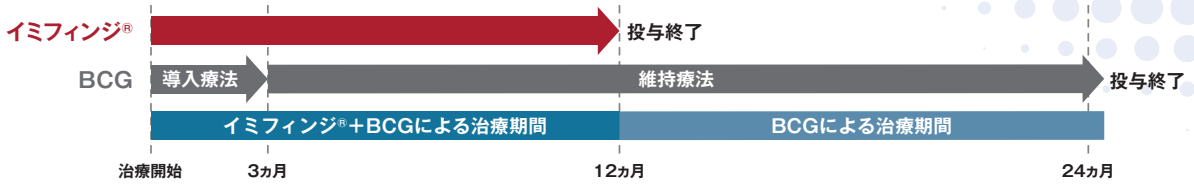
2)シスプラチンの尿路上皮癌に対する用法及び用量(抜粋)
シスプラチンとして70mg/m^2(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2026年9月時点)

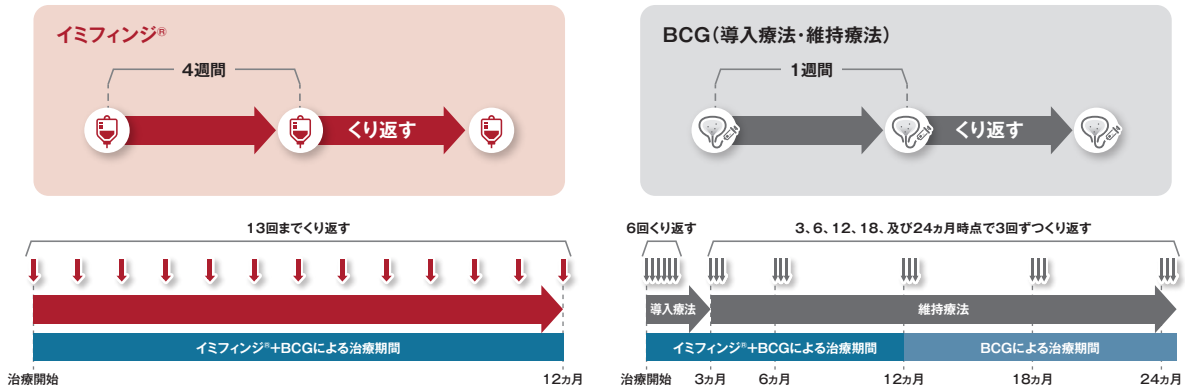
高リスク筋層非浸潤性膀胱癌の場合

カルメット・ゲラン菌(BCG)*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4週間間隔で13回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

治療全体の流れ



各薬剤の投与スケジュール



＊：POTOMAC試験においては、4週間を1サイクルとして、第1日目にデュルバルマブ1500mgを最大13サイクル投与しました。BCG(日本では乾燥BCG膀胱内用[日本株]80mg)を導入療法として週1回、6週間膀胱内注入した後、維持療法として導入療法の初回投与後3、6、12、18、及び24ヵ月時点で週1回、3週間膀胱内注入しました。同日に投与する場合は最初にデュルバルマブを投与し、次にBCGを投与しました。

なお、BCGの併用にあたっては、製品の電子添文を参照してください。

1)BCGの表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対する用法及び用量(抜粋)
尿道カテーテルを膀胱内に無菌条件下で挿入し、残尿を排出した後、通常80mgのBCGを含有している希釈液を同カテーテルより膀胱内にできるだけゆっくりと注入し、原則として2時間膀胱内に保持するようにつとめる。これを通常週1回8週間繰り返す。
なお、用量及び回数は症状に応じ適宜増減し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

2)BCGの表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対する用法及び用量に関連する注意(抜粋)
播種性BCG感染のリスクを患者に十分説明した上で、有益性がリスクを上回ると判断される場合に投与すること。

(2026年9月時点)

2. 患者又は家族への説明

- イミフィンジ、イジュドによる治療を受けられる患者又はその家族に対しては、投与前にイミフィンジ、イジュドの効果、発現する可能性のある副作用とその対策などについて十分に説明のうえ、同意を得てから投与を開始してください。
- イミフィンジ、イジュドによる治療中や治療終了後に異常を感じた場合は、ただちに（当日中に）医療機関に連絡するよう患者又はその家族に指導してください。
- 妊娠する可能性のある女性には、イミフィンジ、イジュドによる治療中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性について指導してください。
- 説明にあたっては、患者向けパンフレット、注意喚起カードなどをご利用ください。

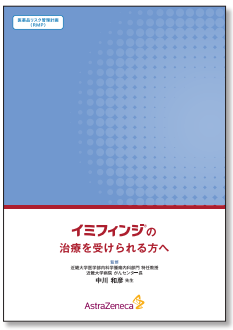
患者向けパンフレット

患者向けパンフレットには、イミフィンジ、イジュドの投与により発現する可能性がある副作用の初期症状などについて記載されています。

治療開始に先立ち、患者又はその家族に以下の注意事項について十分に説明し、同意を得てください。

・パンフレットに記載されていない症状も含め、何か気になる症状がある場合は、次の受診日を待つことなく、ただちに（当日中に）医療機関（医師・看護師・薬剤師など）に連絡

・症状が悪化すると命にかかわることがあるため、医療機関での早急な診断と処置が必要

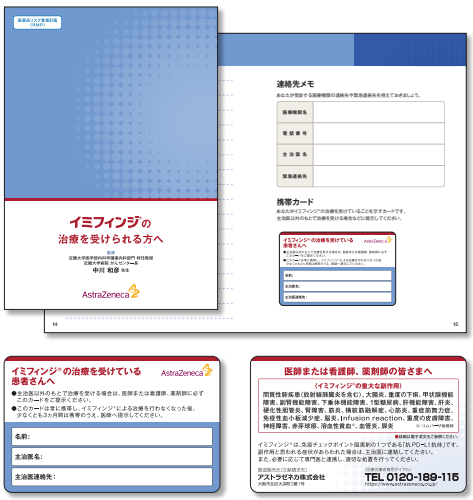


携帯カード

イミフィンジ、イジュド投与中に副作用の初期症状があらわれた場合など、緊急時に十分な対応ができるよう、注意喚起カードに医療機関の緊急連絡先をご記入の上、患者にお渡しください。

また、患者が主治医以外のもとで治療を受ける場合は、医療機関（医師・看護師・薬剤師など）に注意喚起カードを提示するよう説明してください。

携帯カードは患者向けパンフレットに添付されています。



3.1 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

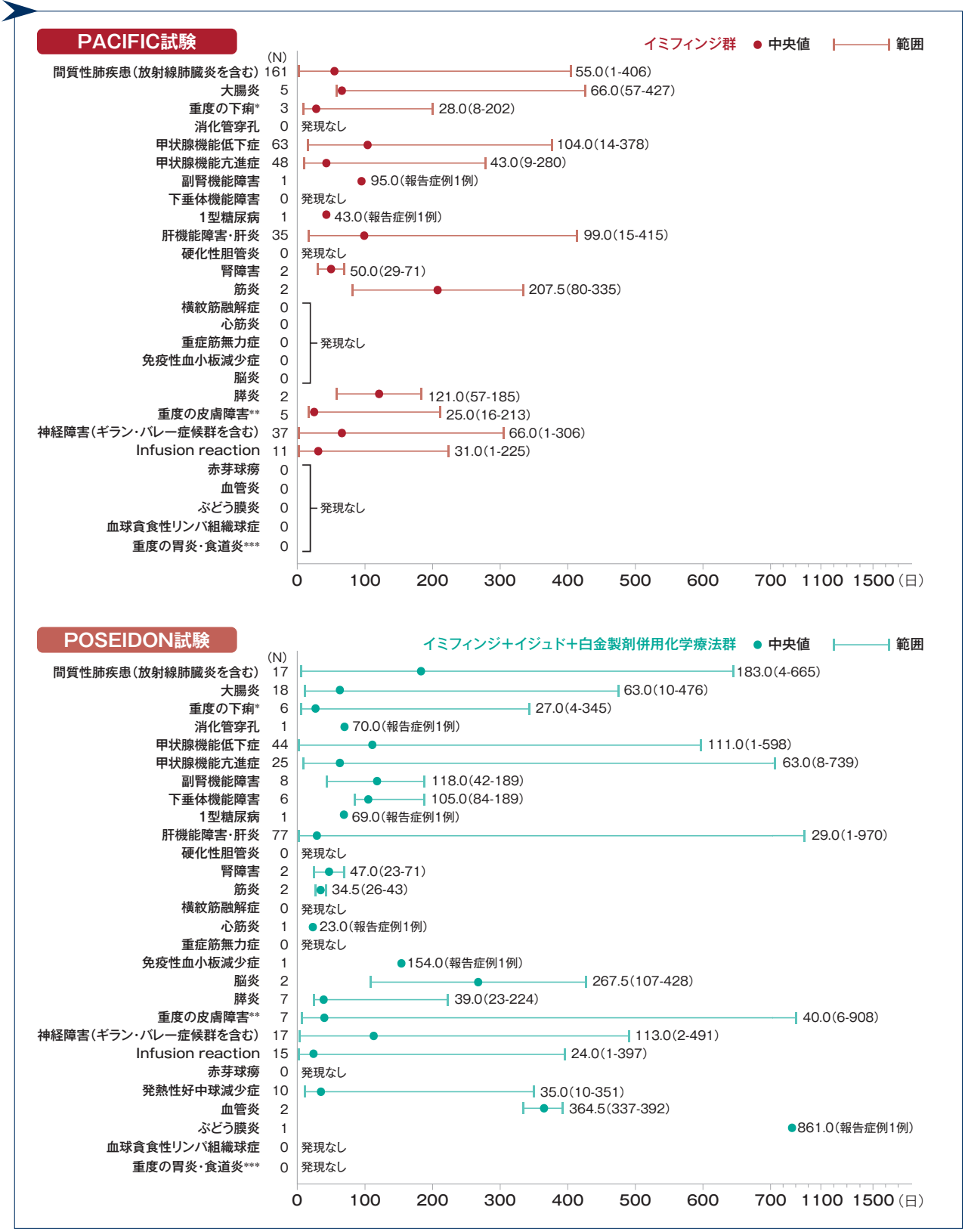
イミフィンジ	イジュド
● 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）	● 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）
● 大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔	● 大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔
● 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）	● 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）
● 1型糖尿病	
● 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	● 肝機能障害・肝炎
● 腎障害（間質性腎炎等）	● 腎障害
● 筋炎・横紋筋融解症	● 筋炎
● 心筋炎	● 心筋炎
● 重症筋無力症	
● 免疫性血小板減少症	
● 脳炎	● 脳炎
● 膵炎	● 膵炎
● 重度の皮膚障害	● 重度の皮膚障害
● 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
● 赤芽球癆	
● リムパーザ併用時の溶血性貧血	
● 化学療法併用時の発熱性好中球減少症	
● 血管炎	● 血管炎
● ぶどう膜炎	● ぶどう膜炎
● 血球貪食性リンパ組織球症	● 血球貪食性リンパ組織球症
● 重度の胃炎・食道炎	● 重度の胃炎・食道炎

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、PACIFIC試験、CASPIAN試験、POSEIDON試験、HIMALAYA試験、ADRIATIC試験、POTOMAC試験はNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03、TOPAZ-1試験、DUO-E試験、AEGEAN試験、NIAGARA試験、MATTERHORN試験はNCI-CTCAE v5.0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、DUO-E試験：MedDRA version25.1、ADRIATIC試験：MedDRA version26.1、AEGEAN試験：MedDRA version26.1、NIAGARA試験：MedDRA version26.1、MATTERHORN試験：MedDRA version27.1、POTOMAC試験：MedDRA version27.1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。

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

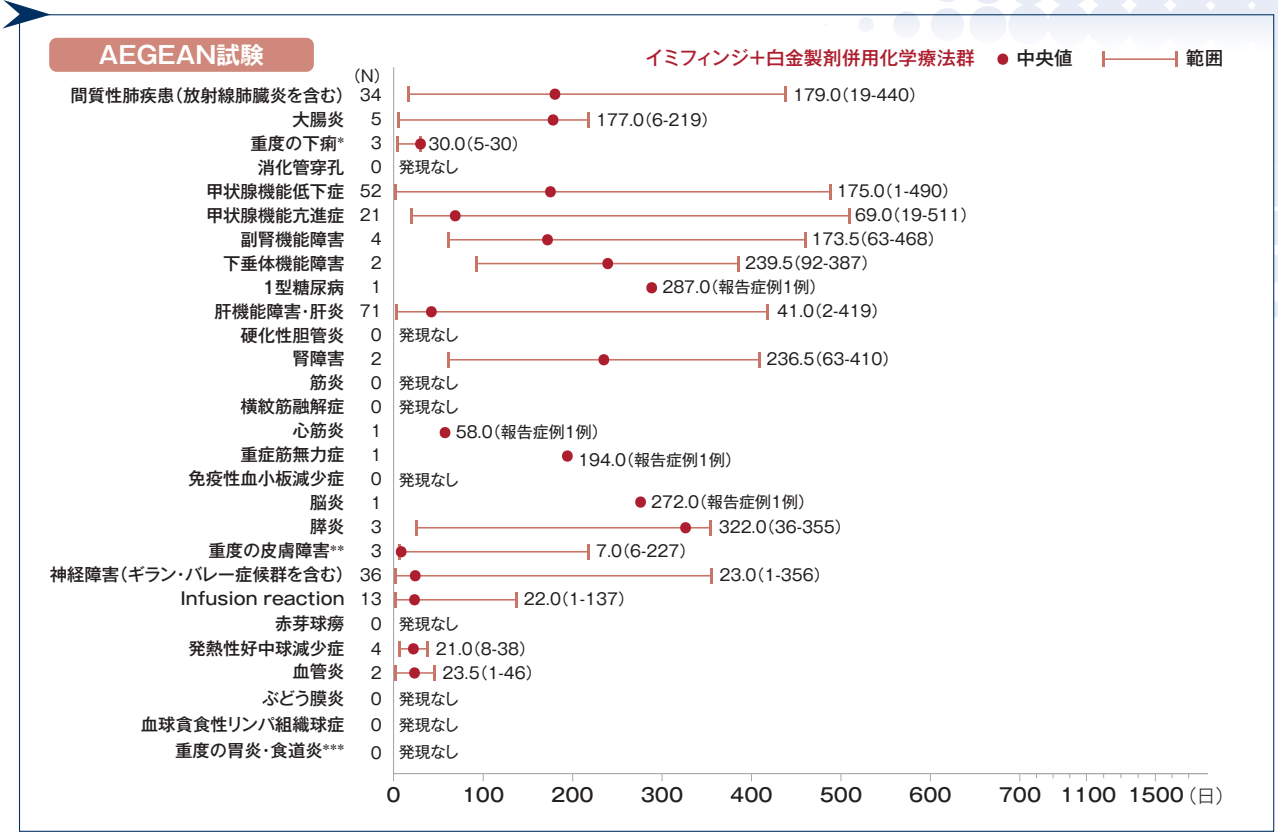
臨床試験における有害事象発現時期注)



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。また、本集計に示した間質性肺疾患等の有害事象は複数の事象によって一つの有害事象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.27以降の各項の臨床試験における有害事象発現状況にてご確認ください。

＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

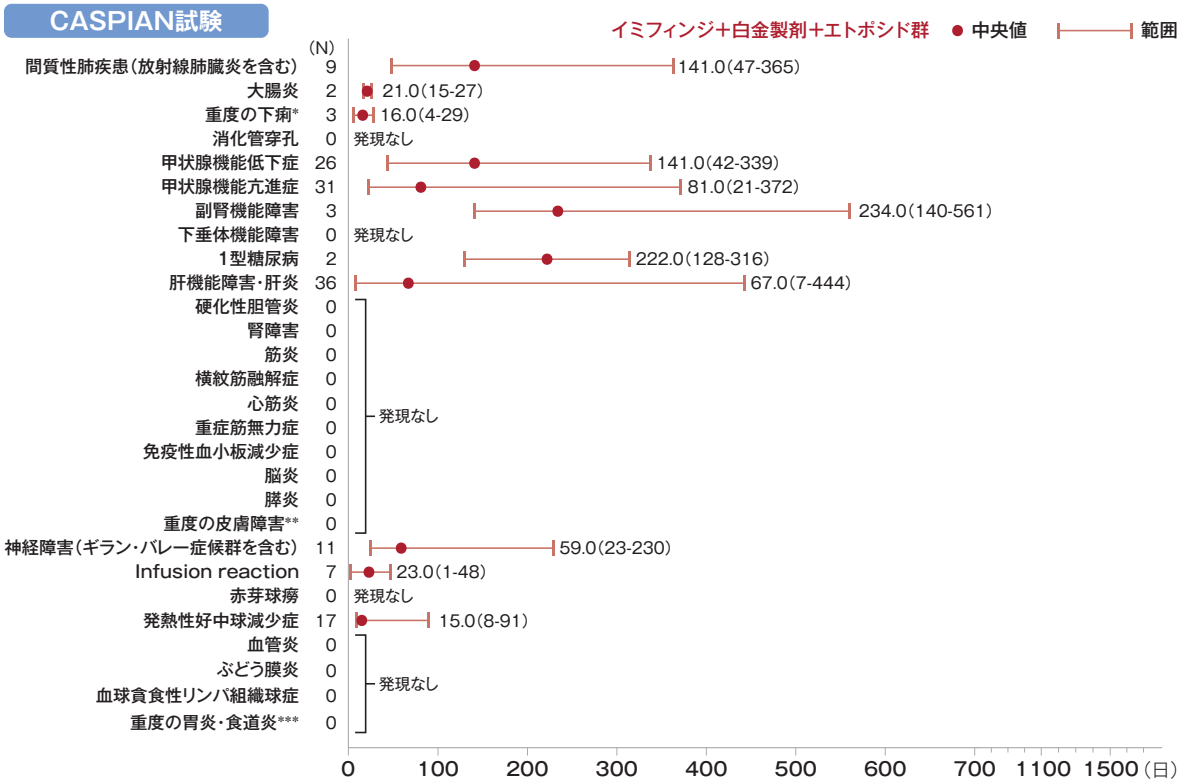
臨床試験における有害事象発現時期（つづき）



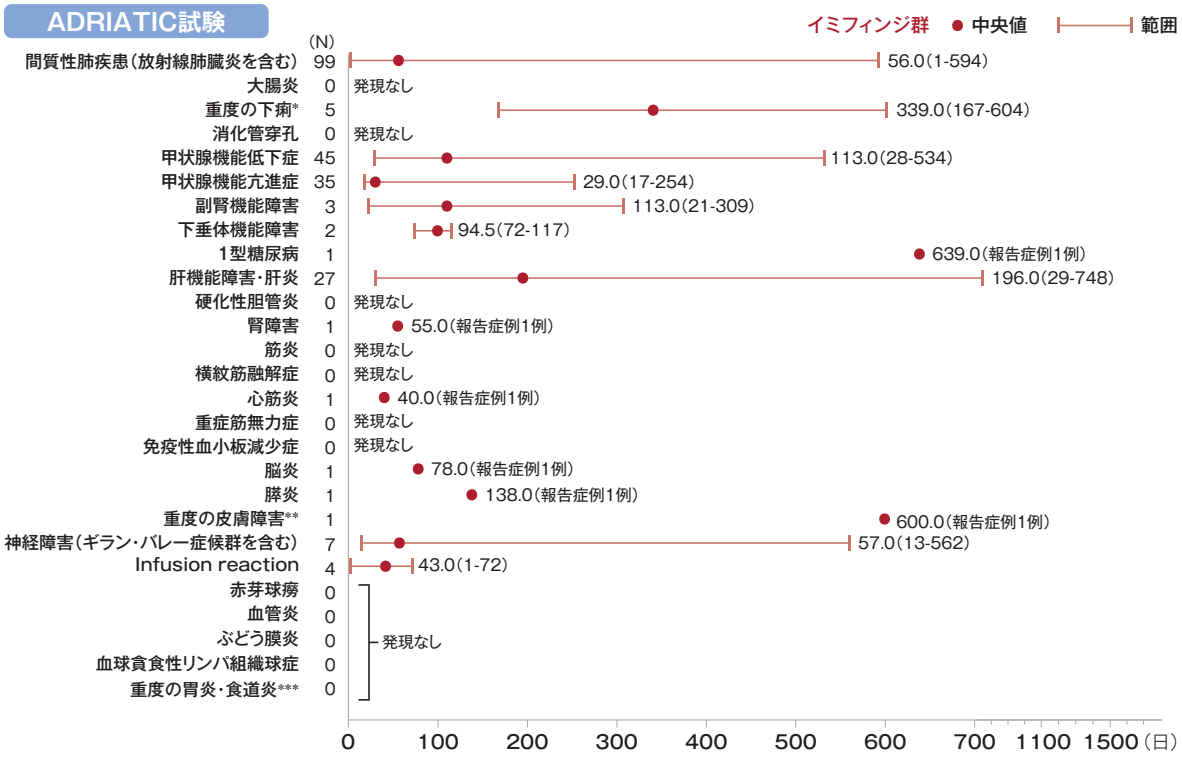
＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

臨床試験における有害事象発現時期（つづき）

CASPIAN試験

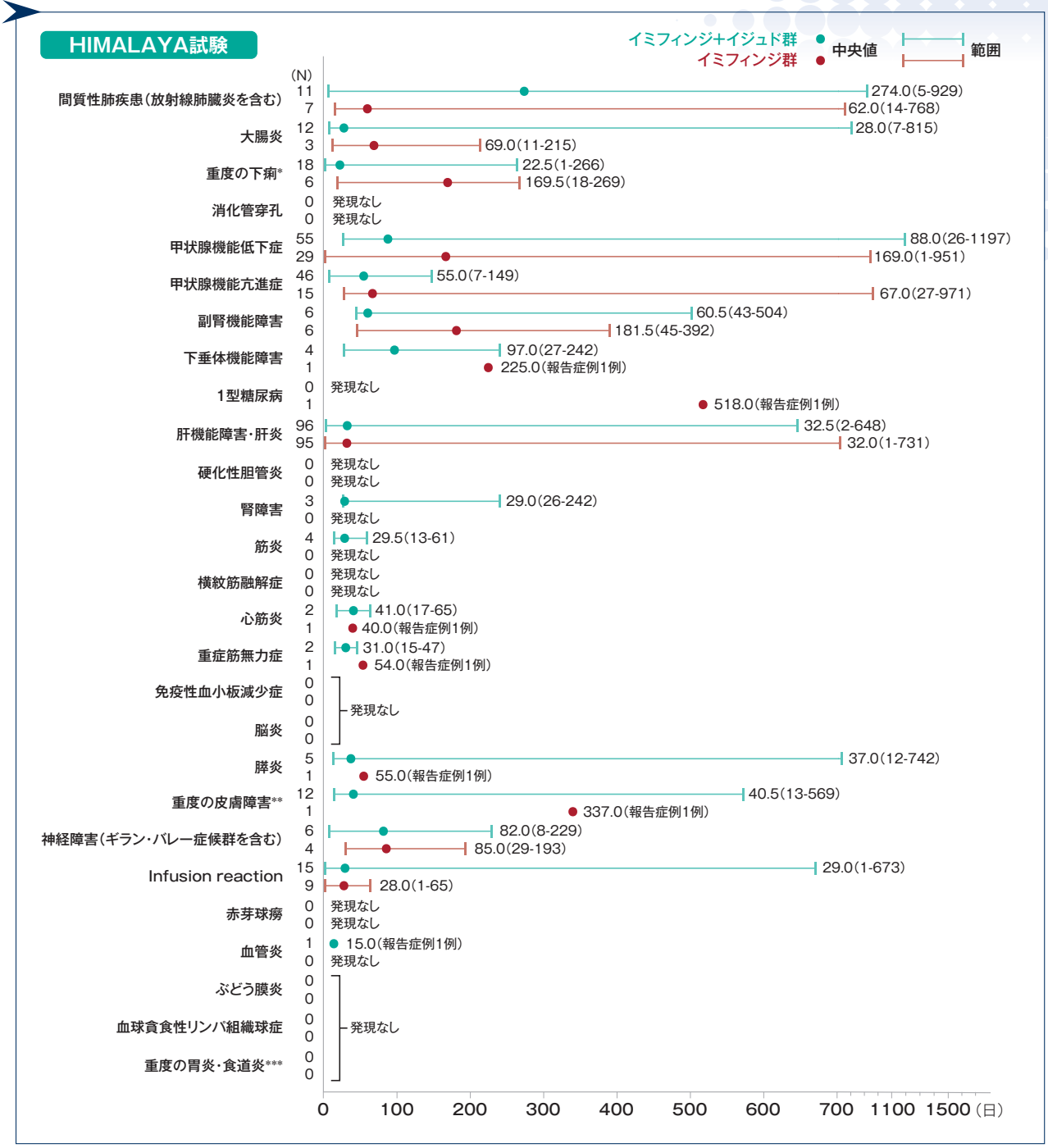


ADRIATIC試験



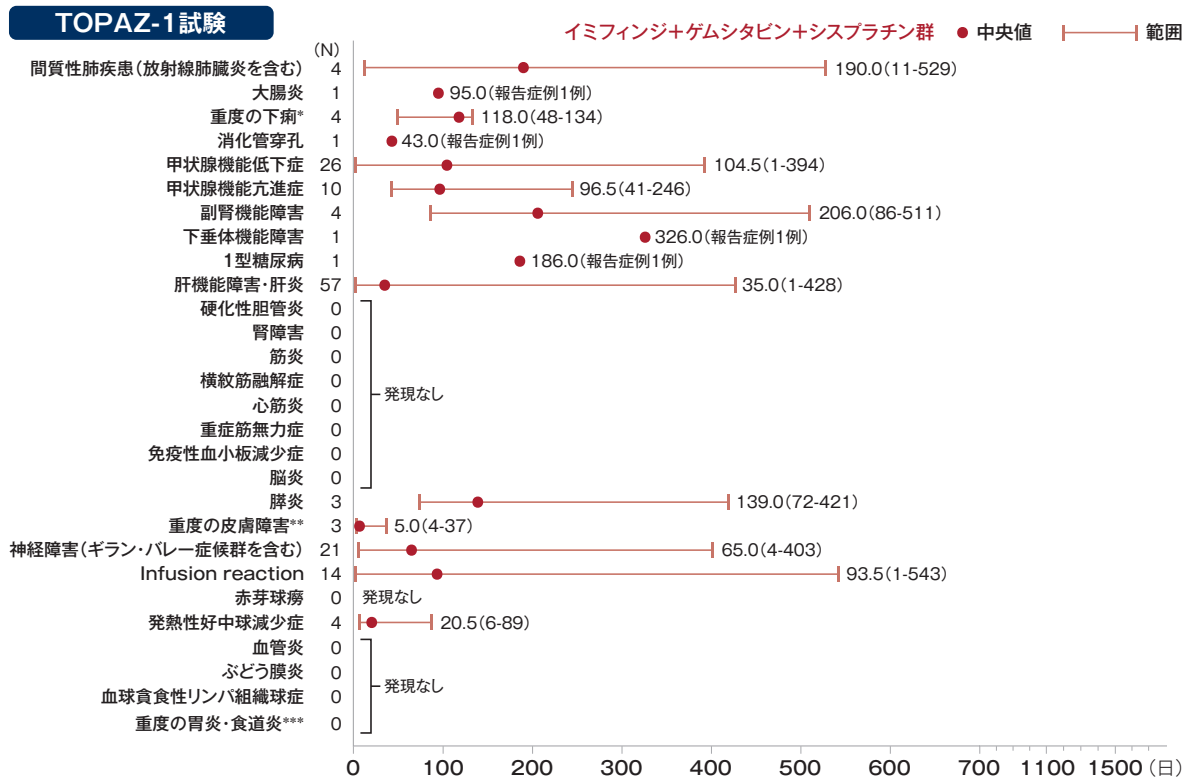
＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

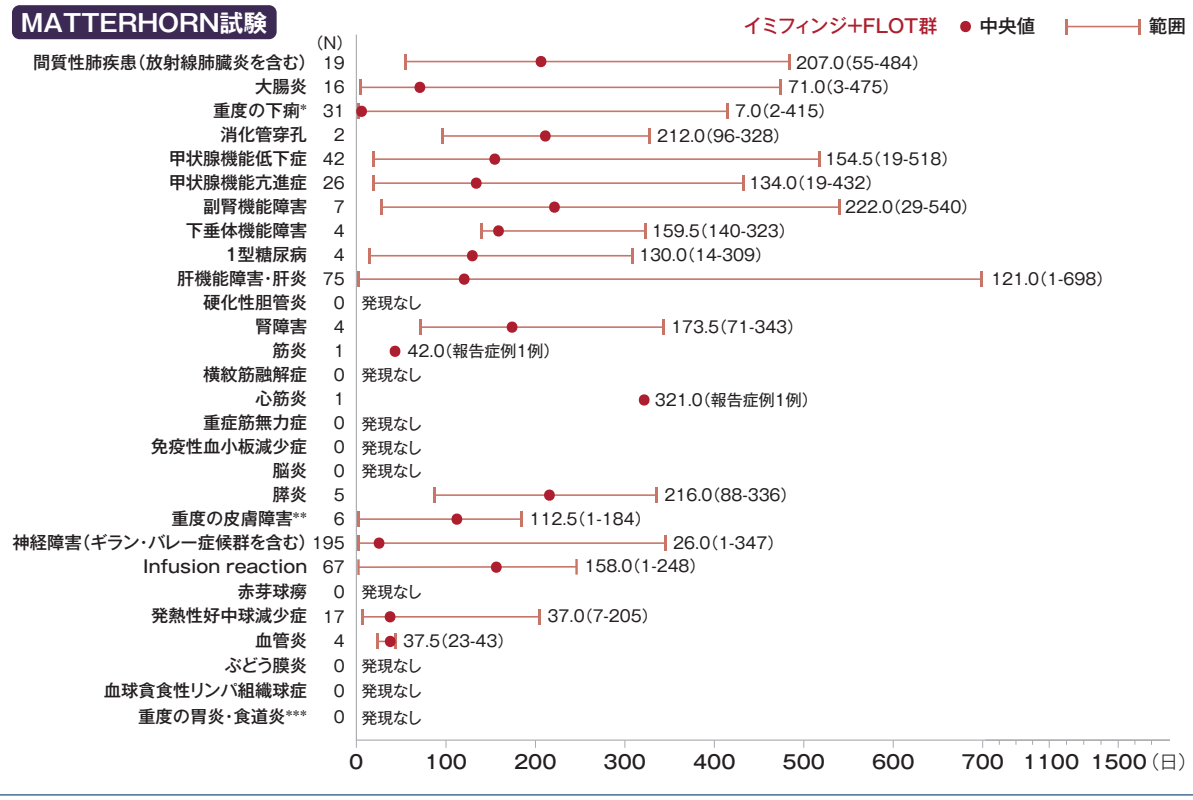
臨床試験における有害事象発現時期（つづき）



＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

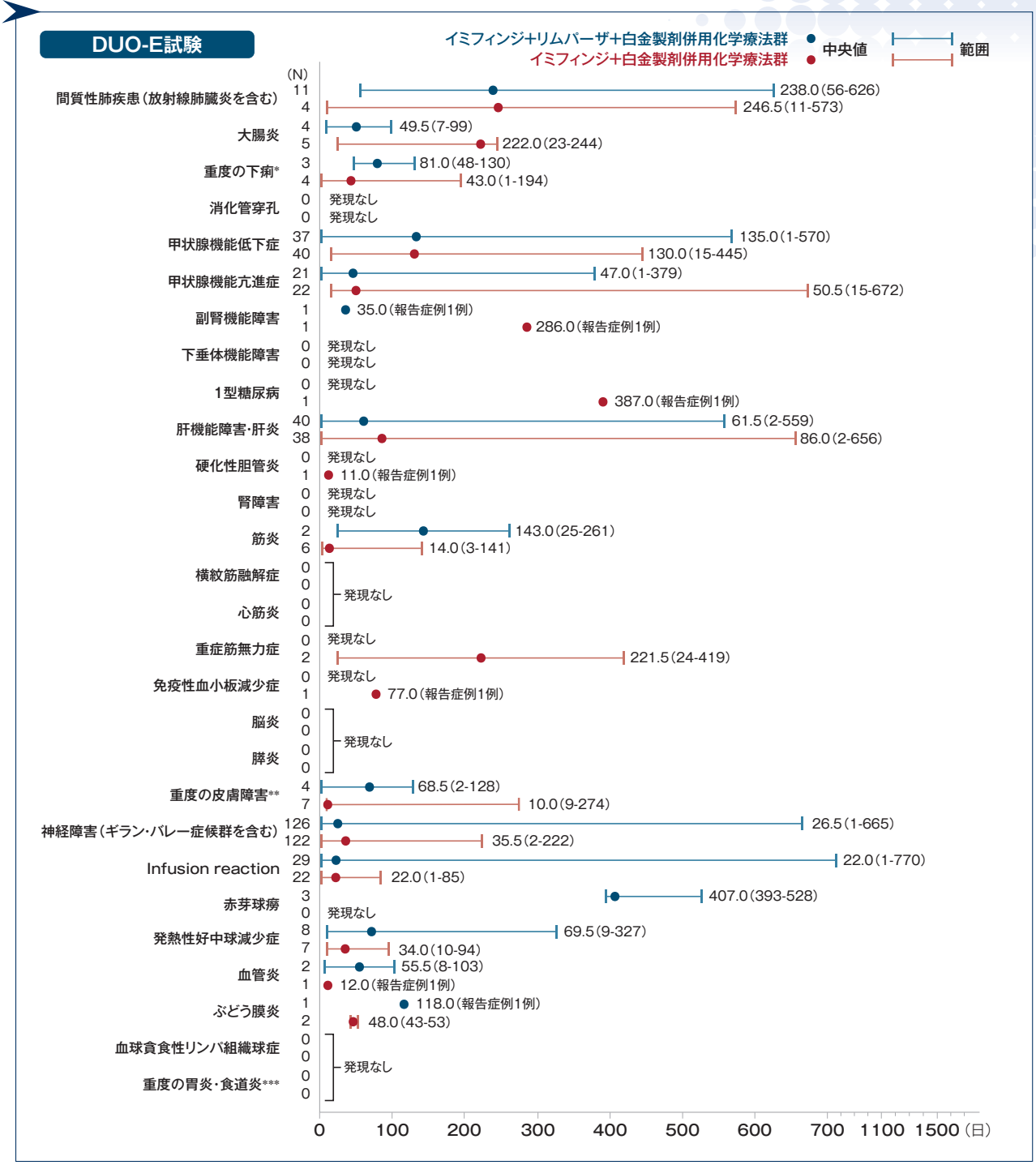
臨床試験における有害事象発現時期（つづき）





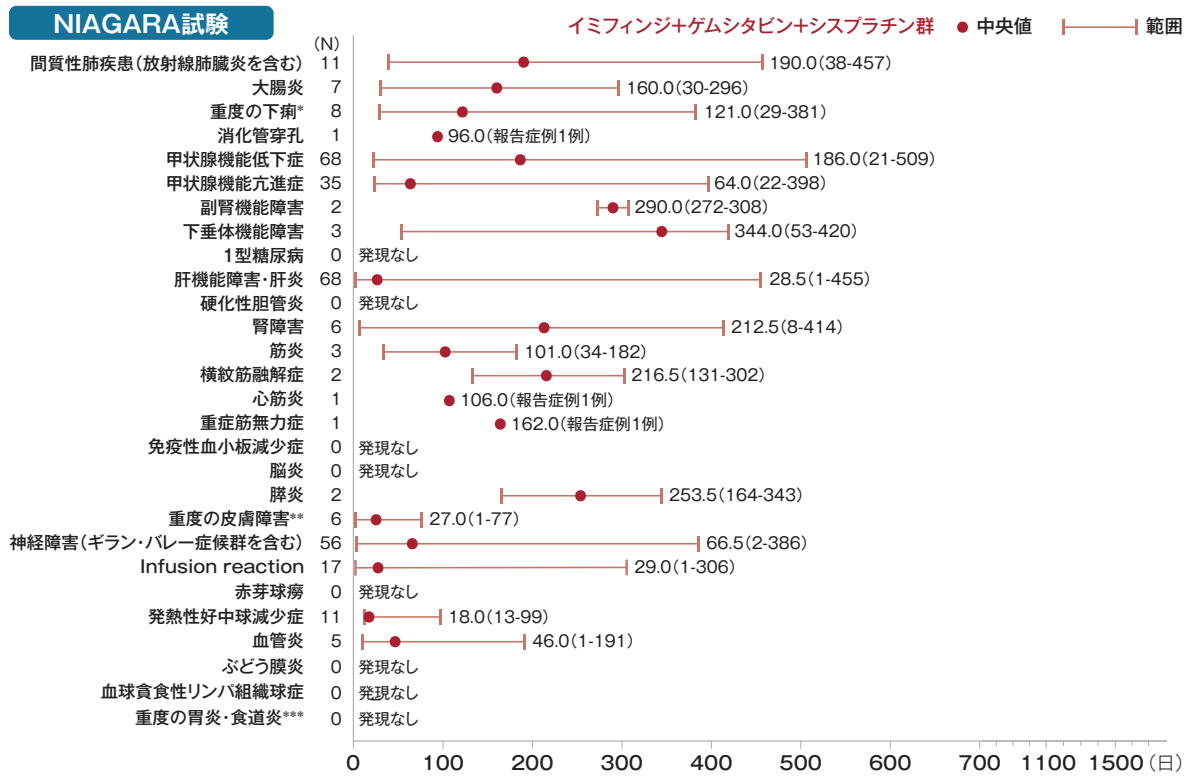
＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

臨床試験における有害事象発現時期（つづき）



＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

臨床試験における有害事象発現時期（つづき）



＊：Grade3以上の下痢　＊＊：Grade3以上の皮膚障害　＊＊＊：Grade3以上の胃炎・食道炎

3.2 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、イジュドの投与により、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、イジュドの休薬/中止を含め適切な処置を行ってください。

- イミフィンジ、イジュドの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、イジュドの休薬/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、イジュ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、イジュ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、イジュ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、イジュドをさす。

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			
	—	プレドニゾロン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、乾癬性関節炎 、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
次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る）
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る）

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
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）

（2026年9月時点）

3）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

3.3 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、イジュ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（SpO_2）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、イジュ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。

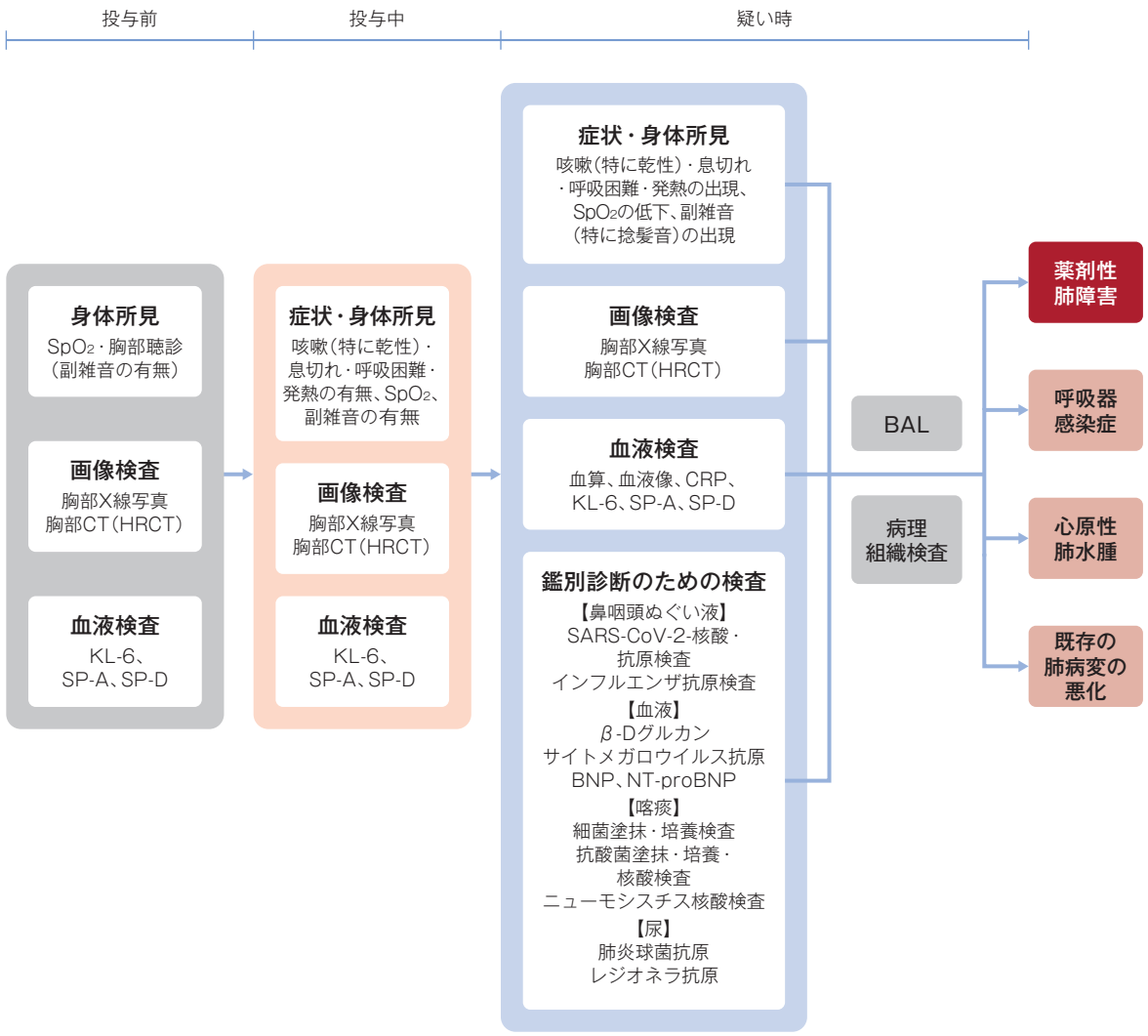
● 臨床症状及び検査所見

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「薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ」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、SpO_2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	乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱の出現、SpO_2の低下、副雑音（特に捻髪音）の出現
血液検査所見	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

薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ[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3版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き［第3版］，一般社団法人日本呼吸器学会，2025

➤ 3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
肺臓炎	・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 ・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	・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	・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	—	プレドニゾロン1～2mg/kg/日又は相当量を直ちに開始する	プレドニゾロン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	Grade2に悪化した場合、**本剤を休薬**	・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	—	・**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	—	

※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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

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。
なお、POTOMAC試験（日本人集団）では報告されておりません。
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。

非小細胞肺癌	PACIFIC試験					
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
	53（73.6）	4（5.6）	1（1.4）	24（60.0）	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*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	161（33.9）	16（3.4）	5（1.1）	58（24.8）	6（2.6）	4（1.7）
	POSEIDON試験					
日本人集団	イミフィンジ＋イジュド＋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）	2（10.0）	0	1（3.7）	1（3.7）	0
全体集団	イミフィンジ＋イジュド＋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
	17（5.2）	4（1.2）	1（0.3）	2（0.6）	2（0.6）	0
	AEGEAN試験					
日本人集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=37）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=41）		
	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	5（13.5）	0	1（2.7）	5（12.2）	3（7.3）	0
全体集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=398）		
	全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	34（8.5）	7（1.7）	4（1.0）	14（3.5）	5（1.3）	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：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　＊3：肺臓炎　＊4：肺臓炎、間質性肺疾患、免疫性肺臓炎、放射線肺臓炎　＊5：肺臓炎、放射線肺臓炎　＊6：肺臓炎、放射線肺臓炎、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、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。

3. 注意を要する副作用とその対策

小細胞肺癌

CASPIAN試験						
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*7	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*8	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)

ADRIATIC試験						
日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)		
	全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	10(52.6)	0	0	14(45.2)	2(6.5)	0
全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)		
	全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	99(37.8)	8(3.1)	1(0.4)	79(29.8)	7(2.6)	0

肝細胞癌

HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(N=34)			イミフィンジ群(N=45)			ソラフェニブ群(N=29)		
	全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*11	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+イジュド群(N=388)			イミフィンジ群(N=388)			ソラフェニブ群(N=374)		
	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	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

胆道癌

TOPAZ-1試験						
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*7	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*13	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

胃癌

MATTERHORN試験						
日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
	全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	3(7.5)	0	0	4(8.7)	2(4.3)	0
全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
	全Grade*14	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	19(4.0)	1(0.2)	2(0.4)	9(1.9)	4(0.9)	0

例数(%)

頻度の高い順に下記のとおり報告されています。
＊7：間質性肺疾患　＊8：肺臓炎、間質性肺疾患、器質化肺炎　＊9：放射線肺臓炎、肺臓炎、間質性肺疾患　＊10：放射線肺臓炎、肺臓炎、免疫性肺疾患、間質性肺疾患　＊11：イミフィンジ+イジュド群：肺臓炎、イミフィンジ群：肺臓炎　＊12：イミフィンジ+イジュド群：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　＊13：肺臓炎、間質性肺疾患　＊14：肺臓炎、間質性肺疾患、びまん性肺胞障害
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。

	DUO-E試験									
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=30）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=26）			白金製剤併用化学療法群（N=32）		
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3（10.0）	1（3.3）	0	2（7.7）	1（3.8）	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4（1.7）	2（0.9）	0	11（4.6）	4（1.7）	0	1（0.4）	0	0

	NIAGARA試験					
膀胱癌	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=61）			ゲムシタビン+シスプラチン群（N=59）		
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2（3.3）	1（1.6）	0	1（1.7）	0	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=530）			ゲムシタビン+シスプラチン群（N=526）		
		全Grade*15	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		11（2.1）	1（0.2）	0	4（0.8）	0	1（0.2）

	POTOMAC試験					
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群（N=336）			BCG単独群（N=339）		
		全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5（1.5）	3（0.9）	0	0	0	0

例数（%）

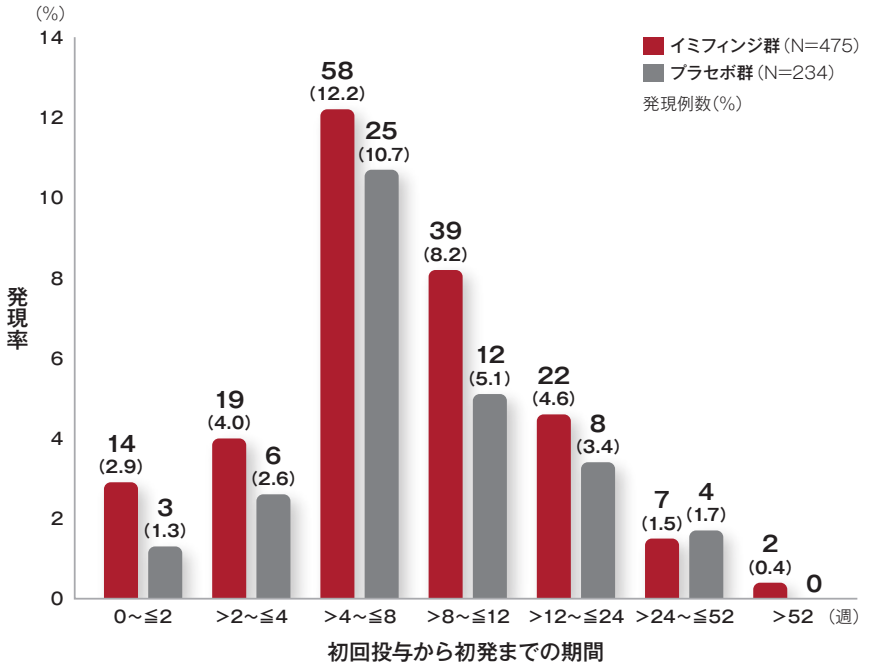
頻度の高い順に下記のとおり報告されています。
＊13：肺臓炎、間質性肺疾患　＊15：肺臓炎、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、肺線維症　＊16：間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症
注）本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。

3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現時期

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。

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、イジュ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、イジュドの併用投与で、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。

● 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（令和3年4月改定）

3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下痢	・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に増加	・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	・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に増加 ・身の回りの日常生活動作※1の制限	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
大腸炎	・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	・腹痛 ・粘液または血液が便に混じる	・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	・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**	・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	—	・**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		—

※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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、ADRIATIC試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験（日本人集団）、NIAGARA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

非小細胞肺癌	**PACIFIC試験**						
	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						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=37）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=41）		
		全Grade*5	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+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）		
		全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5（1.2）	1（0.2）	0	4（1.0）	2（0.5）	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*7	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
	ADRIATIC試験						
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）		
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	3（1.1）	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　＊6：大腸炎、直腸炎、小腸炎
＊7：大腸炎、直腸炎

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。

3. 注意を要する副作用とその対策

大腸炎関連事象（つづき）

肝細胞癌

HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジュド群（N=34）			イミフィンジ群（N=45）			ソラフェニブ群（N=29）		
	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
	2（5.9）	1（2.9）	0	0	0	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+イジュド群（N=388）			イミフィンジ群（N=388）			ソラフェニブ群（N=374）		
	全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*9	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

胆道癌

TOPAZ-1試験						
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*5	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

胃癌

MATTERHORN試験						
日本人集団	イミフィンジ+FLOT群（N=40）			プラセボ+FLOT群（N=46）		
	全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1（2.5）	0	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+FLOT群（N=475）			プラセボ+FLOT群（N=469）		
	全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	16（3.4）	7（1.5）	0	9（1.9）	6（1.3）	0

子宮体癌

DUO-E試験									
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=30）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=26）			白金製剤併用化学療法群（N=32）		
	全Grade*10	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（3.3）	0	0	0	0	0	1（3.1）	0	0
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	5（2.1）	2（0.9）	0	4（1.7）	2（0.8）	0	1（0.4）	0	0

膀胱癌

NIAGARA試験						
全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群（N=530）			ゲムシタビン+シスプラチン群（N=526）		
	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	7（1.3）	1（0.2）	0	1（0.2）	0	0

POTOMAC試験						
日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群（N=58）			BCG単独群（N=58）		
	全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	1（1.7）	0	0	1（1.7）	0	0
全体集団	イミフィンジ+BCG併用群（N=336）			BCG単独群（N=339）		
	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	7（2.1）	1（0.3）	0	2（0.6）	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。
＊5：大腸炎　＊8：イミフィンジ+イジュド群：大腸炎、小腸炎　＊9：イミフィンジ+イジュド群：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　＊10：腸炎　＊11：大腸炎、腸炎、直腸炎　＊12：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：大腸炎、腸炎、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：大腸炎、直腸炎　＊13：大腸炎、免疫性腸炎、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。

下痢関連事象

非小細胞肺癌	PACIFIC試験						
	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 +イジュド+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 +イジュド+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
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(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	6(14.6)	1(2.4)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		53(13.2)	3(0.7)	0	54(13.6)	4(1.0)	0
小細胞肺癌	CASPIAN試験						
	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
	ADRIATIC試験						
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(15.8)	1(5.3)	0	5(16.1)	0	0
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		30(11.5)	5(1.9)	0	22(8.3)	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:下痢　*2:下痢、排便回数増加　*3:下痢、胃腸炎
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。

3. 注意を要する副作用とその対策

下痢関連事象（つづき）

肝細胞癌

HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジュド群（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+イジュド群（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

胆道癌

TOPAZ-1試験						
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*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*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

胃癌

MATTERHORN試験						
日本人集団	イミフィンジ+FLOT群（N=40）			プラセボ+FLOT群（N=46）		
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	30（75.0）	6（15.0）	0	28（60.9）	4（8.7）	0
全体集団	イミフィンジ+FLOT群（N=475）			プラセボ+FLOT群（N=469）		
	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	297（62.5）	31（6.5）	0	272（58.0）	28（6.0）	0

子宮体癌

DUO-E試験									
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=30）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=26）			白金製剤併用化学療法群（N=32）		
	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	9（30.0）	1（3.3）	0	7（26.9）	0	0	10（31.3）	1（3.1）	0
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
	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
	75（31.9）	4（1.7）	0	67（28.2）	3（1.3）	0	68（28.8）	6（2.5）	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　＊3：下痢、胃腸炎　＊4：イミフィンジ+イジュド群：下痢、イミフィンジ群：下痢　＊5：イミフィンジ+イジュド群：下痢、胃腸炎、イミフィンジ群：下痢　＊6：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：下痢、胃腸炎、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：下痢、排便回数増加、胃腸炎

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。

下痢関連事象（つづき）

膀胱癌	NIAGARA試験						
	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		13(21.3)	1(1.6)	0	12(20.3)	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		109(20.6)	8(1.5)	0	76(14.4)	3(0.6)	0
	POTOMAC試験						
	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		7(12.1)	1(1.7)	0	3(5.2)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		43(12.8)	4(1.2)	0	22(6.5)	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：下痢　＊3：下痢、胃腸炎　＊7：下痢、胃腸炎、排便回数増加
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。

消化管穿孔

- イミフィンジ、イジュ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、イジュドの投与を中止する等の適切な処置**を行ってください。

● 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ミラーゼ、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、イジュ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、イジュ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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験（日本人集団）、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験、POTOMAC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＋イジュド＋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*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
胃癌	**MATTERHORN試験**						
	全体集団	イミフィンジ＋FLOT群（N=475）			プラセボ＋FLOT群（N=469）		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2（0.4）	0	1（0.2）	0	0	0
膀胱癌	**NIAGARA試験**						
	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=61）			ゲムシタビン＋シスプラチン群（N=59）		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1（1.6）	1（1.6）	0	0	0	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=530）			ゲムシタビン＋シスプラチン群（N=526）		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1（0.2）	1（0.2）	0	1（0.2）	1（0.2）	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　＊3：腸管穿孔
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、イジュ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）。

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、イジュドの休薬、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。

● 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	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）
	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ーにおいて摂取率の低下を認める	

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、イジュドをさす。

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、イジュ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.48）を参照してください。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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、甲状腺機能低下症関連事象及び甲状腺機能亢進症関連事象は、TOPAZ-1試験（日本人集団）では報告されておりません。
また、甲状腺機能亢進症関連事象は、ADRIATIC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

非小細胞肺癌	**PACIFIC試験**						
	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	4（10.0）	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
		63（13.3）	1（0.2）	0	7（3.0）	0	0
	POSEIDON試験						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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）	0	0	1（3.7）	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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
		44（13.3）	0	0	7（2.1）	0	0
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=37）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=41）		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2（5.4）	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=398）		
		全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		52（13.0）	0	0	17（4.3）	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：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　＊5：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、遊離サイロキシン減少

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。

3. 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）

小細胞肺癌

CASPIAN試験

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*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

ADRIATIC試験

日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)		
	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	4(21.1)	0	0	1(3.2)	0	0

全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)		
	全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	45(17.2)	0	0	13(4.9)	0	0

肝細胞癌

HIMALAYA試験

日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(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
	7(20.6)	0	0	2(4.4)	0	0	3(10.3)	0	0

全体集団	イミフィンジ+イジュド群(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
	55(14.2)	0	0	29(7.5)	0	0	21(5.6)	0	0

胆道癌

TOPAZ-1試験

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*9	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

胃癌

MATTERHORN試験

日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
	全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	2(5.0)	0	0	1(2.2)	0	0

全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
	全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	42(8.8)	1(0.2)	0	9(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：甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加　＊3：甲状腺機能低下症　＊6：甲状腺機能低下症、遊離サイロキシン減少　＊7：イミフィンジ+イジュド群：甲状腺機能低下症、イミフィンジ群：甲状腺機能低下症　＊8：イミフィンジ+イジュド群：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　＊9：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　＊10：甲状腺機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症　＊11：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、中枢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。

甲状腺機能低下症関連事象（つづき）

		DUO-E試験								
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N＝30）			イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群（N＝26）			白金製剤併用化学療法群（N＝32）		
		全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2（6.7）	0	0	2（7.7）	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N＝235）			イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群（N＝238）			白金製剤併用化学療法群（N＝236）		
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		40（17.0）	0	0	37（15.5）	1（0.4）	0	13（5.5）	0	0

		NIAGARA試験					
膀胱癌	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＝61）			ゲムシタビン＋シスプラチン群（N＝59）		
		全Grade*14	Grade３及び４	転帰死亡	全Grade	Grade３及び４	転帰死亡
		7（11.5）	1（1.6）	0	1（1.7）	0	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＝530）			ゲムシタビン＋シスプラチン群（N＝526）		
		全Grade*15	Grade３及び４	転帰死亡	全Grade	Grade３及び４	転帰死亡
		68（12.8）	2（0.4）	0	13（2.5）	0	0

		POTOMAC試験					
膀胱癌	日本人集団	イミフィンジ＋BCG併用群（N＝58）			BCG単独群（N＝58）		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		6（10.3）	0	0	1（1.7）	0	0
	全体集団	イミフィンジ＋BCG併用群（N＝336）			BCG単独群（N＝339）		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		45（13.4）	1（0.3）	0	3（0.9）	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：甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加　＊12：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：甲状腺機能低下症　＊13：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、中枢性甲状腺機能低下症、トリヨードチロニン減少、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、粘液水腫性昏睡　＊14：甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症　＊15：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

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。

3. 注意を要する副作用とその対策

甲状腺機能亢進症関連事象

非小細胞肺癌	PACIFIC試験						
	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						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)		
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(5.4)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)		
		全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		21(5.2)	0	0	14(3.5)	0	0
小細胞肺癌	CASPIAN試験						
	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*6	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
	ADRIATIC試験						
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)		
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		35(13.4)	0	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：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、自己免疫性甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺炎　＊6：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　＊7：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、トリヨードチロニン増加、亜急性甲状腺炎、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加

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（つづき）

	HIMALAYA試験									
肝細胞癌	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(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+イジュド群(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
		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*9	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

	MATTERHORN試験					
胃癌	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(5.0)	0	0	1(2.2)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		26(5.5)	0	0	12(2.6)	0	0

	DUO-E試験									
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(3.3)	0	0	3(11.5)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		22(9.4)	0	0	21(8.8)	0	0	5(2.1)	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　＊8：イミフィンジ+イジュド群：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　＊9：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　＊10：甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少　＊11：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　＊12：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：慢性甲状腺炎、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：甲状腺炎　＊13：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：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、免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、慢性甲状腺炎、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：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、遊離サイロキシン増加、サイロキシン増加

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。

3. 注意を要する副作用とその対策

甲状腺機能亢進症関連事象（つづき）

膀胱癌						
NIAGARA試験						
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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
	全Grade*14	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	5(8.2)	0	0	0	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
	全Grade*15	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	35(6.6)	0	0	12(2.3)	0	0
POTOMAC試験						
日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
	全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	6(10.3)	0	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
	全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	43(12.8)	1(0.3)	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。
＊14：甲状腺機能亢進症、甲状腺炎　＊15：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、トリヨードチロニン増加　＊16：甲状腺炎、甲状腺機能亢進症　＊17：甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、血中甲状腺刺激ホルモン減少、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。

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、イジュドの休薬、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。

● 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	**<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 **<アンドロゲン欠乏症状>** 女性の腋毛・恥毛の脱落	
	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	・早朝コルチゾール値：低値（4μg/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	・早朝コルチゾール値：低値（4μg/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	・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）	・MRI：下垂体ートルコ鞍上部ー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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
副腎機能障害*	・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 ・内科的治療を要する	・高度の症状がある ・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	臨床的に症状が安定するまで**本剤を休薬**		
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 ・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**	・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）

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、ADRIATIC試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験（日本人集団）、MATTERHORN試験（日本人集団）、NIAGARA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
		1（0.2）	0	0	0	0	0
	POSEIDON試験						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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*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+イジュド+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
		8（2.4）	2（0.6）	0	0	0	0
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N＝37）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N＝41）		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2（5.4）	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N＝401）			プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N＝398）		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4（1.0）	0	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
	ADRIATIC試験						
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3（1.1）	1（0.4）	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：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
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。

3. 注意を要する副作用とその対策

肝細胞癌

HIMALAYA試験									
日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(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+イジュド群(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*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

胃癌

MATTERHORN試験						
全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	7(1.5)	2(0.4)	0	1(0.2)	0	0

子宮体癌

DUO-E試験									
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
	全Grade	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
	0	0	0	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
	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
	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0

膀胱癌

NIAGARA試験						
全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
	全Grade*2	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

POTOMAC試験						
日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
	全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	3(5.2)	3(5.2)	0	0	0	0
全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
	全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	4(1.2)	3(0.9)	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。
*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+イジュド群:副腎機能不全、イミフィンジ群:副腎機能不全
*5:続発性副腎皮質機能不全　*6:イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群:副腎機能不全、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群:続発性副腎皮質機能不全

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。

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、イジュドの休薬、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。

● 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	**＜ACTH分泌低下症＞** ・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）、血圧低下、精神障害（無気力、嗜眠、不安、性格変化）、発熱、低血糖症状、関節痛 **＜TSH分泌低下症＞** ・耐寒性低下、不活発、皮膚乾燥、徐脈、脱毛等 **＜GnRH（LH、FSH）分泌低下症＞** ・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	**＜GH分泌不全症＞** ・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 **＜PRL分泌低下症＞** ・産褥期の乳汁分泌低下 **＜ADH分泌異常症＞** ・口渇、多飲、多尿
検査所見	**＜ACTH分泌低下症＞** ・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 **＜TSH分泌低下症＞** ・血中TSH低値～軽度高値、血中甲状腺ホルモン（特に遊離T4）低値等 **＜GnRH（LH、FSH）分泌低下症＞** ・LH、FSH非高値、血・尿中性ステロイド低値等	**＜GH分泌不全症＞** ・GHを含めて複数の下垂体ホルモン分泌低下等 **＜PRL分泌低下症＞** ・血中PRL基礎値の低下（複数回測定：いずれも1.5ng/mL未満）等 **＜ADH分泌異常症＞** ・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6年より一部抜粋・作表
（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4018）

➤ 3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下垂体機能障害*	・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	・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	・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	・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	—	・プレドニゾロン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**	・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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験（日本人集団）、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験、POTOMAC試験では報告されておりません。

非小細胞肺癌	**POSEIDON試験**									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)					
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(0.5)	0	0	0	0	0			
小細胞肺癌	**ADRIATIC試験**									
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(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
		1(2.9)	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(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
		4(1.0)	0	0	1(0.3)	0	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*6	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			
胃癌	**MATTERHORN試験**									
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		4(0.8)	1(0.2)	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：下垂体炎　＊4：イミフィンジ+イジュド群：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　＊5：イミフィンジ+イジュド群：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　＊6：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。

3. 注意を要する副作用とその対策

	NIAGARA試験					
膀胱癌	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(1.6)	0	0	0	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(0.6)	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。
＊7：下垂体機能低下症　＊8：下垂体炎、下垂体機能低下症
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。

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。

● 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	**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 **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
血液検査所見	・早期空腹時血糖値：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 ➡ 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2024, 文光堂, p2、p4、p14、p74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)]
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。 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。 ＊：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。 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。	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2024, 文光堂, p9
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、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験、NIAGARA試験、POTOMAC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、イジュ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2024, 文光堂
3）日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン2024, 南江堂

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験（日本人集団）、ADRIATIC試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験（日本人集団）、NIAGARA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*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0		
	POSEIDON試験								
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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）	1（0.3）	0	0	0	0		
	AEGEAN試験								
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）				
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0		
小細胞肺癌	**CASPIAN試験**								
	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）	1（5.6）	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*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		2（0.8）	2（0.8）	0	0	0	0		
	ADRIATIC試験								
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）				
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		1（0.4）	1（0.4）	0	0	0	0		
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**								
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群（N=34）			イミフィンジ群（N=45）			ソラフェニブ群（N=29）	
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*1	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+イジュド群（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*1	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
胆道癌	**TOPAZ-1試験**								
	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*1	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。
＊1：1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。

	MATTERHORN試験						
胃癌	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(7.5)	1(2.5)	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(0.8)	1(0.2)	0	0	0	0

	DUO-E試験									
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		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
		1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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
		1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

	POTOMAC試験					
膀胱癌	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(1.7)	1(1.7)	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*2	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	0	0	0

例数(%)

下記のとおり報告されています。
＊1：1型糖尿病　＊2：劇症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)。
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劇症1型糖尿病が11例報告されています(2024年4月30日時点)。

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、イジュ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。

● 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
			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 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍未満	**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がベースラインの2.5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	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してのミコフェノール酸モフェチルは、保険未収載（2026年9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。

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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。

非小細胞肺癌							
PACIFIC試験							
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+イジュド+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+イジュド+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	
AEGEAN試験							
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)			
	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	8(21.6)	2(5.4)	0	8(19.5)	0	0	
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)			
	全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	71(17.7)	12(3.0)	0	49(12.3)	7(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：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：肝機能異常、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、薬物性肝障害、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇　＊6：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、薬物性肝障害、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、高トランスアミナーゼ血症、肝炎、肝不全、トランスアミナーゼ上昇、免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、血中非抱合ビリルビン増加、肝細胞融解

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。

小細胞肺癌	CASPIAN試験									
	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*7	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			
	ADRIATIC試験									
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)					
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(5.3)	0	0	2(6.5)	1(3.2)	0			
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)					
		全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		27(10.3)	3(1.1)	0	24(9.1)	2(0.8)	0			
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(N=34)			イミフィンジ群(N=45)			ソラフェニブ群(N=29)		
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*10	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
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(N=388)			イミフィンジ群(N=388)			ソラフェニブ群(N=374)		
		全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*11	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	TOPAZ-1試験									
	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*12	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			
	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*13	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。
＊7：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　＊8：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　＊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、血中非抱合ビリルビン増加、肝炎、免疫性肝炎、肝機能異常、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇　＊10：イミフィンジ＋イジュド群：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　＊11：イミフィンジ+イジュド群：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　＊12：肝機能異常　＊13：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。

3. 注意を要する副作用とその対策

MATTERHORN試験

		イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
胃癌	日本人集団	全Grade*14	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		11(27.5)	0	0	10(21.7)	2(4.3)	0
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*15	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		75(15.8)	20(4.2)	0	60(12.8)	19(4.1)	0

DUO-E試験

		イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
子宮体癌	日本人集団	全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		9(30.0)	3(10.0)	0	9(34.6)	3(11.5)	0	5(15.6)	1(3.1)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		38(16.2)	7(3.0)	0	40(16.8)	9(3.8)	0	30(12.7)	3(1.3)	0

NIAGARA試験

		イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
膀胱癌	日本人集団	全Grade*18	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		7(11.5)	2(3.3)	0	4(6.8)	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*19	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		68(12.8)	16(3.0)	0	58(11.0)	6(1.1)	0

POTOMAC試験

		イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
膀胱癌	日本人集団	全Grade*20	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		10(17.2)	3(5.2)	0	1(1.7)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*21	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		60(17.9)	15(4.5)	0	11(3.2)	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。
＊14：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、薬物性肝障害、肝酵素上昇　＊15：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、薬物性肝障害、肝酵素上昇、高トランスアミナーゼ血症、血中ビリルビン増加、免疫性肝炎、肝細胞融解、肝毒性、トランスアミナーゼ上昇、急性肝炎、高ビリルビン血症、肝炎、肝機能検査値上昇
＊16：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：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、薬物性肝障害、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：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、肝酵素上昇、肝機能異常　＊17：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：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、高トランスアミナーゼ血症、薬物性肝障害、肝酵素上昇、免疫性肝炎、肝毒性、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：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、肝酵素上昇、肝機能異常、薬物性肝障害、肝炎、血中非抱合ビリルビン増加、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫介在性肝障害　＊18：肝機能異常、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、薬物性肝障害、肝酵素上昇　＊19：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、肝酵素上昇、肝機能異常、高トランスアミナーゼ血症、肝炎、肝不全、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、急性肝炎、黄疸　＊20：肝機能異常、血中ビリルビン増加、肝酵素異常　＊21：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、肝炎、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、血中ビリルビン増加、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇、肝酵素異常、中毒性肝炎、肝毒性、高ビリルビン血症

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。

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。

● 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/disease/000796/）

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）

● 臨床試験における有害事象発現状況

各試験の安全性解析対象における**硬化性胆管炎関連事象**は、下表のとおり報告されています。
なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA試験、POTOMAC試験では報告されておりません。

子宮体癌	DUO-E試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
		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
		1（0.4）	1（0.4）	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）

＊：免疫介在性胆管炎

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）。

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及びクレアチニンの上昇、クレアチニ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。

● 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

➤ 3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
腎障害*	・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	・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	・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	・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**	・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	—	・**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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験（日本人集団）、HIMALAYA試験（日本人集団）、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA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）	0	0	0	0	0			
	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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）	0	1（0.3）	0	0	0			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）					
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2（0.5）	0	0	0	0	0			
小細胞肺癌	**ADRIATIC試験**									
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）					
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1（0.4）	0	0	0	0	0			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群（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	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
胆道癌	**TOPAZ-1試験**									
	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			
		0	0	0	2（4.9）	0	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			
		0	0	0	2（0.6）	0	0			
胃癌	**MATTERHORN試験**									
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群（N=475）			プラセボ+FLOT群（N=469）					
		全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		4（0.8）	3（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：腎炎、尿細管間質性腎炎　＊4：腎炎　＊5：自己免疫性腎炎、免疫性腎炎
＊6：免疫性腎炎、自己免疫性腎炎、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。

3. 注意を要する副作用とその対策

		DUO-E試験								
子宮体癌	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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	0	0	0	1(0.4)	0	0

		NIAGARA試験					
膀胱癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		6(1.1)	2(0.4)	0	2(0.4)	0	1(0.2)

		POTOMAC試験					
膀胱癌	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(1.7)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*9	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	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。
＊7：腎炎、免疫性腎炎　＊8：尿細管間質性腎炎　＊9：腎炎、免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎
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。

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、イジュ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。

● 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	**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 **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 **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
検査所見	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）

※：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6年より一部抜粋、作表（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4080）

3. 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**	・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※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6年（https://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

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

各試験の安全性解析対象における**筋炎及び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、筋炎関連事象は、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、TOPAZ-1試験（日本人集団）、NIAGARA試験（日本人集団）、POTOMAC試験（日本人集団）では報告されておりません。
また、横紋筋融解症関連事象は、PACIFIC試験、POSEIDON試験、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験、NIAGARA試験（日本人集団）、POTOMAC試験では報告されておりません。

筋炎関連事象

非小細胞肺癌	**PACIFIC試験**									
	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+イジュド+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+イジュド+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			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）					
		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			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群（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
		1（2.9）	0	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群（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	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4（1.0）	2（0.5）	0	0	0	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			
		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。

3. 注意を要する副作用とその対策

筋炎関連事象（つづき）

		MATTERHORN試験					
胃癌	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(2.5)	1(2.5)	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0

		DUO-E試験								
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(13.3)	0	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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
		6(2.6)	1(0.4)	0	2(0.8)	1(0.4)	0	0	0	0

		NIAGARA試験					
膀胱癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0

		POTOMAC試験					
膀胱癌	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(0.6)	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：筋炎　＊3：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：筋炎、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：筋炎、皮膚筋炎　＊4：筋炎、皮膚筋炎
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、イジュ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）。

横紋筋融解症関連事象

		NIAGARA試験					
膀胱癌	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*	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

例数（%）

下記のとおり報告されています。
＊：横紋筋融解症
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。

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、イジュ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。
- **心筋炎が確定した場合**は、**イミフィンジ、イジュドの投与を永久に中止**してください。

● 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的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

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

● 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
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	—	プレドニゾロン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。

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験（日本人集団）、HIMALAYA試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験、POTOMAC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）			
	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1（0.2）	0	1（0.2）	0	0	0			
小細胞肺癌	**ADRIATIC試験**									
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1（0.4）	0	0	0	0	0			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群（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*3	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
胃癌	**MATTERHORN試験**									
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群（N=475）			プラセボ+FLOT群（N=469）					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1（0.2）	0	0	1（0.2）	1（0.2）	0			

例数（%）

下記のとおり報告されています。
＊1：自己免疫性心筋炎　＊2：心筋炎　＊3：イミフィンジ+イジュド群：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。

	NIAGARA試験					
膀胱癌	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(1.6)	0	0	0	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*2	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

例数(%)

下記のとおり報告されています。
＊2：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、イジュ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)。

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、イジュドの投与を中止し、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。

● 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	以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴う 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 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
検査所見	**検査所見** 以下の自己抗体のいずれかが陽性である 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 **生理学的所見** 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 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

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7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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
重症筋無力症*	・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	・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	・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	—	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※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場合がある。
※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

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA試験（日本人集団）、POTOMAC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	**AEGEAN試験**									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)					
		全Grade*	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			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(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
		2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
子宮体癌	**DUO-E試験**									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	**NIAGARA試験**									
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)					
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0			
	POTOMAC試験									
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)					
		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	0			

例数（%）

下記のとおり報告されています。
＊：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）。

免疫性血小板減少症

■ 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。

■ **免疫性血小板減少症が疑われた場合**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、イジュ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。

● 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。

免疫性血小板減少症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	**（1）末梢血液** 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 **（2）骨髄** 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 **（3）免疫学的検査** 血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）増量*

＊：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：免疫性血小板減少症（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7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症の対処法は設定しておりませんでした。免疫性血小板減少症の治療に際しては、「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

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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（日本人集団）、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験（日本人集団）、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA試験、POTOMAC試験では報告されておりません。

		POSEIDON試験					
非小細胞肺癌	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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
		1（0.3）	0	0	0	0	0

		ADRIATIC試験					
小細胞肺癌	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）		
		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）	1（0.4）	0

		DUO-E試験								
子宮体癌	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
		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
		1（0.4）	1（0.4）	0	0	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症関連事象が7例報告されています（2020年12月25日時点）。

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。

● 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

➤ 3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
脳炎*	・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	・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	・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	・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。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験、NIAGARA試験、POTOMAC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+イジュド+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
		2(0.6)	2(0.6)	0	0	0	0
	AEGEAN試験						
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(0.2)	1(0.2)	0	1(0.3)	0	0
小細胞肺癌	**ADRIATIC試験**						
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(5.3)	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)		
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(0.4)	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：脳炎、自己免疫性脳炎　＊2：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、イジュ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）。

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、血中アミラーゼ等）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。

● 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・アイソザイム）、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、イジュドをさす。

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。

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況[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）、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験（日本人集団）、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験、NIAGARA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			
	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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）			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=401）			プラセボ+白金製剤併用化学療法群（N=398）					
		全Grade*3	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		3（0.7）	0	0	1（0.3）	1（0.3）	0			
小細胞肺癌	ADRIATIC試験									
	全体集団	イミフィンジ群（N=262）			プラセボ群（N=265）					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1（0.4）	1（0.4）	0	1（0.4）	0	0			
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群（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	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
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群（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
		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*6	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、膵炎　＊4：急性膵炎　＊5：イミフィンジ+イジュド群：膵炎、急性膵炎、イミフィンジ群：膵炎　＊6：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。

胃癌	MATTERHORN試験						
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5(1.1)	2(0.4)	0	2(0.4)	1(0.2)	0
膀胱癌	NIAGARA試験						
	全体集団	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群(N=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		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(0.2)	0	0
	POTOMAC試験						
	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		1(1.7)	1(1.7)	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		10(3.0)	4(1.2)	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：膵炎　＊4：急性膵炎　＊6：膵炎、急性膵炎　＊7：膵炎、急性膵炎、免疫性膵炎
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、イジュ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)。

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、イジュドの併用投与で、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。

● 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6年（https://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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の≧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10～30%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10～30%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10～30%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		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ロン10mg/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）

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況注)

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。

非小細胞肺癌							
PACIFIC試験							
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							
日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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	
AEGEAN試験							
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)			
	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	22(59.5)	0	0	13(31.7)	1(2.4)	0	
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)			
	全Grade*6	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	127(31.7)	3(0.7)	0	80(20.1)	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：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、そう痒症、皮膚剥脱、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、湿疹、乾癬、表在性炎症性皮膚症、ざ瘡様皮膚炎　＊6：発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、皮膚剥脱、紅斑、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、類天疱瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹性皮膚炎、皮膚症、皮膚毒性、表在性炎症性皮膚症

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。

小細胞肺癌	CASPIAN試験※									
	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*7	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*8	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			
	ADRIATIC試験									
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)					
		全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		7(36.8)	0	0	13(41.9)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)					
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		74(28.2)	1(0.4)	0	46(17.4)	0	0			
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(N=34)			イミフィンジ群(N=45)			ソラフェニブ群(N=29)		
		全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*11	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+イジュド群(N=388)			イミフィンジ群(N=388)			ソラフェニブ群(N=374)		
		全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	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
胆道癌	TOPAZ-1試験									
	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*13	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*14	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(%)

※: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。
＊7:発疹、多形紅斑、斑状丘疹状皮疹　＊8: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　＊9:湿疹、そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡様皮膚炎　＊10:そう痒症、発疹、皮膚炎、湿疹、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、脂漏性皮膚炎
＊11:イミフィンジ+イジュド群:発疹、湿疹、多形紅斑、類天疱瘡、斑状丘疹状皮疹、中毒性皮疹、イミフィンジ群:発疹、皮膚炎、脂漏性皮膚炎
＊12:イミフィンジ+イジュド群:発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、斑状皮疹、丘疹性皮疹、中毒性皮疹、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、斑状皮疹、皮膚炎、湿疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、そう痒性皮疹、自己免疫性皮膚炎、水疱性皮膚炎、多形紅斑、乾癬、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹　＊13:発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、皮膚炎
＊14:発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、湿疹、膿疱性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、蕁麻疹性皮膚炎、紅斑性皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹

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。

3. 注意を要する副作用とその対策

胃癌

MATTERHORN試験						
日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
	全Grade*15	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	22(55.0)	1(2.5)	0	14(30.4)	1(2.2)	0
全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
	全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	144(30.3)	6(1.3)	0	87(18.6)	1(0.2)	0

子宮体癌

DUO-E試験									
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
	全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	22(73.3)	3(10.0)	0	13(50.0)	0	0	15(46.9)	1(3.1)	0
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
	全Grade*18	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*18	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	97(41.3)	7(3.0)	0	87(36.6)	4(1.7)	0	72(30.5)	3(1.3)	0

膀胱癌

NIAGARA試験						
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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
	全Grade*19	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	34(55.7)	0	0	24(40.7)	1(1.7)	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
	全Grade*20	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	181(34.2)	6(1.1)	0	89(16.9)	3(0.6)	0

POTOMAC試験						
日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)		
	全Grade*21	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	17(29.3)	0	0	5(8.6)	0	0
全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)		
	全Grade*22	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
	95(28.3)	2(0.6)	0	25(7.4)	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。
＊15：発疹、そう痒症、皮膚炎、水疱性皮膚炎、湿疹、紅斑　＊16：発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、紅斑、皮膚炎、湿疹、ざ瘡様皮膚炎、膿疱性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、多形紅斑、乾癬、脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、紅斑性皮疹、皮膚壊死、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性皮疹
＊17：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、丘疹性皮疹、多形紅斑、皮膚剥脱、斑状皮疹、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：そう痒症、発疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、紅斑、膿疱性皮疹　＊18：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、湿疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑性皮疹、膿疱性皮疹、免疫性皮膚炎、紅斑、丘疹性皮疹、水疱性皮膚炎、多形紅斑、乾癬、脂漏性皮膚炎、皮膚症、皮膚剥脱、斑状皮疹、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、そう痒性皮疹、皮膚炎、膿疱性皮疹、斑状皮疹、ざ瘡様皮膚炎、多形紅斑、免疫性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚毒性、紅斑性皮疹
＊19：そう痒症、発疹、湿疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、水疱性皮膚炎、乾癬、皮膚剥脱　＊20：そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、紅斑、そう痒性皮疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹、乾癬、水疱性皮膚炎、ばら色粃糠疹、皮膚皮下組織炎、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎　＊21：発疹、皮膚炎、そう痒症、脂漏性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、乾癬、丘疹性皮疹、皮膚剥脱　＊22：発疹、そう痒症、皮膚炎、乾癬、丘疹性皮疹、紅斑、そう痒性皮疹、斑状丘疹状皮疹、湿疹、類天疱瘡、脂漏性皮膚炎、紅斑性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱、口腔扁平苔癬、斑状皮疹、膿疱性皮疹
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。

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、イジュ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)。

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。

● 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	・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	・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（令和4年2月時点修正）
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2024」（2026年9月時点）（https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/gbs_2024_01.pdf）
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」（2026年9月時点）（https://www.neurology-jp.org/public/disease/neuropathy_i_detail.html）

➤ 3. 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、イジュドをさす。

CTCAE v4.03	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
神経障害関連事象*	・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	・生命を脅かす ・緊急処置を要する
本剤の処置	ギラン・バレー症候群以外：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**	
	ギラン・バレー症候群：—	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※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（ギラン・バレー症候群以外）	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**	—	
		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<ギラン・バレー症候群以外>	—	・**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※4	—	

＊：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・バレー症候群の治療を要する場合には、必要に応じて、IVIG又は血漿交換を検討する。
※4：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、本剤の投与を永久に中止する。

● 臨床試験における有害事象発現状況[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。

非小細胞肺癌							
PACIFIC試験							
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							
日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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	
AEGEAN試験							
日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)			
	全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	9(24.3)	0	0	10(24.4)	0	0	
全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)			
	全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	
	36(9.0)	0	0	45(11.3)	2(0.5)	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　＊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:末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー　＊5: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

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。

3. 注意を要する副作用とその対策

小細胞肺癌	CASPIAN試験※									
	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*6	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			
	ADRIATIC試験									
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(5.3)	0	0	1(3.2)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)					
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		7(2.7)	0	0	8(3.0)	0	0			
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(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
		1(2.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(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
		6(1.5)	2(0.5)	0	4(1.0)	0	0	4(1.1)	0	0
胆道癌	TOPAZ-1試験									
	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*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*9	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(%)

※: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　＊6: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　＊7:末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー　＊8:イミフィンジ+イジュド群: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　＊9: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。

胃癌	MATTERHORN試験									
	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)					
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		30(75.0)	0	0	30(65.2)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)					
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		195(41.1)	14(2.9)	0	178(38.0)	9(1.9)	0			
子宮体癌	DUO-E試験									
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		17(56.7)	1(3.3)	0	17(65.4)	0	0	24(75.0)	2(6.3)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*12	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		122(51.9)	5(2.1)	0	126(52.9)	7(2.9)	0	136(57.6)	7(3.0)	0
膀胱癌	NIAGARA試験									
	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)					
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		6(9.8)	0	0	3(5.1)	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)					
		全Grade*13	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		56(10.6)	1(0.2)	0	55(10.5)	0	0			
	POTOMAC試験									
	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)					
		全Grade*14	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		3(5.2)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)					
		全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		6(1.8)	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。
＊4：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー　＊5：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　＊7：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー　＊10：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、末梢性運動ニューロパチー、ギラン・バレー症候群　＊11：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー　＊12：イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群：末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群：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　＊13：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、末梢性感覚運動ニューロパチー　＊14：末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

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、イジュ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）。

Infusion reaction

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、イジュ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、イジュ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、イジュ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、イジュド投与時には、毎回患者の状態を十分に観察してください。

● 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
注入に伴う反応*	・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	・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	・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	・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	・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		・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

● 臨床試験における有害事象発現状況[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。

非小細胞肺癌	PACIFIC試験						
	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*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		11(2.3)	0	0	1(0.4)	0	0
	POSEIDON試験						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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*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+イジュド+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
		15(4.5)	2(0.6)	0	8(2.4)	0	0
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)		
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		2(5.4)	1(2.7)	0	1(2.4)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)		
		全Grade*5	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		13(3.2)	1(0.2)	0	7(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：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：アナフィラキシー反応、薬疹　＊5：注入に伴う反応、過敏症、アナフィラキシー反応、薬疹、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。

3. 注意を要する副作用とその対策

小細胞肺癌	CASPIAN試験								
	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*6	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)				
		全Grade*7	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		7(2.6)	2(0.8)	0	5(1.9)	0	0		
	ADRIATIC試験								
	日本人集団	イミフィンジ群(N=19)			プラセボ群(N=31)				
		全Grade*8	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		1 (5.3)	0	0	0	0	0		
	全体集団	イミフィンジ群(N=262)			プラセボ群(N=265)				
		全Grade*9	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡		
		4(1.5)	0	0	2(0.8)	0	0		
肝細胞癌	HIMALAYA試験								
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド群(N=34)			イミフィンジ群(N=45)			ソラフェニブ群(N=29)	
		全Grade*10	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*10	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+イジュド群(N=388)			イミフィンジ群(N=388)			ソラフェニブ群(N=374)		
		全Grade*11	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*11	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
胆道癌	TOPAZ-1試験								
	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*12	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*13	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：薬疹　＊7：注入に伴う反応、薬物過敏症、薬疹、蕁麻疹　＊8：注入に伴う反応　＊9：注入に伴う反応、蕁麻疹　＊10：イミフィンジ+イジュド群：薬疹、蕁麻疹、イミフィンジ群：蕁麻疹、注入に伴う反応　＊11：イミフィンジ+イジュド群：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　＊12：薬物過敏症　＊13：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。

胃癌	MATTERHORN試験									
	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)					
		全Grade*14	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		9(22.5)	5(12.5)	0	10(21.7)	2(4.3)	0			
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)					
		全Grade*15	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		72(15.2)	18(3.8)	0	46(9.8)	12(2.6)	0			
子宮体癌	DUO-E試験									
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*16	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(10.0)	1(3.3)	0	3(11.5)	1(3.8)	0	7(21.9)	1(3.1)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade*17	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		22(9.4)	3(1.3)	0	28(11.8)	6(2.5)	0	30(12.7)	6(2.5)	0
膀胱癌	NIAGARA試験									
	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)					
		全Grade*18	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		7(11.5)	2(3.3)	0	6(10.2)	1(1.7)	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)					
		全Grade*19	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		17(3.2)	4(0.8)	0	14(2.7)	5(1.0)	0			
	POTOMAC試験									
	日本人集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=58)			BCG単独群(N=58)					
		全Grade*2	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(3.4)	2(3.4)	0	1(1.7)	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群(N=336)			BCG単独群(N=339)					
		全Grade*20	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		5(1.5)	2(0.6)	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。
＊2：注入に伴う反応、薬疹　＊14：過敏症、薬物過敏症、注入に伴う反応　＊15：注入に伴う反応、薬物過敏症、過敏症、蕁麻疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、薬疹、注入に伴う過敏反応　＊16：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：注入に伴う反応、アナフィラキシーショック、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：注入に伴う反応、薬物過敏症、蕁麻疹　＊17：イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群：注入に伴う反応、過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、薬物過敏症、蕁麻疹、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群：注入に伴う反応、過敏症、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、蕁麻疹　＊18：薬疹、注入に伴う反応、アナフィラキシー反応　＊19：注入に伴う反応、薬疹、薬物過敏症、蕁麻疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック　＊20：注入に伴う反応、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。

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。

サイトカイン放出症候群

- サイトカインストームから多臓器不全に陥ることがあり、迅速な診断と適切な治療が重要です。**血圧低下や低酸素血症は重症度と関連する症状**[1)]です。
- 発現時期はイミフィンジ、イジュドの投与直後以外にも報告されているため、**継続的な注意が必要**です。
- 多くの症状は敗血症に類似しているため[1)]、**感染症との鑑別が重要**になります。
- **サイトカイン放出症候群が疑われた場合**には、**速やかに各科専門医と連携し、**血液検査、感染症検査（尿培養検査、血液培養検査等）、画像検査（胸部X線検査、CT検査等）等による感染症のスクリーニング及び経験的な抗菌薬投与と同時並行して**副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置**を行ってください[1)]。

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

● 臨床症状

他の原因（感染症、疾患進行等）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。

サイトカイン放出症候群の臨床症状[1)]

発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症等

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

● 対処法

臨床試験においてサイトカイン放出症候群の対処法は設定しておりませんでした。サイトカイン放出症候群の対処法については、本適正使用ガイドの「3.2 過度の免疫反応による副作用に共通して注意する事項」を参考にしてください。副腎皮質ホルモン剤の効果が不十分の場合はトシリズマブ等の投与も検討してください[1)]。

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

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

各試験の安全性解析対象における**サイトカイン放出症候群関連事象**は、下表のとおり報告されています。
なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA試験、POTOMAC試験（日本人集団）では報告されておりません。

	MATTERHORN試験						
胃癌	全体集団	イミフィンジ+FLOT群（N=475）			プラセボ+FLOT群（N=469）		
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		0	0	0	1（0.2）	0	0

	DUO-E試験									
子宮体癌	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）			白金製剤併用化学療法群（N=236）		
		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（0.4）	1（0.4）	0	0	0	0

	POTOMAC試験					
膀胱癌	全体集団	イミフィンジ+BCG併用群（N=336）			BCG単独群（N=339）		
		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	0	0	0

例数（%）

下記のとおり報告されています。
＊：全身性炎症反応症候群
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、イミフィンジ又はイジュドとの因果関係が否定できない重篤なサイトカイン放出症候群関連事象が、イミフィンジ単独投与で15例、イミフィンジ+イジュド併用投与で119例報告されています（2026年3月10日時点）。

赤芽球癆

- 早期発見のため、貧血に関連する可能性がある症状（全身倦怠感、動悸、めまい感、顔面蒼白、息切れ、立ち眩み等）及び検査所見（血中ヘモグロビン濃度の低下、網赤血球の著減等）を定期的にモニタリングしてください。
- **赤芽球癆が疑われる場合**には、速やかに**血液内科専門医と連携し、イミフィンジ、リムパーザの投与を中止し、赤血球輸血、副腎皮質ホルモン剤やシクロスポリンの投与等の適切な処置**を行ってください。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジド、エリスロポエチン等による薬剤性、ヒトパルボウイルスB19感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍等）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。

赤芽球癆の臨床症状及び検査所見[1,2]

臨床症状	貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまい感、顔面蒼白等 ※易感染性や出血傾向は認めない
臨床検査所見	**1）末梢血液**　※白血球数及び血小板数は正常 ①貧血：血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満 ②網赤血球の著減：1%未満 **2）骨髄** 骨髄赤芽球の著減：5%未満

1）厚生労働省難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班：赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 2023
2）難病情報センター：後天性赤芽球癆（指定難病283）, 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター, 令和6年（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4451）

● 赤芽球癆について[1]

赤芽球癆は、正球性ないしは大球性貧血と網赤血球の著減及び骨髄赤芽球の著減を特徴とする造血器疾患です。赤芽球癆では選択的に赤血球系のみが減少し、重症の貧血を呈します。通常、白血球数と血小板数は正常に保たれます。

1）厚生労働省難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班：赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 2023

● 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。赤芽球癆が疑われる場合には、速やかに血液内科専門医と連携の上、イミフィンジ、リムパーザを中止し、対処法については、「赤芽球癆診療の参照ガイド」[1]及び「難病情報センター：後天性赤芽球癆（指定難病283）」[2]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 特発性造血障害に関する調査研究班：赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版, 2023
2）難病情報センター：後天性赤芽球癆（指定難病283）, 公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター, 令和6年（https://www.nanbyou.or.jp/entry/4451）

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

各試験の安全性解析対象における**赤芽球癆**は、下表のとおり報告されています。
なお、PACIFIC試験、POSEIDON試験、AEGEAN試験、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験（イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群の化学療法期、イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群、白金製剤併用化学療法群）、NIAGARA試験、POTOMAC試験では報告されていません。

	DUO-E試験：維持療法期									
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=20）			イミフィンジ+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=21）		
		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（10.0）	2（10.0）	0	0	0	0	0	0	0
	全体集団	イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=192）			イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=183）			白金製剤併用化学療法群（N=169）		
		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
		3（1.6）	3（1.6）	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）

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。

リムパーザ併用時の溶血性貧血

- リムパーザとの併用投与で、溶血性貧血があらわれることがあります。
- 早期発見のため、溶血性貧血に関連する可能性がある症状（倦怠感、動悸、息切れ、めまい、黄疸等）及び検査所見（血中ヘモグロビン濃度の低下、網赤血球の増加、血清間接ビリルビン値の上昇、尿中・便中ウロビリン体の増加、血清ハプトグロビン値の低下等）を定期的にモニタリングしてください。
- **溶血性貧血が疑われる場合**には、速やかに**血液内科専門医と連携し、イミフィンジ及びリムパーザの投与を中止し、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。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（薬剤性、感染症、悪性腫瘍等）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。

自己免疫性溶血性貧血の臨床症状及び検査所見[1,2]

臨床症状	貧血に伴う倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛等、溶血に伴うヘモグロビン尿、黄疸等
臨床検査所見	**1）末梢血液** ①ヘモグロビン濃度の低下 ②網赤血球の増加 ③血清間接ビリルビン値の上昇 ④血清ハプトグロビン値の低下 **2）骨髄** 骨髄赤芽球の増加 **3）その他** 尿中・便中ウロビリン体の増加

1）厚生労働省難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班：自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版，2023
2）難病情報センター：自己免疫性溶血性貧血（指定難病61），公益財団法人難病医学研究財団／難病情報センター，令和7年（https://www.nanbyou.or.jp/entry/114）

● 自己免疫性溶血性貧血について[1]

自己免疫性溶血性貧血は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が破壊（溶血）されて、赤血球寿命が著しく短縮することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称です。
自己免疫性溶血性貧血の診断は溶血性貧血としての一般的基準を満たすことを確認し、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定します。

1）厚生労働省難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班：自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版，2023

● 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。溶血性貧血が疑われる場合には、速やかに血液内科専門医と連携の上、イミフィンジ及びリムパーザを中止し、対処法については、「自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド」[1]及び「難病情報センター：自己免疫性溶血性貧血（指定難病61）」[2]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 特発性造血障害に関する調査研究班：自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版，2023
2）難病情報センター：自己免疫性溶血性貧血（指定難病61），公益財団法人難病医学研究財団／難病情報センター，令和7年（https://www.nanbyou.or.jp/entry/114）

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

DUO-E試験における、イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群の安全性解析対象における**溶血性貧血関連事象**は、下表のとおり報告されています。なお、DUO-E試験の白金製剤併用化学療法群及び日本人集団では報告されていません。

子宮体癌	DUO-E試験：維持療法期									
	全体集団	イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=192）			イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=183）			白金製剤併用化学療法群（N=169）		
		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
		3（1.6）	3（1.6）	0	0	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。
＊：自己免疫性溶血性貧血、溶血性貧血

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。

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。

● 発熱性好中球減少症の定義

①好中球数が500/μL未満、あるいは1,000/μL未満で48時間以内に500/μL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）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3版，南江堂，2024

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

POSEIDON試験、AEGEAN試験、CASPIAN試験、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験、DUO-E試験、NIAGARA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。

非小細胞肺癌	POSEIDON試験						
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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)
	AEGEAN試験						
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=41)		
		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)	2(4.9)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)		
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(1.0)	3(0.7)	0	6(1.5)	5(1.3)	0
小細胞肺癌	CASPIAN試験						
	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

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。

胆道癌	TOPAZ-1試験									
	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			
胃癌	MATTERHORN試験									
	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)					
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		5(12.5)	5(12.5)	0	2(4.3)	2(4.3)	0			
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)					
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		17(3.6)	17(3.6)	0	17(3.6)	16(3.4)	1(0.2)			
子宮体癌	DUO-E試験									
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		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
		1(3.3)	1(3.3)	0	2(7.7)	2(7.7)	0	3(9.4)	3(9.4)	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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
		7(3.0)	6(2.6)	0	8(3.4)	8(3.4)	0	10(4.2)	9(3.8)	0
膀胱癌	NIAGARA試験									
	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)					
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		1(1.6)	1(1.6)	0	2(3.4)	2(3.4)	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)					
		全Grade*	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		11(2.1)	10(1.9)	0	11(2.1)	11(2.1)	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。

血管炎

- 血管炎は、血管壁の炎症による血管の狭窄・閉塞・拡張などを来す疾患の総称です。
- 早期発見のため、発熱や倦怠感等の全身状態に加え、多臓器にわたる炎症所見・疼痛等に十分注意してください。
- **血管炎が疑われた場合**には、発現した症状に応じて**各科専門医(膠原病・リウマチ内科専門医、循環器専門医、眼科専門医等)と速やかに連携し、適切な処置**を行ってください。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因(遺伝的素因(*HLA*遺伝子、非*HLA*遺伝子)、環境因子(感染症、特定の薬剤、化学物質等))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。

血管炎の臨床症状及び検査所見[1)]

臨床症状	非特異的な全身症状として発熱、全身倦怠感、体重減少、筋痛、関節痛等がみられる。 その他の症状は罹患血管部位と関連しており、各疾患における主な症状は以下のとおりである。 **1)大型血管炎** ・高安動脈炎:血管痛、高血圧、手の冷感及び臓器虚血症状等 ・巨細胞性動脈炎:頭痛、視力障害、頸部痛等 **2)中型血管炎** ・結節性多発動脈炎:皮下結節、網状皮斑、潰瘍・壊疽、紫斑、多発性単神経炎、脳出血・脳梗塞、腎血管性高血圧、腹痛等 **3)小型血管炎** **①ANCA関連血管炎** ・顕微鏡的多発血管炎:壊死性糸球体腎炎、尿潜血、間質性肺炎、肺胞出血、紫斑、皮膚潰瘍等 ・多発血管炎性肉芽腫症:膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、血痰、急速進行性腎炎、紫斑等 ・好酸球性多発血管炎肉芽腫症:気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎等のアレルギー性疾患が先行、多発性単神経炎、腹痛、紫斑等 **②免疫複合体性小型血管炎** ・IgA血管炎:紫斑、点状出血、腹痛等
検査所見	血液検査:赤沈亢進、CRP上昇、白血球・血小板上昇等 尿検査:血尿、蛋白尿等 画像検査:大型血管の壁肥厚・狭窄・拡張、超音波検査でのhaloサイン、血管造影検査での腹部大動脈分枝の小動脈瘤や狭窄・閉塞等 組織生検:血管壁の全層性のリンパ球、毛細血管や細動脈・細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤等

1)厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究(2026年9月時点)(https://www.vas-mhlw.org/kaisetsu-iryo/)より一部抜粋・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、イジュドをさす。

CTCAE v5.0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
血管炎*	・症状がない ・治療を要さない	・中等度の症状がある ・内科的治療を要する	・高度の症状がある ・内科的治療を要する (例：副腎皮質ステロイド)	・生命を脅かす； 末梢又は内臓の虚血 ・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**	・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**	本剤の投与を**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「血管炎」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の血管炎が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

➤ 3. 注意を要する副作用とその対策

● 臨床試験における有害事象発現状況注)

各試験の安全性解析対象における**血管炎関連事象**※は、下表のとおり報告されています。
なお、POSEIDON試験(日本人集団)、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験(日本人集団)、TOPAZ-1試験、POTOMAC試験では報告されていません。

非小細胞肺癌	PACIFIC試験									
	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	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		0	0	0	3(1.3)	0	0			
	POSEIDON試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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			
		2(0.6)	1(0.3)	0	0	0	0			
	AEGEAN試験									
	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=37)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(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+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)					
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		2(0.5)	0	0	2(0.5)	0	0			
小細胞肺癌	CASPIAN試験									
	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	3 (18.8)	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	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		0	0	0	3(1.1)	0	0			
肝細胞癌	HIMALAYA試験									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(N=388)			イミフィンジ群(N=388)			ソラフェニブ群(N=374)		
		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
		1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)

※:血管炎はMedDRA version29.0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:血管炎
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。

	MATTERHORN試験						
胃癌	日本人集団	イミフィンジ+FLOT群(N=40)			プラセボ+FLOT群(N=46)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(10.0)	0	0	6(13.0)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		4(0.8)	0	0	6(1.3)	0	0

	DUO-E試験									
子宮体癌	日本人集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=30)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=26)			白金製剤併用化学療法群(N=32)		
		全Grade*1	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
		1(3.3)	0	0	1(3.8)	0	0	1(3.1)	0	0
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		全Grade*1	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(0.4)	0	0	2(0.8)	0	0	1(0.4)	0	0

	NIAGARA試験					
膀胱癌	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=61)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=59)		
		全Grade*1	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		3(4.9)	0	0	3(5.1)	0	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=530)			ゲムシタビン+シスプラチン群(N=526)		
		全Grade*4	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
		5(0.9)	1(0.2)	0	3(0.6)	0	0

例数(%)

※:血管炎はMedDRA version29.0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:血管炎　*2:ヘノッホ・シェーンライン紫斑病　*3:皮膚血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病　*4:血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病

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。

ぶどう膜炎

■ **治療中は眼の異常の有無を定期的に確認してください。**
■ **眼障害の症状が疑われた場合**には、速やかに**眼科専門医と連携し、適切な処置**を行ってください。

● 臨床症状

ぶどう膜炎の臨床症状[1)]

充血、眼痛、霧視、飛蚊症、羞明、視力低下等

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

● 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 v5.0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ぶどう膜炎*	・わずかな(trace)炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	・1+～2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	・3+以上の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎、中等度の後部または全ぶどう膜炎	・罹患眼の最高矯正視力0.1以下
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	眼障害の症状が疑われた場合には、眼科専門医と連携し、副作用の程度に応じた対症療法を行う			
	—	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「ぶどう膜炎」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のぶどう膜炎が再発した場合は、本剤の投与を永久に中止する。

● 臨床試験における有害事象発現状況[注)]

各試験の安全性解析対象における**ぶどう膜炎関連事象**※は、下表のとおり報告されています。
なお、PACIFIC試験、AEGEAN試験（日本人集団）、CASPIAN試験、ADRIATIC試験、HIMALAYA試験（日本人集団）、TOPAZ-1試験、MATTERHORN試験（日本人集団）、DUO-E試験（日本人集団）、NIAGARA試験、POTOMAC試験では報告されておりません。

非小細胞肺癌	**POSEIDON試験**									
	日本人集団	イミフィンジ+イジュド+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			
		1(5.0)	0	0	0	0	0			
	全体集団	イミフィンジ+イジュド+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			
		1(0.3)	0	0	0	0	0			
	AEGEAN試験									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=401)			プラセボ+白金製剤併用化学療法群(N=398)					
		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	0			
肝細胞癌	**HIMALAYA試験**									
	全体集団	イミフィンジ+イジュド群(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	0	0	0	1(0.3)	0	0
胃癌	**MATTERHORN試験**									
	全体集団	イミフィンジ+FLOT群(N=475)			プラセボ+FLOT群(N=469)					
		全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡			
		0	0	0	1(0.2)	0	0			
子宮体癌	**DUO-E試験**									
	全体集団	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群(N=235)			イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群(N=238)			白金製剤併用化学療法群(N=236)		
		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(0.9)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0

例数（%）

※：ぶどう膜炎はMedDRA version29.0に従う。
下記のとおり報告されています。
＊：ぶどう膜炎
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。

血球貪食性リンパ組織球症

■ 早期発見のため、血球貪食性リンパ組織球症に関連している可能性がある症状（発熱、肝脾腫等）及び検査所見（血球減少（2系統以上）、フェリチン上昇、トリグリセリド上昇、フィブリノゲン低下等）を定期的にモニタリングしてください。

■ **血球貪食性リンパ組織球症が疑われた場合**には、速やかに**血液内科専門医と連携し、イミフィンジ、イジュドの休薬又は投与中止を検討し、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。

● 臨床症状及び検査所見

他の原因（疾患進行、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。

血球貪食性リンパ組織球症の臨床症状及び検査所見[1)]

臨床症状	発熱、肝脾腫
検査所見	**血液検査所見**：血球減少（2系統以上）、高トリグリセリド血症及び/又は低フィブリノゲン血症、NK細胞活性の低下または消失、高フェリチン血症、可溶性CD25（sIL-2R）高値 **病理組織学的所見**：骨髄・脾臓・リンパ節における血球貪食像

1) Henter J-I. et al.: Pediatric Blood Cancer. 48（2）: 124-131, 2007

● 対処法

臨床試験において血球貪食性リンパ組織球症の対処法は設定しておりませんでした。血球貪食性リンパ組織球症が疑われた場合には、速やかに血液内科専門医と連携し、イミフィンジ、イジュドの休薬又は投与中止を検討し、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。

● 臨床試験における有害事象発現状況

国内外の臨床試験において、血球貪食性リンパ組織球症は報告されていません。

国内外製造販売後において、イミフィンジ又はイジュドとの因果関係が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症が、イミフィンジ単独投与で7例、イミフィンジ+イジュド併用投与で14例報告されています（2026年4月30日時点）。

重度の胃炎・食道炎

■ 早期発見のため、胃炎又は食道炎に関連する可能性がある症状（悪心・嘔吐、腹痛・心窩部痛、食欲不振、嚥下困難・嚥下痛等）を定期的にモニタリングしてください。

■ **胃炎・食道炎が疑われた場合**には、速やかに**消化器専門医と連携し、イミフィンジ、イジュドの休薬又は投与中止を検討し、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。

● 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。

重度の胃炎・食道炎の臨床症状及び検査所見[1-3]

臨床症状	悪心・嘔吐、腹痛・心窩部痛、食欲不振、腹部膨満感、胸やけ、嚥下困難・嚥下痛、消化不良、逆流症状、吐血、黒色便、体重減少等
検査所見	**画像検査**：CT画像検査では胃壁肥厚等の炎症性変化が認められることがある。 **上部消化管内視鏡検査**：食道、胃又は十二指腸の炎症が認められることがある。主な所見として、粘膜の発赤、浮腫、易出血性、びらん、出血、非潰瘍性炎症又は潰瘍等が報告されている。 **病理学的所見**：急性炎症又は慢性活動性炎症を呈し、上皮内リンパ球の増加、アポトーシス及び炎症細胞浸潤等が認められることがある。

1) Farha N. et al.: Oncologist. 28 (8) : 706-713, 2023
2) Etan T. et al.: Oncologist. 30 (11) : oyaf349, 2025
3) Panneerselvam K. et al.: J Natl Compr Canc Netw. 19 (8) : 896-904, 2021

● 対処法

臨床試験において重度の胃炎・食道炎の対処法は設定しておりませんでした。
ASCOガイドライン[1]では、上部消化管毒性の治療方針は大腸炎と類似すると記載されています。イミフィンジ、イジュドの大腸炎の対処法は、本適正使用ガイドの「3.3 特に注意を要する主な副作用とその対策」の「大腸炎・重度の下痢」の項を参考にしてください。

1) Schneider BJ. et al.: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update, J Clin Oncol. 39 (36) : 4073-4126, 2021

● 臨床試験における有害事象発現状況

国内外の臨床試験において、重度の胃炎・食道炎は報告されていません。
国内外の製造販売後において、イミフィンジ又はイジュドとの因果関係が否定できない重篤な胃炎・食道炎が報告されており、重度の症例も認められています。報告された15例の内訳は、イミフィンジ単独投与5例、イミフィンジ＋イジュド併用投与10例であり、胃炎14例、食道炎1例でした（2026年4月30日時点）。

4.1 PACIFIC試験

4.1.1 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（%）

4.1.2 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		
帯状疱疹	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（%）

4.1.3 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		1サイクル=2週間					
Week（週目）	治療開始前	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)	○						治療開始後は臨床上必要な場合
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（治療開始後は臨床上必要な場合）、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

4.1.4 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	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。	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。
		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。
	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。	
化学療法	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、ビノレルビン、タキサン系抗がん剤（パクリタキセル又はドセタキセル）又はペメトレキセド	
	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。	
放射線療法	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。	
	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。	平均肺線量が20Gy未満及び／又はV_{20}が35%未満
		平均食道線量が34Gy未満
		心臓V_{45}が35%未満又はV_{30}が30%未満
検査所見	絶対好中球数>1.5×10^9/L	
	血小板数>100×10^9/L	
	ヘモグロビン≧9.0g/dL	
	血清クレアチニンクリアランス>40mL/分**	
	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）	
	肝転移がない場合：AST及びALT≦2.5×ULN	
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：

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

$$\text{女性：クレアチニンクリアランス（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）}\times(140-\text{年齢})}{72\times\text{血清クレアチニン（mg/dL）}}\times0.85$$

● 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	
	本治験の治験薬の初回投与の前4週間以内に何らかの免疫療法又は他の治験薬の投与を受けた患者。本治験の治験薬の初回投与の前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	
	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	
手術歴・治療歴	本治験への参加の前4週間以内に治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	
	現在又は治験薬の初回投与の前28日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者	
	治験参加の前30日以内又は治験薬投与の30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者	
副作用歴	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	
	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	
既往歴・合併症等	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
		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
	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	

4.2 POSEIDON試験

4.2.1 白金製剤併用化学療法群と比較して、イミフィンジ+イジュド+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+イジュド+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

	イミフィンジ+イジュド+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）	
有害事象 ＼ Grade	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（%）

4.2.2 イミフィンジ＋イジュド＋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＋イジュド＋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＋イジュド＋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）
感染症および寄生虫症		
気管支炎	2（10.0）	11（3.3）
毛包炎	2（10.0）	3（0.9）
インフルエンザ	3（15.0）	11（3.3）
上咽頭炎	2（10.0）	14（4.2）
口腔ヘルペス	2（10.0）	4（1.2）
咽頭炎	2（10.0）	4（1.2）
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	3（15.0）	10（3.0）
副腎機能不全	2（10.0）	7（2.1）
下垂体機能低下症	3（15.0）	4（1.2）
代謝および栄養障害		
食欲減退	9（45.0）	93（28.2）
高カリウム血症	2（10.0）	7（2.1）
低アルブミン血症	2（10.0）	12（3.6）
精神障害		
不眠症	3（15.0）	26（7.9）
神経系障害		
味覚不全	3（15.0）	10（3.0）
末梢性感覚ニューロパチー	3（15.0）	6（1.8）
失神寸前の状態	2（10.0）	2（0.6）
血管障害		
塞栓症	2（10.0）	2（0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	2（10.0）	8（2.4）
しゃっくり	4（20.0）	12（3.6）
肺臓炎	2（10.0）	13（3.9）

有害事象	日本人集団（N=20）	全体集団（N=330）
胃腸障害		
便秘	9（45.0）	63（19.1）
下痢	7（35.0）	71（21.5）
悪心	11（55.0）	137（41.5）
口内炎	3（15.0）	17（5.2）
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	6（30.0）	33（10.0）
ざ瘡様皮膚炎	2（10.0）	6（1.8）
薬疹	2（10.0）	2（0.6）
皮膚乾燥	3（15.0）	14（4.2）
湿疹	2（10.0）	7（2.1）
皮脂欠乏性湿疹	2（10.0）	2（0.6）
発疹	6（30.0）	64（19.4）
中毒性皮疹	2（10.0）	2（0.6）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3（15.0）	25（7.6）
筋力低下	2（10.0）	7（2.1）
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	5（25.0）	9（2.7）
末梢性浮腫	4（20.0）	27（8.2）
発熱	7（35.0）	53（16.1）
臨床検査		
好中球数減少	6（30.0）	39（11.8）
血小板数減少	3（15.0）	24（7.3）
白血球数減少	5（25.0）	24（7.3）
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	3（15.0）	12（3.6）

例数（%）

4.2.3 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
イジュド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		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		
Week（週目）	治療開始前	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		○		○		○		○		○	○	○
イジュド投与		○		○		○		○			○	
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]	○	臨床上必要な場合										
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]	臨床上必要な場合										
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、クレアチニンクリアランス、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

4.2.4 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	
	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≧9.0g/dL	
	絶対好中球数≧1.5×10^9/L	
	血小板数≧100×10^9/L	
	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）	
	肝転移がない場合：ALT及びAST≦2.5×ULN	
	肝転移がある場合：ALT及びAST≦5×ULN	
	クレアチニ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≧40mL/分
		シスプラチン投与ありの場合≧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

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

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

● 除外基準

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	本治験で以前に治験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、本治験と同時に他の臨床試験に組入れられている患者	
	過去12ヵ月以内に他の治験薬の臨床試験に参加した患者	
	癌治療のための化学療法、治験薬投与、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］
	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消化器疾患
		治験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	
	いずれかの治験薬又は治験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	
	治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された患者	

4.3 AEGEAN試験

4.3.1 安全性の概要

AEGEAN試験の全体集団における全試験期間の安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。

● 全試験期間

治験薬の初回投与日から最終投与日若しくは手術日のいずれか遅い方の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=401）	プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=398）
全有害事象	387（96.5）	379（95.2）
Grade3以上の有害事象	198（49.4）	187（47.0）
死亡に至った有害事象	23（5.7）	15（3.8）
重篤な有害事象	157（39.2）	126（31.7）
投与中止に至った有害事象※1	78（19.5）	39（9.8）
イミフィンジ又はプラセボ	51（12.7）	25（6.3）
いずれかの化学療法※2	48（12.0）	30（7.5）
休薬に至った有害事象※1	171（42.6）	130（32.7）
イミフィンジ又はプラセボ	166（41.4）	118（29.6）
いずれかの化学療法※2	109（27.2）	96（24.1）
減量に至った有害事象※3	68（17.0）	52（13.1）

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン又はペメトレキセド
※3：カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン又はペメトレキセドのいずれかの減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

● 術前補助療法/手術期、術後補助療法期

術前補助療法/手術期においては、術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から手術日の90日後又は術後補助療法の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から手術日の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。
また、術後補助療法期においては、術後補助療法の初回投与日から最終投与日の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。

（全体集団）安全性解析対象集団

	術前補助療法/手術期		術後補助療法期	
	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群	プラセボ＋白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群	プラセボ＋白金製剤併用化学療法群
対象者数	401	398	266	254
全有害事象	372(92.8)	370(93.0)	224(84.2)	195(76.8)
Grade3以上の有害事象	171(42.6)	175(44.0)	45(16.9)	29(11.4)
死亡に至った有害事象	19(4.7)	13(3.3)	4(1.5)	2(0.8)
重篤な有害事象	124(30.9)	107(26.9)	41(15.4)	26(10.2)
投与中止に至った有害事象※1	56(14.0)	32(8.0)	26(9.8)	10(3.9)
イミフィンジ又はプラセボ	28(7.0)	17(4.3)	26(9.8)	10(3.9)
いずれかの化学療法※2	48(12.0)	30(7.5)	—	—
休薬に至った有害事象※1	119(29.7)	100(25.1)	70(26.3)	48(18.9)
イミフィンジ又はプラセボ	113(28.2)	87(21.9)	70(26.3)	48(18.9)
いずれかの化学療法※2	109(27.2)	96(24.1)	—	—
減量に至った有害事象※3	68(17.0)	52(13.1)	—	—

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン又はペメトレキセド
※3：カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン又はペメトレキセドのいずれかの減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

4.3.2 プラセボ＋白金製剤併用化学療法群と比較して、イミフィンジ＋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）

AEGEAN試験の全体集団において、プラセボ＋白金製剤併用化学療法群と比較してイミフィンジ＋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、全試験期間）CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

	イミフィンジ＋白金製剤併用化学療法群（N=401）		プラセボ＋白金製剤併用化学療法群（N=398）	
有害事象 ＼ Grade	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	47（11.7）	0	12（3.0）	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	51（12.7）	1（0.2）	26（6.5）	0
発疹	63（15.7）	2（0.5）	33（8.3）	1（0.3）

例数（%）

4.3.3 イミフィンジ＋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

AEGEAN試験のイミフィンジ＋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＋白金製剤併用化学療法群、全試験期間）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=401）
感染症および寄生虫症		
気管支炎	4(10.8)	9(2.2)
上咽頭炎	4(10.8)	11(2.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	16(43.2)	140(34.9)
代謝および栄養障害		
食欲減退	15(40.5)	74(18.5)
精神障害		
不眠症	6(16.2)	43(10.7)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	6(16.2)	12(3.0)
心臓障害		
心房細動	5(13.5)	15(3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	13(35.1)	21(5.2)
胸水	5(13.5)	15(3.7)
肺臓炎	4(10.8)	18(4.5)
肺瘻	3(8.1)	3(0.7)
胃腸障害		
便秘	27(73.0)	104(25.9)
悪心	16(43.2)	103(25.7)
口内炎	4(10.8)	15(3.7)
肝胆道系障害		
肝機能異常	6(16.2)	12(3.0)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	9(24.3)	69(17.2)
皮膚乾燥	4(10.8)	13(3.2)
そう痒症	7(18.9)	51(12.7)
発疹	12(32.4)	63(15.7)
瘢痕痛	3(8.1)	5(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入部位溢出	4(10.8)	5(1.2)
倦怠感	10(27.0)	16(4.0)
発熱	6(16.2)	26(6.5)
臨床検査		
好中球数減少	15(40.5)	66(16.5)
血小板数減少	5(13.5)	31(7.7)
傷害、中毒および処置合併症		
創合併症	9(24.3)	14(3.5)

例数（%）

4.3.4 AEGEAN試験における検査スケジュール

術前補助療法ではイミフィンジ1500mgを3週間毎最大4回投与、術後補助療法では4週間毎12回投与

［術前補助療法期及び術後補助療法期］

観察項目		術前補助療法期 1サイクル＝3週間			術前評価	手術	術後、投与開始前	術後補助療法期 1サイクル＝4週間		
Week（週目）	治療開始前	0	3	6及び9	術前30日以内に実施	治験薬の最終投与後40日以内	術後10週間以内	0	4	8～44
			毒性を理由に投与延期が必要な場合を除き3週毎							毒性を理由に投与延期が必要な場合を除き4週毎
イミフィンジ投与		○	○	○				○	○	○
身体所見（全部位）	○				○			○		
身体所見（症状に基づく限定部位）		○	○	○					○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）	○	○	○	○	○			○	○	○
体重	○	○	○	○	○					
12誘導心電図※1	○	臨床的に必要な場合			○			○	臨床的に必要な場合	
血液生化学的検査※2、1)	○	○※3	○※4	○※4	○※4			○※3	○※4	○※4
血液学的検査※2、2)	○	○※3	○※4	○※4	○※4			○※3	○※4	○※4
血液凝固検査3)	○	臨床的に必要な場合			○					
TSH※5（遊離T3又は遊離T4 4)）	○	○	○	○				○	○	○
尿検査5)	○	臨床的に必要な場合						○	臨床的に必要な場合	
B型肝炎、C型肝炎、HIV	○									
妊娠検査※6	○	○	○	○				○	○	○
WHO/ECOG performance status	○	○	○	○				○	○	○
腫瘍評価（CT又はMRI）（RECIST 第1.1版）	○※7	術前補助療法期の完了直後かつ術前に、取得した術前補助療法の追跡調査画像に基づき実施する。					○※8	48週時までは12週毎（±1週間）、192週時（約4年目）までは24週毎（±2週間）、その後は48週毎（±2週間）に実施する（いずれも手術日を起点とする）。評価のベースライン画像として当初の術前補助療法のスクリーニング画像を用いる。		

※1：臨床的に重大な心電図異常が認められた場合は、心電図を3回測定すること。
※2：臨床的に必要な場合、血液生化学的検査（血清又は血漿：肝機能検査によるモニタリングを含む）及び血液学的検査をより高頻度で実施してもよい。
※3：スクリーニング時の血液生化学的検査及び血液学的検査がDay1（初回投与日）前3日以内に実施された場合、Day1に検査を再度実施する必要はない。
※4：臨床検査用の試料は、各実施医療機関の臨床実施基準又は治験責任（分担）医師の判断に基づき、より高頻度で採取することができる。
※5：TSHの測定がDay1（初回投与日）前14日以内に実施された場合、Day1に検査を再度実施する必要はない。
※6：妊娠可能な女性のみを対象とする。尿又は血清による妊娠検査を実施する。妊娠可能な女性に対して、治験薬の初回投与前7日以内及びその後、3週間毎に妊娠検査を実施しなければならない。妊娠検査はDay1に実施してもよいが、投与開始前に担当医師又は治験責任医師等が結果を入手し、検討できるようにすること。
※7：胸部及び腹部（肝臓全体及び両副腎を含む）のCT/MRIスキャンは、無作為割付け前28日以内かつ無作為割付けに可能な限り近い時点で実施する。
※8：胸部及び腹部（肝臓全体及び両副腎を含む）の初回の術後CT/MRIスキャンは、手術の5週間±2週間後かつ術後補助療法としてのイミフィンジ／プラセボ投与開始前（ただし、できるだけ近い時点）に実施する。スキャンは、該当する場合には術後放射線療法の前に実施すること。この画像を使用し、術後補助療法の適格性を判断する。
1）血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、カルシウム、クロール、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、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、TSH、遊離T3、遊離T4、尿素又は血中尿素窒素
2）血液学的検査：絶対好中球数、ヘモグロビン、総白血球数、絶対リンパ球数、血小板数、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）（比又は秒単位での絶対値）、国際標準化比（INR）
4）遊離T3又は遊離T4の測定は、TSH値が異常、又は内分泌系関連の有害事象が臨床的に疑われる場合のみ実施する。
5）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

4.3.5 AEGEAN試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

AEGEAN試験における主な選択基準	
診断	新たに診断された未治療の組織学的又は細胞学的に確認されたNSCLC患者
	スクリーニング時点で、切除可能[ステージIIA～一部のステージIIIB(すなわち、N2)](IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016 第8版に従う)で、肺葉切除、スリーブ切除又は二肺葉切除の候補である患者
	ベースライン時にRECIST 第1.1版の標的病変として適格とされる、放射線照射を過去に受けていない病変を1つ以上有する患者
年齢	18歳以上
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	12週間以上
手術の適格性 (スクリーニング時に評価)	ベースラインの所見に基づく担当外科医の判断により実施予定の手術が肺葉切除、スリーブ切除又は二肺葉切除である患者は組入れ可とする。
	集学的な評価により、心臓及び肺機能が適切であると認められる患者。気管支拡張薬投与前又は投与後の1秒量(FEV_1)が1.0L以上かつ術後予測FEV_1が予測FEV_1の40%を上回ること。切除対象例の評価にあたっては、治療前のリスク評価に関する欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のガイドラインに記載されているように、心肺運動機能検査の結果に基づいてこれらのカットオフ値を利用する。切除前の肺機能評価ではFEV_1及びDLCOの双方を検査する必要がある。
過去の治療歴	過去に、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)の免疫介在療法の既往がない患者(ただし、治療用抗癌ワクチンを除く)
検査所見	ヘモグロビン≧9.0g/dL
	絶対好中球数≧1.5×10^9/L
	血小板数≧100×10^9/L
	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)
	ALT及びAST≦2.5×ULN
	クレアチニンクリアランス測定値>40mL/分又は実際の体重を用いたCockcroft-Gault式**によるクレアチニンクリアランス算出値>40mL/分

*:WHO/ECOG Performance Status

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

**:女性:クレアチニンクリアランス(mL/分) = $\dfrac{\text{体重(kg)}\times(140-\text{年齢})}{72\times\text{血清クレアチニン(mg/dL)}}\times0.85$

● 除外基準

AEGEAN試験における主な除外基準		
診断	集学的評価に基づき、切除不能NSCLCと認められる患者	
	ステージIIIB N3並びにステージIIIC、IVA、及びIVBのNSCLCを有する患者	
癌治療	本治験で以前に治験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、本治験と同時に他の臨床試験に組入れられている患者	
	過去4週間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	
	癌治療のための化学療法、治験薬投与、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	
	治療計画の一環として術前放射線療法を受ける患者	
	治験薬の初回投与前4週間以内に骨髄の30%超に対する放射線治療又は広範囲照射による放射線治療を受けた患者	
	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	
	組入れ時点で計画している手術が肺全摘除、区域切除又は楔状切除である患者	
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30日後まで、生ワクチンの接種不可	
	治療群に関わらず、過去にデュルバル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、又はブドウ膜炎]
	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
		活動性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、コントロール不良の不整脈
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患又は精神疾患/治験要件の遵守を制限するような社会的状況
		治験薬投与時の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低下させる状態
	別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者	
	複数の原発腫瘍(例えば、組織学的にSCLCとNSCLCの混合型肺癌を有する、又は別の原発腫瘍とみなすことができる同時性腫瘍又は異時性腫瘍)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	
	3回までの心電図検査(30分以内)から算出したFridericia式による心拍数補正QT間隔の平均が470ms以上である患者	
	妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性若しくは女性で、スクリーニングから治験薬の最終投与90日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者	
	いずれかの治験薬又は治験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	
	治験の手順、制限、及び要件を遵守することができず、治験に参加すべきでないと治験責任医師により判断された患者	

4.4 CASPIAN試験

4.4.1 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（%）

4.4.2 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（%）

4.4.3 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(%)

4.4.4 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		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		
Week（週目）	治療開始前	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。

4.4.5 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き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／結節量が大きいため、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ヵ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≧1.5×10^9/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≧100×10^9/L	
	ヘモグロビン≧9.0g/dL	
	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。）	
	肝転移がない場合：ALT及びAST≦2.5×ULN	
	肝転移がある場合：ALT及びAST≦5×ULN	
	クレアチニ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ニンクリアランス値	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

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

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

● 除外基準

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30日後まで、生ワクチンの接種不可	
	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	
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	

4.5 ADRIATIC試験

4.5.1 安全性の概要（全体集団）

ADRIATIC試験の全体集団における安全性の概要*は、以下の表に示すとおりでした。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ群 (N=262)	プラセボ群 (N=265)
全有害事象	247(94.3)	234(88.3)
Grade3以上の有害事象	69(26.3)	68(25.7)
死亡に至った有害事象	7(2.7)	5(1.9)
重篤な有害事象	78(29.8)	64(24.2)
投与中止に至った有害事象	43(16.4)	28(10.6)
休薬に至った有害事象	91(34.7)	76(28.7)

例数（%）

＊：イミフィンジ及びプラセボの減量は許容されなかった。

4.5.2 プラセボ群と比較して、イミフィンジ群で発現率の高かった有害事象（全体集団）

ADRIATIC試験の全体集団において、プラセボ群と比較してイミフィンジ群で発現率が一定以上高かった*有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ群 (N=262)	プラセボ群 (N=265)
全有害事象		
甲状腺機能低下症	42(16.0)	10(3.8)
そう痒症	34(13.0)	19(7.2)
甲状腺機能亢進症	27(10.3)	4(1.5)
重篤な有害事象		
放射線肺臓炎	13(5.0)	7(2.6)
間質性肺疾患	6(2.3)	0
休薬に至った有害事象		
放射線肺臓炎	26(9.9)	19(7.2)
肺臓炎	12(4.6)	5(1.9)

例数（%）

＊：発現率の差が以下に該当する事象を記載した。全Gradeの有害事象：5%以上、重篤な有害事象：2%以上、休薬に至った有害事象：2%以上

4.5.3 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

ADRIATIC試験の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。

（イミフィンジ群）安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=19)	全体集団 (N=262)
感染症および寄生虫症		
帯状疱疹	2(10.5)	6(2.3)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	4(21.1)	42(16.0)
精神障害		
不眠症	3(15.8)	16(6.1)
胃腸障害		
便秘	5(26.3)	27(10.3)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	3(15.8)	4(1.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3(15.8)	18(6.9)
腎および尿路障害		
頻尿	2(10.5)	3(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2(10.5)	11(4.2)
傷害、中毒および処置合併症		
放射線肺臓炎	8(42.1)	60(22.9)

例数(%)

4.5.4 ADRIATIC試験における検査スケジュール

➤ 最大24ヵ月間、イミフィンジ1500mgを4週間毎投与

観察項目		1サイクル＝4週間					
Week（週目）	治療開始前	0	4	8	12	16～96まで	100/最終投与来院日
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	○
身体所見（全部位）	○						
身体所見（症状に基づく限定部位）		○	○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○
心電図※1	○	臨床的に必要な場合					
血液生化学的検査※2、1)	○	○※3	○	○	○	○	○
血液学的検査※2、2)	○	○※3	○	○	○	○	○
TSH（遊離T3又は遊離T4[3)]）	○	○※4	○	○	○	○	○
尿検査[4)]	○	臨床的に必要な場合					
B型、C型肝炎、HIV	○						
妊娠検査※5	○	○	○	○	○	○	○
WHO/ECOG performance status	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍評価（CT又はMRI）（RECIST 第1.1版）	○※6	無作為割付け日を起点として、最初の72週間は8週間±1週間毎、その後、無作為割付け日を起点として96週時まで12週間±1週間毎、さらにその後はRECISTガイドライン第1.1版で規定する画像検査上のPDが認められるまで24週間±1週間毎に実施する。					

※1：心電図を3回測定すること。
※2：臨床的に必要な場合、血漿又は血清の生化学検査（肝機能検査によるモニタリングを含む）並びに血液学的検査をより高頻度で実施してもよい。
※3：スクリーニング時の血液生化学的検査及び血液学的検査がDay1（初回投与日）前3日以内に実施された場合、Day1に検査を再度実施する必要はない。
※4：TSHの測定がDay1（初回投与日）前14日以内に実施された場合、Day1に検査を再度実施する必要はない。
※5：妊娠可能な女性のみを対象とする。尿又は血清による妊娠検査を実施する。妊娠可能な女性に対して、治験薬の初回投与前7日以内及びその後、4週間毎に妊娠検査を実施しなければならない。妊娠検査はDay1に実施してもよいが、点滴静注の開始前に担当医師又は治験責任医師等が結果を入手し、検討できるようにすること。
※6：ベースライン腫瘍評価は、必ず無作為割り付け及び治験薬の初回投与前42日以内のスクリーニング手順の一環としてCRT後に実施すること。

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、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、TSH、遊離T3、遊離T4、尿素又は血中尿素窒素
2）血液学的検査：絶対好中球数、ヘモグロビン、総白血球数、国際標準化比、絶対リンパ球数、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間
3）遊離T3又は遊離T4の測定は、TSH値が異常、あるいは内分泌系関連の有害事象が臨床的に疑われる場合に限って行う。
4）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

4.5.5 ADRIATIC試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

ADRIATIC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限局型SCLC[ステージI～III SCLC(全T、全N、M0)]が確認された者[American Joint Committee on Cancer Staging Manual(AJCC Cancer Staging Manual,8th Edition)又はInternational Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology(IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016)に従う]、すなわち罹患部が根治的放射線ポータルモニタの範囲内に含まれる患者	
	ステージⅠ又はⅡの患者の場合は手術が不可能であると治験責任医師等により判断された患者	
年齢	18歳以上	
体重	30kg超	
PS*	0又は1	
推定余命	12週間以上	
化学放射線療法	一次治療として適切な同時化学放射線療法を受けている患者	放射線療法(RT)と同時併用で白金製剤を含む化学療法を4サイクル受けている患者。ただし無作為割付け及び治験薬の初回投与前1～42日以内にその投与が完了しなければならない。
		各国の標準治療レジメンに従うが、化学療法レジメンに白金製剤及びエトポシド(静注)が含まれていなければならない。
		標準1日1回照射スケジュールに従い総照射量60～66Gyを6週間受けた患者、又は1日2回過分割照射スケジュールに従い45Gyを3週間受けた患者。
		実施医療機関には平均臓器照射量を遵守することが推奨される。 ・平均肺線量(Mean lung dose)が20Gy未満及び／又はV_{20}が35%未満 ・心臓のV_{50}が25%未満
		RTは、2サイクル目の化学療法終了までに開始しなければならない。
		患者が病勢コントロールを達成し、治験責任医師等が追加の化学療法によるベネフィットが得られないと判断した場合、白金製剤を含む化学療法とRTの同時併用は3サイクルで終了してもよい。
	患者は、白金製剤を含む根治的同時化学放射線療法(cCRT)の施行後に、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)又は安定(SD)の達成及び進行なしでなければならない。	
その他の治療	治験責任医師等の判断又は標準治療手順によって、予防的全脳照射(PCI)が適応となった場合、cCRT終了から初回投与前1～42日の間に完了させる。	
検査所見	絶対好中球数≧1.5×10^9/L	
	血小板数≧100×10^9/L	
	ヘモグロビン≧9.0g/dL	
	クレアチニンクリアランス測定値>40mL/分又は実際の体重を用いたCockcroft-Gault式**によるクレアチニンクリアランス算出値>40mL/分	
	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)	
	ALT及びAST≦2.5×ULN	

*：WHO/ECOG Performance Status

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

**：女性：クレアチニンクリアランス(mL/分) $= \dfrac{\text{体重(kg)}\times(140-\text{年齢})}{72\times\text{血清クレアチニン(mg/dL)}}\times0.85$

● 除外基準

ADRIATIC試験における主な除外基準		
診断	組織学的に小細胞肺癌と非小細胞肺癌の混合型肺癌を有する患者	
	進展型小細胞肺癌を有する患者	
癌治療	限局型小細胞肺癌に対し逐次化学放射線療法を受けた患者(放射線療法(RT)と化学療法との同時併用なし)	
	同時CRTの施行中に病勢の進行が認められた患者	
	4サイクルを超えて化学療法を受けた患者。エトポシド+白金製剤併用以外の化学療法レジメンは許されない	
	過去4週間以内に他の治験薬を投与する他の臨床試験に参加した患者	
	本治験で以前に治験薬を割り付けられたことがある患者	
	観察(非介入)臨床試験、又は介入試験の追跡調査期間中である場合を除き、本治験と同時に他の臨床試験に組み入れられる患者	
	治療群にかかわらず、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	
	過去に、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、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たことがある患者	
	癌治療を目的とするあらゆる化学療法、免疫療法、生物学的療法、又はホルモン療法を併用する患者	
手術歴・治療歴	治験薬初回投与前42日以内に、大手術(治験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、若しくはデュルバルマブの初回投与前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30日後まで、生ワクチン接種不可	
副作用歴	いずれかの治験薬又は治験薬に含まれるいずれかの添加物に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者	
	前回のCRTから米国国立がん研究所(NCI)CTCAEに従うGrade2以上の消失していない毒性がある患者(脱毛症、尋常性白斑、及び選択基準に規定する臨床検査値に適合する場合を除く)	
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、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、バセドウ病、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存疾患を有する患者	継続中又は活動性の感染症
		症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈
		活動性のILD
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患又は精神疾患/治験要件の遵守を制限するような社会的状況
		治療薬投薬時の有害事象発現リスクを大幅に上昇させる、又は文書による同意能力を低下させる状態にある患者
	Grade2以上の肺臓炎の既往がある患者	
	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	
	活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者	
	結核、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス等の活動性感染を有する患者	
	脳転移又は脊髄圧迫を有する患者	
	3回の心電図検査(5分間隔で15分以内)から算出したFridericia式による心拍数補正QT間隔の平均が470ms以上である患者	
	妊娠中又は授乳中の女性、及び生殖能を有する男性若しくは女性で、スクリーニングからデュルバルマブ最終投与90日後まで有効な避妊法を使用する意思のない患者	

4.6 HIMALAYA試験

4.6.1 ソラフェニブ群と比較して、イミフィンジ+イジュ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+イジュ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

	イミフィンジ+イジュド群 (N=388)		イミフィンジ群 (N=388)		ソラフェニブ群 (N=374)	
有害事象 ＼ Grade	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（%）

4.6.2 イミフィンジ+イジュ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+イジュ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+イジュド群)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(%)

4.6.3 HIMALAYA試験における検査スケジュール

<イミフィンジ+イジュド群>イミフィンジ1500mgを4週間毎投与、イジュド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		1サイクル=4週間					PD確定時
Week（週目）	治療開始前	0	4	8	12	16以降PDまで	
イミフィンジ+イジュド群							
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	
イジュド投与		○					
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。血液生化学的検査、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、クレアチニンクリアランス、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

4.6.4 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［≧10IU/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≦2000IU/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≧9g/dL
	絶対好中球数≧1000/μL
	血小板数≧75000/μL
	総ビリルビン≦2.0×基準値上限（ULN）
	AST 及びALT≦5×ULN
	アルブミン≧2.8g/dL
	国際標準比（INR）≦1.6
	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≧50mL/minの患者
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

＊：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	過去に本治験で治験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、本治験と同時に他の臨床試験に組入れられている患者	
	本治験の治験薬の初回投与前28日以内に他の治験薬の投与を受けた患者	
	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併用する患者	
	治験薬の初回投与前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ぶ放射線療法を受けた患者	
	治験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	治験薬の初回投与前28日以内に、大手術（治験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	
	現在又は治験薬の初回投与前14日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者	
	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：組入れ後は、治験薬投与中及び治験薬の最終投与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
		治験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	
	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	
	治験薬の予定した初回投与の前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	

4.6.5 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+イジュド群、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＼Grade	イミフィンジ+イジュド群（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
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+イジュ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、イジュ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、イジュ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、イジュ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。

4.6.6 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、イジュ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

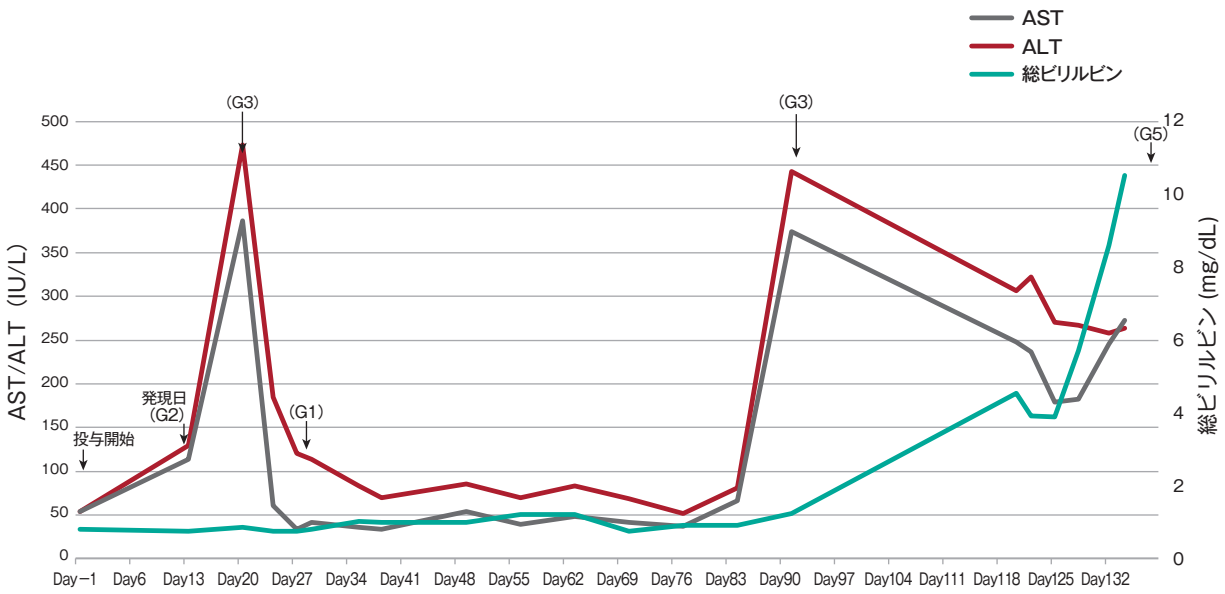
60歳代、男性

原疾患：切除不能な肝細胞癌　　**治療：イジュド300mg+イミフィンジ1500mg**

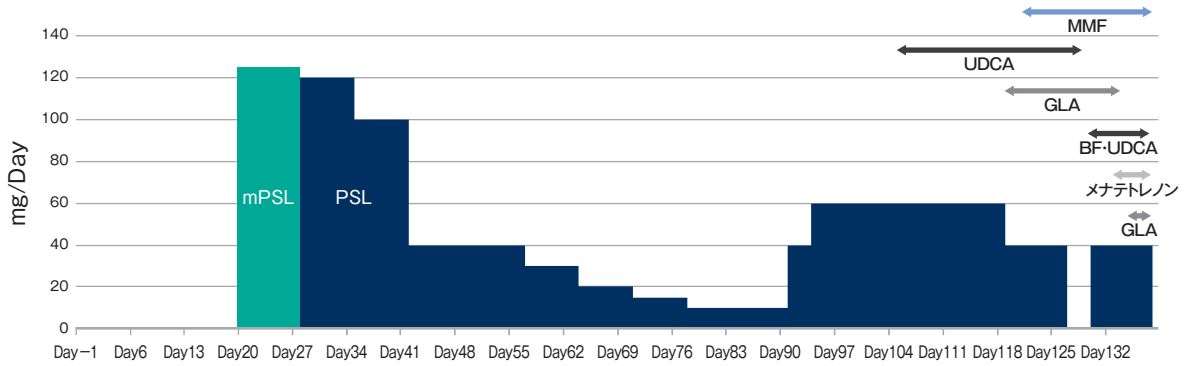
合併症：前立腺肥大及びC型肝炎　　**治療歴：肝動脈化学塞栓療法**

Day	経過
1	イジュド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、メチルプレドニゾロン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ロン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、プレドニゾロン40mg/日に増量。 HCV-RNA 6.7 log IU/mL程度。Grade1となる。
94	Grade2となる。プレドニゾロン60mg/日に増量。
105	プレドニゾロ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）。 プレドニゾロン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	ベザ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）。プレドニゾロン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	メナテトレノン静脈内投与開始（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。

肝機能検査値の推移



治療



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

4.7 TOPAZ-1試験

4.7.1 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

	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）	
有害事象 ＼ Grade	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（%）

4.7.2 イミフィンジ＋ゲムシタビン＋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＋ゲムシタビン＋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＋ゲムシタビン＋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（%）

4.7.3 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		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
Week（週目）	治療開始前	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）

4.7.4 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≧1.5×10^9/L
	血小板数≧100×10^9/L
	ヘモグロビン≧9g/dL
	クレアチニンクリアランス＞50mL/分**
	血清ビリルビン≦2.0×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≦2.5×ULN 肝転移を認める場合：AST及びALT≦5×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

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

$$\text{女性：クレアチニンクリアランス（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）}\times(140-\text{年齢})}{72\times\text{血清クレアチニン（mg/dL）}}\times0.85$$

● 除外基準

TOPAZ-1試験における主な除外基準		
診断	ファーター膨大部に発生した腫瘍	
	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	
癌治療	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	
	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	
	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	
	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	
手術歴・治療歴	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	
	同種臓器移植歴がある患者	
	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）	
	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	
	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	
副作用歴	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	
	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	
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、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存疾患を有する患者	未治癒又は活動性の感染症
		症候性のうっ血性心不全、高血圧、不安定狭心症、不整脈
		活動性の間質性肺疾患
		下痢を伴う重篤な慢性胃腸疾患
		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
	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、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	
	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患者又は女性患者で、スクリーニング時からゲムシタビン/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	

＊：本邦未承認

4.8 MATTERHORN試験

4.8.1 安全性の概要

MATTERHORN試験の全体集団における安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。

● 全試験期間

治験薬の初回投与日から最終投与日若しくは手術日のいずれか遅い方の90日後又は最初の後治療開始日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ+FLOT群 (N=475)	プラセボ+FLOT群 (N=469)
全有害事象	471(99.2)	463(98.7)
Grade3以上の有害事象	364(76.6)	354(75.5)
死亡に至った有害事象	23(4.8)	20(4.3)
重篤な有害事象	229(48.2)	207(44.1)
投与中止に至った有害事象※1	142(29.9)	107(22.8)
イミフィンジ又はプラセボ	48(10.1)	30(6.4)
FLOTのいずれかの薬剤	121(25.5)	95(20.3)
休薬に至った有害事象※1	321(67.6)	289(61.6)
イミフィンジ又はプラセボ	268(56.4)	241(51.4)
FLOTのいずれかの薬剤	272(57.3)	250(53.3)
減量に至った有害事象※2	199(41.9)	185(39.4)

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：FLOTのいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

発現率が1%以上の死亡に至った有害事象、2%以上の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ+FLOT群 (N=475)	プラセボ+FLOT群 (N=469)
死亡に至った有害事象	23(4.8)	20(4.3)
敗血症性ショック	5(1.1)	2(0.4)
重篤な有害事象	229(48.2)	207(44.1)
肺炎	14(2.9)	16(3.4)
発熱性好中球減少症	10(2.1)	15(3.2)
好中球減少症	10(2.1)	4(0.9)
嘔吐	10(2.1)	10(2.1)
下痢	9(1.9)	12(2.6)
イミフィンジ又はプラセボの投与中止に至った有害事象	48(10.1)	30(6.4)
該当なし		
FLOTのいずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象	121(25.5)	95(20.3)
好中球減少症	14(2.9)	5(1.1)
注入に伴う反応	13(2.7)	5(1.1)
末梢性感覚ニューロパチー	11(2.3)	16(3.4)
末梢性ニューロパチー	10(2.1)	8(1.7)
イミフィンジ又はプラセボの休薬に至った有害事象	268(56.4)	241(51.4)
好中球減少症	73(15.4)	73(15.6)
好中球数減少	51(10.7)	68(14.5)
COVID-19	29(6.1)	28(6.0)
下痢	21(4.4)	18(3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(2.3)	9(1.9)
無力症	10(2.1)	5(1.1)
白血球数減少	3(0.6)	12(2.6)
FLOTのいずれかの薬剤の休薬に至った有害事象	272(57.3)	250(53.3)
好中球減少症	81(17.1)	84(17.9)
好中球数減少	61(12.8)	77(16.4)
下痢	26(5.5)	14(3.0)
注入に伴う反応	15(3.2)	8(1.7)
COVID-19	14(2.9)	17(3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(2.3)	2(0.4)
悪心	11(2.3)	3(0.6)
発熱	10(2.1)	7(1.5)
嘔吐	10(2.1)	6(1.3)
白血球数減少	6(1.3)	13(2.8)
FLOTのいずれかの薬剤の減量に至った有害事象	199(41.9)	185(39.4)
好中球減少症	47(9.9)	39(8.3)
下痢	37(7.8)	28(6.0)
好中球数減少	28(5.9)	40(8.5)
悪心	25(5.3)	13(2.8)
疲労	21(4.4)	15(3.2)
末梢性感覚ニューロパチー	14(2.9)	18(3.8)
食欲減退	12(2.5)	10(2.1)
末梢性ニューロパチー	10(2.1)	12(2.6)
嘔吐	10(2.1)	7(1.5)

例数（%）

● 各試験期間

➤ （全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ+FLOT群			
	術前補助療法期間	手術期間	術後補助療法 併用投与期間	術後補助療法 単独投与期間
対象者数	475	432	354	345
全有害事象	458(96.4)	282(65.3)	326(92.1)	274(79.4)
Grade3以上の有害事象	240(50.5)	103(23.8)	164(46.3)	78(22.6)
死亡に至った有害事象	9(1.9)	7(1.6)	2(0.6)	5(1.4)
重篤な有害事象	99(20.8)	77(17.8)	64(18.1)	50(14.5)
投与中止に至った有害事象※1	36(7.6)	26(6.0)	79(22.3)	20(5.8)
イミフィンジ又はプラセボ	12(2.5)	11(2.5)	6(1.7)	20(5.8)
FLOTのいずれかの薬剤	31(6.5)	24(5.6)	78(22.0)	0
休薬に至った有害事象※1	206(43.4)	23(5.3)	181(51.1)	75(21.7)
イミフィンジ又はプラセボ	137(28.8)	20(4.6)	140(39.5)	75(21.7)
FLOTのいずれかの薬剤	189(39.8)	16(3.7)	148(41.8)	0
減量に至った有害事象※2	123(25.9)	20(4.6)	97(27.4)	0

	プラセボ+FLOT群			
	術前補助療法期間	手術期間	術後補助療法 併用投与期間	術後補助療法 単独投与期間
対象者数	469	427	345	331
全有害事象	447(95.3)	265(62.1)	316(91.6)	260(78.5)
Grade3以上の有害事象	239(51.0)	84(19.7)	169(49.0)	75(22.7)
死亡に至った有害事象	8(1.7)	4(0.9)	1(0.3)	7(2.1)
重篤な有害事象	86(18.3)	69(16.2)	51(14.8)	48(14.5)
投与中止に至った有害事象※1	38(8.1)	11(2.6)	55(15.9)	10(3.0)
イミフィンジ又はプラセボ	10(2.1)	4(0.9)	7(2.0)	9(2.7)
FLOTのいずれかの薬剤	36(7.7)	11(2.6)	52(15.1)	1(0.3)
休薬に至った有害事象※1	175(37.3)	22(5.2)	154(44.6)	64(19.3)
イミフィンジ又はプラセボ	126(26.9)	21(4.9)	126(36.5)	64(19.3)
FLOTのいずれかの薬剤	167(35.6)	14(3.3)	134(38.8)	0
減量に至った有害事象※2	118(25.2)	16(3.7)	91(26.4)	0

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：FLOTのいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

4.8.2 プラセボ+FLOT群と比較して、イミフィンジ+FLOT群で発現率の高かった有害事象（全体集団）

MATTERHORN試験の全体集団において、プラセボ+FLOT群と比較してイミフィンジ+FLOT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、全試験期間）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+FLOT群（N=475）		プラセボ+FLOT群（N=469）	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	37（7.8）	1（0.2）	8（1.7）	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	65（13.7）	3（0.6）	34（7.2）	0
そう痒症	51（10.7）	0	25（5.3）	0

例数（%）

4.8.3 日本人患者/外国人患者の安全性の概要

MATTERHORN試験のイミフィンジ+FLOT群における日本人患者又は外国人患者の安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。

（イミフィンジ+FLOT群、全試験期間）安全性解析対象集団

	日本人患者（N=40）	外国人患者（N=435）
全有害事象	40（100.0）	431（99.1）
Grade3以上の有害事象	34（85.0）	330（75.9）
死亡に至った有害事象	0	23（5.3）
重篤な有害事象	20（50.0）	209（48.0）
投与中止に至った有害事象※1	9（22.5）	133（30.6）
イミフィンジ	2（5.0）	46（10.6）
FLOTのいずれかの薬剤	8（20.0）	113（26.0）
休薬に至った有害事象※1	29（72.5）	292（67.1）
イミフィンジ	25（62.5）	243（55.9）
FLOTのいずれかの薬剤	21（52.5）	251（57.7）
減量に至った有害事象※2	28（70.0）	171（39.3）

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：FLOTのいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

4.8.4 イミフィンジ+FLOT群で外国人患者と比較して、日本人患者で発現率の高かった有害事象

MATTERHORN試験のイミフィンジ+FLOT群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった*有害事象は、以下の表に示すとおりでした。

➤ (イミフィンジ+FLOT群、全試験期間)安全性解析対象集団

	日本人患者 (N=40)	外国人患者 (N=435)
全有害事象		
下痢	30(75.0)	266(61.1)
好中球数減少	27(67.5)	92(21.1)
末梢性感覚ニューロパチー	24(60.0)	72(16.6)
脱毛症	23(57.5)	122(28.0)
食欲減退	22(55.0)	123(28.3)
白血球数減少	20(50.0)	26(6.0)
味覚不全	19(47.5)	59(13.6)
発熱	16(40.0)	79(18.2)
倦怠感	14(35.0)	10(2.3)
口内炎	13(32.5)	47(10.8)
発疹	12(30.0)	53(12.2)
血小板数減少	9(22.5)	25(5.7)
創合併症	7(17.5)	1(0.2)
肝機能異常	5(12.5)	2(0.5)
リパーゼ増加	5(12.5)	11(2.5)
血管炎	4(10.0)	0
Grade3以上の有害事象		
好中球数減少	27(67.5)	66(15.2)
白血球数減少	17(42.5)	8(1.8)
下痢	6(15.0)	24(5.5)
発熱性好中球減少症	5(12.5)	12(2.8)
食欲減退	4(10.0)	11(2.5)
悪心	4(10.0)	8(1.8)
過敏症	3(7.5)	1(0.2)

	日本人患者 (N=40)	外国人患者 (N=435)
死亡に至った有害事象		
該当なし		
重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	3(7.5)	7(1.6)
イミフィンジの投与中止に至った有害事象		
該当なし		
FLOTのいずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象		
該当なし		
イミフィンジの休薬に至った有害事象		
発疹	3(7.5)	1(0.2)
間質性肺疾患	2(5.0)	0
FLOTのいずれかの薬剤の休薬に至った有害事象		
好中球数減少	9(22.5)	52(12.0)
血小板数減少	4(10.0)	5(1.1)
血管炎	2(5.0)	0
体重減少	2(5.0)	0
FLOTのいずれかの薬剤の減量に至った有害事象		
好中球数減少	11(27.5)	17(3.9)
食欲減退	9(22.5)	3(0.7)
下痢	6(15.0)	31(7.1)
倦怠感	5(12.5)	1(0.2)
悪心	5(12.5)	20(4.6)

例数(%)

＊：全有害事象は発現率の差が10%以上、それ以外は5%以上の事象を記載した

4.8.5 MATTERHORN試験における検査スケジュール

術前補助療法ではイミフィンジ1500mgを4週間毎最大2回投与、術後補助療法では4週間毎最大12回投与

［術前補助療法期及び術後補助療法期］

観察項目		術前補助療法期 1サイクル＝4週間				術前FLOT最終投与から28日以内	手術	術後4～12週間以内	術後補助療法期 1サイクル＝4週間				
Week（週目）	治療開始前	0	2	4	6				0	2	4	6	8～44 4週毎投与
イミフィンジ投与		○		○					○		○		○
身体所見（全部位）	○												
身体所見（症状に基づく限定部位）		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数）	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
12誘導心電図※1	○	臨床的に必要な場合											
血液生化学的検査※2、1)	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
血液学的検査※2、2)	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○
TSH※3（遊離T3又は遊離T4 3)）	○	○		○				○	○		○		○
尿検査4)	○	臨床的に必要な場合											
B型肝炎、C型肝炎、HIV	○												
妊娠検査※4	○	○		○		○			○		○		○
WHO/ECOG performance status	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○
腫瘍評価（CT又はMRI）（RECIST 第1.1版）	○※5					○※6		○※7	術後補助療法のベースライン画像検査日から2年間は12週毎（±1週間）、その後は試験治療の中止、対象疾患に対する後治療の開始に関わらずPD/再発が認められるまで24週毎（±1週間）に実施する。PD/再発が確認された後、少なくとも1回の追加画像検査（4週間以上経過後）をスケジュールに従って実施する。				
PRO評価5)		○		○					○		○		○

※1：臨床的に重大な心電図異常が認められた場合は、引き続き、短時間内（例：30分間）に12誘導心電図測定を追加で2回実施し、当該所見を確認する。
※2：スクリーニングのための血液生化学的検査及び血液学的検査が、Day1（初回投与日）前3日以内に実施されていれば、Day1に再検査する必要はない。肝機能検査、電解質、全血球数及びクレアチニンの検査結果は投与開始前（3日以内）に入手し、担当医師又は治験責任（分担）医師が投与前に確認しなければならない。臨床的に必要な場合、血清又は血漿の血液生化学的検査（肝機能検査によるモニタリングを含む）及び血液学的検査をより高頻度で実施してもよい。
※3：TSHは、Day1（初回投与日）前14日以内に測定されていれば、Day1に再度測定する必要はない。
※4：妊娠可能な女性のみが対象。許容される検査法は尿妊娠検査又は血清妊娠検査とする。妊娠可能な女性に対して、治験使用薬の初回投与前7日以内、及びその後は表で示したとおりに妊娠検査を実施しなければならない。妊娠検査はDay1に実施すればよいが、投与開始前に担当医師又は治験責任（分担）医師が結果を入手して確認しなければならない。
※5：ベースライン評価（標的病変及び非標的病変の選択）は、無作為割付け日前28日以内の無作為割付け日のできるだけ直前に、胸部、腹部及び骨盤のCT検査（推奨）又はMRI検査（両検査とも静注造影剤を使用するのが望ましい）の画像により実施する。
※6：手術前の画像検査は、術前補助化学療法としてのFLOT化学療法の最終投与から4週間以内に実施する。術前補助療法後の手術前の画像を、スクリーニング時のベースライン画像と比較する。
※7：術後補助療法のベースライン画像（できれば術後補助療法の開始前28日以内）
1）血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、カルシウム、CEA及びCA19-9、クロライド、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、TSH、遊離T3、遊離T4、尿素又は血中尿素窒素
2）血液学的検査：絶対好中球数、ヘモグロビン、総白血球数、絶対リンパ球数、血小板数
3）遊離T3又は遊離T4は、TSH値が異常であった場合又は内分泌系に関連する有害事象が臨床的に疑われる場合に限り測定する。
4）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
5）QLQ-C30、QLQ-STO22+IL38、EQ-5D-5L、PGIS及びPGIC（ベースライン以外）、PRO-CTCAE及びPGI-TT

4.8.6 MATTERHORN試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

MATTERHORN試験における主な選択基準	
診断	組織診で胃又は食道胃接合部腺癌が確認され、切除可能な病変（根治的手術適応、ステージⅡ以上[＞T2 N0-3 M0 又はT0-4 N1-3 M0]AJCC第8版）を有する患者（食道胃接合部腺癌には、Siewert**Type2及び3の腫瘍が含まれる。Siewert**Type1の腫瘍も、患者がSiewert Type2及び3の腫瘍と同じ方法で治療予定である限り適格とする）
	治験責任医師等により、根治的手術の前に行う術前補助療法としてのFLOT化学療法に医学的に適応だと判断された患者
年齢	18歳以上
体重	30kg超
PS*	0又は1
推定余命	24週間以上
手術の適格性（スクリーニング時に評価）	総合的評価により、原発胃癌/食道胃接合部腺癌が手術により完全に切除可能であると認められた患者（総合的評価には、有資格の消化器外科医を含めること）
過去の治療歴	現在の悪性腫瘍に対する抗癌治療歴（化学療法、放射線療法又は化学放射線療法等）がない患者
検査所見	ヘモグロビン≧9.0g/dL
	絶対好中球数≧1.5×10^9/L
	血小板数≧100×10^9/L
	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）
	ALT及びAST≦2.5×ULN
	クレアチニンクリアランス測定値>50mL/分又は実際の体重を用いたCockcroft-Gault式***によるクレアチニンクリアランス算出値>50mL/分

*：WHO/ECOG Performance Status
**：Siewert 分類
Siewert Type1：腫瘍の中心が食道胃接合部の上1～5cm以内にある下部食道腺癌。
Siewert Type2：真の噴門癌。腫瘍の中心が食道胃接合部の上1cm以内、下2cm以内にある。
Siewert Type3：腫瘍の中心が食道胃接合部の下2～5cm以内にある噴門下部の癌であり、食道胃接合部と下部食道に浸潤している。

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

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

● 除外基準

MATTERHORN試験における主な除外基準		
診断	腹膜播種を有する患者(腹水中の腫瘍細胞を含む)又は遠隔転移を有する患者	
	腺扁平上皮癌、扁平上皮癌又は消化管間質性腫瘍を有する患者	
癌治療	本治験で以前に治験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、本治験と同時に他の臨床試験に組入れられている患者	
	過去28日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	
	癌治療を目的とするあらゆる化学療法、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	
	抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体及び抗PD-L2抗体等の免疫介在性の抗癌治療歴を有する患者	
手術歴・治療歴	同種臓器移植歴がある患者	
	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、治験薬投与中及び治験薬の最終投与30日後まで、生ワクチンの接種不可	
	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	
	現在又はデュルバルマブの初回投与前14日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者	
	治療群に関わらず、過去にデュルバル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、又はブドウ膜炎等]
	コントロール不良な併存疾患等がある患者	活動性の感染症
		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、コントロール不良の不整脈
		活動性の間質性肺疾患
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患
		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、又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
	別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者	
	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	
	3回の心電図検査(5分間隔で15分以内)から算出したFridericia式による心拍数補正QT間隔の平均が470ms以上である患者	
	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	
	妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性若しくは女性で、スクリーニングから治験薬の最終投与90日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者	
	治験の手順、制限、及び要件を遵守することができず、治験に参加すべきでないと治験責任医師により判断された患者	

4.8.7 MATTERHORN試験における無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）の結果

EFSの中間解析結果（最大解析対象集団、2024年12月20日データカットオフ）

	イミフィンジ+FLOT群	プラセボ+FLOT群
例数	474	474
イベント数（%）	167（35.2）	218（46.0）
中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［40.74, 未達］	32.82［27.86, 未達］
2年EFS率［95%CI］（%）	67.44［62.90, 71.57］	58.54［53.82, 62.96］
ハザード比［95%CI］*1	0.71［0.58, 0.86］*2	
p値（両側）*3	＜0.001	

＊1：地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無（あり、なし）及びPD-L1発現状況（TAP≧1%、TAP＜1%）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
＊2：有意水準に対応した97.61%CIは［0.56, 0.89］
＊3：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0239

OSの中間解析結果（最大解析対象集団、2024年12月20日データカットオフ）

	イミフィンジ+FLOT群	プラセボ+FLOT群
例数	474	474
イベント数（%）	145（30.6）	176（37.1）
中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	47.21［45.08, 未達］
2年OS率［95%CI］（%）	75.70［71.56, 79.33］	70.36［65.97, 74.30］
ハザード比［95%CI］*	0.78［0.62, 0.97］	

＊：地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無（あり、なし）及びPD-L1発現状況（TAP≧1%、TAP＜1%）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
TAP：細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値

4.8.8 MATTERHORN試験における臨床病期別のEFS及びOSの結果［探索的解析］

MATTERHORN試験において、臨床病期別の部分集団解析を事後的に実施した結果、RECIST v1.1に基づく盲検化独立中央評価（BICR）及び/又は実施医療機関の病理学的評価によるEFS及びOSは以下の通りでした（2024年12月20日データカットオフ）。
胃癌の術前・術後補助療法として本剤とFLOTを併用投与される際には、以下の情報を十分に理解した上で、投与をご判断ください。

［探索的解析］臨床病期別のEFSの中間解析結果（最大解析対象集団、2024年12月20日データカットオフ）

臨床病期		イミフィンジ+FLOT群	プラセボ+FLOT群
ⅡA期	例数	37	25
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［27.20, 未達］	32.20［23.79, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	0.75［0.32, 1.81］	
ⅡB期	例数	109	108
	中央値［95%CI］（ヵ月）	39.98［39.98, 未達］	未達［未達, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	0.97［0.61, 1.56］	
Ⅲ期	例数	287	298
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	33.22［26.38, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	0.74［0.57, 0.95］	
ⅣA期	例数	41	42
	中央値［95%CI］（ヵ月）	40.74［21.88, 未達］	11.99［9.26, 15.08］
	ハザード比［95%CI］*	0.30［0.16, 0.56］	

＊：非層別Cox比例ハザードモデル

［探索的解析］臨床病期別のOSの中間解析結果（最大解析対象集団、2024年12月20日データカットオフ）

臨床病期		イミフィンジ+FLOT群	プラセボ+FLOT群
ⅡA期	例数	37	25
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	未達［32.20, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	—	
ⅡB期	例数	109	108
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［39.69, 未達］	未達［未達, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	1.08［0.66, 1.77］	
Ⅲ期	例数	287	298
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	47.21［45.08, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	0.76［0.57, 1.00］	
ⅣA期	例数	41	42
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	33.97［12.58, 未達］
	ハザード比［95%CI］*	0.53［0.26, 1.04］	

＊：非層別Cox比例ハザードモデル

4.8.9 FLOTの適正使用

● MATTERHORN試験におけるFLOTの減量・中止基準及び有害事象発現時の投与量

MATTERHORN試験におけるFLOTの減量・中止基準を参考に、有害事象の発現状況に応じて減量・中止をご検討ください。

➤ MATTERHORN試験におけるFLOTの減量・中止基準※1, 2

血液学的毒性に対する用量調整

発熱性好中球減少症（G-CSFの使用に関わらず）	オキサリプラチン、ドセタキセルを75%に減量 その後に血液学的用量制限毒性が生じた場合は、初期用量の50%へ減量 初期用量の50%でも血液学的用量制限毒性が再発した場合は治療を中止
出血の原因となる血小板減少症	
その他の血液学的用量制限毒性（治験担当医師の判断）	

オキサリプラチンに関連する神経障害の用量調整※3

	7日以内	7日超14日まで	15日以上
寒冷異常感覚	変更なし	変更なし	変更なし
錯感覚	変更なし	変更なし	75%に減量
疼痛を伴う錯感覚	変更なし	75%に減量	中止※4
機能障害を伴う錯感覚	変更なし	50%に減量	中止※4

腎機能障害

クレアチニンクリアランス 30～40mL/min未満に低下	48時間までの水分補給とクレアチニンクリアランスの繰り返し測定
クレアチニンクリアランス 30～40mL/min	再評価後（48時間間隔）も持続した場合、オキサリプラチンを75%に減量
クレアチニンクリアランス 30mL/min未満	オキサリプラチン中止

その他の非血液学的毒性

Grade3以上	毒性に関与する可能性が高い薬剤を75%に減量
Grade2	毒性に関与する可能性が高い薬剤を治験担当医師の判断に基づき75%に減量
再発例	毒性に関与する可能性が高い薬剤を50%に減量
50%を超えて減量を要する再発例	関連する薬剤を中止または治療全体の中止

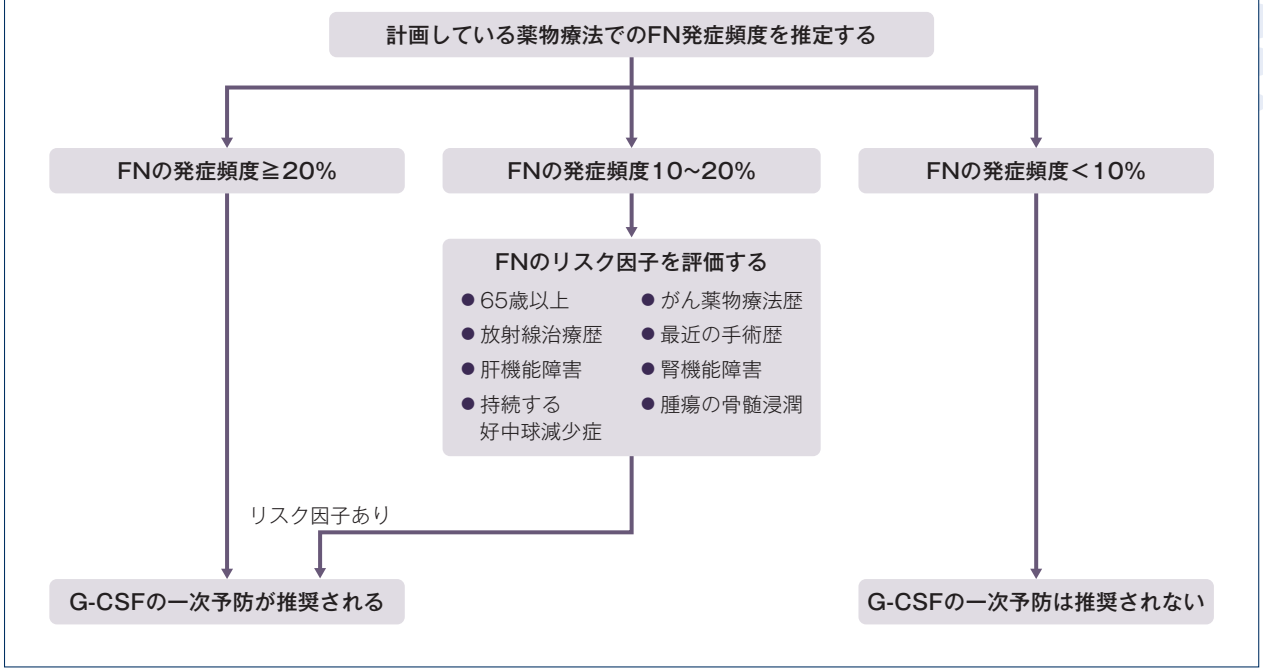
※1：MATTERHORN試験ではイミフィンジの減量は不可とされた
※2：各薬剤の全量はフルオロウラシル2600mg/m²、レボホリナート100mg/m²、オキサリプラチン85mg/m²、ドセタキセル50mg/m²
※3：オキサリプラチンに関する神経障害の減量および中止の判断は、治験担当医師の判断に基づき実施できることとした
※4：ドセタキセル、フルオロウラシル、レボホリナートは継続
FLOT：フルオロウラシル＋ホリナートナトリウム*（日本ではレボホリナート）＋オキサリプラチン＋ドセタキセル
＊：胃癌に対するホリナートナトリウムは本邦未承認

各薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

● 発熱性好中球減少症（FN）の対処法

MATTERHORN試験の日本人集団において、イミフィンジ＋FLOT群でのFNの発現率は12.5%でした。
FN診療ガイドラインでは、以下のフローチャートのようにG-CSFの一次予防投与が推奨されています。
胃癌の術前・術後補助療法として65歳以上などのFN発症リスク因子を有する患者に本剤とFLOTを併用投与される際には、以下の情報を参考にしてください。

G-CSF一次予防投与 フローチャート[1)]



1）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3版, p.xxi, 南江堂, 2024より許諾を得て転載

ペグフィルグラスチムのがん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制に対する効能又は効果に関連する注意（抜粋）（2026年9月時点）
5.1 臨床試験に組み入れられた患者における発熱性好中球減少症発現のリスク等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.2 本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

各薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

● 下痢の対処法

胃癌の術前・術後補助療法として本剤とFLOTを併用投与する際には、本剤に起因する免疫介在性有害事象としての下痢だけでなく、FLOT（化学療法）に起因する下痢が発現する可能性があります[1)]。
FLOTによる下痢の場合、FLOTを休薬し、脱水を防ぐため水分補給や補液、ロペラミドなどの止瀉薬による対症療法をご検討ください[1)]。
本剤による免疫介在性有害事象の下痢が疑われる場合、「3.注意を要する副作用とその対策」の「大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔の対処法」（p.32）を参照し、副腎皮質ホルモン剤の投与をご検討ください。

➤ 各薬剤による下痢の特徴[1)]

薬剤名	特徴
フルオロウラシル	投与初期から下痢が発現した場合には重篤化する恐れがある
レボホリナート	フルオロウラシル併用において投与回数に依存して発現頻度が高くなり、4～6回目に最も高くなることが知られている
オキサリプラチン	投与開始後7～14日目に発現することが多い
ICI	好発時期は投与後数ヵ月後が多いが、薬剤によって大きなばらつきがある※

※：MATTERHORN試験での重度の下痢の発現時期については、「3.注意を要する副作用とその対策」の「臨床試験における有害事象発現時期」（p.20）をご確認ください。

1）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」，平成22年3月（令和3年4月改定）より作表

各薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文を参照してください。

4.9 DUO-E試験

4.9.1 白金製剤併用化学療法群と比較して、イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群又はイミフィンジ+リムパーザ+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）

DUO-E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+白金製剤併用化学療法群又はイミフィンジ+リムパーザ+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、全試験期間）CTCAE Grade別の有害事象：安全性解析対象集団

	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群（N=235）		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群（N=238）		白金製剤併用化学療法群（N=236）	
有害事象 ＼ Grade	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
感染症および寄生虫症						
COVID-19	36（15.3）	1（0.4）	48（20.2）	4（1.7）	32（13.6）	3（1.3）
血液およびリンパ系障害						
貧血	111（47.2）	37（15.7）	147（61.8）	56（23.5）	128（54.2）	34（14.4）
好中球減少症	36（15.3）	20（8.5）	49（20.6）	27（11.3）	31（13.1）	14（5.9）
血小板減少症	30（12.8）	7（3.0）	35（14.7）	8（3.4）	18（7.6）	3（1.3）
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	37（15.7）	0	33（13.9）	0	8（3.4）	0
胃腸障害						
悪心	96（40.9）	1（0.4）	130（54.6）	7（2.9）	105（44.5）	3（1.3）
嘔吐	49（20.9）	4（1.7）	61（25.6）	1（0.4）	43（18.2）	3（1.3）
皮膚および皮下組織障害						
発疹	41（17.4）	1（0.4）	28（11.8）	1（0.4）	27（11.4）	1（0.4）
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	71（30.2）	1（0.4）	58（24.4）	2（0.8）	58（24.6）	1（0.4）
背部痛	19（8.1）	1（0.4）	35（14.7）	0	22（9.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	23（9.8）	3（1.3）	46（19.3）	7（2.9）	24（10.2）	4（1.7）
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30（12.8）	4（1.7）	30（12.6）	4（1.7）	18（7.6）	2（0.8）

例数（%）

4.9.2 イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群及びイミフィンジ+リムパーザ+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

DUO-E試験のイミフィンジ+白金製剤併用化学療法群及びイミフィンジ+リムパーザ+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+白金製剤併用化学療法群、全試験期間）安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団（N=30）	全体集団（N=235）
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	4（13.3）	8（3.4）
代謝および栄養障害		
食欲減退	7（23.3）	42（17.9）
神経系障害		
末梢性運動ニューロパチー	2（6.7）	4（1.7）
傾眠	2（6.7）	3（1.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	2（6.7）	3（1.3）
胃腸障害		
上腹部痛	5（16.7）	16（6.8）
便秘	13（43.3）	64（27.2）
胃腸障害	2（6.7）	2（0.9）
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	17（56.7）	118（50.2）
ざ瘡様皮膚炎	2（6.7）	4（1.7）
湿疹	4（13.3）	6（2.6）
発疹	10（33.3）	41（17.4）
斑状丘疹状皮疹	4（13.3）	15（6.4）
蕁麻疹	3（10.0）	5（2.1）
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	14（46.7）	71（30.2）
関節炎	3（10.0）	5（2.1）
筋炎	4（13.3）	6（2.6）
腱鞘炎	2（6.7）	2（0.9）
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入部位溢出	3（10.0）	4（1.7）
倦怠感	12（40.0）	14（6.0）
発熱	9（30.0）	21（8.9）
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8（26.7）	30（12.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5（16.7）	22（9.4）
好中球数減少	9（30.0）	44（18.7）
白血球数減少	9（30.0）	29（12.3）

例数（%）

（イミフィンジ＋リムパーザ＋白金製剤併用化学療法群、全試験期間）安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団 (N=26)	全体集団 (N=238)
感染症および寄生虫症		
単純ヘルペス	2(7.7)	3(1.3)
帯状疱疹	2(7.7)	2(0.8)
口腔カンジダ症	2(7.7)	4(1.7)
血液およびリンパ系障害		
赤芽球癆	2(7.7)	3(1.3)
内分泌障害		
甲状腺炎	3(11.5)	6(2.5)
代謝および栄養障害		
食欲減退	8(30.8)	55(23.1)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	11(42.3)	60(25.2)
胃腸障害		
上腹部痛	5(19.2)	14(5.9)
便秘	11(42.3)	78(32.8)
口内炎	5(19.2)	25(10.5)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	18(69.2)	121(50.8)
皮膚炎	2(7.7)	4(1.7)
発疹	5(19.2)	28(11.8)
蕁麻疹	2(7.7)	5(2.1)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	8(30.8)	58(24.4)
腎および尿路障害		
腎機能障害	3(11.5)	5(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入部位溢出	2(7.7)	2(0.8)
注射部位反応	3(11.5)	4(1.7)
倦怠感	6(23.1)	12(5.0)
発熱	6(23.1)	24(10.1)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(26.9)	30(12.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(19.2)	20(8.4)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2(7.7)	6(2.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(15.4)	15(6.3)
好中球数減少	10(38.5)	50(21.0)
血小板数減少	6(23.1)	40(16.8)
白血球数減少	8(30.8)	38(16.0)

例数（%）

4.9.3 DUO-E試験における検査スケジュール

➤ イミフィンジ1120mgを3週間毎最大6回投与、その後、1500mgを4週間毎投与

観察項目		化学療法期 1サイクル=3週間						維持療法期 1サイクル=4週間			
Week（週目）	治療開始前	0	3	6	9	12	15	18	22	26	30～
イミフィンジ投与		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
リムパーザ投与		—						○（1日2回）			
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン （血圧、脈拍、体重、身長、体温）※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○	臨床上必要な場合									
ECOG performance status（0～1）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査※2、1)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査※2、2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査3)	○	臨床上必要な場合									
CA125		○		○		○		○	○	○	○
TSH、遊離T3、遊離T4※3	○	○		○		○		○	○	○	○
HBV、HCV、及びHIV検査	○										
尿検査4)	○	臨床上必要な場合									
腫瘍評価（CT又はMRI）（RECIST第1.1版）	○	無作為割付け日を起点として、最初の18週間は9週毎（±1週間）、その後はRECIST第1.1版に基づく画像検査上のPDが認められるまで12週毎（±1週間）									
妊娠検査（尿検査又は血清検査）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PRO評価5)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※1：身長は治療開始前のみ測定する。体重は治療開始前のほか、その他の時点で臨床的に必要な場合に測定する。
※2：投与開始前3日以内に検査が実施された場合は、Day1（初回投与日）に検査を再度実施する必要はない。臨床上必要であればより高頻度で実施してもよい。
※3：遊離T3又は遊離T4の測定は、TSHが異常であった場合、又は内分泌系関連の重篤な有害事象が臨床的に疑われる場合に限って行う。
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、クロール、クレアチニン/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
2）血液学的検査：絶対好中球数、ヘモグロビン、総白血球数、絶対リンパ球数、血小板数、網状赤血球数
3）血液凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間及び国際標準比
4）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
5）EORTC QLQ-C30/EN24、EQ-5D-5L、PGIS、PGIC、PGI-TT、PRO-CTCAE、PGI-BR（Week 12、15及び18、その後は8週毎）

4.9.4 DUO-E試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

DUO-E試験における主な選択基準	
診断	組織診により上皮性子宮内膜癌と確定診断された患者（癌肉腫を含むすべての組織型が組入れ可）
	新たに診断されたⅢ期又はⅣ期子宮内膜癌
	手術単独又は併用療法により根治する可能性の低い再発子宮内膜癌
	原発又は転移病変からFFPE腫瘍試料が得られており、その試料が免疫組織化学的MMR検査パネルを用いたMMRステータスの評価に適している患者
性別	女性
年齢	18歳以上
体重	30kg超
PS*1	0又は1
推定余命	16週間以上
過去の治療歴	全身抗癌療法による一次治療歴のない患者 再発子宮内膜癌患者においてのみ、全身抗癌療法歴は、アジュバント療法として投与され、かつ全身抗癌療法の最終投与日からその後の再発までの期間が12ヵ月以上の場合に限り可
検査所見	ヘモグロビン≧10.0g/dL
	絶対好中球数≧1.5×10^9/L
	血小板数≧100×10^9/L
	血清ビリルビン≦1.5×基準値上限（ULN）（ジルベール症候群の診断が確定している者には適用しない。）
	肝転移がない場合：AST及びALT≦2.5×ULN 肝転移がある場合：AST及びALT≦5.0×ULN
	クレアチニンクリアランス＞51mL/分*2
妊娠検査	閉経後の女性、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

＊1：ECOG Performance Status
＊2：24時間蓄尿検査又はCockcroft-Gault式による

$$\text{クレアチニンクリアランス（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）}\times(140-\text{年齢})\times0.85}{72\times\text{血清クレアチニン（mg/dL）}}$$

● 除外基準

DUO-E試験における主な除外基準		
診断	肉腫と診断された患者	
癌治療	治験薬初回投与前4週間以内に骨髄の30%を超える領域に放射線治療を受けた者又は広範囲照射による放射線治療を受けた患者	
	PARP阻害薬による治療歴のある患者	
	抗癌ワクチンを除く、その他の抗CTLA-4薬、抗PD-1薬、抗PD-L1薬又は抗PD-L2抗体薬など（ただしこれらに限定されない）の免疫療法の施行歴のある患者	
	癌治療を目的とするあらゆる化学療法、治験薬、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	
手術歴・治療歴	治験薬投与開始前2週間以内に大手術（治験責任医師の定義に基づく）を受けた患者及び大手術の影響から回復していない患者	
	同種臓器移植歴がある患者	
	同種骨髄移植又は複数臍帯血移植を受けた患者	
	免疫抑制剤の投与を現在受けている患者又はデュルバルマブ初回投与前14日以内に受けた患者（鼻腔内・吸入・外用ステロイド、局所ステロイド注射、prednisone*換算で10mg/日を超えない全身コルチコステロイド、過敏症反応に対する前投薬としてのステロイドを除く）	
	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	
	他の臨床試験に組み入れられ、過去12ヵ月間に治験薬が投与された患者、又は同時に別の臨床試験に組み入れられている患者	
副作用歴	過去の抗癌治療による毒性がNCIの有害事象共通用語規準第5.0版Grade1以下に回復していない患者（脱毛症、尋常性白斑、及び選択基準で規定された臨床検査値を除く）	
	いずれかの治験薬又は治験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	
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、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、ぶどう膜炎等）
	コントロール不良の併発疾患を有する患者	持続中又は活動性の感染症
		症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈
		間質性肺疾患
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患
		治験要件の遵守が制限される、治験薬投与時の有害事象発現リスクが大幅に上昇する、又は文書による同意能力が低下するおそれのある精神疾患/社会的状況等
	別の原発性悪性腫瘍の既往歴がある患者	
	髄膜癌腫症の既往歴がある患者	
	脳転移又は脊髄圧迫が認められる患者	
	安静時心電図に基づき、コントロール不良、おそらくは可逆性の心臓症状があると判断した患者又は先天性QT延長症候群の患者	
	活動性の原発性免疫不全症の既往歴がある者	
	結核、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、又はヒト免疫不全ウイルス等の活動性感染を有する患者	
	骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）の者又はMDS/AMLを示唆する特徴が認められる患者	
	妊婦又は授乳婦	

＊：本邦未承認

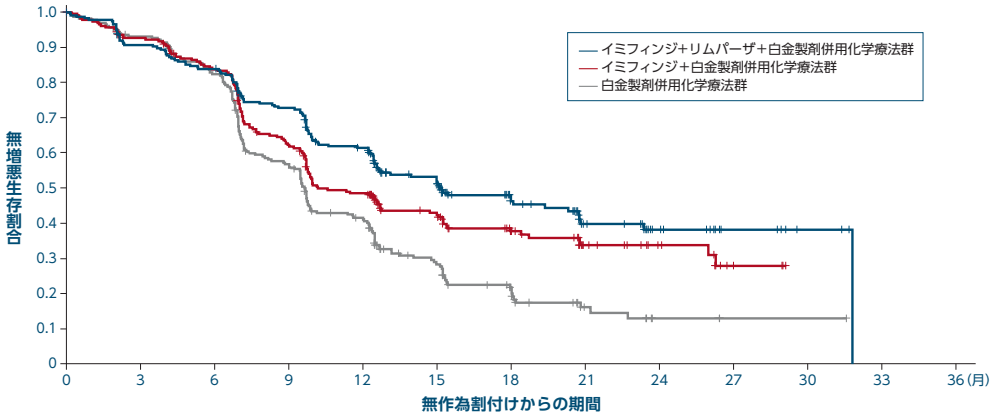
4.9.5 DUO-E試験における治験担当医師判定によるPFS及びOSの結果

無増悪生存期間（PFS）：全体集団（主要評価項目）
PFS（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、最大の解析対象集団［FAS］、2023年4月12日データカットオフ）

	イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群
例数	239	238	241
イベント数（%）	126（52.7）	139（58.4）	173（71.8）
中央値［95%CI］（ヵ月）	15.1［12.6, 20.7］	10.2［9.7, 14.7］	9.6［9.0, 9.9］
ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.55［0.43, 0.69］	0.71［0.57, 0.89］	–
ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.78［0.61, 0.99］	–	–

–：該当なし、＊1：MMRの状態（dMMR、pMMR）及び疾患状態（初発、再発）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

PFSのKaplan-Meier曲線（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）



At risk数

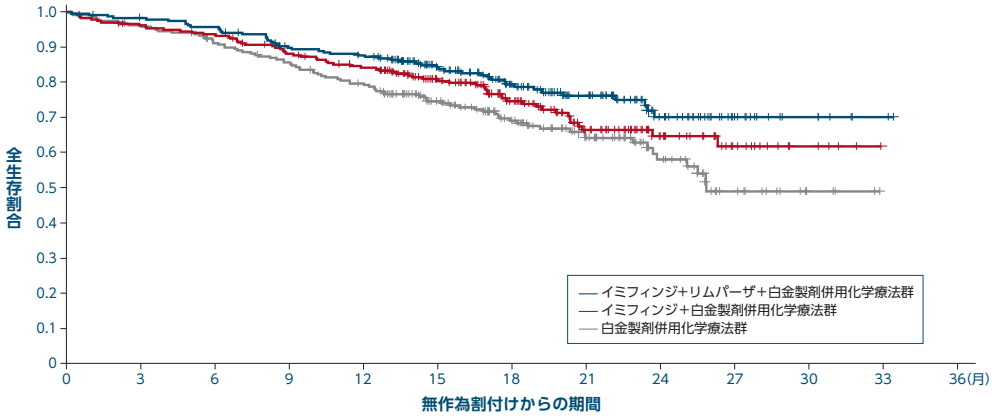
イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	239	214	198	169	139	95	51	30	16	7	3	0	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	238	211	188	138	105	69	45	26	13	5	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	241	213	184	125	86	45	26	10	3	1	1	0	0

全生存期間（OS）：全体集団（副次的評価項目）
OS（FAS、2023年4月12日データカットオフ）

	イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群
例数	239	238	241
イベント数（%）	52（21.8）	65（27.3）	82（34.0）
中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達, 未達］	未達［未達, 未達］	25.9［23.9, 未達］
ハザード比［95%CI］*2 vs 白金製剤併用化学療法群	0.59［0.42, 0.83］	0.77［0.56, 1.07］	–
ハザード比［95%CI］*2 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.77［0.53, 1.10］	–	–

–：該当なし、＊2：非層別Cox比例ハザードモデル

OSのKaplan-Meier曲線（FAS、2023年4月12日データカットオフ）



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	239	233	227	208	202	152	109	77	38	18	8	2	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	238	227	221	205	192	147	105	64	34	17	6	0	0
白金製剤併用化学療法群	241	229	215	201	185	136	104	69	35	15	4	0	0

4.9.6 DUO-E試験におけるPD-L1発現状況別の治験担当医師判定によるPFS及びOSの結果

DUO-E試験において、PD-L1発現状況（PD-L1陽性［TAP≧1%］及びPD-L1陰性［TAP<1%］）別の部分集団解析を事後的に実施した結果、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFS及びOSは以下の通りでした（2023年4月12日データカットオフ）。

子宮体癌において本剤又は本剤とリムパーザを併用投与される際には、以下の情報を十分に理解した上で、投与をご判断ください。

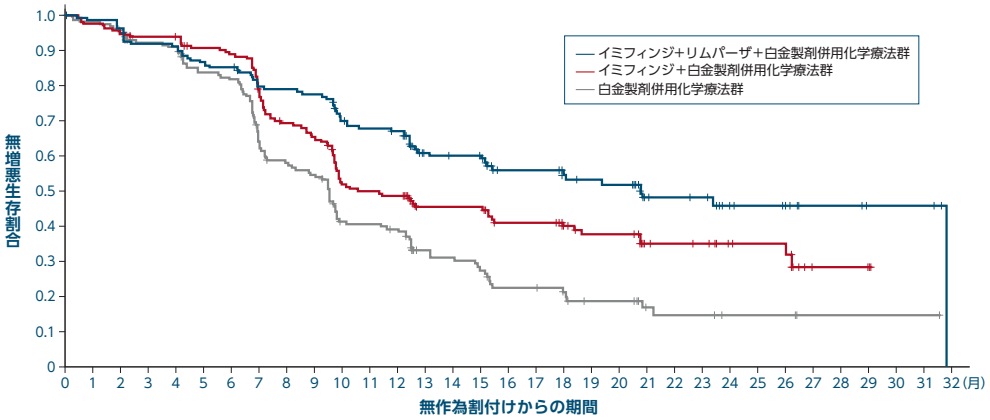
PD-L1発現状況別のPFS（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群	交互作用のp値*2
TAP≧1	例数	150	170	163	<イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群> 0.005
	イベント数（%）	68（45.3）	97（57.1）	114（69.9）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	20.8［15.1, 未達］	11.3［9.7, 15.4］	9.5［7.9, 9.9］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.42［0.31, 0.57］	0.63［0.48, 0.83］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.67［0.49, 0.91］	–	–	
TAP<1	例数	82	61	75	<イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群> 0.147
	イベント数（%）	55（67.1）	38（62.3）	57（76.0）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	10.1［9.5, 15.0］	9.7［7.0, 14.7］	9.9［7.6, 12.5］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs白金製剤併用化学療法群	0.80［0.55, 1.16］	0.89［0.59, 1.34］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.93［0.61, 1.41］	–	–	

–：該当なし、*1：非層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1の発現状況及び③投与群とPD-L1の発現状況との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル
TAP：細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値

PD-L1発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

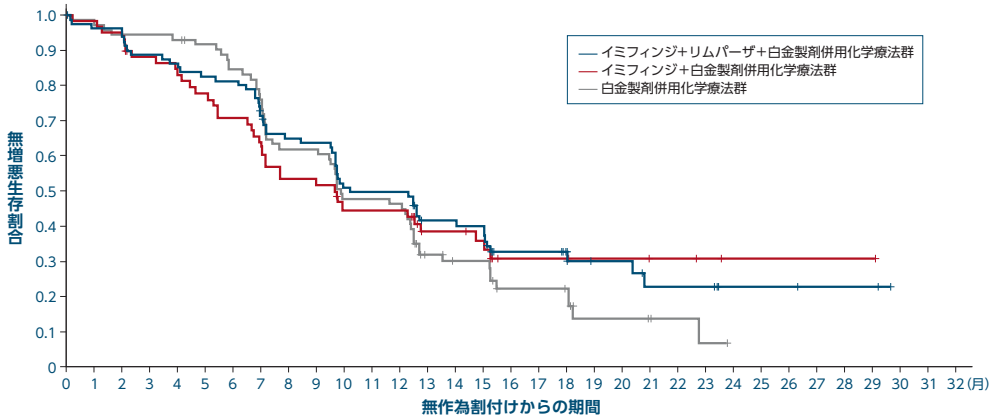
TAP≧1



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	150	147	144	136	135	127	126	118	116	114	101	97	95	68	66	65	45	45	40	38	37	24	23	22	13	11	10	5	5	3	3	3	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	170	162	158	153	152	145	142	122	109	103	80	77	75	53	53	53	43	43	38	33	33	22	21	20	12	11	11	4	3	2	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	163	155	149	141	139	125	122	92	85	80	58	57	53	35	33	29	22	22	17	13	13	8	7	7	3	3	3	1	1	1	1	1	0

TAP<1



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	82	78	78	72	69	67	66	57	51	50	40	39	39	29	28	26	18	18	10	9	9	6	6	6	3	3	3	2	2	2	0	0	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	61	59	57	51	48	45	41	35	31	30	25	25	25	16	16	13	9	9	6	4	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	75	71	69	69	68	65	60	52	44	44	34	34	33	19	16	16	10	10	9	4	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

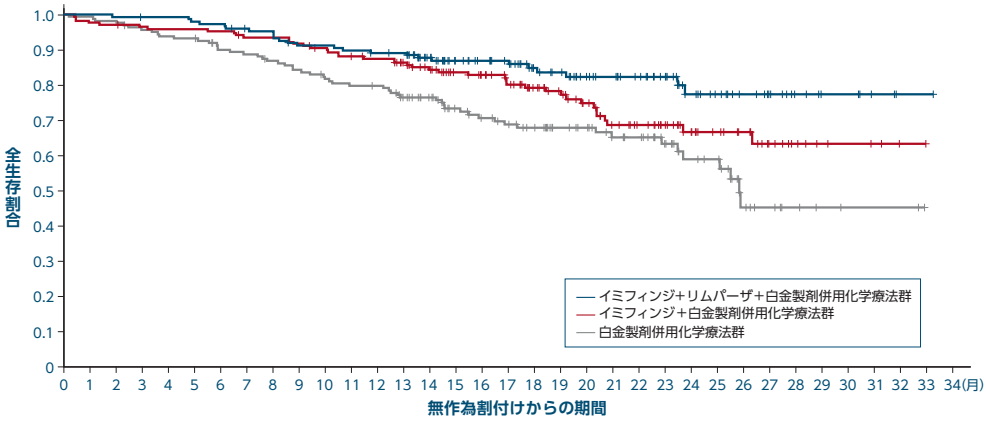
PD-L1発現状況別のOS（FAS、2023年4月12日データカットオフ）

		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群	交互作用のp値*2
TAP≧1	例数	150	170	163	<イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群>0.025 <イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群>0.085
	イベント数（%）	25（16.7）	43（25.3）	56（34.4）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達，未達］	未達［未達，未達］	25.8［23.7，未達］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.42［0.26，0.67］	0.65［0.44，0.97］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群群	0.64［0.39，1.05］	–	–	
TAP<1	例数	82	61	75	
	イベント数（%）	25（30.5）	20（32.8）	24（32.0）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達，未達］	未達［未達，未達］	未達［未達，未達］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs白金製剤併用化学療法群	0.99［0.56，1.74］	1.19［0.65，2.16］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群群	0.83［0.46，1.51］	–	–	

－：該当なし、＊1：非層別Cox比例ハザードモデル、＊2：①投与群、②PD-L1の発現状況及び③投与群とPD-L1の発現状況との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル
TAP：細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値

PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線（FAS、2023年4月12日データカットオフ）

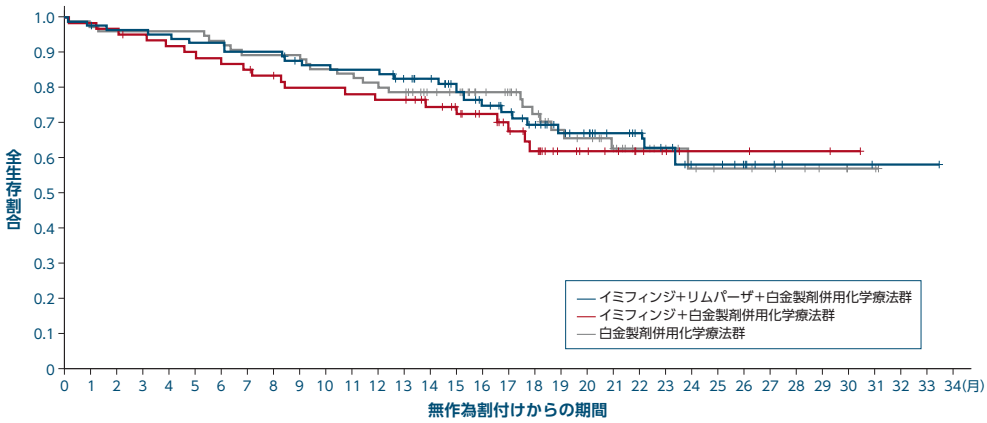
TAP≧1



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	150	150	149	148	148	145	145	141	140	133	133	131	129	128	110	96	91	87	71	67	57	54	48	39	28	23	18	14	9	6	6	3	1	1	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	170	166	165	163	162	162	161	157	157	154	150	146	143	134	124	107	101	93	81	71	63	53	48	40	31	26	22	15	10	6	5	4	2	0	0
白金製剤併用化学療法群	163	161	159	154	151	150	142	140	136	132	127	124	123	114	100	85	78	74	69	60	56	49	46	33	25	23	11	8	5	3	2	2	2	0	0

TAP<1



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	82	80	78	78	77	75	75	73	73	69	68	67	67	62	59	51	46	42	35	29	26	21	18	14	10	10	7	4	2	2	2	1	1	1	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	61	60	59	57	55	54	53	51	49	46	46	45	44	44	39	36	31	26	22	15	13	10	7	5	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	75	73	72	72	72	72	70	67	67	67	64	63	61	59	53	51	44	41	35	28	26	20	16	13	10	8	8	7	6	4	2	2	0	0	0

4.9.7 DUO-E試験におけるMMRの状態別の治験担当医師判定による PFS及びOSの結果

DUO-E試験において、ランダム化前に測定されたMMRの状態（ミスマッチ修復機能欠損［dMMR］及びミスマッチ修復機能正常［pMMR］）別の部分集団を前向きに解析した結果、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFS及びOSは以下の通りでした（2023年4月12日データカットオフ）。
子宮体癌において本剤又は本剤とリムパーザを併用投与される際には、適応症と以下の情報とを十分に理解した上で、投与をご判断ください。

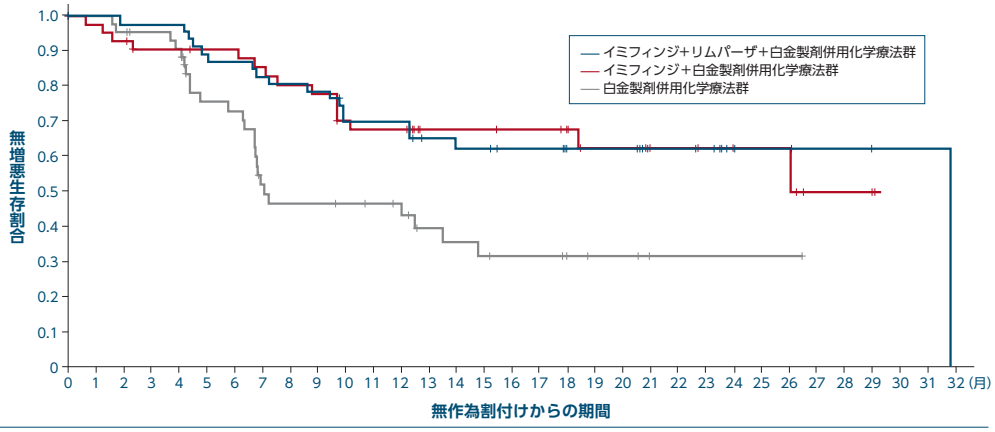
MMRの状態別のPFS（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群	交互作用のp値*2
dMMR	例数	48	46	49	<イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群> 0.137
	イベント数（%）	18（37.5）	15（32.6）	25（51.0）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	31.8［12.4, 未達］	未達［未達, 未達］	7.0［6.7, 14.8］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.41［0.21, 0.75］	0.42［0.22, 0.80］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.97［0.49, 1.98］	–	–	
pMMR	例数	191	192	192	<イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群> 0.031
	イベント数（%）	108（56.5）	124（64.6）	148（77.1）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	15.0［12.4, 18.0］	9.9［9.4, 12.5］	9.7［9.2, 10.1］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs白金製剤併用化学療法群	0.57［0.44, 0.73］	0.77［0.60, 0.97］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.76［0.59, 0.99］	–	–	

–：該当なし、*1：非層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②MMRの状態及び③投与群とMMRの状態との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

MMRの状態別のPFSのKaplan-Meier曲線（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

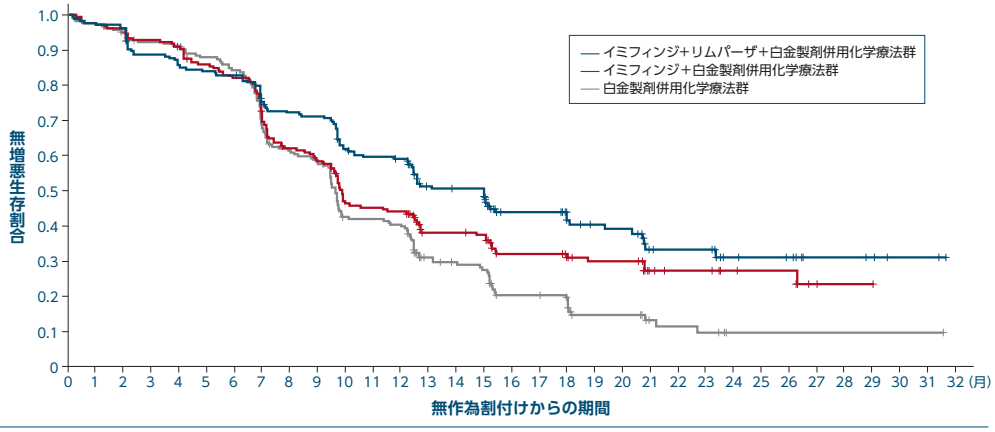
dMMR



At risk数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	48	47	46	46	46	41	41	39	38	37	32	32	32	24	23	23	18	18	16	16	16	10	10	9	4	3	3	2	2	1	1	1	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	46	42	40	37	37	36	36	34	32	31	27	26	26	19	19	19	17	17	14	11	11	9	9	7	5	5	5	2	2	1	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	49	45	43	41	39	29	28	19	17	17	16	15	13	10	9	8	7	7	5	4	4	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0

pMMR



At risk数

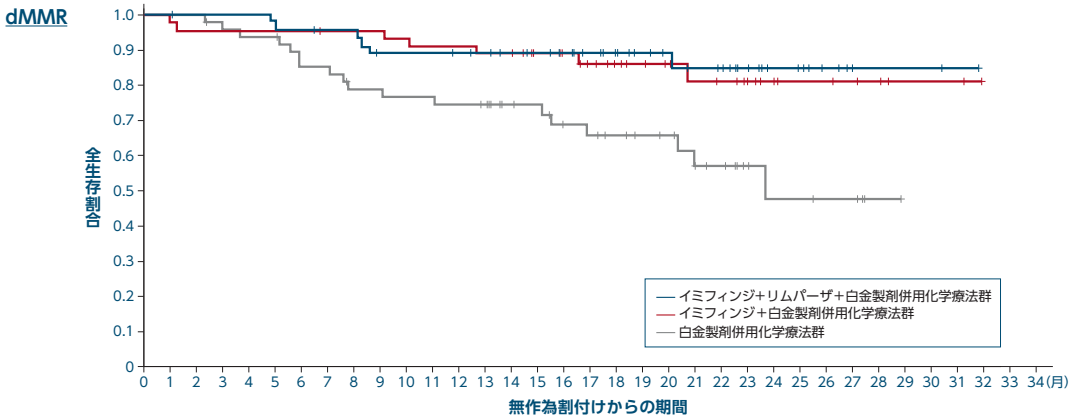
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	191	185	183	168	164	159	157	141	134	132	114	109	107	77	75	72	46	46	35	32	31	20	19	19	12	11	10	5	5	4	2	2	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	192	186	182	174	169	159	152	128	113	107	83	81	79	53	53	50	36	36	31	27	27	17	15	15	8	7	7	3	2	2	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	192	184	178	172	170	163	156	126	113	108	77	76	73	44	40	37	25	25	21	13	13	8	7	6	1	1	1	1	1	1	1	1	0

MMRの状態別のOS（FAS、2023年4月12日データカットオフ）

		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群	交互作用のp値*2
dMMR	例数	48	46	49	<イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群>0.074
	イベント数（%）	6（12.5）	7（15.2）	18（36.7）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達，未達］	未達［未達，未達］	23.7［16.9，未達］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.28［0.10，0.68］	0.34［0.13，0.79］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	未達［未達，未達］	–	–	
pMMR	例数	191	192	192	<イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法群>0.034
	イベント数（%）	46（24.1）	58（30.2）	64（33.3）	
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達，未達］	未達［未達，未達］	25.9［25.1，未達］	
	ハザード比［95%CI］*1 vs白金製剤併用化学療法群	0.69［0.47，1.00］	0.91［0.64，1.30］	–	
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.75［0.51，1.11］	–	–	

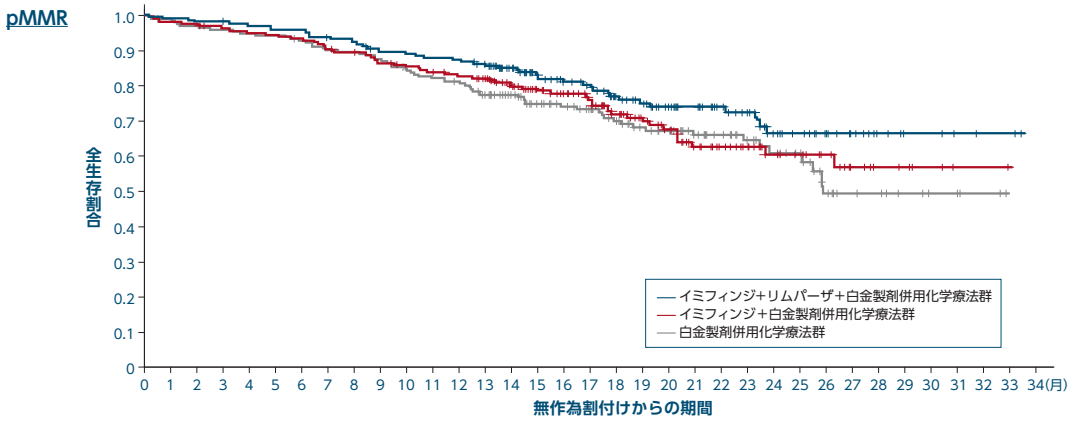
－：該当なし、＊1：非層別Cox比例ハザードモデル、＊2：①投与群、②MMRの状態及び③投与群とMMRの状態との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

MMRの状態別のOSのKaplan-Meier曲線（FAS、2023年4月12日データカットオフ）



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	48	48	47	47	47	45	45	44	44	40	40	40	39	38	36	35	33	30	27	24	22	19	18	13	9	8	5	3	2	2	2	1	0	0	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	46	45	44	44	44	44	44	43	43	43	42	41	41	40	40	33	31	28	25	21	19	17	15	12	9	7	7	6	5	2	2	2	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	49	49	49	46	45	45	40	40	36	36	35	35	34	33	28	27	23	22	20	17	16	12	11	7	5	5	4	4	1	0	0	0	0	0	0



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	191	189	187	186	185	182	182	177	176	168	167	164	163	158	138	117	108	102	82	75	64	58	48	40	29	25	20	15	9	6	6	3	2	2	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	192	188	187	183	180	179	177	172	169	162	159	155	151	143	128	114	104	93	80	67	59	47	41	34	25	22	18	11	7	6	4	2	2	0	0
白金製剤併用化学療法群	192	188	185	183	181	180	175	170	169	165	158	154	151	141	125	109	99	93	84	71	66	57	51	39	30	26	15	11	10	7	4	4	2	0	0

4.9.8 DUO-E試験におけるHRR関連遺伝子変異の有無別のイミフィンジ＋リムパーザ＋化学療法及びイミフィンジ＋化学療法の治験担当医師判定によるPFSの結果

DUO-E試験において、相同組換え修復（HRR）関連遺伝子変異の有無別の部分集団解析を事後的に実施した結果、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFSは以下の通りでした（2023年4月12日データカットオフ）。子宮体癌において本剤又は本剤とリムパーザを併用投与される際には、以下の情報も参考にしてください。

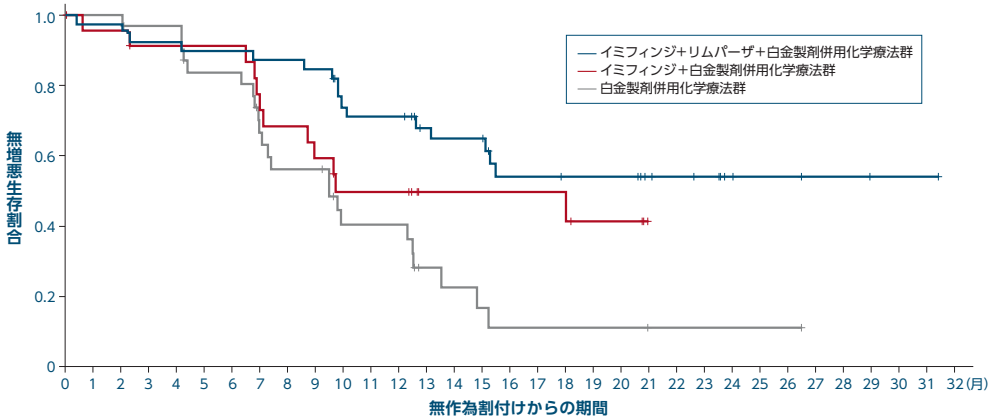
HRR関連遺伝子変異の有無別のPFS（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

		イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	白金製剤併用化学療法群
HRR関連遺伝子変異あり	例数	39	26	32
	イベント数（%）	16（41.0）	12（46.2）	23（71.9）
	中央値［95%CI］（ヵ月）	未達［未達，未達］	9.7［7.0，未達］	9.5［6.9，12.5］
	ハザード比［95%CI］*1 vs 白金製剤併用化学療法群	0.30［0.15，0.58］	0.57［0.27，1.13］	–
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.59［0.28，1.28］	–	–
HRR関連遺伝子変異なし	例数	141	138	132
	イベント数（%）	81（57.4）	85（61.6）	96（72.7）
	中央値［95%CI］（ヵ月）	15.0［12.4，20.3］	11.3［9.7，15.0］	9.7［8.8，12.4］
	ハザード比［95%CI］*1 vs白金製剤併用化学療法群	0.59［0.44，0.80］	0.72［0.54，0.97］	–
	ハザード比［95%CI］*1 vs イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	0.83［0.61，1.13］	–	–

–：該当なし、＊1：非層別Cox比例ハザードモデル

HRR関連遺伝子変異の有無別のPFSのKaplan-Meier曲線（治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ）

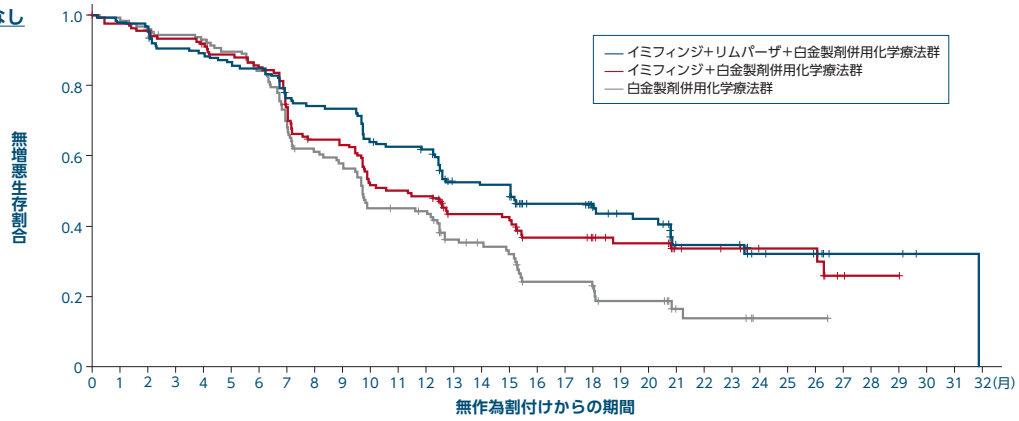
HRR関連遺伝子変異あり



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	39	38	38	36	36	35	35	34	34	33	27	26	26	21	20	20	15	15	14	14	14	9	8	7	4	3	3	2	2	1	1	1	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	26	22	22	20	20	20	20	16	15	13	10	10	10	6	6	6	6	6	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	32	32	32	30	30	25	25	19	16	16	10	10	10	5	4	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

HRR関連遺伝子変異なし



At risk数

イミフィンジ+リムパーザ+白金製剤併用化学療法群	141	138	136	127	125	120	119	107	103	102	89	86	84	61	60	57	41	41	31	28	27	16	16	16	9	8	7	3	3	3	1	1	0
イミフィンジ+白金製剤併用化学療法群	138	134	131	126	123	119	114	95	85	84	68	66	64	46	46	44	32	32	27	24	24	18	17	16	9	9	9	4	3	2	0	0	0
白金製剤併用化学療法群	132	128	124	121	119	113	106	84	76	72	56	55	52	36	33	30	20	20	16	12	12	6	5	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0

4.10 NIAGARA試験

4.10.1 安全性の概要

NIAGARA試験の全体集団における全試験期間の安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。

● 全試験期間

治験薬の初回投与日から最終投与日若しくは手術日（ゲムシタビン＋シスプラチン群は最終投与日、手術日若しくは術後補助療法期の最終来院日）のいずれか遅い方の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ＋ゲムシタビン＋シスプラチン群（N=530）	ゲムシタビン＋シスプラチン群（N=526）
全有害事象	527（99.4）	525（99.8）
Grade3以上の有害事象	380（71.7）	365（69.4）
死亡に至った有害事象	27（5.1）	29（5.5）
重篤な有害事象	326（61.5）	287（54.6）
投与中止に至った有害事象※1	112（21.1）	80（15.2）
イミフィンジ	86（16.2）	－
ゲムシタビン又はシスプラチン	72（13.6）	80（15.2）
休薬に至った有害事象※1	262（49.4）	206（39.2）
イミフィンジ	192（36.2）	－
ゲムシタビン又はシスプラチン	204（38.5）	206（39.2）
減量に至った有害事象※2	107（20.2）	92（17.5）

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：ゲムシタビン又はシスプラチンのいずれかの減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

● 術前補助療法/手術期、術後補助療法期

術前補助療法/手術期においては、術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から手術日の90日後又は術後補助療法の初回投与前日(ゲムシタビン+シスプラチン群は術後補助療法期の初回来院日前日)のいずれか早い方までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から手術日(手術が実施されなかった患者では術前補助療法の最終投与日)の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。
また、術後補助療法期においては、術後補助療法の初回投与日から最終投与日(ゲムシタビン+シスプラチン群は術後補助療法期の初回来院日から最終来院日)の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計されました。

(全体集団)安全性解析対象集団

	イミフィンジ+ゲムシタビン+シスプラチン群		ゲムシタビン+シスプラチン群	
	術前補助療法/手術期	術後補助療法期	術前補助療法/手術期	術後補助療法期
対象者数	530	383	526	383
全有害事象	527(99.4)	331(86.4)	523(99.4)	273(71.3)
Grade3以上の有害事象	345(65.1)	124(32.4)	343(65.2)	96(25.1)
死亡に至った有害事象	20(3.8)	7(1.8)	23(4.4)	6(1.6)
重篤な有害事象	279(52.6)	101(26.4)	244(46.4)	85(22.2)
投与中止に至った有害事象※1	87(16.4)	30(7.8)	80(15.2)	–
イミフィンジ	58(10.9)	30(7.8)	–	–
ゲムシタビン又はシスプラチン	72(13.6)	–	80(15.2)	–
休薬に至った有害事象※1	226(42.6)	75(19.6)	206(39.2)	–
イミフィンジ	143(27.0)	75(19.6)	–	–
ゲムシタビン又はシスプラチン	204(38.5)	–	206(39.2)	–
減量に至った有害事象※2	107(20.2)	–	107(20.2)	–

例数(%)

※1:いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2:ゲムシタビン又はシスプラチンのいずれかの減量に至った有害事象(イミフィンジの減量は不可とされた)

4.10.2 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）

NIAGARA試験の全体集団において、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、全試験期間）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=530）		ゲムシタビン+シスプラチン群（N=526）	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	61（11.5）	2（0.4）	11（2.1）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	51（9.6）	6（1.1）	20（3.8）	1（0.2）
胃腸障害				
下痢	109（20.6）	8（1.5）	74（14.1）	2（0.4）
悪心	284（53.6）	8（1.5）	255（48.5）	5（1.0）
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	80（15.1）	0	38（7.2）	0
発疹	67（12.6）	2（0.4）	30（5.7）	1（0.2）

例数（%）

4.10.3 イミフィンジ＋ゲムシタビン＋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

NIAGARA試験のイミフィンジ＋ゲムシタビン＋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＋ゲムシタビン＋シスプラチン群、全試験期間）安全性解析対象集団

有害事象	日本人集団（N=61）	全体集団（N=530）
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	6(9.8)	12(2.3)
腎盂腎炎	13(21.3)	29(5.5)
代謝および栄養障害		
食欲減退	25(41.0)	141(26.6)
精神障害		
不眠症	11(18.0)	43(8.1)
血管障害		
血管痛	12(19.7)	12(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	21(34.4)	41(7.7)
胃腸障害		
便秘	39(63.9)	205(38.7)
イレウス	10(16.4)	19(3.6)
口内炎	8(13.1)	21(4.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	4(6.6)	4(0.8)
皮膚および皮下組織障害		
薬疹	4(6.6)	4(0.8)
皮膚乾燥	5(8.2)	10(1.9)
湿疹	5(8.2)	10(1.9)
そう痒症	17(27.9)	80(15.1)
斑状丘疹状皮疹	5(8.2)	17(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	27(44.3)	34(6.4)
発熱	21(34.4)	110(20.8)
臨床検査		
好中球数減少	13(21.3)	81(15.3)
血小板数減少	8(13.1)	37(7.0)
傷害、中毒および処置合併症		
処置による疼痛	18(29.5)	46(8.7)
創合併症	18(29.5)	21(4.0)

例数（%）

4.10.4 NIAGARA試験における検査スケジュール

術前補助療法ではイミフィンジ1500mgを3週間毎最大4回投与、術後補助療法では4週間毎最大8回投与

[術前補助療法期及び術後補助療法期]

観察項目		術前補助療法期 1サイクル=3週間								根治的膀胱全摘除術前	根治的膀胱全摘除術	根治的膀胱全摘除術後42日	術後補助療法期 1サイクル=4週間							
Week(週目)	治療開始前	0	1	3	4	6	7	9	10				0	4	8	12	16	20	24	28
イミフィンジ投与		○		○		○		○					○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍評価：病理検査											○※9									
診察所見(全部位)	○																			
診察所見 (症状に基づく限定部位)		○	○	○	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○
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	○	臨床的に必要な場合										臨床的に必要な場合								
血液生化学的検査※2、※3、1)	○	○※6	○	○	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査※2、2)	○	○※6	○	○	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査3)		○※6											○							
TSH (遊離T3又は遊離T4 4))	○	○※7		○		○		○					○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査5)	○	臨床的に必要な場合											臨床的に必要な場合							
B型肝炎、C型肝炎、HIV	○																			
妊娠検査※4	○	○		○		○		○					○※4	○※4	○※4	○	○	○	○	○
WHO/ECOG performance status	○	○	○	○	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍評価 (RECIST 第1.1版)	○※5									○※8		○※10	術後補助療法中の腫瘍評価は、根治的膀胱全摘除術の実施後、最初の24ヵ月間は12週(±7日)毎、36ヵ月に至るまでは24週(±7日)毎、その後は52週(1年)毎に、その後は明確なPD、治験終了、死亡、治験中止、又は治験依頼者による治験早期中止の決定のいずれかが最初に発生するまで実施する※11。							

➤ 4. 参考資料

※1：臨床的に重要な異常が認められた場合は、短時間内（例：30分間）に3回心電図を測定すること。
※2：血液生化学的検査（血清又は血漿；肝機能検査を含む）及び血液学的検査は、臨床的に必要な場合は、より頻回に実施してもよい。
※3：術前補助療法期では、Day1及びDay8の各シスプラチン投与前にクレアチニンクリアランスの測定が必要となる（該当する場合）。
※4：妊娠可能な女性のみを対象とする。尿又は血清による妊娠検査を実施する。妊娠可能な女性は、治験薬の初回投与前7日以内に妊娠検査を実施し、その後は術前補助療法期では3週毎に1回、術後補助療法期では4週毎に1回実施する。Day1に実施してもよいが、投与開始前に投与担当医師又は治験責任医師等が結果を確認すること。
※5：無作為割付け前28日以内のできるだけ無作為割付け日に近い時点で、胸部、腹部、及び骨盤のCT検査（望ましい）又はMRI検査を実施し、この検査を「術前補助療法のベースライン」時点での検査とする（すなわち、病変を術前補助療法のベースラインの標的病変又は非標的病変に分類する）。膨張性臓器の壁に存在する病変は再現性のある測定値が得られないため、非標的病変とすること。
※6：Day1（初回投与日）前3日以内にスクリーニングのための血液生化学的検査及び血液学的検査を実施した場合は、Day1に再度検査を行う必要はない。凝固パラメータとしては、活性化部分トロンボプラスチン時間及び国際標準化比をDay1のベースライン（全てのスクリーニング血液学的検査がDay1前3日以内に実施されている場合を除く）に評価する。
※7：TSHは、Day1（初回投与日）前14日以内に測定した場合、Day1に再度測定する必要はない。
※8：術前補助療法が終了後、手術前に、その効果を追跡する画像検査を実施する。この画像検査は術前手順の一環として実施できるようスケジュールを組み、当該患者で根治的膀胱全摘除術の実施がなお適切か確認できるようにする。
※9：根治的膀胱全摘除術の際に、各実施医療機関及び中央での病理判定のための根治的膀胱全摘除術サンプルを提出すること。あらゆる外科手術（部分的膀胱摘除術を含む）を施行時に、探索的解析用の追加サンプルも採取すること。
※10：根治的膀胱全摘除術後42日（±2週間）かつ術後補助療法開始前の時点で、胸部、腹部、及び骨盤のCT検査（望ましい）又はMRI検査を実施し、この検査を「術後補助療法のベースライン」時点での検査とする。ほとんどの場合、術後補助療法のベースライン時での画像検査では病変が認められず、術後補助療法のベースライン時でのRECISTに基づく評価として「No Evidence of Disease（疾患活動性の根拠なし）」と記録される。しかし、画像検査で観察可能な腫瘍が存在する場合は、新たに標的病変及び非標的病変を選択しなければならない。
※11：実施可能である場合、画像検査で認められたPDを生検により証明する必要がある。不明確な症例におけるPDを判定するために、その他の画像検査方法（骨シンチグラフィー、MRI検査等）が必要となる場合がある。
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、カルシウム、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、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、総白血球数
3）血液凝固検査：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）（比又は秒単位での絶対値）、国際標準化比（INR）
4）遊離T3又は遊離T4の測定は、TSHが異常、又は内分泌系関連の有害事象が臨床的に疑われる場合に限り実施する。
5）尿検査：ビリルビン、潜血、グルコース、蛋白

4.10.5 NIAGARA試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

NIAGARA試験における主な選択基準		
診断	組織診又は細胞診によって、膀胱の筋層浸潤性移行上皮癌(すなわち、尿路上皮癌)であることが確認された患者(American Joint Committee on Cancer Staging Manual第8版に基づく腫瘍の臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の膀胱の移行上皮癌の患者)	
	根治的膀胱全摘除術前に術前補助療法が予定されており、治験責任医師等によって医学的に術前補助療法に適していると判断された患者	
	組入れ時点及び無作為割付け時点で根治的膀胱全摘除術が予定されており、治験責任医師等によって医学的に根治的膀胱全摘除術に適していると判断された患者	
	無作為割付け前に、免疫組織化学分析で腫瘍のPD-L1発現状況が確認されている患者	
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	過去に筋層浸潤性膀胱癌の治療として全身化学療法又は免疫療法を受けていない患者	
検査所見	ヘモグロビン≧9.0g/dL	
	絶対好中球数≧1.5×10^9/L	
	血小板数≧100×10^9/L	
	血清ビリルビン≦1.5×基準値上限(ULN)(ジルベール症候群の診断が確定している患者には適用しない。この場合は患者の担当医師と相談の上で参加を認める。)	
	ALT及びAST≦2.5×ULN	
	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時間蓄尿により測定したクレアチニンクリアランス値	腎機能が境界域にある患者の場合 40mL/min以上～60mL/min未満
		腎機能が十分な患者の場合 60mL/min以上
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、尿若しくは血清での妊娠検査が陰性である患者	

＊:WHO/ECOG Performance Status

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

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

● 除外基準

NIAGARA試験における主な除外基準		
診断	リンパ節転移(N2～3)、転移性移行上皮癌／尿路上皮癌(M1)、膀胱癌が骨盤及び／若しくは腹壁に浸潤した膀胱外移行上皮癌／尿路上皮癌(T4b)、又は膀胱以外(尿管、尿道、又は腎盂)を原発巣とする尿路移行上皮癌／尿路上皮癌が確認されている患者	
	治験責任医師等の判断により、中部尿管、腎盂、集尿系の腫瘍のため無作為割付け時に腎尿管摘出が必要な患者	
	総腸骨近位の尿管腫瘍のため、予定された根治的膀胱全摘除術に加え、尿管切除が必要な患者	
	臨床的な評価で骨盤壁への癒着が認められる手術不能の腫瘍を有する患者	
癌治療	白金製剤(シスプラチン)を含む2剤併用化学療法が医学的に禁忌である患者	
	癌治療のために何らかの化学療法、治験薬、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	
	抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗PD-L2抗体等の他の免疫療法による治療歴を有する患者	
	無作為割付け2年以内に骨盤への放射線治療の既往歴を有する患者	
	過去の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、治療群にかかわらず無作為割付けされた患者又は治験薬投与を受けた患者	
	過去に本治験で治験薬を割付けられた患者	
	本治験と同時に他の臨床試験に組み入れられている患者	
	過去28日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	
手術歴・治療歴	免疫抑制剤の使用を必要とする同種臓器移植歴を有する患者、又は同種幹細胞移植歴を有する患者	
	治験薬初回投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者	
	治験薬初回投与前28日以内に、大手術(治験責任医師等の判断に従う)を受けた患者	
	免疫抑制剤の投与を現在受けている患者、又はデュルバルマブの初回投与前14日以内に受けた患者	
副作用歴	抗癌剤による前治療が原因のNCI CTCAE Grade2以上の毒性が持続している患者(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)	
	治験薬又は添加物に対するアレルギー又は過敏症の既往歴を有する患者	
既往歴・合併症等	活動性の自己免疫疾患若しくは炎症性疾患、又はその既往歴が確認された患者	炎症性腸疾患[例：大腸炎、クローン病]
		憩室炎[憩室症を除く]
		自己免疫性肺炎、自己免疫性心筋炎
		全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群、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、ぶどう膜炎等
	治験の要件の遵守を制限する、有害事象発現のリスクを大幅に高める、又は患者の文書による同意の能力に悪影響を及ぼすコントロール不良な併存疾患を有する患者	持続中若しくは活動性の感染症
		コントロール不良の糖尿病、症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の狭心症、コントロール不良の不整脈
		活動性ILD
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患
		精神疾患／社会的状況等
	ゲムシタビンで発現する可能性のある心毒性のため、無作為割付け6ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者	
	別の原発性悪性腫瘍の既往を有する患者	
	活動性の原発性免疫不全症の既往歴を有する患者	
	軟髄膜癌腫症の既往歴を有する患者	
	結核、B型肝炎、C型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)等の活動性感染を有する患者	
	ニューヨーク心臓協会心機能分類でⅢ度又はⅣ度の心不全を有する患者	
	妊娠中若しくは授乳中の女性患者、又は生殖能を有する男性患者若しくは女性患者で、スクリーニングからデュルバルマブの最終投与90日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者	

4.11 POTOMAC試験

4.11.1 安全性の概要

POTOMAC試験の全体集団における安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。
治験薬の初回投与日から最終投与90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い時点までに発現した有害事象が集計されました。

（全体集団）安全性解析対象集団

	イミフィンジ+BCG併用群（N=336）	BCG単独群（N=339）
全有害事象	325（96.7）	307（90.6）
Grade3以上の有害事象	118（35.1）	61（18.0）
死亡に至った有害事象	6（1.8）	4（1.2）
重篤な有害事象	108（32.1）	63（18.6）
投与中止に至った有害事象※1	105（31.3）	68（20.1）
イミフィンジ	60（17.9）	—
BCG	70（20.8）	68（20.1）
休薬に至った有害事象※1	174（51.8）	124（36.6）
イミフィンジ	75（22.3）	1（0.3）※2
BCG	143（42.6）	124（36.6）
減量に至った有害事象※3	8（2.4）	5（1.5）

例数（%）

※1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2：データ入力の誤りによりイミフィンジの休薬に至った有害事象として集計された
※3：BCGの減量に至った有害事象（イミフィンジの減量は不可とされた）

4.11.2 日本人患者/外国人患者の安全性の概要

POTOMAC試験のイミフィンジ+BCG併用群における日本人患者又は外国人患者の安全性の概要は、以下の表に示すとおりでした。

(イミフィンジ+BCG併用群)安全性解析対象集団

	日本人患者 (N=58)	外国人患者 (N=278)
全有害事象	58(100.0)	267(96.0)
Grade3以上の有害事象	26(44.8)	92(33.1)
死亡に至った有害事象	1(1.7)	5(1.8)
重篤な有害事象	19(32.8)	89(32.0)
投与中止に至った有害事象※1	32(55.2)	73(26.3)
イミフィンジ	13(22.4)	47(16.9)
BCG	28(48.3)	42(15.1)
休薬に至った有害事象※1	41(70.7)	133(47.8)
イミフィンジ	24(41.4)	51(18.3)
BCG	33(56.9)	110(39.6)
減量に至った有害事象※2	2(3.4)	6(2.2)

例数(%)

※1:いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象
※2:BCGの減量に至った有害事象(イミフィンジの減量は不可とされた)

4.11.3 BCG単独群と比較して、イミフィンジ+BCG併用群で発現率の高かった有害事象（全体集団）

POTOMAC試験の全体集団において、BCG単独群と比較してイミフィンジ+BCG併用群で発現率が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）安全性解析対象集団

	イミフィンジ+BCG併用群（N=336）	BCG単独群（N=339）
内分泌障害		
甲状腺機能亢進症	31（9.2）	1（0.3）
甲状腺機能低下症	44（13.1）	0
胃腸障害		
便秘	38（11.3）	16（4.7）
下痢	41（12.2）	22（6.5）
口内乾燥	17（5.1）	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	31（9.2）	7（2.1）
発疹	39（11.6）	10（2.9）
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	45（13.4）	21（6.2）
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	33（9.8）	14（4.1）
疲労	41（12.2）	21（6.2）
臨床検査		
アミラーゼ増加	28（8.3）	4（1.2）
リパーゼ増加	34（10.1）	10（2.9）

例数（%）

4.11.4 イミフィンジ＋BCG併用群で外国人患者と比較して、日本人患者で発現率の高かった有害事象

POTOMAC試験のイミフィンジ＋BCG併用群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が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。

（イミフィンジ＋BCG併用群）安全性解析対象集団

	日本人患者 (N=58)	外国人患者 (N=278)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	22(37.9)	41(14.7)
上咽頭炎	8(13.8)	17(6.1)
内分泌障害		
副腎機能不全	3(5.2)	0
甲状腺炎	4(6.9)	4(1.4)
精神障害		
不眠症	6(10.3)	8(2.9)
胃腸障害		
便秘	12(20.7)	26(9.4)
嘔吐	5(8.6)	5(1.8)
肝胆道系障害		
肝機能異常	8(13.8)	1(0.4)
腎および尿路障害		
膀胱痛	4(6.9)	5(1.8)
非感染性膀胱炎	9(15.5)	12(4.3)
頻尿	25(43.1)	61(21.9)
尿路痛	10(17.2)	7(2.5)
生殖系および乳房障害		
前立腺炎	4(6.9)	5(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	6(10.3)	5(1.8)
発熱	19(32.8)	35(12.6)

例数（%）

4.11.5 POTOMAC試験における検査スケジュール

イミフィンジ1500mgを4週間毎最大13回投与

観察項目			イミフィンジ+BCGによる治療期間 1サイクル=4週間					イミフィンジ投与終了後（24ヵ月までBCG維持療法）
Week（週目）		治療開始前	0	4	8	12	16週以降48週まで（4週毎）	49週以降36ヵ月まで
イミフィンジ投与			○	○	○	○	○	
身体所見（全部位）		○						
身体所見（症状に基づく限定部位）			○	○	○	○	○	臨床上必要な場合
バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍）		○	○	○	○	○	○	臨床上必要な場合
体重		○	○	○	○	○	○	臨床上必要な場合
12誘導心電図※1		○	臨床上必要な場合					
血液生化学的検査[1]		○	○※5	○	○	○	○	臨床上必要な場合
血液学的検査[2]		○	○※5	○	○	○	○	臨床上必要な場合
血液凝固検査[3]		○	○	臨床上必要な場合				
TSH（遊離T3又は遊離T4[4]）		○	○※6	○	○	○	○	臨床上必要な場合
尿検査[5]		○	○	○	○	○	○	各サイクルのBCG投与のDay 1及び臨床上必要な場合
B型肝炎、C型肝炎、HIV		○						
妊娠検査※2		○	○	○	○	○	○	各サイクルのBCG投与のDay 1及び臨床上必要な場合
WHO/ECOG performance status		○	○	○	○	○	○	臨床上必要な場合
腫瘍評価	膀胱鏡検査による描出	○	無作為割付け日から36ヵ月までは3ヵ月毎（±1週間）、その後は標準治療に従って6ヵ月毎（±1週間）、又は高リスク癌の再発／進行、再導入療法後における完全奏効以外の反応、死亡、治験中止、若しくは治験依頼者による治験早期中止の決定のいずれかが最初に発生するまで6ヵ月毎に実施する。					
	尿細胞診	○						
	尿路CT造影※3	○※4	臨床上必要な場合、各国の標準的な診療手順に従って実施する。					
	病理検査	臨床上必要な場合、各国の標準的な診療手順に従って実施	臨床上必要な場合、各国の標準的な診療手順に従って腫瘍組織の病理検査を実施することが強く推奨される。高リスク癌の再発が疑われる病変に対しては、病理検査を行うべきである。高リスク癌の再発は病理検査で確認する。上皮内癌（CIS）が治験開始前から存在又はベースラインの膀胱鏡検査で認められた患者では、6ヵ月時点でCISの有無を病理検査にて確認する。					

※1：臨床的に重大な異常が検出された場合には、心電図を合計3回測定する。
※2：閉経前で妊娠の可能性がある女性のみを対象とする。尿又は血清による妊娠検査を実施する。妊娠可能な女性に対して、治験薬初回投与前7日以内、及びその後は表で示したとおりに妊娠検査を実施しなければならない。
※3：CTが禁忌の患者はMRIでよい。尿路CT造影/MRIは腹部及び骨盤内の評価も含めること。
※4：再スクリーニングする患者では、最初のスクリーニング期間中かつ再スクリーニング後に予定の無作為割付けの前2ヵ月以内に尿路CT造影/MRIを実施した場合、再度実施する必要はない。
※5：Day 1（初回投与日）前3日以内にスクリーニングのための血液生化学的検査及び血液学的検査を実施した場合は、Day 1に再検査を行う必要はない。
※6：TSHは、Day 1（初回投与日）前14日以内に測定した場合、Day 1に再度測定する必要はない。
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、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、ヘモグロビン、絶対リンパ球数、血小板数、総白血球数
3）血液凝固検査：国際標準化比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
4）遊離T3又は遊離T4の測定は、TSHが異常、あるいは内分泌系関連の有害事象が臨床的に疑われる場合に限って行う。
5）尿検査：ビリルビン、潜血、グルコース、タンパク

4.11.6 POTOMAC試験における主な選択・除外基準

● 選択基準

POTOMAC試験における主な選択基準	
診断	膀胱の粘膜又は粘膜下組織に限定された高リスク尿路上皮癌であることが組織学的に確認された患者。高リスク腫瘍とは、下記のいずれかに該当する腫瘍と定義する －T1腫瘍 －High grade/組織学的Grade3腫瘍 －CIS －複数かつ再発性の大きな（最大腫瘍の直径が3cm以上）腫瘍
	無作為割付け前に全てのTa/T1乳頭状癌が完全に切除されており、高リスク筋層非浸潤性膀胱癌を切除した経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）が本治験での無作為割付け前4ヵ月以内に実施されている患者。TURBT後に残存CISがみられる患者は組入れ可とする
	BCG療法が適切である患者
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	BCG使用経験のない患者（過去にBCG膀胱内注入療法を受けていない患者又は過去にBCG投与を受けていたが投与中止から本治験への組入れまでに3年超経過した患者）
	膀胱癌での放射線療法の既往歴がない患者
	癌免疫療法による治療歴のない患者。癌免疫療法には他の抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、及び抗PD-L2抗体等が含まれるが、これらに限定されない。抗癌ワクチンによる治療を受けた患者は除く
検査所見	ヘモグロビン≧9.0g/dL
	絶対好中球数≧1.0×10^9/L
	血小板数≧75×10^9/L
	血清ビリルビン≦1.5×基準値上限（ULN）（ジルベール症候群の診断が確定している患者には適用しない。この場合は患者の担当医師と相談の上で参加を認める）
	ALT及びAST≦2.5×ULN
	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時間蓄尿により測定したクレアチニンクリアランス値≧40mL/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

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

＊＊：女性：クレアチニンクリアランス（mL/分）＝ $\dfrac{\text{体重（kg）}\times(140-\text{年齢})}{72\times\text{血清クレアチニン（mg/dL）}}\times0.85$

● 除外基準

POTOMAC試験における主な除外基準		
診断	筋層浸潤性、局所進行、転移性、及び／又は膀胱外浸潤膀胱癌のエビデンスがある患者	
	病理検査で判定された主たる組織型が異型（例えば腫瘍組織の50%以上を占める尿路上皮癌の微小乳頭型、形質細胞様型、胞巣型、肉腫様型、微小嚢胞型、扁平上皮型及び腺腫型）又は尿路上皮腫瘍以外である患者	
	膀胱癌の脈管浸潤を示すエビデンスがある患者。ただし臨床的に実施可能な治療がBCG療法のみであると考えられる場合を除く（すなわち、膀胱全摘術及び／又は化学療法等が臨床的に適用される患者は除く）	
	早急に膀胱全摘術が必要な患者	
	膀胱外の筋層非浸潤性尿路上皮癌を併発している患者	
癌治療	アジュバントBCG療法膀胱内投与の絶対及び／又は相対禁忌が明らかになっている患者又はその記録がある患者	
	本治験で以前に治験薬を割付けられた患者	
	過去にデュルバル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	
	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、本治験と同時に他の臨床試験に組入れられている患者	
	他の治験薬の臨床試験に、治験の組入れ前28日又は当該治験薬の半減期の5倍の期間のうち長い方の期間内に参加した患者	
	癌治療のために何らかの化学療法、治験薬、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。以前に罹患した筋層非浸潤性膀胱癌のための化学療法は許容される。 TURBT直後にマイトマイシンC又はそれと同等の化学療法薬の単回膀胱内注入を受けたことがある患者は、本治験に組入れ可とする	
手術歴・治療歴	強力な免疫賦活剤の全身投与を受けたことがある、又は受けている患者	
	治験薬初回投与前28日以内に、大手術（治験責任医師等の判断に従う）を施行された患者、又は本治験中に大手術（治験責任医師等の判断に従う）が必要になると予想される患者	
	同種臓器移植歴がある患者、又は同種幹細胞移植歴がある患者	
	現在、又はデュルバルマブの初回投与前14日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者	
	治験薬初回投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者	
	BCG投与開始前1週間以内に経口投与又は静脈注射にて抗生物質による治療を受けた患者	
副作用歴	いずれかの治験薬又は治験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	
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を有する患者	継続中又は活動性の感染症
		症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈
		ILD
		下痢を伴う重篤な慢性消化器疾患
		精神疾患／治験要件の遵守を制限するような社会的状況等
	治験薬投与時の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低下させる状態にある患者	
	別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者	
	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）等の活動性感染を有する患者	
	治験薬初回投与前2週間以内に局所性膀胱感染又は尿路感染の徴候あるいは症状が認められた患者	
	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の最終投与90日後まで、極めて有効な避妊法を使用する意思のない患者	

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、イジュ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、イジュ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、イジュド投与により、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、イジュド投与中及び最終投与後3ヵ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導してください。

【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、イジュ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ュドはいずれも、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、イジュド投与によりイミフィンジ、イジュ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、イジュドの投与中から最終投与終了後3ヵ月間は、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。
イジュ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ュ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ヵ月間は授乳の継続又は中止を検討する必要がある。

Q3 子宮体癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A3 進行・再発の子宮体癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、イミフィンジの有効性は、PD-L1の発現状況により異なる傾向が示唆されている（参考4.9.6 p.178、179参照）ことから、DUO-E試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q4 子宮体癌患者に投与する場合、MMR検査は必須ですか？

A4 進行・再発の子宮体癌患者にイミフィンジを投与する場合、MMR検査は必須ではありません。しかしながら、イミフィンジとの併用でリムパーザを投与する場合は、投与対象がミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌であるため、MMR検査は必須となります（参考4.9.7 p.180、181参照）。そのため、DUO-E試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、MMR検査を実施し、イミフィンジ又はイミフィンジとリムパーザの併用における適応患者の選択を行ってください。
なお、MMRの検査には、リムパーザのコンパニオン診断薬として承認を受けたキットを用いてください。

Q5 子宮体癌患者に投与する場合、HRR関連遺伝子変異検査は必須ですか？

A5 進行・再発の子宮体癌患者に投与する場合、HRR関連遺伝子変異検査は必須ではありません。イミフィンジの有効性は、HRR関連遺伝子変異の有無により若干異なる傾向が示唆されている（参考4.9.8 p.182参照）ことから、DUO-E試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

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

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@Q
2026年9月作成