

イミフィンジ点滴静注 120 mg
イミフィンジ点滴静注 500 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
1.5.1 開発に至った背景	5
1.5.1.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌について	5
1.5.1.1.1 科学的背景	5
1.5.1.1.2 医療上のアンメットニーズ	6
1.5.1.1.3 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブの使用根拠	6
1.5.2 開発の経緯	8
1.5.2.1 品質に関する試験の概略	9
1.5.2.1.1 構造決定、一般特性、規格及び試験方法	9
1.5.2.1.2 安定性試験	9
1.5.2.2 非臨床試験の概略	9
1.5.2.2.1 薬理試験	9
1.5.2.2.2 薬物動態試験	10
1.5.2.2.3 毒性試験	10
1.5.2.3 臨床試験の概略	11
1.5.2.3.1 臨床データパッケージ	11
1.5.2.3.2 評価資料として提出する臨床試験の概略	14
1.5.2.3.2.1 国際共同第 I 相試験 (D4190C00002)	14
1.5.2.3.2.2 国際共同第 III 相試験 (PACIFIC)	14
1.5.3 ベネフィットとリスク	15
1.5.3.1 デュルバルマブのベネフィット	15
1.5.3.2 デュルバルマブのリスク	16
1.5.3.3 ベネフィットとリスクに関する結論	17
1.5.4 デュルバルマブの医薬品製造販売承認申請について	18
1.5.5 申請効能以外の開発状況	18
1.5.6 参考文献	19

表目次

表 1	臨床データパッケージに含まれるデュルバルマブの臨床試験の概要	12
表 2	デュルバルマブ医薬品製造販売承認申請	18
表 3	デュルバルマブの進行中の第 III 相試験	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
デュルバルマブ

図目次

図 1	開発の経緯	8
-----	-------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
1-L	一次（治療）
2-L	二次（治療）
3-L	三次（治療）
ADA	抗薬物抗体
AUC _{0-∞}	投与間隔内における血清中濃度-時間曲線下面積
BTC	胆道癌
cCRT	同時化学放射線療法
CI	信頼区間
C _{max}	最高血清中濃度
CSR	試験総括報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
DCO	データカットオフ
EC	食道癌
FTIH	ヒトにおける初回投与試験
GLP	Good Laboratory Practice
HNSCC	扁平上皮頭頸部癌
HR	ハザード比
Ig	イムノグロブリン
IV	静脈注射
mAb	モノクローナル抗体
NSCLC	非小細胞肺癌
OS	全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
Q2W	2 週間毎（の投与）
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCHN	扁平上皮頭頸部癌
SCLC	小細胞肺癌
UC	尿路上皮癌

1.5.1 開発に至った背景

1.5.1.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌について

1.5.1.1.1 科学的背景

Programmed cell death-1 (PD-1) 受容体 (CD279) は活性化 T 細胞の表面に発現しており (Keir et al 2008)、programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (B7-H1、CD274) 及び programmed cell death ligand 2 (PD-L2) (B7-DC、CD273) の 2 つのリガンドが存在することが知られている (Okazaki and Honjo 2007)。PD-1 及び PD-L1/PD-L2 は免疫チェックポイントタンパクファミリーに属し、共抑制因子として作用することによって T 細胞反応の進行を停止又は制限すると考えられる。PD-L1 が PD-1 に結合すると、抑制シグナルが T 細胞に伝達されサイトカイン産生が低下し、T 細胞の増殖が抑制される。腫瘍細胞は、免疫系による認識を回避し免疫反応を抑制するための機構としてこの免疫チェックポイント経路を利用する。

PD-L1 は B リンパ球、樹状細胞及びマクロファージに発現する (Qin et al 2016)。重要なことは、一般に、PD-L1 が腫瘍微小環境中の腫瘍細胞又は非癌化細胞で過剰発現していることである (Pardoll 2012)。腫瘍細胞に発現する PD-L1 は活性化 T 細胞上の PD-1 受容体に結合し、細胞傷害性 T 細胞を抑制する。このような不活性化 T 細胞は腫瘍微小環境中で抑制状態を維持する。PD-1/PD-L1 経路は内因性の抗腫瘍活性に反応して腫瘍細胞が活用する代表的な適応免疫耐性機構である。

肺癌は高悪性度かつ不均一で生命を脅かす疾患であり、数十年にわたり、世界で最も患者数の多い癌である (GLOBOCAN 2012)。国立がん研究センターによる統計調査によると、2015 年における悪性腫瘍による死亡数は 370,346 人 (男性 219,508 人、女性 150,838 人) (公益財団法人がん研究振興財団 2016) で、部位別内訳では肺癌が男女とも一位を占めていた。同年における肺癌による死亡数は 74,344 人で、男性が 53,185 人 (悪性腫瘍による全死亡の 24.2%)、女性が 21,159 人 (同 14.0%) であった。また近年、男女とも肺癌死の死亡率が増加傾向にあり、同様に悪性腫瘍死における肺癌の割合も増加傾向にある。肺癌は非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び小細胞肺癌 (SCLC) という発生と拡大の様式が異なる 2 つの組織型に大別される。肺癌と診断される患者の約 85% は NSCLC である。

従来から NSCLC は非免疫原性疾患と考えられてきた (Brahmer 2013)。しかし、実際に効果的な免疫反応が見られない理由の多くは、特異的で能動的な免疫回避機構によるものであるという新たなエビデンスが示されている。もしこのような機構が解明されれば、意味のある臨床的有効性を示す新たな治療法により克服することが可能になる (Carbone et al 2015)。実際、PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントを標的としたことにより、転移性 NSCLC の免疫療法は極めて大きな進展を遂げた (Shu and Rizvi 2016)。PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害剤は、免疫活性のバランスを腫瘍誘導性免疫抑制状態から能動的な抗腫瘍反応へ切り換える。現在、進行転移性 NSCLC の治療に対して、ニボルマブ (OPDIVO US PI 2016)、ペムブロリズマブ (KEYTRUDA US PI 2016) 及び atezolizumab (TECENTRIQ US PI 2016) の 3 種の PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤が米国にて製造販売承認を得ている。PACIFIC 試験の開始前までは、局所進行 (ステージ III) の疾患を対象とした PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害薬の評価は行われていなかった。免疫療法に基づいたアプローチが局所進行 (ステージ III) の疾患に対して有効である可能性については、示唆に富むエビデンスが Butts らにより初めて示され、局所進行 NSCLC 患者に対

する同時化学放射線療法（cCRT）後のワクチン接種により全生存期間（OS）がわずかに延長することが示された（Butts et al 2014）。

1.5.1.1.2 医療上のアンメットニーズ

局所進行 NSCLC は、最新の国際肺癌学会（IASLC）／国際対がん連合（UICC）の TNM 病期分類（第 7 版、IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology）に基づき、ステージ III の NSCLC と定義される。NSCLC 患者の 30%がステージ III である。ステージ III の NSCLC はステージ IIIA 及びステージ IIIB の 2 つの異なる患者集団に区分される。ステージ IIIA の患者の約 3 分の 1 は手術可能と判断される。ステージ IIIA/B の多くの患者は手術ができず（切除不能）、根治的化学放射線療法の適応となる。

切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する現在の標準治療は、根治的 cCRT である（NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017、Eberhardt et al (ESMO) 2015、Saijo et al 2010）。化学放射線療法により初期の病勢コントロールは可能であるが、患者の大半はやがて病勢の進行を来す。50%超の患者で遠隔転移が認められ（Bezjak et al 2015）、局所再発は 40%もの患者に認められる（Bradley et al (RTOG 0617) 2015）。切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する標準治療は過去 20 年間変わっていない。複数の無作為化試験で、切除不能な局所進行 NSCLC 患者で化学放射線療法に導入化学療法又は地固め化学療法を追加しても臨床成績の改善が認められないことが示された。予後は不良であり、5 年生存率は約 15%である（Aupérin et al 2010）。

切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、cCRT は高い死亡率や毒性をもたらす一方で、治癒の可能性はわずかである。15%とされる不良な 5 年生存率を改善する治療法は、未だ開発されていない。化学放射線療法後に病勢進行が認められない患者は、注意深く、病勢進行まで無治療で経過観察する。化学放射線療法により長期間の効果が得られるかわからないため、大きな精神的ストレス及び不安が生じ、このことは肺癌による死亡率と関連している（Vodermaier et al 2017）。局所的な腫瘍のコントロールを最適化することにより生存率の改善に進展がみられているものの、最終的には多くのケースで病勢進行に至っているのが現状であり、転帰を改善することは医療上の喫緊の課題である。

局所進行 NSCLC 患者では、脳転移が多く認められ、主な死因となっている。約 3 分の 1 の NSCLC 患者が脳転移を来し、全身性の再発を呈する患者のほぼ 3 分の 2 が脳転移を有する。更に、脳だけに再発する患者が約 20%存在する（Govindan et al 2008）。

遠隔転移を有する再発患者に対する治療は、ステージ IV に対する治療と同様に行い、患者の無病期間が 1 年を超える場合は一次治療として白金製剤を用いた化学療法を施行し、無病期間が 1 年未満の場合は二次治療として単剤化学療法又は免疫療法を施行する。病勢進行の際は、承認済みの抗 PD-1 抗体による免疫療法を使用する可能性もあるが、一部の患者では急激な状態の悪化又は病勢進行のため、更なる治療の意義を失い、二次治療の適応とならない。現時点で、このような化学放射線療法後の課題に応えることのできる治療は確立されていない。化学放射線療法によって得られた初期のベネフィットを長く持続させることのできる新たな治療戦略は大きな医療上のアンメットニーズである。

1.5.1.1.3 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブの使用根拠

化学放射線療法は、局所領域コントロールにおける放射線療法のベネフィットと、転移リスクを低減する化学療法のベネフィットを兼ね備えているため、切除不能な局所進行 NSCLC の治療

に用いられている。化学放射線療法により、初期には腫瘍縮小効果が得られるが、腫瘍は化学放射線療法に誘発される増殖抑制及び細胞死を回避する機構を見出すため、やがて病勢の進行に至る。一旦病勢が進行すると、当初は治癒の可能性があった患者も治癒の可能性がなくなってしまうということが重要である。このため、進行を阻止し病勢コントロールを維持する治療が治癒の可能性を高めることになる。

化学放射線療法により誘発される細胞死は、抗原の遊離と提示を促進し、免疫系が腫瘍を認識して反応する効力を増強することができる。すなわち、抗原の遊離と提示によって免疫細胞の抗原刺激が促されて腫瘍細胞を認識し排除する。また、放射線療法はそれ自体が癌免疫サイクルの各段階で腫瘍免疫を増強する。放射線療法により、腫瘍抗原が遊離し、樹状細胞による抗原提示を促すシグナルが誘導され、T 細胞の腫瘍内への動員を促すケモカイン及び血管細胞接着分子の発現が亢進し、癌細胞表面の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子、ストレス誘発性リガンド及び細胞死受容体の発現が亢進する（Emens et al 2017）。

多数の非臨床試験で、抗 PD-1/PD-L1 抗体が放射線療法の免疫刺激効果を増強し、局所病勢コントロールを改善することが示されている。Deng ら（Deng et al 2014）は放射線療法が PD-L1 の発現を亢進させることを示し、次いで抗 PD-L1 療法が電離放射線療法の治療効果を高めることを示した。これには主に細胞傷害性 T 細胞依存性機構の増強が関与していた。

更に放射線により免疫療法に対する感受性が増大する可能性が、臨床データから示唆された。Keynote 001 試験に組み入れられた転移性 NSCLC 患者のサブグループ解析で、ペムブロリズマブの投与以前に放射線治療歴（胸部外及び胸部）を有する患者で無増悪生存期間（PFS）及び OS の改善が認められ、忍容性も良好であったことが示された（Shaverdian et al 2017）。これは、放射線のアブスコパル効果について詳述した症例報告でも経験的に認められており、新たな進行病変を有し、他の全身の病変は免疫療法によって安定している患者に対し、進行病変のうち一部位のみへの放射線照射及びがん免疫療法を継続した結果、すべての病変に縮小が認められている（Golden et al 2013、Reynders et al 2015）。

したがって、化学療法又は放射線療法によって抗原性の抗腫瘍応答を始動又は増強させ、その後、抗 PD-L1 療法を施行すれば、引き続き免疫抑制シグナルを遮断することによって進行中の免疫反応を維持し、局所コントロールの改善及び全身転移の抑制により抗腫瘍活性の増強が期待できる。

化学放射線療法による潜在的な免疫原性活性化作用を活用することのみが、化学放射線療法直後にデュルバルマブを投与する機制的な理由ではない。化学放射線療法後のまだ進行を認めない時期にデュルバルマブを投与することによって、腫瘍量が最も少ない時期に、T 細胞を活性化する抗 PD-1/PD-L1 抗体の効力を増強することが可能になる。例えば、悪性黒色腫における試験では、ペムブロリズマブの臨床効果は腫瘍量の少なさ及び疲弊した T 細胞を活性化する効力の増強に関係していることが示された（Huang et al 2017）。転移性 NSCLC では、腫瘍量が少ない場合ペムブロリズマブが OS を延長することが、Keynote 010 試験によって示された（Herbst et al 2017）。化学放射線療法後のステージ III の NSCLC は腫瘍量が最小の状態にあり、定義上は進行又は転移によってのみ腫瘍量が増大するため、このような考え方はまさに PACIFIC 試験の対象患者集団の設定根拠と関連している。このため、デュルバルマブの効果は化学放射線療法後の進行が認められない時期に最も発揮されることが期待される。

進行前にデュルバルマブを使用することを更に支持するものとして、進行後に実際に後治療を受ける患者は一部のみであることが挙げられる（Robinson et al 2015）。これには医療従事者や患者の決断に加え、進行による PS の低下により、患者が不適応となってしまうなど、いくつかの要因が関与している。対象とする適応症で申請者が実施した PACIFIC 試験（評価資料）では、進

行したプラセボ群の患者の約 3 分の 1 が後治療を受けなかった。したがって、進行を認める前のデュルバルマブ投与は、進行まで経過観察中の患者の多くにベネフィットをもたらすと考えられる。

1.5.2 開発の経緯

デュルバルマブの開発の経緯を示したガントチャートを図 1に示す。

図 1 開発の経緯

	試験項目	
品質	安定性（原薬）	
	安定性（製剤）	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書	
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	

	試験項目	
臨床	第 I/II 相試験 (CD-ON-MEDI4736-1108)	
	第 I 相試験 (D4190C00002)	
	第 II 相試験 (D4191C00003)	
	第 III 相試験 (D4191C00001)	

中間解析のデータカットオフ

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

1.5.2.1.1 構造決定、一般特性、規格及び試験方法

一次構造、糖鎖構造、荷電及びサイズの不均一性、高次構造、及び生物学的特性などの、製品の物理化学的特性及び生物学的特性について総合的な知見を得るために、構造決定試験を実施した。デュルバルマブ原薬及び製剤の規格及び試験方法については、物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度及び不純物等の特性解析に基づき設定した。

1.5.2.1.2 安定性試験

デュルバルマブ原薬及び製剤について、安定性試験（長期保存条件：5℃、加速条件：25℃/60% RH、苛酷条件：40℃/75% RH）を実施した。これらの安定性試験成績をもとに、原薬及び製剤（500mg 及び 120mg バイアル）の有効期間について、それぞれ 2~8℃で 24 箇月（原薬）及び 36 箇月（製剤）と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

1.5.2.2.1 薬理試験

細胞を用いた *in vitro* 試験で、デュルバルマブは初代ヒト T 細胞の活性化に及ぼす PD-L1 の抑制作用に拮抗することにより、T 細胞の増殖及びインターフェロン- γ (IFN- γ) 産生を増強した。また、健康ドナーから採取した T 細胞を用いた *in vitro* 試験で、デュルバルマブによる T 細胞増殖促進作用にドナー間でばらつきが認められたが、3 $\mu\text{g/mL}$ 以上の被験濃度ではドナー全例（100%）において最大効果の 90%有効濃度（EC₉₀）に達した。一方、*in vitro* でヒト末梢血単核細胞（PBMC）による破傷風毒素に対するリコール応答に影響を及ぼさなかったことから、デュルバルマブは抗原提示細胞による抗原提示に作用しないことが示唆された。また、健康ドナーから採取した全血でサイトカイン放出を誘導する可能性を評価した結果、デュルバルマブは 300 $\mu\text{g/mL}$ までの濃度で培養系への添加条件（溶液添加又はドライコーティング若しくはウェットコーティング法による培養プレート表面への固定化）を問わず、サイトカインの放出を誘導しなかった。さらに、デュルバルマブは、IgG1 の定常領域に 3 箇所変異導入により抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を惹起しないよう設計されており、細胞を用いた機能試験で抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を惹起しないことが確認された。*In vivo* において、ヒト悪

性腫瘍由来細胞株（ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 又はヒト膵臓癌由来細胞株 HPAC）と腫瘍特異的ヒト T 細胞を移植した非肥満性糖尿病／重症複合免疫不全症マウスにデュルバルマブを投与した結果、ほぼ用量依存的な有意な抗腫瘍効果が認められた。重要なこととして、デュルバルマブが抗腫瘍効果を発現するには、移植した悪性腫瘍由来細胞株に反応するヒト T 細胞の移入が不可欠であった。このように抗腫瘍効果の発現が T 細胞の存在に依存していたことから、デュルバルマブが免疫反応を介した殺腫瘍作用を増強するという機序が裏付けられた。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

カニクイザルにおけるデュルバルマブの薬物動態（PK）は、0.1～1 mg/kg の用量範囲で非線形性を示した。0.1 mg/kg 投与後のデュルバルマブの全身クリアランス（CL）は、細網内皮系により消失するヒト IgG で予測される CL よりも高値であった。これより、血清中デュルバルマブ濃度が低い場合には、標的であるフリー可溶性 PD-L1 及び膜型 PD-L1 がデュルバルマブの消失に影響を及ぼす可能性が示唆された。抗薬物抗体（ADA）が発現しなかったカニクイザル及び ADA が発現したが PK の変動が生じなかったカニクイザルにおいて、デュルバルマブの曝露量（ C_{max} 及び AUC_t ）は 30/15～200/100 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。カニクイザルにデュルバルマブを反復投与したとき、一部の動物に ADA が発現し、デュルバルマブの曝露量が低下した。デュルバルマブの PK に明らかな雌雄差は認められなかった。デュルバルマブを週 1 回、最長 13 週間反復投与したとき、ADA 発現によるデュルバルマブの曝露量への影響がないと判定された全てのカニクイザルにおいて、全投与期間を通して血清中フリー可溶性 PD-L1 が定量下限未満に抑制された。デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブの胎盤通過が示唆された。デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物の乳汁中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブは乳汁中に排泄されると考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

デュルバルマブのカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、ヒトで問題になると考えられる毒性所見は認められなかった。反復静脈内投与毒性試験で認められた所見は、ADA に関連した所見及び死亡であった。非臨床試験動物種におけるヒトモノクローナル抗体の免疫原性は一般にヒトへの外挿性がないと考えられることから、反復投与毒性試験におけるデュルバルマブの無毒性量の判定に際しては、これらの ADA に関連する所見及び死亡を考慮しなかった。4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 適用）における無毒性量は、検討した最高用量である負荷用量 200 mg/kg 及び維持用量 100 mg/kg（週 1 回、4 週間又は 13 週間投与）と判断された。デュルバルマブのカニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（GLP 適用）において、母体毒性、胚・胎児発生や妊娠の転帰への影響、出生後 6 カ月間における新生児の成長及び発達に対する影響は認められなかった。当該試験における無毒性量は、検討した最高用量である負荷用量 200 mg/kg（妊娠確定時点に投与）及び維持用量 100 mg/kg（自然分娩時まで週 1 回投与）と判断された。組織交差反応性試験（GLP 適用）において、デュルバルマブのヒト又はカニクイザル組織に対する想定外の結合は認められなかった。

1.5.2.3 臨床試験の概略

1.5.2.3.1 臨床データパッケージ

今回の医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージは表 1に示すとおりである。

表 1 臨床データパッケージに含まれるデュルバルマブの臨床試験の概要

試験番号 DCO 日 実施状況	開発相 試験デザイン	対象患者	デュルバルマブの用法用量、投与経 路、投与期間	安全性解析対象集団に含まれ る患者数
評価資料				
D4191C00001 PACIFIC 2017 年 2 月 13 日 (継続中)	第 III 相試験 プラセボ対照無作 為化二重盲検多施 設国際共同試験	白金製剤を用いた cCRT 後に病 勢進行を認めない切除不能な 局所進行 (ステージ III) NSCLC 患者	10 mg/kg を 2 週間間隔で最長 12 カ月 点滴静注する。病勢進行が確定され た場合、12 カ月に達する前に治験薬 投与を中止する。	全体 (日本人) : 709 (112) (合計) - 475 (72) (デュルバルマブ) - 234 (40) (プラセボ)
D4190C00002 20 年 月 日 (継続中)	第 I 相試験 非盲検 3+3 用量漸 増・用量拡大多施 設共同アジア試験	<u>用量漸増期:</u> 日本人進行固形癌患者 <u>用量拡大期:</u> <u>単独療法:</u> 進行又は転移性 BTC、EC 又は SCCHN 患者 <u>併用療法:</u> 進行又は転移性 BTC 又は EC 患者	<u>用量漸増期:</u> 1、3、10 mg/kg を 2 週間間隔、15 mg/kg を 3 週間間隔、及び 20 mg/kg を 4 週間間隔で点滴静注する。病勢 進行が確定された場合、12 カ月に達 する前に治験薬投与を中止する。 <u>用量拡大期:</u> <u>単独療法:</u> 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注す る。病勢進行が確定された場合、12 カ月に達する前に治験薬投与を中止 する。 <u>併用療法:</u> デュルバルマブ 20 mg/kg + トレメリ ムマブ 1 mg/kg を 4 週間間隔で点滴 静注する。併用療法 (デュルバルマ ブ及びトレメリムマブの 4 週間間隔 投与) は最初の 16 週間 (最大 4 回) 投与し、その後デュルバルマブを単独 投与する。病勢進行が確定された場 合、12 カ月に達する前に治験薬投与 を中止する。	<u>用量漸増期:</u> 全体 (日本人) : 22 (22) <u>用量拡大期:</u> <u>単独療法:</u> 116 (109) (合計) - 42 (42) (BTC) - 42 (35) (EC) - 32 (32) (SCCHN) <u>併用療法:</u> 72 (37) (合計) - 52 (27) (BTC) - 20 (10) (EC)

表 1 臨床データパッケージに含まれるデュルバルマブの臨床試験の概要

試験番号 DCO 日 実施状況	開発相 試験デザイン	対象患者	デュルバルマブの用法用量、投与経 路、投与期間	安全性解析対象集団に含まれ る患者数
参考資料				
D4191C00003 ATLANTIC 2016 年 6 月 3 日 (継続中)	第 II 相試験 非対照非盲検多施 設国際共同試験	白金製剤を用いた 1 レジメン の化学療法を含む最低 2 レジ メンの全身療法による治療歴 を有する局所進行又は転移性 (ステージ IIIb - IV) NSCLC 患者	10 mg/kg を 2 週間間隔で最長 12 カ月 点滴静注する。病勢進行が確定され た場合、12 カ月に達する前に治験薬 投与を中止する。	全体 (日本人) : 444 (46)
CD-ON-MEDI4736- 1108 20 年 月 日 (継続中)	第 I/II 相試験 FTIH 非盲検 3+3 用量漸 増・用量拡大多施 設国際共同試験	標準治療抵抗性で標準治療が 存在しない、進行固形癌患者 (NSCLC 患者を含む)	<u>用量拡大期:</u> 10 mg/kg を 2 週間間隔で最長 12 カ月 点滴静注する。病勢進行が確定され た場合、12 カ月に達する前に治験薬 投与を中止する。	全体 (日本人) : 970 (0)

BTC 胆道癌; DCO データカットオフ; EC 食道癌 (扁平上皮癌); FTIH ヒトにおける初回投与試験; NSCLC 非小細胞肺癌; SCCHN 扁平上皮頭頸部癌
引用元: PACIFIC 試験 CSR、ATLANTIC 試験 CSR、1108 試験 CSR 及び D4190C00002 試験 CSR

1.5.2.3.2 評価資料として提出する臨床試験の概略

1.5.2.3.2.1 国際共同第 I 相試験（D4190C00002）

試験 D4190C00002 は、進行固形癌患者を対象に標準的な 3+3 用量漸増期におけるデュルバルマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、進行中の多施設共同非盲検第 I 相試験である。本試験は用量漸増期と規模拡大期（デュルバルマブ単独療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法）の 2 つの投与期からなる。

用量漸増期では、標準療法に対し奏効しない又は標準療法が存在しない進行固形癌患者を対象とした。本邦では最大 24 例の評価可能症例を組み入れる予定であった。総症例数は必要な用量漸増回数により決定された。各用量コホートに 3 例以上 6 例以下の評価可能症例を組み入れる計画であった。本試験では用量制限毒性（DLT）は報告されなかったため、デュルバルマブの最大耐用量（MTD）には達しなかった。

規模拡大期のデュルバルマブ単独療法では、組織学的又は細胞学的に確定診断された進行又は転移性胆道癌（BTC）、食道癌（EC）（扁平上皮癌）、又は頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）の患者を対象とした。BTC 及び EC は、局所進行、再発又は転移性の切除不能な病巣に対し、白金製剤を含む対症療法を 1 つ以上実施中又は実施後に病勢進行を示した患者を対象とした。SCCHN は、再発又は転移性癌に対し、白金製剤を含む対症療法を 1 つ以上実施中又は実施後に病勢進行を示した患者を対象とした。BTC、EC、又は SCCHN 患者各 20 例以上を組み入れる計画であった。有望な臨床効果が認められた場合は、BTC、EC、又は SCCHN の各規模拡大コホートにそれぞれ合計約 60 例まで追加で組み入れる計画とした。

規模拡大期のデュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法では、組織学的又は細胞学的に確定診断された進行又は転移性 BTC 又は EC 患者を対象とした。BTC 及び EC 患者は、局所進行、再発又は転移性の切除不能な病巣に対し、白金製剤を含む対症療法を 1 つ以上実施中又は実施後に病勢進行を示した者とした。BTC 又は EC 患者各 20 例以上を組み入れる計画であった。有望な臨床効果が認められた場合は、BTC、EC の各規模拡大コホートにそれぞれ合計約 60 例まで追加で組み入れる計画とした。

1.5.2.3.2.2 国際共同第 III 相試験（PACIFIC）

申請効能・効果におけるデュルバルマブの使用根拠となる有効性及び安全性に関する主な考察は、第 III 相臨床試験である PACIFIC 試験（現在も継続中）の中間解析結果に基づいている。PACIFIC 試験の目的は、白金製剤を用いた cCRT 後に進行を認めない切除不能な局所進行（ステージ III）NSCLC 患者を対象として、デュルバルマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することである。

白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められない切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与は、プラセボに対し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長をもたらした。日本人における有効性は全体集団と一貫しており、安全性プロファイルは概して全体集団と一致していた。

1.5.3 ベネフィットとリスク

1.5.3.1 デュルバルマブのベネフィット

デュルバルマブ投与はプラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS におけるベネフィットをもたらした。

PACIFIC 試験は、白金製剤を用いた cCRT 後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与の有効性を評価出来るようデザインされた。対象患者における承認された治療薬はなく、病勢進行まで患者は経過観察されるため、プラセボを対照薬として設定した。本試験で、2つの主要評価項目のうちの1つである PFS でプラセボに対する優越性が示され、試験の目的の1つが達成された。デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、統計学的に有意な PFS の改善をもたらした（ハザード比 [HR] : 0.52、98.9%信頼区間 [CI] : 0.39~0.70、 $p < 0.0001$ ）。デュルバルマブによる PFS におけるベネフィットは、進行又は死亡のリスクの 48%の軽減に相当する。2つ目の主要評価項目である OS は、データカットオフ日時点ではイベント数が未到達であったため、今後治験実施計画書に規定した死亡イベント数が蓄積された時点で解析される予定である。

化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者の管理における最重要課題は、PFS の延長及び生活の質（QoL）の維持である。PACIFIC 試験では、PFS 中央値はデュルバルマブ群で 16.8 カ月（95% CI : 13.0~18.1）、プラセボ群で 5.6 カ月（95% CI : 4.6~7.8）であった。PFS は 11.2 カ月延長したことから、デュルバルマブ投与は対象患者集団で、PFS における臨床的に有意義かつ十分なベネフィットをもたらすことが示された。Kaplan-Meier 推定値が早期に乖離しデュルバルマブの優位性を支持する結果を示したことから、デュルバルマブ投与によって PFS におけるベネフィットが早期に得られる可能性があることが示された。

PFS におけるベネフィットは OS におけるベネフィットと関連する可能性がある。

肺癌に対する化学療法及び放射線療法の臨床試験で、最も信頼できる評価項目は OS である。OS は信頼性が高く測定が容易であるものの、測定には数年を要し、その後に施行した治療の臨床効果との交絡がみられる場合も多い。通常、PFS は評価に時間がかからないものの、必ずしも OS との相関がみられるわけではない。NSCLC を含む複数の癌種で PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害薬を検討する無作為化第 III 相試験では、PFS におけるベネフィットが確認出来なかったにもかかわらず、OS におけるベネフィットが示された試験があった。

しかし、ステージ III の NSCLC では、PFS と OS との高い相関を示唆する知見が得られている。切除可能な局所進行 NSCLC 患者における代替評価項目として PFS を用いることの可否を検討するため、メタ解析が実施された（Mauguen et al 2013）。メタ解析では、長期間の追跡期間を有する無作為化試験 60 試験における 15,071 例の個別のデータが用いられた。局所進行性疾患の試験では、個々の症例及び試験で PFS と OS は非常に強い相関を示し、PFS は OS の代替として機能する可能性が示唆された。PD-1/PD-L1 クラスの薬剤においては、これまで PFS から OS のベネフィットが過小評価されてきたこと、及びデュルバルマブの PFS におけるベネフィットの大きさを考慮すると、PACIFIC 試験で認められたような PFS において十分なベネフィットが認められる場合には、OS におけるベネフィットも認められると推測することは妥当であると考えられる。

実際に、PACIFIC 試験で報告された PFS における 11 カ月超のベネフィットは、局所進行 NSCLC に関する公表文献で報告されているベネフィットをはるかに上回っている。

このような前例のない PFS の延長 (HR : 0.52、98.9% CI: 0.39~0.70、 $p < 0.0001$ 、無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合 : 55.9%、無作為割付け後 18 カ月時点の無増悪生存割合 : 44.2%) は、ステージ III の NSCLC で認められた PFS と OS との強い相関を併せて考慮した場合、PACIFIC 試験では OS の改善が認められる可能性が高いことが示唆される。中間解析のデータカットオフ日時点で OS イベント数は未到達であり、盲検性は保たれている。一方、OS の傾向に関するデータを独立データモニタリング委員会に提出し、事前に規定した最低基準 (HR が ■■■) を満たしていることは確認されている。また、臨床的に意味があり、かつ OS 改善に関連する結果として、新たな脳転移の発生率の低下及び最初の後治療を開始するまでの期間を含めた遠隔転移又は死亡までの期間の延長がみられている。死亡イベントが目標数に達するまで OS の追跡調査は継続される。

1.5.3.2 デュルバルマブのリスク

全般的に、デュルバルマブの忍容性は良好で、有害事象は管理可能である。

全般的に、有害事象の種類、発現率及び重症度は、デュルバルマブの臨床開発プログラムで確立された既知の安全性プロファイルと同様であった。有害事象の分類別発現状況は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に多かったが、大半の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同程度であった (デュルバルマブ群 : 32.0%、プラセボ群 : 27.8%)。大半の有害事象は管理可能であり、標準的な治療ガイドラインに従って治療が行われた。有害事象の多くは治験実施期間中に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群がプラセボ群と比較して高かった (デュルバルマブ群 : 15.4%、プラセボ群 : 9.8%)。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った主な有害事象 (基本語) は肺臓炎又は放射線性肺臓炎であった。肺臓炎又は放射線性肺臓炎のため治験薬の投与中止に至った患者の約半数では、重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。死亡に至った有害事象は両投与群で同程度であった (デュルバルマブ群 : 4.4%、プラセボ群 : 6.0%)。

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、重症度の低い肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かったが、CTCAE Grade 3 又は 4 及び Grade 5 の発現率はプラセボ群と同様であった。

PACIFIC 試験で、肺臓炎又は放射線性肺臓炎の発現率に明らかな上昇が認められ、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かった。肺臓炎はデュルバルマブ投与時にみられる既知の副作用であり、デュルバルマブを投与した患者は免疫介在性の肺臓炎を発現することがある。PACIFIC 試験では無作為割付けした患者は、54 ~ 66 Gy の線量の放射線療法歴を有しており、放射線療法完了後 42 日以内に無作為割付けされなければならなかった。このため、理論的には、すべての患者が、試験実施期間中に放射線性肺臓炎を発現するリスクを有していた。肺臓炎及び放射線性肺臓炎の臨床症状及び治療は類似している。両有害事象の診断は主観的になる可能性が高く、一般に医師の臨床経験及びチェックポイント阻害薬の使用経験に基づいた判断に依存することから、肺臓炎と放射線性肺臓炎の鑑別は困難な場合がある。

注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 33.9%及びプラセボ群の 24.8%に認められた。肺臓炎／放射線性肺臓炎を発現した患者の多くは、有害事象の重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 3.4%及びプラセボ群の 3.0%に認められた。死亡に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 1.1%及びプラセボ群の 1.7%に認められた。上記結果は、化学放射線療法による治

療を行った局所進行 NSCLC 患者のメタ解析で報告されている症候性肺臓炎及び死亡に至った肺臓炎の発現率（それぞれ 29.8%及び 1.9%）と同様であった（Palma et al 2013）。

デュルバルマブ投与に伴う免疫介在性の有害事象は管理可能であり、PD-1/PD-L1 クラスの免疫チェックポイント阻害薬でみられる有害事象と同様であった。

PACIFIC 試験及び安全性データセットから得られた安全性データを注意深く評価した結果、対象患者集団で、デュルバルマブ投与は次の重要な免疫介在性の有害事象に関連する可能性がある。

- 免疫介在性の肺臓炎、肝炎、大腸炎又は下痢、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎又は下垂体機能低下症、1 型糖尿病、腎炎、発疹又は皮膚炎及び心筋炎

免疫介在性の有害事象の発現率は、経時的に非常に低いままであった。評価した様々な免疫介在性の有害事象の累積発現率は、甲状腺機能低下症及び肺臓炎を除き、6 カ月及び 12 カ月の時点で 3%未満であった。甲状腺機能低下症及び肺臓炎の発現率は、6 カ月及び 12 カ月の時点で 12%未満であった。以上の結果より、デュルバルマブ投与を受けている患者に免疫介在性の有害事象が発現するリスクは低いことが更に支持され、6 カ月経過後に免疫介在性の有害事象が初めて発現するリスクは一定であり、経時的に意味のある上昇は認められなかった。

上記有害事象は、発現率は低かったものの、個々の患者では重篤又は生命を脅かすおそれがある有害事象であり、注意深い観察、早期発見及び適時のデュルバルマブの投与中断／投与中止、並びに全身ステロイド又は内分泌治療などの適切な治療が必要である。

1.5.3.3 ベネフィットとリスクに関する結論

デュルバルマブは申請効能・効果において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

PACIFIC 試験の有効性及び安全性データはデュルバルマブが良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを明確に示しており、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とする新たな治療法として、デュルバルマブの承認申請を支持するものである。

現時点では、化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する治療選択肢は存在しない。更なる治療選択肢がないまま病勢が進行するまで経過観察がなされ、多くの場合、転移する。このような患者集団で、デュルバルマブは進行又は死亡のリスクを 48%低減させた。デュルバルマブにより、本患者集団における重大な治療上のギャップを埋め、生存期間を延長させる可能性が示された。

以上より、白金製剤を用いた cCRT 後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者における医療上のアンメットニーズ及び PACIFIC 試験で得られた臨床成績を考慮し、新たな治療選択肢を患者に提供すべく、申請者は、生命を脅かす重篤な本疾患に対するデュルバルマブの製造販売承認申請を行うに至った。

1.5.4 デュルバルマブの医薬品製造販売承認申請について

デュルバルマブの医薬品製造販売承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）は表 2のとおりである。

表 2 デュルバルマブ医薬品製造販売承認申請

販売名	イミフィンジ点滴静注 120 mg イミフィンジ点滴静注 500 mg
一般名	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
効能・効果（案）	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。

1.5.5 申請効能以外の開発状況

申請者はデュルバルマブ単独療法及びデュルバルマブとトレメリムマブあるいはその他の新薬との併用療法について、複数の治験を進めている。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は、膀胱癌、NSCLC、SCLC、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）を対象とする第 III 相試験、及び肝細胞癌、胃癌、膵臓癌、及び血液癌を対象とする第 I/II 相試験において評価中である。日本が参加している進行中の第 III 相試験プログラムを表 3に示す。

表 3 デュルバルマブの進行中の第 III 相試験

試験名	対象疾患
ADJUVANT*	Stage Ib-IIIa NSCLC
ARCTIC	3-L NSCLC
MYSTIC	1-L NSCLC
NEPTUNE	1-L NSCLC
POSEIDON	1-L NSCLC
CASPIAN	1-L SCLC
KESTREL	1-L HNSCC
EAGLE	2-L HNSCC
DANUBE	1-L UC

*治験依頼者：National Cancer Institute of Canada

1.5.6 参考文献

Aupérin et al 2010

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (13): 2181-90.

Bezjak et al 2015

Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (18): 2100-5.

Bradley et al (RTOG 0617) 2015

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (2): 187-99.

Brahmer 2013

Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (8): 1021-8.

Butts et al 2014

Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al; START trial team. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 59-68.

Carbone et al 2015

Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ et al. Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2015; 10 (7): 974-84.

Deng et al 2014

Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014; 124 (2): 687-95.

Eberhardt et al (ESMO) 2015

Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26 (8): 1573-88.

Emens et al 2017

Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer.* 2017; 81:116-129.

Foundation for Promotion of Cancer Research 2016

Foundation for Promotion of Cancer Research. Cancer statistics in Japan -2016 [internet] 2016 [cited 23 June 2017].

Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2016_jp.html

GLOBOCAN 2012

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. Available from URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed 07 July 2017.

Golden et al 2013

Golden EB, Demaria S, Schiff PB, et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1 (6): 365-72.

Govindan et al 2008

Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: The Past, Present, and Future. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 917–928.

Herbst et al 2017

Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: Multivariate analysis of KEYNOTE-010. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9090).

Huang et al 2017

Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2017; 545 (7652):60-65.

IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology

Staging Manual in Thoracic Oncology. Goldstraw P, Chief Executive Editor. 7th Ed. IASLC 2010. Available on request.

Keir et al 2008

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677-704.

Mauguen et al 2013

Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al from the Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (7): 619-26.

NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017

National Comprehensive Cancer Network®, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 5.2017; 16 March 2017.

Okazaki and Honjo 2007

Okazaki T and Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007; 19 (7): 813-24.

Palma et al 2013

Palma DA, Senan S, Tsijino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85 (2): 444-50.

Pardoll 2012

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (4): 252-64.

Qin et al 2016

Qin A, Coffey DG, Warren EH, et al. Mechanisms of immune evasion and current status of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2016. doi: 10.1002/cam4.819. [Epub ahead of print].

Reynders et al 2015

Reynders K, Illidge T, Siva S, et al. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41 (6): 503-10.

Robinson et al 2015

Robinson AG, Young K, Balchin K, et al. Causes of death and subsequent treatment after initial radical or palliative therapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2015; 22 (5): 333-40.

Saijo et al 2010

Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, et al. Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40 Suppl 1:i7-12.

Shaverdian et al 2017

Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (7): 895-903.

Shu and Rizvi 2016

Shu CA and Rizvi NA. Into the clinic with nivolumab and pembrolizumab. *Oncologist*. 2016; 21 (5): 527-8.

Vodermaier et al 2017

Vodermaier A, Lucas S, Linden W, et al. Anxiety after diagnosis predicts lung cancer-specific and overall survival in patients with Stage III non-small cell lung cancer: A population-based cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 53 (6): 1057-1065.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	3

表目次

表 1	主要国の添付文書の概要	3
-----	-------------------	---

1.6.1 外国における使用状況

2018 年 1 月 31 日現在、本剤は米国、カナダ及びブラジルにおいて承認されている（米国における承認日：2017 年 5 月 1 日、販売名：IMFINZI）。

1.6.2 主要国の添付文書の概要

米国の添付文書の概要を表 1 に示す。なお、米国の添付文書の原文、並びに CCDS（企業中核データシート）は添付資料とした。

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
販売名	IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use
効能・効果	1 効能・効果 1.1 尿路上皮癌 局所進行又は転移尿路上皮癌を有し以下に該当する患者の治療 - プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に病勢進行を認める。 - プラチナ製剤を含む術前又は術後補助化学療法の実施後 12 カ月以内に病勢進行を認める。 本効能・効果は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度下で承認された。本効能・効果の承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの確認及び記述次第で継続される可能性がある〔臨床成績（14.1）参照〕。 1.2 非小細胞肺癌 プラチナ製剤ベースの同時化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能ステージ III 非小細胞肺癌患者の治療
用法・用量	2 用法・用量 2.1 尿路上皮癌の推奨用量 IMFINZI の推奨用量は、1 回 10 mg/kg を 2 週間隔で 60 分間以上かけて点滴静脈し、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで治療を継続する。 2.2 非小細胞肺癌の推奨用量 IMFINZI の推奨用量は、1 回 10 mg/kg を 2 週間隔で 60 分間以上かけて点滴静脈し、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、又は最大 12 カ月間、治療を継続する。 2.3 副作用発現時の用量変更 減量は推奨されていない。副作用を管理するために、表 1 に示すとおり IMFINZI を

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国		
	休薬又は中止すること。		
	表 1 副作用発現時の用量変更の基準		
	副作用	程度 ¹	IMFINZI の用量変更
肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]		グレード 2 の場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする。
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する
肝炎 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]		ALT 又は AST が ULN の 3 倍超まで増加したが、8 倍以下の場合 又は 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超まで増加したが、5 倍以下の場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする。
		ALT 又は AST が ULN の 8 倍超まで増加、又は総ビリルビン値が ULN の 5 倍超まで増加した場合 又は 他に原因がなく、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超まで増加した場合	本剤を中止する
大腸炎又は下痢 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]		グレード 2 の場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする。
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国		
	甲状腺機能亢進症〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕	グレード 2～4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	副腎機能不全、又は下垂体炎／下垂体機能低下症〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕	グレード 2～4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	1 型糖尿病〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕	グレード 2～4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	腎炎〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕	血清クレアチニンが ULN の 1.5～3 倍まで増加した場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする。
		血清クレアチニンが ULN の 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する
	発疹又は皮膚炎〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕	グレード 2 で 1 週間を超えて継続、又はグレード 3 の場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする。
		グレード 4 の場合	本剤を中止する
	感染〔警告及び使用上の注意（5.8）参照〕	グレード 3 又は 4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	注入に伴う反応〔警告及び使用上の注意（5.9）参照〕	グレード 1 又は 2 の場合	注入を一時中断又は注入速度を下げる
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する
	その他の免疫介在性の副作用〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕	グレード 3 の場合	グレード 1 になるまで、又は回復するまで休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与量はプレドニゾン換算で 10 mg/日以下とする

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国		
			。
		グレード 4 の場合	本剤を中止する
	持続性のグレード 2 又は 3 の副作用（内分泌障害を除く）	グレード 2 又は 3 の副作用が、IMFINZI 最終投与後 12 週間以内にグレード 0 又は 1 に回復しない場合	本剤を中止する
	副腎皮質ホルモン剤の漸減不能	IMFINZI 最終投与後 12 週間以内に、プレドニゾン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合	本剤を中止する
	グレード 3 又は 4 の副作用の再発	グレード 3 又は 4（重度、又は生命を脅かす）副作用の再発	本剤を中止する
¹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限。			
使用上の注意	4 禁忌 なし 5 警告及び使用上の注意 5.1 免疫介在性肺臓炎 IMFINZI の投与により、副腎皮質ホルモン剤の投与を要する免疫介在性肺臓炎があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。 肺臓炎の徴候及び症状がないか観察すること。肺臓炎が疑われた患者については X 線検査を用いて評価すること。中等度（グレード 2）の肺臓炎の場合は、副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日、さらに重度（グレード 3～4）の肺臓炎の場合はプレドニゾン換算で 1～4 mg/kg/日投与し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用（6.1）参照〕、肺臓炎が患者の 5%に発現し、この中には、グレード 3（0.8%）、グレード 4（0.1%未満）、及びグレード 5（0.3%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 1.8 カ月（範囲：1 日～13.9 カ月）、回復までの時間の中央値は 4.9 カ月（範囲：0 日～13.7 カ月）であった。患者 1889 例中 1.5%が、肺臓炎のために IMFINZI を中止した。患者の 54%で肺臓炎が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 1889 例中 3.5%であり、このうち 2.5%は高用量		

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）を、また、0.1%はインフリキシマブを必要とした。 肺臓炎（放射線性肺臓炎を含む）の発現頻度は、IMFINZI 投与開始前 42 日以内に根治的化学放射線療法を終了した PACIFIC 試験の参加患者（34%）が、概して IMFINZI 投与開始直前に放射線療法を受けていない他の臨床試験に参加した患者（2.3%）よりも高かった。 PACIFIC 試験では、IMFINZI 群での発現頻度は、グレード 3 肺臓炎が 3.4%、グレード 5 肺臓炎が 1.1%であった。肺臓炎の発症までの時間の中央値は 1.8 カ月、持続期間の中央値は 2.1 カ月（範囲：3 日～18.7 カ月）であった。患者の 6%が肺臓炎のため IMFINZI を中止した。肺臓炎が発現した患者の 47%において肺臓炎が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 21%であり、このうち 12%は高用量副腎皮質ホルモン剤を、また、0.1%はインフリキシマブを必要とした。 5.2 免疫介在性肝炎 IMFINZI の投与により、副腎皮質ホルモン剤の投与を要する免疫介在性肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。 IMFINZI 投与中及び投与中止後は、血液生化学的検査による観察等により、肝炎の徴候及び症状がないか観察すること。グレード 2 以上の ALT、AST 上昇及び／又は総ビリルビン上昇の場合は、副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日投与し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用（6.1）参照〕、肝炎が患者の 12%に発現し、この中には、グレード 3（4.4%）、グレード 4（0.4%）、及びグレード 5（0.2%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 1.2 カ月（範囲：1 日～13.6 カ月）であった。患者 1889 例中 0.7%が、肝炎のために IMFINZI を中止した。患者の 49%において肝炎が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 2.7%であり、このうち 1.7%は高用量副腎皮質ホルモン剤を、また、0.1%はミコフェノール酸を必要とした。 5.3 免疫介在性大腸炎 IMFINZI の投与により、副腎皮質ホルモン剤の投与を要する免疫介在性大腸炎があらわれることがある。 下痢又は大腸炎の徴候及び症状がないか観察すること。中等度（グレード 2）又はさらに重度（グレード 3～4）の大腸炎の場合は、副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日投与し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用（6.1）参照〕、下痢又は大腸炎が患者の 18%に発現し、この中には、グレード 3（1%）、及びグレード 4（0.1%）の免疫介在性大腸炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 1.4 カ月（範囲：1 日～14 カ月）であった。1889 例中 0.4%が、下痢又は

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	は大腸炎のために IMFINZI を中止した。患者の 78%において下痢又は大腸炎が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 1.9%であり、このうち 1%は高用量副腎皮質ホルモン剤を、また、0.1%はその他の免疫抑制剤（インフリキシマブ、ミコフェノール酸等）を必要とした。 5.4 免疫介在性内分泌障害 IMFINZI の投与により、免疫介在性内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病、及び下垂体炎／下垂体機能低下症等）があらわれることがある。 甲状腺障害：IMFINZI の投与前、及び投与中は定期的に、甲状腺機能を観察すること。臨床の必要性に応じ、ホルモン補充療法、又は甲状腺機能亢進症に対する内科的管理を開始すること。甲状腺機能低下症に対しては IMFINZI の投与を継続し、甲状腺機能亢進症に対しては副作用の程度に応じて休薬する〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の患者において〔副作用（6.1）参照〕、甲状腺機能低下症が患者の 11%に発現し、甲状腺機能亢進症が患者の 7%に発現した。甲状腺炎が患者の 0.9%に発現し、その中にはグレード 3（0.1%未満）の甲状腺炎が含まれていた。患者の 25%では、甲状腺機能低下症の発現前に甲状腺炎又は甲状腺機能亢進症が認められた。 副腎機能不全：副腎機能不全の臨床的徴候及び症状がないか観察すること。グレード 2 以上の副腎機能不全に対して、プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与を開始し、その後、副腎皮質ホルモン剤の漸減、及び臨床的必要性に応じ、ホルモン補充療法を実施する。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の患者において、副腎機能不全が患者の 0.7%に発現し、この中にはグレード 3（0.1%未満）の副腎機能不全が含まれていた。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 0.4%であり、このうち 0.1%は高用量副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 1 型糖尿病：高血糖症又は糖尿病の他の徴候及び症状がないか観察すること。臨床的必要性に応じ、インスリン投与を開始すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の患者において、1 型糖尿病が患者の 0.1%未満に発現した。発症までの時間の中央値は 1.4 カ月であった。 下垂体炎：グレード 2 以上の下垂体炎に対して、プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与を開始し、その後、副腎皮質ホルモン剤の漸減、及び臨床的必要性に応じ、ホルモン補充療法を実施する。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の患者において、副腎機能不全につながる下垂体機能低下症及び尿崩症が 0.1%未満の患者で認められた。

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	5.5 免疫介在性腎炎 IMFINZI の投与により、腎機能障害の徴候が認められ、副腎皮質ホルモン剤の投与を要する免疫介在性腎炎があらわれることがある。死亡に至った症例も報告されている。 IMFINZI の投与前、及び投与期間中は定期的に、腎機能検査異常がないか観察すること。中等度（グレード 2）又は重度（グレード 3～4）の腎炎の場合は、プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日の投与を開始し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用（6.1）参照〕、（クレアチニンまたは尿素上昇、急性腎障害、腎不全、糸球体濾過率低下、尿細管間質性腎炎、クレアチニン・クリアランス低下、糸球体腎炎、及び腎炎のいずれかとして報告された）腎炎が患者の 6.3%に発現し、この中には、グレード 3（1.1%）、グレード 4（0.2%）、及びグレード 5（0.1%）の免疫介在性腎炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 2 カ月（範囲：1 日～14.2 カ月）であった。1889 例中 0.3%は IMFINZI を中止した。患者の 50%において腎炎が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 0.6%であり、このうち 0.4%は高用量副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 5.6 免疫介在性皮膚疾患 IMFINZI の投与により、免疫介在性発疹があらわれることがあり、同じクラスの他の製品では、水疱性皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN）が認められている〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。 発疹の徴候及び症状がないか観察すること。中等度（グレード 2）の発疹又は皮膚炎が 1 週間超持続する場合、又は重度（グレード 3～4）の発疹又は皮膚炎の場合は、プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日を投与開始し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用（6.1）参照〕、発疹又は皮膚炎が患者の 26%に発現し、又、尋常性白斑が患者の 0.4%に発現した。患者 1889 例中 0.1%が、発疹又は皮膚炎のため IMFINZI を中止した。患者の 62%において発疹が回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした患者は 2.0%であり、このうち、1%は高用量副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 5.7 その他の免疫介在性の副作用 IMFINZI の投与により、重度及び死亡に至る免疫介在性の副作用があらわれることがある。これらの免疫介在性反応は、どの器官系にも発現する可能性がある。免疫介在性反応は、通常、IMFINZI 投与中に発現するが、免疫介在性の副作用が、IMFINZI 投与中止後に発現する場合もある。 グレード 2 の免疫介在性の副作用が疑われる事象に対しては、他の原因を除外し、臨床的必要性に応じ、副腎皮質ホルモン剤の投与を開始すること。重度（グレード

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	3～4) の副作用に対して、副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 1～4 mg/kg/日 で開始し、その後漸減すること。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること〔用法・用量 (2.3) 参照〕。ぶどう膜炎が他の免疫介在性の副作用に伴って発現する場合は、フォークト・小柳・原田症候群に関して評価を行うこと。フォークト・小柳・原田症候群は、同じクラスの他の製品に伴って認められている事象であり、永続的な視力喪失のリスクを低減させるために全身性ステロイド剤による治療が必要な場合がある。 IMFINZI の投与を受けた患者 1889 例に 1%未満の発現頻度で認められた臨床的に重要な免疫介在性の副作用は、無菌性髄膜炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、心筋炎、筋炎、並びにぶどう膜炎及び角膜炎等の眼炎症毒性であった〔副作用 (6.1) 参照〕。同じクラスの他の製品で報告されている、臨床的に重要な免疫介在性の副作用は、水疱性皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、肺炎、全身性炎症反応症候群、横紋筋融解症、重症筋無力症、組織球性壊死性リンパ節炎、脱髄、血管炎、溶血性貧血、虹彩炎、脳炎、顔面及び外転神経不全麻痺、脱髄、リウマチ性多発筋痛、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、及びフォークト・小柳・原田症候群である。 5.8 感染 IMFINZI の投与により、重篤な感染があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。 感染の徴候及び症状がないか観察すること。グレード 3 以上の感染があらわれた場合は IMFINZI を休薬し、臨床的に安定した後に投与を再開すること〔用法・用量 (2.3) 参照〕。 臨床試験に参加し IMFINZI の投与を受けた 1889 例の各種癌患者において〔副作用 (6.1) 参照〕、感染が患者の 43%に発現し、この中にはグレード 3 (8%)、グレード 4 (1.9%)、及びグレード 5 (1.0%) が含まれていた。1108 試験の尿路上皮癌コホートにおいて、最も多くみられたグレード 3 以上の感染は尿路感染であり、患者の 4%に発現した。PACIFIC 試験において、最も多くみられたグレード 3 以上の感染は肺炎であり、患者の 5%に発現した。PACIFIC 試験の IMFINZI 投与患者の感染全体の発現頻度 (56%) は、概して IMFINZI 投与開始直前に放射線療法を受けていない他の試験の患者 (38%) よりも高かった。 5.9 注入に伴う反応 IMFINZI の投与により、重度又は生命を脅かす注入に伴う反応があらわれることがある。 注入に伴う反応の徴候及び症状がないか観察すること。副作用の程度に応じて IMFINZI の注入を一時中断する、注入速度を下げる、又は中止すること〔用法・用量 (2.3) 参照〕。グレード 1 又は 2 の注入に伴う反応に対して、次回投与時より前投薬の実施を考慮すること。 臨床試験に参加した 1889 例の各種癌患者において〔副作用 (6.1) 参照〕、注入に

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	伴う反応が患者の 2.2%に発現し、この中にはグレード 3（0.3%）が含まれていた。 5.10 胚・胎児毒性 IMFINZI の作用機序及び動物試験から得られたデータから、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物生殖試験において、デュルバルマブをカニクイザルに対し、器官形成開始から分娩まで投与したところ、早期分娩、胎児死亡、及び新生児死亡の増加がみられた。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを知らせること。妊娠可能な女性患者に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること〔特定の患者集団への投与（8.1、8.3）参照〕。 6 副作用 以下の副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察している。 - 免疫介在性肺臓炎〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕 - 免疫介在性肝炎〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕 - 免疫介在性大腸炎〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕 - 免疫介在性内分泌障害〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕 - 免疫介在性腎炎〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕 - 免疫介在性皮膚疾患〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕 - その他の免疫介在性の副作用〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕 - 感染〔警告及び使用上の注意（5.8）参照〕 - 注入に伴う反応〔警告及び使用上の注意（5.9）参照〕 6.1 臨床試験で認められた副作用 臨床試験が実施される状況は多岐にわたり、ある医薬品の臨床試験でみられた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で得られた発現率と直接比較可能なものではなく、また、臨床現場でみられる発現率を反映していないことがある。 警告及び使用上の注意の項に記載されているデータは、PACIFIC 試験（ステージ III 非小細胞肺癌患者 475 例が参加した無作為化プラセボ対照試験）、1108 試験（尿路上皮癌患者 191 例、及びその他の各種固形癌患者 779 例が参加した非盲検単群複数コホート試験）、及びデュルバルマブの効能・効果として承認されていない転移性肺癌患者 444 例が参加した追加の非盲検単群試験で得られた、計 1889 例の患者における IMFINZI への曝露を反映している。全ての試験において、IMFINZI 10 mg/kg が 2 週間に 1 回、静脈内投与された。この患者 1889 例のうち、曝露期間は 38%が 6 カ月以上、18%が 12 カ月以上であった。 本項に記載するデータは、1108 試験に参加した局所進行又は転移尿路上皮癌患者、及び PACIFIC 試験に参加したステージ III 非小細胞肺癌患者における IMFINZI への曝露を反映している。 <u>尿路上皮癌</u> 表 2 に示す安全性データは、1108 試験の尿路上皮癌コホートにおいて局所進行又は

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	転移尿路上皮癌を有し、標準的なプラチナベース療法の実施中又は終了後に病勢進行が認められた患者 182 例における IMFINZI への曝露を反映している。患者は、IMFINZI 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与された〔臨床試験 (14.1) 参照〕。曝露期間の中央値は 2.3 カ月（範囲：1 日～12.1 カ月）であった。 副作用による投薬遅延又は中断は 31%の患者で行われた。最も多くみられた副作用（2%超）は肝損傷（4.9%）、尿路感染（3.3%）、急性腎障害（3.3%）、及び筋骨格痛（2.7%）であった。 最も多くみられた副作用（15%以上）は疲労（39%）、筋骨格痛（24%）、便秘（21%）、食欲減退（19%）、悪心（16%）、末梢性浮腫（15%）、及び尿路感染（15%）であった。最も多くみられたグレード 3 又は 4 の副作用（3%以上）は疲労、尿路感染、筋骨格痛、腹痛、脱水、及び全身健康状態低下であった。 グレード 5 の有害反応は IMFINZI の投与を受けた 8 例（4.4%）の患者で発現し、具体的には心肺停止、全身健康状態低下、敗血症、イレウス、肺臓炎、又は免疫介在性肝炎であった。この他に、3 例は死亡時に感染及び病勢進行を呈していた。副作用のために IMFINZI の投与が中止となった例は 3.3%でみられた。重篤な副作用は 46%の患者で発現した。最も多くみられた重篤な副作用（2%超）は急性腎障害（4.9%）、尿路感染（4.4%）、筋骨格痛（4.4%）、肝損傷（3.3%）、全身健康状態低下（3.3%）、敗血症、腹痛、発熱／腫瘍熱（各 2.7%）であった。 1108 試験の尿路上皮癌コホートにおいて IMFINZI の投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用の要約を表 2 に、また、1%以上で発現したグレード 3～4 の臨床検査値異常に関する要約を表 3 に示す。

表 2 1108 試験の尿路上皮癌コホートにおいて 10%以上の患者で発現した副作用

	IMFINZI N=182	
副作用	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
胃腸障害		
便秘	21	1
悪心	16	2
腹痛 ¹	14	3
下痢／大腸炎	13	1
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労 ²	39	6
末梢性浮腫 ³	15	2

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国	
	発熱／腫瘍熱	14
	感染	
	尿路感染 ⁴	15
	代謝及び栄養障害	
	食欲減退／過小食	19
	筋骨格系及び結合組織障害	
	筋骨格痛 ⁵	24
	呼吸器、胸郭、及び縦隔障害	
	呼吸困難／労作性呼吸困難	13
	咳嗽／湿性咳嗽	10
	皮膚及び皮下組織障害	
	発疹 ⁶	11

¹ 上腹部痛、下腹部痛、及び側腹部痛を含む。

² 無力症、嗜眠、及び倦怠感を含む。

³ 浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、リンパ浮腫、末梢腫脹、陰嚢浮腫、及び陰嚢腫脹を含む。

⁴ 膀胱炎、カンジダ尿、及び尿路性敗血症を含む。

⁵ 背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛及び不快感、筋肉痛、及び頸部痛を含む。

⁶ 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、乾癬様皮膚炎、乾癬、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚毒性、湿疹、紅斑、多形紅斑、紅斑性皮疹、ざ瘡、及び扁平苔癬を含む。

表 3 1108 試験の尿路上皮癌コホートにおいて 1%以上の患者で発現したグレード 3～4 の臨床検査値異常のベースラインからの悪化

臨床検査値異常	グレード 3～4 %
低ナトリウム血症	12
リンパ球減少症	11
貧血	8
アルカリホスファターゼ増加	4
高マグネシウム血症	4
高カルシウム血症	3

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国	
	高血糖	3
	AST 増加	2
	ALT 増加	1
	高ビリルビン血症	1
	クレアチニン増加	1
	好中球減少症	1
	高カリウム血症	1
	低カリウム血症	1
	低アルブミン血症	1
<u>非小細胞肺癌</u>		
治験薬投与開始前42日以内にプラチナ製剤ベースの同時化学放射線療法を終了したステージIII非小細胞肺癌患者におけるIMFINZIの安全性について、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であるPACIFIC試験において評価を行った。合計475例の患者がIMFINZI 10 mg/kgを2週間に1回、静脈内投与された。この試験では、化学放射線療法後に病勢進行が認められた患者、活動性自己免疫疾患又は試験開始前2年以内に自己免疫疾患の既往歴を有する患者、又は全身免疫抑制剤が必要な医学的状态にある患者は除外された〔臨床試験（14.2）参照〕。 試験の患者集団の特徴は、年齢中央値64歳（範囲：23～90歳）、65歳以上45%、男性70%、白人69%、アジア人27%、元喫煙者75%、喫煙者16%、WHO performance status 1 51%であった。患者全員が治験実施計画書のとおり根治的放射線療法を受け、そのうち92%の総照射線量は54～66 Gyであった。IMFINZIの曝露期間中央値は10カ月（範囲：0.2～12.6）であった。 患者の15%は副作用のためにIMFINZIを中止した。最も多くみられたIMFINZIの投与中止に至った副作用は、患者の6%に認められた肺臓炎、又は放射線性肺臓炎であった。IMFINZI投与中の患者29%に、重篤な副作用が発現した。最も多くみられた重篤な副作用（患者の2%以上で報告）は、肺臓炎又は放射線性肺臓炎（7%）、及び肺炎（6%）であった。死亡に至った肺臓炎又は放射線性肺臓炎、及び死亡に至った肺炎が患者の2%未満で発現し、これは2群間で同様であった。最も多くみられた副作用（患者の20%以上で発現）は、咳嗽、疲労、肺臓炎又は放射線性肺臓炎、上気道感染、呼吸困難、及び発疹であった。 IMFINZI の投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用の要約を表 4 に示す。		

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国				
	表 4 PACIFIC 試験において 10%以上の患者で発現した副作用				
		IMFINZI N=475		プラセボ ¹ N=234	
	副作用	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
	呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
	咳嗽／湿性咳嗽	40	0.6	30	0.4
	肺臓炎 ² ／放射線性 肺臓炎	34	3.4	25	3.0
	呼吸困難 ³	25	1.5	25	2.6
	胃腸障害				
	下痢	18	0.6	19	1.3
	腹痛 ⁴	10	0.4	6	0.4
	内分泌障害				
	甲状腺機能低下症 ⁵	12	0.2	1.7	0
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹 ⁶	23	0.6	12	0
	そう痒症 ⁷	12	0	6	0
	一般・全身障害				
	疲労 ⁸	34	0.8	32	1.3
	発熱	15	0.2	9	0
	感染				
	上気道感染 ⁹	26	0.4	19	0
	肺炎 ¹⁰	17	7	12	6

¹ 表 4 に記載する特定の副作用に関して、PACIFIC 試験は、プラセボと比較して IMFINZI の副作用発現率が統計学的有意差を示すようにデザインされていない。

² 急性間質性肺臓炎、間質性肺疾患、肺臓炎、及び肺線維症を含む。

³ 呼吸困難、及び労作性呼吸困難を含む。

⁴ 腹痛、下腹部痛、上腹部痛、及び側腹部痛を含む。

⁵ 自己免疫性甲状腺機能低下症、及び甲状腺機能低下症を含む。

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国																																																												
	6 紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、湿疹、発疹、及び皮膚炎を含む。 7 全身性そう痒症、及びそう痒症を含む。 8 無力症、及び疲労を含む。 9 喉頭炎、上咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、及び上気道感染を含む。 10 肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、壊死性肺炎、肺炎球菌性肺炎、及びレンサ球菌性肺炎を含む。 IMFINZI の投与を受けた患者の 10%未満で発現したその他の副作用は、発声障害、排尿困難、寝汗、末梢性浮腫、及び易感染性亢進であった。 IMFINZI の投与を受けた患者の 20%以上で発現した臨床検査値異常に関する要約を表 5 に示す。 表 5 PACIFIC 試験において 20%以上の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化 <table><tr><th></th><th colspan="2">IMFINZI</th><th colspan="2">プラセボ</th></tr><tr><th>臨床検査値異常</th><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3～4 (%)</th><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3～4 (%)</th></tr><tr><td colspan="5">生化学的検査</td></tr><tr><td>高血糖</td><td>52</td><td>8</td><td>51</td><td>8</td></tr><tr><td>低カルシウム血症</td><td>46</td><td>0.2</td><td>41</td><td>0</td></tr><tr><td>ALT 増加</td><td>39</td><td>2.3</td><td>22</td><td>0.4</td></tr><tr><td>AST 増加</td><td>36</td><td>2.8</td><td>21</td><td>0.4</td></tr><tr><td>低ナトリウム血症</td><td>33</td><td>3.6</td><td>30</td><td>3.1</td></tr><tr><td>高カリウム血症</td><td>32</td><td>1.1</td><td>29</td><td>1.8</td></tr><tr><td>GGT 増加</td><td>24</td><td>3.4</td><td>22</td><td>1.7</td></tr><tr><td colspan="5">血液学的検査</td></tr><tr><td>リンパ球減少症</td><td>43</td><td>17</td><td>39</td><td>18</td></tr></table> 1 NCI CTCAE version 4.0 に従ってグレード評価を行った。 2 各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の検査値がある患者の例数に基づく（IMFINZI 群の範囲：464～470 例、プラセボ群の範囲 224～228 例）		IMFINZI		プラセボ		臨床検査値異常	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	生化学的検査					高血糖	52	8	51	8	低カルシウム血症	46	0.2	41	0	ALT 増加	39	2.3	22	0.4	AST 増加	36	2.8	21	0.4	低ナトリウム血症	33	3.6	30	3.1	高カリウム血症	32	1.1	29	1.8	GGT 増加	24	3.4	22	1.7	血液学的検査					リンパ球減少症	43	17	39	18
	IMFINZI		プラセボ																																																										
臨床検査値異常	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)																																																									
生化学的検査																																																													
高血糖	52	8	51	8																																																									
低カルシウム血症	46	0.2	41	0																																																									
ALT 増加	39	2.3	22	0.4																																																									
AST 増加	36	2.8	21	0.4																																																									
低ナトリウム血症	33	3.6	30	3.1																																																									
高カリウム血症	32	1.1	29	1.8																																																									
GGT 増加	24	3.4	22	1.7																																																									
血液学的検査																																																													
リンパ球減少症	43	17	39	18																																																									

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	）。 6.2 免疫原性 他のタンパク製剤と同様に、免疫原性を示す可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。さらに、ある測定法において観察される抗体（中和抗体を含む）の発現割合は、測定方法、検体の取扱い、検体採取時点、併用薬及び基礎疾患等の複数の因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、デュルバルマブに対する抗体の発現割合を他の医薬品に対する抗体の発現割合と比較することは、誤解につながる恐れがある。 測定性能に限界があるため、IMFINZI 投与中の患者における抗体の発現割合が実際よりも過小評価される可能性がある。10 mg/kg の IMFINZI を 2 週間に 1 回投与され、抗薬物抗体（ADA）の有無について評価可能であった患者 1570 例のうち、45 例（2.9%）が治療下での ADA 発現が陽性となった。治療下でのデュルバルマブに対する ADA の発現は、薬物動態プロファイルに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。ADA によるデュルバルマブの安全性又は有効性の変化の有無を決定するためには、ADA が認められた患者の例数が不十分である。 8 特定の患者集団への投与 8.1 妊娠 <u>リスクの要約</u> IMFINZI の作用機序及び動物試験から得られたデータから、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある〔臨床薬理（12.1）参照〕。IMFINZI の妊娠中の投与に関するデータはない。 動物生殖試験において、デュルバルマブをカニクイザルに対し、妊娠成立時から分娩まで投与したときに、早期分娩、胎児死亡、及び新生児死亡の増加がみられた（データの項参照）。ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）は胎盤を通過することが知られており、したがってデュルバルマブは母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを知らせること。 米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠における主な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。 <u>データ</u> <u>動物データ</u> 文献で報告されているとおり、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な役割を果たす。マウス同種異系妊娠モデルにおいて、PD-L1 シグナル伝達の阻害により胎児死亡が増加することが示されている。デュルバルマブが出生前及び出生後の発達に与える影響について、カニクイザルを用いた生殖試験で評価された。デュルバルマブを妊娠成立時から分娩まで、推奨臨床用量 10 mg/kg における曝露量の約 6～20 倍高い曝露量（AUC に基づく）で投与した。デュルバルマブ投与により早期分娩、胎児死亡（流産及び死産）、及び新生児死亡の増加がみられた。デュルバルマブは分娩後第 1 日目に幼児血清中に検出され、本剤に胎盤移行性があることが示された。デュルバルマブの作用機序から、本剤の胎児への曝露は免疫介

表 1 主要国の添付文書の概要

国名	米国
	在性疾患の発現又は正常な免疫反応の変化といったリスクを増加させる可能性があり、PD-1 ノックアウトマウスで免疫介在性疾患の発現が報告されている。 8.2 授乳 <u>リスクの要約</u> デュルバルマブのヒト母乳中への移行や、母乳を与えられた幼児への影響、あるいは母乳産生への影響に関する情報はない。ヒト IgG1 はヒト乳汁中に移行する。デュルバルマブは、授乳中のカニクイザルの乳汁中に検出され、新生児死亡と関連していた（データの項参照）。 母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、女性に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は授乳を中止するよう指導すること。 <u>データ</u> カニクイザルにおいて、デュルバルマブを妊娠成立時から分娩まで、推奨臨床用量 10 mg/kg における曝露量の約 6～20 倍高い曝露量（AUC に基づく）で投与したところ、授乳中の動物では、母体血清中濃度の約 0.15%のデュルバルマブが乳汁中に検出された。デュルバルマブ投与により新生児死亡がみられた。 8.3 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性 <u>避妊</u> <u>女性</u> IMFINZI の作用機序及び動物試験から得られたデータから、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある〔特定の患者集団への投与（8.1）参照〕。妊娠可能な女性患者に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与から少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること。 8.4 小児への投与 小児患者における IMFINZI の安全性及び有効性は確立されていない。 8.5 高齢者への投与 IMFINZI 投与を受けた尿路上皮癌患者 182 例中、65 歳以上は 112 例、75 歳以上は 34 例であった。65 歳以上における全奏効率は 15%（17/112）、75 歳以上では 12%（4/34）であった。グレード 3 又は 4 の副作用の発現は 65 歳以上の患者の 38%（42/112）、75 歳以上の 35%（12/34）でみられた。 PACIFIC 試験で IMFINZI の投与を受けた患者 476 例中、65 歳以上は 45%、75 歳以上は 7.6%であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について全般的な違いは認められなかった。PACIFIC 試験では、75 歳未満の患者との効果の相違の有無を決定するためには、75 歳以上の患者の例数が不十分であった。 10 過量投与 IMFINZI の過量投与に関する情報はない。
備考	2018 年 2 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IMFINZI safely and effectively. See full prescribing information for IMFINZI.

IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2017

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Non-Small Cell Lung Cancer (1.2)	02/2018
Dosage and Administration, Non-Small Cell Lung Cancer (2.2)	02/2018
Warnings and Precautions (5)	02/2018

INDICATIONS AND USAGE

IMFINZI is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking antibody indicated for the treatment of patients with:

- Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:
 - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. (1.1)
 - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy. (1.1)

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.1)

- Unresectable, Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Urothelial Carcinoma: 10 mg/kg every 2 weeks. (2.1)
- Stage III NSCLC: 10 mg/kg every 2 weeks. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 500 mg/10 mL (50 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)
- Injection: 120 mg/2.4 mL (50 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Immune-Mediated Pneumonitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening pneumonitis. (2.3, 5.1)
- Immune-Mediated Hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening transaminase or total bilirubin elevation. (2.3, 5.2)
- Immune-Mediated Colitis: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening colitis. (2.3, 5.3)
- Immune-Mediated Endocrinopathies: Withhold for moderate, severe or life-threatening. (2.3, 5.4)
- Immune-Mediated Nephritis: Monitor for changes in renal function. Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening nephritis. (2.3, 5.5)
- Immune-Mediated Dermatologic Reactions: Withhold for moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening rash. (2.3, 5.6)
- Infection: Withhold for severe or life-threatening infection. (2.3, 5.8)
- Infusion-Related Reactions: Interrupt or slow the rate of infusion for mild or moderate and permanently discontinue for severe or life-threatening infusion-related reactions. (2.3, 5.9)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.10, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (≥15% of patients with urothelial carcinoma) were fatigue, musculoskeletal pain, constipation, decreased appetite, nausea, peripheral edema, and urinary tract infection. (6.1)
- Most common adverse reactions (≥20% of patients with unresectable, Stage III NSCLC) were cough, fatigue, pneumonitis/radiation pneumonitis, upper respiratory tract infections, dyspnea, and rash. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Urothelial Carcinoma
- 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma
- 2.2 Recommended Dosage for NSCLC
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Immune-Mediated Pneumonitis
- 5.2 Immune-Mediated Hepatitis
- 5.3 Immune-Mediated Colitis
- 5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
- 5.5 Immune-Mediated Nephritis
- 5.6 Immune-Mediated Dermatologic Reactions
- 5.7 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
- 5.8 Infection
- 5.9 Infusion-Related Reactions
- 5.10 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Urothelial Carcinoma
- 14.2 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Urothelial Carcinoma

IMFINZI is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy.
- have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see [Clinical Studies \(14.1\)](#)].

1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

IMFINZI is indicated for the treatment of patients with unresectable Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma

The recommended dose of IMFINZI is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity.

2.2 Recommended Dosage for NSCLC

The recommended dose of IMFINZI is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reductions are recommended. Withhold or discontinue IMFINZI to manage adverse reactions as described in Table 1.

Table 1. Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity ¹	Dosage Modification
Pneumonitis [see Warnings and Precautions (5.1)]	Grade 2	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

Adverse Reaction	Severity ¹	Dosage Modification
Hepatitis [<i>see Warnings and Precautions (5.2)</i>]	For ALT or AST greater than 3 but less than or equal to 8 times the ULN or Total bilirubin greater than 1.5 but less than or equal to 5 times the ULN	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	ALT or AST greater than 8 times the ULN or total bilirubin greater than 5 times the ULN or Concurrent ALT or AST greater than 3 times the ULN and total bilirubin greater than 2 times the ULN with no other cause	Permanently discontinue
Colitis or diarrhea [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>]	Grade 2	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Hyperthyroidism [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable
Adrenal insufficiency or Hypophysitis/Hypopituitarism [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable
Type 1 Diabetes Mellitus [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable
Nephritis [<i>see Warnings and Precautions (5.5)</i>]	For Creatinine greater than 1.5 to 3 times the ULN	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	For Creatinine greater than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Rash or dermatitis [<i>see Warnings and Precautions (5.6)</i>]	Grade 2 for longer than 1 week or Grade 3	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	Grade 4	Permanently discontinue

Adverse Reaction	Severity¹	Dosage Modification
Infection [<i>see Warnings and Precautions (5.8)</i>]	Grade 3 or 4	Withhold dose until clinically stable
Infusion-related reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.9)</i>]	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Other immune-mediated adverse reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.7)</i>]	Grade 3	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent).
	Grade 4	Permanently discontinue
Persistent Grade 2 or 3 adverse reaction (excluding endocrinopathies)	Grade 2 or 3 adverse reaction that does not recover to Grade 0 or 1 within 12 weeks after last IMFINZI dose	Permanently discontinue
Inability to taper corticosteroid	Inability to reduce to less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent) within 12 weeks after the last IMFINZI dose	Permanently discontinue
Recurrent Grade 3 or 4 adverse reaction	Recurrent Grade 3 or 4 (severe or life-threatening) adverse reaction	Permanently discontinue

¹National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.

2.4 Preparation and Administration

Preparation

- Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed.
- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume from the vial(s) of IMFINZI and transfer into an intravenous bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/mL and 15 mg/mL.
- Discard partially used or empty vials of IMFINZI.

Storage of Infusion Solution

- IMFINZI does not contain a preservative.
- Administer infusion solution immediately once prepared. If infusion solution is not administered immediately and needs to be stored, the total time from vial puncture to the start of the administration should not exceed:
 - 24 hours in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
 - 4 hours at room temperature up to 25°C (77°F)
- Do not freeze.
- Do not shake.

Administration

- Administer infusion solution intravenously over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 120 mg/2.4 mL (50 mg/mL) and 500 mg/10 mL (50 mg/mL) clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

IMFINZI can cause immune-mediated pneumonitis, defined as requiring use of corticosteroids. Fatal cases have been reported.

Monitor patients for signs and symptoms of pneumonitis. Evaluate patients with suspected pneumonitis with radiographic imaging. Administer corticosteroids, prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent for moderate (Grade 2) pneumonitis or prednisone 1 to 4 mg per kg per day or equivalent for more severe (Grade 3-4) pneumonitis, followed by taper. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [*see Dosage and Administration (2.3)*].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [*see Adverse Reactions (6.1)*], pneumonitis occurred in 5% of patients, including Grade 3 (0.8%), Grade 4 (< 0.1%) and Grade 5 (0.3%) immune-mediated pneumonitis. The median time to onset was 1.8 months (range: 1 day to 13.9 months) and the median time to resolution was 4.9 months (range: 0 days to 13.7 months).

Pneumonitis led to discontinuation of IMFINZI in 1.5% of the 1889 patients. Pneumonitis resolved in 54% of patients. Systemic corticosteroids were required in 3.5% of the 1889 patients, with 2.5% requiring high-dose corticosteroids (prednisone $\geq$ 40 mg per day or equivalent) and 0.1% requiring infliximab.

The incidence of pneumonitis (including radiation pneumonitis) was higher in patients in the PACIFIC study who completed treatment with definitive chemoradiation within 42 days prior to initiation of IMFINZI (34%) compared to patients in other clinical studies (2.3%) in which radiation therapy was generally not administered immediately prior to initiation of IMFINZI.

In the PACIFIC study, the incidence of Grade 3 pneumonitis was 3.4% and the incidence of Grade 5 pneumonitis was 1.1% in the IMFINZI arm. The median time to onset of pneumonitis was 1.8 months and the median duration was 2.1 months (range: 3 days to 18.7 months). Pneumonitis led to discontinuation of IMFINZI in 6% of patients. Pneumonitis resolved in 47% of patients experiencing pneumonitis. Systemic corticosteroids were required in 21% of patients, with 12% requiring high-dose corticosteroids and 0.1% requiring infliximab.

5.2 Immune-Mediated Hepatitis

IMFINZI can cause immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of corticosteroids. Fatal cases have been reported.

Monitor patients for signs and symptoms of hepatitis, during and after discontinuation of IMFINZI, including clinical chemistry monitoring. Administer corticosteroids, prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, followed by taper for Grade 2 or higher elevations of ALT, AST, and/or total bilirubin. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [*see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)*].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [*see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)*], hepatitis occurred in 12% of patients, including Grade 3 (4.4%), Grade 4 (0.4%) and Grade 5 (0.2%) immune-mediated hepatitis. The median time to onset was 1.2 months (range: 1 day to 13.6 months). Hepatitis led to discontinuation of IMFINZI in 0.7% of the 1889 patients. Hepatitis resolved in 49% of patients. Systemic corticosteroids were required in 2.7% of patients, with 1.7% requiring high-dose corticosteroids and 0.1% requiring mycophenolate.

5.3 Immune-Mediated Colitis

IMFINZI can cause immune-mediated colitis, defined as requiring use of corticosteroids.

Monitor patients for signs and symptoms of diarrhea or colitis. Administer corticosteroids, prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, for moderate (Grade 2) or more severe (Grade 3-4) colitis, followed by taper. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [*see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)*].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [*see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)*], diarrhea or colitis occurred in 18% of patients, including Grade 3 (1%) and Grade 4 (0.1%) immune-mediated colitis. The median time to onset was 1.4 months (range: 1 day to 14 months). Diarrhea or colitis lead to discontinuation of IMFINZI in 0.4% of the 1889 patients. Diarrhea or colitis resolved in 78% of the patients. Systemic corticosteroids were required in 1.9% of patients, with 1%

requiring high-dose corticosteroids and 0.1% requiring other immunosuppressants (e.g., infliximab, mycophenolate).

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

IMFINZI can cause immune-mediated endocrinopathies, including thyroid disorders, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus and hypophysitis/hypopituitarism.

Thyroid Disorders: Monitor thyroid function prior to and periodically during treatment with IMFINZI. Initiate hormone replacement therapy or medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Continue IMFINZI for hypothyroidism and interrupt for hyperthyroidism based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients who received IMFINZI [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)], hypothyroidism occurred in 11% of patients and hyperthyroidism occurred in 7% of patients. Thyroiditis occurred in 0.9% of patients, including Grade 3 (< 0.1%) thyroiditis. Hypothyroidism was preceded by thyroiditis or hyperthyroidism in 25% of patients.

Adrenal Insufficiency: Monitor patients for clinical signs and symptoms of adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, followed by corticosteroid taper and hormone replacement as clinically indicated. Interrupt IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients who received IMFINZI, adrenal insufficiency occurred in 0.7% of patients, including Grade 3 (< 0.1%) adrenal insufficiency. Systemic corticosteroids were required in 0.4% of patients, including 0.1% of patients who required high-dose corticosteroids.

Type 1 Diabetes Mellitus: Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Interrupt IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients who received IMFINZI, type 1 diabetes mellitus occurred in < 0.1 % of patients. The median time to onset was 1.4 months.

Hypophysitis: For Grade 2 or higher hypophysitis, initiate prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, followed by corticosteroid taper and hormone replacement therapy as clinically indicated. Interrupt IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

Hypopituitarism leading to adrenal insufficiency and diabetes insipidus occurred in < 0.1% of 1889 patients who received IMFINZI in clinical studies.

5.5 Immune-Mediated Nephritis

IMFINZI can cause immune-mediated nephritis defined as evidence of renal dysfunction, requirement for corticosteroids. Fatal cases have occurred.

Monitor patients for abnormal renal function tests prior to and periodically during treatment with IMFINZI. Initiate prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, for moderate (Grade 2) or severe

(Grade 3-4) nephritis, followed by taper. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)], nephritis (reported as any of the following increased creatinine or urea, acute kidney injury, renal failure, decreased glomerular filtration rate, tubulointerstitial nephritis, decreased creatinine clearance, glomerulonephritis, and nephritis) occurred in 6.3% of patients including Grade 3 (1.1%), Grade 4 (0.2%) and Grade 5 (0.1%) immune-mediated nephritis. The median time to onset was 2 months (range: 1 day to 14.2 months). IMFINZI was discontinued in 0.3% of the 1889 patients. Nephritis resolved in 50% of patients. Systemic corticosteroids were required in 0.6% of patients, with 0.4% receiving high-dose corticosteroids.

5.6 Immune-Mediated Dermatologic Reactions

IMFINZI can cause immune-mediated rash; bullous dermatitis, Stevens Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) have occurred with other products in this class [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)].

Monitor for signs and symptoms of rash. Initiate prednisone 1 to 2 mg per kg per day or equivalent, for moderate (Grade 2) rash or dermatitis lasting for more than 1 week or severe (Grade 3-4) rash or dermatitis followed by taper. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)], 26% of patients developed rash or dermatitis and 0.4% of the patients developed vitiligo. Rash or dermatitis led to discontinuation of IMFINZI in 0.1% of the 1889 patients. Rash resolved in 62% of patients. Systemic corticosteroids were required in 2.0% of patients, including high-dose corticosteroids in 1% of patients.

5.7 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

IMFINZI can cause severe and fatal immune-mediated adverse reactions. These immune-mediated reactions may involve any organ system. While immune-mediated reactions usually manifest during treatment with IMFINZI, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of IMFINZI.

For suspected Grade 2 immune-mediated adverse reactions, exclude other causes and initiate corticosteroids as clinically indicated. For severe (Grade 3 or 4) adverse reactions, administer corticosteroids, prednisone 1 to 4 mg per kg per day or equivalent, followed by taper. Interrupt or permanently discontinue IMFINZI, based on the severity of the reaction [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)]. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, evaluate for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, which has been observed with other products in this class and may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% each in 1889 patients who received IMFINZI: aseptic meningitis, hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura, myocarditis, myositis, and ocular inflammatory toxicity, including uveitis and

keratitis [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions have been reported with other products in this class: bullous dermatitis, Stevens Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), pancreatitis, systemic inflammatory response syndrome, rhabdomyolysis, myasthenia gravis, histiocytic necrotizing lymphadenitis, demyelination, vasculitis, hemolytic anemia, iritis, encephalitis, facial and abducens nerve paresis, demyelination, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, Guillain-Barré syndrome and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.

5.8 Infection

IMFINZI can cause serious infections, including fatal cases.

Monitor patients for signs and symptoms of infection. For Grade 3 or higher infections, withhold IMFINZI and resume once clinically stable [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers who received IMFINZI [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)], infections occurred in 43% of patients, including Grade 3 (8%), Grade 4 (1.9%), and Grade 5 (1.0%). In the urothelial carcinoma cohort in Study 1108 the most common Grade 3 or higher infection was urinary tract infections, which occurred in 4% of patients. In the PACIFIC study the most common Grade 3 or higher infection was pneumonia, which occurred in 5% of patients. The overall incidence of infections in IMFINZI-treated patients (56%) in the PACIFIC study was higher compared to patients in other studies (38%) in which radiation therapy was generally not administered immediately prior to initiation of IMFINZI.

5.9 Infusion-Related Reactions

IMFINZI can cause severe or life-threatening infusion-related reactions.

Monitor for signs and symptoms of infusion-related reactions. Interrupt, slow the rate of, or permanently discontinue IMFINZI based on the severity [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)]. For Grade 1 or 2 infusion-related reactions, consider using pre-medications with subsequent doses.

In clinical studies enrolling 1889 patients with various cancers [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)], infusion-related reactions occurred in 2.2% of patients, including Grade 3 (0.3%).

5.10 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and data from animal studies, IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of durvalumab to cynomolgus monkeys from the onset of organogenesis through delivery resulted in increased premature delivery, fetal loss and premature neonatal death. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMFINZI and for at least 3 months after the last dose of IMFINZI [see [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-Mediated Pneumonitis [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

- Immune-Mediated Hepatitis [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].
- Immune-Mediated Colitis [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].
- Immune-Mediated Endocrinopathies [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].
- Immune-Mediated Nephritis [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].
- Immune-Mediated Dermatologic Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#)].
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)].
- Infection [see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)].
- Infusion-Related Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in the Warnings and Precautions section reflect exposure to IMFINZI in 1889 patients from the PACIFIC study (a randomized, placebo-controlled study that enrolled 475 patients with Stage III NSCLC), Study 1108 (an open-label, single-arm, multicohort study that enrolled 191 patients with urothelial carcinoma and 779 patients with various other solid tumors), and an additional open-label, single-arm trial that enrolled 444 patients with metastatic lung cancer, an indication for which durvalumab is not approved. Across all studies, IMFINZI was administered at a dose of 10 mg/kg intravenously every 2 weeks. Among the 1889 patients, 38% were exposed for 6 months or more and 18% were exposed for 12 months or more.

The data described in this section reflect exposure to IMFINZI in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma enrolled in Study 1108 and in patients with Stage III NSCLC enrolled in the PACIFIC study.

Urothelial Carcinoma

The safety data described in Table 2 reflect exposure to IMFINZI in 182 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the urothelial carcinoma cohort of Study 1108 whose disease has progressed during or after one standard platinum-based regimen. Patients received IMFINZI 10 mg/kg intravenously every 2 weeks [see [Clinical Studies \(14.1\)](#)]. The median duration of exposure was 2.3 months (range: 1 day to 12.1 months).

Thirty-one percent (31%) of patients had a drug delay or interruption for an adverse reaction. The most common (> 2%) were liver injury (4.9%), urinary tract infection (3.3%), acute kidney injury (3.3%), and musculoskeletal pain (2.7%).

The most common adverse reactions ($\geq 15\%$) were fatigue (39%), musculoskeletal pain (24%), constipation (21%), decreased appetite (19%), nausea (16%), peripheral edema (15%) and urinary tract

infection (15%). The most common Grade 3 or 4 adverse reactions ($\geq 3\%$) were fatigue, urinary tract infection, musculoskeletal pain, abdominal pain, dehydration, and general physical health deterioration.

Eight patients (4.4%) who were treated with IMFINZI experienced Grade 5 adverse reactions of cardiorespiratory arrest, general physical health deterioration, sepsis, ileus, pneumonitis, or immune-mediated hepatitis. Three additional patients were experiencing infection and disease progression at the time of death. IMFINZI was discontinued for adverse reactions in 3.3% of patients. Serious adverse reactions occurred in 46% of patients. The most frequent serious adverse reactions ($> 2\%$) were acute kidney injury (4.9%), urinary tract infection (4.4%), musculoskeletal pain (4.4%), liver injury (3.3%), general physical health deterioration (3.3%), sepsis, abdominal pain and pyrexia/tumor associated fever (2.7% each).

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred in $\geq 10\%$ of patients, while Table 3 summarizes the Grade 3 - 4 laboratory abnormalities that occurred in $\geq 1\%$ of patients treated with IMFINZI in the urothelial carcinoma cohort of Study 1108.

Table 2. Adverse Reactions in $\geq 10\%$ of Patients in Study 1108 Urothelial Carcinoma Cohort

	IMFINZI	
	N=182	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 - 4 (%)
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	21	1
Nausea	16	2
Abdominal pain ¹	14	3
Diarrhea/Colitis	13	1
General Disorders and Administration		
Fatigue ²	39	6
Peripheral edema ³	15	2
Pyrexia/Tumor associated fever	14	1
Infections		
Urinary tract infection ⁴	15	4

	IMFINZI N=182	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 - 4 (%)
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite/Hypophagia	19	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain ⁵	24	4
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Dyspnea/Exertional Dyspnea	13	2
Cough/Productive Cough	10	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash ⁶	11	1

¹ Includes abdominal pain upper, abdominal pain lower and flank pain

² Includes asthenia, lethargy, and malaise

³ Includes edema, localized edema, edema peripheral, lymphedema, peripheral swelling, scrotal edema, and scrotal swelling

⁴ Includes cystitis, candiduria and urosepsis

⁵ Includes back pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain and discomfort, myalgia, and neck pain

⁶ Includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis psoriasiform, psoriasis, rash maculo-papular, rash pruritic, rash papular, rash pustular, skin toxicity, eczema, erythema, erythema multiforme, rash erythematous, acne, and lichen planus

Table 3. Grade 3-4 Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in $\geq 1\%$ Patients in Study 1108 Urothelial Carcinoma Cohort

Laboratory Abnormality	Grade 3 - 4 %
Hyponatremia	12
Lymphopenia	11
Anemia	8
Increased alkaline phosphatase	4
Hypermagnesemia	4
Hypercalcemia	3
Hyperglycemia	3
Increased AST	2
Increased ALT	1
Hyperbilirubinemia	1
Increased creatinine	1
Neutropenia	1
Hyperkalemia	1

Laboratory Abnormality	Grade 3 - 4 %
Hypokalemia	1
Hypoalbuminemia	1

Non-Small Cell Lung Cancer

The safety of IMFINZI in patients with Stage III NSCLC who completed concurrent platinum-based chemoradiotherapy within 42 days prior to initiation of study drug was evaluated in the PACIFIC study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. A total of 475 patients received IMFINZI 10 mg/kg intravenously every 2 weeks. The study excluded patients who had disease progression following chemoradiation, with active or prior autoimmune disease within 2 years of initiation of the study or with medical conditions that required systemic immunosuppression [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)].

The study population characteristics were: median age of 64 years (range: 23 to 90), 45% age 65 years or older, 70% male, 69% White, 27% Asian, 75% former smoker, 16% current smoker, and 51% had WHO performance status of 1. All patients received definitive radiotherapy as per protocol, of which 92% received a total radiation dose of 54 Gy to 66 Gy. The median duration of exposure to IMFINZI was 10 months (range: 0.2 to 12.6).

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 15% of patients. The most common adverse reactions leading to IMFINZI discontinuation were pneumonitis or radiation pneumonitis in 6% of patients. Serious adverse reactions occurred in 29% of patients receiving IMFINZI. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were pneumonitis or radiation pneumonitis (7%) and pneumonia (6%). Fatal pneumonitis or radiation pneumonitis and fatal pneumonia occurred in < 2% of patients and were similar across arms. The most common adverse reactions (occurring in $\geq 20\%$ of patients) were cough, fatigue, pneumonitis or radiation pneumonitis, upper respiratory tract infections, dyspnea and rash.

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with IMFINZI.

Table 4. Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ Patients in the PACIFIC Study

Adverse Reaction	IMFINZI N=475		Placebo ¹ N=234	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough/Productive Cough	40	0.6	30	0.4
Pneumonitis ² /Radiation Pneumonitis	34	3.4	25	3.0
Dyspnea ³	25	1.5	25	2.6
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	18	0.6	19	1.3

	IMFINZI N=475		Placebo¹ N=234	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Abdominal pain ⁴	10	0.4	6	0.4
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism ⁵	12	0.2	1.7	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash ⁶	23	0.6	12	0
Pruritus ⁷	12	0	6	0
General Disorders				
Fatigue ⁸	34	0.8	32	1.3
Pyrexia	15	0.2	9	0
Infections				
Upper respiratory tract infections ⁹	26	0.4	19	0
Pneumonia ¹⁰	17	7	12	6

¹ The PACIFIC study was not designed to demonstrate statistically significant difference in adverse reaction rates for IMFINZI, as compared to placebo, for any specific adverse reaction listed in Table 4

² includes acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis, pulmonary fibrosis

³ includes dyspnea and exertional dyspnea

⁴ includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and flank pain

⁵ includes autoimmune hypothyroidism and hypothyroidism

⁶ includes rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, eczema, rash and dermatitis

⁷ includes pruritus generalized and pruritus

⁸ includes asthenia and fatigue

⁹ includes laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillar abscess, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis, and upper respiratory tract infection

¹⁰ includes lung infection, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacterial, pneumonia cytomegaloviral, pneumonia haemophilus, pneumonia klebsiella, pneumonia necrotising, pneumonia pneumococcal, and pneumonia streptococcal

Other adverse reactions occurring in less than 10% of patients treated with IMFINZI were dysphonia, dysuria, night sweats, peripheral edema, and increased susceptibility to infections.

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients treated with IMFINZI.

Table 5. Laboratory Abnormalities Worsening From Baseline Occurring in $\geq 20\%$ of Patients in the PACIFIC Study

	IMFINZI		Placebo	
Laboratory Abnormality	All Grades¹ (%)²	Grade 3 or 4 (%)	All Grades¹ (%)²	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Hyperglycemia	52	8	51	8

	IMFINZI		Placebo	
Laboratory Abnormality	All Grades ¹ (%) ²	Grade 3 or 4 (%)	All Grades ¹ (%) ²	Grade 3 or 4 (%)
Hypocalcemia	46	0.2	41	0
Increased ALT	39	2.3	22	0.4
Increased AST	36	2.8	21	0.4
Hyponatremia	33	3.6	30	3.1
Hyperkalemia	32	1.1	29	1.8
Increased GGT	24	3.4	22	1.7
Hematology				
Lymphopenia	43	17	39	18

¹ Graded according to NCI CTCAE version 4.0

² Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI (range: 464 to 470) and placebo (range: 224 to 228)

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to durvalumab to the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Due to the limitations in assay performance, the incidence of antibody development in patients receiving IMFINZI may be underestimated. Of 1570 patients who were treated with IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADAs), 45 (2.9%) patients tested positive for treatment-emergent ADAs. The development of treatment-emergent ADA against durvalumab appears to have no clinically relevant effect on its pharmacokinetic profile. There are insufficient numbers of patients with ADA to determine whether ADA alters the safety or efficacy of durvalumab.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk summary

Based on its mechanism of action and data from animal studies, IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#)]. There are no data on the use of IMFINZI in pregnant women.

In animal reproduction studies, administration of durvalumab to pregnant cynomolgus monkeys from the confirmation of pregnancy through delivery resulted in an increase in premature delivery, fetal loss and premature neonatal death (*see Data*). Human immunoglobulin G1 (IgG1) is known to cross the placental barrier; therefore, durvalumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

As reported in the literature, the PD-1/PD-L1 pathway plays a central role in preserving pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In mouse allogeneic pregnancy models, disruption of PD-L1 signaling was shown to result in an increase in fetal loss. The effects of durvalumab on prenatal and postnatal development were evaluated in reproduction studies in cynomolgus monkeys. Durvalumab was administered from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at the recommended clinical dose of 10 mg/kg (based on AUC). Administration of durvalumab resulted in premature delivery, fetal loss (abortion and stillbirth) and increase in neonatal deaths. Durvalumab was detected in infant serum on postpartum Day 1, indicating the presence of placental transfer of durvalumab. Based on its mechanism of action, fetal exposure to durvalumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response and immune-mediated disorders have been reported in PD-1 knockout mice.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of durvalumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG1 is excreted in human milk. Durvalumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys and was associated with premature neonatal death (*see Data*).

Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with IMFINZI and for at least 3 months after the last dose.

Data

In lactating cynomolgus monkeys, durvalumab was present in breast milk at about 0.15% of maternal serum concentrations after administration of durvalumab from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at the recommended clinical dose of 10 mg/kg (based on AUC). Administration of durvalumab resulted in premature neonatal death.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Based on its mechanism of action and data from animal studies, IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMFINZI and for at least 3 months following the last dose of IMFINZI.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of IMFINZI have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 182 patients treated with IMFINZI in patients with urothelial carcinoma, 112 patients were 65 years or older and 34 patients were 75 years or older. The overall response rate in patients 65 years or older was 15% (17/112) and was 12% (4/34) in patients 75 years or older. Grade 3 or 4 adverse reactions occurred in 38% (42/112) of patients 65 years or older and 35% (12/34) of patients 75 years or older.

Of the 476 patients treated with IMFINZI in the PACIFIC study, 45% were 65 years or older, while 7.6% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 years or older and younger patients. The PACIFIC study did not include sufficient numbers of patients aged 75 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdose with IMFINZI.

11 DESCRIPTION

Durvalumab is a programmed cell death ligand 1 (PD-L1) blocking antibody. Durvalumab is a human immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody that is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell suspension culture.

IMFINZI (durvalumab) Injection for intravenous use is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution, free from visible particles.

Each 500 mg vial of IMFINZI contains 500 mg of durvalumab in 10 mL solution. Each mL contains durvalumab, 50 mg, L-histidine (2 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.7 mg), α,α-trehalose dihydrate (104 mg), Polysorbate 80 (0.2 mg), and Water for Injection, USP.

Each 120 mg vial of IMFINZI contains 120 mg of durvalumab in 2.4 mL solution. Each mL contains durvalumab, 50 mg, L-histidine (2 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.7 mg), α,α-trehalose dihydrate (104 mg), Polysorbate 80 (0.2 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) can be induced by inflammatory signals (e.g., IFN-γ) and can be expressed on both tumor cells and tumor-associated immune cells in the tumor microenvironment. PD-L1 blocks T-cell function and activation through interaction with PD-1 and CD80 (B7.1). By binding to its receptors, PD-L1 reduces cytotoxic T-cell activity, proliferation, and cytokine production.

Durvalumab is a human immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody that binds to PD-L1 and blocks the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80 (B7.1). Blockade of PD-L1/PD-1 and PD-L1/CD80 interactions releases the inhibition of immune responses, without inducing antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).

PD-L1 blockade with durvalumab led to increased T-cell activation in vitro and decreased tumor size in co-engrafted human tumor and immune cell xenograft mouse models.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of durvalumab was studied in 1902 patients with doses ranging from 0.1 mg/kg (0.01 times the approved recommended dosage) to 20 mg/kg (2 times the approved recommended dosage) administered once every two, three or four weeks.

PK exposure increased more than dose-proportionally at doses < 3 mg/kg (0.3 times the approved recommended dosage) and dose proportionally at doses $\geq$ 3 mg/kg every 2 weeks. Steady state was achieved at approximately 16 weeks.

Distribution

The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) steady state volume of distribution was 5.6 (18%) L.

Elimination

Durvalumab clearance decreases over time, with a mean maximal reduction (CV%) from baseline values of approximately 23% (57%) resulting in a geometric mean (CV%) steady state clearance (CL_{ss}) of 8.2 mL/h (39%) at day 365; the decrease in CL_{ss} is not considered clinically relevant. The geometric mean (CV%) terminal half-life, based on baseline CL was approximately 18 (24%) days.

Specific Populations

Age (19–96 years), body weight (34–149 kg), sex, albumin levels, lactate dehydrogenase (LDH) levels, creatinine levels, soluble PD-L1, tumor type, race, mild renal impairment (creatinine clearance (CL_{cr}) 60 to 89 mL/min), moderate renal impairment (CL_{cr} 30 to 59 mL/min), mild hepatic impairment (bilirubin $\leq$ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1 to 1.5x ULN and any AST), or ECOG/WHO performance status had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of durvalumab.

The effect of severe renal impairment (CL_{cr} 15 to 29 mL/min) or moderate hepatic impairment (bilirubin > 1.5 to 3x ULN and any AST) or severe hepatic impairment (bilirubin > 3x ULN and any AST) on the pharmacokinetics of durvalumab is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic and genotoxic potential of durvalumab have not been evaluated.

Animal fertility studies have not been conducted with durvalumab. In repeat-dose toxicology studies with durvalumab in sexually mature cynomolgus monkeys of up to 3 months duration, there were no notable effects on the male and female reproductive organs.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. M. tuberculosis-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial

proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-L1 and PD-1 knockout mice have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Urothelial Carcinoma

The efficacy of IMFINZI was evaluated in the urothelial carcinoma cohort of Study 1108 (NCT01693562), a multicenter, multi-cohort, open-label clinical trial. In Study 1108, 182 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma were enrolled. Patients had progressed while on or after a platinum-based therapy, including those who progressed within 12 months of receiving therapy in a neo-adjuvant or adjuvant setting. These patients had initiated IMFINZI at least 13 weeks prior to the data cut-off date. The trial excluded patients with a history of immunodeficiency; medical conditions that required systemic immunosuppression (not to exceed 10 mg per day of prednisone or equivalent); history of severe autoimmune disease; untreated CNS metastases; HIV; active tuberculosis, or hepatitis B or C infection. All patients received IMFINZI 10 mg/kg intravenously every 2 weeks for up to 12 months or until unacceptable toxicity or disease progression. Tumor assessments were performed at Weeks 6, 12 and 16, then every 8 weeks for the first year and every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were confirmed Overall Response Rate (ORR) according to RECIST v1.1 as assessed by Blinded Independent Central Review (BICR), and duration of response (DoR).

The median age was 67 years (range: 34 to 88), 72% were male, 64% were White. Sixty-six percent (66%) of patients had visceral metastasis (bone, liver, or lung), including 34% with liver metastasis. Lymph node only metastasis were present in 13% of patients. Sixty-six percent (66%) of patients had ECOG score of 1 and 41% of patients had a baseline creatinine clearance < 60 mL/min. The Bellmunt risk score (which includes ECOG score, baseline hemoglobin, and liver metastases) was 0 in 23%, 1 in 38%, 2 in 29%, and 3 in 9% of patients. Twenty percent (20%) of patients had disease progression following platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy as their only prior line of therapy. Seventy percent (70%) of patients received prior cisplatin, 30% prior carboplatin and 35% received ≥ 2 prior lines of systemic therapy.

Tumor specimens were evaluated prospectively for PD-L1 expression on tumor cells (TC) and immune cells (IC) at a central laboratory using the VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Of the 182 patients, 52% were classified as PD-L1 high (if ICs involve > 1% of the tumor area, TC $\geq 25\%$ or IC $\geq 25\%$; if ICs involve $\leq 1\%$ of the tumor area, TC $\geq 25\%$ or IC = 100%), 40% as PD-L1 low/negative (did not meet criterion for PD-L1 high), and samples for 8% were not evaluable.

Table 6 summarizes the results in the urothelial carcinoma cohort of Study 1108. The median follow-up time was 5.6 months. In 37 patients who had received only neoadjuvant or adjuvant therapy prior to study entry, 24% responded.

Among the total 31 responding patients, 45% had ongoing responses of 6 months or longer and 16% had ongoing responses of 12 months or longer.

Table 6. Efficacy Results for Study 1108 Urothelial Carcinoma Cohort

	All Patients N = 182	PD-L1 High N = 95	PD-L1 Low/Negative N = 73	PD-L1 NE N = 14
Overall Response Rate by BICR n (%) (95% CI)	31 (17%) (11.9, 23.3)	25 (26%) (17.8, 36.4)	3 (4%) (0.9, 11.5)	3 (21%) (4.7, 50.8)
Complete Response	5	3	1	1
Partial Response	26	22	2	2
Median Duration of Response months (range)	NR (0.9+, 19.9+)	NR (0.9+, 19.9+)	12.3 (1.9+, 12.3)	NR (2.3+, 2.6+)

BICR = Blinded Independent Central Review; NE = Not Evaluable; NR = Not Reached, + denotes a censored value

14.2 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

The efficacy of IMFINZI was evaluated in the PACIFIC study (NCT02125461), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with unresectable Stage III NSCLC who completed at least 2 cycles of concurrent platinum-based chemotherapy and definitive radiation within 42 days prior to initiation of the study drug and had a WHO performance status of 0 or 1. The study excluded patients who had progressed following concurrent chemoradiation, patients with active or prior documented autoimmune disease within 2 years of initiation of the study or patients with medical conditions that required systemic immunosuppression. Randomization was stratified by sex, age (<65 years vs. ≥ 65 years) and smoking history (smoker vs. non-smoker). Patients were randomized 2:1 to receive IMFINZI 10 mg/kg or placebo intravenously every 2 weeks for up to 12 months or until unacceptable toxicity or confirmed RECIST 1.1-defined progression. Assessment of tumor status was performed every 8 weeks. The major efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS) as assessed by a BICR RECIST 1.1 and overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures included ORR assessed by BICR.

A total of 713 patients were randomized: 476 patients to the IMFINZI arm and 237 to the placebo arm. The study population characteristics were: median age of 64 years (range: 23 to 90); 70% male; 69% White and 27% Asian; 16% current smokers, 75% former smokers and 9% never smokers; 51% WHO performance status of 1; 53% with Stage IIIA and 45% were Stage IIIB; 46% with squamous and 54% with non-squamous histology. All patients received definitive radiotherapy as per protocol, of which 92% received a total radiation dose of 54 Gy to 66 Gy; 99% of patients received concomitant platinum-based chemotherapy (55% cisplatin-based, 42% carboplatin-based chemotherapy and 2% switched between cisplatin and carboplatin).

The pre-specified interim PFS analysis based on 371 events (81% of total planned events) demonstrated a statistically significant improvement in PFS in patients randomized to IMFINZI compared to placebo. Results are presented in Table 7 and Figure 1. OS data were not mature at the time of the interim PFS analysis.

Table 7. Efficacy Results for the PACIFIC Study

Endpoint	IMFINZI (N=476) ¹	Placebo (N=237) ¹
Progression-Free Survival (PFS) ²		
Number (%) of patients with event	214 (45%)	157 (66%)
Median in months (95% CI)	16.8 (13, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
Hazard Ratio (95% CI) ^{3,4}	0.52 (0.42, 0.65)	
p-value (log-rank) ^{3,5}	<0.0001	
Overall Response Rate (ORR)		
ORR (95% CI)	26% (23, 31)	14% (10, 19)
Complete Response	1%	0
Partial Response	25%	14%

¹ Among the ITT population, 7% in the IMFINZI arm and 10% in the placebo arm had non-measurable disease as assessed by BICR according to RECIST v1.1

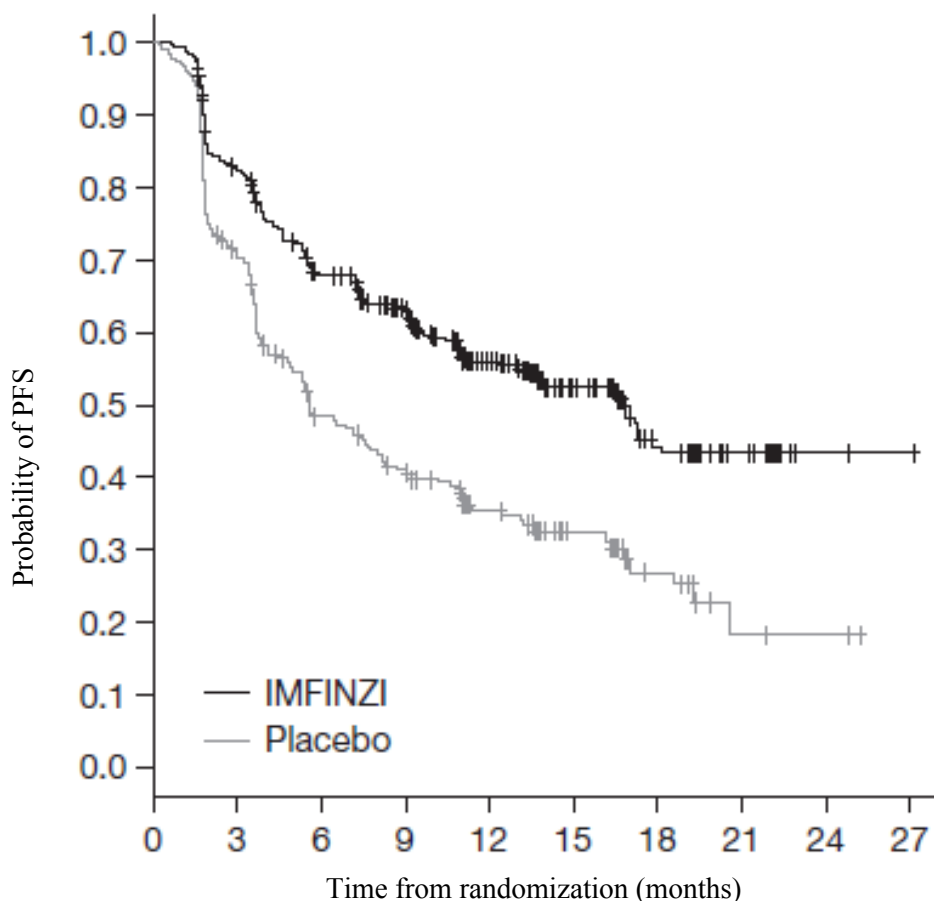
² Blinded Independent Central Review

³ Stratified by sex, age, and smoking history

⁴ Pike estimator

⁵ Compared with allocated α of 0.0104 (Lan DeMets spending function approximating O'Brien Fleming boundary) for interim analysis

Figure 1 Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival in the PACIFIC Study



Number of patients at risk										
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IMFINZI (durvalumab) Injection is a clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied in a carton containing one single-dose vial either as:

- 500 mg/10 mL (NDC 0310-4611-50)
- 120 mg/2.4 mL (NDC 0310-4500-12)

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of IMFINZI, including:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, or hypophysitis [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].
- Dermatological Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately signs or symptoms of severe dermatological reactions [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#)].
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of aseptic meningitis, thrombocytopenic purpura, myocarditis, hemolytic anemia, myositis, uveitis and keratitis [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)].
- Infection: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for infection [see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)].
- Infusion-Related Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)].
- Embryo-Fetal Toxicity: Advise females of reproductive potential that IMFINZI can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see [Warnings and Precautions \(5.10\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#)].
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose of IMFINZI [see [Use in Specific Populations \(8.3\)](#)].
- Lactation: Advise female patients not to breastfeed while taking IMFINZI and for at least 3 months after the last dose [see [Warnings and Precautions \(5.10\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].

Manufactured for:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

By: AstraZeneca UK Limited
1 Francis Crick Ave.
Cambridge, England CB2 0AA
US License No. 2043

IMFINZI is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2018

MEDICATION GUIDE

IMFINZI® (im-FIN-zee)

(durvalumab)

Injection

What is the most important information I should know about IMFINZI?

IMFINZI is a medicine that may treat a type of cancer in the bladder and urinary tract or a type of lung cancer by working with your immune system.

IMFINZI can cause your immune system to attack normal organs and tissues and can affect the way they work. These problems can sometimes become serious or life-threatening and can lead to death.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any symptoms of the following problems or these symptoms get worse:

Lung problems (pneumonitis). Signs and symptoms of pneumonitis may include:

- new or worsening cough
- shortness of breath
- chest pain

Liver problems (hepatitis). Signs and symptoms of hepatitis may include:

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- dark urine (tea colored)
- severe nausea or vomiting
- bleeding or bruising more easily than normal
- pain on the right side of your stomach area (abdomen)
- feeling less hungry than usual
- drowsiness

Intestinal problems (colitis). Signs and symptoms of colitis may include:

- diarrhea or more bowel movements than usual
- severe stomach area (abdomen) pain or tenderness
- stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucus

Hormone gland problems (especially the thyroid, adrenals, pituitary and pancreas). Signs and symptoms that your hormone glands are not working properly may include:

- headaches that will not go away or unusual headaches
- feeling cold
- extreme tiredness
- constipation
- weight gain or weight loss
- your voice gets deeper
- dizziness or fainting
- urinating more often than usual
- feeling more hungry or thirsty than usual
- nausea or vomiting
- hair loss
- stomach area (abdomen) pain
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness

Kidney problems, including nephritis and kidney failure. Signs of kidney problems may include:

- decrease in the amount of urine
- swelling of your ankles
- blood in your urine
- loss of appetite

Skin problems. Signs of these problems may include:

- rash
- skin blistering
- itching

Problems in other organs. Signs and symptoms may include:

- neck stiffness
- headache
- confusion
- fever
- chest pain, shortness of breath, or irregular heartbeat (myocarditis)
- changes in mood or behavior
- low red blood cells (anemia)
- excessive bleeding or bruising
- muscle weakness or muscle pain
- blurry vision, double vision, or other vision problem
- eye pain or redness

Severe Infections. Signs and symptoms may include:

- fever
- cough
- frequent urination
- pain when urinating
- flu-like symptoms

Severe infusion reactions. Signs and symptoms of severe infusion reactions may include:

- chills or shaking
- itching or rash
- flushing
- shortness of breath or wheezing
- dizziness
- fever
- feel like passing out
- back or neck pain
- facial swelling

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with IMFINZI. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may delay or completely stop treatment with IMFINZI, if you have severe side effects.

What is IMFINZI?

IMFINZI is a prescription medicine used to treat:

- a type of cancer in the bladder and urinary tract called urothelial carcinoma. IMFINZI may be used when your urothelial carcinoma:
 - has spread or cannot be removed by surgery **and**,
 - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.
- a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC). IMFINZI may be used when your NSCLC:
 - has not spread outside your chest
 - cannot be removed by surgery, **and**
 - has responded or stabilized with initial treatment with chemotherapy that contains platinum, given at the same time as radiation therapy.

It is not known if IMFINZI is safe and effective in children.

Before you receive IMFINZI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have had an organ transplant
- have lung or breathing problems
- have liver problems

- are being treated for an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. IMFINZI can harm your unborn baby. If you are able to become pregnant, you should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 3 months after the last dose of IMFINZI. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with IMFINZI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMFINZI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for at least 3 months after the last dose of IMFINZI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive IMFINZI?

- Your healthcare provider will give you IMFINZI into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- IMFINZI is usually given every 2 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of IMFINZI?

IMFINZI can cause serious side effects, including:

See “What is the most important information I should know about IMFINZI?”

The most common side effects of IMFINZI in people with urothelial carcinoma include:

- | | |
|-----------------------|----------------------------------|
| • feeling tired | • nausea |
| • muscle or bone pain | • swelling of your arms and legs |
| • constipation | • urinary tract infection |
| • decreased appetite | |

The most common side effects of IMFINZI in people with NSCLC include:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| • cough | • upper respiratory tract infections |
| • feeling tired | • shortness of breath |
| • inflammation in the lungs (pneumonitis) | • rash |

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of IMFINZI. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of IMFINZI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about IMFINZI, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about IMFINZI that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMFINZI?**Active ingredient:** durvalumab**Inactive ingredients:** L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injection, USP.

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

By: AstraZeneca UK Limited

1 Francis Crick Ave.

Cambridge, England CB2 0AA

US License No. 2043

IMFINZI is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.

For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.IMFINZI.com

©AstraZeneca 2018

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 02/2018



CDS

Drug Substance

IMFINZI

Core Data Sheet

IMFINZI™, 500 mg (500mg/10mL) in 10 mL vial for intravenous infusion

IMFINZI™, 120 mg (120mg/2.4mL) in 10mL vial for intravenous infusion

2ページ～31ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表目次

表 1	同種同効品一覧.....	4
表 2	同種同効品一覧.....	23

1.7.1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧を表 1及び表 2に示す。

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	イミフィンジ点滴静注	オブジーボ点滴静注
製剤別販売名	イミフィンジ点滴静注 120mg イミフィンジ点滴静注 500mg	オブジーボ点滴静注 20mg オブジーボ点滴静注 100mg
会社名	アストラゼネカ株式会社	小野薬品工業株式会社
承認年月日	-	2014 年 7 月 4 日
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	本質：デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。	本質：ヒト PD-1 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、重鎖 221 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。
剤型・含量	1 バイアル当たりデュルバルマブ（遺伝子組換え） 2.4mL 中 120mg、10mL 中 500mg	1 バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え） 20mg/2mL、100mg/10mL
効能・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	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）								
		の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (5) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (6) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。								
用法・用量	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。								
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>程度※</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">間質性肺疾患</td><td>Grade 2 の場合</td><td>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr> <tr> <td>Grade 3 又は 4 の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr> </tbody> </table>	副作用	程度※	処置	間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。	(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では 1 回投与量として 3mg/kg 又は 2mg/kg となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では 1 回投与量として 3mg/kg となるように必要量を抜き取る。 2) 本剤は、1 時間以上かけて点滴静注すること。 (3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22µm）を使用すること。 (4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性
副作用	程度※	処置								
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。								
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。								

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
	肝機能障害	・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍以下まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合
		Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	大腸炎・下痢	Grade 2 の場合
		Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
		及び安全性は確立していない。

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）			ニボルマブ（遺伝子組換え）
		Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。	
	甲状腺機能亢進症、 副腎機能不全、下垂 体機能低下症	Grade 2～4 の場合	症状が安定するまで本 剤を休薬する。	
	1 型糖尿病	Grade 2～4 の場合	症状が安定するまで本 剤を休薬する。	
	腎機能障害	血清クレアチニンが基 準値上限又はベースラ インの 1.5～3 倍まで増 加した場合	Grade 1 以下に回復する まで本剤を休薬する。	
		血清クレアチニンが基 準値上限又はベースラ インの 3 倍超まで増加 した場合	本剤の投与を中止す る。	
	皮膚障害	・ Grade 2 で 1 週間以上 継続した場合 ・ Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復する まで本剤を休薬する。	
		Grade 4 の場合	本剤の投与を中止す る。	
	Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断若し くは投与速度を 50%減 速する。	
		Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止す る。	

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）			ニボルマブ（遺伝子組換え）
	上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。	
		Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。	
	※ グレードは NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。			
警告	1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）			1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者			本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。〕（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）			1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕 (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる			2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
	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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） (3) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (4) AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (6) Infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者	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。（「重大な副作用」の項参照） (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照） (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）						
	の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction が認められた場合には適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）							
使用上の注意	-	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td><td>接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。						
使用上の注意	3. 副作用 〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌〉 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を対象とした国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）において、本剤が投与された 475 例（日本人 72 例を含む）中 322 例（67.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 73 例（15.4%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、下痢 46 例（9.7%）及び間質性肺疾患 46 例（9.7%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照） 2) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血	4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第 II 相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中、48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%）、白斑 11 例（18.6%）、甲状腺機能低下症 11 例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%）、白血球数減少 8 例（13.6%）、血中 TSH 増加 7 例（11.9%）、遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%）、CRP 増加 6 例（10.2%）、疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった。（承認時） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第 II 相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中、88 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱 16 例（14.4%）、倦怠感 16 例（14.4%）、食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった。（承認時） 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406						

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
	便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 3) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） 4) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） 5) 下垂体機能障害：下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） 6) 1 型糖尿病：1 型糖尿病（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には本剤を休薬し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 7) 肝機能障害、肝炎：AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.6%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） 8) 腎障害：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。	例（日本人 37 例含む）中、319 例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0 %）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1 %）であった。（承認時） 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中、17 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6 %）、疲労 2 例（11.8 %）、倦怠感 2 例（11.8%）及び筋肉痛 2 例（11.8%）であった。（承認時） 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）の安全性評価対象 236 例（日本人 18 例含む）中、139 例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）は疲労 33 例（14.0%）、悪心 20 例（8.5%）、発疹 18 例（7.6 %）、そう痒症 17 例（7.2%）、食欲減退 17 例（7.2 %）、下痢 16 例（6.8%）及び貧血 12 例（5.1 %）であった。（承認時） 〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）の安全性評価対象 330 例（日本人 152 例含む）中、141 例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）はそう痒症 30 例（9.1%）、下痢 23 例（7.0%）、発疹 19 例（5.8%）及び疲労 18 例（5.5%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）																														
	（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） 9) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 10) Infusion reaction：Infusion reaction（1.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照） (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1~10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症、皮膚炎</td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽・湿性咳嗽、肺炎</td><td>発声障害、上気道感染、インフルエンザ</td><td></td></tr><tr><td>口腔内</td><td></td><td></td><td>口腔カンジダ</td><td>歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染</td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>TSH 上昇、TSH 低下</td><td></td><td>尿崩症</td></tr><tr><td>腎・泌尿器</td><td></td><td></td><td>末梢性浮腫</td><td>排尿困難</td></tr></table>		10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明	皮膚	発疹	そう痒症、皮膚炎			呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ		口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染	内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		尿崩症	腎・泌尿器			末梢性浮腫	排尿困難	血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明*）、心筋炎（頻度不明*）、筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（0.9%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 4) 1型糖尿病 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%）、肝炎（0.2%）、硬化性胆管炎
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明																												
皮膚	発疹	そう痒症、皮膚炎																														
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ																													
口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染																												
内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		尿崩症																												
腎・泌尿器			末梢性浮腫	排尿困難																												

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 1 同種同効品一覧

一般の名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）					ニボルマブ（遺伝子組換え）
	消化器		下痢、腹痛			（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（5.6%）、甲状腺機能亢進症（1.2%）、甲状腺炎（0.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8) 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.4%）、多発ニューロパチー（0.1%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明*）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 9) 腎障害 腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 10) 副腎障害 副腎機能不全（0.8%）等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 11) 脳炎 脳炎（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 12) 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）（いずれも頻度不明*）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
	その他		発熱、筋肉痛	寝汗		

発現頻度は、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）										
		13) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（0.1%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 14) Infusion reaction アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction（2.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。 <table><thead><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr></thead><tbody><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症</td><td>リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減</td><td>単球数減少、好酸球数減少</td></tr></tbody></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※	血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減	単球数減少、好酸球数減少
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※								
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減	単球数減少、好酸球数減少								

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
					少	
		心 臓 障 害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
		耳 及 び 迷 路 障 害			回 転 性 め ま い、耳 不 快 感、難聴	
		内 分 泌 障 害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加	
		眼 障 害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
		胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、脾炎、口のかんじ鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍
		全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、インフルエンザ様疾患、胸痛	
		免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗	リウマチ因子陽性、インタ

表 1 同種同効品一覧

一般の名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
		害			体増加、補体成分 C3 増加、補体成分 C4 増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	ーロイキン濃度増加
		感染症		肺感染	癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮膚疹、帯状疱疹、尿路感染	
		代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少

表 1 同種同効品一覧

一般の名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
					症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高アマラーゼ血症	
		筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、四肢痛、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛	関節硬直
		精神・神経		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感	

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
		系 障 害			覚 鈍 麻 、 不 安 、 感 情 障 害 、 リ ビ ド ー 減 退 、 う つ 病	
		腎 及 び 尿 路 障 害		血 中 ク レ ア チ ニ ン 増 加	頻 尿 、 蛋 白 尿 、 血 尿 、 血 中 尿 素 増 加 、 尿 沈 渣 異 常	
		呼 吸 器 、 胸 郭 及 び 縦 隔 障 害		発 声 障 害 、 呼 吸 困 難 、 咳 嗽	口 腔 咽 頭 痛 、 肺 出 血 、 胸 水 、 し ゃ つ く り 、 喉 頭 痛 、 鼻 出 血 、 ア レ ル ギ ー 性 鼻 炎 、 喘 鳴 、 鼻 漏 、 鼻 閉 、 咯 血 、 サ ー フ ァ ク タ ン ト プ ロ テ ィ ン 増 加 、 低 酸 素 症 、 気 道 の 炎 症 、 喉 頭 浮 腫	
		皮 膚 及 び 皮 下 組 織 障 害	そ う 痒 症 、 発 疹	皮 膚 乾 燥 、 皮 膚 病 変 、 紅 斑 、 ざ 瘡 様 皮 膚 炎 、 丘 疹 性 皮 疹	蕁 麻疹 、 中 毒 性 皮 疹 、 乾 癬 、 紫 斑 、 多 汗 症 、 寝 汗 、 苔 癬 様 角 化 症 、 爪 の 障	尋 常 性 白 斑 、 酒 さ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）				
					害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑	
		血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
		その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎
		※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538- 02、05、06、08 及び 15 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO - 4 5 3 8 - 0 3 /CA 2 0 9 0 2 5、ONO-4538-11/CA209141 及び ONO-4538-12 試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。				
使用上の注意	4. 高齢者への投与	5. 高齢者への投与				

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
使用上の注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC 比較で臨床用量 10mg/kg における曝露量の約 26 倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1 経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいて PD-L1 経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 8～23 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕
使用上の注意	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
使用上の注意	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤のバイアルは 1 回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。 2) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは 5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は 60mL 以上を目安とする。 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
	性異物が認められる場合は使用しないこと。 3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。 4) 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～15mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。 5) 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8° C では 24 時間以内、室温保存では 4 時間以内に投与を開始すること。 6) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。 7) バイアル中の残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22 μ m インラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用して、60 分間以上かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。 2) 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。	4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 5) 希釈後の最終濃度 0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。 6) 他剤との混注はしないこと。 (2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。
使用上の注意	8. その他の注意 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	9. その他の注意 (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) サルに本剤 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。 (3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{1,2)}
作成年月日	2018 年 3 月	2017 年 9 月
再審査再評価年月日	-	-
備考		

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	キイトルーダ点滴静注	テセントリク点滴静注
製剤別販売名	キイトルーダ点滴静注 20mg キイトルーダ点滴静注 100mg	テセントリク点滴静注 1200mg
会社名	MSD 株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2016 年 9 月 28 日	2018 年 1 月 19 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	本質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。	アミノ酸 214 個の L 鎖 2 本とアミノ酸 448 個の H 鎖 2 本からなるタンパク質 分子式：H 鎖（C ₂₁₉₁ H ₃₃₆₂ N ₅₈₀ O ₆₆₅ S ₁₅ ） L 鎖（C ₁₀₃₂ H ₁₅₉₃ N ₂₇₃ O ₃₃₄ S ₆ ） 分子量：144,610.56
剤型・含量	1 パリアル中ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 20mg/0.8mL、100mg/4mL	1 パリアル中アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 内容量 20.0mL 有効成分 1200mg
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
効能・効果に関連する使用上の注意	＜根治切除不能な悪性黒色腫＞ 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 ＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (2) PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1 の発現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薬を用いること。 (3) 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子	1. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）												
	の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ (1) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (3) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。													
用法・用量	＜根治切除不能な悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 ＜ PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。												
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	副作用	程度	処置				1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2. 投与時には本剤 20mL を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約 250mL に添加し、点滴静注する。 3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患等の呼吸</td><td>Grade 2 の場合</td><td>Grade 1 以下に回復す</td></tr> </tbody> </table>	副作用	程度	処置	間質性肺疾患等の呼吸	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復す
副作用	程度	処置												
副作用	程度	処置												
間質性肺疾患等の呼吸	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復す												

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）			アテゾリズマブ（遺伝子組換え）		
	間質性 肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4 週間を超えて Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を 3 週間として再開する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	器障害		るまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
		Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。		Grade 3 以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
	大腸炎 ／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	肝機能障害	Grade 2（AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍の増加）が 5 日を超えて継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
		Grade 4 の場合	本剤を中止する。		Grade 3 以上（AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
	肝機能障害	AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が基準値上限の 3～5 倍又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。			
				大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。

表 2 同種同効品一覧

一般的名称		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）		
		・ AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が基準値上限の 5 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 ・ 肝転移がある患者では、AST（GOT）又は ALT（GPT）が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50% 以上の増加が 1 週間以上持続する場合	本剤を中止する。		Grade 4 の場合	本剤を中止する。
				膵炎	・ Grade 3 以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・ Grade 2 又は 3 の膵炎	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
					Grade 4 又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
				内分泌障害	Grade 3 以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。		・ 症候性の甲状腺機能低下症 ・ 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
		Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。			
	内分泌障害	・ Grade 2 以上の下垂体炎 ・ 症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・ Grade 3 以上の甲状腺機能障害 ・ Grade 3 以上の高血糖 ・ 1 型糖尿病	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。		Grade 2 以上の副腎機能不全	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
		Infusion reaction	Grade 2 の場合			
			本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する	脳炎、髄膜炎	全 Grade	本剤を中止する。

表 2 同種同効品一覧

一般的名称		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）		
			場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。	神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
		Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。		Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
	上記以外の副作用	・ Grade 4 の副作用 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・ 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。		全 Grade のギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
					重症筋無力症	全 Grade
	皮膚障害			Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。	
				Grade 4 の場合	本剤を中止する。	
	眼障害			Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。	
				Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。	
	Infusion reaction			Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速	
	Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。					

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）		
				する。なお、軽快した後 30 分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
			Grade 2 の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を 50% に減速し再開する。
			Grade 3 以上の場合	本剤を直ちに中止する。
		Grade は NCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events） v4.0 に準じる		
警告	(1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 (2) 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕	1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。		
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発		

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	又は増悪するおそれがある。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照） (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕	現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕 (3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕 (4) AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕 (5) ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわ	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、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た場合には、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、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	れることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。〔「副作用」の項参照〕 (6) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕	
使用上の注意	3. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 1) 国内臨床試験 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 42 例中 34 例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、そう痒症 6 例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹 6 例（14.3%）及び倦怠感 5 例（11.9%）であった。（承認時） 2) 海外臨床試験 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 178 例中 121 例（68.0%）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 179 例中 133 例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、本剤 2mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 40 例（22.5%）、そう痒症 37 例（20.8%）及び発疹 21 例（11.8%）、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 52 例（29.1%）、そう痒症 42 例（23.5%）、下痢 19 例（10.6%）及び発疹 18 例（10.1%）であった。 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）で、本剤 10mg/kg を 2 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 221 例（79.5%）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 277 例中 202 例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、本剤 10mg/kg の 2 週間間隔投与で疲労 58 例（20.9%）、下痢 47 例	3. 副作用 非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）で本剤が投与された 609 例（日本人 56 例を含む）において、390 例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 87 例（14.3%）、悪心 53 例（8.7%）、食欲減退 52 例（8.5%）、無力症 51 例（8.4%）、発熱 50 例（8.2%）、下痢 47 例（7.7%）、発疹 42 例（6.9%）、そう痒症 38 例（6.2%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、肝炎：AST（GOT）増加（3.9%）、ALT（GPT）増加（3.8%）、ALP 増加（1.3%）、γ-GTP 増加（0.5%）、ビリルビン増加（0.5%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.3%）、重度の下痢（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 4) 膵炎：膵炎（頻度不明^{註4)}）があらわれることがあるので、患者の状

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	(16.9%)、発疹 41 例 (14.7%)、そう痒症 40 例 (14.4%)、無力症 32 例 (11.5%)、及び悪心 28 例 (10.1%)、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 53 例 (19.1%)、下痢 40 例 (14.4%)、そう痒症 39 例 (14.1%)、発疹 37 例 (13.4%)、関節痛 32 例 (11.6%)、悪心 31 例 (11.2%)、無力症 31 例 (11.2%) 及び尋常性白斑 31 例 (11.2%) であった。(承認時) ＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 国際共同第Ⅲ 相試験 (KEYNOTE-024 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 154 例中 113 例 (73.4%) (日本人 21 例中 20 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10% 以上) は、下痢 22 例 (14.3%)、疲労 16 例 (10.4%) 及び発熱 16 例 (10.4%) であった。 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 339 例中 215 例 (63.4%) (日本人 28 例中 22 例を含む)、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 343 例中 226 例 (65.9%) (日本人 34 例中 30 例) に副作用が認められた。主な副作用 (10% 以上) は、本剤 2mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 46 例 (13.6%)、食欲減退 46 例 (13.6%) 及び悪心 37 例 (10.9%)、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 49 例 (14.3%) 及び発疹 44 例 (12.8%) であった。(承認時) ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 国際共同第Ⅱ 相試験 (KEYNOTE-087 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 210 例中 144 例 (68.6%) (日本人 10 例中 8 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10% 以上) は、甲状腺機能低下症 26 例 (12.4%) 及び発熱 22 例 (10.5%) であった。(承認時) ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 国際共同第Ⅲ 相試験 (KEYNOTE-045 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 266 例中 162 例 (60.9%) (日本人 30 例中 16 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10% 以上) は、そう	態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) 1 型糖尿病：1 型糖尿病 (0.2%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。 6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症 (2.5%)、甲状腺機能亢進症 (0.8%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 7) 副腎機能障害：副腎機能不全 (0.2%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 8) 下垂体機能障害：下垂体炎 (0.2%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 9) 脳炎、髄膜炎：脳炎 (0.2%)、髄膜炎 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 10) 神経障害：末梢性ニューロパチー (1.1%)、ギラン・バレー症候群 (0.5%) 等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 11) 重症筋無力症：重症筋無力症 (頻度不明^{註 4)}) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分にに行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）							
	痒症 52 例（19.5%）、疲労 37 例（13.9%）及び悪心 29 例（10.9%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（3.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 2) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.6%）、重度の下痢（1.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1% 未満）、多形紅斑（0.1% 未満）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 類天疱瘡 類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 5) 神経障害 末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（0.1% 未満）等の神経障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 6) 肝機能障害、肝炎 AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（7.5%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、観察を	によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注 4）}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注 4）}）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 13) 腎機能障害：急性腎障害（0.3%）、腎不全（頻度不明^{注 4）}）、尿管間質性腎炎（頻度不明^{注 4）}）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明^{注 4）}）、横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 15) Infusion reaction：Infusion reaction（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 （頻度不明は※） <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻</td><td>1%以上～5%</td><td>1%未満</td></tr></table>					5%以上又は頻	1%以上～5%	1%未満
	5%以上又は頻	1%以上～5%	1%未満						

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）			
	十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（8.1%）、甲状腺機能亢進症（3.8%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 8) 下垂体機能障害 下垂体炎（0.3%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 9) 副腎機能障害 副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 10) 1 型糖尿病 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 11) 腎障害 腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本		度不明 ^{注 4)}	未満	
		精神神経系		頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚	
		眼			眼乾燥
		消化器	悪心（8.7%）、食欲減退（8.5%）、下痢（7.7%）、嚥下障害※	便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	
		循環器			潮紅、低血圧
		呼吸器		咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎	低酸素症、鼻閉
		皮膚	発疹（6.9%）、そう痒症（6.2%）	皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹
		筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙攣
		膵	アミラーゼ増加※、リパーゼ増加※		

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）			
	剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 12) 肺炎 肺炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 13) 筋炎、横紋筋融解症 筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 重症筋無力症 重症筋無力症（0.1% 未満）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 15) 心筋炎 心筋炎（0.1% 未満）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16) 脳炎、髄膜炎 脳炎（0.1% 未満）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 17) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	泌尿器			血中クレアチニン増加
血液		貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少		代謝	低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症
高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症		その他	疲労（14.3%）、無力症（8.4%）、発熱（8.2%）	体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症	過敏症
注 4）各事象の発現頻度は、OAK 試験の頻度を記載し、OAK 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。					

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）																				
	18) 溶血性貧血 溶血性貧血（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19) 赤芽球癆 赤芽球癆（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 20) Infusion reaction Infusion reaction（2.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少</td><td>好酸球増加症、白血球数減少</td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>血中 TSH 増加</td><td>血中 TSH 減少</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>眼乾燥、霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td>悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥、腹</td><td>上腹部痛、腹部膨満、消化不良</td></tr></table>		10%以上	1～10%未満	1%未満	血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球数減少	内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少	眼障害			眼乾燥、霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎	胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥、腹	上腹部痛、腹部膨満、消化不良	
	10%以上	1～10%未満	1%未満																			
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球数減少																			
内分泌障害		血中 TSH 増加	血中 TSH 減少																			
眼障害			眼乾燥、霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎																			
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥、腹	上腹部痛、腹部膨満、消化不良																			

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）				アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
			痛、口内炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢性浮腫	疼痛、粘膜の炎症、胸痛		
感染症及び寄生虫症			肺炎、上気道感染、結膜炎		
代謝及び栄養障害		食欲減退	高トリグリセリド血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋痙縮、四肢痛	筋骨格痛、関節炎、骨痛、筋骨格硬直		
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠		
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加			
呼吸器、胸郭及び		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難		

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）				アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	縦隔障害				
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少	脱毛症、そう痒性皮疹、寝汗、蕁麻疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚病変、多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症、乾癬、毛髪変色、丘疹、斑状皮疹	
	血管障害			高血圧、ほてり、潮紅	
	その他		体重減少	体重増加	
	頻度は、根治切除不能な悪性黒色腫患者、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者及びがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、045 及び 087 試験）で本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。				
	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。				4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断され				5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断され

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	る場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕 (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	る場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。〕
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
	7. 過量投与 本剤の過量投与に関する情報は無い。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。	—
	8. 適用上の注意 (1) 調製前 ・凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。 ・バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で 24 時間以内に使用すること。 ・投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。 (2) 調製時 ・必要量（20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液	7. 適用上の注意 (1) 調製時： 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 2) 調製時は静かに転倒混和すること。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。 (2) 投与時： 1) 0.2 又は 0.22 μ m のインラインフィルターを使用すること。 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。

1.7 同種同効品一覧表

デュルバルマブ

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	は廃棄すること。 - 希釈液は凍結させないこと。 - 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で 6 時間以内又は 2～8℃で合計 24 時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。 (3) 投与時 - 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕 - 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。	
	9. その他の注意 (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。	8. その他の注意 (1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) カニクイザルに本剤 50mg/kg を週 1 回、26 週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。
作成年月日	2017 年 12 月	2018 年 1 月
再審査再評価年月日	-	-
備考		

1.8 添付文書（案）

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	5
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 用法・用量（案）.....	5
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	8
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.4 添付文書（案）.....	17

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AESI	注目すべき有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
CCDS	企業中核データシート
CI	信頼区間
CTCAE	有害事象共通用語規準
DLT	用量制限毒性
HR	ハザード比
IgG1	免疫グロブリン G1
NSCLC	非小細胞肺癌
PFS	無増悪生存期間
Q2W	2 週間毎（の投与）
Q4W	4 週間毎（の投与）
TSH	甲状腺刺激ホルモン

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった患者を対象とすること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

切除不能な局所進行性 NSCLC（ステージ III）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）において、白金製剤を含む化学放射線同時併用療法後に進行を認めない患者に対し、主要評価項目を PFS としてデュルバルマブの有効性と安全性をプラセボと比較して評価した結果、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を単独投与することより、プラセボと比較して統計学的に有意な PFS の延長を示し（HR: 0.52; 98.9%信頼区間 [CI] : 0.42~0.65; $p < 0.0001$ [層別ログランク検定]）、プラセボに対し中央値で 11.2 カ月という臨床的に意義のある PFS の改善を示した（デュルバルマブ群で 16.8 カ月、プラセボ群で 5.6 カ月）。また、12 カ月時点及び 18 カ月時点の PFS 率はデュルバルマブ群、プラセボ群でそれぞれ 55.9% (95% CI: 51.0, 60.4) vs 35.3% (95% CI: 29.0, 41.7)、44.2% (95% CI: 38.8, 64.3) vs 27.0% (95% CI: 21.9, 53.3) であり、デュルバルマブ群で持続的な病勢のコントロールが得られていた。事前に規定した感度解析により PFS の頑健性が示された。また、PFS の改善は、非喫煙者や PD-L1 低発現/陰性集団を含む、予め規定した全ての部分集団において認められた。奏効率はデュルバルマブ群で 28.4%、プラセボ群で 16.0% であり、デュルバルマブ群で高く、この結果は PFS の有意な延長と一貫していた。これらの結果は、標準化学放射線療法後の切除不能な局所進行の NSCLC（ステージ III）患者において、デュルバルマブが良好な臨床状態の延長をもたらすことを示唆している。

安全性に関しては、デュルバルマブは良好な忍容性を示し、管理可能な安全性プロファイルを持っていた。肺臓炎/放射線性肺臓炎はデュルバルマブ群で 33.9%、プラセボ群で 24.8% の患者で報告されたが、これらの事象のほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の肺臓炎/放射線性肺臓炎については両群で頻度に大きな差はなく（デュルバルマブ群 3.4% vs プラセボ群 3.0%）、グレード 4 の事象は報告されなかった。なお、致死的な事象がデュルバルマブ群の 1.1%、プラセボ群の 1.7% の患者で報告された。注目すべき有害事象（AESI）については、プラセボ群に比してデュルバルマブ群で数値的に多い事象があった（発疹 [20.2 vs 10.7%]、皮膚炎 [17.9% vs 7.7%]、甲状腺機能低下症 [13.3% vs 3.0%] 及び甲状腺機能亢進症 [10.1% vs 3.0%]）が、これらは、この薬剤クラスで通常みられるものであり、ほとんどは CTCAE グレード 1 又は 2 で、標準的な治療ガイドラインにより管理可能であり、治験薬投与の中止に至ることはなかった。免疫介在性の有害事象の発現時期に関する Kaplan-Meier 解析結果から、デュルバルマブ

を投与された患者において長い期間を通して免疫介在性の有害事象発現リスクが低いことに加え、免疫介在性の有害事象の累積発現率は投与開始 6 カ月以降ほぼ一定であり、その後長期にわたり臨床的に意義のある増加はみられないことが示された。

日本人集団における有効性の結果は、全体の結果と一貫していた。日本人例数が限られているため、日本人集団での安全性データの解釈は注意して行う必要があるものの、日本人集団における安全性プロファイルは概して全体集団のプロファイルと一貫していた。肺臓炎／放射性肺臓炎が全体集団と比較していずれの群でも高い頻度で報告されたが、全体集団と同様にこれらの事象の多くはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象（デュルバルマブ群 5.6% vs プラセボ群 2.5%）及び投与中止に至った事象（デュルバルマブ群 6.9% vs プラセボ群 5.0%）の頻度は低く、かつ実薬群およびプラセボ群間で頻度に偏りがなかった。致死的な事象がデュルバルマブ群とプラセボ群で各 1 例報告された（1.4% vs 2.5%）。これらの事象の頻度は日本人集団と全体集団で同様であった。プラセボ群でも同様に高い頻度で報告されていることから、本事象は主に化学放射線療法による影響であることが示唆される。全体として、日本人集団におけるデュルバルマブの安全性プロファイルは良好かつ管理可能なものであった。

これらのことから、化学放射線療法後に進行を認めない、切除不能な局所進行の NSCLC（ステージ III）患者におけるデュルバルマブ単独療法の総合的なベネフィット・リスクプロファイルは非常に良好であり、デュルバルマブは当該対象疾患に対する新たな治療選択肢となり得ると考えられた。よって、効能・効果（案）を「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌」と設定した。

なお、効能・効果は、承認審査の過程において「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」となった。

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠は以下のとおりである。

1. 本剤により期待される効果を得るためには、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった患者を対象にすべきと考え設定した。
2. 本剤の術後化学補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
3. 適応患者の選択を行う上で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解することが重要であると考え設定した。

なお、効能・効果に関連する使用上の注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分

間以上かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止し、治療を行うこと。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

副作用	程度 ¹⁾	処置	治療
間質性肺疾患 ／肺臓炎	グレード 2 の場合	本剤を休薬する。 ²⁾	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～4 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
肝機能障害	グレード 2 で ALT（GPT）若しくは AST（GOT）が基準値上限の 3 倍～5 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍～3 倍以下まで増加した場合	本剤を休薬する。 ²⁾	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
	グレード 3 で ALT（GPT）若しくは AST（GOT）が基準値上限の 8 倍以下又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合		
	グレード 3 で ALT（GPT）若しくは AST（GOT）が基準値上限の 8 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。	
	ALT（GPT）若しくは AST（GOT）が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合		
大腸炎／下痢	グレード 2 の場合	本剤を休薬する。 ²⁾	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。	
甲状腺機能亢進症	グレード 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。	臨床症状に応じて対症療法を行う。

甲状腺機能低下症	グレード 2～4 の場合	-	臨床症状に応じて甲状腺ホルモン補充療法を行う。
副腎機能不全／下垂体機能低下症	グレード 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。また、臨床症状に応じてホルモン補充療法を行う。
1 型糖尿病	グレード 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。	臨床症状に応じてインスリンでの治療を開始する。
腎機能障害	グレード 2 で血清クレアチニンが基準値上限若しくはベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	本剤を休薬する。 2)	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
	グレード 3 で血清クレアチニンがベースラインの 3 倍超若しくは基準値上限の 3～6 倍まで増加した場合	本剤を中止する。	
	グレード 4 で血清クレアチニンが基準値上限の 6 倍超まで増加した場合		
皮膚障害	グレード 2 で 1 週間以上継続した場合	本剤を休薬する。 2)	副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 1～2 mg/kg/日で開始し、適宜漸減する。
	グレード 3 の場合		
	グレード 4 の場合	本剤を中止する。	
Infusion reaction	グレード 1 又は 2 の場合	投与を中断若しくは投与速度を減速する。	再発予防目的で副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。	-

- 1) グレードはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03に準じる。
- 2) 副作用の程度に応じて本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤投与を行う。症状が悪化、もしくは改善が認められない際には副腎皮質ホルモン剤の増量もしくは他の免疫抑制剤の使用を検討する。グレード1以下まで改善された際には副腎皮質ホルモン剤の漸減を少なくとも1カ月間かけて行う。休薬後、副作用がグレード1以下まで改善し、副腎皮質ホルモン剤の投与量がプレドニゾロン換算で10mg/日以下まで減量された際には本剤の投与を再開することが出来る。
- 3) 因果関係が否定できない免疫関連副作用が発現した場合、原因特定のための十分な臨床評価を行うこと。上記表にない他の免疫関連副作用が発現した場合、グレード3の副作用の際には投与の

中止を検討し、グレード4の副作用の際には投与を中止すること。副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

デュルバルマブの推奨用法・用量は、PACIFIC 試験で採用した 10 mg/kg を Q2W で 60 分以上かけて点滴静注し、疾患進行又は許容できない毒性発現まで継続することである。本用法・用量は、臨床試験及び非臨床試験の頑健なデータセットによって支持されている。以下に主な所見を要約する。

- 忍容性：進行固形癌患者を対象としたアジア第 I 相試験（D4190C00002）における安全性および忍容性評価の結果、10 mg/kg Q2W 又は 20 mg/kg Q4W の用法・用量まで用量制限毒性（DLT）が認められなかった。
- PACIFIC 試験において臨床的に意味のある有効性および管理可能な安全性プロファイルが確認された。
- 臨床薬物動態／薬力学に基づく目標曝露量の達成：デュルバルマブの薬物動態は 3 mg/kg 以上の Q2W 投与で直線性を示すようになり（トラフ濃度：約 50 µg/mL）、標的部位の完全な飽和が示された。母集団薬物動態シミュレーションではデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に、99%超の患者で目標トラフ濃度である 50 µg/mL 以上に達し、標的部位の完全な飽和が達成されることが示された。
- 非臨床試験有効性モデルに基づく目標曝露量の達成：デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与によってトラフ濃度中央値 100 µg/mL 超（モデルマウスにおける最大腫瘍増殖抑制が得られたデュルバルマブの目標濃度）が達成された。
- PACIFIC 試験に基づく曝露量-有効性解析によって、プラセボ群と比べて、デュルバルマブ投与患者では PFS が延長することが示された。定常状態でのデュルバルマブ曝露量が高いほど PFS が長いことを示す傾向がわずかに認められたが、これは、デュルバルマブ投与のベネフィットを享受する患者の薬物動態において、デュルバルマブの全身クリアランスがわずかに低下したという交絡の影響があったためと思われる。
- PACIFIC 試験の安全性解析対象集団において、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に曝露量と安全性との間に関連性は認められなかった。
- デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に 2.9%（45 例/1570 例）に抗薬物抗体が発現した。抗薬物抗体又は中和抗体の存在が安全性に影響する可能性を示す明確なエビデンスは認められず、母集団薬物動態解析によって抗薬物抗体の存在はデュルバルマブ薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

以上より、NSCLC 患者における治療効果及び管理可能な安全性プロファイル、並びに裏付けとなる一連の試験の成績を基に、切除不能な局所進行の NSCLC 患者における用法・用量を「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。」と設定した。

なお、用法・用量は、承認審査の過程において「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。」となった。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠は以下のとおりである。

1. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。
2. デュルバルマブの臨床試験において、免疫関連有害事象が生じた際には事前に定めた副作用管理アルゴリズム（5.3.5.1.1 項参照）に則って処置および治療が行われた。結果、多くの有害事象が本アルゴリズムを適用することにより回復した。本事実を踏まえ、得られた臨床試験成績を基に CCDS が作成された。本剤が使用される医療現場において、本アルゴリズムを同様に適用することがリスク軽減に繋がると考え、CCDS を参考に用法・用量に関連する使用上の注意として設定した。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。
〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍以下まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度※	処置
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・ Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 ・ Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。

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

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているの

で、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

（設定根拠）

1. 本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。
2. 本剤の臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されていることから、本剤投与後の患者観察、異常が認められた際の検査実施、並びに本剤処置等の対応について、特に注意喚起すべきであるため設定した。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（設定根拠）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。〕（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

（設定根拠）

- (1) 本剤は免疫系に影響を及ぼすため、自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者では、自己免疫疾患の増悪あるいは免疫関連の副作用が発現又は増悪する可能性があることから設定した。
- (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）の合併又は既往のある患者では、本剤投与後に重篤な間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪する可能性があり、本剤の投与に際して十分に注意する必要があることから設定した。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与

終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

- (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) AST、ALT、 γ -GPT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (6) Infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction が認められた場合には適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

（設定根拠）

- (1) 本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行っていただくことが必要であり、また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから、本項を設定した。
- (2) 本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）を早期に検出し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
- (3) 本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状の注意深い観察と定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
- (4) 本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
- (5) 本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施いただくことが重要であることから、本項を設定した。
- (6) 本剤は、抗体製剤であり、一般的に抗体製剤の静脈内注入により Infusion reaction を発現することが知られている。Infusion reaction が発現した際には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の経過観察を行うことが重要であることから、本項を設定した。

3. 副作用

< 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌 >

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を対象とした国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）において、本剤が投与された 475 例（日本人 72 例を含む）中 322 例（67.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 73 例（15.4%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、下痢 46 例（9.7%）及び間質性肺疾患 46 例（9.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）**：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

2) **大腸炎、重度の下痢**：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

3) **甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

4) **副腎機能障害**：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

5) **下垂体機能障害**：下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

6) **1 型糖尿病**：1 型糖尿病（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には本剤を休薬し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

7) **肝機能障害、肝炎**：AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.6%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

8) **腎障害**：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

9) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を

十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

10) **Infusion reaction** : Infusion reaction (1.7%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

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

発現頻度は、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

（設定根拠）

本項の冒頭には、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）において認められた主な副作用を記載した。なお、主な副作用は「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載している事象のうち、発現頻度の高いものを記載した。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項には、本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。

各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）における副作用に基づき算出した。また、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）において報告がなく、他の臨床試験等で報告された下垂体機能低下症、筋炎、横紋筋融解症、歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染、尿崩症及び排尿困難については、「頻度不明」とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に確認しながら

慎重に投与すること。

（設定根拠）

臨床試験の結果、高齢者における用量調節の必要性は認められなかったものの、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられることから設定した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC 比較で臨床用量 10mg/kg における曝露量の約 26 倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1 経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいて PD-L1 経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。〕

（設定根拠）

- (1) 本剤の臨床試験において妊婦における使用経験がなく、安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることから設定した。また、妊娠する可能性のある婦人に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与後の避妊について注意喚起を記載した。
- (2) 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、サルを用いた実験において本剤が用量依存的に乳汁へ移行することが確認されていることから設定した。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

（設定根拠）

本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

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

- 2) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
 - 3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 4) 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
 - 5) 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では24時間以内、室温保存では4時間以内に投与を開始すること。
 - 6) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
 - 7) バイアル中の残液は廃棄すること。
- (2) 投与時**
- 1) 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22 μ mインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用して、60分間以上かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。
 - 2) 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

（設定根拠）

本剤は抗体製剤であることから、調製時及び投与時における取扱い上の注意を類薬の使用上の注意を参考に、企業中核データシートに基づき設定した。

本剤は抗体製剤であることから、激しい振盪や攪拌による微粒子形成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、類薬の使用上の注意を参考に、企業中核データシートに基づき設定した。

8. その他の注意

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

（設定根拠）

抗体の安全性への潜在的影響や臨床的に意味のある薬物動態への影響は確認されていないが、本剤の国内外の臨床試験において本剤に対する抗体産生が報告されたことから設定した。

1.8.4 添付文書（案）

生物由来製品、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：遮光して、凍結を避けて2～8℃で
保存
使用期限：製造後2年（外箱に表示の使用期
限内に使用すること）

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体
イミフィンジ®点滴静注 120mg
イミフィンジ®点滴静注 500mg
デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤
IMFINZI® Injection 120mg, 500mg

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	－	－
薬価収載	－	－
販売開始	－	－
国際誕生	2017年5月	

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル当たりの成分含量

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

2. 性状

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
剤形	注射剤	
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 半透明又は白色の微粒子を認めることがある	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約1.3	

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

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍以下まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
1型糖尿病	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade3の場合	本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

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

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
 - 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。〕（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

- (2) 間質性肺炎（放射線性肺炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (6) Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reactionが認められた場合には適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的放射線療法後に疾患進行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を対象とした国際共同第III相試験（PACIFIC試験）において、本剤が投与された475例（日本人72例を含む）中322例（67.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹73例（15.4%）、甲状腺機能低下症50例（10.5%）、下痢46例（9.7%）及び間質性肺炎46例（9.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎（放射線性肺炎を含む）：間質性肺炎（放射線性肺炎を含む）（13.9%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 3) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 5) 下垂体機能障害：下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な

処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

- 6) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.2%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤を休薬し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 7) 肝機能障害、肝炎：AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.6%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 8) 腎障害：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 9) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) Infusion reaction：Infusion reaction（1.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

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

発現頻度は、国際共同第III相試験（PACIFIC試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量10mg/kgにおける曝露量の約26倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 2) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
- 3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 4) 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
- 5) 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では24時間以内、室温保存では4時間以内に投与を開始すること。
- 6) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
- 7) バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22µmインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を使用して、60分間以上かけて点滴静注すること(「用法・用量」の項参照)。
- 2) 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

8. その他の注意

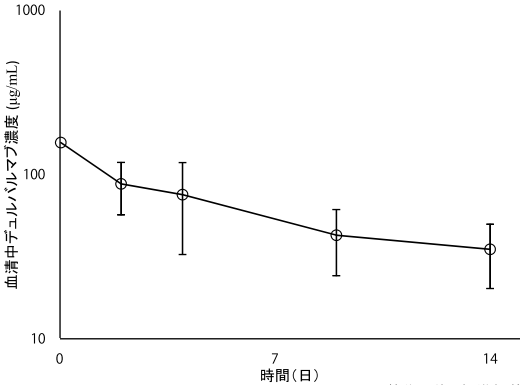
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与したときの血清中濃度時間推移と薬物動態パラメータを示す。



C _{max} (µg/mL)	AUC _{14days} (day・µg/mL)	T _{max} (day)
145 (51.2)	826 (51.4)	0.047 (0.044, 0.073)

n=3, 幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

(2) 反復投与

国際共同第III相試験(PACIFIC試験)で切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に、本剤10mg/kgを2週間間隔で反復静脈内持続投与したときの血清中濃度を示す(日本人を含む)。

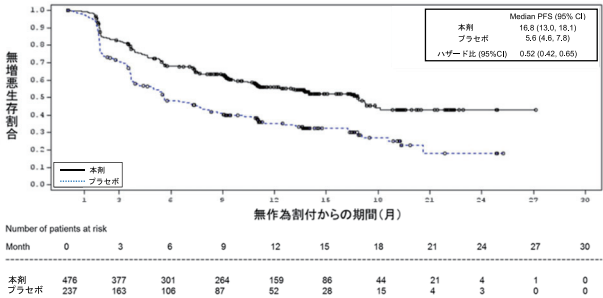
評価時点	血清中濃度(µg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	191 (n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120 (n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177 (n=224, 47.8%)
24週目(投与終了時)	373 (n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	189 (n=166, 71.8%)

【臨床成績】

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌＞

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(PACIFIC試験)¹⁾

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(WHO Performance Status 0又は1)713例(本剤群476例、プラセボ群237例)(日本人112例[本剤群72例、プラセボ群40例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kgまたはプラセボの投与を開始し、2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で16.8[13.0～18.1]カ月、プラセボ群で5.6[4.6～7.8]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.52[0.42～0.65]、p<0.0001)[層別log-rank検定]、2017年2月13日データカットオフ)。



【薬効薬理】

デュルバルマブは、ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ(IgG1κ)モノクローナル抗体であり、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る²⁾⁻⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:デュルバルマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Durvalumab (Genetical Recombination)

本質:デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1(PD-L1)に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

イミフィンジ点滴静注120mg 2.4mL:1バイアル

イミフィンジ点滴静注500mg 10mL:1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験[PACIFIC試験]、2017)
- 2) 社内資料(PD-L1とPD-1及びCD80との相互作用に対する阻害作用、2012)
- 3) 社内資料(関連タンパク質と比較したPD-L1との結合特異性、2012)
- 4) Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
Free Dial 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

1.9 一般的名称に係る文書

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成 28 年 9 月 30 日付薬生審発 0930 第 13 号により通知された。

（日本名）：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

（英名）：Durvalumab (Genetical Recombination)

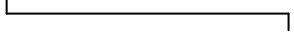
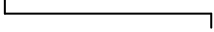
1.9.2 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、durvalumab として Recommended INN : List 74（WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015）に収載された。

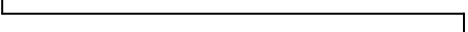
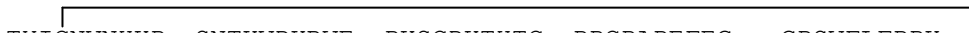
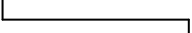
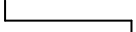
1.9.3 構造式等

1) アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQRVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY
				
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSLPWTFG
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF	YPREAKVQWK
				
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYSLSSTL	TLISKADYEKH	KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF	NRGEC			

H 鎖

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

K

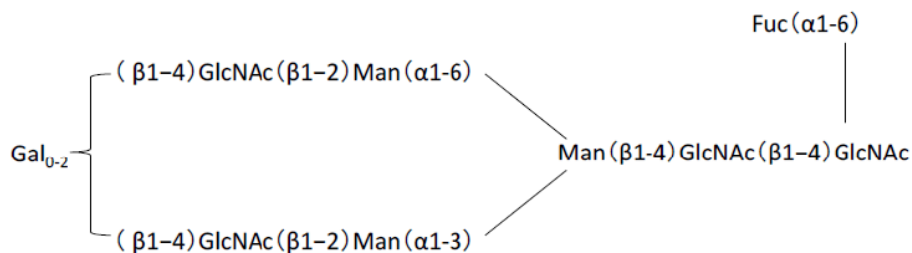
H 鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸

H 鎖 N301 : 糖鎖結合

H 鎖 K451 : 部分のプロセシング

L 鎖 C215—H 鎖 C224, H 鎖 C230—H 鎖 C230, H 鎖 C233—H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



2) 分子式

C₆₅₀₂H₁₀₀₁₈N₁₇₄₂O₂₀₂₄S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H 鎖 C₂₂₁₂H₃₄₀₁N₅₈₉O₆₇₇S₁₆

L 鎖 C₁₀₃₉H₁₆₁₂N₂₈₂O₃₃₅S₅

3) 本質

[日本名]

デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

[英名]

Durvalumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Durvalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Durvalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.



薬生薬審発0930第13号
平成28年9月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpd.b.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 27-2-B7

JAN (日本名) : グセルクマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Guselkumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

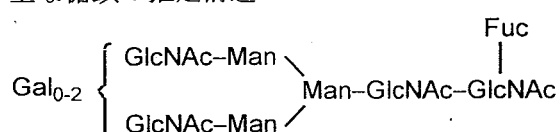
QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG SGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI
 YGNSKRPSGV PDRFSGSKSG TSASLAITGL QSEDEADYYC ASWTDGLSLV
 VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT
 VAWKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV
 THEGSTVEKT VAPTECS

H鎖

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFS NYWIGWVRQM PGKGLEWMGI
 IDPSNSYTRY SPSFQGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARWY
 YKPFDVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
 NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NWFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

L鎖Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖N297: 糖鎖結合; H鎖K447: 部分的プロセシング
 H鎖C226-H鎖C226, H鎖C229-H鎖C229, H鎖C220-L鎖C216: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



C₆₄₁₄H₉₈₉₄N₁₆₈₂O₁₉₉₆S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 : C₂₂₀₇H₃₃₉₄N₅₇₄O₆₆₉S₁₆

L 鎖 : C₁₀₀₀H₁₅₅₇N₂₆₇O₃₂₉S₅

グセルクマブは、ヒトインターロイキン-23 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。グセルクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。グセルクマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 146,000) である。

Guselkumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-23. Guselkumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Guselkumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号 27-4-B3

JAN (日本名) : プラジモチド

JAN (英 名) : Pradimotide

Ser—Tyr—Gly—Val—Leu—Leu—Trp—Glu—Ile

$C_{53}H_{78}N_{10}O_{14}$

プラジモチドは、9個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドであり、ヒト血管内皮増殖因子受容体1の1058～1066番目のアミノ酸残基に相当する。化学名は以下の通りである。

L-セリル-L-チロシルグリシル-L-バリル-L-ロイシル-L-ロイシル-L-トリプトフィル-L-グルタミル-L-イソロイシン

Pradimotide is a synthetic peptide corresponding to amino acid residues 1058-1066 of human vascular endothelial growth factor receptor 1. Pradimotide consists of 9 amino acid residues. Chemical name is as follows :

L-Seryl-L-tyrosylglycyl-L-valyl-L-leucyl-L-leucyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-isoleucine

登録番号 27-4-B4

JAN (日本名) : ラトロモチド

JAN (英 名) : Latromotide

Lys—Val—Tyr—Leu—Arg—Val—Arg—Pro—Leu—Leu

$C_{60}H_{105}N_{17}O_{12}$

ラトロモチドは、10 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドであり、ヒトキネシン様タンパク質 KIF20A の 66～75 番目のアミノ酸残基に相当する。化学名は以下の通りである。

L-リシル-L-バリル-L-チロシル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-バリル-L-アルギニル-L-プロリル-L-ロイシル-L-ロイシン

Latromotide is a synthetic peptide corresponding to amino acid residues 66-75 of human kinesin-like protein KIF20A. Latromotide consists of 10 amino acid residues. Chemical name is as follows :

L-Lysyl-L-valyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-arginyl-L-valyl-L-arginyl-L-prolyl-L-leucyl-L-leucine

登録番号 27-4-B9

JAN (日本名) : デュルバルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Durvalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスフィルド結合:

L鎖

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQRVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSLPWTFG
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF	YPREAKVQWK
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYSLSTL	TLISKADYEH	KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF	NRGEC			

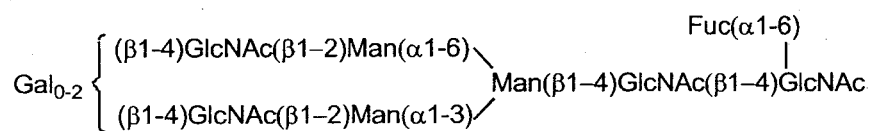
H鎖

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

K

H鎖E1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖N301: 糖鎖結合; H鎖K451: 部分的プロセッシング
L鎖C215 - H鎖C224, H鎖C230 - H鎖C230, H鎖C233 - H鎖C233: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



C₆₅₀₂H₁₀₀₁₈N₁₇₄₂O₂₀₂₄S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₁₂H₃₄₀₁N₅₈₉O₆₇₇S₁₆

L鎖 C₁₀₃₉H₁₆₁₂N₂₈₂O₃₃₅S₅

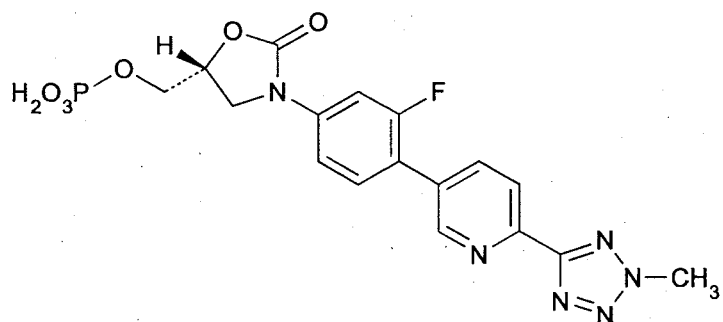
デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Durvalumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Durvalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Durvalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 27-4-B12

JAN (日本名) : テジゾリドリン酸エステル

JAN (英 名) : Tedizolid Phosphate



C₁₇H₁₆FN₆O₆P

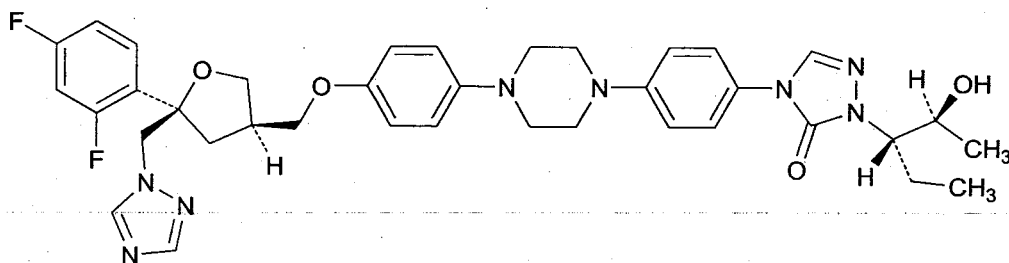
リン酸二水素(5*R*)-(3-{3-フルオロ-4-[6-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル

(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

登録番号 27-4-B13

JAN (日本名) : ポサコナゾール

JAN (英 名) : Posaconazole



$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$

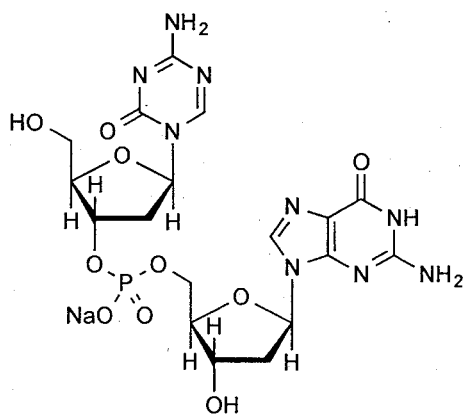
4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル}メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-2-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン

4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

登録番号 27-4-B14

JAN (日本名) : グアデシタビンナトリウム

JAN (英名) : Guadecitabine Sodium



$C_{18}H_{23}N_9NaO_{10}P$

2'-デオキシ-5-アザシチジル-(3'→5')-2'-デオキシグアノシン ナトリウム塩

Monosodium salt of 2'-deoxy-5-azacytidyl-(3'→5')-2'-deoxyguanosine

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

desfesoterodinium

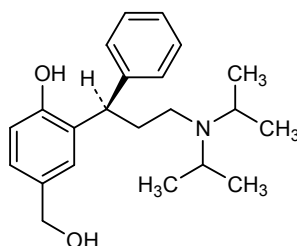
desfesoterodine

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-yl)amino]-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol

desfésotérodine

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-yl)amino]-1-phénylpropyl]-4-(hydroxyméthyl)phenol

desfesoterodina

2-[(1*R*)-3-[bis(propan-2-il)amino]-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)fenolC₂₂H₃₁NO₂**deutetrabenazinum**

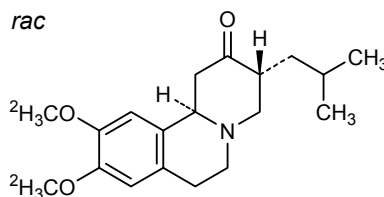
deutetrabenazine

rac-(3*R*,11*bR*)-9,10-di[(²H₃)methoxy]-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-one

deutétrabénazine

rac-(3*R*,11*bR*)-9,10-di[(²H₃)méthoxy]-3-(2-méthylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoléin-2-one

deutetrabenazina

rac-(3*R*,11*bR*)-3-(2-metilpropi)-9,10-di[(²H₃)metoxi]-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolein-2-onaC₁₉H₂₁(²H₆)NO₃**durvalumabum #**

durvalumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) - IGHG1*03 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) - IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') - IGKC*01 (109'-215')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

durvalumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligand 1 de mort programmée, PDL1, PD-L1, homologue 1 de B7, B7H1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

durvalumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (ligando 1 de muerte programada, PDL1, PD-L1, homólogo 1 de B7, B7H1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-7*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (96.90%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	RYWMSWVRQA	PGKGLEWVAN	50
IKQDGSSEKYY	VDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG	100
GWFGELAFDY	WGQGLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV	150
KDYFPEPFTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ	200
TYICNVNHKP	SNTKVDKRV	PKSCDKTHTC	PPCPAPEFEG	GPSVFLFPPK	250
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY	300
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYCKKVSNN	ALPASIEKTI	SKAKGQPREP	350
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP	400
VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	450
K					451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQVRV	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY	50
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSFPWTFG	100
QGTRKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCCLNNF	YPREAKVQWK	150
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	200
GLSSPVTKSF	NRGEC				215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disul

Intra-H (C23-C104)	22-96	148-204	265-325	371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325"	371"-429"
Intra-L (C23-C104)	23'-89'	135'-195'		
	23'''-89'''	135'''-195'''		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	224-215'	224"-215'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	230-230"	233-233"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"

elafibranor

elafibranor

2-(2,6-dimethyl-4-{3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-oxoprop-1-en-1-yl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

élaifibranor

acide 2-(2,6-diméthyl-4-{3-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-3-oxoprop-1-én-1-yl}phénoxy)-2-méthylpropanoïque

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。					
構造式	アミノ酸配列は別紙のとおり					
効能・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					
用法・用量	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	イミフィンジ点滴静注 120 mg （1 バイアル中デュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 含有） イミフィンジ点滴静注 500 mg （1 バイアル中デュルバルマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有）					
毒性	急性					
	動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg) ^a	概略の致死量 (mg/kg)	
	カニクイザル	静脈内	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	> 200 (亜急性毒性試験の結果を参照)	
	亜急性					
	動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg) ^a	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	カニクイザル	静脈内、4 週間 週 1 回	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	200/100	なし
	カニクイザル	静脈内、13 週間 週 1 回	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	200/100	なし
	a. デュルバルマブ 30、60 又は 200 mg/kg を試験 1 日目に投与し、その後、15、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、4 週間又は 13 週間投与					
副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験 475 例（うち日本人患者 72 例）中 322 例（67.8%）					
	副作用の種類		例数			
	発疹		73 例（15.4%）			
	甲状腺機能低下症		50 例（10.5%）			
	下痢		46 例（9.7%）			
	間質性肺疾患		46 例（9.7%）			
会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入					

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQRVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY
DASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGS LPWTFG
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF	YPREAKVQWK
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYSLSSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF	NRGEC			

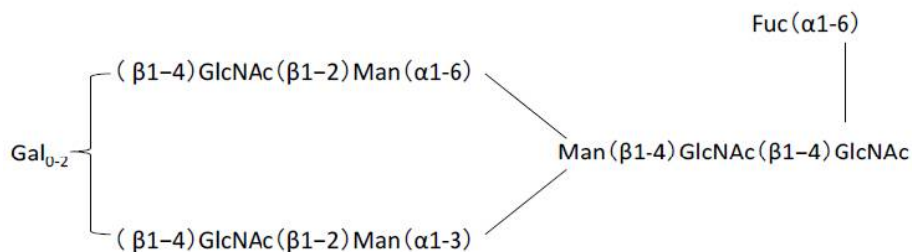
H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	RYWMSWVRQA	PGKGLEWVAN
IKQDGSEKYY	VDSVKGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAREG
GWFGELAFDY	WGQGTLLTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVT	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSVV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKRVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPEFEG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPASIEKTI	SKAKGPREP
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPP
VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C215－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・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
用法・用量：	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用 → 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☒ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

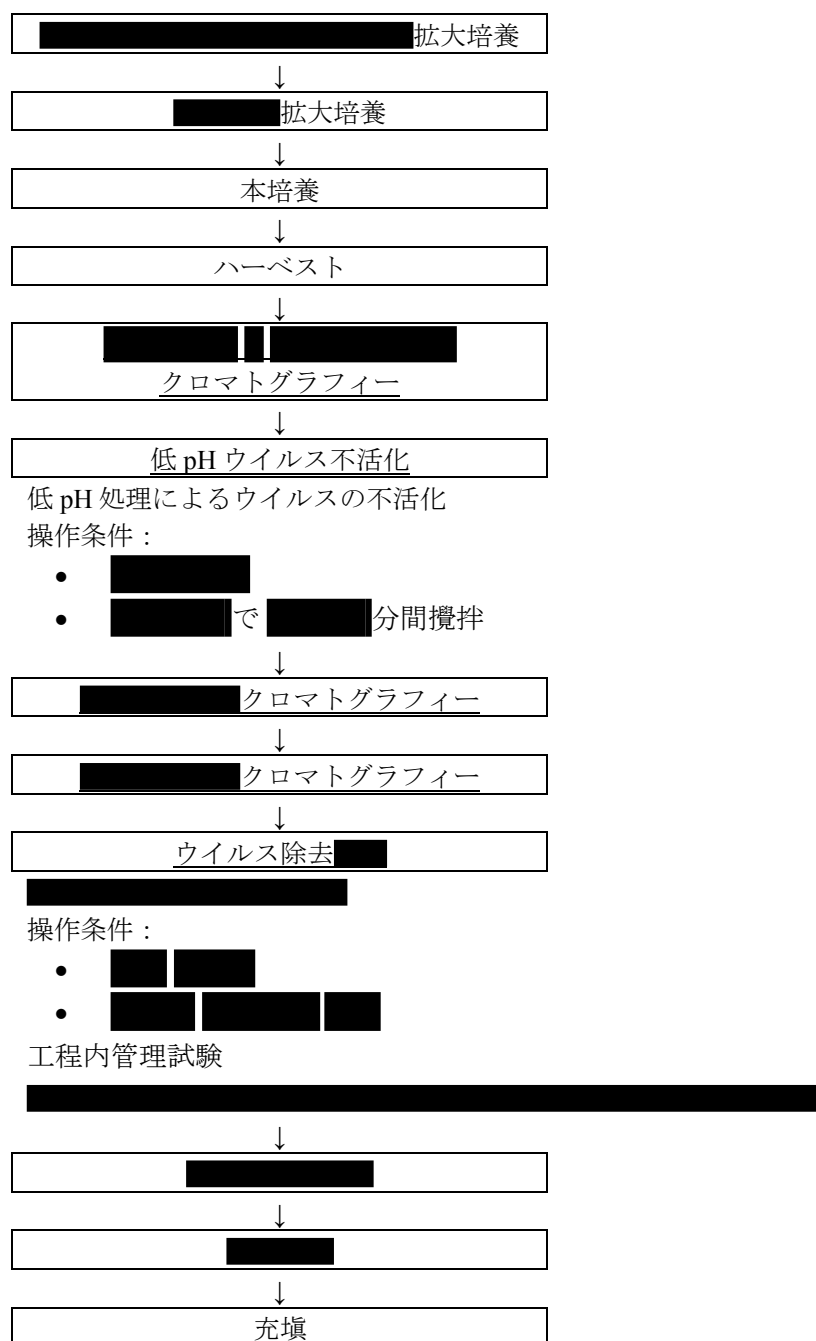
別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等（ ）、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	デュルバルマブの製造に使用する MCB 及び WCB は XXXXXXXXXX細胞株より樹立した。 MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当しない
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙 1: 原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を図 1 に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

図 1 デュルバルマブ原薬の精製工程の流れ図



別紙 2: ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験結果の概要を表 1に示す。

表 1 ウイルスクリアランス試験の結果 (LRV)

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
Chromatography				
Low pH Treatment				
Chromatography				
Chromatography				
Virus Filtration				
Cumulative LRV	> 12.81	> 11.79	> 7.63	> 12.96
LRV = log ₁₀ reduction value;				

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書					
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	製造業者	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.S.4.4	ロット分析	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	製剤成分	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造					

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.1	製造者	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他					
3.2.A.1 製造施設及び設備					
3.2.A.1	製造施設及び設備	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外來性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2	外來性感染性物質の安全性評価	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3	添加剤	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
3.2.R 各極の要求資料					
該当なし					
3.3 参考文献					
—	参考文献一覧	MedImmune (AstraZeneca)	—	社内資料	—
—	Impact of Glycosylation on Effector Functions of Therapeutic IgG.	Abès R et al	—	Pharmaceuticals (Basel). 2010 Jan 12;3(1):146	—
—	Ion-Exchange Chromatography and Its Applications	Acikara ÖB	—	INTECH Open Access Publisher; 2013	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Monoclonal antibody therapy of cancer.	Adams GP and Weiner LM	—	Nature biotechnology. 2005 Sep;23(9):1147- 57	—
—	Immunogenicity of singlet oxygen modified human DNA: implications for anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus.	Al Arfaj AS et al	—	Clin Immunol. 2007 Jul;124(1):83-9	—
—	Transport from the ER through the Golgi Apparatus. Molecular Biology of the Cell, 4th edition.	Alberts B et al	—	New York: Garland Science; 2002	—
—	Effect of a single amino acid mutation on the activating and immunosuppressive properties of a "humanized" OKT3 monoclonal antibody.	Alegre ML et al	—	J Immunol. 1992 Jun 1;148(11):3461-8	—
—	Influence of protein expression system on elicitation of IgE antibody responses: experience with lactoferrin.	Almond RJ et al	—	Toxicology. 2012 Nov 15;301(1-3):50-7	—
—	Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to Fc-mediated effector function.	Antes B et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 Jun 1;852(1- 2):250-6	—
—	Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc.	Anthony RM et al	—	Science. 2008 Apr 18;320(5874):373-6	—
—	Efficient on-column conversion of IgG1 trisulfide linkages to native disulfides in tandem with Protein A affinity chromatography.	Aono H et al	—	J Chromatogr A. 2010 Aug 6;1217(32):5225- 32	—
—	Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15 ed:	Aronson JK	—	Elsevier; 2006. p. 1761-83	—
—	The role of comfort and discomfort in insulin therapy.	Aronson R	—	Diabetes Technol Ther. 2012 Aug;14(8):741-7	—
—	Modification of monoclonal antibody carbohydrates by oxidation, conjugation, or deoxymannojirimycin does not interfere with antibody effector functions.	Awwad M et al	—	Cancer Immunol Immunother. 1994 Jan;38(1):23-30	—
—	Evidence for proteolytic cleavage of covalently bound protein A from a silica based extracorporeal immunoabsorbent and lack of relationship to treatment effects.	Balint JP Jr and Jones FR	—	Transfus Sci. 1995 Mar;16(1):85-94	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The effect of sucrose hydrolysis on the stability of protein therapeutics during accelerated formulation studies.	Banks DD et al	—	J Pharm Sci. 2009 Dec;98(12):4501-10	—
—	Viral escape from dominant simian immunodeficiency virus epitope-specific cytotoxic T lymphocytes in DNA-vaccinated rhesus monkeys.	Barouch DH et al	—	J Virol. 2003 Jul;77(13):7367-75	—
—	Plasmid chemokines and colony-stimulating factors enhance the immunogenicity of DNA priming-viral vector boosting human immunodeficiency virus type 1 vaccines.	Barouch DH et al	—	J Virol. 2003 Aug;77(16):8729-35	—
—	Heterogeneity of IgGs: Role of Production, Processing, and Storage on Structure and Function. State-of-the-Art and Emerging Technologies for Therapeutic Monoclonal Antibody Characterization Volume 1 Monoclonal Antibody Therapeutics: Structure, Function, and Regulatory Space:	Barton C et al	—	American Chemical Society; 2014. p. 69- 98	—
—	Immune response to nucleic acid antigens and native DNA by human peripheral blood lymphocytes in vitro.	Bastian D et al	—	J Immunol. 1985 Sep;135(3):1772-7	—
—	Response of a concentrated monoclonal antibody formulation to high shear.	Bee JS et al	—	Biotechnol Bioeng. 2009 Aug 1;103(5):936-43	—
—	Effects of surfaces and leachables on the stability of biopharmaceuticals.	Bee JS et al	—	J Pharm Sci. 2011 Oct;100(10):4158-70	—
—	Impact of methionine oxidation on the binding of human IgG1 to Fc Rn and Fc gamma receptors.	Bertolotti-Ciarlet A et al	—	Mol Immunol. 2009 May;46(8-9):1878-82	—
—	AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept.	Bierhaus A et al	—	Cardiovasc Res. 1998 Mar;37(3):586-600	—
—	Deamidation of asparagine and glutamine residues in proteins and peptides: structural determinants and analytical methodology.	Bischoff R and Kolbe HV	—	J Chromatogr B Biomed Appl. 1994 Dec 9;662(2):261-78	—
—	Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase.	Bleeker WK et al	—	Blood. 2000 Mar 1;95(5):1856-61	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Increasing the sialylation of therapeutic glycoproteins: the potential of the sialic acid biosynthetic pathway.	Bork K et al	—	J Pharm Sci. 2009 Oct;98(10):3499-508	—
—	Chinese hamster ovary cells can produce galactose- α -1,3-galactose antigens on proteins.	Bosques CJ et al	—	Nat Biotechnol. 2010 Nov;28(11):1153-6	—
—	Protein aggregates seem to play a key role among the parameters influencing the antigenicity of interferon alpha (IFN-alpha) in normal and transgenic mice.	Braun A et al	—	Pharm Res. 1997 Oct;14(10):1472-8	—
—	Therapeutic monoclonal antibodies and consistent ends: terminal heterogeneity, detection, and impact on quality.	Brorson K and Jia AY	—	Curr Opin Biotechnol. 2014 Dec;30:140-6	—
—	Bracketed generic inactivation of rodent retroviruses by low pH treatment for monoclonal antibodies and recombinant proteins.	Brorson K et al	—	Biotechnol Bioeng. 2003 May 5;82(3):321-9	—
—	Advanced protein glycosylation in diabetes and aging.	Brownlee M	—	Annu Rev Med. 1995;46:223-34	—
—	Immunogenicity of advanced glycation end products in diabetic patients and in nephropathic non-diabetic patients on hemodialysis or after renal transplantation.	Buongiorno AM et al	—	J Endocrinol Invest. 2008 Jun;31(6):558-62	—
—	"Western blotting": electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate--polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A.	Burnette WN	—	Anal Biochem. 1981 Apr;112(2):195-203	—
—	Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level.	Büttel IC et al	—	Biologicals. 2011 Mar;39(2):100-9	—
—	C-terminal lysine processing of human immunoglobulin G2 heavy chain in vivo.	Cai B et al	—	Biotechnol Bioeng. 2011 Feb;108(2):404-12	—
—	Control of protein particle formation during ultrafiltration/diafiltration through interfacial protection.	Callahan DJ et al	—	J Pharm Sci. 2014 Mar;103(3):862-9	—
—	Engineered humanized dimeric forms of IgG are more effective antibodies.	Caron PC et al	—	J Exp Med. 1992 Oct 1;176(4):1191-5	—
—	Fragments of protein A eluted during protein A affinity chromatography.	Carter-Franklin JN1 et al	—	J Chromatogr A. 2007 Sep 7;1163(1-2):105-11	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Semi-Quantitative Analysis of Inherent Visible Particles for Biopharmaceutical Products.	Cash PW et al	—	PDA J Pharm Sci Technol. 2016 Mar-Apr;70(2):134-42	—
—	Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products.	Cerami C et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 9;94(25):13915-20	—
—	Defining your product profile and maintaining control over it, part 2. Product-related impurities.	Champion K et al	—	Bioprocess International. 2005;3(8):52-7	—
—	Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies.	Chelius D et al	—	Anal Chem. 2006 Apr 1;78(7):2370-6	—
—	Viral Clearance Using Traditional, Well-Understood Unit Operations (Session I): Low-pH Inactivation.	Chen Q	—	PDA J Pharm Sci Technol. 2014 Jan-Feb;68(1):17-22	—
—	The effect of Fc glycan forms on human IgG2 antibody clearance in humans.	Chen X et al	—	Glycobiology. 2009 Mar;19(3):240-9	—
—	Physical stability of proteins in aqueous solution: mechanism and driving forces in nonnative protein aggregation.	Chi EY et al	—	Pharm Res. 2003 Sep;20(9):1325-36	—
—	Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy.	Chirmule N et al	—	AAPS J. 2012 Jun;14(2):296-302	—
—	Advances in the production and downstream processing of antibodies.	Chon JH and Zarbis-Papastoitsis G	—	N Biotechnol. 2011 Sep;28(5):458-63	—
—	Identification and localization of unpaired cysteine residues in monoclonal antibodies by fluorescence labeling and mass spectrometry.	Chumsae C et al	—	Anal Chem. 2009 Aug 1;81(15):6449-57	—
—	Comparison of methionine oxidation in thermal stability and chemically stressed samples of a fully human monoclonal antibody.	Chumsae C et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 May 1;850(1-2):285-94	—
—	Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose.	Chung CH et al	—	N Engl J Med. 2008 Mar 13;358(11):1109-17	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Beta-elimination and peptide bond hydrolysis: two distinct mechanisms of human IgG1 hinge fragmentation upon storage.	Cohen SL et al	—	J Am Chem Soc. 2007 Jun 6;129(22):6976-7	—
—	Poisson statistical analysis of repetitive subcloning by the limiting dilution technique as a way of assessing hybridoma monoclonality.	Coller HA and Coller BS	—	Methods Enzymol. 1986;121:412-7	—
—	Non-enzymatic hinge region fragmentation of antibodies in solution.	Cordoba AJ et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005 Apr 25;818(2):115-21	—
—	Protein aggregation and bioprocessing.	Cromwell ME et al	—	AAPS J. 2006 Sep 15;8(3):E572-9	—
—	Generic/matrix evaluation of SV40 clearance by anion exchange chromatography in flow-through mode.	Curtis S et al	—	Biotechnol Bioeng. 2003 Oct 20;84(2):179-86	—
—	Novel conjugates of epitope fusion peptides with CpG-ODN display enhanced immunogenicity and HIV recognition.	Daftarian P et al	—	Vaccine. 2005 May 16;23(26):3453-68	—
—	Conformational HER-2/neu B-cell epitope peptide vaccine designed to incorporate two native disulfide bonds enhances tumor cell binding and antitumor activities.	Dakappagari NK et al	—	J Biol Chem. 2005 Jan 7;280(1):54-63	—
—	Calculating sedimentation coefficient distributions by direct modeling of sedimentation velocity concentration profiles.	Dam J and Schuck P	—	Methods Enzymol. 2004;384:185-212	—
—	Where disease pathogenesis meets protein formulation: renal deposition of immunoglobulin aggregates.	Demeule B et al	—	Eur J Pharm Biopharm. 2006 Feb;62(2):121-30	—
—	Sequential order of T and B cell epitopes affects immunogenicity but not antibody recognition of the B cell epitope.	Denton G et al	—	Pept Res. 1994 Sep-Oct;7(5):258-64	—
—	Kinetics of folding of guanidine-denatured hen egg white lysozyme and carboxymethyl(Cys6,Cys127)-lysozyme: a stopped-flow absorbance and fluorescence study.	Denton ME et al	—	Biochemistry. 1994 Sep 20;33(37):11225-36	—
—	Investigation of proteins and peptides from yeastolate and subsequent impurity testing of drug product.	Dick LW Jr et al	—	Biotechnol Prog. 2009 Mar-Apr;25(2):570-7	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	C-terminal lysine variants in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes.	Dick LW Jr et al	—	Biotechnol Bioeng. 2008 Aug 15;100(6):1132-43	—
—	Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability.	Dillon TM et al	—	J Chromatogr A. 2006 Jul 7;1120(1-2):112-20	—
—	Nonenzymatic glycation of immunoglobulins leads to an impairment of immunoreactivity.	Dolhofer R et al	—	Biol Chem Hoppe Seyler. 1985 Apr;366(4):361-6	—
—	Impairment by glycation of immunoglobulin G Fc fragment function.	Dolhofer-Bliesener R and Gerbitz KD	—	Scand J Clin Lab Invest. 1990 Nov;50(7):739-46	—
—	Effect of nonenzymatic glycation on the structure of immunoglobulin G.	Dolhofer-Bliesener R and Gerbitz KD	—	Biol Chem Hoppe Seyler. 1990 Aug;371(8):693-7	—
—	Impaired immunoglobulin G Fc fragment function in diabetics is caused by a mechanism different from glycation.	Dolhofer-Bliesener R et al	—	Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1994 May;32(5):329-36	—
—	Protein secondary structures in water from second-derivative amide I infrared spectra.	Dong A et al	—	Biochemistry. 1990 Apr 3;29(13):3303-8	—
—	Role of inter-heavy and light chain disulfide bonds in the effector functions of human immunoglobulin IgG1.	Dorai H et al	—	Mol Immunol. 1992 Dec;29(12):1487-91	—
—	Localization of the binding site for the human high-affinity Fc receptor on IgG.	Duncan AR et al	—	Nature. 1988 Apr 7;332(6164):563-4	—
—	The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule.	Edelman GM et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85	—
—	Human Insulin MSDS. 2006	Eli Lilly and Company	—	Available from: http://ehs.lilly.com/msds/Humulin.pdf .	—
—	CPMP position statement on DNA and host cell proteins (HCP) impurities, routine testing versus validation studies. London: European Medicines Agency (EMA); 1997.	EMA	—	—	—
—	Omnitrope: EPAR scientific discussion. London: European Medicines Agency (EMA); 2006.	EMA	—	—	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Human Insulin MSDS. 2015	EMD Millipore Corporation	—	Available from: http://www.emdmillipore.com/US/en/product/Human-Insulin,MM_NF-9011	—
—	Quality attributes of recombinant therapeutic proteins: an assessment of impact on safety and efficacy as part of a quality by design development approach.	Eon-Duval A et al	—	Biotechnol Prog. 2012 May-Jun;28(3):608-22	—
—	The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial.	Felson DT et al	—	Arthritis Rheum. 1999 Oct;42(10):2153-9	—
—	Insulin (PIM G005). 1991	Fernando R and Fernando G	—	Available from: http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/insulin.htm	—
—	Characterization of disease-associated single amino acid polymorphisms in terms of sequence and structure properties.	Ferrer-Costa C et al	—	J Mol Biol. 2002 Jan 25;315(4):771-86	—
—	Immunogenicity of different stressed IgG monoclonal antibody formulations in immune tolerant transgenic mice.	Filipe V et al	—	MAbs. 2012 Nov-Dec;4(6):740-52	—
—	Naturally occurring glycan forms of human immunoglobulins G1 and G2.	Flynn GC et al	—	Mol Immunol. 2010 Jul;47(11-12):2074-82	—
—	Immunogenicity of aggregates of recombinant human growth hormone in mouse models.	Fradkin AH et al	—	J Pharm Sci. 2009 Sep;98(9):3247-64	—
—	Glass particles as an adjuvant: a model for adverse immunogenicity of therapeutic proteins.	Fradkin AH et al	—	J Pharm Sci. 2011 Nov;100(11):4953-64	—
—	Increased aggregation propensity of IgG2 subclass over IgG1: role of conformational changes and covalent character in isolated aggregates.	Franey H et al	—	Protein Sci. 2010 Sep;19(9):1601-15	—
—	Immune complexes and allergic disease. In: Adkinson FN, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE, editors. Middleton's allergy: Principles and practice. 7 ed.	Frank MM and Hester CG	—	St. Louis: Mosby; 2008. p. 787-800	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Oxidation of human insulin-like growth factor I in formulation studies: kinetics of methionine oxidation in aqueous solution and in solid state.	Fransson J et al	—	Pharm Res. 1996 Aug;13(8):1252-7	—
—	A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived beta-glucocerebrosidase: implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease.	Friedman B et al	—	Blood. 1999 May 1;93(9):2807-16	—
—	Preclinical studies on human insulin. I. Acute and subacute toxicity studies.	Gamst-Andersen H et al	—	Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1983 Apr;52(4):261-7	—
—	Elucidation of degradants in acidic peak of cation exchange chromatography in an IgG1 monoclonal antibody formed on long-term storage in a liquid formulation.	Gandhi S et al	—	Pharm Res. 2012 Jan;29(1):209-24	—
—	Effect of individual Fc methionine oxidation on FcRn binding: Met252 oxidation impairs FcRn binding more profoundly than Met428 oxidation.	Gao X et al	—	J Pharm Sci. 2015 Feb;104(2):368-77	—
—	Effect of methionine oxidation of a recombinant monoclonal antibody on the binding affinity to protein A and protein G.	Gaza-Bulseco G et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008 Jul 1;870(1):55-62	—
—	MabSelect SuRe - studies on ligand toxicity, leakage, removal of leached ligand, and sanitization. Application note, 2004.	GE Healthcare Life Sciences	—	—	—
—	Capture the lead in MAb development. 2011.	GE Healthcare Life Sciences	—	—	—
—	Use of benzyl alcohol as a shipping and storage solution for chromatography media. Application note, 2012.	GE Healthcare Life Sciences	—	—	—
—	Antibody purification handbook. 2015.	GE Healthcare Life Sciences	—	—	—
—	Use of MMV as a Single Worst-Case Model Virus in Viral Filter Validation Studies.	Gefroh E et al	—	PDA J Pharm Sci Technol. 2014 May-Jun;68(3):297-311	—
—	Structural optimisation of a conformational epitope improves antigenicity when expressed as a recombinant fusion protein.	Georgousakis MM et al	—	Vaccine. 2009 Nov 12;27(48):6799-806	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Implications of the presence of N-glycolylneuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins.	Ghaderi D et al	—	Nat Biotechnol. 2010 Aug;28(8):863-7	—
—	Production platforms for biotherapeutic glycoproteins. Occurrence, impact, and challenges of non-human sialylation.	Ghaderi D et al	—	Biotechnol Genet Eng Rev. 2012;28:147-75	—
—	Induction of anti-double stranded DNA antibodies in normal mice by immunization with bacterial DNA.	Gilkeson GS et al	—	J Immunol. 1989 Mar 1;142(5):1482-6	—
—	Rates and impact of human antibody glycation in vivo.	Goetze AM et al	—	Glycobiology. 2012 Feb;22(2):221-34	—
—	High-mannose glycans on the Fc region of therapeutic IgG antibodies increase serum clearance in humans.	Goetze AM et al	—	Glycobiology. 2011 Jul;21(7):949-59	—
—	Assessing monoclonal antibody product quality attribute criticality through clinical studies.	Goetze AM et al	—	MAbs. 2010 Sep-Oct;2(5):500-7	—
—	Staphylococcus aureus protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1.	Gómez MI et al	—	Nat Med. 2004 Aug;10(8):842-8	—
—	Optimization, scaleup, and validation issues in filtration of biopharmaceuticals, Part II.	Goodrich E et al	—	Biopharm International. 2004;17(9)	—
—	Development of antibodies to unprotected glycosylation sites on recombinant human GM-CSF.	Gribben JG et al	—	Lancet. 1990 Feb 24;335(8687):434-7	—
—	Involvement of various organs in the initial plasma clearance of differently glycosylated rat liver secretory proteins.	Gross V et al	—	Eur J Biochem. 1988 May 2;173(3):653-9	—
—	Pharmacokinetic and tumor-seeking properties of recombinant and nonrecombinant anti-carcinoembryonic antigen antibody fragments.	Groulet A et al	—	Int J Cancer. 2002 Jul 20;100(3):367-74	—
—	Characterization of trisulfide modification in antibodies.	Gu S et al	—	Anal Biochem. 2010 May 1;400(1):89-98	—
—	Mechanisms of unintended amino acid sequence changes in recombinant monoclonal antibodies expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.	Guo D et al	—	Biotechnol Bioeng. 2010 Sep 1;107(1):163-71	—
—	A Hypothesis on the Paradoxical Influence of Exogenous Hyperinsulinism on the Process of Mammary Tumorigenesis Elicited by Dmba in Rats.	Gupta NK et al	—	Natl Acad Sci Lett. 1991 Dec;14(12):479-82	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Of [Hamsters] and men: a new perspective on host cell proteins.	Gutiérrez AH et al	—	Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep;8(9):1172-4	—
—	Assessment of chemical modifications of sites in the CDRs of recombinant antibodies: Susceptibility vs. functionality of critical quality attributes.	Haberger M et al	—	MAbs. 2014 Mar-Apr;6(2):327-39	—
—	A five day course of high dose corticosteroids has no effect on the clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in healthy volunteers.	Halma C et al	—	Scand J Rheumatol. 1992;21(3):129-33	—
—	Effect of monomeric immunoglobulin G (IgG) on the clearance of soluble aggregates of IgG in man.	Halma C et al	—	J Clin Lab Immunol. 1991 May;35(1):9-15	—
—	Humanization of yeast to produce complex terminally sialylated glycoproteins.	Hamilton SR et al	—	Science. 2006 Sep 8;313(5792):1441-3	—
—	Comparison of human B cell activation by TLR7 and TLR9 agonists.	Hanten JA et al	—	BMC Immunol. 2008 Jul 24;9:39	—
—	Protection against glycation and similar post-translational modifications of proteins.	Harding JJ and Ganea E	—	Biochim Biophys Acta. 2006 Sep; 1764(9):1436-46	—
—	Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture.	Harris RJ	—	J Chromatogr A. 1995 Jun 23; 705(1):129-34	—
—	Assessing genetic heterogeneity in production cell lines: detection by peptide mapping of a low level Tyr to Gln sequence variant in a recombinant antibody.	Harris RJ et al	—	Biotechnology (N Y). 1993 Nov;11(11):1293-7	—
—	Structural characterization of a recombinant CD4-IgG hybrid molecule.	Harris RJ et al	—	Eur J Biochem. 1990 Dec 12;194(2):611-20	—
—	Toll-like receptors stimulate human neutrophil function.	Hayashi F et al	—	Blood. 2003 Oct 1;102(7):2660-9	—
—	Identification of potential sites for tryptophan oxidation in recombinant antibodies using tert-butylhydroperoxide and quantitative LC-MS.	Hensel M et al	—	PLoS One. 2011 Mar 3;6(3):e17708	—
—	Structural characterization and immunogenicity in wild-type and immune tolerant mice of degraded recombinant human interferon alpha2b.	Hermeling S et al	—	Pharm Res. 2005 Dec;22(12):1997-2006	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Development of a transgenic mouse model immune tolerant for human interferon Beta.	Hermeling S et al	—	Pharm Res. 2005 Jun;22(6):847-51	—
—	Antibody response to aggregated human interferon alpha2b in wild-type and transgenic immune tolerant mice depends on type and level of aggregation.	Hermeling S et al	—	J Pharm Sci. 2006 May;95(5):1084-96	—
—	Interferon immunogenicity: technical evaluation of interferon-alpha 2a.	Hochuli E	—	J Interferon Cytokine Res. 1997 Jul; 17 Suppl 1:S15-21	—
—	Single amino acid substitution in the Fc region of chimeric TNT-3 antibody accelerates clearance and improves immunoscintigraphy of solid tumors.	Hornick JL et al	—	J Nucl Med. 2000 Feb;41(2):355-62	—
—	Post-translational modifications differentially affect IgG1 conformation and receptor binding.	Houde D et al	—	Mol Cell Proteomics. 2010 Aug;9(8):1716- 28	—
—	Impact of variable domain glycosylation on antibody clearance: an LC/MS characterization.	Huang L et al	—	Anal Biochem. 2006 Feb 15;349(2):197- 207	—
—	In vivo deamidation characterization of monoclonal antibody by LC/MS/MS.	Huang L et al	—	Anal Chem. 2005 Mar 1;77(5):1432-9	—
—	Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate).	Ingerslev J et al	—	Thromb Haemost. 2002 Apr;87(4):626-34	—
—	The structure and function of immunoglobulin domains. II. The importance of interchain disulfide bonds and the possible role of molecular flexibility in the interaction between immunoglobulin G and complement.	Isenman DE et al	—	J Immunol. 1975 Jun;114(6):1726-9.	—
—	Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies.	Ishikawa T et al	—	Biol Pharm Bull. 2010;33(8):1413-7	—
—	Increased clearance of IgG in mice that lack beta 2-microglobulin: possible protective role of FcRn.	Israel EJ et al	—	Immunology. 1996 Dec;89(4):573-8	—
—	The targeting of effector molecules in the immune system.	Janeway CA Jr	—	Bioessays. 1986 Nov;5(5):216-20	—
—	Immune complex size and complement regulate cytokine production by peripheral blood mononuclear cells.	Jarvis JN et al	—	Clin Immunol. 1999 Dec;93(3):274-82	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Demonstrating β -glucan and yeast peptide clearance in biopharmaceutical downstream processes.	Jiang C et al	—	Biotechnol Prog. 2011 Mar-Apr;27(2):442-50	—
—	Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies.	Jiang XR et al	—	Nat Rev Drug Discov. 2011 Feb;10(2):101-11	—
—	Cation exchange-HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain.	Johnson KA et al	—	Anal Biochem. 2007 Jan 1;360(1):75-83	—
—	Selective clearance of glycoforms of a complex glycoprotein pharmaceutical caused by terminal N-acetylglucosamine is similar in humans and cynomolgus monkeys.	Jones AJ et al	—	Glycobiology. 2007 May;17(5):529-40	—
—	Advances and challenges in analytical characterization of biotechnology products: mass spectrometry-based approaches to study properties and behavior of protein therapeutics.	Kaltashov IA et al	—	Biotechnol Adv. 2012 Jan-Feb;30(1):210-22	—
—	Comparison of biological activity among nonfucosylated therapeutic IgG1 antibodies with three different N-linked Fc oligosaccharides: the high-mannose, hybrid, and complex types.	Kanda Y et al	—	Glycobiology. 2007 Jan;17(1):104-18	—
—	Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation.	Kaneko Y et al	—	Science. 2006 Aug 4;313(5787):670-3	—
—	Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells.	Kao FT and Puck TT	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1968 Aug; 60(4):1275-81	—
—	Spontaneous expression of antibodies to DNA of various species origin in sera of normal subjects and patients with systemic lupus erythematosus.	Karounos DG et al	—	J Immunol. 1988 Jan 15;140(2):451-5	—
—	Characterization of the basic charge variants of a human IgG1: effect of copper concentration in cell culture media.	Kaschak T et al	—	MAbs. 2011 Nov-Dec;3(6):577-83	—
—	Glycation increases the vascular clearance rate of IgG in mice.	Kennedy DM et al	—	Clin Exp Immunol. 1993 Dec;94(3):447-51	—
—	Glycation of monoclonal antibodies impairs their ability to bind antigen.	Kennedy DM et al	—	Clin Exp Immunol. 1994 Nov;98(2):245-51	—
—	Charge variants in IgG1: Isolation, characterization, in vitro binding properties and pharmacokinetics in rats.	Khawli LA et al	—	MAbs. 2010 Nov-Dec;2(6):613-24	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The glycosylation and pharmacokinetics of CTLA4Ig produced in rice cells.	Kim HJ and Kim HJ	—	Biol Pharm Bull. 2007 Oct;30(10):1913-7	—
—	Contribution of CpG motifs to the immunogenicity of DNA vaccines.	Klinman DM et al	—	J Immunol. 1997 Apr 15;158(8):3635-9	—
—	Adjuvant effect of multi-CpG motifs on an HIV-1 DNA vaccine.	Kojima Y et al	—	Vaccine. 2002 Jul 26;20(23-24):2857-65	—
—	Immune responses to therapeutic proteins in humans--clinical significance, assessment and prediction.	Koren E et al	—	Curr Pharm Biotechnol. 2002 Dec;3(4):349-60	—
—	Immune responses to therapeutic proteins in humans--clinical significance, assessment and prediction.	Koren E et al	—	Curr Pharm Biotechnol. 2002 Dec;3(4):349-60	—
—	Folding considerations for therapeutic protein formulations.	Korotchkina LG et al	—	Prog Mol Biol Transl Sci. 2008;83:255-70	—
—	Staphylococcal protein A bound to Sepharose 4B is mitogenic for T cells but not B cells from rabbit tissues.	Kraft SC and Reid RH	—	Clin Immunol Immunopathol. 1985 Oct;37(1):13-21	—
—	Structural analysis of human IgG-Fc glycoforms reveals a correlation between glycosylation and structural integrity.	Krapp S et al	—	J Mol Biol. 2003 Jan 31;325(5):979-89	—
—	Protein particulates: another generic form of protein aggregation?	Krebs MR et al	—	Biophys J. 2007 Feb 15;92(4):1336-42.	—
—	Pathogen recognition by the innate immune system.	Kumar H et al	—	Int Rev Immunol. 2011 Feb;30(1):16-34	—
—	Coupling of aggregation and immunogenicity in biotherapeutics: T- and B-cell immune epitopes may contain aggregation-prone regions.	Kumar S et al	—	Pharm Res. 2011 May;28(5):949-61	—
—	Site-specific tryptophan oxidation induced by autocatalytic reaction of polysorbate 20 in protein formulation.	Lam XM et al	—	Pharm Res. 2011 Oct;28(10):2543-55	—
—	Antioxidants for prevention of methionine oxidation in recombinant monoclonal antibody HER2.	Lam XM et al	—	J Pharm Sci. 1997 Nov;86(11):1250-5	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Protein A of Staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by streptococci and pneumococci.	Langone JJ	—	Adv Immunol. 1982;32:157-252	—
—	Stress-induced phosphorylation of S. pombe Atf1 abrogates its interaction with F box protein Fbh1.	Lawrence CL et al	—	Curr Biol. 2009 Dec 1;19(22):1907-11	—
—	Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle.	Lehr HA et al	—	Am J Respir Crit Care Med. 2002 Feb 15;165(4):514-20	—
—	Correcting immune imbalance: the use of Prosorba column treatment for immune disorders.	Levy J and Degani N	—	Ther Apher Dial. 2003 Apr;7(2):197-205	—
—	Identification and characterization of host cell protein product-associated impurities in monoclonal antibody bioprocessing.	Levy NE et al	—	Biotechnol Bioeng. 2014 May;111(5):904-12	—
—	A systematic approach for scale-down model development and characterization of commercial cell culture processes.	Li F et al	—	Biotechnol Prog. 2006 May-Jun;22(3):696-703	—
—	Optimization of humanized IgGs in glycoengineered Pichia pastoris.	Li H et al	—	Nat Biotechnol. 2006 Feb;24(2):210-5	—
—	Aggregation and precipitation of human relaxin induced by metal-catalyzed oxidation.	Li S et al	—	Biochemistry. 1995 May 2;34(17):5762-72	—
—	Age-dependent deamidation of asparagine residues in proteins.	Lindner H and Helliger W	—	Exp Gerontol. 2001 Sep;36(9):1551-63	—
—	Structure and stability changes of human IgG1 Fc as a consequence of methionine oxidation.	Liu D et al	—	Biochemistry. 2008 May 6;47(18):5088-100	—
—	Effect of posttranslational modifications on the thermal stability of a recombinant monoclonal antibody.	Liu H et al	—	Immunol Lett. 2006 Aug 15;106(2):144-53	—
—	Glutamine deamidation of a recombinant monoclonal antibody.	Liu H et al	—	Rapid Commun Mass Spectrom. 2008 Dec;22(24):4081-8	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Characterization of the stability of a fully human monoclonal IgG after prolonged incubation at elevated temperature.	Liu H et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006 Jun 6;837(1-2):35-43	—
—	Structural effect of deglycosylation and methionine oxidation on a recombinant monoclonal antibody.	Liu H et al	—	Mol Immunol. 2008 Feb;45(3):701-8	—
—	Disulfide bond structures of IgG molecules: structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function.	Liu H and May K	—	MAbs. 2012 Jan-Feb;4(1):17-23	—
—	In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies.	Liu H et al	—	MAbs. 2014;6(5):1145-54	—
—	Human antibody Fc deamidation in vivo.	Liu YD et al	—	Biologicals. 2009 Oct;37(5):313-22	—
—	Abnormal clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with systemic lupus erythematosus.	Lobatto S et al	—	Clin Exp Immunol. 1988 Apr;72(1):55-9	—
—	Clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in healthy volunteers and chimpanzees.	Lobatto S et al	—	Clin Exp Immunol. 1987 Jul;69(1):133-41	—
—	Diminished clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with rheumatoid arthritis.	Lobatto S et al	—	Scand J Rheumatol. 1989;18(2):89-96	—
—	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED et al	—	J Pharm Sci. 2004 Nov;93(11):2645-68	—
—	Degradation of immunoglobulins by intracellular proteases in the range of neutral pH.	LoSpalluto JJ et al	—	J Immunol. 1970 Oct;105(4):886-97	—
—	Dimers and multimers of monoclonal IgG1 exhibit higher in vitro binding affinities to Fcγ receptors.	Luo Y et al	—	MAbs. 2009 Sep-Oct;1(5):491-504	—
—	Effects of fungal N- and O-linked mannosylation on the immunogenicity of model vaccines.	Luong M et al	—	Vaccine. 2007 May 30;25(22):4340-4	—
—	(EMD Millipore Corporation, Billerica, MA) Letter to: G Ferreira (MedImmune, Gaithersburg, MD).	Lutz, H	—	2015, Jun 5. Several studies on Viresolve® Pro	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	A role for protein misfolding in immunogenicity of biopharmaceuticals.	Maas C et al	—	J Biol Chem. 2007 Jan 26;282(4):2229-36	—
—	Physicochemical and biological characterization of 1E10 anti-idiotypic vaccine.	Machado YJ et al	—	BMC Biotechnol. 2011 Nov 22;11:112	—
—	Responsiveness of autoimmune and normal mice to nucleic acid antigens.	Madaio MP et al	—	J Immunol. 1984 Feb;132(2):872-6	—
—	Polysorbates, peroxides, protein aggregation, and immunogenicity – a growing concern.	Maggio ET	—	J Excipients and Food Chem. 2012 June 2012;3(2):45-53	—
—	Protein aggregation: pathways, induction factors and analysis.	Mahler HC et al	—	J Pharm Sci. 2009 Sep;98(9):2909-34	—
—	Stability of protein pharmaceuticals: an update.	Manning MC et al	—	Pharm Res. 2010 Apr;27(4):544-75	—
—	Toll-like receptors and innate immunity.	Medzhitov R	—	Nat Rev Immunol. 2001 Nov;1(2):135-45	—
—	C-terminal amidated peptides: production by the in vitro enzymatic amidation of glycine-extended peptides and the importance of the amide to bioactivity.	Merkler DJ	—	Enzyme Microb Technol. 1994 Jun;16(6):450-6	—
—	Characterization of site-specific glycation during process development of a human therapeutic monoclonal antibody.	Miller AK et al	—	J Pharm Sci. 2011 Jul;100(7):2543-50	—
—	Effect of constant and variable domain glycosylation on pharmacokinetics of therapeutic antibodies in mice.	Millward TA et al	—	Biologicals. 2008 Jan;36(1):41-7	—
—	A Bayesian approach for multiple response surface optimization in the presence of noise variables.	Miro-Quesada G et al	—	J Appl Stat. 2004 Apr;31(3):251-70	—
—	Kinetics and thermodynamics of dimer formation and dissociation for a recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor.	Moore JM et al	—	Biochemistry. 1999 Oct 19;38(42):13960-7	—
—	Function and 3D structure of the N-glycans on glycoproteins.	Nagae M and Yamaguchi Y	—	Int J Mol Sci. 2012;13(7):8398-429	—
—	Classification of protein aggregates.	Narhi LO et al	—	J Pharm Sci. 2012 Feb;101(2):493-8	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Protein A chromatography at high titers.	Natarajan V and Zydney AL	—	Biotechnol Bioeng. 2013 Sep;110(9):2445- 51	—
—	Applied linear statistical models.	Neter J et al	—	Irwin Chicago; 1996	—
—	Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with early synovitis.	Newkirk MM et al	—	Arthritis Res Ther. 2003;5(2):R82-90	—
—	Immunogenicity of N-glycolylneuraminic acid-containing carbohydrate chains of recombinant human erythropoietin expressed in Chinese hamster ovary cells.	Noguchi A et al	—	J Biochem. 1995 Jan;117(1):59-62	—
—	Phase I to II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia.	O'Brien SM et al	—	J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7697-702	—
—	High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins.	O'Farrell PH	—	J Biol Chem. 1975 May 25;250(10):4007- 21	—
—	Structural characterization of a mutated, ADCC-enhanced human Fc fragment.	Oganesyan V et al	—	Mol Immunol. 2008 Apr;45(7):1872-82	—
—	Mathematical modeling of elution curves for a protein mixture in ion exchange chromatography applied to high protein concentration.	Orellana CA et al	—	Biotechnol Bioeng. 2009 Oct 15;104(3):572-81	—
—	Potential impact of the non-human sialic acid N-glycolylneuraminic acid on transplant rejection risk.	Padler-Karavani V and Varki A	—	Xenotransplantation. 2011 Jan-Feb;18(1):1- 5	—
—	Methionine oxidation in human IgG2 Fc decreases binding affinities to protein A and FcRn.	Pan H et al	—	Protein Sci. 2009 Feb;18(2):424-33	—
—	Deamidation and isoaspartate formation during in vitro aging of recombinant tissue plasminogen activator.	Paranandi MV et al	—	J Biol Chem. 1994 Jan 7;269(1):243-53	—
—	Errors and alternatives in reading the universal genetic code.	Parker J	—	Microbiol Rev. 1989 Sep;53(3):273-98	—
—	An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries.	Persic L et al	—	Gene. 1997 Mar 10;187(1):9-18	—
—	Mechanisms of protein aggregation.	Philo JS and Arakawa T	—	Curr Pharm Biotechnol. 2009 Jun;10(4):348-51	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Specificity and immunochemical properties of antibodies to bacterial DNA.	Pisetsky DS	—	Methods. 1997 Jan;11(1):55-61	—
—	DNA and the immune system.	Pisetsky DS	—	Ann Intern Med. 1997 Jan 15;126(2):169-71	—
—	PRODUCTION OF ANTIBODIES TO DENATURED DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA).	PLESCIA OJ et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1964 Aug;52:279- 85	—
—	Glycation increases the permeability of proteins across the blood-nerve and blood-brain barriers.	Poduslo JF and Curran GL	—	Brain Res Mol Brain Res. 1994 Apr;23(1- 2):157-62	—
—	POROS® 50 HS Perfusion Chromatography® Bulk Media for Cation Exchange Chromatography Operating Instructions. Applied Biosystems, 2002	Applied Biosystems	—	Available from: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/CMS_041648.pdf .	—
—	Characterization of the photodegradation of a human IgG1 monoclonal antibody formulated as a high-concentration liquid dosage form.	Qi P et al	—	J Pharm Sci. 2009 Sep;98(9):3117-30	—
—	A study in glycation of a therapeutic recombinant humanized monoclonal antibody: where it is, how it got there, and how it affects charge-based behavior.	Quan C et al	—	Anal Biochem. 2008 Feb 15;373(2):179-91	—
—	Glycosylation variations with expression systems.	Raju S	—	BioProcess International. 2003;1:44-53	—
—	Crystal structures of human antibodies: a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products.	Ramsland PA and Farrugia W	—	J Mol Recognit. 2002 Sep-Oct;15(5):248-59	—
—	In vitro and in vivo evaluation of intrinsic immunogenicity of reporter and insulin gene therapy plasmids.	Ratanamart J et al	—	J Gene Med. 2007 Aug;9(8):703-14	—
—	Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations.	Ratko TA et al	—	JAMA. 1995 Jun 21;273(23):1865-70	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Monoclonal Antibody Development and Physicochemical Characterization by High Performance Ion Exchange Chromatography.	Rea JC et al	—	INTECH Open Access Publisher; 2012	—
—	Prediction of protein deamidation rates from primary and three-dimensional structure.	Robinson NE and Robinson AB	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Apr 10;98(8):4367-72	—
—	FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.	Roopenian DC and Akilesh S	—	Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):715-25	—
—	Effects of protein aggregates: an immunologic perspective.	Rosenberg AS	—	AAPS J. 2006 Aug 4;8(3):E501-7	—
—	A risk-based approach to immunogenicity concerns of therapeutic protein products, part 2 - Considering host specific and product specific factors impacting immunogenicity.	Rosenberg AS and Worobec AS	—	Biopharm Int. 2004 Dec;17(12):34-+	—
—	Antibody-dependent cytotoxicity mediated by natural killer cells is enhanced by castanospermine-induced alterations of IgG glycosylation.	Rothman RJ et al	—	Mol Immunol. 1989 Dec;26(12):1113-23	—
—	Non-enzymatic glycosylation of mouse monoclonal antibody reduces its binding activity to antigen.	Sasaki Y et al	—	Clin Chim Acta. 1993 Oct 29;220(1):119-21	—
—	Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics.	Sauerborn M et al	—	Trends Pharmacol Sci. 2010 Feb;31(2):53-9	—
—	Predict impact of single amino acid change upon protein structure.	Schaefer C and Rost B	—	BMC Genomics. 2012 Jun 18;13 Suppl 4:S4	—
—	Sialic acids as antigenic determinants of complex carbohydrates.	Schauer R	—	Adv Exp Med Biol. 1988;228:47-72	—
—	Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences.	Schellekens H and Casadevall N	—	J Neurol. 2004 Jun;251 Suppl 2:II4-9	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Using a Risk Assessment Process to Determine Criticality of Product Quality Attributes.	Schenerman MA et al	—	Quality by Design for Biopharmaceuticals: principles and Case Studies. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. p. 53-84	—
—	CMC Strategy Forum Report: Analysis and Structure Characterization of Monoclonal Antibodies.	Schenerman MA et al	—	Bioprocess Int. 2004 Feb 2004;2(2)	—
—	Fusion of a recombinant antibody fragment with a homo-amino-acid polymer: effects on biophysical properties and prolonged plasma half-life.	Schlapschy M et al	—	Protein Eng Des Sel. 2007 Jun;20(6):273-84	—
—	Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity.	Seidl A et al	—	Pharm Res. 2012 Jun;29(6):1454-67	—
—	Oncogenicity of DNA in vivo: tumor induction with expression plasmids for activated H-ras and c-myc.	Sheng L et al	—	Biologicals. 2008 May;36(3):184-97	—
—	Tumors induced in mice by direct inoculation of plasmid DNA expressing both activated H-ras and c-myc.	Sheng-Fowler L et al	—	Int J Biol Sci. 2010 Mar 29;6(2):151-62	—
—	Quantitative determination of the infectivity of the proviral DNA of a retrovirus in vitro: Evaluation of methods for DNA inactivation.	Sheng-Fowler L et al	—	Biologicals. 2009 Aug;37(4):259-69	—
—	Issues associated with residual cell-substrate DNA in viral vaccines.	Sheng-Fowler L et al	—	Biologicals. 2009 Jun;37(3):190-5	—
—	Characterisation of endogenous retrovirus in rodent cell lines used for production of biologicals.	Shepherd AJ et al	—	Biologicals. 2003 Dec;31(4):251-60	—
—	Recent advances in the understanding of biological implications and modulation methodologies of monoclonal antibody N-linked high mannose glycans.	Shi HH and Goudar CT	—	Biotechnol Bioeng. 2014 Oct;111(10):1907-19	—
—	Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity.	Shields RL et al	—	J Biol Chem. 2002 Jul 26;277(30):26733-40	—
—	Immunostimulatory CpG-modified plasmid DNA enhances IL-12, TNF-α, and NO production by bovine macrophages.	Shoda LK et al	—	J Leukoc Biol. 2001 Jul;70(1):103-12	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Host cell protein clearance during protein A chromatography: development of an improved column wash step.	Shukla AA and Hinckley P	—	Biotechnol Prog. 2008 Sep-Oct;24(5):1115- 21	—
—	Recombinant Human Insulin. 2014	Sigma-Aldrich	—	Available from: http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=US&language=en&productNumber=91077C&brand=SIGMA&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsigma%2F91077c%3Flang%3Den	—
—	Advanced glycation end-products: a review.	Singh R et al	—	Diabetologia. 2001 Feb;44(2):129-46	—
—	An industry perspective on the monitoring of subvisible particles as a quality attribute for protein therapeutics.	Singh SK et al	—	J Pharm Sci. 2010 Aug;99(8):3302-21	—
—	Virus inactivation in the 1990s-and into the 21st Century, Part 4: culture media, biotechnology products, and vaccines.	Sofer G	—	Biopharm International. 2003 Jan;16(1):50-57	—
—	Inactivation of viruses.	Sofer G	—	Biopharm International. 2003 Jun;16(6):S6-S7	—
—	Practical Implications of Chromatography Theory. In: Sofer GK, Hagel L, editors. Handbook of process chromatography: a guide to optimization, scale up, and validation.	Sofer GK	—	Academic Press; 1997. p. 278	—
—	Proteolytic cleavage of human IgG molecules by neutral proteases of polymorphonuclear leukocytes.	Solomon A et al	—	Eur J Immunol. 1978 Nov;8(11):782-5	—
—	Chronic intravenous administration of lentinan to the rhesus monkey.	Sortwell RJ et al	—	Toxicol Lett. 1981 Sep;9(1):81-5	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	CpG motifs of DNA vaccines induce the expression of chemokines and MHC class II molecules on myocytes.	Stan AC et al	—	Eur J Immunol. 2001 Jan;31(1):301-10	—
—	A germ line mutation in the death domain of DAPK-1 inactivates ERK-induced apoptosis.	Stevens C et al	—	J Biol Chem. 2007 May 4;282(18):13791-803	—
—	Antibodies to DNA.	Stollar BD	—	CRC Crit Rev Biochem. 1986;20(1):1-36	—
—	A novel approach to investigate the effect of methionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies.	Stracke J et al	—	MAbs. 2014;6(5):1229-42	—
—	A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients.	Suzuki E et al	—	Clin Cancer Res. 2007 Mar 15;13(6):1875-82	—
—	Performance comparison of protein A affinity resins for the purification of monoclonal antibodies.	Swinnen K et al	—	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 Mar 15;848(1):97-107	—
—	Human uptake and incorporation of an immunogenic nonhuman dietary sialic acid.	Tangvoranuntakul P et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Oct 14;100(21):12045-50	—
—	[Virus-neutralizing properties of rabbit anti-influenza IgG with a lowered complement-binding and cytophilic activity].	Tarkhanova IA et al	—	Biull Eksp Biol Med. 1977 Aug;84(8):188-91	—
—	Introducing site-specific glycosylation using protein engineering techniques reduces the immunogenicity of β -lactoglobulin.	Tatsumi Y et al	—	Biosci Biotechnol Biochem. 2012;76(3):478-85	—
—	Oxidative post-translational modification of tryptophan residues in cardiac mitochondrial proteins.	Taylor SW et al	—	J Biol Chem. 2003 May 30;278(22):19587-90	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Characterization of a novel modification to monoclonal antibodies: thioether cross-link of heavy and light chains.	Tous GI et al	—	Anal Chem. 2005 May 1;77(9):2675-82	—
—	Inverse relationship of protein concentration and aggregation.	Treuheit MJ et al	—	Pharm Res. 2002 Apr;19(4):511-6	—
—	New strategy for the extension of the serum half-life of antibody fragments.	Trüssel S et al	—	Bioconjug Chem. 2009 Dec;20(12):2286-92	—
—	C-terminal modification of monoclonal antibody drugs: amidated species as a general product-related substance.	Tsubaki M et al	—	Int J Biol Macromol. 2013 Jan;52:139-47	—
—	Detection of autoantibodies against advanced glycation endproducts and AGE-immune complexes in serum of patients with diabetes mellitus.	Turk Z et al	—	Clin Chim Acta. 2001 Jan;303(1-2):105-15	—
—	Protein glycation, diabetes, and aging.	Ulrich P and Cerami A	—	Recent Prog Horm Res. 2001;56:1-21	—
—	US Food and Drug Administration. Velosulin BR. Washington, DC: FDA; 1999	—	—	Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/210281bl.pdf	—
—	US Food and Drug Administration. Exubera. Washington, DC: FDA; 2008	—	—	Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021868s016s0171bl.pdf	—
—	Protocol for Evaluation of Virus Inactivation Using Low-pH Treatment.	Vacante D and Connell-Crowley L	—	PDA J Pharm Sci Technol. 2014 Jan-Feb;68(1):90-7	—
—	On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis.	van Beers MM et al	—	J Interferon Cytokine Res. 2010 Oct;30(10):767-75	—
—	Aggregated recombinant human interferon Beta induces antibodies but no memory in immune-tolerant transgenic mice.	van Beers MM et al	—	Pharm Res. 2010 Sep;27(9):1812-24	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Oxidized and aggregated recombinant human interferon beta is immunogenic in human interferon beta transgenic mice.	van Beers MM et al	—	Pharm Res. 2011 Oct;28(10):2393-402	—
—	Rapid production of recombinant human IgG With improved ADCC effector function in a transient expression system.	van Berkel PH et al	—	Biotechnol Bioeng. 2010 Feb 1;105(2):350-7	—
—	Immunostimulatory capacity of DNA vaccine vectors in porcine PBMC: a specific role for CpG-motifs?	Verfaillie T et al	—	Vet Immunol Immunopathol. 2005 Jan 10;103(1-2):141-51	—
—	Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods.	Vlasak J and Ionescu R	—	Curr Pharm Biotechnol. 2008 Dec;9(6):468-81	—
—	Fragmentation of monoclonal antibodies.	Vlasak J and Ionescu R	—	MAbs. 2011 May-Jun;3(3):253-63	—
—	Formulation considerations for proteins susceptible to asparagine deamidation and aspartate isomerization.	Wakankar AA and Borchardt RT	—	J Pharm Sci. 2006 Nov;95(11):2321-36	—
—	Recent advances in the understanding of drug-mediated infusion reactions and cytokine release syndrome.	Walker M et al	—	Curr Opin Drug Discov Devel. 2010 Jan;13(1):124-35	—
—	Fc-glycosylation of IgG1 is modulated by B-cell stimuli.	Wang J et al	—	Mol Cell Proteomics. 2011 May; 10(5):M110.004655	—
—	Effects of vector fusion peptides on the conformation and immune reactivity of epitope-shuffled, recombinant multi-epitope antigens.	Wang J et al	—	Protein Pept Lett. 2011 Jan;18(1):73-83	—
—	Non-size-based membrane chromatographic separation and analysis of monoclonal antibody aggregates.	Wang L et al	—	Anal Chem. 2006 Oct 1;78(19):6863-7	—
—	Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics.	Wang W	—	Int J Pharm. 2005 Jan 31;289(1-2):1-30	—
—	Antibody structure, instability, and formulation.	Wang W et al	—	J Pharm Sci. 2007 Jan;96(1):1-26	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Immunogenicity of protein aggregates--concerns and realities.	Wang W et al	—	Int J Pharm. 2012 Jul 15;431(1-2):1-11	—
—	Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies.	Wang W et al	—	Mol Immunol. 2011 Mar;48(6-7):860-6	—
—	Host cell proteins in biologics development: Identification, quantitation and risk assessment.	Wang X et al	—	Biotechnol Bioeng. 2009 Jun 15;103(3):446-58	—
—	Impact of deglycosylation and thermal stress on conformational stability of a full length murine IgG2a monoclonal antibody: observations from molecular dynamics simulations.	Wang X et al	—	Proteins. 2013 Mar;81(3):443-60	—
—	Residual DNA analysis in biologics development: review of measurement and quantitation technologies and future directions.	Wang X et al	—	Biotechnol Bioeng. 2012 Feb;109(2):307- 17	—
—	Characterization of humanized antibodies secreted by Aspergillus niger.	Ward M et al	—	Appl Environ Microbiol. 2004 May;70(5):2567-76	—
—	Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy.	Wautier JL and Guillausseau PJ	—	Diabetes Metab. 2001 Nov;27(5 Pt 1):535-42	—
—	Role of sialylation in determining the pharmacokinetics of neutrophil inhibitory factor (NIF) in the Fischer 344 rat.	Webster R et al	—	Xenobiotica. 1999 Nov;29(11):1141-55	—
—	Identification of a single tryptophan residue as critical for binding activity in a humanized monoclonal antibody against respiratory syncytial virus.	Wei Z et al	—	Anal Chem. 2007 Apr 1;79(7):2797-805	—
—	Discovery and investigation of misincorporation of serine at asparagine positions in recombinant proteins expressed in Chinese hamster ovary cells.	Wen D et al	—	J Biol Chem. 2009 Nov 20;284(47):32686- 94	—
—	Acceptability of cell substrates for production of biologics	WHO Study Group on Biologicals	—	World Health Organ Tech Rep Ser. 1987;747:1-29	—
—	Assays for Controlling Host-Cell Impurities in Biopharmaceuticals.	Wolter T and Richter A	—	BioProcess International. 2005 Feb 2005;3(2):40-6	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals (addendum 2003).	World Health Organization	—	WHO Expert Committee on Biological Standardization Fifty-fourth report. 2005	—
—	Effect of altered CH2-associated carbohydrate structure on the functional properties and in vivo fate of chimeric mouse-human immunoglobulin G1.	Wright A and Morrison SL	—	J Exp Med. 1994 Sep 1;180(3):1087-96	—
—	Effect of C2-associated carbohydrate structure on Ig effector function: studies with chimeric mouse-human IgG1 antibodies in glycosylation mutants of Chinese hamster ovary cells.	Wright A and Morrison SL	—	J Immunol. 1998 Apr 1;160(7):3393-402	—
—	In vivo trafficking and catabolism of IgG1 antibodies with Fc associated carbohydrates of differing structure.	Wright A et al	—	Glycobiology. 2000 Dec;10(12):1347-55	—
—	Glycosylation profiling of immunoglobulin G (IgG) subclasses from human serum.	Wuhrer M et al	—	Proteomics. 2007 Nov;7(22):4070-81	—
—	Human IgG1 hinge fragmentation as the result of H2O2-mediated radical cleavage.	Yan B et al	—	J Biol Chem. 2009 Dec 18;284(51):35390-402	—
—	Measurement of sialic acid content is insufficient to assess bioactivity of recombinant human erythropoietin.	Yanagihara S et al	—	Biol Pharm Bull. 2010;33(9):1596-9	—
—	A probabilistic model for risk assessment of residual host cell DNA in biological products.	Yang H et al	—	Vaccine. 2010 Apr 26;28(19):3308-11	—
—	Impact of glycation on antibody clearance.	Yang J et al	—	AAPS J. 2015 Jan;17(1):237-44	—
—	Determination of tryptophan oxidation of monoclonal antibody by reversed phase high performance liquid chromatography.	Yang J et al	—	J Chromatogr A. 2007 Jul 13;1156(1-2):174-82	—
—	Detecting low level sequence variants in recombinant monoclonal antibodies.	Yang Y et al	—	MAbs. 2010 May-Jun;2(3):285-98	—
—	Production, characterization, and pharmacokinetic properties of antibodies with N-linked mannose-5 glycans.	Yu M et al	—	MAbs. 2012 Jul-Aug;4(4):475-87	—
—	IgG1 thioether bond formation in vivo.	Zhang Q et al	—	J Biol Chem. 2013 Jun 7;288(23):16371-82	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Free sulfhydryl in recombinant monoclonal antibodies.	Zhang W and Czupryn MJ	—	Biotechnol Prog. 2002 May-Jun;18(3):509-13	—
—	Development of a simple and rapid method for producing non-fucosylated oligomannose containing antibodies with increased effector function.	Zhou Q et al	—	Biotechnol Bioeng. 2008 Feb 15; 99(3):652-65	—
—	Stagnant film model for concentration polarization in membrane systems.	Zydney AL	—	Journal of Membrane Science. 1997 Jul 23;130(1):275-81	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書					
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1.1	ONC4736-0012試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2	ONC4736-0014試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	ONC4736-0001試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	ONC4736-0007試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5	ONC4736-0002試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.6	ONC4736-0003試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7	ONC4736-0020試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8	ONC4736-0005試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.9	ONC4736-0015試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.10	ONC4736-0004試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.11	ONC4736-0013試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.12	ONC4736-0008試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.13	ONC4736-0009試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.14	ONC4736-0010試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.15	ONC4736-0006試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.16	ONC4736-0019試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.1.17	ONC4736-0011試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験					
該当なし					
4.2.1.3 安全性薬理試験					
該当なし					
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験					
該当なし					
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1.1	V-BI-0060試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.2	AR4008試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.3	V-IM-0056試験報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4	AR6139試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収					
該当なし					
4.2.2.3 分布					
該当なし					
4.2.2.4 代謝					
該当なし					
4.2.2.5 排泄					
該当なし					
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)					
該当なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態試験					
該当なし					
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
該当なし					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.2.1	302833試験報告書		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.2	VMM0008試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3	VMM0033試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
該当なし					
4.2.3.4 がん原生試験					
該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
該当なし					
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
該当なし					
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3.1	8291365試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
該当なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験					
該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験					
該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
該当なし					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験					
該当なし					
4.2.3.7.4 依存性試験					
該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験					
該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
該当なし					
4.2.3.7.7 その他の試験					

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.7.1	20014789試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.2	20014791試験報告書		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.3	20019776試験報告書		海外	社内資料	参考資料
4.3 参考文献					
—	Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies.	Berger R et al	—	Clin Cancer Res. 2008;14(10):3044-51.	—
—	Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro.	Blank C et al	—	Int J Cancer. 2006;119(2):317-27	—
—	T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival.	Boorjian SA et al	—	Clin Cancer Res. 2008;14(15):4800-8	—
—	Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.	Brahmer JR et al	—	J Clin Oncol. 2010;28(19):3167-75	—
—	Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production.	Brown JA et al	—	J Immunol. 2003;170(3):1257-66	—
—	Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion.	Dong H et al	—	Nat Med. 2002;8(8):793-800	—
—	Costimulating aberrant T cell responses by B7-H1 autoantibodies in rheumatoid arthritis.	Dong H et al	—	J Clin Invest. 2003;111(3):363-70	—
—	Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma.	Frigola X et al	—	Clin Cancer Res. 2011;17(7):1915-23	—
—	Overall survival and PD-L1 expression in metastasized malignant melanoma.	Gadiot J et al	—	Cancer. 2011;117(10):2192-201	—
—	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q et al	—	Clin Cancer Res. 2009;15(3):971-9	—
—	B7-H1 up-regulated expression in human pancreatic carcinoma tissue associates with tumor progression.	Geng L et al	—	J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(9):1021-7	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors.	Ghebeh H et al	—	Neoplasia. 2006;8(3):190-8	—
—	Expression of B7-H1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67-expressing tumor cells.	Ghebeh H et al	—	Int J Cancer. 2007;121(4):751-8	—
—	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	Hamanishi J et al	—	Proc Nat Acad Sci U S A. 2007;104(9):3360-5	—
—	Blockade of B7-H1 and PD-1 by Monoclonal Antibodies Potentiates Cancer Therapeutic Immunity.	Hirano F et al	—	Cancer Res. 2005;65(3):1089-96	—
—	PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression.	Inman BA et al	—	Cancer. 2007;109(8):1499-505	—
—	Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade.	Iwai Y et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(19):12293-7	—
—	PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.	Keir ME et al	—	Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704	—
—	B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression.	Konishi J et al	—	Clin Cancer Res. 2004;10(15):5094-100	—
—	Survivin and B7-H1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma.	Krambeck AE et al	—	Clin Cancer Res. 2007;13(6):1749-56	—
—	Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4+ T cell activation.	Kuipers H et al	—	Eur J Immunol. 2006;36(9):2472-82	—
—	The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors.	Lin DY et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(8):3011-3016	—
—	Expression of B7-H1 and its significance in colon cancer.	Liu SM et al	—	World Chinese Journal of Digestology. 2009;17(8):841-3	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H1 in pancreatic cancer.	Loos M et al	—	Cancer Lett. 2008;268(1):98-109	—
—	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu CY et al	—	Med Oncol. 2011;28(3):682-8	—
—	Overexpression of B7 H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers.	Nakanishi J et al	—	Cancer Immunol and Immunother. 2007;56(8):1173-82	—
—	Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	Nomi T et al	—	Clin Cancer Res. 2007;13(7):2151-7	—
—	Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions.	Oganesyan V et al	—	Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2008; 64(6):700-4	—
—	Blockade of B7 H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model.	Okudaira K et al	—	Int J Oncol. 2009;35(4):741-9	—
—	Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored.	Pages F et al	—	Oncogene. 2010;29(8):1093-102	—
—	B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance.	Park JJ et al	—	Blood. 2010;116(8):1291-8	—
—	"Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics.	Stebbins R et al	—	J Immunol. 2007;179(5):3325-31	—
—	Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody.	Stewart R et al	—	Cancer Immunol Res. 2015; 3: 1052-62	—
—	PD-L1 expression analysis in gastric carcinoma tissue and blocking of tumor-associated PD-L1 signaling by two functional monoclonal antibodies.	Sun J et al	—	Tissue Antigens. 2007;69(1):19-27	—
—	Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412.	Suntharalingam G et al	—	N Engl J Med. 2006;355(10):1018-28	—
—	Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma.	Thompson RH et al	—	Cancer. 2005;104(10):2084-91	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up.	Thompson RH et al	—	Cancer Res. 2006;66(7):3381-5	—
—	Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance.	Wang Y et al	—	J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2009;29(1):77-9	—
—	Clinical significance of B7-H1 and B7-1 expressions in pancreatic carcinoma.	Wang L et al	—	World J Surg. 2010;34(5):1059-65	—
—	Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials.	Wolchok JD et al	—	Cancer Immun. 2010;10:9	—
—	Anti-tumor immunotherapy by blockade of the PD-1/PD-L1 pathway with recombinant human PD-1-IgV.	Zhang C et al	—	Cytotherapy. 2008;10(7):711-9	—
—	Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment.	Zou W and Chen L	—	Nat Rev Immunol. 2008;8(6):467-77	—
—	Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway.	Augello A et al	—	Eur J Immunol. 2005;35(5):1482-90	—
—	Expression of B7-H1 in Inflammatory Renal Tubular Epithelial Cells.	Chen Y et al	—	Nephron Exp Nephrol. 2006;102:e81-e92	—
—	Expression of B7-H1 on Gastric Epithelial Cells: Its Potential Role in Regulating T Cells during Helicobacter pylori Infection.	Das S et al	—	J Immunol. 2006;176(5):3000-9	—
—	Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation.	Freeman GJ et al	—	J Exp Med. 2000;192(7):1027-34	—
—	PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells.	Good-Jacobson KL et al	—	Nat Immunol. 2010;11(6):535-42	—
—	A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance.	Guleria I et al	—	J Exp Med. 2005;202(2):231-7	—
—	B7-H1 expression on non-B and non-T cells promotes distinct effects on T- and B-cell responses in autoimmune arthritis.	Hamel KM et al	—	Eur J Immunol. 2010;40:3117-27	—
—	Blockade of B7-H1 (Programmed Death Ligand 1) Enhances Humoral Immunity by Positively Regulating the Generation of T Follicular Helper Cells.	Hams E et al	—	J Immunol. 2011;186:5648-55	—
—	Trophoblast CD274 (B7-H1) is Differentially Expressed Across Gestation: Influence of Oxygen Concentration.	Holets LM et al	—	Biol Reprod. 2006;74(2):352-8	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy Losses, Statistical Power Estimates, and Group Size Considerations.	Jarvis P et al	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:175-87	—
—	PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells.	Latchman YE et al	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(29):10691-6	—
—	PD-L1 and PD-L2 have distinct roles in regulating host immunity to cutaneous leishmaniasis.	Liang SC et al	—	Eur J Immunol. 2006;36:58-64	—
—	Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor.	Nishimura H et al	—	Immunity. 1999;11(2):141-51	—
—	Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice.	Nishimura H et al	—	Science. 2001;291(5502):319-22	—
—	Immune interactions at the maternal-fetal interface.	Petroff MG	—	J Reprod Immunol. 2005;68(1-2):1-13	—
—	An Evaluation of the Impact of PD-1 Pathway Blockade on Reproductive Safety of Therapeutic PD-1 Inhibitors.	Poulet FM et al	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2016; 107(2):108-19	—
—	The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.	Sharpe AH et al	—	Nat Immunol. 2007;8(3):239-45	—
—	Expression of B7 H1 and B7-DC on the airway epithelium is enhanced by double-stranded RNA.	Tsuda M et al	—	Biochem Biophys Res Commun. 2005;330(1):263-70	—
—	Enhancing SIV-Specific Immunity In Vivo by PD-1 Blockade.	Velu V et al	—	Nature. 2009;458(7235):206-10	—
—	Recent insight into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in feto-maternal tolerance and pregnancy.	Zhang YH et al	—	Am J Reprod Immunol. 2015; 74(3):201-8	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書					
5.2 全臨床試験一覧表					
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書					
該当なし					
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書					
該当なし					
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書					
該当なし					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4.1	Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum Using an ECL Assay		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of the ECL Method for the Screening Detection, Confirmation and Titration of Anti-MEDI4736 Antibodies in Human Serum	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.3	Validation of an ECL Based Biomarker Assay for Relative Quantitation of Soluble PD-L1 in Human Serum	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.4	Quantitative Determination of Soluble PD-L1 (B7-H1) in Human Serum Using an ECL Assay		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.5	Validation of an ECL Immunoassay for the Detection of Neutralizing Antibodies against MEDI4736 in Human Sera	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.6	Validation of the ECL Method for detection of Anti-MEDI4736 Antibodies Specific to Triple Mutation in Fc domain in Human Serum	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.7	Validation of a Flow Cytometry Assay for the Evaluation of BD Multitest 6 Color TBNK Analysis in Whole Blood		海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4.8	Assessment of T-Cell Proliferation by Ki67 Expression in Whole Blood by Flow Cytometry		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.9	Validation of a Method for the Detection of Antibodies against MEDI4736 in Human Serum		海外	社内資料	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書					
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書					
該当なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
該当なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
該当なし					
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
該当なし					
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2.1	D4190C00002試験 治験総括報告書	AstraZeneca	国内／海外	社内資料	評価資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書					
該当なし					
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書					
該当なし					
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書					
5.3.3.5.1	UC患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5.2	UC患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析(補遺)	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5.3	デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書					
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					
該当なし					
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書					

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.4.2.1	NSCLC患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1.1	D4191C00001 (PACIFIC) 試験 治験総括報告書	AstraZeneca	国内／海外	社内資料	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2.1	CD-ON-MEDI4736-1108 (1108) 試験 治験総括報告書	MedImmune (AstraZeneca)	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2.2	D4191C00003 (ATLANTIC) 試験 治験総括報告書	AstraZeneca	国内／海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3.1	PACIFIC Japanese Unblinded Output	AstraZeneca	—	社内資料	参考資料
5.3.5.3.2	ISS Japanese Output	AstraZeneca	—	社内資料	参考資料
5.3.5.3.3	ISS Output	AstraZeneca	—	社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書					
該当なし					
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
該当なし					
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	患者一覧表	AstraZeneca	—	社内資料	—
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	—	社内資料	—
5.3.7.3	重篤有害事象一覧表	AstraZeneca	—	社内資料	—
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	—	社内資料	—
5.4 参考文献					

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Multinational randomized Phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable Stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04.	Ahn JS et al.	—	J Clin Oncol. 2015; 33 (24): 2660-6.	—
—	Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2017.	American Cancer Society	—	—	—
—	Safety and clinical activity of first-line durvalumab in advanced NSCLC: updated results from a Phase 1/2 study.	Antonia SJ et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract e20504	—
—	Phase 1/2 study of the safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).	Antonia SJ et al	—	Ann Oncol 2016;27(6): 416-54	—
—	Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer.	Antonia SJ et al	—	J Clin Oncol. 2016;34(suppl):abstract 9029	—
—	Clinical activity and safety of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer.	Antonia SJ et al	—	Ann Oncol. 2014;25(suppl 4):iv426-70;abstract 7629 (poster 1325P)	—
—	Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.	Aupérin A et al	—	J Clin Oncol 2010;28(13):2181-90	—
—	Biological and clinical relevance of PD-L1 expression in tumor and inflammatory cells in NSCLC.	Bais C et al	—	Proceedings of the American Association for Cancer Research. 2017;58:abstract 3720 [poster]	—
—	Updated safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in previously treated patients with stage IIIB/IV NSCLC.	Balmanoukian AS et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 9085	—
—	Population pharmacokinetics of durvalumab and fixed dosing regimens in patients with advanced solid tumors.	Baverel P et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 2566	—
—	How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer?	Bayman N et al	—	Lung Cancer. 2014 Feb;83(2):117-25	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline.	Bezjak A et al	—	J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2100-5	—
—	Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer.	Bonomi PD	—	Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1155-64	—
—	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.	Borghaei H et al	—	N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39	—
—	Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study.	Bradley JD et al	—	Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):187-99	—
—	Development of MEDI4736, an anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibody, as monotherapy or in combination with other therapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).	Brahmer J et al	—	J Immunother Cancer. 2014; 2(Suppl 3): P179	—
—	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.	Brahmer J et al	—	N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35	—
—	Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer.	Brahmer JR	—	J Clin Oncol. 2013; 31(8): 1021-8	—
—	Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC.	Brahmer JR et al	—	J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl):abstract 8021	—
—	The confluence of radiotherapy and immunotherapy.	Burnette B et al	—	Front Oncol. 2012 Oct 16;2:143	—
—	Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses.	Butte MJ et al	—	Immunity. 2007 Jul;27(1):111-22	—
—	Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial.	Butts C et al	—	Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):59-68	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy.	Carbone DP et al	—	J Thorac Oncol. 2015 Jul;10(7):974-84	—
—	Personalized medicine for targeted and platinum-based chemotherapy of lung and bladder cancer.	Cimino GD et al	—	Bioanalysis. 2013 Feb;5(3):369-91	—
—	Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	D'Addario G et al	—	Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v116-9	—
—	Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer.	Daly ME et al	—	J Thorac Oncol. 2015; 10 (12): 1685-93	—
—	Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice.	Deng L et al	—	J Clin Invest. 2014 Feb;124(2):687-95	—
—	Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients.	De Velasco G et al	—	Cancer Immunol Res. 2017; 5(4):312-318	—
—	Supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer.	Di Maio M et al	—	Br J Cancer. 2003 Sep 15;89(6):1013-21	—
—	A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer.	Dillman RO et al	—	N Engl J Med. 1990 Oct 4;323(14):940-5	—
—	Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial.	Dillman RO et al	—	J Natl Cancer Inst. 1996 Sep 4;88(17):1210-5	—
—	2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer.	Eberhardt WE et al	—	Ann Oncol. 2015; 26 (8): 1573-88	—
—	Analysis of duration of response in oncology trials.	Ellis S et al	—	Contemp Clin Trials. 2008 Jul;29(4):456-65	—
—	Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.	EMA/CHMP	—	EMA/CHMP/205/95/R ev.4; 13 December 2012	—
—	Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape.	Emens LA et al	—	Eur J Cancer. 2017 Aug;81:116-129	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Pharmacokinetics of MEDI4736, a fully human anti-PDL1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors.	Fairman D et al	—	J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl):abstract 2602	—
—	Guidance for Industry – Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007. US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research	—	—	—
—	Chemoradiation for definitive, preoperative, or postoperative therapy of locally advanced non-small cell lung cancer.	Feliciano J et al	—	Cancer J. 2013 May- Jun;19(3):222-30	—
—	Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.	Ferlay J et al	—	Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86	—
—	Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways.	Fife BT and Bluestone JA	—	Immunol Rev. 2008 Aug;224:166-82	—
—	Cancer Statistics in Japan - 2016 / がんの統計 '16	公益財団法人 がん研究振興財団	—	Available from: http://ganjoho.jp/reg_s tat/statistics/brochure/ backnumber/2016_jp. html	—
—	Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer.	Furuse K et al	—	J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2692-9	—
—	Clinical activity and safety of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with head and neck cancer.	Fury M et al	—	Ann Oncol. 2014;25(suppl 4):iv340–56;abstract 5656	—
—	Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets.	Gail M and Simon R	—	Biometrics. 1985 Jun;41(2):361-72	—
—	Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.	Garon EB et al	—	N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2018- 28	—

1.12 添付資料一覧 デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	GLOBOCAN 2012: Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. Accessed 28 February 2017.	—	—	Available from: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp	—
—	First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review.	Goffin J et al	—	J Thorac Oncol. 2010 Feb;5(2):260-74	—
—	An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer.	Golden EB et al	—	Cancer Immunol Res. 2013; 1 (6): 365-72	—
—	Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future.	Govindan R et al	—	J Thorac Oncol. 2008 Aug;3(8):917-28	—
—	Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC).	Hahn NM et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 4525	—
—	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	Hanna N et al	—	J Clin Oncol. 2004 May 1;22(9):1589-97	—
—	Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology.	Hanna N et al	—	J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5755-60	—
—	Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: multivariate analysis of KEYNOTE-010.	Herbst RS et al	—	J Clin Oncol 2017;35 Suppl: Abstract 9090	—
—	Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.	Herbst RS et al	—	Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50	—
—	Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients.	Herbst RS et al	—	Nature. 2014 Nov 27;515(7528):563-7	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	A baseline IFNG gene expression signature correlates with clinical outcomes in durvalumab-treated advanced NSCLC cancer patients.	Higgs BW et al	—	Proceedings of the American Association for Cancer Research. 2017;58:abstract 1773	—
—	Baseline tumoral IFN γ mRNA and PD-L1 protein expression associated with overall survival in durvalumab-treated NSCLC patients.	Higgs BW et al	—	J Clin Oncol. 2016;34(suppl):abstract 3036	—
—	15LBA High tumoral IFN γ mRNA, PD-L1 protein, and combined IFN γ mRNA/PD-L1 protein expression associates with response to durvalumab (anti-PD-L1) monotherapy in NSCLC patients.	Higgs BW et al	—	Eur J Cancer. 2015;51:S717	—
—	The combination of cisplatin and vinorelbine with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer.	Hirose T et al	—	Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Sep;58(3):361-7	—
—	T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response.	Huang AC et al	—	Nature. 2017 May 4;545(7652):60-65	—
—	PD-L1 blockade for cancer treatment: MEDI4736.	Ibrahim R et al	—	Semin Oncol. 2015 Jun;42(3):474-83	—
—	International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology.	IASLC	—	—	—
—	Japan Lung Cancer Clinical Guideline 2016 / 肺癌診療ガイドライン2016年版	日本肺癌学会	—	Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3	—
—	Exposure-efficacy and safety analysis of durvalumab in patients with urothelial carcinoma (UC) and other solid tumors.	Jin C et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 2568	—
—	Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006.	Jorgensen TL et al	—	J Geriatr Oncol. 2012;3(1):33-40	—
—	PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.	Keir ME et al	—	Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704	—
—	Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023.	Kelly K et al	—	J Clin Oncol. 2008;26(15):2450-6	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Keytruda® prescribing information. Updated August 2016.	Merck Sharp & Dohme	—	—	—
—	Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.	Kim ES et al	—	Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18	—
—	Analyzing survival curves at a fixed point in time.	Klein JP et al	—	Stat Med. 2007 Oct 30;26(24):4505-19	—
—	Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS ⁺ /M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy.	Klug F et al	—	Cancer Cell. 2013; 24 (5): 589-602	—
—	Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study.	Kubota K et al	—	Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):106-13	—
—	Association of early reduction in circulating tumor DNA (ctDNA) with improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients (pts) with urothelial bladder cancer (UBC) treated with durvalumab (D).	Kuziora M et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstra ct 11538	—
—	Circulating tumor DNA (ctDNA) variant allele frequencies are reduced in responders to durvalumab and low baseline variant allele frequencies are associated with improved overall survival in NSCLC patients.	Kuziora MA et al	—	Proceedings of the American Association for Cancer Research. 2017;58:abstract 582	—
—	Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma.	Le Chevalier T et al	—	Lung Cancer. 1994; 10 Suppl 1:S239-44	—
—	Vandetanib Versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR).	Lee JS et al	—	J Clin Oncol. 2012 Apr 1;30(10):1114-21	—
—	Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line.	Leighl NB	—	Curr Oncol. 2012 Jun;19(Suppl 1):S52-8	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer.	Lind JS et al	—	J Clin Oncol. 2012; 30 (8):e104-8	—
—	National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care.	Little AG et al	—	Lung Cancer. 2007 Sep;57(3):253-60	—
—	EGFR c.2573T>G (L858R) Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer.	Lovly C et al	—	My Cancer Genome 2015	—
—	A phase 1 study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced solid tumors.	Lutzky J et al	—	J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl):abstract 3001	—
—	Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer.	Malhotra J et al	—	Transl Lung Cancer Res. 2017 Apr;6(2):196-211	—
—	Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Optimal Chemotherapeutic Agents and Duration.	Mamdani H et al	—	Curr Treat Options Oncol. 2015; 16 (10): 47	—
—	Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer.	Massard C et al	—	J Clin Oncol. 2016 Sep 10;34(26):3119-25	—
—	Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data.	Mauguen A et al	—	Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):619-26	—
—	The evolving locally-advanced non-small cell lung cancer landscape: Building on past evidence and experience.	Méry B et al	—	Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 96 (2): 319-27	—
—	Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review.	Michot JM et al	—	Eur J Cancer. 2016; 54: 139-48	—
—	PD-L1 expression in advanced NSCLC: primary lesions versus metastatic sites and impact of sample age.	Midha A et al	—	J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl; abstr 3025)	—
—	Randomized double blind placebo control studies, the "Gold Standard" in intervention based studies.	Misra S	—	Indian J Sex Transm Dis. 2012 Jul;33(2):131-4	—
—	Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies.	Naidoo J et al	—	Ann Oncol. 2016; 27 (7): 1362	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer.	Naito Y et al	—	J Thorac Oncol. 2008 Jun;3(6):617-22	—
—	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version 1. 2016.	NCCN	—	—	—
—	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version 2. 2016.	NCCN	—	—	—
—	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version 1. 2014.	NCCN	—	—	—
—	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5. 2017.	NCCN	—	—	—
—	Dose-escalation study of thoracic radiotherapy in combination with pemetrexed plus Cisplatin followed by pemetrexed consolidation therapy in Japanese patients with locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Niho S et al	—	Clin Lung Cancer. 2013 Jan;14(1):62-9	—
—	Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis.	Nishijima TF et al	—	Oncologist. 2017; 22 (4): 470-479	—
—	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application.	Okazaki T and Honjo T	—	Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24	—
—	Opdivo Prescribing Information. Updated May 2016.	Bristol-Meyers Squibb	—	—	—
—	Opdivo summary of product characteristics. Updated June 2016.	Bristol-Meyers Squibb	—	—	—
—	CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients.	Ott PA et al	—	Clin Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5300-9	—
—	Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis.	Palma DA et al	—	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85 (2): 44 4-50	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.	Pardoll DM	—	Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64	—
—	Association of liver metastases (LM) with survival in NSCLC patients treated with durvalumab (D) in two independent clinical trials.	Paz-Ares LG et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstra ct 3038	—
—	Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.	Pazdur R	—	Oncologist. 2008; 2:19- 21	—
—	Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation.	Perez CA et al	—	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986; 12 (4): 539-47	—
—	Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer.	Pisters KM and Le Chevalier T	—	J Clin Oncol 2005;23(14):3270-8	—
—	Tumor shrinkage and increased overall survival are associated with improved albumin, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and decreased durvalumab clearance in NSCLC and UC patients receiving durvalumab.	Powles T et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstra ct 3035	—
—	Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.	Powles T et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(6_suppl):abst ract 286	—
—	Mechanisms of immune evasion and current status of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer.	Qin A et al	—	Cancer Med. 2016. doi: 10.1002/cam4.819. [Epub ahead of print]	—
—	Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.	Ramnath N et al	—	Chest. 2013; 143 (5 Suppl): e314S-40S	—
—	Development of a PD-L1 companion diagnostic assay for treatment with MEDI4736 in NSCLC and SCCHN patients.	Rebelatto M et al	—	J Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstra ct 8033	—
—	An immunohistochemical PD-L1 companion diagnostic assay for treatment with durvalumab (MEDI4736) in NSCLC patients.	Rebelatto MC et al	—	Cancer Immunol Res. 2015; abstract B005	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant.	Reynders K et al	—	Cancer Treat Rev. 2015; 41 (6): 503-10	—
—	Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).	Rizvi NA et al	—	J Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstra ct 8032	—
—	Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial.	Rizvi NA et al	—	Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):257-65	—
—	Causes of death and subsequent treatment after initial radical or palliative therapy of stage III non-small-cell lung cancer.	Robinson AG et al	—	Curr Oncol. 2015 Oct;22(5):333-40	—
—	The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo.	Roswit B et al	—	Radiology. 1968 Apr;90(4):688-97	—
—	A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC).	Roszkowski K et al	—	Lung Cancer. 2000 Mar;27(3):145-57	—
—	Clinical significance of disseminated tumour cells in non-small cell lung cancer.	Rud AK et al	—	Br J Cancer. 2013 Sep 3;109(5):1264-70	—
—	Concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy with bi-weekly docetaxel and carboplatin for stage III unresectable, non-small-cell lung cancer: clinical application of a protocol used in a previous phase II study.	Saitoh J et al	—	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82(5):1791-6	—
—	Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer.	Schaake-Koning C et al	—	N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):524-30	—
—	Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer.	Schild SE and Vokes EE	—	Ann Oncol. 2016; 27 (4): 590-9	—
—	Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007.	Segawa Y et al	—	J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3299-306	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody.	Segal NH et al	—	J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl):abstract 3002	—
—	A phase I multi-arm dose-expansion study of the anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody MEDI4736: preliminary data.	Segal NH et al	—	Ann Oncol. 2014;25(suppl 4):iv365 [abstract 1058D]	—
—	Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort.	Segal NH et al	—	J Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstra ct 3011	—
—	Updated safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L 1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) expansion cohort.	Segal NH et al	—	Ann Oncol 2016;27(6): 328-50	—
—	Preventing and Managing Infections in Patients With Cancer: An Expert Interview With Dr. Brahm H. Segal. Medscape. 2008. Last accessed 15 September 2016.	Segal BH	—	Available from: http://www.medscape. org/viewarticle/580631	—
—	PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.	Senan S et al	—	J Clin Oncol. 2016; 34 (9): 953-62	—
—	Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial.	Shaverdian N et al	—	Lancet Oncol. 2017; 18 (7): 895-903	—
—	Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.	Shepherd FA et al	—	N Engl J Med. 2005 Jul 14;353(2):123-32	—
—	Into the clinic with nivolumab and pembrolizumab.	Shu CA and Rizvi NA	—	Oncologist. 2016; 21 (5): 527-8	—
—	Lung cancer working group report.	Siajo N et al	—	Jpn J Clin Oncol. 2010; 40 Suppl 1:i7-12	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Population pharmacokinetics of MEDI4736 (durvalumab), a fully human anti-PD-L1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors.	Song X et al	—	European J Cancer 2015;51(3):S28	—
—	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MEDI4736, a fully human anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors.	Song X et al	—	J Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstract e14009	—
—	Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody.	Stewart R et al	—	Cancer Immunol Res 2015;3(9):1052-62	—
—	Gene expression analysis of tumor biopsies from a trial of durvalumab to identify subsets of NSCLC with shared immune pathways.	Streicher K et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 3041	—
—	The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options.	Syrigos KN et al	—	Anticancer Res. 2011 Feb;31(2):649-59	—
—	Immunotherapy and radiation therapy for operable early stage and locally advanced non-small cell lung cancer.	Taunk NK et al	—	Transl Lung Cancer Res. 2017; 6 (2): 178-185	—
—	Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities.	Villadolid J and Amin A	—	Transl Lung Cancer Res. 2015 Oct;4(5):560-75	—
—	Anxiety After Diagnosis Predicts Lung Cancer-Specific and Overall Survival in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Cohort Study.	Vodermaier A et al	—	J Pain Symptom Manage. 2017 Jun;53(6):1057-1065	—
—	Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B.	Vokes EE et al	—	J Clin Oncol. 2007; 25 (13): 1698-704	—
—	Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).	Wainberg ZA et al	—	J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 4071	—
—	Enhanced cancer radiotherapy through immunosuppressive stromal cell destruction in tumors.	Wu CY et al	—	Clin Cancer Res. 2014; 20 (3): 644-57	—

1.12 添付資料一覧
デュルバルマブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
—	Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105.	Yamamoto N et al	—	J Clin Oncol. 2010 Aug 10;28(23):3739-45	—
—	Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis.	Zhang P et al	—	Mol Immunol. 2008 Mar;45(5):1470-6	—
—	Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21.	Zhu CQ et al	—	J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4268-75	—