

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書

令和 4 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 4 年 3 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 532 号、令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 10 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な胆道癌に対するゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

進展型小細胞肺癌

治癒切除不能な胆道癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

＜進展型小細胞肺癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3週間間隔で、1回 1,500 mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

[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。

審査報告 (1)

令和 4 年 9 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名]	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和 4 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2.4 mL 又は 10.0 mL) 中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・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 進展型小細胞肺癌 <u>切除不能な胆道癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法> 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。 <進展型小細胞肺癌> 白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。 <u><切除不能な胆道癌></u> <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。</u>
-------------	---

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、英国 AstraZeneca 社及び米国 Abgenix 社（現 Amgen 社）により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、①2018 年 7 月に「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」、②2020 年 8 月に「進展型小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）が、2019 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、TOPAZ-1 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 3 月及び 2022 年 4 月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2022 年 8 月時点において、治癒切除不能な胆道癌に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、TOPAZ-1 試験への患者の組入れが 20■年 ■月から開始された。

今般、TOPAZ-1 試験を主要な試験成績として、治癒切除不能な胆道癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2022 年 2 月に「切除不能な胆道癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R4 薬）第 532 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本一変申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と概ね相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	TOPAZ-1 試験	Ⅲ	治癒切除不能な胆道癌患者	685 ①341 ②344	3 週間を 1 サイクルとして、GC*との併用で、①本薬 1,500 mg 又は②プラセボを第 1 日目に静脈内投与し最大 8 サイクル継続する。その後、①本薬 1 回 1,500 mg 又は②プラセボを Q4W で静脈内投与する。	有効性 安全性

*: 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m² 及び CDDP 25 mg/m² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : TOPAZ-1 試験<2019 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 8 月 11 日] >)

治癒切除不能な胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者¹⁾を対象に、GC の併用下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 17 の国又は地域、102 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、GC との併用で、本薬 1,500 mg 又はプラセボを第 1 日目に静脈内投与し最大 8 サイクルまで²⁾ 継続した後、本薬 1,500 mg 又はプラセボを Q4W で静脈内投与することとされた。本薬又はプラセボは疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 685 例（本薬群 341 例、プラセボ群 344 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 37 例、プラセボ群 41 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群の 3 例及びプラセボ群の 2 例を除く 680 例（本薬群 338 例、プラセボ群 342 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 37 例、プラセボ群 41 例）。

本試験の主要評価項目は OS と設定された。また、①奏効率及び奏効期間に基づく早期の有効性評価を目的³⁾とした中間解析（1 回目の中間解析）、②OS の評価を目的とした中間解析（2 回目の中間解析）、及び③OS の最終解析を、それぞれ①少なくとも 200 例が 32 週間以上追跡可能となった時点又は全例が

¹⁾ 治癒切除が行われた場合は、6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後 6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

²⁾ 治癒切除不能な胆道癌、胆嚢癌及び十二指腸乳頭部癌患者を対象に、GC の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験、N Engl J Med 2010; 362: 1273-81）において、GC 投与は最大 8 サイクルまで継続することとされていたことを参考に設定された。

³⁾ 副次評価項目とされた奏効率及び奏効持続期間について、早期の承認申請の可否を判断するための有効性基準が設定された。

無作為化された時点、並びに OS に関するイベントが②約 397 件及び③約 496 件発生した時点で実施する計画とされた。

685 例全例が無作為化された時点で 1 回目の中間解析が実施され（20 年 月 日データカットオフ）、IDMC によって試験の継続が勧告された。試験計画当初、2 回目の中間解析及び OS の最終解析における解析方法は層別 log-rank 検定とされていた。しかしながら、本薬を含む免疫チェックポイント阻害剤と抗悪性腫瘍剤の併用投与について検討した 20 の無作為化第Ⅲ相比較試験のメタアナリシスにおいて、免疫チェックポイント阻害剤併用群の効果発現が遅延することが想定されたことから、OS の最終解析における解析方法が Fleming-Harrington (0,1) 検定に変更された（試験実施計画書第 7.0 版（20 年 月 日付け））⁴⁾。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整について、1 回目の中間解析には $\alpha = 0.001$ が割り当てられ、2 回目の中間解析には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、2 回目の中間解析（2021 年 8 月 11 日データカットオフ）における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 OS の中間解析結果（ITT 集団、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	341	344
イベント数 (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.8 [11.1, 14.0]	11.5 [10.1, 12.5]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.80 [0.66, 0.97] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	0.021	

*1: 疾患の状態（初発、再発）及び腫瘍の原発部位（肝内胆管、肝外胆管、胆嚢）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 97%CI は [0.64, 0.99]、*3: 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.03

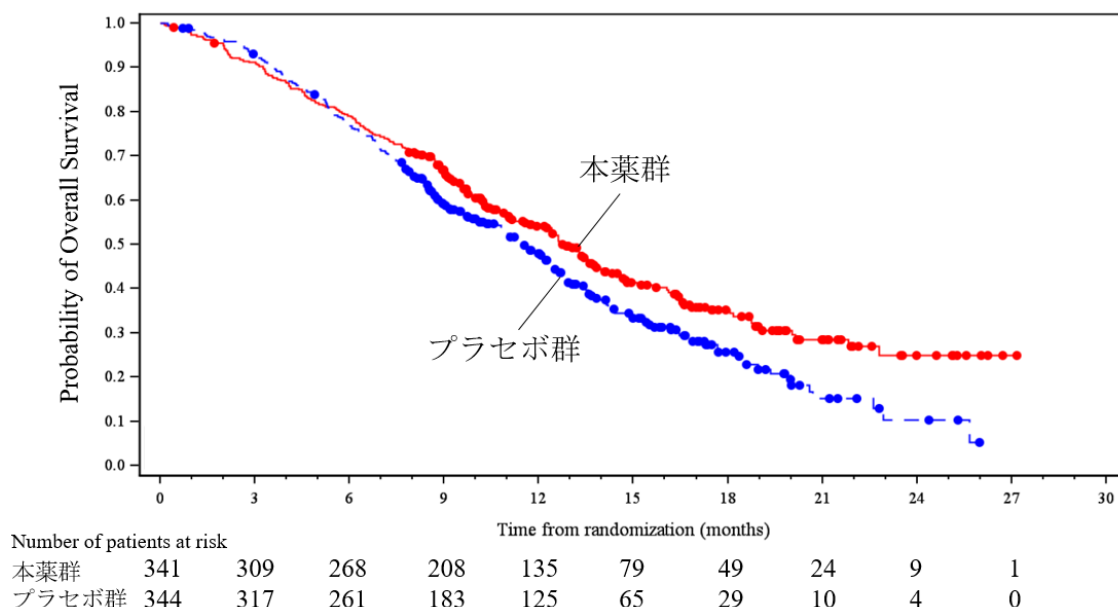


図 1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）

⁴⁾ 1 回目の中間解析のデータベースロック（20 年 月 日）前に改訂された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 91/338 例（26.9%）、プラセボ群 103/342 例（30.1%）に認められた（日本人患者における死亡は、本薬群 10 例、プラセボ群 4 例に認められた）。疾患進行による死亡（本薬群 87 例、プラセボ群 99 例）を除く患者の死因は、本薬群で COVID-19、脳梗塞、虚血性脳卒中及び突然死各 1 例、プラセボ群で意識変容状態、肺炎、多発性筋炎/呼吸停止及び敗血症性ショック各 1 例であった（日本人患者における死因はいずれも疾患進行であった）。このうち、本薬群の虚血性脳卒中 1 例、プラセボ群の多発性筋炎/呼吸停止 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬/GC 投与の有効性及び安全性については TOPAZ-1 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、TOPAZ-1 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な胆道癌患者に対して、本薬/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、TOPAZ-1 試験の対照群としてプラセボ及び GC の併用投与を設定した理由について、以下のように説明している。

治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした ABC-02 試験⁵⁾等の結果に基づき、TOPAZ-1 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.3.2018）、ESMO ガイドライン（2016 年版）、国内診療ガイドライン（2015 年版、J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22: 249-73））において、TOPAZ-1 試験の対象患者に対して GC 投与が推奨されていたことから、対照群としてプラセボ及び GC の併用投与を設定することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

TOPAZ-1 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、審査中に OS の追加解析⁶⁾（2022 年 2 月 25 日データカットオフ）の結果が提出され、当該結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

⁵⁾ 治癒切除不能な胆管癌、胆嚢癌及び十二指腸乳頭部癌患者を対象に、GC 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2010; 362: 1273-81）。

⁶⁾ 2 回目の中間解析の結果を踏まえ、IDMC の判断に基づき、治験依頼者への盲検は解除されており、治験実施計画書において計画された OS の最終解析（7.1.1 参照）に相当する時点で実施され、結果が参考資料として提出された。

表3 OSの追加解析結果 (ITT 集団、2022年2月25日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	341	344
イベント数 (%)	248 (72.7)	279 (81.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.9 [11.6, 14.1]	11.3 [10.1, 12.5]
ハザード比 [95%CI] *	0.76 [0.64, 0.91]	

*: 疾患の状態 (初発、再発) 及び腫瘍の原発部位 (肝内胆管、肝外胆管、胆嚢) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

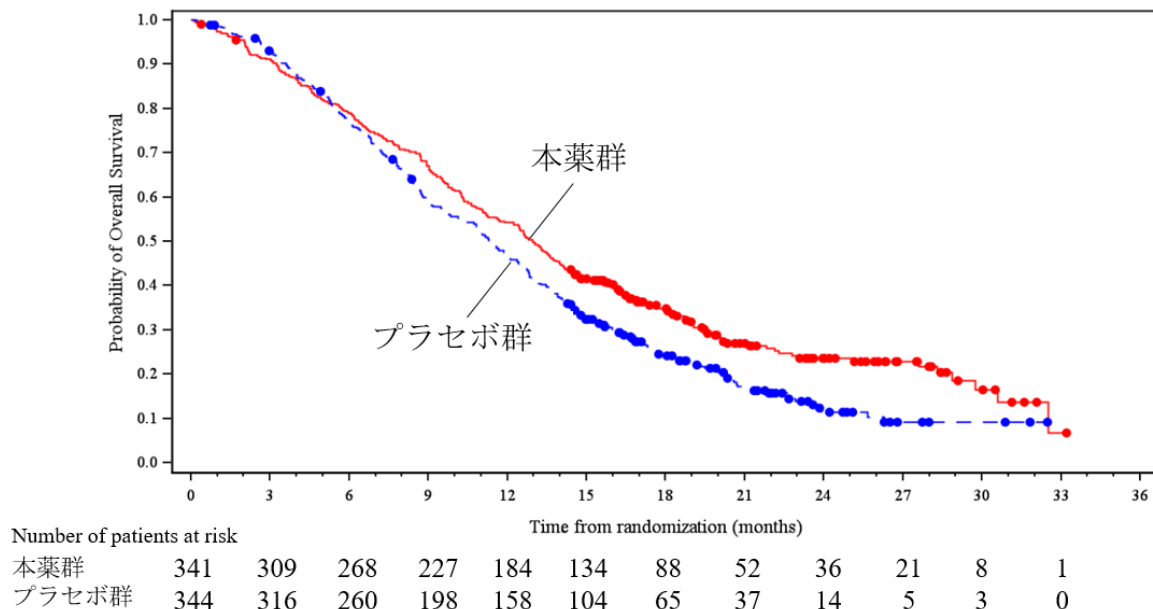


図2 OSの追加解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2022年2月25日データカットオフ)

また、日本人集団における OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであった。

表4 日本人集団における OS の中間解析結果 (2021年8月11日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	37	41
イベント数 (%)	22 (59.5)	29 (70.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.6 [8.7, 20.1]	12.5 [10.1, 15.5]
ハザード比 [95%CI] *	0.72 [0.39, 1.29]	

*: 疾患の状態 (初発、再発) 及び腫瘍の原発部位 (肝内胆管、肝外胆管、胆嚢) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

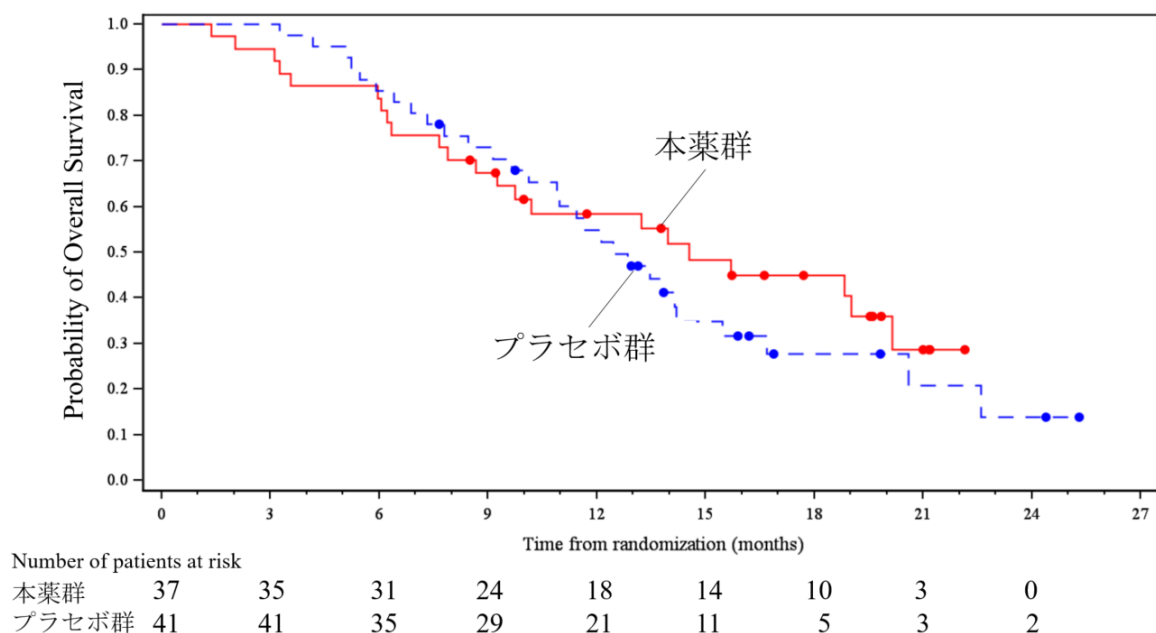


図3 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

- TOPAZ-1 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の OS の結果についてプラセボ群と比較して本薬群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁷⁾に加え、硬化性胆管炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な胆道癌患者に対しても本薬/GC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TOPAZ-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/GC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

⁷⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症及び化学療法併用時の発熱性好中球減少症（「令和 2 年 6 月 30 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）。

TOPAZ-1 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要 (TOPAZ-1 試験、2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 338 例	プラセボ群 342 例
全有害事象	336 (99.4)	338 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	261 (77.2)	271 (79.2)
死亡に至った有害事象	12 (3.6)	14 (4.1)
重篤な有害事象	160 (47.3)	149 (43.6)
投与中止に至った有害事象*1	44 (13.0)	52 (15.2)
本薬又はプラセボ	21 (6.2)	18 (5.3)
GEM 又は CDDP	43 (12.7)	47 (13.7)
休薬に至った有害事象*1	200 (59.2)	213 (62.3)
本薬又はプラセボ	122 (36.1)	118 (34.5)
GEM 又は CDDP	189 (55.9)	206 (60.2)
減量に至った有害事象*2	89 (26.3)	103 (30.1)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象

TOPAZ-1 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本薬群：138 例（40.8%）、プラセボ群：122 例（35.7%）、以下、同順）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、胆管炎（22 例（6.5%）、11 例（3.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、胆管炎（25 例（7.4%）、17 例（5.0%））、貧血（12 例（3.6%）、4 例（1.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、胆管炎（16 例（4.7%）、8 例（2.3%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、TOPAZ-1 試験と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～③の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

- ① 治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）
- ② 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、2018 年 3 月 22 日データカットオフ）
- ③ 進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN 試験、2019 年 3 月 11 日データカットオフ⁸⁾）

⁸⁾ 進展型小細胞肺癌に係る一変申請時と同一のデータカットオフ日であるが、本一変申請用に構築された Integrated Summary of Safety (ISS) のデータベースが用いられたため、当該一変申請時に提出された結果（「令和 2 年 6 月 30 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）との差異が生じたと申請者より説明されている。

表 6 上記①～③のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)		
	①の患者 本薬/GC 338 例	②の患者 本薬 475 例	③の患者 本薬/白金製剤/ETP 265 例
全有害事象	336 (99.4)	461 (97.1)	260 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	261 (77.2)	176 (37.1)	173 (65.3)
死亡に至った有害事象	12 (3.6)	21 (4.4)	15 (5.7)
重篤な有害事象	160 (47.3)	141 (29.7)	86 (32.5)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	44 (13.0)	73 (15.4)	25 (9.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	200 (59.2)	198 (41.7)	111 (41.9)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*	89 (26.3)	—	27 (10.2)

—：該当なし、*：本薬又はプラセボの減量は許容されていなかった

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても、治癒切除不能な胆道癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は表 7 のとおりであった。治癒切除不能な胆道癌患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 7 既承認のがん種と比較して治癒切除不能な胆道癌患者で発現率の高かった有害事象
(安全性解析対象集団、本薬群)

	例数 (%)		
	①の患者 338 例	②の患者 475 例	③の患者 265 例
全 Grade の有害事象			
貧血	163 (48.2)	39 (8.2)	103 (38.9)
悪心	138 (40.8)	69 (14.5)	90 (34.0)
便秘	109 (32.2)	61 (12.8)	47 (17.7)
好中球数減少	91 (26.9)	10 (2.1)	26 (9.8)
食欲減退	87 (25.7)	73 (15.4)	49 (18.5)
発熱	70 (20.7)	74 (15.6)	24 (9.1)
血小板数減少	70 (20.7)	6 (1.3)	17 (6.4)
腹痛	48 (14.2)	18 (3.8)	9 (3.4)
白血球数減少	37 (10.9)	7 (1.5)	14 (5.3)
胆管炎	29 (8.6)	1 (0.2)	0
腹水	17 (5.0)	0	0
Grade 3 以上の有害事象			
貧血	80 (23.7)	16 (3.4)	24 (9.1)
好中球数減少	71 (21.0)	4 (0.8)	17 (6.4)
血小板数減少	33 (9.8)	3 (0.6)	4 (1.5)
胆管炎	22 (6.5)	0	0
白血球数減少	15 (4.4)	3 (0.6)	4 (1.5)
腹水	7 (2.1)	0	0
重篤な有害事象			
胆管炎	25 (7.4)	0	0
発熱	13 (3.8)	3 (0.6)	1 (0.4)
敗血症	11 (3.3)	5 (1.1)	2 (0.8)
休薬に至った有害事象*			
好中球数減少	60 (17.8)	3 (0.6)	11 (4.2)
血小板数減少	29 (8.6)	0	2 (0.8)
胆管炎	16 (4.7)	0	0
白血球数減少	15 (4.4)	0	3 (1.1)
無力症	9 (2.7)	3 (0.6)	1 (0.4)

	例数 (%)		
	①の患者 338 例	②の患者 475 例	③の患者 265 例
減量に至った有害事象*			
好中球減少症	30 (8.9)	—	13 (4.9)
好中球数減少	24 (7.1)	—	2 (0.8)
血小板数減少	18 (5.3)	—	1 (0.4)

—：該当なし、*：いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象。なお、本薬又はプラセボの減量は許容されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TOPAZ-1 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象等が認められた。また、既承認の効能・効果と比較して、治癒切除不能な胆道癌患者で発現率の高い有害事象が認められた。しかしながら、いずれも本薬若しくは併用薬である GC の既知の有害事象又は原疾患に関係する有害事象であったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な胆道癌患者に対しても本薬/GC 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、TOPAZ-1 試験の本薬群において認められた安全性情報を基に、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

TOPAZ-1 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 国内外の安全性の概要 (TOPAZ-1 試験、本薬群、2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 301 例
全有害事象	37 (100)	299 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	32 (86.5)	229 (76.1)
死亡に至った有害事象	0	12 (4.0)
重篤な有害事象	19 (51.4)	141 (46.8)
投与中止に至った有害事象*1	2 (5.4)	42 (14.0)
本薬又はプラセボ	2 (5.4)	19 (6.3)
GEM 又は CDDP	2 (5.4)	41 (13.6)
休薬に至った有害事象*1	32 (86.5)	168 (55.8)
本薬又はプラセボ	14 (37.8)	108 (35.9)
GEM 又は CDDP	32 (86.5)	157 (52.2)
減量に至った有害事象*2	16 (43.2)	73 (24.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象

TOPAZ-1 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は表 9 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一方、TOPAZ-1 試験の本薬群において、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は表 10 のとおりであった。日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 9 外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高かった有害事象
(TOPAZ-1 試験、本薬群、2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 301 例
全 Grade の有害事象		
好中球数減少	26 (70.3)	65 (21.6)
血小板数減少	15 (40.5)	55 (18.3)
胆管炎	8 (21.6)	21 (7.0)
倦怠感	7 (18.9)	3 (1.0)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	24 (64.9)	47 (15.6)
胆管炎	8 (21.6)	14 (4.7)
血小板数減少	7 (18.9)	26 (8.6)
白血球数減少	5 (13.5)	10 (3.3)
胆道感染	3 (8.1)	8 (2.7)
急性胆管炎	3 (8.1)	1 (0.3)
重篤な有害事象		
胆管炎	8 (21.6)	17 (5.6)
急性胆管炎	3 (8.1)	1 (0.3)
血小板数減少	3 (8.1)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象*1		
好中球数減少	21 (56.8)	39 (13.0)
血小板数減少	7 (18.9)	22 (7.3)
胆管炎	7 (18.9)	9 (3.0)
白血球数減少	4 (10.8)	11 (3.7)
胆道感染	2 (5.4)	1 (0.3)
急性胆管炎	2 (5.4)	1 (0.3)
減量に至った有害事象*2		
好中球数減少	11 (29.7)	13 (4.3)
血小板数減少	6 (16.2)	12 (4.0)

*1：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*2：GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象

表 10 日本人患者と比較して外国人患者で発現率の高かった有害事象
(TOPAZ-1 試験、本薬群、2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 301 例
全 Grade の有害事象		
貧血	13 (35.1)	150 (49.8)
疲労	3 (8.1)	88 (29.2)
好中球減少症	2 (5.4)	105 (34.9)
腹痛	1 (2.7)	47 (15.6)
無力症	0	48 (15.9)
血小板減少症	0	43 (14.3)
上腹部痛	0	35 (11.6)
低マグネシウム血症	0	33 (11.0)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	2 (5.4)	66 (21.9)
血小板減少症	0	16 (5.3)
休薬に至った有害事象*1		
好中球減少症	2 (5.4)	58 (19.3)
減量に至った有害事象*2		
好中球減少症	1 (2.7)	29 (9.6)

*1：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*2：GEM 又は CDDP のいずれかの減量に至った有害事象

また、TOPAZ-1 試験の本薬群において、胆道ドレナージ（胆管ステント留置を含む）が実施された患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（日本人集団：19/37 例（51.4%）、全体集団：59/341 例（17.3%））。また、日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬群で試験期間中に胆道ドレナージ（胆管ステント留置を含む）が実施された患者の割合が高かった（本薬群：19/37 例（51.4%）、プラセボ群：16/41 例（39.0%））。日本人集団では全体集団と比較して、原発腫瘍部位が肝外胆管癌である患者の割合が高かったこと（日本人集団：27/78 例（34.6%）、全体集団：131/685 例（19.1%）、以下、同順）、及び前治療として胆道ドレナージ（胆管ステント留置を含む）を受けていた患者の割合が高かったこと（29/78 例（37.2%）、104/685 例（15.2%））から、胆道閉塞のリスクを有する患者割合の差異が、試験期間中の胆道ドレナージ（胆管ステント留置を含む）の実施率に影響した可能性があると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TOPAZ-1 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/GC 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、本薬若しくは併用薬である GC の既知の有害事象又は原疾患に関係する有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上並びに重篤な胆管炎及び胆道感染の発現率、胆道ドレナージ（胆管ステント留置を含む）の実施率が高かったものの、本薬と因果関係のある重篤な胆道感染等は認められていないこと。
- 日本人患者で死亡に至った有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、TOPAZ-1 試験成績及び製造販売後の使用経験、並びに他の免疫チェックポイント阻害剤において注意が必要とされていることを踏まえ、硬化性胆管炎に着目して検討を行った。

7.R.3.3 硬化性胆管炎

硬化性胆管炎に関連する有害事象として、MedDRA PT の「硬化性胆管炎」、「自己免疫性胆管炎」、「慢性胆管炎」及び「免疫介在性胆管炎」に該当する事象を集計した。

TOPAZ-1 試験において、死亡に至った硬化性胆管炎が本薬群の 1/338 例（0.3%）（日本人患者）に認められた⁹⁾。当該事象の発現時期は、疾患進行による本薬の投与中止 71 日後かつ後治療の開始後であったが、本薬との因果関係は否定されなかった¹⁰⁾。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎を発現した患者の詳細は、表 11 のとおりであった。

表 11 重篤な硬化性胆管炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	がん種	胆道系疾患の併存症	PT (MedDRA ver.24.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TOPAZ-1 ^{*1}	7■	男	日本人	肝内胆管癌	—	硬化性胆管炎	5	176	8	なし	死亡
D4191L00070 ^{*2}	8■	女	日本人	非小細胞肺癌	レンメル症候群	硬化性胆管炎	不明	33	不明	中止	軽快
■ ^{*3}	5■	■	■	■	■	免疫介在性胆管炎	■	■	■	■	■
自発報告 ^{*2}	8■	男	日本人	非小細胞肺癌	—	硬化性胆管炎	2	40	5	なし	回復
自発報告 ^{*2}	6■	女	日本人	非小細胞肺癌	—	硬化性胆管炎	3	不明	不明	中止	軽快
自発報告 ^{*2}	7■	男	日本人	非小細胞肺癌	総胆管拡張/ 壁肥厚	硬化性胆管炎	不明	18	不明	中止	軽快

—：報告されていない、*1：後治療開始後のため、安全性解析対象外とされた、*2：本薬の用法・用量は 10 mg/kg を Q2W で投与、*3：■

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TOPAZ-1 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った硬化性胆管炎が日本人患者に認められたこと、及び TOPAZ-1 試験以外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎が認められていることに加え、硬化性胆管炎は他の免疫チェックポイント阻害剤では既知の有害事象として注意喚起されていることを考慮すると、本薬投与に際しても硬化性胆管炎の発現に注意が必要であると考ええる。したがって、臨床試験における硬化性胆管炎の発現状況及び管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果は「切除不能な胆道癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

⁹⁾ 治験担当医師により、死亡に至った硬化性胆管炎は疾患進行によるものであると考える一方、本薬との因果関係も否定できないと判断された。

¹⁰⁾ 後治療開始後のため、安全性解析対象外とされた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、胆道癌に係る本薬の効能・効果を「治癒切除不能な胆道癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本薬/GC 投与の治癒切除不能な胆道癌患者に関する記載内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.2.2022）
 - 治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療として、本薬/GC 投与が強く推奨される。
- 米国 NCI-PDQ（2022 年 6 月 2 日版）
 - すべての治癒切除不能な胆道癌患者に対して、一次治療としての本薬/GC 投与を検討すべきである。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

TOPAZ-1 試験の結果、治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬/GC 投与は当該患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

国内診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な胆道癌に対して推奨されている GS 又は GCS と本薬/GC 投与との使い分けについて、いずれも有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、TOPAZ-1 試験の対象患者に対して本薬/GC 投与は OS の延長効果を示していること、及び安全性プロファイルの差異を踏まえ、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

また、胆道癌のうち、TOPAZ-1 試験で対象とされなかった十二指腸乳頭部癌患者に対して、医師主導の海外第Ⅱ相試験において本薬/GC 投与された 2 例中 1 例で奏効が報告されている（Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7: 522-32）。十二指腸乳頭部癌に対して、NCCN ガイドライン（十二指腸乳頭部癌）（v.1.2022）では組織型を踏まえ膵癌、胆管癌及び胆嚢癌に準じた治療が推奨されていること、国内診療ガイドライン及び ESMO ガイドラインでは胆管癌及び胆嚢癌と治療体系は同一とされていること、並びに十二指腸乳頭部癌が極めて希少であり当該疾患のみを対象とした臨床試験を実施することは困難であることを考慮すると、十二指腸乳頭部癌患者に対しても本薬/GC 投与は推奨されると考える。

さらに、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の術後補助療法としての投与は推奨されない。

以上より、添付文書の臨床成績の項において TOPAZ-1 試験に組み入れられた患者の詳細について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な胆道癌」と設定した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。十二指腸乳頭部癌患者に対して本薬/GC 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は極めて限られるものの、診療ガイドラインにおいて当該患者に対して推奨される治療が胆管癌及び胆嚢癌と同一であることを考慮すると、本薬の効能・効果を、十二指腸乳頭部癌を含めて胆道癌と設定することは可能と考える。なお、効能・効果に関連する注意における「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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旨については、特記して注意すべき内容はないことから、当該注意喚起を設定する必要はないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る効能・効果を「治療切除不能な胆道癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がヒト PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 の発現状況別の本薬/GC 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TOPAZ-1 試験では、Ventana Medical Systems 社の「VENTANA PD-L1 (SP263) Assay」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定された。PD-L1 の発現状況別の部分集団における本薬/GC 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった。

① 有効性：

TIP¹¹⁾ 別の本薬/GC 投与の有効性について、TOPAZ-1 試験において TIP が計測可能であった患者集団を対象に検討した。TIP 別の OS の結果は表 12 及び図 4 のとおりであった（2021 年 8 月 11 日データカットオフ）。

表 12 PD-L1 発現状況別の OS の解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 11 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
TIP < 1%	本薬群	103	57 (55.3)	11.1 [9.5, 14.7]	0.86	0.7082
	プラセボ群	103	66 (64.1)	10.8 [8.9, 12.8]	[0.60, 1.23]	
1% ≤ TIP < 5%	本薬群	91	59 (64.8)	12.6 [9.1, 15.1]	0.90	
	プラセボ群	101	65 (64.4)	12.1 [9.2, 14.2]	[0.63, 1.29]	
5% ≤ TIP < 10%	本薬群	49	28 (57.1)	14.0 [10.5, 18.8]	0.66	
	プラセボ群	51	34 (66.7)	11.3 [7.7, 12.6]	[0.40, 1.11]	
TIP ≥ 10%	本薬群	57	33 (57.9)	13.3 [8.7, 18.2]	0.75	
	プラセボ群	53	39 (73.6)	9.8 [7.7, 13.5]	[0.47, 1.19]	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

¹¹⁾ 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞又は免疫細胞が占める割合と定義された。

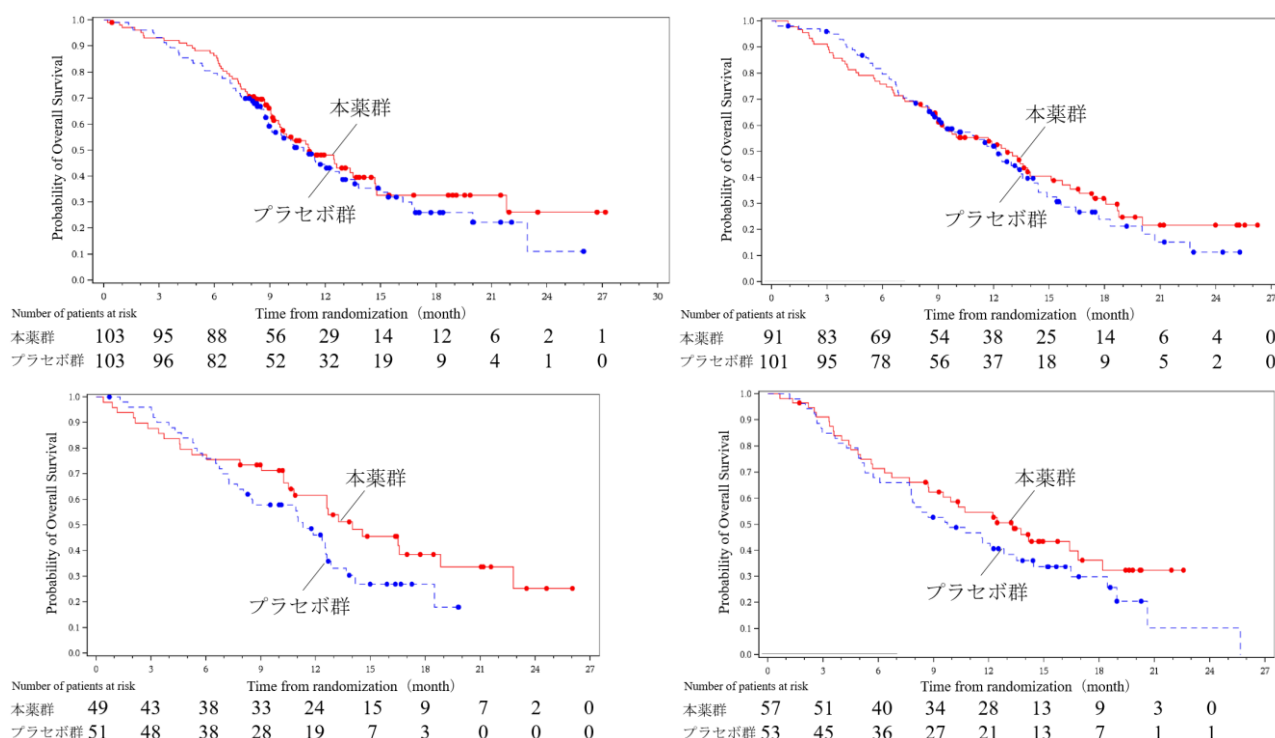


図4 PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線(2021年8月11日データカットオフ)
(左上図: TIP<1%集団、右上図: 1%≤TIP<5%集団、左下図: 5%≤TIP<10%集団、右下図: 10%≤TIP 集団)

事前に規定した TIP<1%集団及び TIP≥1%集団ともに、プラセボ群と比較して本薬群で OS 等の延長傾向が認められた(プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は、TIP<1%集団: 0.86 [0.60, 1.23]、TIP≥1%集団: 0.79 [0.61, 1.00])。また、TIP のカットオフ値を 5%及び 10%とした探索的な解析において、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で OS の延長傾向が認められ、OS に対する本薬/GC 投与と PD-L1 発現状況の交互作用は認められなかった。さらに、TIP<1%集団及び 1%≤TIP<5%集団の OS について、背景因子(疾患の状態及び腫瘍の原発部位)で調整した層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比はそれぞれ 0.84 及び 0.86 であった。

以上より、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与の有効性は期待できると考える。

② 安全性:

TOPAZ-1 試験の本薬群において、TIP<1%及び TIP≥1%集団での有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。TIP 別の本薬/GC 投与の安全性について明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与は忍容可能であると考ええる。

表 13 PD-L1 発現状況別の安全性の概要(安全性解析対象集団、2021年8月11日データカットオフ)

	例数 (%)			
	TIP<1%集団		TIP≥1%集団	
	本薬群 102 例	プラセボ群 103 例	本薬群 195 例	プラセボ群 203 例
全有害事象	102 (100)	102 (99.0)	193 (99.0)	200 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	79 (77.5)	82 (79.6)	151 (77.4)	158 (77.8)
死亡に至った有害事象	4 (3.9)	5 (4.9)	6 (3.1)	8 (3.9)
重篤な有害事象	48 (47.1)	44 (42.7)	92 (47.2)	84 (41.4)

上記①及び②の検討結果から、治癒切除不能な胆道癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/GC 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用する際は、適切な化学療法剤を選択すること。併用する薬剤の添付文書も熟読して投与すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止等の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3 週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止等の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び併用する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした TOPAZ-1 試験において、GC の併用下で本薬 1,500 mg を Q3W 投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で単独投与したときの臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。なお、本薬における [REDACTED] の管理基準¹²⁾ を踏まえ、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

¹²⁾ [REDACTED] [REDACTED]。

が米国薬局方で定められる¹³⁾に適合するように、進展型小細胞肺癌患者を対象とした CASPIAN 試験と同様に TOPAZ-1 試験においても、体重 30 kg 以下の患者の組入れは行わないこととした（「令和 2 年 6 月 30 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）。また、試験実施中に体重 30 kg 以下となった患者に対しては、本薬の 1 回投与量を体重換算用量である 20 mg/kg と設定した。

TOPAZ-1 試験において、試験開始後に体重が 30 kg 以下になり、本薬 20 mg/kg が投与された患者は 1 例認められた。加えて、下記の点から、体重 30 kg 以下の患者に本薬 20 mg/kg を投与したときの曝露量は、体重 30 kg 超の患者に 1,500mg を投与したときと同様と推定され、体重 30 kg 以下の患者に対して体重換算用量である 20 mg/kg を設定することは可能と考える。

- PPK 解析の結果、体重 30 kg の患者に本薬 20 mg/kg を投与したときの定常状態における推定曝露量（AUC 及び C_{min}）は、体重 30 kg 超の患者に本薬 1,500 mg を投与したときと同様であったこと。

また、TOPAZ-1 試験の対象患者に対する GC 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与については、以下のとおり考える。

国内外の診療ガイドラインにおいて、GC 以外に GEM 及びオキサリプラチンの併用、5-FU 及びオキサリプラチンの併用、GS 等が治療選択肢として記載されているものの、胆道癌は稀な疾患であり、臨床現場で使用されているこれらの抗悪性腫瘍剤に対する本薬の上乗せ効果を個々に検討可能なデザインで臨床試験を実施することは困難であると考えことから、TOPAZ-1 試験の結果、及び上記の抗悪性腫瘍剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用投与の臨床的有用性に係る他がん種を含めた報告等を踏まえ、TOPAZ-1 試験の対象患者に対し、GC 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与を行うことは許容されると考える。

以上より、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と設定し、添付文書の臨床成績の項で TOPAZ-1 試験において本薬と併用された抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用する際は、適切な化学療法剤を選択すること。併用する薬剤の添付文書も熟読して投与すること。

なお、TOPAZ-1 試験において、本薬/GC の Q3W 投与が最大 8 サイクル行われたものの、臨床現場では個々の患者に対する治療効果等を鑑みて GC の投与が 8 サイクルを超えて行われる場合があること、及び海外第Ⅱ相試験において本薬/GC 等の 8 サイクルを超える投与の成績が報告されていること（Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7: 522-32）から、本薬の他の抗悪性腫瘍剤との併用における最大投与サイクル数については添付文書の臨床成績の項で情報提供することとし、用法・用量に明記する必要はないと考える。

¹³⁾ () に含まれる とすることが推奨されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の1回投与量及びGCとの併用下における最大投与サイクル数について、申請者の説明を了承した。一方、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、治癒切除不能な胆道癌患者を対象に、GC以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、GC以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与は推奨されないと考える。したがって、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤はGCである旨を用法・用量において明示した上で、本薬と併用される他の抗悪性腫瘍剤に係る注意喚起は削除することが適切であると判断した。

以上より、本一変申請に係る用法・用量を「ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3週間間隔で、1回1,500 mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1,500 mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。」と設定し、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 副作用発現時の本薬の休薬・中止等の目安について。

7.R.5.2 本薬の休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

TOPAZ-1試験において、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様に、副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準、及び副作用に対する治療が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示された。当該基準を基に、製造販売後の使用経験における安全性情報等を踏まえ、既承認時に設定された内容に下記の変更等を加えた内容を用法・用量に関連する注意の項に設定する。

- ・ HIMALAYA試験¹⁴⁾の試験設定等に基づいて、ベースライン時のAST又はALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍患者が肝機能障害を発現した際の休薬・中止の目安を追加する。
- ・ NCCNガイドライン（免疫療法の毒性管理）（v.1.2022）等を参考に、肝機能障害発現時の休薬・中止の目安を修正する。
- ・ 新たに注意が必要と考えた、腸管穿孔及び脳炎に関する休薬・中止の目安を追加する。
- ・ 心筋炎、重症筋無力症及び脳炎の重篤性を考慮し、Grade 2～4の場合に一律中止とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、POSEIDON試験¹⁵⁾及びHIMALAYA試験では、神経障害及び皮膚障害としてStevens-Johnson症候群又は中毒性表皮壊死融解症を発現した場合の休薬・中止の目安も設定されていたことを考慮すると、当該内容についても添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

¹⁴⁾ 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本薬/トレメリムマブ投与又は本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。HIMALAYA試験に基づく本薬の一変申請が令和4年2月25日及び令和4年4月28日に行われ、現在審査中である。

¹⁵⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬/トレメリムマブ/化学療法投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。POSEIDON試験に基づく本薬の一変申請が令和4年1月26日に行われ、現在審査中である。

以上より、本薬の用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の3～10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	- AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 - AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本薬以外に原因がない場合	本薬の投与を中止する。
	- AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 - AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本薬以外に原因がない場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本薬を休薬する。
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	- AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 - 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 - AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本薬以外に原因がない場合	本薬の投与を中止する。
	Grade 2 の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 - トレメリムマブとの併用の場合は、本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
	全 Grade	本薬の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本薬の投与を中止する。
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薬を休薬する。
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薬を休薬する。
	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	本薬の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。

副作用	程度	処置
神経障害	Grade 2の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
皮膚障害	- Grade 2で1週間以上継続した場合 - Grade 3の場合 - Grade 4の場合 - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 本薬の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本薬の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用 （甲状腺機能低下症、 1型糖尿病を除く）	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬/GC 投与の安全性を検討することを目的として、本薬/GC 投与を受けた治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項について、TOPAZ-1 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、本一変申請において新たな安全性上の懸念は認められていないと考えるものの、日本人の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与の安全性情報は限られていることを踏まえ、本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用以外の事象¹⁶⁾を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の TOPAZ-1 試験における発現率等を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、TOPAZ-1 試験における上記の安全性検討事項に設定した事象の発現時期等を考慮し、24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与の安全性情報は限られていること等から、当該患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、横紋

¹⁶⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎及び化学療法併用時の発熱性好中球減少症。

筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用¹⁷⁾を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）

有害事象は本薬群で 336/338 例（99.4%）、プラセボ群で 338/342 例（98.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 314/338 例（92.9%）、プラセボ群で 308/342 例（90.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 338 例		プラセボ群 342 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	336 (99.4)	261 (77.2)	338 (98.8)	271 (79.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	163 (48.2)	80 (23.7)	153 (44.7)	77 (22.5)
好中球減少症	107 (31.7)	68 (20.1)	102 (29.8)	72 (21.1)
血小板減少症	43 (12.7)	16 (4.7)	45 (13.2)	18 (5.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	87 (25.7)	7 (2.1)	80 (23.4)	3 (0.9)
精神障害				
不眠症	32 (9.5)	0	36 (10.5)	0
胃腸障害				
腹痛	48 (14.2)	2 (0.6)	58 (17.0)	9 (2.6)
上腹部痛	35 (10.4)	0	30 (8.8)	1 (0.3)
便秘	109 (32.2)	2 (0.6)	101 (29.5)	1 (0.3)
下痢	57 (16.9)	4 (1.2)	51 (14.9)	6 (1.8)
悪心	138 (40.8)	5 (1.5)	122 (35.7)	6 (1.8)
嘔吐	63 (18.6)	5 (1.5)	63 (18.4)	7 (2.0)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	38 (11.2)	0	28 (8.2)	0
発疹	38 (11.2)	0	28 (8.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	48 (14.2)	10 (3.0)	48 (14.0)	8 (2.3)
疲労	91 (26.9)	11 (3.3)	90 (26.3)	12 (3.5)
発熱	70 (20.7)	5 (1.5)	57 (16.7)	2 (0.6)
臨床検査				
ALT 増加	29 (8.6)	4 (1.2)	35 (10.2)	2 (0.6)
好中球数減少	91 (26.9)	71 (21.0)	106 (31.0)	88 (25.7)
血小板数減少	70 (20.7)	33 (9.8)	79 (23.1)	29 (8.5)
白血球数減少	37 (10.9)	15 (4.4)	46 (13.5)	20 (5.8)

¹⁷⁾ 現在審査中である、①切除不能な進行・再発の NSCLC（令和 4 年 1 月 26 日付け一変申請）及び②切除不能な肝細胞癌（令和 4 年 2 月 25 日及び令和 4 年 4 月 28 日付け一変申請）に係る審査において設定が必要と判断した安全性検討事項を含む。

重篤な有害事象は、本薬群で 160/338 例 (47.3%)、プラセボ群で 149/342 例 (43.6%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で胆管炎 25 例 (7.4%)、発熱 13 例 (3.8%)、貧血 12 例 (3.6%)、敗血症 11 例 (3.3%)、急性腎障害 8 例 (2.4%)、疲労、尿路感染、肺塞栓症、肺炎及び胆道閉塞各 6 例 (1.8%)、嘔吐、胆道感染及び上部消化管出血各 5 例 (1.5%)、プラセボ群で胆管炎 17 例 (5.0%)、敗血症 9 例 (2.6%)、腹痛及び発熱各 8 例 (2.3%)、胆道閉塞、肺炎及び胆道感染各 7 例 (2.0%)、腹水 6 例 (1.8%)、嘔吐、下痢、菌血症、発熱性好中球減少症及び胆汁うっ滞性黄疸各 5 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の貧血 9 例、疲労及び急性腎障害各 5 例、発熱 4 例、嘔吐 3 例、敗血症 2 例、尿路感染及び肺炎各 1 例、プラセボ群の発熱性好中球減少症 4 例、嘔吐及び発熱各 3 例、下痢及び敗血症各 2 例、腹痛、腹水、胆汁うっ滞性黄疸及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 44/338 例 (13.0%)、プラセボ群で 52/342 例 (15.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症 4 例 (1.2%)、貧血、好中球減少症、疲労、好中球数減少、敗血症及び血中クレアチニン増加各 3 例 (0.9%)、プラセボ群で血中クレアチニン増加 10 例 (2.9%)、好中球数減少 7 例 (2.0%)、血小板数減少 4 例 (1.2%)、貧血 3 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 4 例、貧血、好中球減少症、疲労、好中球数減少及び血中クレアチニン増加各 3 例、敗血症 1 例、プラセボ群の血中クレアチニン増加 10 例、好中球数減少 7 例、血小板数減少 4 例、貧血 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の治癒切除不能な胆道癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 11 月 14 日

申請品目

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、治癒切除不能な胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌及び胆嚢癌）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、治癒切除不能な胆道癌患者に対する本薬/GC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症及び化学療法併用時の発熱性好中球減少症）に加え、硬化性胆管炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、治癒切除不能な胆道癌患者に対しても本薬/GC 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

治癒切除不能な胆道癌

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	• AST 若しくは ALT が基準値上限の3～10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	• AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 • AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本薬以外に原因がない場合	本薬の投与を中止する。

副作用	程度	処置
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値 上限を超えている肝悪 性腫瘍を有する患者)	- AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 - AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本薬以外に原因がない場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本薬を休薬する。
	- AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 - 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 - AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本薬以外に原因がない場合	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 - トレメリムマブとの併用の場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本薬の投与を中止する。
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薬を休薬する。
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薬を休薬する。
	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	本薬の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	本薬の投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	- Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
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薬を休薬する。
	- Grade 4の場合 - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	本薬の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本薬の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、 1型糖尿病を除く)	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬/GC 投与の安全性を検討することを目的として、本薬/GC 投与を受けた治癒切除不能な胆道癌患者を対象に、調査予定症例数を 200 例、観察期間を 24 週間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用¹⁸⁾を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用¹⁸⁾を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 200 例及び 52 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 及び表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

¹⁸⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC 及び切除不能な肝細胞癌に係る審査において設定が必要と判断した安全性検討事項を含む（「令和 4 年 11 月 15 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 大腸炎・重度の下痢 • 肝機能障害・<u>肝炎・硬化性胆管炎</u> • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） • 1 型糖尿病 • 腎障害（間質性腎炎等） • 筋炎 • 心筋炎 • 重症筋無力症 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • <u>脳炎</u> • <u>重度の皮膚障害</u> • <u>神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</u> • infusion reaction	• 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 化学療法併用時の発熱性好中球減少症 • <u>消化管穿孔</u> • <u>膵炎</u> • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する安全性検討事項、波線：今般の一変申請後に追加された安全性検討事項、二重下線：一変申請中（切除不能な進行・再発の NSCLC 及び切除不能な肝細胞癌）の審査で追加予定の安全性検討事項

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• <u>治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした使用成績調査</u> • <u>切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査</u> • <u>切除不能な肝細胞癌患者を対象とした使用成績調査</u> • 切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法の患者を対象とした使用成績調査 • 進展型小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査	• 製造販売後臨床試験（PACIFIC 試験の継続試験）	• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動、二重下線：一変申請中（切除不能な進行・再発の NSCLC 及び切除不能な肝細胞癌）の効能・効果及び用法・用量に対して追加予定の活動

表 17 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬/GC 投与の安全性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬/GC 投与を受けた治癒切除不能な胆道癌患者
観察期間	52 週間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原発部位、既往歴、合併症等）、本薬、GEM 及び CDDP の投与状況、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「切除不能な胆道癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

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
進展型小細胞肺癌
治癒切除不能な胆道癌

〔用法・用量〕（下線部追加）

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞
通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。

＜進展型小細胞肺癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3 週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

[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。

[警告]（変更なし）

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。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜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＞

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。

＜進展型小細胞肺癌＞

2. 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜効能共通＞

1. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節等の基準

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3～105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108倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の35倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインのAST 若しくはALTが基準値 上限を超えている肝悪 性腫瘍を有する患者)	・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、本剤以外に原因がない場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	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 3の場合	・Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、 副腎機能不全、 下垂体機能低下症	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。
筋炎	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。 ・30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。心筋生検で心筋炎を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 2 ～3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全若しくは自律神経失調の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 2 ～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度	処置
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。 • 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	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 4の場合 • 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
		本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本剤の投与を中断又は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 （甲状腺機能低下症、 1型糖尿病を除く）	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。

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

2. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
ESMO ガイドライン	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
ETP	etoposide	エトポシド
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GC		GEM と CDDP との併用
GCS		GEM、CDDP 及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GS		GEM とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン (肝胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCCN ガイドライン (十二指腸乳頭部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ampullary Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン (免疫療法の毒性管理)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
NCI-PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔

略語	英語	日本語
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TIP	tumor and/or immune cell positivity	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞又は免疫細胞が占める割合
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		胆道癌診療ガイドライン 日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会編
CASPIAN 試験		D419QC00001 試験
HIMALAYA 試験		D419CC00002 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
POSEIDON 試験		D419MC00004 試験
TOPAZ-1 試験		D933AC00001 試験
トレメリムマブ		トレメリムマブ（遺伝子組換え）
白金製剤		シスプラチン又はカルボプラチン
本薬		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
本薬/GC		本薬と GC との併用
本薬/トレメリムマブ		本薬とトレメリムマブとの併用
本薬/トレメリムマブ/ 化学療法		本薬、トレメリムマブ及び化学療法の併用
本薬/白金製剤/ETP		本薬、白金製剤及び ETP の併用