

審査報告書

令和 5 年 10 月 10 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 11 月 24 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（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[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、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に係るデュルバルマブ（遺伝子組換え）の用法及び用量を 10 mg/kg（体重）2 週間間隔投与から 1,500 mg 4 週間間隔投与に変更することは可能と考える。

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

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

（本承認申請では変更なし、二重線部は本承認申請後の令和 4 年 12 月 23 日付で変更）

[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 40 mg/kg（体重）を2週間間隔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、投与期間は12カ月間までとする。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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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。

<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。

<切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和4年12月23日付けで変更）

[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5年8月14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11月24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

(変更なし)

[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、 <u>1,500 mg</u> を4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。 <u>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> <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。 (下線部追加、取消線部削除)
-------------	---

[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	6
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	12
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	12

[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」、③2022 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「切除不能な肝細胞癌」及び「治癒切除不能な胆道癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本邦において、本薬は、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に対してのみ、PACIFIC 試験の成績に基づき体重換算用量（10 mg/kg Q2W 投与）にて承認されており、その他の効能・効果では固定用量（1,500 mg Q3W 又は Q4W 投与）で承認されている。

今般、用法・用量の統一による医療現場での利便性の向上等を目的として、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に対する用法・用量について、PACIFIC 試験等のデータを用いた PPK 解析の結果等に基づき、既承認の体重換算用量（10 mg/kg Q2W 投与）から固定用量（1,500 mg Q4W 投与）に変更する本薬の一変申請が行われた。

米国及び欧州では、PACIFIC 試験等のデータを用いた PPK 解析の結果等に基づき、それぞれ 2020 年 6 月及び 8 月に、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に対する用法・用量として固定用量を追加する承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 11 月及び 2021 年 1 月に承認されている。

なお、2023 年 6 月時点において、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に対する本薬の固定用量は、42 の国又は地域で承認されている。

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。

6.1 臨床薬理試験

「臨床薬理試験に関する資料」として、表 1 に示す臨床試験のデータを用いた PPK 解析及び曝露－反応解析の結果が提出された。

表 1 PPK 解析及び曝露－反応解析に用いられた臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	本薬の用法・用量の概略
国際共同	ATLANTIC	II	NSCLC 患者	10 mg/kg Q2W
	PACIFIC*	III	NSCLC 患者	10 mg/kg Q2W
海外	1108	I / II	進行固形癌患者	0.1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W

*：PPK 解析モデルのバリデーションに用いられ、モデル構築には用いられていない

6.1.1 PPK 解析

6.1.1.1 本薬 1,500 mg Q4W 投与時の本薬の曝露量に関する検討

進行固形癌患者（1108 試験）及び NSCLC 患者（ATLANTIC 試験）を対象とした臨床試験で得られた本薬の PK データ（1,324 例、7,262 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2 以降）。本薬の PK は、線形消失及び Michaelis-Menten 型の非線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。その結果、PACIFIC 試験の患者集団（全体集団及び日本人集団）並びに体重 30 kg の患者集団における本薬の PK パラメータ（推定値）は表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ（推定値）

対象集団	例数	用法・用量	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC _{ss} *1 (µg・day/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)
全体集団*2	473	10 mg/kg Q2W	365 [251, 511]	7,633 [4,695, 11,581]	160 [91, 250]
		1,500 mg Q4W	567 [400, 827]	8,055 [4,996, 13,326]	130 [65, 238]
日本人集団*2	72	10 mg/kg Q2W	316 [236, 445]	6,670 [4,503, 10,182]	140 [91, 230]
		1,500 mg Q4W	575 [436, 814]	8,091 [5,611, 13,973]	126 [81, 243]
体重 30 kg の患者集団*3	—	10 mg/kg Q2W	227 [150, 350]	3,623 [2,016, 6,127]	94 [43, 182]
		20 mg/kg Q4W	333 [225, 497]	3,584 [2,023, 6,138]	72 [29, 153]

中央値 [90%CI]、*1：4 週間における AUC_{ss} が算出された、*2：全体集団及び日本人集団の体重の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ、69 (34, 175) kg 及び 61 (37, 93) kg であった、*3：PACIFIC 試験に体重 30 kg 以下の患者は組み入れられなかったため、体重を 30 kg と想定したシミュレーションが実施された、—：該当せず

6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量と有効性との関連について、以下の検討が行われた。

- NSCLC 患者を対象に、本薬 10 mg/kg を Q2W で投与した際の PACIFIC 試験のデータに基づき、本薬の曝露量と有効性 (OS) との関連を検討する曝露-反応モデルが構築された。PPK 解析 (6.1.1 参照) により推定された曝露量及び上記の曝露-反応モデルを用いて、PACIFIC 試験の患者集団における本薬 10 mg/kg Q2W 又は 1,500 mg Q4W 投与時の有効性 (OS) が推定された。その結果、いずれの $C_{min,ss}$ の四分位においても、本薬 10 mg/kg Q2W 投与と 1,500 mg Q4W 投与との間で、OS に明確な差異は認められないと推定された (図 1)。

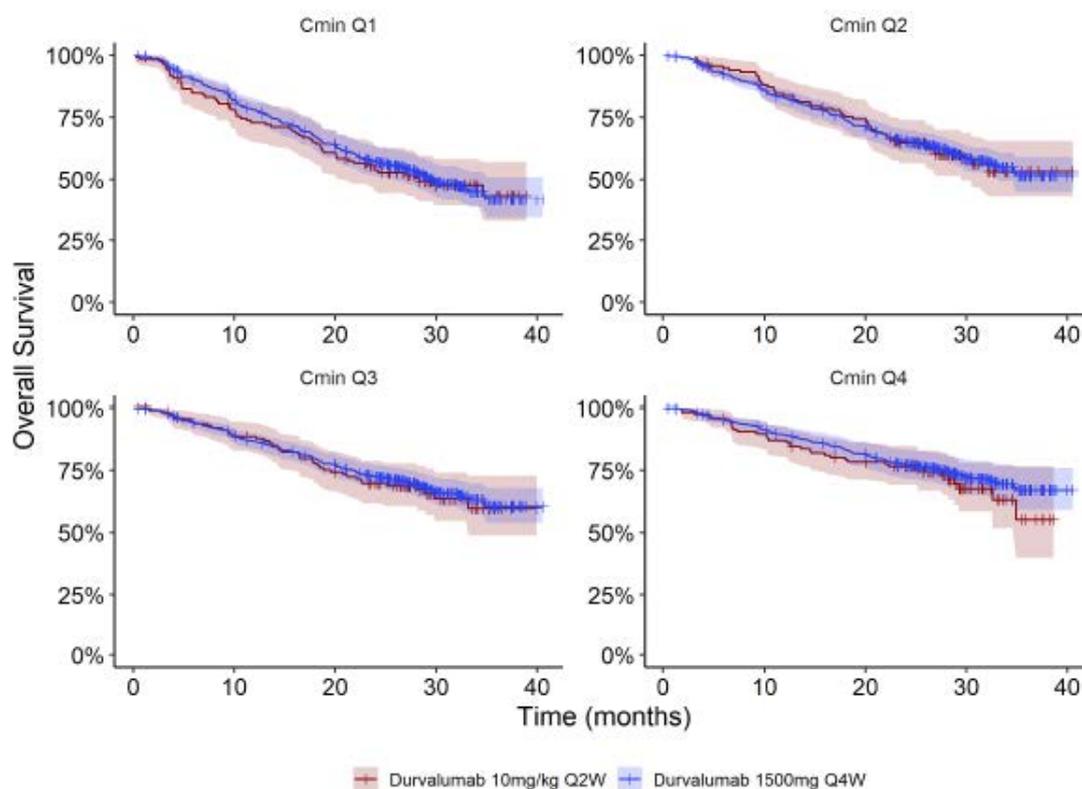


図 1 PACIFIC 試験の全体集団における用法・用量別の OS の Kaplan-Meier 曲線
(本薬の C_{min} の四分位別、推定値)

6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量と安全性との関連については初回承認時等に評価済みであり (「平成 30 年 4 月 5 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)、新たなデータは提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較した 1,500 mg Q4W 投与時の有効性及び安全性について

申請者は、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較した 1,500 mg Q4W 投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

PPK モデル (6.1.1.1 参照) を用いたシミュレーションにより、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して、本薬 1,500 mg Q4W 投与時の本薬の曝露量は下記のとおり変動すると推定された。

- 本薬 1,500 mg Q4W 投与時の $C_{max,ss}$ は、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示した。
- 本薬 1,500 mg Q4W 投与時の $C_{min,ss}$ は、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時の $C_{min,ss}$ と比較して低値を示した。

なお、本薬 1,500 mg Q4W 投与時の AUC_{ss} は、10 mg/kg Q2W 投与時の AUC_{ss} と同程度であった。

下記の点を踏まえると、上記の曝露量の変動が PACIFIC 試験の対象患者における本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 本薬の $C_{min,ss}$ の四分位別の OS を検討した結果、本薬 10 mg/kg Q2W 投与と 1,500 mg Q4W 投与との間で明確な差異は認められないと推定されたこと (6.1.2.1 参照) から、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して、本薬 1,500 mg Q4W 投与時に本薬の有効性が減弱する可能性は低いと考えること
- PACIFIC 試験において本薬 10 mg/kg を Q2W 投与した際の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと (「平成 30 年 4 月 5 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) 及び進展型 SCLC 患者に本薬 1,500 mg を Q4W 投与した際の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと (「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) から、NSCLC 患者においても本薬 1,500 mg Q4W 投与は本薬 10 mg/kg Q2W 投与と同様に忍容可能と考えること

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬 1,500 mg Q4W 投与時の安全性については、「7.R.2 安全性について」の項で議論する。

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

本申請において、有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、新たな臨床試験は提出されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、PPK 解析及び曝露－反応解析の結果、PACIFIC 試験の対象患者において、既承認の体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) から固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) に変更することにより、本薬の有効性が減弱する可能性は低いと考えられることから (6.R.1 参照)、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法として、本薬の固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) により体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) と同様の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、PPK 解析及び曝露－反応解析の結果、体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) と固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) の曝露量の差異が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから (6.R.1 参照)、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対して本薬を固定用量で投与する際に特

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¹⁾（「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」等参照）であると判断した。

また、機構は、本薬の固定用量での投与にあたっては、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の固定用量での投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本薬単独投与の用法・用量として体重換算用量（10 mg/kg Q2W 投与）又は固定用量（1,500 mg Q4W 投与）が用いられた以下の臨床試験で認められた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。

- ① 根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 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²⁾）
- ② 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA 試験、2021年8月27日データカットオフ³⁾）
- ③ 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DANUBE 試験、2020年1月27日データカットオフ）
- ④ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KESTREL 試験、20■■年■■月■■日データカットオフ）
- ⑤ 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（022 試験、20■■年■■月■■日データカットオフ）

①PACIFIC 試験の本薬 10 mg/kg Q2W 投与群と②～⑤の臨床試験における本薬 1,500 mg Q4W 投与群の有害事象の発現状況を比較した結果は、表3のとおりであった。

¹⁾ 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、膵炎、消化管穿孔、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

²⁾ 進展型 SCLC 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、本一変申請用の有害事象集計では、同一患者における同一事象に対し「投与中止に至った有害事象」及び「休薬に至った有害事象」が異なる時点で報告されている場合、「投与中止に至った有害事象」のみが集計されたため、進展型 SCLC に係る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）との差異が生じた旨が申請者より説明されている。

³⁾ 切除不能な肝細胞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、本一変申請用の有害事象集計では、同一患者における同一事象に対し「投与中止に至った有害事象」及び「休薬に至った有害事象」が異なる時点で報告されている場合、「投与中止に至った有害事象」のみが集計されたため、切除不能な肝細胞癌に係る一変申請時に提出された結果（「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）との差異が生じた旨が申請者より説明されている。

表3 ①～⑤の臨床試験別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	例数 (%)				
	10 mg/kg Q2W 投与	1,500 mg Q4W 投与			
	①PACIFIC 試験 (475 例)	②HIMALAYA 試験 (388 例)	③DANUBE 試験 (345 例)	④KESTREL 試験 (202 例)	⑤022 試験 (62 例)
全有害事象	461 (97.1)	345 (88.9)	330 (95.7)	185 (91.6)	58 (93.5)
Grade 3 以上の有害事象	176 (37.1)	158 (40.7)	186 (53.9)	89 (44.1)	36 (58.1)
死亡に至った有害事象	21 (4.4)	26 (6.7)	16 (4.6)	21 (10.4)	3 (4.8)
重篤な有害事象	141 (29.7)	115 (29.6)	139 (40.3)	78 (38.6)	28 (45.2)
投与中止に至った有害事象	73 (15.4)	32 (8.2)	41 (11.9)	23 (11.4)	7 (11.3)
休薬に至った有害事象	198 (41.7)	93 (24.0)	95 (27.5)	25 (12.4)	12 (19.4)

*：本薬の減量は許容されていなかった

①と比較して②～⑤のいずれかで発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象⁴⁾は、尿路感染（①28例（5.9%）、③70例（20.3%））、腹痛（①18例（3.8%）、⑤11例（17.7%））、AST増加（①17例（3.6%）、②56例（14.4%）、⑤13例（21.0%））、ALT増加（①16例（3.4%）、⑤12例（19.4%））、血尿（①6例（1.3%）、③40例（11.6%））及び腹水（①0例、⑤7例（11.3%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象⁵⁾は、AST増加（①6例（1.3%）、②26例（6.7%）、⑤4例（6.5%））及び尿路感染（①0例、③18例（5.2%））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⁶⁾は、敗血症（①4例（0.8%）、③11例（3.2%））、急性腎障害（①3例（0.6%）、⑤2例（3.2%））、下痢（①1例（0.2%）、⑤2例（3.2%））、尿路感染（①0例、③17例（4.9%））、肝機能異常及び腹水（①0例、⑤各3例（各4.8%））、腫瘍出血（①0例、④7例（3.5%））及び細菌性腹膜炎（①0例、⑤2例（3.2%））であった。①と比較して②～⑤のいずれかで発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象、並びに発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は認められなかった。

一方、②～⑤のいずれかと比較して①で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象⁴⁾は、咳嗽（①166例（34.9%）、②31例（8.0%）、③35例（10.1%）、④14例（6.9%）、⑤6例（9.7%））、疲労（①114例（24.0%）、②38例（9.8%））、呼吸困難（①106例（22.3%）、②16例（4.1%）、③35例（10.1%）、④8例（4.0%）、⑤3例（4.8%））、放射線肺臓炎（①96例（20.2%）、②0例、③0例、④1例（0.5%）、⑤0例）、下痢（①88例（18.5%）、④17例（8.4%））、関節痛（①83例（17.5%）、④11例（5.4%））、肺炎（①76例（16.0%）、②13例（3.4%）、③12例（3.5%）、⑤3例（4.8%））、肺臓炎（①60例（12.6%）、②4例（1.0%）、③7例（2.0%）、⑤1例（1.6%））、上気道感染（①59例（12.4%）、⑤1例（1.6%））及び頭痛（①52例（10.9%）、⑤0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象⁵⁾は、肺炎（①28例（5.9%）、②3例（0.8%））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⁶⁾は、肺炎（①33例（6.9%）、②3例（0.8%）、③8例（2.3%）、⑤0例）、肺臓炎（①17例（3.6%）、②2例（0.5%）、③2例（0.6%）、④2例（1.0%））及び放射線肺臓炎（①17例（3.6%）、②0例、③0例、④0例、⑤0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（①23例（4.8%）、②1例（0.3%）、③2例（0.6%）、④0例、⑤0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、放射線肺臓炎（①37例

⁴⁾ ①と比較して10%以上の発現率の差が認められなかった試験については、記載を省略した。

⁵⁾ ①と比較して5%以上の発現率の差が認められなかった試験については、記載を省略した。

⁶⁾ ①と比較して2%以上の発現率の差が認められなかった試験については、記載を省略した。

(7.8%)、②0例、③0例、④0例、⑤0例)及び肺炎(①36例(7.6%)、②1例(0.3%)、③4例(1.2%)、④3例(1.5%)、⑤0例)であった。②～⑤のいずれかと比較して①で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量として体重換算用量(10 mg/kg Q2W 投与)が用いられた PACIFIC 試験と比較して、固定用量(1,500 mg Q4W 投与)が用いられた臨床試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象については、いずれも原疾患の影響が考えられる有害事象であったことを考慮すると、既承認の体重換算用量(10 mg/kg Q2W 投与)から固定用量(1,500 mg Q4W 投与)に変更することによる新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。したがって、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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者においても本薬の固定用量での投与は忍容可能と判断した。

ただし、下記の点を考慮すると、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における本薬 1,500 mg Q4W 投与時の ILD の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

- 根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験では、他がん種の臨床試験と比較して重篤な ILD 及び投与中止に至った ILD の発現率が高かったこと
- PACIFIC 試験における ILD の発現率は、外国人患者と比較して日本人患者で高かったこと(「平成 30 年 4 月 5 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)
- PACIFIC 試験の対象とされた根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者では ILD の発現及び重篤化のリスクが高いことが報告されていること⁷⁾

7.R.3 効能・効果について

本一変申請において、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、既承認の内容から変更されていない。

機構は、申請者の設定のとおり、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定することが適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請において、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、それぞれ以下のように設定・変更されていた。

<用法・用量> (既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

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 1,500 mg を 4 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。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。

⁷⁾ 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺疾患(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) (厚生労働省、平成 18 年 11 月)

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容と同一)

- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 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・用量に関連する注意の項については申請者の設定のとおり注意喚起した上で、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る本薬の用法・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 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。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。」と整備して設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

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。

PPK 解析及び曝露－反応解析の結果 (6.R.1 参照) に加えて、以下の理由から、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る用法・用量について、既承認の体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) から固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) に変更することは可能と考える。

- 本薬の用法・用量として体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) 又は固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) を用いた臨床試験における有害事象の発現率を比較した結果、既承認の体重換算用量から固定用量に変更することによる新たな安全性上の懸念は認められないと考えること (7.R.2 参照)
- 既承認の体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) で本薬の投与を継続している患者に対しては、固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) への切替えが必要となるが、慎重なモニタリングを行うことで患者の安全性は確保できると考えること
- 切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る用法・用量として、固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) は米国及び欧州において承認されており、海外において使用経験があること

なお、本薬における [] の管理基準⁸⁾ を踏まえ、 [] が米国薬局方で定められる []⁹⁾ に適合するように、本薬 1,500 mg を固定用量で投与する臨床試験では、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 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）。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。

PACIFIC 試験において体重 30 kg 以下の患者は認められなかったものの、1108 試験及び ATLANTIC 試験に基づく PPK モデルを用いて推定された体重 30 kg の患者における 10 mg/kg Q2W 投与と 20 mg/kg Q4W 投与の曝露量に明確な差異は認められないこと (6.1.1 参照)、固定用量 (1,500mg Q4W 投与) が承認されている他がん種においても体重 30 kg 以下の患者に対する用法・用量として 20 mg/kg が承認さ

⁸⁾ []

⁹⁾ [] ([]) に含まれる [] とすることが推奨されている。

れていることを考慮すると、体重 30 kg 以下の患者に対する用法・用量として 20 mg/kg Q4W 投与を設定することは可能と考える。

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了承し、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る本薬の用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切と判断した。

<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 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。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。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に本薬の固定用量（1,500 mg Q4W 投与）の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- PPK 解析及び曝露－反応解析の結果、本薬 10 mg/kg Q2W 投与時及び本薬 1,500 mg Q4W 投与時のいずれにおいても、曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったことから、体重換算用量（10 mg/kg Q2W 投与）と固定用量（1,500 mg Q4W 投与）の曝露量の差異が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること（6.R.1 参照）
- 本薬の用法・用量として体重換算用量（10 mg/kg Q2W 投与）又は固定用量（1,500 mg Q4W 投与）を用いた臨床試験における有害事象の発現率を比較した結果、既承認の体重換算用量から固定用量に変更することによる新たな安全性上の懸念は認められないと考えること（7.R.2 参照）
- 既承認の効能・効果に対する製造販売後調査は実施中であるものの、日本人患者に対する本薬固定用量投与時の安全性情報¹⁰⁾は一定程度集積されており、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、「7.R.2.1 安全性プロファイルについて」の項における検討を踏まえると、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対する本薬 1,500 mg Q4W 投与時の ILD の発現状況に関する情報を収集する必要があると考えることから、当該情報の収集を目的とした製造販売後調査の情報収集の手法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与時の ILD の情報を取得可能なデータベースが存在することから、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC における本薬 1,500 mg Q4W 投与時の ILD の発現状況について検討することを目的とした製造販売後調査を製造販売後データベース調査として実施する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁰⁾ 進展型 SCLC 患者を対象とした使用成績調査において、20●●年●月●日までに登録された●●例のうち、●●例の調査票が固定された。また、20●●年●月●日までに調査票が固定された●●例について、安全性解析が実施された。

「7.R.2.1 安全性プロファイルについて」の項における検討の結果、申請者の計画のとおり、安全性検討事項としてILDを設定し、ILDの発現状況について製造販売後データベース調査にて情報収集することで差し支えないと判断した。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

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

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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

該当なし

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、本品目の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的 CRT 後の維持療法に対する本薬の用法・用量を体重換算用量(10 mg/kg Q2W 投与)から固定用量(1,500 mg Q4W 投与)に変更することは可能と考える。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、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5年10月3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11月24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 モデリング&シミュレーションに基づく用法・用量の変更について

機構は、審査報告(1)の「6.R.1 本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較した 1,500 mg Q4W 投与時の有効性及び安全性について」、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る本薬の用法・用量について、既承認の体重換算用量 (10 mg/kg Q2W 投与) から固定用量 (1,500 mg Q4W 投与) に変更することは可能であり、「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 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。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。」と設定することが適切と判断した。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量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。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、根治的 CRT 後の切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対する本薬 1,500 mg Q4W 投与時の ILD の発現リスクについて製造販売後データベース調査により検討する方針は受入れ可能と判断した。

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。

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4に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表5に示す追加の医薬品安全性監視活動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。

表4 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 膵炎 • 消化管穿孔 • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 化学療法併用時の発熱性好中球減少症 • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表5 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
<ul style="list-style-type: none"> • 進展型小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査（併用投与） • 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（全例調査、併用投与） • 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査、単独投与及び併用投与） • 治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした使用成績調査（併用投与） • <u>切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法の患者を対象とした製造販売後データベース調査（単独投与、ILD）</u> 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般変更する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和8年7月1日まで）と設定する。

[効能・効果]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和4年12月23日付けで変更）

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年12月23日付けで変更)

<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 ~~40mg/kg(体重)~~ を2週間間隔 ~~1,500mg~~ を4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。ただし、~~
体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

<進展型小細胞肺癌>

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

<切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1,500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

<治癒切除不能な胆道癌>

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

[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]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 12 月 23 日付けで変更）

＜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＞

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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

3. 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「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。

＜進展型小細胞肺癌＞

4. 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

5. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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＞

7. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 4 年 12 月 23 日付けで変更）

＜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	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

副作用	程度	処置
	加した場合	
	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
<u>肝機能障害</u> (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5~7 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5~5 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の 1.5~2 倍に増加し、本剤以外に原因がない場合 	<u>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。</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 若しくは ALT がベースラインの 7 倍超、又は基準値上限の 20 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 	<u>本剤の投与を中止する。</u>
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	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリム Mab (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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
<u>神経障害</u>	Grade 2 の場合	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

副作用	程度	処置
	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4 の場合 ・ <u>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</u> 	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 <u>又は若しくは</u> 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。

< 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 >

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

< 切除不能な肝細胞癌 >

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

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
AUC _{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min,ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
EU	Endotoxin Unit	エンドトキシンユニット
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
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
022 試験		D4190C00022 試験
1108 試験		CD-ON-MEDI4736-1108 試験
ATLANTIC 試験		D4191C00003 試験
DANUBE 試験		D419BC00001 試験
HIMALAYA 試験		D419CC00002 試験
KESTREL 試験		D419LC00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
本薬		デュルバルマブ (遺伝子組換え)