

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 4 日
医薬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 6 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 2 月 27 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、薬事審議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7年2月17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6年7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：（R6 薬）第 611 号、令和6年6月19日付け医薬薬審発 0619 第1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、本品目の限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法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、以下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。

[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

限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和6年11月22日付けで変更）

[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 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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

トレメリマブ（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。

＜限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

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 24 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。

＜進行・再発の子宮体癌＞

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 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 7 年 1 月 16 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 6 年 7 月 30 日
[剤形・含量] 1 パイアル (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

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌

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

進行・再発の子宮体癌

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 日付け変更）

[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 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。

＜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。

＜根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌＞

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。投与期間は 24 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。

＜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 1500 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。

<進行・再発の子宮体癌>

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 日付け変更）

[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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[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。

本邦では、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	本薬の効能・効果
2018 年 7 月	・ 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*
2020 年 8 月	・ 進展型小細胞肺癌
2022 年 12 月	・ 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 ・ 治癒切除不能な胆道癌
2024 年 11 月	・ 進行・再発の子宮体癌

*：体重換算用量の用法・用量で承認され、2023 年 11 月に固定用量への変更が承認された。

1.2 開発の経緯等

申請者により、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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（ADRIATIC 試験）が 2018 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、ADRIATIC 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2024 年 6 月及び 2024 年 7 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 12 月に「IMFINZI, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with limitedstage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy (cCRT).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。なお、2024 年 12 月時点において、根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型 SCLC に係る効能・効果にて、3 の国又は地域で承認されている。

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

今般、ADRIATIC 試験を主要な試験成績として、根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型 SCLC に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2024 年 6 月に「根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 611 号）に指定されている。

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」として ADRIATIC 試験成績等が提出されたが、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

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ADRIATIC 試験*	III	根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者	730 ①264 ②266 ③200	①本薬 1,500 mg を Q4W で 24 カ月間（26 サイクル）静脈内投与 ②プラセボを Q4W で 24 カ月間（26 サイクル）静脈内投与 ③本薬 1,500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を Q4W で 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で 22 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

*：本一変申請において、①本薬群と②プラセボ群の比較に係る結果のみが提出された。特記しない限り、本審査報告書では、①本薬群及び②プラセボ群についてのみ記載する。

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：ADRIATIC 試験＜2018 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 1 月 15 日〕＞）

根治的 cCRT¹⁾後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者²⁾（目標症例数：本薬群及びプラセボ群 524 例³⁾、試験全体 724 例⁴⁾）を対象に、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 19 の国又は地域、164 施設で実施された。

用法・用量は、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、疾患進行若しくは投与中止基準に該当するまで又は最大 24 カ月間（26 サイクル）投与を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 530 例（本薬群 264 例、プラセボ群 266 例）全例が FAS 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 19 例、プラセボ群 31 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 1 例及びプラセボ群の 1 例並びに誤った治験薬が投与された本薬群 1 例⁵⁾を除く 527 例（本薬群 262 例、プラセボ群 265 例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は有効性の解析対象と同一）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS⁶⁾及び OS とされ、いずれか一方で統計学的に有意な延長が認められた場合に本薬の有効性が示されたと判断することとされた。

本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表 2 のとおりであった。本試験は当初、①本薬群、②プラセボ群及び③本薬/トレメリムマブ群の 3 群試験として計画されたが、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN 試験）⁷⁾において、化学療法の併用下における本薬/トレメリムマブ投与の有効性が本薬単独投与を上回らなかったことから、本試験において本薬/トレメリムマブ群とプラセボ群の比較における PFS 及び OS が主要評価項目から副次評価項目へ変更され、本薬群とプラセボ群の比較における OS が主要評価項目に追加された（治験実施計画書改訂第 4 版、2020 年 11 月 13 日付け）。

1) cCRT における化学療法として、白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 又は CBDCA）と ETP との併用投与を 4 サイクル繰り返すこととされ、放射線療法として、6 週間で総線量 60～66 Gy を投与する 1 日 1 回の通常分割照射法又は 3 週間で総線量 45 Gy を投与する 1 日 2 回の加速過分割照射法のいずれかを選択することとされた。また、PCI は治験担当医師の判断で各国又は地域における標準的治療に従い実施可能とされ、cCRT 施行後に実施し、無作為化及び治験薬の初回投与前 1～42 日以内に完了することとされた。

2) AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく臨床病期 I～Ⅲ期の患者（I/Ⅱ期の場合は医学的に切除不能な患者）。根治的 cCRT 後に、CR、PR 又は SD と判定され、疾患進行が認められない患者

3) 主要評価項目とされた①BICR 判定による PFS 及び②OS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を①0.65 及び②0.73 と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を 1：1、有意水準（両側）を①0.005 及び②0.045、イベント数を①370 件及び②348 件とした場合、検出力は①約 90%及び②80%と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 524 例と設定された。

4) ①本薬群、②プラセボ群及び③本薬/トレメリムマブ群の 3 群の目標症例数

5) 本薬群 1 例において、本薬に加えてトレメリムマブが 2 サイクル投与された。当該患者は安全性解析対象集団においては本薬群から除外され、有効性解析対象集団においては本薬群に含められた。

6) 無作為化された日から、本薬投与の継続の有無及び病勢進行後の後治療の有無に関わらず、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・病勢進行又は死亡が認められなかった患者、追跡不能となった患者及び同意撤回した患者は、最終画像評価日
- ・病勢進行又は死亡が認められたものの、2 回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった前の最終画像評価日
- ・評価可能な画像がない患者及びベースライン時点のデータがない患者は、ベースライン時点から 2 回の来院までの間に死亡した場合（この場合は死亡日をイベント発生日として取り扱うこととされた）を除き、無作為化された日

7) 化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象に、本薬と化学療法との併用投与又は本薬、トレメリムマブ及び化学療法の併用投与と化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験

表2 統計解析計画及び主な変更内容 (ADRIATIC 試験) *

治験実施計画書	初版 (2018 年 6 月 27 日付け)	改訂第 4 版 (2020 年 11 月 13 日付け)	改訂第 5 版 (2023 年 1 月 10 日付け)
変更理由	該当なし	CASPIAN 試験において、トレメリムマブの上乗せ効果が認められなかったことから、主要評価項目等が変更された。 また、 、 、 、 とされた。	盲検下での PFS に関するイベントの発生予測に基づき、PFS の中間解析を実施する旨が追加された。
主要評価項目	RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS : • 本薬群とプラセボ群との比較 • 本薬/トレメリムマブ群とプラセボ群との比較 OS : • 本薬/トレメリムマブ群とプラセボ群との比較	RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS : • 本薬群とプラセボ群との比較 OS : • 本薬群とプラセボ群との比較	変更なし
ハザード比の仮定	PFS : 0.60 OS : 0.70	PFS : 0.65 OS : 0.73	変更なし
有意水準 (両側)	PFS : 各比較でそれぞれ 0.005 OS : 0.04	PFS : 0.005 OS : 0.045	変更なし
検出力	PFS : 90% OS : 80%	変更なし	変更なし
主要評価項目に関する解析の実施時期	PFS : • 中間解析: 本薬群とプラセボ群との比較、本薬/トレメリムマブ群とプラセボ群との比較についてそれぞれ 207 件の PFS に関するイベントが発生した時点 • 最終解析: 本薬群とプラセボ群との比較本薬/トレメリムマブ群とプラセボ群との比較のそれぞれにおいて 259 件の PFS に関するイベントが発生した時点 OS : • 1 回目の中間解析: PFS の最終解析時点 • 2 回目の中間解析: 本薬/トレメリムマブ群及びプラセボ群において 216 件の OS に関するイベントが発生した時点 • 最終解析: 本薬/トレメリムマブ群及びプラセボ群において 270 件の OS に関するイベントが発生した時点	PFS : • 中間解析: • 最終解析: 点 OS : • 時点 • 時点 • 時点 • 最終解析: 時点	PFS : • 中間解析: 本薬群及びプラセボ群において 308 件の PFS に関するイベントが発生した時点 • 最終解析: 以下①～③のうち最も早い時点 ①本薬群及びプラセボ群において約 370 件の PFS に関するイベントが観察された時点 ②OS の 2 回目の中間解析でプラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な差が認められた時点 ③最後の被験者の無作為化から 36 カ月が経過した時点 OS : • 1 回目の中間解析: PFS の中間解析時点 • 2 回目の中間解析: 本薬群及びプラセボ群において 299 件の OS に関するイベントが発生した時点 • 最終解析: 本薬群及びプラセボ群において 348 件の OS に関するイベントが発生した時点
目標症例数	600 例	724 例	変更なし

*: 本薬/トレメリムマブ群についての記載を含む。

複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、本薬群とプラセボ群との比較に係る PFS 及び OS の検定に有意水準（両側）をそれぞれ 0.005 及び 0.045 を割り当て、多重検定手順により、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された（図 1）。また、PFS 及び OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

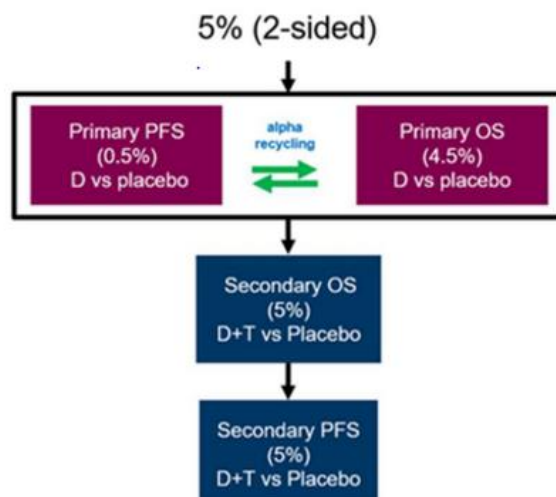


図 1 PFS 及び OS に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の中間解析（2024 年 1 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 3 PFS の中間解析結果（BICR 判定、FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	264	266
イベント数 (%)	139 (52.7)	169 (63.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.6 [10.2, 28.2]	9.2 [7.4, 12.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.76 [0.606, 0.950] *2	
p 値 (両側) *3	0.01608	

*1：臨床病期（Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ期）及び PCI 歴（あり、なし）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 99.816%CI 及び 97.195%CI はそれぞれ [0.530, 1.084] 及び [0.589, 0.976]、*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）0.005 及び 0.05 の下での中間解析時点における有意水準はそれぞれ 0.00184 及び 0.02805

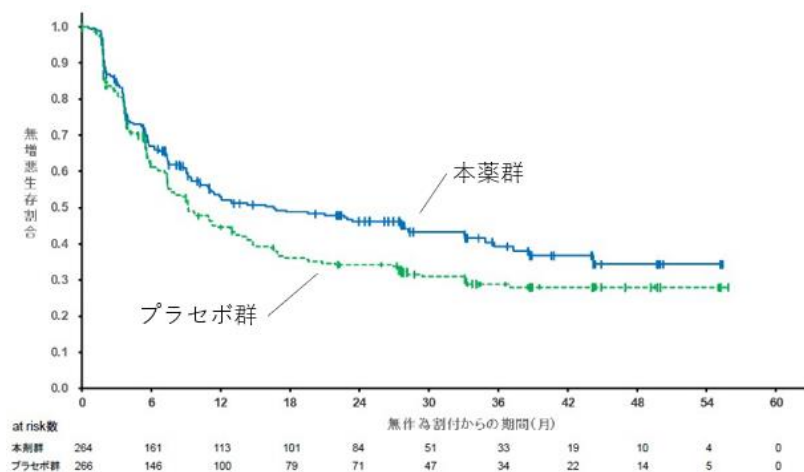


図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、FAS、2024年1月15日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされたOSの1回目の中間解析（2024年1月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表4 OSの1回目の中間解析結果（FAS、2024年1月15日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	246	266
イベント数 (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	55.9 [37.3, —]	33.4 [25.5, 39.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.569, 0.928] *2	
p値 (両側) *3	0.01042	

—：推定不能、*1：PCI歴（あり、なし）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98.321%CIは[0.538, 0.979]、*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）0.01679

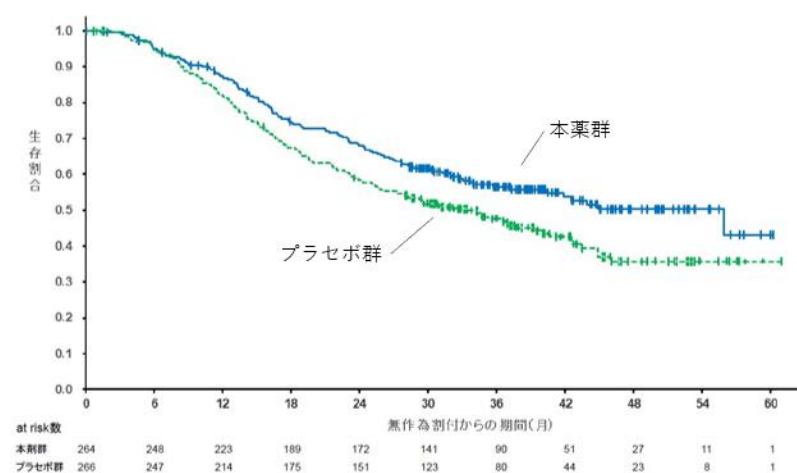


図3 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2024年1月15日データカットオフ）

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12/262例（4.6%）、プラセボ群17/265例（6.4%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群9例⁸⁾、プラセボ群13例）

⁸⁾ うち、1例では主死因は疾患進行、副死因は脳症と報告され、脳症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

を除く患者の死因は、本薬群で心不全、肺炎及び肺臓炎/敗血症各 1 例、プラセボ群で肺炎 2 例、COVID-19 及び敗血症各 1 例であった。このうち、本薬群の肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は本薬群 1 例に認められ、死因は疾患進行による死亡であった。

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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬の有効性及び安全性については、ADRIATIC 試験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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「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、ADRIATIC 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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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、ADRIATIC 試験の対照群としてプラセボ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。

ADRIATIC 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、ADRIATIC 試験の対象患者である、根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者に関しては下記のように記載されていたことを踏まえ、ADRIATIC 試験における対照群としてプラセボ投与を設定した。

- 国内診療ガイドライン（2018 年版）

根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者に対して推奨される治療に係る記載はない。

- NCCN ガイドライン（v.3.2018）

根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者に対して、経過観察を推奨する。

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

申請者は、ADRIATIC 試験における主要評価項目として、PFS 及び OS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者において、PFS が延長することは疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、ADRIATIC 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

また、申請者は ADTIATIC 試験における本薬の有効性について、以下のように説明している。

ADRIATIC 試験において、主要評価項目とされた BICR による PFS 及び 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、ADRIATIC 試験において、探索的な位置付けの解析として実施された eCRF に基づく臨床病期⁹⁾ 別（I / II 期又はⅢ期）の PFS 及び OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び表 6、並びに図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 5 臨床病期別の PFS の中間解析結果
(BICR 判定、FAS、2024 年 1 月 15 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* [95%CI]
I / II 期	本薬群	33	14 (42.4)	34.9 [17.6, —]	0.71
	プラセボ群	34	19 (55.9)	19.4 [8.6, —]	[0.351, 1.419]
Ⅲ期	本薬群	231	125 (54.1)	12.0 [9.1, 23.4]	0.77
	プラセボ群	232	150 (64.7)	9.0 [7.3, 11.2]	[0.609, 0.979]

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

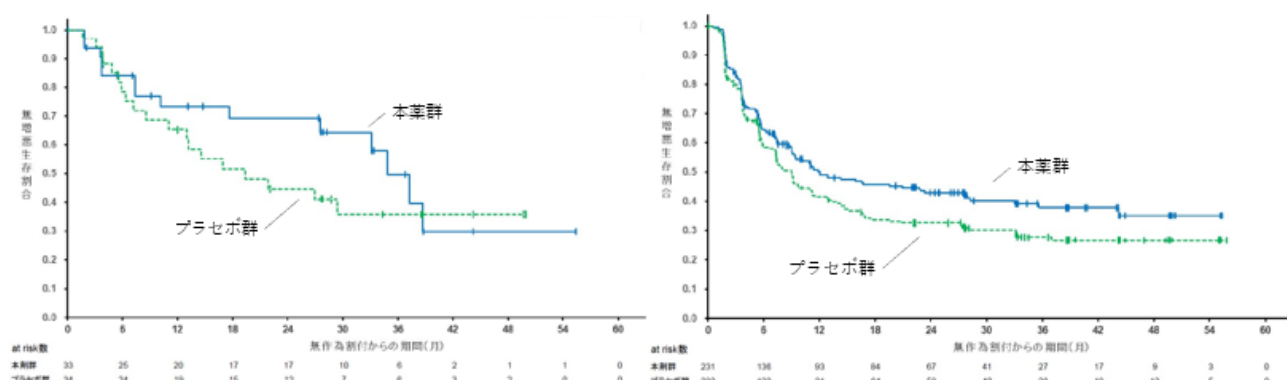


図 4 臨床病期別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)
(左図：I / II 期集団、右図：Ⅲ期集団)

表 6 臨床病期別の OS の 1 回目の中間解析結果
(FAS、2024 年 1 月 15 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* [95%CI]
I / II 期	本薬群	33	11 (33.3)	— [32.0, —]	0.92
	プラセボ群	34	12 (35.3)	— [29.4, —]	[0.401, 2.107]
Ⅲ期	本薬群	231	104 (45.0)	44.9 [33.0, —]	0.71
	プラセボ群	232	134 (57.8)	29.4 [24.1, 37.0]	[0.546, 0.913]

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

⁹⁾ 無作為化の際の層別因子は Interactive voice response system (IVRS) に基づく臨床病期が用いられた。

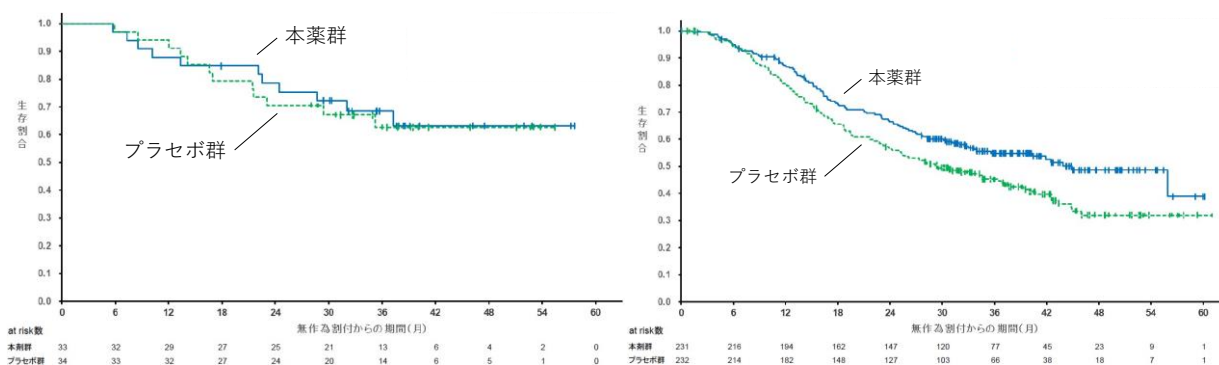


図5 臨床病期別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(FAS、2024年1月15日データカットオフ)
(左図：I/II期集団、右図：III期集団)

また、ADRIATIC試験の日本人集団におけるBICR判定によるPFSの中間解析（2024年1月15日データカットオフ）及びOSの中間解析（2024年1月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図6、並びに表8及び図7のとおりであった。

表7 日本人集団におけるPFSの中間解析結果（BICR判定、FAS、2024年1月15日データカットオフ）

	日本人集団	
	本薬群	プラセボ群
例数	19	31
イベント数 (%)	9 (47.4)	15 (48.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	44.2 [8.5, —]	29.4 [9.2, —]
ハザード比 [95%CI] *	1.05 [0.440, 2.362]	

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル

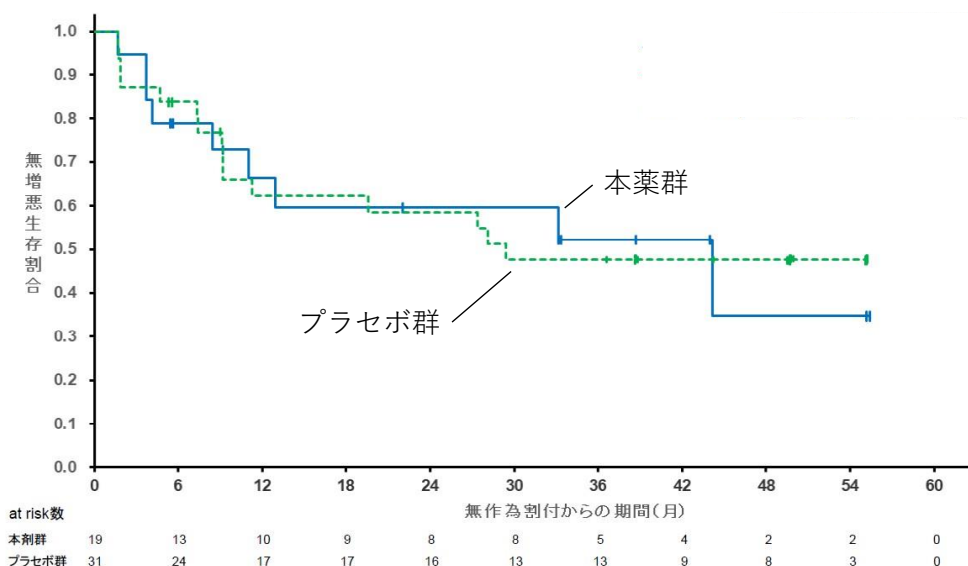


図6 日本人集団におけるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、FAS、2024年1月15日データカットオフ)

表 8 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析結果 (FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	19	31
イベント数 (%)	6 (31.6)	16 (51.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [15.5, —]	44.9 [28.1, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.67 [0.239, 1.624]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

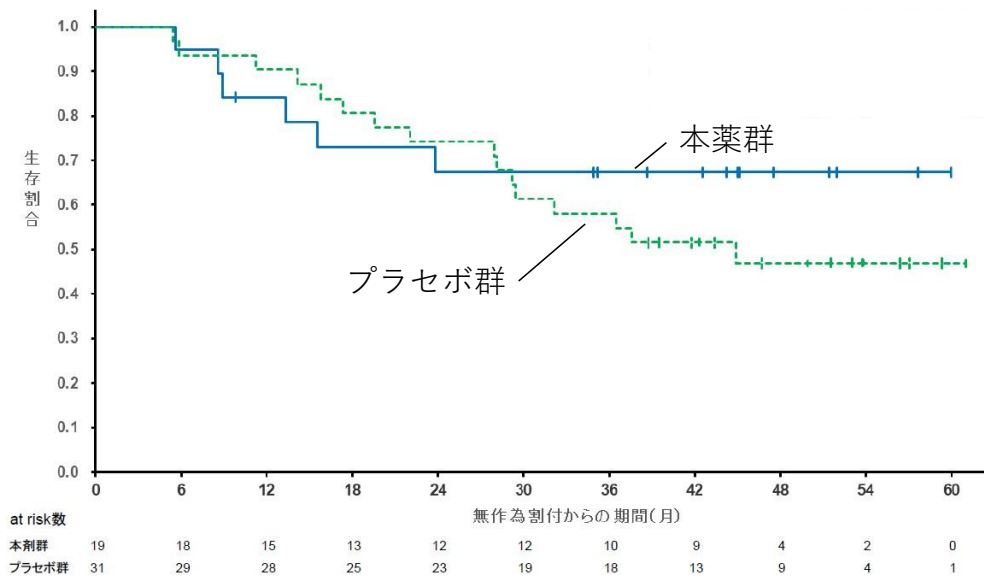


図 7 日本人集団における OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

- ADRIATIC 試験の主要評価項目の一つとされた BICR 判定による PFS 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、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと
- ADRIATIC 試験におけるもう一つの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
- ADRIATIC 試験において本薬が投与された日本人患者数及びイベント数は限られており、ADRIATIC 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、本試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS 及び OS について、全体集団の結果と明らかに異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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¹⁰⁾ 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、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、ADRIATIC 試験において認められた安全性情報を基に、本薬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。

ADRIATIC 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

	表 9 安全性の概要*（ADRIATIC 試験、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）	
	例数（%）	
	本薬群 262 例	プラセボ群 265 例
全有害事象	247 (94.3)	234 (88.3)
Grade 3 以上の有害事象	69 (26.3)	68 (25.7)
死亡に至った有害事象	7 (2.7)	5 (1.9)
重篤な有害事象	78 (29.8)	64 (24.2)
投与中止に至った有害事象	43 (16.4)	28 (10.6)
休薬に至った有害事象	91 (34.7)	76 (28.7)

*：本薬及びプラセボの減量は許容されなかった。

ADRIATIC 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった¹¹⁾ 有害事象は、表 10 のとおりであった。プラセボ群と比較して、本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁰⁾ 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、肺炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、赤芽球瘍等（「令和 6 年 10 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）

¹¹⁾ 全 Grade の有害事象は発現割合の差が 5%以上、その他は発現割合の差が 2%以上の事象

表 10 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった*有害事象
(ADRIATIC 試験、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 262 例	プラセボ群 265 例
全有害事象		
甲状腺機能低下症	42 (16.0)	10 (3.8)
そう痒症	34 (13.0)	19 (7.2)
甲状腺機能亢進症	27 (10.3)	4 (1.5)
重篤な有害事象		
放射線肺臓炎	13 (5.0)	7 (2.6)
間質性肺疾患	6 (2.3)	0
休薬に至った有害事象		
放射線肺臓炎	26 (9.9)	19 (7.2)
肺臓炎	12 (4.6)	5 (1.9)

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

また、申請者は、ADRIATIC 試験の本薬群と、既承認の効能・効果のうち、根治的 cCRT 後に病勢進行が認められない切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験の本薬群との間で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。

ADRIATIC 試験及び PACIFIC 試験の本薬群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 ADRIATIC 試験及び PACIFIC 試験の安全性の概要*

	例数 (%)	
	ADRIATIC 試験 本薬群 262 例	PACIFIC 試験 本薬群 475 例
全有害事象	247 (94.3)	460 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	69 (26.3)	166 (34.9)
死亡に至った有害事象	7 (2.7)	21 (4.4)
重篤な有害事象	78 (29.8)	138 (29.1)
投与中止に至った有害事象	43 (16.4)	73 (15.4)
休薬に至った有害事象	91 (34.7)	198 (41.7)

*：本薬及びプラセボの減量は許容されなかった。

PACIFIC 試験の本薬群と比較して、ADRIATIC 試験の本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 12 のとおりであった。PACIFIC 試験の本薬群と比較して、ADRIATIC 試験の本薬群で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、本薬の休薬等により管理可能であった。PACIFIC 試験の本薬群と比較して、ADRIATIC 試験の本薬群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。PACIFIC 試験の本薬群と比較して、ADRIATIC 試験の本薬群で発現割合が 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。

表 12 PACIFIC 試験と比較して ADRIATIC 試験で発現割合が高かった*有害事象（本薬群）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	ADRIATIC 試験 (本薬 1,500 mg Q4W) 262 例	PACIFIC 試験 (本薬 10 mg/kg Q2W) 475 例
全有害事象		
浮動性めまい	32 (12.2)	33 (6.9)
白血球数減少	18 (6.9)	4 (0.8)
COVID-19	18 (6.9)	0
重篤な有害事象		
間質性肺疾患	6 (2.3)	0
投与中止に至った有害事象		
放射線肺臓炎	10 (3.8)	6 (1.3)
休薬に至った有害事象		
放射線肺臓炎	26 (9.9)	37 (7.8)
COVID-19	11 (4.2)	0

データカットオフ日：ADRIATIC 試験（2024 年 1 月 15 日）、PACIFIC 試験（2018 年 3 月 22 日）

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ADRIATIC 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な放射線肺臓炎、間質性肺疾患等の発現割合が高かったものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の根治的 cCRT 後に病勢進行が認められない切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験と比較して、ADRIATIC 試験で重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、限局型 SCLC 患者における根治的化学放射線療法後の維持療法においても本薬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、ADRIATIC 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ADRIATIC 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 13 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 14 のとおりであり、発現割合の差が 2%以上かつ複数例で認められた、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 13 安全性の概要（ADRIATIC 試験、本薬群、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	日本人患者 19 例	外国人患者 243 例
全有害事象	17 (89.5)	230 (94.7)
Grade 3 以上の有害事象	4 (21.1)	65 (26.7)
死亡に至った有害事象	0	7 (2.9)
重篤な有害事象	5 (26.3)	73 (30.0)
投与中止に至った有害事象	4 (21.1)	39 (16.0)
休薬に至った有害事象	6 (31.6)	85 (35.0)

表 14 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった*有害事象
(ADRIATIC 試験、本薬群、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 19 例	外国人患者 243 例
全有害事象		
放射線肺臓炎	8 (42.1)	52 (21.4)
便秘	5 (26.3)	22 (9.1)
不眠症	3 (15.8)	13 (5.3)
湿疹	3 (15.8)	1 (0.4)
頻尿	2 (10.5)	1 (0.4)

*：発現割合の差が 10%以上の全 Grade の有害事象を記載した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ADRIATIC 試験において検討された日本人患者数は限られており、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、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を考慮すると、本薬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死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であり、Grade 1 又は 2 かつ非重篤で、治験薬との因果関係が否定されていること。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 20%以上高かった放射線肺臓炎及び便秘について、ADRIATIC 試験のプラセボ群の日本人患者における発現割合はそれぞれ 38.7% (12/31 例) 及び 19.4% (6/31 例) であり、本薬群の日本人患者において発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型 SCLC	なし

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、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法	- 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 - 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

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書¹²⁾における、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬の記載内容は、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 (v.3.2025) :
 - cCRT 後に病勢進行が認められない限局型 SCLC 患者に対して、本薬単独投与が推奨される。
- NCI-PDQ (SCLC) (2024 年 10 月 29 日版) :
 - 限局型 SCLC 患者における根治的化学放射線療法後の補助療法として、本薬は新たな治療選択肢である。

機構は、限局型 SCLC 患者に対する本薬の臨床的位置付け及び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。

根治的 cCRT 後に病勢進行が認められない限局型 SCLC 患者を対象とした ADRIATIC 試験の結果、本薬投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬は ADRIATIC 試験の対象患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、ADRIATIC 試験の対象患者は、臨床病期 I ～ III 期の限局型 SCLC に対する根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない患者であり、I / II 期の場合は医学的に切除不能な患者が対象とされた。国内外の診療ガイドラインにおいて、医学的に切除不能な SCLC 患者の定義は確立していないこと、根治的 cCRT は手術可能な患者には推奨されておらず、根治的 cCRT 後の患者は既に担当医師によって手術の適応とないと判断されていると考えられることから、本薬は切除不能な患者に投与する旨の注意喚起を設定する必要性は乏しいと考える。

以上より、本薬の効能・効果を「根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本一変申請に係る本薬の効能・効果は、下記の点を考慮して、「限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」と設定することが適切と判断した。

- ADRIATIC 試験では、根治的化学放射線療法後の切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験と同様に、根治的 cCRT 後に CR、PR 又は SD と判定され、疾患進行が認められない患者が対象とされたことから、PACIFIC 試験に基づく既承認の効能・効果と同様の効能・効果を設定することが適切と考えること

また、維持療法に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤について、初回治療後に疾患進行が認められていない患者が対象とされている場合と、初回治療後に奏効が認められている患者が対象とされている場合が存在することから、本一変申請及び既承認の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法に係る効能・効果に関連する注意の項においても同様に、本薬は根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とする旨を注意喚起する必要があると考える。

¹²⁾ NCCN ガイドライン (SCLC) (v.3.2025)、NCI-PDQ (2024 年 10 月 29 日版)、ESMO ガイドライン (2021 年版)、国内診療ガイドライン (2024 年版)、新臨床腫瘍学 (改訂第 7 版、南江堂) 等

さらに、国内診療ガイドラインでは、限局型 SCLC に対して切除可能な場合には術後補助療法が治療選択肢の一つとされていることから、効能・効果に関連する注意の項において、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旨を注意喚起する必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を「限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法」と設定することが適切と判断した。

- 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 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 PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである 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説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ADRIATIC 試験において、VENTANA 社の VENTANA PD-L1 (SP263) assay を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が解析可能であった患者集団（両群で 333 例（62.8%））を対象として、PD-L1 の発現状況（TC<1%かつ IC<1%、TC≥1%又は IC≥1%）別の本薬の①有効性及び②安全性について、それぞれ検討した。

① 有効性：

ADRIATIC 試験における PD-L1 の発現状況別の PFS 及び OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 8 並びに表 16 及び図 9 のとおりであり、PD-L1 の発現状況別の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における PFS 及び OS の延長傾向が認められていること等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

表 15 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果（BICR 判定、FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ）

PD-L1 発現	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 (両側) *2
TC<1%かつ IC<1%	本薬群	78	45 (57.7)	12.0 [9.0, 34.9]	0.81	0.9286
	プラセボ群	73	46 (63.0)	9.2 [5.6, 16.9]	[0.533, 1.218]	
TC≥1%又は IC≥1%	本薬群	84	44 (52.4)	27.9 [9.4, 38.7]	0.79	
	プラセボ群	98	61 (62.2)	11.3 [7.5, 16.6]	[0.532, 1.158]	

*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

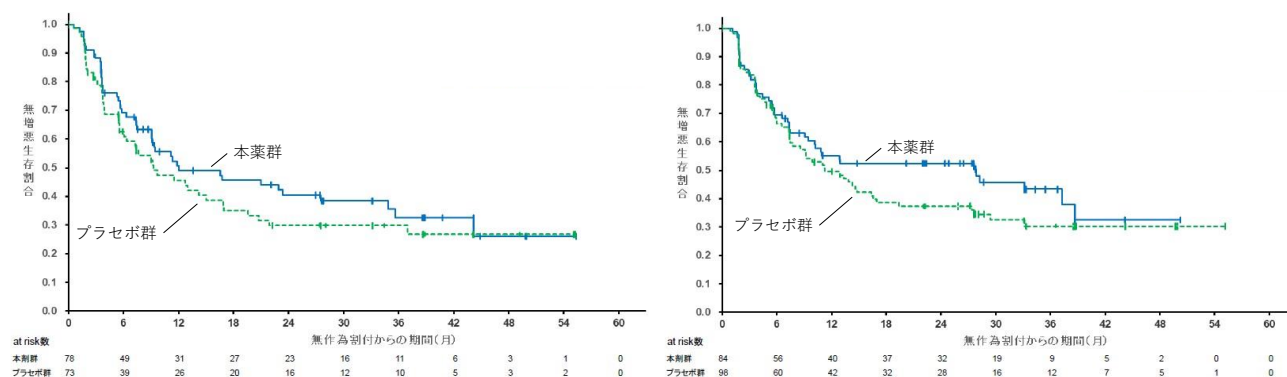


図 8 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)
(左図：TC<1%かつ IC<1%集団、右図：TC≥1%又は IC≥1%集団)

表 16 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析結果 (FAS、2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

PD-L1 発現	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 (両側) *2	
TC<1%かつ IC<1%	本薬群	78	40 (51.3)	34.0 [26.2, -]	0.83	0.2709	
	プラセボ群	73	42 (57.5)	31.1 [21.6,42.5]	[0.540, 1.288]		
TC≧1%又は IC≧1%	本薬群	84	31 (36.9)	－ [41.9, -]	0.60		
	プラセボ群	98	53 (54.1)	33.4 [23.5, -]	[0.379, 0.923]		

—：推定不能、*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

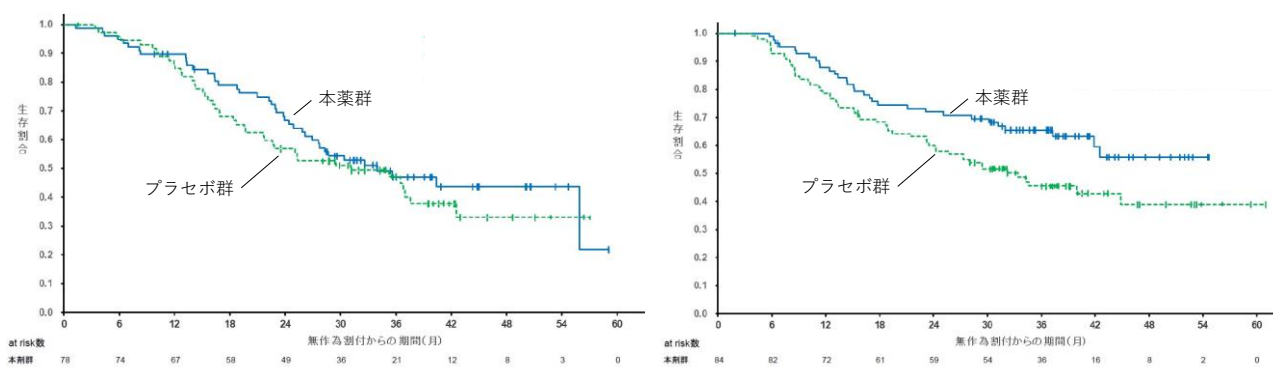


図 9 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(2024 年 1 月 15 日データカットオフ)
(左図：TC<1%かつ IC<1%集団、右図：TC≥1%又は IC≥1%集団)

② 安全性：

ADRIATIC 試験における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は、表 17 のとおりであり、PD-L1 発現状況別の各部分集団で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 17 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2024 年 1 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	本薬群		プラセボ群	
	TC<1%かつ IC<1% 78 例 (%)	TC≥1%又は IC≥1% 84 例 (%)	TC<1%かつ IC<1% 72 例 (%)	TC≥1%又は IC≥1% 98 例 (%)
全有害事象	75 (96.2)	77 (91.7)	64 (88.9)	84 (85.7)
Grade 3 以上の有害事象	16 (20.5)	18 (21.4)	19 (26.4)	21 (21.4)
死亡に至った有害事象	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (4.2)	1 (1.0)
重篤な有害事象	23 (29.5)	25 (29.8)	17 (23.6)	20 (20.4)

上記①及び②の検討結果から、根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬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

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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 分以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 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。	- 副作用発現時の本薬の休薬等の目安について（現行の内容と同一） - 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。

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」項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 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。

根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者を対象とした ADRIATIC 試験において、本薬 1,500 mg Q4W 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。なお、ADRIATIC 試験では、米国薬局方において推奨されている注射剤のエンドトキシン量¹³⁾を考慮して、体重 30 kg 以下の患者は除外し、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者に対する用法・用量として体重換算用量である 20 mg/kg を設定した。結果として、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者は認められなかったものの、当該設定等に基づき、体重 30 kg 以下の患者に対する 20 mg/kg Q4W 投与の用法・用量を設定した。

また、根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際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、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考え、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

さらに、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、ADRIATIC 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、ADRIATIC 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬投与時における休薬・中止の目安については既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）について、現在公表されている RMP¹⁴⁾における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した（表 18）。

¹³⁾ 脊髄腔内投与以外の注射剤（放射性医薬品を除く）に含まれるエンドトキシンの量を 5 EU/kg/時間以下とすることが推奨されている。

¹⁴⁾ 「イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP（2024 年 11 月 22 日提出）」

表 18 RMP（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・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 • 赤芽球癆（オラパリブ併用時） • 溶血性貧血（オラパリブ併用時）	• 膵炎 • 消化管穿孔 • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 赤芽球癆（オラパリブ併用時を除く） • 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

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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、現時点では、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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。

- ADRIATIC 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査において、日本人患者に対する安全性情報は一定程度収集されており¹⁵⁾、当該調査において収集された安全性情報からは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、申請者の説明を了承した。

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（ADRIATIC 試験）

¹⁵⁾ ①根治的化学放射線療法後の NSCLC 患者における維持療法、②進展型 SCLC 患者、③切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①■■■■例（調査終了時点）、②■■■■例（調査終了時点）、③■■■■例（20■■年■■月■■日時点）、④■■■■例（20■■年■■月■■日時点）及び⑤■■■■例（20■■年■■月■■日時点）の調査票が収集されている。

有害事象は本薬群で 247/262 例（94.3%）、プラセボ群で 234/265 例（88.3%）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 176/262 例（67.2%）、プラセボ群で 129/265 例（48.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 262例		プラセボ群 265例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	247 (94.3)	69 (26.3)	234 (88.3)	68 (25.7)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線肺臓炎	60 (22.9)	3 (1.1)	62 (23.4)	5 (1.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	44 (16.8)	0	34 (12.8)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	42 (16.0)	0	10 (3.8)	0
甲状腺機能亢進症	27 (10.3)	0	4 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	40 (15.3)	0	32 (12.1)	0
肺臓炎	28 (10.7)	4 (1.5)	16 (6.0)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	34 (13.0)	0	19 (7.2)	0
発疹	28 (10.7)	1 (0.4)	16 (6.0)	0
胃腸障害				
悪心	33 (12.6)	0	29 (10.9)	0
下痢	29 (11.1)	5 (1.9)	22 (8.3)	0
便秘	27 (10.3)	0	26 (9.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	32 (12.2)	0	20 (7.5)	0
頭痛	24 (9.2)	1 (0.4)	35 (13.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	32 (12.2)	1 (0.4)	34 (12.8)	4 (1.5)
感染症および寄生虫症				
肺炎	29 (11.1)	9 (3.4)	20 (7.5)	11 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	18 (6.9)	0	29 (10.9)	1 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 78/262 例（29.8%）、プラセボ群で 64/265 例（24.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 262例		プラセボ群 265例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
重篤な有害事象	78 (29.8)	32 (12.2)	64 (24.2)	17 (6.4)
放射線肺臓炎	13 (5.0)	3 (1.1)	7 (2.6)	3 (1.1)
肺炎	12 (4.6)	2 (0.8)	10 (3.8)	0
肺臓炎	8 (3.1)	8 (3.1)	6 (2.3)	6 (2.3)
間質性肺疾患	6 (2.3)	4 (1.5)	0	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 43/262 例 (16.4%)、プラセボ群で 28/265 例 (10.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 262例		プラセボ群 265例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
投与中止に至った有害事象	43 (16.4)	30 (11.5)	28 (10.6)	15 (5.7)
放射線肺臓炎	10 (3.8)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (0.8)
肺臓炎	8 (3.1)	8 (3.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
免疫性肺疾患	4 (1.5)	4 (1.5)	0	0
肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	0

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

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。

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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本品目の有効性は示され、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考える。本品目は、根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型 SCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の効能・効果等については、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 7 年 2 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 6 年 7 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、根治的 cCRT 後に疾患進行が認められない限局型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ADRIATIC 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び 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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬の投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・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、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法においても本薬は忍容可能と判断した。

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。

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、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。また、既承認の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法に係る効能・効果に関連する注意の項においても同様に、本薬は根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とする旨を注意喚起する必要があると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法	- 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。 - 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、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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 24 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。	- 副作用発現時の本薬の休薬等の目安について（現行の内容と同一） - 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。

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。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 22 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 22 RMP（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

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・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 • 赤芽球癆（オラパリブ併用時） • 溶血性貧血（オラパリブ併用時）	• 膵炎 • 消化管穿孔 • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 赤芽球癆（オラパリブ併用時を除く） • 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

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、限局型 SCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法としての本薬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く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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 RMP（案）について、表 23 に示す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 23 RMP（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
• 全例調査（切除不能な進行・再発の NSCLC） • 全例調査（切除不能な肝細胞癌） • 使用成績調査（治癒切除不能な胆道癌） • 製造販売後データベース調査（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）	該当なし	• <u>医療従事者向け資料の作成及び提供</u> • <u>患者向け資料の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果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・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、本薬は「根

治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌」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、二重線部は本一変申請後の令和6年11月22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

限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

〔用法・用量〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和6年11月22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。

＜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。

＜限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

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24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

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。

＜進行・再発の子宮体癌＞

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 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、維持療法における 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、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 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＞

1. 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。
2. 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

- ~~23.~~ 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。
- ~~34.~~ 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＞

- ~~45.~~ 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。

＜限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

6. 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。
7. 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

<切除不能な肝細胞癌>

58. 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。
69. 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>

710. 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。

<進行・再発の子宮体癌>

811. 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。
912. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。
1013. 本剤の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「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。

[用法・用量に関連する注意]（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6年11月22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 3～10 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剤を休薬する。
	・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 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。

副作用	程度*	処置
		・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 2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	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。
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 ・ <u>Grade 2～4 のギラン・バレー症候群の場合</u>	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 ・ 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。
<u>赤芽球瘡</u>	全 Grade	<u>本剤の投与を中止する。</u>
<u>オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血</u>	全 Grade	<u>本剤及びオラパリブの投与を中止する。</u>
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。

＜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。

＜限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

4. 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。

＜切除不能な肝細胞癌＞

45. 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。

＜進行・再発の子宮体癌＞

56. カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において投与を開始すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
cCRT	concomitant chemoradiotherapy	同時 CRT
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
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
CR	Complete Response	完全奏効
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
ETP	etoposide	エトポシド
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis sets	最大の解析対象
IC	immune cell	免疫細胞
IC<1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%未満
IC≥1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が 1%以上
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Small Cell Lung Cancer Treatment - Health Professional Version	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCI	prophylactic cranial irradiation	予防的全脳照射
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効

PT	preferred term	基本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SCLC	small-cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	Stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TC	tumor cell	腫瘍細胞
TC<1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満
TC $\geq$ 1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	
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		肺癌診療ガイドライン 2023 年版 日本肺癌学会編
ADRIATIC 試験		D933QC00001 試験
CASPIAN 試験		D419QC00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
トレメリムマブ		トレメリムマブ（遺伝子組換え）
本薬		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
本薬/トレメリムマブ		本薬とトレメリムマブとの併用