イミフィンジ点滴静注 **120mg**

イミフィンジ点滴静注 **500mg**

に関する資料

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

アストラゼネカ株式会社

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.5.1　開発に至った背景..... 3
1.5.2　開発の経緯..... 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略..... 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略..... 3
1.5.2.3　臨床試験の概略..... 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況..... 3

図目次

図 1　開発の経緯図..... 3

1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1.1 項及びその補遺に示した。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

今回の申請にあたり、新たな品質に関する試験は実施していない。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.4 項及び第 2 部 5.5 項に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

当該内容については、第 2 部 5.1.4.1 項に示した。

図 1　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D933QC00001 試験	◆---9	----------	----------	----------	----------	----------	---------- 継続中

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.6　外国における使用状況等に関する資料
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.6.1　外国における使用状況..... 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要..... 4

表目次

表 1　主要国の承認状況..... 3
表 2　米国の添付文書の概要..... 4
表 3　欧州の添付文書の概要..... 61

1.6.1　外国における使用状況

2024 年 7 月現在、本剤は米国及び欧州を含む 90 カ国以上において承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use	2017 年 5 月 1 日
欧州	IMFINZI 50 mg/mL concentrate for solution for infusion	2018 年 9 月 21 日

1.6.2　主要国の添付文書の概要

デュルバルマブ点滴静注の米国及び欧州における添付文書の概要をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。なお、原文はデュルバルマブ点滴静注の企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表 2　米国の添付文書の概要

国名	米国
販売名	IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use
効能・効果	**1 効能・効果** **1.1 非小細胞肺癌** • プラチナ製剤を含む化学療法と併用して術前補助療法後に、切除可能（腫瘍径 4cm 以上および/またはリンパ節転移陽性）で、上皮成長因子受容体（EGFR）変異又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）再構成のない非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者における単剤として継続投与する術後の補助療法 • 単剤として、プラチナ製剤ベースの同時化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった成人の切除不能ステージ III 非小細胞肺癌患者の治療 • 感受性 EGFR 変異および ALK ゲノム腫瘍異常のない転移性非小細胞肺癌の成人患者における、トレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法との併用療法 **1.2 小細胞肺癌** • 単剤として、プラチナ製剤ベースの併用化学療法と放射線療法（cCRT）の併用後に病状が進行していない限局型小細胞肺癌（LS-SCLC）の成人患者の治療 • エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチンとの併用投与による成人の進展型小細胞肺癌患者の一次治療 **1.3 胆道癌** ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用投与による局所進行または転移性胆道癌の成人患者の治療 **1.4 肝細胞癌** 切除不能な肝細胞癌の成人患者におけるトレメリムマブ-actl との併用療法 **1.5 子宮体癌**

表 2　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与後の単剤療法によるミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する原発性進行または再発子宮体癌の成人患者の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
2 用法・用量

2.1 患者の選択

<u>進行又は再発の dMMR を有する子宮体癌</u>

進行または再発 dMMR 子宮体癌腫瘍標本中の dMMR の有無に基づいて治療対象患者を選択する。[臨床試験(14.5)を参照]。IMFINZI による治療を目的とした、進行または再発子宮体癌患者の腫瘍標本中の dMMR を検出するための FDA 承認検査は利用できない。

2.2 推奨用量
IMFINZI 単独投与時及び化学療法との併用投与時の推奨用量を表 1 示す。転移性非小細胞肺癌の治療における IMFINZI の推奨投与スケジュール及びレジメンは表 2、表 3 に示す[適応症および使用法(1.1)を参照]。
IMFINZI は推奨通り希釈した後、点滴静注にて投与する[用法・用量(2.3)を参照]。
表 1 IMFINZI の推奨用量
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>IMFINZI の推奨用量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>切除可能な非小細胞肺癌の術前及び術後補助療法</td><td>体重 30 kg 以上の患者：
術前補助療法：手術前に化学療法*と併用して IMFINZI 1,500 mg を 3 週間ごとに最大 4 サイクル投与
術後補助療法：手術後に IMFINZI 1,500 mg を単剤として 4 週間ごとに最大 12 サイクル投与
体重 30 kg 未満の患者：</td><td>根治手術が不可能なほどの病気の進行、再発、許容できない毒性の発現まで、又は手術後最大 12 サイクルまで継続する</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国		
		術前補助療法：手術前に化学療法*と併用して IMFINZI 20 mg/kg を 3 週間ごとに最大 4 サイクル投与 術後補助療法：手術後に IMFINZI 20 mg/kg を単剤として 4 週間ごとに最大 12 サイクル投与	
	切除不能なステージ III 非小細胞肺癌	プラチナ製剤ベースの化学療法と放射線療法の同時併用後： 体重 30 kg 以上の患者： 2 週間ごとに 1 回 10 mg/kg を投与 又は 4 週間ごとに 1 回 1,500 mg を投与 体重 30 kg 未満の患者： 2 週間ごとに 1 回 10 mg/kg を投与	病勢進行若しくは許容できない毒性の発現まで、又は最長 12 カ月間継続する
	限局型小細胞肺癌	プラチナ製剤ベースの化学療法と放射線療法の同時併用後： 体重 30 kg 以上の患者： 4 週間ごとに 1,500 mg 体重 30 kg 未満の患者： 4 間ごとに 20 mg/kg	病気進行若しくは許容できない毒性の発現まで、又は最大 24 か月まで継続する

	進展型小細胞肺癌	体重 30 kg 以上の患者： 化学療法*との併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 1,500 mg を 4 サイクル投与し、その後、4 週間ごとに 1,500 mg を単独投与 体重 30 kg 未満の患者： 化学療法*との併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 20 mg/kg を 4 サイクル投与し、その後、2 週間ごとに 10 mg/kg を単独投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。
	胆道癌	体重 30 kg 以上の患者： 化学療法*との併用において 3 週間(21 日)ごとに 1 回 1,500 mg を最大 8 サイクル投与し、その後 4 週間ごとに 1,500 mg を単独投与 体重 30 kg 未満の患者： 化学療法*との併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 20 mg/kg を最大 8 サイクル投与し、その後、4 週間ごとに 20 mg/kg を単独投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。
	切除不能な肝細胞癌	体重 30 kg 以上の患者： ● サイクル 1 の 1 日目にトレメリムマブ-actl§ 300 mg を単回投与し、その後、IMFINZI 1,500 mg を投与	併用療法のサイクル 1 の後、疾患の進行または許容できない毒性が生じるまで、4 週間ごとに単剤としてイミフィンジを投与。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国		
		● IMFINZI 1,500 mg を 4 週間ごとに単剤で継続投与 体重 30 kg 未満の患者： ● サイクル 1 の 1 日目にトレメリムマブ-actl[$] 300 mg を単回投与した後、IMFINZI 20 mg/kg を投与。 ● IMFINZI 20 mg/kg を 4 週間ごとに単剤で継続投与	
	dMMR 子宮体癌	体重 30 kg 以上の患者： IMFINZI 1,120mg をカルボプラチン及びパクリタキセル*と併用し、3 週間（21 日）ごとに 6 サイクル投与した後、IMFINZI 1,500mg を 4 週間ごとに単剤として投与 体重 30 kg 未満の患者： IMFINZI 15mg/kg をカルボプラチン及びパクリタキセル*と併用し、3 週間（21 日）ごとに 6 サイクル投与した後、IMFINZI 20mg/kg を 4 週間ごとに単剤として投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する。
	*IMFINZI の投与は、化学療法の前かつ同日に実施すること。推奨用量情報については、併用する薬剤の添付文書を参照すること。		

表 2　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
$トレメリムマブ-actl の投与は、IMFINZI の前かつ同日に実施すること。トレメリムマブ-actl を IMFINZI と組み合わせて投与する場合、トレメリムマブ-actl の投与情報については、添付文書を参照すること。

IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用
転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の治療における IMFINZI の推奨投与スケジュールおよび投与計画は、表 2 及び表 3 に示す。
投与前に患者の体重を測ること。
患者の体重と腫瘍の組織像に基づいて、表 3 を使用して適切な用量を計算すること。

表 2　転移性非小細胞肺癌における推奨投与スケジュール
<table>
<tr><th></th><th colspan="24">Week*,$</th></tr>
<tr><th></th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th><th>13</th><th>14</th><th>15</th><th>16</th><th>17</th><th>18</th><th>19</th><th>20</th><th>21</th><th>22</th><th>23</th><th>24</th></tr>
<tr><td>サイクル:</td><td>1</td><td></td><td></td><td>2</td><td></td><td></td><td>3</td><td></td><td></td><td>4</td><td></td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td>7</td><td></td><td></td><td></td><td>8</td></tr>
<tr><td>IMFINZI*,¶</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>トレメリムマブ-actl¶,#</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>化学療法</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>XÞ</td><td></td><td></td><td></td><td>XÞ</td><td></td><td></td><td></td><td>XÞ</td><td></td><td></td><td></td><td>XÞ</td></tr>
</table>
*疾患の進行または許容できない毒性が生じるまで IMFINZI を投与する。
$投与間隔はサイクル 5 以降、3 週間ごとから 4 週間ごとに変更されることに注意すること。
¶60 分以上の静脈内注入[用法・用量 (2.4)を参照]。
#プラチナ製剤をベースにした化学療法が 4 サイクル未満の場合、トレメリムマブ-actl の残りのサイクル（合計 5 サイクルまで）は、プラチナ製剤ベースの化学療法フェーズ終了後、IMFINZI と併用して 4 週間ごとに投与すること。
Þ ペメトレキセドとカルボプラチン/シスプラチンによる治療を受けた非扁平上皮性疾患の患者に対する 12 週目から疾患の進行または許容できない毒性が生じるまでの任意のペメトレキセド療法。

表 3　転移性非小細胞肺癌における推奨レジメンと投与量
</td></tr>
</table>

Tumor Histology	患者の体重	IMFINZI	トレメリムマブ-actl*	プラチナ製剤ベースの化学療法レジメン*
非扁平上皮	≥ 30kg	1,500 mg	75 mg	• カルボプラチンとナブパクリタキセル 又は • カルボプラチン、又はシスプラチンとペメトレキセド
	< 30kg	20 mg/kg	1 mg/kg	
扁平上皮質	≥ 30kg	1,500 mg	75 mg	• カルボプラチンとナブパクリタキセル 又は • カルボプラチン、又はシスプラチンとゲムシタビン
	< 30kg	20 mg/kg	1 mg/kg	

*投与情報については、添付文書を参照すること。

2.3 副作用発現時の用量変更

減量は推奨されていない。一般に、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が発現した場合は IMFINZI を休薬する。生命を脅かす（グレード 4）免疫介在性副作用が発現した場合、重度（グレード 3）の免疫介在性副作用が再発し、全身用免疫抑制剤の投与が必要な場合、又は副腎皮質ホルモン剤開始後 12 週間以内にプレドニゾン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合は、本剤を完全に中止する。
表 4 は、上記の全般的ガイドラインとは異なる管理が必要な副作用に対する IMFINZI 単剤又は IMFINZI とトレメリムマブ-actl 又は化学療法との併用における IMFINZI の用量変更について要約したものである。

表 4　副作用発現時の用量変更の基準

副作用	程度*	IMFINZI の用量変更
免疫介在性副作用 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*		

	肺臓炎	グレード 2 の場合	本剤を休薬する†	
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する	
	大腸炎	グレード 2 の場合	本剤を休薬する†	
		グレード 3 の場合	本剤を休薬する†又は本剤を中止する‡	
		グレード 4 の場合	本剤を中止する	
	肝臓の腫瘍病変を伴わない肝炎	ALT 又は AST が ULN の 3 倍超～8 倍まで増加した場合 又は 総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍まで増加した場合	本剤を休薬する†	
		ALT 又は AST が ULN の 8 倍超まで増加した場合 又は 総ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する	
	肝臓の腫瘍病変を伴う肝炎§	AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 1 倍超～3 倍を示し、ULN の 5 倍超～10 倍まで増加した場合 又は AST 又は ALT がベースライン時に ULN の 3 倍超～5 倍を示し、ULN の 8 倍超～10 倍まで増加した場合	本剤を休薬する†	
		AST 又は ALT が ULN の 10 倍超まで増加した場合 又は	本剤を中止する	

	総ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合	
内分泌障害	グレード 3 又は 4 の場合	重症度に応じて、臨床的に安定するまで本剤を休薬するか、又は本剤を中止する
腎機能障害を伴う腎炎	グレード 2 又は 3 の血中クレアチニン増加の場合	本剤を休薬する†
	グレード 4 の血中クレアチニン増加の場合	本剤を中止する
剥脱性皮膚炎	SJS、TEN 又は DRESS が疑われる場合	本剤を休薬する†
	SJS、TEN 又は DRESS が確認された場合	本剤を中止する
心筋炎	グレード 2、3 又は 4 の場合	本剤を中止する
神経学的毒性	グレード 2 の場合	本剤を休薬する†
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する
その他の副作用		
注入に伴う反応 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 1 又は 2 の場合	注入を一時中断又は注入速度を下げる
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DRESS：好酸球増加と全身症状を伴う薬、SJS：スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN：中毒性表皮壊死融解症、ULN：基準値上限

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 に基づく。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	†副腎皮質ホルモン剤の減量後に完全又は部分的に回復した（グレード 0～1）患者では、本剤を再開する。副腎皮質ホルモン剤開始から 12 週間以内に完全若しくは部分的に回復しなかった場合、又は副腎皮質ホルモン剤開始から 12 週間以内にプレドニゾン換算量で 10 mg/日以下まで減量できなかった場合は、本剤を中止する。 ‡トレメリムマブ-actl を含むレジメンの一部として投与された場合、グレード 3 の大腸炎に対して IMFINZI を完全に中止する。 §肝臓の病変を伴う患者において、ベースライン時の AST 又は ALT が ULN 以下の場合は、肝臓の病変を伴わない肝炎に関する推奨事項に基づき、本剤を休薬又は中止する。
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 免疫介在性副作用** IMFINZI は、プログラム細胞死受容体 1（PD-1）又はプログラム細胞死受容体リガンド 1（PD-L1）に結合し、PD-1/PD-L1 経路を阻害することにより免疫応答の抑制を排除する薬剤クラスに分類されるモノクローナル抗体であり、末梢性寛容を破綻させ、免疫介在性の副作用を誘発する可能性がある。警告及び使用上の注意の項に記載した重要な免疫介在性副作用は、起こりうる重度の免疫介在性反応や死に至る免疫介在性反応をすべて網羅したものではない。 免疫介在性副作用の発生率および重症度は、IMFINZI の単剤投与、又は化学療法との併用投与、又はトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法との併用投与において、特記がない限り同様である。 免疫介在性の副作用は重度又は死に至ることがあり、あらゆる器官系や組織で発現する可能性がある。また、PD-1/PD-L1 阻害抗体薬の投与開始後、あらゆる時期に発現する可能性がある。通常は PD-1/PD-L1 阻害抗体薬の投与期間中に現れるが、PD-1/PD-L1 阻害抗体薬を中止した後にも出現する可能性がある。 PD-1/PD-L1 阻害抗体薬を安全に使用するには、免疫介在性副作用の早期発見と管理が不可欠である。基礎にある免疫介在性副作用の臨床的現れの可能性がある症状及び徴候がないか、患者を綿密に観察すること。ベースライン時及び投与期間中は定期的に、肝酵素、クレアチニン及び甲状腺機能を評価すること。免疫介在性副作用が疑われる場合は、適切な精密検査を

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	行い、他の原因（感染症を含む）を除外すること。適宜、専門医のコンサルテーションを含め、医学的管理を速やかに開始すること。 重症度に応じて、IMFINZI を休薬又は中止する*［用量・用法（2.3）を参照］*。一般に、IMFINZI を中断又は中止する必要がある場合は、グレード 1 以下に改善するまで全身性副腎皮質ホルモン剤を投与する（プレドニゾン換算で 1 mg～2 mg/kg/日）。グレード 1 以下に改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、1 カ月以上かけて漸減し続ける。副腎皮質ホルモン剤では免疫介在性副作用がコントロールできない患者には、他の全身用免疫抑制剤の投与を検討する。 以下に、全身性副腎皮質ホルモン剤が必ずしも必要でない副作用（内分泌障害及び皮膚反応等）に関する毒性管理ガイドラインを記載する。 <u>免疫介在性肺臓炎</u> IMFINZI の投与により、免疫介在性肺臓炎があらわれることがある。胸部放射線療法歴がある患者は肺臓炎の発現頻度が高い。 *IMFINZI 単剤投与* *最近の放射線療法歴がない患者の場合* IMFINZI 投与開始直前に概ね放射線療法を受けていない、臨床試験で IMFINZI の投与を受けた患者では、免疫介在性肺臓炎の発現頻度は 2.4%（1414 例中 34 例）であり、この中には、死に至った肺臓炎（0.1%未満）及びグレード 3～4 の肺臓炎（0.4%）が含まれていた。34 例中 19 例で肺臓炎は回復し、5 例が肺臓炎のために IMFINZI を中止した。IMFINZI 投与開始前に化学放射線療法を受けていなかった肺臓炎発現患者 19 例（34 例中 19 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 IMFINZI 投与前に根治的化学放射線療法を受けなかった患者における免疫介在性肺炎の発現頻度と重症度は、IMFINZI をプールされたデータセット内のさまざまな癌の患者に単剤として投与した場合と、化学療法と併用して進展型小細胞肺癌又は胆道癌の患者に投与した場合で同様であった。 *最近の放射線療法歴がある患者の場合* IMFINZI 投与開始前 42 日以内に根治的化学放射線療法を終了した PACIFIC 試験の切除不能なステージ III 非小細胞肺癌患者では、肺臓炎（放射線性肺臓炎を含む）の発現頻度は、IMFINZI を投与した患者が 18.3%（475 例中 87 例）、プラセボを投与した患者が 12.8%（234 例中 30 例）であった。IMFINZI を投与した患者（475 例）のうち、1.1%は死に至る肺臓炎、2.7%はグレード 3 の肺臓炎であった。87 例中 50 例（57%）で肺臓炎は回復し、87 例中 27 例（31%）が肺臓炎のために IMFINZI を

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	中止した。IMFINZI 投与開始前に化学放射線療法を受けた肺臓炎発現患者 64 例（87 例中 64 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、2 例は高用量副腎皮質ホルモン剤とともにインフリキシマブ投与も必要であった。 IMFINZI 投与開始前 42 日以内に化学放射線療法を終了した ADRIATIC 試験の限局型小細胞肺癌患者では、肺臓炎（放射線肺臓炎を含む）の発現頻度は、IMFINZI を投与した患者が 14%（262 例中 37 例）、プラセボを投与した患者が 6%（265 例中 16 例）であった。IMFINZI を投与した患者（262 例）のうち、0.4%は死に至る肺臓炎、2.7%はグレード 3 の肺臓炎であった。37 例中 19 例（51%）で肺臓炎は回復し、37 例中 18 例（49%）が肺臓炎のために IMFINZI を中止した。全患者で全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、1 例は高用量副腎皮質ホルモン剤とともにインフリキシマブ投与も必要であった。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性肺炎は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 1.3%（388 例中 5 例）で発現し、致命的なもの（0.3%）及びグレード 3（0.2%）の副作用が含まれていた。5 例中 3 例で事象が解消し、1 人の患者で永久的な中止に至った。すべての患者で全身性副腎皮質ホルモン剤が必要であり、5 例中 4 例の患者は高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。5 例中 1 例の患者は他の免疫抑制剤を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性肺炎は、IMFINZI をトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用して投与された患者の 3.5%（596 例中 21 例）で発現し、致死的なもの（0.5%）およびグレード 3（1%）の副作用が含まれていた。21 例中 11 例で事象が解消し、7 人の患者で永久的な中止に至った。すべての患者で全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。21 例中 1 例の患者は他の免疫抑制剤を必要とした。 <u>免疫介在性大腸炎</u> IMFINZI の投与により、しばしば下痢を伴う免疫介在性大腸炎があらわれることがある。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の免疫介在性大腸炎を発現した患者に、サイトメガロウイルス（CMV）感染／再活性化が報告されている。副腎皮質ホルモン剤抵抗性の大腸炎の症例では、他の原因を除外するために感染症の再検査を検討すること。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI 単剤投与 IMFINZI の投与を受けた患者の 2%（1889 例中 37 例）に免疫介在性大腸炎が発現し、この中には、グレード 4（0.1%未満）及びグレード 3（0.4%）の免疫介在性大腸炎が含まれていた。37 例中 27 例で大腸炎は回復し、8 例が大腸炎のために IMFINZI を中止した。免疫介在性大腸炎を発現した患者はいずれも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、2 例（37 例中 2 例）は他の免疫抑制剤（インフリキシマブ、ミコフェノール酸等）を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性大腸炎または下痢は、グレード 3（3.6%）の有害反応を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 6%（388 例中 23 例）で発現した。23 人の患者のうち 22 人でイベントが解決し、5 例の患者で永久的な中止に至った。すべての患者は全身性副腎皮質ホルモン剤を受け、23 人の患者のうち 20 人は高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。3 例の患者は、他の免疫抑制剤も投与された。 IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与した他の研究では、腸穿孔が報告されている。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性大腸炎は、致死的（0.2%）およびグレード 3（2.5%）の有害反応を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与された患者の 6.5%（596 例中 39 例）で発現した。39 人の患者のうち 33 人でイベントが解決し、11 例の患者で永久的な中止に至った。すべての患者は全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。39 例中 4 例の患者は他の副腎皮質ホルモン剤を必要とした 。IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 0.1%で、腸穿孔と大腸穿孔が発現した。 <u>免疫介在性肝炎</u> IMFINZI の投与により、免疫介在性肝炎があらわれることがある。 *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 2.8%（1889 例中 52 例）に免疫介在性肝炎が発現し、この中には、死に至った（0.2%）、グレード 4（0.3%）、及びグレード 3（1.4%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。52 例中 21 例で肝炎は回復し、6 例が肝炎のために IMFINZI を中止した。免疫介在性肝炎を発現した患者はいずれも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、2 例（52 例中 2 例）は高用量副腎皮質ホルモン剤とともにミコフェノール酸の投与を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性肝炎は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 7.5%（388 例中 29 例）で発現し、致命的なもの（0.8%）、グレード 4 のもの（0.3%）及びグレード 3（4.1%）の副作用が含まれていた。29 例中 12 例人で事象が解消し、

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	9 例の患者で中止に至った。29 例の患者全員が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。8 例の患者（29 例中 8 例）は、他の免疫抑制剤を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性肝炎は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与された患者の 3.9%（596 例中 23 例）で発現し、致命的なもの（0.3%）、グレード 4 のもの（0.5%）及びグレード 3（2.0%）の副作用が含まれていた。23 人例中 12 例人で事象が解決し、10 例の患者で中止に至った。すべての患者は全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。23 例中 2 例の患者は、他の免疫抑制剤を必要とした。 免疫介在性内分泌障害 *副腎機能不全：* IMFINZI の投与により、原発性又は続発性副腎機能不全があらわれることがある。グレード 2 以上の副腎機能不全には、ホルモン補充療法（臨床的に必要な場合）を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること *［用法・用量（2.3）参照］*。 *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 0.5%（1889 例中 9 例）に免疫介在性副腎機能不全が発現し、この中には、グレード 3（0.1%未満）の免疫介在性副腎機能不全が含まれていた。9 例中 1 例で副腎機能不全は回復し、副腎機能不全のために IMFINZI を中止した患者はいなかった。副腎機能不全を発現した患者はいずれも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、このうちの大半が全身性副腎皮質ホルモン剤を継続した。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* グレード 3（0.3%）の有害反応を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 1.5%（388 例中 6 例）で、免疫介在性副腎機能不全が発現した。6 例中 2 例で回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤は、6 例の患者全員に必要であり、これらの 1 例の患者は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* グレード 3（0.8%）の有害反応を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 2.2%（596 例中 13 例）で、免疫介在性副腎機能不全が発現した。13 例中 2 例で回復し、1 例の患者で永久的に中止に至った。すべての患者は全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。1 例の患者は、内分泌療法を必要とした。 *下垂体炎：*

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI の投与により、免疫介在性下垂体炎があらわれることがある。下垂体炎は圧排効果に伴う急性症状（頭痛、羞明、視野狭窄等）を呈することがあり、下垂体機能低下症を引き起こすこともある。ホルモン補充療法（臨床的に必要な場合）を含む対症療法を開始する。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。 *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 0.1%未満（1889 例中 1 例）にグレード 3 の下垂体炎／下垂体機能低下症が発現した。患者には全身性副腎皮質ホルモン剤による治療を行った。IMFINZI の中止には至らなかった。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 1%（388 例中 4 例）で発現した。4 例中 2 例でイベントが解決した。全身性副腎皮質ホルモン剤は、3 例の患者で必要であり、1 例は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。2 例の患者も内分泌療法を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性下垂体炎は、グレード 3（0.5%）の有害反応を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 1.3%（596 例中 8 例）で発現した。1 例の患者で永久的に中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、6 例の患者で必要であり、2 例は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。4 例の患者も内分泌療法を必要とした。 *甲状腺障害：* IMFINZI の投与により、免疫介在性甲状腺障害があらわれることがある。甲状腺炎は内分泌障害を伴うこともあれば伴わないこともある。甲状腺機能亢進症発症後に甲状腺機能低下症への移行が認められる場合もある。甲状腺機能低下症に対してホルモン補充療法を開始し、また、臨床的必要性に応じて甲状腺機能亢進症の医学的管理を行う。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。 *甲状腺炎：* *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 0.5%（1889 例中 9 例）に免疫介在性甲状腺炎が発現し、この中には、グレード 3（0.1%未満）の免疫介在性甲状腺炎が含まれていた。9 例中 4 例で甲状腺炎は回復し、1 例が甲状腺炎のために IMFINZI を中止した。免疫介在性甲状腺炎を発現した患者 3 例（9 例中 3 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、8 例（9 例中 8 例）は内分泌療法を必要とした。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与 免疫介在性甲状腺炎は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 1.5%（388 例中 6 例）で発現した。6 例中 2 例で回復した。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性甲状腺炎の 2 例の患者（6 例中 2 例）で必要であり、これらの 1 例の患者は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。すべての患者は、ホルモン補充療法、チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、またはベータ遮断薬を含む他の治療を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性甲状腺炎は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 1.2%（596 例中 7 例）で発現した。7 例中 2 例で回復した。1 例の患者で永久的に中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性甲状腺炎の 2 例の患者（7 例中 2 例）で必要とした。すべての患者は、内分泌療法を必要とした。 *甲状腺機能亢進症：* *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 2.1%（1889 例中 39 例）に免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現した。39 例中 30 例で甲状腺機能亢進症は回復し、甲状腺機能亢進症のために IMFINZI を中止した患者はいなかった。免疫介在性甲状腺機能亢進症を発現した患者 9 例（39 例中 9 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、35 例（39 例中 35 例）は内分泌療法を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性甲状腺機能亢進症は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 4.6%（388 例中 18 例）で発現し、グレード 3（0.3%）の有害事象が含まれていた。18 例中 15 例人で回復した。2 例の患者（18 例中 2 例）は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。17 例の患者が他の治療（チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム チャネル遮断薬、またはベータ遮断薬）を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性甲状腺機能亢進症は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 5%（596 例中 30 例）で発現し、グレード 3（0.2%）の有害事象が含まれていた。30 例中 21 例で回復した。5 例の患者（30 例中 5 例）は、全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。28 例の患者（30 例中 28 例）は内分泌療法を必要とした。 *甲状腺機能低下症：*

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI 単剤投与 IMFINZI の投与を受けた患者の 8.3%（1889 例中 156 例）に免疫介在性甲状腺機能低下症が発現し、この中には、グレード 3（0.1%未満）の免疫介在性甲状腺機能低下症が含まれていた。156 例中 31 例で甲状腺機能低下症は回復し、甲状腺機能低下症のために IMFINZI を中止した患者はいなかった。患者 11 例（156 例中 11 例）が全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、ほとんどの患者（156 例中 152 例）が長期間の甲状腺ホルモン補充療法を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性甲状腺機能低下症は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 11%（388 例中 42 例）で発現した。42 例中 5 例で解決した。1 例の患者は、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。すべての患者は、他の治療（チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、またはベータ遮断薬）を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性甲状腺機能低下症は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 8.6%（596 例中 51 例）で発現し、グレード 3（0.5%）の有害事象が含まれていた。2 例の患者（51 例中 2 例）は、全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とし、すべての患者で内分泌療法を必要とした。 *IMFINZI とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用投与* 免疫介在性甲状腺機能低下症は、IMFINZI とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用を受けた患者の 14%（235 例中 34 例）で発現した。34 例中 8 例の患者で症状は改善し、34 例中 34 例の患者で内分泌療法を必要とした。 *1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを伴うことがある）* 高血糖又は糖尿病の他の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。臨床的必要性に応じてインスリン投与を開始する。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること *［用法・用量（2.3）参照］*。 *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 0.1%未満（1889 例中 1 例）にグレード 3 の免疫介在性 1 型糖尿病が発現した。患者は長期間のインスリン療法を必要とし、IMFINZI は中止された。さらに 2 例（0.1%、1889 例中 2 例）がインスリン療法を要する高血糖事象を発現し、報告時点では回復していなかった。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与*

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	2 例の患者（0.5%、388 例中 2 例）は、最後のフォローアップ時点で回復していないインスリン療法を必要とする高血糖の有害事象があった。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 0.5%（596 例中 3 例）で発現し、グレード 3（0.3%）の有害事象が含まれていた。すべての患者で内分泌療法を必要とした。 腎機能障害を伴う免疫介在性腎炎 IMFINZI の投与により、免疫介在性腎炎があらわれることがある。 *IMFINZI 単剤投与* IMFINZI の投与を受けた患者の 0.5%（1889 例中 10 例）に免疫介在性腎炎が発現し、この中には、グレード 3（0.1%未満）の免疫介在性腎炎が含まれていた。10 例中 5 例で腎炎は回復し、3 例が腎炎のために IMFINZI を中止した。免疫介在性腎炎を発現した患者はいずれも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 免疫介在性腎炎は、グレード 3（0.5%）の有害事象を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 1%（4/388）で発現した。イベントは 4 例の患者のうち 3 例で回復し、2 例の患者で中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性腎炎のすべての患者に必要であり、これらの 3 例の患者のうち、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* 免疫介在性腎炎は、グレード 3（0.2%）の有害事象を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 0.7%（4/596）で発現した。イベントは 4 例の患者のうち 1 例で回復し、3 例の患者で中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性腎炎のすべての患者で必要とした。 免疫介在性の皮膚反応 IMFINZI の投与により、免疫介在性の発疹又は皮膚炎があらわれることがある。PD-1/PD-L1 阻害抗体薬の投与に伴い、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む剥脱性皮膚炎の発現が認められている。剥脱性ではない軽度～中等度の発疹の治療には、局所用皮膚軟化剤及び／又は局所用副腎皮質ホルモン剤が適切な場合がある。副作用の程度に応じて IMFINZI を休薬又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI 単剤投与 IMFINZI の投与を受けた患者の 1.8%（1889 例中 34 例）に免疫介在性の発疹又は皮膚炎が発現し、この中には、グレード 3（0.4%）の免疫介在性発疹又は皮膚炎が含まれていた。34 例中 19 例で発疹又は皮膚炎は回復し、2 例が発疹又は皮膚炎のために IMFINZI を中止した。免疫介在性発疹又は皮膚炎を発現した患者はいずれも全身性副腎皮質ホルモン剤を必要とした。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* グレード 4（0.3%）およびグレード 3（1.5%）の有害事象を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 4.9%（388 例中 19 例）で、免疫介在性発疹または皮膚炎が発現した。19 例の患者のうち 13 例で解決し、2 例の患者で中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性発疹または皮膚炎のすべての患者で必要であり、これらの 12 例の患者のうち、高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。1 例の患者は他の免疫抑制剤を受けた。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与* グレード 3（0.3%）の有害事象を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与された患者の 7.2%（596 例中 43 例）で、免疫介在性発疹または皮膚炎が発現した。43 例の患者のうち 32 例で解決し、2 例の患者で中止に至った。全身性副腎皮質ホルモン剤は、免疫介在性発疹または皮膚炎のすべての患者で必要とした。 免疫介在性膵炎 IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与は、免疫介在性膵炎を引き起こす可能性がある。 *IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* グレード 4（0.3%）およびグレード 3（1.5%）の副作用を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 2.3%（388 例中 9 例）で免疫介在性膵炎が発現した。9 例中 6 例で回復した。全身性副腎皮質ホルモンは、9 例の患者全員に必要であり、これらのうち 7 例の患者が高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。 その他の免疫介在性副作用 次の臨床的に重要な免疫介在性副作用が、IMFINZI 又は IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた患者の 1%未満で発現し、また、他の PD-1/PD-L1 阻害抗体薬を使用した患者の 1%未満で報告された。 ***心血管系：***心筋炎、心膜炎、血管炎。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	神経系：髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症（増悪を含む）、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、自己免疫性ニューロパチー。 ***眼：***ぶどう膜炎、虹彩炎及びその他の眼の炎症性毒性があらわれることがある。また、網膜剥離を伴う症例もある。失明を含むさまざまなグレードの視力障害が発現する可能性がある。ぶどう膜炎が他の免疫介在性の副作用に伴って発現する場合は、フォークト・小柳・原田様症候群を考慮すること。フォークト・小柳・原田様症候群は、永続的な視力喪失のリスクを低減させるために全身性ステロイド剤による治療が必要な場合がある。 ***胃腸：***血清アミラーゼ及びリパーゼ値上昇を含む膵炎、胃炎、十二指腸炎。 ***筋骨格系および結合組織障害：***筋炎／多発性筋炎、横紋筋融解症とそれに伴う後遺症（腎不全、関節炎、リウマチ性多発筋痛を含む）。 ***内分泌：***副甲状腺機能低下症。 ***その他（血液／免疫）：***溶血性貧血、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織球症、全身性炎症反応症候群、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）、サルコイドーシス、免疫性血小板減少症、固形臓器移植拒絶反応、その他の移植拒絶反応（角膜移植を含む）。 **5.2 注入に伴う反応** IMFINZI の投与により、重度又は生命を脅かす注入に伴う反応があらわれることがある。 注入に伴う反応の徴候及び症状がないか観察すること。副作用の程度に応じて IMFINZI の注入を一時中断する、注入速度を下げる、又は中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。グレード 1 又は 2 の注入に伴う反応に対して、次回投与時より前投薬の実施を考慮すること。 *単剤としての IMFINZI 単剤投与* IMFINZI を投与した患者の 2.2%（1889 例中 42 例）に注入に伴う反応が発現し、この中にはグレード 3（0.3%）の副作用も含まれていた。 *トレメリムマブ-actl と併用する IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与* 注入関連反応は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた 2.6%（388 例中 10 例）の患者で発現した。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与 注入関連反応は、グレード 3（0.3%）の有害事象を含む、IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた 596 例中 17 例（2.9%）の患者で発現した。 **5.3 IMFINZI 投与後の同種造血幹細胞移植の合併症** PD-1/L-1 阻害抗体薬を投与する前又は投与した後に同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた患者に、死に至る合併症及びその他の重篤な合併症が発現することがある。移植関連合併症には、超急性移植片対宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、強度減弱前処置後の肝静脈閉塞性疾患（VOD）、及び副腎皮質ホルモン剤を要する発熱性症候群（感染原因不特定）等がある。これらの合併症は、PD-1/L-1 阻害と同種 HSCT の間に治療が介在する場合でも発現することがある。 移植関連合併症の証拠がないか患者を綿密に観察し、速やかに介入を行うこと。同種 HSCT の前又は後には、PD-1/L-1 阻害抗体薬による治療のベネフィットとリスクを比較検討すること。 **5.4 胚・胎児毒性** IMFINZI の作用機序及び動物試験から得られたデータから、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物生殖試験において、デュルバルマブをカニクイザルに対し、器官形成開始から分娩まで投与したところ、早期分娩、胎児死亡、及び新生児死亡の増加がみられた。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを知らせること。妊娠可能な女性患者に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与後 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること*［特定の患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。
副作用	**6 副作用** 以下の副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察している。 • 免疫介在性の副作用*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］* • 注入に伴う反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］* **6.1 臨床試験で認められた副作用**

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	臨床試験が実施される状況は多岐にわたり、ある医薬品の臨床試験でみられた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で得られた発現率と直接比較可能なものではなく、また、臨床現場でみられる発現率を反映していないことがある。 警告及び使用上の注意の項に記載されているデータは、PACIFIC 試験（切除不能なステージ III 非小細胞肺癌患者 475 例が参加した無作為化プラセボ対照試験）、1108 試験（進行形癌患者 970 例が参加した非盲検単群複数コホート試験）、及び非小細胞肺癌患者を含む進行性固形腫瘍の患者 444 例が参加した追加の非盲検単群試験で得られた、計 1889 例の患者における IMFINZI への曝露を反映している。これらの試験において、IMFINZI 10 mg/kg が 2 週間に 1 回投与された。この患者 1889 例のうち、曝露期間は 38%が 6 カ月以上、18%が 12 カ月以上であった。これらのデータはまた、IMFINZI 1,500 mg を単剤として 4 週間ごとに投与した ADRIATIC 試験（限局型小細胞肺癌患者を対象とした無作為化二重盲検試験）の 262 例の IMFINZI への曝露、CASPIAN 試験（進展型小細胞肺癌患者を対象とした無作為化非盲検試験）の 265 例、TOPAZ-1 試験（無作為化二重盲検試験）の 338 例の患者における化学療法との併用投与による IMFINZI への曝露も反映している。CASPIAN 試験、及び TOPAZ-1 試験では、IMFINZI は 3 週間又は 4 週間ごとに 1,500 mg 投与された。 このデータは、DUO-E（子宮体癌のランダム化プラセボ対照試験）において、235 人の患者を対象に、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用で IMFINZI 1,120 mg を投与し（3 週間ごとに最大 6 サイクル）、その後 IMFINZI 1,500 mg を単剤として投与した（4 週間ごとに）曝露も反映している。235 例の患者のうち、77%（181 例）は 6 か月以上、41%（96 例）は 12 か月以上 IMFINZI を投与された。 警告と注意事項に記載されているデータには、HIMALAYA 試験の患者 388 例を対象とした IMFINZI 1,500mg とトレメリムマブ-actl 300mg の併用による曝露も反映している。HIMALAYA 試験では、患者はトレメリムマブ-actl 300mg の単回静脈内注入と併用して IMFINZI 1,500mg を投与され、その後、4 週間ごとに IMFINZI 1,500mg が投与された。TOPAZ-1 試験では、IMFINZI は 3 週間または 4 週間ごとに 1,500mg の用量で投与された。「警告と注意事項」のセクションに記載されているプール安全性集団（N = 596）は、POSEIDON 試験の患者 330 例を対象とした IMFINZI 1,500mg とトレメリムマブ-actl 75mg 及び組織学に基づくプラチナ化学療法レジメンの併用による曝露も反映している*[臨床試験（14.1）を参照]*。CASPIAN 試験においては進展型小細胞肺癌患者 266 例で、プラチナ-エトポシド及び IMFINZI 1,500mg とトレメリムマブ-actl 75mg を 3 週間ごとに最大 4 サイクル投与し、その後 4 週間ごとに IMFINZI 1,500mg を投与した（広範囲の小細胞肺癌に対する未承認のレジメン）。596 例の患者のうち、IMFINZI の曝露期間は 55%が 6 カ月以上、24%が 12 カ月以上であった。 本項に記載するデータは、PACIFIC 試験に参加した切除不能なステージ III 非小細胞肺癌患者、POSEIDON 試験に参加した転移性非小細胞肺癌患者、ADRIATIC 試験に参加した限局型小細胞肺癌患者、CASPIAN 試験に参加した進展型小細胞肺癌患

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	者、TOPAZ-1 試験に参加した胆道癌患者、HIMALAYA 試験に含まれる肝細胞癌患者、DUO-E 試験に参加した dMMR 子宮体癌患者及び AEGEAN 試験に参加した切除可能な非小細胞肺癌患者における IMFINZI への曝露を反映している。 非小細胞肺癌 *切除可能な非小細胞肺癌の術前及び術後補助療法 - AEGEAN* 切除可能な非小細胞肺癌（ステージIIAからステージIIIBを選択［AJCC、第8版］）、扁平上皮癌又は非扁平上皮癌）患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対象他施設試験であるAEGEAN試験で、手術前のプラチナ製剤を含む化学療法との併用、及び手術後の継続的な術後補助療法としてのIMFINZIの安全性が調査された*[臨床試験（14.1）を参照]*。 安全性データは、化学療法と併用してIMFINZIを投与された（n=401）、又は化学療法と併用してプラセボを投与された（n=398）、799例の患者について利用可能である。 術前化学療法におけるIMFINZI 1,500 mgの3週間ごとの投与期間の中央値は12週間（範囲：0～19週間）であった。術後化学療法におけるIMFINZI 1,500 mgの4週間ごとの投与期間の中央値は37週間（範囲：4～67週間）であった。IMFINZIを投与された患者の年齢の中央値は65歳（範囲：30～88歳）で、65歳以上が52%、75歳以上が12%、男性が65%、白人が54%、アジア人が41%、黒人が1%、その他の人種が3%、ヒスパニック又はラテン系が17%であった。 最も一般的な副作用（患者の 20% 以上で発現）は、貧血、悪心、便秘、疲労、筋骨格痛、発疹であった。 化学療法と併用してIMFINZIの投与を受けた患者の10%以上で発現した副作用の要約を表5に示す。 **表 5　AEGEAN 試験において 10%以上の患者で発現した副作用**

副作用	IMFINZI＋化学療法 N=401		プラセボ＋化学療法 N=398	
	全グレード (%)	グレード 3 or 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 or 4 (%)
胃腸障害				
悪心	25	0.2	29	0.3

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	便秘	25	0.2	21	0
	下痢[*]	14	1.0	11	1.0
	嘔吐	11	0.7	11	1.0
	一般・全身障害および投与部位の状態				
	疲労[†]	25	0	25	1.5
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹[Þ]	22	0.5	14	0.3
	そう痒症	12	0.2	6	0
	筋骨格系および結合組織障害				
	筋骨格痛[ß]	24	1.0	29	0.5
	代謝および栄養障害				
	食欲減退	18	0.2	18	0.3
	神経系障害				
	末梢神経障害[à]	16	0.5	22	0.8
	内分泌障害				
	甲状腺機能低下症[¶]	11	0	3.8	0
	呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
	咳嗽／湿性咳嗽	11	0	13	0
	肺炎[#,‡]	11	3.5	10	3.0
	COVID-19[§]	11	0.2	9	08

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国

精神障害				
不眠症	10	0	12	0

*大腸炎、下痢、腸炎、直腸炎を含む。

†疲労及び無力症を含む。

Þ 皮膚炎、ざ瘡様皮疹、薬疹、湿疹、皮疹性湿疹、紅斑、手掌紅斑知覚不全症候群、類天疱瘡、発疹、紅斑性発疹、斑状発疹、斑状丘疹性発疹、丘疹性発疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥離、及び蕁麻疹性皮膚炎を含む。

ß 関節痛、関節炎、背部痛、骨痛、胸痛、筋骨格胸痛、筋骨格痛、筋骨格の不快感、筋骨格の硬直、筋肉痛、頚部痛、非心臓性胸痛、四肢痛、脊椎の痛みを含む。

à 知覚異常、知覚低下、神経痛、末梢神経障害、感覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、多発神経障害を含む。

¶血中甲状腺刺激ホルモン増加および甲状腺機能低下症を含む。

#下気道感染症、肺膿瘍、傍癌性肺炎、肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、クラミジア肺炎、クリプトコッカス肺炎、真菌性肺炎、シュードモナス肺炎、連鎖球菌性肺炎、ウイルス性肺炎、術後肺炎を含む。

‡IMFINZI 群でグレード 5 が 5 例、プラセボ群でグレード 5 が 4 例発現した。

§COVID-19 及び COVID-19 肺炎を含む。IMFINZI 群でグレード 5 が 5 例、プラセボ群でグレード 5 が 1 例発現した。

化学療法と併用してIMFINZIの投与を受けた患者の臨床検査値異常の要約を表6に示す。

表 6　AEGEAN 試験で化学療法と併用して IMFINZI を投与した患者における臨床検査値異常のベースラインからの悪化（20%以上）

臨床検査値異常*	**IMFINZI＋化学療法†**		**プラセボ＋化学療法 Þ**	
	全グレード* (%)†	**グレード 3～4 (%)**	**全グレード* (%)†**	**グレード 3～4 (%)**
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	78	10	75	9
白血球減少	63	12	64	11

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	好中球減少	52	24	56	27
	血小板減少	46	7	44	8
	リンパ球減少	41	11	37	9
	生化学的検査				
	補正カルシウム減少	51	3.3	52	4.5
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	49	6	42	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47	3.5	37	1.8
	カリウム増加	33	1.5	29	2
	ナトリウム減少	35	5	33	6
	ガンマグルタミルアラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	4.7	35	2.1
	クレアチニン増加	32	2.3	27	3.3
	アミラーゼ増加	25	4.7	24	3.6
	マグネシウム減少	22	2.8	20	3.6
	リパーゼ増加	23	4.9	24	7
	*NCI CTCAE V5 に従って等級付けされた。 †割合を計算するために使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後値を持つ患者数に基づいて 349 例から 399 例まで変化した。 Þ 割合を計算するために使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後値を持つ患者数に基づいて 333 例から 398 例まで変化した。				

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	AEGEAN の術前補助療法 合計 401 例の患者が、術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法と併用して IMFINZI を少なくとも 1 回投与され、398 例の患者が術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法と併用してプラセボを少なくとも 1 回投与された。 重篤な副作用は、術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法との併用で IMFINZI を投与された患者の 21%に発現した。最も多くみられた重篤な副作用（患者の 1%以上で発現）は、肺炎（2.7%）、貧血（1.5%）、骨髄抑制（1.5%）、嘔吐（1.2%）、発熱性好中球減少症（1%）、急性腎障害（1%）であった。死に至る副作用は患者の 2%に発現し、COVID-19 肺炎（0.5%）、敗血症（0.5%）、心筋炎（0.2%）、食欲減退（0.2%）、喀血（0.2%）、その他不明の死亡（0.2%）であった。 有害反応による投与の永久中止は、術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法と併用して IMFINZI を投与された患者の 14%で発現した。永久中止に至った最も多くみられた有害反応（患者の 0.5%超で発現）は、貧血（1.5%）、発熱性好中球減少症（0.7%）、骨髄抑制（0.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（0.7%）であった。 副作用による投与の永久中止は、術前補助療法としてプラチナ製剤を含む化学療法との併用で IMFINZI を投与された患者の 6.7%で発現した。IMFINZI の永久中止に至った最も多くみられた副作用（患者の 0.5%以上発現）は、末梢性感覚ニューロパチー（0.7%）と肺臓炎（0.5%）であった。 術前補助療法を受けた、IMFINZI 投与患者 401 例とプラセボ投与患者 398 例のうち、それぞれ 1.7%（n=7）と 1%（n=4）が副作用のため手術を受けなかった。IMFINZI 群で手術中止に至った副作用は、COVID-19 肺炎、HIV 感染、肺臓炎、前立腺癌、大腸癌、掻痒症、大腸炎であった。 手術を受けた IMFINZI 投与患者 325 例のうち、4%（n=15）が副作用により手術の遅延となった（手術の遅延とは、術前補助療法期間における試験治療の最終投与から 40 日以上経過してから試験中の手術が行われることと定義される）。手術を受けたプラセボを投与患者 326 例のうち、4%（n=16）が副作用により手術の遅延となった。 手術を受けた IMFINZI 投与患者 325 例のうち、6.5%（n=21）は副作用のため術後補助療法を受けなかった。手術を受けたプラセボ投与患者 326 例のうち、5.8%（n=19）は副作用のため術後補助療法を受けなかった。 AEGEAN の術後補助療法 IMFINZI 群の患者 265 例とプラセボ群の患者 254 例が、少なくとも 1 回の術後補助療法を受けた。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	術後補助療法として IMFINZI 単剤投与を受けた患者のうち、13%に重篤な副作用が発現した。最も多くみられた重篤な副作用（患者の 1%超で発現）は、肺炎（1.9%）、肺臓炎（1.1%）、COVID-19（1.1%）であった。術後補助療法中に、COVID-19 肺炎、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患、大動脈瘤を含む 4 つの死に至る副作用が発現した。患者の 8%で、副作用により IMFINZI の術後補助療法の中止となった。IMFINZI の術後補助療法の中止につながった最も多くみられた副作用（患者の 0.5%以上で発現）は、肺臓炎（1.1%）、発疹（0.8%）であった。 *切除不能なステージ III 非小細胞肺癌患者-PACIFIC* 治験薬投与開始前42日以内にプラチナ製剤ベースの同時化学放射線療法を終了したステージIII非小細胞肺癌患者におけるIMFINZIの安全性について、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であるPACIFIC試験において評価を行った。合計475例の患者がIMFINZI 10 mg/kgを2週間に1回、静脈内投与された。この試験では、化学放射線療法後に病勢進行が認められた患者、活動性自己免疫疾患又は試験開始前2年以内に自己免疫疾患の既往歴を有する患者、又は全身免疫抑制剤が必要な医学的状態にある患者は除外された*［臨床試験（14.1）参照］*。 試験の患者集団の特徴は、年齢中央値64歳（範囲：23～90歳）、65歳以上45%、男性70%、白人69%、アジア人27%、元喫煙者75%、喫煙者16%、WHO performance status 1 51%であった。患者全員が治験実施計画書のとおり根治的放射線療法を受け、そのうち92%の総照射線量は54～66 Gyであった。IMFINZIの曝露期間中央値は10カ月（範囲：0.2～12.6）であった。 患者の15%は副作用のためにIMFINZIを中止した。最も多くみられたIMFINZIの投与中止に至った副作用は、患者の6%に認められた肺臓炎、又は放射線性肺臓炎であった。IMFINZI投与中の患者29%に、重篤な副作用が発現した。最も多くみられた重篤な副作用（患者の2%以上で報告）は、肺臓炎又は放射線性肺臓炎（7%）、及び肺炎（6%）であった。死亡に至った肺臓炎又は放射線性肺臓炎、及び死亡に至った肺炎が患者の2%未満で発現し、これは2群間で同様であった。最も多くみられた副作用（患者の20%以上で発現）は、咳嗽、疲労、肺臓炎又は放射線性肺臓炎、上気道感染、呼吸困難、及び発疹であった。 IMFINZI の投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用の要約を表 7 に示す。 **表 7　PACIFIC 試験において 10%以上の患者で発現した副作用**

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国			
		IMFINZI N=475		**プラセボ N=234**	
	副作用	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
	呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
	咳嗽／湿性咳嗽	40	0.6	30	0.4
	肺臓炎*／放射線性肺臓炎	34	3.4	25	3
	呼吸困難†	25	1.5	25	2.6
	胃腸障害				
	一般・全身障害				
	疲労 Þ	34	0.8	32	1.3
	発熱	15	0.2	9	0
	感染				
	上気道感染 ß	26	0.4	19	0
	肺炎 à	17	7	12	6
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹¶	23	0.6	12	0
	そう痒症#	12	0	6	0
	胃腸障害				

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

下痢	18	0.6	19	1.3
腹痛‡	10	0.4	6	0.4
内分泌障害				
甲状腺機能低下症§	12	0.2	1.7	0

*急性間質性肺臓炎、間質性肺疾患、肺臓炎、及び肺線維症を含む。

†呼吸困難、及び労作性呼吸困難を含む。

Þ 無力症、及び疲労を含む。

ß 喉頭炎、上咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、及び上気道感染を含む。
à 肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、壊死性肺炎、肺炎球菌性肺炎、及びレンサ球菌性肺炎を含む。

¶紅斑性発疹、全身性発疹、斑状発疹、斑状丘疹性発疹、丘疹性発疹、掻痒性発疹、膿疱性発疹、紅斑、湿疹、発疹、皮膚炎を含む。

#全身そう痒症、及びそう痒症を含む。

‡腹痛、下腹部痛、上腹部痛、側腹部痛を含む。

§自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症を含む。

IMFINZI の投与を受けた患者の 10%未満で発現したその他の副作用は、発声障害、排尿困難、寝汗、末梢性浮腫、及び易感染性亢進であった。

IMFINZI の投与を受けた患者の 20%以上で発現した臨床検査値異常に関する要約を表 8 に示す。

表 8　PACIFIC 試験において 20%以上の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化

	IMFINZI		**プラセボ**	
臨床検査値異常	**全グレード*（%）†**	**グレード 3～4（%）**	**全グレード*（%）†**	**グレード 3～4（%）**

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

生化学的検査				
高血糖	52	8	51	8
低カルシウム血症	46	0.2	41	0
ALT 増加	39	2.3	22	0.4
AST 増加	36	2.8	21	0.4
低ナトリウム血症	33	3.6	30	3.1
高カリウム血症	32	1.1	29	1.8
GGT 増加	24	3.4	22	1.7
血液学的検査				
リンパ球減少症	43	17	39	18

* NCI CTCAE version 4.0 に従ってグレード評価を行った。

†各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の検査値がある患者の例数に基づく（IMFINZI 群の範囲：464～470 例、プラセボ群の範囲 224～228 例）。

転移性非小細胞肺癌- POSEIDON

転移性非小細胞肺癌患者に IMFINZI をトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用投与したときの安全性について、無作為化二重盲検多施設共同実対照試験である POSEIDON 試験（NCT03164616）において評価を行った。合計 330 例の患者に、IMFINZI 1,500mg とトレメリムマブ-actl（体重 30kg 以上で 75mg、体重 30kg 未満で 1mg/kg）及び組織学に基づくプラチナ化学療法レジメンを併用して投与した*[臨床試験（14.1）を参照]*。これらの患者のうち、66%がトレメリムマブ-actl を最大 5 回投与され、79%が少なくとも 4 回投与された。その後、病勢進行又は許容できない毒性が生じるまで、IMFINZI を単独投与された（または、治験責任医師の決定に基づき、非扁平上皮患者には IMFINZI と組織学に基づくペメトレキセドを併用）。この試験では、自己免疫疾患の既往歴を有する患者、全身性ステロイド薬又は全身性免疫抑制剤が必要な疾患又は医学的状態を有する患者は除外された*[臨床試験（14.1）を参照]*。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	IMFINZI をトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法との併用投与を受けた患者の年齢中央値は 63 歳（範囲：27～87）；男性 80%；白人 61%、アジア系 29%；元喫煙者 58%、現喫煙者 25%；ECOG パフォーマンス 1 68%。 IMFINZI をトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法との併用投与を受けた患者に重篤な副作用は 44%で発現した。患者の少なくとも 2%で報告された最も頻繁な重篤な副作用は、肺炎（11%）、貧血（5%）、下痢（2.4%）、血小板減少症（2.4%）、発熱（2.4%）、及び発熱性好中球減少症（2.1%）であった。IMFINZI をトレメリムマブ-actl とプラチナ製剤ベースの化学療法と併用投与を受けた患者の 4.2%で致命的な副作用が発生した。この中には肝炎、腎炎、心筋炎、膵炎（すべて同じ患者内）、死亡（2 例）、敗血症（2 例）、肺臓炎（2 例）、急性腎障害（2 例）、発熱性好中球減少症（1 例）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（1 例）、呼吸困難（1 例）、突然死（1 例）、及び虚血性脳卒中（1 例）が含まれる。患者の 17%で、副作用のために IMFINZI 又はトレメリムマブ-actl を中止した。患者の 2%以上で IMFINZI またはトレメリムマブ-actl の中止につながった副作用には、肺炎が含まれていた。 副作用による IMFINZI 及びトレメリムマブ-actl の投与中断または遅延は、患者の 41%で発生した。1%を超える患者で IMFINZI とトレメリムマブ-actl の投与中断又は遅延となった副作用は、貧血、白血球減少症/白血球数の減少、肺炎、肺臓炎、大腸炎、下痢、肝炎、発疹、無力症、アミラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、好中球減少症/好中球数減少、血小板減少症/血小板数減少であった。最も一般的な副作用（患者の 20%以上に発生）は、悪心、疲労、筋骨格痛、食欲減退、発疹、下痢であった。グレード 3 又は 4 の検査異常（10%以上）は、好中球減少症、貧血、白血球減少、リンパ球減少、リパーゼ増加、低ナトリウム血症及び血小板減少症であった。 POSEIDON 試験において発現した副作用の要約を表 9 に示す。

表 9　POSEIDON 試験で IMFINZI を投与された非小細胞肺癌患者における副作用（10%以上）

	IMFINZI＋トレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与 N=330		プラチナ製剤ベースの化学療法 N=333	
副作用	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
胃腸障害				

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	悪心	42	1.8	37	2.1
	下痢	22	1.5	15	1.5
	便秘	19	0	24	0.6
	嘔吐	18	1.2	14	1.5
	口内炎[†]	10	0	6	0.3
	一般・全身障害および投与部位の状態				
	疲労/無力症[¶]	36	5	32	4.5
	発熱[#]	19	0	8	0
	浮腫[Þ]	10	0	10	0.6
	筋骨格系および結合組織障害				
	筋骨格痛[ß]	29	0.6	22	1.5
	代謝および栄養障害				
	食欲減退	28	1.5	25	1.2
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹[§]	27	2.4	10	0.6
	そう痒症	11	0	4.5	0
	脱毛症	10	0	6	0
	感染症および寄生虫症				
	肺炎[à]	17	8	12	4.2
	上気道感染症[è]	15	0.6	9	0.9
	内分泌障害				

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

甲状腺機能低下症‡	13	0	2.1	0
呼吸器、胸部、縦隔の疾患				
咳/痰を伴う咳*	12	0	8	0.3
神経系障害				
頭痛 ð	11	0	8	0.6

†粘膜の炎症と口内炎を含む。
¶無力症と疲労を含む。
#体温上昇、高熱、熱中症、発熱を含む。
Þ顔面浮腫、限局性浮腫、末梢浮腫を含む。
ß関節痛、関節炎、背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格系痛、筋肉痛、頸部痛、非心臓性胸痛、脊髄痛を含む。
§湿疹、紅斑、皮膚炎、薬物発疹、多形紅斑、類天疱瘡、発疹、斑状丘疹性発疹、丘疹性発疹、掻痒性発疹、膿疱性発疹を含む。

à下気道感染症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎を含む。
è喉頭炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、上気道感染症を含む。
‡血中甲状腺刺激ホルモン増加と甲状腺機能低下症を含む。
*甲状腺咳と湿性咳嗽を含む。
ðð頭痛と片頭痛を含む。

POSEIDON 試験における臨床検査値異常の要約を表 10 に示す。

表 10 POSEIDON 試験で IMFINZI を投与した非小細胞肺癌患者における臨床検査値異常のベースラインからの悪化（10%以上）

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	臨床検査値異常*	IMFINZI＋トレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用投与†		プラチナ製剤ベースの化学療法§	
		全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード 3 (%)	グレード 3 又は 4 (%)
	生化学的検査				
	血中クレアチニン増加	89	4.0	83	1.9
	ALT 増加	64	6	56	4.7
	AST 増加	63	5	55	2.2
	低カルシウム血症	58	0.9	49	0.9
	低ナトリウム血症	55	13	50	11
	高カリウム血症	49	2.2	35	2.8
	高血糖	42	6	37	3.1
	アミラーゼ増加	41	9	25	6
	ガンマグルタミルアラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	2.2	35	4.7
	リパーゼ増加	35	14	25	5
	アルカリホスファターゼ増加	33	3.4	26	1.2
	低アルブミン現象	27	1.9	18	0.9
	低カリウム血症	21	7	17	2.8
	ビリルビン血症	16	0.9	8	0.3

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

高ナトリウム血症	15	0	14	0
低マグネシウム血症	12	4	23	0
血液学的検査				
貧血	84	24	84	25
白血球減少症	77	21	81	18
発熱性好中球減少症	71	37	69	32
リンパ球減少症	67	20	60	19
血小板減少症	53	11	54	12

*NCI CTCAE バージョン 4.03 に従って等級付けされた。

†治療率の計算に使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後の値を持つ患者数に基づいて、45～326 の範囲で変動した。

§治療率の計算に使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後の値を持つ患者数に基づいて、43～323 の範囲で変動した。

小細胞肺癌

限局型小細胞肺癌–ADRIATIC

治験薬投与開始前42日以内にプラチナ製剤併用化学放射線療法（1日1回60～66 Gyを6週間、又は1日2回45 Gyを3週間）を完了し、病勢進行のない限局型小細胞肺癌患者に対するIMFINZIの単剤としての安全性は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であるADRIATIC試験で評価された*[臨床試験（14.2）を参照]*。合計262例の患者が、病気の進行または許容できない毒性が認められるまで、又は最大24か月まで、4週間ごとにIMFINZI 1,500 mgを投与された。この試験では、医学的に手術可能と判断されたステージI又はステージIIの限局型小細胞肺癌患者、自己免疫疾患の既往歴を有する患者、全身性コルチコステロイド又は免疫抑制剤を必要とする病状の患者は除外された。

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国

試験の患者集団の特徴は、年齢の中央値62歳（範囲：28～84歳）、65歳以上39%、75歳以上6%、男性69%、白人50%、アジア人48%、その他の人種1.3%、ヒスパニック又はラテン系4.2%、元喫煙者68%、現在喫煙者22%、WHO performance status 1 51% であった。患者の67%は1日1回60～66 Gyの総放射線量を受け、患者の27%は1日2回45 Gyの総放射線量を受けた。IMFINZI群におけるIMFINZIの曝露期間中央値は9.2カ月（範囲：0.92～25）であった。IMFINZI投与群におけるIMFINZI投与期間の中央値は9.2カ月（範囲：0.92～25）であった。

IMFINZIを投与された患者の30%に重篤な副作用が発現した。IMFINZIを投与された患者に最も多くみられた重篤な副作用（患者の1%以上で発現）は、肺臓炎又は放射線肺臓炎（12%）、肺炎（5%）であった。IMFINZIを投与された患者の2.7%に、肺炎（1.5%）、心不全、脳症、肺臓炎（それぞれ0.4%）などの死に至る副作用が発現した。副作用によりIMFINZIの投与を中止した患者は16%であった。IMFINZIの投与を中止することになった副作用（患者の1%以上で発現）は、肺臓炎又は放射線肺臓炎（9%）及び肺炎（1.5%）が含まれる。副作用によりIMFINZIの投与を中止した患者は35%であった。投与中断を必要とした副作用（患者の5%以上で発現）は、肺臓炎又は放射線肺臓炎（17%）が含まれていた。IMFINZIを投与された患者に最も多くみられた一般的な副作用（患者の20%以上で発現）は、肺臓炎又は放射線肺臓炎（38%）、疲労（21%）であった。

ADRIATIC 試験において IMFINZI を投与された患者に発現した副作用の要約を表 11 に示す。

表 11 ADRIATIC 試験で IMFINZI を投与された限局型小細胞肺癌患者における副作用（10%以上）

	IMFINZI (N=262)		**プラセボ (N=265)**	
副作用	**全グレード (%)**	**グレード 3 or 4 (%)**	**全グレード (%)**	**グレード 3 or 4 (%)**
呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
肺臓炎又は放射線性肺臓炎*	38	3.1	30	2.6
咳嗽／湿性咳嗽	17	0	14	0
呼吸困難†	11	0.4	7	0

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	一般・全身障害				
	疲労 è	21	0.4	20	2.3
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹 ‡	18	0.4	11	0
	そう痒症	13	0	7	0
	内分泌障害				
	甲状腺機能低下症 ¶	17	0	4.9	0
	甲状腺機能亢進症 #	12	0	1.9	0
	代謝および栄養障害				
	食欲減退	17	0	13	0
	神経系障害				
	浮動性めまい ß	14	0	9	0
	感染症および寄生虫症				
	肺炎 §	13	3.1	9	4.2
	胃腸障害				
	悪心	13	0	11	0
	下痢	11	1.9	8	0
	便秘	10	0	10	0
	*肺臓炎、免疫介在性肺疾患、間質性肺疾患、放射線肺臓炎、放射線肺線維症を含む。 †呼吸困難、労作性呼吸困難を含む。 è 疲労、無力症を含む。				

表 2　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>‡皮膚炎、ざ瘡様皮疹、湿疹、発疹、斑状丘疹、丘疹性発疹、かゆみを伴う発疹、皮膚剥離を含む。
¶甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、遊離チロキシン減少を含む。
#甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離チロキシン増加、チロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、トリヨードチロニン増加を含む。
§肺炎、非定型肺炎、下気道感染症、細菌性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、レジオネラ肺炎、ウイルス性肺炎を含む。
ß 浮動性めまい、姿勢性めまい、回転性めまい、位置性めまいを含む。

IMFINZIの投与を受けた患者の20%以上で発現した臨床検査値に関する要約を表12に示す。
表 12 ADRIATIC 試験で IMFINZI を投与した限局型小細胞肺癌患者における臨床検査値異常のベースラインからの悪化（20%以上）
<table>
<tr><th rowspan="2">臨床検査値異常*</th><th colspan="2">IMFINZI†</th><th colspan="2">プラセボ‡</th></tr>
<tr><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3 or 4 (%)</th><th>全グレード (%)</th><th>グレード 3 or 4 (%)</th></tr>
<tr><td colspan="5">生化学的検査</td></tr>
<tr><td>低カルシウム血症</td><td>43</td><td>0</td><td>43</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>高血糖</td><td>38</td><td>3.2</td><td>45</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>36</td><td>2.3</td><td>29</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>33</td><td>2.3</td><td>28</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>ガンマグルタミルアラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>32</td><td>7</td><td>27</td><td>2.9</td></tr>
<tr><td>低ナトリウム血症</td><td>32</td><td>5</td><td>29</td><td>6.2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国

高カリウム血症	23	1.2	17	0.8
クレアチニン増加*	21	0	17	0.8
血液学的検査				
リンパ球減少	34	10	33	10
白血球減少	26	0.4	33	1.1

*クレアチニン増加はNCI CTCAEバージョン5.0に従って等級付けされるが、それ以外はNCI CTCAEバージョン4.03に従って等級付けされた。
†治療率の計算に使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後の値を持つ患者数に基づいて、63～259 の範囲で変動した。
‡治療率の計算に使用された分母は、ベースライン値と少なくとも 1 つの治療後の値を持つ患者数に基づいて、65～262 の範囲で変動した。

進展型小細胞肺癌–CASPIAN

進展型小細胞肺癌患者にIMFINZIをエトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチンと併用投与したときの安全性について、無作為化非盲検多施設共同実薬対照試験であるCASPIAN試験において評価を行った。合計265例の患者が化学療法と併用でIMFINZI 1,500 mgを3週間ごとに1回、4サイクル投与され、その後、病勢進行又は許容できない毒性の発現まで、1,500 mgを4週間ごとに1回単独投与された。この試験では、自己免疫疾患の既往歴を有する患者、全身性ステロイド薬又は全身性免疫抑制剤が必要な疾患又は医学的状態を有する患者は除外された*［臨床試験（14.2）参照］*。IMFINZIの投与を受けた265例の患者のうち、49%が6カ月以上、19%が12カ月以上の投与を受けた。

化学療法のみの投与を受けた266例の患者のうち、57%が化学療法を6サイクル受け、8%が化学療法後に予防的全脳照射（PCI）を受けた。

IMFINZIと化学療法との併用投与を受けた患者の7%が副作用のためにIMFINZIを中止した。この中には肺臓炎、肝毒性、神経毒性、敗血症、糖尿病性ケトアシドーシス及び汎血球減少症が含まれた。重篤な副作用はIMFINZIと化学療法との併用投与を受けた患者の31%でみられた。最も多くみられた重篤な副作用（患者の1%以上で報告）は、発熱性好

表２　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
中球減少症（4.5%）、肺炎（2.3%）、貧血（1.9%）、汎血球減少症（1.5%）、肺臓炎（1.1%）及びCOPD（1.1%）であった。死亡に至った副作用はIMFINZIと化学療法との併用投与を受けた患者の4.9%でみられた。この中には汎血球減少症、敗血症、敗血症性ショック、肺動脈血栓症、肺血栓塞栓症、肝炎（各1例）及び突然死（2例）であった。最も多くみられた副作用（患者の20%以上で発現）は、悪心、疲労／無力症及び脱毛症であった。
CASPIAN試験においてIMFINZIと化学療法との併用療法を受けた患者で発現した副作用の要約を表13に示す。
表 13 CASPIAN 試験において 10%以上の患者で発現した副作用
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">IMFINZI＋エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチン
N=265</th><th colspan="2">エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチン
N=266</th></tr>
<tr><th>副作用</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th><th>全グレード
(%)</th><th>グレード 3～4
(%)</th></tr>
<tr><td colspan="5">胃腸障害</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>34</td><td>0.4</td><td>34</td><td>1.9</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>17</td><td>0.8</td><td>19</td><td>0</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>15</td><td>0</td><td>17</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>10</td><td>1.1</td><td>11</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td colspan="5">一般・全身障害</td></tr>
<tr><td>疲労／無力症</td><td>32</td><td>3.4</td><td>32</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">皮膚及び皮下組織障害</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>31</td><td>1.1</td><td>34</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>発疹†</td><td>11</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">代謝および栄養障害</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

食欲減退	18	0.8	17	0.8
呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
咳嗽／湿性咳嗽	15	0.8	9	0
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症*	10	0	0.4	0

†紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿胞性皮疹、紅斑、湿疹、発疹及び皮膚炎を含む。
*甲状腺機能亢進症及びバセドウ病を含む。

CASPIAN 試験において IMFINZI と化学療法との併用療法を受けた患者で発現した臨床検査値異常の要約を表 14 に示す。

表 14 CASPIAN 試験において 20%以上*の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化

	IMFINZI＋エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチン	**エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチン**
臨床検査値異常	**グレード† 3～4 (%)‡**	**グレード† 3～4 (%)‡**
生化学的検査		
低ナトリウム血症	11	13
低マグネシウム血症	11	6
高血糖	5	5
アルカリホスファターゼ増加	4.9	3.5
ALT 増加	4.9	2.7

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

AST 増加	4.6	1.2
低カルシウム血症	3.5	2.4
血中クレアチニン増加	3.4	1.1
高カリウム血症	1.5	3.1
ベースライン時の LLN§以上から LLN 未満への TSH 減少	NA	NA
血液学的検査		
好中球減少症	41	48
リンパ球減少症	14	13
貧血	13	22
血小板減少症	12	15

*発現頻度のカットオフは、ベースライン時からのすべてのグレード変化に基づく。

†NCI CTCAE version 4.03 に従ってグレード評価を行った。

‡各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の検査値がある患者の例数に基づく（IMFINZI 群の範囲：258～263 例、化学療法群の範囲 253～262 例。ただし、マグネシウムについては IMFINZI＋化学療法群：18 例、化学療法群：16 例）。

§LLN＝基準値下限

<u>胆道癌</u>

<u>局所性または転移性胆道癌–TOPAZ-1</u>

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

局所性または転移性胆道癌患者に IMFINZI をゲムシタビン及びシスプラチンと併用投与したときの安全性について、無作為化二重盲検プラセボ対象他施設試験である TOPAZ-1 試験において評価を行った。合計 338 例の患者が、IMFINZI 1,500 mg を 3 週間ごとに 8 サイクルまでゲムシタビンおよびシスプラチンと併用投与され、その後、病勢進行または許容できない毒性の発言まで、4 週間ごとに IMFINZI 1,500 mg が単独投与された。この試験では、活動性自己免疫疾患又は自己免疫疾患の既往歴を有する患者、炎症性疾患を有する患者、HIV 感染患者、結核又は C 型肝炎を含む活動性感染症患者は除外された*［臨床試験（14.3）参照］*。

患者の 6%は副作用のために IMFINZI を中止した。最も多くみられた IMFINZI の投与中止に至った副作用は、敗血症（3 例）と虚血性脳卒中（2 例）であった。その他の副作用は SOC 全体に分布し、それぞれ 1 例ずつであった。化学療法と IMFINZI を併用投与された患者の 3.6%に死亡に至る副作用が発現した。発現した副作用は虚血性又は出血性脳卒中（4 例）、敗血症（2 例）、上部消化管出血（2 例）であった。
最も多くみられた副作用（患者の 20%以上で発現）は疲労、吐き気、便秘、食欲減退、腹痛、発疹、及び発熱であった。
TOPAZ-1 試験において、IMFINZI と化学療法の併用投与された患者に発現した副作用の要約を表 15 に示す。

表 15　　TOPAZ-1 試験において 10%以上の患者で発現した有害事象

	IMFINZI＋ゲムシタビン及びシスプラチン N=338		**ゲムシタビン及びシスプラチン N=342**	
副作用	**全グレード[*] (%)**	**グレード[*]3～4(%)**	**全グレード[*] (%)**	**グレード[*]3～4(%)**
一般・前肢障害および投与部位の状態				
疲労[†]	42	6	43	6
発熱	20	1.5	16	0.6
胃腸障害				
吐き気	40	1.5	34	1.8

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	便秘	32	0.6	29	0.3
	腹痛‡	24	0.6	23	2.9
	嘔吐	18	1.5	18	2.0
	下痢	17	1.2	15	1.8
	代謝および栄養障害				
	食欲減退	26	2.1	23	0.9
	皮膚及び皮下組織障害				
	発疹§	23	0.9	14	0
	そう痒症	11	0	8	0
	精神障害				
	不眠症	10	0	11	0

*NCI CTCAE version5.0 に従ってグレード評価を行った。
†疲労、倦怠感、がん疲労、無力症を含む。
‡腹痛、下腹部痛、上腹部通、側腹部痛を含む。
§発疹黄斑、発疹斑状丘疹、湿疹状発疹、発疹丘疹、そう痒性発疹、膿疱性発疹、紅斑性発疹、ざ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、薬疹、湿疹、紅斑、皮膚炎及び発疹を含む。

TOPAZ-1 試験において、IMFINZI と化学療法の併用投与された患者で発現した臨床検査値異常の要約を表 16 に示す。

表 16　　TOPAZ-1 試験において 20%以上*の患者で発現した臨床検査値異常のベースラインからの悪化

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国		
		IMFINZI＋ゲムシタビン及びシスプラチン	**ゲムシタビン及びシスプラチン**
	臨床検査値異常	**グレード† 3～4 (%)**	**グレード† 3～4 (%)**
	生化学的検査		
	低ナトリウム血症	18	13
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	13
	ビリルビン増加	10	14
	低カリウム血症	8	4.4
	AST 増加	8	8
	ALT 増加	7	6
	血中クレアチニン上昇	5	2.1
	低マグネシウム血症	4.5	2.2
	低アルブミン血症	3.6	2.9
	高カリウム血症	2.1	2.1
	アルカリホスファターゼ増加	1.8	3.8
	低カルシウム血症	1.8	2.4
	血液学的検査		
	好中球減少症	48	49
	貧血	31	28

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

白血球減少症	28	28
リンパ球減少症	23	15
血小板減少症	18	18

*発現頻度のカットオフは、ベースライン時からのすべてのグレード変化に基づく。

†NCI CTCAE version 5.0 に従ってグレード評価を行った。各検査の発現頻度は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の検査値がある患者の例数に基づく（IMFINZI 群の範囲：312～335 例、化学療法群の範囲 319～341 例）。

肝細胞癌

切除不能な肝細胞癌–HIMALAYA
IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与の安全性は、HIMALAYA 試験の合計 388 人の肝細胞癌患者で無作為化非盲検多施設試験で評価された。*[臨床試験 (14.1)を参照]*。患者は、同じ日にトレメリムマブ-actl 300 mg と組み合わせて 300 mg の単回静脈内注入として IMFINZI 1,500 mg を投与され、その後 4 週間ごとに IMFINZI またはソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与された。

重篤な副作用は、IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与した患者の 41%で発現した。患者の 1%を超える重篤な副作用には、出血（6%）、下痢（4%）、敗血症（2.1%）、肺炎（2.1%）、発疹（1.5%）、嘔吐（1.3%）、急性腎障害（1.3%）、及び貧血（1.3%）であった。IMFINZI とトレメリムマブ-actl を併用投与した患者の 8%で致命的な副作用が発現し、死亡（1%）、頭蓋内出血（0.5%）、心停止（0.5%）、肺臓炎（0.5%）、肝不全（0.5%）、及び免疫介在性肝炎（0.5%）。最も一般的な副作用（患者の 20%以上に発現）は、発疹、下痢、疲労、そう痒症、筋骨格痛、及び腹痛であった。

有害反応による治療計画の中止は、患者の 14%で発生した。治療の中止につながった最も一般的な副作用（≥ 1%）は、出血（1.8%）、下痢（1.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加（1%）、及び肝炎（1%）であった。

副作用による投薬の中断または治療計画の遅延は、患者の 35%で発生した。1%以上の患者で投薬の中断または遅延が必要となった副作用には、ALT の増加（3.6%）、下痢（3.6%）、発疹（3.6%）、アミラーゼ上昇（3.4%）、AST 上昇（3.1%）、リパーゼ上昇（2.8%）、肺炎（1.5%）、肝炎（1.5%）、発熱（1.5%）、貧血（1.3%）、血小板減少症（1%）、甲状腺機能亢進症（1%）、肺炎（1%）、及び血中クレアチニンの増加（1%）が含まれた。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

表 17 は、HIMALAYA 試験でトレメリムマブ-actl と IMFINZI を併用投与された患者で発現した副作用を要約したものである。

表 17 HIMALAYA 試験において患者の 10%以上に発生した有害反応

	IMFINZI 及び Tremelimumab-actl (N=388)		ソラフェニブ (N=374)	
有害反応	全グレード (%)	グレード 3-4 (%)	全グレード (%)	グレード 3-4 (%)
皮膚および皮下組織障害				
発疹*	32	2.8	57	12
そう痒症	23	0	6	0.3
胃腸障害				
下痢*	27	6	45	4.3
腹痛*	20	1.8	24	4
吐き気	12	0	14	0
一般・全身疾患および投与部位の状態				
疲労*	26	3.9	30	6
発熱*	13	0.3	9	0.3
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛*	22	2.6	17	0.8
代謝および栄養障害				
食欲減退	17	1.3	18	0.8
内分泌障害				
甲状腺機能低下症*	14	0	6	0
精神障害				
不眠症	10	0.3	4.3	0

*関連する複数の用語の複合を表した。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国

HIMALAYA 試験でトレメリムマブ-actl と併用して IMFINZI で併用投与された発現で発生した臨床検査値の異常の要約を表 18 に示す。

表 18　　HIMALAYA 試験において患者の 20%以上でベースラインから悪化した臨床検査値異常

	IMFINZI 及び Tremelimumab-actl		ソラフェニブ	
検査異常	**全グレード† (%)‡**	**グレード 3† or 4 (%)‡**	**全グレード† (%)‡**	**グレード 3† or 4 (%)‡**
生化学検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63	27	55	21
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56	18	53	12
ナトリウム減少	46	15	40	11
ビリルビン上昇	41	8	47	11
アルカリホスファターゼ増加	41	8	44	5
グルコース増加	39	14	29	4
カルシウム減少	34	0	43	0.3
アルブミン減少	31	0.5	37	1.7
カリウム増加	28	3.8	21	2.6
クレアチニン増加	21	1.3	15	0.9
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	52	4.8	40	6
リンパ球減少	41	11	39	10
血小板減少	29	1.6	35	3.1
白血球減少	20	0.8	30	1.1

† NCI CTCAE バージョン 4.03 に従って等級付けされた。
‡ 各検査の発生率は、ベースライン時及び試験中 1 回以上の臨床検査値の両方が利用可能な患者の数に基づく。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	子宮体癌 *進行または再発の dMMR を有する子宮体癌- DUO-E* カルボプラチン及びパクリタキセルと併用した IMFINZI の安全性と、その後の IMFINZI 単剤投与の安全性を、dMMR 進行または再発子宮体癌患者 44 名を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である DUO-E で評価した。*[臨床試験 (14.5) を参照]*。患者は、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用した IMFINZI 1,120 mg を 3 週間ごとに最大 6 サイクル(21 日間)投与し、その後 IMFINZI 1,500 mg を 4 週間ごとに投与するか、カルボプラチン及びパクリタキセルのみを 3 週間ごとに最大 6 サイクル（21 日間）投与した。治療は、疾患の進行または許容できない毒性が現れるまで継続した。カルボプラチン及びパクリタキセルと併用した IMFINZI の投与期間の中央値は 14.8 か月（範囲：0.7～31.7）であった。 カルボプラチン及びパクリタキセルと併用した IMFINZI を投与された患者の 30%に重篤な副作用が発生した。最もよくみられた重篤な副作用（≥4%）は、便秘（4.5%）と発疹（4.5%）であった。 副作用により IMFINZI の投与を完全に中止した患者は 11%であった。IMFINZI の投与を完全に中止するに至った副作用（≥4%）は発疹（4.5%）であった。 副作用により IMFINZI を休薬した患者は 52%でした。IMFINZI の休薬を必要とした副作用（4%以上）は、貧血（11%）、血小板減少症（9%）、好中球減少症（9%）、COVID-19（9%）、ALT 上昇（4.5%）、肺炎（4.5%）であった。 臨床検査値の異常を含む最も一般的な副作用（> 20%）は、末梢神経障害、筋骨格痛、吐き気、脱毛症、疲労、腹痛、便秘、発疹、マグネシウム減少、ALT 増加、AST 増加、下痢、嘔吐、咳、カリウム減少、呼吸困難、頭痛、アルカリホスファターゼ増加、および食欲減退であった。 表 19 及び表 20 は、それぞれ DUO-E の副作用と臨床検査値の異常をまとめたものである。 **表 19 DUO-E における dMMR を有する子宮体癌患者の 10%以上に発生する副作用**

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国			
		IMFINZI＋カルボプラチン及びパクリタキセル N=44		**カルボプラチン及びパクリタキセル N=46**	
	副作用	**全グレード[*] (%)**	**グレード[*]3～4(%)**	**全グレード[*] (%)**	**グレード[*]3～4(%)**
	神経系障害				
	末梢神経障害 [a]	61	2.3	61	4.3
	頭痛	23	0	17	0
	筋骨格系および結合組織障害				
	筋骨格系の痛み [b]	59	2.3	52	2.2
	胃腸障害				
	吐き気	59	0	48	2.2
	腹痛 [c]	39	0	24	2.2
	便秘 [d]	39	4.5	35	2.2
	下痢	27	2.3	24	2.2
	嘔吐	27	0	22	4.3
	皮膚及び皮下組織障害				
	脱毛症	52	0	41	0
	発疹 [e]	39	2.3	17	2.2
	そう痒症	16	0	11	0
	全身障害および投与部位の状態				

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国				
	倦怠感 [f]	41	4.5	57	11
	抹消浮腫 [g]	16	0	13	2.2
	呼吸器、胸部、縦隔の疾患				
	咳/痰を伴う咳	27	0	20	0
	呼吸困難 [h]	25	2.3	9	0
	代謝および栄養障害				
	食欲減退	18	0	18	0
	感染症と寄生虫				
	上気道感染症 [i]	14	0	4.3	0
	内分泌障害				
	甲状腺機能低下症 [j]	11	0	4.3	0
	a 末梢神経障害、末梢感覚神経障害、感覚低下、末梢運動神経障害、感覚異常を含む。 b 関節痛、四肢の痛み、背中の痛み、心臓以外の胸痛、筋肉痛、筋骨格痛、筋骨格胸痛、関節炎、骨痛、筋骨格の硬直、首の痛み、筋骨格の不快感、脊椎の痛みを含む。 c 腹痛、下腹部痛、側腹部痛、腹部不快感、上腹部痛を含む。 d 便秘や糞便腫などを含む。 e 湿疹、発疹、紅斑性発疹、斑状丘疹性発疹、皮膚炎、膿疱性発疹、皮膚剥離、対称性薬剤性間擦疹、屈部発疹を含む。 f 無力症や疲労感などを含む。 g 末梢性浮腫、末梢性腫脹、浮腫を含む h 呼吸困難および労作時呼吸困難を含む。 i 鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、気管気管支炎、上気道感染症を含む。 j 血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能低下症などを含む。				

表 2　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
カルボプラチン及びパクリタキセルと併用して IMFINZI を投与された患者の 10%未満に認められた臨床的に関連する副作用には、自己免疫性溶血性貧血、大腸炎、免疫介在性甲状腺炎、注入関連反応、間質性肺疾患、筋炎、肺炎、肺塞栓症、及び敗血症を含む。

表 20 は、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用した IMFINZI の投与を受けた患者に発生した臨床検査値の異常をまとめたものである。その後、IMFINZI を単剤として投与した。

表 20 DUO-E で dMMR を有する子宮体癌患者の 20%以上に発生したでベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">IMFINZI＋カルボプラチン及びパクリタキセル</th><th colspan="2">カルボプラチン及びパクリタキセル‡</th></tr>
<tr><th>検査異常値</th><th>全グレード* (%)</th><th>グレード*3～4(%)</th><th>全グレード* (%)</th><th>グレード*3～4(%)</th></tr>
<tr><td colspan="5">化学</td></tr>
<tr><td>マグネシウム減少</td><td>36</td><td>0</td><td>30</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>32</td><td>2.3</td><td>22</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>30</td><td>2.3</td><td>22</td><td>0</td></tr>
<tr><td>カリウム減少</td><td>25</td><td>0</td><td>24</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>アルカリホスファターゼ増加</td><td>20</td><td>0</td><td>16</td><td>0</td></tr>
</table>
‡ 各試験の発生率は、ベースラインと少なくとも 1 つの試験中の臨床検査値の両方が利用可能な患者数に基づく。イミフィンジとカルボプラチン及びパクリタキセルの併用（範囲:40～44）、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用（範囲:37～46）。
</td></tr>
<tr><td>特定の患者集団への投与</td><td>8 特定の患者集団への投与

8.1 妊娠</td></tr>
</table>

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	リスクの要約 IMFINZI の動物実験から得られた知見と作用機序に基づくと、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。IMFINZI の妊娠中の投与に関する利用可能なデータはない。 動物生殖試験において、デュルバルマブをカニクイザルに対し、妊娠成立時から分娩まで投与したときに、臨床用量 10 mg/kg（曲線下面積（AUC）に基づく）でみられた暴露から、約 6～20 倍の早期分娩、胎児死亡、及び新生児死亡の増加がみられた（データの項参照）。ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）は胎盤を通過することが知られており、したがってデュルバルマブは母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。妊婦に対し、胎児への潜在的リスクを知らせること。 米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠における主な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。 *データ* *動物データ* 文献で報告されているとおり、PD-1/PD-L1 経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要な役割を果たす。マウス同種異系妊娠モデルにおいて、PD-L1 シグナル伝達の阻害により胎児死亡が増加することが示されている。デュルバルマブが出生前及び出生後の発達に与える影響について、カニクイザルを用いた生殖試験で評価された。デュルバルマブを妊娠成立時から分娩まで、臨床用量 10 mg/kg における曝露量の約 6～20 倍高い曝露量（AUC に基づく）で投与した。デュルバルマブ投与により早期分娩、胎児死亡（流産及び死産）、及び新生児死亡の増加がみられた。デュルバルマブは分娩後第 1 日目に幼児血清中に検出され、本剤に胎盤移行性があることが示された。デュルバルマブの作用機序から、本剤の胎児への曝露は免疫介在性疾患の発現又は正常な免疫反応の変化といったリスクを増加させる可能性があり、PD-1 ノックアウトマウスで免疫介在性疾患の発現が報告されている。 **8.2 授乳** リスクの要約 デュルバルマブのヒト母乳中への移行や、母乳を与えられた子供への影響、あるいは母乳産生への影響に関するデータはない。母親の IgG はヒト乳汁中に移行する。母乳で育てられた子供の IMFINZI への局所的な胃腸曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。デュルバルマブは、授乳中のカニクイザルの乳汁中に検出され、新生児死亡と関連していた（データの項参照）。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	母乳哺育児に副作用が発現する可能性があるため、女性に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は授乳を中止するよう指導すること。授乳を中止する推奨期間については、IMFINZI と併用投与する薬剤の添付文書を参照すること。 データ カニクイザルにおいて、デュルバルマブを妊娠成立時から分娩まで、推奨臨床用量 10 mg/kg における曝露量の約 6～20 倍高い曝露量（AUC に基づく）で投与したところ、授乳中の動物では、母体血清中濃度の約 0.15%のデュルバルマブが乳汁中に検出された。デュルバルマブ投与により新生児死亡がみられた。 **8.3 妊娠可能な女性及び生殖能力のある男性** 妊娠検査 妊娠可能な女性患者に対し、IMFINZI による治療を開始する前に妊娠の有無を確認すること。 避妊 *女性* IMFINZI を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。妊娠可能な女性患者に対し、IMFINZI 投与中及び最終投与から少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊を行うよう指導すること。推奨する避妊期間については、IMFINZI と併用投与する薬剤の添付文書を参照すること。 **8.4 小児への投与** 小児患者における IMFINZI の安全性及び有効性は確立されていない。進行性固形腫瘍を有する 1～17 歳の小児患者 45 例を対象とした多施設共同非盲検試験（NCT03837899）で安全性と有効性が評価されたが、確立されていない。45 例の患者全員が IMFINZI を少なくとも 1 回投与され、41 例の患者が IMFINZI とトレメリムマブ-actl の併用投与を受けた。この試験では小児患者に新たな安全性は認められていない。 体重 35 kg 以上の小児患者におけるデュルバルマブの全身曝露量は、同じ体重基準の用量を投与された成人で以前に観察された値の範囲内であったが、体重 35 kg 未満の小児患者における全身曝露量は成人で観察された値よりも低かった。

表２　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	8.5 高齢者への投与 AEGEAN 試験で化学療法と併用して IMFINZI を投与された切除可能な非小細胞肺癌患者 401 例中、65 歳以上は 209 例（52%）、75 歳以上は 49 例（12%）であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について臨床的に有意な違いは認められなかった。 PACIFIC 試験で IMFINZI の投与を受けた切除不能なステージ III の非小細胞肺癌患者 476 例中、65 歳以上は 45%、75 歳以上は 7.6%であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について全般的な違いは認められなかった。PACIFIC 試験では、75 歳未満の患者との効果の相違の有無を決定するためには、75 歳以上の患者の例数が不十分であった。 IMFINZI をトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用投与された転移性非小細胞肺癌患者 330 例中、65 歳以上は 143 例（43%）、75 歳以上は 35 例（11%）であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について臨床的に有意な違いは認められなかった。 IMFINZI による治療を受けた限局型小細胞肺癌患者 262 例中、65 歳以上は 103 例（39%）、75 歳以上は 15 例（6%）であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性と有効性に関して臨床的に有意な違いは認められなかった。 IMFINZI を化学療法と併用投与された進展型小細胞肺癌患者において、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について臨床的に有意な違いは認められなかった。進展型小細胞肺癌患者 265 例のうち、65 歳以上は 101 例(38%)、75 歳以上は 19 例(7.2%)であった。 TOPAZ-1 試験で IMFINZI を化学療法と併用投与された胆道癌患者 338 例のうち、65 歳以上は 158 例(47%)、75 歳以上は 38 例(11%)であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について全般的な違いは認められなかった。 IMFINZI とトレメリムマブ-actl 及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用投与された切除不能肝細胞癌患者 393 例中、65 歳以上が 50%、75 歳以上が 13%であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間に安全性又は効果について全般的な違いは認められなかった。

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	65 歳以上の患者と若年成人患者の間で、IMFINZI の安全性や有効性に全体的な違いは認められていない。カルボプラチンとパクリタキセルを併用した IMFINZI による治療を受けた子宮体癌患者 235 人のうち、患者の 49%が 65 歳以上、患者の 12%が 75 歳以上であった。
備考	2024 年 12 月改訂

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
販売名	IMFINZI 50 mg/mL concentrate for solution for infusion
効能・効果	**4.1　効能・効果** 非小細胞肺癌（NSCLC） 単独投与による腫瘍細胞の 1%以上で PD-L1 の発現を認め、かつプラチナ製剤ベースの化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能な局所進行非小細胞肺癌患者の治療（5.1 項参照）。 トレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法との併用投与による成人の感作性 EGFR 変異又は ALK 陽性変異のない転移性非小細胞肺癌の一次治療。 小細胞肺癌（SCLC） エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチンとの併用投与による成人の進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者の一次治療。 胆道癌（BTC） ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用投与による成人の切除不能又は転移性胆道癌（BTC）患者の一次治療。 肝細胞癌（HCC） 単独投与による成人の進行性または切除不能な肝細胞癌 (HCC) 一次治療。 トレメリムマブとの併用投与による成人の進行性又は切除不能な肝細胞癌（HCC）患者の一次治療。 子宮内膜癌 カルボプラチンおよびパクリタキセルと併用して、全身療法の候補となる原発性進行性又は再発性子宮内膜癌の成人の第一選択治療に適応し、その後、以下の維持療法を行う： • ミスマッチ修復欠損(dMMR)の子宮内膜癌に対する単独療法 • ミスマッチ修復亢進(pMMR)の子宮内膜癌に対するオラパリブとの併用
用法・用量	**4.2　用法・用量** IMFINZI による治療は、癌治療の経験を有する医師のもとで開始し、管理する。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州

局所進行非小細胞肺癌患者に対する PD-L1 発現の検査

局所進行非小細胞肺癌患者に対しては、腫瘍細胞における PD-L1 の発現状況をバリデートされた検査法にて確認し、IMFINZI による治療が可能かどうかを評価すること（5.1 項参照）。

子宮内膜癌患者に対する MMR 検査

子宮内膜癌患者に対しては、腫瘍細胞における MMR 状態をバリデートされた検査法にて確認し、IMFINZI による治療が可能かどうかを評価すること（5.1 項参照）。

用量

IMFINZI 単独投与時及び化学療法との併用投与時の推奨用量を表 1 に示す。IMFINZI は 1 時間以上かけて点滴静注にて投与する。

IMFINZI を他の治療薬と併用投与する場合、詳細については各治療薬の添付文書 (SmPC) を参照すること。

表 1 IMFINZI の単独投与と併用投与の推奨用量

効能・効果	IMFINZI の推奨用量	投与期間
単独投与		
局所進行非小細胞肺癌	2 週間ごとに 1 回 10 mg/kg 又は 4 週間ごとに 1 回 1500 mg を投与 [a]	病勢進行若しくは許容できない毒性の発現まで、又は最長 12 カ月間継続する [b]
肝細胞癌	4 週間ごとに 1 回 1500 mg を投与	病勢進行若しくは許容できない毒性の発現まで継続する
併用投与		

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	転移性非小細胞肺癌	プラチナ製剤による化学療法中：トレメリムマブ 75 mg[c,d] とプラチナ製剤ベースの化学療法の併用において、3 週間（21 日）ごとに 1 回 1500 mg[c] を 4 サイクル（12 週間）投与 プラチナ製剤投与後の化学療法：1500 mg を 4 週間ごとに 1 回単独投与、及び組織診に基づくペメトレキセド維持療法[d] として 4 週間ごとに 1 回投与 16 週目にトレメリムマブ 75 mg[e,f] の 5 回目を IMFINZI と並行して投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する	
	進展型小細胞肺癌	化学療法との併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 1500 mg[i] を 4 サイクル投与し、その後、4 週間ごとに 1500 mg を単独投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する	
	胆道癌	化学療法との併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 1500 mg[j] を最大 8 サイクル投与し、その後、4 週間ごとに 1500 mg を単独投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する	

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州		
	肝細胞癌	IMFINZI 1500 mg[i] とトレメリムマブ 300 mg[i] を 1 サイクル目の 1 日目に併用投与し、その後、4 週間ごとに IMFINZI を単独投与	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する
	子宮内膜癌	カルボプラチンおよびパクリタキセルとの併用において 3 週間（21 日）ごとに 1 回 1120 mg を最低 4 サイクル、最大 6 サイクル投与し、その後 4 週間ごとに IMFINZI 1500 mg[i] を単独投与（dMMR 患者）又は 1 日 2 回オラパリブ 300 mg と併用投与（pMMR 患者）	病勢進行又は許容できない毒性の発現まで継続する
	[a] 体重 30 kg 以下の患者には、体重が 30 kg 超に増加するまで、体重換算用量（IMFINZI 10　mg/kg を 2 週間ごとに 1 回又は 20 mg/kg を 4 週間ごとに 1 回）単独投与する。 [b] 病勢進行の初期所見は認められるが、臨床症状が安定している患者には、病勢進行が確定されるまで IMFINZI による治療を継続することが望ましい。 [c] 体重 30 kg 以下の転移性非小細胞肺癌患者には、体重が 30 kg 超に増加するまで、体重換算容量（IMFINZI 20 mg/kg）を投与する。体重が 34 kg 以下の患者には、体重が 34 kg 超に増加するまで、体重換算容量（トレメリムマブ 1 mg/kg）を投与する。 [d] プラチナ製剤をベースにした化学療法の段階で、ペメトレキセドとカルボプラチン/シスプラチンによる治療を受けた非扁平上皮性腫瘍の患者には、ペメトレキセドの維持投与を検討すること。 [e] 投与が遅れた場合は、16 週目以降に IMFINZI と並行してトレメリムマブの 5 回目の投与を行うことが可能である。 [f] プラチナ製剤ベースの化学療法を受ける患者が 4 サイクル未満の場合は、プラチナ製剤療法後の残りのサイクルは、トレメリムマブ（合計 5 サイクルまで）と IMFINZI を併用して投与することが望ましい。		

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州

[g] 体重 30 kg 以下の進展型小細胞肺癌患者には、体重換算容量（IMFINZI 20 mg/kg）で投与する。化学療法との併用は、体重が 30 kg 超に増加するまで 3 週間（21 日）ごとに投与し、その後 4 週間ごとに 20 mg/kg を単独投与する。

[h] 体重 36 kg 以下の胆道癌患者には、体重換算容量（IMFINZI 20 mg/kg）で投与する。化学療法との併用は、体重が 36 kg 超に増加するまで 3 週間（21 日）ごとに投与し、その後 4 週間ごとに 20 mg/kg を単独投与する。

[i] 体重 30 kg 以下の肝細胞癌患者には、体重が 30 kg 超に増加するまで、体重換算容量（IMFINZI 20 mg/kg）で投与する。体重 40 kg 以下の患者は、体重が 40 kg 超に増加するまで、体重換算容量（トレメリムマブ 4 mg/kg）で投与する。

[j] 維持期に体重 30 kg 以下の子宮内膜癌患者には、体重が 30 kg 超に増加するまで、体重換算容量（IMFINZI 20 mg/kg）で投与する。

減量又は増量は推奨されていない。治療の休薬及び中止については、個々の患者における安全性及び忍容性に応じて必要となる場合がある。（表 2 参照）
免疫介在性および非免疫介在性の副作用の管理に関するガイドラインを表 2 に示す（さらなる推奨管理事項、監視および評価情報については 4.4 項参照）。

表 2 IMFINZI 又は IMFINZI と他の製品の併用投与時の用量変更

副作用	程度 [a]	用量変更
免疫介在性副作用		
免疫介在性肺臓炎／間質性肺疾患	グレード 2 の場合	本剤を休薬する
	グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	免疫介在性肝炎	ALT 又は AST が ULN の 3 倍超まで増加したが、5 倍以下の場合、又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超まで増加したが、3 倍以下の場合	本剤を休薬する	
		ALT 又は AST が ULN の 5 倍超まで増加したが、10 倍以下の場合	IMFINZI を休薬し、トレメリムマブは中止する（該当する場合）	
		他に原因がなく、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超まで増加し、かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超まで増加した場合 [b]	本剤を中止する	
		ALT 又は AST が ULN の 10 倍超まで増加した場合、又は総ビリルビン値が ULN の 3 倍超まで増加した場合		
	肝細胞癌における免疫介在性肝炎（又はベースライン値が異常な肝臓の二次腫瘍病変）[c]	ALT 又は AST が BLV の 2.5 倍超まで増加したが、5 倍以下の場合、かつ ULN の 20 倍以上の場合	本剤を休薬する	
		ALT 又は AST が BLV の 5 倍超まで増加したが、7 倍以下の場合かつ ULN が 20 倍以上の場合、 又は 他に原因がなく、ALT 又は AST が BLV の 2.5 倍超まで増加したが、5 倍以下の場合かつ ULN が 20 倍以上の場合であり、総ビリルビン値の ULN が 1.5 倍超まで増加したが、2 倍以下の場合 [b]	IMFINZI を休薬し、トレメリムマブは中止する（該当する場合）	

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州		
		ALT 又は AST が、BLV の 7 倍超まで増加、もしくは ULN の 20 倍超までのいずれかの場合、又はビリルビン値の ULN が 3 倍超の場合	本剤を中止する
	免疫介在性の大腸炎又は下痢	グレード 2 の場合	本剤を休薬する
		グレード 3 の場合（IMFINZI 単独投与）	本剤を休薬する
		グレード 3 の場合（IMFINZI＋トレメリムマブ）	本剤及びトレメリムマブを中止する
		グレード 4 の場合	本剤を中止する
	腸管穿孔 [d]	全てのグレード	本剤を中止する
	免疫介在性の甲状腺機能亢進症、甲状腺炎	グレード 2～4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	免疫介在性の甲状腺機能低下症	グレード 2～4 の場合	変更なし
	免疫介在性の副腎機能不全又は下垂体炎／下垂体機能低下症	グレード 2～4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	免疫介在性 1 型糖尿病	グレード 2～4 の場合	変更なし	
	免疫介在性腎炎	グレード 2 の場合（血清クレアチニンが ULN 又はベースライン値の 1.5 倍超まで増加したが、3 倍以下の場合）	本剤を休薬する	
		グレード 3 の場合（血清クレアチニンがベースライン値の 3 倍超に増加した場合、又は ULN の 3 倍超まで増加したが、6 倍以下の場合）	本剤を中止する	
	免疫介在性の発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）	グレード 2 で 1 週間を超えて継続の場合	本剤を休薬する	
		グレード 3 の場合		
		グレード 4 の場合	本剤を中止する	
	免疫介在性心筋炎	グレード 2～4 の場合	本剤を中止する	
	免疫介在性筋炎／多発性筋炎／横紋筋融解症	グレード 2 又は 3 の場合	本剤を休薬する [f]	
		グレード 4 の場合	本剤を中止する [c]	

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州		
	注入に伴う反応	グレード 1 又は 2 の場合	注入を一時中断又は注入速度を下げる
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する
	感染	グレード 3 又は 4 の場合	臨床的に安定するまで本剤を休薬する
	免疫介在性重症筋無力症	グレード 2～4 の場合	本剤を中止する
	免疫介在性横断性脊髄炎	全てのグレード	本剤を中止する
	免疫介在性髄膜炎	グレード 2 の場合	本剤を休薬する
		グレード 3 又は 4 の場合	本剤を中止する
	免疫介在性脳炎	グレード 2～4 の場合	本剤を中止する
	免疫介在性ギラン・バレー症候群	グレード 2～4 の場合	本剤を中止する
	その他の免疫介在性の副作用 [h]	グレード 2 又は 3 の場合	本剤を休薬する
		グレード 4 の場合	本剤を中止する
	非免疫介在性副作用		

赤芽球癆（PRCA）[i]	全てのグレード	本剤を中止する
その他の非免疫介在性副作用	グレード 2 及び 3 の場合	グレード 1 以下になるか、ベースラインに戻るまで本剤を休薬する
	グレード 4 の場合	本剤を中止する [g]

[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限、BLV：ベースライン値
[b] 別の原因を有する患者については、ビリルビン上昇の推奨事項を満たさなくても、AST 又は ALT 増加に関する推奨事項に従うこと。
[c] ベースライン時に肝転移を有する患者の AST 及び ALT が基準値上限以下であった場合、肝転移のない肝炎に関する推奨事項に基づき、デュルバルマブの投与を休薬又は中止する。
[d] 副作用は IMFINZI とトレメリムマブの併用の場合のみ
[e] グレード 3 の場合はトレメリムマブの投与を中止する。ただし、症状が改善した場合はデュルバルマブの投与を再開する。
[f] 副作用が 30 日以内にグレード 1 以下に回復しない場合、又は呼吸不全の徴候が認められた場合は、本剤を中止すること。
[g] グレード 4 の検査異常を除き、関連する臨床徴候/症状及び臨床的判断に基づいて中止の決定をする。
[h] 免疫血小板減少症、膵炎、免疫介在性関節炎、ぶどう膜炎、非感染性膀胱炎を含む。
[i] 副作用は、IMFINZI とプラチナ製剤ベースの化学療法の併用後に、オラパリブ維持療法を IMFINZI と併用した場合にのみ発生する。

副作用の重症度に基づいて、IMFINZI及び/またはトレメリムマブの投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること（4.4項参照）。休薬後、当該副作用がグレード1以下に改善され、副腎皮質ホルモン剤の用量がプレドニゾン換算で10 mg/日以下に減量されていれば、IMFINZI及び/又はトレメリムマブを12週間以内に再開できる。ホルモン補充療法によりコントロールされる内分泌障害を除き、グレード3（重度）の免疫介在性副作用が再発した場合及びグレード4（生命を脅かす）の免疫介在性副作用が再発した場合には、IMFINZI及びトレメリムマブの投与を完全に中止すること。

特定の患者集団への投与
高齢者への投与
高齢の患者（65 歳以上）に対する用量の調節は不要である（5.1 項参照）。

腎機能障害

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	軽度又は中等度腎機能障害患者に対する IMFINZI の用量調節は推奨されていない。重度腎機能障害患者に関するデータはごく限られているため、当該集団について結論を引き出すことは不可能である（5.2 項参照）。 *肝機能障害* 軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する IMFINZI の用量調節は推奨されていない。重度の肝機能障害患者に関するデータは非常に限られており、本患者集団に関する結論を得るには至っていない。（5.2 項参照）。 *小児への投与* 小児患者及び 18 歳以下の青年患者における IMFINZI の安全性及び有効性は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胆道癌、肝細胞癌においては確立されていない。データも得られていない。承認された適応症以外では、神経芽腫、固形腫瘍、肉腫を患う 1～17 歳の患者を対象に、トレメリムマブとの併用による IMFINZI の研究開発が行われたが、研究結果から、このような使用によるベネフィットがリスクを上回ると結論付けることはできなかった。現在有効なデータは 5.1 項及び 5.2 項に記載する。 投与方法 IMFINZI は点滴静注用である。本剤は 1 時間以上かけて点滴静注にて投与する（6.6 項参照）。 本剤の投与液の調製法及び希釈法については、6.6 項を参照のこと。 *IMFINZI と化学療法の併用* 非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、胆道癌において IMFINZI と化学療法を併用投与する場合は、同じ日に化学療法の前に IMFINZI を投与する。 *IMFINZI とトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法の併用* IMFINZI をトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用投与する場合、最初にトレメリムマブを投与し、次に IMFINZI を投与する。その後、投与当日にプラチナ製剤ベースの化学療法を行う。 16 週目に IMFINZI をトレメリムマブの 5 回目の投与及びペメトレキセド維持療法と併用投与する場合、最初にトレメリムマブを投与し、次に IMFINZI を投与する。その後、投与当日にペメトレキセド維持療法を行う。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	IMFINZI、トレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法は、別々の静脈内注入により投与する。IMFINZI とトレメリムマブはそれぞれ 1 時間かけて投与する。プラチナ製剤ベースの化学療法及びペメトレキセド維持療法の投与情報については、それぞれの SmPC を参照すること。なお輸液ごとに別々の輸液バッグ及びフィルターを使用する。 1 サイクル目では、トレメリムマブの投与終了から約 1 時間（最大 2 時間）後に、IMFINZI を投与する。プラチナ製剤ベースの化学療法注入は、IMFINZI の投与終了から約 1 時間（最大 2 時間）後に開始する。1 サイクル目で臨床的に重大な懸念がなければ、医師の判断により、トレメリムマブの投与直後に IMFINZI の次のサイクルを実施し、IMFINZI 注入終了から化学療法開始までの時間を 30 分に短縮することが可能である。 *IMFINZI とトレメリムマブの併用* 肝細胞癌において IMFINZI とトレメリムマブを併用投与する場合は、同じ日に IMFINZI の前にトレメリムマブを投与する。IMFINZI とトレメリムマブは別々の静脈内注入として投与する。トレメリムマブの投与情報については、SmPC を参照すること。
禁忌	IMFINZI の有効成分又は 6.1 項に記載された添加剤に対して過敏症を有する患者。
警告及び使用上の注意	**4.4　警告及び使用上の注意** 推奨用量の変更については、4.2 項表 2 を参照すること。 免疫介在性の副作用が疑われる場合は、病因を確認するか、別の病因を除外するために適切な評価を行う必要がある。副作用の重症度に基づいて、IMFINZI または IMFINZI とトレメリムマブを休薬するか、完全に中止する必要がある。副腎皮質ホルモン剤または内分泌療法による治療を開始する必要がある。副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とする事象の場合、グレード 1 以下に改善後に副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、少なくとも 1 か月間継続する必要がある。症状が悪化するか改善が見られない場合は、副腎皮質ホルモン剤の用量を増やすか、または全身性免疫抑制剤の追加を検討すること。 トレーサビリティ（追跡可能性） 生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与された医薬品の商品名及びロット番号を明確に記録すること。 免疫介在性肺臓炎

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者又は IMFINZI とプラチナ製剤ベースの化学療法の併用の後に IMFINZI とオラパリブの併用を受けた患者において、免疫介在性の肺臓炎又は間質性肺疾患（他に原因がなく、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要する場合と定義）が認められた（4.8 項参照）。グレード 2 の事象の場合、プレドニゾンの 1～2 mg/kg/日の初期用量または同等用量を開始し、その後漸減すること。グレード 3 または 4 の事象の場合、メチルプレドニゾロンの 2～4mg/kg/日の初期用量または同等用量を開始し、その後漸減すること。 *肺炎及び放射線肺臓炎* 放射線性肺臓炎は肺への放射線治療を受けている患者で高頻度に認められ、肺臓炎と放射線性肺臓炎の臨床症状は極めて類似している。PACIFIC 試験において本試験開始前 1 日～42 日以内に少なくとも 2 サイクルの同時化学放射線療法を終了した患者についてみると、肺臓炎又は放射線性肺臓炎が IMFINZI 群では 161 例（33.9%）、プラセボ群では 58 例（24.8%）でそれぞれ発現し、この中にはグレード 3（3.4% vs 3.0%）及びグレード 5（1.1% vs 1.7%）の肺臓炎又は放射線性肺臓炎も含まれていた。 肺臓炎又は放射線性肺臓炎の徴候及び症状がないか観察すること。肺臓炎が疑われる場合は、X 線検査を実施して確認し、他の感染性及び疾患に関連した原因を除外し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。 免疫介在性肝炎 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性肝炎（他に原因がなく、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要する場合と定義）が認められた（4.8 項参照）。 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、また臨床評価に基づいて必要と判断された場合には、肝機能検査を行って異常がないか確認し、患者の状態を観察すること。治療開始前及び投与期間中の投与前毎に、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの数値を確認する。臨床評価に基づいて必要と判断された場合には、追加のモニタリングも検討すること。免疫介在性肝炎は 4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、すべてのグレードにおいて、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等の用量で投与し、その後漸減すること。 免疫介在性大腸炎

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性の大腸炎又は下痢（他に原因がなく、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要する場合と定義）が認められた（4.8 項参照）。 IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者は、腸穿孔と大腸穿孔の副作用が報告された。大腸炎/下痢や腸管穿孔の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、プレドニゾンを 1 日あたり 1～2 mg/kg の初期用量または同等用量で投与し、グレード 2～4 では漸減すること。あらゆるグレードの腸穿孔が疑われる場合は、直ちに外科医に相談すること。 免疫介在性内分泌障害 *免疫介在性甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎* IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性の甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎が認められ、甲状腺機能亢進症発症後に甲状腺機能低下症への移行が認められる場合もある（4.8 項参照）。本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、また臨床評価に基づいて必要と判断された場合には、甲状腺機能検査を行って異常がないか確認し、患者の状態を観察すること。免疫介在性の甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎は 4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等量を投与し、その後漸減し、グレード 2～4 の臨床的適応に応じてホルモン補充療法を行うこと。 *免疫介在性副腎機能不全* IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性副腎機能不全が認められた（4.8 項参照）。副腎機能不全の臨床徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。症候性の副腎機能不全については、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。グレード 2～4 の場合、副腎皮質ホルモン剤は、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等の用量で投与し、その後漸減して、臨床的に適応があればホルモン補充療法を行うこと。 *免疫介在性 1 型糖尿病* IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性 1 型糖尿病が認められた（4.8 項参照）。これは最初に糖尿病性ケトアシドーシスとして現れることがあり、早期に発見されないと死に至ることがある。1 型糖尿病の臨床徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。症候性の 1 型糖尿病については、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。グレード 2～4 の場合、臨床的に適応があればインスリンによる治療も可能である。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	免疫介在性下垂体炎／下垂体機能低下症 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性の下垂体炎／下垂体機能低下症が認められた（4.8 項参照）。下垂体炎又は下垂体機能低下症の臨床徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。症候性の下垂体炎又は下垂体機能低下症については、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。グレード 2～4 の場合、副腎皮質ホルモン剤は、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等の用量で投与し、その後漸減して、臨床的に適応があればホルモン補充療法を行うこと。 免疫介在性腎炎 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性腎炎（他に原因がなく、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要する場合と定義）が認められた（4.8 項参照）。IMFINZI とトレメリムマブを併用投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行って異常がないか患者の状態を観察し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等の用量で投与し、グレード 2～4 では漸減すること。 免疫介在性発疹 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性の発疹及び皮膚炎（類天疱瘡を含む）（他に原因がなく、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とする場合と定義）が認められた（4.8 項参照）。PD-1 阻害剤投与患者では、スティーブンス･ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症事象が報告されている。発疹又は皮膚炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、プレドニゾンまたは同等の量を 1～2 mg/kg/日で初期投与し、その後グレード 2 の場合は 1 週間以上継続し、グレード 3 及び 4 の場合は漸減すること。 免疫介在性心筋炎 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、死に至る免疫介在性心筋炎が認められた（4.8 項参照）。免疫介在性心筋炎の徴候及び症状がないか患者の状態を観察し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、プレドニゾンを 2～4 mg/kg/日または同等の量で初期投与し、グレード 2～4 では漸減すること。副腎皮質ホルモン剤を投与しても 2～3 日以内に改善が見られない場合は、すぐに追加の免疫抑制療法を開始すること。症状がグレード 0 まで改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、少なくとも 1 か月間継続すること。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	免疫介在性膵炎 IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、免疫介在性膵炎が認められた（4.8 項参照）。免疫介在性膵炎の徴候及び症状がないか患者の状態を観察し、4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。 その他の免疫介在性副作用 IMFINZI 又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与した際の作用機序を考慮すると、その他の潜在的な免疫介在性副作用が発現する可能性がある。次の免疫介在性副作用が IMFINZI の単独投与又はトレメリムマブとの併用投与を受けた患者に認められている：重症筋無力症、横断性脊髄炎、筋炎、多発性筋炎、横紋筋融解症、髄膜炎、脳炎、ギラン・バレー症候群、免疫性血小板減少症、免疫介在性関節炎及び非感染性ブドウ膜炎及び膀胱炎（4.8 項参照）。その他の免疫介在性副作用の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察し、これらの副作用に推奨される管理方法（4.2 項に記載）に従って管理すること。副腎皮質ホルモン剤は、初期用量としてプレドニゾン 1～2 mg/kg/日または同等の用量で投与し、グレード 2～4 では漸減すること。 注入に伴う反応 注入に伴う反応の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察すること。IMFINZI が投与された患者又は IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者において、重度の注入に伴う反応が報告されている（4.8 項参照）。注入に伴う反応は 4.2 項に記載の推奨される管理方法に従って管理すること。グレード 1 または 2 の重症度の場合、その後の注入に伴う反応を予防するための前投薬を場合により考慮すること。グレード 3 または 4 の場合、医療機関の基準、適切な臨床実践ガイドライン、及び/または社会ガイドラインに従って、重度の注入に伴う反応を管理すること。 自己免疫疾患の既往歴がある患者 観察研究のデータによると、自己免疫疾患(AID)の既往歴がある患者では、免疫チェックポイント阻害剤療法後に免疫関連の副作用が発生するリスクが、AID の既往歴が無い患者と比較して高くなることが示唆されている。さらに、根本的な AID の再発は頻繁に発生したが、そのほとんどは軽度かつ管理可能なものであった。 疾患特異的予防策（BTC） *胆管炎と胆道感染症*

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	進行した胆道癌患者では、胆管炎及び胆道感染症の発症はよくみられる。TOPAZ-1 試験では両投与群で、胆管炎が報告された（14.5% [IMFINZI+化学療法] vs 8.2% [プラセボ+化学療法]）。これらの病因は免疫介在性でなく、主に胆道ステントとの関連性が認められた。胆道癌患者（特に胆道ステントを装着している患者）は、投与開始前及び投与期間中は定期的に、胆管炎又は胆道感染症の症状がないか患者の状態を注意深く観察すること。 治療特有の注意事項（子宮内膜癌におけるオラパリブとの併用による IMFINZI） *血液毒性* プラチナ製剤ベースの化学療法と併用した IMFINZI の治療後、オラパリブ維持療法を IMFINZI と併用した場合に、赤芽球癆（PRCA）（4.8 項参照）が報告された。PRCA が確認された場合は、IMFINZI とオラパリブによる治療を中止すること。 プラチナ製剤ベースの化学療法と併用した IMFINZI の治療後、オラパリブ維持療法を IMFINZI と併用した場合に、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）が報告された。AIHA が確認された場合は、IMFINZI とオラパリブによる治療を中止すること。 *転移性非小細胞肺癌* IMFINZI とトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法での併用投与された高齢患者（75 歳以上）のデータは限られている（4.8 項及び 5.1 項参照）。患者ごとに予想されるベネフィットとリスクを慎重に検討すること。 臨床試験から除外された患者 以下に該当する患者は臨床試験の対象から除外された：ベースラインの ECOG performance status スコアが 2 以上の患者、活動性の自己免疫疾患又は試験開始前 2 年以内に自己免疫疾患の既往歴が確認された患者、免疫不全症の既往歴を有する患者、重度の免疫介在性副作用の既往歴を有する患者、生理学的投与量の全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 10 mg/kg/日以下）を除く全身性免疫抑制療法を必要とする疾患に罹患している患者、コントロール不能の併発症を有する患者、活動性の結核、B 型肝炎、C 型肝炎若しくは HIV 感染を有する患者、又は弱毒化生ワクチンを IMFINZI の投与開始前 30 日以内に接種した若しくは投与開始後 30 日以内に接種する予定の患者。これらの患者集団に関するデータは存在しないため、患者ごとに予想されるベネフィットとリスクを慎重に検討したうえで、本剤を慎重投与すること。 ES-SCLC 患者における IMFINZI と予防的全脳照射（PCI）の同時併用の安全性は不明である。 各試験の除外基準の詳細については、5.1 項を参照のこと。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
副作用	**4.8　副作用** 安全性プロファイルのまとめ *IMFINZI単独投与* IMFINZI単独投与の安全性は、複数種類の腫瘍患者4045例の統合データに基づいている。本剤は、2週間ごとに1回10 mg/kg又は4週間ごとに1回20 mg/kg又は4週間ごとに1500 mgを投与した。最も多くみられた（10%超）副作用は、咳嗽／湿性咳嗽（18.7%）、下痢（16.1%）、発疹（15.5%）、関節痛（13.8%）、発熱（13.0%）、腹痛（13.0%）、上気道感染（12.1%）、%そう痒症（11.4%）及び甲状腺機能低下症（10.9%）であった。NCI CTCAEグレード3以上で最も多くみられた（2%超）副作用は、肺炎（3.6%）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）であった。 IMFINZIでは患者のうち13.0%が副作用により投与を中止した。投与中止に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は、肺臓炎（2.2%）と肺炎（2.2%）であった。 IMFINZIでは患者のうち13.0%が副作用により投与の遅延又は中断をした。投与の遅延又は中断に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は、肺炎（2.2%）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.2%）であった。肝細胞癌の治療を受けている患者におけるIMFINZIの単独投与の安全性は、492人の患者のデータに基づいており、IMFINZI単独投与プール（N = 4045）の全体的な安全性プロファイルと一致した。最も多くみられた（10%超）副作用は、AST増加/ALT増加（20.3%）、腹痛（17.9%）、下痢（15.9%）、掻痒（15.4%）、発疹（15.2%）であった。最も多くみられた（2%超）なグレード3以上の副作用は、AST増加/ALT増加（8.1%）と腹痛（2.2%）であった。 IMFINZIは、患者の3.7%で副作用により中止された。治療中止につながる最も多くみられた副作用は、AST増加/ALT増加（0.8%）と肝炎（0.6%）であった。 IMFINZIは、患者の11.6%で副作用により投与が延期または休薬された。投与延期または休薬につながる最も多くみられた副作用は、AST増加/ALT増加（5.9%）であった。 *IMFINZIと化学療法の併用* IMFINZIと化学療法の併用投与による安全性は、3件の試験（TOPAZ-1、CASPIAN及びDUO-E）から得られた838人の患者を対象としたデータに基づいている。最も多くみられた（10%超）副作用は、好中球減少症（47.3%）、貧血

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	（44.9%）、疲労（38.8%）、悪心（38.4%）、血小板減少症（28.0%）、脱毛症（27.4%）、便秘（25.9%）、食欲減退（21.2%）、末梢神経障害（21.2%）、腹痛（20.3%）、下痢（19.1%）、発疹（18.5%）、嘔吐（18.0%）、白血球減少症（17.2%）、発熱（13.4%）、関節痛（12.4%）、咳嗽／湿性咳嗽（12.4%）、そう痒症（11.8%）、甲状腺機能低下症（11.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10.7%）及び末梢性浮腫（10.1%）であった。最も多くみられた（2%超）NCI CTCAEグレード3以上の副作用は、好中球減少症（30.7%）、貧血（17.1%）、血小板減少症（9.9%）、白血球減少症（6.4%）、疲労（4.5%）、発熱性好中球減少症（2.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.1%）及び肺炎（2.0%）であった。 IMFINZIでは患者のうち3.6%が副作用により投与を中止した。投与中止に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は、貧血（0.5%）、発疹（0.5%）及び疲労（0.5%）であった。 IMFINZIでは患者のうち31.0%が副作用により投与の遅延又は中断をした。投与の遅延又は中断に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は、好中球減少症（15.0%）、血小板減少症（6.8%）、貧血（5.1%）及び白血球減少症（2.9%）であった。 *IMFINZIとトレメリムマブ75 mg及びプラチナ製剤ベースを含む化学療法との併用* IMFINZIとトレメリムマブ75 mg及び化学療法の併用投与による安全性は、転移性非小細胞肺癌患者から得られた330人の患者を対象としたデータに基づいている。最も多くみられた（20%超）副作用は、貧血（49.7%）、悪心（41.5%）、好中球減少症（41.2%）、疲労（36.1%）、発疹（25.8%）、血小板減少症（24.5%）及び下痢（21.5%）であった。最も多くみられた（2%超）NCI CTCAEグレード3以上の副作用は、好中球減少症（23.9%）、貧血（20.6%）、肺炎（9.4%）、血小板減少症（8.2%）、白血球減少症（5.5%）、疲労（5.2%）、リパーゼ増加（3.9%）、アミラーゼ増加（3.6%）、発熱性好中球減少症（2.4%）、大腸炎（2.1%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.1%）であった。 IMFINZIでは、患者のうち8.5%が副作用により投与を中止した。投与中止に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は肺炎（2.1%）及び大腸炎（1.2%）であった。 IMFINZIで患者のうち49.4%が副作用により投与の中断をした。投与の中断に繋がる要因として、最も多くみられた副作用は、好中球減少症（16.1%）、貧血（10.3%）、血小板減少症（7.3%）、白血球減少症（5.8%）、肺炎（5.2%）、

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.8%）、大腸炎（3.3%）及び肺臓炎（3.3%）であった。 *IMFINZIとトレメリムマブ300 mgの併用投与* IMFINZIとトレメリムマブ300 mgの併用投与による安全性は、HIMALAYA試験及び肝細胞癌患者を対象とした、別の研究である研究22の462人の肝細胞癌患者を対象としたプールデータ（HCCプール）に基づいている。最も多くみられた（10%超）副作用は、発疹（32.5%）、そう痒症（25.5%）、下痢（25.3%）、腹痛（19.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.0%）、発熱（13.9%）、甲状腺機能低下症（13.0%）、咳嗽／湿性咳嗽（10.8%）、末梢性浮腫（10.4%）及びリパーゼ増加（10.0%）であった（表4参照）。最も多くみられた重篤な副作用（NCI CTCAEグレード3以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.9%）、リパーゼ増加（7.1%）、アミラーゼ増加（4.3%）及び下痢（3.9%）であった。 最も多くみられた重篤な副作用は、大腸炎（2.6%）、下痢（2.4%）、肺炎（2.2%）及び肝炎（1.7%）であった。 副作用による試験中止の頻度は6.5% であった。試験中止に繋がる要因として最も多くみられた副作用は、肝炎（1.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.3%）であった。 副作用の重症度はCTCAEに基づいて評価され、グレード1=軽度、グレード2=中等度、グレード3=重度、グレード4=生命を脅かすもの、グレード5=死亡と定義された。 *IMFINZIをプラチナ製剤ベースの化学療法と併用し、その後1日2回のオラパリブ300 mgと併用する* プラチナ製剤ベースの化学療法と併用したIMFINZIの安全性は、子宮内膜癌患者238名のデータに基づいている。最も多くみられた（20%超）副作用は、貧血（61.8%）、悪心（54.6%）、疲労（54.2%）、末梢神経障害（51.7%）、脱毛症（50.8%）、好中球減少症（39.5%）、便秘（32.8%）、血小板減少症（29.8%）、下痢（28.2%）、嘔吐（25.6%）、関節痛（24.4%）、発疹（23.5%）、腹痛（23.5%）、食欲減退（23.1%）及び白血球減少症（20.2%）であった。最も多くみられた（2%超）NCI CTCAEグレード3以上の副作用は、好中球減少症（25.2%）、貧血（23.5%）、白血球減少症（6.7%）、血小板減少症（5.9%）、疲労（5.5%）、発熱性好中球減少症（3.4%）、悪心（2.9%）、アスパラギン酸ア

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州

ミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%）及び末梢神経障害（2.5%）であった。
IMFINZIは患者の4.6%で中止された。治療中止に至った最も一般的な副作用は肺臓炎（1.7%）であった。
IMFINZIは患者の38.2%で中断された。投与中断に至った最も一般的な副作用は、貧血（13.4%）、血小板減少症（11.8%）、好中球減少症（10.1%）、白血球減少症（2.9%）、甲状腺機能低下症（2.1%）又は上気道感染症（2.1%）であった。

副作用リスト
IMFINZI 単独投与安全性データセット（N=4045）及び、化学療法との併用で本剤を投与した患者（N=838）及び IMFINZI とプラチナ製剤ベースの化学療法と併用で治療された後に IMFINZI とオラパリブの併用（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブ）で治療された患者（N=238）における副作用の発現頻度を表 3 に示す。別段の記載がない限り、表 4 は、ポセイドン試験でトレメリムマブ 75mg 及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用して IMFINZI を投与した患者（N=330）と、HCC プールでトレメリムマブ 300mg の単独投与と併用して IMFINZI を投与した患者（N=462）における副作用の発生率を示す。副作用は MedDRA の器官別大分類に従って記載している。各器官別大分類内では、発現頻度の高い副作用から順に示している。対応する各副作用の頻度分類は、very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）、rare（0.01%以上 0.1%未満）、very rare（0.01%未満）、not known（入手可能なデータからは算出不能）と定義している。各頻度分類内では、重篤度の高い副作用から順に示している。

表 3 IMFINZI を投与した患者において発現した副作用

	IMFINZI 単独投与	**化学療法との併用投与**	**プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブ***
感染症および寄生虫症			
Very common	上気道感染 [a]		上気道感染症 [a]
Common	肺炎 [b,c]、インフルエンザ、口腔カンジダ症、歯牙及び口腔内軟部組織感染 [d]	肺炎 [b,c]、上気道感染 [a]、歯牙及び口腔内軟部組織感染 [d]	肺炎、口腔カンジダ症、歯牙及び口腔内軟部組織感染 [d]
Uncommon		口腔カンジダ症、インフルエンザ	インフルエンザ

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	血液およびリンパ系障害			
	Very Common		貧血、白血球減少症[e]、好中球減少症[f]、血小板減少症[g]	貧血[h]、白血球減少症[h]、好中球減少症[h]、血小板減少症[h]
	Common		発熱性好中球減少症、汎血球減少症[c]	赤血球形成不全、発熱性好中球減少症[h]、リンパ球減少症[i]
	Uncommon		免疫血小板減少症	汎血球減少症[h]
	Rare	免疫性血小板減少症[c]		
	免疫系障害			
	Common			過敏症[i,j]
	内分泌障害			
	Very common	甲状腺機能低下症[k]	甲状腺機能低下症[k]	甲状腺機能低下症
	Common	甲状腺機能亢進症[l]	甲状腺機能亢進症[l]、甲状腺炎[m]	甲状腺機能亢進症、甲状腺炎
	Uncommon	甲状腺炎[m]、副腎機能不全	副腎機能不全、1 型糖尿病	
	Rare	1 型糖尿病、下垂体炎/下垂体機能低下症、尿崩症		
	眼障害			
	Uncommon		ぶどう膜炎	ぶどう膜炎
	Rare	ぶどう膜炎		
	代謝および栄養障害			
	Very common		食欲減退	食欲減退[h]
	神経系障害			
	Very Common		末梢性ニューロパチー[n]	末梢性ニューロパチー、浮動性めまい[i]、頭痛[i]、味覚不全[i,o]
	Uncommon		重症筋無力症	
	Rare	重症筋無力症、髄膜炎[p]		
	Not known	非感染性脳炎[q]、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎[r]		
	血管障害			

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	Common			静脈血栓塞栓症 [i,s]
	心臓障害			
	Uncommon	心筋炎		
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
	Very common	咳嗽/湿性咳嗽	咳嗽/湿性咳嗽	咳嗽/湿性咳嗽、発声障害 [i,t]
	Common	肺臓炎 [c]、発声障害	肺臓炎	肺臓炎、発声障害
	Uncommon	間質性肺疾患	間質性肺疾患、発声障害	間質性肺疾患
	胃腸障害			
	Very common	下痢、腹痛 [u]	下痢、腹痛 [u]、便秘、悪心、嘔吐	下痢、腹痛 [u]、便秘 [h]、悪心 [h]、嘔吐 [h]、口内炎 [h]
	Common		口内炎 [v]	下痢 [i]、大腸炎 [w]
	Uncommon	大腸炎 [w]、膵炎 [x]	大腸炎 [w]、膵炎 [x]	
	Rare	セリアック病 [r]	セリアック病 [r]	
	肝胆道系障害			
	Very common		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加またはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [y]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加またはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	Common	肝炎 [c,z]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加またはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [c,y]	肝炎 [c,z]	
	Uncommon			肝炎 [z]
	皮膚および皮下組織障害			
	Very common	発疹 [aa]、そう痒症	発疹 [aa]、脱毛症、そう痒症	発疹 [aa]、脱毛症 [h]、そう痒症
	Common	寝汗	皮膚炎	皮膚炎 [bb]
	Uncommon	皮膚炎、乾癬、類天疱瘡 [cc]	類天疱瘡 [cc]、寝汗、乾癬	寝汗
	筋骨格系および結合組織障害			
	Very common	関節痛	関節痛	関節痛 [h]、筋肉痛

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州			
	Common	筋肉痛	筋肉痛	
	Uncommon	筋炎 [dd]	免疫介在性関節炎、筋炎	筋炎
	Rare	多発性筋炎 [ee]、免疫介在性関節炎		
	腎および尿路障害			
	Very common			血中クレアチニン増加
	Common	血中クレアチニン増加、排尿困難	血中クレアチニン増加、排尿困難	排尿困難
	Uncommon	腎炎 [ff]	非感染性膀胱炎	非感染性膀胱炎 [h]
	Rare	非感染性膀胱炎		
	一般・全身障害および投与部位の状態			
	Very common	発熱	発熱、疲労 [gg]、末梢性浮腫 [hh]	発熱、疲労 [h]、末梢性浮腫 [hh]
	Common	末梢性浮腫 [hh]		
	傷害、中毒および処置合併症			
	Common	注入に伴う反応 [ii]	注入に伴う反応 [ii]	注入に伴う反応

副作用の発現頻度は、デュルバルマブ単独投与の場合に十分に起因するとは限らないが、基礎疾患や併用投与で使用する他の医薬品からの寄与率を含む場合がある。

*　プラチナ製剤ベースの化学療法と IMFINZI を最大 6 サイクル（21 日間）併用し、その後 IMFINZI とオラパリブを併用する。

[a]　喉頭炎、鼻咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、及び上気道感染を含む。

[b]　ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、カンジダ性肺炎及びレジオネラ菌性肺炎を含む。

[c]　死亡転帰を含む。

[d]　歯肉炎、口腔感染、歯周炎、歯髄炎、歯膿瘍及び歯感染を含む。

[e]　白血球減少症及び白血球数の減少を含む。

[f]　好中球減少症及び好中球数の減少を含む。

[g]　血小板減少症及び血小板数の減少を含む。

[h]　有害反応は、DUO-E 試験における化学療法の ADR にのみ適用。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	[i] 有害反応は、DUO-E 試験におけるオラパリブの ADR にのみ適用。 [j] 薬剤過敏症及び過敏症を含む。 [k] 自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、免疫介在性甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加を含む。 [l] 甲状腺機能亢進症、バセドウ病、免疫介在性甲状腺機能亢進症及び血中甲状腺刺激ホルモン減少を含む。 [m] 自己免疫性甲状腺炎、免疫介在性甲状腺炎、甲状腺炎及び亜急性甲状腺炎を含む。 [n] 末梢神経障害、知覚異常、末梢感覚神経障害を含む。 [o] 味覚不全及び味覚障害を含む。 [p] 髄膜炎及び非感染性髄膜炎を含む。 [q] 統合データセット以外のアストラゼネカが依頼者である臨床試験で報告された頻度は rare であり、死亡が含まれる。 [r] 市販後に認められた。 [s] 深部静脈血栓症、塞栓症、静脈塞栓症、骨盤静脈血栓症、表在静脈血栓症及び血栓症を含む。 [t] 呼吸困難及び労作時呼吸困難を含む。 [u] 腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び側腹部痛を含む。 [v] 口内炎や粘膜の炎症を含む。 [w] 大腸炎、小腸炎、腸炎及び直腸炎を含む。 [x] 膵炎及び急性膵炎を含む。 [y] アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及びトラスアミナーゼ増加を含む。 [z] 肝炎、自己免疫性肝炎、中毒性肝炎、肝細胞溶解、肝細胞損傷、急性肝炎、肝毒性及び免疫介在性肝炎を含む。 [aa] 紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿胞性皮疹、紅斑、湿疹及び発疹を含む。 [bb] 皮膚炎及び免疫介在性皮膚炎を含む。 [cc] 類天疱瘡、水疱性皮膚炎及び天疱瘡を含む。終了した試験及び実施中の試験で報告された頻度は uncommon である。 [dd] 横紋筋融解症、筋炎、多発性筋炎を含む。 [ee] 統合データセット以外のアストラゼネカが依頼者である実施中の臨床試験で IMFINZI を投与した 1 例に多発性筋炎（死亡に至った）が認められた。 [ff] 自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎炎、糸球体腎炎及び膜性糸球体腎炎を含む。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州

gg 疲労及び無力症を含む。

hh 末梢性浮腫および末梢性腫脹を含む。

ii 投与当日又は投与後 1 日目に発症した注入関連反応及び蕁麻疹を含む。

表 4 IMFINZI とトレメリムマブの併用投与した患者において発現した副作用

	IMFINZI とトレメリムマブ 75 mg 及びプラチナ製剤ベースを含む化学療法の併用投与	**IMFINZI とトレメリムマブ 300 mg の併用投与**
感染症および寄生虫症		
Very common	上気道感染 [a]、肺炎 [b]	
Common	インフルエンザ、口腔カンジダ症	上気道感染 [a]、肺炎 [b]、インフルエンザ、歯牙及び口腔内軟部組織感染 [c]
Uncommon	歯牙及び口腔内軟部組織感染 [c]	口腔カンジダ症
血液およびリンパ系障害		
Very Common	貧血 [d]、好中球減少症 [d,e]、血小板減少症 [d,f]、白血球減少症 [d,g]	
Common	発熱性好中球減少症 [d]、汎血球減少症 [d]	
Uncommon	免疫性血小板減少症	
Not known		免疫性血小板減少症 [h]
内分泌障害		
Very common	甲状腺機能低下症 [i]	甲状腺機能低下症 [i]
Common	甲状腺機能亢進症 [j]、副腎機能不全、下垂体炎/下垂体機能低下症、甲状腺炎 [k]	甲状腺機能亢進症 [j]、甲状腺炎 [k]、副腎機能不全
Uncommon	尿崩症、1 型糖尿病	下垂体炎/下垂体機能低下症
Not known		尿崩症 [h]、1 型糖尿病 [h]
眼障害		
Uncommon	ぶどう膜炎	
Rare		ぶどう膜炎 [h]
代謝および栄養障害		

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州		
	Very common	食欲減退 [d]	
	神経系障害		
	Common	末梢性ニューロパチー[d,l]	
	Uncommon	脳炎 [m]	重症筋無力症、髄膜炎
	Not known	重症筋無力症 [n]、ギラン・バレー症候群 [n]、髄膜炎 [n]	ギラン・バレー症候群 [h]、脳炎 [h]
	心臓障害		
	Uncommon	心筋炎 [o]	心筋炎
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
	Very common	咳嗽/湿性咳嗽	咳嗽/湿性咳嗽
	Common	肺臓炎 [p]、発声障害	肺臓炎 [p]
	Uncommon	間質性肺疾患	発声障害、間質性肺疾患
	胃腸障害		
	Very common	悪心 [d]、下痢、便秘 [d]、嘔吐 [d]	下痢、腹痛 [q]
	Common	口内炎 [d,r]、アミラーゼ増加、腹痛 [q]、リパーゼ増加、大腸炎 [s]、膵炎 [t]	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、大腸炎 [s]、膵炎 [t]
	Rare	セリアック病 [n]	セリアック病 [n]
	Not known	腸管穿孔 [n]、大腸穿孔 [n]	腸管穿孔 [h]、大腸穿孔 [h]
	肝胆道系障害		
	Very common	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [u]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [u]
	Common	肝炎 [v]	肝炎 [v]
	皮膚および皮下組織障害		
	Very common	脱毛症 [d]、発疹 [w]、そう痒症	発疹 [w]、そう痒症
	Common		皮膚炎 [x]、寝汗
	Uncommon	皮膚炎、寝汗、類天疱瘡	類天疱瘡
	筋骨格系および結合組織障害		
	Very common	関節痛	
	Common	筋肉痛	筋肉痛

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州		
	Uncommon	筋炎 [y]、多発性筋炎 [y]、免疫介在性関節炎 [h]	筋炎 [y]、多発性筋炎 [y]、免疫介在性関節炎 [h]
	腎および尿路障害		
	Common	血中クレアチニン増加、排尿困難	血中クレアチニン増加、排尿困難
	Uncommon	腎炎、非感染性膀胱炎	腎炎 [z]
	Not known		非感染性膀胱炎 [h]
	一般・全身障害および投与部位の状態		
	Very common	疲労 [d]、発熱	発熱、末梢性浮腫 [aa]
	Common	末梢性浮腫 [aa]	
	傷害、中毒および処置合併症		
	Common	注入に伴う反応 [bb]	注入に伴う反応 [bb]
	[a] 喉頭炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、及び上気道感染を含む。		
	[b] ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎及び細菌性肺炎を含む。		
	[c] 歯周炎、歯髄炎、歯膿瘍及び歯感染を含む。		
	[d] 副作用は POSEIDON 試験の化学療法の副作用のみに該当する。		
	[e] 好中球減少症及び好中球数減少を含む。		
	[f] 血小板数減少及び血小板減少症を含む。		
	[g] 白血球減少症及び白血球数減少を含む。		
	[h] アストラゼネカが依頼者である臨床試験において、肝細胞癌併合データでは有害反応は認められなかったが、IMFINZI 又は IMFINZI +トレメリムマブ併用投与を受けた患者で有害反応が報告された。		
	[i] 血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能低下症及び免疫介在性甲状腺機能低下症を含む。		
	[j] 血中甲状腺刺激ホルモン減少及び甲状腺機能亢進症を含む。		
	[k] 自己免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺炎、甲状腺炎及び亜急性甲状腺炎を含む。		
	[l] 末梢性ニューロパチー、錯感覚及び末梢性感覚ニューロパチーを含む。		
	[m] 脳炎及び自己免疫性脳炎を含む。		
	[n] POSEIDON 試験では副作用は認められなかったが、POSEIDON データセット以外の臨床試験で IMFINZI 又は IMFINZI + トレメリムマブ併用投与を受けた患者で報告された。		
	[o] 自己免疫性心筋炎を含む。		
	[p] 免疫介在性肺臓炎及び肺臓炎を含む。		

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	[q] 腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び側腹部痛を含む。 [r] 粘膜の炎症及び口内炎を含む。 [s] 大腸炎、腸炎及び腸炎を含む。 [t] 自己免疫性膵炎、膵炎及び急性膵炎を含む。 [u] アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素増加及びトランスアミナーゼ上昇を含む。 [v] 自己免疫性肝炎、肝炎、肝細胞損傷、肝毒性、急性肝炎及び免疫介在性肝炎を含む。 [w] 湿疹、紅斑、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。 [x] 皮膚炎及び免疫介在性皮膚炎を含む。 [y] 横紋筋融解症、筋炎、多発性筋炎を含む。 [z] 自己免疫性腎炎及び免疫介在性腎炎を含む。 [aa] 末梢性浮腫及び末梢性腫脹を含む。 [bb] 注入に伴う反応及び蕁麻疹を含む。 <u>選択された副作用に関する詳細</u> IMFINZI の投与により、免疫介在性の副作用が認められる。これらは重度の反応を含め、ほとんどが適切な薬物治療の開始及び/治療法の変更により消失した。以下に示す免疫介在性副作用に関するデータは、PACIFIC 試験及び（デュルバルマブの効能・効果として承認されていない）各種固形癌の患者を対象とした追加の試験に含まれる 4045 例の患者からなる併合安全性データベースを反映したものである。全試験を通して、IMFINZI は 10 mg/kg を 2 週間ごとに 1 回、20 mg/kg を 4 週間ごとに 1 回、又は 1500 mg を 3 週間若しくは 4 週間に 1 回の用法・用量で投与された。本剤の単独投与と比較して、化学療法との併用投与において認められた IMFINZI に関する重大な副作用に臨床的に重要な違いが認められた場合は、その詳細を示している。 以下は IMFINZI 20 mg/kg をトレメリムマブ 1 mg/kg を 4 週間ごとに併用又は、MFINZI 1500 mg とトレメリムマブ 75 mg を 4 週間ごとに併用した 2280 人の患者の免疫介在性副作用のデータに基づいている。IMFINZI の重大な副作用のうちトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースの化学療法と併用した場合と、IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を比較し、臨床的に差が認められた場合に示している。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	以下の免疫介在性副作用のデータには、462 人の肝細胞癌患者を対象としたトレメリムマブ 300mg 併用安全性データベース（HCC プール）の IMFINZI も反映されている。これら 2 つの研究では、IMFINZI 1500 mg とトレメリムマブ 300 mg を併用投与し、4 週間ごとに投与された。 これらの副作用管理ガイドラインは、4.2 項及び 4.4 項に記載されている。 *免疫介在性肺臓炎* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベース（各種癌患者 4005 例）に基づくと、免疫介在性肺臓炎が 103 例（2.5%）の患者で発現し、この中にはグレード 3（27 例、0.7%）、グレード 4（2 例、0.1%未満）及びグレード 5（7 例、0.2%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 56 日（範囲：2 日～814 日）であった。103 例のうち 75 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とし、2 例はインフリキシマブ、1 例はシクロスポリンの投与も受けた。40 例は IMFINZI の投与を中止した。61 例の患者において免疫介在性肺臓炎が回復した。 免疫介在性肺臓の発現頻度は、PACIFIC 試験の対象患者で本試験開始前 1 日～42 日以内に同時化学放射線療法を終了していた患者では 10.7%となり、併合安全性データベースに含まれる他の患者（1.0%）と比較して高かった。 PACIFIC 試験（IMFINZI 群 475 例、プラセボ群 234 例）では、免疫介在性肺臓炎が IMFINZI 群の患者 47 例（9.9%）及びプラセボ群の患者 14 例（6.0%）でそれぞれ発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性肺臓炎［IMFINZI 群 9 例（1.9%）vs プラセボ群 6 例（2.6%）］及びグレード 5 の（死亡に至った）免疫介在性肺臓炎［IMFINZI 群 4 例（0.8%）vs プラセボ群 3 例（1.3%）］が含まれていた。IMFINZI 群における発症までの時間の中央値は 46 日（範囲：2 日～342 日）であったのに対して、プラセボ群では 57 日（範囲：26 日～253 日）であった。IMFINZI 群では、すべての患者が全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、そのうち 30 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とし、2 例はインフリキシマブの投与も受けた。プラセボ群では、すべての患者が全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、そのうち 12 例の患者が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とし、1 例の患者はシクロホスファミド及びタクロリムスの投与も必要とした。IMFINZI 群では 29 例において免疫介在性肺臓炎が回復し、プラセボ群での回復例は 6 例であった。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、86 例（3.8%）の患者で免疫介在性肺臓炎が発現し、この中には、グレード 3（30 例、1.3%）、グレード 4（1 例、0.1%未満）、グレード 5（死亡に至った）（7

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	例、0.3%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 57 日（範囲：8～912 日）であった。86 例のうち 79 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、7 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。39 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。51 例の患者において免疫介在性肺臓炎が回復した。 HCC プール（462 例）では、6 例（1.3%）の患者で免疫介在性肺臓炎が発現し、この中には、グレード 3（1 例、0.2%）、グレード 5（死亡に至った）（1 例、0.2%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 29 日（範囲：5～774 日）であった。6 例のうち 5 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、1 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。2 例は投与を中止した。3 例の患者において免疫介在性肺臓炎が回復した。 DUO-E 試験では、プラチナ製剤ベースの化学療法と IMFINZI の併用療法を受けた後、IMFINZI とオラパリブの併用療法（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブ群）を受けた 238 例の患者のうち、免疫介在性肺臓炎が 5 例（2.1%）に発現した。この中には、グレード 3（3 例、1.3%）の免疫介在性肺臓炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 85 日（範囲：65～321 日）であった。5 例の患者が全身性コルチコステロイドを投与され、そのうち 4 例の患者が高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。5 例の患者全員において免疫介在性肺臓炎が回復した。 *免疫介在性肝炎* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性肝炎が 112 例（2.8%）の患者で発現し、この中にはグレード 3（65 例、1.6%）、グレード 4（8 例、0.2%未満）及びグレード 5（死亡に至った）（6 例、0.1%未満）の免疫介在性肝炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 31 日（範囲：1 日～644 日）であった。112 例のうち 86 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、7 例はミコフェノール酸の投与も受けた。26 例は IMFINZI の投与を中止した。54 例の患者において免疫介在性肝炎が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、80 例（3.5%）の患者で免疫介在性肝炎が発現した。この中には、グレード 3（48 例、2.1%）、グレード 4（8 例、0.4%）、グレード 5（死亡に至った）（2 例、0.1%未満）の免疫介在性肝炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 36 日（範囲：1～533 日）であった。80 例のうち 68 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、8 例は他の免疫

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	抑制剤の投与も受けた。27 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。47 例の患者において免疫介在性肝炎が回復した。 HCC プール（462 例）では、34 例（7.4%）の患者で免疫介在性肝炎が発現し、この中には、グレード 3（20 例、4.3%）、グレード 4（1 例、0.2%）、グレード 5（死亡に至った）（3 例、0.6%）の免疫介在性肝炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 29 日（範囲：13～313 日）であった。34 例のうち 32 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、9 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。10 例は投与を中止した。13 例の患者において免疫介在性肝炎が回復した。 *免疫介在性大腸炎* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性の大腸炎又は下痢が 77 例（1.9%）の患者で発現し、この中にはグレード 3（15 例、0.4%）及びグレード 4（2 例、0.1%未満）の免疫介在性の大腸炎又は下痢が含まれていた。発症までの時間の中央値は 71 日（範囲：1 日～920 日）であった。77 例のうち 55 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、2 例はインフリキシマブ、1 例はミコフェノール酸の投与も受けた。13 例が IMFINZI の投与を中止した。54 例の患者において免疫介在性の大腸炎又は下痢が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、167 例（7.3%）の患者で免疫介在性の大腸炎又は下痢が発現した。この中には、グレード 3（76 例、3.3%）、グレード 4（3 例、0.1%）、の免疫介在性の大腸炎又は下痢が含まれていた。発症までの時間の中央値は 57 日（範囲：3～906 日）であった。167 例のうち 151 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、22 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。54 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。141 例の患者において免疫介在性の大腸炎又は下痢が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者は、腸管穿孔と大腸穿孔も稀に報告された。 HCC プール（462 例）では、31 例（6.7%）の患者で免疫介在性の大腸炎又は下痢が発現し、この中には、グレード 3（17 例、3.7%）の免疫介在性の大腸炎又は下痢が含まれていた。発症までの時間の中央値は 23 日（範囲：2～479 日）であった。31 例のうち 28 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、4 例は他の免疫抑制剤の投与も受けた。5 例は投与を中止した。29 例の患者において免疫介在性の大腸炎又は下痢が回復した。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	HCC プール以外の研究では、IMFINZI とトレメリムマブを併用投与された患者は、稀に腸管穿孔がみられた。 *免疫介在性内分泌障害* *免疫介在性甲状腺機能低下症* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性甲状腺機能低下症が 307 例（7.6%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性甲状腺機能低下症（3 例、0.1%超）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 86 日（範囲：1 日～951 日）であった。307 例のうち 303 例がホルモン補充療法を受け、5 例は免疫介在性甲状腺機能低下症のために高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）を投与された。免疫介在性甲状腺機能低下症のために IMFINZI の投与を中止した患者はいなかった。61 例の患者において免疫介在性甲状腺機能低下症が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、209 例（9.2%）の患者で免疫介在性甲状腺機能低下症が発現した。この中には、グレード 3（6 例、0.3%）の免疫介在性甲状腺機能低下症が含まれていた。発症までの時間の中央値は 85 日（範囲：1～624 日）であった。13 例のうち 8 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。3 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。52 例の患者において免疫介在性甲状腺機能低下症が回復した。また免疫介在性甲状腺機能低下症の発現前に、25 例で免疫介在性甲状腺機能亢進症が、2 例で免疫介在性甲状腺炎が発現した。 HCC プール（462 例）では、46 例（10.0%）の患者で免疫介在性甲状腺機能低下症が発現した。発症までの時間の中央値は 85 日（範囲：26～763 日）であった。そのうち 1 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、すべての患者でホルモン補充療法を含む他の免疫抑制剤の投与も受けた。6 例の患者において免疫介在性甲状腺機能低下症が回復した。また免疫介在性甲状腺機能低下症の発現前に、4 例で免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現した。 *免疫介在性甲状腺機能亢進症* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性甲状腺機能亢進症が 64 例（1.6%）の患者で発現し、グレード 3 が 1 例（0.1%未満）であった。発症までの時間の中央値は 43 日（範囲：1 日～253 日）であった。64 例のうち 59 例が薬物治療（チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウム拮抗薬又は□遮断薬の投与）を受けた。また、13 例は全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、この 13 例中 5 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）を必要とした。1 例が免疫介在性甲状腺機能亢進症のた

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	めに IMFINZI の投与を中止した。47 例の患者において免疫介在性甲状腺機能亢進症が回復した。22 例は甲状腺機能亢進症発症後、甲状腺機能低下症への移行が認められた。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、62 例（2.7%）の患者で免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現した。この中には、グレード 3（5 例、0.2%）の免疫介在性甲状腺機能亢進症が含まれていた。発症までの時間の中央値は 33 日（範囲：4～176 日）であった。18 例のうち 11 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、53 例は他の治療（チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウムチャネル遮断薬又はベータ遮断薬）も受けた。1 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。47 例の患者において免疫介在性甲状腺機能亢進症が回復した。 HCC プール（462 例）では、21 例（4.5%）の患者で免疫介在性甲状腺機能亢進症が発現した。この中には、グレード 3（1 例、0.2%）の免疫介在性甲状腺機能亢進症が含まれていた。発症までの時間の中央値は 30 日（範囲：13～60 日）であった。そのうち 4 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、20 例は他の治療（チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸塩、カルシウムチャネル遮断薬又はベータ遮断薬）も受けた。1 例は投与を中止した。17 例の患者において免疫介在性甲状腺機能亢進症が回復した。 *免疫介在性甲状腺炎* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性甲状腺炎が 16 例（0.4%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性甲状腺炎（2 例、0.1%未満）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 49 日（範囲：14 日～217 日）であった。16 例のうち 13 例がホルモン補充療法を受け、1 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）を必要とした。1 例が免疫介在性甲状腺炎のために IMFINZI の投与を中止した。5 例の患者において免疫介在性甲状腺炎が回復した。3 例は甲状腺炎発症後、甲状腺機能低下症への移行が認められた。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、15 例（0.7%）の患者で疫介在性甲状腺炎が発現した。この中には、グレード 3（0.1%未満）の疫介在性甲状腺炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 57 日（範囲：22～141 日）であった。5 例のうち 2 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、13 例は他の治療（ホルモン補充療法、チアマゾール、カルビマゾール、プロピルチオウラ

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	シル、過塩素酸塩、カルシウムチャネル遮断薬又はベータ遮断薬）も受けた。また併用投与を中止した患者はいなかった。5 例の患者において免疫介在性甲状腺炎が回復した。 HCC プール（462 例）では、6 例（1.3%）の患者で免疫介在性甲状腺炎が発現した。発症までの時間の中央値は 56 日（範囲：7～84 日）であった。2 例のうち 1 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また、すべての患者でホルモン補充療法を含む他の治療も受けた。2 例の患者において免疫介在性甲状腺炎が回復した。 *免疫介在性副腎機能不全* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性副腎機能不全が 20 例（0.5%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性副腎機能不全（6 例、0.1%）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 157.5 日（範囲：20 日～547 日）であった。20 例の患者全例が全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、20 例中 7 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。免疫介在性副腎機能不全のために IMFINZI の投与を中止した患者はいなかった。6 例の患者において副腎機能不全が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、33 例（1.4%）の免疫介在性副腎機能不全が発現した。この中には、グレード 3（16 例、0.7%）、グレード 4（1 例、0.1%未満）の免疫介在性副腎機能不全が含まれていた。発症までの時間の中央値は 105 日（範囲：20～428 日）であった。32 例のうち 10 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。1 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。11 例の患者において免疫介在性副腎機能不全が回復した。 HCC プール（462 例）では、6 例（1.3%）の患者で免疫介在性副腎機能不全が発現した。この中には、グレード 3（1 例、0.2%）の免疫介在性副腎機能不全が含まれていた。発症までの時間の中央値は 64 日（範囲：43～504 日）であった。6 例のうち 1 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。2 例の患者において免疫介在性副腎機能不全が回復した。 *免疫介在性 1 型糖尿病* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性 1 型糖尿病が 3 例（0.1%未満）の患者で発現し、グレード 3 が 2 例（0.1%未満）、グレード 4 が 1 例（0.1%未満）であった。発症までの時間は 43 日（範囲：42～518 日）であった。3 例すべてで長期間のインスリン投与が必要となった。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	1 例は IMFINZI の投与を中止した。1 例は回復し、1 例は後遺症を残しながらも回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、6 例（0.3%）の免疫介在性 1 型糖尿病が発現した。この中には、グレード 3（1 例、0.1%未満）、グレード 4（2 例、0.1%未満）の免免疫介在性 1 型糖尿病が含まれていた。発症までの時間の中央値は 58 日（範囲：7～220 日）であった。すべての患者においてインスリンの投与を必要とした。1 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。1 例の患者において免疫介在性 1 型糖尿病が回復した。 *免疫介在性下垂体炎／下垂体機能低下症* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性の下垂体炎／下垂体機能低下症が 4 例（0.1%未満）の患者で発現し、うち 3 例（0.1%未満）がグレード 3 であった。発症までの時間は 74 日（範囲：44～225 日）であった。2 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、2 例が免疫介在性下垂体炎／下垂体機能低下症のために IMFINZI の投与を中止し、1 例は回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、33 例（1.4%）の免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症が発現した。この中には、グレード 3（8 例、0.4%）の免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症が含まれていた。発症までの時間の中央値は 123 日（範囲：63～388 日）であった。16 例のうち 8 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また 4 例は内分泌療法も必要とした。2 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。7 例の患者において免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症が回復した。 HCC プール（462 例）では、5 例（1.1%）の患者で免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症が発現した。発症までの時間の中央値は 149 日（範囲：27～242 日）であった。4 例のうち 1 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。また 3 例は内分泌療法も必要とした。2 例の患者において免疫介在性下垂体炎/下垂体機能低下症が回復した。 *免疫介在性腎炎* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性腎炎が 18 例（0.4%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性腎炎（4 例、0.1%未満）、グレード 4 の免疫介在性腎炎（1 例、0.1%未満）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 77.5 日（範囲：4 日～393 日）であった。13 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレ

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	ドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受け、1 例はミコフェノール酸の投与も受けた。7 例の患者が IMFINZI の投与を中止した。9 例の患者において免疫介在性腎炎が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、9 例（0.4%）の免疫介在性腎炎が発現した。この中には、グレード 3（1 例、0.1%未満）の免疫介在性腎炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 79 日（範囲：39～183 日）であった。全ての患者において全身ステロイドが投与され、うち 7 例は高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与も必要とした。また 4 例は内分泌療法も必要とした。3 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。5 例の患者において免疫介在性腎炎が回復した。 HCC プール（462 例）では、4 例（0.9%）の患者で免疫介在性腎炎が発現した。この中には、グレード 3（2 例、0.4%）の免疫介在性腎炎が含まれていた。発症までの時間の中央値は 53 日（範囲：26～242 日）であった。全ての患者において全身ステロイドが投与され、4 例のうち 3 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与も必要とした。2 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。3 例の患者において免疫介在性腎炎が回復した。 *免疫介在性発疹* IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、免疫介在性の発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が 65 例（1.6%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の免疫介在性の発疹又は皮膚炎（17 例、0.4%）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 54 日（範囲：4 日～576 日）であった。65 例のうち 33 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を受けた。5 例の患者は IMFINZI の投与を中止した。43 例の患者において免疫介在性の発疹又は皮膚炎が回復した。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）では、112 例（4.9%）の免疫介在性発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が発現した。この中には、グレード 3（17 例、0.7%）の免疫介在性発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 35 日（範囲：1～778 日）であった。全ての患者において全身ステロイドが投与され、112 例のうち 57 例が高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与を必要とした。10 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。65 例の患者において免疫介在性発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が回復した。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	HCC プール（462 例）では、26 例（5.6%）の患者で免疫介在性の発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が発現した。この中には、グレード 3（9 例、1.9%）及びグレード 4（1 例、0.2%）の免疫介在性の発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が含まれていた。発症までの時間の中央値は 25 日（範囲：2〜933 日）であった。全ての患者において全身ステロイドが投与され、26 例のうち 14 例が、高用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）の投与も必要とした。3 例は IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を中止した。19 例の患者において免疫介在性発疹又は皮膚炎（類天疱瘡を含む）が回復した。 DUO-E 試験では、プラチナ製剤ベースの化学療法と IMFINZI の併用療法を受けた後、IMFINZI とオラパリブの併用（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブ群）を受けた 238 例の患者のうち、免疫介在性発疹が 8 例（3.4%）に発現した。この中には、グレード 3（2 例、0.8%）の免疫介在性発疹が含まれていた。発症までの時間の中央値は 155 日（範囲：2〜308 日）であった。全ての患者において高用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 40 mg/日以上）が投与された。8 例の患者全員において免疫介在性発疹が回復した。 <u>注入に伴う反応</u> IMFINZI 単独投与に関する併合安全性データベースに基づくと、注入に伴う反応が 55 例（1.4%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の注入に伴う反応（5 例、0.1%）が含まれていた。グレード 4 又はグレード 5 の注入に伴う反応はみられなかった。 IMFINZI とトレメリムマブの併用安全性データベース（2280 例）に基づくと、注入に伴う反応が 45 例（2.0%）の患者で発現し、この中にはグレード 3 の注入に伴う反応（2 例、0.1%未満）が含まれていた。グレード 4 又はグレード 5 の注入に伴う反応はみられなかった。 DUO-E 試験では、プラチナ製剤ベースの化学療法と IMFINZI の併用療法を受けた後、IMFINZI とオラパリブの併用（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブ群）を受けた 238 例の患者のうち、注入に伴う反応が 13 例（5.5%）に発現した。この中にはグレード 3 の注入に伴う反応（1 例、0.4%）が含まれていた。グレード 4 又はグレード 5 の注入に伴う反応はみられなかった。 <u>純粋赤芽球癆</u> IMFINZI をオラパリブと併用した場合に、純粋赤芽球癆（PRCA）が報告されている。IMFINZI をオラパリブと併用して治療した子宮内膜癌患者の臨床試験では、PRCA の発現率は 1.6%であった。全ての事象は CTCAE グレード 3 又はグ

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	レード 4 であった。事象は IMFINZI とオラパリブの両方の投与を中止した後、管理可能であった。ほとんどの事象は輸血と免疫抑制により管理され、回復した。死に至る事象はみられなかった。（管理については 4.4 項参照） 臨床検査値異常 IMFINZI を単独投与された患者のうち、ベースラインからグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常に移行した患者の割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 3.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 6.1%、血中クレアチニン増加については 0.9%、アミラーゼ増加については 5.4%、リパーゼ増加については 8.4%であった。甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 17.5%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 18.1%であった。 化学療法との併用において IMFINZI を投与された患者のうち、ベースラインからグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常に移行した患者の割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 6.4%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 6.5%、血中クレアチニン増加については 4.2%、アミラーゼ増加については 6.4%、リパーゼ増加については 11.7%であった。甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 20.3%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 24.1%であった。 IMFINZI とトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースを含む化学療法との併用投与された患者のうち、ベースラインからグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常に移行した患者の割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 6.2%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 5.2%、血中クレアチニン増加については 4.0%、アミラーゼ増加については 9.4%、リパーゼ増加については 13.6%であった。甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 24.8%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 32.9%であった。 IMFINZI とトレメリムマブの併用投与を受けた患者のうち、ベースラインからグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常に移行した患者の割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 5.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 5.8%、血中クレアチニン増加については 1.0%、アミラーゼ増加については 5.9%、リパーゼ増加については 11.3%であった。甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 4.2%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 17.2%であった。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	プラチナ製剤ベースの化学療法と IMFINZI の併用療法を受けた後、IMFINZI を単独（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI の併用群）又はオラパリブとの併用（プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブの併用群）投与された患者のうち、ベースラインからグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常に移行した患者の割合は、プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI の併用群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 3.5%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 3.0%、血中クレアチニン増加については 0.4%であり、プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI＋オラパリブの併用群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加については 3.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については 3.4%、血中クレアチニン増加については 1.7%であった。プラチナ製剤ベースの化学療法＋IMFINZI 群では、甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 27.2%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 24.3%であった。プラチナ製剤ベースの化学療法 ＋IMFINZI＋ オラパリブ群では、甲状腺刺激ホルモンが ULN 以下のベースライン値から ULN を超える全グレードに移行した患者の割合は 28.6%、LLN 以上のベースライン値から LLN を下回る全グレードに移行した患者の割合は 20.1%であった。 免疫チェックポイント阻害剤のクラス効果 他の免疫チェックポイント阻害剤による治療中に報告された以下の副作用は、デュルバルマブによる治療中にも発生する可能性がある：膵外分泌不全。 免疫原性 IMFINZI 単独投与の免疫原性は、IMFINZI 10 mg/kg を 2 週間ごとに 1 回又は 20 mg/kg を 4 週間ごとに 1 回単独投与し、抗薬物抗体（ADAs）の有無について評価可能であった患者 3069 例の統合データに基づいている。84 例（2.7%）の患者が治療下での ADAs 陽性であった。0.5%（16/3069 例）の患者においてデュルバルマブに対する中和抗体（nAb）が検出された。ADAs の発現は本剤の薬物動態及び安全性に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。本剤の有効性に及ぼす ADA の影響を明らかにするには患者数が不十分であった。% 複数の第III相試験を通じ、IMFINZIと他の治療薬との併用投与を受けた患者において、0～10.1%の患者で投与中止に値するADAs発現が認められた。IMFINZIと他の治療薬との併用投与を受けた患者のうち0%～1.7%で、デュルバルマブに対する中和抗体が検出された。ADAsの有無は薬物動態及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。 高齢者 65歳以上の患者と65歳未満の患者間で安全性について全体的な差は認められなかった。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
	75歳以上のPACIFIC試験、CASPIAN試験及びTOPAZ-1試験、HIMALAYA試験の患者のデータは限られているため、これらの集団を結論するには至っていない。 POSEIDON試験の一次治療の転移性非小細胞肺癌患者では、65歳以上の患者と若年患者との間で安全性に若干の差が認められた。なお75歳以上の患者から得られた安全性データは合計74例に限られている。75歳以上の患者での重篤な有害事象及び副作用による治験薬の投与中止率は、IMFINZIとトレメリムマブ及びプラチナ製剤ベースを含む化学療法を受けた患者では39例（それぞれ35.9%及び20.5%）であり、プラチナ製剤ベースのみの化学療法を受けた患者では35例（それぞれ45.7%及び28.6%）であった。 副作用と疑われる事象の報告 医薬品の製造販売承認後における副作用と疑われる事象の報告は重要であり、この報告により医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、全国副作用報告システム（Appendix V）により副作用と疑われる事象を報告する必要がある。
他剤との相互作用及びその他の相互作用	**4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用** デュルバルマブの投与開始前に全身性副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤を投与することは、生理学的投与量の全身性副腎皮質ホルモン剤の投与（プレドニゾン換算で 10 mg/kg/日以下）を除き、デュルバルマブの薬力学的作用及び有効性を妨げる可能性があることから推奨されない。ただし、デュルバルマブ投与開始後の免疫介在性の副作用の処置には、全身性副腎皮質ホルモン剤又はその他の免疫抑制剤を投与することができる（4.4 項参照）。 デュルバルマブの正式な薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。デュルバルマブの主たる消失経路は、細網内皮系を介するタンパク異化、又は標的結合を介する消失であることから、薬物動態学的相互作用の発現は予想されない。 CASPIAN 試験において、デュルバルマブと化学療法の薬物動態学的薬物相互作用を評価した結果、デュルバルマブとの同時投与はエトポシド、カルボプラチン及びシスプラチンの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。さらに、母集団薬物動態解析に基づくと、化学療法の併用はデュルバルマブの薬物動態に対して意味のある影響を及ぼさなかった。POSEIDON 試験では、デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与時と、プラチナ製剤ベースを含む化学療法とで、薬物動態学的相互作用がみられたが、併用療法ではトレメリムマブ、デュルバルマブ、パクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）、ゲムシタビン、ペメトレキセド、カルボプラチン又はシスプラチンの間で臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用はみられなかった。さらに、DUO-E 試験では、デュルバルマブへの曝露は両治療群で同様であり、デュルバルマブとオラパリブの間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用はみられなかったが、オラパリブへの曝露は試験全体を通じて測定されていない。
生殖能への影響、妊婦及び	**4.6　生殖能への影響、妊婦及び授乳婦への投与** 妊娠の可能性がある女性

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
授乳婦への投与	妊娠の可能性がある女性患者は、デュルバルマブによる治療期間中及びデュルバルマブの最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効性の高い避妊法を使用すること。 妊娠 デュルバルマブを妊婦に投与したデータはない。デュルバルマブの作用機序に基づくと、本剤を妊婦に投与した場合、妊娠の維持に影響する可能性があり、マウス同種異系妊娠モデルでは、PL-L1 シグナル伝達の阻害により胎児死亡が増加することが示されている。デュルバルマブに関する動物試験では、生殖発生毒性を示唆する所見は認められていない（5.3 項参照）。ヒト IgG1 は胎盤関門を通過することが明らかにされており、デュルバルマブについても動物試験でその胎盤通過性が確認された。デュルバルマブを妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があるため、妊娠中の投与は推奨されない。また、本剤の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間、有効な避妊法を使用しない妊娠可能な女性への投与も推奨されない。 授乳 デュルバルマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。これまでに得られているカニクイザルを用いた毒性試験データから、出生後 28 日目において乳汁中に低濃度のデュルバルマブが検出されたことが示されている（5.3 項参照）。ヒトにおいて抗体は乳汁中に移行する可能性があるが、母乳を与えられた新生児において吸収される可能性や新生児に及ぼす悪影響については不明である。しかし、母乳哺育児に対する潜在的リスクは否定できない。したがって、乳児における授乳のベネフィットと授乳婦に対する治療のベネフィットを考慮して授乳を中止するか、デュルバルマブを中止又は休薬するかを決定しなければならない。 生殖能 デュルバルマブがヒト及び動物の受胎能／生殖能に影響を及ぼすかどうかについては、データがない。
車の運転及び機械の操作に対する影響	**4.7　車の運転及び機械の操作に対する影響** デュルバルマブは自動車の運転及び機械の操作に全く又はほとんど影響を及ぼさない。
過量投与	**4.9　過量投与** デュルバルマブの過量投与に関する情報はない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候や症状がないか、患者の状態を綿密に観察し、適切な支持療法を速やかに開始すること。

表 3　　欧州の添付文書の概要

国名	欧州
備考	2024 年 10 月改訂

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

IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.1, 1.2, 1.5)	12/2024
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	12/2024
Warnings and Precautions (5.1)	12/2024

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

IMFINZI is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking antibody indicated:

- in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery, for the treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm and/or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) and no known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements. (1.1)
- as a single agent, for the treatment of adult patients with unresectable, Stage III NSCLC whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy. (1.1)
- in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, for the treatment of adult patients with metastatic NSCLC with no sensitizing EGFR mutations or ALK genomic tumor aberrations. (1.1)
- as a single agent, for the treatment of adult patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy. (1.2)
- in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin, as first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). (1.2)
- in combination with gemcitabine and cisplatin, as treatment of adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC). (1.3)
- in combination with tremelimumab-actl, for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). (1.4)
- in combination with carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI as a single agent, for the treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR). (1.5)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- Administer IMFINZI as an intravenous infusion over 60 minutes after dilution. (2.4)
- Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Resectable NSCLC:
  - Weight ≥ 30 kg:
    Neoadjuvant: IMFINZI 1,500 mg in combination with chemotherapy every 3 weeks for up to 4 cycles prior to surgery.
    Adjuvant: IMFINZI 1,500 mg as a single agent every 4 weeks for up to 12 cycles after surgery. (2.2)
  - Weight < 30 kg
    Neoadjuvant: IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with chemotherapy for up to 4 cycles prior to surgery.
    Adjuvant: 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent for up to 12 cycles after surgery. (2.2)
- Unresectable Stage III NSCLC, following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy:
  - Weight ≥ 30 kg: IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks or 1,500 mg every 4 weeks. (2.2)
  - Weight < 30 kg: IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks. (2.2)
- Metastatic NSCLC:
  - Weight ≥ 30 kg: IMFINZI 1,500 mg every 3 weeks in combination with tremelimumab-actl 75 mg and platinum-based chemotherapy for 4 cycles, and then administer IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as a single agent with histology-based pemetrexed maintenance therapy every 4 weeks, and a fifth dose of tremelimumab-actl 75 mg in combination with IMFINZI dose 6 at week 16. (2.2)
  - Weight < 30 kg: IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with tremelimumab-actl 1 mg/kg and platinum-based chemotherapy, and then administer IMFINZI 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent with histology-based pemetrexed therapy every 4 weeks, and a fifth dose of tremelimumab-actl 1 mg/kg in combination with IMFINZI dose 6 at week 16. (2.2)
- LS-SCLC, following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy:
  - Weight ≥ 30 kg: 1,500 mg every 4 weeks. (2.2)
  - Weight < 30 kg: 20 mg/kg every 4 weeks. (2.2)
- ES-SCLC:
  - Weight ≥ 30 kg: With etoposide and either carboplatin or cisplatin, administer IMFINZI 1,500 mg every 3 weeks in combination with chemotherapy, and then 1,500 mg every 4 weeks as a single agent. (2.2)
  - Weight < 30 kg: With etoposide and either carboplatin or cisplatin, administer IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with chemotherapy, and then 10 mg/kg every 2 weeks as a single agent. (2.2)
- BTC:
  - Weight ≥ 30 kg: administer IMFINZI 1,500 mg every 3 weeks in combination with chemotherapy, and then 1,500 mg every 4 weeks as a single agent. (2.2)
  - Weight < 30 kg: administer IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with chemotherapy, and then 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent. (2.2)
- uHCC:
  - Weight ≥ 30 kg: IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl 300 mg as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as a single agent every 4 weeks. (2.2)
  - Weight < 30 kg: IMFINZI 20 mg/kg in combination with tremelimumab-actl 4 mg/kg as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as a single agent every 4 weeks. (2.2)
- dMMR endometrial cancer:
  - Weight ≥ 30 kg: IMFINZI 1,120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for 6 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as a single agent. (2.1, 2.2)
  - Weight < 30 kg: IMFINZI 15 mg/kg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for 6 cycles, followed by IMFINZI 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent. (2.1, 2.2)
- See full Prescribing Information for preparation and administration instructions and dosage modifications for adverse reactions.

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

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

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Immune-Mediated Adverse Reactions (5.1)
  - Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue, including the following: immune-mediated pneumonitis, immune-mediated colitis, immune-mediated hepatitis, immune-mediated endocrinopathies, immune-mediated dermatologic adverse reactions, immune-mediated nephritis and renal dysfunction, solid organ transplant rejection, and immune-mediated pancreatitis.
    - Monitor for early identification and management. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment.
    - Withhold or permanently discontinue based on severity and type of reaction.
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue IMFINZI based on the severity of the reaction. (5.2)
- Complications of Allogeneic HSCT: Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic HSCT before or after being treated with a PD-1/PD-L1 blocking antibody. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

IMFINZI in Combination with Chemotherapy

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with resectable, Stage II/III NSCLC [neoadjuvant /adjuvant]) are anemia, nausea, constipation, fatigue, musculoskeletal pain, and rash. (6.1)

IMFINZI as a Single Agent

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with unresectable, Stage III NSCLC) are cough, fatigue, pneumonitis/radiation pneumonitis, upper respiratory tract infections, dyspnea, and rash. (6.1)

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with metastatic NSCLC) are nausea, fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, rash, and diarrhea. (6.1)

IMFINZI as a Single Agent

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with limited-stage SCLC) are pneumonitis or radiation pneumonitis, and fatigue. (6.1)

IMFINZI in Combination with Platinum-Based Chemotherapy

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with extensive-stage SCLC) are nausea, fatigue/asthenia, and alopecia. (6.1)

IMFINZI in Combination with Gemcitabine and Cisplatin

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with BTC) are fatigue, nausea, constipation, decreased appetite, abdominal pain, rash, and pyrexia. (6.1)

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with uHCC) are rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain. (6.1)

IMFINZI in Combination with Carboplatin and Paclitaxel, followed by IMFINZI as a single agent

- Most common adverse reactions (≥ 20%) of patients with endometrial cancer) were peripheral neuropathy, musculoskeletal pain, nausea, alopecia, fatigue, abdominal pain, constipation, rash, decreased magnesium, increased ALT, increased AST, diarrhea, vomiting, cough, decreased potassium, dyspnea, headache, and increased alkaline phosphatase. (6.1)

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

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Non-Small Cell Lung Cancer
1.2 Small Cell Lung Cancer
1.3 Biliary Tract Cancers
1.4 Hepatocellular Carcinoma
1.5 Endometrial Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Immune-Mediated Adverse Reactions
5.2 Infusion-Related Reactions
5.3 Complications of Allogeneic HSCT after IMFINZI
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
14.2 Small Cell Lung Cancer (SCLC)
14.3 Biliary Tract Cancer (BTC)
14.4 Hepatocellular Carcinoma (HCC)
14.5 Endometrial cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non-Small Cell Lung Cancer

- IMFINZI in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm and/or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) and no known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements.
- IMFINZI, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable Stage III NSCLC whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy (cCRT).
- IMFINZI, in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with metastatic NSCLC with no sensitizing EGFR mutations or ALK genomic tumor aberrations.

1.2 Small Cell Lung Cancer

- IMFINZI, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy (cCRT).
- IMFINZI, in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

1.3 Biliary Tract Cancers

IMFINZI, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC).

1.4 Hepatocellular Carcinoma

IMFINZI, in combination with tremelimumab-actl, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).

1.5 Endometrial Cancer

IMFINZI, in combination with carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Advanced or Recurrent dMMR Endometrial Cancer

Select patients for treatment based on the presence of dMMR in tumor specimens *[see Clinical Studies (14.5)]*.

An FDA-approved test for the detection of dMMR in tumor specimens from patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer for treatment with IMFINZI is not available.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosages for IMFINZI as a single agent and IMFINZI in combination with other therapeutic agents are presented in Table 1. The recommended dosage schedule and regimens for IMFINZI for the treatment of metastatic NSCLC are provided in Tables 2 and 3 *[see Indications and Usage (1.1)]*.

Administer IMFINZI as an intravenous infusion after dilution as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 1. Recommended Dosages of IMFINZI

Indication	**Recommended IMFINZI Dosage**	**Duration of Therapy**
Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Resectable NSCLC	Patients with a body weight of ≥ 30 kg: Neoadjuvant: IMFINZI 1,500 mg in combination with chemotherapy* every 3 weeks for up to 4 cycles prior to surgery Adjuvant: IMFINZI 1,500 mg as a single agent every 4 weeks for up to 12 cycles after surgery. Patients with a body weight of < 30 kg: Neoadjuvant: IMFINZI 20 mg/kg every 3 weeks in combination with chemotherapy* for up to 4 cycles prior to surgery. Adjuvant: IMFINZI 20 mg/kg every 4 weeks for up to 12 cycles as a single agent after surgery.	Until disease progression that precludes definitive surgery, recurrence, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 cycles after surgery
Unresectable Stage III NSCLC	Following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy: Patients with a body weight of ≥ 30 kg: 10 mg/kg every 2 weeks or	Until disease progression, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months

Indication	Recommended IMFINZI Dosage	Duration of Therapy
	1,500 mg every 4 weeks Patients with a body weight of < 30 kg: 10 mg/kg every 2 weeks	
Limited Stage SCLC	Following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy: Patients with a body weight of ≥ 30 kg: 1,500 mg every 4 weeks Patients with a body weight of < 30 kg: 20 mg/kg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or a maximum of 24 months
Extensive Stage SCLC	Patients with a body weight of ≥ 30 kg: 1,500 mg in combination with chemotherapy* every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 1,500 mg every 4 weeks as a single agent Patients with a body weight of < 30 kg: 20 mg/kg in combination with chemotherapy* every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 10 mg/kg every 2 weeks as a single agent	Until disease progression or unacceptable toxicity
BTC	Patients with a body weight of ≥ 30 kg: 1,500 mg in combination with chemotherapy* every 3 weeks (21 days) up to 8 cycles followed by 1,500 mg every 4 weeks as a single agent Patients with a body weight of < 30 kg: 20 mg/kg in combination with chemotherapy* every 3 weeks (21 days) up to 8 cycles	Until disease progression or until unacceptable toxicity

Indication	Recommended IMFINZI Dosage	Duration of Therapy
	followed by 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent	
uHCC	Patients with a body weight of ≥ 30 kg: • IMFINZI 1,500 mg following a single dose of tremelimumab-actl[$] 300 mg at Day 1 of Cycle 1; • Continue IMFINZI 1,500 mg as a single agent every 4 weeks Patients with a body weight of < 30 kg: • IMFINZI 20 mg/kg following a single dose of tremelimumab-actl[$] 4 mg/kg at Day 1 of Cycle 1; • Continue IMFINZI 20 mg/kg as a single agent every 4 weeks	After Cycle 1 of combination therapy, administer IMFINZI as a single agent every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity
dMMR endometrial cancer	Patients with a body weight of ≥ 30 kg: IMFINZI 1,120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel[*] every 3 weeks (21 days) for 6 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as a single agent Patients with a body weight of < 30 kg: IMFINZI 15 mg/kg in combination with carboplatin and paclitaxel[*] every 3 weeks (21 days) for 6 cycles, followed by IMFINZI 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent	Until disease progression or unacceptable toxicity

[*] Administer IMFINZI prior to chemotherapy on the same day. Refer to the Prescribing Information for the agent administered in combination with IMFINZI for recommended dosage information, as appropriate.

[$] Administer tremelimumab-actl prior to IMFINZI on the same day. When tremelimumab-actl is administered in combination with IMFINZI, refer to the Prescribing Information for tremelimumab-actl dosing information.

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

The recommended dosage schedule and regimens for IMFINZI for the treatment of metastatic NSCLC are provided in Tables 2 and 3.

Weigh patients prior to each infusion.

Calculate the appropriate dose using Table 3 below based on the patient's weight and tumor histology.

Table 2. Recommended Dosage Schedule for Metastatic NSCLC

	Week[*,$]																								
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
Cycle:	**1**			**2**			**3**			**4**			**5**				**6**				**7**				**8**
IMFINZI[*,¶]	**X**			**X**			**X**			**X**			**X**				**X**				**X**				**X**
Tremelimumab-actl[¶,#]	**X**			**X**			**X**			**X**							**X**								
Chemotherapy	**X**			**X**			**X**			**X**			**X[Þ]**				**X[Þ]**				**X[Þ]**				**X[Þ]**

[*] continue IMFINZI until disease progression or intolerable toxicity.
[$] note the dosing interval change from every 3 weeks to every 4 weeks starting at cycle 5.
[¶] intravenous infusion over 60 minutes *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
[#] if patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of tremelimumab-actl (up to a total of 5) should be given after the platinum-based chemotherapy phase, in combination with IMFINZI, every 4 weeks.
[Þ] optional pemetrexed therapy from week 12 until disease progression or intolerable toxicity for patients with non-squamous disease who received treatment with pemetrexed and carboplatin/cisplatin.

Table 3. Recommended Regimen and Dosage for Metastatic NSCLC

Tumor Histology	**Patient Weight**	**IMFINZI Dosage**	**Tremelimumab-actl Dosage[*]**	**Platinum-based Chemotherapy Regimen[*]**
Non-Squamous	≥ 30 kg	1,500 mg	75 mg	• carboplatin & nab-paclitaxel OR • carboplatin or cisplatin & pemetrexed
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	
Squamous	≥ 30 kg	1,500 mg	75 mg	• carboplatin & nab-paclitaxel OR • carboplatin or cisplatin & gemcitabine
	< 30 kg	20 mg/kg	1 mg/kg	

[*] Refer to the Prescribing Information for dosing information.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction for IMFINZI is recommended. In general, withhold IMFINZI for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue IMFINZI for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks of initiating corticosteroids.

Dosage modifications for IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab-actl or chemotherapy for adverse reactions that require management different from these general guidelines are summarized in Table 4.

Table 4. Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modification
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Pneumonitis	Grade 2	Withhold†
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2	Withhold†
	Grade 3	Withhold† or permanently discontinue‡
	Grade 4	Permanently discontinue
Intestinal perforation	Any grade	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver	ALT or AST increases to more than 3 and up to 8 times the ULN or total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold†
	ALT or AST increases to more than 8 times ULN or total bilirubin increases to more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis with tumor involvement of the liver§	AST or ALT is more than 1 and up to 3 times ULN at baseline and increases to more than 5 and up to 10 times ULN or AST or ALT is more than 3 and up to 5 times ULN at baseline and increases to more than 8 and up to 10 times ULN	Withhold†

Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modification
	AST or ALT increases to more than 10 times ULN or total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies	Grade 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity
Nephritis with Renal Dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold†
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold†
	Confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3, or 4	Permanently discontinue
Neurological Toxicities	Grade 2	Withhold†
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS = Stevens Johnson Syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit normal.

* Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

† Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of initiating corticosteroids or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg of prednisone or less per day (or equivalent) within 12 weeks of initiating corticosteroids.

‡ Permanently discontinue IMFINZI for Grade 3 colitis when administered as part of a tremelimumab-actl containing regimen.

§ If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue IMFINZI based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

2.4 Preparation and Administration

Preparation

- Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed.
- Do not shake the vial.

- Withdraw the required volume from the vial(s) of IMFINZI and transfer into an intravenous bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/mL and 15 mg/mL.
- Discard partially used or empty vials of IMFINZI.

Storage of Infusion Solution

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

Administration

- Administer infusion solution intravenously over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.
- Use separate infusion bags and filters for each drug product.

IMFINZI in Combination with Other Products

- Administer all intravenous drug products as separate infusions.
- Do not co-administer other intravenous drugs through the same infusion line.
- For platinum-based chemotherapy, refer to Prescribing Information for administration information.
- For pemetrexed therapy, refer to Prescribing Information for administration information.

Combination Regimens: Order of Infusions

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl

- Infuse tremelimumab-actl first, followed by IMFINZI on the same day of dosing.

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

- Infuse tremelimumab-actl first, followed by IMFINZI and then platinum-based chemotherapy on the day of dosing.

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl and Pemetrexed Therapy

- Infuse tremelimumab-actl first, followed by IMFINZI and then pemetrexed therapy on the day of dosing.

IMFINZI in Combination with Carboplatin and Paclitaxel

- Infuse IMFINZI first and then carboplatin and paclitaxel on the same day of dosing.

Combination Regimens: Infusion Instructions

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl

- Administer tremelimumab-actl over 60 minutes followed by a 60 minute observation period. Then administer IMFINZI as a separate intravenous infusion over 60 minutes.

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy/ Pemetrexed Therapy

Cycle 1

- Infuse tremelimumab-actl over 60 minutes. One to two hours after completion of tremelimumab-actl infusion, infuse IMFINZI over 60 minutes. One to two hours after completion of IMFINZI infusion, administer platinum-based chemotherapy.

Subsequent Cycles

- If there are no infusion reactions during cycle 1, subsequent cycles of IMFINZI can be given immediately after tremelimumab-actl. The time between the end of the IMFINZI infusion and the start of chemotherapy can be reduced to 30 minutes.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Adverse Reactions

IMFINZI is a monoclonal antibody that belongs to a class of drugs that bind to either the programmed death-receptor 1 (PD-1) or the PD-ligand 1 (PD-L1), blocking the PD-1/PD-L1 pathway, thereby removing inhibition of the immune response, potentially breaking peripheral tolerance and inducing immune-mediated adverse reactions. Important immune-mediated adverse reactions listed under Warnings and Precautions may not include all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

The incidence and severity of immune-mediated adverse reactions were similar when IMFINZI was administered as a single agent or in combination with chemotherapy or in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, unless otherwise noted.

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue. Immune-mediated adverse reactions can occur at any time after starting treatment with a PD-1/PD-L1 blocking antibody. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment with PD-1/PD-L1 blocking antibodies, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of PD-1/PD-L1 blocking antibodies.

Early identification and management of immune-mediated adverse reactions are essential to ensure safe use of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. Monitor patients closely for symptoms and signs that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment. In cases of suspected immune-mediated adverse reactions, initiate appropriate workup to exclude alternative etiologies, including infection. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue IMFINZI depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. In general, if IMFINZI requires interruption or discontinuation, administer systemic corticosteroid therapy (1 mg to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement to Grade 1 or less. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider administration of other systemic immunosuppressants in patients whose immune-mediated adverse reactions are not controlled with corticosteroid therapy.

Toxicity management guidelines for adverse reactions that do not necessarily require systemic steroids (e.g., endocrinopathies and dermatologic reactions) are discussed below.

Immune-Mediated Pneumonitis

IMFINZI can cause immune-mediated pneumonitis. The incidence of pneumonitis is higher in patients who have received prior thoracic radiation.

IMFINZI as a Single Agent

In Patients Who Did Not Receive Recent Prior Radiation

In patients who received IMFINZI on clinical studies in which radiation therapy was generally not administered immediately prior to initiation of IMFINZI, the incidence of immune-mediated pneumonitis was 2.4% (34/1414), including fatal (< 0.1%), and Grade 3-4 (0.4%) adverse reactions. Events resolved in 19 of the 34 patients and resulted in permanent discontinuation in 5 patients. Systemic corticosteroids were required in 19 patients (19/34) with pneumonitis who did not receive chemoradiation prior to initiation of IMFINZI.

The frequency and severity of immune-mediated pneumonitis in patients who did not receive definitive chemoradiation prior to IMFINZI were similar whether IMFINZI was given as a single agent in patients

with various cancers in a pooled data set or in patients with ES-SCLC or BTC when given in combination with chemotherapy.

In Patients Who Received Recent Prior Radiation

The incidence of pneumonitis (including radiation pneumonitis) in patients with unresectable Stage III NSCLC following definitive chemoradiation within 42 days prior to initiation of IMFINZI in PACIFIC was 18.3% (87/475) in patients receiving IMFINZI and 12.8% (30/234) in patients receiving placebo. Of the patients who received IMFINZI (475), 1.1% had a fatal adverse reaction and 2.7% had Grade 3 adverse reactions. Events resolved in 50 of the 87 (57%) patients and resulted in permanent discontinuation in 27 of the 87 (31%) patients. Systemic corticosteroids were required in 64 patients (64/87) with pneumonitis who had received chemoradiation prior to initiation of IMFINZI, while 2 patients required use of infliximab with high-dose steroids.

The incidence of pneumonitis (including radiation pneumonitis) in patients with LS-SCLC following chemoradiation within 42 days prior to initiation of IMFINZI in ADRIATIC was 14% (37/262) in patients receiving IMFINZI and 6% (16/265) in patients receiving placebo. Of the patients who received IMFINZI (262), 0.4% had a fatal adverse reaction and 2.7% had Grade 3 adverse reactions. Events resolved in 19 of the 37 (51%) patients and resulted in permanent discontinuation in 18 of the 37 (49%) patients. Systemic corticosteroids were required in all patients, while 1 patient required use of infliximab with high-dose steroids.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated pneumonitis occurred in 1.3% (5/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including fatal (0.3%) and Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Events resolved in 3 of the 5 patients and resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in all patients; of these, 4 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient (1/5) required other immunosuppressants.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated pneumonitis occurred in 3.5% (21/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, including fatal (0.5%), and Grade 3 (1%) adverse reactions. Events resolved in 11 of the 21 patients and resulted in permanent discontinuation in 7 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated pneumonitis, while 1 patient (1/21) required other immunosuppressants.

Immune-Mediated Colitis

IMFINZI can cause immune-mediated colitis that is frequently associated with diarrhea. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated colitis occurred in 2% (37/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 4 (< 0.1%) and Grade 3 (0.4%) adverse reactions. Events resolved in 27 of the 37 patients and resulted in permanent discontinuation in 8 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated colitis, while 2 patients (2/37) required other immunosuppressants (e.g., infliximab, mycophenolate).

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated colitis or diarrhea occurred in 6% (23/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (3.6%) adverse reactions. Events resolved in 22 of the 23 patients and resulted in permanent discontinuation in 5 patients. All patients received systemic corticosteroids, and 20 of the 23 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Three patients also received other immunosuppressants.

Intestinal perforation has been observed in other studies of IMFINZI in combination with tremelimumab-actl.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated colitis occurred in 6.5% (39/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl including fatal (0.2%) and Grade 3 (2.5%) adverse reactions. Events resolved in 33 of 39 patients and resulted in permanent discontinuation in 11 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated colitis, while 4 patients (4/39) required other corticosteroids.

Intestinal perforation and large intestine perforation were reported in 0.1% of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl.

Immune-Mediated Hepatitis

IMFINZI can cause immune-mediated hepatitis.

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated hepatitis occurred in 2.8% (52/1889) of patients receiving IMFINZI, including fatal (0.2%), Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.4%) adverse reactions. Events resolved in 21 of the 52 patients and resulted in permanent discontinuation of IMFINZI in 6 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated hepatitis, while 2 patients (2/52) required use of mycophenolate with high-dose steroids.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated hepatitis occurred in 7.5% (29/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including fatal (0.8%), Grade 4 (0.3%), and Grade 3 (4.1%) adverse reactions. Events resolved in 12 of the 29 patients and resulted in permanent discontinuation in 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 29 patients and all 29 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Eight patients (8/29) required other immunosuppressants.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated hepatitis occurred in 3.9% (23/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including fatal (0.3%), Grade 4 (0.5%), and Grade 3 (2.0%) adverse reactions. Events resolved in 12 of the 23 patients and resulted in permanent discontinuation in 10 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated hepatitis, while 2 patients (2/23) required use of other immunosuppressants.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency

IMFINZI can cause primary or secondary adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMFINZI based on the severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 0.5% (9/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (< 0.1%) adverse reactions. Events resolved in 1 of the 9 patients and did not lead to permanent discontinuation of IMFINZI in any patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with adrenal insufficiency; of these, the majority remained on systemic corticosteroids.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in all 6 patients, and of these, 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 2.2% (13/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.8%) adverse reactions. Events resolved in 2 of the 13 patients and resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in all patients with adrenal insufficiency. One patient also required endocrine therapy.

Hypophysitis

IMFINZI can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field cuts. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate symptomatic treatment including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMFINZI depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

IMFINZI as a Single Agent

Grade 3 hypophysitis/hypopituitarism occurred in < 0.1% (1/1889) of patients who received IMFINZI. Treatment with systemic corticosteroids was administered in this patient. The event did not lead to permanent discontinuation of IMFINZI.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. Events resolved in 2 of the 4 patients. Systemic corticosteroids were required in 3 patients, and of these, 1 patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Two patients also required endocrine therapy.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated hypophysitis occurred in 1.3% (8/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Events resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in 6 patients with immune-mediated hypophysitis; of these, 2 of the 8 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Four patients also required endocrine therapy.

Thyroid Disorders

IMFINZI can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone replacement therapy for hypothyroidism or institute medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Withhold or discontinue IMFINZI based on the severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Thyroiditis

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated thyroiditis occurred in 0.5% (9/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (< 0.1%) adverse reactions. Events resolved in 4 of the 9 patients and resulted in permanent discontinuation in 1 patient. Systemic corticosteroids were required in 3 patients (3/9) with immune-mediated thyroiditis, while 8 patients (8/9) required endocrine therapy.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated thyroiditis occurred in 1.5% (6/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. Events resolved in 2 of the 6 patients. Systemic corticosteroids were required in 2 patients (2/6) with immune-mediated thyroiditis; of these, 1 patient required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy including hormone replacement therapy, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated thyroiditis occurred in 1.2% (7/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. Events resolved in 2 of the 7 patients and one resulted in permanent

discontinuation. Systemic corticosteroids were required in 2 patients (2/7) with immune-mediated thyroiditis, while all patients required endocrine therapy.

Hyperthyroidism

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 2.1% (39/1889) of patients receiving IMFINZI. Events resolved in 30 of the 39 patients and did not lead to permanent discontinuation of IMFINZI in any patients. Systemic corticosteroids were required in 9 patients (9/39) with immune-mediated hyperthyroidism, while 35 patients (35/39) required endocrine therapy.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 4.6% (18/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 15 of the 18 patients. Two patients (2/18) required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Seventeen patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated hyperthyroidism occurred in 5% (30/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Events resolved in 21 of the 30 patients. Systemic corticosteroids were required in 5 patients (5/30) with immune-mediated hyperthyroidism, while 28 patients (28/30) required endocrine therapy.

Hypothyroidism

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated hypothyroidism occurred in 8.3% (156/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (<0.1%) adverse reactions. Events resolved in 31 of the 156 patients and did not lead to permanent discontinuation of IMFINZI in any patients. Systemic corticosteroids were required in 11 patients (11/156) and the majority of patients (152/156) required long-term thyroid hormone replacement.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated hypothyroidism occurred in 11% (42/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. Events resolved in 5 of the 42 patients. One patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker).

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated hypothyroidism occurred in 8.6% (51/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Systemic corticosteroids were required in 2 patients (2/51) and all patients required endocrine therapy.

IMFINZI with Carboplatin and Paclitaxel

Immune-mediated hypothyroidism occurred in 14% (34/235) of patients receiving IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel. Events resolved in 8 of the 34 patients. Endocrine therapy was required in 34 of the 34 patients.

Type 1 Diabetes Mellitus, which can present with diabetic ketoacidosis

Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue IMFINZI based on the severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

IMFINZI as a Single Agent

Grade 3 immune-mediated type 1 diabetes mellitus occurred in < 0.1% (1/1889) of patients receiving IMFINZI. This patient required long-term insulin therapy and IMFINZI was permanently discontinued. Two additional patients (0.1%, 2/1889) had events of hyperglycemia requiring insulin therapy that did not resolve at the time of reporting.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Two patients (0.5%, 2/388) had events of hyperglycemia requiring insulin therapy that had not resolved at last follow-up.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated Type 1 diabetes mellitus occurred in 0.5% (3/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. All patients required endocrine therapy.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

IMFINZI can cause immune-mediated nephritis.

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated nephritis occurred in 0.5% (10/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (< 0.1%) adverse reactions. Events resolved in 5 of the 10 patients and resulted in permanent discontinuation in 3 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated nephritis.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated nephritis occurred in 1% (4/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Events resolved in 3 of the 4 patients and

resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated nephritis; of these, 3 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated nephritis occurred in 0.7% (4/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Events resolved in 1 of the 4 patients and resulted in permanent discontinuation in 3 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated nephritis.

Immune-Mediated Dermatology Reactions

IMFINZI can cause immune-mediated rash or dermatitis. Exfoliative dermatitis, including Stevens Johnson Syndrome (SJS), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), has occurred with PD-1/L-1 blocking antibodies. Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue IMFINZI depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

IMFINZI as a Single Agent

Immune-mediated rash or dermatitis occurred in 1.8% (34/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (0.4%) adverse reactions. Events resolved in 19 of the 34 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated rash or dermatitis.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated rash or dermatitis occurred in 4.9% (19/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 13 of the 19 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated rash or dermatitis; of these, 12 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient received other immunosuppressants.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Immune-mediated rash or dermatitis occurred in 7.2% (43/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions. Events resolved in 32 of the 43 patients and resulted in permanent discontinuation in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated rash or dermatitis.

Immune-Mediated Pancreatitis

IMFINZI in combination with tremelimumab-actl can cause immune-mediated pancreatitis.

IMFINZI with Tremelimumab-actl

Immune-mediated pancreatitis occurred in 2.3% (9/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 4 (0.3%) and Grade 3 (1.5%) adverse reactions. Events resolved in 6 of the 9 patients. Systemic corticosteroids were required in all 9 patients, and of these 7 patients required high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day).

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% each in patients who received IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, or were reported with the use of other PD-1/PD-L1 blocking antibodies.

Cardiac/vascular: Myocarditis, pericarditis, vasculitis.

Nervous system: Meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barré syndrome, nerve paresis, autoimmune neuropathy.

Ocular: Uveitis, iritis, and other ocular inflammatory toxicities can occur. Some cases can be associated with retinal detachment. Various grades of visual impairment to include blindness can occur. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome, as this may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

Gastrointestinal: Pancreatitis including increases in serum amylase and lipase levels, gastritis, duodenitis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Myositis/polymyositis, rhabdomyolysis and associated sequelae including renal failure, arthritis, polymyalgia rheumatic.

Endocrine: Hypoparathyroidism.

Other (hematologic/immune): Hemolytic anemia, aplastic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), sarcoidosis, immune thrombocytopenia, solid organ transplant rejection, other transplant (including corneal graft) rejection.

5.2 Infusion-Related Reactions

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

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

IMFINZI as a Single Agent

Infusion-related reactions occurred in 2.2% (42/1889) of patients receiving IMFINZI, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions.

IMFINZI in Combination with Tremelimumab-actl

Infusion-related reactions occurred in 2.6% (10/388) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl.

IMFINZI with Tremelimumab-actl and Platinum-Based Chemotherapy

Infusion-related reactions occurred in 2.9% (17/596) of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including Grade 3 (0.3%) adverse reactions.

5.3 Complications of Allogeneic HSCT after IMFINZI

Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before or after being treated with a PD-1/L-1 blocking antibody. Transplant-related complications include hyperacute graft-versus-host-disease (GVHD), acute GVHD, chronic GVHD, hepatic veno-occlusive disease (VOD) after reduced intensity conditioning, and steroid-requiring febrile syndrome (without an identified infectious cause). These complications may occur despite intervening therapy between PD-1/L-1 blockade and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for evidence of transplant-related complications and intervene promptly. Consider the benefit versus risks of treatment with a PD-1/L-1 blocking antibody prior to or after an allogeneic HSCT.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

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

The data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section reflect exposure to IMFINZI as a single agent in a total of 1,889 patients enrolled in the PACIFIC study (a randomized, placebo-controlled study that enrolled 475 patients with unresectable Stage III NSCLC), Study 1108 (an open-label, single-arm, multicohort study that enrolled 970 patients with advanced solid tumors), and an additional open-label, single-arm study (ATLANTIC Study) that enrolled 444 patients with advanced solid tumors,

including NSCLC. In these studies, IMFINZI was administered at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks. Among the 1889 patients, 38% were exposed for 6 months or more and 18% were exposed for 12 months or more. The data also reflect exposure to IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as a single agent in 262 patients from the ADRIATIC study (a randomized, double-blind study in patients with LS-SCLC) and to IMFINZI in combination with chemotherapy in 265 patients from the CASPIAN study (a randomized, open-label study in patients with ES-SCLC) and in 338 patients from the TOPAZ-1 study (a randomized, double-blind study in patients with BTC). In the CASPIAN and TOPAZ-1 studies, IMFINZI was administered at a dose of 1,500 mg every 3 or 4 weeks.

The data also reflect exposure to IMFINZI 1,120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel (every 3 weeks for up to 6 cycles) followed by IMFINZI 1,500 mg (every 4 weeks) as a single agent in 235 patients in DUO-E (a randomized, placebo-controlled trial in endometrial cancer). Among the 235 patients, 77% (181 patients) were exposed to IMFINZI for 6 months or more and 41% (96 patients) for 12 months or more.

The data also reflect exposure to IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl 300 mg in 388 patients in HIMALAYA. In the HIMALAYA study patients received IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl as a single intravenous infusion of 300 mg, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks. The pooled safety population (N = 596) described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section reflect exposure to IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl 75 mg and histology-based platinum chemotherapy regimens in 330 patients in POSEIDON *[see Clinical Studies (14.1)],* and 266 patients with ES-SCLC in CASPIAN who received up to four cycles of platinum-etoposide plus IMFINZI 1,500 mg with tremelimumab-actl 75 mg every 3 weeks, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks (an unapproved regimen for extensive stage small cell lung cancer). Among the 596 patients, 55% were exposed to IMFINZI for 6 months or more and 24% were exposed for 12 months or more.

The data described in this section reflect exposure to IMFINZI in patients with unresectable Stage III NSCLC enrolled in the PACIFIC study, in patients with metastatic NSCLC enrolled in the POSEIDON study, in patients with LS-SCLC enrolled in the ADRIATIC study, in patients with ES-SCLC enrolled in the CASPIAN study, in patients with BTC enrolled in the TOPAZ-1 study, in patients with uHCC included in the HIMALAYA study, in patients with dMMR endometrial cancer enrolled in the DUO-E study, and in patients with resectable NSCLC enrolled in the AEGEAN study.

Non-Small Cell Lung Cancer

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Resectable NSCLC – AEGEAN

The safety of IMFINZI in combination with neoadjuvant platinum-containing chemotherapy followed by surgery, and continued adjuvant treatment with IMFINZI as a single agent after surgery, was investigated in AEGEAN, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study for patients with resectable NSCLC (Stage IIA to select Stage IIIB [AJCC, 8th edition]); squamous or non-squamous) *[see Clinical Studies (14.1)].*

Safety data are available for the 799 patients who received IMFINZI in combination with chemotherapy (n=401) or placebo in combination with chemotherapy (n=398).

The median duration of exposure to IMFINZI 1,500 mg every 3 weeks in the neoadjuvant phase was 12 weeks (range: 0 to 19 weeks). The median duration of exposure to IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks in the adjuvant phase was 37 weeks (range: 4 to 67 weeks). The median age of patients who received IMFINZI was 65 years (range: 30 to 88), 52% age 65 or older, 12% age 75 or older; 65% male; 54% White, 41% Asian, 1% Black, 3% Other races; and 17% Hispanic or Latino.

The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were anemia, nausea, constipation, fatigue, musculoskeletal pain, and rash.

Table 5 summarizes the adverse reactions that occurred in (≥ 10%) patients treated with IMFINZI in combination with chemotherapy.

Table 5. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients in the AEGEAN Study

Adverse Reaction	**IMFINZI with Chemotherapy N=401**		**Placebo with Chemotherapy N=398**	
	All Grades (%)	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Gastrointestinal disorders				
Nausea	25	0.2	29	0.3
Constipation	25	0.2	21	0
Diarrhea*	14	1.0	13	1.3
Vomiting	11	0.7	11	1.0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue†	25	0	25	1.5
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rashᵖ	22	0.5	14	0.3
Pruritus	12	0.2	6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal painᵝ	24	1.0	29	0.5
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	18	0.2	18	0.3
Nervous system disorders				

Adverse Reaction	IMFINZI with Chemotherapy N=401		Placebo with Chemotherapy N=398	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Peripheral neuropathy[à]	16	0.5	22	0.8
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[¶]	11	0	3.8	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough / Productive cough	11	0	13	0
Pneumonia[#,‡]	11	3.5	10	3.0
COVID-19[§]	11	0.2	9	0.8
Psychiatric Disorders				
Insomnia	10	0	12	0

[*] includes colitis, diarrhea, enteritis, and proctitis.
[†] includes fatigue and asthenia.
[Þ] includes dermatitis, dermatitis acneiform, drug eruption, eczema, eczema asteatotic, erythema, palmar-erythrodysaesthesia syndrome, pemphigoid, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and rash pustular, skin exfoliation, and urticarial dermatitis.
[ß] includes arthralgia, arthritis, back pain, bone pain, chest pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal stiffness,myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, and spinal pain.
[à] includes dysaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.
[¶] includes blood thyroid stimulating hormone increased and hypothyroidism.
[#] includes lower respiratory tract infection, lung abscess, paracancerous pneumonia, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia bacterial, pneumonia chlamydial, pneumonia cryptococcal, pneumonia fungal, pneumonia pseudomonal, pneumonia streptococcal, pneumonia viral, and post-procedural pneumonia.
[‡] Five Grade 5 events in the IMFINZI arm and four Grade 5 events in the Placebo arm.
[§] Includes COVID-19 and COVID-19 Pneumonia. Five Grade 5 events in the IMFINZI arm and One Grade 5 event in the placebo arm.

Table 6 summarizes the laboratory abnormalities in patients treated with IMFINZI in combination with chemotherapy.

Table 6. Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with Disease Who Received IMFINZI with Chemotherapy in AEGEAN

Laboratory Abnormality*	IMFINZI with Chemotherapy†		Placebo with Chemotherapyᵇ	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Hemoglobin decreased	78	10	75	9
Leukocytes decreased	63	12	64	11
Neutrophils decreased	52	24	56	27
Platelets decreased	46	7	44	8
Lymphocytes decreased	41	11	37	9
Chemistry				
Calcium corrected, decreased	51	3.3	52	4.5
Alanine aminotransferase increased	49	6	42	2
Aspartate aminotransferase increased	47	3.5	37	1.8
Potassium increased	33	1.5	29	2
Sodium decreased	35	5	33	6
Gamma glutamyl transferase increased	36	4.7	35	2.1
Creatinine increased	32	2.3	27	3.3
Amylase increased	25	4.7	24	3.6
Magnesium decreased	22	2.8	20	3.6
Lipase increased	23	4.9	24	7

* Graded per NCI CTCAE V5.
† The denominator used to calculate the rate varied from 349 to 399 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
ᵇ The denominator used to calculate the rate varied from 333 to 398 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Neoadjuvant Phase of AEGEAN

A total of 401 patients received at least 1 dose of IMFINZI in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment and 398 patients received at least 1 dose of placebo in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment.

Serious adverse reactions occurred in 21% of patients who received IMFINZI in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment; the most frequent (≥1%) serious adverse reactions were pneumonia (2.7%), anemia (1.5%), myelosuppression (1.5%), vomiting (1.2%), neutropenia (1%), and acute kidney injury (1%). Fatal adverse reactions occurred in 2% of patients, including death due to COVID-19 pneumonia (0.5%), sepsis (0.5%), myocarditis (0.2%), decreased appetite (0.2%), hemoptysis (0.2%), and death not otherwise specified (0.2%).

Permanent discontinuation of any study drug due to an adverse reaction occurred in 14% of patients who received IMFINZI in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment; the most frequent (>0.5%) adverse reactions that led to permanent discontinuation of any study drug were anemia (1.5%), neutropenia (0.7%), myelosuppression (0.7%), and periphery sensory neuropathy (0.7%).

Permanent discontinuation of IMFINZI due to an adverse reaction occurred in 6.7% of patients who received IMFINZI in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment; the most frequent (≥0.5%) adverse reactions that led to permanent discontinuation of IMFINZI were peripheral sensory neuropathy (0.7%) and pneumonitis (0.5%).

Of the 401 IMFINZI-treated patients and 398 placebo-treated patients who received neoadjuvant treatment, 1.7% (n=7) and 1% (n=4), respectively, did not receive surgery due to adverse reactions. Adverse reactions that led to cancellation of surgery in the IMFINZI arm were COVID-19 pneumonia, HIV infection, pneumonitis, prostate cancer, colon cancer, pruritus, and colitis.

Of the 325 IMFINZI-treated patients who received surgery, 4% (n=15) experienced delay of surgery (a surgical delay is defined as on-study surgery occurring more than 40 days after the last dose of study treatment in the neoadjuvant period) due to adverse reactions. Of the 326 placebo-treated patients who received surgery, 4% (n=16) experienced delay of surgery due to adverse reactions.

Of the 325 IMFINZI-treated patients who received surgery, 6.5% (n=21) did not receive adjuvant treatment due to adverse reactions. Of the 326 placebo-treated patients who received surgery, 5.8% (n=19) did not receive adjuvant treatment due to adverse reactions.

Adjuvant Phase of AEGEAN

A total of 265 patients in the IMFINZI arm and 254 patients in the placebo arm received at least 1 dose of adjuvant treatment.

Of the patients who received single agent IMFINZI as adjuvant treatment, 13% experienced serious adverse reactions. The most frequent serious adverse reactions reported in >1% of patients were pneumonia (1.9%), pneumonitis (1.1%), and COVID-19 (1.1%). Four fatal adverse reactions occurred during the adjuvant phase of the study, including COVID-19 pneumonia, pneumonia aspiration, interstitial lung disease and aortic aneurysm. Permanent discontinuation of adjuvant IMFINZI due to an adverse reaction occurred in 8% of patients. The most frequent (≥0.5%) adverse reaction that led to permanent discontinuation of adjuvant IMFINZI was pneumonitis (1.1%) and rash (0.8%).

Unresectable Stage III NSCLC - PACIFIC

The safety of IMFINZI in patients with Stage III NSCLC who completed concurrent platinum-based chemoradiotherapy within 42 days prior to initiation of study drug was evaluated in the PACIFIC study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. A total of 475 patients received IMFINZI 10 mg/kg intravenously every 2 weeks. The study excluded patients who had disease progression following chemoradiation, with active or prior autoimmune disease within 2 years of initiation of the study or with medical conditions that required systemic immunosuppression *[see Clinical Studies (14.1)]*.

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

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

Table 7 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with IMFINZI.

Table 7. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients in the PACIFIC Study

	IMFINZI N = 475		**Placebo N = 234**	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough/Productive Cough	40	0.6	30	0.4
Pneumonitis[*]/Radiation Pneumonitis	34	3.4	25	3
Dyspnea[†]	25	1.5	25	2.6
General Disorders				
Fatigue[Þ]	34	0.8	32	1.3
Pyrexia	15	0.2	9	0
Infections				
Upper respiratory tract infections[ß]	26	0.4	19	0
Pneumonia[à]	17	7	12	6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash[¶]	23	0.6	12	0
Pruritus[#]	12	0	6	0
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	18	0.6	19	1.3
Abdominal pain[‡]	10	0.4	6	0.4
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism[§]	12	0.2	1.7	0

[*] Includes acute interstitial pneumonitis, interstitial lung disease, pneumonitis, pulmonary fibrosis.
[†] Includes dyspnea, and exertional dyspnea.
[Þ] Includes asthenia and fatigue.
[ß] Includes laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillar abscess, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis, and upper respiratory tract infection.
[à] Includes lung infection, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacterial, pneumonia cytomegaloviral, pneumonia haemophilus, pneumonia klebsiella, pneumonia necrotizing, pneumonia pneumococcal, and pneumonia streptococcal.

¶ Includes rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, eczema, rash, and dermatitis.
# Includes pruritus generalized and pruritus.
‡ Includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and flank pain.
§ Includes autoimmune hypothyroidism and hypothyroidism.

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

Table 8 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients treated with IMFINZI.

Table 8. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients in the PACIFIC Study

	IMFINZI		Placebo	
Laboratory Abnormality	**All Grades* (%)†**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades* (%)†**	**Grade 3 or 4 (%)**
Chemistry				
Hyperglycemia	52	8	51	8
Hypocalcemia	46	0.2	41	0
Increased ALT	39	2.3	22	0.4
Increased AST	36	2.8	21	0.4
Hyponatremia	33	3.6	30	3.1
Hyperkalemia	32	1.1	29	1.8
Increased GGT	24	3.4	22	1.7
Hematology				
Lymphopenia	43	17	39	18

* Graded according to NCI CTCAE version 4.0.
† Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI (range: 464 to 470) and placebo (range: 224 to 228).

Metastatic NSCLC - POSEIDON

The safety of IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC was evaluated in POSEIDON (NCT03164616), a randomized, open-label, multicenter, active-controlled study. A total of 330 patients received IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl (≥ 30 kg body weight received 75 mg and < 30 kg body weight received 1 mg/kg) and histology-based platinum chemotherapy regimens *[see Clinical Studies (14.1)]*. Of these patients, 66% received the maximum 5 doses of tremelimumab-actl and 79% received at least 4 doses. Treatment was continued with IMFINZI as a single agent (or with IMFINZI and histologically-based pemetrexed for non-squamous patients based on the investigator's decision) until disease progression or unacceptable toxicity. The study excluded patients with active or prior autoimmune disease or with medical conditions that required systemic corticosteroids or immunosuppressants *[see Clinical Studies (14.1)]*.

The median age of patients who received IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy was 63 years (range: 27 to 87); 80% male; 61% White, 29% Asian, 58% former smoker, 25% current smoker, and 68% ECOG performance of 1.

Serious adverse reactions occurred in 44% of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were pneumonia (11%), anemia (5%), diarrhea (2.4%), thrombocytopenia (2.4%), pyrexia (2.4%), and febrile neutropenia (2.1%). Fatal adverse reactions occurred in a total of 4.2% of patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy. These include hepatitis, nephritis, myocarditis, pancreatitis (all in the same patient), death (2 patients), sepsis (2 patients), pneumonitis (2 patients), acute kidney injury (2 patients), febrile neutropenia (1 patient), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (1 patient), dyspnea (1 patient), sudden death (1 patient), and ischemic stroke (1 patient).

Permanent discontinuation of IMFINZI or tremelimumab-actl due to an adverse reaction occurred in 17% of the patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of IMFINZI or tremelimumab-actl in > 2% of patients included pneumonia.

Dosage interruption or delay of IMFINZI and tremelimumab-actl due to an adverse reaction occurred in 41% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption or delay of IMFINZI and tremelimumab-actl in > 1% of patients included anemia, leukopenia/white blood cell count decreased, pneumonia, pneumonitis, colitis, diarrhea, hepatitis, rash, asthenia, amylase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, lipase increased, neutropenia/ neutrophil count decreased, and thrombocytopenia/platelet count decreased.

The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were nausea, fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, rash, and diarrhea. Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 10%) were neutropenia, anemia, leukopenia, lymphocytopenia, lipase increased, hyponatremia and thrombocytopenia.

Table 9 summarizes the adverse reactions in POSEIDON.

Table 9. Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with NSCLC Who Received IMFINZI in the POSEIDON Study

	IMFINZI with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy N = 330		**Platinum-based chemotherapy N = 333**	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Gastrointestinal disorders				
Nausea	42	1.8	37	2.1
Diarrhea	22	1.5	15	1.5
Constipation	19	0	24	0.6
Vomiting	18	1.2	14	1.5
Stomatitis[†]	10	0	6	0.3

	IMFINZI with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy N = 330		Platinum-based chemotherapy N = 333	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
General disorders and administration site conditions				
Fatigue/Asthenia[¶]	36	5	32	4.5
Pyrexia[#]	19	0	8	0
Edema[Þ]	10	0	10	0.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal Pain[ß]	29	0.6	22	1.5
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	28	1.5	25	1.2
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[§]	27	2.4	10	0.6
Pruritus	11	0	4.5	0
Alopecia	10	0	6	0
Infections and Infestations				
Pneumonia[à]	17	8	12	4.2
Upper respiratory tract infections[è]	15	0.6	9	0.9
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[‡]	13	0	2.1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough/Productive Cough[*]	12	0	8	0.3
Nervous system disorders				
Headache[ð]	11	0	8	0.6

[†] Includes mucosal inflammation and stomatitis.

[¶] Includes asthenia and fatigue.

[#] Includes body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia, and pyrexia.

[Þ] Includes face edema, localized edema, and edema peripheral.

[ß] Includes arthralgia, arthritis, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, and spinal pain.

[§] Includes eczema, erythema, dermatitis, drug eruption, erythema multiforme, pemphigoid, rash, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and rash pustular.

[à] Includes lower respiratory tract infection, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia aspiration, and pneumonia bacterial.

[è] Includes laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis and upper respiratory tract infection.

[‡] Includes blood thyroid stimulating hormone increased and hypothyroidism.

[*] Includes cough and productive cough.

[ð] Includes headache and migraine.

Table 10 summarizes the laboratory abnormalities in POSEIDON.

Table 10. Select Laboratory Abnormalities (≥ 10%) That Worsened from Baseline in Patients with NSCLC Who Received IMFINZI in the POSEIDON Study

Laboratory Abnormality*	IMFINZI with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy†		Platinum-based chemotherapy§	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Blood creatinine increased	89	4	83	1.9
Increased ALT	64	6	56	4.7
Increased AST	63	5	55	2.2
Hypocalcemia	58	0.9	49	0.9
Hyponatremia	55	13	50	11
Hyperkalemia	49	2.2	35	2.8
Hyperglycemia	42	6	37	3.1
Amylase increased	41	9	25	6
Gamma Glutamyl Transferase increased	38	2.2	35	4.7
Lipase increased	35	14	25	5
Increased Alkaline Phosphatase	33	3.4	26	1.2
Albumin decreased	27	1.9	18	0.9
Hypokalemia	21	7	17	2.8
Bilirubinemia	16	0.9	8	0.3
Hypernatremia	15	0	14	0
Hypomagnesemia	12	4	23	0
Hematology				
Anemia	84	24	84	25
Leukopenia	77	21	81	18
Neutropenia	71	37	69	32
Lymphocytopenia	67	20	60	19
Thrombocytopenia	53	11	54	12

* Graded according to NCI CTCAE version 4.03.
† The denominator used to calculate the rate varied from 45 to 326 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
§ The denominator used to calculate the rate varied from 43 to 323 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Small Cell Lung Cancer

Limited Stage Small Cell Lung Cancer – ADRIATIC

The safety of IMFINZI as a single agent in patients with LS-SCLC without disease progression following completion of concurrent platinum-based chemoradiotherapy (60-66 Gy once daily over 6 weeks or 45 Gy twice daily over 3 weeks) within 42 days prior to initiation of study drug, was evaluated in the ADRIATIC study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study *[see Clinical*

Studies (14.2)]. A total of 262 patients received IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity or a maximum of 24 months. The study excluded patients with Stage I or II LS-SCLC who were considered medically operable and patients with active or prior autoimmune disease or with medical conditions that required systemic corticosteroids or immunosuppressants.

The study population characteristics were: median age of 62 years (range: 28 to 84); 39% age 65 years or older, 6% age 75 years or older; 69% male; 50% white, 48% Asian, 1.3% other races; 4.2% Hispanic or Latino; 68% former smoker, 22% current smoker; and 51% had WHO performance status of 1. Sixty-seven percent of patients received a total radiation dose of 60 Gy to 66 Gy once daily and 27% of patients received a total radiation dose of 45 Gy twice daily. The median duration of exposure to IMFINZI was 9.2 months (range: 0.92 to 25) in the IMFINZI arm.

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients receiving IMFINZI. The most frequent serious adverse reactions reported in ≥ 1% of patients receiving IMFINZI were pneumonitis or radiation pneumonitis (12%), and pneumonia (5%). Fatal adverse reactions occurred in 2.7% of patients who received IMFINZI including pneumonia (1.5%), cardiac failure, encephalopathy and pneumonitis (0.4% each). Permanent discontinuation of IMFINZI due to adverse reactions occurred in 16% of the patients.. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of IMFINZI in ≥ 1% of patients included pneumonitis or radiation pneumonitis (9%) and pneumonia (1.5%). Dosage interruptions of IMFINZI due to an adverse reaction occurred in 35% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 5% of patients included pneumonitis or radiation pneumonitis (17%). The most common adverse reactions occurring in ≥ 20% of patients receiving IMFINZI were pneumonitis or radiation pneumonitis (38%), and fatigue (21%).

Table 11 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMFINZI in the ADRIATIC study.

Table 11. Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with LS-SCLC Who Received IMFINZI in the ADRIATIC Study

	IMFINZI (n=262)		**Placebo (n=265)**	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 or 4 (%)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Pneumonitis or Radiation pneumonitis[*]	38	3.1	30	2.6
Cough/Productive cough	17	0	14	0
Dyspnea[†]	11	0.4	7	0
General disorders				
Fatigue[è]	21	0.4	20	2.3
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[‡]	18	0.4	11	0
Pruritus	13	0	7	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[¶]	17	0	4.9	0

Adverse Reaction	IMFINZI (n=262)		Placebo (n=265)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hyperthyroidism[#]	12	0	1.9	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	0	13	0
Nervous system disorders				
Dizziness[ß]	14	0	9	0
Infections and infestations				
Pneumonia[§]	13	3.1	9	4.2
Gastrointestinal disorders				
Nausea	13	0	11	0
Diarrhea	11	1.9	8	0
Constipation	10	0	10	0

[*] Includes pneumonitis, immune-mediated lung disease, interstitial lung disease, radiation pneumonitis, and lung radiation fibrosis.
[†] Includes dyspnea and exertional dyspnea.
[è] Includes fatigue and asthenia.
[‡] Includes dermatitis, acneiform dermatitis, eczema, rash, maculo-papular rash, papular rash, pruritic rash, and skin exfoliation.
[¶] Includes hypothyroidism, increased blood thyroid stimulating hormone, and decreased thyroxine free.
[#] Includes hyperthyroidism, decreased blood thyroid stimulating hormone, increased thyroxine free, increased thyroxine, increased tri-iodothyronine free, and increased tri-iodothyronine.
[§] Includes pneumonia, atypical pneumonia, lower respiratory tract infection, bacterial pneumonia, pneumocystis jirovecii pneumonia, legionella pneumonia, and viral pneumonia.
[ß] Includes dizziness, postural dizziness, vertigo, and positional vertigo.

Table 12 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients treated with IMFINZI.

Table 12. Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with LS-SCLC Who Received IMFINZI in the ADRIATIC Study

Laboratory Abnormality[*]	IMFINZI[†]		Placebo[‡]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Hypocalcemia	43	0	43	0.8
Hyperglycemia	38	3.2	45	1.5
ALT increased	36	2.3	29	2.3
AST increased	33	2.3	28	1.5
Gamma Glutamyl Transferase increased	32	7	27	2.9
Hyponatremia	32	5	29	6.2
Hyperkalemia	23	1.2	17	0.8
Creatinine increased[*]	21	0	17	0.8

Laboratory Abnormality*	IMFINZI†		Placebo‡	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology				
Lymphocytes decreased	34	10	33	10
Leukocytes decreased	26	0.4	33	1.1

* Graded according to NCI CTCAE version 4.03, except creatinine increased which is graded according to NCI CTCAE version 5.0.

† The denominator used to calculate the rate varied from 63 to 259 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

‡ The denominator used to calculate the rate varied from 65 to 262 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Extensive Stage Small Cell Lung Cancer – CASPIAN

The safety of IMFINZI in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin in previously untreated ES-SCLC was evaluated in CASPIAN, a randomized, open-label, multicenter, active-controlled study. A total of 265 patients received IMFINZI 1,500 mg in combination with chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The study excluded patients with active or prior autoimmune disease or with medical conditions that required systemic corticosteroids or immunosuppressants *[see Clinical Studies (14.2)]*. Among 265 patients receiving IMFINZI, 49% were exposed for 6 months or longer and 19% were exposed for 12 months or longer.

Among 266 patients receiving chemotherapy alone, 57% of the patients received 6 cycles of chemotherapy and 8% of the patients received prophylactic cranial irradiation (PCI) after chemotherapy.

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 7% of the patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. These include pneumonitis, hepatotoxicity, neurotoxicity, sepsis, diabetic ketoacidosis and pancytopenia (1 patient each). Serious adverse reactions occurred in 31% of patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 1% of patients were febrile neutropenia (4.5%), pneumonia (2.3%), anemia (1.9%), pancytopenia (1.5%), pneumonitis (1.1%) and COPD (1.1%). Fatal adverse reactions occurred in 4.9% of patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. These include pancytopenia, sepsis, septic shock, pulmonary artery thrombosis, pulmonary embolism, and hepatitis (1 patient each) and sudden death (2 patients). The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were nausea, fatigue/asthenia and alopecia.

Table 13 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMFINZI plus chemotherapy.

Table 13. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients in the CASPIAN Study

	IMFINZI with etoposide and either carboplatin or cisplatin N = 265		Etoposide and either carboplatin or cisplatin N = 266	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal disorders				
Nausea	34	0.4	34	1.9
Constipation	17	0.8	19	0
Vomiting	15	0	17	1.1
Diarrhea	10	1.1	11	1.1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue/Asthenia	32	3.4	32	2.3
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	31	1.1	34	0.8
Rash[†]	11	0	6	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	18	0.8	17	0.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough/Productive Cough	15	0.8	9	0
Endocrine disorders				
Hyperthyroidism[*]	10	0	0.4	0

[†] Includes rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, eczema, rash and dermatitis.
[*] Includes hyperthyroidism and Basedow's disease.

Table 14 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients treated with IMFINZI plus chemotherapy.

Table 14. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20%[*] of Patients in the CASPIAN Study

	IMFINZI with Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin	Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin
Laboratory Abnormality	**Grade[†] 3 or 4 (%)[‡]**	**Grade[†] 3 or 4 (%)[‡]**
Chemistry		
Hyponatremia	11	13
Hypomagnesemia	11	6
Hyperglycemia	5	5
Increased Alkaline Phosphatase	4.9	3.5
Increased ALT	4.9	2.7
Increased AST	4.6	1.2

	IMFINZI with Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin	Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin
Laboratory Abnormality	**Grade† 3 or 4 (%)‡**	**Grade† 3 or 4 (%)‡**
Hypocalcemia	3.5	2.4
Blood creatinine increased	3.4	1.1
Hyperkalemia	1.5	3.1
TSH decreased < LLN§ and ≥ LLN at baseline	NA	NA
Hematology		
Neutropenia	41	48
Lymphopenia	14	13
Anemia	13	22
Thrombocytopenia	12	15

* The frequency cut off is based on any grade change from baseline.

† Graded according to NCI CTCAE version 4.03.

‡ Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI (range: 258 to 263) and chemotherapy (range: 253 to 262) except magnesium IMFINZI with chemotherapy (18) and chemotherapy (16).

§ LLN = lower limit of normal.

Biliary Tract Cancer

Locally Advanced or Metastatic BTC - TOPAZ-1

The safety of IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin in locally advanced or metastatic BTC was evaluated in TOPAZ-1, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. A total of 338 patients received IMFINZI 1,500 mg in combination with gemcitabine and cisplatin every 3 weeks up to 8 cycles followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.Patients with active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders, HIV infection or other active infections, including tuberculosis or hepatitis C were ineligible *[see Clinical Studies (14.3)]*.

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 6% of the patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. The most frequently reported events resulting in discontinuation were sepsis (3 patients) and ischemic stroke (2 patients). The remaining events were dispersed across system organ classes and reported in 1 patient each. Serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were cholangitis (7%), pyrexia (3.8%), anemia (3.6%), sepsis (3.3%) and acute kidney injury (2.4%). Fatal adverse reactions occurred in 3.6% of patients receiving IMFINZI plus chemotherapy. These include ischemic or hemorrhagic stroke (4 patients), sepsis (2 patients) and upper gastrointestinal hemorrhage (2 patients). The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were fatigue, nausea, constipation, decreased appetite, abdominal pain, rash and pyrexia. Table 15 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMFINZI plus chemotherapy.

Table 15. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients in the TOPAZ-1 Study

	IMFINZI with Gemcitabine and Cisplatin N = 338		Placebo with Gemcitabine and Cisplatin N = 342	
Adverse Reaction	**All Grades* (%)**	**Grade* 3-4 (%)**	**All Grades* (%)**	**Grade* 3-4 (%)**
General disorders and administration site conditions				
Fatigue†	42	6	43	6
Pyrexia	20	1.5	16	0.6
Gastrointestinal disorders				
Nausea	40	1.5	34	1.8
Constipation	32	0.6	29	0.3
Abdominal pain‡	24	0.6	23	2.9
Vomiting	18	1.5	18	2.0
Diarrhea	17	1.2	15	1.8
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	26	2.1	23	0.9
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash§	23	0.9	14	0
Pruritus	11	0	8	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	10	0	11	0

* Graded according to NCI CTCAE version 5.0.

† Includes fatigue, malaise, cancer fatigue and asthenia.

‡ Includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper and flank pain.

§ Includes rash macular, rash maculopapular, rash morbilliform, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash erythematous, dermatitis acneiform, dermatitis bullous, drug eruption, eczema, erythema, dermatitis and rash.

Table 16 summarizes the laboratory abnormalities in patients treated with IMFINZI plus chemotherapy.

Table 16. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20%* of Patients in the TOPAZ-1 Study

	IMFINZI with Gemcitabine and Cisplatin	Placebo with Gemcitabine and Cisplatin
Laboratory Abnormality	**Grade† 3 or 4 (%)**	**Grade† 3 or 4 (%)**
Chemistry		
Hyponatremia	18	13
Gamma-glutamyltransferase increased	12	13
Increased bilirubin	10	14
Hypokalemia	8	4.4
Increased AST	8	8
Increased ALT	7	6
Blood creatinine increased	5	2.1

	IMFINZI with Gemcitabine and Cisplatin	Placebo with Gemcitabine and Cisplatin
Laboratory Abnormality	**Grade† 3 or 4 (%)**	**Grade† 3 or 4 (%)**
Hypomagnesemia	4.5	2.2
Hypoalbuminemia	3.6	2.9
Hyperkalemia	2.1	2.1
Increased Alkaline Phosphatase	1.8	3.8
Hypocalcemia	1.8	2.4
Hematology		
Neutropenia	48	49
Anemia	31	28
Leukopenia	28	28
Lymphopenia	23	15
Thrombocytopenia	18	18

* The frequency cut off is based on any grade change from baseline.

† Graded according to NCI CTCAE version 5.0. Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI with gemcitabine/cisplatin (range: 312 to 335) and Placebo with gemcitabine/cisplatin (range: 319 to 341).

Hepatocellular Carcinoma

Unresectable HCC - HIMALAYA

The safety of IMFINZI in combination with tremelimumab-actl was evaluated in a total of 388 patients with uHCC in HIMALAYA, a randomized, open-label, multicenter study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received IMFINZI 1,500 mg administered as a single intravenous infusion in combination with tremelimumab-actl 300 mg on the same day, followed by IMFINZI every 4 weeks or sorafenib 400 mg given orally twice daily.

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients who received IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. Serious adverse reactions in > 1% of patients included hemorrhage (6%), diarrhea (4%), sepsis (2.1%), pneumonia (2.1%), rash (1.5%), vomiting (1.3%), acute kidney injury (1.3%), and anemia (1.3%). Fatal adverse reactions occurred in 8% of patients who received IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, including death (1%), hemorrhage intracranial (0.5%), cardiac arrest (0.5%), pneumonitis (0.5%), hepatic failure (0.5%), and immune-mediated hepatitis (0.5%). The most common adverse reactions (occurring in ≥ 20% of patients) were rash, diarrhea, fatigue, pruritus, musculoskeletal pain, and abdominal pain.

Permanent discontinuation of treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 14% of patients; the most common adverse reactions leading to treatment discontinuation (≥ 1%) were hemorrhage (1.8%), diarrhea (1.5%), AST increased (1%), and hepatitis (1%).

Dosage interruptions or delay of the treatment regimen due to an adverse reaction occurred in 35% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption or delay in ≥ 1% of patients included ALT

increased (3.6%), diarrhea (3.6%), rash (3.6%), amylase increased (3.4%), AST increased (3.1%), lipase increased (2.8%), pneumonia (1.5%), hepatitis (1.5%), pyrexia (1.5%), anemia (1.3%), thrombocytopenia (1%), hyperthyroidism (1%), pneumonitis (1%), and blood creatinine increased (1%).

Table 17 summarizes the adverse reactions that occurred in patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab-actl in the HIMALAYA study.

Table 17. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients in the HIMALAYA Study

	IMFINZI and Tremelimumab-actl (N = 388)		Sorafenib (N = 374)	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	32	2.8	57	12
Pruritus	23	0	6	0.3
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea*	27	6	45	4.3
Abdominal pain*	20	1.8	24	4
Nausea	12	0	14	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue*	26	3.9	30	6
Pyrexia*	13	0.3	9	0.3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain*	22	2.6	17	0.8
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	1.3	18	0.8
Endocrine disorders				
Hypothyroidism*	14	0	6	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	10	0.3	4.3	0

* Represents a composite of multiple related terms.

Table 18 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab-actl in the HIMALAYA study.

Table 18. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients in the HIMALAYA Study

	IMFINZI and Tremelimumab-actl		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade† (%)‡**	**Grade 3† or 4 (%)‡**	**Any grade† (%)‡**	**Grade 3† or 4 (%)‡**
Chemistry				

	IMFINZI and Tremelimumab-actl		Sorafenib	
Laboratory Abnormality	**Any grade† (%)‡**	**Grade 3† or 4 (%)‡**	**Any grade† (%)‡**	**Grade 3† or 4 (%)‡**
Aspartate Aminotransferase increased	63	27	55	21
Alanine Aminotransferase increased	56	18	53	12
Sodium decreased	46	15	40	11
Bilirubin increased	41	8	47	11
Alkaline Phosphatase increased	41	8	44	5
Glucose increased	39	14	29	4
Calcium decreased	34	0	43	0.3
Albumin decreased	31	0.5	37	1.7
Potassium increased	28	3.8	21	2.6
Creatinine increased	21	1.3	15	0.9
Hematology				
Hemoglobin decreased	52	4.8	40	6
Lymphocytes decreased	41	11	39	10
Platelets decreased	29	1.6	35	3.1
Leukocytes decreased	20	0.8	30	1.1

† Graded according to NCI CTCAE version 4.03.

‡ Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI with tremelimumab-actl (range: 367-378) and sorafenib (range:344-352).

Endometrial Cancer

Advanced or Recurrent dMMR Endometrial Cancer – DUO-E

The safety of IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI as a single agent was evaluated in 44 patients with dMMR advanced or recurrent endometrial cancer in DUO-E, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [*See Clinical Studies (14.5)*]. Patients received IMFINZI 1,120 mg with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for up to six 21-day cycles followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks or carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for up to six 21-day cycles alone. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure to IMFINZI with carboplatin and paclitaxel was 14.8 months (range: 0.7 to 31.7).

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients who received IMFINZI with carboplatin and paclitaxel. The most common serious adverse reactions (≥4%) were constipation (4.5%) and rash (4.5%).

Permanent discontinuation of IMFINZI due to adverse reactions occurred in 11% of patients. The adverse reaction which resulted in permanent discontinuation of IMFINZI (≥4%) was rash (4.5%).

Dosage interruptions of IMFINZI due to adverse reactions occurred in 52% of patients. Adverse reactions which required dosage interruptions of IMFINZI (≥4%) were anemia (11%), thrombocytopenia (9%), neutropenia (9%), COVID-19 (9%), increased ALT (4.5%), and pneumonitis (4.5%).

The most common adverse reactions (>20%), including laboratory abnormalities, were peripheral neuropathy, musculoskeletal pain, nausea, alopecia, fatigue, abdominal pain, constipation, rash, decreased magnesium, increased ALT, increased AST, diarrhea, vomiting, cough, decreased potassium, dyspnea, headache, increased alkaline phosphatase, and decreased appetite.

Tables 19 and 20 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in DUO-E, respectively.

Table 19. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients with dMMR tumors in DUO-E

Adverse Reactions	IMFINZI with Carboplatin and Paclitaxel (N=44)		Carboplatin and Paclitaxel (N=46)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Nervous system disorders				
Peripheral neuropathy[a]	61	2.3	61	4.3
Headache	23	0	17	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[b]	59	2.3	52	2.2
Gastrointestinal disorders				
Nausea	59	0	48	2.2
Abdominal pain[c]	39	0	24	2.2
Constipation[d]	39	4.5	35	2.2
Diarrhea	27	2.3	24	2.2
Vomiting	27	0	22	4.3
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	52	0	41	0
Rash[e]	39	2.3	17	2.2
Pruritus	16	0	11	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[f]	41	4.5	57	11
Peripheral edema[g]	16	0	13	2.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough / productive cough	27	0	20	0
Dyspnea[h]	25	2.3	9	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	18	0	18	0
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection[i]	14	0	4.3	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism[j]	11	0	4.3	0

[a] Includes neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, hypoasthesia, peripheral motor neuropathy, and parasthesia.

[b] Includes arthralgia, pain in extremity, back pain, non-cardiac chest pain, myalgia, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, arthritis, bone pain, musculoskeletal stiffness, neck pain, musculoskeletal discomfort, and spinal pain.
[c] Includes abdominal pain, abdominal pain lower, flank pain, abdominal discomfort, and abdominal pain upper.
[d] Includes constipation and fecaloma.
[e] Includes eczema, rash, rash erythematous, rash maculo-papular, dermatitis, rash pustular, skin exfoliation, and symmetrical drug-related intertriginous, and flexural exanthema.
[f] Includes asthenia and fatigue.
[g] Includes peripheral edema, peripheral swelling, and edema.
[h] Includes dyspnea and exertional dyspnea.
[i] Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tracheobronchitis, and upper respiratory tract infection.
[j] Includes blood thyroid stimulating hormone increased, and hypothyroidism.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients who received IMFINZI with carboplatin and paclitaxel included autoimmune hemolytic anemia, colitis, immune-mediated thyroiditis, infusion related reaction, interstitial lung disease, myositis, pneumonitis, pulmonary embolism, and sepsis.

Table 20 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in patients treated with IMFINZI with carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI as a single agent.

Table 20. Select Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients with dMMR tumors in DUO-E

Laboratory Abnormality	IMFINZI with Carboplatin and Paclitaxel[‡]		Carboplatin and Paclitaxel [‡]	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry				
Magnesium decreased	36	0	30	2.5
ALT increased	32	2.3	22	2.2
AST increased	30	2.3	22	0
Potassium decreased	25	0	24	2.2
Alkaline phosphatase increased	20	0	16	0

[‡] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: IMFINZI with carboplatin and paclitaxel (range: 40 to 44), and carboplatin and paclitaxel (range: 37 to 46).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

In animal reproduction studies, administration of durvalumab to pregnant cynomolgus monkeys from the confirmation of pregnancy through delivery at exposure levels approximately 6 to 20 times higher than those observed at the clinical dose of 10 mg/kg based on area under the curve (AUC), resulted in an increase in premature delivery, fetal loss, and premature neonatal death *(see Data)*. Human immunoglobulin G1 (IgG1) is known to cross the placental barrier; therefore, durvalumab has the

potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of durvalumab in human milk, its effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMFINZI are unknown. Durvalumab was present in the milk of lactating cynomolgus monkeys and was associated with premature neonatal death *(see Data)*.

Because of the potential for adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMFINZI and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMFINZI for recommended duration to not breastfeed, as appropriate.

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with IMFINZI.

Contraception

Females
IMFINZI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMFINZI and for 3 months following the last dose of IMFINZI. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMFINZI for recommended contraception duration, as appropriate.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of IMFINZI have not been established in pediatric patients. Safety and efficacy were assessed but not established in a multi-center, open-label study (NCT03837899) in 45 pediatric patients aged 1 to < 17 years with advanced solid tumors. All 45 patients received at least a single dose of IMFINZI, and 41 patients received IMFINZI in combination with tremelimumab-actl. No new safety signals were observed in pediatric patients in this study.

Durvalumab systemic exposure in pediatric patients weighing ≥ 35 kg was within the range of values previously observed in adults given the same weight-based dose, whereas the systemic exposure in pediatric patients weighing < 35 kg was lower than that observed in adults.

8.5 Geriatric Use

Of the 401 patients with resectable NSCLC treated with IMFINZI in combination with chemotherapy in the AEGEAN study, 209 (52%) patients were 65 years or older and 49 (12%) patients were 75 years or older. There were no overall clinically meaningful differences in safety or efficacy between patients ≥ 65 years of age and younger patients.

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

Of the 330 patients with metastatic NSCLC treated with IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy, 143 (43%) patients were 65 years or older and 35 (11%) patients were 75 years or older. There were no clinically meaningful differences in safety or efficacy between patients 65 years or older and younger patients.

Of the 262 patients with LS-SCLC treated with IMFINZI, 103 (39%) patients were 65 years or older and 15 (6%) patients were 75 years or older. There were no clinically meaningful differences in safety and efficacy between patients 65 years or older and younger patients.

Of the 265 patients with ES-SCLC treated with IMFINZI in combination with chemotherapy 101 (38%) patients were 65 years or older and 19 (7.2%) patients were 75 years or older. There were no clinically meaningful differences in safety or efficacy between patients 65 years or older and younger patients.

Of the 338 patients with BTC treated with IMFINZI in combination with chemotherapy in the TOPAZ-1 study, 158 (47%) patients were 65 years or older and 38 (11%) patients were 75 years or older. No overall

differences in safety or effectiveness of IMFINZI have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

Of the 393 patients with uHCC treated with IMFINZI in combination with tremelimumab-actl, 50% of patients were 65 years of age or older and 13% of patients were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness of IMFINZI have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

Of the 235 patients with endometrial cancer treated with IMFINZI with carboplatin and paclitaxel, 49% of patients were 65 years of age or older and 12% of patients were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness of IMFINZI have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

11 DESCRIPTION

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

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

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

12.2 Pharmacodynamics

The steady state AUC, Ctrough, and Cmax in patients administered with 1,500 mg every 4 weeks are 6% higher, 19% lower, and 55% higher than those administered with 10 mg/kg every 2 weeks, respectively. Based on the modeling of pharmacokinetic data and exposure relationships for safety, there are no anticipated clinically meaningful differences in efficacy and safety for the doses of 1,500 mg every 4 weeks compared to 10 mg/kg every 2 weeks in patients weighing > 30 kg with NSCLC.

12.3 Pharmacokinetics

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

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

The pharmacokinetics of durvalumab is similar when assessed as a single agent, when in combination with chemotherapy, when in combination with tremelimumab-actl and when in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy.

Distribution

The geometric mean (% coefficient of variation [CV%]) steady state volume of distribution (Vss) was 5.4 (13.1%) L.

Elimination

Durvalumab clearance decreases over time, with a mean maximal reduction (CV%) from baseline values of approximately 23% (57%) resulting in a geometric mean (CV%) steady state clearance (CLss) of 8 mL/h (39%) at day 365; the decrease in CLss is not considered clinically relevant. The geometric mean (CV%) terminal half-life, based on baseline CL was approximately 21 (26%) days.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of durvalumab based on body weight (31 to 175 kg), age (18 to 96 years), sex, race (White, Black, Asian, Native Hawaiian, Pacific Islander, or Native American), albumin levels (4 to 57 g/L), lactate dehydrogenase levels (18 to 15,800 U/L), soluble PD-L1 (67 to 3,470 pg/mL), tumor type (NSCLC, SCLC, BTC and HCC), mild or moderate renal impairment (CLcr 30 to 89 mL/min), and mild or moderate hepatic impairment (bilirubin ≤ 3x ULN and any AST). The effect of severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min) or severe hepatic impairment (bilirubin > 3x ULN and any AST) on the pharmacokinetics of durvalumab is unknown.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparison of the incidence of ADAs in the studies described below with the incidence of ADAs in other studies including those of IMFINZI.

During the 10 to 48 week treatment period across PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, POSEIDON, DUO-E, AEGEAN and other clinical trials, in patients who received IMFINZI at dosages of 1,500 mg every 4 weeks, 10 mg/kg every 2 weeks, 20 mg/kg every 4 weeks as a single agent or 1,120 mg every 3 weeks, or 1,500 mg every 3 weeks in the combination therapies, 3.2% (151/4668) of evaluable patients tested positive for anti-durvalumab antibodies, and 19.2% (29/151) of ADA positive patients had neutralizing antibodies against durvalumab. There were no identified clinically significant effects of ADAs on durvalumab pharmacokinetics or safety; however, the effect of these ADAs on the effectiveness of IMFINZI is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. *Mycobacterium tuberculosis*-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-1 blockade using a primate anti-PD-1 antibody was also shown to exacerbate *M. tuberculosis* infection in rhesus macaques. PD-L1 and PD-1 knockout mice and mice receiving PD-L1 blocking antibody have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Resectable NSCLC – AEGEAN Study

The efficacy of IMFINZI in combination with neoadjuvant chemotherapy, followed by surgery and continued adjuvant treatment with IMFINZI as a single agent was investigated in AEGEAN (NCT03800134), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial conducted in 802 patients with previously untreated and resectable squamous or non-squamous NSCLC (Stage IIA to select Stage IIIB [AJCC, 8th edition]). Patients were enrolled regardless of tumor PD-L1 expression. Eligible patients had no prior exposure to immune-mediated therapy, a WHO/ECOG Performance status of 0 or 1, and at least one RECIST 1.1 target lesion.

Patients with active or prior documented autoimmune disease, or use of any immunosuppressive medication within 14 days of the first dose of IMFINZI were ineligible. The population for efficacy analyses was a modified intent-to-treat [mITT] which excluded patients with known EGFR mutations or ALK rearrangements.

Crossover between the study arms was not permitted. Randomization was stratified by disease stage (Stage II vs. Stage III) and by PD-L1 expression (TC < 1% vs. TC ≥ 1%) status. Patients were randomized 1:1 to one of the following treatment arms:

- Arm 1: Neoadjuvant IMFINZI 1,500 mg once every 3 weeks for up to 4 cycles in combination with:

  Squamous tumor histology: carboplatin AUC 6 and paclitaxel 200 mg/m^2 on Day1 of each 3-week cycle, OR cisplatin 75 mg/m^2 on Day 1 and gemcitabine 1250 mg/m^2 on Day 1 and Day 8 of each 3-week cycle, for 4 cycles

  Non-squamous tumor histology: pemetrexed 500 mg/m^2 and cisplatin 75 mg/m^2 on Day 1 of each 3-week cycle, for 4 cycles OR pemetrexed 500 mg/m^2 and carboplatin AUC 5 on Day 1 of each 3-week cycle, for 4 cycles.

  Followed by adjuvant IMFINZI 1,500 mg as a single agent for up to 12 cycles post-surgery.
- Arm 2: Neoadjuvant placebo in combination with 4 cycles of chemotherapy *(see above)* prior to surgery.

  Followed by placebo for up to 12 cycles post-surgery.

All study medications were administered via intravenous infusion. In the event of unfavorable tolerability, patients who met the eligibility criteria were switched from cisplatin to carboplatin therapy at any point during the study. In patients with comorbidities or unable to tolerate cisplatin as per Investigators judgment, carboplatin AUC 5 could be administered from cycle 1. Treatment with IMFINZI or placebo continued until completion of the treatment, disease progression that precluded definitive surgery, inability to complete definitive surgery, disease recurrence in the adjuvant phase, or unacceptable toxicity. A RECIST 1.1 tumor assessment was performed at baseline, and upon completion of the neoadjuvant period (prior to surgery). Tumor assessments were conducted at 5 weeks postoperatively, prior to the start of adjuvant therapy and every 12 weeks until week 48, every 24 weeks for approximately 4 years, and then every 48 weeks thereafter until disease progression, consent withdrawal, or death.

The trial was not designed to isolate the effect of IMFINZI in each phase (neoadjuvant or adjuvant) of treatment.

The major efficacy outcome measures of the study were pathological complete response (pCR) by blinded central pathology review and event-free survival (EFS) by blinded independent central review (BICR) assessment. Additional efficacy outcome measures were major pathological response (MPR) by blinded central pathology review, DFS by BICR, and OS.

The demographics and baseline disease characteristics were as follows: male (72%); median age 65 years (range: 30 to 88); age ≥ 65 years (52%); WHO/ECOG PS 0 (68%), WHO/ECOG PS 1 (32); White (54%), Asian (41%), Black or African American (0.9%), American Indian or Alaska Native (1.4%), Other Race (2.6%); Not Hispanic or Latino (84%); current or past smokers (86%); squamous histology (49%) and non-squamous histology (51%); Stage II (28%), Stage III (71%); PD-L1 expression status TC ≥ 1% (67%), PD-L1 expression status TC < 1% (33%).

In the mITT population, 78% of patients in Arm 1 completed definitive surgery compared to 77% of patients in Arm 2.

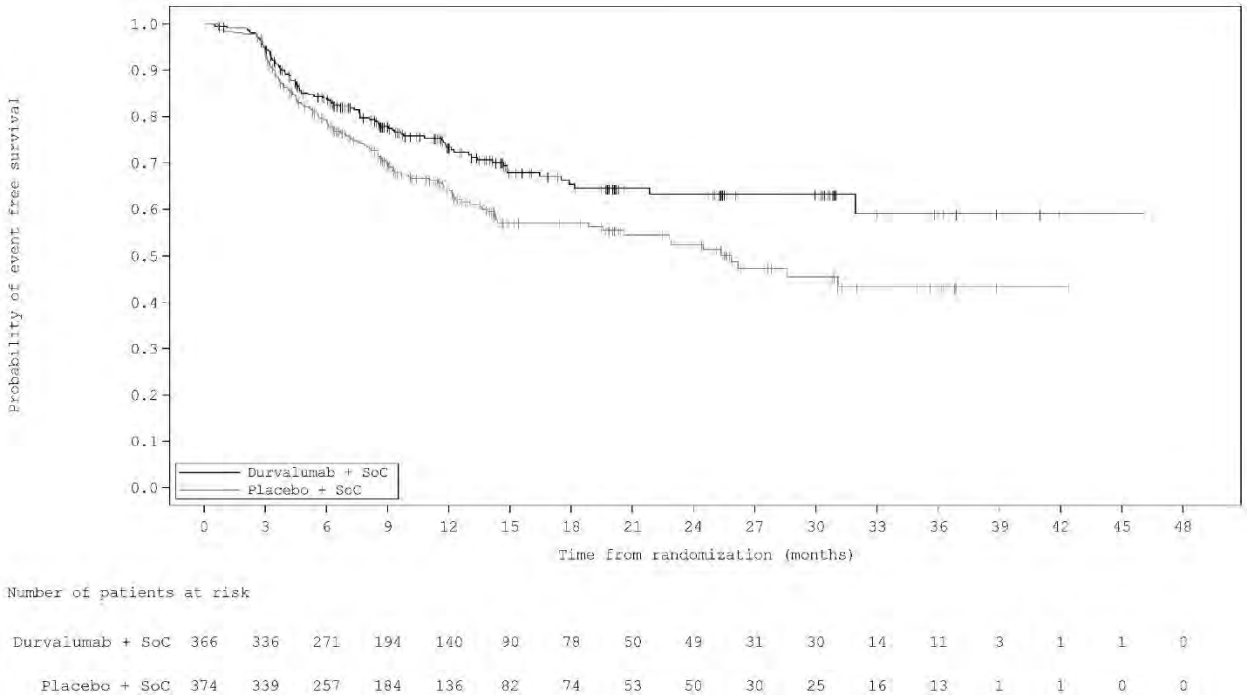
The trial demonstrated statistically significant improvements in EFS and pCR rate (see Table 21 and Figure 1) in the IMFINZI in combination with chemotherapy arm compared to the placebo in combination with chemotherapy arm.

Table 21. Efficacy Results for the AEGEAN Study (mITT)

	IMFINZI 1,500 mg every 3 weeks with chemotherapy/ IMFINZI (N = 366)	**Placebo with Chemotherapy/Placebo (N = 374)**
EFS[*]		
Number of events, n (%)	98 (27)	138 (37)
Median EFS (95% CI) (months)	NR (31.9, NR)	25.9 (18.9, NR)
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.53, 0.88)	
2-sided p-value[†,§]	0.0039	
pCR[*,‡,§]		
Number of patients with response	63	16
pCR rate, % (95% CI)	17.2 (13.5, 21.5)	4.3 (2.5, 6.8)
p-value	< 0.0001	
Difference in proportions, % (95% CI) [¥]	13.0 (8.7, 17.6)	

[*] Results are based on planned EFS interim analysis and pCR final analysis (DCO: 10 November 2022) which occurred 46.3 months after study initiation.
[†] Compared to a two-sided p-value boundary of 0.00989.
[‡] Based on a pre-specified pCR interim analysis (DCO: 14 January 2022) in n = 402, the pCR rate was statistically significant (p = 0.000036) compared to significance level of 0.0082%.
[§] The 2-sided p-value for pCR was calculated based on a stratified CMH test. The 2-sided p-value for EFS was calculated based on based on a stratified log-rank test. Stratification factors include PD-L1 and disease stage.
[¥] Confidence interval for the difference in proportions was calculated based on stratified Miettinen and Nurminen method.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of EFS in the AEGEAN Study



At the interim analysis, the trial demonstrated a statistically significant difference in MPR rate (34% vs. 14%; $p < 0.0001$). At the time of the prespecified interim analyses, overall survival (OS) was not formally tested for statistical significance.

Unresectable Stage III NSCLC - PACIFIC

The efficacy of IMFINZI was evaluated in the PACIFIC study (NCT02125461), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with unresectable Stage III NSCLC who completed at least 2 cycles of concurrent platinum-based chemotherapy and definitive radiation within 42 days prior to initiation of the study drug and had a WHO performance status of 0 or 1. The study excluded patients who had progressed following concurrent chemoradiation, patients with active or prior documented autoimmune disease within 2 years of initiation of the study or patients with medical conditions that required systemic immunosuppression. Randomization was stratified by sex, age (< 65 years vs. ≥ 65 years), and smoking history (smoker vs. non-smoker). Patients were randomized 2:1 to receive IMFINZI 10 mg/kg or placebo intravenously every 2 weeks for up to 12 months or until unacceptable toxicity or confirmed RECIST v1.1-defined progression. Assessment of tumor status was performed every 8 weeks. The major efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS) as assessed by a BICR RECIST v1.1, and overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures included ORR and DoR assessed by BICR.

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

chemotherapy (55% cisplatin-based, 42% carboplatin-based chemotherapy, and 2% switched between cisplatin and carboplatin).

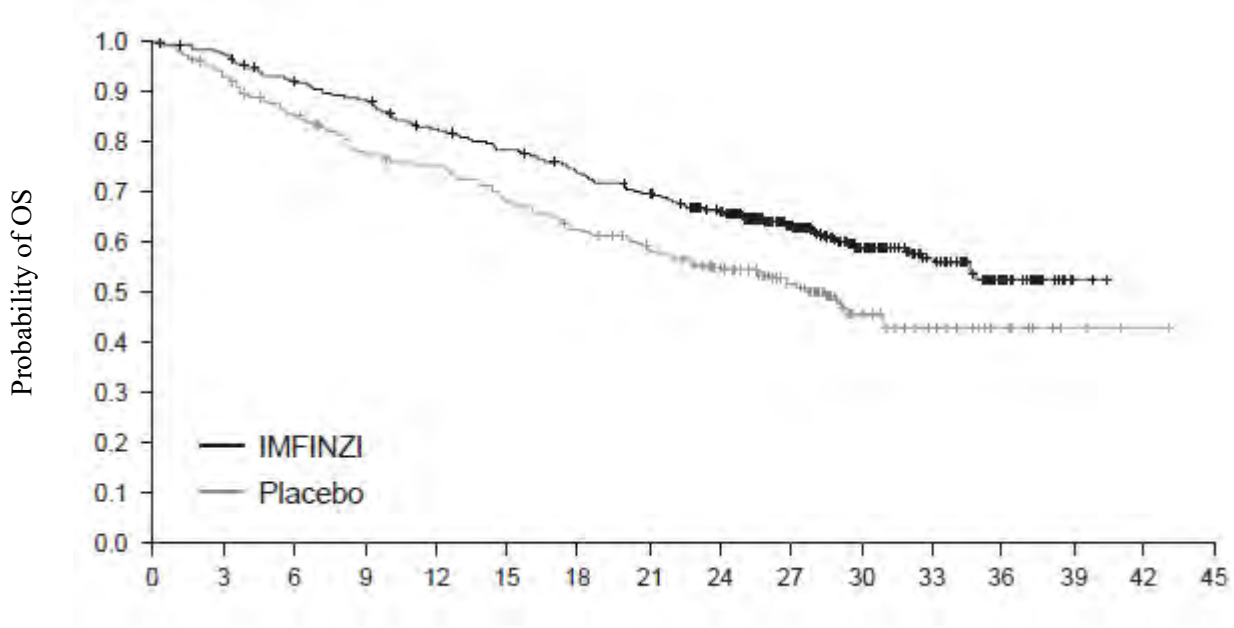
At a pre-specified interim analysis for OS based on 299 events (61% of total planned events), the study demonstrated a statistically significant improvement in OS in patients randomized to IMFINZI compared to placebo. The pre-specified interim analysis of PFS based on 371 events (81% of total planned events) demonstrated a statistically significant improvement in PFS in patients randomized to IMFINZI compared to placebo. Table 22 and Figure 2 summarizes the efficacy results for PACIFIC.

Table 22. Efficacy Results for the PACIFIC Study

Endpoint	**IMFINZI (N = 476)***	**Placebo (N = 237)***
Overall Survival (OS)†		
Number of deaths	183 (38%)	116 (49%)
Median in months (95% CI)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)
Hazard Ratio (95% CI)‡	0.68 (0.53, 0.87)	
p-value‡,§	0.0025	
Progression-Free Survival (PFS)¶,#		
Number (%) of patients with event	214 (45%)	157 (66%)
Median in months (95% CI)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)
Hazard Ratio (95% CI)‡,Þ	0.52 (0.42, 0.65)	
p-value‡,ß	< 0.0001	

* Among the ITT population, 7% in the IMFINZI arm and 10% in the placebo arm had non-measurable disease as assessed by BICR according to RECIST v1.1.
† OS results are based on the interim OS analysis conducted at 299 OS events which occurred 46 months after study initiation.
‡ Two-sided p-value based on a log-rank test stratified by sex, age, and smoking history.
§ Compared with allocated α of 0.00274 (Lan-DeMets spending function approximating O'Brien Fleming boundary) for interim analysis.
¶ As assessed by BICR RECIST v1.1.
# PFS results are based on the interim PFS analysis conducted at 371 PFS events which occurred 33 months after study initiation.
Þ Pike estimator.
ß Compared with allocated α of 0.011035 (Lan-DeMets spending function approximating O'Brien Fleming boundary) for interim analysis.

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of OS in the PACIFIC Study



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Metastatic NSCLC - POSEIDON

The efficacy of IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic NSCLC patients with no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations was investigated in POSEIDON, a randomized, multicenter, active-controlled, open-label study (NCT03164616). Eligible patients had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0 or 1 and must have had no prior chemotherapy or any other systemic therapy for metastatic NSCLC. Choice of platinum-based chemotherapy was at the investigator's discretion, taking into consideration the calculated creatinine clearance. Patients with active and/or untreated brain metastases; a history of active primary immunodeficiency; autoimmune disorders including active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders; use of systemic immunosuppressants within 14 days before the first dose of the treatment except physiological dose of systemic corticosteroids were ineligible.

Randomization was stratified by tumor cells (TC) PD-L1 expression (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), disease stage (Stage IVA vs. Stage IVB), and histology (non-squamous vs. squamous).

Patients were randomized 1:1:1 to receive IMFINZI in combination with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy according to the regimens listed below, IMFINZI and platinum-based chemotherapy (an unapproved regimen for metastatic NSCLC), or platinum-based chemotherapy. The evaluation of efficacy for metastatic NSCLC relied on comparison between:

- IMFINZI 1,500 mg with tremelimumab-actl 75 mg (or 1 mg/kg for patients < 30 kg) and platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as a single agent. A fifth dose of tremelimumab-actl 75 mg (or 1 mg/kg for patients < 30 kg) was given at Week 16 in combination with IMFINZI dose 6.
- Platinum-based chemotherapy every 3 weeks as monotherapy for 4 cycles. Patients could receive an additional 2 cycles (a total of 6 cycles post-randomization), as clinically indicated, at investigator's discretion.

Patients received IMFINZI in combination with tremelimumab-actl with one of the following platinum-based chemotherapy regimens:

- Non-squamous NSCLC
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 with carboplatin AUC 5-6 or cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks for 4 cycles.
- Squamous NSCLC
  - Gemcitabine 1,000 or 1,250 mg/m^2 on Days 1 and 8 with cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5-6 on Day 1 every 3 weeks for 4 cycles.
- Non-squamous and Squamous NSCLC
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 on Days 1, 8, and 15 with carboplatin AUC 5-6 on Day 1 every 3 weeks for 4 cycles.

Tremelimumab-actl was given up to a maximum of 5 doses. IMFINZI and histology-based pemetrexed continued every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Administration of IMFINZI monotherapy was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator. Patients with disease progression during IMFINZI monotherapy were given the option to be retreated with 4 additional cycles of tremelimumab-actl in combination with IMFINZI. Tumor assessments were performed at Week 6, Week 12, and then every 8 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measures were progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of IMFINZI and tremelimumab-actl in combination with platinum-based chemotherapy compared to platinum-based chemotherapy alone. Additional efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DoR). PFS, ORR, and DoR were assessed using Blinded Independent Central Review (BICR) according to RECIST v1.1.

A total of 675 patients were randomized to receive either IMFINZI with tremelimumab-actl and platinum-based-chemotherapy (n = 338) or platinum-based chemotherapy (n = 337). The median age was 63 years (range: 27 to 87), 46% of patients age ≥ 65 years, 77% male, 57% White, 34% Asian, 0.3% Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 3% American Indian or Alaska Native, 2% Black or African American, 4% Other Race, 79% former or current smoker, 34% ECOG PS 0, and 66% ECOG PS 1. Thirty-six percent had squamous histology, 63% non-squamous histology, 29% PD-L1 expression TC ≥ 50%, 71% PD-L1 expression TC < 50%.

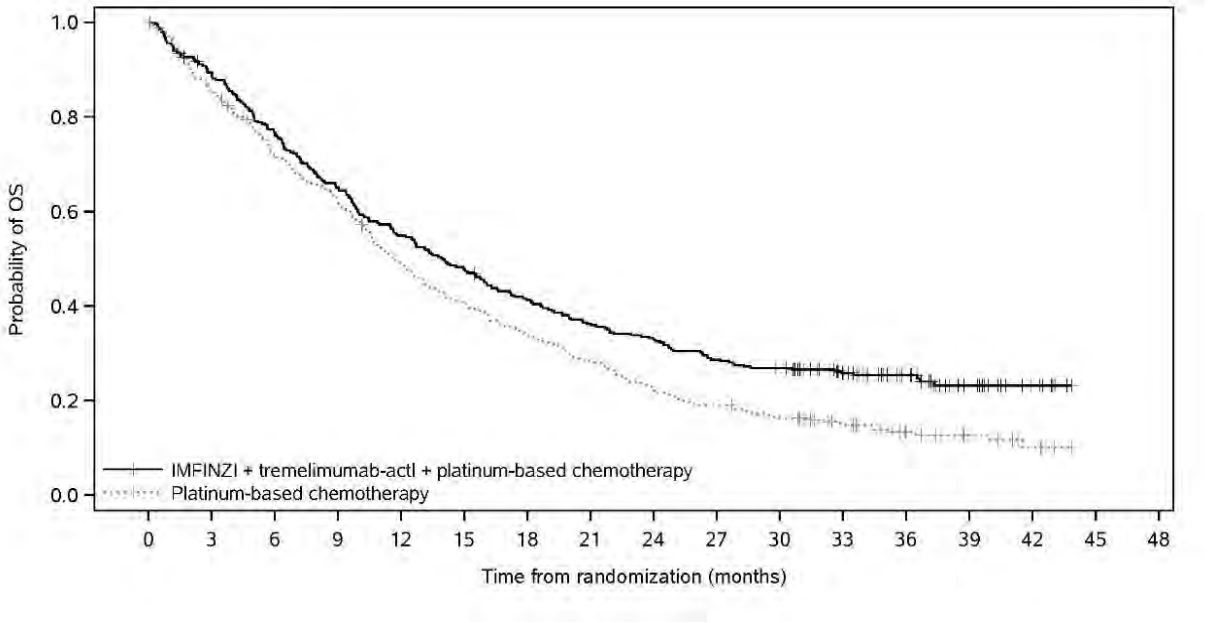
Efficacy results are summarized in Table 23 and Figure 3.

Table 23. Efficacy Results for the POSEIDON Study

	IMFINZI with tremelimumab-actl and platinum-based chemotherapy (n = 338)	Platinum-based chemotherapy (n = 337)
OS[1]		
Number of deaths (%)	251 (74)	285 (85)
Median OS (months) (95% CI)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (95% CI)	0.77 (0.65, 0.92)	
p-value[2]	0.00304	
PFS[2]		
Number of events (%)	238 (70)	258 (77)
Median PFS (months) (95% CI)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (95% CI)	0.72 (0.60, 0.86)	
p-value[2]	0.00031	
ORR % (95% CI)[3]	39 (34, 44)	24 (20, 29)
Median DoR (months) (95% CI)	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

[1] PFS/OS results are based on planned analyses which occurred 25/45 months respectively after study initiation.
[2] 2-sided p-values based on log-rank tests stratified by PD-L1, histology and disease stage and compared to a boundary value of 0.00735 for PFS and 0.00797 for OS.
[3] Confirmed responses with 95% Clopper-Pearson confidence interval.
NR=Not Reached, CI=Confidence Interval.

Figure 3. Kaplan-Meier Curves of OS in the POSEIDON Study



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab-actl + platinum-based chemotherapy																

338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinum-based chemotherapy																
337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

14.2 Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Limited-stage SCLC - ADRIATIC

The efficacy of IMFINZI was evaluated in the ADRIATIC Study (NCT03703297), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in 730 patients with histologically or cytologically confirmed LS-SCLC (Stage I to III according to AJCC, 8th edition) whose disease had not progressed following concurrent chemoradiation therapy (cCRT). Patients who had Stage I or II disease had to be medically inoperable as determined by the investigator. Eligible patients completed cCRT consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy and either 60-66 Gy once daily over 6 weeks or 45 Gy twice daily over 3 weeks radiation therapy within 42 days prior to the first dose of IMFINZI or placebo. Prophylactic cranial irradiation (PCI) could be delivered at the discretion of the investigator after cCRT and had to be completed within 42 days prior to the first dose of IMFINZI or placebo. Patients with active or prior documented autoimmune disease within 5 years of initiation into the study; a history of active primary immunodeficiency; a history of Grade ≥ 2 pneumonitis or active tuberculosis or hepatitis B or C or HIV infection; active interstitial lung disease were ineligible. Patients with mixed SCLC and NSCLC histology were also ineligible. Randomization was stratified by stage (I/II versus III) and receipt of PCI (yes versus no).

Patients were randomized 1:1:1 to receive IMFINZI as a single agent, IMFINZI in combination with another agent, or placebo. All study medications were administered intravenously. The evaluation of efficacy for LS-SCLC relied on comparison between:

- Arm 1: IMFINZI 1,500 mg in combination with placebo every 4 weeks for 4 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks.
- Arm 2: Placebo in combination with a second placebo every 4 weeks for 4 cycles, followed by a single placebo every 4 weeks.

A total of 530 patients were randomized between Arms 1 and 2, 264 patients to the IMFINZI arm and 266 patients to the placebo arm. Treatment continued until disease progression, until unacceptable toxicity, or for a maximum of 24 months. Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 72 weeks, then every 12 weeks up to 96 weeks and then every 24 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measures were OS and PFS assessed by BICR according to RECIST v1.1.

The baseline demographics and disease characteristics for patients in the IMFINZI and placebo arms were as follows: male (69%); age ≥ 65 years (39%); White (50%), Black or African-American (0.8%), Asian (48%), other race (1.3%); Hispanic or Latino (4.2%); current smoker (22%), past-smoker (68%), never smoker (9%); WHO/ECOG PS 0 (49%), WHO/ECOG PS 1 (51%); and Stage I (3.6%), Stage II (9%), Stage III (87%).

Prior to randomization, all patients received platinum-based chemotherapy (66% cisplatin-etoposide, 34% carboplatin-etoposide) with 88% of patients receiving 4 cycles; 72% of patients received once daily

radiation (of which 92% received ≥ 60 - ≤ 66 Gy QD); 28% received twice daily radiation (of which 97% received 45 Gy twice daily) and 54% of patients received PCI.

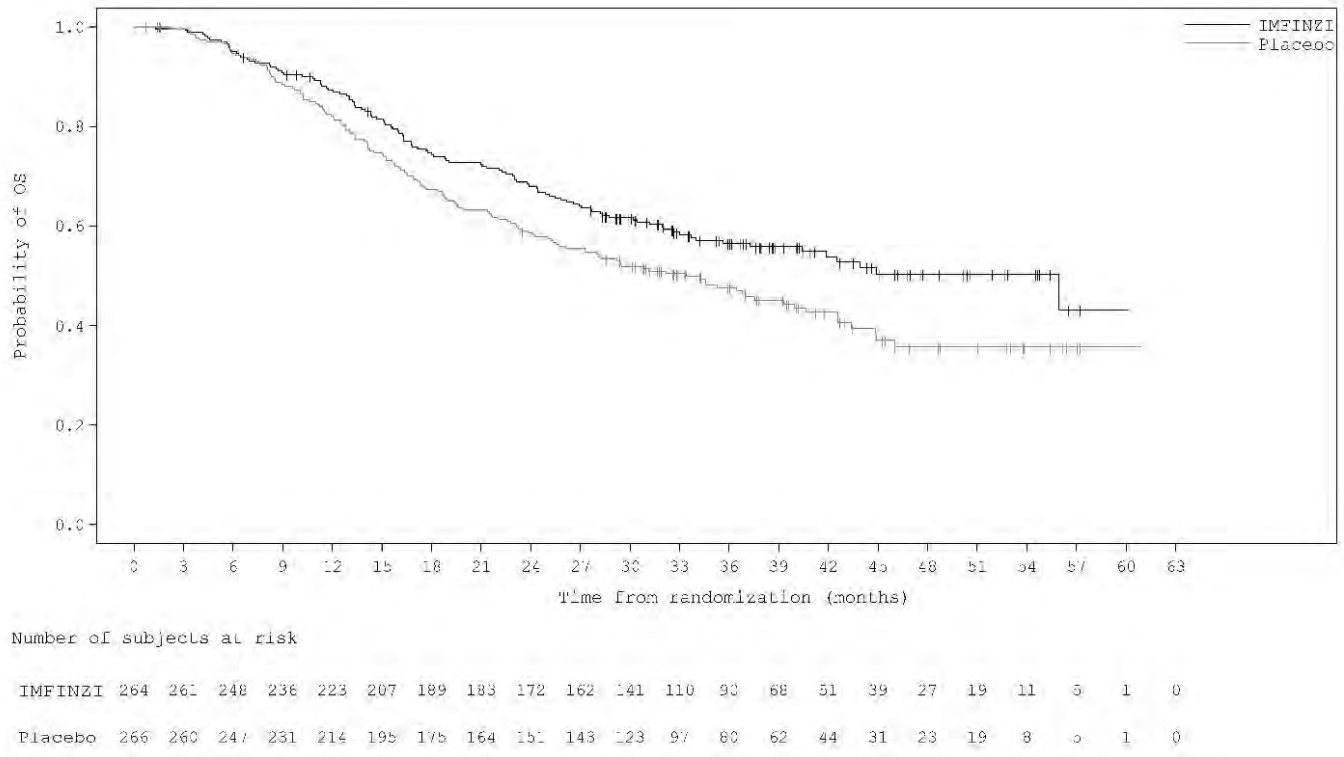
Efficacy results are presented in Table 24 and Figure 4.

Table 24. Efficacy Results for the ADRIATIC Study

	IMFINZI (n=264)	**Placebo (n=266)**
OS		
Number of deaths (%)	115 (44)	146 (55)
Median OS (months) (95% CI)[†]	55.9 (37.3, NR)	33.4 (25.5, 39.9)
HR (95% CI)[‡]	0.73 (0.57, 0.93)	
p-value[§]	0.0104	
PFS[¶]		
Number of events (%)	139 (53)	169 (64)
Median PFS (months) (95% CI)[†]	16.6 (10.2, 28.2)	9.2 (7.4, 12.9)
HR (95% CI)[#]	0.76 (0.61, 0.95)	
p-value[§]	0.0161	

[†] Calculated using the Kaplan Meier technique. CI for median derived based on Brookmeyer-Crowley method.
[‡] Based on Cox proportional hazards model stratified by receipt of PCI.
[§] Compared with allocated alpha of 0.0168 for OS and 0.0280 for PFS (Lan-DeMets spending function approximating O'Brien Fleming boundary) for interim analysis.
[¶] Assessed by BICR according to RECIST v1.1.
[#] Based on Cox proportional hazards model stratified by TNM stage and receipt of PCI.

Figure 4. Kaplan-Meier Curves of OS in the ADRIATIC Study



Extensive-stage SCLC – CASPIAN

The efficacy of IMFINZI in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin in previously untreated ES-SCLC was investigated in CASPIAN, a randomized, multicenter, active-controlled, open-label study (NCT03043872). Eligible patients had WHO Performance Status of 0 or 1 and were suitable to receive a platinum-based chemotherapy regimen as first-line treatment for SCLC. Patients with asymptomatic or treated brain metastases were eligible. Choice of platinum agent was at the investigator's discretion, taking into consideration the calculated creatinine clearance. Patients with history of chest radiation therapy; a history of active primary immunodeficiency; autoimmune disorders including paraneoplastic syndrome; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders; use of systemic immunosuppressants within 14 days before the first dose of the treatment except physiological dose of systemic corticosteroids were ineligible.

Randomization was stratified by the planned platinum-based therapy in cycle 1 (carboplatin or cisplatin).

The evaluation of efficacy for ES-SCLC relied on comparison between:

IMFINZI 1,500 mg, and investigator's choice of carboplatin (AUC 5 or 6 mg/mL/min) or cisplatin (75-80 mg/m^2) on Day 1 and etoposide (80-100 mg/m^2) intravenously on Days 1, 2, and 3 of each 21-day cycle for 4 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or

Investigator's choice of carboplatin (AUC 5 or 6 mg/mL/min) or cisplatin (75-80 mg/m^2) on Day 1 and etoposide (80-100 mg/m^2) intravenously on Days 1, 2, and 3 of each 21-day cycle, up to 6 cycles. After completion of chemotherapy, PCI as administered per investigator discretion.

Administration of IMFINZI as a single agent was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) of IMFINZI plus chemotherapy vs. chemotherapy alone. Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR), per RECIST v1.1.

The study population characteristics were: median age of 63 years (range: 28 to 82); 40% age 65 or older; 70% male; 84% White, 15% Asian, and 0.9% Black; 65% WHO/ECOG PS of 1; and 93% were former/current smokers. Ninety percent of patients had Stage IV disease and 10% had brain metastasis at baseline. A total of 25% of the patients received cisplatin and 74% of the patients received carboplatin. In the chemotherapy alone arm, 57% of the patients received 6 cycles of chemotherapy, and 8% of the patients received PCI.

The OS results are summarized in Table 25 and Figure 5.

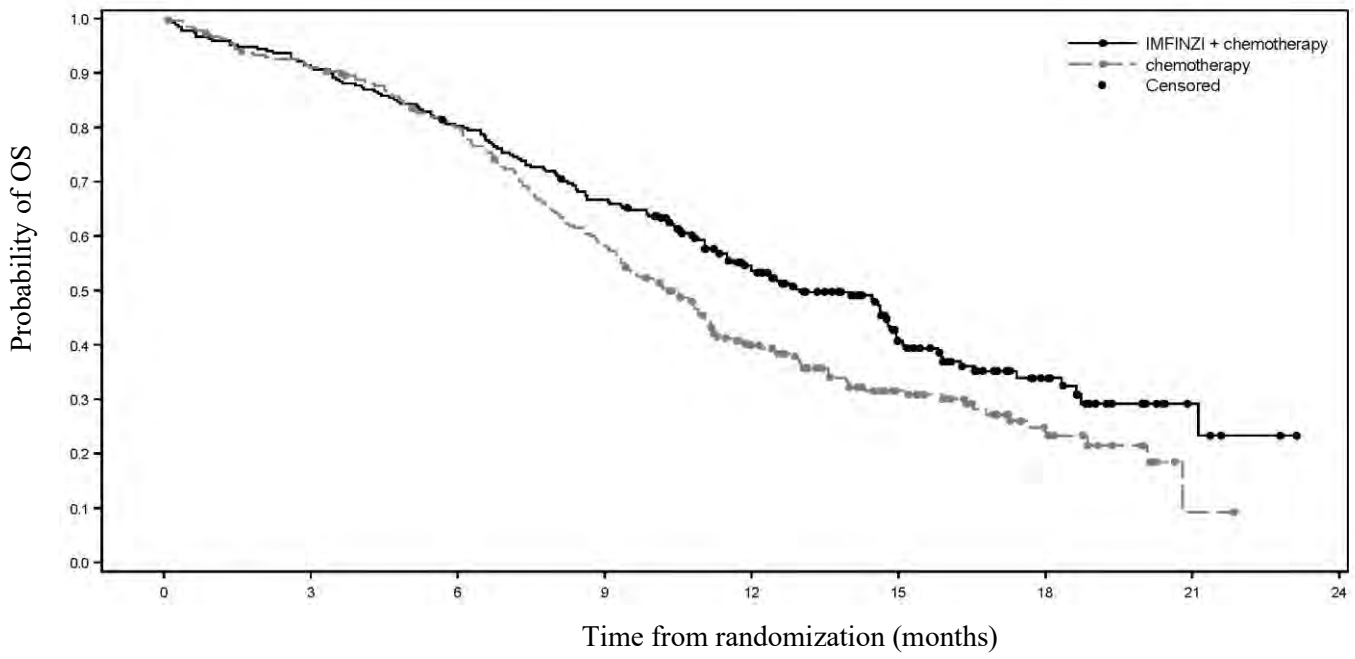
Table 25. OS Results for the CASPIAN Study

Endpoint	**IMFINZI with Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin (n = 268)**	**Etoposide and either Carboplatin or Cisplatin (n = 269)**
Overall Survival (OS)		
Number of deaths (%)[*]	155 (58)	181 (67)
Median OS (months) (95% CI)	13.0 (11.5, 14.8)	10.3 (9.3, 11.2)
Hazard Ratio (95% CI)[†]	0.73 (0.59, 0.91)	
p-value[1]	0.0047	

[*] At a pre-specified interim analysis, 336 OS events (79% of total planned events) were observed, and the boundary for declaring efficacy (0.0178) was determined by a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary.

[†] The analysis was performed using the stratified log-rank test, adjusting for planned platinum therapy in Cycle 1 (carboplatin or cisplatin) and using the rank tests of association approach.

Figure 5. Kaplan-Meier Curves of OS in the CASPIAN Study



Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + chemotherapy	268	244	214	177	116	57	25	5	0
chemotherapy	269	242	209	153	82	44	17	1	0

Investigator-assessed PFS (96% of total planned events) showed a HR of 0.78 (95% CI: 0.65, 0.94), with median PFS of 5.1 months (95% CI: 4.7, 6.2) in the IMFINZI plus chemotherapy arm and 5.4 months (95% CI: 4.8, 6.2) in the chemotherapy alone arm. The investigator-assessed confirmed ORR was 68% (95% CI: 62%, 73%) in the IMFINZI plus chemotherapy arm and 58% (95% CI: 52%, 63%) in the chemotherapy alone arm.

In the exploratory subgroup analyses of OS based on the planned platinum chemotherapy received at cycle 1, the HR was 0.70 (95% CI 0.55, 0.89) in patients who received carboplatin, and the HR was 0.88 (95% CI 0.55, 1.41) in patients who received cisplatin.

14.3 Biliary Tract Cancer (BTC)

Locally Advanced or Metastatic BTC - TOPAZ-1

The efficacy of IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced or metastatic BTC was investigated in TOPAZ-1 (NCT03875235), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that enrolled 685 patients with histologically confirmed locally advanced unresectable or metastatic BTC who have not previously received systemic therapy. Patients with recurrent disease > 6 months after surgery and/or completion of adjuvant therapy were eligible. Patients had an ECOG Performance status of 0 and 1 and at least one target lesion by RECIST v1.1. Patients with ampullary carcinoma; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders; HIV infection

or active infections, including tuberculosis or hepatitis C; current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of IMFINZI were ineligible.

Randomization was stratified by disease status (recurrent vs. initially unresectable) and primary tumor location (intrahepatic cholangiocarcinoma [ICCA] vs. extrahepatic cholangiocarcinoma [ECCA] vs. gallbladder cancer [GBC]). Patients were randomized 1:1 to receive:

- IMFINZI 1,500 mg on Day 1+ gemcitabine 1,000 mg/m^2 and cisplatin 25 mg/m^2 on Days 1 and 8 of each 21-day cycle up to 8 cycles, followed by IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks, or
- Placebo on Day 1+ gemcitabine 1,000 mg/m^2 and cisplatin 25 mg/m^2 on Days 1 and 8 of each 21-day cycle up to 8 cycles, followed by placebo every 4 weeks.

Treatment with IMFINZI or placebo continued until disease progression, or unacceptable toxicity. Treatment beyond disease progression was permitted if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and duration of response (DoR). Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 24 weeks after the date of randomization, and then every 8 weeks until confirmed objective disease progression.

The study population characteristics were: 50% male, median age of 64 years (range 20-85), 47% age 65 or older; 56% Asian, 37% White, 2% Black or African American, 0.1% American Indian or Alaskan Native, and 4% other; 51% had an ECOG PS of 1; primary tumor location was ICCA 56%, ECCA 18% and GBC 25%; 20% of patients had recurrent disease; 86% of patients had metastatic and 14% had locally advanced disease.

At a pre-specified interim analysis, the study demonstrated a statistically significant improvement in OS and PFS in patients randomized to IMFINZI in combination with chemotherapy compared to placebo in combination with chemotherapy. Table 26 summarizes the efficacy results for TOPAZ-1.

Table 26. Efficacy Results for the TOPAZ-1 Study

Endpoint	**IMFINZI with Gemcitabine and Cisplatin (n = 341)**	**Placebo with Gemcitabine and Cisplatin (n = 344)**
Overall Survival (OS)		
Number of deaths (%)	198 (58)	226 (66)
Median OS (months) (95% CI)[*]	12.8 (11.1, 14)	11.5 (10.1, 12.5)
Hazard Ratio (95% CI)[†]	0.80 (0.66, 0.97)	
p-value[‡]	0.021	
Progression-Free Survival (PFS)		
Number of patients with event (%)	276 (81)	297 (86)

Endpoint	IMFINZI with Gemcitabine and Cisplatin (n = 341)	Placebo with Gemcitabine and Cisplatin (n = 344)
Median in months (95% CI)*	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)
Hazard Ratio (95% CI)†	0.75 (0.63, 0.89)	
p-value§	0.001	

* Kaplan-Meier estimated median with 95% CI derived using Brookmeyer-Crowley method.

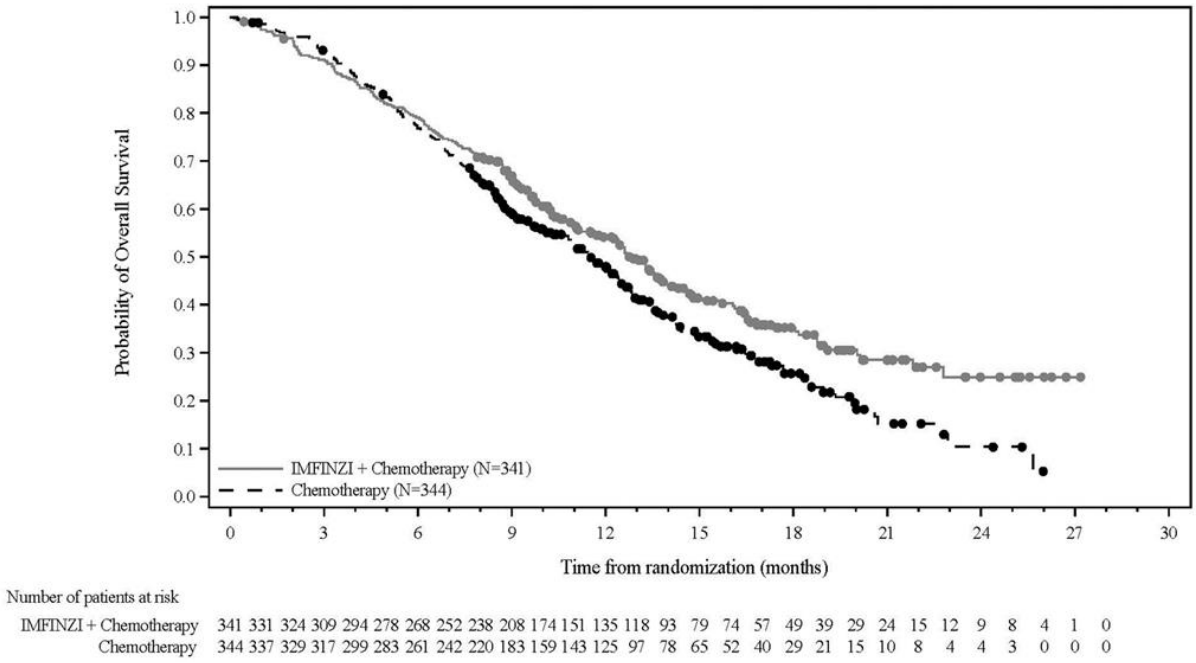
† Based on Cox proportional hazards model stratified by disease status and primary tumor location.

‡ 2-sided p-value based on a stratified log-rank test compared with alpha boundary of 0.030.

§ 2-sided p-value based on a stratified log-rank test compared with alpha boundary of 0.048.

The investigator-assessed ORR was 27% (95% CI: 22% - 32%) in the IMFINZI plus chemotherapy arm and 19% (95% CI: 15% - 23%) in the chemotherapy alone arm.

Figure 6. Kaplan-Meier Curves of OS in the TOPAZ-1 Study



14.4 Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Unresectable HCC - HIMALAYA

The efficacy of IMFINZI in combination with tremelimumab-actl was evaluated in the HIMALAYA study (NCT03298451), a randomized (1:1:1), open-label, multicenter study in patients with confirmed uHCC who had not received prior systemic treatment for HCC. Patients were randomized to one of two investigational arms (IMFINZI plus tremelimumab-actl or IMFINZI) or sorafenib. Study treatment consisted of IMFINZI 1,500 mg in combination with tremelimumab-actl as a one-time single intravenous infusion of 300 mg on the same day, followed by IMFINZI every 4 weeks; IMFINZI 1,500 mg every

4 weeks; or sorafenib 400 mg given orally twice daily, until disease progression or unacceptable toxicity. The efficacy assessment of IMFINZI is based on patients randomized to the IMFINZI plus tremelimumab-actl arm versus the sorafenib arm. Randomization was stratified by macrovascular invasion (MVI) (yes or no), etiology of liver disease (hepatitis B virus vs. hepatitis C virus vs. others) and ECOG performance status (0 vs. 1).

The study enrolled patients with BCLC Stage C or B (not eligible for locoregional therapy). The study excluded patients with co-infection of viral hepatitis B and hepatitis C; active or prior documented gastrointestinal (GI) bleeding within 12 months; ascites requiring non-pharmacologic intervention within 6 months; hepatic encephalopathy within 12 months before the start of treatment; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders. Esophagogastroduodenoscopy was not mandated prior to enrollment but adequate endoscopic therapy, according to institutional standards, was required for patients with history of esophageal variceal bleeding or those assessed as high risk for esophageal variceal bleeding by the treating physician.

Study treatment was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) between the IMFINZI plus tremelimumab-actl arm versus the sorafenib arm. Additional efficacy outcomes were investigator-assessed progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and duration of response (DoR) according to RECIST v1.1. Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months and then every 12 weeks thereafter.

The baseline demographics of the IMFINZI plus tremelimumab-actl and sorafenib arms were as follows: male (85%), age < 65 years (50%), median age of 65 years (range: 18 to 88 years), White (46%), Asian (49%), Black or African American (2%), Native Hawaiian or other Pacific Islander (0.1%), race Unknown (2%), Hispanic or Latino (5%), Not Hispanic or Latino (94%), ethnicity Unknown (1%), ECOG PS 0 (62%); Child-Pugh Class score A (99%), macrovascular invasion (26%), extrahepatic spread (53%), viral etiology; hepatitis B (31%), hepatitis C (27%), and uninfected (42%).

Efficacy results are presented in Table 27 and Figure 7.

Table 27. Efficacy Results for the HIMALAYA Study

Endpoint	**IMFINZI and Tremelimumab-actl (N = 393)**	**Sorafenib (N = 389)**
OS		
Number of deaths (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
Median OS (months) (95% CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (95% CI)[*]	0.78 (0.66, 0.92)	
p-value[†, ‡]	0.0035	
PFS		

Endpoint	IMFINZI and Tremelimumab-actl (N = 393)	Sorafenib (N = 389)
Number of events (%)	335 (85.2)	327 (84.1)
Median PFS (months) (95% CI)	3.8 (3.7, 5.3)	4.1 (3.7, 5.5)
HR (95% CI)[*]	0.90 (0.77, 1.05)	
ORR		
ORR % (95% CI)[§, ¶]	20.1 (16.3, 24.4)	5.1 (3.2, 7.8)
Complete Response n (%)	12 (3.1)	0
Partial Response n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)
DoR		
Median DoR (months) (95% CI)	22.3 (13.7, NR)	18.4 (6.5, 26.0)
% with duration ≥ 6 months	82.3	78.9
% with duration ≥ 12 months	65.8	63.2

[*] HR (IMFINZI and tremelimumab-actl vs. sorafenib) based on the stratified Cox proportional hazard model.

[†] Based on a stratified log-rank test.

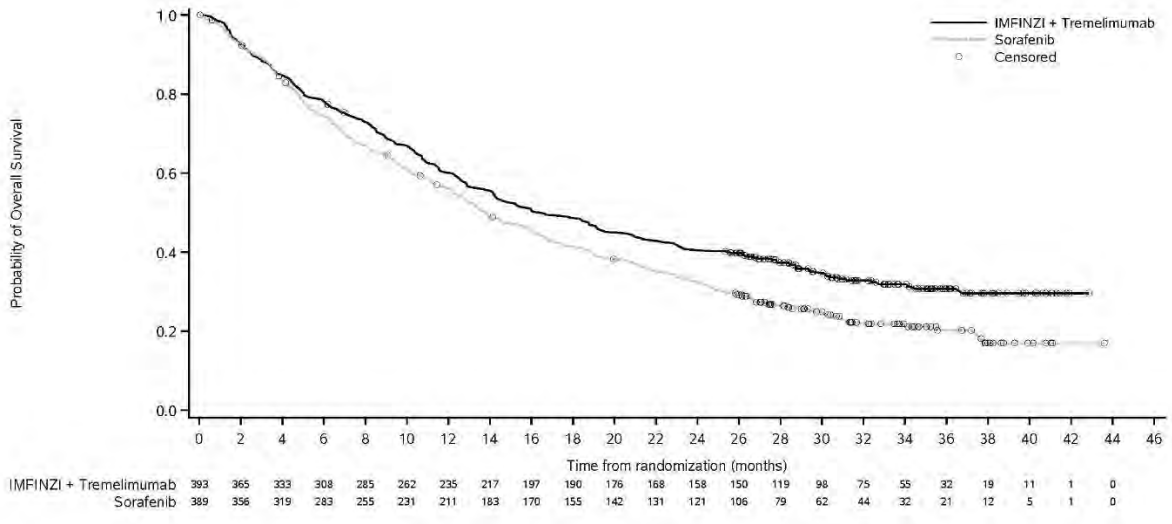
[‡] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance for IMFINZI and tremelimumab-actl vs. sorafenib was 0.0398 (Lan and DeMets 1983).

[§] Confirmed complete response or partial response.

[¶] Based on Clopper-Pearson method.

CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached

Figure 7. Kaplan-Meier Curves of OS in the Himalaya Study



14.5 Endometrial cancer

Advanced or Recurrent dMMR Endometrial Cancer - DUO-E

IMFINZI was evaluated in combination with carboplatin and paclitaxel in DUO-E (NCT04269200), a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. The trial enrolled patients with newly diagnosed Stage III disease (with measurable disease per RECIST v1.1), or newly diagnosed Stage IV disease. The trial also enrolled patients with recurrent disease with a low potential for cure by radiation therapy or surgery. For patients with recurrent disease, prior chemotherapy was allowed only if it was administered in the adjuvant setting and at least 12 months had elapsed from the date of last dose of chemotherapy to the date of relapse. The trial included patients with epithelial endometrial carcinomas of all histologies, including carcinosarcomas. Patients with endometrial sarcoma were excluded, and patients who had active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible.

Randomization was stratified by tumor mismatch repair (MMR) status (proficient or deficient), disease status (recurrent or newly diagnosed), and geographic region (Asia or rest of the world). MMR status was assessed using an immunohistochemistry tumor tissue test.

Patients were randomized (1:1:1) to one of the following treatment arms:

- IMFINZI 1,120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for a maximum of 6 cycles. Following completion of chemotherapy treatment, patients received IMFINZI 1,500 mg every 4 weeks as maintenance treatment until disease progression.
- Placebo in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for a maximum of 6 cycles. Following completion of chemotherapy treatment, patients received placebo every 4 weeks as maintenance treatment until disease progression.
- An additional investigational combination regimen.

Treatment was continued until Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1-defined progression of disease or unacceptable toxicity. Assessment of tumor status was performed every 9 weeks for the first 18 weeks and every 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS), determined by investigator assessment using RECIST 1.1. Additional efficacy outcome measures included overall response rate (ORR), duration of response (DOR) and overall survival (OS).

Among 95 patients with dMMR tumor, the baseline characteristics were median age of 63 years (range: 34 to 85); 47% age 65 or older; 62% White, 31% Asian, 2% Black or African American; 7% Hispanic or Latino, 1% American Indian or Alaska Native, and 4% other or not reported; ECOG PS of 0 (55%) or 1 (45%); 48% newly diagnosed (11% Stage III and 38% Stage IV) and 52% recurrent disease. The histologic subtypes were endometrioid (78%), mixed epithelial (6%), carcinosarcoma (5%), serous (4%), undifferentiated (1%), and other (5%).

While a statistically significant improvement in PFS was observed in the overall population for IMFINZI with carboplatin and paclitaxel compared to carboplatin and paclitaxel alone, based on an exploratory analysis by MMR status, the PFS improvement in the overall population was primarily attributed to patients with dMMR tumors.

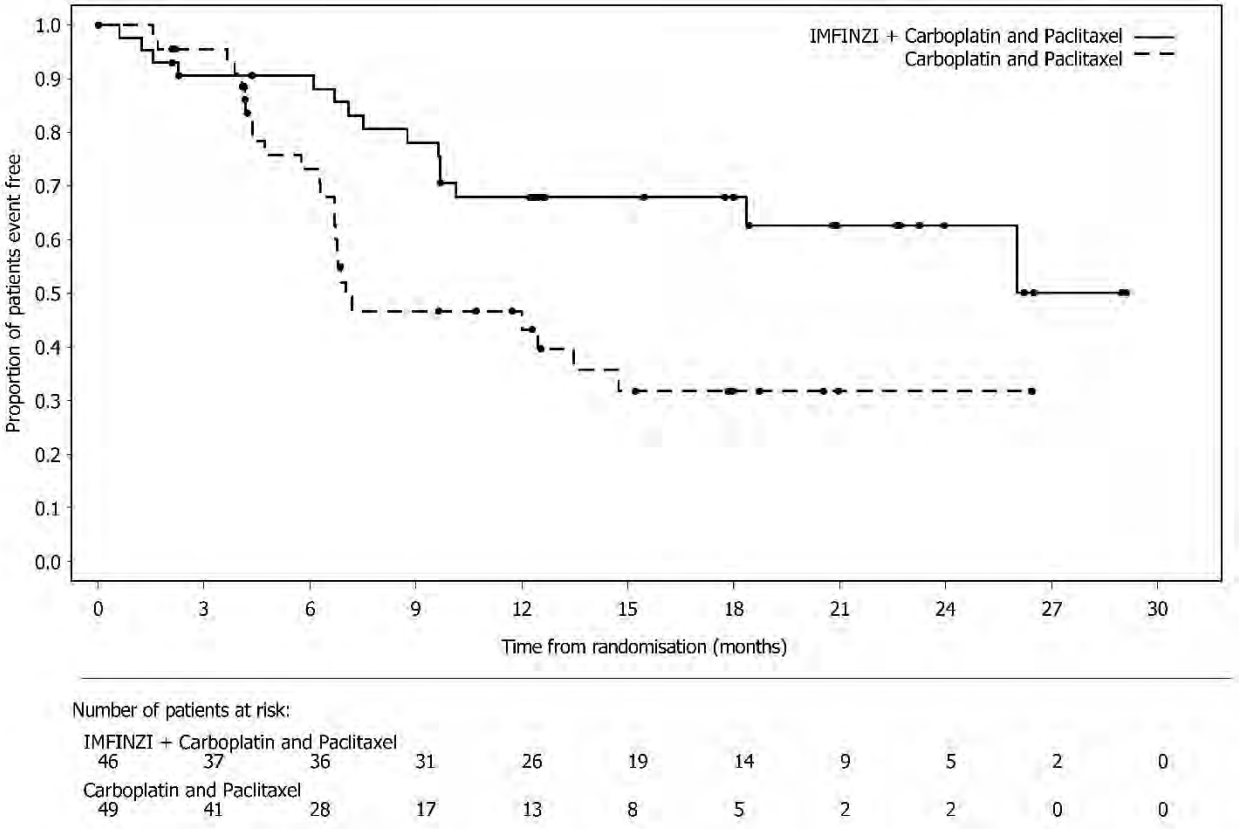
Efficacy results for DUO-E are summarized in Table 28 and Figure 8 for patients with dMMR tumors. OS data in this subpopulation at the time of PFS analysis were immature with 26% of patients who died.

Table 28. **Efficacy Results for Patients with dMMR Tumors in the DUO-E Study**

Endpoint	**IMFINZI with Carboplatin and Paclitaxel N=46**	**Carboplatin and Paclitaxel N=49**
PFS*		
Number of events (%)	15 (32.6)	25 (51.0)
Median in months (95% CI)‡	NR (NR, NR)	7.0 (6.7, 14.8)
HR (95% CI)	0.42 (0.22, 0.80)	
ORR	**N=42**	**N=42**
ORR % (95% CI)	71.4 (55.4, 84.3)	40.5 (25.6, 56.7)
Complete response %	12 (28.6)	4 (9.5)
Partial response %	18 (42.9)	13 (31.0)
DOR		
Median in months (range)	NR (2.4+, 26.9+)	10.5 (2.1+, 25.2+)

* Investigator assessed.
‡ Calculated using the Kaplan-Meier technique.
CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached, + = response ongoing at last assessment.

Figure 8. Kaplan-Meier curves of PFS for Patients with dMMR Tumors in the DUO-E Study



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Immune-Mediated Adverse Reactions
Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of IMFINZI *[see Warnings and Precautions (5.1)]*, including:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath.

- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain.
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, or hypophysitis.
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis.
- Dermatological Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of severe dermatological reactions.
- Pancreatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of pancreatitis.
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of pancreatitis, aseptic meningitis, encephalitis, immune thrombocytopenia, myocarditis, hemolytic anemia, myositis, uveitis, keratitis, and myasthenia gravis.

Infusion-Related Reactions:

- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Complications of Allogeneic HSCT:

- Advise patients of potential risk of post-transplant complications *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity:

- Advise females of reproductive potential that IMFINZI can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of IMFINZI *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation:

- Advise female patients not to breastfeed while taking IMFINZI and for 3 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured for:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

MEDICATION GUIDE

IMFINZI® (im-FIN-zee)
(durvalumab)
injection

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

IMFINZI is a medicine that may treat certain cancers by working with your immune system.

IMFINZI can cause your immune system to attack normal organs and tissues in any area of your body and can affect the way they work. These problems can sometimes become severe or life-threatening and can lead to death. You can have more than one of these problems at the same time. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended.

Call or see your healthcare provider right away if you develop any new or worsening signs or symptoms, including:

- **Lung problems.**
  - o cough
  - o shortness of breath
  - o chest pain
- **Intestinal problems.**
  - o diarrhea (loose stools) or more frequent bowel movements than usual
  - o stools that are black, tarry, sticky, or have blood or mucus
  - o severe stomach-area (abdomen) pain or tenderness
- **Liver problems.**
  - o yellowing of your skin or the whites of your eyes
  - o severe nausea or vomiting
  - o pain on the right side of your stomach-area (abdomen)
  - o dark urine (tea colored)
  - o bleeding or bruising more easily than normal
- **Hormone gland problems.**
  - o headaches that will not go away or unusual headaches
  - o eye sensitivity to light
  - o eye problems
  - o rapid heartbeat
  - o increase sweating
  - o extreme tiredness
  - o weight gain or weight loss
  - o feeling more hungry or thirsty than usual
  - o urinating more often than usual
  - o hair loss
  - o feeling cold
  - o constipation
  - o your voice gets deeper
  - o dizziness or fainting
  - o changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness
- **Kidney problems.**
  - o decrease in your amount of urine
  - o blood in your urine
  - o swelling of your ankles
  - o loss of appetite
- **Skin problems.**
  - o rash
  - o itching
  - o skin blistering or peeling
  - o painful sores or ulcers in mouth or nose, throat, or genital area
  - o fever or flu-like symptoms
  - o swollen lymph nodes
- **Pancreas problems**
  - o pain in your upper stomach area (abdomen)
  - o severe nausea or vomiting
  - o loss of appetite
- **Problems can also happen in other organs and tissues. These are not all of the signs and symptoms of immune system problems that can happen with IMFINZI. Call or see your healthcare provider right away for any new or worsening signs or symptoms, which may include:**
  - o chest pain, irregular heartbeats, shortness of breath or swelling of ankles

- confusion, sleepiness, memory problems, changes in mood or behavior, stiff neck, balance problems
- tingling, numbness or weakness of the arms or legs
- double vision, blurry vision, sensitivity to light, eye pain, changes in eye-sight
- persistent or severe muscle pain or weakness, muscle cramps, joint pain, joint stiffness or swelling
- low red blood cells, bruising

- **Infusion reactions that can sometimes be severe or life-threatening.** Signs and symptoms of infusion reactions may include:
  - chills or shaking
  - itching or rash
  - flushing
  - shortness of breath or wheezing
  - dizziness
  - feel like passing out
  - fever
  - back or neck pain
- **Complications, including graft-versus-host disease (GVHD), in people who have received a bone marrow (stem cell) transplant that uses donor stem cells (allogeneic).**

These complications can be serious and can lead to death. These complications may happen if you underwent transplantation either before or after being treated with IMFINZI. Your healthcare provider will monitor you for these complications.

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

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

What is IMFINZI?

IMFINZI is a prescription medicine used to treat adults with:

- **a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC)**.
  - IMFINZI may be used in combination with chemotherapy that contains platinum prior to surgery and alone after surgery when your NSCLC:
    - can be removed by surgery, **and**
    - is not known to have an abnormal “EGFR” or “ALK” gene.
  - IMFINZI may be used alone when your NSCLC:
    - has not spread outside your chest
    - cannot be removed by surgery, **and**
    - has responded or stabilized with initial treatment with chemotherapy that contains platinum, given at the same time as radiation therapy.
  - IMFINZI may be used in combination with tremelimumab-actl and chemotherapy that contains platinum when your NSCLC:
    - has spread to other parts of your body (metastatic), **and**
    - does not have an abnormal “EGFR” or “ALK” gene.
- **a type of lung cancer called small cell lung cancer (SCLC)**.
  - for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC), IMFINZI may be used alone when your LS-SCLC cannot be removed by surgery, **and**
  - has responded or stabilized after initial treatment with chemotherapy that contains platinum, given at the same time as radiation therapy.
  - for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), IMFINZI may be used with the chemotherapy medicines etoposide and either carboplatin or cisplatin as your first treatment when your ES-SCLC has spread within your lungs or to other parts of the body.
- **a type of cancer called biliary tract cancer (BTC),** including cancer of the bile ducts (cholangiocarcinoma) and gallbladder cancer. IMFINZI may be used in combination with chemotherapy medicines gemcitabine and cisplatin when your BTC:

- has spread to nearby tissues (locally advanced), or
- has spread to other parts of the body (metastatic).

- **a type of liver cancer that cannot be removed by surgery (unresectable hepatocellular carcinoma or uHCC).** IMFINZI is used in combination with tremelimumab-actl to treat uHCC.
- **a type of uterine cancer called endometrial cancer**. IMFINZI may be used in combination with chemotherapy medicines carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI alone when your endometrial cancer:
  - has spread (advanced) or has come back (recurrent), **and**
  - a laboratory test shows that your tumor is mismatch repair deficient (dMMR).

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

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

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have received an organ transplant
- have received or plan to receive a stem cell transplant that uses donor stem cells (allogeneic)
- have received radiation treatment to your chest area
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are pregnant or plan to become pregnant. IMFINZI can harm your unborn baby
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will give you a pregnancy test before you start treatment with IMFINZI.
  - You should use an effective method of birth control during your treatment and for 3 months after the last dose of IMFINZI. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with IMFINZI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMFINZI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after the last dose of IMFINZI.

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

How will I receive IMFINZI?

- Your healthcare provider will give you IMFINZI into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- IMFINZI is usually given every 2, 3 or 4 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of IMFINZI?

IMFINZI can cause serious side effects, including:

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

The most common side effects of IMFINZI when used with platinum-containing chemotherapy in adults with NSCLC that can be removed by surgery include:

- low red blood cells (anemia)
- nausea
- constipation
- feeling tired
- muscle or bone pain
- rash

The most common side effects of IMFINZI when used alone in adults with NSCLC that cannot be removed by surgery include:

- cough
- feeling tired
- inflammation in the lungs
- upper respiratory tract infections
- shortness of breath
- rash

The most common side effects of IMFINZI when used with tremelimumab-actl and platinum-containing chemotherapy in adults with metastatic NSCLC include:

- nausea
- feeling tired or weak
- muscle or bone pain
- decreased appetite
- rash
- diarrhea

The most common side effects of IMFINZI when used alone in adults with LS-SCLC include:

- inflammation in the lungs
- feeling tired or weak

The most common side effects of IMFINZI when used with other anticancer medicines in adults with ES-SCLC include:

- nausea
- hair loss
- feeling tired or weak

The most common side effects of IMFINZI when used with other anticancer medicines in adults with BTC include:

- feeling tired
- nausea
- constipation
- decreased appetite
- stomach (abdominal) pain
- rash
- fever

The most common side effects of IMFINZI when used with tremelimumab-actl in adults with uHCC include:

- rash
- diarrhea
- feeling tired
- itchiness
- muscle or bone pain
- stomach (abdominal) pain

The most common side effects of IMFINZI when used with carboplatin and paclitaxel in adults with endometrial cancer include:

- inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs
- muscle or bone pain
- nausea
- hair loss
- feeling tired
- stomach (abdominal) pain
- constipation
- rash
- decreased level of magnesium in the blood
- increased liver function tests
- diarrhea
- vomiting
- cough
- decreased level of potassium in the blood
- shortness of breath
- headache
- increased level of alkaline phosphatase in the blood

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all of the possible side effects of IMFINZI. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of IMFINZI.

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

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

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
By: AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Ave. Cambridge, England CB2 0AA
US License No. 2043
IMFINZI is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.
For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.IMFINZI.com
© AstraZeneca 2024

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administra ion. Revised: 12/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMFINZI 50 mg/ml concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 50 mg of durvalumab.
One vial of 2.4 ml of concentrate contains 120 mg of durvalumab.
One vial of 10 ml of concentrate contains 500 mg of durvalumab.

Durvalumab is produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free from visible particles. The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 400 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
IMFINZI as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on ≥ 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy (see section 5.1).

IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic NSCLC with no sensitising EGFR mutations or ALK positive mutations.

Small Cell Lung Cancer (SCLC)
IMFINZI in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

Biliary Tract Cancer (BTC)
IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).

Hepatocellular Carcinoma (HCC)
IMFINZI as monotherapy is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

IMFINZI in combination with tremelimumab is indicated for the first line treatment of adults with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

Endometrial Cancer
IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with:

- IMFINZI as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR)
- IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR).

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of cancer.

PD-L1 testing for patients with locally advanced NSCLC
Patients with locally advanced NSCLC should be evaluated for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

MMR testing for patients with endometrial cancer
Patients with endometrial cancer should be evaluated for treatment based on tumour MMR status confirmed by a validated test (see section 5.1).

Posology
The recommended dose for IMFINZI monotherapy and IMFINZI combination therapy is presented in Table 1. IMFINZI is administered as an intravenous infusion over 1 hour.

When IMFINZI is administered in combination with other therapeutic agents, refer to the summary of product characteristics (SmPC) of the therapeutic agents for further information.

Table 1. Recommended dose of IMFINZI monotherapy and combination therapy

Indication	Recommended IMFINZI dose	Duration of therapy
Monotherapy		
Locally Advanced NSCLC	10 mg/kg every 2 weeks or 1 500 mg every 4 weeks[a]	Until disease progression, unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months[b]
HCC	1 500 mg every 4 weeks[a]	Until disease progression or until unacceptable toxicity
Combination therapy		
Metastatic NSCLC	During platinum chemotherapy: 1 500 mg[c] in combination with tremelimumab 75 mg[c] and platinum-based chemotherapy every 3 weeks (21 days) for 4 cycles (12 weeks) Post-platinum chemotherapy: 1 500 mg every 4 weeks as monotherapy and histology-based pemetrexed maintenance[d] therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 75 mg[e,f] should be given at week 16 alongside IMFINZI	Until disease progression or unacceptable toxicity

Indication	Recommended IMFINZI dose	Duration of therapy
ES-SCLC	1 500 mg[g] in combination with chemotherapy every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, followed by 1 500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or unacceptable toxicity
BTC	1 500 mg[h] in combination with chemotherapy every 3 weeks (21 days) up to 8 cycles, followed by 1 500 mg every 4 weeks as monotherapy	Until disease progression or until unacceptable toxicity
HCC	IMFINZI 1 500 mg[i] administered in combination with 300 mg[i] tremelimumab as a single dose at Cycle 1/Day 1, followed by IMFINZI as monotherapy every 4 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity
Endometrial Cancer	1 120 mg in combination with carboplatin and paclitaxel every 3 weeks (21 days) for a minimum of 4 and up to 6 cycles, followed by IMFINZI 1 500 mg[j] every 4 weeks as monotherapy (dMMR patients) or in combination with olaparib 300 mg twice daily (pMMR patients)	Until disease progression or unacceptable toxicity

[a] Patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks or 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 30 kg.

[b] It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

[c] Metastatic NSCLC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 20 mg/kg until weight is greater than 30 kg. Patients with a body weight of 34 kg or less must receive weight based dosing equivalent to tremelimumab 1 mg/kg until weight is greater than 34 kg.

[d] Consider maintenance administration of pemetrexed for patients with non-squamous tumours who received treatment with pemetrexed and carboplatin/cisplatin during the platinum-based chemotherapy stage.

[e] In the case of dose delay(s), a fifth dose of tremelimumab can be given after Week 16, alongside IMFINZI.

[f] If patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of tremelimumab (up to a total of 5) alongside IMFINZI should be given during the post-platinum chemotherapy phase.

[g] ES-SCLC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20 mg/kg. In combination with chemotherapy dose every 3 weeks (21 days), followed by 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 30 kg.

[h] BTC patients with a body weight of 36 kg or less must receive weight-based dosing of IMFINZI at 20 mg/kg. In combination with chemotherapy dose every 3 weeks (21 days), followed by 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 36 kg.

[i] HCC patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to IMFINZI 20 mg/kg until weight is greater than 30 kg. Patients with a body weight of 40 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to tremelimumab 4 mg/kg until weight is greater than 40 kg.

[j] Endometrial cancer patients with a body weight of 30 kg or less during maintenance phase must receive weight-based dosing equivalent to IMFINZI at 20 mg/kg, until weight is greater than 30 kg.

Dose escalation or reduction is not recommended. Treatment withholding or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability, see Table 2.

Guidelines for management of immune-mediated and non-immune-mediated adverse reactions are described in Table 2 (refer to section 4.4 for further management recommendations, monitoring and evaluation information).

Table 2. Treatment modifications for IMFINZI or IMFINZI in combination with other products

Adverse reactions	**Severity**[a]	**Treatment modification**
Immune-mediated adverse reactions		
Immune-mediated pneumonitis/interstitial lung disease	Grade 2	Withhold dose
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Immune-mediated hepatitis	ALT or AST > 3 - ≤ 5 x ULN or total bilirubin > 1.5 - ≤ 3 x ULN	Withhold dose
	ALT or AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Withhold IMFINZI and permanently discontinue tremelimumab (where appropriate)
	Concurrent ALT or AST > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN[b]	Permanently discontinue
	ALT or AST > 10 x ULN or total bilirubin > 3 x ULN	
Immune-mediated hepatitis in HCC (or secondary tumour involvement of the liver with abnormal baseline values)[c]	ALT or AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV and ≤ 20 x ULN	Withhold dose
	ALT or AST > 5 - 7 x BLV and ≤ 20 x ULN or	Withhold IMFINZI and permanently discontinue tremelimumab (where appropriate).

Adverse reactions	**Severity**[a]	**Treatment modification**
	concurrent ALT or AST 2.5 - 5 x BLV and ≤ 20 x ULN and total bilirubin > 1.5 - < 2 x ULN[b]	
	ALT or AST > 7 x BLV or > 20 ULN whichever occurs first or bilirubin > 3 X ULN	Permanently discontinue
Immune-mediated colitis or diarrhoea	Grade 2	Withhold dose
	Grade 3 for IMFINZI monotherapy	Withhold dose
	Grade 3 for IMFINZI + tremelimumab	Permanently discontinue tremelimumab[e]
	Grade 4	Permanently discontinue
Intestinal perforation[d]	Any grade	Permanently discontinue
Immune-mediated hyperthyroidism, thyroiditis	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable
Immune-mediated hypothyroidism	Grade 2-4	No changes
Immune-mediated adrenal insufficiency or hypophysitis/hypopituitarism	Grade 2-4	Withhold dose until clinically stable
Immune-mediated type 1 diabetes mellitus	Grade 2-4	No changes
Immune-mediated nephritis	Grade 2 with serum creatinine > 1.5 - 3 x (ULN or baseline)	Withhold dose

Adverse reactions	**Severity**[a]	**Treatment modification**
	Grade 3 with serum creatinine > 3 x baseline or > 3-6 x ULN; Grade 4 with serum creatinine > 6 x ULN	Permanently discontinue
Immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid)	Grade 2 for > 1 week	Withhold dose
	Grade 3	
	Grade 4	Permanently discontinue
Immune-mediated myocarditis	Grade 2-4	Permanently discontinue
Immune-mediated myositis/polymyositis/rhabdomyolysis	Grade 2 or 3	Withhold dose[f]
	Grade 4	Permanently discontinue
Infusion-related reactions	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Infection	Grade 3 or 4	Withhold dose until clinically stable
Immune-mediated myasthenia gravis	Grade 2-4	Permanently discontinue
Immune-mediated Myelitis transverse	Any grade	Permanently discontinue
Immune-mediated meningitis	Grade 2	Withhold dose
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Immune-mediated encephalitis	Grade 2-4	Permanently discontinue
Immune-mediated Guillain-Barré syndrome	Grade 2-4	Permanently discontinue
Other immune-mediated adverse reactions[h]	Grade 2 or 3	Withhold dose
	Grade 4	Permanently discontinue

Adverse reactions	Severity[a]	Treatment modification
Non-immune-mediated adverse reactions		
Pure red cell aplasia (PRCA)[i]	Any Grade	Permanently discontinue
Other non-immune-mediated adverse reactions	Grade 2 and 3	Withhold dose until ≤ Grade 1 or return to baseline
	Grade 4	Permanently discontinue[g]

[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal; BLV: baseline value.
[b] For patients with alternative cause follow the recommendations for AST or ALT increases without concurrent bilirubin elevations.
[c] If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue durvalumab based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.
[d] Adverse drug reaction is only associated with IMFINZI in combination with tremelimumab.
[e] Permanently discontinue tremelimumab for Grade 3; however, treatment with durvalumab can be resumed once event has resolved.
[f] Permanently discontinue IMFINZI if adverse reaction does not resolve to ≤ Grade 1 within 30 days or if there are signs of respiratory insufficiency.
[g] With the exception of Grade 4 laboratory abnormalities, about which the decision to discontinue should be based on accompanying clinical signs/symptoms and clinical judgment.
[h] Includes immune thrombocytopenia, pancreatitis, immune-mediated arthritis, uveitis and cystitis noninfective.
[i] Adverse drug reaction is only associated when olaparib maintenance treatment is used in combination with IMFINZI, following treatment with IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy.

Based on the severity of the adverse reaction, IMFINZI and/or tremelimumab should be withheld and corticosteroids administered (refer to section 4.4). After withhold, IMFINZI and/or tremelimumab can be resumed within 12 weeks if the adverse reactions improved to ≤ Grade 1 and the corticosteroid dose has been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. IMFINZI and tremelimumab should be permanently discontinued for recurrent Grade 3 (severe) immune-mediated adverse reactions and for any Grade 4 (life-threatening) immune-mediated adverse reactions, except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years of age) (see section 5.1).

Renal impairment

No dose adjustment of IMFINZI is recommended in patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of IMFINZI is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. Data from patients with severe hepatic impairment are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of IMFINZI in children and adolescents aged below 18 years of age has not been established with regard to NSCLC, SCLC, BTC and HCC. No data are available. Outside its authorised indications, IMFINZI in combination with tremelimumab has been studied in children aged

1 to 17 years with neuroblastoma, solid tumour and sarcoma, however the results of the study did not allow to conclude that the benefits of such use outweigh the risks. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

Method of administration
IMFINZI is for intravenous use. It is to be administered as an intravenous infusion solution over 1 hour (see section 6.6).

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

IMFINZI in combination with chemotherapy
For NSCLC, ES-SCLC and BTC, when IMFINZI is administered in combination with chemotherapy, administer IMFINZI prior to chemotherapy on the same day.

IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy
When IMFINZI is administered in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, tremelimumab is given first, followed by IMFINZI and then platinum-based chemotherapy on the same day of dosing.

When IMFINZI is administered in combination with a fifth dose of tremelimumab and pemetrexed maintenance therapy at week 16, tremelimumab is given first, followed by IMFINZI and then pemetrexed maintenance therapy on the same day of dosing.

IMFINZI, tremelimumab, and platinum-based chemotherapy are administered as separate intravenous infusions. IMFINZI and tremelimumab are each given over 1 hour. For platinum-based chemotherapy, refer to the SmPC for administration information. For pemetrexed maintenance therapy, refer to the SmPC for administration information. Separate infusion bags and filters for each infusion should be used.

During cycle 1, tremelimumab is to be followed by IMFINZI starting approximately 1 hour (maximum 2 hours) after the end of the tremelimumab infusion. Platinum-based chemotherapy infusion should start approximately 1 hour (maximum 2 hours) after the end of the IMFINZI infusion. If there are no clinically significant concerns during cycle 1, then at the physician's discretion, subsequent cycles of IMFINZI can be given immediately after tremelimumab and the time period between the end of the IMFINZI infusion and the start of chemotherapy can be reduced to 30 minutes.

IMFINZI in combination with tremelimumab
For uHCC, when IMFINZI is administered in combination with tremelimumab, administer tremelimumab prior to IMFINZI on the same day. IMFINZI and tremelimumab are administered as separate intravenous infusions. Refer to the SmPC for tremelimumab dosing information.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Refer to section 4.2, Table 2 for recommended treatment modifications.

For suspected immune-mediated adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm etiology or exclude alternate etiologies. Based on the severity of the adverse reaction, IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab should be withheld or permanently discontinued. Treatment with corticosteroids or endocrine therapy should be initiated. For events requiring corticosteroid therapy, and upon improvement to ≤ Grade 1, corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month. Consider increasing dose of corticosteroids and/or using additional systemic immunosuppressants if there is worsening or no improvement.

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Immune-mediated pneumonitis
Immune-mediated pneumonitis or interstitial lung disease, defined as requiring use of systemic corticosteroids and with no clear alternate aetiology, occurred in patients receiving IMFINZI, IMFINZI in combination with tremelimumab or IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib (see section 4.8). For Grade 2 events, an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent should be initiated followed by a taper. For Grade 3 or 4 events, an initial dose of 2-4 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent should be initiated followed by a taper.

Pneumonitis and radiation pneumonitis
Radiation pneumonitis is frequently observed in patients receiving radiation therapy to the lung and the clinical presentation of pneumonitis and radiation pneumonitis is very similar. In the PACIFIC Study, in patients who had completed treatment with at least 2 cycles of concurrent chemoradiation within 1 to 42 days prior to initiation of the study, pneumonitis or radiation pneumonitis occurred in 161 (33.9%) patients in the IMFINZI-treated group and 58 (24.8%) in the placebo group, including Grade 3 (3.4% vs. 3.0%) and Grade 5 (1.1% vs. 1.7%).

Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis or radiation pneumonitis. Suspected pneumonitis should be confirmed with radiographic imaging and other infectious and disease-related aetiologies excluded, and managed as recommended in section 4.2.

Immune-mediated hepatitis
Immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of systemic corticosteroids and with no clear alternate aetiology, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Monitor alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, and alkaline phosphatase levels prior to initiation of treatment and prior to each subsequent infusion. Additional monitoring is to be considered based on clinical evaluation. Immune-mediated hepatitis should be managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper for all grades.

Immune-mediated colitis
Immune-mediated colitis or diarrhoea, defined as requiring use of systemic corticosteroids and with no clear alternate aetiology, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Adverse drug reactions of intestinal perforation and large intestine perforation were reported in patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab. Patients should be monitored for signs and symptoms of colitis/diarrhoea and intestinal perforation and managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered at an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper for Grades 2-4. Consult a surgeon immediately if intestinal perforation of ANY grade is suspected.

Immune-mediated endocrinopathies
Immune-mediated hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroiditis
Immune-mediated hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroiditis occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab, and hypothyroidism may follow hyperthyroidism (see section 4.8). Patients should be monitored for abnormal thyroid function tests prior to and periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation. Immune-mediated hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroiditis should be managed as recommended in section 4.2. For immune-mediated hypothyroidism, initiate thyroid hormone replacement as clinically indicated for Grades 2-4. For immune-mediated hyperthyroidism/thyroiditis, symptomatic management can be implemented for Grades 2-4.

Immune-mediated adrenal insufficiency
Immune-mediated adrenal insufficiency occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of adrenal insufficiency. For symptomatic adrenal insufficiency, patients should be managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper and a hormone replacement as clinically indicated for Grades 2-4.

Immune-mediated type 1 diabetes mellitus
Immune-mediated type 1 diabetes mellitus, which can first present as diabetic ketoacidosis that can be fatal if not detected early, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of type 1 diabetes mellitus. For symptomatic type 1 diabetes mellitus, patients should be managed as recommended in section 4.2. Treatment with insulin can be initiated as clinically indicated for Grades 2-4.

Immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism
Immune-mediated hypophysitis or hypopituitarism occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of hypophysitis or hypopituitarism. For symptomatic hypophysitis or hypopituitarism, patients should be managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper and a hormone replacement as clinically indicated for Grades 2-4.

Immune-mediated nephritis
Immune-mediated nephritis, defined as requiring use of systemic corticosteroids and with no clear alternate aetiology, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for abnormal renal function tests prior to and periodically during treatment with IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab and managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper for Grades 2-4.

Immune-mediated rash
Immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid), defined as requiring use of systemic corticosteroids and with no clear alternate aetiology, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Events of Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported in patients treated with PD-1 inhibitors. Patients should be monitored for signs and symptoms of rash or dermatitis and managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper for Grade 2 > 1 week or Grade 3 and 4.

Immune-mediated myocarditis
Immune-mediated myocarditis, which can be fatal, occurred in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of immune-mediated myocarditis and managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 2-4 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper for Grades 2-4. If no improvement within 2 to 3 days despite corticosteroids, promptly start additional immunosuppressive therapy. Upon resolution (Grade 0), corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month.

Immune-mediated pancreatitis
Immune-mediated pancreatitis, occurred in patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab and chemotherapy (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of immune-mediated pancreatitis and managed as recommended in section 4.2.

Other immune-mediated adverse reactions
Given the mechanism of action of IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab, other potential immune-mediated adverse reactions may occur. The following immune-related adverse reactions have been observed in patients treated with IMFINZI monotherapy or IMFINZI in combination with tremelimumab: myasthenia gravis, myelitis transverse, myositis, polymyositis, rhabdomyolysis, meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrome, immune thrombocytopenia, immune-mediated arthritis, uveitis and cystitis noninfective (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms and managed as recommended in section 4.2. Corticosteroids should be administered with an initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by taper for Grades 2-4.

Infusion-related reactions
Patients should be monitored for signs and symptoms of infusion-related reactions. Severe infusion-related reactions have been reported in patients receiving IMFINZI or IMFINZI in combination with tremelimumab (see section 4.8). Infusion-related reactions should be managed as recommended in section 4.2. For Grade 1 or 2 severity, may consider pre-medications for prophylaxis of subsequent infusion reactions. For Grade 3 or 4, manage severe infusion-related reactions per insititutional standard, appropriate clinical practice guidelines and/or society guidelines.

Patients with pre-existing autoimmune disease
In patients with pre-existing autoimmune disease (AID), data from observational studies suggest an increased risk of immune-related adverse reactions following immune-checkpoint inhibitor therapy as compared with patients without pre-existing AID. In addition, flares of the underlying AID were frequent, but the majority were mild and manageable

Disease-specific precaution (BTC)
Cholangitis and biliary tract infections
Cholangitis and biliary tract infections are not uncommon in patients with advanced BTC. Cholangitis events were reported in TOPAZ-1 in both treatment groups (14.5% [IMFINZI + chemotherapy] vs. 8.2% [placebo + chemotherapy]); these were mostly in association with biliary stents and were not immune-mediated in aetiology. Patients with BTC (especially those with biliary stents) should be closely monitored for development of cholangitis or biliary tract infections before initiation of treatment and, regularly, thereafter.

Treatment-specific precaution (IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer)
Haematological toxicity
Pure red cell aplasia (PRCA) (see section 4.8) was reported when olaparib maintenance treatment was used in combination with IMFINZI, following treatment with IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy. If PRCA is confirmed, treatment with IMFINZI and olaparib should be discontinued.

Autoimmune haemolytic anemia (AIHA) was reported when olaparib maintenance treatment was used in combination with IMFINZI, following treatment with IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy. If AIHA is confirmed, treatment with IMFINZI and olaparib should be discontinued.

Metastatic NSCLC
Limited data are available in elderly patients (≥ 75 years) treated with IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy (see sections 4.8 and 5.1). Careful consideration of the potential benefit/risk of this regimen on an individual basis is recommended.

Patients excluded from clinical studies
Patients with the following were excluded from clinical studies: a baseline ECOG performance score ≥ 2; active or prior documented autoimmune disease within 2 years of initiation of the study; a history of immunodeficiency; a history of severe immune-mediated adverse reactions; medical conditions that

required systemic immunosuppression, except physiological dose of systemic corticosteroids (≤ 10 mg/day prednisone or equivalent); uncontrolled intercurrent illnesses; active tuberculosis or hepatitis B or C or HIV infection or patients receiving live attenuated vaccine within 30 days before or after the start of IMFINZI. In the absence of data, durvalumab should be used with caution in these populations after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis.
The safety of concurrent prophylactic cranial irradiation (PCI) with IMFINZI in patients with ES-SCLC is unknown.

For more information on exclusion criteria for each specific study see section 5.1.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting durvalumab, except physiological dose of systemic corticosteroids (≤ 10 mg/day prednisone or equivalent), is not recommended because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of durvalumab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting durvalumab to treat immune-related adverse reactions (see section 4.4).

No formal pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction studies have been conducted with durvalumab. Since the primary elimination pathways of durvalumab are protein catabolism via reticuloendothelial system or target-mediated disposition, no metabolic drug-drug interactions are expected. PK drug-drug interaction between durvalumab and chemotherapy was assessed in the CASPIAN study and showed concomitant treatment with durvalumab did not impact the PK of etoposide, carboplatin or cisplatin. Additionally, based on population PK analysis, concomitant chemotherapy treatment did not meaningfully impact the PK of durvalumab. PK drug-drug interactions between durvalumab in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy were assessed in the POSEIDON study and showed no clinically meaningful PK interactions between tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatin or cisplatin in the concomitant treatment. Furthermore, in the DUO-E study, the exposure to durvalumab was similar in both treatment arms which indicates that there were no clinically meaningful PK drug-drug interactions between durvalumab and olaparib, although exposure to olaparib was not measured throughout the study.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception
Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with durvalumab and for at least 3 months after the last dose of durvalumab.

Pregnancy
There are no data on the use of durvalumab in pregnant women. Based on its mechanism of action, durvalumab has the potential to impact maintenance of pregnancy, and in a mouse allogeneic pregnancy model, disruption of PD-L1 signaling was shown to result in an increase in foetal loss. Animal studies with durvalumab are not indicative of reproductive toxicity (see section 5.3). Human IgG1 is known to cross the placental barrier and placental transfer of durvalumab was confirmed in animal studies. Durvalumab may cause foetal harm when administered to a pregnant woman and is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose.

Breast-feeding
It is unknown whether durvalumab is secreted in human breast milk. Available toxicological data in cynomolgus monkeys have shown low levels of durvalumab in breast milk on day 28 after birth (see section 5.3). In humans, antibodies may be transferred to breast milk, but the potential for absorption and harm to the newborn is unknown. However, a potential risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue or abstain from durvalumab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
There are no data on the potential effects of durvalumab on fertility in humans or animals.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Durvalumab has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
IMFINZI as monotherapy
The safety of IMFINZI as monotherapy is based on pooled data in 4 045 patients across multiple tumour types. IMFINZI was administered at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks, 20 mg/kg every 4 weeks or 1 500 mg every 4 weeks. The most common (> 10%) adverse reactions were cough/productive cough (18.7%), diarrhoea (16.1%), rash (15.5%), arthralgia (13.8%), pyrexia (13.0%), abdominal pain (13.0%), upper respiratory tract infections (12.1%), pruritus (11.4%), and hypothyroidism (10.9%). The most common (> 2%) NCI CTCAE Grade ≥ 3 adverse reactions were pneumonia (3.6%) and aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (2.9%).

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 3.7% of patients. The most common adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonitis (0.9%) and pneumonia (0.7%).

IMFINZI was delayed or interrupted due to adverse reactions in 13.0% of patients. The most common adverse reactions leading to dose delay or interruption were pneumonia (2.2%) and aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (2.2%).

The safety of IMFINZI as monotherapy in patients treated for HCC is based on data in 492 patients and was consistent with the overall safety profile in the IMFINZI monotherapy pool (N = 4 045). The most common (> 10%) adverse reactions were AST increased/ALT increased (20.3%), abdominal pain (17.9%), diarrhoea (15.9%), pruritus (15.4%), and rash (15.2%). The most common (> 2%) Grade ≥ 3 adverse reactions were AST increased/ALT increased (8.1%) and abdominal pain (2.2%).

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 3.7% of patients. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation were AST increased/ALT increased (0.8%) and hepatitis (0.6%).

IMFINZI was delayed or interrupted due to adverse reactions in 11.6% of patients. The most common adverse reaction leading to dose delay or interruption was AST increased/ALT increased (5.9%).

IMFINZI in combination with chemotherapy
The safety of IMFINZI in combination with chemotherapy is based on pooled data in 838 patients from 3 studies (TOPAZ-1, CASPIAN and DUO-E). The most common (> 10%) adverse reactions were neutropenia (47.3%), anaemia (44.9%), fatigue (38.8%), nausea (38.4%), thrombocytopenia (28.0%), alopecia (27.4%), constipation (25.9%), decreased appetite (21.2%), neuropathy peripheral (21.2%), abdominal pain (20.3%), diarrhoea (19.1%), rash (18.5%), vomiting (18.0%), leukopenia (17.2%), pyrexia (13.4%), arthralgia (12.4%), cough/productive cough (12.4%), pruritus (11.8%), hypothyroidism (11.0%), aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (10.7%) and oedema peripheral (10.1%). The most common (> 2%) NCI CTCAE Grade ≥ 3 adverse reactions were neutropenia (30.7%), anaemia (17.1%), thrombocytopenia (9.9%), leukopenia (6.4%), fatigue (4.5%), febrile neutropenia (2.9%), aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (2.1%) and pneumonia (2.0%).

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 3.6% of patients. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation were anaemia (0.5%), rash (0.5%) and fatigue (0.5%).

IMFINZI was delayed or interrupted due to adverse reactions in 31.0% of patients. The most common adverse reactions leading to dose delay or interruption were neutropenia (15.0%), thrombocytopenia (6.8%), anaemia (5.1%) and leukopenia (2.9%).

IMFINZI in combination with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy
The safety of IMFINZI given in combination with tremelimumab 75 mg and chemotherapy is based on data in 330 patients with metastatic NSCLC. The most common (> 20%) adverse reactions were anaemia (49.7%), nausea (41.5%), neutropenia (41.2%), fatigue (36.1%), rash (25.8%), thrombocytopenia (24.5%) and diarrhoea (21.5%). The most common (> 2%) NCI CTCAE Grade ≥ 3 adverse reactions were neutropenia (23.9%), anaemia (20.6%), pneumonia (9.4%), thrombocytopenia (8.2%), leukopenia (5.5%), fatigue (5.2%), lipase increased (3.9%), amylase increased (3.6%), febrile neutropenia (2.4%), colitis (2.1%) and aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (2.1%).

IMFINZI was discontinued due to adverse reactions in 8.5% of patients. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation were pneumonia (2.1%) and colitis (1.2%).

IMFINZI was interrupted due to adverse reactions in 49.4% of patients. The most common adverse reactions leading to dose interruption were neutropenia (16.1%), anaemia (10.3%), thrombocytopenia (7.3%), leukopenia (5.8%), pneumonia (5.2%), aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (4.8%), colitis (3.3%) and pneumonitis (3.3%).

IMFINZI in combination with tremelimumab 300 mg
The safety of IMFINZI given in combination with a single dose of tremelimumab 300 mg is based on pooled data (HCC pool) in 462 HCC patients from the HIMALAYA Study and another study in HCC patients, Study 22. The most common (> 10%) adverse reactions were rash (32.5%), pruritus (25.5%), diarrhoea (25.3%), abdominal pain (19.7%), aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (18.0%), pyrexia (13.9%), hypothyroidism (13.0%), cough/productive cough (10.8%), oedema peripheral (10.4%) and lipase increased (10.0%) (see Table 4). The most common severe adverse reactions (NCI CTCAE Grade ≥ 3) were aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (8.9%), lipase increased (7.1%), amylase increased (4.3%) and diarrhoea (3.9%).

The most common serious adverse reactions were colitis (2.6%), diarrhoea (2.4%), pneumonia (2.2%), and hepatitis (1.7%).

The frequency of treatment discontinuation due to adverse reactions was 6.5%. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation were hepatitis (1.5%) and aspartate aminotransferase increased/alanine aminotransferase increased (1.3%).

The severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1=mild, grade 2=moderate, grade 3=severe, grade 4=life threatening and grade 5=death.

IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib 300 mg twice daily
The safety of IMFINZI given in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib 300 mg twice daily is based on data in 238 patients with endometrial cancer. The most common (> 20%) adverse reactions were anaemia (61.8%), nausea (54.6%), fatigue (54.2%), neuropathy peripheral (51.7%), alopecia (50.8%), neutropenia (39.5%), constipation (32.8%), thrombocytopenia (29.8%), diarrhoea (28.2%), vomiting (25.6%), arthralgia (24.4%), rash (23.5%), abdominal pain (23.5%), decreased appetite (23.1%) and leukopenia (20.2%).

The most common (> 2%) NCI CTCAE Grade ≥ 3 adverse reactions were neutropenia (25.2%), anaemia (23.5%), leukopenia (6.7%), thrombocytopenia (5.9%), fatigue (5.5%), febrile neutropenia (3.4%), nausea (2.9%), aspartate aminotransferase increased / alanine aminotransferase increased (2.9%) and neuropathy peripheral (2.5%).

IMFINZI was discontinued in 4.6% of patients. The most common adverse reaction leading to treatment discontinuation was pneumonitis (1.7%).

IMFINZI was interrupted in 38.2% of patients. The most common adverse reactions leading to dose interruption were anaemia (13.4%), thrombocytopenia (11.8%), neutropenia (10.1%), leukopenia (2.9%), hypothyroidism (2.1%) and upper respiratory tract infection (2.1%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 lists the incidence of adverse reactions in the IMFINZI monotherapy pooled safety dataset (N=4 045), in patients treated with IMFINZI in combination with chemotherapy (N=838) and in patients treated with IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib (platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib) (N=238). Unless otherwise stated, Table 4 lists the incidence of adverse reactions in patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy in the POSEIDON study (N=330) and in patients treated with IMFINZI in combination with a single dose of tremelimumab 300 mg in the HCC pool (N=462). Adverse reactions are listed according to system organ class in MedDRA. Within each system organ class, the adverse reactions are presented in decreasing frequency. The corresponding frequency category for each ADR is defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3. Adverse drug reactions in patients treated with IMFINZI

	IMFINZI as monotherapy	**IMFINZI in combination with chemotherapy**	**Platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib***
Infections and infestations			
Very common	Upper respiratory tract infections[a]		Upper respiratory tract infection[a]
Common	Pneumonia[b,c], Influenza, Oral candidiasis, Dental and oral soft tissue infections[d]	Pneumonia[b,c], Upper respiratory tract infections[a], Dental and oral soft tissue infections[d]	Pneumonia, Oral candidiasis, Dental and oral soft tissue infections[d]
Uncommon		Oral candidiasis, Influenza,	Influenza
Blood and lymphatic system disorders			
Very Common		Anaemia, Leukopenia[e], Neutropenia[f], Thrombocytopenia[g]	Anaemia[h], Leukopenia[h] Neutropenia[h], Thrombocytopenia[h]
Common		Febrile neutropenia, Pancytopenia[c]	Aplasia pure red cell, Febrile neutropenia[h], Lymphopenia[i]
Uncommon		Immune thrombocytopenia	Pancytopenia[h]
Rare	Immune thrombocytopenia[c]		
Immune system disorders			
Common			Hypersensitivity[i,j]
Endocrine disorders			

	IMFINZI as monotherapy	**IMFINZI in combination with chemotherapy**	**Platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib***
Very common	Hypothyroidism[k]	Hypothyroidism[k]	Hypothyroidism
Common	Hyperthyroidism[l]	Hyperthyroidism[l], Thyroiditis[m]	Hyperthyroidism, Thyroiditis
Uncommon	Thyroiditis[m], Adrenal insufficiency	Adrenal insufficiency, Type 1 diabetes mellitus	
Rare	Type 1 diabetes mellitus, Hypophysitis/Hypopituitarism, Diabetes insipidus		
Eye disorders			
Uncommon		Uveitis	Uveitis
Rare	Uveitis		
Metabolism and nutrition disorders			
Very common		Decreased appetite	Decreased appetite[h]
Nervous System Disorders			
Very common		Neuropathy peripheral[n]	Neuropathy peripheral, Dizziness[i], Headache[i], Dysgeusia[i,o]
Uncommon		Myasthenia gravis	
Rare	Myasthenia gravis, Meningitis[p]		
Not known	Noninfective encephalitis[q], Guillain-Barré syndrome, Myelitis transverse[r]		
Vascular disorders			
Common			Venous thromboembolic events[i,s]
Cardiac disorders			
Uncommon	Myocarditis		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Very common	Cough/Productive Cough	Cough/Productive Cough	Cough/Productive cough, Dyspnoea[i,t]
Common	Pneumonitis[c], Dysphonia	Pneumonitis	Pneumonitis, Dysphonia
Uncommon	Interstitial lung disease	Interstitial lung disease, Dysphonia	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders			
Very common	Diarrhoea, Abdominal pain[u]	Diarrhoea, Abdominal pain[u], Constipation, Nausea, Vomiting	Diarrhoea, Abdominal pain[u], Constipation[h], Nausea[h], Vomiting[h], Stomatitis[h]
Common		Stomatitis[v]	Dyspepsia[i], Colitis[w]
Uncommon	Colitis[w], Pancreatitis[x]	Colitis[w], Pancreatitis[x]	
Rare	Coeliac disease[r]	Coeliac disease[r]	
Hepatobiliary disorders			
Very common		Aspartate aminotransferase increased or Alanine aminotransferase increased[y]	Aspartate aminotransferase increased or Alanine aminotransferase increased

	IMFINZI as monotherapy	IMFINZI in combination with chemotherapy	Platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib*
Common	Hepatitis[c,z], Aspartate aminotransferase increased or Alanine aminotransferase increased[c,y]	Hepatitis[c,z]	
Uncommon			Hepatitis[z]
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Very common	Rash[aa], Pruritus	Rash[aa], Alopecia, Pruritus	Rash[aa], Alopecia[h], Pruritus
Common	Night sweats	Dermatitis	Dermatitis[bb]
Uncommon	Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid[cc]	Pemphigoid[cc], Night sweats, Psoriasis	Night sweats
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	Arthralgia	Arthralgia	Arthralgia[h], Myalgia
Common	Myalgia	Myalgia	
Uncommon	Myositis[dd]	Immune-mediated arthritis, Myositis	Myositis
Rare	Polymyositis[ee], Immune-mediated arthritis		
Renal and urinary disorders			
Very common			Blood creatinine increased
Common	Blood creatinine increased, Dysuria	Blood creatinine increased, Dysuria	Dysuria
Uncommon	Nephritis[ff]	Cystitis noninfective	Cystitis noninfective[h]
Rare	Cystitis noninfective		
General disorders and administration site conditions			
Very common	Pyrexia	Pyrexia, Fatigue[gg], Peripheral oedema[hh]	Pyrexia, Fatigue[h], Peripheral oedema[hh]
Common	Peripheral oedema[hh]		
Injury, poisoning and procedural complications			
Common	Infusion-related reaction[ii]	Infusion-related reaction[ii]	Infusion-related reaction

Adverse reaction frequencies may not be fully attributed to durvalumab alone but may contain contributions from the underlying disease or from other medicinal products used in a combination.

* overall study of treatment with up to six 21-day cycles with platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI in combination with olaparib.

[a] includes laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillar abscess, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis and upper respiratory tract infection.

[b] includes pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacterial, pneumonia cytomegaloviral, pneumonia haemophilus, pneumonia pneumococcal, pneumonia streptococcal, candida pneumonia and pneumonia legionella.

[c] including fatal outcome.

[d] includes gingivitis, oral infection, periodontitis, pulpitis dental, tooth abscess and tooth infection.

[e] includes leukopenia and white blood cell count decreased.

[f] includes neutropenia and neutrophil count decreased.

[g] includes thrombocytopenia and platelet count decreased.

[h] adverse reaction only applies to chemotherapy ADRs in the DUO-E study.

[i] adverse reaction only applies to olaparib ADRs in the DUO-E study.

[j] includes drug hypersensitivity and hypersensitivity.

[k] includes autoimmune hypothyroidism, hypothyroidism, immune-mediated hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased.

[l] includes hyperthyroidism, Basedow's disease, immune-mediated hyperthyroidism and blood thyroid stimulating hormone decreased.
[m] includes autoimmune thyroiditis, immune-mediated thyroiditis, thyroiditis, and thyroiditis subacute.
[n] includes neuropathy peripheral, paraesthesia and peripheral sensory neuropathy.
[o] includes dysgeusia and taste disorder.
[p] includes meningitis and noninfective meningitis.
[q] reported frequency from ongoing AstraZeneca-sponsored clinical studies outside of the pooled dataset is rare and includes fatal outcome.
[r] events were reported from post-marketing data.
[s] includes deep vein thrombosis, embolism, embolism venous, pelvic venous thrombosis, superficial vein thrombosis and thrombosis.
[t] includes dyspnoea and dyspnoea exertional.
[u] includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper and flank pain.
[v] includes stomatitis and mucosal inflammation.
[w] includes colitis, enteritis, enterocolitis, and proctitis.
[x] includes pancreatitis and pancreatitis acute.
[y] includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased and transaminases increased.
[z] includes hepatitis, autoimmune hepatitis, hepatitis toxic, hepatocellular injury, hepatitis acute, hepatotoxicity and immune-mediated hepatitis.
[aa] includes rash erythematous, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, eczema and rash.
[bb] includes dermatitis and immune-mediated dermatitis.
[cc] includes pemphigoid, dermatitis bullous and pemphigus. Reported frequency from completed and ongoing studies is uncommon.
[dd] includes rhabdomyolysis, myositis, and polymyositis.
[ee] polymyositis (fatal) was observed in a patient treated with IMFINZI from an ongoing sponsored clinical study outside of the pooled dataset.
[ff] includes autoimmune nephritis, tubulointerstitial nephritis, nephritis, glomerulonephritis and glomerulonephritis membranous.
[gg] includes fatigue and asthenia.
[hh] includes oedema peripheral and peripheral swelling.
[ii] includes infusion-related reaction and urticaria with onset on the day of dosing or 1 day after dosing.

Table 4. Adverse drug reactions in patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab

	IMFINZI in combination with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy	**IMFINZI in combination with tremelimumab 300 mg**
Infections and infestations		
Very common	Upper respiratory tract infections[a], Pneumonia[b]	
Common	Influenza, Oral candidiasis	Upper respiratory tract infections[a], Pneumonia[b], Influenza, Dental and oral soft tissue infections[c]
Uncommon	Dental and oral soft tissue infections[c]	Oral candidiasis
Blood and lymphatic system disorders		
Very Common	Anaemia[d], Neutropenia[d,e], Thrombocytopenia[d,f], Leukopenia[d,g]	
Common	Febrile neutropenia[d], Pancytopenia[d]	
Uncommon	Immune thrombocytopenia	
Not known		Immune thrombocytopenia[h]
Endocrine disorders		

	IMFINZI in combination with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy	**IMFINZI in combination with tremelimumab 300 mg**
Very common	Hypothyroidism[i]	Hypothyroidism[i]
Common	Hyperthyroidism[j], Adrenal insufficiency, Hypopituitarism/ Hypophysitis, Thyroiditis[k]	Hyperthyroidism[j], Thyroiditis[k], Adrenal insufficiency
Uncommon	Diabetes insipidus, Type 1 diabetes mellitus	Hypopituitarism/Hypophysitis
Not known		Diabetes insipidus[h], Type 1 diabetes mellitus[h]
Eye disorders		
Uncommon	Uveitis	
Rare		Uveitis[h]
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	Decreased appetite[d]	
Nervous system disorders		
Common	Neuropathy peripheral[d,l]	
Uncommon	Encephalitis[m],	Myasthenia gravis, Meningitis
Not known	Myasthenia gravis[n], Guillain-Barre syndrome[n], Meningitis[n]	Guillain-Barré syndrome[h], Encephalitis[h]
Cardiac disorders		
Uncommon	Myocarditis[o]	Myocarditis
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Very common	Cough/Productive Cough	Cough/Productive cough
Common	Pneumonitis[p], Dysphonia	Pneumonitis[p]
Uncommon	Interstitial lung disease	Dysphonia, Intersitial lung disease
Gastrointestinal disorders		
Very common	Nausea[d], Diarrhoea, Constipation[d], Vomiting[d]	Diarrhoea, Abdominal pain[q]
Common	Stomatitis[d,r], Amylase increased, Abdominal pain[q], Lipase increased, Colitis[s], Pancreatitis[t]	Lipase increased, Amylase increased, Colitis[s], Pancreatitis[t],
Rare	Coeliac disease[n]	Coeliac disease[h]
Not known	Intestinal perforation[n], Large intestine perforation[n]	Intestinal perforation[h], Large intestinal perforation[h]
Hepatobiliary disorders		
Very common	Aspartate aminotransferase increased/Alanine aminotransferase increased[u]	Aspartate aminotransferase increased/Alanine aminotransferase increased[u]
Common	Hepatitis[v]	Hepatitis[v]
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	Alopecia[d], Rash[w], Pruritus	Rash[w], Pruritus
Common		Dermatitis[x], Night sweats,
Uncommon	Dermatitis, Night sweats, Pemphigoid	Pemphigoid
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	Arthralgia	
Common	Myalgia	Myalgia
Uncommon	Myositis[y], Polymyositis[y], Immune-mediated arthritis[n]	Myositis[y], Polymyositis[y], Immune-mediated arthritis
Renal and urinary disorders		
Common	Blood creatinine increased, Dysuria	Blood creatinine increased, Dysuria
Uncommon	Nephritis, Cystitis noninfective	Nephritis[z]

	IMFINZI in combination with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy	IMFINZI in combination with tremelimumab 300 mg
Not known		Cystitis noninfective[h]
General disorders and administration site conditions		
Very common	Fatigue[d], Pyrexia	Pyrexia, Oedema peripheral[aa]
Common	Oedema peripheral[aa]	
Injury, poisoning and procedural complications		
Common	Infusion-related reaction[bb]	Infusion-related reaction[bb]

[a] Includes laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis and upper respiratory tract infection.
[b] Includes pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia and pneumonia bacterial.
[c] Includes periodontitis, pulpitis dental, tooth abscess and tooth infection.
[d] Adverse reaction only applies to chemotherapy ADRs in the Poseidon study.
[e] Includes neutropenia and neutrophil count decreased.
[f] Includes platelet count decreased and thrombocytopenia.
[g] Includes leukopenia and white blood cell count decreased.
[h] Adverse reaction was not observed in the HCC pool, but was reported in patients treated with IMFINZI or IMFINZI+tremelimumab in AstraZeneca-sponsored clinical studies.
[i] Includes blood thyroid stimulating hormone increased, hypothyroidism and immune-mediated hypothyroidism.
[j] Includes blood thyroid stimulating hormone decreased and hyperthyroidism.
[k] Includes autoimmune thyroiditis, immune-mediated thyroiditis, thyroiditis and thyroiditis subacute.
[l] Includes neuropathy peripheral, parasthesia and peripheral sensory neuropathy.
[m] Includes encephalitis and encephalitis autoimmune.
[n] Adverse reaction was not observed in the POSEIDON study but was reported in patients treated with IMFINZI or IMFINZI+tremelimumab in clinical studies outside of the POSEIDON dataset.
[o] Includes autoimmune myocarditis.
[p] Includes immune-mediated pneumonitis and pneumonitis.
[q] Includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper and flank pain.
[r] Includes mucosal inflammation and stomatitis.
[s] Includes colitis, enteritis and enterocolitis.
[t] Includes autoimmune pancreatitis, pancreatitis and pancreatitis acute.
[u] Includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased and transaminases increased.
[v] Includes autoimmune hepatitis, hepatitis, hepatocellular injury, hepatotoxicity, hepatitis acute and immune-mediated hepatitis.
[w] Includes eczema, erythema, rash, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic and rash pustular.
[x] Includes dermatitis and immune-mediated dermatitis.
[y] Includes rhabdomyolysis, myositis, and polymyositis.
[z] Includes autoimmune nephritis and immune-mediated nephritis.
[aa] Includes oedema peripheral and peripheral swelling.
[bb] Includes infusion-related reaction and urticaria.

Description of selected adverse reactions

IMFINZI is associated with immune-mediated adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy and/or treatment modifications. The data for the following immune-mediated adverse reactions reflect the IMFINZI monotherapy combined safety database of 4 045 patients which includes the PACIFIC Study and additional studies in patients with various solid tumours, in indications for which durvalumab is not approved. Across all studies, IMFINZI was administered at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks, 20 mg/kg every 4 weeks or 1 500 mg every 3 or 4 weeks. Details for the significant adverse reactions for IMFINZI when given in combination with chemotherapy are presented if clinically relevant differences were noted in comparison to IMFINZI monotherapy.

The data for the following immune-mediated adverse reactions are also based on 2 280 patients who received IMFINZI 20 mg/kg every 4 weeks in combination with tremelimumab 1 mg/kg or IMFINZI 1 500 mg in combination with tremelimumab 75 mg every 4 weeks. Details for the significant adverse reactions for IMFINZI when given in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy are presented if clinically relevant differences were noted in comparison to IMFINZI in combination with tremelimumab.

The data for the following immune-mediated adverse reactions also reflect the IMFINZI in combination with tremelimumab 300 mg combined safety database of 462 patients with HCC (the HCC pool). In these two studies, IMFINZI was administered at a dose of 1 500 mg in combination with tremelimumab 300 mg every 4 weeks.

The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.2 and 4.4.

Immune-mediated pneumonitis
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, (n=4 045 multiple tumour types), immune-mediated pneumonitis occurred in 103 (2.5%) patients, including Grade 3 in 27 (0.7%) patients, Grade 4 in 2 (< 0.1%) patients and Grade 5 in 7 (0.2%) patients. The median time to onset was 56 days (range: 2-814 days). Seventy-five of the 103 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day), 2 patients also received infliximab and 1 patient also received cyclosporine. IMFINZI was discontinued in 40 patients. Resolution occurred in 61 patients.

Immune-mediated pneumonitis occurred more frequently in patients in the PACIFIC Study who had completed treatment with concurrent chemoradiation within 1 to 42 days prior to initiation of the study (10.7%), than in the other patients in the combined safety database (1.0%).

In the PACIFIC Study, (n=475 in the IMFINZI arm, and n=234 in the placebo arm) immune-mediated pneumonitis occurred in 47 (9.9%) patients in the IMFINZI-treated group and 14 (6.0%) patients in the placebo group, including Grade 3 in 9 (1.9%) patients on IMFINZI vs. 6 (2.6%) patients on placebo and Grade 5 (fatal) in 4 (0.8%) patients on IMFINZI vs. 3 (1.3%) patients on placebo. The median time to onset in the IMFINZI-treated group was 46 days (range: 2-342 days) vs. 57 days (range: 26-253 days) in the placebo group. In the IMFINZI-treated group, all patients received systemic corticosteroids, including 30 patients who received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day) and 2 patients also received infliximab. In the placebo group, all patients received systemic corticosteroids, including 12 patients who received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day) and 1 patient also received cyclophosphamide and tacrolimus. Resolution occurred for 29 patients in the IMFINZI treated group vs. 6 in placebo.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated pneumonitis occurred in 86 (3.8%) patients, including Grade 3 in 30 (1.3%) patients, Grade 4 in 1 (< 0.1%) patient, and Grade 5 (fatal) in 7 (0.3%) patients. The median time to onset was 57 days (range: 8 - 912 days). All patients received systemic corticosteroids and 79 of the 86 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Seven patients also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 39 patients. Resolution occurred in 51 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated pneumonitis occurred in 6 (1.3%) patients, including Grade 3 in 1 (0.2%) patient and Grade 5 (fatal) in 1 (0.2%) patient. The median time to onset was 29 days (range: 5-774 days). Six patients received systemic corticosteroids, and 5 of the 6 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 2 patients. Resolution occurred in 3 patients.

In the DUO-E Study, out of 238 patients treated with platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI in combination with olaparib (platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm) immune-mediated pneumonitis occurred in 5 (2.1%) patients, including Grade 3 in 3 (1.3%) patients. The median time to onset was 85 days (range: 65-321 days). Five patients received systemic corticosteroids, including 4 patients who received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Resolution occurred in all 5 patients.

Immune-mediated hepatitis
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated hepatitis occurred in 112 (2.8%) patients, including Grade 3 in 65 (1.6%) patients, Grade 4 in 8 (0.2%) patients and Grade 5 (fatal) in 6 (0.1%) patients. The median time to onset was 31 days (range: 1-644 days). Eighty-six of the 112 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Seven patients also received mycophenolate treatment. IMFINZI was discontinued in 26 patients. Resolution occurred in 54 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated hepatitis occurred in 80 (3.5%) patients, including Grade 3 in 48 (2.1%) patients, Grade 4 in 8 (0.4%) patients and Grade 5 (fatal) in 2 (< 0.1%) patients. The median time to onset was 36 days (range: 1 - 533 days). All patients received systemic corticosteroids and 68 of the 80 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Eight patients also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 27 patients. Resolution occurred in 47 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated hepatitis occurred in 34 (7.4%) patients, including Grade 3 in 20 (4.3%) patients, Grade 4 in 1 (0.2%) patient and Grade 5 (fatal) in 3 (0.6%) patients. The median time to onset was 29 days (range: 13-313 days). All patients received systemic corticosteroids, and 32 of the 34 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Nine patients also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 10 patients. Resolution occurred in 13 patients.

Immune-mediated colitis
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated colitis or diarrhoea occurred in 77 (1.9%) patients, including Grade 3 in 15 (0.4%) patients and Grade 4 in 2 (< 0.1%) patients. The median time to onset was 71 days (range: 1-920 days). Fifty-five of the 77 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Two patient also received infliximab treatment and 1 patient also received mycophenolate. IMFINZI was discontinued in 13 patients. Resolution occurred in 54 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated colitis or diarrhoea occurred in 167 (7.3%) patients, including Grade 3 in 76 (3.3%) patients and Grade 4 in 3 (0.1%) patients. The median time to onset was 57 days (range: 3-906 days). All patients received systemic corticosteroids and 151 of the 167 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Twenty-two patients also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 54 patients. Resolution occurred in 141 patients.
Intestinal perforation and large intestine perforation were uncommonly reported in patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated colitis or diarrhoea occurred in 31 (6.7%) patients, including Grade 3 in 17 (3.7%) patients. The median time to onset was 23 days (range: 2-479 days). All patients received systemic corticosteroids, and 28 of the 31 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Four patients also received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 5 patients. Resolution occurred in 29 patients.

Intestinal perforation was observed in patients receiving IMFINZI in combination with tremelimumab (rare) in studies outside of the HCC pool.

Immune-mediated endocrinopathies

Immune-mediated hypothyroidism

In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated hypothyroidism occurred in 307 (7.6%) patients, including Grade 3 in 3 (< 0.1%) patients. The median time to onset was 86 days (range: 1-951 days). Of the 307 patients, 303 patients received hormone replacement therapy and 5 patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone or equivalent per day) for immune-mediated hypothyroidism. No patients discontinued IMFINZI due to immune-mediated hypothyroidism. Resolution occurred in 61 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated hypothyroidism occurred in 209 (9.2%) patients, including Grade 3 in 6 (0.3%) patients. The median time to onset was 85 days (range: 1-624 days). Thirteen patients received systemic corticosteroids and 8 of the 13 received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Treatment discontinued in 3 patients. Resolution occurred in 52 patients. Immune-mediated hypothyroidism was preceded by immune-mediated hyperthyroidism in 25 patients or immune-mediated thyroiditis in 2 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated hypothyroidism occurred in 46 (10.0%) patients. The median time to onset was 85 days (range: 26-763 days). One patient received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy including hormone replacement therapy. Resolution occurred in 6 patients. Immune-mediated hypothyroidism was preceded by immune-mediated hyperthyroidism in 4 patients.

Immune-mediated hyperthyroidism

In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated hyperthyroidism occurred in 64 (1.6%) patients, including Grade 3 in 1 (< 0.1%) patient. The median time to onset was 43 days (range: 1-253 days). Fifty-nine of the 64 patients received medical therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker or beta-blocker), 13 patients received systemic corticosteroids and 5 of the 13 patients received high-dose systemic corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient discontinued IMFINZI due to immune-mediated hyperthyroidism. Resolution occurred in 47 patients. Twenty-two patients experienced hypothyroidism following hyperthyroidism.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated hyperthyroidism occurred in 62 (2.7%) patients, including Grade 3 in 5 (0.2%) patients. The median time to onset was 33 days (range: 4-176 days). Eighteen patients received systemic coticosteroids, and 11 of the 18 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Fifty-three patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker or beta-blocker), One patient discontinued treatment due to hyperthyroidism. Resolution occurred in 47 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated hyperthyroidism occurred in 21 (4.5%) patients, including Grade 3 in 1 (0.2%) patient. The median time to onset was 30 days (range: 13-60 days). Four patients received systemic corticosteriods, and all of the four patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Twenty patients required other therapy (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker). One patient discontinued treatment due to hyperthyroidism. Resolution occurred in 17 patients.

Immune-mediated thyroiditis

In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated thyroiditis occurred in 16 (0.4%) patients, including Grade 3 in 2 (< 0.1%) patients. The median time to onset was 49 days (range: 14-217 days). Of the 16 patients, 13 patients received hormone replacement therapy and

3 patients received high-dose corticosteroids (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). One patient discontinued IMFINZI due to immune-mediated thyroiditis. Resolution occurred in 5 patients. Three patients experienced hypothyroidism following thyroiditis.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated thyroiditis occurred in 15 (0.7%) patients, including Grade 3 in 1 (< 0.1%) patient. The median time to onset was 57 days (range: 22-141 days). Five patients received systemic corticosteroids and 2 of the 5 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Thirteen patients required other therapy including, hormone replacement therapy, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, calcium channel blocker, or beta-blocker. No patients discontinued treatment due to immune-mediated thyroiditis. Resolution occurred in 5 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated thyroiditis occurred in 6 (1.3%) patients. The median time to onset was 56 days (range: 7-84 days). Two patients received systemic corticosteroids, and 1 of the 2 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). All patients required other therapy including hormone replacement therapy. Resolution occurred in 2 patients.

Immune-mediated adrenal insufficiency
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 20 (0.5%) patients, including Grade 3 in 6 (0.1%) patients. The median time to onset was 157.5 days (range: 20-547 days). All 20 patients received systemic corticosteroids; 7 of the 20 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). No patients discontinued IMFINZI due to immune-mediated adrenal insufficiency. Resolution occurred in 6 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 33 (1.4%) patients, including Grade 3 in 16 (0.7%) patients and Grade 4 in 1 (< 0.1%) patient. The median time to onset was 105 days (range: 20-428 days). Thirty-two patients received systemic corticosteroids, and 10 of the 32 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Treatment was discontinued in one patient. Resolution occurred in 11 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated adrenal insufficiency occurred in 6 (1.3%) patients, including Grade 3 in 1 (0.2%) patient. The median time to onset was 64 days (range: 43-504 days). All patients received systemic corticosteroids, and 1 of the 6 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Resolution occurred in 2 patients.

Immune-mediated type 1 diabetes mellitus
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated type 1 diabetes mellitus occurred in 3 (< 0.1%) patients, including Grade 3 in 2 (< 0.1%) patients and Grade 4 in 1 (< 0.1%) patient. The time to onset was 43 days (range: 42-518 days). All three patients required long-term insulin therapy. IMFINZI was permanently discontinued in one patient. One patient recovered and one patient recovered with sequelae.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated type 1 diabetes mellitus occurred in 6 (0.3%) patients, including Grade 3 in 1 (< 0.1%) patient and Grade 4 in 2 (< 0.1%) patients. The median time to onset was 58 days (range: 7-220 days). All patients required insulin. Treatment was discontinued for 1 patient. Resolution occurred in 1 patient.

Immune mediated hypophysitis/hypopituitarism
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 4 (< 0.1%) patients, including Grade 3 in 3 (< 0.1%)

patients. The time to onset for the events was 74 days (range: 44-225 days). Two patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day), two patients discontinued IMFINZI due to immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism and resolution occurred in 1 patient.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 16 (0.7%) patients, including Grade 3 in 8 (0.4%) patients. The median time to onset for the events was 123 days (range: 63-388 days). All patients received systemic corticosteroids and 8 of the 16 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Four patients also required endocrine therapy. Treatment was discontinued in 2 patients. Resolution occurred in 7 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated hypophysitis/hypopituitarism occurred in 5 (1.1%) patients. The median time to onset for the events was 149 days (range: 27-242 days). Four patients received systemic corticosteroids, and 1 of the 4 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Three patients also required endocrine therapy. Resolution occurred in 2 patients.

Immune-mediated nephritis
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated nephritis occurred in 18 (0.4%) patients, including Grade 3 in 4 (< 0.1%) patients and Grade 4 in 1 (< 0.1%) patient. The median time to onset was 77.5 days (range: 4-393 days). Thirteen patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day) and 1 patient also received mycophenolate. IMFINZI was discontinued in 7 patients. Resolution occurred in 9 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated nephritis occurred in 9 (0.4%) patients, including Grade 3 in 1 (< 0.1%) patient. The median time to onset was 79 days (range: 39-183 days). All patients received systemic corticosteroids and 7 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Treatment was discontinued in 3 patients. Resolution occurred in 5 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated nephritis occurred in 4 (0.9%) patients, including Grade 3 in 2 (0.4%) patients. The median time to onset was 53 days (range: 26-242 days). All patients received systemic corticosteroids, and 3 of the 4 received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Treatment was discontinued in 2 patients. Resolution occurred in 3 patients.

Immune-mediated rash
In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid) occurred in 65 (1.6%) patients, including Grade 3 in 17 (0.4%) patients. The median time to onset was 54 days (range: 4-576 days). Thirty-three of the 65 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). IMFINZI was discontinued in 5 patients. Resolution occurred in 43 patients.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid) occurred in 112 (4.9%) patients, including Grade 3 in 17 (0.7%) patients. The median time to onset was 35 days (range: 1-778 days). All patients received systemic corticosteroids, and 57 of the 112 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Treatment was discontinued in 10 patients. Resolution occurred in 65 patients.

In the HCC pool (n=462), immune-mediated rash or dermatitis (including pemphigoid) occurred in 26 (5.6%) patients, including Grade 3 in 9 (1.9%) patients and Grade 4 in 1 (0.2%) patient. The median time to onset was 25 days (range: 2-933 days). All patients received systemic corticosteroids and 14 of the 26 patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per

day). One patient received other immunosuppressants. Treatment was discontinued in 3 patients. Resolution occurred in 19 patients.

In the DUO-E Study, out of 238 patients treated with platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI in combination with olaparib (platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm) immune-mediated rash occurred in 8 (3.4%) patients, including Grade 3 in 2 (0.8%) patients. The median time to onset was 155 days (range: 2-308 days). All patients received high-dose corticosteroid treatment (at least 40 mg prednisone or equivalent per day). Resolution occurred in all 8 patients.

Infusion-related reactions

In the combined safety database with IMFINZI monotherapy, infusion-related reactions occurred in 55 (1.4%) patients, including Grade 3 in 5 (0.1%) patients. There were no Grade 4 or 5 events.

In the combined safety database with IMFINZI in combination with tremelimumab (n=2 280), infusion-related reactions occurred in 45 (2.0%) patients, including Grade 3 in 2 (< 0.1%) patients. There were no Grade 4 or 5 events.

In the DUO-E Study, out of 238 patients treated with platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI in combination with olaparib (platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm), infusion-related reactions occurred in 13 (5.5%) patients, including Grade 3 in 1 (0.4%) patient. There were no Grade 4 or 5 events.

Pure Red Cell Aplasia

Pure Red Cell Aplasia (PRCA) has been reported when IMFINZI has been used in combination with olaparib. In a clinical study of patients with endometrial cancer treated with IMFINZI in combination with olaparib, the incidence of PRCA was 1.6%. All events were CTCAE Grade 3 or 4. Events were manageable following discontinuation of both IMFINZI and olaparib. The majority of events were managed with blood transfusion and immunosuppression and recovered; there were no fatal events. For management see section 4.4.

Laboratory abnormalities

In patients treated with durvalumab monotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 3.8% for alanine aminotransferase increased, 6.1% for aspartate aminotransferase increased, 0.9% for blood creatinine increased, 5.4% for amylase increased and 8.4% for lipase increased. The proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to any grade > ULN was 19.3% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to any grade < LLN was 17.5%.

In patients treated with durvalumab in combination with chemotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 6.4% for alanine aminotransferase increased, 6.5% for aspartate aminotransferase increased, 4.2% for blood creatinine increased, 6.4% for amylase increased, and 11.7% for lipase increased. The proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to any grade > ULN was 20.3% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to any grade < LLN was 24.1%.

In patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 6.2% for alanine aminotransferase increased, 5.2% for aspartate aminotransferase increased, 4.0% for blood creatinine increased, 9.4% for amylase increased and 13.6% for lipase increased. The proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to > ULN was 24.8% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to < LLN was 32.9%.

In patients treated with IMFINZI in combination with tremelimumab, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 5.1% for alanine aminotransferase increased, 5.8% for aspartate aminotransferase, 1.0% for blood creatinine increased, 5.9% for amylase increased and 11.3% for lipase increased. The proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to > ULN was 4.2% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to < LLN was 17.2%.

In patients treated with platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI either as monotherapy (platinum-based chemotherapy + IMFINZI arm) or in combination with olaparib (platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm), the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI arm: 3.5% for alanine aminotransferase increased, 3.0% for aspartate aminotransferase increased and 0.4% for blood creatinine increased, and as follows in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm: 3.8% for alanine aminotransferase increased, 3.4% for aspartate aminotransferase increased and 1.7% for blood creatinine increased. The proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to > ULN was 27.2% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to < LLN was 24.3% in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI arm and the proportion of patients who experienced a TSH shift from baseline that was ≤ ULN to > ULN was 28.6% and a TSH shift from baseline that was ≥ LLN to < LLN was 20.1% in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm.

Immune checkpoint inhibitor class effects
There have been cases of the following adverse reactions reported during treatment with other immune checkpoint inhibitors which might also occur during treatment with durvalumab: pancreatic exocrine insufficiency.

Immunogenicity
Immunogenicity of IMFINZI as monotherapy is based on pooled data in 3 069 patients who were treated with IMFINZI 10 mg/kg every 2 weeks, or 20 mg/kg every 4 weeks as a single-agent and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADAs). Eighty-four patients (2.7%) tested positive for treatment emergent ADAs. Neutralising antibodies (nAb) against durvalumab were detected in 0.5% (16/3 069) of patients. The presence of ADAs did not have a clinically relevant effect on pharmacokinetics or safety. There are insufficient number of patients to determine ADA impact on efficacy.

Across multiple phase III studies, in patients treated with IMFINZI in combination with other therapeutic agents, 0% to 10.1% of patients developed treatment-emergent ADAs. Neutralizing antibodies against durvalumab were detected in 0% to 1.7% of patients treated with IMFINZI in combination with other therapeutic agents. The presence of ADAs did not have an apparent effect on pharmacokinetics or safety.

Elderly
No overall differences in safety were reported between elderly (≥ 65 years) and younger patients.

In studies PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 and HIMALAYA data on safety for patients 75 years and older are too limited to draw a conclusion on this population.

In first line metastatic NSCLC patients in the POSEIDON study, some differences in safety were reported between elderly (≥ 65 years) and younger patients. The safety data from patients 75 years of age or older are limited to a total of 74 patients. There was a higher frequency of serious adverse reactions and discontinuation rate of any study treatment due to adverse reactions in 35 patients aged 75 years of age or older treated with IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy (45.7% and 28.6%, respectively) relative to 39 patients aged 75 years of age or older who received platinum-based chemotherapy only (35.9% and 20.5%, respectively).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no information on overdose with durvalumab. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors. ATC code: L01FF03.

Mechanism of action
Expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) protein is an adaptive immune response that helps tumours evade detection and elimination by the immune system. PD-L1 can be induced by inflammatory signals (e.g., IFN-gamma) and can be expressed on both tumour cells and tumour-associated immune cells in tumour microenvironment. PD-L1 blocks T-cell function and activation through interaction with PD-1 and CD80 (B7.1). By binding to its receptors, PD-L1 reduces cytotoxic T-cell activity, proliferation and cytokine production.

Durvalumab is a fully human, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody that selectively blocks the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80 (B7.1). Durvalumab does not induce antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Selective blockade of PD-L1/PD-1 and PD-L1/CD80 interactions enhances antitumour immune responses and increases T-cell activation.

The combination of tremelimumab, a CTLA-4 inhibitor and durvalumab, a PD-L1 inhibitor functions to enhance anti-tumour T-cell activation and function at multiple stages of the immune response resulting in improved anti-tumour responses. In murine syngeneic tumour models, dual blockade of PD-L1 and CTLA-4 resulted in enhanced anti-tumour activity.

Clinical efficacy and safety
Durvalumab doses of 10 mg/kg every 2 weeks, 1 120 mg every 3 weeks or 1 500 mg every 4 weeks were evaluated in NSCLC, ES-SCLC and endometrial cancer clinical studies. Based on the modeling and simulation of exposure, exposure-safety relationships and exposure-efficacy data comparisons, there are no anticipated clinically significant differences in efficacy and safety between durvalumab doses of 10 mg/kg every 2 weeks, 1 120 mg every 3 weeks or 1 500 mg every 4 weeks.

NSCLC – PACIFIC Study
The efficacy of IMFINZI was evaluated in the PACIFIC Study, a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study in 713 patients with locally advanced, unresectable NSCLC. Patients had completed at least 2 cycles of definitive platinum-based chemotherapy with radiation therapy within 1 to 42 days prior to initiation of the study and had a ECOG performance status of 0 or 1. Ninety-two percent of patients had received a total dose of 54 to 66 Gy of radiation. The study excluded patients who had progressed following chemoradiation therapy, patients with prior exposure to any anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibody, patients with active or prior documented autoimmune disease within 2 years of initiation of the study; a history of immunodeficiency; a history of severe immune-mediated adverse reactions; medical conditions that required systemic immunosuppression, except physiological dose of systemic corticosteroids; active tuberculosis or hepatitis B or C or HIV

infection or patients receiving live attenuated vaccine within 30 days before or after the start of IMFINZI. Patients were randomised 2:1 to receive 10 mg/kg IMFINZI (n=476) or 10 mg/kg placebo (n=237) via intravenous infusion every 2 weeks for up to 12 months or until unacceptable toxicity or confirmed disease progression. Randomisation was stratified by gender, age (< 65 years vs. ≥ 65 years) and smoking status (smoker vs. non-smoker). Patients with disease control at 12 months were given the option to be re-treated upon disease progression. Tumour assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months and then every 12 weeks thereafter.

Patients were enrolled regardless of their tumour PD-L1 expression level. Where available, archival tumour tissue specimens taken prior to chemoradiation therapy were retrospectively tested for PD-L1 expression on tumour cells (TC) using the VENTANA PD-L1 (SP263) IHC assay. Of the 713 patients randomised, 63% of patients provided a tissue sample of sufficient quality and quantity to determine PD-L1 expression and 37% were unknown.

The demographics and baseline disease characteristics were well balanced between study arms. Baseline demographics of the overall study population were as follows: male (70%), age ≥ 65 years (45%), age ≥ 75 years (8%), White (69%), Asian (27%), other (4%), current smoker (16%), past-smoker (75%), never smoker (9%), ECOG Performance Status 0 (49%), ECOG Performance Status 1 (51%). Disease characteristics were as follows: Stage IIIA (53%), Stage IIIB (45%), histological sub-groups of squamous (46%), non-squamous (54%). Of 451 patients with PD-L1 expression available, 67% were TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] and 33% were TC < 1%.

The two primary endpoints of the study were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of IMFINZI vs. placebo. Secondary efficacy endpoints included PFS at 12 months (PFS 12) and 18 months (PFS 18) from randomisation and Time from Randomisation to Second Progression (PFS2). PFS was assessed by Blinded Independent Central Review (BICR) according to RECIST v1.1.

The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the IMFINZI-treated group compared with the placebo group [hazard ratio (HR) = 0.52 (95% CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001]. The study demonstrated a statistically significant improvement in OS in the IMFINZI-treated group compared with the placebo group [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251].

In the 5 year follow-up analysis, with a median follow-up of 34.2 months, IMFINZI continued to demonstrate improved OS and PFS compared to placebo. The OS and PFS results from the primary analysis and the follow-up analysis are summarized in Table 5.

Table 5. Efficacy results for the PACIFIC Study

	Primary analysis[a]		**5 year follow-up analysis[b]**	
	IMFINZI (n=476)	**Placebo (n=237)**	**IMFINZI (n=476)**	**Placebo (n=237)**
OS				
Number of deaths (%)	183 (38.4%)	116 (48.9%)	264 (55.5%)	155 (65.4%)
Median (months) (95% CI)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	47.5 (38.1, 52.9)	29.1 (22.1, 35.1)
HR (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)		0.72 (0.59, 0.89)	
2- sided p-value	0.00251			
OS at 24 months (%) (95% CI)	66.3% (61.7%, 70.4%)	55.6% (48.9%, 61.3%)	66.3% (61.8%, 70.4%)	55.3% (48.6%, 61.4%)
p-value	0.005			
OS at 48 months (%) (95% CI)			49.7% (45.0%, 54.2%)	36.3% (30.1%, 42.6%)
OS at 60 months (%) (95% CI)			42.9% (38.2%, 47.4%)	33.4% (27.3%, 39.6%)

	Primary analysis[a]		5 year follow-up analysis[b]	
	IMFINZI (n=476)	**Placebo (n=237)**	**IMFINZI (n=476)**	**Placebo (n=237)**
PFS				
Number of events (%)	214 (45.0%)	157 (66.2%)	268 (56.3%)	175 (73.8%)
Median PFS (months) (95% CI)	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	16.9 (13.0, 23.9)	5.6 (4.8, 7.7)
HR (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)		0.55 (0.45, 0.68)	
p-value	$p < 0.0001$			
PFS at 12 months (%) (95% CI)	55.9% (51.0%, 60.4%)	35.3% (29.0%, 41.7%)	55.7% (51.0%, 60.2%)	34.5% (28.3%, 40.8%)
PFS at 18 months (%) (95% CI)	44.2% (37.7%, 50.5%)	27.0% (19.9%, 34.5%)	49.1% (44.2%, 53.8%)	27.5% (21.6%, 33.6%)
PFS at 48 months (%) (95% CI)			35.0% (29.9%, 40.1%)	19.9% (14.4%, 26.1%)
PFS at 60 months (%) (95% CI)			33.1% (28.0%, 38.2%)	19.0% (13.6%, 25.2%)
PFS2[c]				
Median PFS2 (months) (95% CI)	28.3 (25.1, 34.7)	17.1 (14.5, 20.7)		
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)			
p-value	$p < 0.0001$			

[a] Primary analysis of PFS at data cut-off 13 February 2017. Primary analysis of OS and PFS2 at data cut-off 22 March 2018.

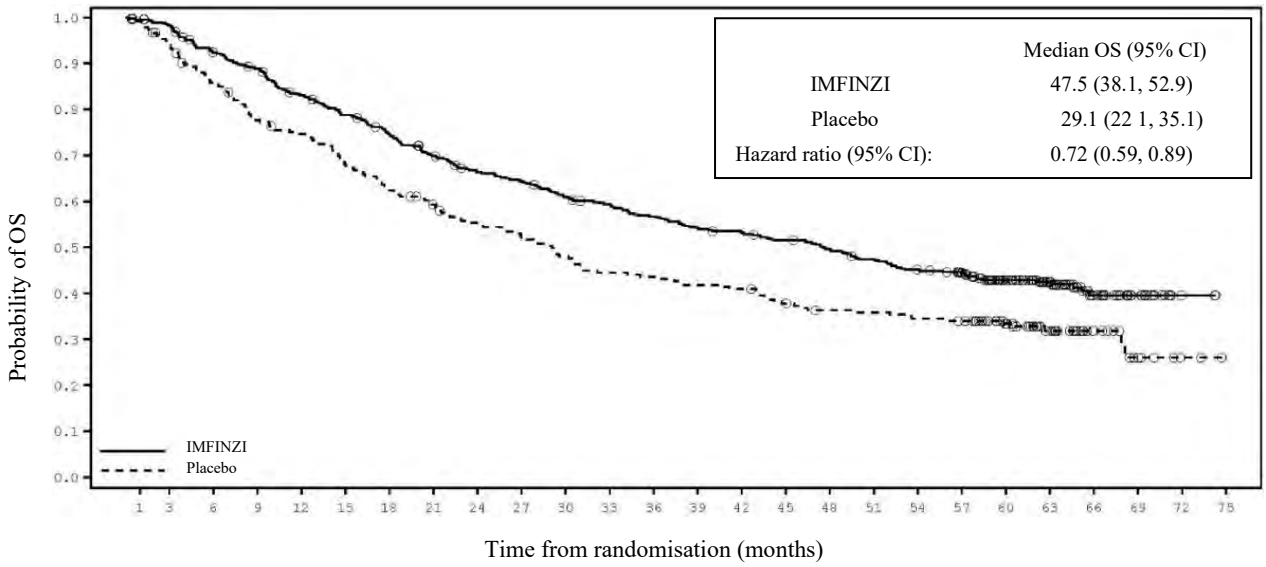
[b] Follow-up OS and PFS analysis at data cut-off 11 January 2021.

[c] PFS2 is defined as the time from the date of randomisation until the date of second progression (defined by local standard clinical practice) or death.

NR: Not Reached

Kaplan-Meier curves for OS and PFS from the 5 year follow-up analysis are presented in Figures 1 and 2.

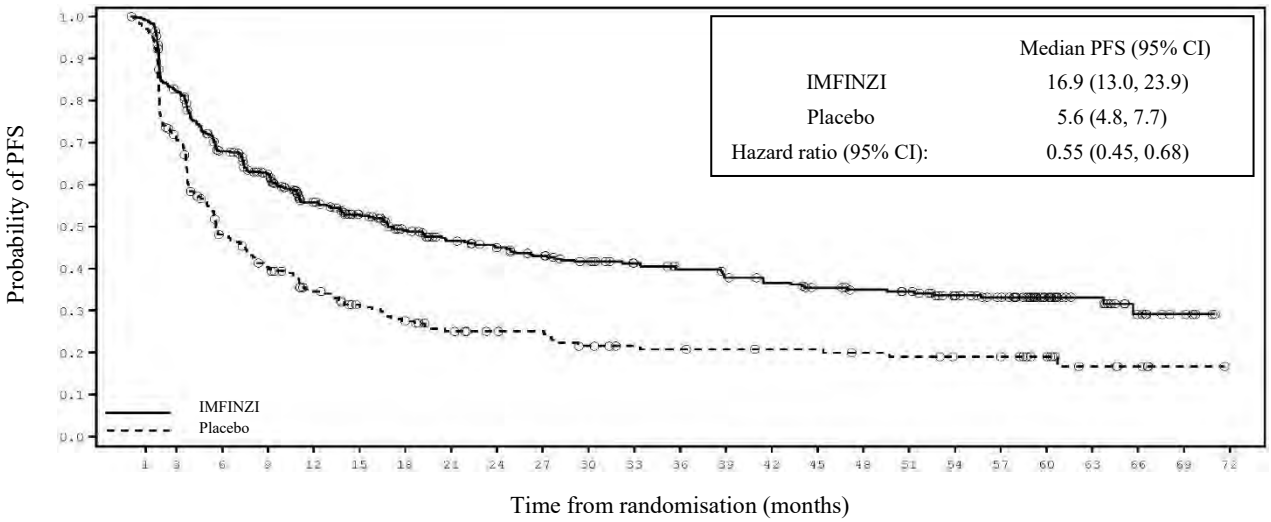
Figure 1. Kaplan-Meier curve of OS



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Figure 2. Kaplan-Meier curve of PFS



Number of patients at risk

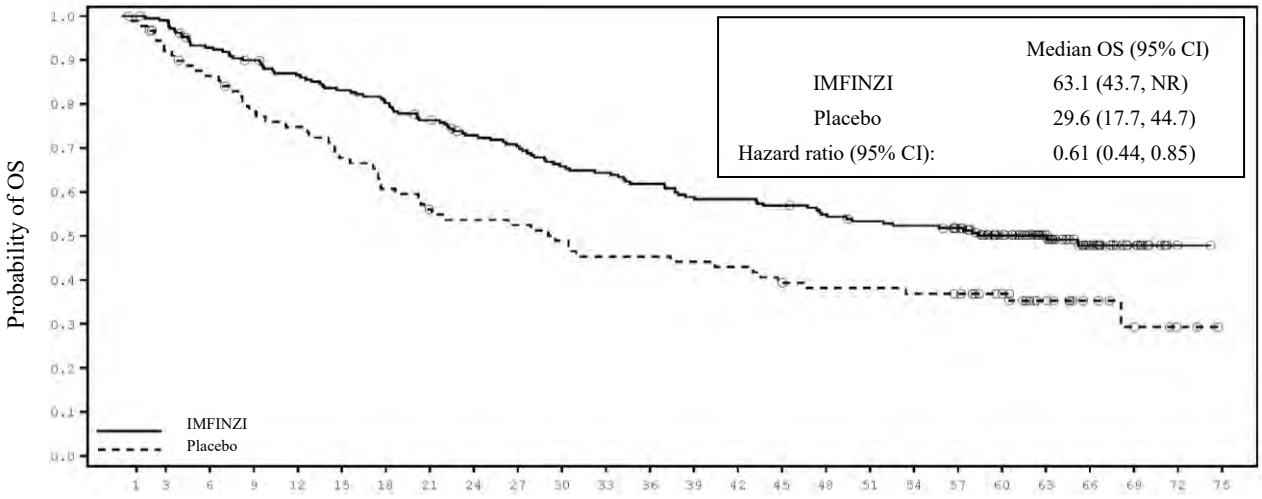
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

The improvements in PFS and OS in favour of patients receiving IMFINZI compared to those receiving placebo were consistently observed in all predefined subgroups analysed, including ethnicity, age, gender, smoking history, EGFR mutation status and histology.

Post-hoc subgroup analysis by PD-L1 expression
Additional subgroup analyses were conducted to evaluate the efficacy by tumour PD-L1 expression (≥ 25%, 1-24%, ≥ 1%, < 1%) and for patients whose PD-L1 status cannot be established (PD-L1

unknown). PFS and OS results from the 5 year follow-up analysis are summarised in Figures 3, 4, 5 and 6.

Figure 3. Kaplan-Meier curve of OS for PD-L1 TC ≥ 1%

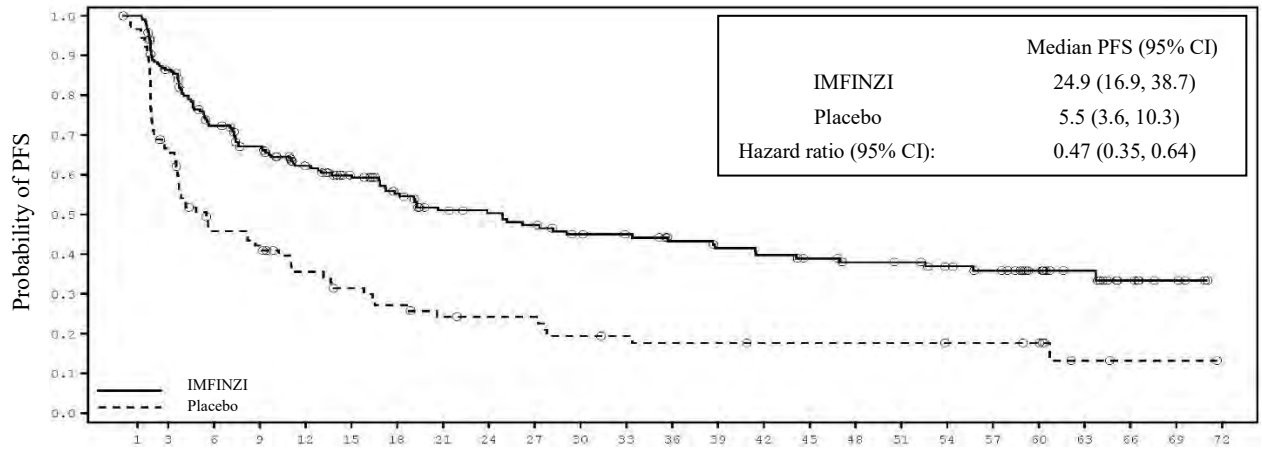


Time from randomisation (months)

Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Figure 4. Kaplan-Meier curve of PFS for PD-L1 TC ≥ 1%



Time from randomisation (months)

Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

Figure 5. Forest plot of OS by PD-L1 expression

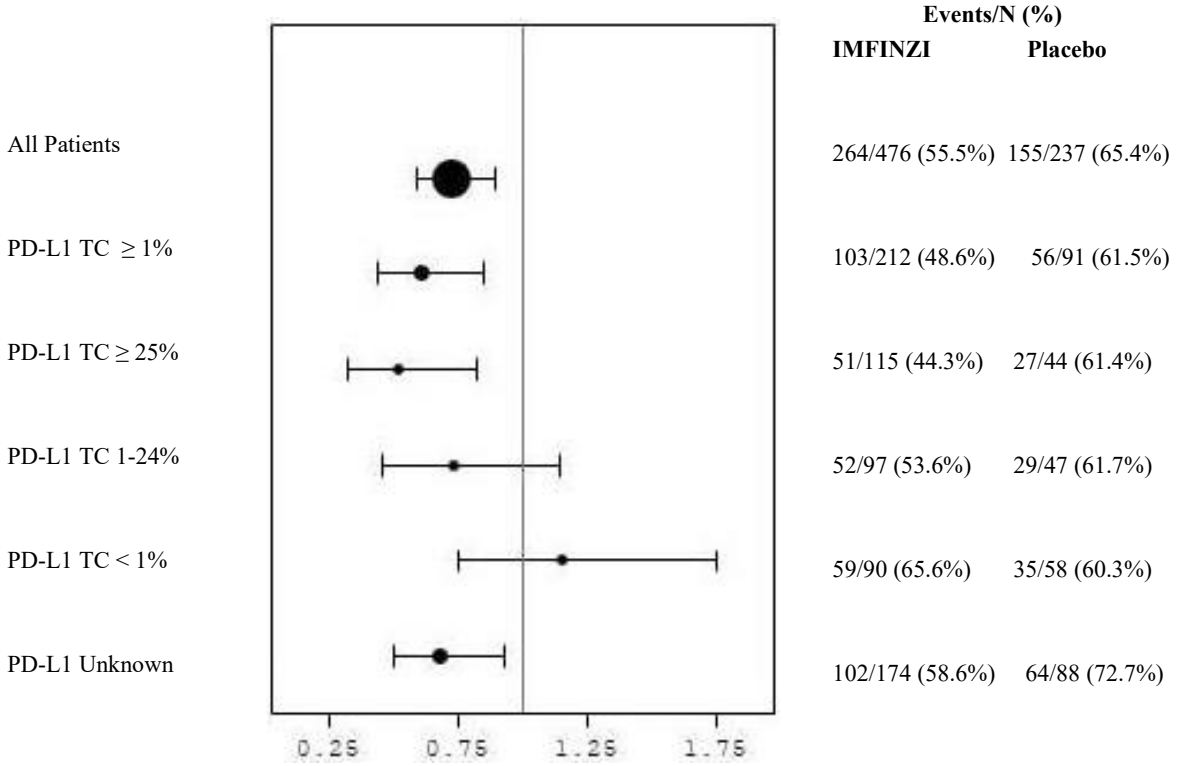
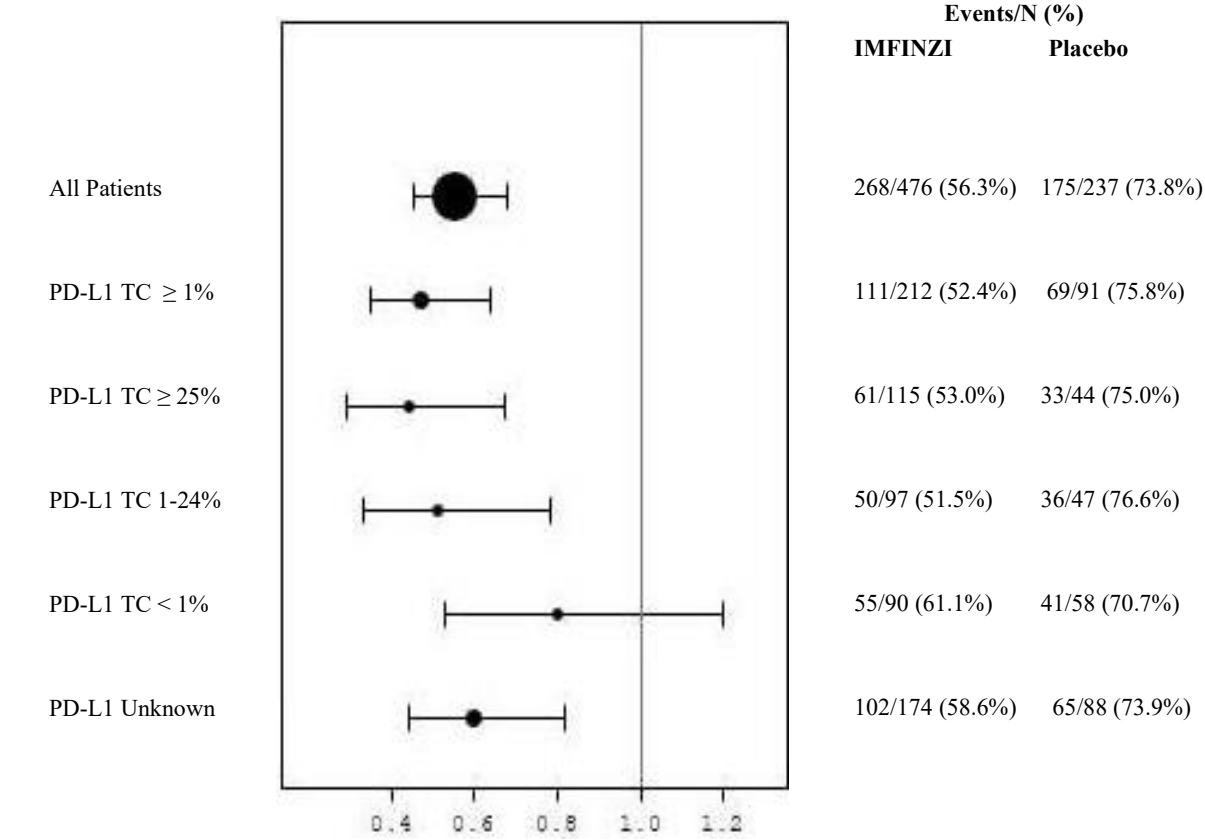


Figure 6. Forest plot of PFS by PD-L1 expression



Overall the safety profile of durvalumab in PD-L1 TC ≥ 1% subgroup was consistent with the intent to treat population, as was the PD-L1 TC < 1% subgroup.

Patient-reported outcomes (PRO)
Patient-reported symptoms, function and health-related quality of life (HRQoL) were collected using the EORTC QLQ-C30 and its lung cancer module (EORTC QLQ-LC13). The LC13 and C30 were assessed at baseline, every 4 weeks for the first 8 weeks, followed by every 8 weeks until completion of the treatment period or discontinuation of IMFINZI due to toxicity or disease progression. Compliance was similar between the IMFINZI and placebo treatment groups (83% vs. 85.1% overall of evaluable forms completed).

At baseline, no differences in patient-reported symptoms, function and HRQoL were observed between IMFINZI and placebo groups. Throughout the duration of the study to Week 48, there was no clinically meaningful difference between IMFINZI and placebo groups in symptoms, functioning and HRQoL (as assessed by a difference of greater than or equal to 10 points).

NSCLC – POSEIDON Study
POSEIDON was a study designed to evaluate the efficacy of IMFINZI with or without tremelimumab in combination with platinum-based chemotherapy. POSEIDON was a randomised, open-label, multicenter study in 1013 metastatic NSCLC patients with no sensitising epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations. Patients with histologically or cytologically documented metastatic NSCLC were eligible for enrolment. Patients had no prior chemotherapy or any other systemic therapy for metastatic NSCLC. Prior to randomisation, patients had tumour PD-L1 status confirmed by using the Ventana PD-L1 (SP263) assay. Patients had a World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 at enrolment.

The study excluded patients with active or prior documented autoimmune disease; active and/or untreated brain metastases; a history of immunodeficiency; administration of systemic immunosuppression within 14 days before the start of IMFINZI or tremelimumab, except physiological dose of systemic corticosteroids; active tuberculosis or hepatitis B or C or HIV infection; or patients receiving live attenuated vaccine within 30 days before or after the start of IMFINZI and/or tremelimumab (see section 4.4).

Randomisation was stratified by tumour cells (TC) PD-L1 expression (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), disease stage (Stage IVA vs. Stage IVB, per the 8th edition of American Joint Committee on Cancer), and histology (non-squamous vs. squamous).

Patients were randomised 1:1:1 to receive:
- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg with tremelimumab 75 mg and platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles followed by, IMFINZI 1 500 mg every 4 weeks as monotherapy. A fifth dose of tremelimumab 75 mg was given at Week 16 alongside IMFINZI dose 6.
- Arm 2: IMFINZI 1 500 mg and platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles, followed by IMFINZI 1 500 mg every 4 weeks as monotherapy.
- Arm 3: Platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles. Patients could receive 2 additional cycles (a total of 6 cycles post-randomisation), as clinically indicated, at the Investigator's discretion.

In the 3 treatment arms, patients received one of the following histology-based chemotherapy regimens:
- Non-squamous NSCLC
    - Pemetrexed 500 mg/m^2 with carboplatin AUC 5-6 or cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks. Unless contraindicated by the investigator, pemetrexed maintenance could be given.
- Squamous NSCLC
    - Gemcitabine 1 000 or 1 250 mg/m^2 on Days 1 and 8 with cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5-6 on Day 1 every 3 weeks.

- Non-squamous or squamous NSCLC
    - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 on Days 1, 8, and 15 with carboplatin AUC 5-6 on Day 1 every 3 weeks.

Tremelimumab was given up to a maximum of 5 doses unless there was disease progression or unacceptable toxicity. IMFINZI and histology-based pemetrexed maintenance therapy (when applicable) was continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Tumour assessments were conducted at Week 6 and Week 12 from the date of randomisation, and then every 8 weeks until confirmed objective disease progression. Survival assessments were conducted every 2 months following treatment discontinuation.

The dual primary endpoints of the study were PFS and OS for IMFINZI + platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy alone. The key secondary endpoints of the study were PFS and OS for IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy and platinum-based chemotherapy alone. The secondary endpoints included objective response rate (ORR) and Duration of Response (DoR). PFS, ORR, and DoR, were assessed using BICR according to RECIST v1.1

The demographics and baseline disease characteristics were well-balanced between study arms. Baseline demographics of the overall study population were as follows: male (76.0%), age ≥ 65 years (47.1%), age ≥ 75 years (11.3%) median age 64 years (range: 27 to 87 years), White (55.9%), Asian (34.6%), Black or African American (2.0%), Other (7.6%), non-Hispanic or Latino (84.2%), current smoker or past-smoker (78.0%), WHO/ECOG PS 0 (33.4%), WHO/ECOG PS 1 (66.5%). Disease characteristics were as follows: Stage IVA (50.0%), Stage IVB (49.6%), histological sub-groups of squamous (36.9%), non-squamous (62.9%), brain metastases (10.5%), PD-L1 expression TC≥ 50% (28.8%), PD-L1 expression TC < 50% (71.1%).

The study showed a statistically significant improvement in OS with IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy. IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy showed a statistically significant improvement in PFS vs. platinum-based chemotherapy alone. The results are summarised below.

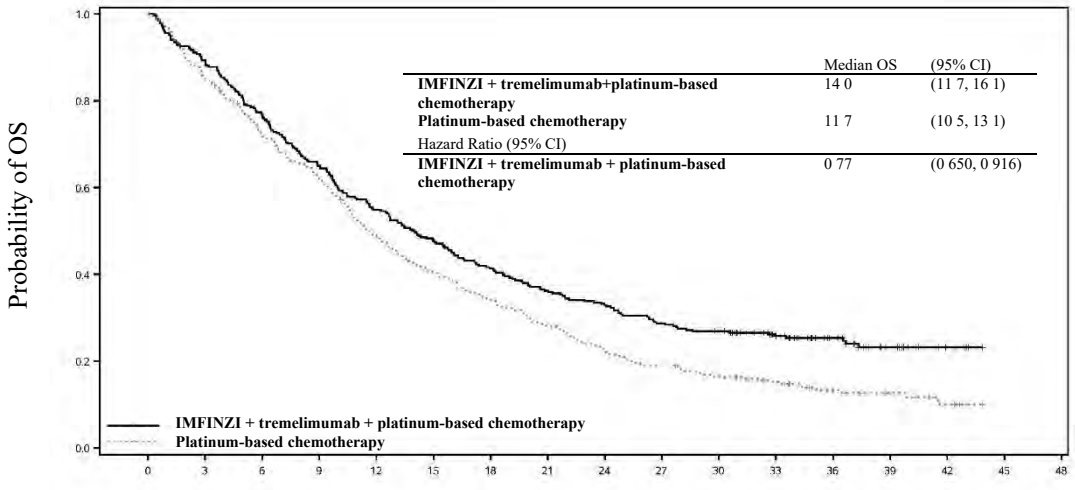
Table 6. Efficacy results for the POSEIDON study

	Arm 1: IMFINZI+tremelimumab +platinum-based chemotherapy (n=338)	**Arm 3: Platinum-based chemotherapy (n=337)**
OS[a]		
Number of deaths (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
Median OS (months) (95% CI)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
HR (95% CI) [b]	0.77 (0.650, 0.916)	
p-value[c]	0.00304	
PFS[a]		
Number of events (%)	238 (70.4)	258 (76.6)
Median PFS (months) (95% CI)	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
HR (95% CI)[b]	0.72 (0.600, 0.860)	
p-value[c]	0.00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38.8)	81 (24.4)
Complete Response n (%)	2 (0.6)	0
Partial Response n (%)	128 (38.2)	81 (24.4)
Median DoR (months) (95% CI)[d,e]	9.5 (7.2, NR)	5.1 (4.4, 6.0)

[a] Analysis of PFS at data cut off 24 July 2019 (median follow up 10.15 months). Analysis of OS at data cut off 12 March 2021 (median follow up 34.86 months). The boundaries for declaring efficacy (Arm 1 vs. Arm 3:

PFS 0.00735, OS 0.00797; 2-sided) were determined by a Lan-DeMets alpha spending function that approximates an O'Brien Fleming approach. PFS was assessed by BICR according to RECIST v1.1.
[b] HR are derived using a Cox pH model stratified by PD-L1, histology and disease stage.
[c] 2-sided p-value based on a log-rank test stratified by PD-L1, histology and disease stage.
[d] Confirmed Objective Response.
[e] Post-hoc analysis.
NR = Not Reached, CI = Confidence Interval

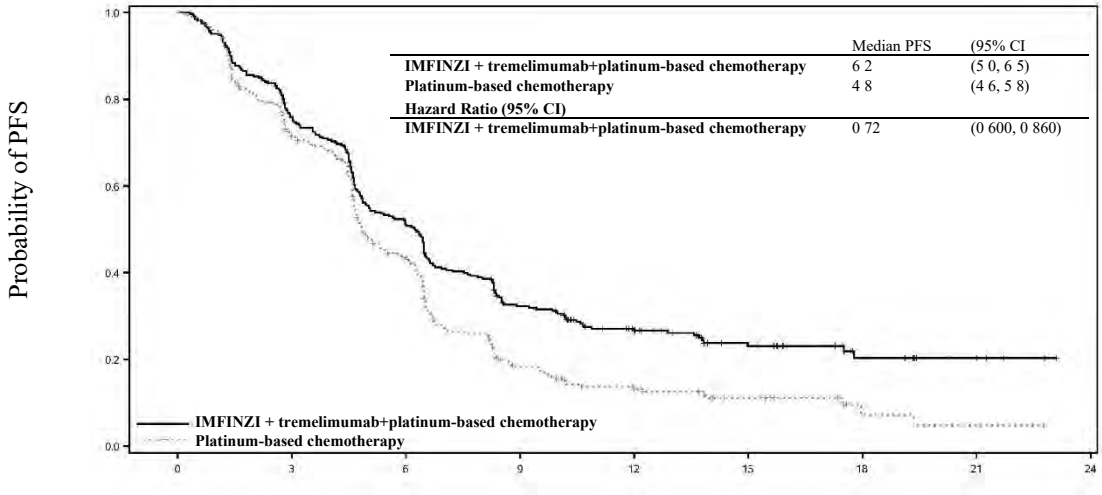
Figure 7. Kaplan-Meier curve of OS



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinum-based chemotherapy	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figure 8. Kaplan-Meier curve of PFS

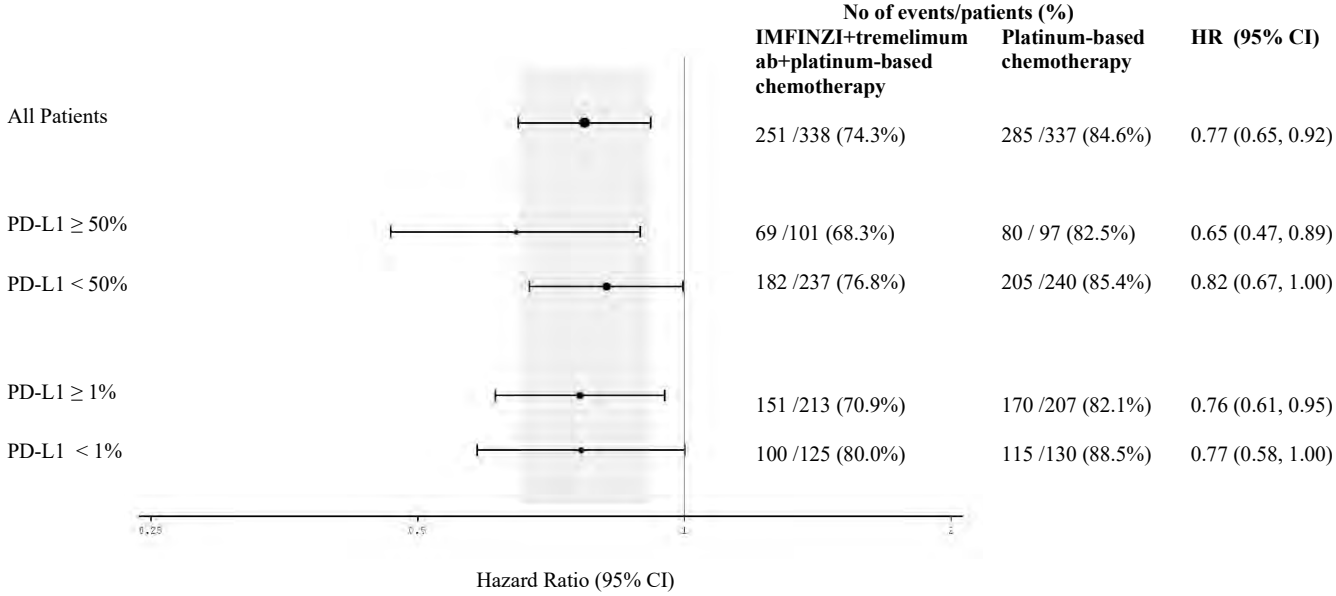


Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinum-based chemotherapy	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figure 9 summarises efficacy results of OS by tumour PD-L1 expression in prespecified subgroup analyses.

Figure 9. Forest plot of OS by PD-L1 expression for IMFINZI+tremelimumab+platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy



Elderly population

A total of 75 patients aged ≥ 75 years were enrolled in the IMFINZI in combination with tremelimumab and chemotherapy (n=35) and platinum-based chemotherapy only (n=40) arms of the POSEIDON study. An exploratory HR of 1.05 (95% CI: 0.64, 1.71) for OS was observed for the IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy within this study subgroup. Due to the exploratory nature of this subgroup analysis no definitive conclusions can be drawn, but caution is suggested when considering this regimen for elderly patients.

SCLC – CASPIAN Study

CASPIAN was a study designed to evaluate the efficacy of IMFINZI with or without tremelimumab in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin. CASPIAN was a randomized, open-label, multicentre study in 805 treatment naïve ES-SCLC patients with WHO/ECOG Performance status of 0 or 1, body weight > 30 kg, suitable to receive a platinum-based chemotherapy regimen as first-line treatment for SCLC, with life expectancy ≥ 12 weeks, at least one target lesion by RECIST 1.1 and adequate organ and bone marrow function. Patients with asymptomatic or treated brain metastases were eligible. The study excluded patients with a history of chest radiation therapy; a history of active primary immunodeficiency; autoimmune disorders including paraneoplastic syndrome (PNS); active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders; use of systemic immunosuppressants within 14 days before the first dose of the treatment except physiological dose of systemic corticosteroids; active tuberculosis or hepatitis B or C or HIV infection; or patients receiving live attenuated vaccine within 30 days before or after the start of IMFINZI.

Randomisation was stratified by the planned platinum-based (carboplatin or cisplatin) therapy in cycle 1.

Patients were randomised 1:1:1 to receive:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide and either carboplatin or cisplatin.
- Arm 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposide and either carboplatin or cisplatin.
- Arm 3: Either carboplatin (AUC 5 or 6 mg/ml/min) or cisplatin (75-80 mg/m^2) on Day 1 and etoposide (80-100 mg/m^2) intravenously on Days 1, 2, and 3 of each 21-day cycle for between 4 – 6 cycles.

For patients randomised to Arm 1 and 2, etoposide and either carboplatin or cisplatin was limited to 4 cycles on an every 3-week schedule subsequent to randomisation. IMFINZI monotherapy continued every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Administration of IMFINZI monotherapy was permitted beyond disease progression if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator.

Patients randomised to Arm 3 were permitted to receive a total of up to 6 cycles of etoposide and either carboplatin or cisplatin. After completion of etoposide + platinum, PCI was permitted only in Arm 3 per investigator discretion.

Tumour assessments were conducted at Week 6 and Week 12 from the date of randomisation, and then every 8 weeks until confirmed objective disease progression. Survival assessments were conducted every 2 months following treatment discontinuation.

The primary endpoints of the study were OS of IMFINZI + etoposide + platinum (Arm 2) vs. etoposide + platinum alone (Arm 3) and IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platinum (Arm 1) vs. etoposide + platinum alone (Arm 3). The key secondary endpoint was PFS. Other secondary endpoints were ORR, OS and PFS landmarks and PRO. PFS and ORR were assessed using Investigator assessments according to RECIST v1.1.

The demographics and baseline disease characteristics were well balanced between the two study arms (268 patients in Arm 2 and 269 patients in Arm 3). Baseline demographics of the overall study population were as follows: male (69.6%), age ≥ 65 years (39.6%), median age 63 years (range: 28 to 82 years), white (83.8%), Asian (14.5%), Black or African American (0.9%), other (0.6 %), non-Hispanic or Latino (96.1%), current or past-smoker (93.1%), never smoker (6.9%), WHO/ECOG PS 0 (35.2%), WHO/ECOG PS 1 (64.8%), Stage IV 90.3%, 24.6% of the patients received cisplatin and 74.1% of the patients received carboplatin. In Arm 3, 56.8% of the patients received 6 cycles of etoposide + platinum and 7.8% of the patients received PCI.

At a planned interim (primary) analysis the study demonstrated a statistically significant improvement in OS with IMFINZI + etoposide + platinum (Arm 2) vs. etoposide + platinum alone (Arm 3) [HR=0.73 (95% CI: 0.591, 0.909), p=0.0047]. Although not formally tested for significance, IMFINZI + etoposide + platinum demonstrated an improvement in PFS vs. etoposide + platinum alone [HR=0.78 (95% CI: 0.645, 0.936)].

The PFS, ORR and DoR results from the planned final analysis (DCO: 27 Jan 2020) are summarized in Table 7. Kaplan-Meier curve for PFS is presented in Figure 11.

The OS results with the planned long-term OS follow-up analysis (DCO: 22 March 2021) (median follow-up: 39.3 months) are presented in Table 7. IMFINZI + etoposide + platinum (Arm 2) vs. etoposide + platinum (Arm 3) continued to demonstrate sustained improvement in OS. Kaplan-Meier curve for OS is presented in Figure 10.

Table 7. Efficacy Results for the CASPIAN Study

	Final analysis[a]		**Long-term follow-up analysis[b]**	
	Arm 2: IMFINZI + etoposide and either carboplatin or cisplatin (n=268)	**Arm 3: etoposide + and either carboplatin or cisplatin (n=269)**	**Arm 2: IMFINZI + etoposide and either carboplatin or cisplatin (n=268)**	**Arm 3: etoposide + and either carboplatin or cisplatin (n=269)**
OS				
Number of deaths (%)	210 (78.4)	231 (85.9)	221 (82.5)	248 (92.2)

	Final analysis[a]		Long-term follow-up analysis[b]	
	Arm 2: IMFINZI + etoposide and either carboplatin or cisplatin (n=268)	**Arm 3: etoposide + and either carboplatin or cisplatin (n=269)**	**Arm 2: IMFINZI + etoposide and either carboplatin or cisplatin (n=268)**	**Arm 3: etoposide + and either carboplatin or cisplatin (n=269)**
Median OS (months) (95% CI)	12.9 (11.3, 14.7)	10.5 (9.3, 11.2)	12.9 (11.3, 14.7)	10.5 (9.3, 11.2)
HR (95% CI)[b,c]	0.75 (0.625, 0.910)		0.71 (0.595, 0.858)	
p-value[d]	0.0032		0.0003	
OS at 18 months (%) (95% CI)	32.0 (26.5, 37.7)	24.8 (19.7, 30.1)	32.0 (26.5, 37.7)	24.8 (19.7, 30.1)
OS at 36 months (%) (95% CI)			17.6 (13.3, 22.4)	5.8 (3.4, 9.1)
PFS				
Number of events (%)	234 (87.3)	236 (87.7)		
Median PFS (months) (95% CI)	5.1 (4.7, 6.2)	5.4 (4.8, 6.2)		
HR (95% CI)[c]	0.80 (0.665, 0.959)			
PFS at 6 months (%) (95% CI)	45.4 (39.3, 51.3)	45.8 (39.5, 51.9)		
PFS at 12 months (%) (95% CI)	17.9 (13.5, 22.8)	5.3 (2.9, 8.8)		
ORR n (%) (95% CI)[e]	182 (67.9) (62.0, 73.5)	156 (58.0) (51.8, 64.0)		
Complete Response n (%)	7 (2.6)	2 (0.7)		
Partial Response n (%)	175 (65.3)	154 (57.2)		
Median DoR (months) (95% CI)[e,f]	5.1 (4.9, 5.3)	5.1 (4.8, 5.3)		

[a] Final PFS, ORR and DoR analysis at data cut-off 27 January 2020.

[b] Long-term follow-up OS analysis at data cut-off 22 March 2021.

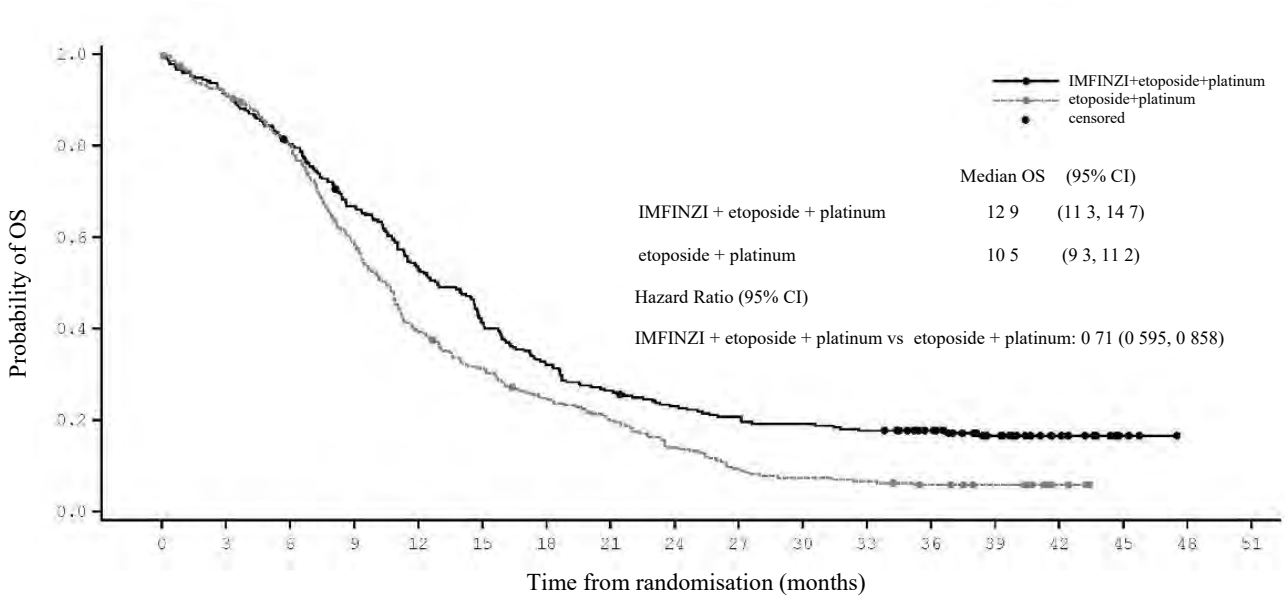
[c] The analysis was performed using the stratified log-rank test, adjusting for planned platinum therapy in Cycle 1 (carboplatin or cisplatin), and using the rank tests of association approach.

[d] At the interim analysis (data cut-off 11 March 2019) the OS p-value was 0.0047, which met the boundary for declaring statistical significance of 0.0178 for a 4% overall 2-sided alpha, based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed.

[e] Confirmed Objective Response.

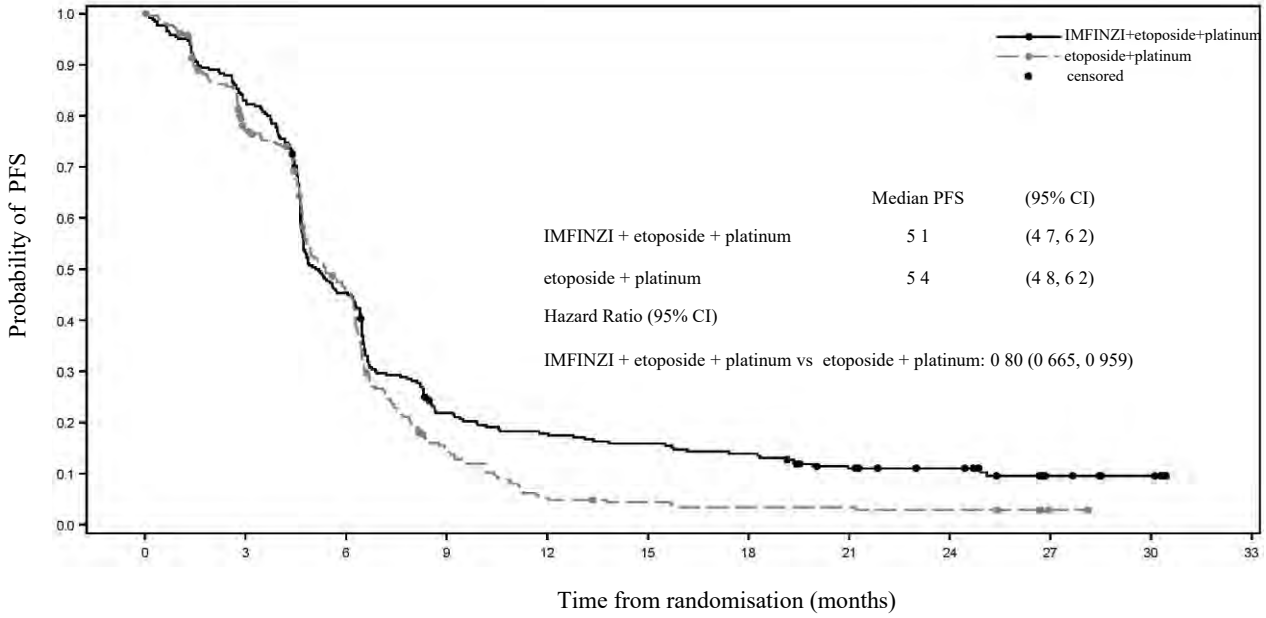
[f] Post-hoc analysis.

Figure 10. Kaplan-Meier curve of OS



Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposide + platinum	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposide + platinum	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figure 11. Kaplan-Meier curve of PFS



Number of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposide + platinum	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposide + platinum	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Subgroup analysis
The improvements in OS in favour of patients receiving IMFINZI + etoposide + platinum compared to those receiving etoposide + platinum alone, were consistently observed across the prespecified subgroups based on demographics, geographical region, carboplatin or cisplatin use and disease characteristics.

BTC – TOPAZ-1 Study
TOPAZ-1 was a study designed to evaluate the efficacy of IMFINZI in combination with gemcitabine and cisplatin. TOPAZ-1 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study in 685 patients with unresectable or metastatic BTC (including intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma) and ECOG Performance status of 0 or 1. Patients had not received previous therapy in the advanced/unresectable setting. Patients who developed recurrent disease > 6 months after surgery and/or completion of adjuvant therapy were included. Patients must have had an adequate organ and bone marrow function, and have had acceptable serum bilirubin levels (≤ 2.0 x the upper limit of normal (ULN)), and any clinically significant biliary obstruction had to be resolved before randomisation.

The study excluded patients with ampullary carcinoma, with brain metastases, active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders, HIV infection or active infections, including tuberculosis or hepatitis C or patients with current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of IMFINZI. Patients with active HBV were allowed to participate if they were on antiviral therapy.

Randomisation was stratified by disease status (initially unresectable vs. recurrent) and primary tumour location (intrahepatic cholangiocarcinoma vs. extrahepatic cholangiocarcinoma vs. gallbladder carcinoma).

Patients were randomised 1:1 to receive:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg administered on Day 1 + gemcitabine 1 000 mg/m^2 and cisplatin 25 mg/m^2 (each administered on Days 1 and 8) every 3 weeks (21 days) for up to 8 cycles, followed by IMFINZI 1 500 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or
- Arm 2: Placebo administered on Day 1 + gemcitabine 1 000 mg/m^2 and cisplatin 25 mg/m^2 (each administered on Days 1 and 8) every 3 weeks (21 days) for up to 8 cycles, followed by placebo every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

Tumour assessments were conducted every 6 weeks for the first 24 weeks after the date of randomisation, and then every 8 weeks until confirmed objective disease progression.

The primary endpoint of the study was OS, the key secondary endpoint was PFS. Other secondary endpoints were ORR, DoR and PRO. PFS, ORR and DoR were investigator-assessed according to RECIST v1.1.

The demographics and baseline disease characteristics were well balanced between the two study arms (341 patients in Arm 1 and 344 patients in Arm 2). Baseline demographics of the overall study population were as follows: male (50.4%), age < 65 years (53.3%), white (37.2%), Asian (56.4%), Black or African American (2.0%), other (4.2%), non-Hispanic or Latino (93.1%), ECOG PS 0 (49.1%), vs. PS 1 (50.9%), primary tumour location (intrahepatic bile duct 55.9%, extrahepatic bile duct 19.1% and gallbladder 25.0%), disease status [recurrent (19.1%) vs. unresectable (80.7%), metastatic (86.0%) vs. locally advanced (13.9%)]. PD-L1 expression was evaluated on tumour and immune cells using the Ventana PD-L1 (SP263) assay and the TAP (tumour area positivity) algorithm, 58.7% patients had TAP ≥ 1% and 30.1% TAP < 1%.

OS and PFS were formally tested at a pre-planned interim analysis (data cut-off 11 Aug 2021) after a median follow-up of 9.8 months. Efficacy results are shown in Table 8 and Figure 13. The maturity for OS was 62% and the maturity for PFS was 84%. IMFINZI + chemotherapy (Arm 1) showed statistically significant improvement vs. placebo + chemotherapy (Arm 2) in OS and in PFS.

Table 8. Efficacy Results for the TOPAZ-1 Study[a]

	IMFINZI + gemcitabine and cisplatin (n=341)	**Placebo + gemcitabine and cisplatin (n=344)**
OS		
Number of deaths (%)	198 (58.1)	226 (65.7)
Median OS (months) (95% CI)[b]	12.8 (11.1, 14.0)	11.5 (10.1, 12.5)
HR (95% CI)[c]	0.80 (0.66, 0.97)	
p-value[c,d]	0.021	
Median follow-up in all patients (months)	10.2	9.5
PFS		
Number of events (%)	276 (80.9)	297 (86.3)
Median PFS (months) (95% CI)[b]	7.2 (6.7, 7.4)	5.7 (5.6, 6.7)
HR (95% CI)[c]	0.75 (0.63, 0.89)	
p-value[c,e]	0.001	
Median follow-up in all patients (months)	7.2	5.6
ORR[f]	91 (26.7)	64 (18.7)
Complete Response n (%)	7 (2.1)	2 (0.6)
Partial Response n (%)	84 (24.6)	62 (18.1)
DoR		
Median DoR (months) (95% CI)[b]	6.4 (5.9, 8.1)	6.2 (4.4, 7.3)

[a] Analysis at data cut-off 11 August 2021.
[b] Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median derived based on Brookmeyer-Crowley method.
[c] The analysis for HR was performed using a stratified Cox proportional hazards model and 2-sided p-value is based on a stratified log-rank test, both are adjusted for disease status and primary tumour location.
[d] At the interim analysis (data cut-off 11 August 2021) the OS p-value was 0.021, which met the boundary for declaring statistical significance of 0.03 for a 4.9% overall 2-sided alpha, based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed.
[e] At the interim analysis (data cut-off 11 August 2021) the PFS p-value was 0.001, which met the boundary for declaring statistical significance of 0.0481 for a 4.9% overall 2-sided alpha, based on a Lan-DeMets alpha spending function with Pocock-type boundary with the actual number of events observed.
[f] Confirmed objective response.

An additional planned follow-up analysis of OS (data cut-off 25 Feb 2022) was performed 6.5 months after the interim analysis with an OS maturity of 77%. IMFINZI + chemotherapy continued to demonstrate improved OS vs. chemotherapy alone [HR=0.76, (95% CI: 0.64, 0.91)] and the median follow-up increased to 12 months.

Figure 12: Kaplan-Meier curve of OS, follow-up OS analysis at data cut-off 25 February 2022

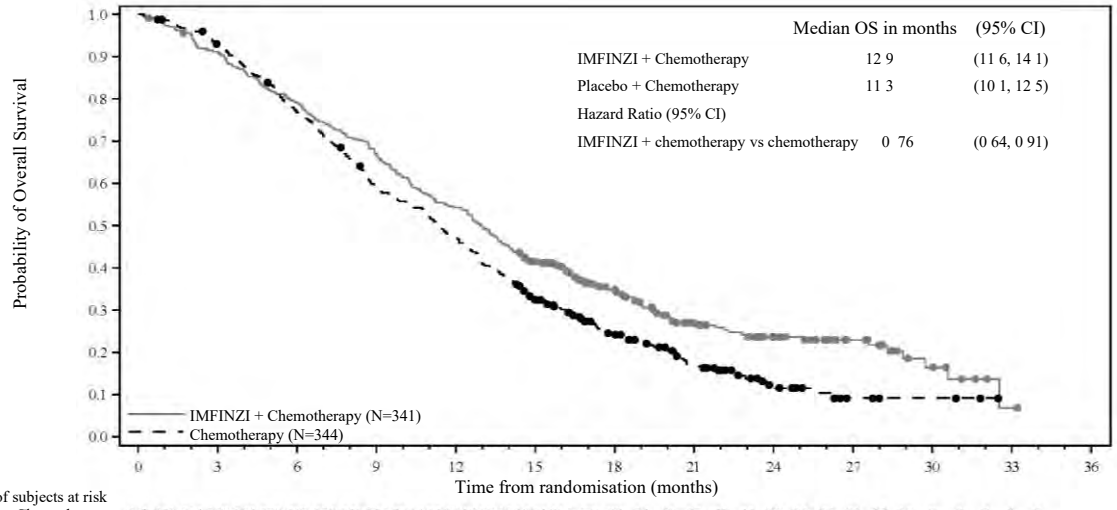
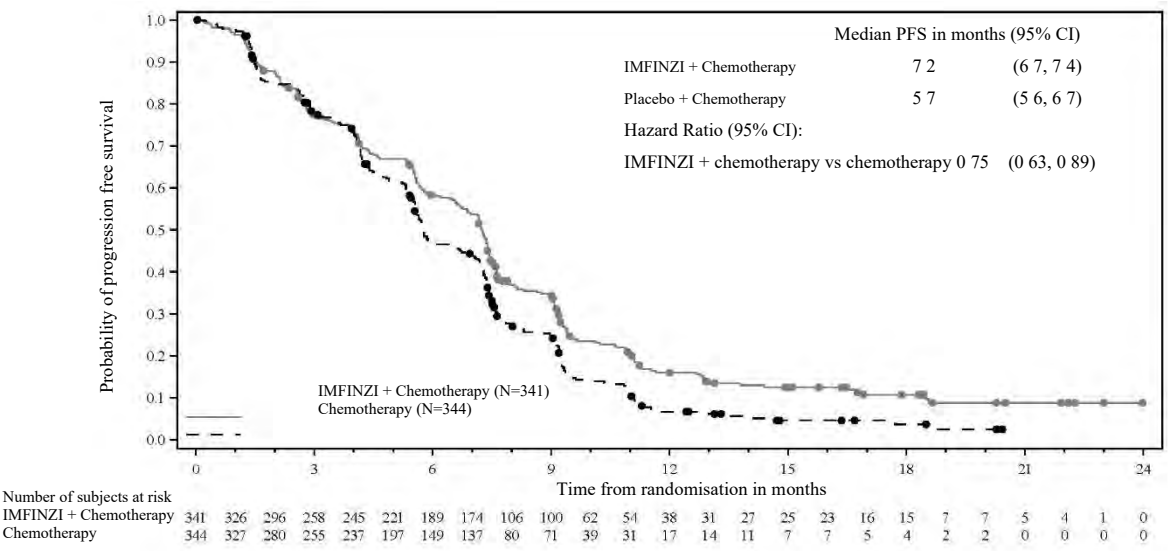


Figure 13: Kaplan-Meier curve of PFS, inferential (primary) analysis at data cut-off 11 August 2021



HCC - HIMALAYA Study

The efficacy of IMFINZI as monotherapy and given in combination with a single dose of tremelimumab 300 mg was evaluated in the HIMALAYA Study, a randomised, open-label, multicentre study in patients with confirmed uHCC who did not receive prior systemic treatment for HCC. The study included patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage C or B (not eligible for locoregional therapy) and Child-Pugh Score Class A.

The study excluded patients with brain metastases or a history of brain metastases, co-infection of viral hepatitis B and hepatitis C; active or prior documented gastrointestinal (GI) bleeding within 12 months; ascites requiring non-pharmacologic intervention within 6 months; hepatic encephalopathy within 12 months before the start of treatment; active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders.

Patients with oesophageal varices were included except those with active or prior documented GI bleeding within 12 months prior to study entry.

Randomisation was stratified by macrovascular invasion (MVI) (yes vs. no), aetiology of liver disease (confirmed hepatitis B virus vs. confirmed hepatitis C virus vs. others) and ECOG performance status (0 vs. 1). The HIMALAYA study randomized 1171 patients 1:1:1 to receive:

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg every 4 weeks.
- Tremelimumab 300 mg as a single dose + IMFINZI 1 500 mg; followed by IMFINZI 1 500 mg every 4 weeks.
- Sorafenib 400 mg twice daily.

Tumour assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months and then every 12 weeks thereafter. Survival assessments were conducted every month for the first 3 months following treatment discontinuation and then every 2 months.

The primary endpoint was OS superiority for the comparison of IMFINZI given in combination with a single dose of tremelimumab vs. Sorafenib. The key secondary objectives were OS non-inferiority followed by superiority for the comparison of IMFINZI vs. Sorafenib. Other secondary endpoints included PFS, Investigator-assessed ORR and DoR according to RECIST v1.1.

The demographics and baseline disease characteristics were well balanced among study arms. The baseline demographics of the overall study population were as follows: male (83.7%), age < 65 years (50.4%) White (44.6%), Asian (50.7%), Black or African American (1.7%), Other race (2.3%), ECOG PS 0 (62.6%); Child-Pugh Class score A (99.5%), macrovascular invasion (25.2%), extrahepatic spread (53.4%), baseline AFP < 400 ng/ml (63.7%), baseline AFP ≥ 400 ng/ml (34.5%), viral aetiology; hepatitis B (30.6%), hepatitis C (27.2%), uninfected (42.2%), evaluable PD-L1 data (86.3%), PD-L1 Tumour area positivity (TAP) ≥ 1% (38.9%), PD-L1 TAP < 1% (48.3%) [Ventana PD-L1 (SP263) assay].

Results are presented in Table 9, Figure 14 and Figure 15.

Table 9. Efficacy Results for the HIMALAYA Study for IMFINZI given in combination with a single dose of tremelimumab 300 mg and IMFINZI as monotherapy vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	**Sorafenib (n=389)**	**IMFINZI (n=389)**
Follow up duration			
Median follow up (months)[a]	33.2	32.2	32.6
OS			
Number of deaths (%)	262 (66.7)	293 (75.3)	280 (72.0)

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Median OS (months) (95% CI)	**16.4 (14.2, 19.6)**	**13.8 (12.3, 16.1)**	**16.6 (14.1, 19.1)**
HR (95% CI)[b,c]	0.78 (0.66, 0.92)		-
p-value[d]	0.0035		-
HR (95% CI)[b,c,e]	-	0.86 (0.73, 1.03)	
PFS			
Number of events (%)	335 (85.2)	327 (84.1)	345 (88.7)
Median PFS (months) (95% CI)	3.78 (3.68-5.32)	4.07 (3.75-5.49)	3.65 (3.19-3.75)
HR (95% CI)	0.90 (0.77, 1.05)		-
HR (95% CI)	-	1.02 (0.88, 1.19)	
ORR			
ORR n (%)[f]	79 (20.1)	20 (5.1)	66 (17.0)
Complete Response n (%)	12 (3.1)	0	6 (1.5)
Partial Response n (%)	67 (17.0)	20 (5.1)	60 (15.4)
DoR			
Median DoR (months)	22.3	18.4	16.8

[a] Calculated using reverse the Kaplan-Meier technique (with censor indicator reversed).

[b] Based on stratified Cox-model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1).

[c] Performed using stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1), and macro-vascular invasion (yes versus no).

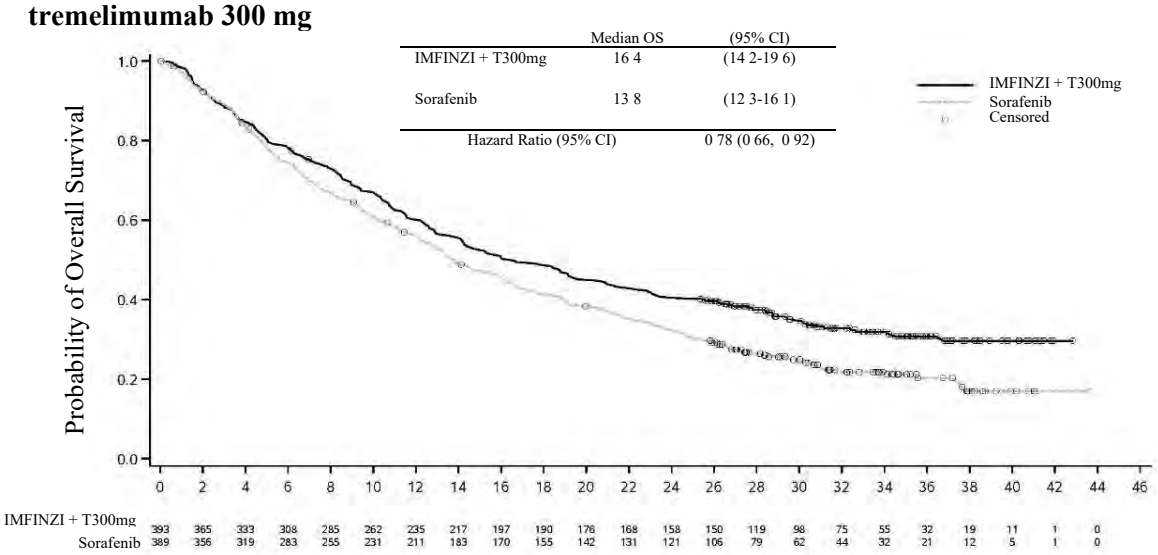
[d] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance for IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib was 0.0398 (Lan◦and◦DeMets 1983).

[e] Non-inferiority margin for HR (IMFINZI vs Sorafenib) is 1.08 using a 95.67% confidence interval based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed (Lan◦and◦DeMets 1983). P-value based on superiority testing of IMFINZI vs. Sorafenib was 0.0674 and did not reach statistical significance.

[f] Confirmed complete response.

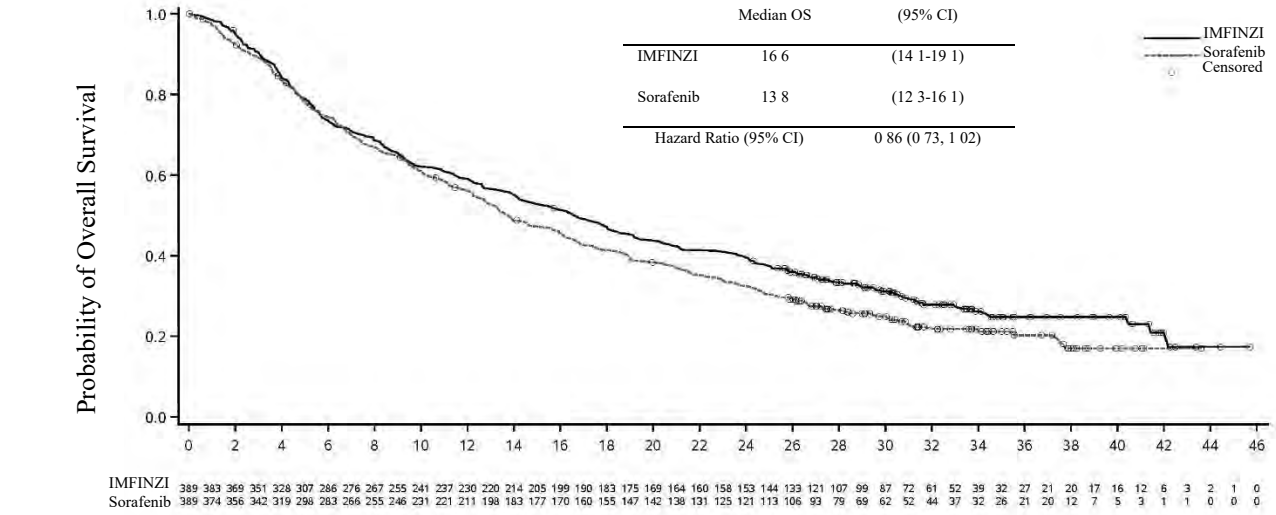
CI=Confidence Interval

Figure 14. Kaplan-Meier curve of OS of IMFINZI given in combination with a single dose of tremelimumab 300 mg



Time from randomisation (months)

Figure 15. Kaplan-Meier curve of OS of IMFINZI given as monotherapy



Time from randomisation (months)

Endometrial Cancer – DUO-E Study

DUO-E was a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled Phase III study of first-line platinum-based chemotherapy in combination with IMFINZI, followed by IMFINZI with or without olaparib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. Patients had to have endometrial cancer in one of the following categories: newly diagnosed Stage III disease (measurable disease per RECIST v1.1 following surgery or diagnostic biopsy), newly diagnosed Stage IV disease (with or without disease following surgery or diagnostic biopsy), or recurrence of disease (measurable or non-measurable disease per RECIST v1.1) where the potential for cure by surgery alone or in combination is poor. For patients with recurrent disease, prior chemotherapy was allowed only if it was administered in the adjuvant setting and there was at least 12 months from the date of last dose of chemotherapy administered to the date of subsequent relapse. The study included patients with epithelial endometrial carcinomas of all histologies, including carcinosarcomas. Patients with endometrial sarcoma were excluded.

Randomisation was stratified by tumour tissue's mismatch repair (MMR) status (proficient versus deficient), disease status (recurrent versus newly diagnosed), and geographic region (Asia versus rest of the world). Patients were randomised 1:1:1 to one of the following arms:

- Arm 1 (Platinum-based chemotherapy): Platinum-based chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) every 3 weeks for a maximum of 6 cycles with durvalumab placebo every 3 weeks. Following completion of chemotherapy treatment, patients without objective disease progression received durvalumab placebo every 4 weeks and olaparib placebo tablets twice daily as maintenance treatment until disease progression.
- Arm 2 (Platinum-based chemotherapy + IMFINZI): Platinum-based chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) every 3 weeks for a maximum of 6 cycles with 1 120 mg durvalumab every 3 weeks. Following completion of chemotherapy treatment, patients without objective disease progression received 1 500 mg durvalumab every 4 weeks with olaparib placebo tablets twice daily as maintenance treatment until disease progression.
- Arm 3 (Platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib): Platinum-based chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) every 3 weeks for a maximum of 6 cycles with 1 120 mg durvalumab every 3 weeks. Following completion of chemotherapy treatment, patients without objective disease progression received 1 500 mg durvalumab every 4 weeks with 300 mg olaparib tablets twice daily as maintenance treatment until disease progression.

Patients who discontinued either product (IMFINZI/placebo or olaparib/placebo) for reasons other than disease progression could continue treatment with the other product if appropriate based on toxicity considerations and investigator discretion.

Treatment was continued until RECIST v1.1-defined progression of disease or unacceptable toxicity. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks for the first 18 weeks relative to randomisation and every 12 weeks thereafter.

The primary endpoint was PFS, determined by investigator assessment using RECIST v1.1. Secondary efficacy endpoints included OS, ORR and DoR.

The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the ITT population, for patients treated with platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib compared to platinum-based chemotherapy [HR=0.55 (95% CI: 0.43, 0.69), p=<0.0001], and for patients treated with platinum-based chemotherapy + IMFINZI compared to platinum-based chemotherapy [HR=0.71 (95% CI: 0.57, 0.89), p=0.003]. At the time of PFS analysis, interim OS data were 28% mature with events in 199 of 718 patients.

Mismatch repair (MMR) status was determined centrally using an MMR immunohistochemistry panel assay. Of a total of 718 patients randomized in the study, 575 (80%) patients had MMR-proficient (pMMR) tumour status and 143 (20%) patients had MMR-deficient (dMMR) tumour status.

Patients with MMR-deficient (dMMR) endometrial cancer
Among patients with dMMR tumour status, demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the treatment arms. Baseline demographics across all three arms were as follows: median age of 62 years (range: 34 to 85), 41% age 65 or older, 1.5% age 75 or older, 62% White, 29% Asian, and 2% Black or African American. Disease characteristics were as follows: ECOG PS of 0 (58%) or 1 (42%), 46% newly diagnosed and 54% recurrent disease. The histologic subtypes were endometrioid (83%), mixed epithelial (5%), serous (3%), carcinosarcoma (3%), undifferentiated (2%), and other (3%).

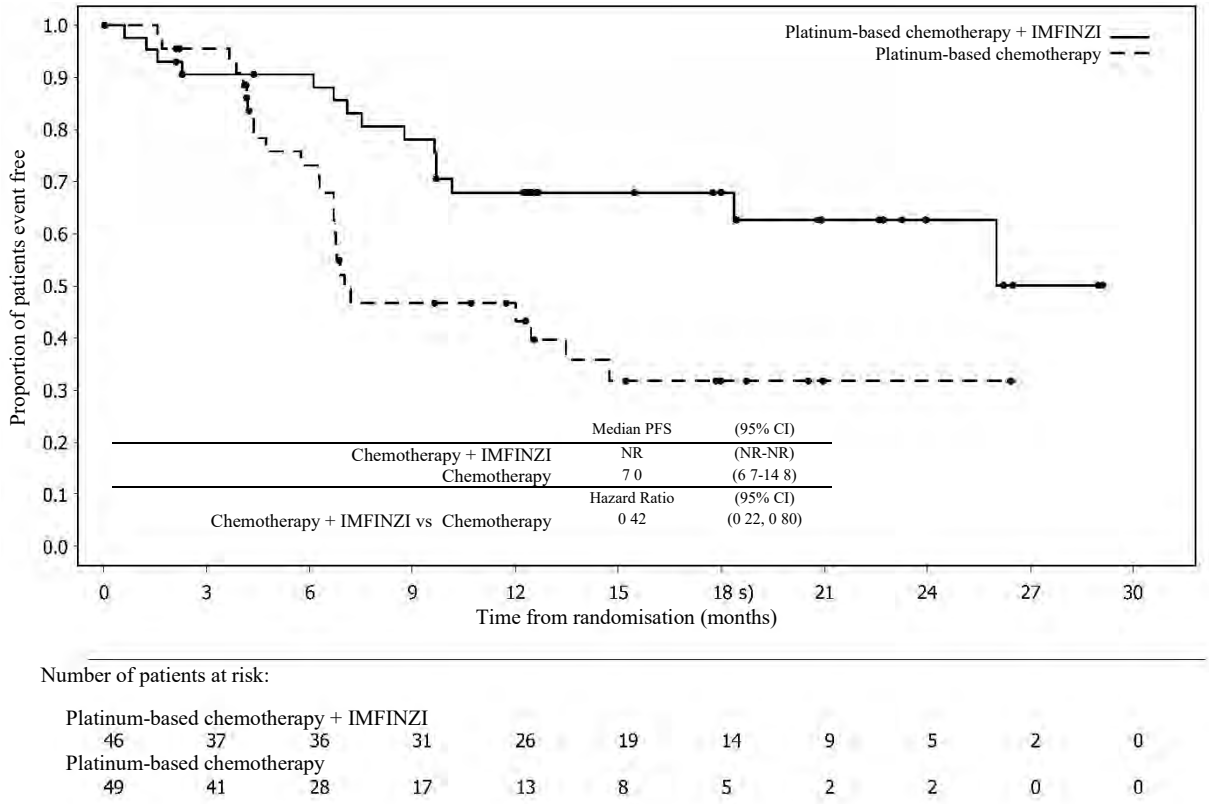
In patients with dMMR tumour status, the results are summarised in Table 10 and Figure 16. The median follow-up time for PFS in censored patients with dMMR tumour status was 15.5 months in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI arm and 10.2 months in the platinum-based chemotherapy arm. At the time of PFS analysis, interim OS data were 26% mature with events in 25 of 95 patients treated with platinum-based chemotherapy + IMFINZI and platinum-based chemotherapy.

Table 10. Efficacy results for the DUO-E Study (Patients with dMMR tumour status)

	Platinum-based chemotherapy + IMFINZI N=46	Platinum-based chemotherapy N=49
PFS[a,b]		
Number of events (%)	15 (32.6)	25 (51.0)
Median PFS (months) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	7.0 (6.7, 14.8)
HR (95% CI)	0.42 (0.22, 0.80)	-
OS[b]		
Number of events (%)	7 (15.2)	18 (36.7)
Median OS (months) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	23.7 (16.9, NR)
HR (95% CI)	0.34 (0.13, 0.79)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	30 (71.4)	17 (40.5)
DoR[b]		
Median DoR (months) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	10.5 (4.3, NR)

[a] Investigator assessed.
[b] Results are based on the first interim analysis (DCO: 12 April 2023).
[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[d] Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response. Based on number of patients in treatment group with measurable disease at baseline (N=42 in platinum-based chemotherapy + IMFINZI arm, N=42 in platinum-based chemotherapy arm).
CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached

Figure 16. Kaplan-Meier curve of PFS in DUO-E (Patients with dMMR tumour status)



Patients with MMR-proficient (pMMR) endometrial cancer
Among patients with pMMR tumour status, demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the treatment arms. Baseline demographics across all three arms were as follows: median age of 64 years (range: 22 to 86), 48% age 65 or older, 8.1% age 75 or older, 56% White, 30% Asian, and 6% Black or African American. Disease characteristics were as follows: ECOG PS of 0 (69%) or 1 (31%), 47% newly diagnosed and 53% recurrent disease. The histologic subtypes were endometrioid (54%), serous (26%), carcinosarcoma (8%), mixed epithelial (4%), clear cell (3%), undifferentiated (2%), mucinous (<1%), and other (3%).

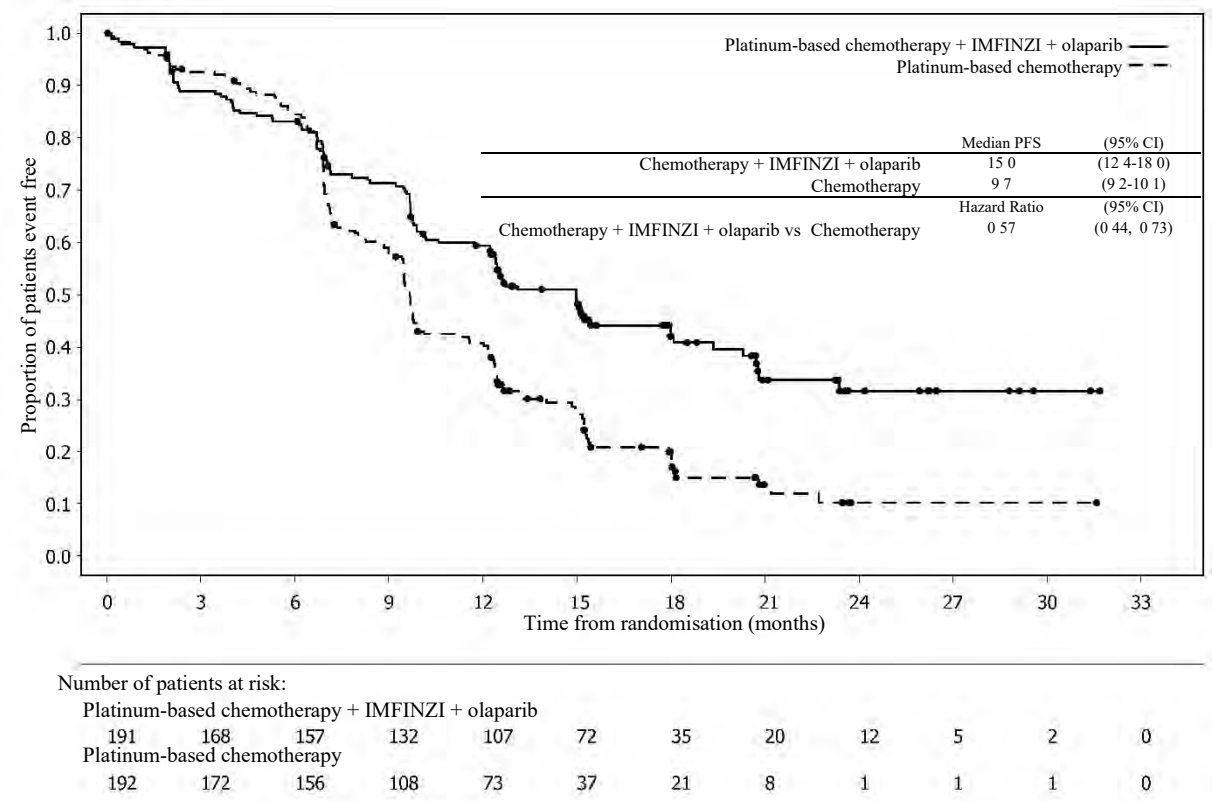
Results in patients with pMMR tumour status are summarised in Table 11 and Figure 17. The median follow-up time in censored patients with pMMR tumour status was 15.2 months in the platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm, and 12.8 months in the platinum-based chemotherapy arm. At the time of PFS analysis, interim OS data were 29% mature with events in 110 of 383 patients treated with platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib and platinum-based chemotherapy.

Table 11. Efficacy results for the DUO-E Study (Patients with pMMR tumour status)

	Platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib N=191	**Platinum-based chemotherapy N=192**
PFS[a,b]		
Number of events (%)	108 (56.5)	148 (77.1)
Median PFS (months) (95% CI)[c]	15.0 (12.4, 18.0)	9.7 (9.2, 10.1)
HR (95% CI)	0.57 (0.44, 0.73)	-
OS[b]		
Number of events (%)	46 (24.1)	64 (33.3)
Median OS (months) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	25.9 (25.1, NR)
HR (95% CI)	0.69 (0.47, 1.00)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	90 (61.2)	92 (59.0)
DoR[b]		
Median DoR (months) (95% CI)[c]	18.7 (10.5, NR)	7.6 (7.1, 10.2)

[a] Investigator assessed.
[b] Results are based on the first interim analysis (DCO: 12 April 2023).
[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[d] Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response. Based on number of patients in treatment group with measurable disease at baseline (N=147 in platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm, N=156 in platinum-based chemotherapy arm).
CI=Confidence Interval, HR=Hazard Ratio, NR=Not Reached

Figure 17. Kaplan-Meier curve of PFS in DUO-E (Patients with pMMR tumour status)



Among patients with pMMR tumour status, the PFS HRs were 0.44 (95% CI: 0.31, 0.61) in patients with PD-L1 expression positive status (236/383; 62%) and 0.87 (95% CI: 0.59, 1.28) in patients with PD-L1 expression negative status (140/383; 37%), for the platinum-based chemotherapy + IMFINZI + olaparib arm compared to the platinum-based chemotherapy arm. PD-L1 expression positive was defined as tumour area positive (TAP) ≥ 1%.

Paediatric population

The safety and efficacy of IMFINZI in combination with tremelimumab in children and adolescents aged less than 18 years has not been established. Study D419EC00001 was a multi-centre, open-label dose finding and dose expansion study to evaluate the safety, preliminary efficacy and pharmacokinetics of IMFINZI in combination with tremelimumab followed by IMFINZI monotherapy, in paediatric patients with advanced malignant solid tumours (except primary central nervous system tumours) who had disease progression and for whom no standard of care treatment exists. The study enrolled 50 paediatric patients with an age range from 1 to 17 years with primary tumour categories: neuroblastoma, solid tumour and sarcoma. Patients received either IMFINZI 20 mg/kg in combination with tremelimumab 1 mg/kg or IMFINZI 30 mg/kg in combination with tremelimumab 1 mg/kg intravenously every 4 weeks for 4 cycles, followed by IMFINZI as monotherapy every 4 weeks. In the dose finding phase, IMFINZI and tremelimumab combination therapy was preceded by a single cycle of IMFINZI monotherapy; 8 patients in this phase however discontinued treatment prior to receiving tremelimumab. Thus, of the 50 patients enrolled in the study, 42 received IMFINZI in combination with tremelimumab and 8 received IMFINZI only. In the dose-expansion phase, an ORR of 5.0% (1/20 patients) was reported in the evaluable for response analysis set. No new safety signals were observed relative to the known safety profiles of IMFINZI and tremelimumab in adults. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of durvalumab was assessed for IMFINZI as a single agent, in combination with chemotherapy, in combination with tremelimumab and platinum-based

chemotherapy, in combination with tremelimumab and in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib..

The PK of durvalumab was studied in 2903 patients with solid tumours with doses ranging from 0.1 to 20 mg/kg administered intravenously once every two, three or four weeks as monotherapy. PK exposure increased more than dose-proportionally (non-linear PK) at doses < 3 mg/kg, and dose proportionally (linear PK) at doses ≥ 3 mg/kg. Steady state was achieved at approximately 16 weeks. Based on population PK analysis that included 1878 patients who received durvalumab monotherapy in the dose range of ≥ 10 mg/kg every 2 weeks, the geometric mean steady state volume of distribution (V_{ss}) was 5.64 L. Durvalumab clearance (CL) decreased over time resulting in a geometric mean steady state clearance (CL_{ss}) of 8.16 ml/h at Day 365; the decrease in CL_{ss} was not considered clinically relevant. The terminal half-life ($t_{1/2}$), based on baseline CL, was approximately 18 days. There was no clinically meaningful difference between the PK of durvalumab as a single agent, in combination with chemotherapy, in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, in combination with tremelimumab and in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI in combination with olaparib. The primary elimination pathways of durvalumab are protein catabolism via reticuloendothelial system or target mediated disposition.

Special populations
Age (19-96 years), body weight (31-149 kg), gender, positive anti-drug antibody (ADA) status, albumin levels, LDH levels, creatinine levels, soluble PD-L1, tumour type, race or ECOG status had no clinically significant effect on the PK of durvalumab.

Renal impairment
Mild (creatinine clearance (CrCL) 60 to 89 ml/min) and moderate renal impairment (creatinine clearance (CrCL) 30 to 59 ml/min) had no clinically significant effect on the PK of durvalumab. The effect of severe renal impairment (CrCL 15 to 29 ml/min) on the PK of durvalumab is unknown; however, as IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via renal pathways, a change in renal function is not expected to influence durvalumab exposure.

Hepatic impairment
Mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1.0 to 1.5 x ULN and any AST) or moderate hepatic impairment (bilirubin > 1.5 to 3 x ULN and any AST) had no clinically significant effect on the PK of durvalumab. The effect of severe hepatic impairment (bilirubin > 3.0 x ULN and any AST) on the pharmacokinetics of durvalumab is unknown; however, as IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via hepatic pathways, a change in hepatic function is not expected to influence durvalumab exposure.

Paediatric population
The PK of durvalumab in combination with tremelimumab was evaluated in a study of 50 paediatric patients with an age range from 1 to 17 years in study D419EC00001. Patients received either durvalumab 20 mg/kg in combination with tremelimumab 1 mg/kg or durvalumab 30 mg/kg in combination with tremelimumab 1 mg/kg intravenously every 4 weeks for 4 cycles, followed by durvalumab as monotherapy every 4 weeks. Based on population PK analysis, durvalumab systemic exposure in paediatric patients ≥ 35kg receiving durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks was similar to exposure in adults receiving durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks, whereas in paediatric patients (≥ 35kg) receiving durvalumab 30mg/kg every 4 weeks, exposure was approximately 1.5 fold higher compared to exposure in adults receiving durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks. In paediatric patients < 35kg receiving durvalumab 30 mg/kg every 4 weeks, the systemic exposure was similar to exposure in adults receiving durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity and mutagenicity
The carcinogenic and genotoxic potential of durvalumab has not been evaluated.

Reproductive toxicology

As reported in the literature, the PD-1/PD-L1 pathway plays a central role in preserving pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the foetus, and in mouse allogeneic pregnancy models disruption of PD-L1 signalling was shown to result in an increase in foetal loss. In animal reproduction studies, administration of durvalumab to pregnant cynomolgus monkeys from the confirmation of pregnancy through delivery, at exposure levels approximately 18-times higher than those observed at the clinical dose of 10 mg/kg of durvalumab (based on AUC), was associated with placental transfer but not with maternal toxicity or effects on embryofoetal development, pregnancy outcome or postnatal development. Negligible levels of durvalumab was found in milk of cynomolgous monkey on Day 28 after birth.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial
3 years.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 30 days at 2 °C to 8 °C and for up to 24 hours at room temperature (up to 25 °C) from the time of preparation.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 12 hours at room temperature (up to 25 °C), unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Two pack sizes of IMFINZI are available:

2.4 ml (a total of 120 mg durvalumab) of concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric stopper and a gray flip-off aluminium seal. Pack size of 1 vial.

10 ml (a total of 500 mg durvalumab) of concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric stopper and a white flip-off aluminium seal. Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation of solution
IMFINZI is supplied as a single-dose vial and does not contain any preservatives, aseptic technique must be observed.

- Visually inspect the medicinal product for particulate matter and discolouration. IMFINZI is clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed. Do not shake the vial.

- Withdraw the required volume from the vial(s) of IMFINZI and transfer into an intravenous (IV) bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection. Mix diluted solution by gentle inversion. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/ml and 15 mg/ml. Do not freeze or shake the solution.

- Discard any unused portion left in the vial.

Administration
- Administer the infusion solution intravenously over 1 hour through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.

- Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1322/002 120 mg vial
EU/1/18/1322/001 500 mg vial

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 September 2018
Date of latest renewal: 24 April 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
United States

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Korea, Republic of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach An Der Riss
Germany

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	**Due date**
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further characterise the long-term efficacy of durvalumab in combination with carboplatin and paclitaxel for the first line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with durvalumab as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR) or in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR), the MAH should submit the results of the second interim OS analysis and the final OS analysis from study D9311C00001 (DUO-E), a phase III randomised double-blind placebo-controlled multicentre study.	**Second interim OS analysis:** December 2025 **Final OS analysis:** December 2026

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMFINZI 50 mg/ml concentrate for solution for infusion
durvalumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One ml of concentrate contains 50 mg of durvalumab.
One vial of 2.4 ml of concentrate contains 120 mg of durvalumab.
One vial of 10 ml of concentrate contains 500 mg of durvalumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

120 mg/2.4 ml
500 mg/10 ml
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1322/002 120 mg vial
EU/1/18/1322/001 500 mg vial

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IMFINZI 50 mg/ml sterile concentrate
durvalumab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

120 mg/2.4 ml
500 mg/10 ml

6. OTHER

AstraZeneca AB

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

IMFINZI 50 mg/ml concentrate for solution for infusion
durvalumab

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What IMFINZI is and what it is used for
2. What you need to know before you are given IMFINZI
3. How you are given IMFINZI
4. Possible side effects
5. How to store IMFINZI
6. Contents of the pack and other information

1. What IMFINZI is and what it is used for

IMFINZI contains the active substance durvalumab which is a monoclonal antibody, a type of protein designed to recognise a specific target substance in the body. IMFINZI works by helping your immune system fight your cancer.

IMFINZI is used to treat a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults. It is used alone when your NSCLC:
- has spread within your lung and cannot be removed by surgery, and
- has responded or stabilised after initial treatment with chemotherapy and radiotherapy.

It is used in combination with tremelimumab and chemotherapy when your NSCLC:
- has spread within both your lungs (and/or to other parts of the body), cannot be removed by surgery and
- has shown no changes (mutations) in genes called EGFR (epidermal growth factor receptor) or ALK (anaplastic lymphoma kinase).

IMFINZI in combination with chemotherapy is used to treat a type of lung cancer called extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) in adults. It is used when your SCLC:
- has spread within your lungs (or to other parts of the body) and
- has not previously been treated.

IMFINZI in combination with chemotherapy is used in adults to treat a type of cancer of the bile ducts (cholangiocarcinoma) and gallbladder that are collectively referred to as biliary tract cancers (BTC). It is used when your BTC:
- has spread within your bile ducts and gallbladder (or to other parts of the body).

IMFINZI is used alone or in combination with tremelimumab to treat a type of liver cancer called advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. It is used when your HCC:
- cannot be removed by surgery (unresectable), and
- may have spread within your liver or to other parts of the body.

IMFINZI is used to treat a type of uterine cancer (endometrial cancer) that has spread beyond the original tumour or come back (recurred) in adults. It is used in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel), followed by:
- IMFINZI alone when your tumour is MMR-deficient, or
- IMFINZI in combination with olaparib when your tumour is MMR-proficient.

A test is used to find out the MMR status of your endometrial cancer.

If you have any questions about how IMFINZI works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor or pharmacist.

When IMFINZI is given in combination with other anti-cancer medicines, it is important that you also read the package leaflet for these other medicines. If you have any questions about these medicines, ask your doctor.

2. What you need to know before you are given IMFINZI

You should not be given IMFINZI
- if you are allergic to durvalumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 “Contents of the pack and other information”). Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before you are given IMFINZI if:

- you have an autoimmune disease (an illness where the body’s immune system attacks its own cells);
- you have had an organ transplant;
- you have lung problems or breathing problems;
- you have liver problems.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor before you are given IMFINZI.

When you are given IMFINZI, you can have some serious side effects.

If you have any of the following, call or see your doctor straight away. Your doctor may give you other medicines that prevent more severe complications and to help reduce your symptoms. Your doctor may delay the next dose of IMFINZI or stop your treatment with IMFINZI, if you have:

- **inflammation of the lungs**: symptoms may include new or worsening cough, shortness of breath or chest pain;
- **inflammation of the liver**: symptoms may include nausea or vomiting, feeling less hungry, pain on the right side of your stomach, yellowing of skin or whites of eyes, drowsiness, dark urine or bleeding or bruising more easily than normal;
- **inflammation of the intestines**: symptoms may include diarrhoea or more bowel movements than usual, or stools that are black, tarry or sticky with blood or mucus, severe stomach pain or tenderness, hole in the bowel;
- **inflammation of glands** (especially the thyroid, adrenal, pituitary and pancreas): symptoms may include fast heart rate, extreme tiredness, weight gain or weight loss, dizziness or fainting, hair loss, feeling cold, constipation, headaches that will not go away or unusual headaches, abdominal pain, nausea and vomiting;
- **type 1 diabetes**: symptoms may include high blood sugar, feeling more hungry or thirsty than usual, passing urine more often than usual, fast and deep breathing, confusion, or a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth or a different odour to your urine or sweat;
- **inflammation of the kidneys**: symptoms may include decrease in the amount of urine you pass;

- **inflammation of the skin**: symptoms may include rash, itching, skin blistering or ulcers in the mouth or on other moist surfaces;
- **inflammation of the heart muscle**: symptoms may include chest pain, shortness of breath, or irregular heartbeat;
- **inflammation or problems of the muscles**: symptoms may include muscle pain, or weakness or rapid fatigue of the muscles;
- **inflammation of the spinal cord** (transverse myelitis): symptoms may include pain, numbness, tingling, or weakness in the arms or legs; bladder or bowel problems including needing to urinate more frequently, urinary incontinence, difficulty urinating and constipation;
- **infusion-related reactions**: symptoms may include chills or shaking, itching or rash, flushing, shortness of breath or wheezing, dizziness or fever;
- **inflammation of the brain** (encephalitis) **or inflammation of the membrane around the spinal cord and brain** (meningitis): symptoms may include seizures, neck stiffness, headache, fever, chills, vomiting, eye sensitivity to light, confusion and sleepiness;
- **inflammation of the nerves:** symptoms may include pain, weakness, and paralysis in the extremities (Guillain-Barré syndrome);
- **inflammation of the joints**: signs and symptoms include joint pain, swelling, and/or stiffness (immune-mediated arthritis);
- **inflammation of the eye**: signs and symptoms include eye redness, eye pain, light sensitivity, and/or changes in vision (uveitis);
- **low number of platelets:** symptoms may include bleeding (nose or gum bleeding) and/or bruising.
- **low number of red blood cell counts on testing**: symptoms may include shortness of breath, fatigue, pale skin and/or fast heartbeat. When IMFINZI is used in combination with another anti-cancer medicine (olaparib), low red blood cell counts could be a sign of 'pure red cell aplasia' (PRCA), a condition in which no red blood cells are produced, or 'auto-immune haemolytic anaemia' (AIHA), an excessive breakdown of red blood cells.

If you have any of the symptoms listed above, call or see your doctor straight away.

IMFINZI acts on your immune system. It may cause inflammation in parts of your body. Your risk of these side effects may be higher if you already have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells). You may also experience frequent flares of your autoimmune disease, which in the majority of cases are mild.

Children and adolescents
IMFINZI should not be used in children and adolescents below 18 years of age as it has not been studied in these patients.

Other medicines and IMFINZI
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes herbal medicines and medicines obtained without a prescription.

Pregnancy
- This medicine is not recommended during pregnancy.
- Tell your doctor if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby.
- If you are a woman who could become pregnant you must use effective birth control while you are being treated with IMFINZI and for at least 3 months after your last dose.

Breast-feeding
- Tell your doctor if you are breast-feeding.
- Ask your doctor if you can breast-feed during or after treatment with IMFINZI.
- It is not known if IMFINZI passes into human breast milk.

Driving and using machines
IMFINZI is not likely to affect you being able to drive and use machines.

However, if you have side effects that affect your ability to concentrate and react, you should be careful when driving or operating machines.

3. How you are given IMFINZI

IMFINZI will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of an experienced doctor.
- The recommended dose of IMFINZI is 10 mg per kg of your body weight every 2 weeks, 1 120 mg every 3 weeks or 1 500 mg every 3 or 4 weeks.
- Your doctor will give you IMFINZI through an infusion (drip) into your vein for about 1 hour.
- Your doctor will decide how many treatments you need.
- Depending on your type of cancer, IMFINZI may be given in combination with other anti-cancer medicines.
- When IMFINZI is given in combination with tremelimumab and chemotherapy for your lung cancer, you will first be given tremelimumab followed by IMFINZI and then chemotherapy.
- When IMFINZI is given in combination with chemotherapy for your lung cancer or endometrial cancer, you will first be given IMFINZI followed by chemotherapy.
- When IMFINZI is given in combination with tremelimumab for your liver cancer, you will first be given tremelimumab followed by IMFINZI.
- Please refer to the package leaflet of the other anti-cancer medicines in order to understand the use of these other medicines. If you have questions about these medicines, ask your doctor.

If you miss an appointment to get IMFINZI
- Call your doctor straight away to reschedule your appointment.
- It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you have any further questions about your treatment, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

When you get IMFINZI, you can have some serious side effects (see section 2).

Talk to your doctor straight away if you get any of the following side effects, that have been reported in clinical studies with patients receiving IMFINZI alone:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- infections of the upper respiratory tract
- underactive thyroid gland that can cause tiredness or weight gain
- cough
- diarrhoea
- stomach pain
- skin rash or itchiness
- fever
- joint pain (arthralgia)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- serious lung infections (pneumonia)
- fungal infection in the mouth
- tooth and mouth soft tissue infections
- flu-like illness

- overactive thyroid gland that can cause fast heart rate or weight loss
- inflammation of the lungs (pneumonitis)
- hoarse voice (dysphonia)
- abnormal liver tests (aspartate aminotransferase increased; alanine aminotransferase increased)
- night sweats
- muscle pain (myalgia)
- abnormal kidney function tests (blood creatinine increased)
- painful urination (dysuria)
- swelling of the legs (oedema peripheral)
- reaction to the infusion of the medicine that can cause fever or flushing
- inflammation of the liver that can cause nausea or feeling less hungry (hepatitis)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- inflammation of thyroid gland (thyroiditis)
- decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands that can cause tiredness
- scarring of lung tissue
- blistering of the skin (pemphigoid)
- inflammation of the skin (dermatitis)
- inflammation of the gut or intestine (colitis)
- inflammation of the muscle (myositis)
- inflammation of the heart (myocarditis)
- inflammation of the kidneys (nephritis) that can decrease the amount of your urine
- inflammation of the pancreas (pancreatitis)
- red, itchy, dry, scaly patches of thickened skin (psoriasis)

Rare (may affect up to 1 in 1 000 people)
- a condition leading to high blood sugar levels (type 1 diabetes mellitus)
- underactive function of pituitary gland (hypopituitarism including diabetes insipidus) that can cause tiredness, an increase in the amount of your urine
- a condition in which the muscles become weak and there is a rapid fatigue of the muscles (myasthenia gravis)
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain (meningitis)
- coeliac disease (characterized by symptoms such as stomach pain, diarrhoea, and bloating after consuming gluten-containing foods)
- low number of platelets caused by an immune reaction (immune thrombocytopenia)
- Inflammation of the bladder (cystitis). Signs and symptoms may include frequent and/or painful urination, urge to pass urine, blood in urine, pain or pressure in lower abdomen
- inflammation of the eye (uveitis)
- inflammation of the joints (immune-mediated arthritis)
- inflammation of the muscles and vessels (polymyositis)

Other side effects that have been reported with frequency not known (cannot be estimated from the available data)
- inflammation of the nerves: (Guillain-Barré syndrome)
- lack or reduction of digestive enzymes made by the pancreas (pancreatic exocrine insufficiency)
- inflammation of the brain (noninfective encephalitis)
- inflammation of part of the spinal cord (transverse myelitis)

The following additional side effects to receiving IMFINZI alone have been reported in clinical studies in patients taking IMFINZI in combination with chemotherapy (the frequency and severity of side effects may vary depending on chemotherapeutic agents received):

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- low number of white blood cells

- low number of red blood cells
- low number of platelets
- nausea; vomiting; constipation
- hair loss
- feeling less hungry
- feeling tired or weak
- inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs (neuropathy peripheral)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- low number of white blood cells with signs of fever (febrile neutropenia)
- inflammation of the mouth or lips (stomatitis)
- low number of red blood cells, white blood cells, and platelets (pancytopenia)

The following additional side effects to receiving IMFINZI alone have been reported in clinical studies in patients taking IMFINZI in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy (the frequency and severity of side effects may vary depending on chemotherapeutic agents received):

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- low number of red blood cells
- low number of white blood cells
- low number of platelets
- feeling less hungry
- nausea; vomiting; constipation
- hair loss
- feeling tired or weak

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- low number of white blood cells with signs of fever (febrile neutropenia)
- low number of red blood cells, white blood cells, and platelets (pancytopenia)
- inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs (neuropathy peripheral)
- inflammation of the mouth or lips (stomatitis)
- abnormal pancreas function tests

Other side effects that have been reported with frequency not known (cannot be estimated from the available data)
- hole in the bowel (intestinal perforation)

The following additional side effects to receiving IMFINZI alone have been reported in clinical studies in patients taking IMFINZI in combination with tremelimumab:

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- abnormal pancreas function tests

Other side effects that have been reported with frequency not known (cannot be estimated from the available data)
- hole in the bowel (intestinal perforation)

The following additional side effects to receiving IMFINZI alone have been reported in clinical studies in patients taking IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy followed by IMFINZI with olaparib:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- low number of red blood cells
- low number of white blood cells (neutropenia and leukopenia)
- low number of platelets
- feeling less hungry
- inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs (neuropathy peripheral)
- nausea; vomiting; constipation
- dizziness
- headache
- changes in taste of foods (dysgeusia)
- shortness of breath (dyspnoea)
- inflammation of the mouth or lips (stomatitis)
- hair loss
- feeling tired or weak

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- low number of white blood cells with fever (febrile neutropenia)
- low levels of lymphocytes, a type of white blood cell
- allergic reactions
- indigestion or heartburn (dyspepsia)
- blood clot in a deep vein, usually in the leg (venous thrombosis) that may cause symptoms such as pain or swelling of the legs
- failure to produce red blood cells (pure red cell aplasia) that may cause symptoms such as shortness of breath, fatigue, pale skin or fast heart beat

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- low number of red blood cells, white blood cells, and platelets (pancytopenia)

Talk to your doctor straight away if you get any of the side effects listed above.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IMFINZI

IMFINZI will be given to you in a hospital or clinic and the healthcare professional will be responsible for its storage. The storage details are as follows:
Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.
Do not use if this medicine is cloudy, discoloured or contains visible particles.

Do not store any unused portion of the infusion solution for re-use. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What IMFINZI contains
The active substance is durvalumab.

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 50 mg of durvalumab.

Each vial contains either 500 mg of durvalumab in 10 ml of concentrate or 120 mg of durvalumab in 2.4 ml of concentrate.

The other ingredients are: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injections.

What IMFINZI looks like and contents of the pack
IMFINZI concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a preservative-free, clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free from visible particles.

It is available in packs containing either 1 glass vial of 2.4 ml of concentrate or 1 glass vial of 10 ml of concentrate.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation and administration of the infusion

- Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free from visible particles. Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed.

- Do not shake the vial.
- Withdraw the required volume of concentrate from the vial(s) and transfer into an intravenous bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection, to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 15 mg/ml. Mix diluted solution by gentle inversion.
- The medicinal product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 30 days at 2 ºC to 8 ºC and for up to 24 hours at room temperature (up to 25 ºC) from the time of preparation.
- From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 ºC to 8 ºC or 12 hours at room temperature (up to 25 ºC), unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.
- If refrigerated, intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use. Administer the infusion solution intravenously over 1 hour using a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.
- Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.
- IMFINZI is single-dose. Discard any unused portion left in the vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

CDS

Drug Substance	Durvalumab
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted], [redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet

IMFINZI™, 500 mg (500 mg/10 mL) for intravenous infusion
IMFINZI™, 120 mg (120 mg/2.4 mL) for intravenous infusion

[redacted]

P2～P150は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.7　同種同効品一覧表
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤は「限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」の効能又は効果を予定する、programmed death ligand 1（PD-L1）と programmed death 1（PD-1）及び白血球分化抗原（CD）80（B7.1）分子との相互作用を阻害する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

本邦において根治的化学放射線療法後の限局型小細胞肺癌患者に対して承認された医薬品はなく、「限局型小細胞肺癌」の効能又は効果を持つ医薬品もないため、同種同効品はなしと判断した。なお、薬機発第 1083 号令和 6 年 5 月 10 日希少疾病用医薬品該当性事前評価報告書においても、対象疾患に対する既承認薬等がないと判断いただいている。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.8.1　効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2　効能又は効果に関連する注意（案） 3
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.4　用法及び用量に関連する注意（案） 5
1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.6　参考文献..... 8

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。

4. 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

［設定根拠］

限局型小細胞肺癌（LS-SCLC）は重篤な疾患であり、同時化学放射線療法（cCRT）開始後における全生存期間（OS）の中央値は 25～30 か月である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。LS-SCLC と診断された大部分の患者に対する標準療法は、30 年以上前に確立された根治的治療を目的とした cCRT であるが、依然として予後は不良であり、ほとんどの患者で 2 年以内に再発が認められる。cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対する標準治療は検査による観察であり、疾患の進行が認められた患者に対する治療選択肢は限られている。

ADRIATIC 試験の結果から、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対する、地固め療法としてのデュルバルマブ投与の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある生存ベネフィット（2 つの主要評価項目である OS 及び無増悪生存期間（PFS））が示された。客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）、ランダム化から二次進行又は死亡までの期間（PFS2）及び患者報告アウトカム（PRO）を含む有効性の副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

全体として、cCRT 施行後の LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法は忍容性があり、その安全性プロファイルは管理可能であることが示されたことから、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。最長 2 年までのデュルバルマブ投与における忍容性は良好であった。最もよく見られた有害事象は、化学放射線療法（CRT）施行後の患者から予想される既知の有害事象、及びデュルバルマブの既存の安全性プロファイルの両方と同様であった。有害事象の大部分は CTCAE Grade が低く、管理可能であった。

以上より、ADRIATIC 試験において 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない LS-SCLC 患者におけるデュルバルマブ単剤療法による良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示されたことから、効能又は効果（案）を「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」と設定した。

1.8.2　効能又は効果に関連する注意（案）

5.6　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。
5.7　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。

［設定根拠］

ADRIATIC 試験では術後補助療法におけるデュルバルマブの有効性及び安全性は検討していないこと、根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない患者を対象としていたことから、上記のとおり設定した。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

〈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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 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。

［設定根拠］

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法は、世界的に多くの地域で製造販売承認を取得している。承認されている 10 mg/kg Q2W 投与（本邦においては承認取得後、固定用量のへの切り替えを行ったため現在承認されていない）のレジメンの根拠は、適切な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示す臨床データ及び非臨床データに基づくものである。デュルバルマブの曝露量及びそのばらつきが 10 mg/kg Q2W 単剤療法と同程度と推定されることから、より投与頻度の少ない固定用量 1500 mg Q4W 投与（体重中央値 75 kg で 10 mg/kg Q2W 又は 20 mg/kg Q4W に相当）を ADRIATIC 試験の用法及び用量とした。デュルバルマブ 1500 mg Q4W の PK は、様々な適応症において十分に確立されている。この固定用量の用法・用量は既に承認されており、患者にとって利便性が高く、処方が簡便で、投与過誤の削減に寄与することから、処方者の間で 10 mg/kg Q2W 投与や 20 mg/kg Q4W 投与よりも好まれる。デュルバルマブ 1500 mg Q4W 投与は現在、複数のがん種を対象とした多くの臨床試験で使用されている。

ADRIATIC 試験では、臨床的進行又は RECIST ガイドライン第 1.1 版で規定する画像検査上の進行（PD）が認められるまで、若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は最長 24 か月間のいずれか早い時点まで、各投与群の治験薬を投与した。cCRT を受けた LS-SCLC 患者における PFS の中央値は cCRT 開始後から約 10～15 か月間であり（Faivre-Finn et al 2017、Sun et al 2013、Turrisi et al 1999）、また LS-SCLC 患者では診断後の最初の 2 年間で再発及び進行のリスクが最も高くなる（Johnson et al 1996、Murray et al 1993、Turrisi et al 1999）。したがって、疾患再発のリスクが高い期間との重複を踏まえ、デュルバルマブによる地固め療法の最長期間として 24 か月間を選択した。

上記の用法及び用量にて実施された ADRIATIC 試験の結果から、臨床的に意義のある有効性及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。

ADRIATIC 試験では体重が 30 kg 超の患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が 30 kg 以下の患者では、体重が 30 kg を超えるまで体重に基づく用量（デュルバルマブの 1 回投与量 20 mg/kg（体重））を用いることとする。

以上より、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に対する用法及び用量（案）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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 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。」と設定した。

1.8.4　用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。（表略）

〈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〉
7.4 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。

［設定根拠］

7.1　効能共通の注意に関する変更及び追記はない。

7.4　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において、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ことから設定した。

1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下のとおり変更した。また、設定根拠を合わせて記載した。

11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）（5.7%）［1.2、8.2、9.1.2 参照］
11.1.2 大腸炎（1.3%）**、重度の下痢**（1.0%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
11.1.3 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（10.0%）、甲状腺機能亢進症（6.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.4 副腎機能障害
副腎機能不全（0.9%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.5 下垂体機能障害
下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.3 参照］
11.1.6 1 型糖尿病
1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.4 参照］
11.1.7 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.1%）、肝炎（2.2%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。［8.5 参照］
11.1.8 腎障害
尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.1%未満）、腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］
11.1.9 筋炎（0.4%）**、横紋筋融解症**（頻度不明）［8.7 参照］
11.1.10 心筋炎（0.2%）［8.8 参照］
11.1.11 重症筋無力症（0.2%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化

に十分注意すること。［8.9 参照］

11.1.12 免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）

11.1.13 脳炎（0.1%未満）

11.1.14 Infusion reaction（1.7%）

Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。［8.10 参照］

11.1.15 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）等があらわれることがある。また、類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。

11.1.16 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.5%）、多発ニューロパチー（0.1%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.17 赤芽球癆（1.6%）注)

本剤とオラパリブとの併用において、赤芽球癆があらわれることがある。

11.1.18 溶血性貧血（1.6%）注)

本剤とオラパリブとの併用において、溶血性貧血があらわれることがある。

注）発現頻度は、国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）における、本剤及びオラパリブ併用投与時から集計した。

11.2 その他の副作用

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

［設定根拠］

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

各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）、国際共同第 III 相試験（CASPIAN 試験）、国際共同第 III 相試験（TOPAZ-1 試験）、国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）及び国際共同第 III 相試験（ADRIATIC 試験）の結果については本剤との因果関係が否定できない事象から、国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）、国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）については本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない事象から集計した。

上記のいずれの試験においても報告がなく、他の臨床試験等で報告された事象については、「頻度不明」とした。

1.8.6　参考文献

Bogart et al 2023

Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. J Clin Oncol. 2023;41(13):2394-402.

Faivre-Finn et al 2017

Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al; CONVERT Study Team. Concurrent once daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomized superiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1116-25.

Johnson et al 1996

Johnson BE, Bridges JD, Sobczeck M, Gray J, Linnoila RI, Gazdar AF, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. J Clin Oncol. 1996;14(3):806-13.

Murray et al 1993

Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1993;11(2):336-44.

Sun et al 2013

Sun JM, Ahn YC, Choi EK, Ahn MJ, Ahn JS, Lee SH, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2013;24(8):2088-92. Erratum in: Ann Oncol. 2014;25(8):1672.

Turrisi et al 1999

Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 1999;340(4):265-71.

Walls et al 2024

Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-term outcomes after concurrent once- or twice-daily chemoradiation in limited stage small-cell lung cancer: a brief report from the CONVERT trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024:S0360-3016(24)00382-1.

最新の添付文書を参照すること

IMF-11.0

**2025年2月改訂（第8版、効能変更、用法変更（部会時））
*2024年11月改訂（第7版、効能変更、用法変更、用量変更）

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体
デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
874291

イミフィンジ®点滴静注120mg
イミフィンジ®点滴静注500mg

IMFINZI® Injection 120mg・500mg

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	23000AMX00485	23000AMX00486
販売開始	2018年8月	

注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
有効成分	1バイアル（2.4mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 120mg	1バイアル（10mL）中 デュルバルマブ（遺伝子組換え） 500mg
添加剤	1バイアル（2.4mL）中 L-ヒスチジン 4.8mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.5mg、トレハロース水和物 250mg、ポリソルベート80 0.5mg	1バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、トレハロース水和物 1040mg、ポリソルベート80 2mg

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

3.2 製剤の性状

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

**4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 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。

****5.2** 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〉

5.3 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。

5.4 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

5.5 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

〈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〉

****5.6** 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。

****5.7** 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〉

5.8 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。

5.9 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.10 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〉

***5.11** 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。

***5.12** 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.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。[17.1.7参照]

***5.13** 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

**6. 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1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12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1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は24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1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1500mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg（体重）とする。

〈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1120mgを3週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合、維持療法における1回投与量は、20mg/kg（体重）とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊**7.1** 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	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～10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	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の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	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3の場合	・Grade1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。
	Grade4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	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade2又は3の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade2～4の場合	本剤の投与を中止する。
＊神経障害	Grade2の場合	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	・Grade3又は4の場合 ・Grade2～4のギラン・バレー症候群の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade4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	Grade1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。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
＊赤芽球癆	全Grade	本剤の投与を中止する。
＊オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全Grade	本剤及びオラパリブの投与を中止する。
上記以外の副作用（甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く）	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

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

〈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〉

7.2 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〉

7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.2参照]

〈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〉

7.4 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〉

7.5 本剤の用法及び用量は「17.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。[17.1.5参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6参照]

8.5 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.9 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.11参照]

8.10 Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。[11.1.14参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量（1,500mgを3週間間隔又は4週間間隔で投与）における曝露量の約3.4倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）（5.7%）[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 大腸炎（1.3%）、**重度の下痢**（1.0%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（10.0%）、甲状腺機能亢進症（6.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全（0.9%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.7 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.1%）、肝炎（2.2%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.8 腎障害

尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.1%未満）、腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.9 筋炎（0.4%）、**横紋筋融解症**（頻度不明）[8.7参照]

11.1.10 心筋炎（0.2%）[8.8参照]

11.1.11 重症筋無力症（0.2%）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.9参照]

11.1.12 免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）

11.1.13 脳炎（0.1%未満）

11.1.14 Infusion reaction（1.7%）

Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。[8.10参照]

11.1.15 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)等があらわれることがある。また、類天疱瘡(0.1%)があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には皮膚科医と相談すること。

****11.1.16 神経障害**

末梢性ニューロパチー(1.5%)、多発ニューロパチー(0.1%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

***11.1.17 赤芽球癆**(1.6%)注)

本剤とオラパリブとの併用において、赤芽球癆があらわれることがある。

***11.1.18 溶血性貧血**(1.6%)注)

本剤とオラパリブとの併用において、溶血性貧血があらわれることがある。

注)発現頻度は、国際共同第III相試験(DUO-E試験)における、本剤及びオラパリブ併用投与時から集計した。

****11.2 その他の副作用**

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14.1.4 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。

14.1.5 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では30日以内、室温保存では12時間以内に投与を開始すること。

14.1.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.1.7 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を使用して点滴静注すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

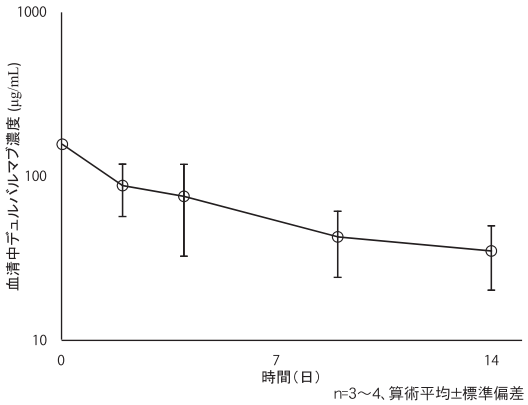
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

第I相試験(D4190C00002試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与注)したときの血清中濃度時間推移と薬物動態パラメータを示す。



n=3～4、算術平均±標準偏差

C_{max}(μg/mL)	AUC_{14days}(day·μg/mL)	T_{max}(day)
145(51.2)	826(51.4)	0.047(0.044, 0.073)

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

第I相試験(D4880C00010試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤1,500mgとトレメリムマブ75mgを投与したときの本剤の薬物動態パラメータを示す。

C_{max}(μg/mL)	AUC_{28days}(day·μg/mL)	T_{max}(day)
439(15.8)	4,680(15.7)	0.048(0.044, 0.076)

n=6、幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

16.1.2 反復投与

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

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	191(n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120(n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177(n=225, 47.9%)
24週目(投与終了時)	373(n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	186(n=213, 67.4%)

国際共同第III相試験(CASPIAN試験)で進展型小細胞肺癌患者に、本剤1,500mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与(併用療法としてエトポシド及び白金製剤を投与)したときの本剤の血清中濃度を示す(日本人を含む)。

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	502.9(n=227, 30.46%)
3週目(投与前)	109.9(n=236, 64.41%)
12週目(投与前)	240.9(n=199, 49.70%)

国際共同第III相試験(HIMALAYA試験)で切除不能な肝細胞癌患者に、本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1日目に、さらに4週後から本剤1,500mgを4週間間隔で反復静脈内持続投与したとき、及び本剤単独で1,500mgを4週間間隔で反復静脈内持続投与したときの本剤の血清中濃度を示す(日本人を含む)。

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)	
	トレメリムマブ併用群	本剤群
4週目(投与前)	59.9(n=314, 101.6%)	74.7(n=340, 86.7%)
12週目(投与前)	77.5(n=253, 280.1%)	113.9(n=252, 116.2%)
12週目(投与終了時)	539.3(n=248, 38.6%)	556.9(n=255, 32.7%)

注)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「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。」である。

****17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第III相試験(PACIFIC試験)

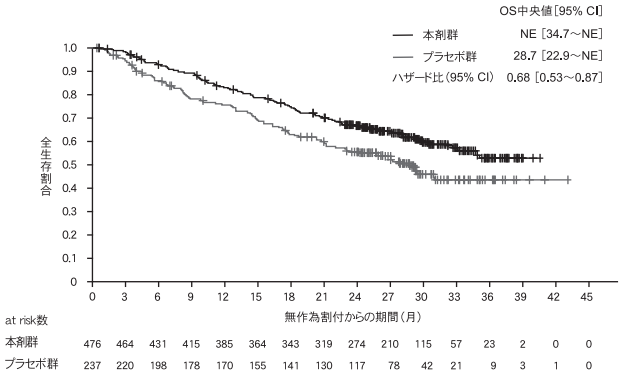
少なくとも2サイクルの白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者(WHO Performance Status 0又は1)713例(本剤群476例、プラセボ

群237例)(日本人112例[本剤群72例、プラセボ群40例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kgまたはプラセボの投与[注1)]を開始し、2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した[1),2)]。

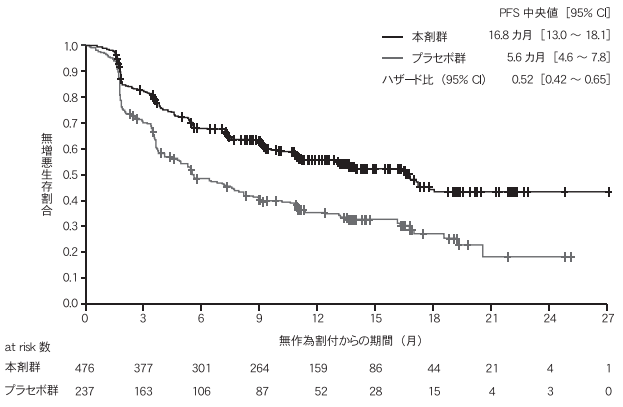
二つの主要評価項目の一つである全生存期間(中央値[95%信頼区間])(299件のイベント)の結果は、本剤群でNE[注2)][34.7～NE]カ月、プラセボ群で28.7[22.9～NE]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.68[0.53～0.87]、p=0.00251[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00274]、2018年3月22日データカットオフ)。

注1)切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法における本剤の承認された用法及び用量は、「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。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。」である。

注2)推定不能(以下、同様)



また、もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])(371件のイベント)の結果は、本剤群で16.8[13.0～18.1]カ月、プラセボ群で5.6[4.6～7.8]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.52[0.42～0.65]、p<0.0001[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.01104]、2017年2月13日データカットオフ)。



治験薬が投与された患者のうち、本剤群の475例(日本人72例を含む)中460例(96.8%)に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、咳嗽168例(35.4%)、疲労113例(23.8%)、呼吸困難106例(22.3%)及び放射線性肺臓炎96例(20.2%)であった。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.2 国際共同第III相試験(POSEIDON試験)

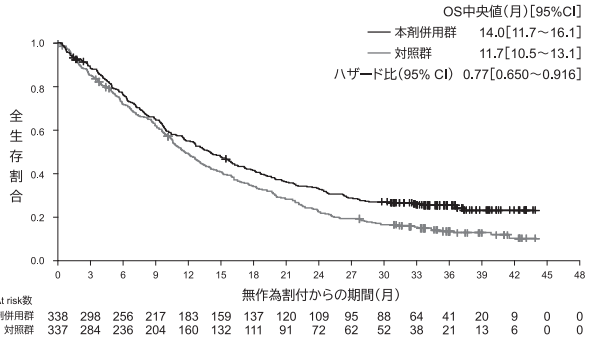
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3)](WHO/ECOG Performance Status 0又は1)675例(本剤[注4)]＋トレメリムマブ[注4)]＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5)][本剤併用群338例]、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法[注5)]単独[対照群337例])(日本人49例[本剤併用群21例、対照群28例]を含む)を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[3)]。

全生存期間(中央値[95%信頼区間])(536件のイベント)の結果は、本剤併用群で14.0[11.7～16.1]カ月、対照群で11.7[10.5～13.1]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.77[0.650～0.916]、p=0.00304[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00797]、2021年3月12日データカットオフ)。

注3)体重30kg超であり、*EGFR*遺伝子変異陰性かつ*ALK*融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又は*KRAS*遺伝子変異陽性の患者は*EGFR*遺伝子変異及び*ALK*融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

注4)本剤1,500mg及びトレメリムマブ75mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与した。

注5)3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル(アルブミン懸濁型)(第1、8、15日目に100mg/m²を投与)＋カルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)、②ゲムシタビン(第1、8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与)＋シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)(扁平上皮癌のみ)、又は③ペメトレキセド(第1日目に500mg/m²を投与)＋シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)(非扁平上皮癌のみ)のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド＋白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド(500mg/m²)維持療法(本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与)に移行した。



本剤併用群で治験薬が投与された330例(日本人20例を含む)中321例(97.3%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例(49.7%)、悪心137例(41.5%)、好中球減少症99例(30.0%)、食欲減退93例(28.2%)、疲労81例(24.5%)及び下痢71例(21.5%)であった。[5.4、7.3参照]

〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.3 国際共同第III相試験(CASPIAN試験)

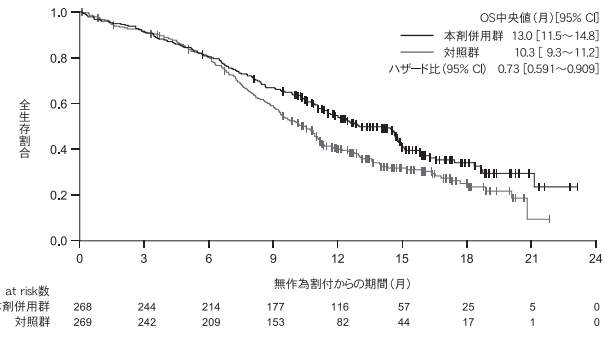
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注6)](WHO/ECOG Performance Status 0又は1)537例(本剤と白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン)＋エトポシド[本剤併用群[注7)]268例]、白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン)＋エトポシド[対照群[注8)]269例])(日本人34例[本剤併用群18例、対照群16例]を含む)を対象に、本剤、白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン)及びエトポシドを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した[4)]。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])(336件のイベント)は、本剤併用群で13.0[11.5～14.8]カ月、対照群で10.3[9.3～11.2]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.73[0.591～0.909]、p=0.0047[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.0178]、2019年3月11日データカットオフ)。

注6)体重30kg超かつ①American Joint Committee on Cancer(第7版)のIV期又は②広範囲にわたる複数の肺結節がある若しくは腫瘍／結節量が大きいことにより耐容可能な放射線治療計画で単一照射野内に収まりきらないT3～4の患者が組み入れられた。

注7)本剤1,500mg及びカルボプラチン(AUC5～6)又はシスプラチン(75～80mg/m²)のいずれかを各サイクルの1日目に、さらにエトポシド(80～100mg/m²)を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で最大4サイクル投与後、本剤1,500mgを単独で4週間間隔で投与した。

注8)カルボプラチン(AUC5～6)又はシスプラチン(75～80mg/m²)のいずれかを各サイクルの1日目に、さらにエトポシド(80～100mg/m²)を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で最大6サイクル投与した。



治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の265例(日本人18例を含む)中260例(98.1%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、好中球減少症111例(41.9%)、貧血102例(38.5%)、悪心89例(33.6%)及び脱毛症83例(31.3%)であった。[5.5参照]

〈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〉

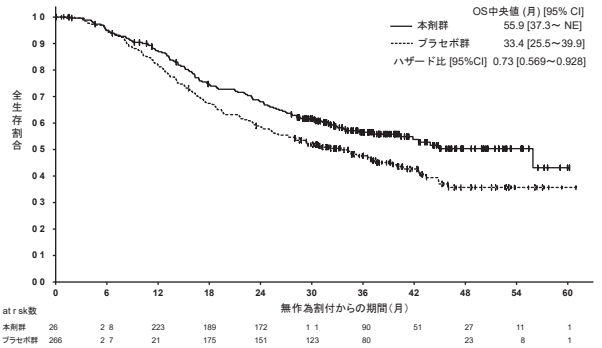
****17.1.4 国際共同第III相試験(ADRIATIC試験)**

根治的化学放射線療法[注9)]後に疾患進行が認められなかった限局型小細胞肺癌患者(WHO/ECOG Performance Status 0又は1)530例(本剤群264例、プラセボ群266例)(日本人50例[本剤群19例、プラセボ群31例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤1,500mg[注10)]又はプラセボを投与した場合の有効性及び安全性を検討した[5)]。

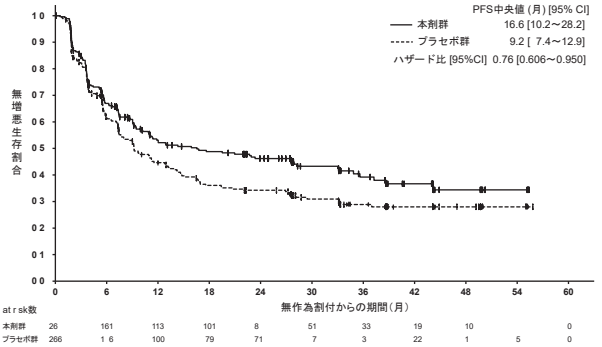
中間解析の結果、二つの主要評価項目の一つである全生存期間（中央値[95%信頼区間]）（261件のイベント）の結果は、本剤群で55.9[37.3～NE注2)]カ月、プラセボ群で33.4[25.5～39.9]カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.73[0.569～0.928]、p=0.01042[層別log-rank検定、有意水準（両側）0.01679]、2024年1月15日データカットオフ）。

注9）体重30kg超かつAmerican Joint Committee on Cancer（第8版）のI～III期（I又はII期の患者は手術が不可能である者）の患者が組み入れられた。化学療法として、白金系抗悪性腫瘍剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とエトポシドとの併用投与を4サイクル繰り返し投与した。放射線療法として、6週間で総線量60～66Gy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45Gy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した。予防的全脳照射は治験責任（分担）医師の判断で実施可能とされ、化学放射線療法施行後に実施し、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した。

注10）本剤1,500mgを4週間間隔で病勢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）投与を継続した。



また、もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）（308件のイベント）の結果は、本剤群で16.6[10.2～28.2]カ月、プラセボ群で9.2[7.4～12.9]カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.76[0.606～0.950]、p=0.01608[層別log-rank検定、有意水準（両側）0.02805]、2024年1月15日データカットオフ）。



治験薬が投与された患者のうち、本剤群の262例（日本人19例を含む）中247例（94.3%）に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、放射線肺臓炎60例（22.9%）、食欲減退44例（16.8%）、甲状腺機能低下症42例（16.0%）、咳嗽40例（15.3%）、そう痒症34例（13.0%）、悪心33例（12.6%）、浮動性めまい32例（12.2%）、疲労32例（12.2%）、下痢29例（11.1%）、肺炎29例（11.1%）、肺臓炎28例（10.7%）、発疹28例（10.7%）、便秘27例（10.3%）、甲状腺機能亢進症27例（10.3%）であった。

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.5 国際共同第III相試験（HIMALAYA試験）

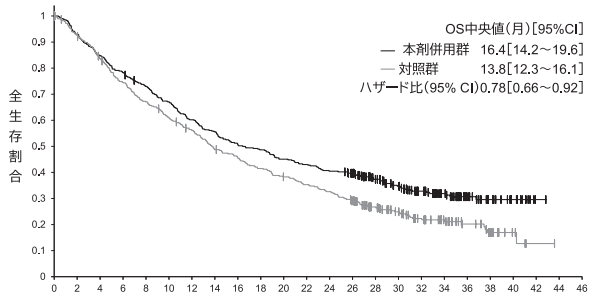
全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者注11)（ECOG Performance Status 0又は1）1,171例（本剤＋トレメリムマブ注12)[本剤併用群393例]、本剤単独投与注13)[本剤単独群389例]、ソラフェニブ[対照群389例]）（日本人108例[本剤併用群34例、本剤単独群45例、対照群29例]を含む）を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した6)。

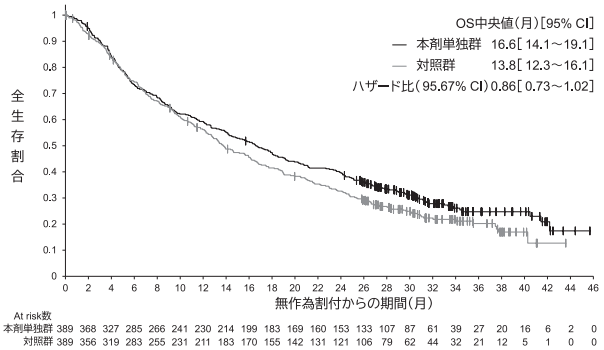
主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）（836件のイベント）は、本剤併用群で16.4[14.2～19.6]カ月、本剤単独群で16.6[14.1～19.1]カ月、対照群で13.8[12.3～16.1]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.78[0.66～0.92]、p=0.0035[層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0398]）。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである1.08を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された（ハザード比[95.67%信頼区間]：0.86[0.73～1.02]）（2021年8月27日データカットオフ）。

注11）局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注12）本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後4週間の間隔を空けて本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。

注13）本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。





治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）、及び本剤単独群の388例（日本人45例を含む）中345例（88.9%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、下痢103例（26.5%）、そう痒症89例（22.9%）、発疹87例（22.4%）、食欲減退66例（17.0%）、疲労66例（17.0%）、発熱51例（13.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例（12.4%）、甲状腺機能低下症47例（12.1%）、悪心47例（12.1%）、腹痛46例（11.9%）、不眠症40例（10.3%）、無力症39例（10.1%）であった。本剤単独群でみられた主な有害事象は、下痢58例（14.9%）、そう痒症56例（14.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加56例（14.4%）、食欲減退53例（13.7%）、無力症49例（12.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加44例（11.3%）、便秘42例（10.8%）、発疹40例（10.3%）であった。[5.9、7.5参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

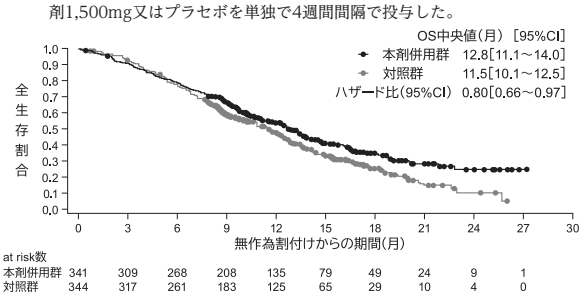
17.1.6 国際共同第III相試験（TOPAZ-1試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者注14)（WHO/ECOG Performance Status 0又は1）685例（本剤とゲムシタビン＋シスプラチン[本剤併用群341例]、プラセボとゲムシタビン＋シスプラチン[対照群344例]）（日本人78例[本剤併用群37例、対照群41例]を含む）を対象に、本剤、ゲムシタビン及びシスプラチンを併用投与した場合注15)の有効性及び安全性を検討した7)。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）（424件のイベント）は、本剤併用群で12.8[11.1～14.0]カ月、対照群で11.5[10.1～12.5]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.80[0.66～0.97]、p=0.021[層別log-rank検定、有意水準（両側）0.03]、2021年8月11日データカットオフ）。

注14）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。

注15）3週間を1サイクルとして、本剤1,500mg又はプラセボを第1日目に、ゲムシタビン1,000mg/m^{2}とシスプラチン25mg/m^{2}を第1、8日目に最大8サイクル投与後、本剤1,500mg又はプラセボを単独で4週間間隔で投与した。



治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の338例（日本人37例を含む）中336例（99.4%）に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血163例（48.2%）、悪心138例（40.8%）、便秘109例（32.2%）、好中球減少症107例（31.7%）、疲労91例（26.9%）、好中球数減少91例（26.9%）、食欲減退87例（25.7%）、血小板数減少70例（20.7%）及び発熱70例（20.7%）であった。

〈進行・再発の子宮体癌〉

＊17.1.7 国際共同第III相試験（DUO-E試験）

化学療法歴のない注16)進行・再発注17)の子宮体癌患者注18)718例（①本剤＋オラパリブ＋化学療法群注19)239例、②本剤＋化学療法群注19)238例、③化学療法群注19)241例（日本人88例［それぞれ①26例、②30例、③32例］を含む）を対象に、上記①及び②と③との有効性及び安全性を検討した[8]。

主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師の評価による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の結果は、本剤＋オラパリブ＋化学療法群で15.1［12.6～20.7］カ月、本剤＋化学療法群で10.2［9.7～14.7］カ月、化学療法群で9.6［9.0～9.9］カ月であり、本剤＋オラパリブ＋化学療法群及び本剤＋化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した（①化学療法群に対する本剤＋オラパリブ＋化学療法群のハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.43～0.69］、p<0.0001［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.025］、②化学療法群に対する本剤＋化学療法群のハザード比［95%信頼区間］：0.71［0.57～0.89］、p=0.003［層別log-rank検定、有意水準（両側）0.025］、2023年4月12日データカットオフ）。

注16）術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12カ月間以上の患者が対象とされた。

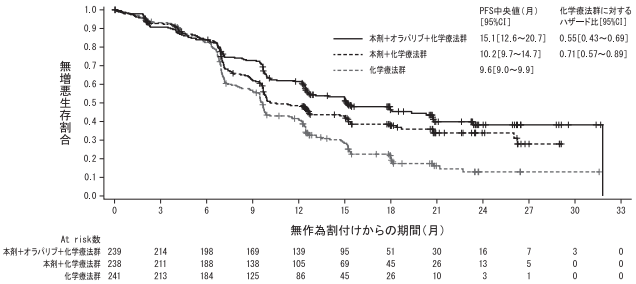
注17）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
- International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）分類（2009年版）III期のうち、手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者
- FIGO分類（2009年版）IV期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない）
- 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

注18）組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされた（癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた）。

注19）用法・用量は以下のとおりとされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤＋オラパリブ＋化学療法群	CBDCA及びPTX†1、2と併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静脈内投与†3	・本剤1,500mgをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブ300mgをBID経口投与
本剤＋化学療法群	CBDCA及びPTX†1、2と併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静脈内投与†3	・本剤1,500mgをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与
化学療法群	CBDCA及びPTX†1、2との併用で、本剤のプラセボをQ3Wで静脈内投与†3	・本剤のプラセボをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与

BID：1日2回、CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、Q3W：3週間間隔、Q4W：4週間間隔、†1：CBDCA AUC5又は6mg・min/mL相当量及びPTX 175mg/m^{2}をQ3Wで静脈内投与、†2：CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA及び②PTXをそれぞれ①シスプラチン及び②パクリタキセル（アルブミン懸濁型）又はドセタキセル水和物に変更することが可能とされた、†3：最大6回投与



治験薬が投与された患者のうち、本剤＋オラパリブ＋化学療法群の238例（日本人26例を含む）中237例（99.6%）及び本剤＋化学療法群の235例（日本人30例を含む）中232例（98.7%）に有害事象が認められた。本剤＋オラパリブ＋化学療法群でみられた主な有害事象は、貧血147例（61.8%）、悪心130例（54.6%）及び脱毛症121例（50.8%）であった。本剤＋化学療法群でみられた主な有害事象は、脱毛症118例（50.2%）、貧血111例（47.2%）及び悪心96例（40.9%）であった（2023年4月12日データカットオフ）。

PD-L1発現状況（TAP）［①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、TAP別に解析を行った（2023年4月12日データカットオフ）。［5.12、5.13参照］

PD-L1の発現状況別のPFSの解析結果（治験担当医師判定、2023年4月12日データカットオフ）

		本剤＋オラパリブ＋化学療法群	本剤＋化学療法群	化学療法群
TAP≧1	例数	150	170	163
	中央値［95%信頼区間］（カ月）	20.8［15.1，未達］	11.3［9.7，15.4］	9.5［7.9，9.9］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.42［0.31，0.57］	0.63［0.48，0.83］	該当なし
TAP＜1	例数	82	61	75
	中央値［95%信頼区間］（カ月）	10.1［9.5，15.0］	9.7［7.0，14.7］	9.9［7.6，12.5］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.80［0.55，1.16］	0.89［0.59，1.34］	該当なし

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュルバルマブは、ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（Durvalumab（Genetical Recombination））（JAN）

本質

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

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈イミフィンジ点滴静注120mg〉

2.4mL［1バイアル］

〈イミフィンジ点滴静注500mg〉

10mL［1バイアル］

＊＊23. 主要文献

1）Antonia S, et al. N Engl J Med. 2017;377:1919-29.
2）Antonia S, et al. N Engl J Med. 2018;379:2342-50.
3）Johnson ML, et al. J Clin Oncol. 2023;41(6):1213-27.
4）Paz-Ares L, et al. Lancet. 2019;394:1929-39.
5）Cheng Y, et al. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-27.
6）Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-12.
7）Oh DY, et al. NEJM Evid. 2022;1(8):1-11.
8）Westin SN, et al. J Clin Oncol. 2024;42(3):283-299.
9）Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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

AstraZeneca

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

1.9.1　JAN

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

（日本名）：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

（英名）：Durvalumab (Genetical Recombination)

1.9.2　INN

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

1.9.3　化学名

（日本名）：

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

（英名）：

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

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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

1.10.1　現行

化学名・別名	デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
構造式	アミノ酸配列は別紙のとおり
効能・効果	○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ○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 ○進行・再発の子宮体癌

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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 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 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1120mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20mg/kg（体重）とする。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	イミフィンジ点滴静注 120 mg は 1 バイアル中、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として 120 mg を含有する。 イミフィンジ点滴静注 500 mg は 1 バイアル中、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を含有する。

毒性

急性

動物種	投与経路	性	投与量（mg/kg）[a]	概略の致死量（mg/kg）
カニクイザル	静脈内	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	＞200（亜急性毒性試験の結果を参照）

亜急性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量（mg/kg）[a]	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル	静脈内、4 週間 週 1 回	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	200/100	なし
カニクイザル	静脈内、13 週間 週 1 回	雌雄	30/15, 60/30, 200/100	200/100	なし

a デュルバルマブ 30、60 又は 200 mg/kg を試験 1 日目に投与し、その後、15、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、4 週間又は 13 週間投与

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）で本剤が投与された 475 例（うち日本人患者 72 例）中 322 例（67.8%）

副作用の種類	例数
発疹	73 例（15.4%）
甲状腺機能低下症	50 例（10.5%）
下痢	46 例（9.7%）
間質性肺疾患	46 例（9.7%）

国際共同第 III 相試験（CASPIAN 試験）で本剤と白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドが投与された 265 例（うち日本人患者 18 例）中 156 例（58.9%）

副作用の種類	例数
悪心	32 例（12.1%）
甲状腺機能低下症	23 例（8.7%）
貧血	21 例（7.9%）
食欲減退	21 例（7.9%）
甲状腺機能亢進症	21 例（7.9%）
好中球減少症	21 例（7.9%）
無力症	20 例（7.5%）
疲労	16 例（6.0%）
下痢	14 例（5.3%）

国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）で本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用標準化学療法が投与された 330 例（うち日本人患者 20 例）中 261 例（79.1%）*
*本剤又はトレメリムマブのどちらかに因果関係がある事象

副作用の種類	例数
発疹	51 例（15.5%）
疲労	37 例（11.2%）
悪心	36 例（10.9%）
貧血	34 例（10.3%）
甲状腺機能低下症	34 例（10.3%）
食欲減退	34 例（10.3%）

国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）で本剤が投与された 388 例（うち日本人患者 45 例）中 202 例（52.1%）

副作用の種類	例数
発疹	29 例（7.5%）
そう痒症	28 例（7.2%）
疲労	25 例（6.4%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 例（6.4%）
下痢	23 例（5.9%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 例（5.7%）

国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）で本剤+トレメリムマブが投与された 388 例（うち日本人患者 34 例）中 294 例（75.8%）*

*本剤又はトレメリムマブのどちらかに因果関係がある事象

副作用の種類	例数
発疹	76 例（19.6%）
そう痒症	66 例（17.0%）
下痢	64 例（16.5%）
甲状腺機能低下症	42 例（10.8%）

国際共同第 III 相試験（TOPAZ-1 試験）で本剤とゲムシタビン＋シスプラチンが投与された 338 例（うち日本人患者 37 例）中 154 例（45.6%）

副作用の種類	例数
疲労	29 例（8.6%）
甲状腺機能低下症	22 例（6.5%）
発疹	17 例（5.0%）
そう痒症	16 例（4.7%）
悪心	16 例（4.7%）

国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）で本剤＋化学療法が投与された 235 例（うち日本人患者 30 例）中 154 例（65.5%）

副作用の種類	例数
疲労	40 例（17.0%）
甲状腺機能低下症	34 例（14.5%）
下痢	31 例（13.2%）
悪心	29 例（12.3%）

国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）で本剤＋オラパリブ＋化学療法が投与された 238 例（うち日本人患者 26 例）中 171 例（71.8%）

副作用の種類	例数
疲労	36 例（15.1%）
悪心	34 例（14.3%）
貧血	31 例（13.0%）
甲状腺機能低下症	31 例（13.0%）

会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入

1.10.2　変更

化学名・別名	
構造式	
効能・効果 **（下線部変更）**	○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

化学名・別名	
用法・用量 **（下線部変更）**	〈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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 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 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 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 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1500mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。 〈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 1120mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20mg/kg（体重）とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

化学名・別名

副作用
（下線部変更）

副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験）で本剤が投与された 475 例（うち日本人患者 72 例）中 322 例（67.8%）

副作用の種類	例数
発疹	73 例（15.4%）
甲状腺機能低下症	50 例（10.5%）
下痢	46 例（9.7%）
間質性肺疾患	46 例（9.7%）

国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験）で本剤+トレメリムマブ+白金製剤併用標準化学療法が投与された 330 例（うち日本人患者 20 例）中 261 例（79.1%）*
*本剤又はトレメリムマブのどちらかに因果関係がある事象

副作用の種類	例数
発疹	51 例（15.5%）
疲労	37 例（11.2%）
悪心	36 例（10.9%）
貧血	34 例（10.3%）
甲状腺機能低下症	34 例（10.3%）
食欲減退	34 例（10.3%）

国際共同第 III 相試験（CASPIAN 試験）で本剤と白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）＋エトポシドが投与された 265 例（うち日本人患者 18 例）中 156 例（58.9%）

副作用の種類	例数
悪心	32 例（12.1%）
甲状腺機能低下症	23 例（8.7%）
貧血	21 例（7.9%）
食欲減退	21 例（7.9%）
甲状腺機能亢進症	21 例（7.9%）
好中球減少症	21 例（7.9%）
無力症	20 例（7.5%）
疲労	16 例（6.0%）
下痢	14 例（5.3%）

化学名・別名	

国際共同第 III 相試験（ADRIATIC 試験）で本剤が投与された 262 例（うち日本人患者 19 例）中 176 例（67.2%）

副作用の種類	例数
甲状腺機能低下症	39 例（14.9%）
そう痒症	25 例（9.5%）
肺臓炎	24 例（9.2%）
甲状腺機能亢進症	23 例（8.8%）
食欲減退	22 例（8.4%）

国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）で本剤が投与された 388 例（うち日本人患者 45 例）中 202 例（52.1%）

副作用の種類	例数
発疹	29 例（7.5%）
そう痒症	28 例（7.2%）
疲労	25 例（6.4%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 例（6.4%）
下痢	23 例（5.9%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 例（5.7%）

国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験）で本剤+トレメリムマブが投与された 388 例（うち日本人患者 34 例）中 294 例（75.8%）*

*本剤又はトレメリムマブのどちらかに因果関係がある事象

副作用の種類	例数
発疹	76 例（19.6%）
そう痒症	66 例（17.0%）
下痢	64 例（16.5%）
甲状腺機能低下症	42 例（10.8%）

国際共同第 III 相試験（TOPAZ-1 試験）で本剤とゲムシタビン＋シスプラチンが投与された 338 例（うち日本人患者 37 例）中 154 例（45.6%）

副作用の種類	例数
疲労	29 例（8.6%）
甲状腺機能低下症	22 例（6.5%）
発疹	17 例（5.0%）
そう痒症	16 例（4.7%）
悪心	16 例（4.7%）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）で本剤＋化学療法が投与された 235 例（うち日本人患者 30 例）中 154 例（65.5%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>疲労</td><td>40 例（17.0%）</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>34 例（14.5%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>31 例（13.2%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>29 例（12.3%）</td></tr>
</table>
国際共同第 III 相試験（DUO-E 試験）で本剤＋オラパリブ＋化学療法が投与された 238 例（うち日本人患者 26 例）中 171 例（71.8%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>疲労</td><td>36 例（15.1%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>34 例（14.3%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>31 例（13.0%）</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>31 例（13.0%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY

DASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSLPWTFG

QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ

GLSSPVTKSF NRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAN

IKQDGSEKYY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG

GWFGELAFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREP

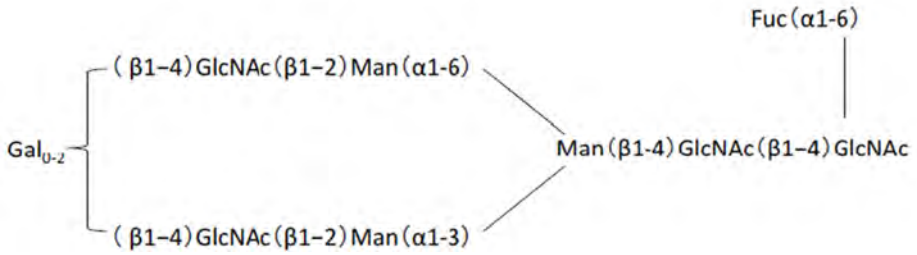
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

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

主な糖鎖の推定構造



CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
該当なし							
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
該当なし							
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	[redacted]	D933QC00001: Quantitation of MEDI4736 in Human Serum Samples	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.2	[redacted]	Determination of Tremelimumab (MEDI1123) in Human Serum Samples Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Durvalumab (MEDI4736), Anti - Durvalumab (MEDI4736) Antibodies and Neutralising Anti - Durvalumab (MEDI4736) Antibodies, Anti - Tremelimumab (MEDI1123) Antibodies, Neutralising Anti - Tremelimumab (MEDI1123) Antibodies in Human Serum Samples by Electrochemiluminescence (ECL) for Clinical Protocol Number D933QC00001	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies (ADA) against MEDI4736 from AstraZeneca Protocol No. D933QC00001	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	[redacted]	Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI4736 from AstraZeneca Protocol No. D933QC00001	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	[redacted]	Final Report Addendum No.02 Validation of a Method for the Determination of MEDI4736 in Human Serum Using Electrochemilunescence (ECL)	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[redacted]	Final Report Addendum No.03 Validation of a Method for the Determination of MEDI4736 in Human Serum Using Electrochemilunescence (ECL)	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum_Addendum_Long Term Stability	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[redacted]	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum: Incurred Sample Reanalysis	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.1.4.9	[redacted]	8359-995 Validation of a Method for the Determination of MEDI4736 in Human Serum Using Electrochemilunescence (ECL)	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	[redacted]	8359-995 Ichem Durva PK MV Report Addendum 01 26 Sep 2019	20[redacted] 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
該当なし							
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D933QC00001試験　治験総括報告書	2018.09- 継続中	国内/海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	ADRIATIC Japanese population output	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Pooled Safety Outputs	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.6.2	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	―	―	社内資料	―	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							