

審査報告書の修正表

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 11 日

令和 8 年 7 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1 ^{*1}	25	本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。	本品目については、 <u>以下の承認条件を付した上で、</u> 以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。
3 ^{*1}	21	(削除)	<u>[承認条件]</u> <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
28 ^{*2}	4	(削除)	<u>7.R.6 RMP（案）について</u> <u>本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。</u> <u>機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、肺炎を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。</u> <u>表 22 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項</u> <u>(表 略)</u>
28 ^{*2}	12	7.R.6 製造販売後の検討事項について	7.R.7 製造販売後の検討事項について

29*2	14	有害事象は表 <u>22</u> のとおりであった。	有害事象は表 <u>23</u> のとおりであった。
29*2	16	表 <u>22</u> いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象	表 <u>23</u> いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象
33*2	17	BCG 感染 ²⁹⁾ の発現状況は表 <u>23</u> 及び表 <u>24</u> のとおりであった。	BCG 感染 ²⁹⁾ の発現状況は表 <u>24</u> 及び表 <u>25</u> のとおりであった。
33*2	23	表 <u>23</u> BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）の発現状況	表 <u>24</u> BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）の発現状況
34*2	1	表 <u>24</u> 重篤な BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）等の発現状況	表 <u>25</u> 重篤な BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）等の発現状況
34*2	4	重篤な BCG 感染が発現した患者の詳細は表 <u>25</u> のとおりであった。	重篤な BCG 感染が発現した患者の詳細は表 <u>26</u> のとおりであった。
34*2	7	表 <u>25</u> 本薬/BCG 投与により重篤な BCG 感染が発現した患者一覧（POTOMAC 試験）	表 <u>26</u> 本薬/BCG 投与により重篤な BCG 感染が発現した患者一覧（POTOMAC 試験）
34*2	22	1.5 製造販売後の検討事項について 機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、高リスク NMIBC 患者を対象とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。 専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。	1.5 <u>RMP（案）</u> 及び製造販売後の検討事項について <u>機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、肺炎を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。</u> <u>表 27 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項</u> <u>（表 略）</u> <u>また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、高リスク NMIBC 患者を対象とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。</u> 専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。 <u>機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）について、表 28 に示す</u>

			<u>追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。</u> <u>表 28 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要 (表 略)</u>
35* ²	18	以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。	以下の承認条件を付した上で、機構は、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。
37* ²	35	(削除)	<u>[承認条件]</u> <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>

*1：審査報告書

*2：別紙

(下線部変更)

以上

審査報告書の修正表

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 11 日

令和 8 年 7 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3 ^{*1}	11	デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、 <u>1</u> 回 1,500 mg	デュルバルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,500 mg
14 ^{*2}	表 10	－：推定不能、*： <u>高リスク乳頭状病変（あり、なし）及び CIS（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル</u>	－：推定不能、*： <u>非層別 Cox 比例ハザードモデル</u>
37 ^{*2}	26	デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、 <u>1</u> 回 1,500 mg	デュルバルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,500 mg
39 ^{*2}	13、16、17、18	本剤	本薬

*1：審査報告書

*2：別紙

（下線部変更）

以上

審査報告書の修正表

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 11 日

令和 8 年 7 月 14 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
6	4	表 2 POTOMAC 試験の主要 評価項目に係る統計解析計 画の主な変更内容	表 2 POTOMAC 試験の主要 評価項目に係る統計解析計 画の主な変更内容（ <u>下線： 変更点</u> ）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 9 月 11 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

膀胱癌における術前・術後補助療法

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

胃癌における術前・術後補助療法

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 9 月 19 日付け又は令和 8 年 6 月 19 日付けで追加）

[用法及び用量]

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

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で12回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈進展型小細胞肺癌〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は24カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を3週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上か

けて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、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、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉

カルメット・ゲラン菌（BCG）との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 10 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 7 年 9 月 19 日付け又は令和 8 年 6 月 19 日付けで追加)

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 2 日

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

申請品目

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 11 日
[剤形・含量] 1 バイアル (2.4 mL 又は 10.0 mL) 中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg
又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

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

筋層非浸潤性膀胱癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈進展型小細胞肺癌〉

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

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

〈筋層非浸潤性膀胱癌〉

カルメット・グラノ菌（BCG）との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として 1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	本薬の効能・効果
2018 年 7 月	・ 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法*
2020 年 8 月	・ 進展型小細胞肺癌
2022 年 12 月	・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 切除不能な肝細胞癌 ・ 治癒切除不能な胆道癌
2024 年 11 月	・ 進行・再発の子宮体癌
2025 年 3 月	・ 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
2025 年 9 月	・ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 ・ 膀胱癌における術前・術後補助療法

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

1.2 開発の経緯等

申請者により、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC 試験）が 2018 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、POTOMAC 試験を主要な臨床試験成績として、2025 年 7 月に本薬の申請が行われ、米国では 2026 年 5 月に「IMFINZI in combination with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) is indicated for the treatment of adult patients with BCG-naïve, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2026 年 5 月時点において、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC に係る効能・効果にて、2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、POTOMAC 試験への患者の組入れが 2018 年 6 月から開始された。

今般、POTOMAC 試験を主要な試験成績として、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として本薬の測定法に関する資料が提出され、機構は、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

「臨床薬理試験に関する資料」として POTOMAC 試験成績等が提出され、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	POTOMAC 試験 (jRCT2080223911)	III	BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者	1,018 ①339 ②339 ②340	①BCG 導入療法* ¹ 及び維持療法* ² との併用で、本薬 1,500 mg を Q4W で最大 13 回静脈内投与 ②BCG 導入療法* ¹ との併用で、本薬 1,500 mg を Q4W で最大 13 回静脈内投与 ③BCG 導入療法* ¹ 及び維持療法* ²	有効性 安全性

*¹ : QW で 6 回膀胱内注入、*² : 3、6、12、18 及び 24 カ月時点で QW で 3 回膀胱内注入

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、本一変申請では POTOMAC 試験における主要な有効性及び安全性の結果として、①本薬/BCG（導入及び維持）と③BCG 単独（導入及び維持）との比較結果が提出された。本報告書では、本薬の有効性及び安全性について、上記①と③との比較結果を中心に記載した。

②本薬/BCG（導入のみ）を含め、臨床試験で認められた主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : POTOMAC 試験<2018 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2025 年 4 月 3 日] >)

BCG 膀胱内注入療法歴のない¹⁾ TURBT 実施後の高リスク²⁾ NMIBC 患者³⁾ (目標症例数 : 約 975 例⁴⁾) を対象に、①本薬/BCG (導入及び維持)、②本薬/BCG (導入のみ)、及び③BCG 単独 (導入及び維持) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 12 の国又は地域、117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1,500 mg を Q4W で最大 13 回静脈内投与することとされた。BCG⁵⁾ は、導入療法として本薬の初回投与時から QW で 6 回、維持療法として 3、6、12、18 及び 24 カ月時点で QW で 3 回膀胱内注入することとされた。3 カ月時点で CIS が残存している患者に対しては QW で 6 回の BCG 再導入療法を行い、6、12、18 及び 24 カ月時点で QW で 3 回の BCG 維持療法を実施することとされた。本薬は疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

POTOMAC 試験の主要評価項目として、治験担当医師判定による DFS⁶⁾ が設定された。試験開始後、DFS の 1 回目の中間解析 (2023 年 9 月 ■ 日データカットオフ) までに、主要評価項目に係る統計解析計画が複数回変更され、主な変更内容は表 2 のとおりであった。なお、BCG 単独 (導入及び維持) 群に

-
- ¹⁾ 過去に BCG 膀胱内注入療法を受けていない患者又は過去に BCG 膀胱内注入療法を受けていたが投与中止から本試験への組入れまでに 3 年超経過した患者が本試験に適格とされた。
- ²⁾ ①T1、②high grade 若しくは組織学的異型度が Grade 3、③CIS 単独若しくは併存又は④多発かつ再発性の最大腫瘍径が 3 cm 以上の腫瘍が高リスクと定義された。
- ³⁾ TURBT によりすべての Ta 及び T1 の腫瘍が切除された患者が対象とされた。なお、TURBT 後の CIS の残存は許容された。
- ⁴⁾ 主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS について、BCG 膀胱内注入療法歴のない中・高リスク NMIBC 患者を対象とした臨床試験において、BCG 単独 (導入及び維持 1 年) 群及び BCG 単独 (導入及び維持 3 年) 群における 24 カ月時点の無病生存率がそれぞれ約 68 及び 71%、60 カ月時点の無病生存率がそれぞれ約 58 及び 63%であったこと (Euro Urol 2013; 63:462-72) を参考に、BCG 単独 (導入及び維持) 群における 24 及び 60 カ月の無病生存率をそれぞれ 75 及び 65%とした区分 Weibull 分布、BCG 単独 (導入及び維持) 群に対する本薬/BCG (導入及び維持) 群の平均ハザード比を 0.63 と仮定し、本薬/BCG (導入及び維持) 群、本薬/BCG (導入のみ) 群及び BCG 単独 (導入及び維持) 群への割付比を 1 : 1 : 1、有意水準 (両側) 0.05、イベント数を 158 件とした場合、最終解析時点における有意水準 (両側) 0.0374 の下での検出力は 79.2%以上となることから、観察期間等を考慮し、目標症例数は約 975 例と設定された。
- ⁵⁾ TICE 株 BCG 1 バイアル (1~8×10⁸ コロニー形成単位) 又はこれに相当する各国又は地域の標準 BCG 株の既承認用量を用いることとされ、本邦では Tokyo 株、本邦以外の国又は地域では TICE 株、RIVM 株、BCG1 株又は Moreau 株が用いられた。
- ⁶⁾ 無作為化された日から、高リスク NMIBC (high grade Ta、T1、又は CIS) の尿路内再発、治験薬投与開始後 6 カ月時点での CIS 残存、MIBC 又は転移の出現、又は死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。腫瘍評価は (i) 膀胱鏡 (ii) 尿細胞診、(iii) 病理検査、及び (iv) CT urography で実施することとされた。(i) 及び (ii) は無作為化された日から 36 カ月までは 3 カ月ごと、その後は標準治療に従って 6 カ月ごと、(iii) は临床上必要な場合 (ただし CIS が試験開始前から認められた患者又はベースラインの膀胱鏡検査で認められた患者では無作為化から 6 カ月後)、(iv) は臨床上に必要な場合に実施することとされた。なお、治験薬投与開始後 6 カ月時点での CIS 残存は第 1 日目でイベントとされ、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。
- ・ 上記イベントが認められなかった患者は、評価可能な最終腫瘍評価日
 - ・ 上記イベントが認められたものの、腫瘍評価が 2 回以上連続して実施されなかった患者は、腫瘍評価が 2 回以上連続して実施されなかった期間より前の評価可能な最終腫瘍評価日
 - ・ 評価可能な腫瘍評価がない患者及びベースライン時点のデータがない患者は、ベースラインから 2 回の腫瘍評価 (25 週) 以内に死亡した場合を除き、第 1 日目

対する本薬/BCG（導入及び維持）群のハザード比の仮定（0.63）、有意水準（両側 0.05）及び目標症例数（約 975 例、スクリーニング脱落込みで約 1,300 例）に変更はなかった。

表 2 POTOMAC 試験の主要評価項目に係る統計解析計画の主な変更内容

	治験実施計画書第 1.0 版 (2018 年 1 月 22 日付け)	治験実施計画書第 4.0 版 (2020 年 10 月 29 日付け)	治験実施計画書第 6.0 版 (2022 年 12 月 5 日付け)
変更理由	(該当なし)	2020 年 8 月に実施された盲検下でのイベント予測に基づく、DFS のイベント発現割合が当初の予想より低く、中間及び最終解析の実施時期が大幅に遅れる見込みであったことから、BCG 単独（導入及び維持）群の仮定を変更した。また、早期有効中止の可能性を高めるために中間解析時点を追加し、 α 消費関数を変更した。	文献調査により、イベントの多くが投与開始後 24 カ月以内に観察され、それ以降はイベントの発生が減少すると予想されたことから、試験を確実に完了するために統計解析計画を変更した。
BCG 単独（導入及び維持）群における仮定	2 回の BCG の投与後に 5% の患者で CIS が残存していると仮定し、それ以外の患者において DFS の中央値を 40.6 カ月、24 カ月時点の無病生存率を 65% とした指数分布	6 カ月時点において 5% の患者で CIS が残存していると仮定し、それ以外の患者において DFS の中央値を 57.8 カ月、24 カ月時点の無病生存率を 75% とした指数分布	24 及び 60 カ月時点の無病生存率をそれぞれ 75 及び 65% とした区分 Weibull 分布
検出力	92% 以上（最終解析時点における有意水準（両側）0.0429 の下で算出）	91% 以上（最終解析時点における有意水準（両側）0.0402 の下で算出）	79.2% 以上（最終解析時点における有意水準（両側）0.0374 の下で算出）
無益性の中間解析時点	本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群に無作為化された最初の 325 例において約 72 件の DFS イベントが観察され、かつ本薬/BCG（導入のみ）群及び BCG 単独（導入及び維持）群に無作為化された最初の 325 例において約 74 件の DFS イベントが観察された時点	無益性の解析：本薬/BCG（導入及び維持）群及び本薬/BCG（導入のみ）群に無作為化された最初の 325 例において約 74 件の DFS イベントが観察された時点又は全投与群で最初の 50% の患者が無作為化されてから約 18 カ月後のいずれか早い時点	(変更なし)
有効性の中間解析時点	本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 178 件の DFS イベントが観察された時点	・1 回目の中間解析：本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 133 件の DFS イベントが観察された時点 ・2 回目の中間解析：本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 178 件の DFS イベントが観察された時点	・1 回目の中間解析：本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 133 件の DFS イベントが観察された時点又は 2023 年 9 月のいずれか早い時点 ・2 回目の中間解析：本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 145 件の DFS イベントが観察された時点又は 2024 年 9 月のいずれか早い時点
最終解析時点	本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 222 件の DFS イベントが観察され、かつ最後の患者の無作為化から約 24 カ月後の時点	本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 222 件以上の DFS イベントが観察された時点	本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群において約 158 件以上の DFS イベントが観察された時点又は 2025 年 9 月のいずれか早い時点
多重性の調整	Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数	Lan-DeMets 法に基づく Hwang-Shih-DeCani 型の α 消費関数 ($\gamma = -3$)	(変更なし)

また、DFS の 1 回目の中間解析（2023 年 9 月 ■ 日データカットオフ）の実施後、統計解析計画書第 6.0 版（2024 年 5 月 22 日付け）において、最終解析における実際のイベント数が予定イベント数を超過し

た場合でも第一種の過誤確率を制御するため、中間解析における有意水準は Lan-DeMets 法に基づく Hwang-Shih-DeCani 型の α 消費関数 ($\gamma = -3$) に基づき算出するものの、最終解析における有意水準は一般化 Haybittle-Peto 法に基づき算出する旨が規定された。

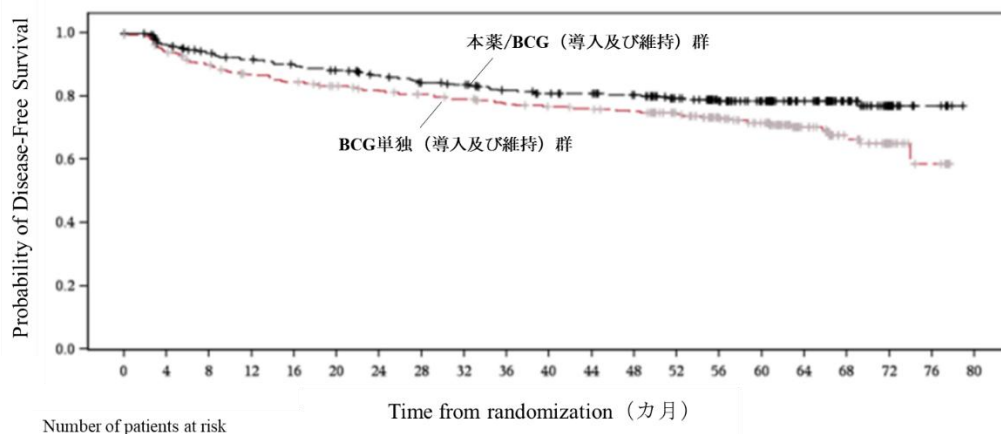
本試験に登録され無作為化⁷⁾された 1,018 例（本薬/BCG（導入及び維持）群 339 例、本薬/BCG（導入のみ）群 339 例、BCG 単独（導入及び維持）群 340 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BCG（導入及び維持）群 58 例、本薬/BCG（導入のみ）群 61 例、BCG 単独（導入及び維持）群 58 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（本薬/BCG（導入及び維持）群 3 例、本薬/BCG（導入のみ）群 2 例、BCG 単独（導入及び維持）群 1 例）を除く 1,012 例（本薬/BCG（導入及び維持）群 336 例、本薬/BCG（導入のみ）群 337 例、BCG 単独（導入及び維持）群 339 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BCG（導入及び維持）群 58 例、本薬/BCG（導入のみ）群 61 例、BCG 単独（導入及び維持）群 58 例）。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS の最終解析（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであった。

表 3 DFS の最終解析結果（治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

	本薬/BCG（導入及び維持）群	BCG 単独（導入及び維持）群
例数	339	340
イベント数 (%)	67 (19.8)	98 (28.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [74.0, —]
2 年時点の無病生存率 [95%CI] (%)	86.5 [82.2, 89.8]	81.6 [76.9, 85.3]
ハザード比 [95%CI] * ¹	0.68 [0.50, 0.93] * ²	
p 値 (両側) * ³	0.0154	

—：推定不能、*¹：高リスク乳頭状病変（あり、なし）及び CIS（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*²：有意水準に対応した 96.83%CI は [0.48, 0.96]、*³：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0317



本薬/BCG（導入及び維持）群	339	312	297	289	282	274	262	252	248	235	229	226	220	199	166	145	103	64	26	9	0
BCG 単独（導入及び維持）群	340	316	298	283	275	266	258	252	246	237	233	230	225	204	166	150	92	53	20	8	0

図 1 DFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

⁷⁾ 高リスク乳頭状病変（あり、なし）及び CIS（あり、なし）が層別因子とされた。なお、①T1 かつ Grade 3、②T1 かつ high grade、又は③多発かつ再発性の最大腫瘍径が 3 cm 以上、の乳頭状病変が高リスク乳頭状病変と定義された。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中⁸⁾の死亡⁹⁾は、本薬/BCG（導入及び維持）群 6/336 例（不明 2 例、COVID-19、心機能障害、心不全及びうっ血性心不全/心筋線維症各 1 例）、BCG 単独（導入及び維持）群 4/339 例（頭部損傷、COVID-19、脳卒中及び不明各 1 例）に認められ（うち、日本人患者における死亡は、本薬/BCG（導入及び維持）群 1 例（不明 1 例）、BCG 単独（導入及び維持）群 0 例）、いずれも治験薬との因果関係があると判断されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬の有効性及び安全性については、POTOMAC 試験の結果に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、POTOMAC 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対して、本薬/BCG 投与の一定の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、POTOMAC 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、POTOMAC 試験における対照群として、BCG 単独（導入及び維持）を設定した。

- POTOMAC 試験開始時点における国内外の診療ガイドライン（国内診療ガイドライン 2015 年版、NCCN ガイドライン（v.3.2016）等）において、高リスク NMIBC における TURBT 後の標準的治療として BCG 単独（導入及び維持）投与が推奨されていたこと
- IBCG により、高リスク NMIBC に対する新規治療を検討することを目的とした臨床試験における対照群として BCG 単独（導入及び維持）投与が推奨されていたこと（J Clin Oncol 2016; 34: 1935-44）
- POTOMAC 試験において、各国又は地域で異なる BCG 株⁵⁾の使用が設定されていたものの、EAU ガイドライン、AUA ガイドライン及び公表論文（J Urol 2017; 198: 503-10）において、BCG 株間の有効性及び安全性は同様であると考えられていたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、POTOMAC 試験における主要評価項目として治験担当医師判定による DFS を設定したこととの適切性について、以下のように説明している。

⁸⁾ 治験治療の最終投与から 90 日後又は最初の後治療の薬物療法開始日のいずれか早い時点までとされた。

⁹⁾ 本薬/BCG（導入のみ）群における死亡に至った有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

POTOMAC 試験では、DFS¹⁰⁾ イベントのうち、高リスク腫瘍再発として、高リスク NMIBC の尿路内再発、治験薬投与開始後 6 カ月時点での CIS 残存、及び MIBC 又は転移の出現を定義した⁶⁾。BCG 膀胱内注入療法後に残存又は再発した高リスク NMIBC 患者のうち、BCG 不応性の NMIBC 患者、BCG 膀胱内注入療法の再導入開始後 6 カ月時点で CIS が残存している患者、MIBC に進行した患者等に対しては膀胱全摘除術が推奨されるものの、膀胱全摘除術は、尿路再建を要することから侵襲が高く、患者の生活の質に影響を及ぼす。したがって、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者において、疾患進行又は再発までの期間を延長すること及び膀胱全摘除術の回避又は膀胱全摘除術を遅らせることは患者の身体機能及び生活の質の維持につながることから、POTOMAC 試験で定義された DFS が延長することには臨床的意義があると考え、主要評価項目として DFS を設定した。

また、DFS イベントの高リスク腫瘍の再発のうち、高リスク NMIBC の再発、CIS 残存及び MIBC の発現の判定は、膀胱鏡検査で新たに検出され切除された病変を、患者の治療や臨床管理に関与していない各治験実施施設の病理医が診断し、その結果を治験担当医師が確認することにより行われることから、客観的であり、中央病理判定とすることによる結果入手や治療の遅延等を考慮し、治験担当医師判定による DFS を主要評価項目に設定した。なお、POTOMAC 試験では、高リスク腫瘍の再発が認められた場合に可能であれば腫瘍検体を中央病理判定へ提出することとされており、治験担当医師判定と中央病理判定との一致率は高かった¹¹⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、POTOMAC 試験の対象患者における本薬の有効性を評価する指標としては OS が重要と考えるものの、当該患者における DFS 延長に一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。一方で、本試験において定義された DFS については、イベントによって後治療及び患者の予後が異なるため、認められたイベントの内訳も確認した上で評価することが適切と考える。したがって、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬の有効性については、POTOMAC 試験において主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS の結果に加えて、DFS イベントの内訳及び副次評価項目とされた OS、膀胱全摘除術の割合等の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

機構は、POTOMAC 試験において、主要評価項目に係る統計解析計画の変更が行われたこと（7.1.1.1 参照）から、当該変更の経緯及び結果解釈に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

POTOMAC 試験は患者及び治験実施施設に対しては非盲検であったものの、DFS の最終解析（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）まで、治験依頼者は投与群別に要約された有効性及び安全性のデータを確認できなかった。また、治験依頼者が試験結果を確認できない体制を維持するため、DFS の中間解析を評価する IDMC を設置し、IDMC により評価される全ての解析は独立した第三者機関により実施された。

¹⁰⁾ CIS における CR は、CIS が試験開始前又はベースラインの膀胱鏡検査で認められたものの、6 カ月時点で CIS が認められなかった場合と定義され、6 カ月時点で腫瘍組織の病理検査が実施され、治験担当医師によって判定された。

¹¹⁾ 全再発例の 44.3%にあたる 90 例の検体が提出され、治験担当医師判定と中央病理判定との一致率は本薬/BCG（導入及び維持）群で 93.8%、BCG 単独（導入及び維持）群で 96.4%であった。

治験実施計画書第 4.0 版（2020 年 10 月 29 日付け）及び第 6.0 版（2022 年 12 月 5 日付け）における変更はいずれも DFS のイベント発生が当初の予想よりも遅かったことによるものであった。また、DFS の 1 回目の中間解析（2023 年 9 月 ■ 日データカットオフ）以降、治験実施計画書は改訂されておらず、方法論を明確にするために統計解析計画書が改訂されたのみである。統計解析計画書第 6.0 版（2024 年 5 月 22 日付け）において、最終解析における有意水準を一般化 Haybittle-Peto 法に基づき算出する旨を規定したのは、最終解析における実際のイベント数が予定イベント数を超過した場合でも第一種の過誤確率を制御するためであった。

以上より、POTOMAC 試験における主要評価項目に係る統計解析計画の変更は適切であり、試験の結論の妥当性に影響するものではなかったと考える。

また、申請者は、POTOMAC 試験の対象患者における本薬の有効性について、POTOMAC 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS に加えて、副次評価項目とされた OS、膀胱全摘除術までの期間等の結果から、以下のように説明している。

POTOMAC 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS の最終解析において、本薬/BCG（導入及び維持）群と BCG 単独（導入及び維持）群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.1.1 参照）。

DFS の最終解析時点における DFS イベントの内訳は表 4 のとおりであった。

表 4 最終解析時点の DFS イベントの内訳（FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

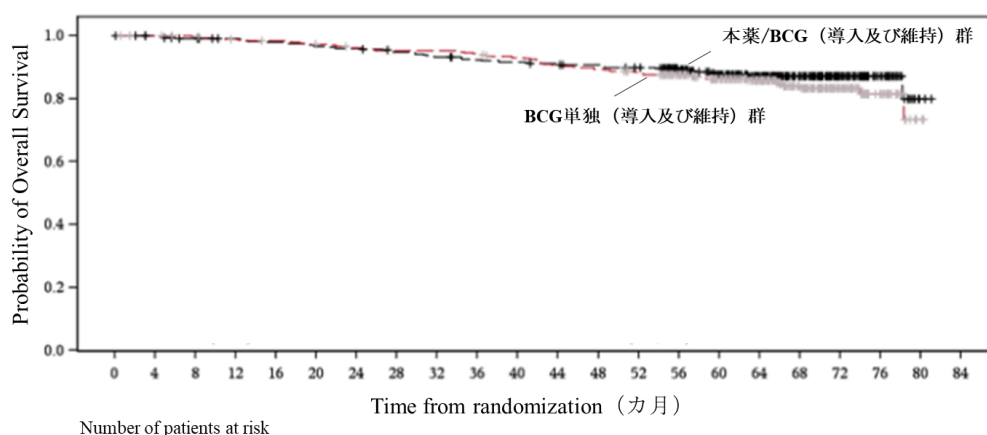
	本薬/BCG（導入及び維持）群 339 例	BCG 単独（導入及び維持）群 340 例
全 DFS イベント	67 (19.8)	98 (28.8)
高リスク腫瘍の再発 (%)	53 (15.6)	69 (20.3)
高リスク NMIBC の再発 (high grade Ta、T1、又は CIS)	36 (10.6)	52 (15.3)
MIBC 又は遠隔転移の発現	16 (4.7)	15 (4.4)
無作為化された日から 6 カ月時点での CIS 残存	1 (0.3)	2 (0.6)
死亡	14 (4.1)	29 (8.5)

POTOMAC 試験において副次評価項目の一つとされた OS の解析（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 DFS の最終解析時点における OS の解析結果（FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

	本薬/BCG（導入及び維持）群	BCG 単独（導入及び維持）群
例数	339	340
イベント数 (%)	41 (12.1)	52 (15.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
5 年時点の全生存率 [95%CI] (%)	87.7 [83.5, 90.8]	86.2 [81.9, 89.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.80 [0.53, 1.20]	

—：推定不能、*1：高リスク乳頭状病変（あり、なし）及び CIS（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



本薬/BCG (導入及び維持) 群 339 333 327 323 319 315 313 307 302 297 295 291 289 284 258 222 174 122 73 30 2 0
 BCG単独 (導入及び維持) 群 340 338 335 330 328 323 318 315 315 311 306 298 294 287 262 228 183 123 71 28 3 0

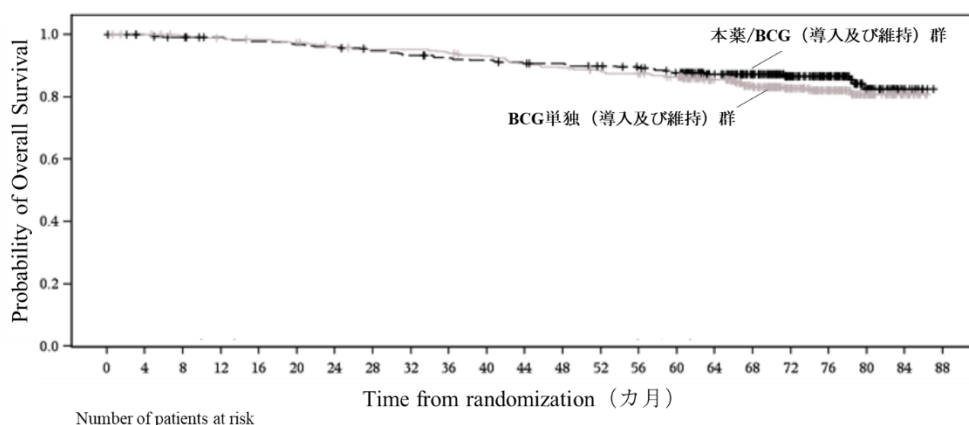
図2 DFSの最終解析時点におけるOSの解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2025年4月3日データカットオフ)

また、最後の患者の無作為化から5年経過した時点で実施されたOSの追加解析 (2025年10月3日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図3のとおりであった。

表6 OSの追加解析結果 (FAS、2025年10月3日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG単独 (導入及び維持) 群
例数	339	340
イベント数 (%)	45 (13.3)	56 (16.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
5年時点の全生存率 [95%CI] (%)	87.6 [83.5, 90.8]	86.3 [82.1, 89.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.81 [0.54, 1.19]	

—: 推定不能、*1: 高リスク乳頭状病変 (あり、なし) 及びCIS (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル



本薬/BCG (導入及び維持) 群 339 333 328 324 320 316 314 308 303 298 296 292 290 285 279 270 230 194 141 101 44 11 0
 BCG単独 (導入及び維持) 群 340 338 334 330 328 323 317 313 313 309 304 296 292 286 283 275 230 194 140 96 45 12 0

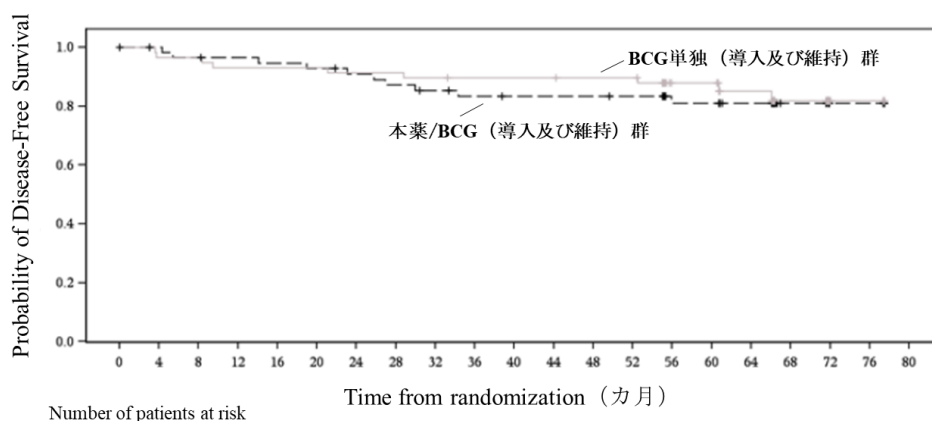
図3 OSの追加解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2025年10月3日データカットオフ)

POTOMAC試験の日本人集団におけるDFSの最終解析 (2025年4月3日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図4のとおりであった。

表 7 日本人集団における DFS の最終解析結果 (治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG 単独 (導入及び維持) 群
例数	58	58
イベント数 (%)	10 (17.2)	9 (15.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
2 年時点の無病生存率 [95%CI] (%)	90.9 [79.6, 96.1]	91.4 [80.5, 96.3]
ハザード比 [95%CI] *	1.19 [0.48, 2.99]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル



	Number of patients at risk										Time from randomization (ヵ月)										
本薬/BCG (導入及び維持) 群	58	56	54	53	52	51	49	47	45	43	42	42	42	41	32	32	24	14	5	5	0
BCG単独 (導入及び維持) 群	58	56	56	54	54	54	53	53	52	51	51	51	50	50	36	36	23	17	3	2	0

図 4 日本人集団における DFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

POTOMAC 試験の日本人集団における OS の解析 (2025 年 4 月 3 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 5 のとおりであった。

表 8 日本人集団における DFS の最終解析時点の OS の解析結果 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG 単独 (導入及び維持) 群
例数	58	58
イベント数 (%)	6 (10.3)	4 (6.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [78.2, —]	— [—, —]
5 年時点の全生存率 [95%CI] (%)	90.8 [79.3, 96.1]	94.8 [84.7, 98.3]
ハザード比 [95%CI] *	1.67 [0.48, 6.53]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

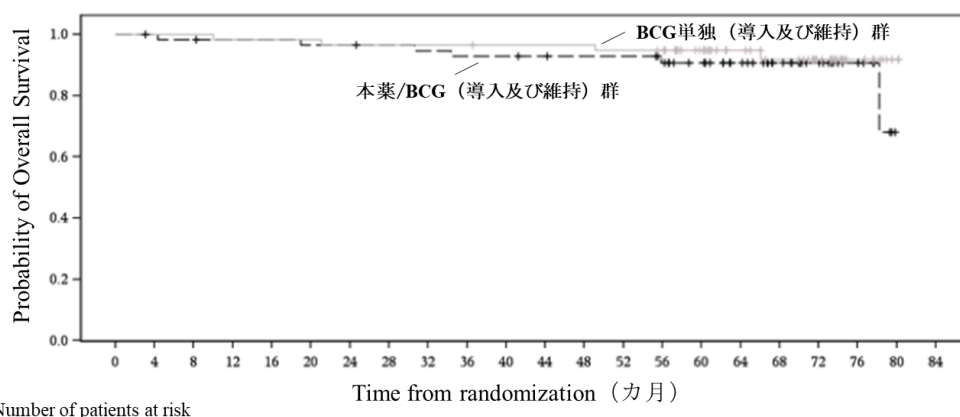


図5 日本人集団におけるDFSの最終解析時点のOSの解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2025年4月3日データカットオフ)

また、POTOMAC試験の日本人集団におけるOSの追加解析 (2025年10月3日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表9及び図6のとおりであった。

表9 日本人集団におけるOSの追加解析結果 (FAS、2025年10月3日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG単独 (導入及び維持) 群
例数	58	58
イベント数 (%)	8 (13.8)	5 (8.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [79.7, —]	— [—, —]
5年時点の全生存率 [95%CI] (%)	90.9 [79.5, 96.1]	94.8 [84.7, 98.3]
ハザード比 [95%CI] *	1.84 [0.61, 6.09]	

—: 推定不能、*: 非層別Cox比例ハザードモデル

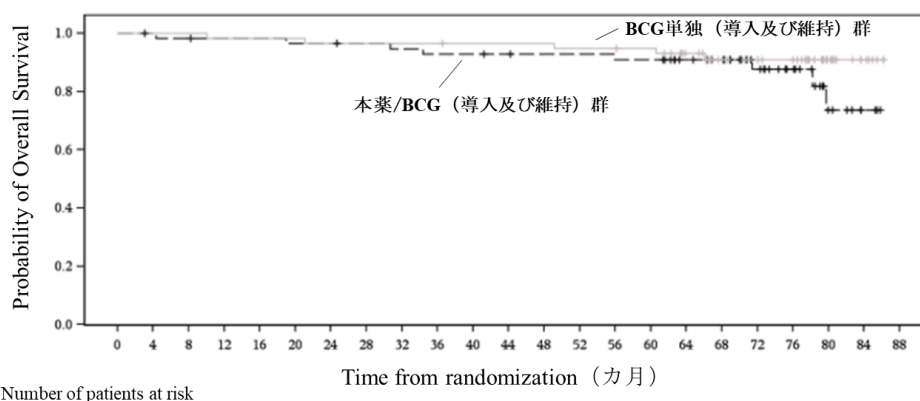


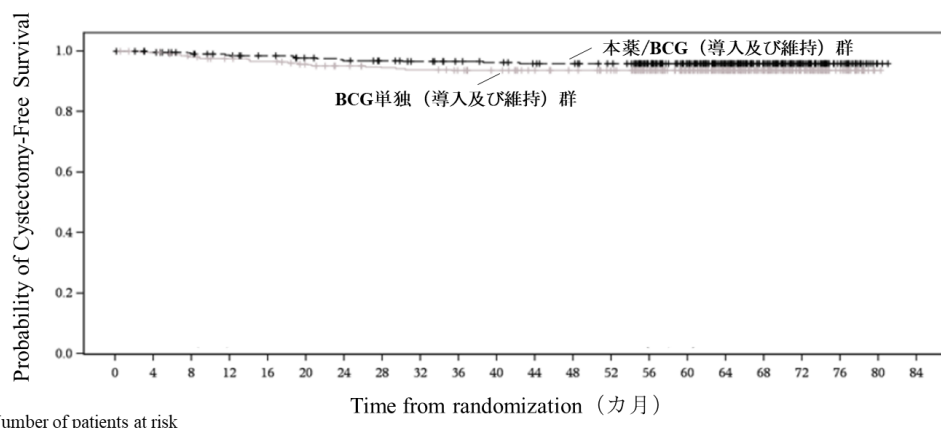
図6 日本人集団におけるOSの追加解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2025年10月3日データカットオフ)

POTOMAC試験の膀胱全摘除術までの期間の結果及びKaplan-Meier曲線は表10及び図7のとおりであり、BCG単独 (導入及び維持) 群と比較して本薬/BCG (導入及び維持) 群で膀胱全摘除術までの期間が延長する傾向が認められた。

表 10 膀胱全摘除術までの期間 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG 単独 (導入及び維持) 群
例数	339	340
イベント数 (%)	13 (3.8)	21 (6.2)
2 年時点の無イベント生存率 [95%CI]		
(%)	96.9 [94.3, 98.3]	95.2 [92.2, 97.0]
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.63 [0.31, 1.24]	

—：推定不能、*：高リスク乳頭状病変（あり、なし）及び CIS（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



本薬/BCG (導入及び維持) 群	339	332	324	318	314	308	304	300	295	290	287	282	280	275	250	216	169	118	70	29	2	0
BCG 単独 (導入及び維持) 群	340	337	329	323	319	311	305	300	298	293	288	281	277	271	246	213	170	112	65	26	1	0

図 7 膀胱全摘除術までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

POTOMAC 試験の日本人集団における膀胱全摘除術までの期間の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 11 及び図 8 のとおりであり、いずれも、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

表 11 日本人集団における膀胱全摘除術までの期間 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

	本薬/BCG (導入及び維持) 群	BCG 単独 (導入及び維持) 群
例数	58	58
イベント数 (%)	1 (1.7)	4 (6.9)
2 年時点の無イベント生存率 [95%CI]		
(%)	98.2 [88.0, 99.7]	94.8 [84.6, 98.3]
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.26 [0.01, 1.75]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

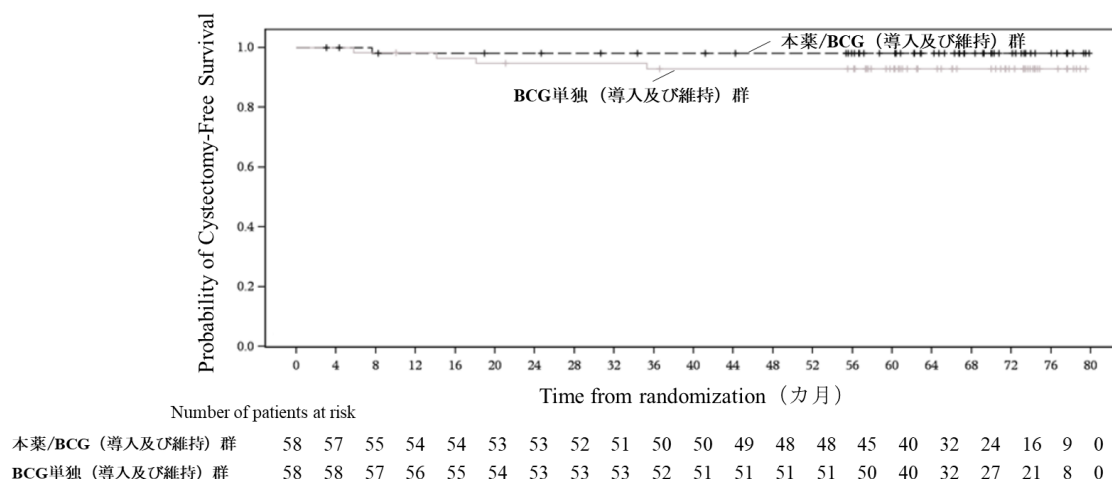


図8 日本人集団における膀胱全摘除術までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

機構は、下記の点を踏まえ、(i) CIS を有する患者及び(ii) 日本人患者に対する本剤/BCG 投与の有効性について説明を求めた。

- POTOMAC 試験における高リスク乳頭状病変及び CIS の有無別の DFS 及び OS の結果は下記のとおりであったこと
 - 高リスク乳頭状病変の有無別の有効性：DFS 及び OS の BCG 単独（導入及び維持）群に対する本薬/BCG（導入及び維持）群のハザード比 [95%CI] は、高リスク乳頭状病変を有する集団でそれぞれ 0.542 [0.35, 0.83] 及び 0.825 [0.471, 1.430]、高リスク乳頭状病変を有さない集団でそれぞれ 0.878 [0.56, 1.38] 及び 0.785 [0.420, 1.441] であったこと
 - CIS の有無別の有効性：DFS 及び OS の BCG 単独（導入及び維持）群に対する本薬/BCG（導入及び維持）群のハザード比 [95%CI] は、CIS を有する集団でそれぞれ 1.01 [0.62, 1.64] 及び 1.64 [0.72, 3.94]、CIS を有さない集団でそれぞれ 0.53 [0.34, 0.79] 及び 0.63 [0.38, 1.01] であり、CIS を有する集団では DFS 及び OS のハザード比が 1 を超えていたこと
- 以下の点を踏まえると、併用する BCG 株により本薬/BCG 投与の有効性が異なる可能性について検討が必要と考えたこと
 - POTOMAC 試験において日本人集団のみで Tokyo 株が用いられ、すべての日本人患者に Tokyo 株が用いられた。当該状況下での BCG 株別の DFS の結果は表 12 のとおりであり、Tokyo 株が用いられた集団（日本人集団）でハザード比が 1 を超えていたこと

表 12 BCG 株別の DFS の最終解析結果 (FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

BCG 株	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比*1 [95%CI]
TICE 株	本薬/BCG (導入及び維持) 群	87	20 (23.0)	0.68 [0.37, 1.23]
	BCG 単独 (導入及び維持) 群	75	23 (30.7)	
RIVM 株	本薬/BCG (導入及び維持) 群	120	26 (21.7)	0.76 [0.45, 1.25]
	BCG 単独 (導入及び維持) 群	126	36 (28.6)	
BCG1 株	本薬/BCG (導入及び維持) 群	70	10 (14.3)	0.38 [0.18, 0.75]
	BCG 単独 (導入及び維持) 群	80	30 (37.5)	
Tokyo 株	本薬/BCG (導入及び維持) 群	58	10 (17.2)	1.19 [0.48, 2.99]
	BCG 単独 (導入及び維持) 群	58	9 (15.5)	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

- POTOMAC 試験の DFS の最終解析時点（データカットオフ日 2025 年 4 月 3 日）において、日本人集団の DFS（ハザード比 [95%CI] : 1.19 [0.48, 2.99]）及び OS（ハザード比 [95%CI] : 1.67 [0.48, 6.53]）は、全体集団における DFS（ハザード比 [95%CI] : 0.68 [0.50, 0.93]）及び OS（ハザード比 [95%CI] : 0.80 [0.53, 1.20]）と異なる傾向が認められたこと
- 本邦において現時点で使用可能な BCG 株は Tokyo 株のみであること

申請者は、それぞれ下記の旨を回答した。

(i) CIS を有する患者に対する本剤/BCG 投与の有効性について

以下の点を踏まえると、POTOMAC 試験の結果から、CIS の有無別の本薬/BCG 投与の有効性の差異を検討することには限界があると考ええる。

- CIS を有する患者において標準的治療である BCG 単独投与による 3 又は 6 カ月時点の完全奏効率は 70%で臨床的意義があるとして示されている（J Immuno Cancer 2024; 12: e008508）一方、POTOMAC 試験の CIS を有する患者における 6 カ月時点の完全奏効率¹⁰⁾は、本薬/BCG（導入及び維持）群 93.4%（114/122 例）、BCG 単独（導入及び維持）群 93.3%（112/120 例）といずれの投与群においても良好であり、当該患者において本薬を追加した際の有効性を示すことが困難であったことが示唆されること
- CIS を有する患者の割合は全体集団の約 37%（本薬/BCG（導入及び維持）群 122/339 例、BCG 単独（導入及び維持）群 120/340 例）であり、CIS の有無による部分集団間で DFS 及び OS の差を検出するために十分な検出力を設定していないこと

以下の点等を考慮すると、CIS を有する患者に対しても本薬/BCG 投与の一定の有効性は期待できると考える。

- POTOMAC 試験において、CIS を有する患者の約 74%が乳頭状腫瘍を伴う患者であり、探索的事後解析による、乳頭状腫瘍を伴う CIS を有する患者における DFS のハザード比 [95%CI] は 0.82 [0.46, 1.46]であったことを踏まえると、CIS を有する患者に対する本薬/BCG 投与の一定の有効性は期待できると考えること

(ii) 日本人患者に対する本剤/BCG 投与の有効性について

POTOMAC 試験で投与された BCG 株について、日本人集団に対しては本邦既承認の Tokyo 株が使用された一方で、日本人集団以外に Tokyo 株が使用された患者がいないことから、本薬/BCG 投与における BCG 株間の有効性の差異を考察することは困難である。

現在のエビデンスでは、中/高リスク NMIBC 患者に対する BCG 単剤使用時に BCG 株間で臨床的に意義のある有効性の違いは認められておらず（Cancers 2023; 15:1937 等）、高リスク NMIBC 患者を対象とした免疫チェックポイント阻害薬と BCG との併用投与を検討した臨床試験成績の報告において、BCG 株間での有効性の差異についての言及はない（Nat Med 2025; 31: 2806-14 及び Ann Oncol 2026; 37: 44-52）。

また、本薬の作用機序及び薬物動態に民族差が認められる知見はないことを考慮すると、全体集団で観察された本薬/BCG 投与の有効性は日本人集団にも期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目とされた DFS の結果について、BCG 単独（導入及び維持）群と本薬/BCG（導入及び維持）群を比較した結果は統計学的に有意であったものの、本薬/BCG（導入及び維持）群の DFS イベント 67 件のうち 53 件は高リスク腫瘍の再発であり、特に高リスク NMIBC の再発が 36 件を占めていた。高リスク NMIBC の再発患者には、後治療として膀胱全摘除術ではなく TURBT 等が標準的治療となる患者が含まれることを踏まえると、DFS イベントには、本薬/BCG 投与における DFS の臨床的意義を考慮する上で重要である膀胱全摘除術の実施又は死亡までの期間の延長に繋がらない事象が含まれている可能性があり、DFS の結果のみに基づく有効性の評価には限界がある。

しかしながら、以下の点を考慮すると、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬の一定の有効性は期待できると判断した。

- POTOMAC 試験は非盲検試験であることに加えて、膀胱全摘除術は一律の基準で実施の判断がなされるものではないことから、評価の客観性には限界があり、また、膀胱全摘除術のイベント数が限られており結果の解釈には限界があると考えられるものの、副次評価項目の一つとされた膀胱全摘除術までの期間について、BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG 群（導入及び維持）において膀胱全摘除術の実施割合が低く、かつ実施までの期間が長かったこと
- 副次評価項目の一つとされた OS について、BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群において短縮する傾向は認められなかったこと
- POTOMAC 試験において検討された日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果に基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を踏まえると、日本人患者においても本薬/BCG 投与について一定の有効性は期待できると考えること
 - 本薬/BCG（導入及び維持）群と BCG 単独（導入及び維持）群における膀胱全摘除術の実施割合及び実施までの期間の比較において、明確な国内外差は認められていないこと
 - 本薬の薬物動態について、明確な国内外差はないと考えること（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）
 - 膀胱癌患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないこと
 - 本薬の既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと
 - POTOMAC 試験において用いられたそれぞれの BCG 株を投与された患者数は限られることから、本薬/BCG 投与における BCG 株間の有効性の差異を POTOMAC 試験の結果から考察することには限界がある一方で、現時点において、高リスク NMIBC 患者に対する BCG の有効性について、BCG 株間での明らかな差異は報告されていないこと

ただし、POTOMAC 試験においては日本人の患者数及びイベント数が限られていたこと、並びに日本人患者にのみ Tokyo 株の BCG が投与されたことから、日本人集団の結果の解釈には限界があるものの、日本人集団（Tokyo 株が投与された集団）において本薬/BCG 投与の有効性が限定的である可能性はあると考える。また、POTOMAC 試験における CIS の有無別の部分集団の結果は、CIS を有する患者に対する有効性を明確に示す結果ではなく、当該患者集団に対する本薬/BCG 投与の有効性を考察するための情報は限られている。以上を考慮すると、製造販売後において日本人患者及び CIS を有する患者における本薬/BCG 投与の有効性に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供するとともに、得られた知見に基づく対応の必要性を検討し、検討結果に応じて遅滞なく対応する必要があると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹²⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は BCG の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

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

POTOMAC 試験における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（POTOMAC 試験、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬/BCG（導入及び維持）群 336 例	BCG 単独（導入及び維持）群 339 例
全有害事象	325 (96.7)	307 (90.6)
Grade 3 以上の有害事象	118 (35.1)	61 (18.0)
死亡に至った有害事象	6 (1.8)	4 (1.2)
重篤な有害事象	108 (32.1)	63 (18.6)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	105 (31.3)	68 (20.1)
本薬	60 (17.9)	—
BCG	70 (20.8)	68 (20.1)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	174 (51.8)	124 (36.6)
本薬	75 (22.3)	1 (0.3) ^{*2}
BCG	143 (42.6)	124 (36.6)
減量に至った有害事象 ^{*3}	8 (2.4)	5 (1.5)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：データ入力の際により本薬の休薬に至った有害事象として集計された、*3：BCG の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

POTOMAC 試験において、BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が高かった有害事象は、表 14 のとおりであった。なお、BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、BCG の投与中止に至った有害事象及び BCG の減量に至った有害事象並びに BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

¹²⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、赤芽球癆、脾炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎等（「令和 7 年 8 月 6 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）

表 14 BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が高かった有害事象 4
(POTOMAC 試験、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬/BCG（導入及び維持）群 336 例	BCG 単独（導入及び維持）群 339 例
全有害事象*1		
関節痛	45 (13.4)	21 (6.2)
甲状腺機能低下症	44 (13.1)	0
下痢	41 (12.2)	22 (6.5)
疲労	41 (12.2)	21 (6.2)
発疹	39 (11.6)	10 (2.9)
便秘	38 (11.3)	16 (4.7)
リパーゼ増加	34 (10.1)	10 (2.9)
無力症	33 (9.8)	14 (4.1)
そう痒症	31 (9.2)	7 (2.1)
甲状腺機能亢進症	31 (9.2)	1 (0.3)
アミラーゼ増加	28 (8.3)	4 (1.2)
口内乾燥	17 (5.1)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
リパーゼ増加	16 (4.8)	3 (0.9)
肝炎	8 (2.4)	0
尿路感染	7 (2.1)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象*2		
肝炎	7 (2.1)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
尿路感染	40 (11.9)	33 (9.7)
リパーゼ増加	10 (3.0)	0
本薬の休薬に至った有害事象*2		
リパーゼ増加	10 (3.0)	0
BCG の休薬に至った有害事象*2		
尿路感染	40 (11.9)	33 (9.7)

*1：本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が 2%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POTOMAC 試験において、BCG 単独（導入及び維持）群と比較して本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、本薬/BCG（導入及び維持）群で発現割合が高かった事象は本薬又は BCG の既知の事象であり、BCG 単独（導入及び維持）群と本薬/BCG（導入及び維持）群との間で重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は BCG の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、POTOMAC 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

POTOMAC 試験における本薬/BCG（導入及び維持）群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 国内外の安全性の概要
(POTOMAC 試験、本薬/BCG (導入及び維持) 群、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 58 例	外国人患者 278 例
全有害事象	58 (100)	267 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	26 (44.8)	92 (33.1)
死亡に至った有害事象	1 (1.7)	5 (1.8)
重篤な有害事象	19 (32.8)	89 (32.0)
投与中止に至った有害事象*1	32 (55.2)	73 (26.3)
本薬	13 (22.4)	47 (16.9)
BCG	28 (48.3)	42 (15.1)
休薬に至った有害事象*1	41 (70.7)	133 (47.8)
本薬	24 (41.4)	51 (18.3)
BCG	33 (56.9)	110 (39.6)
減量に至った有害事象*2	2 (3.4)	6 (2.2)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：BCG の減量に至った有害事象
(本薬の減量は不可とされた)

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 16 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び BCG の減量に至った有害事象並びに外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(POTOMAC 試験、本薬/BCG (導入及び維持) 群、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 58 例	外国人患者 278 例
全有害事象*1		
頻尿	25 (43.1)	61 (21.9)
膀胱炎	22 (37.9)	41 (14.7)
発熱	19 (32.8)	35 (12.6)
便秘	12 (20.7)	26 (9.4)
尿路痛	10 (17.2)	7 (2.5)
非感染性膀胱炎	9 (15.5)	12 (4.3)
肝機能異常	8 (13.8)	1 (0.4)
Grade 3 以上の有害事象*2		
副腎機能不全	3 (5.2)	0
重篤な有害事象*2		
副腎機能不全	3 (5.2)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象*2		
膀胱炎	8 (13.8)	2 (0.7)
頻尿	6 (10.3)	1 (0.4)
BCG の投与中止に至った有害事象*2		
膀胱炎	8 (13.8)	2 (0.7)
頻尿	6 (10.3)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
膀胱炎	11 (19.0)	17 (6.1)
頻尿	10 (17.2)	4 (1.4)
尿路痛	4 (6.9)	0
BCG の休薬に至った有害事象*2		
膀胱炎	11 (19.0)	17 (6.1)
頻尿	10 (17.2)	4 (1.4)
尿路痛	4 (6.9)	0

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POTOMAC 試験において検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を厳密に比較することには限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を考慮すると、本薬及び BCG の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれも本薬又は BCG の既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- BCG 株間で安全性に明確な差異がないと報告されていること (Actas Urol Esp 2018; 42: 238-48)

7.R.3.3 本薬の安全性検討事項に関する内容について

申請者は、RMP の重要な潜在的リスクに設定された肺炎について、POTOMAC 試験における重篤な事象（本薬との因果関係あり）¹³⁾ の発現状況及び本薬のグローバル安全性データベースにおける情報に基づく、本邦における本薬の製造販売承認日以降に報告された¹⁴⁾ 重篤な事象（本薬との因果関係あり）¹³⁾ の発現状況を以下のように説明している。

POTOMAC 試験において、重篤な肺炎¹⁵⁾（本薬との因果関係あり）が発現した患者の詳細は表 17 のとおりであった。

表 17 POTOMAC 試験において重篤な肺炎（本薬との因果関係あり）が発現した患者の詳細

年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
6	男性	急性肺炎	3	112	111	中止	回復

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、本薬の製造販売後の使用において、重篤な肺炎¹⁵⁾（本薬との因果関係あり）が発現した患者の詳細は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の製造販売承認日以降に重篤な肺炎（本薬との因果関係あり）が発現した患者の詳細

試験名等	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
製造販売後	3	男性	自己免疫性肺炎	3	47	381	中止	回復

機構が考察した内容は以下のとおりである。

肺炎について、POTOMAC 試験及び製造販売後の使用において本薬との因果関係があると判断された重篤な事象が認められたこと、並びに既承認の PD-1/PD-L1 を標的とする薬剤においてこれらの事象は既知のリスクであることから、本薬の投与に際してこれらの事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるこれらの事象の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

¹³⁾ 肺炎の診断根拠、本薬投与との時間的関連性、がん種、合併症、併用薬等の有無の情報に基づき本薬との関連性が明確に示唆されるか、報告医師及び企業が評価した。

¹⁴⁾ 報告期間：2018 年 7 月 2 日から 20 年 月 日まで

¹⁵⁾ MedDRA PT の「肺炎」、「急性肺炎」、「免疫性肺炎」及び「自己免疫性肺炎」を集計した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、申請後に申請者よりそれぞれ下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
高リスク筋層非浸潤性膀胱癌	「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。なお、臨床試験で規定された高リスク腫瘍の定義は以下のとおりである。 • T1、high grade/Grade 3、上皮内癌、又は多発かつ再発かつ最大腫瘍径 3 cm 以上

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
高リスク筋層非浸潤性膀胱癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、膀胱全摘除術が可能な場合には、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹⁶⁾において、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC に係る本薬に関する記載はなかった。

申請者は、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC に対する本薬/BCG（導入及び維持）投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者を対象とした POTOMAC 試験の結果、本薬/BCG（導入及び維持）投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/BCG（導入及び維持）投与は当該患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、国内診療ガイドラインでは、超高リスク NMIBC 患者¹⁷⁾に対して即時膀胱全摘除術を考慮することが推奨されているものの、下記の点を踏まえると、超高リスク NMIBC 患者を本薬/BCG（導入及び維持）投与の対象に含めることは適切と考える。

- NCCN ガイドラインにおいて、超高リスク NMIBC 患者¹⁸⁾に対して即時膀胱全摘除術又は BCG 膀胱内注入療法が推奨されていること（Category 2A¹⁹⁾）

¹⁶⁾ NCCN ガイドライン（v.1.2026）、NCI-PDQ（2025 年 12 月 10 日版）、EAU ガイドライン NMIBC (TaT1 and CIS)（2025 年）及び国内診療ガイドライン（2019 年版 増補版）

¹⁷⁾ 以下のいずれかに該当する患者

（i）T1 high grade かつ①膀胱 CIS 若しくは前立腺部尿道 CIS の併発、②多発、再発若しくは腫瘍径が 3 cm 以上又は③UC variant histology 若しくは LVI を有する

（ii）BCG unresponsive NMIBC/CIS

¹⁸⁾ 超高リスク NMIBC 患者の定義は、（i）BCG unresponsive（十分な BCG 膀胱内注入療法後 3 カ月以降に再発した T1 high grade 腫瘍、BCG の最終投与から 6 カ月以内に再発した Ta 又は T1 の high grade 腫瘍、及び BCG の最終投与から 12 カ月以内に再発した CIS）、（ii）特定の悪性度の高い組織病理学的サブタイプ、（iii）LVI 又は（iv）前立腺部尿道浸潤、のいずれかに該当する NMIBC 患者。

¹⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

- EAU ガイドラインにおいて、超高リスク NMIBC 患者²⁰⁾ に対して即時膀胱全摘除術又は BCG 膀胱内注入療法が推奨されていること (Strong)
- 超高リスク患者の部分集団における DFS の事後的な感度分析において BCG 単独 (導入及び維持) 群に対する本薬/BCG (導入及び維持) 群のハザード比 [95%CI] は、0.58 [0.35, 0.94] であり、超高リスク NMIBC 患者に対しても本薬/BCG (導入及び維持) 投与の有効性は期待できると考えること

また、POTOMAC 試験における高リスク NMIBC 患者の定義は、現行の国内診療ガイドライン (2019 年版 増補版) における高リスク NMIBC の定義と同一ではなく、ガイドラインにおけるリスク分類の定義は今後も変わり得ることが想定される。したがって、POTOMAC 試験の対象となった高リスク NMIBC 患者の定義について、臨床成績の項で情報提供した上で効能・効果に関連する注意の項においても明示し、臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義を含む臨床成績の項の内容を熟知して適応患者を選択する旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「高リスク筋層非浸潤性膀胱癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。なお、臨床試験で規定された高リスク腫瘍の定義は以下のとおりである。
 - T1、high grade/Grade 3、上皮内癌、又は多発かつ再発かつ最大腫瘍径 3 cm 以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項において臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義を含む臨床成績の項の内容を熟知して適応患者を選択する旨を注意喚起することについて、申請者の説明を概ね了承した。ただし、POTOMAC 試験における高リスクの定義については、添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項の内容を熟知して適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と考える。

また、①超高リスク NMIBC 患者に対して、国内診療ガイドライン²¹⁾ においては即時膀胱全摘除術を考慮することが推奨されており、海外診療ガイドライン²²⁾ においては膀胱全摘除術又は BCG 膀胱内注入療法が治療選択肢とされていること、②本薬/BCG (導入及び維持) 投与と膀胱全摘除術との有効性を比較する臨床試験成績は得られておらず、本薬/BCG (導入及び維持) 投与の臨床的有用性が不明であること、③今後、国内外の診療ガイドラインにおいてリスク分類の定義や膀胱全摘除術の推奨度が変更される可能性があることを踏まえると、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、膀胱全摘除術が可能な場合には、本薬/BCG (導入及び維持) 投与の必要性について慎重に判断することが適切と考える。

²⁰⁾ 超高リスク NMIBC 患者の定義は、(i) Ta かつ高悪性度 (high grade 又は Grade 3) かつ CIS を伴いリスク因子を 3 つ有する、(ii) T1 かつ中等度悪性度 (Grade 2) かつ CIS を伴いリスク因子を 2 つ以上有する、(iii) T1 かつ高悪性度 (high grade 又は Grade 3) かつ CIS を伴いリスク因子を 1 つ以上有する、(iv) T1 かつ高悪性度 (high grade 又は Grade 3) かつ CIS を伴わずリスク因子を 3 つ有する、(v) 前立腺部尿道の CIS、(vi) 尿路上皮癌の特定のサブタイプ、(vii) LVI、のいずれかを満たす患者 (リスク因子は①多発乳頭状腫瘍、②腫瘍径 > 3cm、③70 歳以上の患者)。

²¹⁾ 国内診療ガイドライン (2019 年版 増補版)

²²⁾ NCCN ガイドライン (v.1.2025) 、EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) (2025)

以上より、本一変申請に係る効能・効果を「高リスク筋層非浸潤性膀胱癌」とし、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、膀胱全摘除術が可能な場合には、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

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

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

POTOMAC 試験では、VENTANA 社の VENTANA PD-L1 (SP263) assay を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬/BCG 投与の①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった。

①有効性：

POTOMAC 試験における PD-L1 発現状況別の DFS の最終解析（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 及び図 9 のとおりであった。

表 19 PD-L1 発現状況別の DFS の最終解析結果
(治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)

PD-L1 発現*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
高値*4	本薬/BCG (導入 及び維持) 群	81	15 (18.5)	－ [－,－]	0.50 [0.26, 0.91]	0.3170
	BCG 単独 (導入 及び維持) 群	85	30 (35.3)	－ [62.8,－]		
低値*5/陰性	本薬/BCG (導入 及び維持) 群	235	44 (18.7)	－ [－,－]	0.72 [0.48, 1.05]	
	BCG 単独 (導入 及び維持) 群	232	61 (26.3)	－ [74.0,－]		

—：推定不能、*1：欠測又は PD-L1 評価不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*4：TC $\geq$ 25%、又は ICP $>$ 1%かつ IC 陽性 $\geq$ 25%、又は ICP=1%かつ IC 陽性=100%、*5：TC $<$ 25%、かつ ICP $>$ 1%かつ IC 陽性 $<$ 25%、かつ ICP=1%かつ IC 陽性 $<$ 100%

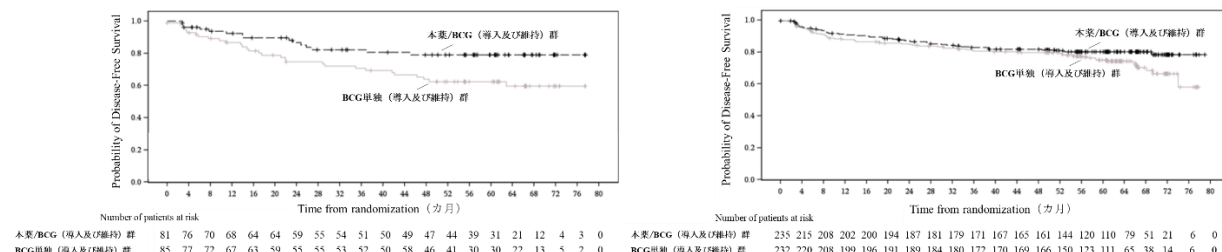


図 9 PD-L1 発現状況別の DFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ)
(左図：高値、右図：低値/陰性)

また、PD-L1 発現状況別の OS の最終解析（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 10 のとおりであった。

表 20 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果（FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

PD-L1 発現*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *3
高値*4	本薬/BCG (導入 及び維持) 群	81	8 (9.9)	－ [78.2,－]	0.42 [0.17, 0.92]	0.0734
	BCG 単独 (導入 及び維持) 群	85	19 (22.4)	－ [－, －]		
低値*5/陰性	本薬/BCG (導入 及び維持) 群	235	28 (11.9)	－ [－,－]	0.99 [0.59, 1.67]	
	BCG 単独 (導入 及び維持) 群	232	29 (12.5)	－ [78.3,－]		

－：推定不能、*1：欠測又は PD-L1 評価不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*4：TC $\geq$ 25%、又は ICP $>$ 1%かつ IC 陽性 $\geq$ 25%、又は ICP=1%かつ IC 陽性=100%、*5：TC $<$ 25%、かつ ICP $>$ 1%かつ IC 陽性 $<$ 25%、かつ ICP=1%かつ IC 陽性 $<$ 100%

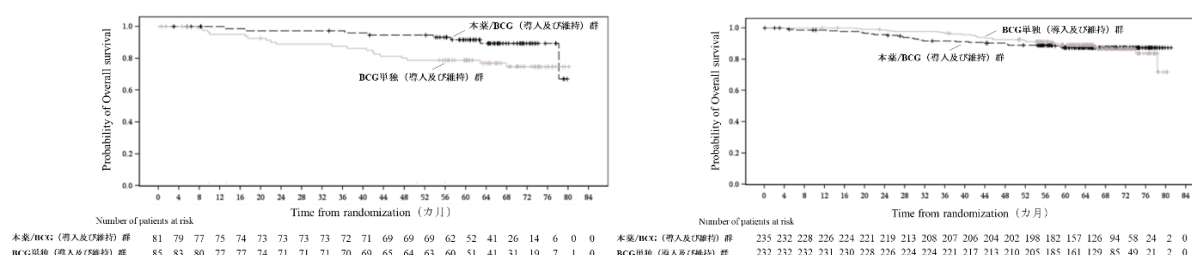


図 10 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）
（左図：高値、右図：低値/陰性）

OS について、PD-L1 発現状況別の部分集団間で対照群に対する有効性に異なる傾向が認められた。しかしながら、PD-L1 低値/陰性の患者集団において対照群に対して本薬群が明確に劣る傾向は認められず、DFS については PD-L1 発現状況によらず本薬/BCG（導入及び維持）群は BCG 単独（導入及び維持）群を数値的に上回る傾向を示し、全体集団での主要な解析結果と整合していた。以上より、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

②安全性：

POTOMAC 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は、表 21 のとおりであり、PD-L1 発現状況別の各部分集団で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 21 PD-L1 発現状況別の安全性の概要（2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	高値		低値/陰性	
	本薬/BCG（導入及び維持）群 81 例	BCG 単独（導入及び維持）群 84 例	本薬/BCG（導入及び維持）群 233 例	BCG 単独（導入及び維持）群 232 例
全有害事象	78 (96.3)	76 (90.5)	226 (97.0)	210 (90.5)
Grade 3 以上の有害事象	26 (32.1)	13 (15.5)	84 (36.1)	42 (18.1)
死亡に至った有害事象	0	0	5 (2.1)	2 (0.9)
重篤な有害事象	22 (27.2)	14 (16.7)	79 (33.9)	42 (18.1)

上記①及び②の検討結果から、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/BCG 投与は推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請後に申請者よりそれぞれ下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 カルメット・ゲラン菌 (BCG) との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬等の目安 (現行の内容と同一) 〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 - BCG との併用に際しては、BCG (乾燥 BCG 膀胱内用 (日本株) の場合は 80 mg) を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 カルメット・ゲラン菌 (BCG) との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。	〈効能共通〉 副作用発現時の本薬の休薬等の目安 (現行の内容と同一) 〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 BCG との併用に際しては、乾燥 BCG 膀胱内用 (日本株) 80 mg を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として、導入療法の初回投与後 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

POTOMAC 試験において、本薬 1,500 mg Q4W 投与の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。なお、POTOMAC 試験では、米国薬局方において推奨されている注射剤のエンドトキシン量²³⁾を考慮して、体重 30 kg 以下の患者は除外し、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者に対する用法・用量として体重換算用量である 20 mg/kg を設

²³⁾ 脊髄腔内投与以外の注射剤 (放射性医薬品を除く) に含まれるエンドトキシンの量を 5 EU/kg/時間以下とすることが推奨されている。

定した。結果として、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者は認められなかったものの、当該設定等に基づき、体重 30 kg 以下の患者に対する 20 mg/kg Q4W 投与の用法・用量を設定した。

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

機構は、申請者の説明を了承し、本一変申請に係る用法・用量について、「カルメット・ゲラン菌 (BCG) との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と整備して設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 BCG の用法・用量について

申請者は、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG 投与時の BCG の用法・用量について、以下のように説明している。

POTOMAC 試験では、TICE 株 BCG 1 バイアル ($1 \sim 8 \times 10^8$ コロニー形成単位) 又はこれに相当する各国の標準 BCG 株を用い、各国又は地域における各薬剤の添付文書の規定等に基づき薬剤の調整及び膀胱内注入を行い、標準的な導入療法として週 1 回 6 週間膀胱内注入した後、標準的な維持療法として 3、6、12、18 及び 24 カ月時点から週 1 回 3 週間、各国又は地域の承認用量で膀胱内注入を行うこととされた。本邦においては、BCG Tokyo 株（乾燥 BCG 膀胱内用（日本株））²⁴⁾ を用い、添付文書に記載の薬剤の調整方法及び投与方法で、1 回 80 mg を投与した。本薬/BCG（導入及び維持）投与時の BCG の用法・用量は POTOMAC 試験で用いられた BCG の用法・用量に基づくことが推奨されるものの、乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）は、高リスク NMIBC 患者に対する本薬との併用に係る用法・用量では承認されていない。したがって、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）を踏まえ、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対して本薬と BCG とを併用投与する際の BCG の用法・用量を、本薬の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、下記のように設定した。

- BCG との併用に際しては、BCG（乾燥 BCG 膀胱内用（日本株））の場合は 80 mg）を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項における、本薬と併用する BCG の用法・用量を、以下のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- BCG との併用に際しては、乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）80 mg を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として、導入療法の初回投与後 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参

²⁴⁾ イムノブラダー膀胱注用 80 mg、同膀胱注用 40 mg

照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、高リスク NMIBC 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 日本人の高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG（導入及び維持）投与経験は 58 例と限られているものの、外国人患者における本薬/BCG（導入及び維持）投与経験（278 例）を考慮すると、本薬/BCG（導入及び維持）の安全性プロファイルは明らかになっていると考えること（7.R.3 参照）
- POTOMAC 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²⁵⁾ 及び製造販売後の使用経験において、本薬投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、POTOMAC 試験の①本薬/BCG（導入及び維持）群及び②本薬/BCG（導入のみ）群における死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、その他の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（POTOMAC 試験）

有害事象は、①本薬/BCG（導入及び維持）群の 325/336 例（96.7%）、②本薬/BCG（導入のみ）群の 322/337 例（95.5%）、並びに③BCG 単独（導入及び維持）群の 307/339 例（90.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①本薬/BCG（導入及び維持）群の 298/336 例（88.7%）、②本薬/BCG（導入のみ）群の 269/337 例（79.8%）、並びに③BCG 単独（導入及び維持）群の 245/339 例（72.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 22 のとおりであった。

²⁵⁾ ①根治的化学放射線療法後の非小細胞肺癌患者における維持療法、②進展型小細胞肺癌患者、③切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①630 例（調査終了時点）、②247 例（調査終了時点）、③284 例（調査終了時点）、④1200 例（調査終了時点）及び⑤226 例（20 年 月 日時点）の調査票が収集されている。

表 22 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	本薬/BCG (導入及び維持) 群 336 例		本薬/BCG (導入のみ) 群 337 例		BCG 単独 (導入及び維持) 群 339 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	325 (96.7)	118 (35.1)	322 (95.5)	94 (27.9)	307 (90.6)	61 (18.0)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	72 (21.4)	7 (2.1)	50 (14.8)	2 (0.6)	61 (18.0)	0
膀胱炎	63 (18.8)	3 (0.9)	24 (7.1)	1 (0.3)	63 (18.6)	4 (1.2)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	44 (13.1)	1 (0.3)	66 (19.6)	2 (0.6)	0	0
胃腸障害						
下痢	41 (12.2)	4 (1.2)	44 (13.1)	1 (0.3)	22 (6.5)	0
便秘	38 (11.3)	0	18 (5.3)	0	16 (4.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	39 (11.6)	1 (0.3)	41 (12.2)	1 (0.3)	10 (2.9)	0
そう痒症	31 (9.2)	1 (0.3)	34 (10.1)	0	7 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	45 (13.4)	1 (0.3)	44 (13.1)	1 (0.3)	21 (6.2)	0
腎および尿路障害						
排尿困難	125 (37.2)	9 (2.7)	75 (22.3)	0	122 (36.0)	4 (1.2)
血尿	107 (31.8)	3 (0.9)	60 (17.8)	1 (0.3)	102 (30.1)	6 (1.8)
頻尿	86 (25.6)	0	45 (13.4)	0	85 (25.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	54 (16.1)	1 (0.3)	41 (12.2)	1 (0.3)	69 (20.4)	0
疲労	41 (12.2)	0	47 (13.9)	0	21 (6.2)	1 (0.3)
臨床検査						
リパーゼ増加	34 (10.1)	16 (4.8)	22 (6.5)	8 (2.4)	10 (2.9)	3 (0.9)

②本薬/BCG（導入のみ）群における治験薬投与期間中又追跡期間中²⁶⁾の死亡は、4/337 例（1.2%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）（本薬/BCG（導入及び維持）群及び BCG 単独（導入及び維持）群における死亡に至った有害事象は 7.1.1.1 項参照）。死因は、COVID-19、COVID-19 及び急性呼吸不全、循環虚脱並びに敗血症各 1 例（0.3%）であった。死亡に至った有害事象のうち、いずれの事象も治験薬との因果関係があると判断されなかった。

重篤な有害事象は、①本薬/BCG（導入及び維持）群の 108/336 例（32.1%）、②本薬/BCG（導入のみ）群の 82/337 例（24.3%）、並びに③BCG 単独（導入及び維持）群の 63/339 例（18.6%）に認められた。発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は、①尿路感染 7 例（2.1%）、COVID-19 肺炎 6 例（1.8%）、肝炎 5 例（1.5%）、排尿困難及び前立腺癌各 4 例（1.2%）、②前立腺癌及び関節炎各 4 例（1.2%）、並びに③血尿 5 例（1.5%）、COVID-19 肺炎 4 例（1.2%）であり、うち、①尿路感染 3 例（0.9%）、肝炎 5 例（1.5%）、排尿困難 4 例（1.2%）、②関節炎 4 例（1.2%）及び③血尿 4 例（1.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①本薬/BCG（導入及び維持）群の 105/336 例（31.3%）、②本薬/BCG（導入のみ）群の 65/337 例（19.3%）、並びに③BCG 単独（導入及び維持）群の 68/339 例（20.1%）に認められた。発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、①膀胱炎 10 例（3.0%）、肝炎、頻尿及び排尿困難各 7 例（2.1%）、尿路感染 6 例（1.8%）、非感染性膀胱炎 5 例（1.5%）、血尿 4 例（1.2%）、②膀胱炎 5 例（1.5%）、関節炎及び膵酵素増加各 4 例（1.2%）、③膀胱炎 21 例（6.2%）、頻尿 9 例（2.7%）、排尿困難 8 例（2.4%）、血尿 4 例（1.2%）であり、うち、①膀胱炎 9 例（2.7%）、

²⁶⁾ 治験治療の最終投与から 90 日後又は最初の後治療の薬物療法開始日のいずれか早い時点までとされた。

肝炎及び頻尿各 7 例 (2.1%)、排尿困難及び非感染性膀胱炎 5 例 (1.5%)、尿路感染及び血尿各 4 例 (1.2%)、②膀胱炎 5 例 (1.5%)、関節炎 4 例 (1.2%)、腓醇素増加 3 例 (0.9%)、③膀胱炎 20 例 (5.9%)、頻尿 8 例 (2.4%)、排尿困難 7 例 (2.1%)、血尿 3 例 (0.9%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高リスク NMIBC に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、高リスク NMIBC に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、臨床的位置付け及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 14 日

申請品目

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 11 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相無作為化非盲検比較試験 (POTOMAC 試験) において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS の結果に加え、副次評価項目とされた膀胱全摘除術までの期間、OS の結果等より、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG 投与の一定の有効性は期待できると判断した。

一方で、POTOMAC 試験の結果は、日本人患者及び CIS を有する患者における有効性を明確に示す結果ではなかったことから、製造販売後において当該患者における本薬/BCG 投与の有効性に関する情報収集、医療現場への適切な情報提供等が必要と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG 投与の有効性について、以下の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 今後も日本人患者及び CIS を有する患者における本薬/BCG 投与の有効性に関して情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供するとともに、得られた知見に基づく対応の必要性を検討し、遅滞なく対応すること

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要とされた事象²⁷⁾であると判断した。

また、機構は、本薬/BCG 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は BCG の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、BCG 膀胱内注入療法歴のない高リスク NMIBC 患者に対する本薬/BCG 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬/BCG 投与により副作用の発現割合が高くなることにより患者負担が大きくなるため、より慎重な有害事象の管理が求められると考える。

以上より、機構は、本薬/BCG 投与の安全性情報及び有害事象の管理について医療現場に適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
高リスク筋層非浸潤性膀胱癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、膀胱全摘除術が可能な場合には、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- POTOMAC 試験において、BCG 単独投与と比較して認められた本薬/BCG 投与の有効性は限定的である一方で、本薬の上乗せにより免疫関連有害事象等の副作用が増加する可能性があることを踏まえると、情報提供資材等により本薬/BCG 投与の有効性及び安全性について十分な情報提供が行われるとともに、本薬/BCG 投与によるベネフィット・リスクのバランスを考慮し、本薬の適正使用がなされることが重要である。

²⁷⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、赤芽球癆、脾炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等（「令和 8 年 4 月 27 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定すること、及び本薬の適正使用のために本薬/BCG 投与の有効性及び安全性について十分な情報提供を行うことを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉 カルメット・ゲラン菌 (BCG) との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で13回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。	<効能共通> 副作用発現時の本薬の休薬等の目安（現行の内容と同一） <高リスク筋層非浸潤性膀胱癌> BCG との併用に際しては、乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）80 mg を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として、導入療法の初回投与後 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

また、機構は、本薬/BCG 投与について、本邦で使用可能な BCG である乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）（販売名：イムノブラダー膀胱注用 80 mg、同膀胱注用 40 mg）の添付文書において、抗癌療法が禁忌及び併用禁忌に設定されていることから²⁸⁾、本薬/BCG 投与により播種性 BCG 感染を招くリスクについて、追加で検討した。

申請者は、本薬/BCG 投与による播種性 BCG 感染について、以下のように説明している。

POTOMAC 試験における播種性 BCG 感染を含む BCG 感染²⁹⁾ の発現状況は表 23 及び表 24 のとおりであった。なお、死亡に至った BCG 感染及び BCG の減量に至った BCG 感染は認められなかった。POTOMAC 試験における BCG 感染の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、POTOMAC 試験の本薬/BCG（導入及び維持）群、本薬/BCG（導入のみ）群及び BCG 単独（導入及び維持）群でそれぞれ 360（60、392）、91（23、159）及び 355（83、441）であった。

表 23 BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）の発現状況（POTOMAC 試験、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	本薬/BCG（導入及び維持）群 336 例		本薬/BCG（導入のみ群 337 例		BCG 単独（導入及び維持）群 339 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
BCG 感染	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	4 (1.2)	1 (0.3)
播種性 BCG 感染	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
結核	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精巣上体結核	0	0	0	0	1 (0.3)	0
潜伏結核	0	0	0	0	1 (0.3)	0
膀胱結核	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝結核	0	0	1 (0.3)	0	0	0

²⁸⁾ 禁忌：「抗癌療法（例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射）中の患者」、併用禁忌：「抗癌療法（例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射）」

²⁹⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する事象を集計した。

表 24 重篤な BCG 感染（播種性 BCG 感染を含む）等の発現状況
（POTOMAC 試験、2025 年 4 月 3 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	本薬/BCG（導入及び維持）群 336 例	本薬/BCG（導入のみ）群 337 例	BCG 単独（導入及び維持）群 339 例
重篤な BCG 感染	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
播種性 BCG 感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)
結核	0	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱結核	1 (0.3)	0	0
投与中止に至った BCG 感染*1	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (0.9)
播種性 BCG 感染	3 (0.9)	0	1 (0.3)
結核	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精巣上体結核	0	0	1 (0.3)
膀胱結核	1 (0.3)	0	0
肝結核	0	1 (0.3)	0
休薬に至った BCG 感染*1	0	0	1 (0.3)
精巣上体結核	0	0	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

また、POTOMAC 試験において、本薬/BCG 投与により重篤な BCG 感染が発現した患者の詳細は表 25 のとおりであった。

表 25 本薬/BCG 投与により重篤な BCG 感染が発現した患者一覧（POTOMAC 試験）

年齢	性別	投与群	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置 (本薬 /BCG)	BCG 感染 に対する治療	転帰
7■	男性	本薬 /BCG*1 群	播種性 BCG 感染	3	60	152	中止/中止	リファンピシン	回復
8■	男性	本薬 /BCG*1 群	膀胱結核	3	392	94	非該当*4/中止	経口抗菌薬	回復
7■	男性	本薬 /BCG*2 群	結核	2	23	—*3	中止/中止	イソニアジド/リ ファンピシン	軽快

*1：BCG は導入療法及び維持療法、*2：BCG は導入療法のみ、*3：転院により追跡不能、*4：当該事象の発現前に 13 回目の最終投与が完了していた

機構が考察した内容は以下のとおりである。

POTOMAC 試験における播種性 BCG 感染を含む BCG 感染の発現は限定的であり、本薬/BCG 投与により BCG の単独投与と比較して播種性 BCG 感染の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められていないことから、本薬/BCG 投与により得られるベネフィットを踏まえ、本薬/BCG 投与は可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した（本薬/BCG 投与に係る乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）の使用上の注意の取扱いについては 3 項参照）。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、高リスク NMIBC 患者を対象とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和7年9月19日付け又は令和8年6月19日付けで追加）

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

膀胱癌における術前・術後補助療法

高リスク筋層非浸潤性膀胱癌

胃癌における術前・術後補助療法

〔用法・用量〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和7年9月19日付け又は令和8年6月19日付けで追加）

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

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1,500mgを3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、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12回まで、60

分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。

〈進展型小細胞肺癌〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、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、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。

〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉

カルメット・ゲラン菌 (BCG) との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 13 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）とし

て、1回 1,500 mg を4週間間隔で10回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg (体重) とする。

[警 告] (変更なし)

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

[禁 忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和7年9月19日付け又は令和8年6月19日付けで変更）

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

~~1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

~~21.~~ 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〉

~~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。~~

~~42.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

3. 臨床試験に組み入れられた患者の病期、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈進展型小細胞肺癌〉

~~54.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

~~65.~~ 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。

~~76.~~ 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〉

~~87.~~ 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。

98. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

- ~~109.~~ 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〉

- ~~110.~~ 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。

- ~~111.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。

- ~~112.~~ 本剤の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

13. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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。

〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉

14. 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

15. 国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、膀胱全摘除術が可能な場合には、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

- ~~14.~~16. 食道胃接合部腺癌患者は本剤の投与対象となり得る。

- ~~15.~~17. 本剤の有効性は、病期により異なる傾向が示唆されている。臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和 7 年 9 月 19 日付け又は令和 8 年 6 月 19 日付けで変更)

〈効能共通〉

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

副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～10 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインの AST)	・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	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。

副作用	程度*	処置
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 2.5～5 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	
	・AST 若しくは ALT がベースラインの 7 倍超、又は基準値上限の 20 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade 1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade 1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	・Grade 3 又は 4 の場合 ・Grade 2～4 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	・Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 ・Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4 の場合 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
赤芽球瘡	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）	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。

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

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

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

45. 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〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

67. 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。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

8. 本剤と併用するシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で選択すること。

〈高リスク筋層非浸潤性膀胱癌〉

9. BCG との併用に際しては、乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）80 mg を導入療法として週 1 回、6 週間膀胱内注入した後、維持療法として、導入療法の初回投与後 3、6、12、18、及び 24 カ月時点で週 1 回、3 週間膀胱内注入すること。BCG の薬剤の調製及び投与方法については BCG の添付文書を参照すること。なお、BCG の用量及び回数は患者の状態により適宜減量し、また、投与間隔も必要に応じ延長できることとする。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

- 9.10. フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、2 週間間隔で、フルオロウラシルは 1 回 2,600 mg/m² を 24 時間かけて、レボホリナートは 1 回 100 mg/m² を 60 分間かけて、ドセタキセルは 1 回 50 mg/m² を 60 分間かけて、術前に 4 回まで、術後に 4 回まで点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

3. その他（本薬と BCG との併用に係る BCG の使用上の注意の取扱について）

1.4 項における本薬/BCG 投与に係る機構の判断を踏まえ、乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）の添付文書における、禁忌の項及び併用禁忌の項における抗癌療法に係る記載は以下のとおり変更予定である（下線部追記）。

＜禁忌＞

- 抗癌療法（例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射。ただし、デュルバルマブ（遺伝子組換え）を除く）中の患者

＜併用禁忌＞

- 抗癌療法（例えば細胞傷害性薬剤療法、放射線照射。ただし、デュルバルマブ（遺伝子組換え）を除く）

また、今般の禁忌の項の変更は本薬/BCG 投与を可能とするための対応であり、本薬/BCG 投与時の播種性 BCG 感染のリスクについては引き続き留意が必要であることから、用法及び用量に関連する注意の項において、本薬と併用投与する際の取扱いとして、以下の内容を注意喚起する予定である。

- 播種性 BCG 感染のリスクを患者に十分説明した上で、有益性がリスクを上回ると判断される場合に投与すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUA ガイドライン	American Urological Association Guideline	米国泌尿器科学会ガイドライン
BCG	Bacillus Calmette-Guérin	カルメット・ゲラン桿菌
CIS	Carcinoma in situ	上皮内癌
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
DFS	disease-free survival	無病生存期間
EAU ガイドライン (非筋層浸潤性膀胱癌)	European Association of Urology Guidelines	欧州泌尿器科学会ガイドライン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IBCG	International Bladder Cancer Group	
IC	immune cells	
ICP	Immune cell present	腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍面積の割合
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LVI	Lymphovascular invasion	脈管浸潤
MIBC	muscle-invasive bladder cancer	筋層浸潤性膀胱癌
NCCN ガイドライン (膀胱癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, bladder cancer	
NMIBC	non-muscle-invasive bladder cancer	筋層非浸潤性膀胱癌
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Gastric Cancer Treatment	
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
QW	every weeks	1 週間間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間間隔
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
T1	tumors invading subepithelial connective tissue	粘膜上皮下結合組織浸潤腫瘍
Ta	noninvasive papillary carcinoma	乳頭状非浸潤癌
TC	Tumor cell score	
TURBT	transurethral resection of the bladder tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
本薬		デュルバルマブ (遺伝子組換え)
本薬/BCG		本薬と BCG との併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
POTOMAC 試験		D419JC00001 試験

国内診療ガイドライン		膀胱癌診療ガイドライン
一変申請		医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請