

電子添文改訂のお知らせ

《2023年11月》

－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

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

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

この度、イミフィンジ点滴静注120mg・500mgの電子添文について、承認事項一部変更承認により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2023年11月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

(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」の用法及び用量一部変更承認に伴い、下記項目を変更しました。

- ・ 6. 用法及び用量
- ・ 9.5 妊婦
- ・ 16.1 血中濃度
- ・ 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(2)「11.1重大な副作用」及び「11.2その他の副作用」の頻度を一部修正しました。

2. 改訂内容

(1)用法及び用量一部変更承認に伴う改訂

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
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〉 (略) 〈進展型小細胞肺癌〉 (略) 〈切除不能な肝細胞癌〉 (略) 〈治癒切除不能な胆道癌〉 (略)	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10mg/kg(体重)を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 (略) 〈進展型小細胞肺癌〉 (略) 〈切除不能な肝細胞癌〉 (略) 〈治癒切除不能な胆道癌〉 (略)
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]	9.5 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10mg/kgにおける曝露量の約26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]

改訂後(下線部は改訂箇所)

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
(略)

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1)}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。

17.1 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、

改訂前(下線部は削除箇所)

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
(略)

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1500mg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1500mg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1500mg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1500mg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%)

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[※][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)。

※:推定不能(以下、同様)

(以下、略)

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
<u>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。</u> 注2)推定不能(以下、同様) (以下、略) (以下、注釈番号繰り下げ)	

<改訂理由>

本剤の「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」の用法及び用量の一部変更承認(「10mg/kg(体重)を2週間間隔投与」から「1500mgを4週間間隔投与」への変更)に伴い、記載を整備又は追加しました。

(2)副作用頻度修正

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
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)(4.9%)[1.2、8.2、9.1.2参照] 11.1.2 大腸炎(1.3%)、重度の下痢(1.1%) 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(8.6%)、甲状腺機能亢進症(6.3%)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(1.1%)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(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、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(7.8%)、肝炎(2.6%)、硬化性胆管炎(頻度不明)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(0.3%)、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(0.1%) 重症筋無力症によるクレ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(1.0%)、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 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)(4.9%)[1.2、8.2、9.1.2参照] 11.1.2 大腸炎(1.4%)、重度の下痢(1.2%) 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(8.7%)、甲状腺機能亢進症(6.5%)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(1.1%)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(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、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(8.8%)、肝炎(2.7%)、硬化性胆管炎(頻度不明)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(0.3%)、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(0.1%) 重症筋無力症によるクレ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(1.9%) 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(1.1%)、多発ニューロパチー(0.4%)、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。

11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明		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		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		呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎、上気道感染	発声障害、インフルエンザ	
血液			発熱性好中球減少症		血液			発熱性好中球減少症	
口腔内			口腔カンジダ	口腔感染、歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）	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	内分泌		TSH 上昇、TSH低下		尿崩症
腎・泌尿器			排尿困難		腎・泌尿器			排尿困難	
消化器		下痢、腹痛	脾炎、消化管穿孔		消化器		下痢、腹痛	脾炎、消化管穿孔	
その他		発熱、筋肉痛	寝汗、末梢性浮腫		その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

<改訂理由>

2022年12月改訂時の電子添文の副作用データが一部正しく集計できていないことが判明致しましたため、電子添文の数値を修正致しました。なお、2022年12月改訂時から現時点まで、電子添文に記載されている副作用について新たな安全性の懸念は認められておりません。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.323 (2024年1月発行予定)」に掲載されます。
最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。


(01)04987650682014
GS1 コード

DI600@A

問合せ先
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>