

*2020年8月改訂(第1版、効能変更)

貯 法：凍結を避けて2~8°Cで保存
有効期間：3年

－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

*最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、創薬、处方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

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

○進展型小細胞肺癌

*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 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈進展型小細胞肺癌〉

5.2 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。

*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分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈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。

*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3~5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍以下まで増加した場合 ・ AST若しくはALTが基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合	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8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5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。
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又は4の場合	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。

副作用	程度*	処置
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徵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。
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	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。心筋生検で心筋炎を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。Grade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全若しくは自律神経失調の徵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。
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
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。

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、11.1.1参考]

*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。[11.1.3-11.1.5参考]

8.4 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、恶心、嘔吐等の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6参考]

8.5 肝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。[11.1.7参考]

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。[11.1.8参考]

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。[11.1.9参考]

*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。[11.1.10参考]

*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。[11.1.11参考]

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。[11.1.12参考]

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、11.1.1参考]

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一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参考]

9.5 妊婦

妊娠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。[9.4参考]

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) (9.9%) [1.2、8.2、9.1.2参考]

11.1.2 大腸炎(0.4%)、重度の下痢(0.5%)

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(9.9%)、甲状腺機能亢進症(7.8%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参考]

11.1.4 副腎機能障害

副腎機能不全(0.4%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参考]

11.1.5 下垂体機能障害

下垂体機能低下症(頻度不明)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参考]

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病(0.4%)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

AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(3.8%)、肝炎(0.8%)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%)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(頻度不明)、横紋筋融解症(頻度不明) [8.7参照]

*11.1.10 心筋炎(頻度不明) [8.8参照]

*11.1.11 重症筋無力症(頻度不明)

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 Infusion reaction(1.2%)

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]

11.2 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、上気道感染、インフルエンザ	
*	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			末梢性浮腫	排尿困難
	消化器		下痢、腹痛		
	その他		発熱、筋肉痛	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24時間以内、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0.22 μ m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

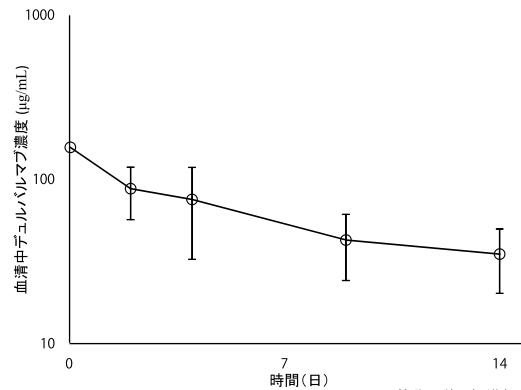
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の進行性四肢癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与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} (μ g/mL)	AUC _{14days} (day · μ g/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。

*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(μ g/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(μ g/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%)

17. 臨床成績

*17.1 有効性及び安全性に関する試験

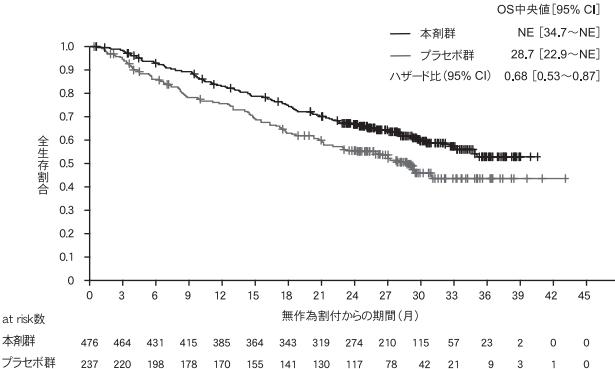
〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

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)}

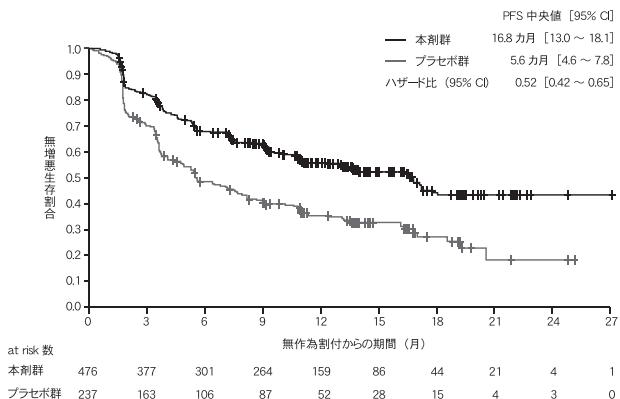
二つの主要評価項目の一つである全生存期間(中央値[95%信頼区間])(299件のイベント)の結果は、本剤群でNE*(34.7~NE)ヶ月、プラセボ群で28.7(22.9~NE)ヶ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.68[0.53~0.87]、p=0.00251[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00274]、2018年3月22日データカットオフ)。

※：推定不能(以下、同様)



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])の結果は、本剤群で16.8[13.0~18.1]ヶ月、プラセボ群

で5.6[4.6~7.8]ヶ月であり、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)。



本剤が投与された475例(日本人72例を含む)中322例(67.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹73例(15.4%)、甲状腺機能低下症50例(10.5%)、下痢46例(9.7%)及び間質性肺疾患46例(9.7%)であった。

〈進展型小細胞肺癌〉

17.1.2 國際共同第III相試験(CASPIAN試験)

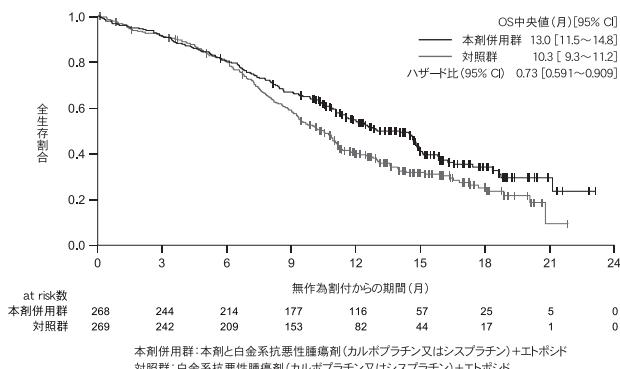
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者^{注1)}(WHO/ECOG Performance Status 0又は1)537例(本剤と白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチニン又はシスプラチニン)+エトポシド)[本剤併用群^{注2)}268例]、白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチニン又はシスプラチニン)+エトポシド[対照群^{注3)}269例])日本人34例(本剤併用群18例、対照群16例)を対象に、本剤、白金系抗悪性腫瘍剤(カルボプラチニン又はシスプラチニン)及びエトポシドを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。³⁾

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)ヶ月、対照群で10.3(9.3~11.2)ヶ月であり、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: 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1)体重30kg超かつ①American Join 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單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2)本剤1500mg及びカルボプラチニン(AUC5~6)又はシスプラチニン(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1500mgを単独で4週
間間隔で投与した。

注3)カルボプラチニン(AUC5~6)又はシスプラチニン(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。



本剤併用群で本剤が投与された265例(日本人18例を含む)中156例(58.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、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%)であった。

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(IgG1 κ)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⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的な名称

デュルバルマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Durvalumab(Genetical Recombination)

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

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈イムフィンジ点滴静注120mg〉

2.4mL[1バイアル]

〈イムフィンジ点滴静注500mg〉

10mL[1バイアル]

*23. 主要文献

- Antonia S, et al. N Engl J Med. 2017;377:1919-29.
- Antonia S, et al. N Engl J Med. 2018;379:2342-50.
- Paz-Ares L, et al. Lancet. 2019;394:1929-39.
- 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.astazeneca.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