

-抗悪性腫瘍剤-

ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：
注意-医師等の処方箋により使用すること

イミフィンジ® 点滴静注 120mg
イミフィンジ® 点滴静注 500mg

デュルバルマブ(遺伝子組換え)製剤
IMFINZI® Injection 120mg・500mg

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	23000AMX00485	23000AMX00486
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始	-	
国際誕生	2017年5月	

貯法：遮光して、凍結を避けて2～8℃で保存
使用期限：製造後2年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

- 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。
- 間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

【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

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル当たりの成分含量

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	デュルバルマブ(遺伝子組換え)	
含量/容量	2.4mL中120mg	10mL中500mg
添加物	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	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

2. 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
剤形	注射剤	
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 (生理食塩液に対する比)	約1.3	

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。

【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放射線療法後の維持療法

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

【用法・用量】

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カ月間までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。(「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

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	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	本剤の投与を中止する。
	・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	
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。
1型糖尿病	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。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade3の場合	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	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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)が発現又は増悪するおそれがある。](「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

- (2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (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甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (6) 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。なお、Infusion reactionが認められた場合には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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的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を対象とした国際共同第III相試験（PACIFIC試験）において、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。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）があらわれることがあるので、異常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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 3) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 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ので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な

処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

- 6) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.2%）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。1型糖尿病が疑われた場合には本剤を休薬し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 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（3.6%）、肝炎（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 8) 腎障害：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 9) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）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い、異常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。
- 10) Infusion reaction：Infusion reaction（1.7%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(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	
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	

発現頻度は、国際共同第III相試験（PACIFIC試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、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。[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。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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。
- 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。
- 3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 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。
- 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4時間以内に投与を開始すること。
- 6) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
- 7) バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 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、60分間以上かけて点滴静注すること(「用法・用量」の項参照)。
- 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。

8. その他の注意

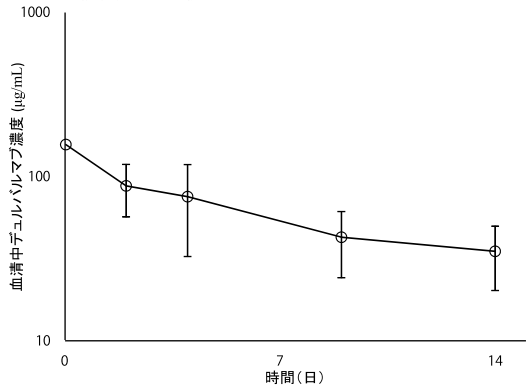
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

日本人の進行性固形癌患者に本剤を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。



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。

(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)。

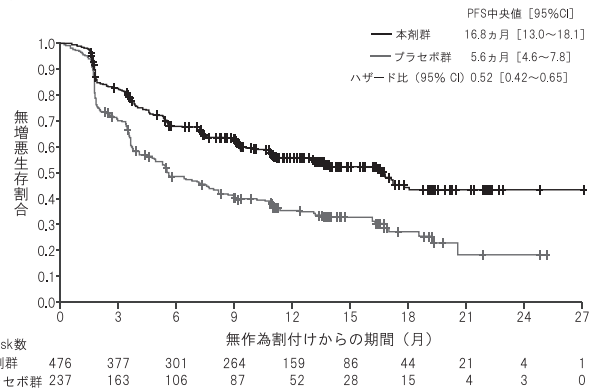
評価時点	血清中濃度(µg/mL) 幾何平均値(例数, 変動係数)
初回投与後	191 (n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120 (n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177 (n=224, 47.8%)
24週目(投与終了時)	373 (n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	189 (n=166, 71.8%)

【臨床成績】

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌＞

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(PACIFIC試験)¹⁾

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。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]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0.52[0.42～0.65]、p<0.0001)[層別log-rank検定]、2017年2月13日データカットオフ)。



【薬効薬理】

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^{2)~4)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: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。

【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。

【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

【主要文献】

- 1) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験[PACIFIC試験]、2017)
- 2) 社内資料(PD-L1とPD-1及びCD80との相互作用に対する阻害作用、2012)
- 3) 社内資料(関連タンパク質と比較したPD-L1との結合特異性、2012)
- 4) Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

☎ 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

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 