

電子添文改訂のお知らせ

《2022年12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の電子添文を、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(2022年12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

「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」及び「治癒切除不能な胆道癌」の適応取得に伴い、下記の項目について追記または改訂を行いました。

- ・ 4. 効能又は効果
- ・ 5. 効能又は効果に関連する注意
- ・ 6. 用法及び用量
- ・ 7. 用法及び用量に関連する注意
- ・ 8. 重要な基本的注意
- ・ 11. 副作用
- ・ 16. 薬物動態
- ・ 17. 臨床成績
- ・ 20. 取扱い上の注意
- ・ 21. 承認条件

2.

主な改訂箇所のみを記載しています。

軽微な改訂箇所については、2022年12月改訂の電子添文をご参照ください。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)

| |
|--|
| 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放射線療法後の維持療法 ○ <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 ○ <u>治癒切除不能な胆道癌</u> |
| 5. 効能又は効果に関連する注意 (略) 〈 <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> 〉 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.3 <u>臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]</u> (略) 〈 <u>切除不能な肝細胞癌</u> 〉 5.5 <u>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。</u> 5.6 <u>臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4参照]</u> 〈 <u>治癒切除不能な胆道癌</u> 〉 |

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)

5.7 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。

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験の結果に基づく、本剤の「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」及び「治癒切除不能な胆道癌」の適応取得に伴い、追記しました。各適応症について関連する注意をご確認のうえ、適切に適応患者の選択を行ってください。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)

6.用法及び用量

(略)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

トレメリムマブ(遺伝子組換え)及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1500mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

(略)

<切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

<治癒切除不能な胆道癌>

ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、3週間間隔で、1回1500mgを60分間以上かけて点滴静注する。3週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1回1500mgを4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は20mg/kg(体重)とする。

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 |
|---|--|--|
| 肝機能障害 | AST若しくはALTが基準値上限の3~10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍まで増加した場合 | Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 |
| | ・AST若しくはALTが基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 肝機能障害 (ベースラインのAST若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者) | ・AST若しくはALTがベースラインの2.5~7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5~5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5~2倍に増加し、本剤以外に原因がない場合 | ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。 |
| | ・AST若しくはALTがベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTがベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 大腸炎・下痢 | Grade2の場合 | Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 |
| | Grade3の場合 | ・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ(遺伝子組換え)との併用の場合は、本剤の投与を中止する。 |
| | Grade4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 消化管穿孔 | 全Grade | 本剤の投与を中止する。 |
| 心筋炎 | Grade2~4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 重症筋無力症 | Grade2~4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 脳炎 | Grade2~4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| 神経障害 | Grade2の場合 | ・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30日以内にGrade1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。 |
| | Grade3又は4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |

| 改訂後(下線部は追記又は改訂箇所) | | |
|--|---|-------------------------|
| 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業する。 |
| | ・Grade4の場合 ・ <u>皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)</u> 又は <u>中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)の場合</u> | 本剤の投与を中止する。 |
| Infusion reaction | Grade1又は2の場合 | 本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。 |
| | Grade3又は4の場合 | 本剤の投与を中止する。 |
| (略) | | |
| 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 | | |
| 7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.2参照] | | |
| 〈切除不能な肝細胞癌〉 | | |
| 7.4 本剤の用法及び用量は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.4参照] | | |

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

「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」及び「治療切除不能な胆道癌」の適応取得に伴い、一部を改訂又は追記しました。本剤投与により副作用が発現した場合の本剤の処置基準は、CCDS^(注)に設定されている基準に基づいて改訂しました。本剤の用法用量については、関連する注意もよくご確認のうえ、適切に投与量の選択を行ってください。

注:CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)

グローバル企業で作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われます。

| 改訂後(下線部は追記又は改訂箇所) |
|---|
| 8.重要な基本的注意 (略) |
| 8.5 肝機能障害、肝炎、 <u>硬化性胆管炎</u> があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照] |
| (略) |

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

新たに「11.1重大な副作用」に追加された「肝炎、硬化性胆管炎」の早期発見のため、記載を整備しました。

| 改訂後(下線部は追記又は改訂箇所) |
|---|
| 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)(<u>4.9%</u>) [1.2、8.2、9.1.2参照] |
| 11.1.2 大腸炎(<u>1.4%</u>)、重度の下痢(<u>1.2%</u>) 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(<u>8.7%</u>)、甲状腺機能亢進症(<u>6.5%</u>)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(<u>1.1%</u>)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(<u>0.3%</u>)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(<u>0.3%</u>)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、 <u>硬化性胆管炎</u> AST、ALT、 γ -GTP、 <u>Al-P</u> 、 <u>ビリルビン</u> 等の上昇を伴う肝機能障害(<u>8.8%</u>)、肝炎(<u>2.7%</u>)、 <u>硬化性胆管炎(頻度不明)</u> があらわれることがある。[8.5参照] |
| 11.1.8 腎障害 尿管間質性腎炎(頻度不明)、糸球体腎炎(<u>0.1%未満</u>)、腎炎(<u>0.2%</u>)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(<u>0.3%</u>)、横紋筋融解症(頻度不明)[8.7参照] |
| 11.1.10 心筋炎(<u>0.2%</u>) [8.8参照] |
| 11.1.11 重症筋無力症(<u>0.1%</u>) 重症筋無力症によるクラ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(<u>0.1%未満</u>) |

| 改訂後(下線部は追記又は改訂箇所) | | | | |
|--|-------|--------------------------|----------------------------------|------|
| 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 | | | | |
| | 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、 <u>上気道感染</u> | 発声障害、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、 <u>歯周炎、歯感染</u>) | 口腔感染 |
| 内分泌 | | TSH上昇、TSH低下 | | 尿崩症 |
| 腎・泌尿器 | | | <u>排尿困難</u> | |
| 消化器 | | 下痢、腹痛 | <u>膵炎、消化管穿孔</u> | |
| その他 | | 発熱、筋肉痛、 <u>末梢性浮腫</u> | 寝汗 | |

<改訂理由>

POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験を含む国内外の臨床試験ならびに市販後の副作用集積状況より、本剤との因果関係が否定できない事象(副作用)として、重大な副作用に「硬化性胆管炎」、「重度の皮膚障害」及び「神経障害」を追記しました。また、重大な副作用「腎障害」の例として「腎炎」を追記し、その他の副作用に「膵炎」及び「消化管穿孔」を追記しました。

なお、POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験で得られた結果は、既承認の適応で得られた安全性プロファイルと一致していたことから、全ての副作用の発現頻度は、既承認の評価対象試験(PACIFIC試験、CASPIAN試験)に、今回の適応追加の評価対象となったPOSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験を合算のうえ、算出した頻度に改訂しました。

| 改訂後(下線部は追記又は改訂箇所) | | | |
|---|--|-----------------------------|--|
| 16.1 血中濃度 | | | |
| 16.1.1 単回投与 | | | |
| 第I相試験(D4190C00002試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与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。 | | | |
| (略) | | | |
| 第I相試験(D4880C00010試験)で日本人の進行性固形癌患者に本剤1500mgとトレメリムマブ75mgを投与したときの本剤の薬物動態パラメータを示す。 | | | |
| <u>C_{max}(μg/mL)</u> | <u>AUC_{28days}(day$\cdot$$\mu$g/mL)</u> | <u>T_{max}(day)</u> | |
| 439(15.8) | 4680(15.7) | 0.048(0.044, 0.076) | |
| n=6、幾何平均値(変動係数%)を示す。T _{max} は中央値(最小値、最大値)を示す。 | | | |
| 16.1.2 反復投与 | | | |
| (略) | | | |
| 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週間後から本剤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(μ g/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%) | |

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

承認用量である本剤1500mg投与時の薬物動態に関する情報(D4880C00010試験及びHIMALAYA試験)を追記しました。また、複数の試験情報を区別するため、10mg/kg投与時の情報に、試験番号(D4190C00002試験)を追記しました。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)

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)

(略)

治験薬が投与された患者のうち、本剤群の475例(日本人72例を含む)中460例(96.8%)に有害事象が認められた。本剤群でみられた主な有害事象は、咳嗽168例(35.4%)、疲労113例(23.8%)、呼吸困難106例(22.3%)及び放射線性肺臓炎96例(20.2%)であった。

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

17.1.2 国際共同第III相試験(POSEIDON試験)

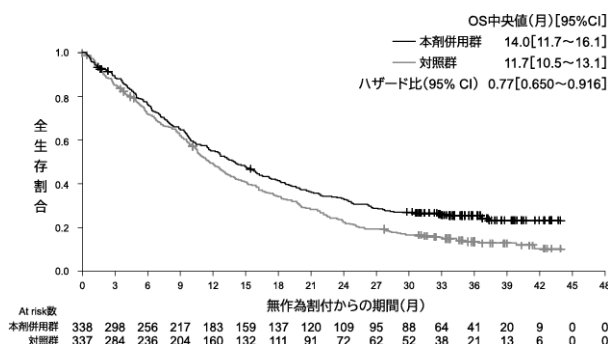
化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者^{注1)}(WHO/ECOG Performance Status 0又は1)675例(本剤^{注2)}+トレメリムマブ^{注2)}+白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{注3)}[本剤併用群338例]、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法^{注3)}単独[対照群337例](日本人49例[本剤併用群21例、対照群28例]を含む)を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。³⁾

全生存期間(中央値[95%信頼区間])(536件のイベント)の結果は、本剤併用群で14.0[11.7~16.1]カ月、対照群で11.7[10.5~13.1]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.77[0.650~0.916]、 $p=0.00304$ [層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00797]、2021年3月12日データカットオフ)。

注1)体重30kg超であり、EGFR遺伝子変異陰性かつALK融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮癌患者又はKRAS遺伝子変異陽性の患者はEGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

注2)本剤1,500mg及びトレメリムマブ75mgを第0、3、6、9週目に各1回投与し、その後第12週目から本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。また、第16週目にトレメリムマブ75mgを1回投与した。

注3)3週間を1サイクルとして、①パクリタキセル(アルブミン懸濁型)(第1、8、15日目に100mg/m²を投与)+カルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)、②ゲムシタピン(第1、8日目に1,000mg/m²又は1,250mg/m²を投与)+シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)(扁平上皮癌のみ)、又は③ペメトレキセド(第1日目に500mg/m²を投与)+シスプラチン(第1日目に75mg/m²を投与)若しくはカルボプラチン(第1日目にAUC5又は6を投与)(非扁平上皮癌のみ)のいずれかを4サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに2サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド+白金系抗悪性腫瘍剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド(500mg/m²)維持療法(本剤併用群では4週間間隔投与、対照群では3週間又は4週間間隔投与)に移行した。



本剤併用群で治験薬が投与された330例(日本人20例を含む)中321例(97.3%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血164例(49.7%)、悪心137例(41.5%)、好中球減少症99例(30.0%)、食欲減退93例(28.2%)、疲労81例(24.5%)及び下痢71例(21.5%)であった。[5.3、7.3参照]

(進展型小細胞肺癌)

17.1.3 国際共同第III相試験(CASPIAN試験)

(略)

治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の265例(日本人18例を含む)中260例(98.1%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、好中球減少症111例(41.9%)、貧血102例(38.5%)、悪心89例(33.6%)及び脱毛症83例(31.3%)であった。

[5.4参照]

(切除不能な肝細胞癌)

17.1.4 国際共同第III相試験(HIMALAYA試験)

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者^{注7)}(ECOG Performance Status 0又は1)1,171例(本剤+トレメリムマブ^{注8)}[本剤併用群393例]、本剤単独投与^{注9)}[本剤単独群389例]、ソラフェニブ[対照群389例](日本人108例[本剤併用群34例、本剤単独群45例、対照群29例]を含む)を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した。⁵⁾

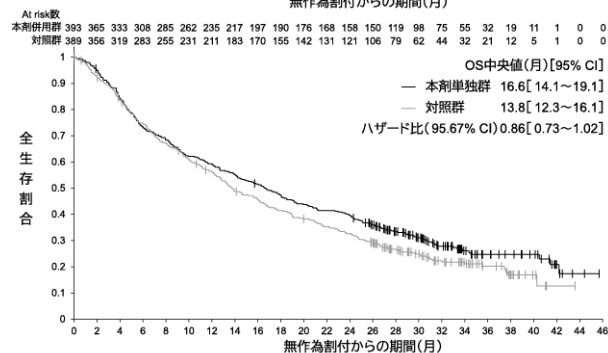
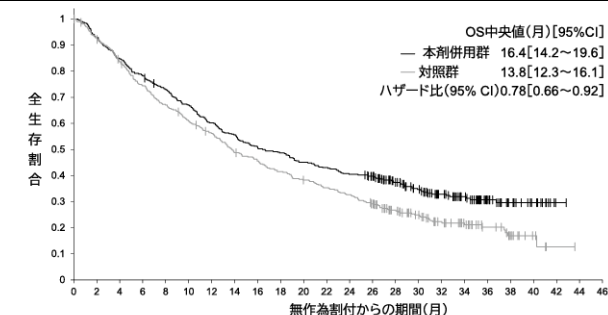
主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])(836件のイベント)は、本剤併用群で16.4[14.2~19.6]カ月、本剤単独群で16.6[14.1~19.1]カ月、対照群で13.8[12.3~16.1]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.78[0.66~0.92]、 $p=0.0035$ [層別log-rank検定、有意水準(両側)0.0398])。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである1.08を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された(ハザード比[95.67%信頼区間]:0.86[0.73~1.02])(2021年8月27日データカットオフ)。

注7)局所療法の適応とならない、Child-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

注8)本剤1,500mg及びトレメリムマブ300mgを1回、その後4週間の間隔を空けて本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。

注9)本剤1,500mgを4週間間隔で投与した。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| At risk数 | 389 | 368 | 327 | 285 | 265 | 241 | 230 | 214 | 199 | 183 | 169 | 160 | 153 | 133 | 107 | 87 | 61 | 39 | 27 | 20 | 16 | 8 | 2 | 0 |
| 本剤併用群 | 389 | 356 | 319 | 283 | 255 | 231 | 211 | 183 | 170 | 155 | 142 | 131 | 121 | 106 | 79 | 62 | 44 | 32 | 21 | 12 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| 対照群 | 389 | 356 | 319 | 283 | 255 | 231 | 211 | 183 | 170 | 155 | 142 | 131 | 121 | 106 | 79 | 62 | 44 | 32 | 21 | 12 | 5 | 1 | 0 | 0 |

治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の388例(日本人34例を含む)中378例(97.4%)、及び本剤単独群の388例(日本人45例を含む)中345例(88.9%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、下痢103例(26.5%)、そう痒症89例(22.9%)、発疹87例(22.4%)、食欲減退66例(17.0%)、疲労66例(17.0%)、発熱51例(13.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加48例(12.4%)、甲状腺機能低下症47例(12.1%)、悪心47例(12.1%)、腹痛46例(11.9%)、不眠症40例(10.3%)、無力症39例(10.1%)であった。本剤単独群でみられた主な有害事象は、下痢58例(14.9%)、そう痒症56例(14.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加56例(14.4%)、食欲減退53例(13.7%)、無力症49例(12.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加44例(11.3%)、便秘42例(10.8%)、発疹40例(10.3%)であった。[5.6、7.4参照]

〔治療不能な胆道癌〕

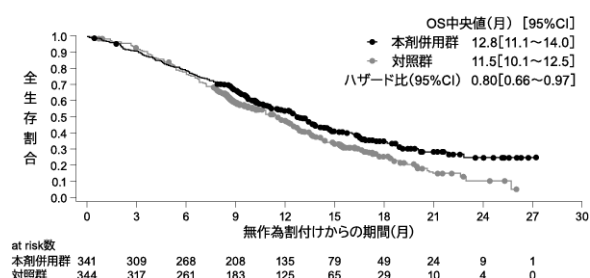
17.1.5 国際共同第III相試験(TOPAZ-1試験)

化学療法歴のない治療不能な胆道癌患者^{注10)}(WHO/ECOG Performance Status 0又は1)685例(本剤とゲムシタピン+シスプラチン[本剤併用群341例]、プラセボとゲムシタピン+シスプラチン[対照群344例])(日本人78例[本剤併用群37例、対照群41例]を含む)を対象に、本剤、ゲムシタピン及びシスプラチンを併用投与した場合^{注11)}の有効性及び安全性を検討した。⁶⁾

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間(中央値[95%信頼区間])(424件のイベント)は、本剤併用群で12.8[11.1~14.0]カ月、対照群で11.5[10.1~12.5]カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]: 0.80[0.66~0.97]、 $p=0.021$ [層別log-rank検定、有意水準(両側)0.03]、2021年8月11日データカットオフ)。

注10) 治療不能な胆道癌患者は、6カ月を超えて経過した後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後6カ月を超えて経過した後に再発した患者が対象とされた。

注11) 3週間を1サイクルとして、本剤1,500mg又はプラセボを第1日目に、ゲムシタピン1,000mg/m²とシスプラチン25mg/m²を第1、8日目に最大8サイクル投与後、本剤1,500mg又はプラセボを単独で4週間間隔で投与した。



| | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| at risk数 | 341 | 309 | 268 | 208 | 135 | 79 | 49 | 24 | 9 | 1 |
| 本剤併用群 | 341 | 309 | 268 | 208 | 135 | 79 | 49 | 24 | 9 | 1 |
| 対照群 | 344 | 317 | 261 | 183 | 125 | 65 | 29 | 10 | 4 | 0 |

治験薬が投与された患者のうち、本剤併用群の338例(日本人37例を含む)中336例(99.4%)に有害事象が認められた。本剤併用群でみられた主な有害事象は、貧血163例(48.2%)、悪心138例(40.8%)、便秘109例(32.2%)、好中球減少症107例(31.7%)、疲労91例(26.9%)、好中球数減少91例(26.9%)、食欲減退87例(25.7%)、血小板数減少70例(20.7%)及び発熱70例(20.7%)であった。

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

POSEIDON試験、HIMALAYA試験及びTOPAZ-1試験から得られた、本剤の有効性及び安全性に関する臨床成績を追記しました。

また、PACIFIC試験及びCASPIAN試験における事象の発現状況について、他の臨床試験の記載に合わせて、副作用としての発現頻度から有害事象(本剤との因果関係にかかわらず)としての発現頻度に変更し、記載を整備しました。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)

20.取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

<改訂理由>

凍結を避けて保存する旨の記載について、記載箇所を「貯法」の項から「20.取扱い上の注意」の項に変更しました。

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<改訂理由>

「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「切除不能な肝細胞癌」の適応取得に伴い追記しました。

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.314(2023年2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_08

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>