

電子添文改訂のお知らせ

《2024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(2024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)「進行・再発の子宮体癌」の適応取得に伴い、下記の項目について変更しました。

- ・ 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
- ・ 11.1 重大な副作用
- ・ 11.2 その他の副作用
- ・ 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(2)自主改訂により、下記の項目について変更しました。

- ・ 7. 用法及び用量に関連する注意(ギランバレー症候群)
- ・ 9.4 生殖能を有する者
- ・ 11.1 重大な副作用(11.1.6 1型糖尿病)
- ・ 11.2 その他の副作用(関節炎)

2. 改訂内容

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、2024年11月改訂の電子添文をご参照ください。

(1)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

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)
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 ○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	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 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 ○治癒切除不能な胆道癌
5. 効能又は効果に関連する注意 (略) 〈進行・再発の子宮体癌〉 <u>5.8 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。</u> <u>5.9 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.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。</u> <u>[17.1.6参照]</u>	5. 効能又は効果に関連する注意 (略)

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)
5.10 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、「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。[17.1.6参照]	
6. 用法及び用量 (略) 〈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1120mg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、維持療法における1回投与量は、20mg/kg(体重)とする。	6. 用法及び用量 (略)

<改訂理由>

国際共同第III相試験(DUO-E試験)の結果より、本剤の進行・再発の子宮体癌に対する効果が示されました。これに伴い、これらの患者に本剤を使用する際の注意事項を追記しました。進行・再発の子宮体癌患者へ本剤を使用する際には、「17. 臨床成績」を参照し、適切に患者選択を行っていただく必要があることから、その旨記載しました。

(2)7. 用法及び用量に関連する注意

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)																																																									
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。 <table><tr><th>副作用</th><th>程度※</th><th>処置</th></tr><tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td rowspan="2">神経障害</td><td>Grade2の場合</td><td>・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。</td></tr><tr><td>・Grade3又は4の場合 ・Grade2～4のギラン・バレー症候群の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">皮膚障害</td><td>・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr><tr><td>・Grade4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</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">Infusion reaction</td><td>Grade1又は2の場合</td><td>本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。</td></tr><tr><td>Grade3又は4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td>赤芽球瘍</td><td>全Grade</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td>オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血</td><td>全Grade</td><td>本剤及びオラパリブの投与を中止する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用(甲状腺機能低下)</td><td>Grade2又は3の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr></table>	副作用	程度※	処置	(略)	(略)	(略)	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 ・Grade2～4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	・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 ・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	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。	赤芽球瘍	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)	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。	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。 <table><tr><th>副作用</th><th>程度※</th><th>処置</th></tr><tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td rowspan="2">神経障害</td><td>Grade2の場合</td><td>・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。</td></tr><tr><td>Grade3又は4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">皮膚障害</td><td>・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr><tr><td>・Grade4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</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">Infusion reaction</td><td>Grade1又は2の場合</td><td>本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。</td></tr><tr><td>Grade3又は4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用(甲状腺機能低下症、1型糖尿病を除く)</td><td>Grade2又は3の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr><tr><td></td><td>Grade4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr></table> ※:GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03に準じる。	副作用	程度※	処置	(略)	(略)	(略)	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。	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 ・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	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。	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。
副作用	程度※	処置																																																								
(略)	(略)	(略)																																																								
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 ・Grade2～4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	・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 ・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	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。																																																								
赤芽球瘍	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)	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。																																																								
副作用	程度※	処置																																																								
(略)	(略)	(略)																																																								
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。																																																								
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 ・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	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。																																																								
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。																																																								

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)			改訂前(下線部は変更箇所)
症、1型糖尿病を除く)		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 (略) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 7.3 (略) 〈切除不能な肝細胞癌〉 7.4 (略)
	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 (略) 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 7.3 (略) 〈切除不能な肝細胞癌〉 7.4 (略) <u>〈進行・再発の子宮体癌〉</u> <u>7.5 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。</u>			

<改訂理由>

効能共通

- 「進行・再発の子宮体癌」の適応取得に伴い、「赤芽球癆」および「オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血*」が発現した場合の本剤の処置基準(中止)を追記しました。「赤芽球癆」が発現した場合はオラパリブの併用の有無にかかわらず本剤の投与を中止いただくようお願いします。オラパリブ併用時に「赤芽球癆又は自己免疫性溶血性貧血」が発現した場合は、オラパリブの投与も中止いただくようお願いします。
 * 11.1重大な副作用において「溶血性貧血」として注意喚起しておりますが、本剤の処置基準は「自己免疫性溶血性貧血」と確定診断された場合となります。確定診断されない場合は、「上記以外の副作用」に準じて対応をお願いいたします。
- 英国本社において、社内安全性データベース、および臨床試験データ等を踏まえて検討した結果、CCDS^{注)}が改訂され、ギラン・バレー症候群に関する注意喚起が追加されました。それに伴い、Grade2～4のギラン・バレー症候群が発現した場合の本剤の処置基準(中止)を追記しました。

進行・再発の子宮体癌

- DUO-E試験においてカルボプラチン及びパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用で本剤の投与を開始した際の臨床試験成績は得られていないことから追記しました。

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。

(3)9.4 生殖能を有する者

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
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 <u>3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明</u> すること。 [9.5参照]	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 <u>一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導</u> すること。[9.5参照]

<改訂理由>

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号:令和5年2月16日)」に基づき、避妊期間を明記しました。

(4)11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)
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>4.6%</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>1.0%</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	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>1.3%</u>)、重度の下痢(<u>1.1%</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

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)																																																																																															
甲状腺機能低下症(9.5%)、甲状腺機能亢進症(6.4%)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(0.9%)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(劇症1型糖尿病を含む)(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、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(8.1%)、肝炎(2.3%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)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(0.5%)、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(0.2%) 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%) 11.1.13 脳炎(0.1%未満) 11.1.14 Infusion reaction(1.8%) 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(1.5%)、多発ニューロパチー(0.2%)、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。 11.1.17 赤芽球癆(1.6%)^{注)} 本剤とオラパリブとの併用において、赤芽球癆があらわれることがある。 11.1.18 溶血性貧血(1.6%)^{注)} 本剤とオラパリブとの併用において、溶血性貧血があらわれることがある。 注)発現頻度は、国際共同第III相試験(DUO-E試験)における、本剤及びオラパリブ併用投与時から集計した。	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、Al-P、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。																																																																																															
11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>皮膚炎</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽・湿性咳嗽、肺炎</td><td>発声障害、インフルエンザ、上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>発熱性好中球減少症</td><td></td></tr><tr><td>口腔内</td><td></td><td></td><td>口腔カンジダ、歯周病(歯肉炎、歯周炎、歯感染)</td><td>口腔感染</td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>TSH上昇、TSH低下</td><td></td><td>尿崩症</td></tr><tr><td>腎・泌尿器</td><td></td><td></td><td>排尿困難</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢、腹痛</td><td>膵炎、消化管穿孔</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋肉痛</td><td>関節炎</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、末梢性浮腫</td><td>寝汗</td><td></td></tr></table>		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、インフルエンザ、上気道感染		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			排尿困難		消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔		筋骨格系		筋肉痛	関節炎		その他		発熱、末梢性浮腫	寝汗		11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>皮膚炎</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽・湿性咳嗽、肺炎</td><td>発声障害、インフルエンザ、上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>発熱性好中球減少症</td><td></td></tr><tr><td>口腔内</td><td></td><td></td><td>口腔カンジダ</td><td>口腔感染、歯周病(歯肉炎、歯周炎、歯感染)</td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td>TSH上昇、TSH低下</td><td></td><td>尿崩症</td></tr><tr><td>腎・泌尿器</td><td></td><td></td><td>排尿困難</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢、腹痛</td><td>膵炎、消化管穿孔</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、筋肉痛</td><td>寝汗、末梢性浮腫</td><td></td></tr></table>		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、インフルエンザ、上気道感染		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)	内分泌		TSH上昇、TSH低下		尿崩症	腎・泌尿器			排尿困難		消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔		その他		発熱、筋肉痛	寝汗、末梢性浮腫	
	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、インフルエンザ、上気道感染																																																																																													
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			排尿困難																																																																																													
消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔																																																																																													
筋骨格系		筋肉痛	関節炎																																																																																													
その他		発熱、末梢性浮腫	寝汗																																																																																													
	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、インフルエンザ、上気道感染																																																																																													
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)																																																																																												
内分泌		TSH上昇、TSH低下		尿崩症																																																																																												
腎・泌尿器			排尿困難																																																																																													
消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔																																																																																													
その他		発熱、筋肉痛	寝汗、末梢性浮腫																																																																																													

<改訂理由>

- DUO-E試験において、本剤とオラパリブ併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な赤芽球癆及び重篤な溶血性貧血が報告されたことから、オラパリブ併用時の「赤芽球癆」およびオラパリブ併用時の「溶血性貧血」を重大な副作用に追記しました。
- 国内症例の集積状況を踏まえ、劇症1型糖尿病を重大な副作用「1型糖尿病」の項に追記しました。
- 英国本社において、社内安全性データベース、および臨床試験データ等を踏まえて検討した結果、CCDSが改訂され、関節炎に関する注意喚起が追加されました。それに伴い、「その他の副作用」に関節炎を追記しました。
- 赤芽球癆及び溶血性貧血を除く副作用の発現頻度に関しては、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、POSEIDON試験、CASPIAN試験、HIMALAYA試験、TOPAZ-1試験）に、今回の適応追加の評価対象となったDUO-E試験を合算のうえ、算出した頻度に改訂しました。赤芽球癆及び溶血性貧血の発現頻度は、DUO-E試験の本剤＋オラパリブ＋化学療法群の維持療法期において、本剤又はオラパリブとの因果関係が否定できない症例を集計し算出しました。

[症例概要]

NO.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	男・ 70代	小細胞肺癌 (不明)	投与量不明 1回	劇症1型糖尿病 既往歴:糖尿病の既往歴なし、糖尿病の家族歴なし その他:タバコ使用者 日時不明 初診時HbA1c:5.8%。 日時不明 進展型小細胞肺癌(cT4N3M1b, stageIVA)と診断。 血糖値100mg/dL程度。 投与開始日 本剤+カルボプラチン+エトポシド併用療法を開始。 (投与終了日) 終了27日後 口渇、食欲不振、倦怠感が出現。 終了30日後 高血糖(761mg/dL)、尿ケトン陽性、尿中Cペプチド: (発現日) 3.9μg/日を認めたため、本剤による1型糖尿病が疑われ緊急入院となった。 入院時:Performance Status:1、意識清明、血圧: 116/90mmHg、脈拍:116/min整、体温:36.4℃、 SpO2:97%(室内気)、胸部聴診異常なし、腹部所見異常なし。 入院時検査所見:血糖値:761mg/dLと著明な上昇、 HbA1c:7.2%、尿中・血清Cペプチドの低下、総ケトン体の上昇、代謝性アシドーシスを認めた。抗GAD抗体は陽性であった。 劇症1型糖尿病と診断後、インスリン持続静脈注射を開始。 本剤投与中止。 日時不明 劇症1型糖尿病は軽快。血糖安定化後に皮下インスリン療法が導入され退院した。		
臨床検査値						
				日時不明	日時不明	終了30日後
血糖(BS) (mg/dL)				-	100	761
HbA1c(%)				5.8	-	7.2
Cペプチド(インスリンCペプチド)(ng/mL)				-	-	0.4
血中ケトン体(umol/L)				-	-	256
Acetoacetate (umol/L)				-	-	69
3-hydroxybutyrate (umol/L)				-	-	187
Anti-GAD antibodies (U/mL)				-	-	48.2
Anti-IA-2 antibodies (U/mL)				-	-	<0.6
pH				-	-	7.344
PCO2 (mm[Hg])				-	-	25.6
PO2 (mm[Hg])				-	-	98.9
HCO3- (mmol/L)				-	-	13.6
BE(Base excess/過剰塩基) (mmol/L)				-	-	-10.3
アニオンギャップ (mmol/L)				-	-	17.4
尿糖				-	-	4+
尿ケトン体				-	-	3+
Urine CPR (ug/day)				-	-	3.9
併用被疑薬:なし						
併用薬:カルボプラチン、エトポシド						

(5) 17.1 有効性及び安全性に関する試験

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 (略)

〈進行・再発の子宮体癌〉

17.1.6 国際共同第III相試験(DUO-E試験)

化学療法歴のない^{注14)}進行・再発^{注15)}の子宮体癌患者^{注16)}718例(①本剤+オラパリブ+化学療法群^{注17)}239例、②本剤+化学療法群^{注17)}238例、③化学療法群^{注17)}241例(日本人88例[それぞれ①26例、②30例、③32例]を含む)を対象に、上記①及び②と③との有効性及び安全性を検討した⁷⁾。

主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師の評価による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤+オラパリブ+化学療法群で15.1[12.6~20.7]カ月、本剤+化学療法群で10.2[9.7~14.7]カ月、化学療法群で9.6[9.0~9.9]カ月であり、本剤+オラパリブ+化学療法群及び本剤+化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した(①化学療法群に対する本剤+オラパリブ+化学療法群のハザード比[95%信頼区間]:0.55[0.43~0.69]、 $p<0.0001$ [層別log-rank検定、有意水準(両側)0.025]、②化学療法群に対する本剤+化学療法群のハザード比[95%信頼区間]:0.71[0.57~0.89]、 $p=0.003$ [層別log-rank検定、有意水準(両側)0.025]、2023年4月12日データカットオフ)。

注14)術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12カ月間以上の患者が対象とされた。

注15)以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

・International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)分類(2009年版)III期のうち、手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者

・FIGO分類(2009年版)IV期の患者(手術又は生検後の残存病変の有無は問わない)

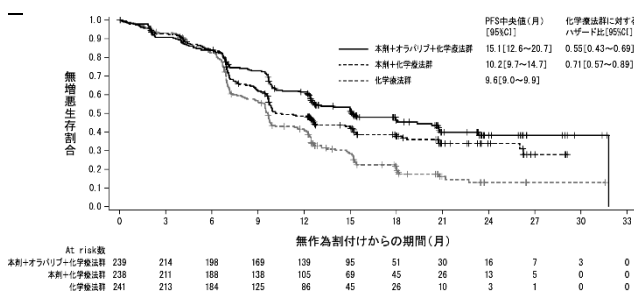
・手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

注16)組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされた(癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた)。

注17)用法・用量は以下のとおりとされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤+オラパリブ+化学療法群	CBDCA及びPTX ^{†1,2)} との併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静脈内投与 ^{†3)}	・本剤1,500mgをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブ300mgをBID経口投与
本剤+化学療法群	CBDCA及びPTX ^{†1,2)} との併用で、本剤1,120mgをQ3Wで静脈内投与 ^{†3)}	・本剤1,500mgをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与
化学療法群	CBDCA及びPTX ^{†1,2)} との併用で、本剤のプラセボをQ3Wで静脈内投与 ^{†3)}	・本剤のプラセボをQ4Wで静脈内投与 ・オラパリブのプラセボをBID経口投与

BID:1日2回、CBDCA:カルボプラチン、PTX:パクリタキセル、Q3W:3週間間隔、Q4W:4週間間隔、^{†1}:CBDCA AUC5又は6mg・min/mL相当量及びPTX175mg/m²をQ3Wで静脈内投与、^{†2}:CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA及び②PTXをそれぞれ①シスプラチン及び②パクリタキセル(アルブミン懸濁型)又はドセタキセル水和物に変更することが可能とされた、^{†3}:最大6回投与



治験薬が投与された患者のうち、本剤+オラパリブ+化学療法群の238例(日本人26例を含む)中237例(99.6%)及び本剤+化学療法群の235例(日本人30例を含む)中232例(98.7%)に有害事象が認められた。本剤+オラパリブ+化学療法群でみられた主な有害事象は、貧血147例(61.8%)、悪心130例(54.6%)及び脱毛症121例(50.8%)であった。本剤+化学療法群でみられた主な有害事象は、脱毛症118例(50.2%)、貧血111例(47.2%)及び悪心96例(40.9%)であった(2023年4月12日データカットオフ)。

PD-L1発現状況(TAP)[①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して100を乗じた値]に関する部分集団に基づき、TAP別に解析を行った(2023年4月12日データカットオフ)。^{5,9, 5.10参照}

PD-L1の発現状況別のPFSの解析結果(治験担当医師判定、2023年4月12日データカットオフ)

		本剤+オラパリブ +化学療法群	本剤+化学療法群	化学療法群
TAP	例数	150	170	163
≥1	中央値	20.8	11.3	9.5
	[95%信頼区間](カ月)	[15.1, 未達]	[9.7, 15.4]	[7.9, 9.9]
	ハザード比	0.42	0.63	該当なし
	[95%信頼区間]	[0.31, 0.57]	[0.48, 0.83]	

TAP	例数	82	61	75
<1	中央値	10.1	9.7	9.9
	[95%信頼区間](カ月)	[9.5, 15.0]	[7.0, 14.7]	[7.6, 12.5]
	ハザード比	0.80	0.89	該当なし
	[95%信頼区間]	[0.55, 1.16]	[0.59, 1.34]	

<改訂理由>

DUO-E試験の臨床成績について追記しました。

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.332(2025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@B

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>