2026年9月改訂（第6版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

－抗悪性腫瘍剤－
ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体
トレメリムマブ（遺伝子組換え）製剤

イジュド®点滴静注25mg
イジュド®点滴静注300mg

IMJUDO® Injection 25mg・300mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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
規格・含量	イジュド点滴静注 25mg： 1バイアル（1.25mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）25mg を含有 イジュド点滴静注 300mg： 1バイアル（15mL）中トレメリムマブ（遺伝子組換え）300mg を含有
一般名	和名：トレメリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tremelimumab（Genetical Recombination）（JAN） tremelimumab（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 12 月 23 日 薬価基準収載年月日：2023 年 3 月 15 日 販売開始年月日：2023 年 3 月 15 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel）https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2026年9月改訂の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」，「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 4
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMPの概要 5
Ⅱ. 名称に関する項目 6
1. 販売名 6
2. 一般名 6
3. 構造式又は示性式 6
4. 分子式及び分子量 7
5. 化学名（命名法）又は本質 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 7
Ⅲ. 有効成分に関する項目 8
1. 物理化学的性質 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8
Ⅳ. 製剤に関する項目 9
1. 剤 形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力 価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11
Ⅴ. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 17
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 44
2. 薬理作用 44
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 52
1. 血中濃度の推移 52
2. 薬物速度論的パラメータ 54
3. 母集団（ポピュレーション）解析 54
4. 吸 収 55
5. 分 布 55
6. 代 謝 56
7. 排 泄 56
8. トランスポーターに関する情報 56
9. 透析等による除去率 56
10. 特定の背景を有する患者 56
11. その他 57
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 58
1. 警告内容とその理由 58
2. 禁忌内容とその理由 58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 59
5. 重要な基本的注意とその理由 59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 60
7. 相互作用 63

8. 副作用……64
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……77
10. 過量投与……77
11. 適用上の注意……77
12. その他の注意……78
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……79
1. 薬理試験……79
2. 毒性試験……79
Ⅹ. 管理的事項に関する項目……81
1. 規制区分……81
2. 有効期間……81
3. 包装状態での貯法……81
4. 取扱い上の注意……81
5. 患者向け資材……81
6. 同一成分・同効薬……81
7. 国際誕生年月日……81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……82
11. 再審査期間……82
12. 投薬期間制限に関する情報……82
13. 各種コード……82
14. 保険給付上の注意……82
ⅩⅠ. 文 献……83
1. 引用文献……83
2. その他の参考文献……84
ⅩⅡ. 参考資料……85
1. 主な外国での発売状況……85
2. 海外における臨床支援情報……86
ⅩⅢ. 備 考……89
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……89
2. その他の関連資料……89

略語表

略語	用語の説明
Ab	Antibody：抗体
ACTH	Adrenocorticotropic hormone：副腎皮質刺激ホルモン
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：抗体依存性細胞傷害
ALB	Serum albumin：血清中アルブミン
ALK	Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	Antigen-presenting cell：抗原提示細胞
APF12	Alive and progression free at 12 months：（無作為割付け後）12 カ月時点での無増悪生存割合
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-28}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28：投与後 0 時間から 28 日までの AUC
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央評価
BOR	Best objective response：最良総合効果
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CD	Cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CI	Confidence interval：信頼区間
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CL	Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CR	Complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
cyno	Cynomolgus：カニクイザル
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	Duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
Fc	Constant fragment of antibodies：抗体の定常領域
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
h	Human：ヒト
HBV	Hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	Hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	Hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HDV	Hepatitis D virus：D 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio：ハザード比
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Conference for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	Interferon-γ：インターフェロンγ
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン

略語	用語の説明
IL	Interleukin：インターロイキン
imAE	Immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
K_D	Equilibrium dissociation constant：平衡解離定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin：キーホールリンペットヘモシアニン
LPS	Lipopolysaccharide：リポ多糖
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
MHC	Major histocompatibility complex：主要組織適合性抗原複合体
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
MVI	Macrovascular invasion：脈管侵襲
NCCN	National Comprehensive Cancer Network：全米総合がんセンターネットワーク
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NK	Natural killer：ナチュラルキラー（細胞）
NSCLC	Non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OR	Objective response：客観的奏効
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell：末梢血単核細胞
PD	Progressive disease：疾患進行
PD-1	Programmed cell death 1：プログラム細胞死-1
PD-L1	Programmed celldeath ligand 1：プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PHA	Phytohemagglutinin：フィトヘマグルチニン
PR	ECG interval measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔
PR	Partial response：部分奏効
PRO	Patient reported outcome(s)：患者報告アウトカム
Q2W	Every 2 weeks：2 週間間隔
Q3W	Every 3 weeks：3 週間間隔
Q4W	Every 4 weeks：4 週間間隔
Q12W	Every 12 weeks：12 週間間隔
QRS	Beginning of the Q wave to end of S wave in the electrocardiogram：心電図における Q 群の始点から S 波の終点まで
QT	Beginning of the QRS complex to end of T wave in the electrocardiogram：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QT（c）	Corrected QT interval：補正した QT 間隔
r	Recombinant：遺伝子組換え
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	Stable disease：安定
SEA	Staphylococcal enterotoxin A：ブドウ球菌エンテロトキシン A
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
TCR	T cell receptor：T 細胞受容体
T_{max}	Time of occurrence of maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TNF-α	Tumor necrosis factor α：腫瘍壊死因子-α
Tregs	Regulatory T cells：制御性 T 細胞
TSH	Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
V_1	Central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積

略語	用語の説明
V_2	Peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体
WHO	World Health Organisation：世界保健機関

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イジュド®点滴静注25mg及び300mg［一般名：トレメリムマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤］は、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）を標的とするヒト型免疫グロブリンGサブクラス2（IgG2）モノクローナル抗体であり、CTLA-4が白血球分化抗原（CD）80（B7.1）及びCD86（B7.2）と結合するのを阻害することにより、T細胞の活性化及び増殖の亢進、T細胞の多様性の獲得、並びに抗腫瘍免疫応答活性の増強をもたらすと考えられている。

T細胞は2つのシグナルを受けて活性化される。シグナル1はT細胞受容体（TCR）が抗原提示細胞（APC）上の主要組織適合性抗原複合体（MHC）分子により提示された抗原を認識した際に伝達され、シグナル2はT細胞上のCD28がAPC上のCD80及びCD86に結合した際に伝達される。CTLA-4はこのようなT細胞の活性化を阻害する受容体の1つであり、T細胞が活性化されるとアップレギュレーションされ、CD80及びCD86と結合してCD28のシグナル伝達能を制限する。

一方、併用で用いられるイミフィンジ®点滴静注120mg及び500mg［一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下、デュルバルマブ］は、ヒトのプログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）を標的とし、受容体であるプログラム細胞死-1（PD-1）及びCD80分子との相互作用を阻害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る。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌（NSCLC）では、患者の大半が診断時既に転移期に進行しており、また、早期に診断され外科手術を受けた患者の約半数はその後遠隔再発を来すことが知られている[1、2]。本邦において、Ⅳ期NSCLCの5年生存割合は腺癌で10.8%、扁平上皮癌で2.7%と報告されている[3]。

昨今、化学療法に加え、免疫チェックポイント阻害薬の単独療法あるいは免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法が標準治療のひとつとなっている[4]。CTLA-4阻害薬は、免疫応答における作用点がPD-1/L1阻害薬とは異なりながらも相補的であると考えられ、併用により抗腫瘍効果の増強が期待されている。さらに化学療法を組み合わせることにより初期の疾患コントロールの増強につながる可能性が考えられている。

本剤とデュルバルマブの併用療法の開発は、進行性NSCLCを対象とした第Ⅰ相非盲検用量漸増用量拡大試験（D4190C00006試験）が実施され、本剤とデュルバルマブの併用療法による抗腫瘍活性、安全性及び忍容性が検討された。また、固形癌患者を対象として本剤とデュルバルマブを各種化学療法レジメンと併用した2つの第Ⅰ/Ⅰb相試験（D419SC00001試験、NCT02537418試験）において、併用療法の安全性及び忍容性が検討された。

これらの根拠をもとに、国際共同第Ⅲ相臨床試験として、切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、デュルバルマブ、本剤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するPOSEIDON試験が実施された（2019年7月24日データカットオフ時点で無増悪生存期間［PFS］、2021年3月12日データカットオフ時点で全生存期間［OS］の最終解析を実施）。

この結果をもとに、2022年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

※：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

〈切除不能な肝細胞癌〉

肝細胞癌（HCC）は原発性肝癌の約90%を占めており[5)]、大部分の患者は、C型肝炎、B型肝炎、アルコール性肝炎、脂肪性肝炎などによる慢性肝疾患を有している。

HCCは、通常は無症状のまま発症して進行するため、病期が後期になった段階で発見されることが課題となっている[6)]。また、HCC患者の多くは肝硬変を有しており、悪性腫瘍及び肝臓の原疾患の両方を管理する必要があるため、HCCに対する治療は医療上複雑で困難であると言われている。

HCCの5年生存割合は、20%未満であり[7)]、切除不能なHCC患者の大部分は最終的にHCC又は肝疾患の合併により死亡する。

HCCでは、免疫抑制細胞やCTLA-4及びPD-1/PD-L1といった抑制性のシグナル伝達分子の発現が増加しており[8)]、免疫抑制環境となっている。PD-1/L1阻害薬及びCTLA-4阻害薬は、免疫系が活性化される時期や作用部位が異なるため、2種類の免疫チェックポイント阻害薬によりPD-1/PD-L1経路及びCTLA-4経路のいずれをも標的とすることで免疫系が長期間活性化し、相補的な抗腫瘍効果の増強が期待されている[9)]。

このような背景をもとに、国際共同第Ⅲ相臨床試験として、全身化学療法歴のない切除不能なHCC患者を対象に、本剤とデュルバルマブを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討するHIMALAYA試験が実施された（2021年8月27日データカットオフ時点で最終解析を実施）。

この結果をもとに、2022年12月に「切除不能な肝細胞癌」の効能又は効果にて承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

（1）本剤はCTLA-4を標的とし、CD80及びCD86との相互作用を阻害するヒト型免疫グロブリンGサブクラス2（IgG2）モノクローナル抗体である。

（「Ⅵ.2.（1）作用部位・作用機序」を参照）

（2）〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

本剤は、デュルバルマブ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、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

（「Ⅴ.3. 用法及び用量」を参照）

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に、デュルバルマブ又は本剤＋デュルバルマブと白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法※1を併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法群に対して、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・OSのハザード比：0.77（95%信頼区間：0.650～0.916）、p＝0.00304※2（層別log-rank検定［両側］）（2021年3月12日データカットオフ、センサード症例におけるOS追跡期間中央値34.9カ月時［範囲：0.0～44.5カ月］）

・PFSのハザード比：0.72（95%信頼区間：0.600～0.860）、p＝0.00031※3（層別log-rank検定［両側］）（2019年7月24日データカットオフ、センサード症例におけるPFS追跡期間中央値10.3カ月時［範囲：0.0～23.1カ月］）

※1：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

※2：検定には両側有意水準0.797%を用いた

※3：検定には両側有意水準0.735%を用いた

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に、デュルバルマブ又は本剤＋デュルバルマブと白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法※1を併用投与した国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、治験薬が投与された患者のうち、本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群で本剤が投与された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。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%）、下痢71例（21.5%）であった。

※1：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ＋白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法は本邦未承認

（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

本剤は、デュルバルマブとの併用において、初回投与時に300mgを60分間以上かけて1回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の1回投与量は4mg/kg（体重）とする。

（「Ⅴ.3. 用法及び用量」を参照）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤＋デュルバルマブ、デュルバルマブ単剤又はソラフェニブを投与した国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤＋デュルバルマブ群はソラフェニブ群に対して、全生存期間（OS）を統計学的有意に延長し、優越性が検証された。

・本剤＋デュルバルマブ群とソラフェニブ群におけるOSのハザード比：0.78（95%信頼区間：0.66～0.92）、p＝0.0035※1（層別log-rank検定［両側］）

（2021年8月27日データカットオフ、OS追跡期間中央値 本剤＋デュルバルマブ群：33.18カ月時［範囲：31.74～34.53カ月］、ソラフェニブ群32.23カ月時［範囲：30.42～33.71カ月］）

※1：検定には両側有意水準3.98%を用いた

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤＋デュルバルマブ、デュルバルマブ単剤又はソラフェニブを投与した国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤＋デュルバルマブ群の388例（日本人34例を含む）中378例（97.4%）に有害事象が認められた。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。

（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

（3）重大な副作用として、間質性肺疾患、大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、肝機能障害、肝炎、腎障害、筋炎、心筋炎、膵炎、脳炎、Infusion reaction、重度の皮膚障害、神経障害、血管炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、重度の胃炎・食道炎が注意喚起されている。

主な副作用として、発疹、そう痒症、咳嗽・湿性咳嗽、肺炎、TSH上昇、TSH低下、下痢、腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、発熱、筋肉痛、末梢性浮腫が注意喚起されている。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

（「Ⅷ.8. 副作用」を参照）

注）使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については「Ⅰ.5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」、「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「Ⅰ.6. RMPの概要」を参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」を参照） ・患者向け資材（イミフィンジとイジュドの治療を受けられる方へ） （「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」を参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2026年9月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。（「Ⅰ.6. RMPの概要」を参照）

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（切除不能な肝細胞癌）。（「Ⅴ.5.（6）治療的使用」を参照）

（2）流通・使用上の制限事項

製品の納品に先立ち医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・間質性肺疾患 ・大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔 ・肝機能障害・肝炎 ・内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） ・腎障害 ・筋炎 ・心筋炎 ・脳炎 ・膵炎 ・重度の皮膚障害 ・神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） ・Infusion reaction ・血管炎 ・ぶどう膜炎 ・血球貪食性リンパ組織球症 ・重度の胃炎・食道炎	・胚・胎児毒性 ・臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資材（イミフィンジとイジュドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

イジュド®点滴静注25mg

イジュド®点滴静注300mg

（2）洋名

IMJUDO® Injection 25mg

IMJUDO® Injection 300mg

（3）名称の由来

judicious（賢明な）とimmunotherapy（免疫療法）の頭文字〔IM〕を含む造語

2. 一般名

（1）和名（命名法）

トレメリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Tremelimumab（Genetical Recombination）（JAN）

tremelimumab（INN）

（3）ステム

モノクローナル抗体：-mab

免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体：-limumab

3. 構造式又は示性式

451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214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である。

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
RGATLYYYYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K
```

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N301：糖鎖結合；H鎖K451：部分的プロセシング
L鎖C214-H鎖C227，H鎖C139-H鎖C228，H鎖C231-H鎖C231，H鎖C234-H鎖C234：ジスルフィド結合
実線：鎖内ジスルフィド結合

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6500}H_{9974}N_{1726}O_{2026}S_{52}$（タンパク質部分、4本鎖）
分子量：約147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質（JAN）：
トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード：CP-675,206、MEDI1123、PF2-01

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1）外観・性状

無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液

（2）溶解性

該当しない

（3）吸湿性

該当しない

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5）酸塩基解離定数

該当しない

（6）分配係数

該当しない

（7）その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	－	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ及びアルミニウム袋	24カ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ	6カ月	分解物の増加が認められた（規格内）

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法（タンパク質含量）等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ

定量法（タンパク質含量）：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤 形

（1）剤形の区別

注射剤（バイアル）

（2）製剤の外観及び性状

販売名	イジュド点滴静注 25mg	イジュド点滴静注 300mg
性状	無色～微黄色の澄明～僅かに乳白光を呈する液	

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

販売名	イジュド点滴静注 25mg	イジュド点滴静注 300mg
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

（5）その他

該当しない

2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イジュド点滴静注25mg	イジュド点滴静注300mg
有効成分	1バイアル（1.25mL）中 トレメリムマブ（遺伝子組換え） 25mg	1バイアル（15mL）中 トレメリムマブ（遺伝子組換え） 300mg
添加剤	1バイアル（1.25mL）中 L-ヒスチジン 1mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4mg、 トレハロース水和物 105mg、 エデト酸ナトリウム水和物 0.1mg、 ポリソルベート80　0.3mg	1バイアル（15mL）中 L-ヒスチジン 10mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 49mg、 トレハロース水和物 1260mg、 エデト酸ナトリウム水和物 1.5mg、 ポリソルベート80 3mg

本剤は、遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。セルバンク構築時にウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集物、切断体、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

イジュド点滴静注25mg

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	―	―	バイアル	48カ月	規格内
加速試験	25℃	65%RH	―		12カ月	分解物の増加が認められた（規格内）
苛酷試験	40℃	75%RH	―		6カ月	分解物の増加が認められた（規格外）
光安定性試験	―	―	曝光		総照度：120万lx·h以上 総近紫外放射エネルギー：200W·h/m^2以上	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法（タンパク質含量）等

イジュド点滴静注300mg

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	―	―	バイアル	12カ月	規格内
加速試験	25℃	65%RH	―		3カ月	分解物の増加が認められた（規格内）
苛酷試験	40℃	75%RH	―		3カ月	分解物の増加が認められた（規格外）

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法（タンパク質含量）等

7. 調製法及び溶解後の安定性

（1）調製法

「Ⅷ.11. 適用上の注意」を参照

（2）溶解後の安定性

希釈後濃度（mg/mL）	希釈液	保存形態	保存条件及び期間	結果
0.1	生理食塩液	ポリオレフィン製バッグ	室温にて 2 時間振盪、28～32℃にて 48 時間、2～8℃にて 28 日 光曝露 8 時間（白色蛍光ランプ 2000 lx）：累積 30 日	変化なし
0.1	生理食塩液	ポリ塩化ビニル製バッグ		
10	生理食塩液	ポリオレフィン製バッグ		
10	生理食塩液	ポリ塩化ビニル製バッグ		
0.1	5%ブドウ糖注射液	ポリオレフィン製バッグ		
0.1	5%ブドウ糖注射液	ポリ塩化ビニル製バッグ		
10	5%ブドウ糖注射液	ポリオレフィン製バッグ		
10	5%ブドウ糖注射液	ポリ塩化ビニル製バッグ		

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法（タンパク質含量）等

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

（2）包装

〈イジュド点滴静注25mg〉

1.25mL［1バイアル］

〈イジュド点滴静注300mg〉

15mL［1バイアル］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：ブチルエラストマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉

〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〇切除不能な肝細胞癌

〈イジュド点滴静注300mg〉

〇切除不能な肝細胞癌

＜解説＞

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者675例（日本人49例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）＋デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）＋白金製剤併用化学療法を一次治療として投与した場合の有効性を白金製剤併用化学療法単独と比較し評価した。全生存期間（OS）について、本剤75mg及び白金製剤併用化学療法との併用でデュルバルマブ1回1500mgを3週間間隔（Q3W）で4回、その後、デュルバルマブ単剤療法として4週間間隔（Q4W）で投与することにより、白金製剤併用化学療法単独と比較して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［HR］：0.77；95%信頼区間［CI］：0.650～0.916；p＝0.00304［層別log-rank検定（両側）］）。OS中央値は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群で14.0カ月、白金製剤併用化学療法単独群で11.7カ月であった。また、無増悪生存期間（PFS）についても、白金製剤併用化学療法単独群と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR：0.72；95%CI：0.600～0.860；p＝0.00031［層別log-rank検定（両側）］）。PFS中央値は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群で6.2カ月、白金製剤併用化学療法単独群で4.8カ月であった。

以上より、POSEIDON試験において化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者における本剤、デュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法の併用療法による良好なベネフィットが示されたことから、効能又は効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

〈切除不能な肝細胞癌〉

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌（HCC）患者1,171例（日本人108例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、本剤とデュルバルマブを併用並びにデュルバルマブを単剤投与した場合の有効性をソラフェニブ投与と比較し評価した。主要評価項目であるOSについて、本剤300mgとの併用でデュルバルマブ1500mgを1回、その後、デュルバルマブ1500mgをQ4Wで投与することにより、ソラフェニブ投与と比較して統計学的に有意な延長を示した（HR：0.78；95%CI：0.66～0.92；p＝0.0035［層別log-rank検定（両側）］）。OS中央値は本剤300mgとデュルバルマブ併用群で16.4カ月、デュルバルマブ単剤群で16.6カ月、ソラフェニブ群で13.8カ月であった。

以上より、HIMALAYA試験において切除不能なHCC患者における本剤とデュルバルマブの併用療法による良好なベネフィットが示されたことから、効能又は効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1　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。

5.2　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。［17.1.1参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3　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。

5.4　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。［17.1.2参照］

＜解説＞

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1　切除不能な進行・再発のNSCLCにおいて、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ことから注意喚起することとした。

5.2　適応患者の選択を行う上で、POSEIDON試験に組み入れられたNSCLC患者の遺伝子検査に関する情報は重要であると考えることから、「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することが重要である旨を注意喚起することとした。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

5.3　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HCC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ことから注意喚起することとした。

5.4　適応患者の選択を行う上で、HIMALAYA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することが重要である旨を注意喚起することとした。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

	効能又は効果	用法及び用量
イジュド点滴静注25mg	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。
イジュド点滴静注300mg	切除不能な肝細胞癌	デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

POSEIDON試験において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発NSCLC患者に対し、本剤75mg＋デュルバルマブ1500mg＋白金製剤併用化学療法をQ3Wで4回、その後、デュルバルマブ単剤療法として1回1500mgをQ4Wで60分間以上かけて点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。

なお、POSEIDON試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

〈切除不能な肝細胞癌〉

HIMALAYA試験及びD4190C00022試験において、全身化学療法歴のない切除不能なHCC患者に対し、本剤300mg＋デュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4Wで点滴静注した際の有効性及び安全性が確認されている。

なお、HIMALAYA試験では体重が30kg超の患者のみを組み入れたため、体重が30kg以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が30kg以下の患者での過剰曝露を防ぐため、投与開始時に体重が30kg以下の患者では、サイクル1で体重に基づく用量（本剤4mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kg）を用いることを推奨する。サイクル1の初回投与後に患者の体重が30kg以下となった場合には、体重に基づく用量（デュルバルマブ20mg/kg Q4W）を体重が30kgを超えるまで用いることとし、体重が30kgを超えた時点から、固定用量であるデュルバルマブ1500mg Q4Wを投与する。

（「Ⅴ.5.（3）用量反応探索試験」、「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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、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5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2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合	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5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・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1.5倍超～2倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	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。
消化管穿孔	全Grade	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。
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徴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。
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 ・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。
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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 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。［17.1.1参照］

＜解説＞

〈効能共通〉

7.1 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤処置を実施する必要がある事から、全米総合がんセンターネットワーク（NCCN）ガイドラインを参考に設定された企業中核データシート（CCDS）の基準に従い、適切な休薬及び中止基準を設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLCに対して、POSEIDON試験において本剤と併用投与をした薬剤（デュルバルマブ及び標準化学療法）以外の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与する旨を注意喚起することとした。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」を参照）

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419MC00004 ［POSEIDON］ 米国ほか合計18カ国 （日本を含む） 第Ⅲ相	有効性	国際共同 無作為化 非盲検	転移性非小細胞肺癌（NSCLC）に対する全身療法の既往がなく上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異陰性及び未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陰性の転移性NSCLC患者 1,013例（日本人70例を含む）	<u>本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群：</u> 本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgを白金製剤併用化学療法と併用し3週間間隔（Q3W）で4回点滴静注。白金製剤併用化学療法終了後、デュルバルマブ1500mgのみ4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで継続。白金製剤併用化学療法終了後のWeek16には本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgの併用投与を1回追加。 <u>デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群：</u> デュルバルマブ1500mgを白金製剤併用化学療法と併用しQ3Wで4回点滴静注。白金製剤併用化学療法終了後、デュルバルマブ1500mgのみQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続。 <u>白金製剤併用化学療法単独群：</u> パクリタキセル＋カルボプラチン、ゲムシタビン＋シスプラチン、ゲムシタビン＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋シスプラチンのいずれか。
評価資料： 安全性 薬物動態	D4880C00010 日本 第Ⅰ相	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	<u>パートA 用量漸増期：</u> 進行固形悪性腫瘍患者 8例 <u>パートB 併用投与期：</u> 進行固形悪性腫瘍患者 16例 <u>パートC 悪性中皮腫患者対象期：</u> 切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者 41例	<u>パートA 用量漸増期：</u> 本剤3mg/kg又は本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後12週間間隔（Q12W）でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 <u>パートB 併用投与期：</u> コホート1：本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回点滴静注、並びにデュルバルマブ15mg/kgをQ4Wで13回点滴静注。 コホート2：本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ10mg/kgを2週間間隔（Q2W）で最大22回点滴静注。 コホート3：本剤75mgをQ4Wで4回、並びにデュルバルマブ1500mgをQ4Wで13回点滴静注。 <u>パートC 悪性中皮腫患者対象期：</u> 本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
参考資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419AC00001 ［MYSTIC］ 米国ほか合計17カ国 （日本を含む） 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	化学療法又はその他の全身療法歴のない、*EGFR*/*ALK* 野生型の進行又は転移性NSCLC患者 1,118例（日本人74例を含む）	<u>デュルバルマブ群：</u> デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 <u>本剤＋デュルバルマブ群：</u> 本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 <u>白金製剤併用化学療法群：</u> パクリタキセル＋カルボプラチン、ゲムシタビン＋シスプラチン、ゲムシタビン＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋シスプラチン、ペメトレキセド＋カルボプラチンのいずれか。
参考資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419AC00003 ［NEPTUNE］ 米国ほか合計29カ国 （日本を含む） 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	進行又は転移性NSCLC患者 823例（日本人50例を含む）	<u>本剤＋デュルバルマブ群：</u> 本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 <u>白金製剤併用化学療法群：</u> パクリタキセル＋カルボプラチン、ゲムシタビン＋シスプラチン、ゲムシタビン＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋シスプラチン、ペメトレキセド＋カルボプラチンのいずれか。
参考資料： 安全性 薬物動態	D4190C00006 米国ほか合計9カ国 第Ⅰb相	安全性 忍容性	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	進行NSCLC患者 <u>用量漸増期：</u> 102例 <u>規模拡大期：</u> 355例	<u>用量漸増期：</u> 本剤及びデュルバルマブを10の投与群でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 <u>規模拡大期：</u> 本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで9回点滴静注。

〈切除不能な肝細胞癌〉

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
評価資料： 有効性 安全性 薬物動態	D419CC00002 ［HIMALAYA］ 米国ほか合計16カ国 （日本を含む） 第Ⅲ相	有効性 安全性	国際共同 無作為化 非盲検	全身療法の前治療歴がない切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者1,324例（日本人124例を含む）	デュルバルマブ群： デュルバルマブ1500mgを4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 本剤75mg＋デュルバルマブ群（早期中止）： 本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 本剤300mg＋デュルバルマブ群： 本剤300mg＋デュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ソラフェニブ群： ソラフェニブ400mgを1日2回、PD又はその他の中止基準に該当するまで経口投与。
評価資料： 安全性	D4190C00022 米国ほか合計9カ国 （日本を含む） 第Ⅰ/Ⅱ相	安全性 忍容性 有効性	国際共同 非盲検	切除不能な進行HCC患者 パート1： 40例 パート2及び3： 332例（日本人32例を含む） パート4： 47例	パート1： 本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パート2A： ・本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・本剤10mg/kgをQ4Wで7回、その後12週間間隔（Q12W）でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パート2B： 本剤300mg＋デュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パート3： ・本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。

資料区分	試験名 実施国 試験の相	主要目的	試験デザイン	対象患者	用法・用量
					・デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・本剤750mgをQ4Wで7回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 ・本剤300mg＋デュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パート4： デュルバルマブ1120mg（15mg/kg）＋ベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔（Q3W）でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。
評価資料： 安全性	D4880C00010 日本 第Ⅰ相	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	パートA 用量漸増期： 進行固形悪性腫瘍患者 8例 パートB 併用投与期： 進行固形悪性腫瘍患者 16例 パートC 悪性中皮腫患者対象期： 切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者 41例	パートA 用量漸増期： 本剤3mg/kg又は本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 パートB 併用投与期： コホート1：本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回点滴静注、並びにデュルバルマブ15mg/kgをQ4Wで13回点滴静注。 コホート2：本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ10mg/kgを2週間間隔（Q2W）で最大22回点滴静注。 コホート3：本剤75mgをQ4Wで4回、並びにデュルバルマブ1500mgをQ4Wで13回点滴静注。 パートC 悪性中皮腫患者対象期： 本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。
参考資料： 安全性	D4190C00006 米国ほか合計9カ国 第Ⅰb相	安全性 忍容性	国際共同 非盲検 用量漸増 規模拡大	進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者 用量漸増期： 102例 規模拡大期： 355例	用量漸増期： 本剤及びデュルバルマブを10の投与群でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注。 規模拡大期： 本剤1mg/kg＋デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで9回点滴静注。

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〇切除不能な肝細胞癌
〈イジュド点滴静注300mg〉
〇切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

（2）臨床薬理試験

1）国内第Ⅰ相試験（D4880C00010試験、パートA 用量漸増期及びパートB 併用投与期）[10)]

目　　的	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象に、イジュド（本剤）を投与又は本剤＋デュルバルマブを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討した。
試験デザイン	多施設共同国内第Ⅰ相，非盲検試験
対　　象	進行固形悪性腫瘍患者
方　　法	パートA（8例） 本剤3又は10mg/kgを4週間間隔（Q4W）で6回、その後は12週間間隔（Q12W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 パートB（16例） 以下の3つのコホートで構成された。 （1）　コホート1：本剤10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回点滴静注、並びにデュルバルマブ15mg/kgをQ4Wで13回点滴静注した。 （2）　コホート2：本剤1mg/kg及びデュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ10mg/kg単剤を2週間間隔（Q2W）で最大22回点滴静注した。 （3）　コホート3：本剤75mgをQ4Wで4回、並びにデュルバルマブ1500mgをQ4Wで13回点滴静注した。
主要評価項目	・安全性（有害事象、重篤な有害事象　等）
副次評価項目	・薬物動態 ・免疫原性　等
結　　果	【安全性】（主要評価項目） パートA 有害事象は8例中7例（87.5%）に発現した。発現割合が高かった有害事象は、食欲減退、疲労各4例（50.0%）、下痢、そう痒症各3例（37.5%）、甲状腺機能低下症、脱水、悪心、発疹、斑状丘疹状皮疹及び体重減少各2例（25.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は6例（75.0%）に発現した。発現割合が高かった本剤との因果関係が否定できない有害事象は、疲労4例（50.0%）、食欲減退、下痢及びそう痒症各3例（37.5%）であった。Grade3以上の有害事象は4例（50.0%、3mg/kg群：1例、10mg/kg群：3例）に発現し、その内訳は貧血、食欲減退、脱水、発疹が各1例であった。そのうち、食欲減退（3mg/kg群）及び脱水（10mg/kg群）は本剤との因果関係が否定されなかった。用量制限毒性（DLT）は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。3mg/kg群の1例は対象疾患以外の理由で死亡したと報告されたが、その後の調査で有害事象の追跡調査後に脳梗塞で死亡したことが判明した。治験担当医師は、脳梗塞と本剤との因果関係はないと判定した。重篤な有害事象は8例中2例（25.0%）に発現し、1例は食欲減退（3mg/kg群）、1例は脱水（10mg/kg群）であった。いずれの事象も本剤との因果関係が否定できないGrade3の事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。 パートB 有害事象は16例中15例（93.8%）に発現した。発現割合が高かった有害事象は、そう痒症、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加各5例（31.3%）、発疹、食欲減退、倦怠感各4例（25.0%）、貧血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高血糖、不眠症、下痢、斑状丘疹状皮疹及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）増加各3例（18.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は14例（87.5%）に発現した。発現割合が高かった本剤及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない有害事象は、そう痒症5例（31.3%）、倦怠感、ALT増加、AST増加各4例（25.0%）、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、食欲減退、下痢及び斑状丘疹状皮疹各3例（18.8%）であった。Grade3以上の有害事象は16例中8例（50.0%）（コホー

	ト1：2例、コホート2：3例、コホート3：3例）に発現した。発現割合の高かった事象はALT増加、高血糖各3例（18.8%）及びAST増加2例（12.5%）であり、その他の事象の発現例数は各1例であった。本剤及びデュルバルマブとの因果関係が否定できないGrade3以上の有害事象は7例（43.8%）に発現し、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は5例に発現した。コホート別の治験薬の投与中止に至ったGrade3以上の有害事象の発現例数は、コホート1が2例（急性肝炎［Grade4］1例、重症筋無力症［Grade4］及び下垂体炎［Grade3］1例）、コホート2が2例（十二指腸潰瘍［Grade3］1例、貧血［Grade3］1例）、コホート3が1例（高血糖［Grade4］）であった。DLTは2件（コホート1の重症筋無力症及びコホート3の高血糖）認められた。いずれの事象も本剤及びデュルバルマブとの因果関係は否定されず、治験薬の投与は中止された。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は16例中8例（50.0%）に発現した。急性膵炎がコホート1及びコホート2の各1例の合計2例（12.5%）に発現し、その他の事象（胃腸炎、肺炎、脱水、高血糖、重症筋無力症、間質性肺疾患、十二指腸潰瘍、胆管炎、急性胆嚢炎、薬物性肝障害、急性肝炎、斑状丘疹状皮疹、発熱及び血中コルチコトロピン異常）は各1例に発現した。本剤及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は6例（37.5%、コホート1：2例、コホート2：1例、コホート3：3例）に発現し、いずれも両方の治験薬との因果関係が否定できないと判定された。重篤な有害事象を発現した8例中4例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は16例中5例（31.3%）（コホート1：2例、コホート2：2例、コホート3：1例）に発現し、いずれも本剤及びデュルバルマブとの因果関係が否定されなかった。このうち、貧血、高血糖、重症筋無力症、十二指腸潰瘍及び急性肝炎は本剤及びデュルバルマブの両治験薬との因果関係が否定されず、下垂体炎は本剤との因果関係が否定されなかった。5例が本剤及びデュルバルマブとの因果関係が否定できないGrade3以上の有害事象により治験薬の投与を中止した。

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉

○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

〈イジュド点滴静注300mg〉

○切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

2）＜参考＞QTc間隔への影響[11)]

進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際共同第Ⅰb相試験（D4190C00006試験）において、デュルバルマブ（3、10、15又は20mg/kg）（4週間間隔［Q4W］）又はデュルバルマブ（10mg/kg）（2週間間隔［Q2W］）を本剤（1、3又は10mg/kg）（Q4W）と併用[注)]して1回以上投与された379例の患者のデータを用いて、QTcF及びQTcBを含む心電図パラメータについて心電図の間隔の変化量及び外れ値の分類別集計を行い、さらにQTcFの変化量に及ぼす本剤及びデュルバルマブの濃度の影響を評価した。モデル解析の結果、トレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度とΔQTcFとの間には有意な線形関係は認められなかった。ΔQTcFに対する血清中トレメリムマブ濃度の係数は-0.012ms・mL/μg（p＝0.531）、切片は0.581ms（p＝0.629、90%信頼区間［CI］：-1.41～2.57）であった。ΔQTcFに対する血清中デュルバルマブ濃度の係数は0.0048ms・mL/μg（p=0.112）、切片は0.082ms（p＝0.950、90%CI：-2.24～2.24）であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれについても、実測の最高血清中濃度（C_{max}）における予測ΔQTcFの平均値は5ms未満、90%CIの上限は10ms未満であった。線形混合効果モデルを用いた濃度-QTc解析において、トレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度とΔQTcFには統計的に有意な関係は示されなかった。トレメリムマブ又はデュルバルマブの実測のC_{max}における予測ΔQTcFの平均値及び90%CIの上限は臨床的な懸念を生じる閾値を下回っていた。

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
○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
〈イジュド点滴静注300mg〉
○切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
〈切除不能な肝細胞癌〉
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

（3）用量反応探索試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅰb相試験（D4190C00006試験）[12)]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、イジュド（本剤）及びデュルバルマブの併用療法の安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>国際共同第Ⅰb相，非盲検，用量漸増，規模拡大試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>進行NSCLC患者</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・組織学的に確認された局所進行又は転移性NSCLC患者
・過去に免疫療法を受けていない患者（規模拡大期C群除く）
・ECOG performance statusが0又は1の患者</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・癌治療のために化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法を併用している患者
・免疫抑制療法を現在投与中、又は本剤若しくはデュルバルマブ投与開始日の14日以内に投与された患者
・組入れ時点又は投与開始前2年以内に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者</td></tr>
<tr><td>方　　法</td><td><u>用量漸増期</u>
12カ月間又は疾患進行（PD）若しくはその他の中止基準に該当するまでの期間、本剤及びデュルバルマブを10種類の用法及び用量で点滴静注した。
本剤及びデュルバルマブの用法及び用量
<table>
<tr><th>コホート</th><th>例数</th><th>本剤</th><th>デュルバルマブ</th><th>コホートの略語表記</th></tr>
<tr><td>1a</td><td>3</td><td>1mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>3mg/kg Q4W</td><td>T1＋D3 Q4W</td></tr>
<tr><td>2a</td><td>3</td><td>1mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>10mg/kg Q4W</td><td>T1＋D10 Q4W</td></tr>
<tr><td>3a</td><td>18</td><td>1mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>15mg/kg Q4W</td><td>T1＋D15 Q4W</td></tr>
<tr><td>4</td><td>18</td><td>1mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>20mg/kg Q4W</td><td>T1＋D20 Q4W</td></tr>
<tr><td>3b</td><td>3</td><td>3mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>10mg/kg Q4W</td><td>T3＋D10 Q4W</td></tr>
<tr><td>4a</td><td>14</td><td>3mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>15mg/kg Q4W</td><td>T3＋D15 Q4W</td></tr>
<tr><td>5a</td><td>6</td><td>3mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>20mg/kg Q4W</td><td>T3＋D20 Q4W</td></tr>
<tr><td>5</td><td>9</td><td>10mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>15mg/kg Q4W</td><td>T10＋D15 Q4W</td></tr>
<tr><td>8</td><td>17</td><td>1mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>10mg/kg Q2W</td><td>T1＋D10 Q2W</td></tr>
<tr><td>9</td><td>11</td><td>3mg/kg Q4W×6→Q12W×3</td><td>10mg/kg Q2W</td><td>T3＋D10 Q2W</td></tr>
</table>
Q2W：2週間間隔、Q4W：4週間間隔、Q12W：12週間間隔
<u>規模拡大期</u>
本剤1mg/kgとデュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回点滴静注した後、デュルバルマブ20mg/kgを単剤で9回点滴静注した。
A群：治療歴のない患者45例
B群：免疫療法歴のない患者232例（同時併用投与19例、逐次併用投与213例）
C群：免疫療法歴のある患者78例（難治性38例、再発40例）</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>用量漸増期</u>
・最大耐量（MTD）
・安全性（有害事象、重篤な有害事象　等）
<u>規模拡大期</u>
・安全性（有害事象、重篤な有害事象　等）
・客観的奏効（OR）（B群逐次併用投与及びC群、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版［RECIST v1.1］を用いた盲検下での独立中央評価［BICR］に基づく）　等</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td><u>用量漸増期</u>
・OR（RECIST v1.1を用いた治験担当医師評価に基づく）
・全生存期間（OS）　等
<u>規模拡大期</u>
・OR（RECIST v1.1を用いた治験担当医師評価に基づく）
・OS
・薬物動態
・免疫原性　等</td></tr>
</table>

結　　果	最終データカットオフ（2019年11月19日）の結果を示す。 <u>用量漸増期</u> 【安全性】（主要評価項目） ・用量制限毒性（DLT）はT3＋D20 Q4W群の2例に4件認められ、そのうちの3件のDLT（いずれもGrade3のアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］増加及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ［γ-GTP］増加）が1例に発現し、1件のDLT（Grade3のアミラーゼ増加）が1例に発現した。2例にDLTが認められたT3＋D20 Q4W群はMTDを超えており、これより低い用量（T3＋D15 Q4W群又はT1＋D20 Q4W群）がMTDであると判断した。 ・本剤の用量別に併合した3投与群（1mg/kg：T1群、3mg/kg：T3群、10mg/kg：T10群）では、有害事象はT1群、T3群及びT10群でそれぞれ56例中55例（98.2%）、34例中34例（100%）及び9例中9例（100%）に発現した（以下同順）。T1群に比べてT3群及び／又はT10群の方が10%以上発現割合が高かった有害事象は、便秘、腹痛、大腸炎、下痢、嘔吐、疲労、血中クレアチニン増加、食欲減退、高血糖、関節痛、筋痙縮、頭痛、咳嗽、肺臓炎、皮膚乾燥、そう痒症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、斑状丘疹状皮疹及び発疹であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は、それぞれ45例（80.4%）、32例（94.1%）及び8例（88.9%）に発現した。T1群に比べてT3群及び／又はT10群の方が10%以上発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された有害事象は、大腸炎、下痢、疲労、血中甲状腺刺激ホルモン減少、肺臓炎、皮膚乾燥、そう痒症及び発疹であった。本剤の用量増加に伴い発現割合が上昇した治験薬に関連すると判断された有害事象は、下痢、口内乾燥、血中クレアチニン増加、筋肉痛、疲労、血中甲状腺刺激ホルモン減少、肺臓炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、頭痛及び皮膚剥脱であった。Grade3又は4の有害事象は、それぞれ40例（71.4%）、29例（85.3%）及び8例（88.9%）に発現した。T1群に比べてT3群及び／又はT10群の方が10%以上発現割合が高かったGrade3又は4の有害事象は、大腸炎、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹、血中トリグリセリド増加、浮腫及び中枢神経系病変であった。T1群に比べてT3群及び／又はT10群の方が発現割合が高かった治験薬に関連すると判断されたGrade3又は4の有害事象は、大腸炎、下痢、疲労、γ-GTP増加、低リン酸血症、肺臓炎及びアミラーゼ増加であった。死亡に至った有害事象は、それぞれ15例（26.8%）、7例（20.6%）及び2例（22.2%）に発現し、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は、T1群の2例（心嚢液貯留及び多発性筋炎）、T3群の1例（ニューロミオパチー）に発現した。重篤な有害事象は、それぞれ32例（57.1%）、27例（79.4%）及び8例（88.9%）に発現した。T1群に比べてT3群及び／又はT10群の方が10%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は、大腸炎、下痢、発熱、肺腺癌、脱水、肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹であり、このうち本剤の用量増加に伴い発現割合が上昇したのは大腸炎、下痢、発熱、肺臓炎及び肺腺癌であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、それぞれ14例（25.0%）、18例（52.9%）及び7例（77.8%）に発現した。T1群に比べてT3群及びT10群の方が発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、大腸炎、下痢及び肺臓炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ12例（21.4%）、16例（47.1%）及び5例（55.6%）に発現した。

	【有効性】（副次評価項目） ・治験担当医師評価に基づく客観的奏効率（ORR）は16.7%であった（95%信頼区間［CI］：10.0～25.3）。本剤用量が最も低いT1＋D3 Q4W群及びT1＋D10 Q4W群ではORは認められなかった。 ・OSの中央値は14.6カ月であった（95%CI：8.7～23.0）。本剤の用量別に併合した3投与群におけるOS中央値は、T1群で14.6カ月、T3群で16.7カ月及びT10群で10.3カ月であった。 <u>規模拡大期</u> 【安全性】（主要評価項目） ・有害事象は355例中349例（98.3%）に発現した。発現割合が20%超の有害事象は、疲労（32.1%）、呼吸困難（30.4%）、下痢（26.8%）、食欲減退（26.5%）、便秘（21.7%）及び悪心（21.7%）であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は266例（74.9%）に発現した。発現割合が15%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象は下痢及び疲労であった。Grade3又は4の有害事象は231例（65.1%）に発現した。発現割合が5%超のGrade3又は4の有害事象は、非小細胞肺癌（11.5%）、呼吸困難（8.5%）、貧血（6.8%）、肺炎（6.8%）、リパーゼ増加（6.2%）及びアミラーゼ増加（5.4%）であった。死亡に至った有害事象は76例（21.4%）に見られ、このうち67例は疾患進行であった。疾患進行以外の死亡に至った有害事象は10例に見られ、このうち低酸素症1例（B群［逐次併用投与］）は治験薬に関連すると判断された。重篤な有害事象は199例（56.1%）に発現した。発現割合が5%以上の重篤な有害事象は、非小細胞肺癌（19.4%）及び肺炎（6.5%）であった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は57例（16.1%）に発現し、そのうち発現割合が2%以上の有害事象は、大腸炎（3.7%）、下痢（2.5%）及び肺臓炎（2.3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は36例（10.1%）に発現した。発現割合が1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎（1.7%）、下痢（1.4%）及び肺臓炎（1.1%）であった。 【有効性】（主要評価項目及び副次評価項目） ・B群（逐次併用投与）におけるRECIST v1.1を用いたBICRに基づくORRは16.9%（95%CI：12.1～22.6）であった。（主要評価項目） ・C群（難治性）におけるRECIST v1.1を用いたBICRに基づくORRは5.3%（95%CI：0.6～17.7）であった。（主要評価項目） ・治験担当医師評価に基づくORRはA群では15.6%（95%CI：6.5～29.5）、B群（逐次併用投与）では19.7%（95%CI：14.6～25.7）、C群（難治性）では7.9%（95%CI：1.7～21.4）であり、B群（同時併用投与）ではORは認められなかった。（副次評価項目） ・OS中央値は、A群、B群（同時併用投与）、B群（逐次併用投与）及びC群（難治性）でそれぞれ22.1カ月（95%CI：14.0～29.8）、7.6カ月（95%CI：4.4～17.9）、14.3カ月（95%CI：10.0～18.9）及び8.3カ月（95%CI：6.0～10.4）であった。（副次評価項目）

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
○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
〈イジュド点滴静注300mg〉
○切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

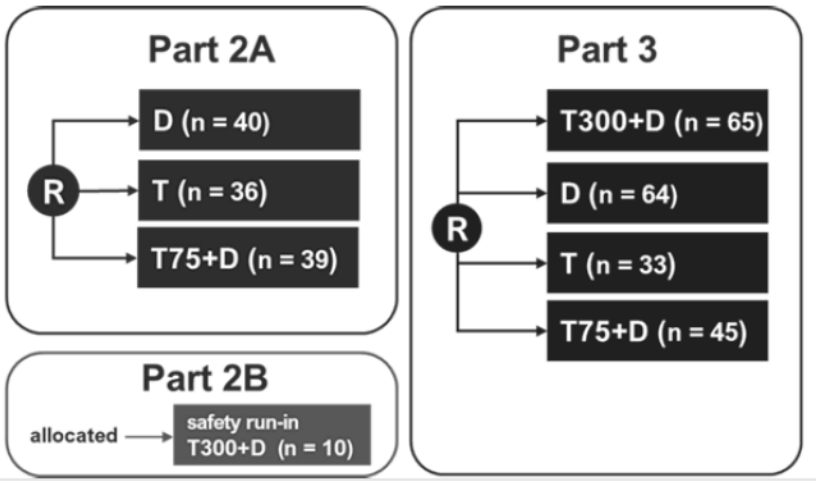
デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（D4190C00022試験）[13)]

目　　的	切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者を対象に、単剤療法として投与したときのイジュド（本剤）及びデュルバルマブ、並びに併用療法として本剤又はベバシズマブと投与したデュルバルマブの安全性、忍容性及び臨床効果を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相，非盲検試験
対　　象	切除不能な進行HCC患者
主な登録基準	・病理学的に確認された又は非侵襲的な方法により確認された進行HCCを有する18歳以上（日本の施設のみ20歳以上）の患者 ・免疫療法歴がなく、ソラフェニブ又は承認された別の血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）チロシンキナーゼ阻害薬を用いた治療法で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した患者 （パート4のみ：HCCに対する全身療法を受けていないこと） ・Child-Pughスコアの分類がAの患者 ・ECOG performance statusが0又は1の患者 ・体重が30kg超の患者
主な除外基準	・B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）の重感染患者 ・治験薬の投与開始前の12カ月以内に消化管出血（例：食道静脈瘤出血、潰瘍出血）の既往又は合併がある患者 ・6カ月以内に非薬物療法を必要とする腹水を認めた患者 ・12カ月以内に肝性脳症の既往歴を有する、あるいは脳症を予防又はコントロールする薬剤（例：使用理由が肝性脳症であるラクツロースやリファキシミン等）を必要とする患者 ・門脈本幹に血栓（Vp4）が画像検査で確認されている患者 （Vp4とは、門脈本幹又は主要患部の片側［又は両側］肝葉の対側の門脈枝における門脈血栓と定義する） ・現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者
方　　法	全体集団  R（randomization）：無作為化 【パート1】 パート1では40例を割り付けた。本剤1mg/kgとデュルバルマブ20mg/kgを4週間間隔（Q4W）で4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 【パート2A】 パート2Aでは、患者を以下の3つの投与群に1：1：1の割合で無作為割付けした。 ・D群（40例）：デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。

	・T群（36例）：本剤10mg/kgをQ4Wで7回、その後12週間間隔（Q12W）でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 ・T75＋D群（39例）：本剤1mg/kgとデュルバルマブ20mg/kgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ20mg/kgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 【パート2B】 パート2Bでは、以下の本剤300mg単回投与とデュルバルマブQ4Wの併用療法の安全性の観察期間とした。 ・T300＋D群（10例）：本剤300mgとデュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 【パート3】 パート3は、パート2A及びBの用量拡大パートとし、患者を以下の4つの投与群に2：2：1：2の割合で無作為割付けした。 ・D群（64例）：デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 ・T300＋D群（65例）：本剤300mgとデュルバルマブ1500mgを1回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 ・T群（33例）：本剤750mgをQ4Wで7回、その後Q12WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 ・T75＋D群（45例）：本剤75mgとデュルバルマブ1500mgをQ4Wで4回、その後デュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 【パート4】 パート4では47例を割り付けた。デュルバルマブ1120mg（15mg/kg）とベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔（Q3W）でPD又はその他の中止基準に該当するまで点滴静注した。 <u>日本人集団</u> 日本人患者32例をパート2A、2B及びパート3に割り付けた。内訳は、D群6例、T群8例、T75＋D群7例及びT300＋D群11例であった。
主要評価項目	・安全性（有害事象、重篤な有害事象　等）
副次評価項目	・全生存期間（OS） ・無増悪生存期間（PFS、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版［RECIST v1.1］を用いた盲検下での独立中央評価［BICR］に基づく） ・客観的奏効率（ORR、RECIST v1.1を用いたBICRに基づく）　等
結　　果	データカットオフ2020年11月6日時点のパート2及び3（切除不能なHCC患者に対するD群、T群又はT300＋D群レジメンを含むパート）の結果を示す。 【安全性】（主要評価項目） <u>全体集団</u> 有害事象はD群、T群、T75＋D群及びT300＋D群でそれぞれ101例中95例（94.1%）、69例中67例（97.1%）、82例中80例（97.6%）及び74例中73例（98.6%）に発現した（以下同順）。本剤を投与した各群のいずれかでD群と比べて発現割合が10%以上高かった有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、発熱、リパーゼ増加及び頭痛であった。治験薬に関連すると判断された有害事象は、それぞれ62例（61.4%）、58例（84.1%）、58例（70.7%）及び61例（82.4%）に発現した。本剤を投与した各群のいずれかでD群と比べて発現割合が10%以上高かった治験薬に関連すると判断された有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、悪心、アミラーゼ増加、食欲減退及びリパーゼ増加であった。Grade3又は4の有害事象は、それぞれ58例（57.4%）、46例（66.7%）、50例（61.0%）及び44例（59.5%）に発現した。本剤を投与した各群のいず

	れかでD群と比べて発現割合が10%以上高かったGrade3又は4の有害事象は、リパーゼ増加のみであった。治験薬に関連すると判断されたGrade3又は4の有害事象は、それぞれ21例（20.8%）、30例（43.5%）、21例（25.6%）及び27例（36.5%）に発現した。いずれの投与群でも、治験薬に関連すると判断されたGrade3又は4の有害事象は、主に肝酵素及び膵酵素の上昇に起因する事象であった。死亡に至った有害事象は、それぞれ4例（4.0%）、2例（2.9%）、2例（2.4%）及び4例（5.4%）に発現した。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は、それぞれ3例（3.0%）、0例（0.0%）、1例（1.2%）及び2例（2.7%）に発現し、このうち5件は肺又は肝臓関連の事象（D群の肺臓炎、肝不全及び肝機能異常、T75＋D群の肝不全、T300＋D群の肺炎及び死亡）であった。1サイクルの投与後に急速な疾患進行による原因不明の死亡が1例に見られたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は判定されなかった。重篤な有害事象は、それぞれ45例（44.6%）、36例（52.2%）、37例（45.1%）及び32例（43.2%）に発現した。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、それぞれ11例（10.9%）、17例（24.6%）、13例（15.9%）及び14例（18.9%）に発現した。3例以上に発現した治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、肝機能異常（D群4例［4.0%］）、大腸炎（T300＋D群3例［4.1%］）及び下痢（T群6例［8.7%］）であった。投与中止に至った有害事象は、それぞれ14例（13.9%）、14例（20.3%）、12例（14.6%）及び10例（13.5%）に発現した。治験薬に関連すると判断された投与中止に至った有害事象は、それぞれ9例（8.9%）、10例（14.5%）、5例（6.1%）及び9例（12.2%）に発現した。いずれかの投与群で3例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、D群の肝機能異常（3例）であった。 【有効性】（副次評価項目） <u>全体集団</u> ・OS中央値は、D群、T群、T75＋D群及びT300＋D群でそれぞれ12.91カ月（95%信頼区間［CI］：8.74～16.79）、17.05カ月（95%CI：11.33～20.24）、11.30カ月（95%CI：8.38～14.95）及び17.05カ月（95%CI：10.55～22.83）であった。 ・RECIST v1.1を用いたBICRに基づくPFS中央値は、D群、T群、T75＋D群及びT300＋D群でそれぞれ2.07カ月（95%CI：1.84～2.86）、2.69カ月（95%CI：1.87～5.29）、1.87カ月（95%CI：1.77～2.53）及び2.17カ月（95%CI：1.91～5.42）であった。 ・RECIST v1.1を用いたBICRに基づく確定ORRは、D群、T群、T75＋D群及びT300＋D群でそれぞれ11.5%（95%CI：6.1～19.3）、7.2%（95%CI：2.4～16.1）、9.5%（95%CI：4.2～17.9）及び24.0%（95%CI：14.9～35.3）であった。

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉

○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

〈イジュド点滴静注300mg〉

○切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）[14、15]

目　　的	転移性非小細胞肺癌（NSCLC）に対する一次治療においてデュルバルマブ単剤又はイジュド（本剤）＋デュルバルマブに白金製剤を含む化学療法を併用した場合の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，非盲検，比較試験
対　　象	転移性NSCLCに対する全身療法の既往がなく上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異陰性及び未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陰性の転移性NSCLC患者1,013例 （本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群338例、デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群338例、白金製剤併用化学療法単独群337例）（日本人70例［それぞれ21例、21例、28例］を含む）
主な登録基準	・組織学的又は細胞学的にⅣ期（IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 第8版に準拠）のNSCLCであると診断され、転移性疾患に対して全身化学療法の既往がない、スクリーニング時に18歳以上の患者（日本においては、20歳以上であること） ・*EGFR* 遺伝子変異及び*ALK* 融合遺伝子のいずれも認めない腫瘍を有する患者。組織学的に扁平上皮癌の患者又はKirsten rat sarcoma（*KRAS*）遺伝子変異のある腫瘍を有することが既知の患者の場合は、*EGFR* 遺伝子変異及び*ALK* 融合遺伝子変異の検査は不要とした。 ・Performance Status（WHO/ECOG）が0又は1である患者（組入れ時及び無作為割付け時） ・無作為割付け前に、VENTANA PD-L1（SP263）免疫組織化学検査法を用いて腫瘍プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）発現状態が確認されている患者 ・ベースラインにおいて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版（RECIST v1.1）に則った正確な反復測定に適しており、CT又はMRIにより正確に測定可能であり、長径10mm以上（リンパ節の場合は短径15mm以上）の放射線照射歴のない病変が1つ以上ある患者 ・体重が30kg超の患者
主な除外基準	・現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 ・脳転移を有する患者。以下に該当する場合のみ、無作為に割り付けることができることとした。 －　治療後4週間の時点で状態が安定していることを画像検査で確認 －　神経学的にベースラインまで回復 －　無作為割付けの5日以上前に関連するステロイド療法が完了 ・活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 ・結核、B型肝炎、C型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染等の活動性感染がある患者 ・現在、あるいは本剤又はデュルバルマブの初回投与前14日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者
方　　法	本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群、デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群、白金製剤併用化学療法単独群のいずれかに1：1：1の比で層別無作為割付けした（層別因子：PD-L1発現状態［PD-L1 腫瘍細胞（TC）≧50%、PD-L1 TC＜50%］、病期［ⅣA期、ⅣB期］、組織型［非扁平上皮、扁平上皮］）。 <u>本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群：</u> 本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgを点滴静注により白金製剤併用化学療法（白金製剤併用化学療法単独群参照）と併用で投与0週から3週間間隔（Q3W）で4サイクル投与し、白金製剤併用化学療法終了後（Week 12）もデュルバル

	マブ1500mgを4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで継続した。白金製剤併用化学療法終了後のWeek 16には本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgの併用投与を1サイクル追加した。 デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群： デュルバルマブ1500mgを点滴静注により白金製剤併用化学療法（白金製剤併用化学療法単独群参照）と併用で投与0週からQ3Wで4サイクル投与し、白金製剤併用化学療法終了後（Week 12）もデュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。 白金製剤併用化学療法単独群： 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）（各サイクル1、8、15日目に100mg/m^{2}を投与）＋カルボプラチン［各サイクル1日目に血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）5又は6を投与］、②ゲムシタビン（各サイクル1、8日目に1000mg/m^{2}又は1250mg/m^{2}を投与）＋シスプラチン（各サイクル1日目に75mg/m^{2}を投与）又はカルボプラチン（各サイクル1日目にAUC 5又は6を投与）（扁平上皮癌のみ）、③ペメトレキセド（各サイクル1日目に500mg/m^{2}を投与）＋カルボプラチン（各サイクル1日目にAUC 5又は6を投与）又はシスプラチン（各サイクル1日目に75mg/m^{2}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。白金製剤併用化学療法単独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＋カルボプラチン又はシスプラチン投与後に疾患が進行していない患者は、ペメトレキセド（500mg/m^2）維持療法（本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群及びデュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群ではQ4W投与、白金製剤併用化学療法単独群ではQ3W又はQ4W投与）に移行した。 注）併用化学療法剤の承認用法及び用量（2026年9月時点） ・パクリタキセル（アルブミン懸濁型）の非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m^2（体表面積）を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ・カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。 ・ゲムシタビンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。 ・シスプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： シスプラチンとして70～90mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態によりシスプラチンとして20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 ・ペメトレキセドの切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量： 通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
主要評価項目	・全生存期間（OS；デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群） ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく独立中央評価；本剤＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）
副次評価項目	・全生存期間（OS；本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）* ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく独立中央評価；本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群vs.白金製剤併用化学療法単独群）*

・客観的奏効率（Unconfirmed ORR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価）
・奏効期間（DoR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価）
・最良総合効果（BOR、RECIST v1.1に基づく独立中央評価）
・12カ月時点での無増悪生存率（APF12、RECIST v1.1に基づく独立中央評価）
・患者報告アウトカム（PRO）
・安全性
・薬物動態
・免疫原性　他

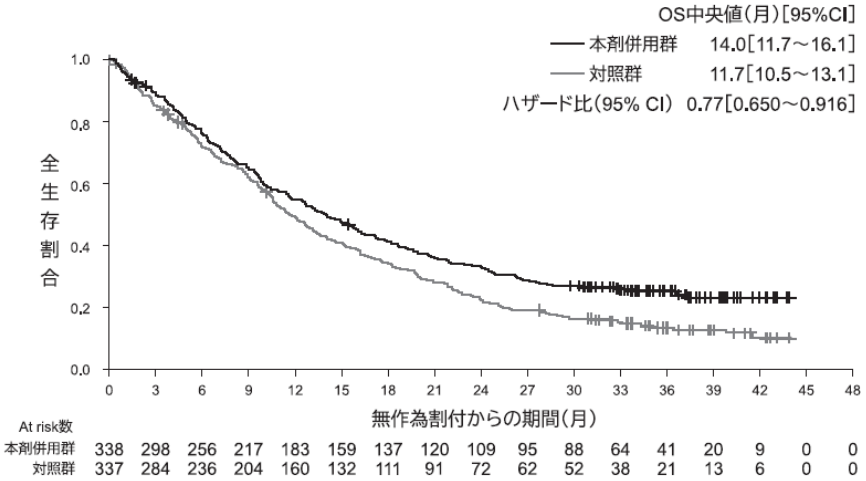
*主要評価項目に準じて目標イベント数及び検出力などの統計学的設定を行い、多重検定手順に含めた

結　　果

データカットオフ2019年7月24日（DCO1）時点又はデータカットオフ2021年3月12日（DCO2）時点の結果を示す。
※進行・再発のNSCLCに対する承認根拠となった本剤＋トレメリムマブ＋白金製剤併用化学療法群と白金製剤併用化学療法単独群の比較結果のみを示す。

【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団）

・全生存期間（OS）（DCO2時点）
全体集団（536件のイベント）において本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法単独群に比べてOSを有意に延長した（ハザード比［HR］：0.77［95%信頼区間（CI）：0.650～0.916］※1、p＝0.00304※2［層別log-rank検定（両側）］）。OS中央値［95%CI］は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群14.0（11.7～16.1）カ月、白金製剤併用化学療法単独群11.7（10.5～13.1）カ月であった。



OSのKaplan-Meier曲線（全体集団）

OSの解析結果（全体集団）

	本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群（n＝338）	白金製剤併用化学療法単独群（n＝337）
HR［95%CI］※1 p値※2	0.77［0.650～0.916］ p＝0.00304	
OS中央値［95%CI］、月	14.0［11.7～16.1］	11.7［10.5～13.1］

Kaplan-Meier法に基づく。
※1：無作為割付け時のPD-L1発現状態（PD-L1 TC≧50%とPD-L1 TC＜50%）、病期（ⅣA期とⅣB期）、組織型（非扁平上皮と扁平上皮）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した
※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準0.797%を用いた
（2021年3月12日データカットオフ、センサード症例におけるOS追跡期間中央値［本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群：35.09カ月時（範囲：1.5～43.9カ月）、白金製剤併用化学療法単独群：34.18カ月時（範囲：0～43.9カ月）］）

・無増悪生存期間（PFS）（DCO1時点）

全体集団（496件のイベント）において本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群は白金製剤併用化学療法単独群に比べてPFSを有意に延長した（HR：0.72［95%CI：0.600～0.860］※1、p＝0.00031※2［層別log-rank検定（両側）］）。PFS中央値［95%CI］は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群6.2［5.0～6.5］カ月、白金製剤併用化学療法単独群4.8［4.6～5.8］カ月であった。

PFSの解析結果（全体集団）

	本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群（n＝338）	白金製剤併用化学療法単独群（n＝337）
HR［95%CI］※1 p値※2	0.72［0.600～0.860］ p＝0.00031	
PFS中央値［95%CI］、月	6.2［5.0～6.5］	4.8［4.6～5.8］
12カ月時点の無増悪生存率［95%CI］、%	26.6 ［21.7～31.7］	13.1 ［9.3～17.6］

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく独立中央評価

※1：無作為割付け時のPD-L1発現状態（PD-L1 TC≧50%とPD-L1 TC＜50%）、病期（ⅣA期とⅣB期）、組織型（非扁平上皮と扁平上皮）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した

※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）、検定には両側有意水準0.735%を用いた

（2019年7月24日データカットオフ、センサード症例におけるPFS追跡期間中央値［本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群：11.99カ月時（範囲：0.0～23.1カ月）、白金製剤併用化学療法単独群：5.55カ月時（範囲：0.0～22.8カ月）］）

・客観的奏効率（ORR）※1、最良総合効果（BOR）※2、奏効期間（DoR）※3（DCO1時点）

全体集団においてORRは本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群46.3%、白金製剤併用化学療法単独群33.4%であった（オッズ比：1.72［95% CI：1.260～2.367］、p＜0.001）※4。

ORR、BOR、DoRの解析結果（全体集団）

	本剤＋トデュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群（n＝335）	白金製剤併用化学療法単独群（n＝332）
Unconfirmed ORR※1		
奏効例数	155	111
ORR、%※4	46.3	33.4
オッズ比［95%CI］※4 p値	1.72［1.260～2.367］ p＜0.001	
BOR		
完全奏効（CR）※5、例数（%）	2（0.6）	0
部分奏効（PR）※5、例数（%）	153（45.7）	111（33.4）
安定（SD）※6、例数（%）	120（35.8）	150（45.2）
疾患進行（PD）、例数（%）	48（14.3）	61（18.4）
DoR		
DoR中央値※7、月	7.4	4.2

RECIST v1.1に基づく独立中央評価

※1：ORR：1回以上の来院でCR又はPRが認められた患者（奏効の確定は必要としない）の割合（%）と定義した

※2：BOR：無作為割付け日以降その後の抗癌療法開始前で、RECIST v1.1に基づくPDが認められるまで、あるいはRECIST v1.1に基づくPDが認められない場合は最後の評価可能な評価時点までの期間における、独立中央評価に基づく個々の患者の最良奏効と定義した

※3：DoR：奏効が最初に認められた日からPDが最初に認められた日又はPDを認めずに死亡した日までの期間と定義した

※4：無作為割付け時のPD-L1発現状態（PD-L1 TC≧50%とPD-L1 TC＜50%）、病期（ⅣA期とⅣB期）、組織型（非扁平上皮と扁平上皮）で調整した層別ロジスティック回帰分析を用いて算出した

※5：確定を必要としない奏効

※6：少なくとも6週間

※7：Kaplan-Meier法に基づく

（2019年7月24日データカットオフ）

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与された患者；安全性解析対象集団）（DCO2時点）

全体集団において有害事象は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群321/330例（97.3%）、白金製剤併用化学療法単独群320/333例（96.1%）に発現した。このうち本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群306例（92.7%；貧血144例など）、白金製剤併用化学療法単独群298例（89.5%；貧血145例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法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。最大Grade3又は4の有害事象は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群176/330例（53.3%）、白金製剤併用化学療法単独群172/333例（51.7%）に発現し、このうち本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群171例（51.8%）、白金製剤併用化学療法単独群148例（44.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
死亡に至った有害事象は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群41/330例（12.4%）、白金製剤併用化学療法単独群30/333例（9.0%）に発現し、このうち本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群11例（3.3%）、白金製剤併用化学療法単独群8例（2.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
重篤な有害事象は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群146/330例（44.2%）、白金製剤併用化学療法単独群117/333例（35.1%）に発現し、このうち本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群91例（27.6%）、白金製剤併用化学療法単独群59例（17.7%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群73/330例（22.1%）、白金製剤併用化学療法単独群51/333例（15.3%）に発現し、このうち本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群51例（15.5%）、白金製剤併用化学療法単独群33例（9.9%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団	
	本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群（n＝330※3）	白金製剤併用化学療法単独群（n＝333※3）
全ての有害事象	321（97.3）	320（96.1）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	306（92.7）	298（89.5）
最大Grade3/4の有害事象	176（53.3）	172（51.7）
治験薬との因果関係が否定できない最大Grade3/4の有害事象	171（51.8）	148（44.4）
死亡に至った有害事象	41（12.4）	30（9.0）
重篤な有害事象	146（44.2）	117（35.1）
投与中止に至った有害事象※1	73（22.1）	51（15.3）
全ての免疫介在性の有害事象（imAE）※2	111（33.6）	17（5.1）
Grade3/4のimAE	33（10.0）	5（1.5）

例数（%）

治験薬への曝露期間中央値：
本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群　本剤：20.0週間（範囲：1～38週間）、デュルバルマブ：29.8週間（範囲：1～190週間）、白金製剤併用化学療法：12.14週間（範囲：1.1～50.9週間）
白金製剤併用化学療法単独群　白金製剤併用化学療法：12.29週間（範囲：0.7～24.3週間）
有害事象の集計期間：治験薬の最終投与後90日まで、又は最初の後治療（放射線療法を除く抗癌療法）が始まるまでの期間（いずれか早いほう）
※1：臨床試験に使用された薬剤のうち、少なくとも1つを永続的に投与中止した症例を含む
※2：全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致した注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象

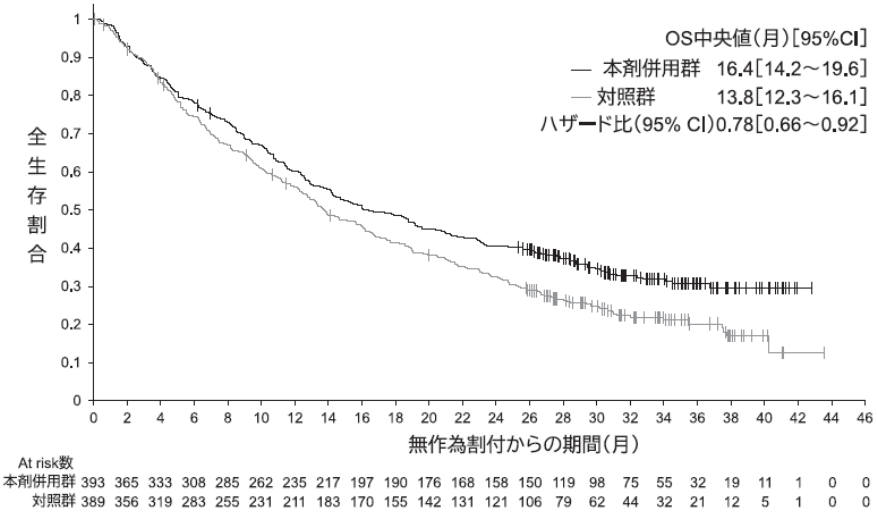
	※3：安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者（本剤＋デュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法群330例、白金製剤併用化学療法群333例）を含む （2021年3月12日データカットオフ）

注）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するデュルバルマブ＋白金製剤併用化学療法は本邦未承認

〈切除不能な肝細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）[16、17]

目　　的	全身療法の前治療歴がない切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者を対象に、イジュド（本剤）とデュルバルマブを併用投与した場合並びにデュルバルマブを単剤投与した場合の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相，無作為化，非盲検試験
対　　象	全身療法の前治療歴がない切除不能な進行HCC患者1,324例 （デュルバルマブ群389例、本剤75mg＋デュルバルマブ群153例、本剤300mg＋デュルバルマブ群393例、ソラフェニブ群389例）（日本人124例［それぞれ45例、16例、34例、29例］を含む）
主な登録基準	・腫瘍組織の病理組織学的所見で肝細胞癌が確認されたスクリーニング時に18歳以上の患者 ・HCCに対する全身療法による前治療歴がない患者 ・Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）の病期分類がB期（局所療法の適応とならない）又はC期の患者 ・Child-Pugh分類Aの患者 ・Performance Status（ECOG）が0又は1である患者（組入れ時） ・ベースラインにおいて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版（RECIST v1.1）に則った正確な反復測定に適しており、CT又はMRIにより正確に測定可能であり、長径10mm以上（リンパ節の場合は短径15mm以上）の放射線照射歴のない病変が1つ以上ある患者 ・体重が30kg超の患者
主な除外基準	・過去12カ月間に肝性脳症の既往がある、又は脳症の予防又はコントロールのための投薬を必要とした患者 ・初回投与の前6カ月以内に、非薬物療法を必要とする腹水があった患者 ・ベースライン時の画像検査で門脈本幹血栓症が確認された患者 ・過去12カ月間に消化管出血（食道静脈瘤又は潰瘍出血等）の既往又は合併がある患者（12カ月以上にわたる消化管出血の既往がある患者は適切な内視鏡治療を実施すること） ・現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者 ・活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者 ・B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）の重感染患者、又はHBVとHDVの重感染患者 ・現在又は治験薬の初回投与前14日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者
方　　法	本剤75mg＋デュルバルマブ群への組入れ中止後、デュルバルマブ群、本剤300mg＋デュルバルマブ群、ソラフェニブ群のいずれかに1：1：1の比で層別無作為割付けした（層別因子：脈管侵襲［MVI］［あり、なし］、肝疾患の病因［HBV、HCV、その他］、ECOG Performance Status［0、1］）。 <u>デュルバルマブ群：</u> デュルバルマブ1500mgを点滴静注により投与0週から4週間間隔（Q4W）で疾患進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで継続した。 <u>本剤75mg＋デュルバルマブ群：</u> 本剤75mg＋デュルバルマブ1500mgを点滴静注により投与0週からQ4Wで4サイクル投与し、併用療法の最終投与4週後から本剤1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。 本治験実施中に、本剤75mg＋デュルバルマブ群への組入れは中止された。 <u>本剤300mg＋デュルバルマブ群：</u> 本剤300mg＋デュルバルマブ1500mgを点滴静注により投与0週目に1サイクル投与し、併用療法の実施4週後からデュルバルマブ1500mgをQ4WでPD又はその他の中止基準に該当するまで継続した。投与0週目の併用投与時は、本剤を最初に投与し、本剤点滴終了後にデュルバルマブを投与した。

	ソラフェニブ群： ソラフェニブ400mgを1日2回、PD又はその他の中止基準に該当するまで経口投与した。
主要評価項目	・全生存期間（OS；本剤300mg＋デュルバルマブ群vs.ソラフェニブ群）
副次評価項目	・全生存期間（OS；デュルバルマブ群vs.ソラフェニブ群） ・無作為割付け後18、24及び36カ月時点の生存割合 ・無増悪生存期間（PFS、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・客観的奏効率（ORR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・24週時点の奏効期間（DoR、RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価） ・患者報告アウトカム（PRO） ・安全性 ・薬物動態 ・免疫原性　他
結　　果	データカットオフ2021年8月27日時点の結果を示す。 ※本剤75mg＋デュルバルマブ群は患者の組入れを早期に中止し、有効性の正式な比較は適切ではないため行わなかった。このためデュルバルマブ群、本剤300mg＋デュルバルマブ群及びソラフェニブ群の比較結果のみを示す。 【有効性】（評価対象：無作為割付けした全患者；最大解析対象集団） ＜主要評価項目及び重要な副次評価項目＞ ・全生存期間（OS） 全体集団（836件のイベント）において本剤300mg＋デュルバルマブ群はソラフェニブ群に比べて統計学的に有意なOSの延長が認められた（ハザード比［HR］：0.78［95%信頼区間（CI）：0.66～0.92］※1、p＝0.0035※2［層別log-rank検定（両側）］）。OS中央値［95%CI］は本剤300mg＋デュルバルマブ群16.4［14.2～19.6］カ月、ソラフェニブ群13.8［12.3～16.1］カ月であった。また、デュルバルマブ群とソラフェニブ群のOSの比較では、HRは0.86［95.67%CI：0.73～1.02］であり、ソラフェニブ群に対するデュルバルマブ群の非劣性が示された（非劣性マージン：1.08）。  **OSのKaplan-Meier曲線（全体集団）**

OSの解析結果（全体集団）

	本剤300mg＋ デュルバルマブ群 （n＝393）	デュルバルマブ群 （n＝389）	ソラフェニブ群 （n＝389）
HR（vs.ソラフェニブ群） ［95%CI］※1 p値※2	0.78 ［0.66～0.92］ 0.0035※3	－	－
HR（vs.ソラフェニブ群） ［95.67%CI］※1	－	0.86 ［0.73～1.02］※4	－
OS中央値 ［95%CI］、月	16.43 ［14.16～19.58］	16.56 ［14.06～19.12］	13.77 ［12.25～16.13］
18カ月時点の全生存率※5 ［95%CI］、%	48.7 ［43.6～53.5］	47.4 ［42.4～52.3］	41.5 ［36.5～46.4］
24カ月時点の全生存率※5 ［95%CI］、%	40.5 ［35.6～45.3］	39.6 ［34.8～44.5］	32.6 ［27.9～37.4］
36カ月時点の全生存率※5 ［95%CI］、%	30.7 ［25.8～35.7］	24.7 ［20.0～29.8］	20.2 ［15.8～25.1］

Kaplan-Meier法に基づく。
※1：無作為割付け時のMVI（あり、なし）、肝疾患の病因（HBV、HCV、その他）、ECOG Performance Status（0、1）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した
※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）
※3：検定には両側有意水準3.98%を用いた
※4：両側有意水準で調整済みCIの上限として非劣性マージン1.08を用いた
※5：副次評価項目
（2021年8月27日データカットオフ、OS追跡期間中央値（範囲）［本剤300mg＋デュルバルマブ群：33.18カ月時（31.74～34.53カ月）、デュルバルマブ群：32.56カ月時（31.57～33.71カ月）、ソラフェニブ群：32.23カ月時（30.42～33.71カ月）］）

＜副次評価項目＞
・無増悪生存期間（PFS）
全体集団（1,007件のイベント）において、PFSのソラフェニブ群に対するHR［95%CI］※1は本剤300mg＋デュルバルマブ群0.90［0.77～1.05、p＝0.1625※2］、デュルバルマブ群1.02［0.88～1.19、p＝0.7736］であった。PFS中央値は本剤300mg＋デュルバルマブ群3.8［3.68～5.32］カ月、デュルバルマブ群3.7［3.19～3.75］カ月、ソラフェニブ群4.1［3.75～5.49］カ月であった。

PFSの解析結果（全体集団）

	本剤300mg＋ デュルバルマブ群 （n＝393）	デュルバルマブ群 （n＝389）	ソラフェニブ群 （n＝389）
HR（vs.ソラフェニブ群） ［95%CI］※1 p値※2	0.90 ［0.77～1.05］ 0.1625	1.02 ［0.88～1.19］ 0.7736	－
PFS中央値 ［95%CI］、月	3.78 ［3.68～5.32］	3.65 ［3.19～3.75］	4.07 ［3.75～5.49］

Kaplan-Meier法に基づく。RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価
※1：無作為割付け時のMVI（あり、なし）、肝疾患の病因（HBV、HCV、その他）、ECOG Performance Status（0、1）で調整した層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した
※2：上記要因で調整した層別log-rank検定（両側）を用いた
（2021年8月27日データカットオフ、PFS追跡期間中央値（範囲）［本剤300mg＋デュルバルマブ群：3.75カ月時（0.03～41.46カ月）、デュルバルマブ群：3.61カ月時（0.03～44.02カ月）、ソラフェニブ群：3.75カ月時（0.03～33.41カ月）］）

・客観的奏効率（ORR）※1
全体集団においてORRは本剤300mg＋デュルバルマブ群20.1%、デュルバルマブ群17.0%、ソラフェニブ群5.1%であった。ソラフェニブ群に対するオッズ比は本剤300mg＋デュルバルマブ群4.69（95%CI：2.85～8.04、p＜0.0001）※2、デュルバルマブ群3.80（95%CI：2.29～6.57、p＜0.0001）であった。

ORRの解析結果（全体集団）

	本剤300mg＋ デュルバルマブ群 （n＝393）	デュルバルマブ群 （n＝389）	ソラフェニブ群 （n＝389）
奏効例数	79	66	20
ORR、%	20.1	17.0	5.1
オッズ比（vs.ソラフェニブ群） ［95%CI］※2 p値	4.69 ［2.85～8.04］ ＜0.0001	3.80 ［2.29～6.57］ ＜0.0001	－

RECIST v1.1に基づく治験担当医師評価
※1：ORR：来院時に完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が少なくとも1回認められた患者の割合（%）と定義した
※2：無作為割付け時のMVI（あり、なし）、肝疾患の病因（HBV、HCV、その他）、ECOG Performance Status（0、1）で調整した層別ロジスティック回帰分析を用いて算出した
（2021年8月27日データカットオフ）

【安全性】（評価対象：治験薬を1回以上投与された患者；安全性解析対象集団）

全体集団において有害事象は本剤300mg＋デュルバルマブ群378/388例（97.4%）、デュルバルマブ群345/388例（88.9%）、ソラフェニブ群357/374例（95.5%）に発現した。このうち本剤300mg＋デュルバルマブ群294例（75.8%；発疹76例など）、デュルバルマブ群202例（52.1%；発疹29例など）、ソラフェニブ群317例（84.8%；下痢145例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。本剤300mg＋デュルバルマブ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（AST）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。デュルバルマブ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%）、AST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（ALT）増加44例（11.3%）、便秘42例（10.8%）、発疹40例（10.3%）であった。最大Grade3又は4の有害事象は本剤300mg＋デュルバルマブ群196/388例（50.5%）、デュルバルマブ群144/388例（37.1%）、ソラフェニブ群196/374例（52.4%）に発現し、このうち本剤300mg＋デュルバルマブ群100例（25.8%；リパーゼ増加17例など）、デュルバルマブ群50例（12.9%；AST増加9例など）、ソラフェニブ群138例（36.9%；手掌・足底発赤知覚不全症候群33例など）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
死亡に至った有害事象は本剤300mg＋デュルバルマブ群30/388例（7.7%）、デュルバルマブ群26/388例（6.7%）、ソラフェニブ群27/374例（7.2%）に発現し、このうち本剤300mg＋デュルバルマブ群9例（2.3%；免疫性肝炎2件、重症筋無力症、神経系障害、心筋炎、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、肝不全及び肝炎各1件）、ソラフェニブ群3例（0.8%；脳血腫、肝不全及び血尿各1件）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
重篤な有害事象は本剤300mg＋デュルバルマブ群157/388例（40.5%）、デュルバルマブ群115/388例（29.6%）、ソラフェニブ群111/374例（29.7%）に発現し、このうち本剤300mg＋デュルバルマブ群68例（17.5%）、デュルバルマブ群32例（8.2%）、ソラフェニブ群35例（9.4%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。
治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤300mg＋デュルバルマブ群53/388例（13.7%）、デュルバルマブ群32/388例（8.2%）、ソラフェニブ群63/374例（16.8%）に発現し、このうち本剤300mg＋デュルバルマブ群32例（8.2%）、ソラフェニブ群41例（11.0%）は治験薬との因果関係が否定できなかった。

有害事象の発現状況

	全体集団		
	本剤300mg＋デュルバルマブ群（n＝388※2）	デュルバルマブ群（n＝388※2）	ソラフェニブ群（n＝374※2）
全ての有害事象	378（97.4）	345（88.9）	357（95.5）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	294（75.8）	202（52.1）	317（84.8）
最大Grade3/4の有害事象	196（50.5）	144（37.1）	196（52.4）
死亡に至った有害事象	30（7.7）	26（6.7）	27（7.2）
重篤な有害事象	157（40.5）	115（29.6）	111（29.7）
投与中止に至った有害事象	53（13.7）	32（8.2）	63（16.8）
全ての免疫介在性の有害事象（imAE）※1	139（35.8）	64（16.5）	30（8.0）
Grade3/4のimAE	49（12.6）	25（6.4）	9（2.4）

例数（%）

治験薬への曝露期間中央値：
本剤300mg＋デュルバルマブ群　本剤300mg：0.9カ月（範囲：0.4～0.9カ月）、デュルバルマブ：5.5カ月（範囲：0.4～42.7カ月）
デュルバルマブ群　デュルバルマブ：5.5カ月（範囲：0.2～44.4カ月）
ソラフェニブ群　ソラフェニブ：4.1カ月（範囲：0.1～38.6カ月）
有害事象の集計期間：治験薬の最終投与後90日まで、又は治験薬最終投与後の後治療（緩和的放射線療法を除く）が始まるまでの期間（いずれか早いほう）
※1：全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致した注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象
※2：安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての患者（本剤300mg＋デュルバルマブ群338例、デュルバルマブ群388例、ソラフェニブ群374例）を含む
（2021年8月27日データカットオフ）
＊　データカットオフ（2021年8月27日）後に海外において追加報告された発熱1例（1件、非重篤、Grade1、治験薬の投与中止に至った有害事象ではない）を含む。

2）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売承認時（2022年12月）に次の承認条件が付された。

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。

①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした全例調査（終了）

切除不能な進行・再発のNSCLCに対し、本剤、デュルバルマブ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を投与されたすべての患者（調査予定症例数：200例［安全性解析対象症例数］）を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性に関する情報を把握した。

②切除不能な肝細胞癌（HCC）患者を対象とした全例調査（実施中）

切除不能なHCCに対し、本剤＋デュルバルマブ併用投与あるいはデュルバルマブ単剤投与されたすべての患者（調査予定症例数：300例［本剤＋デュルバルマブ併用投与の安全性解析対象症例として189例以上、デュルバルマブ単剤投与の安全性解析対象症例として94例以上］）を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性に関する情報を把握する。

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体：イピリムマブ（遺伝子組換え）

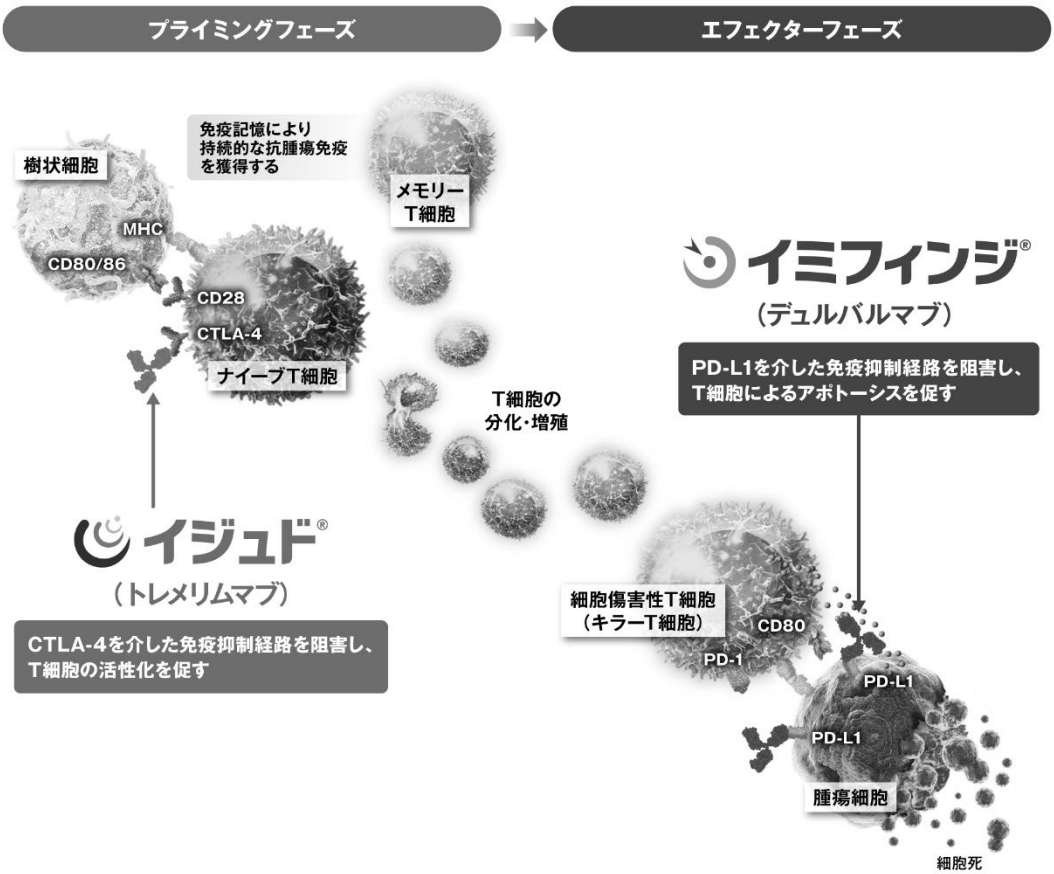
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する抗体であり、CTLA-4とそのリガンドである抗原提示細胞上のB7.1（CD80）及びB7.2（CD86）分子との結合を阻害することにより、活性化T細胞における抑制的調節を遮断し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

トレメリムマブはデュルバルマブとの併用で用いられる。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ている。トレメリムマブとデュルバルマブは異なる部位に作用し、T細胞の活性化と抗腫瘍免疫応答を制限する複数の経路を抑制すると考えられる。



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）CTLA-4に対する選択性（*in vitro*）[18)]

トレメリムマブについて、関連蛋白質のヒト（h）CD28-Ig、hCD86-Ig及びhIgG1と比較したときのhCTLA-4-Ig選択性をELISAで評価した。トレメリムマブの遺伝子組換え（r）hCTLA-4-Igへの結合は、hCD28-Ig、hCD86-Ig及びhIgG1と比較して500倍超でありトレメリムマブはCTLA-4に高い選択性を示した。

2）様々な動物種由来の活性化T細胞及びリンパ球に対する結合（*in vitro*）[18)]

トレメリムマブは、フィトヘマグルチニン（PHA）で活性化させたヒト、カニクイザル及びアカゲザルT細胞に発現するCTLA-4に結合することがフローサイトメトリーで確認された。一方、トレメリムマブはマウス、ラット、ウサギ及びハムスターの活性化T細胞には結合しなかった。

3）遺伝子組換えヒト及びカニクイザルCTLA-4に対する結合親和性（*in vitro*）[18)]

表面プラズモン共鳴法を用いて固定化rhCTLA-4及びrcynoCTLA-4に対するトレメリムマブの親和性［平衡解離定数（K_D）で表す］を測定した。トレメリムマブのrhCTLA-4及びrcynoCTLA-4への結合に関するK_D値はそれぞれ0.28nM及び0.98nMであった。

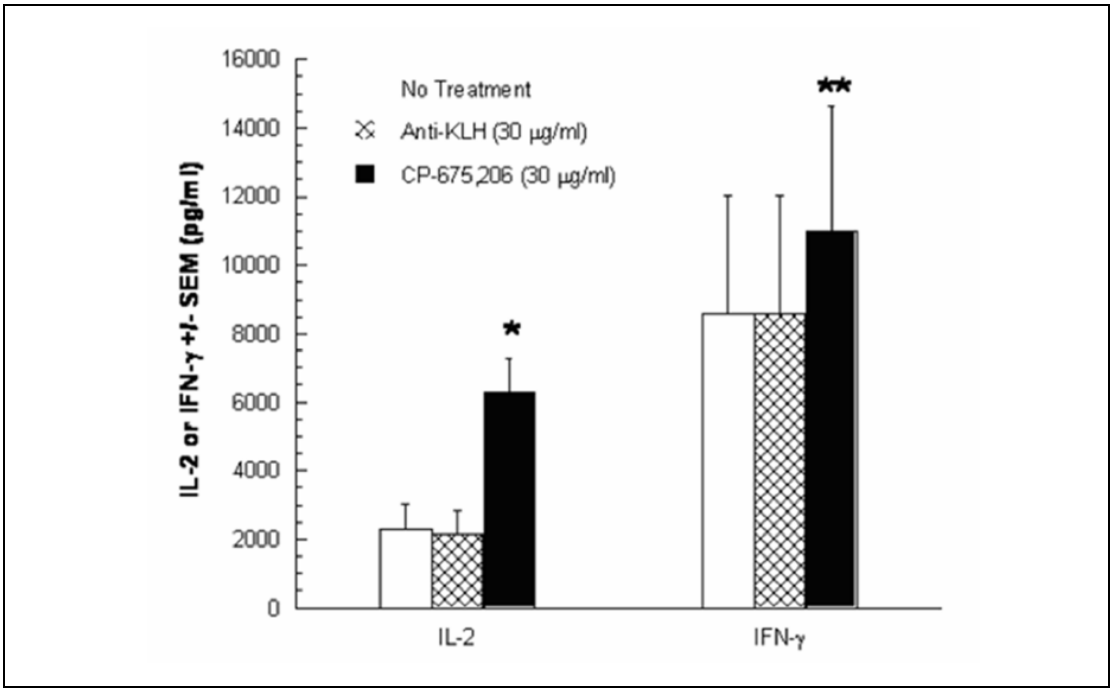
4）CTLA-4のCD80及びCD86への結合に対する阻害作用（*in vitro*）[19)]

トレメリムマブはrhCTLA-4のrhCD80及びrhCD86への結合をいずれも阻害することが、競合ELISAベースの結合アッセイで確認され、その50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ0.78±0.05nM及び0.46±0.04nMであった。

5）CTLA-4のCD80及びCD86への結合阻害によるIL-2及びIFN-γ産生増強作用（*in vitro*）[19)]

T細胞表面のCTLA-4にCD80又はCD86が結合するとT細胞活性化が阻害される。トレメリムマブがCTLA-4とそのリガンドの相互作用を阻害することによりCTLA-4のこの機能に影響を及ぼすか否かを、セルベースのT細胞活性化アッセイを用いて検討した。

初代ヒトT細胞をPHAで48時間活性化した後、Raji細胞とともに培養した。Raji細胞株はCD80及びCD86の両方を発現するB細胞株である。T細胞をRaji細胞と共培養したとき、この刺激に反応してインターロイキン（IL）2及びインターフェロンγ（IFN-γ）の両方が細胞培養上清中に放出された。放出されるIL-2及びIFN-γの量は、30μg/mLのトレメリムマブを添加したとき有意に増加した（p＜0.001、Student's t-Test for paired data）、アイソタイプマッチ対照抗体（Ab）である抗キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を添加したときには変化しなかった。本試験の結果からトレメリムマブは機能アッセイにおいてCTLA-4のT細胞阻害作用を抑制することが示された。



T細胞によるIL-2及びIFN-γの放出に対するCTLA-4の阻害作用に及ぼすトレメリムマブの影響

初代ヒトT細胞をPHAで48時間活性化した後、CD80及びCD86の両方を発現するRaji細胞とともに培養した。トレメリムマブ又は抗KLHアイソタイプマッチ対照Abを添加したときの細胞培養上清中に放出されるIL-2及びIFN-γの放出量を測定した。

エラーバーは10回の反復測定の平均値の標準誤差を表す。

Student's t-Test for paired dataを用いて統計学的分析を行った。

＊ 抗KLHアイソタイプ対照と比較したときの平均IL-2増加量：4.11±0.53ng/mL（p＜0.001）

＊＊ 抗KLHアイソタイプ対照と比較したときの平均IFN-γ増加量：2.39±0.47ng/mL（p≦0.001）

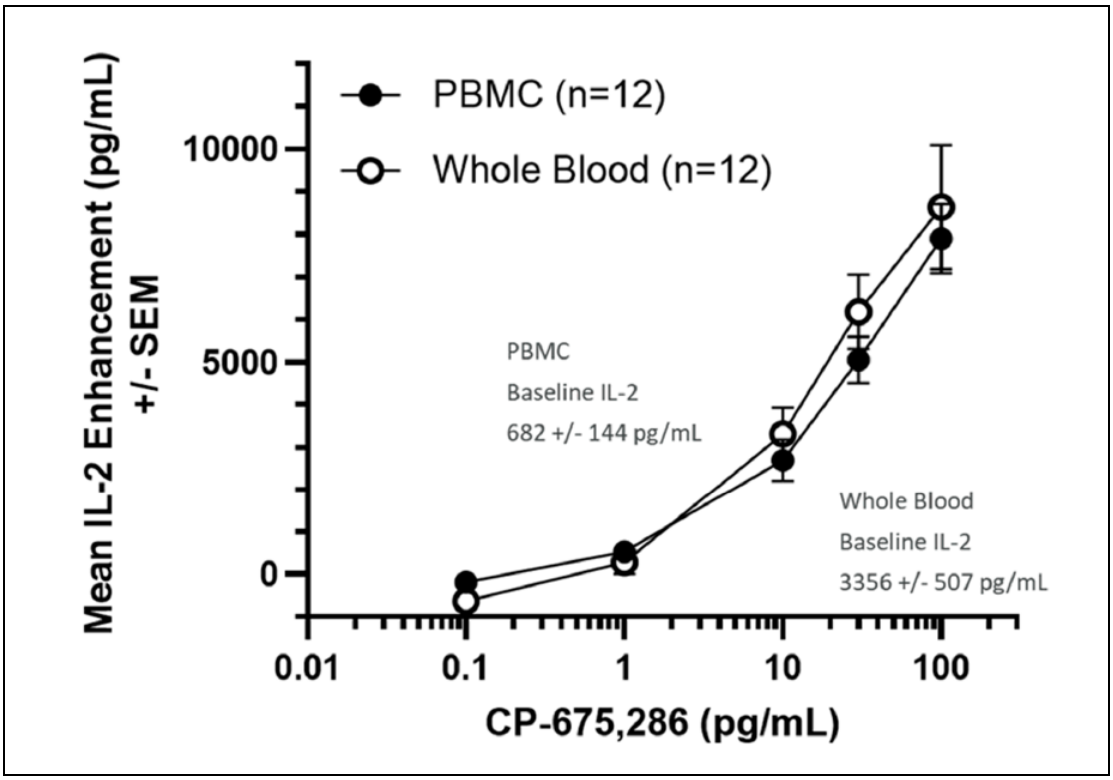
CP-675,206：トレメリムマブ

6）ブドウ球菌エンテロトキシンAスーパー抗原で刺激したときのIL-2放出に対するトレメリムマブ活性のCD80/86依存性（*in vitro*）[20]

生理学的アッセイにおけるトレメリムマブの活性を検討するため、ブドウ球菌エンテロトキシンA（SEA）を用いてスーパー抗原刺激アッセイを確立した。3例の健康ヒトドナー由来末梢血単核細胞（PBMC）又は全血をSEA及び固定化抗CD3存在下で培養した。それにより誘発されたIL-2の細胞培養上清中への放出をELISAで測定した。30μg/mLのCTLA-4-Ig、抗ヒトCD80又は抗ヒトCD86を添加したところ、PBMCからのIL-2放出がそれぞれ94%、49%及び94%抑制され、全血からのIL-2放出がそれぞれ35%、25%及び78%抑制された。アッセイに30μg/mLのトレメリムマブを添加すると、PBMCからのIL-2放出が8倍増加し、全血からのIL-2放出が3倍増加した。全血及びPBMCからのIL-2放出に対するトレメリムマブの作用は、いずれもCTLA-4-Ig、抗ヒトCD80又は抗ヒトCD86の添加により抑制された。抗ヒトCD80及び抗ヒトCD86の両方を添加すると、トレメリムマブのIL-2放出に対する作用がPBMCでは完全に消失し、全血では94%抑制された。これらの結果から、本アッセイにおいてトレメリムマブはIL-2の放出を増強し、トレメリムマブの作用はCD80及びCD86に依存することが示された。

7）健康ドナー又はがん患者由来培養PBMC及び全血、並びにカニクイザル血液をスーパー抗原で刺激したときのIL-2放出に対するトレメリムマブの増強作用（*in vitro*）[20]

スーパー抗原刺激アッセイを用いた実験において、15例の健康ヒトドナー由来培養PBMC及び全血に30μg/mLのトレメリムマブを添加するとIL-2放出がそれぞれ平均400%及び120%増加した。一方、アイソタイプマッチ対照Abの抗KLHを添加したときには変化がみられなかった。別の12例の健康ヒトドナー及び80例を超える様々ながん（黒色腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、前立腺癌、腎臓癌、結腸癌、直腸癌及び卵巣癌）患者由来培養PBMC及び全血をスーパー抗原で刺激したときのIL-2放出に対するトレメリムマブの作用を0.1～100μg/mLの濃度で評価した。トレメリムマブ処理により、健康ドナー由来PBMC及び全血からのIL-2放出が濃度依存的に増加した。がん患者由来PBMCでは87例中84例、がん患者由来全血では93例中85例でIL-2放出の濃度依存的な増加が認められた。IL-2放出のベースライン値及びトレメリムマブによるIL-2放出増強の程度はドナーによりばらつきがみられた。健康ドナーとがん患者の全血及びPBMCの間で反応の変動及び反応の程度は同様であり、がんのステージや種類によって変化することはなかった。



スーパー抗原で刺激した健康ドナー由来培養PBMC及び全血からのIL-2放出に対するトレメリムマブの作用
健康ヒトPBMC又は全血をSEA及び固定化抗CD3存在下37℃で72時間培養した。IL-2の細胞培養上清中への放出をELISAで測定した。
試験は異なる12例のドナーで実施した。
エラーバーは平均値の標準誤差を表す。
CP-675,206：トレメリムマブ

異なる5例のカニクイザル由来培養全血からのIL-2放出に対する30μg/mLのトレメリムマブの作用を、スーパー抗原刺激アッセイを用いて評価した。培養ヒト全血で得られた結果と同様に、トレメリムマブはIL-2産生を最大91%増強し、抗KLHAbは作用を示さなかった。

8）ヒト制御性T細胞による通常型T細胞の抑制に対する影響（*in vitro*）[21)]

制御性T細胞（Tregs；CD4+CD25+）により他のT細胞集団の活性化が抑制されることから、この抑制に対するトレメリムマブの作用を評価した。3例のドナー由来通常型T細胞（CD4+CD25-）とTregsを共培養したとき、通常型T細胞単独と比較してIFN-γ産生量及び^{3}H-チミジン取込みがそれぞれ97%及び92%減少した。30又は100μg/mLのトレメリムマブ又は抗KLHAbを添加したとき有意な変化はみられなかった。したがって、本試験の条件下において、トレメリムマブは刺激されたヒト末梢血通常型T細胞の活性及び増殖に対するヒト末梢血Tregsの抑制作用に影響しないことが示された。

9）プレートに結合させたトレメリムマブの活性（*in vitro*）[22)]

プレートに結合させたトレメリムマブがCTLA-4を高度に凝集させることによりT細胞の活性化を阻害するか否かを、SEAで刺激した3例の健康ドナー由来ヒトPBMCを用いて検討した。トレメリムマブ及び抗KLHAbによるIL-2放出量の有意な変化はみられなかったことから、トレメリムマブは生体内で凝集又は細胞表面に結合した場合でもT細胞の活性化を抑制しないことが示唆された。

10）ヒト全血におけるサイトカイン放出及び血小板数に対する影響（*in vitro*）[23)]

トレメリムマブが、サイトカイン放出を誘導するか否かを、サイトカイン放出試験により検討した。健康ドナー6例から採取した全血をトレメリムマブ又は抗ヒトCD3Ab（陽性対照）の存在下で培養した。培養開始から5時間後に、細胞培養上清中のIL-6及び腫瘍壊死因子α（TNF-α）の放出量をELISAで測定した。48時間培養後にIL-1βの放出量も測定した。10及び100μg/mLの濃度のトレメリムマブを添加して培養したとき、トレメリムマブは*in vitro*でサイトカイン放出を誘導しないことが示された。また、血小板数に対するトレメリムマブの作用を、健康ドナー5例から採取した全血を用いて検討した。トレメリムマブとともに培養した検体では、抗KLHAb（アイソタイプの対照抗体）とともに培養した検体と比較して血小板数に更なる変化はみられなかった。一方、抗CTLA-4モノクローナル抗体（mAb）のCP-642,570（陽性対照）とともに培養した検体では、抗KLHAbとともに培養した検体と比較して血小板数が速やかに72%減少した。抗CTLA-4 mAb（陽性対照）との培養開始から24時間後までに、抗KLHAbとともに培養した検体と比較して血小板数の減少率は40%まで回復した。以上の結果から、トレメリムマブはヒト全血中の血小板数に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

11）ヒト全血におけるサイトカイン放出に対するデュルバルマブとトレメリムマブ併用の影響（*in vitro*）[24]

デュルバルマブがトレメリムマブ併用下でサイトカイン放出を誘導するか否かを検討するため、前述の10）と同一の方法でサイトカイン放出試験を健康ドナー6例から採取した全血を用いて実施した。デュルバルマブ及びトレメリムマブは被験濃度を30及び300μg/mLとし、これら2被験薬の併用処置、又は適切なアイソタイプの対照Ab（CTA-254及びCTA-253）との併用処置を行った。陽性対照は抗ヒトCD3Ab（OKT3）及びリポ多糖（LPS）とした。その結果、それぞれ300μg/mLの濃度のデュルバルマブとトレメリムマブとの併用処置では、6例のドナーから採取したいずれの全血においてもサイトカイン放出は誘導されなかった。これらの結果から、デュルバルマブは、臨床において単剤又はトレメリムマブとの併用のいずれにおいても、急激なサイトカイン放出を惹起することはないと考えられた。

12）ヒト又はカニクイザルFc受容体への結合及び抗体依存性細胞傷害に対するトレメリムマブの作用（*in vitro*）[25]

ドナー4例から採取したヒト末梢血細胞に放射性ヨウ素で標識したトレメリムマブを結合させ、その後、500倍過剰量の非標識トレメリムマブを競合させることにより、トレメリムマブの抗体の定常領域（Fc）受容体への結合の程度を評価した。Fc受容体に対する^{125}I-トレメリムマブの結合は、500倍過剰な非標識トレメリムマブを添加しても減少しなかった。前立腺がん患者の血液及びカニクイザルから得られた白血球に対する結合についても同様の結果であった。これらの所見から、トレメリムマブはFc受容体を有するヒト白血球への特異的結合能をほとんど有さないことが示された。

トレメリムマブがIL-2活性化ナチュラルキラー（NK）細胞による抗体依存性細胞傷害（ADCC）を惹起するか否かについてフローサイトメトリーを用いて評価した。抗ヒトCD3陽性対照Abでは、ナイーブT細胞に対して最大37%、抗CD3/CD28活性化T細胞に対して最大48%の細胞傷害が認められた。トレメリムマブ及びアイソタイプ陰性対照Abは、ナイーブT細胞及び細胞表面にCTLA-4を発現する活性化T細胞に対してADCCを誘発しなかった。

13）マウス線維肉腫モデルにおけるハムスター抗マウスCTLA-4モノクローナル抗体（mAb）の腫瘍増殖阻害作用（*in vivo*）[26]

トレメリムマブはマウスCTLA-4と交差反応しないため、免疫応答性マウス腫瘍モデルでトレメリムマブの活性を検討することはできなかった。代替法として、線維肉腫マウスモデルにおいて、ハムスター抗マウスCTLA-4 mAb（9H10）を用いて抗CTLA-4 mAbの抗腫瘍効果を評価した。試験0、3及び6日目に9H10又はアイソタイプ対照Abを200μgの用量で腹腔内投与した。9H10の投与により28日目の平均腫瘍サイズは、アイソタイプ対照Abと比較して65%縮小した。更に60日間観察したところ、9H10を投与されたマウス5例中3例で検出可能な腫瘍は認められなくなり、これらのマウスでは腫瘍の再移植に対して耐性を示した。

14) 同系マウス腫瘍移植マウスにおける抗マウスCTLA-4モノクローナル抗体（Ab）、抗マウスPD-L1Ab、又はそれらの併用の腫瘍増殖阻害作用及び薬力学的活性（*in vivo*）[27]

トレメリムマブはマウスCTLA-4に対して交差反応を示さず、デュルバルマブはマウスPD-L1に対して交差反応を示さないことから、免疫応答性マウス腫瘍モデルでこれらの活性を検討することはできなかった。エフェクター機能を有さず（即ちCTLA-4+細胞の枯渇を媒介しない）、CTLA-4に対してトレメリムマブと同程度の親和性を有する抗マウスCTLA-4 mAb（clone 9D9 mIgG1）を用いて、マウス同系腫瘍モデルにCTLA-4阻害薬単独投与及びCTLA-4阻害薬とPD-L1阻害薬併用投与したときの抗腫瘍活性を評価した。試験対象モデルは、EMT6マウス乳癌、CT26マウス結腸癌及びMCA205マウス線維肉腫のモデルであり、いずれも皮下移植した。腫瘍体積が中央値で100～150mm^{3}になった時点でマウスを投与群に無作為に割り付け、被験物質を20mg/kgの用量で週に2回（計4回）腹腔内投与した（同試験を2回実施；Experiment 1及び2）。その結果、各モデルにおいて抗CTLA-4Ab又は抗PD-L1Abの単独投与、並びに両者の併用投与で活性が認められた。Experiment 1の全モデル及びExperiment 2のEMT6マウス乳癌及びCT26マウス結腸癌のモデルにおいて、併用投与群の完全奏効は、単独群と比較して多かった。また、これらの試験に用いたモデルそれぞれで、抗CTLA-4抗体単独投与、及び抗CTLA-4抗体と抗PD-L1抗体併用の両方とも薬力学的活性を示し、Ki67+［増殖性］CD4+又はCD8+腫瘍内T細胞を測定したところ、投与群で対照群より高値であった（$p<0.05$）。

9D9 mIgG1抗CTLA-4 mAbにはFc介在性のエフェクター機能によるTregsを含めたCTLA-4+細胞の枯渇能はなかった。このことから、9D9 mIgG1抗CTLA-4 mAbがトレメリムマブの適切なマウス代替抗体であることが確認された。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

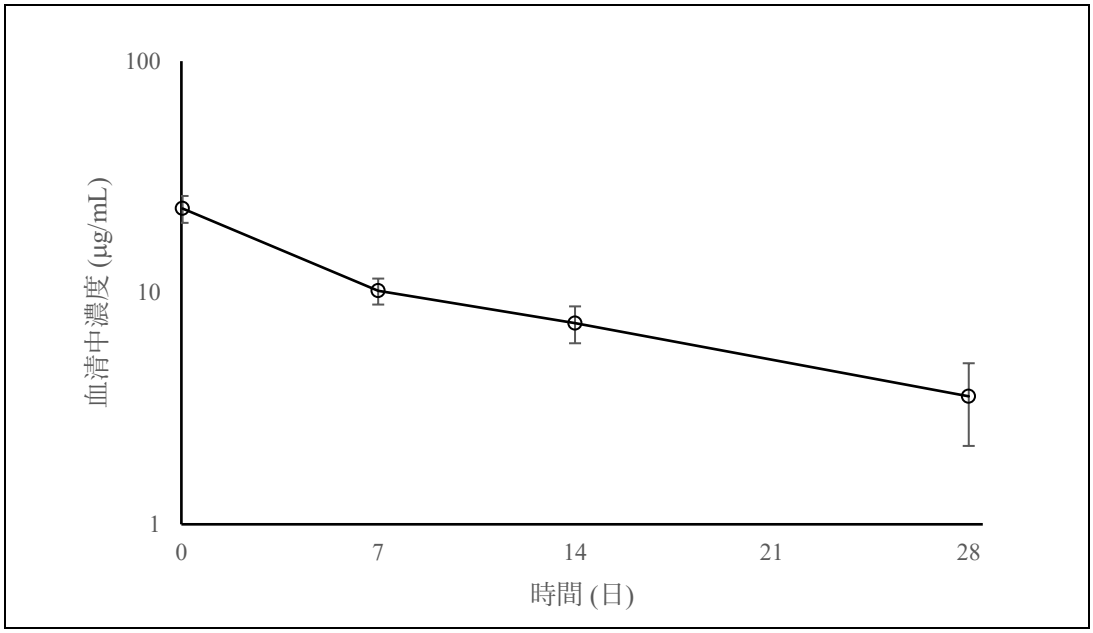
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与（外国人データを含む）[10、16]

国内第Ⅰ相試験（D4880C00010試験、パートB 併用投与期）において、日本人の進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1500mgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



n＝6、算術平均値±標準偏差

日本人進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1500mgを点滴静注したときの
血清中トレメリムマブ濃度

日本人進行性固形癌患者に本剤75mgとデュルバルマブ1500mgを点滴静注したときの本剤の
薬物動態パラメータ

C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-28}（day・μg/mL）	T_{max}（day）
22.9（14.2%）	239（15.9%）	0.044（0.042、0.047）

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。

国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）において、切除不能な肝細胞癌（HCC）患者に本剤300mg及びデュルバルマブ1500mgを1日目に、さらに4週後からデュルバルマブ1500mgを4週間間隔（Q4W）で反復点滴静注したときの血清中トレメリムマブ濃度を以下に示す。

切除不能なHCC患者に本剤300mg及びデュルバルマブ1500mgを1日目に、さらに4週後からデュルバルマブ1500mgをQ4Wで反復点滴静注したときの血清中トレメリムマブ濃度（外国人データを含む）

評価時点	血清中濃度（μg/mL）幾何平均値（例数、変動係数%）
投与終了時	78.0（n＝379、117.2%）
投与4 週後	10.7（n＝221、84.7%）
投与12週後	1.3（n＝113、156.5%）

注）本剤の効能又は効果

〈イジュド点滴静注25mg〉
〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〇切除不能な肝細胞癌
〈イジュド点滴静注300mg〉
〇切除不能な肝細胞癌

本剤の用法及び用量

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
デュルバルマブ（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、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回75mg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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。
〈切除不能な肝細胞癌〉
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。

2）反復投与（外国人データを含む）[14)]

国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）において、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に本剤75mgを3週間間隔（Q3W）で反復点滴静注（併用療法としてデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法を投与）したときの血清中トレメリムマブ濃度を以下に示す。

切除不能な進行・再発のNSCLC患者に本剤75mgをQ3Wで反復点滴静注したときの血清中トレメリムマブ濃度（外国人データを含む）

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	23.17（n＝294、65.62%）
3 週目（投与前）	4.16（n＝285、80.83%）
12週目（投与前）	7.82（n＝183、75.68%）

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

本剤は点滴静注されるため、食事がトレメリムマブの薬物動態に影響を及ぼすことはないものと考えられる。

2）併用薬の影響

トレメリムマブについて薬物相互作用試験は実施していない。

トレメリムマブの主たる消失経路は、細網内皮系を介するタンパク異化、あるいは、標的結合を介する消失であり、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄はトレメリムマブの主要な消失経路ではないことから、トレメリムマブを他の薬物と併用したとしても、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。また、トレメリムマブが主要な薬物代謝系であるシトクロムP450を誘導又は阻害する可能性も低い。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

母集団薬物動態解析[28]（線形消失及び時間依存性消失の両方を含む2-コンパートメントモデル［トレメリムマブ単剤療法の場合は線形消失のみ］）

（2）吸収速度定数

該当しない

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析[28]から推定されたトレメリムマブの全身クリアランス（CL）の母集団平均値は0.295L/dayであった。

（5）分布容積（外国人データを含む）

母集団薬物動態解析[28]から推定されたトレメリムマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（V_1及びV_2）の母集団平均値はそれぞれ3.59L及び2.69Lであった。

（6）その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

線形消失及び時間依存性消失の両方を含む2-コンパートメントモデル（トレメリムマブ単剤療法の場合は線形消失のみ）による母集団薬物動態解析[28]

(2) パラメータ変動要因（外国人データを含む）

トレメリムマブの母集団薬物動態解析[28]のデータ（トレメリムマブ投与を受けた2,406例からの7,039点の薬物動態データ）に基づき、薬物動態の特性を評価した。

体重、血清中アルブミン（ALB）、性別、併用療法及び主な適応はCLに対して統計学的に有意な共変量であった。体重及び性別はV_1に対して統計学的に有意な共変量であった。ALB及び体重の影響が最も大きく、ALB値の5パーセンタイルでは最大で22%、体重の95パーセンタイルでは最大で14.7%CLが増加した。また、V_1への体重への影響は、体重の95パーセンタイルでは最大で18.1%の増加を示した。ALBの低下によるCLの変化が22%であったことを除けば、評価した他の全ての共変量のCL又はV_1の変化は20%未満であると考えられる。全体として、これらの共変量はいずれもCL及びV_1に臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられた。

4. 吸 収

該当しない

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

＜参考：カニクイザル＞

カニクイザルを用いた薬物動態試験[29]において、トレメリムマブ0.75mg/kgを単回静脈内投与した後、血漿中トレメリムマブ濃度推移に初期分布相（投与後3日未満）及びその後の長い消失相が認められた。トレメリムマブの定常状態における分布容積は54～71mL/kgであり、カニクイザルの血漿量（44.8mL/kg）と同程度であったことから、トレメリムマブの分布は主に血管内及び細胞外液中に限定されることが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

トレメリムマブの主な消失経路は、タンパク質の異化作用による小さなペプチド及びアミノ酸への分解と考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

＜参考＞

トレメリムマブは分子サイズが大きいことから、未変化体のまま腎排泄されることはないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）

HIMALAYA試験の本剤300mg＋デュルバルマブ1500mg群において、母集団薬物動態解析[28)]で得られた薬物動態パラメータの個別推定値から、腎機能は患者のトレメリムマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

（2）肝機能障害患者における薬物動態（外国人データを含む）

HIMALAYA試験の本剤300mg＋デュルバルマブ1500mg群において、母集団薬物動態解析[28]で得られた薬物動態パラメータの個別推定値から、肝機能は患者のトレメリムマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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］

＜解説＞

1.1 本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用される必要があることから設定した。治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得てから投与する必要があることから、その旨記載した。

1.2 本剤とデュルバルマブの併用投与後に間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を発症し、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与後の患者観察、異常が認められた際の検査実施、並びに本剤の処置等の対応について、特に注意する必要があることから、本項を設定した。

各臨床試験の本剤投与群における間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現状況は、「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞

医薬品の一般的注意事項として設定している。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性がある。

また、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、投与しないこと。

主成分：トレメリムマブ（遺伝子組換え）

添加剤：L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、
エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート80

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

＜解説＞

本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行うことが必要であり、また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うこと。

8.2 間質性肺疾患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、11.1.1参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患を早期に検出し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査の実施等の確認を十分に行い、必要に応じ胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。

また、患者に対して、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.3 消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、悪心、嘔吐等の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。［11.1.2参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある消化管穿孔を早期に検出し、重症化を防止するため、腹痛、悪心、嘔吐等の初期症状に十分注意すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.4 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。［11.1.3-11.1.5参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状の注意深い観察と定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.5　肝機能障害、肝炎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。［11.1.6参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

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。［11.1.7参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.7　筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、筋関連の症状や臨床検査値の異常に十分注意すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

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。［11.1.9参照］

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

8.9　ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.16参照]

＜解説＞

本剤投与後に発現するおそれのあるぶどう膜炎を早期に検出し、重症化を防止するため、患者自覚症状に十分注意し、定期的な検査を実施すること。（「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1　合併症・既往歴等のある患者

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　間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1参照］

＜解説＞

9.1.1 本剤は免疫系に影響を及ぼすため、自己免疫疾患の合併又は既往歴を有する患者では、自己免疫疾患の増悪あるいは免疫関連の副作用が発現又は増悪する可能性があることから設定した。

9.1.2 POSEIDON試験及びHIMALAYA試験において間質性肺疾患の症例が報告されている。間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の合併又は既往のある患者では、本剤とデュルバルマブ併用投与後に重篤な間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が発現又は増悪する可能性があり、本剤の投与に際して十分に注意する必要がある。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

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すること。［9.5参照］

＜解説＞

妊娠する可能性のある女性に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与終了後の避妊について注意喚起を記載した。妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び本剤の最終投与後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すること。「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」（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、避妊期間を明記した。（「Ⅷ.6.（5）妊婦」を参照）

（5）妊婦

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。他のCTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒトIgG2は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。［9.4参照］

＜解説＞

他の細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されているため、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。（「Ⅷ.6.（4）生殖能を有する者」を参照）

【参考】

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験[30]において、器官形成期の妊娠カニクイザル（16例/群）にトレメリムマブを0（媒体）、5、15及び30mg/kgの用量で週1回静脈内投与した結果、母動物毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかった。

（6）授乳婦

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IgG2は母乳中に移行することが知られている。

＜解説＞

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、一般的にヒト免疫グロブリン（Ig）G2は乳汁へ移行することが知られている。授乳婦に投与する場合には、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。

（7）小児等

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。

＜解説＞

本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していない。

（8）高齢者

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。

＜解説＞

本剤の臨床試験の結果、高齢者における用量調節の必要性は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、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。

各事象の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（HIMALAYA試験）の結果について本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象から集計した。
なお、各試験における安全性の結果概要は「Ⅴ.5.（4）検証的試験」、詳細は「Ⅷ.8. 副作用頻度一覧表」を参照すること。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1　重大な副作用 11.1.1　間質性肺疾患（3.2%）［1.2、8.2、9.1.2参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が報告されていることから設定した。POSEIDON試験及びHIMALAYA試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）を早期に診断し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査の実施等の確認を十分に行い、必要に応じ胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。また、患者に対して、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）が疑われた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ.1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」を参照）

11.1.2　大腸炎（3.3%）、重度の下痢（2.1%）、消化管穿孔（0.1%） 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。重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。［8.3参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、大腸炎、重度の下痢が、POSEIDON試験の本剤投与群において消化管穿孔が報告されていることから設定した。POSEIDON試験では消化管穿孔により死亡に至った症例も報告されている。本剤及びデュルバルマブの併用投与で、重度の下痢があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便、消化管穿孔については腹痛、悪心、嘔吐等の症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて消化器専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.3　甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（10.7%）、甲状腺機能亢進症（8.4%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症等の甲状腺機能障害が報告されていることから設定した。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（甲状腺刺激ホルモン［TSH］、遊離T3、遊離T4等の測定）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。甲状腺機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.4　副腎機能障害

副腎機能不全（1.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、副腎機能不全等の副腎機能障害が報告されていることから設定した。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（副腎皮質刺激ホルモン［ACTH］、血中コルチゾール等の測定）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。副腎機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.5　下垂体機能障害

下垂体機能低下症（1.0%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、下垂体機能低下症等の下垂体機能障害が報告されていることから設定した。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）の実施等、観察を十分に行い、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。下垂体機能障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて内分泌専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.6　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（10.7%）、肝炎（4.7%）があらわれることがある。［8.5参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎が報告されていることから設定した。POSEIDON試験及びHIMALAYA試験では死亡に至った症例も報告されている。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、肝機能に異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて消化器専門医又は肝臓専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.7　腎障害

尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）、腎炎（0.7%）等の腎障害があらわれることがある。［8.6参照］

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、腎炎等の腎障害が報告されていることから設定した。POSEIDON試験では死亡に至った症例も報告されている。POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、尿細管間質性腎炎及び糸球体腎炎は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない尿細管間質性腎炎及び糸球体腎炎が報告されている。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、腎機能に異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて腎臓専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.8　筋炎（0.8%）［8.7参照］

＜解説＞

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の本剤投与群において、筋炎が報告されていることから設定した。デュルバルマブの薬理作用よりデュルバルマブとの併用における本剤投与後に筋炎があらわれるおそれがあることから、デュルバルマブとの併用における本剤投与後は筋力低下、筋肉痛、クレアチンキナーゼ（CK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて神経内科専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.9　心筋炎（0.4%）［8.8参照］

＜解説＞

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の本剤投与群において、心筋炎が報告されていることから設定した。POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験では死亡に至った症例も報告されている。デュルバルマブの薬理作用よりデュルバルマブとの併用における本剤投与後に心筋炎があらわれるおそれがあることから、デュルバルマブとの併用における本剤投与後は胸痛、CK 上昇、心電図異常等に十分注意し、異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて循環器内科専門医と連携すること。（「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」を参照）

11.1.10　膵炎（1.5%）

＜解説＞

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の本剤投与群において、膵炎が報告されていることから設定した。POSEIDON 試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、膵炎が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて消化器専門医と連携すること。

11.1.11　脳炎（0.1%）

＜解説＞

POSEIDON 試験の本剤投与群において、脳炎が報告されていることから設定した。デュルバルマブの薬理作用よりデュルバルマブとの併用における本剤投与後に脳炎があらわれるおそれがあることから、デュルバルマブとの併用における本剤投与後は観察を十分に行い、脳炎が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて脳神経内科専門医と連携すること。

11.1.12　Infusion reaction

Infusion reaction（2.6%）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。また、サイトカイン放出症候群（頻度不明）があらわれることがある。

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、Infusion reactionが報告されていることから設定した。本剤の投与により、Infusion reaction（悪寒、発疹、潮紅、息切れ、浮動性めまい、発熱等）があらわれるおそれがあるため、本剤投与中に患者に異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、投与の中断、減速、又は中止等の適切な処置を行うこと。また、製造販売後において重篤なサイトカイン放出症候群関連事象が報告されている。本剤の投与により、サイトカイン放出症候群が疑われる症状が認められた場合には、速やかに各科専門医と連携し、血液検査、感染症検査、画像検査等による感染症のスク

リーニング及び経験的な抗菌薬投与と同時並行して副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

11.1.13　重度の皮膚障害 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%）等があらわれることがある。重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。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。

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）や類天疱瘡等の重度の皮膚障害が報告されていることから設定した。本剤及びデュルバルマブの併用投与で、重度の皮膚障害があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、水疱、びらん等の異常が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科専門医と連携すること。

11.1.14　神経障害 末梢性ニューロパチー（0.6%）、多発ニューロパチー（0.3%）、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。

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー等の神経障害が報告されていることから設定した。POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群において、ギラン・バレー症候群は報告されなかったが、本剤の他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、神経障害が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて神経内科専門医と連携すること。

11.1.15　血管炎（0.3%） 大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA血管炎、皮膚血管炎を含む］があらわれることがある。

＜解説＞

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験の本剤投与群及び製造販売後において、血管炎関連事象が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、血管炎が疑われる症状が認められた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて各科専門医（膠原病・リウマチ内科専門医、循環器専門医及び眼科専門医等）と連携すること。

11.1.16　ぶどう膜炎（頻度不明）

＜解説＞

POSEIDON試験の本剤投与群及び製造販売後において、ぶどう膜炎関連事象が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、眼障害の症状が疑われた場合には、重症度に応じ「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照の上、本剤の休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて眼科専門医と連携すること。

11.1.17　血球貪食性リンパ組織球症（頻度不明）

＜解説＞

製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない血球貪食性リンパ組織球症が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、血球貪食性リンパ組織球症が疑われる症状が認められた場合には、血液内科専門医と連携し、本剤の休薬又は投与中止を検討し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.18　重度の胃炎、食道炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明）、食道炎（頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

＜解説＞

製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な胃炎、食道炎が報告されており、重度の症例も認められていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、胃炎、食道炎が疑われる場合には、速やかに消化器専門医と連携し、本剤の休薬又は投与中止を検討し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

（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
皮膚	発疹（21.6%）、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）、口腔感染
内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器	下痢	腹痛、アミラーゼ増加、リパーゼ増加		
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

＜解説＞

本剤投与後に発現する可能性のある事象を、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。各事象の発現頻度は、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の結果について本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象から集計した。POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において報告がなく、他の臨床試験等で報告された事象については、「頻度不明」とした。

◆副作用頻度一覧表

POSEIDON試験における本剤＋デュルバルマブ群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：330例）

（注）副作用は、本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用（MedDRA/J Ver23.1）	CTCAE Grade別副作用発現例数（%）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	**261 (79.1)**	**95 (28.8)**	**7 (2.1)**
感染症および寄生虫症	25 (7.6)	9 (2.7)	2 (0.6)
COVID-19	1 (0.3)	0	1 (0.3)
結膜炎	4 (1.2)	0	0
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染	1 (0.3)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0
口腔真菌感染	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	3 (0.9)	0	0
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺炎	8 (2.4)	6 (1.8)	0
細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0	0
皮膚T細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	53 (16.1)	21 (6.4)	0
貧血	34 (10.3)	11 (3.3)	0
凝血異常	1 (0.3)	0	0
播種性血管内凝固	2 (0.6)	1 (0.3)	0
好酸球増加症	1 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顆粒球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
溶血	1 (0.3)	0	0
凝固亢進	1 (0.3)	0	0
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	3 (0.9)	0	0
白血球減少症	5 (1.5)	0	0
好中球減少症	15 (4.5)	5 (1.5)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	15 (4.5)	5 (1.5)	0
血小板増加症	6 (1.8)	0	0
内分泌障害	57 (17.3)	3 (0.9)	0
副腎機能不全	6 (1.8)	2 (0.6)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	17 (5.2)	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	4 (1.2)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	34 (10.3)	0	0
甲状腺炎	2 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	51 (15.5)	7 (2.1)	0
食欲減退	34 (10.3)	3 (0.9)	0
脱水	2 (0.6)	0	0
高アミラーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0
高血糖	6 (1.8)	0	0
高カリウム血症	3 (0.9)	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	3 (0.9)	0	0
低カリウム血症	3 (0.9)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	0
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
1型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
精神障害	6 (1.8)	0	0
不安	3 (0.9)	0	0
錯乱状態	1 (0.3)	0	0
初期不眠症	1 (0.3)	0	0
不眠症	3 (0.9)	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	0
神経系障害	24 (7.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
肢端疼痛症	1 (0.3)	0	0
意識変容状態	1 (0.3)	0	0
無嗅覚	1 (0.3)	0	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
協調運動異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	3 (0.9)	0	0
味覚不全	4 (1.2)	0	0
頭痛	2 (0.6)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.3)
嗜眠	2 (0.6)	0	0
白質脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
錯感覚	2 (0.6)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0
眼障害	11 (3.3)	0	0
ドライアイ	2 (0.6)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0
流涙増加	7 (2.1)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
光視症	1 (0.3)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	0
視力低下	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
片耳難聴	1 (0.3)	1 (0.3)	0
聴力低下	1 (0.3)	0	0
心臓障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	4 (1.2)	1 (0.3)	0
低血圧	3 (0.9)	0	0
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (9.1)	5 (1.5)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	0
しゃっくり	3 (0.9)	0	0
特発性肺線維症	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.6)	0	0
胸水	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	12 (3.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
鼻漏	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade別副作用発現例数(%)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
喘鳴	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	93 (28.2)	15 (4.5)	2 (0.6)
腹痛	4 (1.2)	0	0
下腹部痛	1 (0.3)	0	0
上腹部痛	1 (0.3)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)	0	0
大腸炎	14 (4.2)	5 (1.5)	0
便秘	10 (3.0)	0	0
下痢	31 (9.4)	2 (0.6)	0
口内乾燥	2 (0.6)	0	0
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃炎	4 (1.2)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0
痔核	1 (0.3)	0	0
メレナ	1 (0.3)	0	0
悪心	36 (10.9)	2 (0.6)	0
膵炎	6 (1.8)	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
口内炎	4 (1.2)	0	0
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
嘔吐	17 (5.2)	2 (0.6)	0
肝胆道系障害	16 (4.8)	6 (1.8)	1 (0.3)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0
肝炎	7 (2.1)	1 (0.3)	0
肝毒性	3 (0.9)	1 (0.3)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0
免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	101 (30.6)	6 (1.8)	0
ざ瘡	1 (0.3)	0	0
脱毛症	2 (0.6)	0	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.2)	0	0
薬疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	8 (2.4)	0	0
湿疹	3 (0.9)	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0
類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0
そう痒症	26 (7.9)	0	0
乾癬	1 (0.3)	0	0
発疹	51 (15.5)	3 (0.9)	0
斑状皮疹	2 (0.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.1)	1 (0.3)	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0
皮膚剥脱	4 (1.2)	0	0
皮膚色素過剰	4 (1.2)	0	0
皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	2 (0.6)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade別副作用発現例数(%)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (6.7)	2 (0.6)	0
関節痛	13 (3.9)	0	0
関節炎	2 (0.6)	0	0
筋力低下	2 (0.6)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	4 (1.2)	0	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	11 (3.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
急性腎障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	0
蛋白尿	5 (1.5)	0	0
腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0	0
性機能不全	1 (0.3)	0	0
外陰腟の炎症	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	79 (23.9)	10 (3.0)	0
無力症	32 (9.7)	7 (2.1)	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0
疲労	37 (11.2)	3 (0.9)	0
冷感	1 (0.3)	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	0
倦怠感	4 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	2 (0.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (1.2)	0	0
活動状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発熱	17 (5.2)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	72 (21.8)	28 (8.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (7.6)	4 (1.2)	0
アミラーゼ増加	18 (5.5)	7 (2.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (7.0)	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.2)	0	0
血中重炭酸塩増加	3 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中クロール減少	1 (0.3)	0	0
血中クレアチニン増加	5 (1.5)	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (1.5)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
C－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0
血餅退縮時間延長	1 (0.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.3)	3 (0.9)	0
肝酵素上昇	2 (0.6)	0	0
リパーゼ増加	16 (4.8)	9 (2.7)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0	0

副作用 （MedDRA/J Ver23.1）	CTCAE Grade別副作用発現例数（%）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	6 (1.8)	5 (1.5)	0
血小板数減少	3 (0.9)	2 (0.6)	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.5)	1 (0.3)	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0

副作用 （MedDRA/J Ver23.1）	CTCAE Grade別副作用発現例数（%）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
体重減少	4 (1.2)	0	0
白血球数減少	3 (0.9)	2 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (3.0)	1 (0.3)	0
注入に伴う反応	9 (2.7)	0	0
各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03に準じる。

HIMALAYA試験における本剤＋デュルバルマブ群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団：388例）

（注）副作用は、本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない有害事象を指す。

副作用（MedDRA/J Ver23.1）	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	**294 (75.8)**	**95 (24.5)**	**9 (2.3)**
感染症および寄生虫症	17 (4.4)	2 (0.5)	0
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0
結膜炎	1 (0.3)	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	0
B 型肝炎	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	2 (0.5)	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.3)	0	0
外耳炎	1 (0.3)	0	0
肺炎	2 (0.5)	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0
気管炎	1 (0.3)	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	15 (3.9)	1 (0.3)	0
貧血	7 (1.8)	1 (0.3)	0
二血球減少症	1 (0.3)	0	0
好酸球増加症	1 (0.3)	0	0
白血球減少症	1 (0.3)	0	0
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.3)	0	0
単球増加症	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	5 (1.3)	0	0
免疫系障害	2 (0.5)	0	0
過敏症	2 (0.5)	0	0
内分泌障害	86 (22.2)	2 (0.5)	0
副腎機能不全	6 (1.5)	1 (0.3)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	31 (8.0)	1 (0.3)	0
副甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	42 (10.8)	0	0
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
免疫性甲状腺炎	2 (0.5)	0	0
続発性甲状腺機能低下症	3 (0.8)	0	0
甲状腺炎	4 (1.0)	0	0
亜急性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	37 (9.5)	12 (3.1)	0
細胞死	1 (0.3)	1 (0.3)	0
食欲減退	21 (5.4)	1 (0.3)	0
脱水	2 (0.5)	2 (0.5)	0
糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
栄養補給障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高血糖	4 (1.0)	2 (0.5)	0
高リパーゼ血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0
低アルブミン血症	3 (0.8)	0	0
低カリウム血症	3 (0.8)	1 (0.3)	0
低マグネシウム血症	2 (0.5)	0	0
低ナトリウム血症	6 (1.5)	4 (1.0)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0
2 型糖尿病	2 (0.5)	1 (0.3)	0
神経系障害	16 (4.1)	2 (0.5)	2 (0.5)
認知障害	1 (0.3)	0	0
認知症	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	3 (0.8)	0	0
味覚不全	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	0	0
頭痛	2 (0.5)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0
重症筋無力症	2 (0.5)	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.5)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0	0
眼障害	4 (1.0)	0	0
複視	1 (0.3)	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	0
眼充血	1 (0.3)	0	0
視力低下	1 (0.3)	0	0
心臓障害	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋症	1 (0.3)	0	0
心筋炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	9 (2.3)	3 (0.8)	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0	0
充血	2 (0.5)	0	0
高血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0
血栓症	1 (0.3)	0	0
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (3.9)	0	2 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	0	1 (0.3)
咳嗽	4 (1.0)	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	7 (1.8)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	97 (25.0)	24 (6.2)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0
腹痛	4 (1.0)	0	0
上腹部痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腹水	1 (0.3)	0	0
自己免疫性腸症	1 (0.3)	0	0
便習慣変化	1 (0.3)	0	0
大腸炎	6 (1.5)	6 (1.5)	0
便秘	2 (0.5)	0	0
下痢	64 (16.5)	13 (3.4)	0
口内乾燥	6 (1.5)	0	0
小腸炎	1 (0.3)	0	0
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	0
悪心	20 (5.2)	0	0
嚥下痛	1 (0.3)	0	0
膵炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
直腸しぶり	1 (0.3)	0	0
口内炎	4 (1.0)	0	0
嘔吐	10 (2.6)	2 (0.5)	0
肝胆道系障害	27 (7.0)	9 (2.3)	4 (1.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胆管炎	1 (0.3)	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝機能異常	3 (0.8)	1 (0.3)	0
肝静脈血栓症	1 (0.3)	0	0
肝炎	13 (3.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫性肝炎	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
肝損傷	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	152 (39.2)	13 (3.4)	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0
血管浮腫	1 (0.3)	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.3)	0	0
皮膚炎	3 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.5)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0
皮膚乾燥	9 (2.3)	0	0
湿疹	2 (0.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0	0
紅斑	3 (0.8)	0	0
多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0
手皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0
瘢痕そう痒感	1 (0.3)	0	0
白斑	1 (0.3)	0	0
斑	1 (0.3)	0	0
寝汗	1 (0.3)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.5)	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0
色素沈着障害	1 (0.3)	0	0
粃糠疹	1 (0.3)	0	0
そう痒症	66 (17.0)	0	0
乾癬	3 (0.8)	1 (0.3)	0
紫斑	2 (0.5)	0	0
発疹	76 (19.6)	6 (1.5)	0
斑状皮疹	2 (0.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	8 (2.1)	2 (0.5)	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
そう痒性皮疹	4 (1.0)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	4 (1.0)	1 (0.3)	0
尋常性白斑	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (9.0)	6 (1.5)	0
関節痛	12 (3.1)	0	0
関節炎	1 (0.3)	0	0
自己免疫性関節炎	1 (0.3)	0	0
背部痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0
骨痛	1 (0.3)	0	0
尾骨痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節硬直	2 (0.5)	0	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	7 (1.8)	1 (0.3)	0
筋炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0
リウマチ性多発筋痛	3 (0.8)	1 (0.3)	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
関節リウマチ	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	9 (2.3)	4 (1.0)	0
急性腎障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0
自己免疫性腎炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.3)	0	0
免疫性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0	0
性器紅斑	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (18.8)	9 (2.3)	0
無力症	11 (2.8)	2 (0.5)	0
悪寒	6 (1.5)	0	0
疲労	30 (7.7)	6 (1.5)	0
高体温症	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0
注入部位反応	1 (0.3)	0	0
注入部位蕁麻疹	1 (0.3)	0	0
注射部位反応	1 (0.3)	0	0
倦怠感	2 (0.5)	0	0
粘膜の炎症	2 (0.5)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0
浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	3 (0.8)	0	0
疼痛	3 (0.8)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	0	0
発熱	17 (4.4)	1 (0.3)	0
温度変化不耐症	1 (0.3)	0	0
乾燥症	1 (0.3)	0	0
臨床検査	87 (22.4)	40 (10.3)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.6)	4 (1.0)	0
アミラーゼ増加	21 (5.4)	10 (2.6)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	9 (2.3)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	4 (1.0)	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (1.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (0.8)	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	0
体温上昇	1 (0.3)	0	0
心電図ST部分異常	1 (0.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA/J Ver23.1)	CTCAE Grade 別副作用発現例数(%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0
B 型肝炎 DNA 増加	1 (0.3)	0	0
国際標準比増加	4 (1.0)	1 (0.3)	0
リパーゼ増加	25 (6.4)	17 (4.4)	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	0
好中球数減少	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	4 (1.0)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.3)	2 (0.5)	0
体重減少	7 (1.8)	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.5)	0	0
注入に伴う反応	4 (1.0)	0	0
中毒	1 (0.3)	0	0
処置後紅斑	1 (0.3)	0	0

Grade は NCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.03 に準じる。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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～僅かに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、激しく撹拌しないこと。

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0.1～10mg/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28日以内、室温保存では48時間以内に投与を開始すること。

14.1.6　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0.22μmインラインフィルター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。

＜解説＞

調製時及び投与時における取扱い上の注意を、臨床試験における本剤の調製方法等を参考に設定した。また、本剤は抗体製剤であることから、激しい振盪や撹拌による微粒子形成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

＜解説＞

抗体の安全性への潜在的影響や臨床的に意味のある薬物動態への影響は確認されていないが、本剤の国内外の臨床試験において本剤に対する抗体産生が報告されたことから設定した。

【参考】

POSEIDON試験[14] におけるいずれかの時点での本剤の抗薬物抗体の検出率は15.8%（278例中44例）であった。中和抗体陽性率は11.2%（278例中31例）であった。

また、HIMALAYA試験[16] においていずれかの時点での本剤の抗薬物抗体の検出率は、T300＋D群及びT75＋D群でそれぞれ15.9%（182例中29例）及び29.4%（102例中30例）であった。中和抗体陽性率は、それぞれ4.4%（182例中8例）及び15.7%（102例中16例）であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験（カニクイザル）

カニクイザルを用いた急性の単回投与毒性試験[31)]、並びに1カ月間及び6カ月間反復投与毒性試験[32)]において、トレメリムマブを静脈内投与し、神経系（一般状態観察により評価）、心血管系（心電図［PR、QRS、QT及びQT（c）間隔］及び血圧）及び呼吸数を含む安全性薬理パラメータを評価した。検討したいずれの用量及びいずれのパラメータについても、トレメリムマブの投与に関連した生物学的に問題となる変化はみられなかった。

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

（1）単回投与毒性試験（カニクイザル）[31)]

動物種/ 性/動物数/群	投与量（mg/kg） 投与経路	概略の致死量 （mg/kg）	主な所見
カニクイザル 雌雄 各3例/群	0、10、30、100 静脈内	＞100	下痢又は軟便 リンパ球数及び好酸球数の増加

（2）反復投与毒性試験（カニクイザル）[32)]

動物種/ 性/動物数/群	投与量（mg/kg） 投与経路/投与期間/投与頻度	無毒性量 （mg/kg）	主な所見
カニクイザル 雌雄 各5例/群	0、5、15、50 静脈内/1カ月間/週1回	5	下痢又は軟便、肝臓門脈周囲の単核細胞浸潤、脾臓及び腸間膜リンパ節のリンパ組織過形成
カニクイザル 雌雄 各4例※/群	0、5、15、50 静脈内/6カ月間/週1回	＜5	下痢、皮膚病変、単核細胞浸潤及び炎症（多臓器）、末梢リンパ節のリンパ組織過形成、甲状腺の萎縮

※：0及び50mg/kg群には、1群雌雄各2例を追加し、最終投与後に2カ月間の回復期間を設けた。

（3）遺伝毒性試験

ICH S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

（4）がん原性試験

ICH S6（R1）ガイドライン及びICH S9ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従い、がん原性試験は実施していない。

（5）生殖発生毒性試験（カニクイザル）[30]

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザルの器官形成期にトレメリムマブを投与したときの胚毒性及び催奇形性を評価した。器官形成期（妊娠が確認された妊娠20日から妊娠50日）の妊娠カニクイザル（16例/群）にトレメリムマブを0（媒体）、5、15及び30mg/kgの用量で週1回静脈内投与した。トレメリムマブ投与に関連した一般状態変化として、対照群に比べて下痢の発現頻度の軽微な上昇のみが認められた。本試験においてトレメリムマブの投与による母動物毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかった。

（6）局所刺激性試験（カニクイザル）

トレメリムマブの静脈内投与による局所刺激性について、単回投与毒性試験[31]及び反復投与毒性試験[32]の一環として評価した。これらの試験における注射部位の観察及び病理組織学的評価では、トレメリムマブ投与に関連した注射部位の変化は認められなかった。

（7）その他の特殊毒性

組織交差反応性試験（ヒト、カニクイザル）[33]

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いてトレメリムマブの交差反応性を評価した。ヒト及びカニクイザルの組織において、トレメリムマブに特異的な染色が、扁桃、リンパ節、脾臓及び（非退縮）胸腺を含む種々のリンパ系組織、消化管（大腸、小腸及び／又は胃）の粘膜下リンパ小節を含む粘膜関連リンパ系組織に認められた。ヒト及びカニクイザルの組織でみられた組織交差反応性には高度な類似性があり、ヒトにおける細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）の免疫組織化学的分布とも一致した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：イジュド®点滴静注25mg　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

イジュド®点滴静注300mg　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トレメリムマブ（遺伝子組換え）　劇薬

2. 有効期間

4年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「イミフィンジとイジュドの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）」

（「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」を参照）

「イミフィンジ イジュド 治療日誌」、「副作用初期症状ポスター」、「携帯カード」

（「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」を参照）

6. 同一成分・同効薬

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

同一成分薬：なし

同　効　薬：イピリムマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、
ニボルマブ（遺伝子組換え）

〈切除不能な肝細胞癌〉

同一成分薬：なし

同　効　薬：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、
ソラフェニブトシル酸塩、レンバチニブメシル酸塩、イピリムマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2022年10月21日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2022年12月23日

承認番号：30400AMX00454000（イジュド®点滴静注25mg）

30400AMX00455000（イジュド®点滴静注300mg）

薬価基準収載年月日：2023年3月15日

販売開始年月日：2023年3月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2022年12月23日から2030年12月22日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）の一部を改正した厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
イジュド®点滴静注25mg	4291465A1020	4291465A1020	1992250010101	629922501
イジュド®点滴静注300mg	4291465A2026	4291465A2026	1992267010101	629922601

14. 保険給付上の注意

本剤については、併用するイミフィンジの最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること（「平成30年8月28日付 保医発0828第2号 抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」、「令和4年12月23日付 薬生薬審発1223第1号 デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（肝細胞癌及び胆道癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）の一部改正について」）。なお、イミフィンジの最適使用推進ガイドラインが新たに発出された場合、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること。

（https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/new.html 保険局参照）

ＸＩ．文 献

1. 引用文献

1） Herbst RS, et al. Nature. 2018; 553(7689): 446-454. (PMID: 29364287)

2） Pisters KM, st al. J Clin Oncol. 2005; 23(14): 3270-3278. (PMID: 15886314)

3） 全国がんセンター協議会 全がん協加盟施設の生存率協同調査 全がん協生存率 (https://www.zengankyo.jp/seizonritsu/seizonritsu2013.html :2026年9月アクセス)

4） 日本肺癌学会編:肺癌診療ガイドライン2025年版. Ⅳ期非小細胞肺癌. (https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2025/1/2/250102070100.html :2026年9月アクセス)

5） European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol. 2018; 69(1): 182-236. (PMID: 29628281)

6） Bialecki ES, et al. HPB. 2005; 7(1): 26-34. (PMID: 18333158)

7） Villanueva A,. N Engl J Med. 2019; 380(15): 1450-1462. (PMID: 30970190)

8） Hato T, et al. Hepatology. 2014; 60(5): 1776-1782. (PMID: 24912948)

9） Pardoll DM,. Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252-264. (PMID: 22437870)

10） Imfinzi/Imjudo 社内資料（進行固形悪性腫瘍を対象とした国内第Ⅰ相試験［D4880C00010試験］, 2017）（ML-2033-JP-0083）

11） Imfinzi/Imjudo 社内資料（進行非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅰb相試験［D4190C00006試験］：血清中濃度-QTc解析, 2017）（ML-2033-JP-0084）

12） Imfinzi/Imjudo 社内資料（進行非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅰb相試験［D4190C00006試験］, 2019）（ML-2033-JP-0081）

13） Imfinzi/Imjudo 社内資料（切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験［D4190C00022試験］, 2020）（ML-2033-JP-0095）

14） Imfinzi/Imjudo 社内資料（転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［POSEIDON試験（D419MC00004試験）］, 2019～2021）（ML-2033-JP-0085）

15） Johnson ML, et al. J Clin Oncol. 2023; 41(6): 1213-1227. (PMID: 36327426) （ML-2033-JP-0087）

16） Imfinzi/Imjudo 社内資料（切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験［HIMALAYA試験（D419CC00002試験）］, 2021）（ML-2033-JP-0088）

17） Abou-Alfa GK, et al. NEJM Evid. 2022; 1(8): 1-12. doi: 10.1056/EVIDoa2100070. (ML-2033-JP-0090)

18） Imjudo 社内資料（CTLA-4に対する選択性、様々な動物種由来の活性化T細胞及びリンパ球に対する結合、遺伝子組換えヒト及びカニクイザルCTLA-4に対する結合親和性の評価（*in vitro*））（ML-2028-JP-0003）

19） Imjudo 社内資料（CTLA-4のCD80及びCD86への結合に対する阻害作用、CTLA-4のCD80及びCD86への結合阻害によるIL-2及びIFN-γ産生増強作用（*in vitro*））（ML-2028-JP-0004）

20） Imjudo 社内資料（ブドウ球菌エンテロトキシンAスーパー抗原で刺激したときのIL-2放出に対するトレメリムマブ活性のCD80/CD86依存性、健康ドナー又はがん患者由来培養PBMCと全血及びカニクイザル由来培養全血からのIL-2放出に対するトレメリムマブの増強作用（*in vitro*））（ML-2028-JP-0005）

21） Imjudo 社内資料（ヒト制御性T細胞による通常型T細胞の抑制に対する影響（*in vitro* ））（ML-2028-JP-0006）
22） Imjudo 社内資料（プレートに結合させたトレメリムマブによるCTLA-4凝集がT細胞活性化へ及ぼす影響（*in vitro* ））（ML-2028-JP-0007）
23） Imjudo 社内資料（ヒト全血におけるサイトカイン放出及び血小板数に対する影響（*in vitro* ））（ML-2028-JP-0008）
24） Imjudo 社内資料（ヒト全血におけるサイトカイン放出に対するデュルバルマブとトレメリムマブ併用の影響（*in vitro* ））（ML-2028-JP-0009）
25） Imjudo 社内資料（ヒト又はカニクイザルFc受容体への結合及び抗体依存性細胞傷害に対する作用（*in vitro* ））（ML-2028-JP-0010）
26） Imjudo 社内資料（マウス線維肉腫モデルにおけるハムスター抗マウスCTLA-4モノクローナル抗体の腫瘍増殖阻害作用（*in vivo* ））（ML-2028-JP-0011）
27） Imjudo 社内資料（同系マウス腫瘍移植マウスにおける抗マウスCTLA-4モノクローナル抗体、抗マウスPD-L1モノクローナル抗体、又はそれらの併用の腫瘍増殖阻害作用及び薬力学的活性（*in vivo* ））（ML-2028-JP-0012）
28） Imjudo 社内資料（母集団薬物動態解析, 2021）（ML-2028-JP-0013）
29） Imjudo 社内資料（カニクイザルを用いた薬物動態試験）（ML-2028-JP-0014）
30） Imjudo 社内資料（生殖発生毒性試験）（ML-2028-JP-0015）
31） Imjudo 社内資料（単回投与毒性試験）（ML-2028-JP-0016）
32） Imjudo 社内資料（反復投与毒性試験）（ML-2028-JP-0017）
33） Imjudo 社内資料（組織交差反応性試験）（ML-2028-JP-0018）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トレメリムマブ（イジュド）は、2026年9月時点で、米国、英国、欧州連合など80以上の国と地域において切除不能な肝細胞癌の効能又は効果で、また米国、欧州連合など70以上の国と地域において転移性非小細胞肺癌の効能又は効果で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。主な海外での承認状況は以下のとおりである。

IMJUDOのPrescribing Information（2026年9月現在）

国・地域名	アメリカ合衆国（US）
会社名	AstraZeneca AB
販売名	IMJUDO® (tremelimumab-actl) injection, for intravenous use
承認年月	2022年10月
効能又は効果	・切除不能な肝細胞癌の成人患者におけるデュルバルマブとの併用療法 ・*EGFR* 遺伝子変異陰性又は*ALK* 融合遺伝子陰性の転移性非小細胞肺癌を有する成人患者の治療として、デュルバルマブ及び白金製剤ベースの化学療法との併用療法
用法及び用量	・切除不能な肝細胞癌の場合：デュルバルマブ1500mgとの併用で1回300mgを投与1回目の1日目に単回投与し、その後単剤としてデュルバルマブを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未満の場合、デュルバルマブ20mg/kg（体重）との併用で1回4mg/kg（体重）を投与1回目の1日目に単回投与し、その後単剤としてデュルバルマブを4週間間隔で投与する。 ・転移性非小細胞肺癌の場合：デュルバルマブ1500mg及び白金製剤ベースの化学療法との併用で1回75mgを3週間間隔で4回、その後デュルバルマブ単剤で1回1500mgを組織型に応じてペメトレキセド維持療法と併用し4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与16週目には、デュルバルマブ1500mgと1回75mgの併用投与を行う。ただし体重30kg未満の場合、デュルバルマブ20mg/kg（体重）及び白金製剤ベースの化学療法との併用で1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回、その後単剤でデュルバルマブ20mg/kg（体重）を組織型に応じてペメトレキセド維持療法との併用で4週間間隔で投与する。投与16週目には、デュルバルマブ20mg/kg（体重）と1回1mg/kg（体重）の併用投与を行う。

IMJUDOのSummary of Product Characteristics（2026年9月現在）

国・地域名	欧州連合（EU）
会社名	AstraZeneca AB（Marketing Authorisation Holder）
販売名	IMJUDO 20mg/ml concentrate for solution for infusion
承認年月	2023年2月
効能又は効果	・進行性又は切除不能な肝細胞癌の成人患者の一次治療として、デュルバルマブとの併用療法 ・*EGFR* 遺伝子変異陰性又は*ALK* 融合遺伝子陰性の転移性非小細胞肺癌を有する成人患者の一次治療として、デュルバルマブ及び白金製剤ベースの化学療法との併用療法
用法及び用量	・進行性又は切除不能な肝細胞癌の場合：デュルバルマブ1500mgとの併用で1回300mgを60分間以上かけて投与1回目の1日目に単回投与し、その後単剤としてデュルバルマブを疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで4週間間隔で点滴静注する。ただし、体重40kg以下の場合、体重40kgを超えるまでトレメリムマブ4mg/kg（体重）を投与する。デュルバルマブの投与は体重30kg以下の場合、体重30kgを超えるまでデュルバルマブ20mg/kg（体重）を投与する。 ・転移性非小細胞肺癌の場合：白金製剤併用化学療法中は、デュルバルマブ1500mg及び白金製剤ベースの化学療法との併用で1回75mgを60分間以上かけて3週間間隔で4回点滴静注する。白金製剤併用化学療法終了後は、デュルバルマブ1500mgを4週間間隔で投与し、組織型に応じてペメトレキセド維持療法を4週間間隔で疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで併用投与する。治療開始16週目のデュルバルマブの6回目の投与の際にトレメリムマブ1回75mgの5回目の投与を行う。なお、体重34kg以下の場合、体重34kgを超えるまでトレメリムマブ1mg/kg（体重）を投与する。デュルバルマブの投与は体重30kg以下の場合、体重30kgを超えるまでデュルバルマブ20mg/kg（体重）を投与する。 減量又は増量は推奨されない。本剤の休薬及び中止については、個々の患者における安全性及び忍容性に応じて必要となる場合がある。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州の添付文書の記載とは異なる。

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すること。［9.5参照］

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。他の CTLA-4阻害剤の生殖発生毒性試験（妊娠カニクイザル）において、器官形成期から分娩までの投与により、流産、死産、早産、出生児の早期死亡及び低体重等の発現頻度の増加が報告されている。ヒト IgG2は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。［9.4参照］

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 IgG2は母乳中に移行することが知られている。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026年9月現在）	**8.1 Pregnancy** Risk summary Based on findings from animal studies and its mechanism of action, IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no available data on the use of IMJUDO in pregnant women. In animal studies, CTLA-4 blockade is associated with increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus and fetal death (see Data). Human immunoglobulin G2 (IgG2) is known to cross the placental barrier; therefore, IMJUDO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data Animal Data In a reproduction study, administration of tremelimumab-actl to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis was not associated with maternal toxicity or effects on embryo-fetal development at exposure levels approximately 4 to 31-times higher than those observed at a recommended dose range of 75 mg to 300 mg based on area under the curve (AUC). CTLA-4 plays a role in maintaining maternal immune tolerance to the fetus to preserve pregnancy and in immune regulation of the newborn. In a murine model of pregnancy, CTLA-4 blockade resulted in increased resorptions and reduced live fetuses. Mated genetically engineered mice heterozygous for CTLA-4 (CTLA-4+/-) gave birth to CTLA-4+/- offspring and offspring deficient in CTLA-4 (homozygous negative, CTLA-4-/-) that appeared healthy at birth. The CTLA-4-/- homozygous negative offspring developed signs of a lymphoproliferative disorder and died by 3 to 4 weeks of age with multiorgan tissue destruction. Based on its mechanism of action, fetal exposure to tremelimumab-actl may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of tremelimumab-actl in human milk, its effects on a breastfed child, or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMJUDO are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for agents administered in combination with IMJUDO for breastfeeding recommendations, as appropriate. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** IMJUDO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Pregnancy Testing Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with IMJUDO. Contraception Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMJUDO and for 3 months after the last dose. Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with IMJUDO for recommended contraception duration, as appropriate.

出典	記載内容
欧州のSmPC （2026年9月現在）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential/Contraception Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with tremelimumab and for at least 3 months after the last dose of tremelimumab. Pregnancy There are no data on the use of tremelimumab in pregnant women. Based on its mechanism of action, and placental transfer of human IgG2, tremelimumab has the potential to impact maintenance of pregnancy and may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). IMJUDO is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose. Breast-feeding There is no information regarding the presence of tremelimumab in human milk, the absorption and effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Human IgG2 is known to be excreted in human milk. A risk to the breastfed child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with IMJUDO and for at least 3 months after the last dose. Fertility There are no data on the potential effects of tremelimumab on fertility in humans or animals. However, mononuclear cell infiltration in prostate and uterus was observed in repeat-dose toxicity studies (see Section 5.3). The clinical relevance of these findings for fertility is unknown.

（2）小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州の添付文書の記載とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026年9月現在）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of IMJUDO have not been established in pediatric patients..
欧州のSmPC （2026年9月現在）	*Special populations* *Paediatric population* The safety and efficacy of IMJUDO in children and adolescents below 18 years of age has not been established with regard to HCC and NSCLC. No data are available. Outside its authorised indications, IMJUDO in combination with durvalumab has been studied in children aged 1 to 17 years with neuroblastoma, solid tumour and sarcoma, however the results of the study did not allow to conclude that the benefits of such use outweigh the risks. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

ⅩⅢ. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド

https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/imf_gi_guide.html（2026 年 9 月アクセス）

・患者向け資材：イミフィンジとイジュドの治療を受けられる方へ（患者向けパンフレット）、
イミフィンジ イジュド 治療日誌、副作用初期症状ポスター、携帯カード

https://med.astrazeneca.co.jp/safety/JDO.html（2026 年 9 月アクセス）

IF630@D