

2018 年 8 月 29 日

医療関係者各位

## イミフィンジ®点滴静注 120mg・500mg 適正使用のお願い

デュルバルマブ適正使用推進委員会  
アストラゼネカ株式会社

2018 年 7 月 2 日に抗悪性腫瘍剤「イミフィンジ®点滴静注 120mg・500mg」（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」を効能・効果として製造販売承認されました。

本効能・効果において、根治的化学放射線療法後の患者における適応は、抗 PD-L1 抗体薬では本邦で初めての承認になります。医療関係者各位に於かれましては、患者の安全性確保の観点より、以下の点にご留意いただき、適正使用へのご協力をお願い申し上げます。

### <適正使用の留意点>

同時化学放射線療法後の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(以下「PACIFIC 試験」)において、本剤が投与された全症例 475 例(うち日本人症例 72 例)で安全性が評価されています。日本人で放射線性肺臓炎を含む間質性肺疾患関連事象が高い頻度(本剤群 73.6%、プラセボ群 60.0%)で報告されており、Grade3 以上の症例の頻度は少ないものの死亡例も認められています。また一般に肺への放射線照射歴のある患者では、間質性肺疾患の発現及び重篤化リスクが高いことが報告されており、本剤投与における間質性肺疾患に対しては慎重な対応が必要と考えます。そのため、添付文書においては、以下の通り、放射線性肺臓炎を含む間質性肺疾患の発現について注意喚起を行っております。

イミフィンジ®点滴静注 120 mg・500 mg 添付文書より関連事項を抜粋

警告	間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
重要な基本的注意	間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。

慎重投与	<b>間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）</b> のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。]
重大な副作用	<b>間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）</b> ：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%※ <sup>1</sup> ）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

※1:PACIFIC 試験において本剤との関連性が否定できない有害事象（副作用）に基づく頻度。

さらに、最適使用推進ガイドラインには、「下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。」と記載されております。

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・根治的化学放射線療法により Grade 2*以上の間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）の発現が認められた患者</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WHO Performance Status 2-4 の患者</li> </ul>                        |

\*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) の「肺臓炎」の定義

CTCAE v4.03	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>肺臓炎</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症状がない</li> <li>・臨床所見または検査所見のみ</li> <li>・治療を要さない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症状がある</li> <li>・内科的治療を要する</li> <li>・身の回り以外の日常生活動作※<sup>1</sup>の制限</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高度の症状がある</li> <li>・身の回りの日常生活動作※<sup>2</sup>の制限</li> <li>・酸素を要する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命を脅かす</li> <li>・緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）</li> </ul>

※1: 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

※2: 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

本剤の投与に際しましては、最新版の添付文書に加えて、最適使用推進ガイドライン、適正使用ガイド、各種注意喚起等の情報をご確認頂き、患者にとって最適な医療が行われるよう本剤を適切にご使用頂きます様、皆様のご理解とご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

## 間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)の評価及び管理について

肺への放射線照射歴がある患者では、間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む)の発現及び重篤化リスクが高いことが考えられているため、根治的化学放射線療法後のイミフィンジ®投与における間質性肺疾患(放射線性肺臓炎を含む、以下「間質性肺疾患」)に対する評価及び管理のポイントを以下に示します。

### 放射線性肺臓炎について

一般に放射線性肺臓炎は、放射線治療中から終了後半年以内に起こりやすく、早期に発現した場合には重症化するリスクが高いことが知られております。

#### 1. 化学放射線療法後、本剤投与前に評価しておくべきポイント

本剤投与前には患者の呼吸状態及び酸素飽和濃度(SpO<sub>2</sub>)を確認するとともに、胸部画像検査(CT等)により投与の可否を適切に判断してください。また、下記に該当する患者については、重症化する懸念があるため、本剤の投与可否を特に慎重にご判断下さい。

- ・ V20(20Gy以上照射される肺容積の全肺容積に対する割合)が35%を超えた患者(PACIFIC試験においてはV20が35%未満であることを遵守することが適格基準において推奨されておりました)
- ・ 本剤投与前にGrade1の間質性肺疾患が認められた方でGrade2への増悪が懸念される患者

#### 2. 本剤投与開始後における間質性肺疾患早期発見のための画像評価フォローアップのポイント

- ① 新規の発現あるいは増悪のないことを早期に確認するために、本剤投与期間中、及び投与終了後少なくとも半年間は胸部画像検査を含む定期的な経過観察を行い、間質性肺疾患の早期発見に努めて頂きますようお願い致します。
- ② 間質性肺疾患が発現あるいは増悪した際は、直ちにCTによる胸部画像検査を行い、放射線治療医や画像診断医と連携して、線量分布の確認や放射線照射範囲外への間質性陰影の進展などにつき評価を頂きますようお願い致します。

#### 3. 間質性肺疾患が発現又は増悪した場合の重症度評価及び治療のポイント

本剤投与中に、Grade1の間質性肺疾患を認めた場合は、患者の状況を観察しながら投与を継続できますが、Grade2になった場合は本剤を休薬ください。

なお、放射線照射野内に出現した間質性陰影の照射範囲外への進展(拡大)、酸素飽和濃度(SpO<sub>2</sub>)の低下等が認められた場合には、ステロイド治療を含めた治療介入が推奨されます。

デュルバルマブ適正使用推進委員会（五十音順）

国立がん研究センター中央病院 副院長	大江 裕一郎
日本医科大学 学長	弦間 昭彦
近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門 教授	中川 和彦
九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 教授	中西 洋一
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授	山本 信之