

審議結果報告書

平成 30 年 5 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注120 mg、同点滴静注500 mg

[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 30 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Durvalumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Durvalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Durvalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca 149,000) composed of 2H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

EIVLTQSPGT  LSLSPGERAT  LSCRASQRVS  SSYLAWYQQK  PGQAPRLLIY
                |
DASSRATGIP  DRFSGSGSGT  DFTLTISRLE  PEDFAVYYCQ  QYGS LPWTFG
                |
QGTKVEIKRT  VAAPSVFIFP  PSDEQLKSGT  ASVVCLLNNE  YPBREAKVQWK
                |
VDNALQSGNS  QESVTEQDSK  DSTYSLSTL  TSKADYEKH  KVIACEVTHQ
                |
GLSSPVTKSF  NRGEC
    
```

H鎖

```

EVQLVESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFS  RYWMSWVRQA  PGKGLEWVAN
                |
IKQDGESEKYY  VDSVKGRFTI  SRDNAKNSLY  LQMNSLRAED  TAVYYCAREG
                |
GWFGEALAFDY  WGQGT LVTVS  SASTKGPSVF  PLAPSSKSTS  GGTAALGCLV
                |
KDYFPEPVTV  SWNSGALTSG  VHTFPAVLQS  SGLYSLSSVV  TVPSSSLGTQ
                |
TYICNVNHKP  SNTKVDK RVE  PKSCDKTHTC  PPCPAPEFEG  GPSVFLFPPK
                |
PKDTLMISRT  PEVTCVVVDV  SHEDPEVKFN  WYVDGVEVHN  AKTKPREEQY
                |
NSTYRVVSVL  TVLHQDWLNG  KEYKCKVSNK  ALPASIEKTI  SKAKGQPREP
                |
QVYTLPPSRE  EMTKNQVSLT  CLVKGFPYSD  IAVEWESNGQ  PENNYKTPP
                |
VLDS DGSFFL  YSKLTVDKSR  WQQGNV FSCS  VMHEALHNHY  TQKSLSLSPG
    
```

K

鎖内ジスルフィド結合：実線

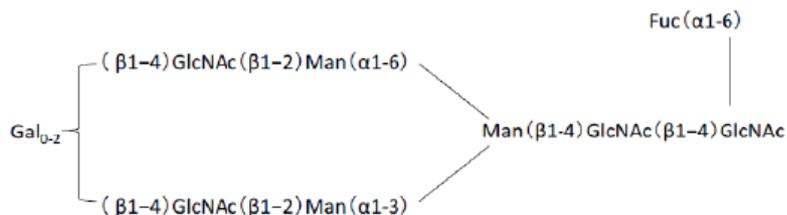
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C215-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセッシング：H鎖 K451

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₅₀₂H₁₀₀₁₈N₁₇₄₂O₂₀₂₄S₄₂（タンパク部分）

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

[用法及び用量]

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

[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。

審査報告(1)

平成30年2月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名]	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成29年8月30日
[剤形・含量]	1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概...	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	54
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する CD279 (PD-1) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66) が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、英国 AstraZeneca 社及び米国 Abgenix 社 (現 Amgen 社) により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

NSCLC に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 MedImmune 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I / II 相試験 (1108 試験) が 2012 年 8 月から実施された。その後、英国 AstraZeneca 社により、以下の 3 つの試験がそれぞれ①2013 年 9 月、②2014 年 2 月、③2014 年 5 月から実施された。

- ① 進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (02 試験)。
- ② 白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 つ以上の化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 (ATLANTIC 試験)。
- ③ 白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした第 III 相試験 (PACIFIC 試験)。

米国及び EU では、PACIFIC 試験を主要な試験成績として、2017 年 8 月に本薬の NSCLC に関する承認申請が行われ、米国では 2018 年 2 月に「IMFINZI is indicated for the treatment of patients with unresectable Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2018 年 2 月時点において、本薬は、NSCLC に係る効能・効果にて米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、02 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験への患者の組入れが、それぞれ 20 年 月、20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、PACIFIC 試験を主要な成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウスをヒト PD-L1/Fc タンパク又はヒト PD-L1 を発現する CHO 細胞で免疫し、単離したリンパ系細胞を用いてハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマの最適なクローンから得られた と、Fc 領域にエフェクター機能を低減させる変異を加えたヒト IgG1 の H 鎖、発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が作

製された。当該構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び CAL の特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [redacted] の [redacted] 中で保管される。MCB の [redacted]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、本培養、ハーベスト、[redacted]、[redacted] クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、[redacted]、[redacted]、ウイルス除去ろ過、[redacted]、[redacted]、充填、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、並びに [redacted] とされている。

原薬の製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB、EPC 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲で、外来性のウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するバイオバーデン試験、マイコプラズマ試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	X-MuLV	PRV	Reo-3	MMV
[redacted] クロマトグラフィー	2.03	1.46	1.38	1.01
低 pH ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	>12.81	>11.79	>7.63	>12.96

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程、[REDACTED] 等である。なお、[REDACTED] は [REDACTED] (2.2.3 参照) [REDACTED] 実施された ([REDACTED] の変更前後の製造方法を変更前の製法及び申請製法とする)。

変更前の製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が、臨床試験で使用されており (2.2.3 参照)、製法変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])
高次構造	二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、[REDACTED] バリエント、[REDACTED] バリエント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、単糖組成、シアル酸含量
生物学的性質	PD-L1 結合活性
	[REDACTED] 結合活性、FcRn 結合活性
	PD-L1/PD-1 結合阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について検討が行われ、以下のとおりであった。

- [REDACTED] により、本薬の PD-L1 への結合親和性が確認された。
- [REDACTED] 及び PD-L1 を発現する [REDACTED] 細胞を、PD-1 を発現する [REDACTED] 細胞株に共培養下で作用させる [REDACTED] により、本薬は濃度依存的に PD-L1 と PD-1 との相互作用を阻害することが確認された。
- 本薬のエフェクター機能が SPR 法により検討され、[REDACTED] に対する本薬の結合親和性は、H 鎖にエフェクター機能の低減を目的とした変異が導入されていない抗 PD-L1 IgG1 抗体と比較して低く、ADCC 活性及び CDC 活性は認められないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。また、凝集体、フラグメント、ジスルフィド結合バリエント、微粒子 (不溶性異物及び不溶性微粒子)、酸化体及び高マンノース糖鎖体が目的物質由来不純物とされた。[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。[REDACTED] 及び *物質A は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、*物質B、*物質C、[redacted]及び[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]並びに[redacted]が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、[redacted]は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、浸透圧比、pH、純度試験（SDS ゲル電気泳動（非還元・還元）及び[redacted]）、cIEF、[redacted]、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（PD-L1/PD-1 結合阻害活性）、[redacted]及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±[redacted]°C	24 カ月	ポリエチレン製容器
加速試験	3	25±[redacted]°C/60±[redacted]%RH	6 カ月	
苛酷試験	3	40±[redacted]°C/75±[redacted]%RH	3 カ月	

*：原薬は申請製法で製造された

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]における[redacted]の増加傾向、[redacted]における[redacted]の増加傾向、並びに[redacted]における[redacted]の減少傾向及び[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著に認められたことに加えて、[redacted]における[redacted]の増加及び[redacted]の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製容器を用いて [redacted]~[redacted]°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2.4 又は 10.0 mL）あたり本薬 120 又は 500 mg を含有する注射剤である。製剤には、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、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、外観検査及び保管、並びに表示、包装、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、並びに[redacted]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、剤形（凍結乾燥製剤から液剤）、 及び の変更である。なお、 は （2.1.4 参照） 実施された。

変更前の製法で製造された製剤が、1108 試験、02 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験で使用された。

製法変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ ）、浸透圧比、pH、純度試験（SDS ゲル電気泳動（非還元・還元）及び ）、cIEF、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（PD-L1/PD-1 結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	120 mg	3	5±3℃	24 カ月*2	クロロブチル製ゴム栓付きガラス製バイアル
	500 mg	3			
加速試験	120 mg	3	25± ℃/60± %RH	6 カ月	
	500 mg	3			
苛酷試験	120 mg	3	40± ℃/75± %RH	3 カ月	
	500 mg	3			
光安定性試験	120 mg	1	25± ℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	500 mg	1			

*1：原薬及び製剤は申請製法で製造された、*2： カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における の増加傾向、 における の増加傾向、並びに における の減少傾向及び の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著に認められたことに加えて、

 における の増加及び の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

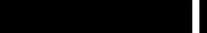
以上より、製剤の有効期間は、クロロブチル製ゴム栓付きガラス製バイアルを用いて、紙函による遮光下、2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の概念が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2 及び 3 参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

▶ 色、澄明性、、タンパク含量、、、、浸透圧、採取容量、、バイオバーデン、無菌性、エンドトキシン、ウイルス安全性、確認試験、生物活性、凝集体、、フラグメント、、酸化体（）、微粒子（不溶性異物及び不溶性微粒子）、、HCP、宿主細胞由来 DNA、*物質B、*物質C、*物質A、酸化体（）

• 工程の特性解析：

CQA への影響に基づくリスクアセスメントにより工程パラメータが分類され、各工程の特性解析が実施された。

• 管理方法の策定：

欠陥モード影響解析により、上記の工程特性解析等に基づき設定された、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せにより、本薬の品質特性が適切に管理されることが確認された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-L1 に対する結合性（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.13）

本薬のエピトープが、HTRF 法により検討された。その結果、ヒト PD-L1 の細胞外領域に位置する 95 番目のアルギニン（R95）が本薬との結合に重要であることが示唆された。

ヒト及びカニクイザルの PD-L1（組換えタンパク）に対する本薬の結合性が、結合平衡除外法により検討された。その結果、本薬の K_D 値（平均値 [95%CI]、n=2）は、それぞれ 22.00 [16.31, 28.83] 及び 78.04 [54.04, 108.57] pmol/L であった。

ヒト PD-L2、B7-H3、CTLA-4、PD-1、B7-H2、CD28 及びマウス PD-L1（組換えタンパク）に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、いずれの組換えタンパクに対しても本薬の結合は認められなかった。

マウス PD-L1（組換えタンパク）に対する抗マウス PD-L1 抗体である 10F.9G2 の結合性が、結合平衡除外法により検討された。その結果、10F.9G2 の K_D 値（平均値 [95%CI]、n=2）は 7.66 [6.09, 9.49] pmol/L であった。

3.1.2 PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.14）

ヒト PD-L1 とヒト PD-1 及び B7-1 との結合に対する本薬の阻害作用が、HTRF 法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値（平均値、n=2）は、それぞれ 0.11 及び 0.04 nmol/L であった。



マウス PD-L1 とマウス PD-1 及び B7-1 との結合に対する 10F.9G2 の阻害作用が、HTRF 法により検討された。その結果、10F.9G2 の IC₅₀ 値 (平均値、n=2) は、それぞれ 1.90 及び 0.31 nmol/L であった。

3.1.3 免疫系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10)

本薬の免疫系に及ぼす影響について、以下の検討が行われた。

- ヒト CD4 陽性 T 細胞を用いて、ヒト PD-L1 (組換えタンパク) 存在下での抗 CD3 及び CD28 抗体刺激による T 細胞増殖に対する本薬 0.02、0.20、2.00 及び 20.00 µg/mL の作用が、³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬は、ヒト PD-L1 存在下での T 細胞の増殖抑制を濃度依存的に阻害した。
- ヒト CD3 陽性 T 細胞を用いて、抗ヒト CD3 抗体及びヒト PD-L1 を強制発現させた CHO 細胞との共培養による T 細胞増殖に対する本薬 0.02、0.04、0.08、0.16、0.31、0.63、1.25、2.50、5.00 及び 10.00 µg/mL の作用が、³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬は濃度依存的に T 細胞の増殖を増強した。
- ヒト PBMC を用いて、抗原提示細胞の増殖に対する本薬 0.02、0.20、2.00 及び 20.00 µg/mL の作用が、³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの濃度においても本薬による細胞増殖の誘導は認められなかった。
- ヒト CD4 陽性 T 細胞を用いて、ヒト PD-L1 (組換えタンパク) 存在下での抗 CD3 及び CD28 抗体刺激による IFN-γ 産生に対する本薬 0.02、0.20、2.00 及び 20.00 µg/mL の作用が、フローサイトメトリ法により検討された。その結果、本薬は、ヒト PD-L1 存在下での IFN-γ の産生抑制を濃度依存的に阻害した。
- ヒト全血を用いて、IFN-γ、IL-2、IL-6 及び TNF-α の産生に対する本薬の作用が、フローサイトメトリ法により検討された。その結果、本薬による IFN-γ、IL-2、IL-6 及び TNF-α の産生は認められなかった。

3.1.4 CDC 及び ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.9)

ヒト乳癌由来 SKBR3 細胞株を用いて、本薬の CDC 活性が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、CDC 活性は認められなかった。

SKBR3 細胞株を用いて、本薬の ADCC 活性が、FcγRIIIa-V158¹⁾ 及び NFAT 応答性ルシフェラーゼ遺伝子を導入したヒト非ホジキンリンパ腫由来 NK92/CD16/NFAT-ルシフェラーゼクローン 8 細胞株をエフェクター細胞として、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、ADCC 活性は認められなかった。

3.1.5 ヒト悪性腫瘍における膜結合型 PD-L1 及び可溶性 PD-L1 の発現 (CTD 4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

ヒト悪性腫瘍⁵⁾ の凍結組織切片における膜結合型 PD-L1 の発現が、2.14H9 mIgG1⁶⁾ を用いた IHC 法により検討された。その結果、肺癌の組織切片において PD-L1 の発現が認められた。

健康成人から採取した血漿中、並びに癌患者から採取した血漿中及び腫瘍組織内の可溶性 PD-L1 濃度が、ECL 法により検討された。その結果、健康成人と比較して、癌患者において可溶性 PD-L1 の血漿中濃度の上昇が認められた。

⁵⁾ 前立腺癌、肝臓癌、腎臓癌、膵臓癌、結腸・直腸癌、卵巣癌、乳癌、肺癌、胃癌及び膀胱癌。

⁶⁾ 本薬の抗原結合領域とマウス IgG1 の Fc 領域を有する抗 PD-L1 抗体。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.15、4.2.1.1.16、4.2.1.1.17)

ヒト膀胱癌由来 HPAC 細胞株を HPAC 細胞株に対する CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞とともに皮下移植した NOD/SCID マウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 1、3、5、8 及び 10 日目に、本薬 0.01、0.1、1 及び 5 mg/kg が腹腔内投与され、第 22 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、本薬 1 及び 5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p \leq 0.05$ 、Mann-Whitney 順位和検定)。

ヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株を A375 細胞株に対する CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞とともに皮下移植した NOD/SCID マウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 1、3、5、8 及び 10 日目に、本薬 0.1、1、及び 5 mg/kg が腹腔内投与され、第 25 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、本薬 0.1、1 及び 5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p \leq 0.05$ 、Mann-Whitney 順位和検定)。

マウス結腸・直腸癌由来 CT26 細胞株を皮下移植したマウス (8 例/群) を用いて、移植後第 4 日目以降に、10F.9G2 1、5、10 又は 20 mg/kg が週 2 回、計 8 回腹腔内投与され、生存率が検討された。その結果、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、10F.9G2 1、10 及び 20mg/kg 群で統計学的に有意な生存率の増加が認められた (それぞれ $p=0.006$ 、0.0003 及び 0.006、log-rank 検定)。

CT26 細胞株を皮下移植したマウス (8 例/群) を用いて、移植後第 11 日目に、オキサリプラチン 10 mg/kg が単回腹腔内投与、第 11 日目以降に、10F.9G2 10 mg/kg が週 2 回、計 6 回腹腔内投与され、生存期間が検討された。その結果、10F.9G2 単独投与群、オキサリプラチン単独投与群及び 10F.9G2 とオキサリプラチンとの併用投与群の生存期間の中央値は、それぞれ 26.5、30 及び 57 日であった。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験において、本薬 200 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与した後、本薬 100 mg/kg を第 8 日目以降に QW で静脈内投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された (5.2 参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び NSCLC に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

PD-L1 は生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞) 等に発現する PD-1 及び B7-1 と結合することにより、免疫応答を負に制御すると考えられている (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8)。また、PD-L1 は種々の腫瘍細胞にも発現すること (Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66) が報告されており、腫瘍細胞に発現する PD-L1 は腫瘍に対する免疫応答を抑制していると考えられている。

本薬はヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域 (R95) に結合し、PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合を阻害すること (3.1.2 参照) により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.6 参照)。

ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した試験成績は得られていないものの、

本薬の作用機序に加えて、肺癌患者の組織検体において PD-L1 の発現が認められたこと（3.1.5 参照）を考慮すると、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、PD-L1 に対する抗体医薬品である本薬と、本邦で承認されている他の抗 PD-L1/PD-1 抗体医薬品との薬理学的特性の異同等について、以下のように説明している。

各薬剤の薬理学的特性は表 5 のとおりであり（Clin Cancer Res 2017; 23: 1886-90 等）、薬剤間で異なる点も認められるものの、主に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、腫瘍免疫応答を増強することで腫瘍増殖抑制作用を示す点は同一である。

表 5 本薬及び本邦で承認されている他の抗 PD-L1/PD-1 抗体医薬品の薬理学的特性

	標的分子	標的分子が結合する分子	ADCC 活性	CDC 活性
ニボルマブ	PD-1	PD-L1、PD-L2	なし	なし
ペムブロリズマブ	PD-1	PD-L1、PD-L2	なし	なし
アテゾリズマブ	PD-L1	PD-1、B7-1	なし	なし
デュルバルマブ（本薬）	PD-L1	PD-1、B7-1	なし	なし
アベルマブ*	PD-L1	PD-1、B7-1	あり	なし

*：非小細胞肺癌に係る効能・効果では未承認。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、①本薬の腫瘍増殖抑制作用における PD-L1 と B7-1 との結合に対する阻害作用の寄与、②本薬の有効性に影響を及ぼす因子、並びに③本薬とニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びアベルマブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要であると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。また、サル乳汁中の本薬の定量は、以下の②の測定法により行われた。

- ① 固相化したヒツジ抗ヒト IgG 抗体及び HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法。
- ② 固相化した抗デュルバルマブ抗体、ビオチン標識した抗 TM 抗体及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法。

4.1.2 抗デュルバルマブ抗体の測定法

サル血清中の抗デュルバルマブ抗体の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びビルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。

4.2 吸収

雄性サルに本薬①0.1 又は②1 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与した後、それぞれ本薬①10 又は②100 mg/kg を第 15 日目以降に QW で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 6)。0.1~1 mg/kg の用量範囲において、C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方、AUC は用量比を上回って増加した。AUC が非線形を示した理由について、用量の増加に伴い PD-L1 への結合を介した消失経路が飽和し、CL が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。また、10~100 mg/kg の用量範囲において、C_{max} 及び AUC は用量比を上回って増加した。当該理由について、抗デュルバルマブ抗体が第 29 日目に上記①及び②のそれぞれ①全例及び②4/5 例で検出されたことを考慮すると、抗デュルバルマブ抗体が本薬の曝露量に及ぼす影響が、100 mg/kg 投与時と比較して、10 mg/kg 投与時で大きかったことに起因すると考える、と申請者は説明している。

表 6 本薬の PK パラメータ (雄性サル、反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC* ¹ (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	0.1* ²	4	1.77±0.424	2.10±0.165	0.969±0.211	43.8±3.27	49.1±18.3
	1* ³	5	20.8±1.27	80.3±14.7	3.05±0.995	11.1±1.11	40.5±7.00
29	10* ²	4	124±26.9	70.0±57.9	—	—	—
	100* ³	5	2,660±692	7,370±7,240	—	—	—

算術平均値±標準偏差、*1: 第 1 日目は AUC_{14days}、第 29 日目は AUC_{10days}、*2: 第 1 日目は 0.1 mg/kg、第 15 日目以降は 10 mg/kg、*3: 第 1 日目は 1 mg/kg、第 15 日目以降は 100 mg/kg、—: 算出せず

雌雄サルに本薬③30、④60 又は⑤200 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与した後、それぞれ本薬③15、④30 又は⑤100 mg/kg を第 8 日目以降に QW で静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 7)。15~200 mg/kg の用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{7days} は概ね用量に比例して増加した。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

抗デュルバルマブ抗体は、上記③~⑤のそれぞれ③10/12 例、④11/12 例及び⑤7/12 例で検出された。

表 7 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、13 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n* ¹	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * ² (day)	AUC _{7days} (µg·day/mL)
1	30* ³	雄	6	850±193	0.271 (0.0625, 3.02)	3,720±1,190* ⁶
		雌	6	815±163	0.271 (0.0625, 3.02)	3,430±930* ⁷
	60* ⁴	雄	6	1,800±319	0.167 (0.0625, 0.271)	6,640±1,760
		雌	6	1,650±341	0.0625 (0.0625, 0.271)	5,790±806
	200* ⁵	雄	6	6,170±1,280	0.271 (0.0625, 0.271)	22,800±4,830
		雌	6	6,680±1,760	0.0625 (0.0625, 0.0625)	23,600±4,340
36	15* ³	雄	5	1,350±532	0.271 (0.0625, 1.02)	5,050±1,940
		雌	4	875±95.8	0.271 (0.0625, 3.02)	3,790±1,080* ⁸
	30* ⁴	雄	5	2,150±787	0.271 (0.0625, 0.271)	8,470±3,430
		雌	4	1,500±486	0.0625 (0.0625, 0.0625)	6,170±2,020
	100* ⁵	雄	6	6,400±1,890	0.167 (0.0625, 1.02)	27,900±6,210* ⁶
		雌	6	6,110±1,170	0.167 (0.0625, 0.271)	28,700±6,670* ⁶
85	15* ³	雄	5	1,390±647	0.0625 (0.0625, 0.271)	6,450±3,050
		雌	4	1,360±360	0.167 (0.0625, 0.271)	5,520±1,020
	30* ⁴	雄	5	2,370±326	0.271 (0.0625, 0.271)	12,300±2,220
		雌	4	1,950±190	0.271 (0.0625, 0.271)	9,290±1,110
	100* ⁵	雄	6	7,810±2,080	0.271 (0.0625, 5.02)	38,600±9,770
		雌	6	7,120±1,340	0.0625 (0.0625, 0.271)	31,200±6,270

算術平均値±標準偏差、*1: PK パラメータが算出不可能であった個体及び抗デュルバルマブ抗体の発現により本薬の血清中濃度推移に変化が認められた個体を除外、*2: 中央値 (範囲)、*3: 第 1 日目は 30 mg/kg、第 8 日目以降は 15 mg/kg、*4: 第 1 日目は 60 mg/kg、第 8 日目以降は 30 mg/kg、*5: 第 1 日目は 200 mg/kg、第 8 日目以降は 100 mg/kg、*6: n=5、*7: n=4、*8: n=3

4.3 分布

妊娠サルに本薬①60又は②200 mg/kgを妊娠20日目に静脈内投与した後、それぞれ本薬①30又は②100 mg/kgを妊娠27日目から分娩までQWで静脈内投与し、出生児の血清中本薬濃度が検討された。その結果、上記①及び②における分娩後1日目の出生児の血清中本薬濃度（算術平均値±標準偏差）は、それぞれ242±121 µg/mL及び1,010±491 µg/mLであり、いずれも分娩後180日目までに定量下限値（80 pg/mL）未満まで低下した。

以上より、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された、と申請者は説明している。

また、雄性サルを用いた反復静脈内投与試験における本薬の V_{ss} （4.2参照）はサルの血漿容積（44.8 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と同程度であったこと等を考慮すると、本薬は主に循環血中へ分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

妊娠サルに本薬①60又は②200 mg/kgを妊娠20日目に静脈内投与した後、それぞれ本薬①30又は②100 mg/kgを妊娠27日目から分娩までQWで静脈内投与し、乳汁中本薬濃度が検討された。その結果、上記①及び②における分娩後28日目の乳汁中本薬濃度（算術平均値±標準偏差）は、それぞれ0.453±0.250 µg/mL及び1.95±0.860 µg/mLであった。

以上より、本薬は乳汁中に排泄されることが示された、と申請者は説明している。

また、本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「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」について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、ヒト及びカニクイザルのPD-L1に対して高い親和性を示すこと（3.1.1参照）等から、本薬の毒性はカニクイザルを用いた試験に基づき評価された。

なお、本項では、*in vivo*試験において、特記しない限り、溶媒として25 mmol/Lヒスチジン、265 mmol/Lトレハロース及び0.02%ポリソルベート80を含有する溶液（pH6.0）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量は200 mg/kg超と判断された（表8）。

表 8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0、30/15、60/30、200/100	急性毒性について、4週間又は13週間 反復静脈内投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	>200	4.2.3.2.2

a) 用量は、第1日目の用量（本薬0、30、60又は200 mg/kg）/第8日目以降の用量（本薬0、15、30又は100 mg/kg）

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた4及び13週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表9）。13週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量（200/100 mg/kg）における定常状態の平均血清中曝露量（AUC_{7days}：34,900 µg・day/mL）は、臨床曝露量⁷⁾の約85倍であった。

なお、200/100 mg/kg 群において、抗デュルバルマブ抗体の産生に伴う本薬の曝露量への影響が認められた動物は、4週間反復静脈内投与毒性試験における雄1例のみであり、本薬の毒性評価に影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	4週間 (QW) + 休薬8週	0、30/15、 60/30、200/100	200/100：前肢・後肢・耳介・眼周囲・頭部の発疹 ^{b)} 、赤色尿 ^{b)} 、腎臓腫大 ^{b)} 、尿管の虚血性壊死・フィブリノイド壊死を伴う多発血管炎 ^{b)} 、脈絡叢・心臓の中動脈等の炎症 ^{b)} 、胸腺の小型化・重量低下 ^{c)} 、胸腺皮質の細胞密度減少 ^{c)} 回復性：あり	200/100	4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	静脈内	13週間 (QW) + 休薬8週	0、30/15、 60/30、200/100	200/100：リンパ系組織への影響 ^{c)} （胸腺の皮質・髄質の萎縮・退縮、腸間膜リンパ節における胚中心の形成不全） 回復性：あり	200/100	4.2.3.2.3

a) 用量は、第1日目の用量（本薬0、30、60又は200 mg/kg）/第8日目以降の用量（本薬0、15、30又は100 mg/kg）

b) 雄1例のみに認められ、薬物/抗デュルバルマブ抗体複合体の沈着に起因すると考えられること（5.7.2参照）、ヒトへの外挿性がないこと等から、無毒性量の判断に際して考慮されなかった

c) 末梢血T細胞数に影響は認められなかったこと等から毒性学的意義は低いと判断された

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、本薬の受胎能への影響について、以下の理由から、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2参照）において、性成熟した動物に本薬を最長

⁷⁾ 日本人の進行固形癌患者を対象とした02試験において、本薬10 mg/kgを初回静脈内投与した際のAUC_{14days}（826 µg・day/mL）であった。

13 週間投与した結果、生殖器に本薬の投与に関連する病理組織学的所見は認められなかったこと。

- 同種異系妊娠マウスを用いた試験の結果、PD-L1 の阻害又は PD-L1 遺伝子の欠失により、流産又は胎児死亡の増加が報告されているものの (J Exp Med 2005; 202: 231-7)、PD-L1 ノックアウトマウスで受胎能に対する影響を示唆する所見が認められた旨は報告されていないこと (Immunity 2004; 20: 327-36 等)。

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された (表 10)。本薬群で胎児及び新生児の死亡数に増加傾向が認められたものの、試験実施施設における背景データの範囲内であったことから、本薬投与による影響ではなく、母動物、胎児及び新生児並びに出生児の成長及び発達に対する無毒性量は 200/100 mg/kg である、と申請者は説明している。当該用量における定常状態の平均血清中曝露量 (AUC_{7days}: 34,800 µg・day/mL) は、臨床曝露量⁷⁾ の約 84 倍であった。

表 10 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験	雌 カニクイザル	静脈内	母動物： 妊娠 20 日 ～分娩日 (QW)	0 ^{b)} 、 60/30、 200/100	母動物：なし 胎児・新生児： ≥60/30：死亡数の増加 ^{c)} 出生児の成長及び発達 ^{d)} ： なし	母動物 (一般毒性)： 200/100 胎児・新生児： 200/100 出生児の成長及び発達： 200/100	4.2.3.5.3.1

a) 用量は、妊娠 20 日目の用量 (本薬 0、60 又は 200 mg/kg) / 妊娠 27 日～分娩日までの用量 (本薬 0、30 又は 100 mg/kg)

b) 26 mmol/L ヒスチジン/ヒスチジン塩酸塩、275 mmol/L トレハロース二水和物及び 0.02% ポリソルベート 80 を含有する溶液 (pH6.0)

c) 胎児死亡数 (0 mg/kg 群：1/20 例、60/30 mg/kg 群：4/20 例、200/100 mg/kg 群：1/20 例、以下、同順)、死産又は出生時死亡児数 (0/20 例、1/20 例、1/20 例)、新生児死亡数 (0/20 例、1/20 例、2/20 例)

d) 新生児には、神経行動学的検査、骨格発達検査、末梢血のイムノフェノタイプリング、キーホールリンペットヘモシアニンに対する抗体反応検査、リンパ系組織の病理組織学的検査等が実施された

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬の投与部位に対する影響が Draize の評価基準及び病理組織学的検査の結果に基づき評価された結果、最高用量である 200/100 mg/kg まで局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織切片を用いた組織交差反応性試験が実施された (表 11)。その結果、本薬の特異的な染色は、PD-L1 の発現が単核細胞及び栄養膜細胞で認められる旨の報告 (Nat Immunol 2007; 8: 239-45 等) と一致した。

表 11 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	凍結切片に本薬 0.5 又は 5 µg/mL を処理し、間接的酵素免疫測定法により、組織への結合を検出	単核細胞・栄養膜上皮細胞の細胞膜・細胞質、下垂体上皮細胞の細胞質 ^{a)} に本薬特異的な染色が認められた	4.2.3.7.7.1
カニクイザル 正常組織	凍結切片に本薬 0.5 又は 5 µg/mL を処理し、間接的酵素免疫測定法により、組織への結合を検出	単核細胞・栄養膜上皮細胞・卵管上皮細胞の細胞膜・細胞質 ^{b)} に本薬特異的な染色が認められた	4.2.3.7.7.2

a) 下垂体上皮細胞の細胞質に染色は局在しており、モノクローナル抗体は細胞質に到達できないことから、毒性学的意義は低いと判断された

b) 卵管上皮細胞の細胞膜及び細胞質に染色が認められたが、反復投与毒性試験において雌性生殖器に病理組織学的所見は認められなかったこと (5.2 参照) から、毒性学的意義は低いと判断された

5.7.2 毒性発現の機序に関する試験

カニクイザルを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験において、200/100 mg/kg 群の雄1例に薬物/抗デュルバルマブ抗体複合体に起因する可能性のある病理組織学的所見（腎臓における血管炎、脈絡叢及び心臓の中動脈の炎症等）が認められたこと（5.2 参照）から、当該動物の組織を用いた毒性発現機序の検討が行われた（表 12）。

表 12 毒性発現の機序に関する試験

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
免疫複合体の沈着を評価する探索的試験	本薬 200/100 mg/kg 投与により血管炎等が認められた動物の組織（脳（脈絡叢）、精巣上体、坐骨神経、心臓、腎臓及び肝臓）における、本薬とカニクイザルの IgG、IgM 等との免疫複合体の有無を、IHC 法により検討	脈絡叢・精巣上体・心臓・腎臓の炎症が認められた血管に、本薬・カニクイザルの IgG・IgM 等を含む免疫複合体関連顆粒物の沈着が認められた 同動物の炎症が認められない血管及び対照群の動物の各組織に、同様の所見は認められなかった	参考 4.2.3.7.7.3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 本薬の胎児及び新生児に対する影響について

機構は、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（5.5 参照）で認められた胎児及び新生児の死亡が、本薬投与に起因する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬 0、60/30 及び 200/100 mg/kg 群において、①胎児死亡数、②死産又は出生時死亡児数、並びに③新生児死亡数は、それぞれ①1/20、4/20 及び 1/20 例、②0/20、1/20 及び 1/20 例、並びに③0/20、1/20 及び 2/20 例であった。胎児又は新生児の死亡時期を、妊娠の初期、中期、後期、出生時（死産を含む）及び分娩後 1～7 日に分けて、それぞれ試験実施施設における背景データ⁸⁾と比較した結果、概ね背景データの範囲内であった。血清中可溶性 PD-L1 濃度は 60/30 及び 200/100 mg/kg 群で同程度に抑制されており、本薬による PD-L1 への結合の飽和が示唆されることから、妊娠転帰に対する潜在的な影響が用量依存的に認められる可能性は低いと考えるが、200/100 mg/kg 群の分娩時期（妊娠 154±10 日）は対照群（161±7 日）及び 60/30 mg/kg 群（160±8 日）と比較して早い傾向にあったことから、200/100 mg/kg 群で認められた新生児の死亡は、出生児の成熟過程が不完全であったことに起因すると考える。また、分娩後 9 日目に死亡した出生児において胸腺萎縮等のリンパ系組織への影響が認められたものの、皮膚の外傷及び顕著な漿液性痂皮を伴っていたことから、皮膚感染に伴う二次的な影響と判断した。なお、他の出生児において同様の所見は認められず、分娩後 180 日目まで生存した出生児においても、末梢血白血球サブセットに対する影響やリンパ系組織における病理組織学的所見等は認められなかった。

以上より、本薬投与と胎児及び新生児の死亡等との関連はないと考える。一方、PD-L1 と PD-1 との相互作用が胎児に対する母体免疫寛容の維持に重要である旨の報告（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2016: 107; 108-19 等）を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は潜在的なリスクがあると考えられる。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の臨

⁸⁾ 1993 年～2010 年に実施された 17 試験における 267 例の妊娠転帰 [妊娠時期毎（妊娠 21 日～30 日、妊娠 31 日～50 日、妊娠 51 日～75 日、妊娠 76～100 日、妊娠 101～125 日、妊娠 126～150 日、妊娠 150 日以降）の胎児死亡、死産又は出生時死亡、並びに分娩後の時期毎（分娩後 1 日、分娩後 2～7 日、分娩後 7 日以降）の出生児死亡] に関するデータ。

床使用については、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り許容可能と考え、当該内容を添付文書にて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を踏まえると、少なくとも妊娠後期における胎児及び新生児の死亡と本薬投与との関連は否定できないことから、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験で認められた、本薬群における妊娠後期の胎児及び新生児の死亡については、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断した。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起については、申請者の提案どおりで差し支えないと判断した。

- 本薬群における妊娠後期の胎児及び新生児の死亡数（60/30 及び 200/100 mg/kg 群の合算）は、それぞれ 2/40 例（5%）及び 3/40 例（7.5%）であり、試験実施施設における背景データ（4.5%及び 6.8%）と比較して上回っていること。
- 本薬群の妊娠期間は試験実施施設の背景データ（122 日～184 日）の範囲内であり、出生児の成熟過程が不十分であったことを裏付けるデータは得られていないこと。
- PD-L1 と PD-1 との相互作用が胎児に対する母体免疫寛容の維持に重要であること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2016: 107; 108-19 等）及び本薬は胎盤移行すると考えられること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2013: 98; 459-85）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した抗デュルバルマブ抗体及びルテニウム標識した抗TM抗体を用いたECL法により行われ、定量下限値は50 ng/mLであった。

6.1.1.2 抗デュルバルマブ抗体及び抗デュルバルマブ中和抗体の測定法

ヒト血清中の抗デュルバルマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いたECL法により行われ、検出感度は27.16 ng/mLであった。また、ヒト血清中の抗デュルバルマブ中和抗体の検出は、ヒト血清と本薬及び可溶性PD-L1をインキュベートした後に、固相化した抗PD-L1抗体、マウス抗ヒトPD-L1抗体及びルテニウム標識したヤギ抗マウスIgG抗体を用いたECL法により行われ、検出感度は289 ng/mLであった。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4及び2.2.3参照）。今般の申請で提出された1108試験、02試験、ATLANTIC試験及びPACIFIC試験においては、変更前の製法で製造された製剤が用いられた。

原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、製法の変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されている（2.1.4及び2.2.3参照）。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬のPKは、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 02 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

用量漸増期では進行固形癌患者 25 例 (PK 解析対象は 22 例)、規模拡大期では白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌、食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者 140 例 (PK 解析対象は 116 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増期では、本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を Q2W、本薬 15 mg/kg を Q3W 又は本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与、規模拡大期では、単独投与コホートでは本薬 10 mg/kg を Q2W、併用コホートでは tremelimumab 1 mg/kg を Q4W で 16 週間静脈内投与するとともに、本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

用量漸増期における PK 解析対象は全例が日本人患者であり、初回投与時の本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。C_{max} は、1～20 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。AUC は、Q2W で投与された 1～10 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。

抗デュルバルマブ抗体の測定が実施された 197 例のうち、14 例で本薬投与後に抗デュルバルマブ抗体が検出され、1 例で抗デュルバルマブ中和抗体が認められた。

表 13 初回投与時の本薬の PK パラメータ

用法・用量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC ^{*2} (µg·day/mL)
1 mg/kg Q2W	4	20.8 (24.1)	0.046 (0.045, 0.048)	150 (30.4)
3 mg/kg Q2W	4	54.9 (27.9)	0.044 (0.043, 0.045)	405 (21.8)
10 mg/kg Q2W	3	145 (51.2)	0.047 (0.044, 0.073)	826 (51.4)
15 mg/kg Q3W	3	254 (20.8)	0.044 (0.044, 0.045)	2,380 (16.9)
20 mg/kg Q4W	4	311 (26.6)	0.046 (0.043, 0.12)	2,440 (31.8)

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : Q2W では AUC_{14days}、Q3W では AUC_{21days}、Q4W では AUC_{28days}

6.2.1.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : PACIFIC 試験<2014 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 2 月 13 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者 713 例 (PK 解析対象は 473 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。その結果、初回投与後及び 13 回目投与後の本薬の C_{max} (幾何平均値 (変動係数%)) は、それぞれ 191 (72.4) µg/mL 及び 373 (43.6) µg/mL であった。また、5、13 及び 25 回目投与前の本薬の C_{min} (幾何平均値 (変動係数%)) は、それぞれ 120 (62.2)、177 (47.8) 及び 189 (71.8) µg/mL であった。

抗デュルバルマブ抗体の測定が実施された 401 例のうち、7 例で本薬投与後に抗デュルバルマブ抗体が検出され、2 例で抗デュルバルマブ中和抗体が認められた。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1108 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

進行固形癌患者 1,022 例 (PK 解析対象は 993 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増期では本薬 0.1～10 mg/kg を Q2W 又は本薬

15 mg/kg を Q3W で静脈内投与、規模拡大期では本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与、用量探索期では本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

用量漸増期及び用量探索期における初回投与時の本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。 C_{max} は、0.1~20 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。 AUC_{14days} は、0.1~3 mg/kg の用量範囲で用量比を上回って増加し、3~20 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。 AUC_{14days} が非線形を示した理由について、本薬の用量増加に伴い PD-L1 への結合を介した消失経路が飽和したこと起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。用量漸増期において、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の C_{max} 及び C_{min} に基づく累積係数⁹⁾ は、それぞれ 1.49 及び 4.32 であった。

抗デュルバルマブ抗体の測定が実施された 835 例のうち、25 例で本薬投与後に抗デュルバルマブ抗体が検出され、3 例で抗デュルバルマブ中和抗体が認められた。

表 14 初回投与時の本薬の PK パラメータ

用法・用量	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} [*] (day)	AUC_{14days} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
0.1 mg/kg Q2W	4	2.78 (22.1)	0.169 (0.167, 0.174)	6.03 (41.1)	5.14 (45.1)
0.3 mg/kg Q2W	4	7.97 (23.0)	0.0435 (0.042, 0.049)	25.8 (57.4)	25.1 (65.5)
1 mg/kg Q2W	3	22.8 (11.3)	0.0670 (0.042, 0.167)	135 (17.1)	131 (20.1)
3 mg/kg Q2W	3	70.8 (17.0)	0.0450 (0.045, 1.06)	402 (22.0)	400 (21.7)
10 mg/kg Q2W	5	294 (23.4)	0.0440 (0.042, 0.847)	1,770 (38.5)	1,780 (39.1)
15 mg/kg Q3W	7	427 (25.5)	0.0520 (0.042, 0.951)	2,320 (34.4)	2,940 (36.3)
20 mg/kg Q4W	18	416 (23.9)	0.0450 (0.003, 0.162)	3,290 (21.3)	4,500 (23.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（範囲）

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

ATLANTIC 試験において、心電図測定時点の血清中本薬濃度が測定可能であった 239 例を対象に、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ の関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。また、初回投与終了時点の血清中本薬濃度において、 $\Delta QTcF[90\%CI]$ (ms) は 1.93 [1.82, 2.03] であり、10 ms を下回ると予測された。

以上より、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 PPK 解析

1108 試験及び ATLANTIC 試験の計 2 試験で得られた本薬の PK データ (1,324 例、7,262 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施され、以下の検討が行われた（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬の PK は、線形消失及び Michaelis-Menten 型の非線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

- 本薬の①CLに対する共変量として、血清アルブミン、体重、CrCL、LDH、可溶性PD-L1濃度、血清クレアチニン、年齢、AST、ALT、総ビリルビン、性別、ECOG PS、癌腫、人種及び免疫原性、本

⁹⁾ 初回投与時の C_{max} 又は C_{min} に対する、定常状態（投与開始 84 日目以降）における C_{max} 又は C_{min} の比。

薬の②V1及び③V2に対する共変量として、上記のうち、免疫原性を除く要因が検討された。その結果、①CL、②V1及び③V2に対する有意な共変量として、それぞれ①血清アルブミン、体重、性別、LDH、ECOG PS、免疫原性、CrCL、可溶性PD-L1濃度及び癌腫、②体重及び性別、並びに③性別が選択された。

- 本薬10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与した際の $C_{min,ss}$ が検討された。その結果、本薬10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与された97.8%の患者において、本薬の $C_{min,ss}$ は、PD-L1とPD-1を介した経路の阻害効果が99%となる濃度（53.3 $\mu\text{g/mL}^{10}$ ）を上回ると推定された。

上記のPPK解析で用いられた本薬のPKデータから、3 mg/kg以下の用量で本薬が投与された患者を除いたPKデータ（1,310例、6,984測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによるPPK解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬のPKは、線形消失及び時間依存的なCLを伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

上記の PPK 解析の結果に基づき、①CL、②V1 及び③V2 にそれぞれ①血清アルブミン、体重、性別、LDH、ECOG PS、免疫原性、CrCL、可溶性 PD-L1 濃度及び癌腫、②体重及び性別、並びに③性別の影響を組み込んだモデルを用いて、各共変量が本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} ）に及ぼす影響が検討された。その結果、各共変量により、本薬の $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ最大 21、25 及び 23%変動すると推定されたものの、PACIFIC 試験における本薬の $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の変動係数（それぞれ 27.5、41.4 及び 37.5%¹¹）並びに曝露量と有効性及び安全性との関連（6.2.5 参照）を考慮すると、各共変量が本薬の曝露量に及ぼす影響に臨床的意義はないと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

PACIFIC 試験から得られたデータに基づき、本薬の曝露量¹¹と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} ）の四分位点で本薬群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、プラセボ群及び本薬の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} の増加に伴い、PFS が延長することが示唆された。一方で、 $C_{max,ss}$ と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、本薬の曝露量と有効性との関連について、以下のように説明している。

本薬の PK は時間依存的な CL を伴い（6.2.4 参照）、本薬の投与期間が長くなるにつれて本薬の CL が低下することが推測されることを考慮して、PACIFIC 試験から得られたデータに基づき、時間依存的な CL と PFS との関連についても検討した。その結果、ベースラインから定常状態までの CL の低下率が①中央値（-21%）以上の患者及び②中央値未満の患者における PFS（中央値）は、それぞれ①12.4 及び②17.95 カ月であり、上記①の患者と比較して②の患者で延長する傾向が認められた。

以上より、本薬により治療効果が得られ、投与期間が長くなった患者で本薬の CL が低下した結果として、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} と PFS との関連が認められた可能性があり、現時点で本薬の曝露量と有効性と

¹⁰ PPK 解析（6.2.4 参照）により推定されたミカエリス定数（0.533 $\mu\text{g/mL}$ ）に基づき算出された。

¹¹ PPK 解析（6.2.4 参照）において構築された PPK モデルに対して、1108 試験及び PACIFIC 試験で得られた本薬の PK データ（679 例、3,408 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施し、構築された PPK モデルにより推定された。

の間に明確な関連は認められていないと考える。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量 ($C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss}) と、本薬との因果関係の否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の特に注目すべき有害事象¹²⁾、投与中止に至った有害事象及び肺臓炎の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は、高分子化合物（分子量：約 149,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析において、ALT、AST 及び総ビリルビンは、本薬の CL、V1 及び V2 に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）。
- PPK 解析において、CrCL が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であったこと（6.2.4 参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK における国内外差

申請者は、02 試験における日本人患者及び 1108 試験から得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

初回投与時の C_{max} 及び AUC_{14days} は、外国人患者と比較して、日本人患者で低値を示す傾向が認められたこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）について、下記の点を考慮し、両試験において得られた C_{max} 及び AUC_{14days} を実投与量で補正し、日本人患者及び外国人患者における本薬の PK を比較した。

- PPK 解析において、本薬の CL に対する有意な共変量として体重が選択されたこと（6.2.4 参照）。
- 本薬が体重換算用量で投与された日本人患者（02 試験）と外国人患者（1108 試験）における体重の平均値は、それぞれ 55.4 及び 80.9 kg であり、日本人患者と外国人患者の体重に差異があったこと。

その結果、3～20 mg/kg の用量範囲において、日本人患者及び外国人患者の実投与量で補正した① C_{max} 及び② AUC_{14days} （幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ①0.307 (25.9) $\mu\text{g/mL/mg}$ 及び 0.306 (37.0) $\mu\text{g/mL/mg}$ 、並びに②1.94 (37.2) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL/mg}$ 及び 2.08 (33.4) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL/mg}$ であり、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、臨床試験に組み入れられた日本人患者と外国人患者の体重差を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える。

¹²⁾ 肺臓炎、肝機能障害関連事象、下痢、大腸炎、内分泌疾患（副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）、腎機能障害関連事象、皮膚炎、発疹、脾機能障害関連事象、免疫介在性の機序により発現すると考えられる事象、注入に伴う反応、過敏症及びアナフィラキシー反応と定義された。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 抗デュルバルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗デュルバルマブ抗体の発現状況が、1108試験、02試験、ATLANTIC試験及びPACIFIC試験において検討された。本薬10 mg/kgをQ2Wで投与された患者（1,686例）のうち、99例（5.9%）で抗デュルバルマブ抗体が検出され、うち、8例（0.5%）で抗デュルバルマブ中和抗体が認められた。

申請者は、検体中の本薬が抗デュルバルマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗デュルバルマブ抗体の測定法（6.1.1.2参照）における、抗デュルバルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は100 µg/mLであった。当該方法が用いられた1108試験、02試験、ATLANTIC試験及びPACIFIC試験において、抗デュルバルマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は607.1 µg/mLであったことを考慮すると、検体中の本薬が抗デュルバルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性がある。

また、申請者は、以下の点等を考慮すると、抗デュルバルマブ抗体が本薬のPKに臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 1108 試験、02 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験において、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の C_{min} は、8 回目投与前及び 21 回目投与前を除き、抗デュルバルマブ抗体陰性例と比較して陽性例で低値を示した（表 15）。しかしながら、PPK 解析（6.2.4 参照）で推定されたベースラインの CL（中央値）は、3 回目投与前に抗デュルバルマブ抗体が陰性であった患者（0.247 L/day）と比較して陽性であった患者（0.389 L/day）で高値を示したことを考慮すると、抗デュルバルマブ抗体以外の要因が C_{min} に影響を及ぼした可能性があること。
- PPK 解析において、本薬の CL に対する有意な共変量として免疫原性が選択されたものの、免疫原性が本薬の曝露量に及ぼす影響に臨床的意義はないと考えること（6.2.4 参照）。

表 15 本薬 10 mg/kg Q2W 投与時の血清中本薬濃度（µg/mL）

測定日 (日)	抗デュルバルマブ抗体陽性例		抗デュルバルマブ抗体陰性例	
	n	C_{min}	n	C_{min}
3 回目投与前	44	27.7 (209)	1,106	84.7 (54.1)
8 回目投与前	1	260	26	180 (58.0)
9 回目投与前	1	118	535	152 (55.8)
21 回目投与前	1	328	256	184 (65.3)
投与終了時	9	28.1 (62.5)	520	125 (105)
投与終了 30 日後	1	31.2	205	99.9 (96.0)
投与終了 3 カ月後	3	7.27 (432)	380	18.0 (195)

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=1 の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、抗デュルバルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の PK に対する抗デュルバルマブ抗体の影響については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 抗デュルバルマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったこと。

- 臨床試験で用いられた抗デュルバルマブ抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗デュルバルマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性があること。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す国際共同第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 16 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 16 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて静脈内投与)	主な評価項目
評価	国際共同	02	I	用量漸増期： ① 進行固形癌患者 規模拡大期： ② 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌、食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者	138 ① 22 ② 116	① 本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg Q2W、 15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W ② 本薬 10 mg/kg Q2W	安全性 忍容性 PK
		PACIFIC	III	白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者	709 ① 475 ② 234	① 本薬 10 mg/kg Q2W ② プラセボ Q2W	有効性 安全性
参考	国際共同	ATLANTIC	II	<ul style="list-style-type: none"> コホート 1：PD-L1 陽性 (TPS\geq25%) で、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 コホート 2：PD-L1 陽性 (TPS\geq25%) で、EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 コホート 3：PD-L1 陽性 (TPS\geq90%) で、EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 	コホート 1 111 コホート 2 265 コホート 3 68	本薬 10 mg/kg Q2W	有効性 安全性 PK
	海外	1108	I / II	NSCLC コホート： 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	304	本薬 10 mg/kg Q2W	安全性 忍容性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: 02 試験 < 2013 年 9 月 ~ 実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 日] >)

用量漸増期では進行固形癌患者 (目標症例数: 24 例)、規模拡大期では白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌、食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数: 60~180 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 3 カ国、20 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増期では本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を Q2W、本薬 15 mg/kg を Q3W 又は本薬

20 mg/kg を Q4W で静脈内投与、規模拡大期では本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 165 例のうち、本薬が投与された 138 例（用量漸増期 22 例、規模拡大期 116 例）が安全性の解析対象集団とされた。

用量漸増期において、本薬投与開始 28 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 94/138 例（68.1%）（用量漸増期 18/22 例（81.8%：1 mg/kg Q2W 群：3/4 例（75.0%）、3 mg/kg Q2W 群：3/4 例（75.0%）、10 mg/kg Q2W 群：3/4 例（75.0%）、15 mg/kg Q3W 群：6/6 例（100%）、20 mg/kg Q4W 群：3/4 例（75.0%））、規模拡大期 76/116 例（65.5%））に認められた。疾患進行による死亡例（用量漸増期：18 例、規模拡大期：72 例）を除く患者の死因は、用量漸増期では認められず、規模拡大期では胃腸出血、心臓死、肝機能異常/脱水及び喀血各 1 例であり、うち、胃腸出血、肝機能異常/脱水及び喀血各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PACIFIC 試験<2014 年 5 月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 2 月 13 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者（目標症例数：702 例）を対象¹³⁾に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 カ国、235 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に合致しない限り 12 カ月間継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 713 例（本薬群 476 例、プラセボ群 237 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（本薬群 3 例、プラセボ群 1 例）を除く 709 例が安全性の解析対象とされたが、プラセボ群に割り付けられた 2 例に誤って本薬が投与されたことから当該患者は本薬群として取り扱われた（安全性の解析対象：本薬群 475 例、プラセボ群 234 例）。

本試験の主要評価項目として、OS 及び RECIST ver.1.1 に基づく主治医判定による PFS が設定された。OS については有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、PFS の解析時点で実施することとされた。OS 及び PFS の有意水準はそれぞれ両側 4.5% 及び両側 0.5% と設定した上で、評価項目間の多重性の調整を行う計画とされた。しかしながら、本薬の有効性及び安全性をより早期に確認することを目的として PFS の中間解析を 275 件のイベントが観察された時点で実施することとされた（改訂治験実施計画書第 1 版 [20 年 月 日付け]）。また、PFS のイベントの判定をより客観的に行うこと及び中間解析における検出力を担保することを目的として、PFS の判定には、主治医判定に加え BICR 判定が追加され、BICR 判定による PFS が主要評価項目、主治医判定による PFS が副次評価項目とされ、PFS の中間解析を 367 件のイベントが観察された時点で実施することに変更された。加えて、OS についてもより早期に確認することを目的として、393 件のイベントが観察された時点で 2 回目の中間解析を実施することとされた。さらに、PFS の検出力を担保するため、OS 及び PFS に対する有意水準の割当てはそれぞれ両側 2.5% 及び両側

¹³⁾ 無作為割付け時に白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT によって病勢コントロール（SD、PR 又は CR）が得られている Stage III（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology（第 7 版））の NSCLC 患者が対象とされた。

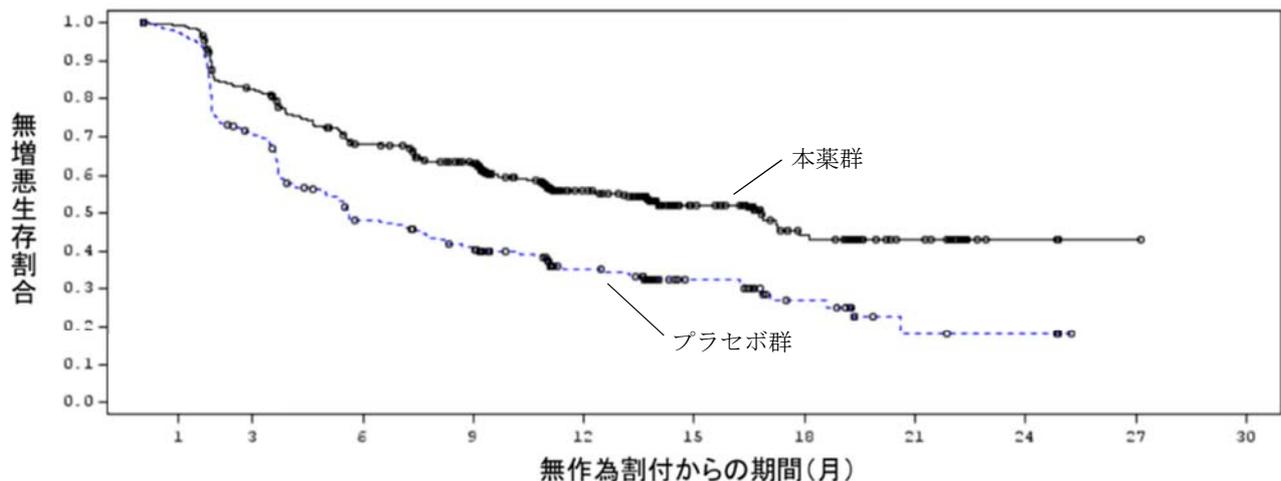
2.5%に変更された。評価項目間の多重性の調整については、group sequential Holm fixed procedure (Stat Med 2012; 32: 1112-24) に従い、PFS (OS) の中間又は最終解析において統計学的な有意性が示された場合には、OS (PFS) の最終解析における有意水準を両側5%水準に基づき算出することとされた (改訂治験実施計画書第3版 [20 年 月 日付け])。なお、PFS及びOSの中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFSの中間解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表17及び図1のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。なお、PFSの中間解析時点において、プラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比が であること等が確認され、IDMCにより試験の継続が勧告された。

表 17 PFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	476	237
イベント数 (%)	214 (45.0)	157 (66.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.8 [13.0, 18.1]	5.6 [4.6, 7.8]
ハザード比 [98.9%CI] *1	0.52 [0.39, 0.70]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.011035



Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
本薬群	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0	0
プラセボ群	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0	0

図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本薬群で31/475例 (6.5%)、プラセボ群で29/234例 (12.4%) に認められた。死因は、本薬群で疾患進行12例、肺炎、細菌性肺炎、敗血症性ショック、心停止、心肺不全、心筋梗塞、肺気腫、大動脈解離、肺臓炎、肺臓炎/呼吸不全、死亡、肺炎球菌性肺炎/疾患進行、敗血症/疾患進行、心停止/疾患進行、心筋症/疾患進行、呼吸困難/疾患進行、喀血/疾患進行、肺臓炎/疾患進行及び呼吸窮迫/疾患進行各1例、プラセボ群で

であつ

た。このうち、本薬群の肺臓炎、肺臓炎/呼吸不全、心筋症/疾患進行、肺臓炎/疾患進行及び呼吸窮迫/疾患進行各1例、プラセボ群の[REDACTED]は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : ATLANTIC 試験<2014年2月～実施中>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む2つ以上の化学療法歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：コホート1：94例、コホート2：94例、コホート3：94例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む18カ国、145施設で実施された。

コホート1では、PD-L1陽性（TPS \geq 25%）で、EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者、コホート2ではPD-L1陽性（TPS \geq 25%）で、EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発のNSCLC患者、コホート3ではPD-L1陽性（TPS \geq 90%）で、EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発のNSCLC患者が対象とされた。

本試験に登録され、本薬が投与された444例（コホート1：111例、コホート2：265例、コホート3：68例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、159/444例に認められた。死因は、疾患進行146例、肺炎、肺炎/疾患進行、肺敗血症/疾患進行、心肺停止、肺臓炎、胃出血、胃腸出血、突然死、心不全、急性心筋梗塞/疾患進行及び肺塞栓/疾患進行各1例、不明2例であり、うち、肺臓炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 1108 試験 NSCLC コホート<2012年8月～実施中>)

切除不能な進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：330例（非扁平上皮NSCLC患者：140例、扁平上皮NSCLC患者：190例））を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外9カ国、77施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された304例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、99/304例に認められた。死因は、疾患進行76例、呼吸不全5例、全身健康状態低下/疾患進行3例、敗血症2例、肺出血、心停止、虚血性心筋症、呼吸困難、播種性血管内凝固、尿路性敗血症、一過性脳虚血発作、急性呼吸不全、肺炎、死亡及び肺感染/疾患進行各1例、不明2例であり、うち、肺炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発

第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け事務連絡)等に基づき、PACIFIC試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、PACIFIC 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

PACIFIC 試験計画時における NCCN ガイドライン (v.1.2014) 等において、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者は、疾患進行まで更なる治療を追加することなく経過観察することとされ、推奨されている標準的な治療はなかったことから、対照薬としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、PACIFIC試験における主要評価項目として、PFS及びOSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者においてPFSが延長することは、疾患進行までの期間を延長し、疾患進行に伴う臨床症状の出現までの期間を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、PACIFIC試験の対象患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、PACIFIC試験の主要評価項目としてPFS及びOSを設定したことは適切であったと考える。

PACIFIC試験において、主要評価項目の一つとされたPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された(7.1.1.2参照)。なお、もう一つの主要評価項目とされたOSについて、PFSの中間解析時点においてプラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比は[0.26, 0.89]であることが確認されている。

また、PACIFIC 試験の日本人患者における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 2 のとおりであった。

表 18 日本人患者における PFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	72	40
イベント数 (%)	31 (43.1)	25 (62.5)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	NE [10.9, NE]	7.2 [2.0, 18.6]
ハザード比 [95%CI] *1		0.49 [0.26, 0.89]
p 値 (両側) *2		0.020

*1: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定

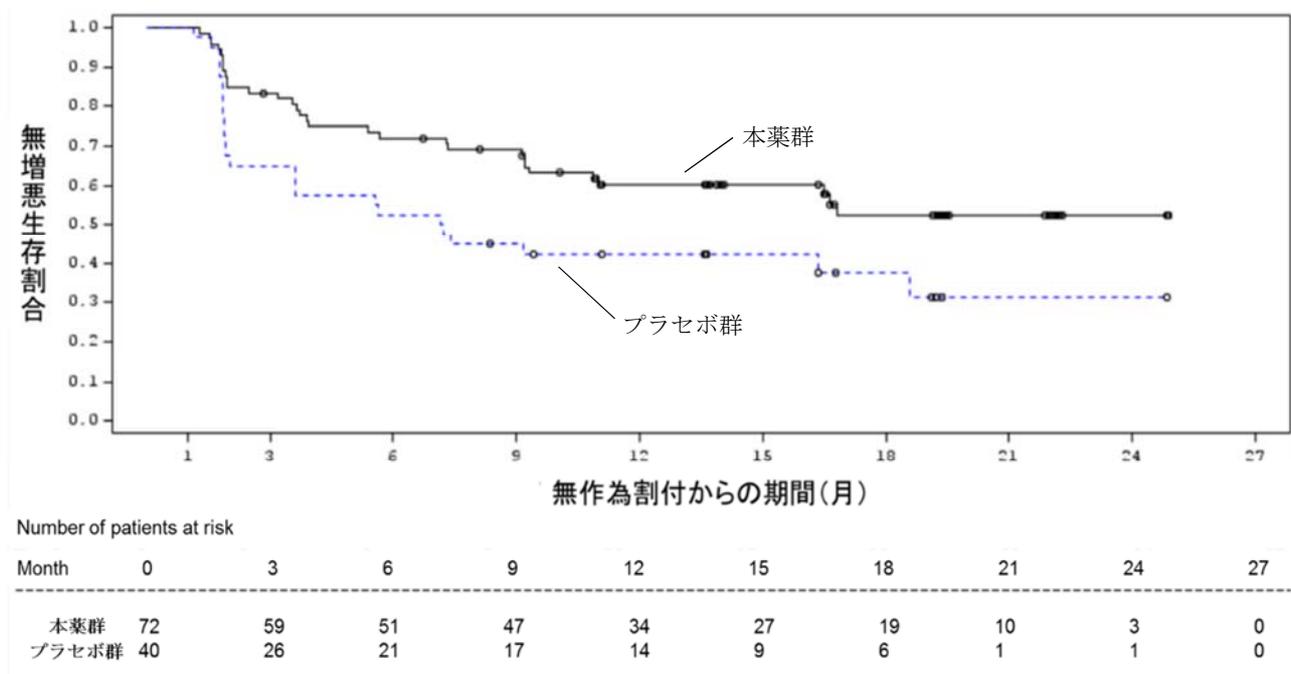


図2 日本人患者におけるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、ITT集団、2017年2月13日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、PACIFIC試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つとされたPFSについて、PFSの延長には一定の臨床的意義があるとの上記の申請者の説明は理解可能であり、また、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと。
- もう一つの主要評価項目とされたOSについて、PFSの中間解析時におけるプラセボ群に対する本薬群のOSのハザード比は[]であることがIDMCにより確認されており、プラセボ群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められていないこと。
- 上記の日本人患者の部分集団解析結果について、全体集団と同様の結果が得られたこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、ILD、肝機能障害、腎障害、IRR及び内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、PACIFIC試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

PACIFIC 試験における、安全性の概要は表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要 (PACIFIC 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 475 例	プラセボ群 234 例
全有害事象	460 (96.8)	222 (94.9)
Grade 3 以上の有害事象	163 (34.3)	74 (31.6)
死亡に至った有害事象	21 (4.4)	14 (6.0)
重篤な有害事象	136 (28.6)	53 (22.6)
投与中止に至った有害事象	73 (15.4)	23 (9.8)
休薬に至った有害事象	202 (42.5)	72 (30.8)

PACIFIC試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、咳嗽（本薬群：168例（35.4%）、プラセボ群：59例（25.2%）、以下、同順）、発熱（70例（14.7%）、21例（9.0%））、肺炎（62例（13.1%）、18例（7.7%））、そう痒症（58例（12.2%）、11例（4.7%））、甲状腺機能低下症（55例（11.6%）、4例（1.7%））及び甲状腺機能亢進症（35例（7.4%）、4例（1.7%））であった。本薬群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、放射線性肺臓炎（17例（3.6%）、3例（1.3%））であった。本薬群で発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（23例（4.8%）、6例（2.6%））であった。本薬群で発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、放射線性肺臓炎（39例（8.2%）、14例（6.0%））、肺炎（31例（6.5%）、7例（3.0%））及び肺臓炎（24例（5.1%）、7例（3.0%））であった。本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

PACIFIC 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要 (PACIFIC 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 72 例	外国人患者 403 例
全有害事象	71 (98.6)	389 (96.5)
Grade 3 以上の有害事象	17 (23.6)	146 (36.2)
死亡に至った有害事象	1 (1.4)	20 (5.0)
重篤な有害事象	18 (25.0)	118 (29.3)
投与中止に至った有害事象	9 (12.5)	64 (15.9)
休薬に至った有害事象	36 (50.0)	166 (41.2)

PACIFIC 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、放射線性肺臓炎（日本人患者：39 例（54.2%）、外国人患者：57 例（14.1%）、以下、同順）及び鼻咽頭炎（14 例（19.4%）、27 例（6.7%））であった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、放射線性肺臓炎（4 例（5.6%）、4 例（1.0%））であった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、放射線性肺臓炎（7 例（9.7%）、10 例（2.5%））であった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、放射線性肺臓炎（12 例（16.7%）、27 例（6.7%））、肺臓炎（5 例（6.9%）、19 例（4.7%））、肺感染（3 例（4.2%）、3 例（0.7%））、気胸（）及び甲状腺機能亢進症（2 例（2.8%）、3 例（0.7%））であった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PACIFIC試験の結果から、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分はGrade 2以下であったこと等から、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人のNSCLC患者に対する本薬の投与例数は限られており厳密な比較は困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者でGrade 3以上や重篤な有害事象も含めて発現率が高かった放射線性肺臓炎については、国内外での当該発現状況の差異の原因を含め、7.R.3.2にて更に検討を行うこととした。

機構は、以下の項では、主に PACIFIC 試験における本薬の安全性の結果を基に、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、本薬と同様の作用機序を有する薬剤で注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD に関して、PACIFIC 試験における、①ILD の発現状況及び②ILD の発現状況の国内外差、並びに③本薬投与による ILD の特徴及びリスク因子について、それぞれ以下のように説明している。

①ILD の発現状況：

ILD として、MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「肺線維症」及び「放射線性肺臓炎」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における ILD の発現状況は表 21 のとおりであった。なお、PACIFIC 試験では、根治的 CRT により Grade 2 以上の ILD の発現が認められた患者は組入れから除外された。

表 21 ILD の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	161 (33.9)	21 (4.4)	58 (24.8)	10 (4.3)
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	8 (1.7)	36 (15.4)	2 (0.9)
肺臓炎	60 (12.6)	12 (2.5)	18 (7.7)	7 (3.0)
間質性肺疾患				
急性間質性肺臓炎				
肺線維症				

PACIFIC 試験において、死亡に至った ILD は、本薬群で 5/475 例 (1.1%)、プラセボ群で 4/234 例 (1.7%) に認められた。重篤な ILD は、本薬群で 34/475 例 (7.2%：放射線性肺臓炎 1 例、肺臓炎 1 例、急性間質性肺臓炎 1 例)、プラセボ群で 12/234 例 (5.1%：肺臓炎 1 例、放射線性肺臓炎 1 例、急性間質性肺臓炎 1 例) に認められ、うち、本薬群の 21/475 例 (4.4%：肺臓炎 1 例、放射線性肺臓炎 1 例、急性間質性肺臓炎 1 例)、プラセボ群の 5/234 例 (2.1%：肺臓炎 1 例、急性間質性肺臓炎 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、本薬群で 30/475 例 (6.3%：肺臓炎 1 例、放射線性肺臓炎 1 例、急性間質性肺臓炎 1 例)、プラセボ群で 10/234 例 (4.3%：肺臓炎 1 例、

放射線性肺臓炎 (例 ██████████) に認められた。休薬に至ったILDは、本薬群で65/475例 (13.7%：放射線性肺臓炎39例、肺臓炎24例、間質性肺疾患2例)、プラセボ群で22/475例 (9.4%：放射線性肺臓炎 (例 ██████████)、肺臓炎 (例 ██████████)) に認められた。

PACIFIC試験の本薬群及びプラセボ群におけるILDの(i)本薬投与開始日及び(ii)放射線の最終照射日を起点とした初回発現時期の中央値(範囲)は、それぞれ(i)55(-3¹⁴)~406)及び55(1~255)日、及び(ii)73.0日(20~433日)及び76.5日(24~280日)であった。

また、PACIFIC試験において、本薬投与により死亡に至ったILDを発現した患者の詳細は表22のとおりであった。

表22 死亡に至ったILDを発現した患者一覧 (PACIFIC試験)

群	年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver19.1)	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係
本薬群	6	女	外国人	肺臓炎	3	あり
	5	男	外国人	肺臓炎	21	あり
	7	男	外国人	肺臓炎	26	あり
	7	男	日本人	放射線性肺臓炎	15	あり
プラセボ群	6	男	外国人	肺臓炎	43	あり
	7	男	日本人	肺臓炎	29	なし
	6	男	外国人	肺臓炎	293	あり
	7	男	外国人	放射線性肺臓炎	29	なし
	7	男	外国人	肺臓炎	36	あり

②ILDの発現状況の国内外差について：

PACIFIC試験における日本人患者及び外国人患者におけるILDの発現状況は表23のとおりであった。

表23 日本人患者及び外国人患者におけるILDの発現状況 (PACIFIC試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	日本人患者				外国人患者			
	本薬群 72例		プラセボ群 40例		本薬群 403例		プラセボ群 194例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ILD	53 (73.6)	5 (6.9)	24 (60.0)	2 (5.0)	108 (26.8)	16 (4.0)	34 (17.5)	8 (4.1)
放射線性肺臓炎	39 (54.2)	████████	19 (47.5)	████████	57 (14.1)	4 (1.0)	17 (8.8)	2 (1.0)
肺臓炎	13 (18.1)	1 (1.4)	4 (10.0)	1 (2.5)	47 (11.7)	11 (2.7)	14 (7.2)	6 (3.1)
間質性肺疾患	1 (1.4)	████████	1 (2.5)	████████	2 (0.5)	0	2 (1.0)	0
急性間質性肺臓炎	0	0	0	0	████████	████████	████████	████████
肺線維症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0

外国人患者と比較して日本人患者でILDの発現が高かった理由は不明である。しかしながら、下記の理由等を考慮すると、本薬投与によるILDの発現には注意が必要であるものの、日本人患者で特段問題となることはないと考える。

- PACIFIC試験の日本人患者及び外国人患者における、プラセボ群と本薬群との間のILDの発現率の差はそれぞれ6.7%及び5.3%であり、本薬の投与によるILDの発現リスクの増加は日本人患者と外国人患者で同程度であること。
- 日本人患者で認められたILDの大部分がGrade 2以下であったこと。

¹⁴⁾ 本薬の投与3日前にGrade 1の放射線性肺臓炎が認められていたが、本薬の投与開始8日目に放射線性肺臓炎がGrade 3に増悪したことから、本薬投与後に発現した有害事象として集計された。

- 日本人のNSCLC患者に対する根治的CRTによる放射線性肺臓炎の発現率は、全Grade及びGrade 3以上でそれぞれ10～80%及び1～10%と報告（Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82: 1791-6等）されており、ばらつきが大きく評価には限界があると考えられるものの、PACIFIC試験の日本人患者におけるILDの発現率は当該報告の範囲内であること。

③本薬投与によるILDの特徴及びリスク因子：

20■年■月■日をデータカットオフ日として、情報収集可能であった本薬のすべての臨床試験の安全性情報を基に、本薬のILDの特徴及びリスク因子を検討したが、ILDのリスク因子及び特異的な画像所見は特定できなかった。

また、本薬投与による放射線性肺臓炎の影響を除くILDの発現状況について、ATLANTIC試験及び1108試験を基に検討した。その結果、ILDの発現率は全Grade及びGrade 3以上で、それぞれ2.3%及び0.5%、初回投与からILDの発現までの期間の中央値（範囲）は、75.5日（24～232日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PACIFIC試験において、本薬投与によりILDが発現し、死亡例が認められていること、並びに本薬の投与対象となる肺への放射線照射歴がある患者では、ILDの発現及び重篤化のリスクが高いことが報告されていること（重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺疾患（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）（厚生労働省 平成18年11月））を考慮すると、本薬の投与に際してはILDの発現には特に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況に加えて下記の点については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 根治的CRTによりGrade 2以上のILDの発現が認められた患者はPACIFIC試験から除外されていたこと。
- 本薬を投与する際には、ILDの合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は継続的にILDの発現に注意し、ILDが疑われる臨床症状等が発現した場合には、適切な対応を行う必要があること。

加えて、外国人患者と比較して日本人患者で放射線性肺臓炎の発現率が高かった理由は不明であり、本薬の製造販売後には放射線性肺臓炎の既往がある患者に対する本薬の投与が想定されることも考慮し、根治的CRTによる放射線性肺臓炎の既往の有無別の本薬投与後のILDの発現状況等、本薬による放射線性肺臓炎を含むILDのリスク因子の検討については製造販売後において引き続き検討が必要であると判断した。

7.R.3.3 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA PTの「急性肝不全」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「自己免疫性肝炎」、「血中ビリルビン増加」、「薬物性肝障害」、「肝酵素上昇」、「肝不全」、「肝機能異常」、「肝炎」、「急性肝炎」、「劇症肝炎」、「中毒性肝炎」、「肝細胞損傷」、「肝毒性」、「高ビリルビン血症」、「高トランスアミナーゼ血症」、「黄疸」、「肝細胞性黄疸」、「肝機能検査値上昇」、「亜急性肝不全」及び「トランスアミナーゼ上昇」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における肝機能障害の発現状況は表 24 のとおりであった。

表 24 肝機能障害の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	35 (7.4)	9 (1.9)	7 (3.0)	0
AST 増加	17 (3.6)	6 (1.3)	2 (0.9)	0
ALT 増加	16 (3.4)	4 (0.8)	3 (1.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.3)	2 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
肝細胞損傷	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0

PACIFIC 試験において、死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害は認められなかった。投与中止に至った肝機能障害は、本薬群で 2/475 例 (0.4% : AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例) に認められ、0 例であった。休薬に至った肝機能障害は、本薬群で 10/475 例 (2.1% : ALT 増加 5 例、AST 増加及びトランスアミナーゼ上昇各 3 例、血中ビリルビン増加及び肝炎各 1 例 (重複含む))、プラセボ群で 2/234 例 (0.9% : 0 例、0 例、0 例、0 例) に認められた。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害及び自己免疫性肝炎を発現した患者の詳細は、それぞれ表 25 及び 26 のとおりであった。なお、1108 試験の NSCLC コホート以外のコホート¹⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った自己免疫性肝炎が 1 例報告され、当該患者は、発現時には Grade 3 であり、副腎ステロイドにより治療されたものの、肝不全に至った。

表 25 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
ATLANTIC 試験	7	男	肝酵素上昇	3	78	あり	未回復
	6	男	ALT 増加	3	147	なし	回復
	7	男	トランスアミナーゼ上昇	3	7	なし	未回復
	7	女	トランスアミナーゼ上昇	3	43	あり	回復
1108 試験	6	男	肝酵素上昇	3	43	なし	回復
	5	女	高ビリルビン血症	3	15	なし	回復
	5	男	血中ビリルビン増加	3	10	なし	未回復
02 試験	4	男	血中ビリルビン増加	3	184	あり	未回復
	6	男	肝機能異常	5	9	あり	死亡

* : ATLANTIC 試験及び 1108 試験では MedDRA ver.19.1、02 試験では MedDRA ver.19.0

¹⁵⁾ NSCLC を除く進行固形癌患者 (目標症例数 : 666 例) を対象に、本薬 10 mg/kg を Q2W で投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的として実施中である。

表 26 自己免疫性肝炎を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT		重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
			(MedDRA ver.19.1)	Grade				
PACIFIC 試験	6	男	自己免疫性肝炎	2	非重篤	28	あり	回復
1108 試験	7	男	自己免疫性肝炎	3	非重篤	113	あり	回復

なお、本申請で提出されたすべての臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により死亡例を含む重篤な肝機能障害及び自己免疫性肝炎が認められており、本薬の投与に際しては肝機能の定期的な観察を行う等、肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況や発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 腎障害について

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA PT の「急性腎障害」、「自己免疫性腎炎」、「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「腎クレアチニン・クリアランス減少」、「糸球体濾過率減少」、「糸球体腎炎」、「急性糸球体腎炎」、「膜性糸球体腎炎」、「微小病変糸球体腎炎」、「増殖性糸球体腎炎」、「急速進行性糸球体腎炎」、「腎炎」、「腎不全」、「腎尿細管壊死」及び「尿細管間質性腎炎」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における腎障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 腎障害の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	30 (6.3)	2 (0.4)		
血中クレアチニン増加	22 (4.6)	1 (0.2)	6 (2.6)	
急性腎障害	7 (1.5)	1 (0.2)		
腎不全	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少		0		0
膜性糸球体腎炎		0		0
尿細管間質性腎炎		0		0

PACIFIC 試験において、死亡に至った腎障害は認められなかった。重篤な腎障害は、本薬群で 3/475 例 (0.6% : 急性腎障害 2 例、膜性糸球体腎炎 1 例) に認められ、 、本薬群の 1/475 例 (0.2% : 膜性糸球体腎炎 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は、本薬群で 1/475 例 (0.2% : 膜性糸球体腎炎 1 例) に認められ、 。休薬に至った腎障害は、本薬群で 5/475 例 (1.1% : 血中クレアチニン増加 5 例)、プラセボ群で 1/234 例 (0.4% :) に認められた。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な腎障害を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な腎障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
PACIFIC 試験	6	女	急性腎障害	2	42	なし	回復
	5	男	膜性糸球体腎炎	2	29	あり	未回復
	5	男	急性腎障害	4	189	なし	回復
ATLANTIC 試験	7	男	腎炎	2	60	あり	回復
1108 試験	6	女	急性腎障害	1	28	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により急性腎障害等の重篤な腎障害が認められていることから、本薬の投与に際しては腎障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における腎障害の発現状況、及び本薬を投与する際には腎機能のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 IRR について

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR を示す有害事象として、MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「蕁麻疹¹⁶⁾」、「免疫グロブリン療法アレルギー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「薬物交差反応」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「全身免疫活性化」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「3 型免疫複合体反応」及び「4 型過敏症」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における IRR の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 IRR の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
IRR	11 (2.3)	0	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	5 (1.1)	0		0
蕁麻疹	4 (0.8)	0		0
薬物過敏症	2 (0.4)	0		0

PACIFIC 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は、本薬群で ■■■例 (■■■% : 注入に伴う反応 ■■■例¹⁷⁾) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った IRR 及び休薬に至った IRR は認められなかった。

また、本薬群において IRR の初回発現時期の中央値 (範囲) は、31.0 日 (1~225 日) であった。

PACIFIC 試験では、本薬の投与中に IRR が発現した場合の、本薬の投与速度の調節及び中止基準等が

¹⁶⁾ 治験薬の投与 1 日以内に発現した蕁麻疹のみ集計した。

¹⁷⁾ 2~6 回目の本薬の投与時に計 5 回注入に伴う反応 (いずれも Grade 2) を発現したが、7 回目以降に IRR の発現はなく、本薬の投与は継続された。

設定されており、当該内容については、資材等を用いて情報提供する予定である。なお、PACIFIC 試験では IRR に対する予防投与は規定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PACIFIC 試験において、IRR の発現率は高くないものの、本薬は抗体医薬品であり IRR の発現が想定されること、及び IRR を繰り返し発現した患者及び重篤例も認められていることから、本薬の投与に際しては IRR の発現に注意する必要がある。また、IRR の発現が認められた場合には、PACIFIC 試験における対処法を参考に、本薬の投与速度の調節等の適切な対応がなされる必要がある。したがって、臨床試験における IRR の発現状況及び発現時の本薬の投与速度の調節等の基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 内分泌機能障害について

申請者は、本薬投与による内分泌機能障害（①甲状腺機能障害、②副腎機能障害、③下垂体機能障害及び④糖尿病）について、それぞれ以下のように説明している。

①甲状腺機能障害：

甲状腺機能障害として、MedDRA PT の「自己免疫性甲状腺炎」、「バセドウ病」、「血中甲状腺刺激ホルモン減少」、「甲状腺機能亢進症」、「原発性甲状腺機能亢進症」、「二次性甲状腺機能亢進症」、「甲状腺炎」、「急性甲状腺炎」、「亜急性甲状腺炎」、「甲状腺中毒クリーゼ」、「遊離サイロキシン増加」、「サイロキシン増加」、「中毒性甲状腺腫」、「中毒性結節性甲状腺腫」、「遊離トリヨードチロニン増加」、「トリヨードチロニン増加」、「自己免疫性甲状腺機能低下症」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」、「橋本脳症」、「甲状腺機能低下症」、「原発性甲状腺機能低下症」、「続発性甲状腺機能低下症」、「三次性甲状腺機能低下症」、「サイロキシン減少」、「遊離サイロキシン減少」、「トリヨードチロニン減少」及び「遊離トリヨードチロニン減少」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における甲状腺機能障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能障害	93 (19.6)	■	14 (6.0)	■
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	■	4 (1.7)	■
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	0	4 (1.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	0	2 (0.9)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	0	3 (1.3)	0
甲状腺炎	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0
自己免疫性甲状腺炎	■	0	■	0
遊離サイロキシン減少	■	0	■	0

PACIFIC 試験において、死亡に至った甲状腺機能障害、重篤な甲状腺機能障害及び投与中止に至った甲状腺機能障害は認められなかった。休業に至った甲状腺機能障害は、本薬群で 14/475 例 (2.9% : 甲状腺機能低下症 8 例、甲状腺機能亢進症 5 例、甲状腺炎 1 例) に認められ、■。

PACIFIC 試験の本薬群における甲状腺機能障害の初回発現時期の中央値(範囲)は、56 日(9~378 日)であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な甲状腺機能障害を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤な甲状腺機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日目)	本薬の投与	処置・治療	本薬との 因果関係	転帰
ATLANTIC 試験	5	女	甲状腺機能低下症	2	72	継続	甲状腺ホルモン	あり	回復
02 試験	7	男	遊離トリヨードチロニン減少	3	36	継続	甲状腺ホルモン	あり	未回復

* : ATLANTIC 試験では MedDRA ver.19.1、02 試験では MedDRA ver.19.0

②副腎機能障害：

副腎機能障害として、MedDRA PT の「アジソン病」、「副腎機能不全」、「急性副腎皮質機能不全」、「原発性副腎機能不全」及び「続発性副腎皮質機能不全」に該当する事象を集計した。

PACIFIC 試験における副腎機能障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 副腎機能障害の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副腎機能障害		0		0
副腎機能不全		0		0
アジソン病		0		0

PACIFIC 試験において、死亡に至った副腎機能障害、重篤な副腎機能障害及び投与中止に至った副腎機能障害は認められなかった。休薬に至った副腎機能障害は、本薬群で 例 (% : 副腎機能不全 例) に認められ、 。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な副腎機能障害を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な副腎機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	本薬の投与	処置・治療	本薬との 因果関係	転帰
ATLANTIC 試験	7	男	副腎機能不全	3	210	休薬	副腎皮質ステロイド	あり	未回復
	5	男	副腎機能不全	3	333	継続	塩化ナトリウム	なし	回復
1108 試験	5	男	副腎機能不全	2	265	休薬	副腎皮質ステロイド	あり	未回復

③下垂体機能障害：

下垂体機能障害として、MedDRA PT の「副腎皮質刺激ホルモン欠損症」、「尿崩症」、「下垂体炎」、「下垂体機能低下症」、「視床下部一下垂体-副腎系抑制」、「視床下部一下垂体障害」及び「リンパ球性下垂体炎」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により下垂体機能障害を発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 下垂体機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬の 投与	処置・治療	本薬との 因果関係	転帰
ATLANTIC 試験	7	男	下垂体機能低下症	3	重篤	44	休薬	副腎皮質ステロイド	あり	未回復
			尿崩症	3	重篤	75	継続	バソプレシン	あり	未回復

④糖尿病：

糖尿病として、MedDRA PT の「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡」、「劇症 1 型糖尿病」、「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」、「糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「高浸透圧をともなう糖尿病」、「インスリン必要量の増加」、「インスリン自己免疫症候群」及び「インスリン必要 2 型糖尿病」に該当する事象を集計した。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により糖尿病を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 糖尿病を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬の投与	処置・治療	本薬との 因果関係	転帰
PACIFIC 試験	6	男	1 型糖尿病	3	重篤	43	中止	インスリン	あり	回復
	8	男	2 型糖尿病	3	非重篤	15	継続	不明	なし	回復
	6	男	2 型糖尿病	2	非重篤	99	継続	不明	なし	未回復
	5	男	2 型糖尿病	1	非重篤	324	継続	不明	なし	未回復
ATLANTIC 試験	6	女	糖尿病	2	非重篤	414	継続	不明	なし	未回復
	5	男	2 型糖尿病	1	非重篤	136	継続	不明	なし	未回復
	6	女	糖尿病	2	非重篤	20	継続	不明	なし	未回復
1108 試験	8	男	糖尿病	2	非重篤	199	継続	不明	なし	未回復

現時点で、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬を投与した際の劇症 1 型糖尿病に関する報告はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により本薬との因果関係が否定されない重篤な甲状腺機能障害及び副腎機能障害が複数例に認められていること等から、本薬の投与に際しては甲状腺機能障害及び副腎機能障害の発現に注意が必要である。

一方、下垂体機能障害及び 1 型糖尿病については、本薬との因果関係が否定できない患者が認められているものの、発現例数が限られていることから、現時点で得られている情報から本薬投与との関係を明確に結論付けることは困難である。しかしながら、下垂体機能障害及び 1 型糖尿病については、本薬の作用機序を考慮すると発現することが想定されること、臨床試験では重篤例も認められており、発現した場合には重篤化も懸念されることから、当該事象についても発現には注意する必要がある。

したがって、臨床試験における甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害及び 1 型糖尿病の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、下垂体機能障害及び 1 型糖尿病については、製造販売後の発現状況等を注視し、本薬との因果関係について検討するとともに、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔」及び「消化管の閉塞」、並びに MedDRA PT の「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「自己免疫性大腸炎」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「顕微鏡的大腸炎」、「潰瘍性大腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「壊死性大腸炎」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「下痢」、「血性下痢」及び「排便回数増加」に該当する事象を集計した。PACIFIC 試験における消化管障害の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 消化管障害の発現状況 (PACIFIC 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	92 (19.4)	5 (1.1)	50 (21.4)	5 (2.1)
下痢	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
大腸炎	0	0	0	0
食道狭窄	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0
後天性気管食道瘻	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
肛門膿瘍	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0
腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
直腸炎	0	0	0	0
腹部膿瘍	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0

PACIFIC 試験において、死亡に至った消化管障害は、[redacted]。重篤な消化管障害は、本薬群で 3/475 例 (0.6% : 下痢、食道狭窄、後天性気管食道瘻及び小腸炎各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 4/234 例 (1.7% : 下痢 1 例、[redacted]、[redacted]) に認められ、うち、本薬群の 3 例 (0.6% : 下痢 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は、本薬群で 2/475 例 (0.4% : 下痢及び小腸炎各 1 例)、プラセボ群で 1/234 例 (0.4% : [redacted] 1 例) に認められた。休薬に至った消化管障害は、本薬群で 7/475 例 (1.5% : 下痢 6 例、後天性気管食道瘻 1 例)、プラセボ群で 4/234 例 (1.7% : 下痢 1 例、[redacted]) に認められた。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な大腸炎及び下痢を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な大腸炎及び下痢を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
PACIFIC 試験	6	女	下痢	3	28	あり	回復
	6	女	下痢	2	217	なし	回復
ATLANTIC 試験	6	男	下痢	2	94	なし	回復
	6	男	下痢	3	21	あり	回復
	7	女	大腸炎	3	68	なし	回復
	7	男	大腸炎	3	132	あり	回復
1108 試験	6	男	大腸炎	3	141	あり	回復
	6	男	大腸炎	1	144	あり	回復
	6	女	大腸炎	4	18	あり	未回復
			下痢	4	18	あり	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PACIFIC 試験の結果より、プラセボ群と比較して本薬群において消化管障害の発現率の増加は認められておらず、現時点で得られている情報から本薬投与と消化管障害との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、大腸炎及び下痢については、本薬との因果関係が否定できない重篤な患者が認められていること、並びに本薬の作用機序を考慮すると発現することが想定されることから、製造販売後も大腸炎及び下痢の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

申請者は、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害する他の抗悪性腫瘍剤（ニボルマブ、ペムブロリズマブ等）における有害事象の発現状況から、本薬の投与により発現が想定される①筋炎・横紋筋融解症、②髄膜炎、③重篤な皮膚障害、④心筋炎、⑤免疫関連の血球減少症及び⑥移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病について、それぞれ以下のように説明している。

①筋炎・横紋筋融解症：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により筋炎・横紋筋融解症を発現した患者の詳細は表 38 のとおりであった。

表 38 筋炎・横紋筋融解症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	本薬の用法・用量	PT*1	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
PACIFIC 試験	5	男	NSCLC	10 mg/kg Q2W	筋炎	1	非重篤	335	なし	未回復
	6	男	NSCLC	10 mg/kg Q2W	筋炎	1	非重篤	80	なし	回復
1108 試験 非 NSCLC コホート	6	男	膀胱癌	10 mg/kg Q2W	筋炎	2	重篤	139	あり	回復
					筋炎	3	非重篤	215	あり	回復
MYSTIC 試験*2	6	女	NSCLC	10 mg/kg Q2W	横紋筋融解症	4	重篤	30	あり	回復

*1：PACIFIC 試験及び 1108 試験では MedDRA ver.19.1、MYSTIC 試験では MedDRA ver.20.0、*2：化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

②髄膜炎：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な髄膜炎を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な髄膜炎を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
ATLANTIC 試験	7	男	3	57	あり	回復

③重篤な皮膚障害：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。なお、本薬投与により類天疱瘡、中毒性表皮壊死症及びステイブンス・ジョンソン症候群の発現は認められていない。

表 40 多形紅斑を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	本薬の用法・用量	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
1108 試験	6	男	NSCLC	10 mg/kg Q2W	1	非重篤	不明	なし	回復
02 試験	4	男	甲状腺癌	3 mg/kg Q2W	1	非重篤	6	あり	未回復

④心筋炎：

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な心筋炎を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 重篤な心筋炎を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	本薬の用法・用量	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
1108 試験 非 NSCLC コホート	7	男	膵臓癌	10 mg/kg Q2W	3	4	なし	回復

なお、当該患者では、病理解剖の結果、心筋への膵癌の多発転移が認められたことから、本薬との因果関係が否定された。

⑤免疫関連の血球減少症：

免疫関連の血球減少症として、MedDRA PT の「抗リン脂質抗体症候群」、「冷式溶血性貧血」、「クームス試験陽性溶血性貧血」、「悪性貧血」、「温式溶血性貧血」、「エヴァンズ症候群」、「自己免疫性好中球減少症」、「自己免疫性汎血球減少症」、「自己免疫性再生不良性貧血」、「自己免疫性溶血性貧血」及び「免疫性血小板減少性紫斑病」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、重篤な免疫関連の血球減少症を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 重篤な免疫性血小板減少性紫斑病を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	本薬の用法・用量	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
1108 試験 非 NSCLC コホート	6	女	乳癌	10 mg/kg Q2W	3	14	あり	回復
					4	21	あり	回復
					5	35	あり	死亡

⑥移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病：

現時点において、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に対して本薬を投与した際の移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病に関する報告はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～⑤について、臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において発現したことが報告されているものの、発現例数が限られていること等から、現時点で得られている情報に基づいて本薬投与との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

また、上記⑥について、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害する他の抗悪性腫瘍剤の添付文

書において、固形臓器の移植歴のある患者に抗 PD-1 抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応（造血幹細胞移植歴を含む）が認められた旨が注意喚起されているものの、本薬投与後の移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病の発現は認められていないことから、本薬との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった患者を対象とすること。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、NSCLC 患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、現時点で、国内診療ガイドライン及び新臨床腫瘍学 改訂第4版（南江堂、2015年）において、NSCLC 患者に対する本薬に関する記載はなかった。

- NCCNガイドライン（v.2.2018）：

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者に対する治療として本薬の投与（最長12カ月間）が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者に対して、現時点では疾患進行まで経過観察されており、推奨される治療はないことから、PACIFIC試験の結果から、当該患者に対して本薬を投与することは臨床的に意義があると考えられる。

また、PACIFIC試験における組織型別の本薬の有効性及び安全性の結果は、表43及び44のとおりであり、組織型により本薬の有効性及び安全性に明確な差異はないことから、組織型にかかわらず、本薬の有効性が期待できると考える。

表 43 組織型別の有効性 (PACIFIC 試験、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

組織型	投与群	例数	PFS	
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
非扁平上皮癌	本薬群	252	NE [16.6, NE]	0.45 [0.33, 0.59]
	プラセボ群	135	6.9 [5.0, 8.7]	
扁平上皮癌	本薬群	224	11.1 [9.1, 16.9]	0.68 [0.50, 0.92]
	プラセボ群	102	5.4 [3.6, 9.2]	

* : 非層別Cox回帰

表 44 組織型別の安全性の概要 (PACIFIC 試験)

	例数 (%)			
	非扁平上皮癌		扁平上皮癌	
	本薬群 254 例	プラセボ群 132 例	本薬群 221 例	プラセボ群 102 例
全有害事象	249 (98.0)	126 (95.5)	211 (95.5)	96 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	80 (31.5)	38 (28.8)	83 (37.6)	36 (35.3)
死亡に至った有害事象	8 (3.1)	7 (5.3)	13 (5.9)	7 (6.9)
重篤な有害事象	63 (24.8)	24 (18.2)	73 (33.0)	29 (28.4)
投与中止に至った有害事象	34 (13.4)	8 (6.1)	39 (17.6)	15 (14.7)
休薬に至った有害事象	112 (44.1)	43 (32.6)	90 (40.7)	29 (28.4)

さらに、術後補助化学療法の対象となる患者については、本薬の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項にPACIFIC試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌」と設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった患者を対象とすること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了解した。ただし、本薬の臨床的有用性が確認されたPACIFIC試験の対象患者を踏まえ、白金系抗悪性腫瘍剤を含むCRT¹⁸⁾後に疾患進行が認められなかった患者を本薬の投与対象とする必要がある旨が申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起されていたが、本薬の適応患者の選択にあたって当該内容は重要な情報であると考えことから、本薬の投与対象を効能・効果でより明確にする必要があると判断した。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起されていた下記の旨については、

¹⁸⁾ 国内外の診療ガイドラインにおいて、局所進行のNSCLC患者に対する根治的CRTにおける化学療法としては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法のみが推奨されている。

特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.2 PD-L1 等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒトPD-L1に対する抗体医薬品であることから、PD-L1の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PACIFIC 試験では、VENTANA 社の clone SP263 を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況について情報収集し、PD-L1 の発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性に関してそれぞれ検討を行った。

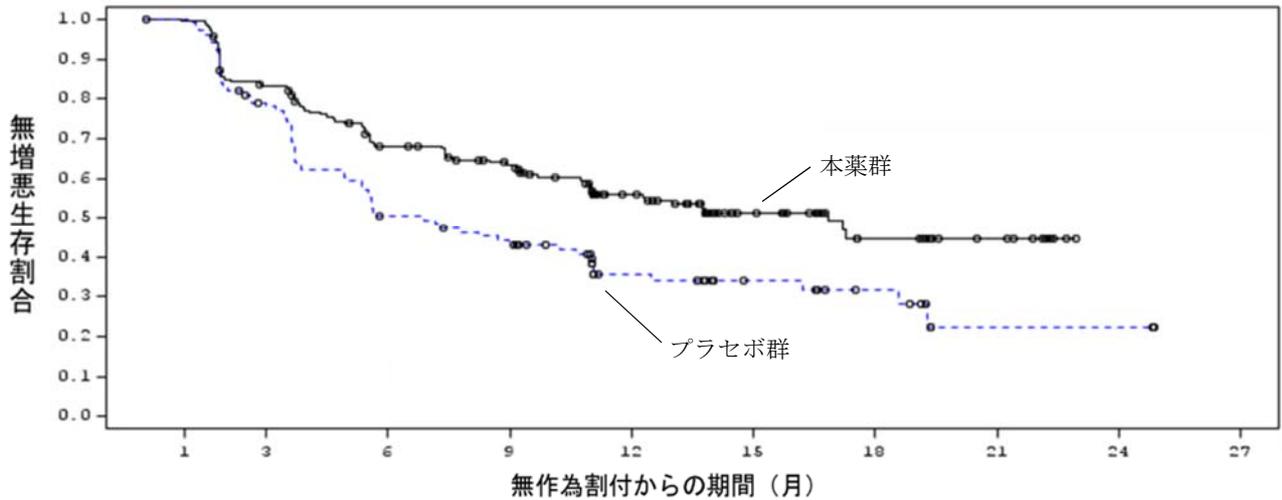
①有効性：

腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況別（カットオフ値：25%）の本薬の有効性について、PACIFIC試験においてPD-L1の発現状況が確認可能であった患者集団を対象に検討した。PD-L1の発現状況別のPFSの中間解析の結果は、それぞれ表45並びに図3及び4のとおりであった。当該解析の結果、PD-L1陰性（TPS < 25%）の患者集団及びPD-L1陽性（TPS ≥ 25%）の患者集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群におけるPFSの延長効果が認められたことから、PD-L1の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 45 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
(PACIFIC 試験、BICR 判定、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	PFS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
TPS < 25%	本薬	187	16.9 [11.0, NE]	0.59 [0.43, 0.82]	0.139
	プラセボ	105	6.9 [5.0, 11.0]		
TPS ≥ 25%	本薬	115	17.8 [11.1, NE]		
	プラセボ	44	3.7 [2.0, 13.2]		

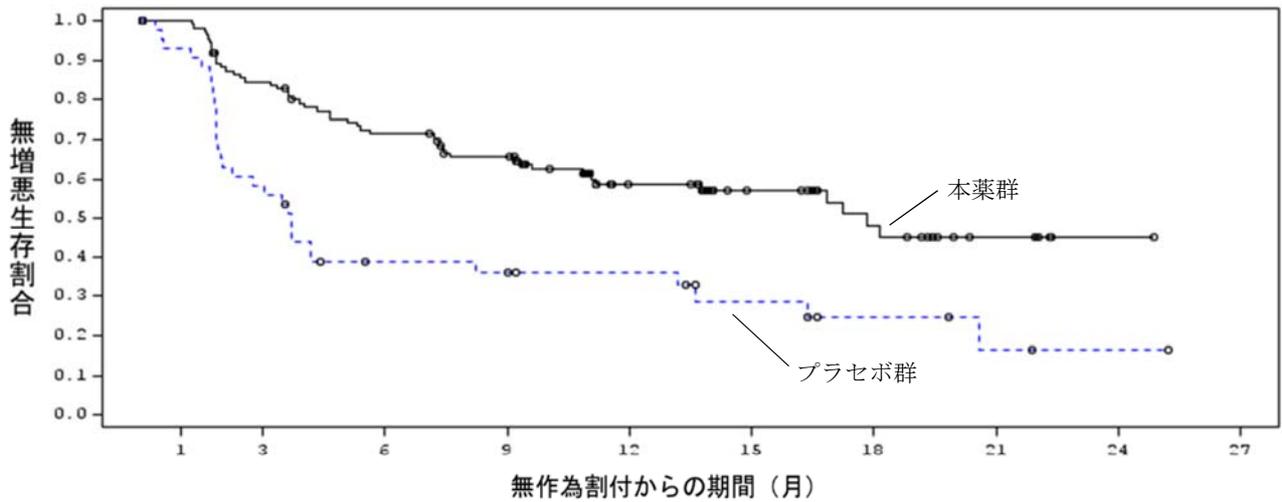
*：非層別 Cox 回帰



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本薬群	187	152	118	103	66	36	18	9	0	0
プラセボ群	105	79	50	42	23	14	9	2	2	0

図3 PD-L1の発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1陰性 (TPS<25%)の患者集団、2017年2月13日データカットオフ)



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本薬群	115	92	76	66	39	25	16	6	1	0
プラセボ群	44	25	14	13	11	7	4	2	1	0

図4 PD-L1の発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1陽性 (TPS≥25%)の患者集団、2017年2月13日データカットオフ)

さらに、PD-L1の発現状況及び組織型別の有効性は、表46のとおりであった。

非扁平上皮癌及び扁平上皮癌のいずれの組織型においても、PD-L1陰性 (TPS<25%)の患者集団及びPD-L1陽性 (TPS≥25%)の患者集団で、本薬群がプラセボ群を上回る結果であったこと等から、組織型及びPD-L1の発現状況がPFSに関する本薬の最適な効果予測因子であるとは結論付けられず、組織型及びPD-L1の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 46 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
(PACIFIC 試験、BICR 判定、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	PFS		交互作用の p 値
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	
非扁平上皮癌					
TPS < 25%	本薬	81	13.7 [10.9, NE]	0.50 [0.32, 0.79]	0.078
	プラセボ	56	7.2 [4.8, 10.6]		
TPS ≥ 25%	本薬	59	NE [17.2, NE]		
	プラセボ	24	4.2 [3.0, 13.2]		
扁平上皮癌					
TPS < 25%	本薬	106	16.9 [8.9, NE]	0.69 [0.44, 1.10]	0.581
	プラセボ	49	5.6 [3.6, 16.2]		
TPS ≥ 25%	本薬	56	10.9 [7.2, 16.9]		
	プラセボ	20	2.0 [1.7, 13.6]		

②安全性：

PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 47 のとおりであり、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められていないと考える。

表 47 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (PACIFIC 試験)

	例数 (%)			
	PD-L1 陰性 (TPS < 25%) の患者集団		PD-L1 陽性 (TPS ≥ 25%) の患者集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	189 例	103 例	115 例	44 例
全有害事象	184 (97.4)	100 (97.1)	109 (94.8)	37 (84.1)
Grade 3 以上の有害事象	58 (30.7)	25 (24.3)	43 (37.4)	16 (36.4)
死亡に至った有害事象	6 (3.2)	5 (4.9)	5 (4.3)	3 (6.8)
重篤な有害事象	51 (27.0)	17 (16.5)	31 (27.0)	12 (27.3)
投与中止に至った有害事象	31 (16.4)	12 (11.7)	15 (13.0)	3 (6.8)
休薬に至った有害事象	81 (42.9)	29 (28.2)	54 (47.0)	16 (36.4)

さらに、PD-L1 の発現状況及び組織型別の安全性は、表 48 及び 49 のとおりであり、非扁平上皮癌及び扁平上皮癌のいずれの組織型においても、腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表 48 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (PACIFIC 試験、非扁平上皮癌)

	例数 (%)			
	PD-L1 陰性 (TPS < 25%) の患者集団		PD-L1 陽性 (TPS ≥ 25%) の患者集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	83 例	54 例	59 例	24 例
全有害事象	80 (96.4)	53 (98.1)	59 (100)	20 (83.3)
Grade 3 以上の有害事象	22 (26.5)	13 (24.1)	22 (37.3)	8 (33.3)
死亡に至った有害事象	1 (1.2)	2 (3.7)	3 (5.1)	2 (8.3)
重篤な有害事象	21 (25.3)	6 (11.1)	15 (25.4)	6 (25.0)
投与中止に至った有害事象	11 (13.3)	4 (7.4)	6 (10.2)	1 (4.2)
休薬に至った有害事象	36 (43.4)	16 (29.6)	30 (50.8)	7 (29.2)

表 49 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (PACIFIC 試験、扁平上皮癌)

	例数 (%)			
	PD-L1 陰性 (TPS<25%) の患者集団		PD-L1 陽性 (TPS≥25%) の患者集団	
	本薬群 106 例	プラセボ群 49 例	本薬群 56 例	プラセボ群 20 例
全有害事象	104 (98.1)	47 (95.9)	50 (89.3)	17 (85.0)
Grade 3 以上の有害事象	36 (34.0)	12 (24.5)	21 (37.5)	8 (40.0)
死亡に至った有害事象	5 (4.7)	3 (6.1)	2 (3.6)	1 (5.0)
重篤な有害事象	30 (28.3)	11 (22.4)	16 (28.6)	6 (30.0)
投与中止に至った有害事象	20 (18.9)	8 (16.3)	9 (16.1)	2 (10.0)
休薬に至った有害事象	45 (42.5)	13 (26.5)	24 (42.9)	9 (45.0)

上記①及び②の検討結果から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でPACIFIC試験が実施され、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、PACIFIC試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する。

- 02 試験において、本薬 1、3 又は 10 mg/kg を Q2W で投与した際の安全性が確認されたこと。
- 1108 試験及び ATLANTIC 試験で得られた本薬の PK データに基づく PPK 解析の結果から、本薬

10 mg/kg を Q2W で投与された患者の 97.8%で、本薬の $C_{min,ss}$ は、PD-L1 と PD-1 を介した経路の阻害効果が 99%となる濃度を上回ると推定されたこと（6.2.4 参照）。

機構は、PACIFIC 試験では本薬の投与期間が 12 カ月間までと設定されていたものの、本薬の申請用法・用量では設定されていないことから、本薬の投与期間を用法・用量に設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に、12 カ月間を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験は得られていない。しかしながら、下記の理由等から、疾患進行が認められるまで本薬の投与を継続することで、本薬の有効性が期待でき、また、安全性上の懸念は認められないと考えることから、本薬の投与期間を PACIFIC 試験で設定された 12 カ月間までに限定する必要はないと考える。

- PACIFIC 試験の本薬群において CR が得られた患者は 6/443 例（1.4%）のみであり、12 カ月間の本薬投与終了後に CR が得られず腫瘍が残存する患者が認められることから、当該患者に対して 12 カ月を超えて本薬の投与が可能とする選択肢を残すことには臨床意義があると考えられること。
- 本薬に特徴的な有害事象（肺臓炎、皮膚炎、下痢/大腸炎、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症）の発現時期について、PACIFIC 試験及び本薬の単独投与の臨床的有用性を検討する目的で実施している臨床試験の併合解析を実施した。その結果、上記の有害事象の大部分は本薬投与開始から 6 カ月以内に発現しており、6 カ月を超えて有害事象の発現率の増加は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量を 10 mg/kg Q2W と設定すること、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項で他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する注意喚起を行うことについては、申請者の説明を了承した。

一方、本薬の投与期間については、PACIFIC 試験の対象患者に対して、12 カ月間を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して 12 カ月間を超えて本薬を投与することを推奨する根拠は乏しいと考える。加えて、PACIFIC 試験の対象患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT は根治が期待できる治療であり、本薬の 12 カ月間の維持療法が終了した患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避する必要があることも考慮すると、本薬の投与期間については用法・用量において明確にする必要があると判断した。

以上より、本薬の用法・用量を「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.2 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

PACIFIC 試験では、副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準、及び副作用に対する具体的な治療が設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、当該基準の規定を基に、下記の変更を加えた本薬の休薬・中止の目安及び副作用に対する具体的な治療を、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

- 神経毒性及び末梢神経運動症候群に関する用量調節基準について、PACIFIC 試験では規定されていたものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者が少なかったこと等から設定しない。

さらに、本薬の Company Core Data Sheet が 20 年 月 日付けで改訂され、本薬投与による下垂体炎、心筋炎、筋炎/多発性筋炎に関する注意喚起がなされ、各事象が発現した場合の本薬の用量調節基準が設定されたことから、申請時に設定した基準に加えて当該基準についても設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点を考慮し、本薬の休薬・中止の目安を表50のように設定することが適切であると判断した。

- 副作用が回復した場合の本薬の再開基準及び IRR が発現した場合の投与速度の基準を追加すること。
- PACIFIC 試験では、甲状腺機能低下症が発現した際の本薬の処置は規定されていなかったことから、当該内容を設定する必要はないこと。
- 副作用が発現した場合の具体的な治療については、患者の状態に応じて個別に対応が必要であると考えことから、添付文書ではなく、参考情報として資材等を用いて医療現場に適切に情報提供することで差し支えないこと。
- 下垂体炎、心筋炎、筋炎/多発性筋炎が発現した際の用量調節の目安に従った際の本薬の安全性等は不明であることから、現時点で当該事象に関する用量調節基準を設定することは適切ではないと判断すること。

表 50 副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍以下まで増加した場合 AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合 	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 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、本薬以外に原因がない場合 	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
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	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	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	本薬の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 Grade 3 の場合 	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。
IRR	Grade 1 又は 2 の場合	本薬の投与を中断若しくは投与速度を 50% 減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

下記の理由等を考慮して、安全性検討事項として ILD を設定し、放射線性肺臓炎の既往の有無及び重症度等の患者背景と本薬投与後の ILD 発現の関連を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。なお、本薬を投与した日本人患者での安全性情報は限られていること等から、本薬使用患者の背景情報や安全性情報等の把握のため、本調査は、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査として実施予定である。

- 本薬の安全性プロファイルは、既に承認されている PD-L1 と PD-1 との結合を阻害する他の抗悪性腫瘍剤と類似していると考えられるものの、本薬の投与対象集団は CRT 後の患者であるため、ILD の発現状況には特に注意する必要があること。
- PACIFIC 試験において日本人患者で放射線性肺臓炎の発現頻度が高いこと。
- 放射線性肺臓炎の既往の有無及び重症度と本薬投与による ILD との関連は不明であること。

調査予定症例数については、ILD を発現した患者と発現しなかった患者との間での背景因子を比較

し、ILD のリスク因子を検討可能となるように、500 例と設定した。

観察期間については、ILD の大部分は PACIFIC 試験において、本薬投与開始後 1 年以内に認められたことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査について、本薬投与による放射線性肺臓炎を含む ILD のリスク因子の検討を行うことは重要であると考えること（7.R.3.2 参照）から、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

なお、申請者は本調査を全例調査として実施することを計画しているが、下記の点を考慮すると、本薬が投与された患者の背景情報や安全性情報を迅速かつ偏りなく収集する必要性は高くないと考えることから、本調査を全例調査として実施する必要はないと考える。

- 本薬の投与対象患者数は多く、全例調査でなくとも速やかな患者数の確保が見込めること。
- 臨床試験において、一定数の日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が得られていること。
- 本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害する他の抗悪性腫瘍剤が本邦で既に承認され、一定の使用経験が得られていること。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第 I 相試験（02 試験）

7.3.1.1 用量漸増期

有害事象は 1 mg/kg Q2W 群で 4/4 例（100%）、3 mg/kg Q2W 群で 4/4 例（100%）、10 mg/kg Q2W 群で 3/4 例（75.0%）、15 mg/kg Q3W 群で 5/6 例（83.3%）、20 mg/kg Q4W 群で 3/4 例（75.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 mg/kg Q2W 群で 3/4 例（75.0%）、3 mg/kg Q2W 群で 3/4 例（75.0%）、10 mg/kg Q2W 群で 3/4 例（75.0%）、15 mg/kg Q3W 群で 5/6 例（83.3%）、20 mg/kg Q4W 群で 2/4 例（50.0%）に認められた。

重篤な有害事象は 3 mg/kg Q2W 群で肺臓炎 1 例（25.0%）、10 mg/kg Q2W 群で遊離トリヨードチロニン減少 1 例（25.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 mg/kg Q2W 群で肺臓炎 1 例（25.0%）、20 mg/kg Q4W 群で大腸炎 1 例（25.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.1.2 規模拡大期

有害事象は 103/116 例（88.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 74/116 例（63.8%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)	
	116 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (88.8)	31 (26.7)
胃腸障害		
下痢	18 (15.5)	0
悪心	17 (14.7)	2 (1.7)
口内炎	16 (13.8)	0
便秘	12 (10.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	19 (16.4)	1 (0.9)
発熱	16 (13.8)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	19 (16.4)	2 (1.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	12 (10.3)	0
精神障害		
不眠症	12 (10.3)	0

重篤な有害事象は 21/116 例 (18.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ILD 3 例 (2.6%)、呼吸困難、肺感染及び食欲減退各 2 例 (1.7%)、喀血、呼吸不全、胃腸出血、悪心、食道穿孔、心臓死、疲労、倦怠感、肺炎、脱水、低血糖、血性胆汁、肝機能異常、心嚢液貯留、甲状腺障害、放射線性肺臓炎、血中ビリルビン増加、脊椎炎、腫瘍出血及び脳浮腫各 1 例 (0.9%) であった。このうち、ILD 3 例、呼吸困難、喀血、胃腸出血、悪心、食道穿孔、血性胆汁、肝機能異常、甲状腺障害、疲労、血中ビリルビン増加、食欲減退及び腫瘍出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/116 例 (5.2%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD 3 例 (2.6%)、誤嚥性肺炎、甲状腺障害及び食道穿孔各 1 例 (0.9%) であった。このうち、ILD 3 例、甲状腺障害及び食道穿孔各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験)

有害事象は本薬群で 460/475 例 (96.8%)、プラセボ群で 222/234 例 (94.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 322/475 例 (67.8%)、プラセボ群で 125/234 例 (53.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	460 (96.8)	163 (34.3)	222 (94.9)	74 (31.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)
呼吸困難	106 (22.3)	8 (1.7)	56 (23.9)	6 (2.6)
肺臓炎	60 (12.6)	12 (2.5)	18 (7.7)	7 (3.0)
感染症及び寄生虫症				
肺炎	62 (13.1)	22 (4.6)	18 (7.7)	12 (5.1)
上気道感染	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)
発熱	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 234 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)
胃腸障害				
下痢	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
悪心	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0
便秘	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0
発疹	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0
骨格筋系及び結合組織障害				
関節痛	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0
背部痛	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)
筋骨格痛	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)
神経系障害				
頭痛	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)
傷害、中毒及び処置合併症				
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	8 (1.7)	36 (15.4)	2 (0.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)

重篤な有害事象は本薬群で 136/475 例 (28.6%)、プラセボ群で 53/234 例 (22.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 27 例 (5.7%)、放射線性肺臓炎 17 例 (3.6%)、肺臓炎 16 例 (3.4%)、肺感染 6 例 (1.3%)、慢性閉塞性肺疾患 5 例 (1.1%)、敗血症、心房細動及びうっ血性心不全各 4 例 (0.8%)、帯状疱疹及び心筋梗塞各 3 例 (0.6%)、肺膿瘍、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症性ショック、上気道感染、前立腺癌、貧血、脳血管発作、急性心筋梗塞、狭心症、心停止、心嚢液貯留、急性呼吸不全、呼吸不全、呼吸困難、咯血、低酸素症、気胸、肺塞栓症、兎径ヘルニア、嘔吐、急性腎障害及び発熱各 2 例 (0.4%)、プラセボ群で肺炎 12 例 (5.1%)、肺臓炎 7 例 (3.0%)、放射線性肺臓炎 3 例 (1.3%)、肺感染、壊死性肺炎、敗血症、下痢及び疲労各 2 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 16 例、放射線性肺臓炎 4 例、肺炎 3 例、帯状疱疹及び肺感染各 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、呼吸困難及び呼吸不全各 1 例、プラセボ群の肺臓炎 4 例、肺感染及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 73/475 例 (15.4%)、プラセボ群で 23/234 例 (9.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 23 例 (4.8%)、放射線性肺臓炎 6 例 (1.3%)、肺炎 5 例 (1.1%)、呼吸困難 3 例 (0.6%)、プラセボ群で肺臓炎 6 例 (2.6%)、肺炎及び放射線性肺臓炎各 3 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 20 例、肺炎及び放射線性肺臓炎各 3 例、呼吸困難 2 例、プラセボ群の肺臓炎 3 例、放射線性肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅱ相試験 (ATLANTIC 試験)

有害事象は、コホート 1 で 103/111 例 (92.8%)、コホート 2 で 256/265 例 (96.6%)、コホート 3 で 66/68 例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 53/111 例

(47.7%)、コホート2で157/256例(59.2%)、コホート3で46/68例(67.6%)に認められた。いずれかのコホートで15%以上に認められた有害事象は表53のとおりであった。

表53 いずれかのコホートで15%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)					
	コホート1*		コホート2*		コホート3*	
	111例		265例		68例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (92.8)	26 (23.4)	256 (96.6)	110 (41.5)	66 (97.1)	31 (45.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	15 (13.5)	0	70 (26.4)	3 (1.1)	20 (29.4)	2 (2.9)
発熱	12 (10.8)	0	53 (20.0)	0	2 (17.6)	0
無力症	13 (11.7)	1 (0.9)	54 (20.4)	3 (1.1)	4 (5.9)	0
胃腸障害						
悪心	14 (12.6)	0	47 (17.7)	1 (0.4)	13 (19.1)	0
便秘	14 (12.6)	0	38 (14.3)	0	15 (22.1)	0
下痢	11 (9.9)	0	40 (15.1)	1 (0.4)	8 (11.8)	2 (2.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	24 (21.6)	0	54 (20.4)	1 (0.4)	12 (17.6)	0
呼吸困難	14 (12.6)	4 (3.6)	49 (18.5)	14 (5.3)	7 (10.3)	1 (1.5)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	16 (14.4)	1 (0.9)	72 (27.2)	4 (1.5)	10 (14.7)	2 (2.9)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	8 (7.2)	0	27 (10.2)	0	12 (17.6)	0
臨床検査						
体重減少	3 (2.7)	0	23 (8.7)	0	12 (17.6)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	3 (2.7)	0	45 (17.0)	17 (6.4)	10 (14.7)	4 (5.9)

*: コホート1はPD-L1陽性(TPS \geq 25%)で、EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者、コホート2はPD-L1陽性(TPS \geq 25%)で、EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発のNSCLC患者、コホート3はPD-L1陽性(TPS \geq 90%)で、EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子がいずれも陰性又は不明の切除不能な進行・再発のNSCLC患者がそれぞれ組み入れられた。

重篤な有害事象はコホート1で18/111例(16.2%)、コホート2で77/265例(29.1%)、コホート3で21/68例(30.9%)に認められた。各コホートで2例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート1で呼吸困難3例(2.7%)、中枢神経系転移2例(1.8%)、コホート2で肺炎8例(3.0%)、呼吸困難7例(2.6%)、胸水5例(1.9%)、肺臓炎4例(1.5%)、疲労、腹痛、敗血症及び貧血各3例(1.1%)、全身健康状態低下、肺塞栓症、呼吸不全、下痢、気道感染、感染性胸水、副腎機能不全及び心房細動各2例(0.8%)、コホート3で肺塞栓症及び貧血各2例(2.9%)であった。このうち、コホート2の肺臓炎4例、疲労2例、腹痛及び副腎機能不全各1例、コホート3の貧血1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート1で2/111例(1.8%)、コホート2で24/265例(9.1%)、コホート3で3/68例(4.4%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で中枢神経系感染及び注入に伴う反応各1例(0.9%)、コホート2で呼吸困難及び肺臓炎各3例(1.1%)、肺炎及び貧血各2例(0.8%)、突然死、腹痛、嚥下障害、胃腸出血、敗血症、敗血症性ショック、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、脳虚血、溶血性貧血、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、血液量減少性ショック、心肺停止及び腎炎各1例(0.4%)、コホート3で下痢、肺塞栓症及び心不全各1例(1.5%)であった。このうち、コホート1の注入に伴う反応1例、コホート2の肺臓炎3例、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、貧血、血液量減少性ショック及び腎炎各1例、コホート3の下痢1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I / II 相試験（1108 試験）：NSCLC コホート

有害事象は 298/304 例（98.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 174/304 例（57.2%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	304 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	298 (98.0)	173 (56.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	86 (28.3)	37 (12.2)
咳嗽	79 (26.0)	3 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	117 (38.5)	10 (3.3)
胃腸障害		
悪心	67 (22.0)	1 (0.3)
下痢	53 (17.4)	1 (0.3)
便秘	49 (16.1)	1 (0.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	80 (26.3)	5 (1.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	52 (17.1)	10 (3.3)
血液及びリンパ系障害		
貧血	46 (15.1)	15 (4.9)

重篤な有害事象は 142/302 例（46.7%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 23 例（7.6%）、肺炎 17 例（5.6%）、胸水 9 例（3.0%）、呼吸不全 8 例（2.6%）、敗血症 6 例（2.0%）、慢性閉塞性肺疾患 5 例（1.6%）、肺臓炎、誤嚥性肺炎、疲労、大腸炎、背部痛、肺感染及び塞栓症各 4 例（1.3%）、肺塞栓症、急性呼吸不全、胸膜痛、発熱、非心臓性胸痛、全身健康状態低下、腹痛、嚥下障害、脱水、高カルシウム血症、低血圧、心房細動、心嚢液貯留及び心房粗動各 3 例（1.0%）であった。このうち、肺臓炎及び大腸炎各 3 例、慢性閉塞性肺疾患、胸水、疲労、肺炎及び心房粗動各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 32/304 例（10.5%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎 3 例（1.0%）、肺臓炎、全身健康状態低下、下痢及び肺炎各 2 例（0.7%）であった。このうち、大腸炎 3 例、肺臓炎及び下痢各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合することで、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えます。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考えます。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 5 日

申請品目

[販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一 般 名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、主要評価項目の一つとされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、ILD、肝機能障害、腎障害、IRR 及び内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察、過度な免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- PACIFIC 試験において本薬投与から比較的早期に死亡例が認められていることから、本薬の投与前及び投与中には胸部 CT 検査等により ILD の合併の有無を確認することを医療現場に周知することが重要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者では、CRT による ILD の既往又は合併症を有することが多いと想定されることから、本薬投与に際しては ILD の合併の有無を確認し、本薬の投与を行うか否かを慎重に判断する必要がある。したがって、資料を用いて、PACIFIC 試験における本薬の投与前及び投与中の ILD のモニタリング等の設定についても医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍以下まで増加した場合 AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合 	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 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、本薬以外に原因がない場合 	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
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	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	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	本薬の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 Grade 3 の場合 	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。
IRR	Grade 1 又は 2 の場合	本薬の投与を中断若しくは投与速度を 50% 減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項として ILD を設定し、放射線性肺臓炎の既往の有無及び重症度等の患者背景と本薬投与後の ILD 発現の関連を検討することを目的として、目標症例数 500 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を予定している。なお、本薬を投与した日本人患者での安全性情報は限られていること等から、本薬使用患者の背景情報や安全性情報等の把握のため、本調査は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査として実施する予定である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本調査

について、本薬投与による放射線性肺臓炎を含むILDのリスク因子の検討を行うことは重要であると考えることから、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。なお、以下の点を考慮すると、本薬が投与された患者の背景情報や安全性情報を迅速かつ偏りなく収集する必要性は高くはないと考えることから、本調査を全例調査として実施する必要はないと判断した。

- 本薬の投与対象患者数は多く、全例調査でなくとも速やかな患者数の確保が見込めること。
- 一定数の日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が得られていること。
- 本薬と同様にPD-L1とPD-1との結合を阻害する他の抗悪性腫瘍剤が本邦で既に承認され、一定の使用経験が得られていること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表55に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表56及び57に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害） • 腎障害（間質性腎炎等） • IRR 	<ul style="list-style-type: none"> • 大腸炎・重度の下痢 • 1型糖尿病 • 下垂体機能障害 • 筋炎・横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • 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		
白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的CRT後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行のNSCLC患者における有効性（全生存期間）		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 切除不能な局所進行のNSCLCにおける根治的CRT後の維持療法の患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後臨床試験（PACIFIC試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 57 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	放射線性肺臓炎の既往の有無及び重症度等の患者背景と本薬投与後のILD発現の関連を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された切除不能な局所進行のNSCLC患者
観察期間	1年間
調査予定症例数	500例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、PS、喫煙習慣、根治的CRT後のILD（放射線性肺臓炎を含む）の既往の有無及び重症度等）、CRTの内容、本薬の投与状況等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2.1、CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与量に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

[用法・用量]

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

[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。

[警告]

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。
2. 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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。

副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍以下まで増加した場合 • AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下まで増加した場合 	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 • 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。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 2~4 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	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 • Grade 3 の場合 	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を 50% 減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
■	■	■
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
AP-1	activated protein-1	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
■	■	■
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min}	serum concentration at the end of the dosing interval	最低血清中濃度
C _{min,ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete remission	完全寛解
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRT	concurrent chemoradiotherapy	化学放射線療法
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
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	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	end of production cells	生産培養終了時の細胞
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
Fc γ R	Fc γ receptor	Fc γ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
HTRF	homogeneous time resolved fluorescence	均一性時間分解蛍光

IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IFN- γ	interferon- γ	インターフェロン- γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
K_D	dissociation constant	解離定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
■	■	■
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMV	murine minute virus	マウス微小ウイルス
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimated	算出不可
NFAT	nuclear factor of activated T-cells	活性化 T 細胞核内因子
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-L1 陰性 (TPS < 25%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 25%未満
PD-L1 陽性 (TPS \geq 25%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 25%以上
PD-L1 陽性 (TPS \geq 90%)		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 90%以上
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRV	pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcF		Fredericia の式で補正した QT 間隔
Δ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔

Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
Reo-3	reovirus type 3	レオウイルス 3 型
■	■	■
SD	stable disease	安定
■	■	■
■	■	■
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
TPS	tumor proportion score	
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
X-MuLV	xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
30/15 mg/kg		本薬 30 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与した後、本薬 15 mg/kg を第 8 日目以降に QW で静脈内投与
60/30 mg/kg		本薬 60 mg/kg を第 1 日目（又は妊娠 20 日目）に静脈内投与した後、本薬 30 mg/kg を第 8 日目以降（又は妊娠 27 日～分娩日まで）QW で静脈内投与
200/100 mg/kg		本薬 200 mg/kg を第 1 日目（又は妊娠 20 日目）に静脈内投与した後、本薬 100 mg/kg を第 8 日目以降（又は妊娠 27 日～分娩日まで）QW で静脈内投与
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アベルマブ		アベルマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗 TM 抗体		デュルバルマブ（遺伝子組換え）の Fc 領域に導入されているアミノ酸変異（L234F、L235E 及び P331S）に対する抗体
抗デュルバルマブ抗体		デュルバルマブ（遺伝子組換え）に対する抗体
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2016 年版
1108 試験		CD-ON-MEDI4736-1108 試験
02 試験		D4190C00002 試験
ATLANTIC 試験		D4191C00003 試験
MYSTIC 試験		D419AC00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
申請		製造販売承認申請
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		デュルバルマブ（遺伝子組換え）