
2.5 臨床に関する概括評価

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	7
2.5.1 製品開発の根拠	12
2.5.1.1 緒言	12
2.5.1.2 科学的背景	12
2.5.1.2.1 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイントの役割	12
2.5.1.2.2 非小細胞肺癌の治療を目的とした抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイント阻害薬	13
2.5.1.3 医療上のアンメットニーズ	13
2.5.1.3.1 切除不能な局所進行 NSCLC	13
2.5.1.3.2 切除不能な局所進行 NSCLC の治療状況	14
2.5.1.3.3 対象患者集団における重大な医療上のアンメットニーズ	15
2.5.1.4 化学放射線療法により病勢コントロールが得られた切除不能な局所進行 NSCLC 患者をデュルバルマブで治療する根拠	16
2.5.1.4.1 デュルバルマブの作用機序	16
2.5.1.4.2 対象患者集団における化学放射線療法後のデュルバルマブ投与の根拠	16
2.5.1.4.3 転移性 NSCLC に対するデュルバルマブの臨床的に意味のあるベネフィット	17
2.5.1.5 臨床開発プログラム	17
2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験	18
2.5.1.5.1.1 PACIFIC 試験 (D4191C00001 試験) (評価資料)	20
2.5.1.5.1.2 1108 試験 (CD-ON-MEDI4736-1108 試験) 及び ATLANTIC 試験 (D4191C00003 試験) (参考資料)	20
2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット	20
2.5.1.5.2.1 有効性データセット	20
2.5.1.5.2.2 安全性データセット	20
2.5.1.5.2.3 臨床薬理データセット	21
2.5.1.5.3 無増悪生存期間 (PFS) の中間解析結果に基づく承認申請の根拠	21
2.5.1.5.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス	22
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の遵守	23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	24
2.5.3.1 薬物動態	24
2.5.3.2 免疫原性	24
2.5.3.3 薬力学	25
2.5.3.3.1 薬力学及び薬物動態 - 薬力学 (薬物動態-薬力学) の関係	25

2.5.3.3.1.1	標的結合	25
2.5.3.3.1.2	薬力学的バイオマーカー	25
2.5.3.3.1.3	有効性に対する曝露の影響	25
2.5.3.3.1.4	安全性に対する曝露の影響	26
2.5.3.3.2	QTに対する曝露の影響	26
2.5.3.4	用量設定の根拠	26
2.5.3.5	薬物相互作用	27
2.5.4	有効性の概括評価	27
2.5.4.1	切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン	27
2.5.4.1.1	試験デザインの概要	27
2.5.4.1.2	対象患者	28
2.5.4.1.3	用量設定の根拠	28
2.5.4.1.4	対照薬の選択	28
2.5.4.1.5	試験治療期間	29
2.5.4.1.6	試験目的及び評価項目	29
2.5.4.1.7	解析方法	29
2.5.4.2	PACIFIC 試験（評価資料）の結果	30
2.5.4.2.1	試験対象集団	30
2.5.4.2.1.1	患者の内訳	30
2.5.4.2.1.2	人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性	31
2.5.4.2.1.3	前治療の化学放射線療法	31
2.5.4.2.2	対象患者集団におけるデュルバルマブの有効性の結果	32
2.5.4.2.2.1	無増悪生存期間（PFS）	32
2.5.4.2.2.2	無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF12 及び APF18）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）	37
2.5.4.2.2.3	Patient Reported Outcomes（PRO）	39
2.5.4.3	転移性 NSCLC を対象とした試験（参考資料）の有効性の結果	39
2.5.4.4	有効性に関する全般的結論	42
2.5.5	安全性の概括評価	42
2.5.5.1	安全性データの収集及び解析	42
2.5.5.2	臨床的安全性データ：曝露状況及び対象集団の特徴	43
2.5.5.3	有害事象の評価	44
2.5.5.3.1	有害事象の概要	44
2.5.5.3.2	比較的よく見られる有害事象	45
2.5.5.3.3	重症度別の有害事象	46
2.5.5.3.4	死亡、重篤な有害事象、投与延期又は投与中断に至った有害事象、投与中止に至った有害事象	46
2.5.5.3.5	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象	47
2.5.5.3.5.1	免疫介在性の肺臓炎／放射線性肺臓炎	52

2.5.5.3.5.2	免疫介在性の肝臓関連の事象	52
2.5.5.3.5.3	免疫介在性の下痢／大腸炎	53
2.5.5.3.5.4	免疫介在性の内分泌障害	53
2.5.5.3.5.5	免疫介在性の腎臓関連の事象	54
2.5.5.3.5.6	免疫介在性の皮膚炎／発疹	54
2.5.5.3.5.7	免疫介在性の膵臓関連の事象	54
2.5.5.3.5.8	免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象	54
2.5.5.3.6	その他の重要な有害事象	54
2.5.5.3.7	注入に伴う反応	55
2.5.5.3.8	抗薬物抗体（ADA）に関連する有害事象	55
2.5.5.3.9	臨床検査値の評価	55
2.5.5.3.10	バイタルサイン、心電図、身体所見、安全性に関連する他の観察項目	56
2.5.5.3.11	PACIFIC 試験（安全性データセット [評価資料]）及び単剤療法併 合（安全性データセット [参考資料]）における全般的な安全性プロ ファイルの比較	56
2.5.5.3.12	特別な患者集団及び状況下における安全性	57
2.5.5.3.12.1	内因性要因	57
2.5.5.3.12.2	外因性要因	57
2.5.5.3.12.3	薬物相互作用	57
2.5.5.3.12.4	妊娠及び授乳時の使用	58
2.5.5.3.12.5	過量投与	58
2.5.5.3.12.6	薬物乱用	58
2.5.5.3.12.7	離脱症状及び反跳現象	58
2.5.5.3.12.8	自動車運転及び機械操作に対する影響	58
2.5.5.3.13	副作用	59
2.5.5.4	市販後安全性報告	59
2.5.5.5	安全性に関する全般的結論	59
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	61
2.5.6.1	デュルバルマブによる治療背景	61
2.5.6.2	デュルバルマブによる治療のベネフィット	62
2.5.6.3	デュルバルマブによる治療のリスク	65
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	68
2.5.6.5	付録	68
2.5.7	参考文献	69

表目次

表 1	米国における効能・効果（案）、用法・用量（案）	12
表 2	臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要	19
表 3	FDA との相談内容及び助言の要約	22

表 4	無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — FAS	32
表 5	ORR 及び奏効期間（ATLANTIC 試験及び 1108 試験）	41
表 6	有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）	44
表 7	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象 — 安全性解析対象集 団	48
表 8	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象である肺臓炎／放射線 性肺臓炎 — 安全性解析対象集団（PACIFIC 試験）及び単剤療法併 合集団（PACIFIC 試験を除く）	50
表 9	切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした化学放射線療法後の地 固め療法に関する過去の臨床試験の要約	64

図目次

図 1	PACIFIC 試験計画（評価資料）の概要	28
図 2	患者の内訳 — PACIFIC 試験の全患者	30
図 3	無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の Kaplan-Meier Plot — FAS	33
図 4	PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）のサブグループ別 Forest Plot — FAS	35
図 5	肺臓炎／放射線性肺臓炎 — 治験薬の初回投与から初発までの期間	51
図 6	肺臓炎／放射線性肺臓炎 — 放射線療法の完了から初発までの期間	52
図 7	申請効能・効果におけるデュルバルマブのベネフィットの Value Tree	62
図 8	局所進行 NSCLC における PFS 及び OS の相関性	64
図 9	申請効能・効果におけるデュルバルマブのリスクの Value Tree	66

添付資料

添付資料	ベネフィット・リスクの評価ツール（BRAT）
------	------------------------

臨床試験の一覧表

試験名及び 試験番号	試験の標題	データカット オフ日	第 5 部 での 所在
評価資料			
PACIFIC 試験 (D4191C00001)	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法後に進行が認められなかった切除不可能な局所進行非小細胞肺癌患者（ステージ III）を対象とした MEDI4736 逐次投与の国際多施設共同第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（PACIFIC）	2017 年 2 月 13 日	5.3.5.1
参考資料			
ATLANTIC 試験 (D4191C00003)	白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身療法による治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（ステージ IIIB-IV）を対象とした MEDI4736 の国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験（ATLANTIC）	2016 年 6 月 3 日	5.3.5.2
1108 試験 (CD-ON- MEDI4736-1108)	進行固形がん患者を対象として MEDI4736 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I/II 相試験	20 年 月 日	5.3.5.2

MEDI4736=デュルバルマブ（遺伝子組換え）

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	抗薬物抗体
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APF12	12 カ月時点の無増悪生存割合
APF18	18 カ月時点の無増悪生存割合
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	盲検下での独立中央評価
BRAT	ベネフィット・リスク評価ツール
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
cCRT	同時化学放射線療法
CD	白血球分化抗原 (群)
CHMP	欧州医薬品委員会
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CL _{ss}	定常状態の全身クリアランス
C _{max}	最高血漿 (清) 中濃度
CMO	Chief Medical Officer
CR	完全奏効
CRF	症例報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮成長因子受容体
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HR	ハザード比
IASLC	国際肺癌学会
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDMC	独立データモニタリング委員会
Ig	免疫グロブリン
IgG	免疫グロブリン G
IgG1	免疫グロブリン G1
IgG1κ	免疫グロブリン G1κ
ISS	Integrated summary of safety
IVRS	電話を使った音声応答による登録システム

略語及び専門用語	用語の説明
nAb	中和抗体
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
OS24	無作為割付け後 24 カ月時点での生存割合
PD	進行
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2
PFS	無増悪生存期間
PFS2	無作為割付けから 2 回目の病勢進行 (PD) までの期間
PI	添付文書
PR	部分奏効
PRO	Patient reported outcome(s)
PS	Performance Status
Q2W	2 週間毎 (の投与)
Q3W	3 週間毎 (の投与)
Q4W	4 週間毎 (の投与)
QoL	生活の質
QTcM	心拍数について Matsunaga 式で補正した QT 間隔
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAP	統計解析計画書
SD	安定
sPD-L1	可溶性 programmed cell death ligand 1
$t_{1/2}$	消失半減期
TFST	最初の後治療又は死亡までの期間
TTDM	遠隔転移又は死亡までの期間
UICC	国際対がん連合
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
V_{ss}	定常状態における分布容積
WHO	世界保健機関
w/v	weight/volume

要約

申請効能・効果（米国）：デュルバルマブの申請効能・効果は、白金製剤を用いた同時化学放射線療法（cCRT）後に進行が認められなかった切除不能な局所進行非小細胞肺癌（NSCLC）とする。

申請用法・用量（米国）：デュルバルマブの推奨用法・用量は、1回 10 mg/kg を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注であり、病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続する。

日本における効能・効果（案）及び用法・用量（案）については、補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められない切除不能な局所進行 NSCLC の患者には、重大な医療上のアンメットニーズが存在する。

切除不能な局所進行 NSCLC は、5年生存率が低く（15%）、治癒する可能性の低い重篤な疾患である。根治的的化学放射線療法後の標準的な治療は積極的サーベイランスである。化学放射線療法前の導入化学療法又は化学放射線療法後の地固め化学療法を実施しても臨床転帰は改善されないことが複数の無作為化試験で確認されており、化学療法を cCRT 前後に追加して化学放射線療法を改善する試みは失敗している。化学放射線療法後に病勢進行が認められた場合、多くの患者は追加の治療を行う機会がなく、治癒する可能性は低いため、化学放射線療法後に病勢がコントロールされた患者の病勢の進行を抑えることは非常に重要である。現時点では、病勢の進行の遅延や予防ができる治療薬はない。

デュルバルマブ投与はプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある無増悪生存期間（PFS）の延長をもたらした。

PACIFIC 試験は、デュルバルマブの臨床開発プログラムにおける、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相試験（評価資料）であり、現在も継続中である。白金製剤を用いた cCRT 後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象として、デュルバルマブの有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価する試験である。主要目的は、PFS（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン [RECIST] 1.1 を用いた盲検下での独立中央評価 [BICR] による評価）及び全生存期間（OS）（主要評価項目）を指標として、デュルバルマブの有効性をプラセボとの比較により評価することである。ステージ III の局所進行 NSCLC では、PFS は OS と極めて高い相関を示している（Mauguen et al 2013）。PFS 中間解析（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は、PFS イベントが 367 例認められた時点で実施することとした。PFS 中間解析のデータカットオフ日は、371 イベント（PFS 最終解析で想定されるイベント数の約 81%）が報告された 2017 年 2 月 13 日であった。本解析の結果、本試験における統計学的有意差が示されたため、本解析を PFS の最終解析とした。

全般的に、デュルバルマブ群及びプラセボ群は、年齢、性別、喫煙歴、Performance Status（PS）、疾患ステージ、及び組織型に関してバランスが取れていた。試験開始前の化学放射線療法に対する最良効果（安定 [SD]、部分奏効 [PR]、又は完全奏効 [CR]）は、デュルバルマブ群及びプラセボ群でバランスが取れていた。各投与群の患者の 90%以上が事前に規定した化学放射線療法を受けていた。

デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、統計学的に有意な PFS の改善をもたらした（ハザード比 [HR]：0.52、98.9%信頼区間 [CI]：0.39～0.70、 $p < 0.0001$ ）。デュルバルマブは進行又

は死亡のリスクを 48%軽減した。PFS 中央値はデュルバルマブ群で 16.8 カ月 (95% CI : 13.0~18.1)、プラセボ群で 5.6 カ月 (95% CI : 4.6~7.8) であった。PFS は 11.2 カ月延長したことから、デュルバルマブ投与は対象患者集団で、PFS における臨床的に重要かつ十分な前例のないベネフィットをもたらすことが示された。12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存割合 (APF12 及び APF18) から、早期に認められた PFS 曲線の乖離は継続し、デュルバルマブの PFS におけるベネフィットが持続することが示された。デュルバルマブ群及びプラセボ群の APF12 及び APF18 の 95% CI は、いずれでも重複せず、デュルバルマブ投与はプラセボと比較して APF12 及び APF18 が十分に高かったことが示された。転移性 NSCLC を対象とした PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害薬の試験結果を考慮した場合に効果が見込めないと考えられる、PD-L1 低発現/陰性例、非喫煙者及び EGFR 変異陽性例を含む事前に規定したサブグループすべてで PFS のベネフィットが確認された。

プラセボと比較し、客観的奏効率 (ORR) における 12%の改善、奏効期間の延長、遠隔転移又は死亡までの期間 (TTDM) の延長及び最初の後治療までの期間 (TFST) の延長によって、PFS のベネフィットが支持された。OS が不良である脳転移を含め、あらゆる臓器への転移の減少が認められた。症状、機能及び全体的な生活の質 (QoL) の悪化に関する patient reported outcomes (PRO) の解析の結果、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して、全体的な QoL に対する有害な影響は認められないことが確認された。特に、いくつかの公表された試験データで、化学放射線療法後の他の治療について PFS 又は OS におけるベネフィットが認められていないこと (Schild and Vokes 2016)、並びにこの病状における PFS 及び OS の強い相関性が示されている (Mauguen et al 2013) ことを勘案すると、PACIFIC 試験におけるデュルバルマブのプラセボに対する前例のない PFS の優位な結果は頑健で臨床的に意味のあるものである。

化学放射線療法後のデュルバルマブ投与には、進行を認めた時点での投与と比較して、メリットが複数ある。第一に、進行を認める前の投与によって、多くの患者で少ない腫瘍量で無増悪生存状態を持続するため、患者はより長くより健康な状態を維持することが可能となり、生存期間の延長に寄与する可能性が期待できる。第二に、化学放射線療法の炎症促進性作用が、デュルバルマブに対する反応性を増強する可能性がある。この効果は、化学放射線療法完了直後に最大になると考えられる。第三に、デュルバルマブは腫瘍量が最小であるときに最も有効に作用する可能性があり、化学放射線療法後がそれに該当する。

デュルバルマブの投与の忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルを示した。

概して、今回認められた安全性プロファイルは、肺臓炎/放射線性肺臓炎を除き、これまでに確認されたデュルバルマブの安全性プロファイルと同様であった。デュルバルマブ群では、プラセボ群と比較して肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現率が高かったが、多くは重症度が低く管理可能であった。有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade 3 以上の有害事象の発現率は低く、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であった。本試験で認められた注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象は、抗 PD-1/PD-L1 抗体クラスの免疫療法薬ではよくみられるものであり、ステロイド又は内分泌治療の使用や、事象回復までのデュルバルマブの投与中断、並びにデュルバルマブの投与中止を含む適切な治療ガイドラインにより、概ね管理可能又は回復可能であった。

申請効能・効果におけるデュルバルマブ投与は、病勢進行が認められるまで投与を継続することが推奨される。

12 カ月間を超えてデュルバルマブを投与したとき、臨床的に意味のあるベネフィットが認められ、毒性が管理可能であったことは、病勢進行が認められるまで治療を継続することを支持するものである。PACIFIC 試験を計画した時点では、デュルバルマブの安全性プロファイルは十分に明らかになっていなかった。そのため、投与期間は 12 カ月までとした。しかし、PACIFIC 試験

及び参考資料とした単剤療法試験のデータが得られるにつれ、免疫介在性の毒性が発現するリスクは依然として非常に低く、更に、新たな有害事象発現の累積確率が 6 カ月を超えた後に意味のある上昇を示さないことが示唆された。本事実、及び治療開始後 12 カ月時点で病勢がコントロールされた状況の患者に対し医療従事者が治療継続の選択肢を希望する可能性があることは、病勢進行が認められるまでデュルバルマブを投与することを支持するものである。

デュルバルマブは申請効能・効果において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

PACIFIC 試験の有効性及び安全性のデータはデュルバルマブが良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを明確に示しており、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とする新たな治療法としてデュルバルマブを承認申請することを裏付けるものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

アストラゼネカ社（これ以後「申請者」とする）は、切除不能な局所進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を適応としてデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）の医薬品製造販売承認を申請中である。米国における効能・効果（案）及び用法・用量（案）を表 1 に示す。日本における効能・効果（案）及び用法・用量（案）については、補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

表 1 米国における効能・効果（案）、用法・用量（案）

Proposed indication	Durvalumab is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy
Proposed dose and administration	The recommended dose of durvalumab is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

デュルバルマブは、免疫グロブリン G1κ (IgG1κ) サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、programmed cell death ligand 1 (PD-L1) が T 細胞上のその受容体 programmed cell death 1 (PD-1) 及び免疫細胞上の白血球分化抗原 (CD) 80 (B7.1) と相互作用するのを遮断する。米国では、デュルバルマブは局所進行又は転移性尿路上皮癌 (UC) 患者の治療に対する適用が承認されている。

本概括評価の目的は、添付文書 (PI) に記載された有効性、安全性、並びに臨床薬理及び薬物動態に関する見解を裏付け、対象患者集団へのデュルバルマブ投与に伴うベネフィット及びリスクの厳密な評価を提示することである。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイントの役割

PD-1 受容体 (CD279) は活性化 T 細胞の表面に発現しており (Keir et al 2008)、PD-L1 (B7-H1、CD274) 及び programmed cell death ligand 2 (PD-L2) (B7-DC、CD273) の 2 つのリガンドが存在することが知られている (Okazaki and Honjo 2007)。PD-1 及び PD-L1/PD-L2 は免疫チェックポイントタンパクファミリーに属し、共抑制因子として作用することによって T 細胞反応の進行を停止又は制限すると考えられる。PD-L1 が PD-1 に結合すると、抑制シグナルが T 細胞に伝達されサイトカイン産生が低下し、T 細胞の増殖が抑制される。腫瘍細胞は、免疫系による認識を回避し免疫反応を抑制するための機構としてこの免疫チェックポイント経路を利用する。

PD-L1 は B リンパ球、樹状細胞及びマクロファージに発現する (Qin et al 2016)。重要なことは、一般に、PD-L1 が腫瘍微小環境中の腫瘍細胞又は非癌化細胞で過剰発現していることである。

(Pardoll 2012)。腫瘍細胞に発現する PD-L1 は活性化 T 細胞上の PD-1 受容体に結合し、細胞傷害性 T 細胞を抑制する。このような不活性化 T 細胞は腫瘍微小環境中で抑制状態を維持する。PD-1/PD-L1 経路は内因性の抗腫瘍活性に反応して腫瘍細胞が活用する代表的な適応免疫耐性機構である。

2.5.1.2.2 非小細胞肺癌の治療を目的とした抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイント阻害薬

肺癌は高悪性度かつ不均一で生命を脅かす疾患であり、数十年にわたり、世界で最も患者数の多い癌である (GLOBOCAN 2012)。米国では肺癌は 2 番目に多く診断される癌である。2017 年には新たに 222,500 人が肺癌と診断されると推定され、全ての癌診断例の約 25%を占める。2017 年には 155,870 人が肺癌により死亡すると推定されており、これは癌による死亡の 4 分の 1 を占める (American Cancer Society 2017)。肺癌は NSCLC 及び小細胞肺癌という発生と拡大の様式が異なる 2 つの組織型に大別される。肺癌と診断される患者の約 85%は NSCLC である。

従来から NSCLC は非免疫原性疾患と考えられてきた (Brahmer 2013)。しかし、実際に効果的な免疫反応が見られない理由の多くは、特異的で能動的な免疫回避機構によるものであるという新たなエビデンスが示されている。もしこのような機構が解明されれば、意味のある臨床的有効性を示す新たな治療法により克服することが可能になる (Carbone et al 2015)。実際、PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントを標的としたことにより、転移性 NSCLC の免疫療法は極めて大きな進展を遂げた (Shu and Rizvi 2016)。PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害剤は、免疫活性のバランスを腫瘍誘導性免疫抑制状態から能動的な抗腫瘍反応へ切り換える。現在、進行転移性 NSCLC の治療に対して、ニボルマブ (OPDIVO US PI 2016)、ペムブロリズマブ (KEYTRUDA US PI 2016) 及び atezolizumab (TECENTRIQ US PI 2016) の 3 種の PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤が米国にて製造販売承認を得ている。PACIFIC 試験以前には、局所進行 (ステージ III) の疾患を対象とした PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害薬の評価は行われていなかった。免疫療法に基づいたアプローチが局所進行 (ステージ III) の疾患に対して有効である可能性については、示唆に富むエビデンスが Butts らにより初めて示され、局所進行 NSCLC 患者に対する cCRT 後のワクチン接種により全生存期間 (OS) がわずかに延長することが示された (Butts et al 2014)。

2.5.1.3 医療上のアンメットニーズ

日本における医療上のアンメットニーズについては、補遺 2.5.1.3 項を参照されたい。

2.5.1.3.1 切除不能な局所進行 NSCLC

局所進行 NSCLC は、最新の国際肺癌学会 (IASLC) /国際対がん連合 (UICC) の TNM 病期分類 (第 7 版、IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology) に基づき、ステージ III の NSCLC と定義される。患者の 30%がステージ III である。ステージ III NSCLC はステージ IIIA 及びステージ IIIB の 2 つの異なる患者集団に区分される。ステージ IIIA の患者の約 3 分の 1 は手術可能と判断される。ステージ IIIA/B の多くの患者は手術ができず (切除不能)、根治的放射線療法に適応となる。局所進行ステージ III 疾患の生物学的特性は明確に定義されていないが、予後と関連することがわかっている臨床特性としては、リンパ節又はリンパ節ステーションへの転移の程度、原発腫瘍の大きさ、ベースラインの肺機能、性別、顕著な体重減少の有無及び Performance Status (PS) がある。

切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する現在の標準治療は、根治的 cCRT である (NCCN[®] Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017、Eberhardt et al (ESMO) 2015、Saijo et al 2010)。化学放射線療法により初期の病勢コントロールは可能であるが、患者の大半はやがて病勢の進行を来たす。50%超の患者で遠隔転移が認められ (Bezjak et al 2015)、局所再発は 40%もの患者に認められる (Bradley et al (RTOG 0617) 2015)。切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する標準治療は過去 20 年間変わっていない。複数の無作為化試験で、切除不能な局所進行 NSCLC 患者で化学放射線療法に導入化学療法又は地固め化学療法を追加しても臨床成績の改善が認められないことが示された。予後は不良であり、5 年生存率は約 15%である (Aupérin et al 2010)。

2.5.1.3.2 切除不能な局所進行 NSCLC の治療状況

放射線単独療法の試行

切除不能な局所進行 NSCLC に対する集学的治療が登場し、cCRT が標準療法として受け入れられる以前は、根治的放射線療法が主な治療戦略であった (Feliciano et al 2013)。1960 年代初頭、局所進行 NSCLC 患者に対する放射線療法は支持療法 (supportive care) よりも優れていることが示された (Roswit et al 1968)。現行の標準放射線量 (60 Gy を 30 回にて分割照射) は、切除不能な NSCLC 患者を対象として様々な線量及び照射期間を比較検討した歴史的な第 III 相 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 試験によって確立された (Perez et al 1986)。

化学療法と放射線療法の併用

1970 年代及び 1980 年代には、早期相の臨床試験によってシスプラチンベースの化学療法による 2~3 サイクルの導入化学療法の施行が可能であることが示された (Schild and Vokes 2016)。局所進行 NSCLC に対する標準治療として化学療法と放射線療法の併用を採用した主要試験が、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 試験であった。無作為化第 III 相試験では、シスプラチン及びビンブラスチンによる 2 サイクルの導入化学療法後に従来の胸部放射線療法 (60 Gy を 30 回にて分割照射) を行うことによって、同一の胸部放射線療法単独と比べて生存期間が有意に延長されることが CALGB によって明らかにされた (Dillman et al 1990、Dillman et al 1996)。その後の大規模な第 III 相試験では、化学療法と放射線療法の併用は放射線療法単独よりも優れていることが確認された (Schaake-Koning et al 1992、Le Chevalier et al 1994)。

cCRT は化学放射線逐次併用療法よりも優れている。

cCRT は化学放射線逐次併用療法よりも優れていることが複数の第 III 相試験によって示され、これが現在の標準治療となっている。無作為化試験 6 試験のデータに基づくメタアナリシスでは、cCRT では化学放射線逐次併用療法と比べて有意な生存ベネフィットが認められ、5 年生存率に対する絶対的ベネフィットは 4.5%であった (Aupérin et al 2010)。

cCRT に対して導入化学療法又は地固め化学療法を実施しても生存期間は改善しない。

cCRT 及び導入化学療法はともに放射線療法単独よりも優れていることが明らかになり、次に同時併用療法は導入化学療法よりも優れていることが明らかになって以降、化学療法の至適サイクル数に関して議論がなされている (Schild and Vokes 2016)。通常は cCRT の期間中、一部のレジメンでは全身に有効な用量で (シスプラチン/エトポシド)、別のレジメンでは全身的な効果を抑えたより低い週間用量で、2~3 サイクルのみの化学療法が実施される。結果として、cCRT 前の導入化学療法の追加、及び cCRT 後の地固め化学療法の追加が検討された。CALGB-39801 試験では cCRT に導入化学療法を追加すると cCRT 単独と比べて毒性が強まるが生存ベネフィットは得られないと報告された (Vokes et al Cancer and Leukemia Group B 2007)。同様に、シスプ

ラチン／エトポシドを用いた cCRT にドセタキセルを用いた地固め化学療法を追加した場合も転帰は改善しなかった (Hanna et al Hoosier Oncology Group 2008)。

癌細胞内の特定の分子経路に対する標的療法の検討

複数の臨床試験では癌の特定の分子経路を標的とする治療法の有効性及び安全性が検討された (例、ゲフィチニブ [上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤、Kelly et al (SWOG S0023) 2008]、セツキシマブ [EGFR 阻害剤、Bradley et al (RTOG 0617) 2015]、ベバシズマブ [血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 阻害剤、Lind et al 2012])。しかし、局所進行 NSCLC に対する分子標的療法の使用による臨床転帰の改善は、現在に至るまで実証されていない (Schild and Vokes 2016)。

切除不能な局所進行 NSCLC に対する現行の標準治療

多くの治療ガイドラインでは、切除不能な局所進行 NSCLC に対しては cCRT が現行の標準療法である (NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017、Eberhardt et al (ESMO) 2015、Saijo et al 2010)。米国では、シスプラチン+エトポシド又はカルボプラチン+パクリタキセルの 2 レジメンが最もよく使用される化学療法剤である。その他の化学療法剤には、シスプラチン+ビンカアルカロイド (例、ビノレルビン又はビンデシン) /ゲムシタビン/ドセタキセル/マイトマイシンのいずれか、若しくはカルボプラチン+パクリタキセル/イリノテカンのいずれかなどがある。しかし、明らかに優れていると実証されたレジメンはないため、単一の標準化学療法レジメンは確立されていない (Mamdani et al 2015)。併用療法に対する至適放射線量は 60~70 Gy である (Ramnath et al 2013)。

2.5.1.3.3 対象患者集団における重大な医療上のアンメットニーズ

切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、cCRT は高い死亡率や毒性をもたらす一方で、治癒の可能性はわずかである。15%とされる不良な 5 年生存率を改善する治療法は、未だに見つかっていない。化学放射線療法後に病勢進行が認められない患者は、注意深く、病勢進行まで無治療で経過観察する。化学放射線療法により長期間の効果が得られるかわからないため、大きな精神的ストレス及び不安が生じ、このことは肺癌による死亡率と関連している (Vodermaier et al 2017)。局所的な腫瘍のコントロールを最適化することにより生存率の改善に進展がみられているものの、最終的には多くのケースで病勢進行に至っているのが現状であり、転帰を改善することは医療上の喫緊の課題である。

局所進行 NSCLC 患者では、脳転移が多く認められ、主な死因となっている。約 3 分の 1 の NSCLC 患者が脳転移を来し、全身性の再発を呈する患者のほぼ 3 分の 2 が脳転移を有する。更に、脳だけに再発する患者が約 20%存在する (Govindan et al 2008)。

遠隔転移を有する再発患者に対する治療は、ステージ IV に対する治療と同様に行い、患者の無病期間が 1 年を超える場合は一次治療として白金製剤を用いた化学療法を施行し、無病期間が 1 年未満の場合は二次治療として単剤化学療法又は免疫療法を施行する。病勢進行の際は、承認済みの抗 PD-1 抗体による免疫療法を使用する可能性もあるが、一部の患者では急激な状態の悪化又は病勢進行のため、更なる治療の意義を失い、二次治療の適応とならない。現時点で、このような化学放射線療法後の課題に応えることのできる治療は確立されていない。化学放射線療法によって得られた初期のベネフィットを長く持続させることのできる新たな治療戦略は大きな医療上のアンメットニーズである。

2.5.1.4 化学放射線療法により病勢コントロールが得られた切除不能な局所進行 NSCLC 患者をデュルバルマブで治療する根拠

2.5.1.4.1 デュルバルマブの作用機序

デュルバルマブの作用機序は、PD-L1 と PD-1 及び CD80 (B7.1) との相互作用の阻害である。PD-L1/PD-1 及び PD-L1/CD80 の相互作用を阻害することによって、免疫反応の抑制を解除し、腫瘍を排除する免疫反応が発現する。*In vitro* 試験ではデュルバルマブはヒト初代 T 細胞に対する PD-L1 の抑制作用に拮抗し、インターフェロンガンマ産生の回復が認められた (Stewart et al 2015)。*In vivo* 試験ではデュルバルマブは異種移植モデルにおける腫瘍増殖を T 細胞依存的に抑制することが示された (Stewart et al 2015)。以上のデータから、デュルバルマブは PD-L1 に結合し、免疫活性バランスを抗腫瘍反応へ切り換えることによって患者の抗腫瘍免疫反応を刺激することが期待される。

2.5.1.4.2 対象患者集団における化学放射線療法後のデュルバルマブ投与の根拠

化学放射線療法は、局所領域コントロールにおける放射線療法のベネフィットと、転移リスクを低減する化学療法とのベネフィットを兼ね備えているため、切除不能な局所進行 NSCLC の治療に用いられている。化学放射線療法により、初期には腫瘍縮小効果が得られるが、腫瘍は化学放射線療法に誘発される増殖抑制及び細胞死を回避する機構を見出すため、やがて病勢の進行に至る。一旦病勢が進行すると、当初は治癒の可能性があった患者も治癒の可能性がなくなってしまうということが重要である。このため、進行を阻止し病勢コントロールを維持する治療が治癒の可能性を高めることになる。

化学放射線療法により誘発される細胞死は、抗原の遊離と提示を促進し、免疫系が腫瘍を認識して反応する効力を増強することができる。すなわち、抗原の遊離と提示によって免疫細胞の抗原刺激が促されて腫瘍細胞を認識し排除する。また、放射線療法はそれ自身が癌免疫サイクルの各段階で腫瘍免疫を増強する。放射線療法により、腫瘍抗原が遊離し、樹状細胞による抗原提示を促すシグナルが誘導され、T 細胞の腫瘍内への動員を促すケモカイン及び血管細胞接着分子の発現が亢進し、癌細胞表面の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子、ストレス誘発性リガンド及び細胞死受容体の発現が亢進する (Emens et al 2017)。

多数の非臨床試験で、抗 PD-1/PD-L1 抗体が放射線療法の免疫刺激効果を増強し、局所病勢コントロールを改善することが示されている。Deng ら (Deng et al 2014) は放射線療法が PD-L1 の発現を亢進させることを示し、次いで抗 PD-L1 療法が電離放射線療法の治療効果を高めることを示した。これには主に細胞傷害性 T 細胞依存性機構の増強が関与していた。

更に放射線により免疫療法に対する感受性が増大する可能性が、臨床データから示唆された。Keynote 001 試験に組み入れられた転移性 NSCLC 患者のサブグループ解析で、ペムブロリズマブの投与以前に放射線治療歴 (胸部外及び胸部) を有する患者で PFS 及び OS の改善が認められ、忍容性も良好であったことが示された (Shaverdian et al 2017)。これは、放射線のアブスコパル効果について詳述した症例報告でも経験的に認められており、新たな進行病変を有し、他の全身の病変は免疫療法によって安定している患者に対し、進行病変のうち一部位のみへの放射線照射

及びがん免疫療法を継続した結果、すべての病変に縮小が認められている（Golden et al 2013、Reynders et al 2015）。

したがって、化学療法又は放射線療法によって抗原性の抗腫瘍応答を始動又は増強させ、その後、抗 PD-L1 療法を施行すれば、引き続き免疫抑制シグナルを遮断することによって進行中の免疫反応を維持し、局所コントロールの改善及び全身転移の抑制により抗腫瘍活性の増強が期待できる。

化学放射線療法による潜在的な免疫原性活性化作用を活用することのみが、化学放射線療法直後にデュルバルマブを投与する機構的な理由ではない。化学放射線療法後のまだ進行を認めない時期にデュルバルマブを投与することによって、腫瘍量が最も少ない時期に、T細胞を活性化する抗PD-1/PD-L1抗体の効力を増強することが可能になる。例えば、黒色腫における試験では、ペムブロリズマブの臨床効果は腫瘍量の少なさ及び疲弊したT細胞を活性化する効力の増強に関係していることが示された（Huang et al 2017）。転移性NSCLCでは、腫瘍量が少ない場合ペムブロリズマブがOSを延長することが、Keynote-010試験によって示された（Herbst et al 2017）。化学放射線療法後のステージIIIのNSCLCは腫瘍量が最小の状態にあり、定義上は進行又は転移によってのみ腫瘍量が増大するため、このような考え方はまさにPACIFIC試験の対象患者集団の設定根拠と関連している。このため、デュルバルマブの効果は化学放射線療法後の進行が認められない時期に最も発揮されることが期待される。

進行前にデュルバルマブを使用することを更に支持するものとして、進行後に実際に後治療を受ける患者は一部のみであることが挙げられる（Robinson et al 2015）。これには医療従事者や患者の決断に加え、進行によるPSの低下により、患者が不適応となってしまうなど、いくつかの要因が関与している。対象とする適応症で申請者が実施したPACIFIC試験（評価資料）では、進行したプラセボ群の患者の約3分の1が後治療を受けなかった。したがって、進行を認める前のデュルバルマブ投与は、進行まで経過観察中の患者の多くにベネフィットをもたらすと考えられる。

2.5.1.4.3 転移性 NSCLC に対するデュルバルマブの臨床的に意味のあるベネフィット

デュルバルマブ臨床プログラムで継続中の第 I/II 相臨床試験である 1108 試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験）及び ATLANTIC 試験（D4191C00003 試験）の 2 試験では、進行転移性 NSCLC 患者を対象としてデュルバルマブの抗腫瘍活性を評価した。未治療あるいは化学療法歴を有する進行転移性 NSCLC 患者で、デュルバルマブ投与は客観的奏効率（ORR）及び奏効期間に基づく評価で臨床的に意味のあるベネフィットを示した。奏効は持続し、奏効率は他の PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤（OPDIVO US PI 2016、KEYTRUDA US PI 2016、TECENTRIQ US PI 2016）で得られた結果と同様であった。詳細については、1108 試験及び ATLANTIC 試験の治験総括報告書を参照されたい。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

デュルバルマブ臨床プログラムは、様々な癌種、病期及び治療歴を対象として、単剤及び他の抗癌剤との併用療法として、デュルバルマブに関する総合的なベネフィット及びリスクが評価出来るようデザインされている。臨床開発プロセスを通じて、申請者は科学的及び規制面でのガイダンスとして、抗癌剤と生物製剤承認のための臨床試験におけるエンドポイントに関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（FDA Guidance on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007）、ヒト用抗癌剤の評価に関する欧州医薬品委員会（CHMP）のガイドラ

イン (EMA/CHMP/205/95/Rev.4, 2012) 、及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) を参考とした。

2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験

本申請に含まれる臨床試験の概要を表 2 に示す。日本の承認申請においては、進行固形悪性腫瘍患者を対象としたアジア共同第 I 相試験 (D4190C00002 試験) も含まれる。詳細については、補遺 2.5.1.5 項を参照されたい。

表 2 臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要

Study Status	DCO	Design	Population	Outcome measures	No. of patients
Pivotal Phase III study					
PACIFIC Ongoing 13 Feb 2017		Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international	Patients with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC who have not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation	Primary efficacy: PFS (BICR) and OS Secondary efficacy: APF12, APF18, ORR, DoR, TTDM, OS24, PFS2 Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG HRQoL: EORTC QLQ-C30 and LC13	713 (total randomized) 476 (durvalumab) 237 (placebo)
Supportive Phase I/II studies					
Study 1108 Ongoing 20		FTIH, open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion	Advanced solid tumors, including NSCLC, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists	Primary: MTD or OBD Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	1022 (total) 304 (NSCLC cohort)
ATLANTIC Ongoing 03 Jun 2016		Non-comparative, open-label, multicenter, international	Patients with locally advanced or metastatic (Stage IIIB – IV) NSCLC who have received at least 2 prior systemic treatment regimens	Primary efficacy: ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	444 (total) 111 (Cohort 1) 265 (Cohort 2) 68 (Cohort 3)

AE Adverse event; APF12 Proportion of patients alive and progression free at 12 months from randomisation; APF18 Proportion of patients alive and progression free at 18 months from randomisation; BICR Blind Independent Central Review; DCO Data cut-off; DoR Duration of response; ECG Electrocardiogram; EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer; HRQoL Health-Related Quality of Life; IV Intravenous; MTD Maximum tolerated dose; NSCLC Non-small cell lung cancer; OBD Optimal biological dose; OS Overall survival; OS24 Proportion of patients alive at 24 months from randomisation; PFS Progression-free survival; TTDM Time to death or distant metastasis.

PACIFIC 試験の治験総括報告書、1108 試験の治験総括報告書及び ATLANTIC 試験の治験総括報告書を参照

2.5.1.5.1.1 PACIFIC 試験 (D4191C00001 試験) (評価資料)

申請効能・効果におけるデュルバルマブの使用を裏付ける有効性及び安全性に関する主な考察は、現在も継続中の第 III 相臨床試験である PACIFIC 試験に基づく。PACIFIC 試験の目的は、白金製剤を用いた cCRT 後に進行を認めない切除不能な局所進行 (ステージ III) NSCLC 患者を対象として、デュルバルマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することである。全体の試験デザイン、対象患者集団、評価項目、患者数及び割付け、並びに PACIFIC 試験の状況について、表 2 に要約した。

2.5.1.5.1.2 1108 試験 (CD-ON-MEDI4736-1108 試験) 及び ATLANTIC 試験 (D4191C00003 試験) (参考資料)

1108 試験及び ATLANTIC 試験は、デュルバルマブの臨床開発プログラムにおける第 I/II 相試験であり、いずれも現在も継続中である。上記 2 試験に基づき、進行 NSCLC 患者におけるデュルバルマブの臨床効果に関するエビデンスを記載する。全体の試験デザイン、対象患者集団、評価項目、患者数及び割付け、並びに 1108 試験及び ATLANTIC 試験の状況について、表 2 に要約した。

2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット

2.5.1.5.2.1 有効性データセット

申請効能・効果における有効性に関する見解を裏付けるエビデンスは、現在も継続中の PACIFIC 試験の PFS 中間解析に基づく。

- 有効性データセット (評価資料) : デュルバルマブ 10 mg/kg を 2 週間毎 (Q2W) に静脈内投与する群に無作為割付けされた患者 476 例とプラセボを投与する群に無作為割付けされた患者 237 例

更に、転移性 NSCLC 患者におけるデュルバルマブの抗腫瘍活性に関するエビデンスを参考資料として記載した。1108 試験の用量拡大コホートでデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を静脈内投与した NSCLC 患者 304 例及び ATLANTIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を静脈内投与した 444 例が含まれる。

PACIFIC 試験、1108 試験 (NSCLC コホート)、及び ATLANTIC 試験の有効性データは併合しなかった。

2.5.1.5.2.2 安全性データセット

申請効能・効果における安全性及び忍容性に関する見解を裏付けるエビデンスは、継続中の PACIFIC 試験におけるデュルバルマブの安全性プロファイルに基づく。

安全性データセット (評価資料) : デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の静脈内投与を 1 回以上施行された患者 475 例と、プラセボを 1 回以上投与された患者 234 例

安全性データセット (評価資料) は、共通の有害事象を評価し、特性を明らかにするのに十分な症例数を有する。

安全性データセット (参考資料) : 患者数の多い本安全性データセットにより、安全性データセット (評価資料) で明らかになったデュルバルマブの安全性及び忍容性の評価を補足した。本

データセットには、患者にデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与するデュルバルマブ臨床プログラムで、完了した試験又は所定のデータカットオフ日に達した試験の単剤療法併合集団が含まれる。本データセットは計 1889 例（1108 試験 970 例、ATLANTIC 試験 444 例、及び PACIFIC 試験 475 例）から構成される。大規模な安全性データセットを用いて、稀に発現する重篤な有害事象の特定、並びに様々な癌種及び病期の患者からなる大規模な患者集団におけるデュルバルマブの安全性プロファイルの特性を明らかにすることが可能であった。

臨床的安全性では PACIFIC 試験の安全性及び忍容性データを中心に記載し、参考安全性データセットの関連情報を要約した。

臨床安全性データの包括的評価は Integrated Summary of Safety (ISS) に記載した。ISS では PACIFIC 試験の安全性及び忍容性データを要約し、参考安全性データセット（すなわち、単剤療法併合集団）の安全性及び忍容性データと並べて比較した。

2.5.1.5.2.3 臨床薬理データセット

デュルバルマブの薬物動態、曝露量-反応関係、免疫原性及び抗薬物抗体 (ADA) の解析結果を裏付けるエビデンス、並びに申請効能・効果における 10 mg/kg Q2W 投与レジメンに対する推奨は以下の解析に基づく。

- デュルバルマブ薬物動態解析：固形腫瘍を有する 1902 例（PACIFIC 試験：473 例、1108 試験：993 例、ATLANTIC 試験：436 例）を対象として、0.1～10 mg/kg Q2W の用量範囲、15 mg/kg 3 週間毎 (Q3W)、又は 20 mg/kg 4 週間毎 (Q4W) を最長 12 カ月にわたって投与し、投与後に 1 回以上の薬物動態測定値が得られた患者で、デュルバルマブの薬物動態を検討した。
- 母集団薬物動態解析：母集団薬物動態解析は、PACIFIC 試験（評価資料）並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料）で、癌種を問わず 10 mg/kg 以上 Q2W の投与を 1 回以上受け評価可能な薬物動態サンプルを 1 つ以上有する患者 1878 例を対象に実施した。
- 曝露量-反応関係解析：曝露量-有効性解析は、PACIFIC 試験（評価資料）のデュルバルマブ群 476 例及びプラセボ群 237 例を対象に実施した。曝露量-安全性解析は PACIFIC 試験（評価資料）のデュルバルマブ群 473 例及びプラセボ群 234 例を対象に実施した。
- 免疫原性/ADA 解析：免疫原性/ADA 解析には PACIFIC 試験（評価資料）並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料）で、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を 1 回以上投与し、かつベースライン時の ADA サンプルとベースライン後の ADA サンプルを 1 つ以上有する患者 1570 例、及び PACIFIC 試験のプラセボ群のうちベースライン時の ADA サンプルとベースライン後の ADA サンプルを 1 つ以上有する患者 200 例を含めた。

2.5.1.5.3 無増悪生存期間 (PFS) の中間解析結果に基づく承認申請の根拠

PACIFIC 試験（評価資料）では、無増悪生存期間 (PFS) 及び OS の 2 つの有効性の主要評価項目を設定した。肺癌に対する化学療法及び放射線療法の臨床試験で標準となる評価項目は OS である (Pazdur 2008)。OS は信頼性があり測定が容易であるが、測定には数年を要し、またその後に行われた治療の臨床効果との交絡がみられる場合が多い。通常、PFS は評価に時間がかからないものの、必ずしも OS との相関がみられるわけではない。ステージ III の NSCLC では、PFS は OS と極めて高い相関を示している (Mauguen et al 2013)。PFS を OS の代替として用いた理論的根拠の詳細については、2.5.6.2項を参照されたい。

治験実施計画書で、PFS 最終解析 (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) は、PFS イベントが 458 例認められた時点で実施する計画とした。PFS 中間解析は、PFS イベントが 367 例認められた時点で実施することとした。PFS 中間解析のデータカットオフ日は、371 イベント (PFS 最終解析で想定されるイベント数の約 81%) が報告された 2017 年 2 月 13 日であった。

PFS 中間解析は、20 年 月 日に独立データモニタリング委員会 (IDMC) が実施した。申請者は IDMC に関し、(1) PFS における統計学的有意差 (有効性の有意水準: p 値が 0.011035 未満)、(2) デュルバルマブ群及びプラセボ群間で、ハザード比 (HR) が 0.67 未満であり、かつ PFS 中央値の差が 4 カ月超の、PFS における臨床的に意味のある差、(3) OS における延長傾向 (HR が)、及び (4) デュルバルマブの許容可能かつ管理可能な安全性プロファイル及び良好なベネフィット/リスクバランス、の 4 つの基準を事前に規定した。中間解析結果に基づき、IDMC は 4 つの基準がすべて満たされていると結論付けた。本解析の結果、本試験における統計学的有意差が示されたため、本解析を PFS の最終解析とした。

20 年 月 日に、PACIFIC 試験から独立したメンバーで構成されるチーム (すなわち、申請者の Chief Medical Officer [CMO] チーム) は、最新の PFS 中間解析結果を協議するため米国 FDA と会合を持った。会議の際、FDA は PACIFIC 試験の PFS 解析について導いた結論を確認し、申請者が提示した今後予定している OS 解析の完全性を維持し保全する計画を支持する意向を示した。このため、申請者は 20 年 月 日、規制当局への承認申請を実施するため、PACIFIC 試験の盲検解除を決定した。

2.5.1.5.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス

申請者は、申請患者集団に対するデュルバルマブ治療薬の開発を進めるため米国 FDA に公式及び非公式相談を複数回行った。それらを表 3 に要約する。

表 3 FDA との相談内容及び助言の要約

Date	Type of Meeting	Summary of outcome
20		FDA は、 場合は、 FDA は、 を要請する。
20		 臨床効果のエビデンスになるものと考え る。 FDA は、 要請する。
20	Teleconference	FDA 及び申請者は について協議した。 申請者は しなければならない。 での実施も可能である。

表 3 FDA との相談内容及び助言の要約

Date	Type of Meeting	Summary of outcome
20	meeting	FDA は、 を評価することに同意する。 FDA は、 との提案に同意する。 FDA は、 に記載に同意する。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

申請者の手順、内部品質管理及び監査プログラムより、デュルバルマブ臨床開発プログラムが、ICH 及び米国 FDA の文書に記載されている GCP ガイドラインを遵守して実施されていることを保証する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

日本の承認申請においては、D4190C00002 試験の結果も評価している。詳細については、補遺 2.5.3 項を参照されたい。

本剤は静脈内投与で使用される製剤であり、生物薬剤学試験は実施しなかった。

臨床試験に用いたデュルバルマブ製剤（プロセス 1）は凍結乾燥注射剤であり、1 バイアルあたり 200 mg のデュルバルマブを含有し、非臨床毒性試験でも使用されている。一方、市販用製剤（プロセス 2）は水性注射剤であり、1 バイアルあたり 120 mg 又は 500 mg のデュルバルマブを含有する。プロセス 1 の製剤及びプロセス 2 の臨床用製剤をプロセス 2 の市販用製剤と比較することにより、製剤学的類似性が示された（第 3 部 3.2.P.2.3 項を参照）。

D4190C00002 試験、PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験では、Schott 10R 無色透明バイアルに充填された臨床試験用製剤（プロセス 1）を使用した。注射用として水 4.0 mL で再溶解すると、溶液中には 50 mg/mL のデュルバルマブ、26 mmol/L の L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩、275 mmol/L のトレハロース水和物、0.02%のポリソルベート 80 が pH 6.0 で含まれる。再溶解した凍結乾燥注射剤（プロセス 1）及び市販予定の水性注射剤（プロセス 2）は同一である。

薬物動態及び免疫原性を評価項目としたすべての試験で、適切かつバリデートされた定量法を用い、デュルバルマブの濃度測定、ADA、ADA 力価及び中和抗体（nAb）の検出、並びに、Fc 領域における 3 箇所の変異に対する ADA 特異性の検討を実施した。これらの定量法は、個々の試験で使用する際の要求水準を満たすものであった。

定量法の詳細については、生物薬剤学及び関連する分析法 2.7.1 項を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

固形腫瘍を有する患者 1902 例（1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験、表 2）にデュルバルマブを 0.1~10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W の用量でそれぞれ持続静脈内投与することにより、デュルバルマブの薬物動態を評価した。デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W で投与した場合、薬物動態について線形性が予想され、また、典型的なモノクローナル抗体と同様のプロファイルを示すことが予想される。

- デュルバルマブの薬物動態について、3 mg/kg 未満の低用量では、標的結合クリアランスの飽和に起因すると考えられる非線形性が認められたが、3 mg/kg 以上の用量では線形性が確認された。初回投与後 0 から 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₁₄）について、0.1~3 mg/kg の用量範囲では用量比を上回る増加が認められたが、3 mg/kg 以上の用量では用量比例性が確認された。最高血清中濃度（C_{max}）については、検討した用量範囲における用量比例性が確認された。定常状態到達時間は、反復投与開始後約 16 週であった。
- 定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 5.64 L であった。デュルバルマブの全身クリアランス（CL）は時間の経過とともに減少し、投与 365 日の定常状態の全身クリアランス（CL_{ss}）の幾何平均値は 8.16 mL/h であった。CL_{ss} の低下は臨床的に意味があるとは考えられなかった。ベースラインの CL に基づく消失半減期（t_{1/2}）は約 18 日であった。
- デュルバルマブのミカエリス定数は約 0.5 µg/mL であり、99%超の標的が飽和すると予想されるデュルバルマブ濃度は約 50 µg/mL と推定された。申請用法・用量とした 10 mg/kg では、患者の 99%超でこの目標濃度を上回ると推定された。
- 患者のベースライン時の人口統計学的特性又は疾患特性を考慮すると、申請用量としたデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の静脈内投与では、用量調整は不要であると考えられた。母集団薬物動態解析に基づくと、年齢、体重、性別、ADA 陽性、血清中アルブミン値、乳酸脱水素酵素値、クレアチニンクリアランス、可溶性 PD-L1（sPD-L1）値、癌種、人種、軽度~中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、あるいは Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）/世界保健機関（WHO）の PS がデュルバルマブの薬物動態に及ぼす臨床的に有意な影響は認められなかった。

薬物動態解析に関する情報の詳細については、臨床薬理 2.7.2.3.1 項から 2.7.2.3.4 項を参照されたい。

2.5.3.2 免疫原性

PACIFIC 試験では、臨床推奨用量であるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与された患者 401 例中 7 例（1.7%、ADA 評価集団）で治療下での ADA 発現が陽性となった。プラセボ群では、200 例中 5 例（2.5%、ADA 評価集団）で治療下での ADA 発現が陽性となった。PACIFIC 試験に

におけるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与時の nAb 陽性例は 3 例 (0.7%) であり、プラセボ群で nAb 陽性例はみられなかった。

全体では、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与による ADA 発現率 (治療下での ADA 発現) は 2.9% (1570 例中 45 例、ADA 評価集団) であった。ADA 陽性率 (いずれかの検体で ADA が検出された割合) は 5.5% (1570 例中 87 例) であり、nAb は 0.5% (1570 例中 8 例) で検出された。ADA 陽性率は、1108 試験及び ATLANTIC 試験並びに PACIFIC 試験のデュルバルマブ群で同じ用法・用量による治療を受けた患者で報告された値の間で一貫していた。ADA 又は nAb が存在することによる安全性への潜在的影響を示唆する明らかな証拠は認められず、母集団薬物動態解析の結果、ADA の存在がデュルバルマブの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に重要ではないことが示された。治療下での ADA 発現が陽性と判定された患者の割合が小さかったため (3.0%未満)、デュルバルマブの臨床的有効性に及ぼす治療下での ADA 発現の影響については評価しなかった。

免疫原性に関する情報の詳細については、臨床薬理 2.7.2.3.5 項を参照されたい。

2.5.3.3 薬力学

2.5.3.3.1 薬力学及び薬物動態 - 薬力学 (薬物動態-薬力学) の関係

2.5.3.3.1.1 標的結合

デュルバルマブ静脈内投与後、用量依存的な遊離 sPD-L1 の抑制が認められた。0.3 mg/kg 以上の用量でのデュルバルマブ投与後、sPD-L1 の完全な抑制が認められた。デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与後、次回投与まで期間にわたり、約 97%の患者で sPD-L1 の完全な抑制が認められた。標的結合に関する情報の詳細については、臨床薬理 2.7.2.2.2.3 項を参照されたい。

2.5.3.3.1.2 薬力学的バイオマーカー

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与後、投与 10 日及び投与 15 日で、ベースライン値で調整した CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の平均値に上昇がみられた (投与 10 日では CD4 陽性 Ki67 陽性 [平均値±標準誤差] が 70%±18%、CD8 陽性 Ki67 陽性 [平均値±標準誤差] が 106%±16%、投与 15 日では CD4 陽性 Ki67 陽性 [平均値±標準誤差] が 49%±12%、CD8 陽性 Ki67 陽性 [平均値±標準誤差] が 102%±15%)。増殖 T 細胞数の増加は、変動範囲の平均を有意に超えていた (CD4 陽性 Ki67 陽性: 投与 10 日は p=0.006、投与 15 日は p=0.02。CD8 陽性 Ki67: 投与 10 日は p<0.0001、投与 15 日は p<0.0001。p 値の算出には 1 標本 t 検定を用いた)。また、投与 99 日には、わずかながら有意な B 細胞数の増加も認められた (平均値±標準誤差: 35%±8%、p=0.01 [1 標本 t 検定])。以上の結果から、NSCLC 患者で、血中リンパ球数の増加はデュルバルマブが PD-L1 を阻害する生物学的作用を示すマーカーであることが示された。バイオマーカーの薬物動態の詳細については、臨床薬理 2.7.2.2.2.3 項を参照されたい。

2.5.3.3.1.3 有効性に対する曝露の影響

PACIFIC 試験のデュルバルマブ群で、定常状態でのデュルバルマブ曝露量が高かった患者では PFS の延長を示唆する傾向がわずかにみられたが、デュルバルマブが奏効している患者でデュルバルマブの CL が低下しているという薬物動態特性との交絡が原因であると考えられる。しかし、

プラセボ群と比較すると、デュルバルマブ群では曝露量の四分位数でグループ化した 4 グループすべてで PFS の延長が認められた。この結果は曝露量－反応解析の結果と一致している。詳細については、臨床薬理 2.7.2.3.4.1 項を参照されたい。

2.5.3.3.1.4 安全性に対する曝露の影響

PACIFIC 試験では、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後の安全性解析対象集団で、曝露量－安全性関係はみられなかった。この結果は曝露量－反応解析の結果と一致している。詳細については、臨床薬理 2.7.2.3.4.2 項を参照されたい。

2.5.3.3.2 QT に対する曝露の影響

非臨床及び臨床試験において、デュルバルマブによる心臓の脱分極及び再分極に対する有害な影響は認められなかった。

- デュルバルマブはその特異性及び分子量の大きさのため、心臓の脱分極及び再分極を担っているヒト ether-a-go-go 関連遺伝子チャネル又はその他の心臓のイオンチャネルとも相互作用しない。
- デュルバルマブのカニクイザルを用いた最長 3 カ月の反復投与毒性試験では、心電図検査で心血管エンドポイント（心拍及び P、PR、QRS、ST、QT 及び QTcM の波形）に対するデュルバルマブの影響は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項参照）。
- ATLANTIC 試験の QTc サブ試験で、中央読影した 265 例の心電図を詳細に評価した結果、デュルバルマブが心臓に及ぼす臨床的に意味のある影響の形跡は認められなかった。更に、血清中デュルバルマブ濃度に対する Δ QTcF の解析の結果、臨床的に有意な QT 延長を引き起こすリスクは認められなかった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.13 を参照）。

2.5.3.4 用量設定の根拠

デュルバルマブの臨床推奨用法・用量は、1 回 10 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注であり、病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続する。本用法・用量は、臨床試験及び非臨床試験の頑健なデータセットに支持されている（臨床薬理 2.7.2.3.7 項参照）。以下に主な所見を要約する。

- 忍容性：10 mg/kg 2 週間毎（Q2W）又は 20 mg/kg Q4W の用法・用量まで用量制限毒性（DLT）が認められなかった。
- PACIFIC 試験（評価資料）で臨床的に意味のある有効性が示された。
- 臨床薬物動態／薬力学に基づく目標曝露量の達成：デュルバルマブの薬物動態は 3 mg/kg 以上の Q2W 投与で直線性を示すようになり（トラフ濃度：約 50 μ g/mL）、標的部位の完全な飽和が示された。母集団薬物動態シミュレーションではデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に、99%超の患者で目標トラフ濃度である 50 μ g/mL 以上に達し、標的部位の完全な飽和が達成されることが示された。
- 非臨床試験有効性モデルに基づく目標曝露量の達成：デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与によってトラフ濃度中央値 100 μ g/mL 超（モデルマウスにおける最大腫瘍増殖抑制が得られたデュルバルマブの目標濃度）が達成された。

- PACIFIC 試験に基づく曝露量-有効性解析によって、プラセボ群と比べて、デュルバルマブ投与患者では PFS が延長することが示された（曝露量の四分位数でグループ化した 4 グループすべてにおいて）。定常状態でのデュルバルマブ曝露量が高いほど PFS が長いことを示す傾向がわずかに認められたが、これは、デュルバルマブ投与のベネフィットを享受する患者の薬物動態で、デュルバルマブの CL がわずかに低下したという交絡の影響があったためと思われる。
- PACIFIC 試験の安全性解析対象集団で、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に曝露量と安全性との間に関連性は認められなかった。
- デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に 2.9%（45 例/1570 例）に ADA が発現した。ADA 又は nAb の存在が安全性に影響する可能性を示す明らかなエビデンスは認められず、母集団薬物動態解析によって ADA の存在はデュルバルマブ薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

以上より、NSCLC 患者における治療効果及び管理可能な安全性プロファイル、並びに裏付けとなる一連の試験の結果は、対象患者集団における推奨用量であるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の静脈内投与を支持するものである。

2.5.3.5 薬物相互作用

デュルバルマブは免疫グロブリン (Ig) であるため、臨床薬物相互作用試験は実施していない。しかし、デュルバルマブの主たる消失経路は、細網内皮系を介するタンパク異化、或いは、標的結合を介する消失であり、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄はデュルバルマブの主要な消失経路ではないことから、デュルバルマブを他の治療薬と併用したとしても、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。また、主要なチトクロム P450 代謝酵素系についてデュルバルマブによる誘導又は阻害が生じる可能性も低い。

2.5.4 有効性の概括評価

申請効能・効果を裏付ける臨床的有効性の見解は、PACIFIC 試験（評価資料）における PFS の中間解析の成績に基づく。

更に、ATLANTIC 試験における局所進行又は転移性（ステージ IIIB/IV）NSCLC 患者及び 1108 試験における進行 NSCLC 患者に認められたデュルバルマブの抗腫瘍効果のエビデンスを、参考資料とした。

PACIFIC 試験の日本人集団における有効性の概括評価については、補遺 2.5.4 項を参照されたい。

2.5.4.1 切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン

2.5.4.1.1 試験デザインの概要

PACIFIC 試験は、多施設、国際共同、第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であ

り、現在も継続中である（表 2）。試験計画を図 1に示した。

図 1 PACIFIC 試験計画（評価資料）の概要

Patient consent process.			
Male or female patients 18 years or older who present with locally advanced, unresectable (Stage III) disease.			
Patients must have received at least 2 cycles of platinum-based chemoradiation, which must be completed within 1 to 42 days prior to first dose of the study drug or placebo.	2:1 randomization (durvalumab/placebo)	Maximum 28 doses	
	Durvalumab 10 mg/kg Q2W, or Placebo Q2W	2 Co-primary efficacy endpoints: PFS and OS	
Patients must not have progressed following platinum-based chemoradiation.	Randomization to be performed no later than 42 days after the last dose of chemoradiation	3 Interim analyses: 1 for PFS, 2 for OS.	
		1 st DCO: PFS 52% maturity; OS immature	
Screening Day -42 to Day -1	Randomization Day 1	2 nd DCO: PFS 65% maturity; OS 41% maturity	
		3 rd DCO: OS 66% maturity	
Treatment Period Up to 12 months	Follow-up	4 th DCO: OS 70% maturity	
		Retreatment for patients who have experienced disease control at end of 12 months treatment but progressed during follow-up	

DCO Data cut-off; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; Q2W Every 2 weeks.
PACIFIC 試験の治験実施計画書を参照

2.5.4.1.2 対象患者

組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断され、切除不能な局所進行（ステージ III）病変（IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology）を有する患者を適格とした。無作為割付け前に、患者は 2 サイクル以上の白金製剤を用いた、総線量 60 Gy±10%（54～66 Gy）の cCRT を受けていなければならないこととした。無作為割付けは、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、性別（男性及び女性）、及び喫煙歴（喫煙者及び非喫煙者）で層別化した。当初、最終の放射線療法から 14 日以内に無作為割付けを実施することとしていたが、化学放射線療法による毒性からの回復を待つため、無作為割付けまでの期間を最終の放射線療法実施の 14 日以内から 42 日以内に延長し治験実施計画書を改訂した。無作為割付け時に、患者は白金製剤を用いた根治的同時化学療法後、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）を達成していなければならないこととした。主な除外基準は、現在又は過去 2 年以内に自己免疫疾患と診断された患者、過去の化学放射線療法による CTCAE Grade 2 以上の有害事象（CTCAE Grade 2 以上の肺臓炎を含む）から回復していない患者及び過去に何らかの抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体への曝露歴を有する患者とした。

2.5.4.1.3 用量設定の根拠

本試験における用量設定については、本概要2.5.3.4項を参照されたい。

2.5.4.1.4 対照薬の選択

第 II/III 相試験 41 試験を併合解析した結果、cCRT 後の地固め療法により切除不能な局所進行 NSCLC 患者の生存が改善することを示唆するエビデンスはない（Bayman et al 2014）。切除不能なステージ III NSCLC に対しては、cCRT のみが引き続き標準的な治療であり、主な治療ガイドラインで推奨されている（NCCN[®] Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017, Eberhardt et al

(ESMO) 2015、Saijo et al 2010)。対象となる実薬について、複数の臨床試験でも有力なエビデンスが存在しないため、本試験ではプラセボを対照薬とした。

2.5.4.1.5 試験治療期間

PACIFIC 試験の開始時に利用可能であった有効性及び安全性のデータに基づき、治験薬の投与期間を最長 12 カ月に制限した。病勢進行（確定進行 [PD]）、許容できない毒性、他の癌治療の開始、又は同意を撤回した場合、12 カ月に達する前に治験薬投与を中止した。病勢コントロール（すなわち完全奏効 [CR]、部分奏効 [PR]、又は安定 [SD]）を達成し、12 カ月の治験薬投与期間の終了まで病勢コントロールを維持した患者は、追跡期間中に病勢進行が認められた場合、治験薬の投与を再開することが可能であった（追加の投与期間は最長 12 カ月とした）。

2.5.4.1.6 試験目的及び評価項目

PACIFIC 試験で検討する仮説は、白金製剤を用いた cCRT 後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与がプラセボと比較して意味のある臨床上的ベネフィットを示すこととした。プラセボを対照としてデュルバルマブ投与の有効性を判定するとして本試験の主要目的に基づき、主要評価項目である PFS 及び OS の評価を行った。PFS は、無作為割付け日から最初の病勢進行又は死亡（病勢進行を除くあらゆる死因による死亡）が客観的に確認された日までの期間と定義し、無作為割付けした治療から脱落した場合又は病勢進行前に他の抗腫瘍薬を使用した場合も含めた。OS は、無作為割付け日からあらゆる死因による死亡が確認された日までの期間と定義した。

有効性に関する副次目的は、無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF12 及び APF18）、ORR、奏効期間、遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）、無作為割付けから 2 回目の病勢進行（PD）までの期間（PFS2）及び無作為割付け後 24 カ月時点での生存割合（OS24）であった。他の副次目的は、安全性及び忍容性の評価、デュルバルマブの薬物濃度、免疫原性及び patient reported outcomes（PRO）であった。主要評価項目の 1 つである PFS 及び副次評価項目である APF12、APF18、ORR、奏効期間及び TTDM を算出するにあたり、RECIST 1.1 を用いた BICR 評価を使用した。

PACIFIC 試験の目的及び評価項目に関する情報の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 4 項を参照されたい。

2.5.4.1.7 解析方法

PACIFIC 試験では、デュルバルマブ 10 mg/kg と対照治療としたプラセボの比較を行った。プラセボとの対比により、デュルバルマブ 10 mg/kg が PFS 及び OS にもたらすベネフィットを明らかにすることができるよう本試験の症例数を設定した。全体として 5%に設定した第一種の過誤率を、主要評価項目である PFS 及び OS で均等に分割し、PFS 解析及び OS 解析の有意水準をいずれも 2.5%とした。有効性に関するデータは最大解析対象集団（FAS）に基づき要約し解析した。有効性及び PRO の評価項目では、通常は無作為割付け前の最終測定結果をベースライン値とした。しかし、評価可能な測定結果が無作為割付け後の測定値であっても割付けた治験薬の初回投与前に測定された値である場合にのみ、この測定結果をベースライン値として用いた。Time to event 変数については、Kaplan-Meier plot を作成し、投与群間の比較には層別化ログランク検定を用いた。感度解析及びサブグループ解析には、Cox 回帰モデルも用いた。投与群間の奏効率の比較には、Fisher の正確検定を用いた。

統計手法に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 の統計解析計画書 (SAP) を参照されたい。

2.5.4.2 PACIFIC 試験 (評価資料) の結果

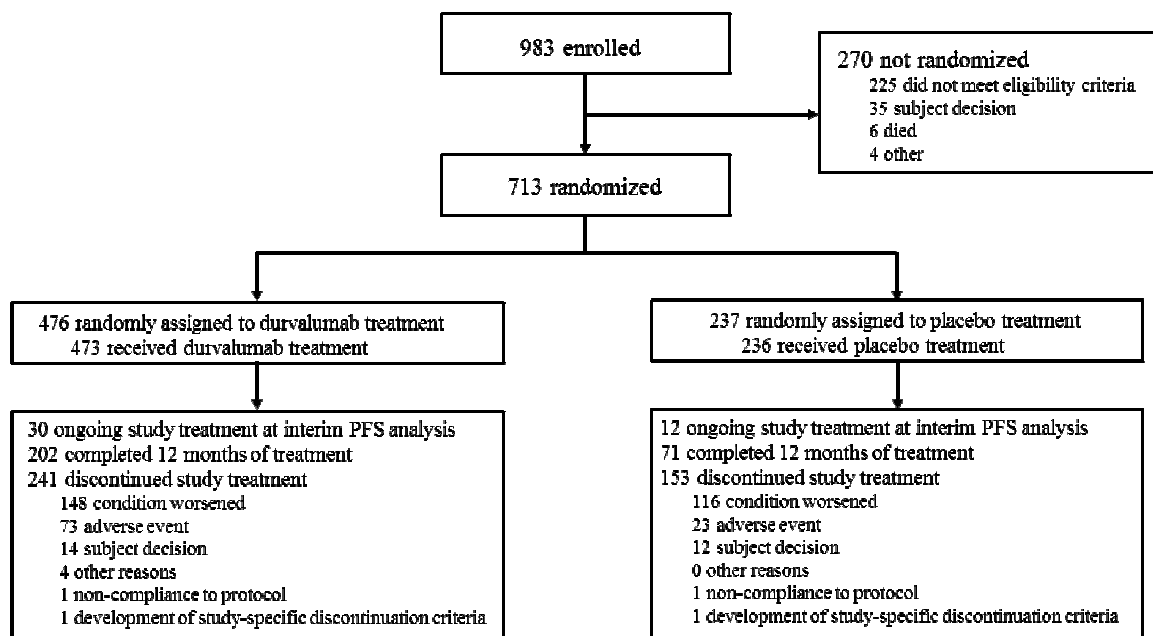
2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2に示した。

世界 26 カ国の 235 施設で 983 例を組み入れた。このうち 713 例をデュルバルマブ群 (476 例) 又はプラセボ群 (237 例) に無作為割付けした。デュルバルマブ群では、無作為割付けした 476 例のうち 473 例にデュルバルマブを投与した。プラセボ群では、無作為割付けした 237 例のうち 236 例にプラセボを投与した。データカットオフ日時点で、デュルバルマブ群の 202 例 (42.7%) 及びプラセボ群の 71 例 (30.1%) が治験実施計画書に定めた 12 カ月の投与を完了した。所定の 12 カ月より前に投与中止した患者は、デュルバルマブ群で 241 例 (51.0%)、プラセボ群で 153 例 (64.8%) であった。デュルバルマブ群の 30 例 (6.3%) 及びプラセボ群の 12 例 (5.1%) が投与継続中であった。

図 2 患者の内訳 – PACIFIC 試験の全患者



PFS Progression-free survival.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.1.1 から引用

患者の内訳に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 6.1 項及び表 11.1.1 を参照されたい。

2.5.4.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

全体として、PACIFIC 試験で無作為割付けした患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、切除不能な局所進行 NSCLC を有し、標準治療として根治的化学放射線療法が選択される患者集団と同様であった。重要な特性である年齢、性別、PS、組織型、疾患ステージ、及び以前の化学放射線療法に対する反応についてデュルバルマブ群及びプラセボ群は両投与群間でバランスが取れていた。

患者の年齢中央値は 64 歳（範囲：23～90 歳）、患者の 70.1%が男性、及び患者の 69.3%が白人であった。対象患者集団について予想していた通り、患者の大多数（91.0%）が喫煙者又は元喫煙者であった。

適格性基準通りに、患者の WHO PS は 0（48.8%）又は 1（50.8%）であった。非扁平上皮型 NSCLC は 54.3%、扁平上皮型 NSCLC は 45.7%であった。患者の 52.9%がステージ IIIA であり、44.7%がステージ IIIB の疾患を有していた。組入れ基準に基づき、無作為割付け時における直前の化学放射線療法に対する患者の最良効果は、完全奏効（CR）が 2.2%、部分奏効（PR）が 48.1%、安定（SD）が 47.1%であった。

化学放射線療法後に評価可能な生検サンプルの採取が困難であることから、PD-L1 発現状況は収集が可能であった保存組織試料を用いて後ろ向きに解析した。このため、PD-L1 の評価に用いる試料は化学放射線療法を実施する前に採取したものであった。PD-L1 高発現例（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる [以下、PD-L1 25%以上] 患者）は 22.3%（デュルバルマブ群：24.2%、プラセボ群：18.6%）であった。PD-L1 低発現例（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる [以下、PD-L1 25%未満] 患者）は 41.0%（デュルバルマブ群：39.3%、プラセボ群：44.3%）であった。デュルバルマブ群の 36.6%及びプラセボ群の 37.1%は、PD-L1 発現状況が不明であった。

EGFR 変異は患者の 6.0%（デュルバルマブ群：6.1%、プラセボ群：5.9%）で認められたのに対し、EGFR 野生型の患者は 67.3%（デュルバルマブ群：66.2%、プラセボ群：69.6%）であった。患者の 26.6%（デュルバルマブ群：27.7%、プラセボ群：24.5%）は、EGFR 変異状態が不明であった。本試験における患者には喫煙者が多く、男性が 70.1%、白人が 69.3%、及び扁平上皮型が 45.7%を占めることを考慮すると、EGFR 変異の発現率は予想していた通りであった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に関する詳細については、PACIFIC 試験の治療総括報告書 6.4.1 項、6.4.2 項、表 11.1.4、表 11.1.12、表 11.1.13、表 11.1.17、及び表 11.1.19 を参照されたい。

2.5.4.2.1.3 前治療の化学放射線療法

全体として、本試験で無作為割付けした患者は、局所進行 NSCLC の管理に関する地域及び国ごとのガイドラインに準拠した化学放射線療法歴を有していた（NCCN[®] Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017、Eberhardt et al (ESMO) 2015、Saijo et al 2010）。

デュルバルマブ群及びプラセボ群のすべての患者が、本試験の無作為割付け前に化学放射線療法を受けていた。713 例のうち 703 例が、原発腫瘍又は局所リンパ節に対し、地域及び国ごとのガイドラインに準拠した白金製剤を用いた化学療法と同時に通常分割照射法を受けていた。デュルバルマブ群の 25.8%及びプラセボ群の 28.7%が、根治的化学放射線療法前にネオアジュバント（導入）化学療法を受けていた。前治療としての化学放射線療法の内容は、対象患者集団に対する標準治療と一致していた。主な化学療法剤は、シスプラチン（デュルバルマブ群：60.7%、プ

ラセボ群：59.5%）、カルボプラチン（それぞれ 45.2%及び 45.6%）、及びパクリタキセル（それぞれ 37.6%及び 44.3%）であった。治験薬投与前の総線量の中央値はデュルバルマブ群では 61.2 Gy（範囲：45.0～70.2 Gy）、プラセボ群では 63.0 Gy（範囲：54.0～70.2 Gy）であった。デュルバルマブ群では、患者の多く（92.9%）が事前に規定した総線量 54～66 Gy 以下の放射線照射を受けており、6.3%が 66 Gy 超 74 Gy 以下、0.6%が 54 Gy 未満の放射線照射を受けていた。同様に、プラセボ群では、患者の多く（91.6%）が事前に規定した放射線総量 54～66 Gy 以下の放射線照射を受け、8.0%が 66 Gy 超 74 Gy 以下の放射線照射を受けていた。

前治療としての化学放射線療法に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 6.4.4 項、表 11.1.7、表 11.1.8、及び表 11.1.9 を参照されたい。

2.5.4.2.2 対象患者集団におけるデュルバルマブの有効性の結果

2.5.4.2.2.1 無増悪生存期間（PFS）

PFS の中間解析（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の結果を表 4 に要約した。

デュルバルマブ投与はプラセボ投与と比べて、PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットを示した（HR：0.52、98.9% CI：0.39～0.70、 $p < 0.0001$ ）。デュルバルマブ投与により、全体として進行又は死亡のリスクが 48%低減した。有効性の 2 つの主要項目のうちの一つである PFS は事前に設定した基準を満たし、本試験は主要目的の一つを達成した。

Kaplan-Meier plot により推定した PFS 中央値は、デュルバルマブ群で 16.8 カ月（95% CI：13.0～18.1）及びプラセボ群で 5.6 カ月（95% CI：4.6～7.8）であった。PFS の延長の程度はデュルバルマブ群で 11.2 カ月と大きく、臨床的に意味のある延長であった。

表 4 無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — FAS

Progression status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events^a, n (%)	214 (45.0)	157 (66.2)
RECIST progression	189 (39.7)	140 (59.1)
Death in the absence of progression	25 (5.3)	17 (7.2)
Censored patients, n (%)	262 (55.0)	80 (33.8)
Median progression-free survival (months)^b	16.8	5.6
95% CI for median progression-free survival	13.0, 18.1	4.6, 7.8
Progression-free survival rate at 12 months (%)^b	55.9	35.3
95% CI for progression-free survival rate at 12 months	51.0, 60.4	29.0, 41.7
Progression-free survival rate at 18 months (%)^b	44.2	27.0
95% CI for progression-free survival rate at 18 months	37.7, 50.5	19.9, 34.5
Hazard ratio ^c		0.52

表 4 無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — FAS

Progression status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
98.9% CI for hazard ratio ^{c, d}	0.39, 0.70	
95% CI for hazard ratio ^c	0.42, 0.65	
2-sided p-value ^c	<0.0001	

BICR Blinded Independent Central Review; CI Confidence interval; CSR clinical study report; RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

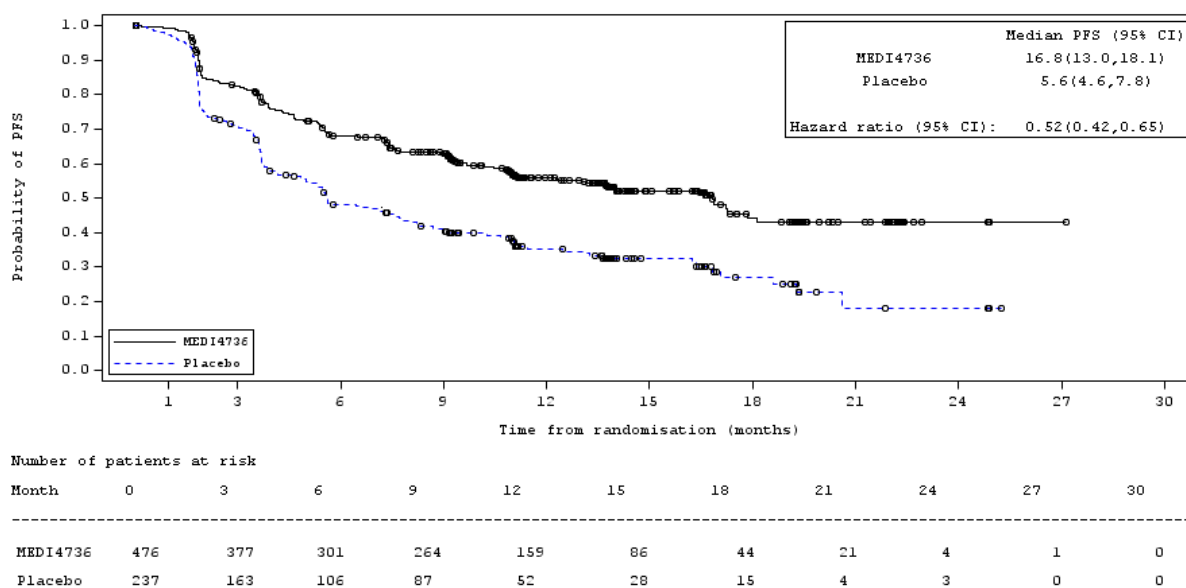
- ^a Patients who have not progressed or died, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest non-missing RECIST assessment, or day 1 if there are no non-missing visits. Patients who have no non-missing visits or do not have baseline data will be censored at study day 1 unless they die within 2 visits of baseline.
- ^b Calculated using Kaplan-Meier technique.
- ^c The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomisation (<65 vs ≥65), sex (Male vs Female) and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.
- ^d The adjusted alpha levels for the treatment comparison was derived based upon the exact number of PFS events using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.1 から引用

PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の Kaplan-Meier plot を図 3 に示した。

デュルバルマブ群及びプラセボ群の PFS 曲線の乖離は早期から認められ、投与期間にわたって持続したが、APF12 及び APF18 の結果からも支持された（本概要 2.5.4.2.2.2 項を参照）。デュルバルマブ群及びプラセボ群の APF12 及び APF18 の 95% CI は、いずれでも重複せず、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群の APF12 及び APF18 が十分に高かったことが示された（表 4）。

図 3 無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の Kaplan-Meier Plot — FAS



BICR Blinded Independent Central Review; CI Confidence interval; PFS Progression-free survival; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.5 から引用

打ち切り例における追跡期間の中央値は、デュルバルマブ群で 13.27 カ月及びプラセボ群で 12.93 カ月であった。打ち切り例の大多数はデータカットオフ日の 8 週以内に打ち切りとなった。このことは、病勢進行が認められない患者で、追跡期間が十分であり、データカットオフ日現在で追跡が継続していることを示している。

RECIST 1.1 を用いた BICR 評価による新病変の概要に基づくと、部位を通して新病変の発生率はデュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して低く、肺でそれぞれ 11.8%及び 17.3%、リンパ節でそれぞれ 5.7%及び 11.4%、及び脳でそれぞれ 5.5%及び 11.0%であった。

PFS の中間解析の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.1.1 項、表 11.2.2.1、表 11.2.2.2、及び表 11.2.4.1 を参照されたい。

PFS の感度解析

評価時間バイアス、症例減少バイアス、及び確定バイアスを含む潜在的なバイアスに対する PFS の結果の頑健性を評価するため、感度解析を実施した。また、層別化ログランク検定における電話を使った音声応答による登録システム (IVRS) 値ではなくベースラインの症例報告書 (CRF) の項目値で確定した層別化因子を用いた感度解析も実施した。更に、2 種類の多変量 Cox 回帰モデルを用い、事前に定めた共変量を調整した。PFS の感度解析の結果は主解析の結果と整合しており (HR 範囲 : 0.52~0.61) 、PFS から評価した治療効果の頑健性が示された。

感度解析に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.1.1 項を参照されたい。

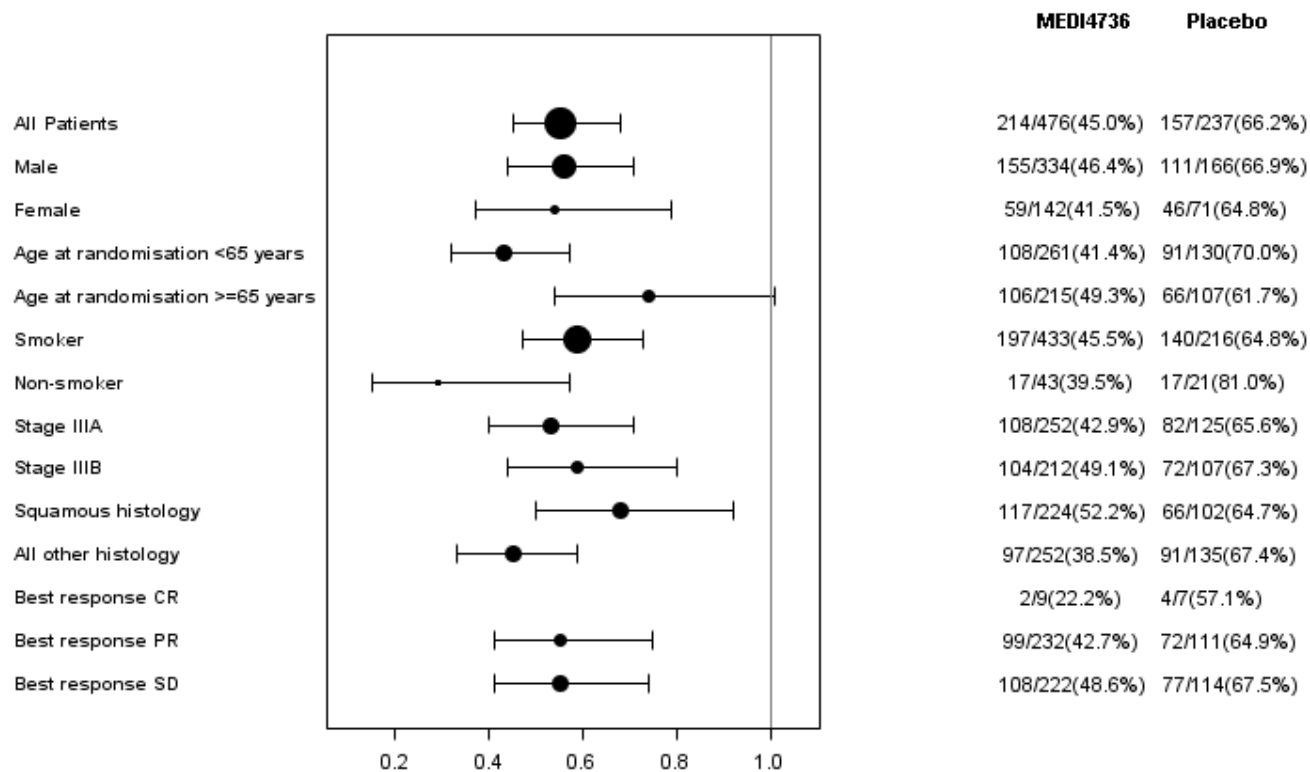
PFS のサブグループ解析

事前に定めたサブグループ別の PFS (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) を forest plot を図 4 に示した。

PFS 解析結果の一貫性を評価するため、事前に定めたサブグループの解析を実施した。サブグループ解析の結果、デュルバルマブ群における PFS のベネフィットは、事前に定めた層別化因子及び人口統計学的特性、地域、化学放射線療法歴、疾患特性及び EGFR 変異状態に基づくサブグループ間で一貫していることが示された。

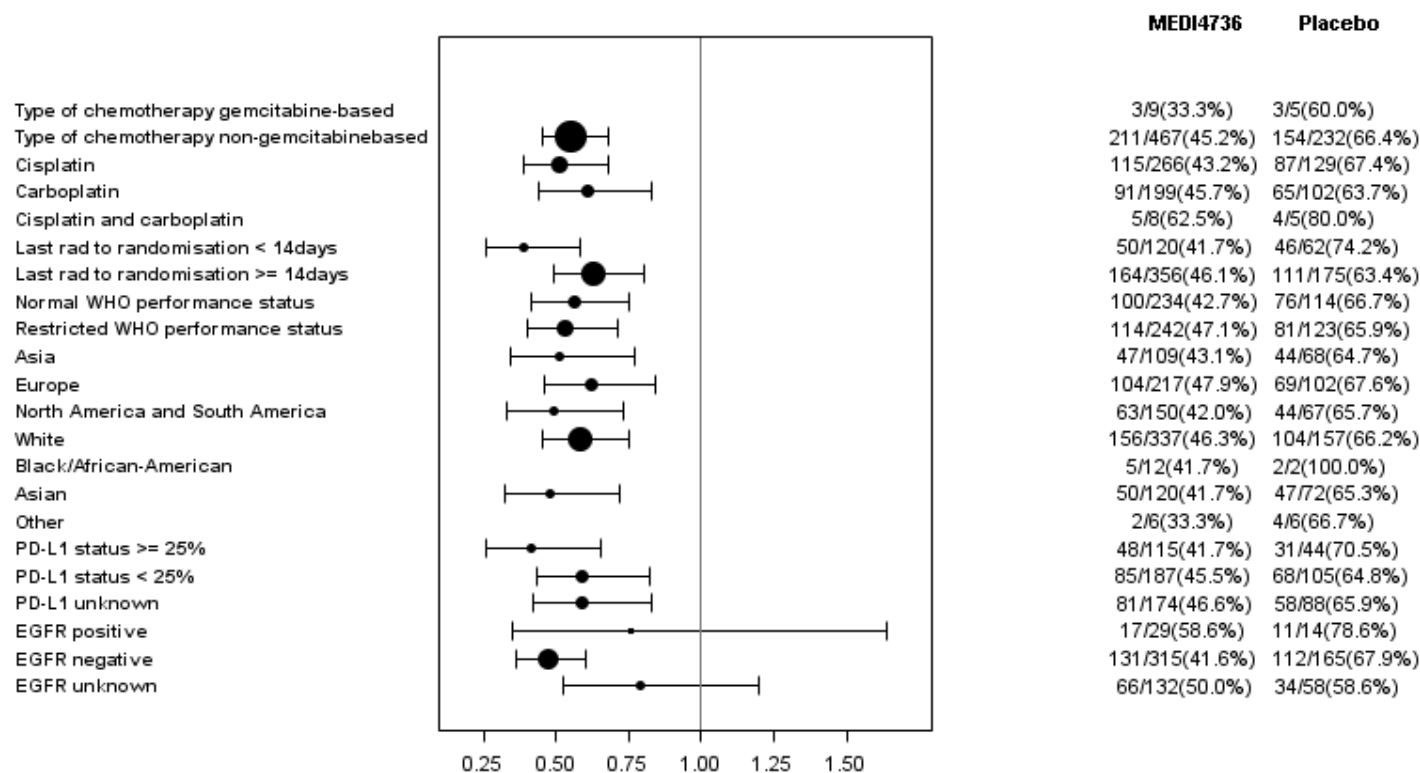
注目すべき事項として、これまで転移性 NSCLC 患者で抗 PD-1/PD-L1 抗体に対して良好な効果が認められていなかったサブグループの中で、本試験でデュルバルマブによるベネフィットが認められたサブグループがみられた。これらのサブグループには、PD-L1 低発現/陰性患者 (PD-L1 25%未満) 、非喫煙者及び EGFR 変異陽性の患者が含まれた。

図 4 PFS (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) のサブグループ別 Forest Plot — FAS



PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.9 から引用

図 4 PFS (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) のサブグループ別 Forest Plot — FAS



Hazard ratio (Durvalumab: Placebo) and 95% CI. This is not calculated if the subgroup level has less than 20 events.

The hazard ratio and 95% CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

Progression includes deaths in the absence of RECIST progression.

Patients who have not progressed or died, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there are no evaluable visits. Patients who have no evaluable visits or do not have baseline data will be censored at study Day 1 unless they die within 2 visits of baseline.

Unknown is either insufficient tumor tissue, not able to be analysed or analysed but results were not interpretable.

Size of circle is proportional to the number of events. RECIST version 1.1.

CI Confidence interval; WHO World Health Organization; CR Complete response; PR Partial response; SD Stable disease; TFLD Time from last dose.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.9 から引用

PD-L1 発現状況：転移性 NSCLC を対象とした試験から、腫瘍細胞又は腫瘍浸潤性リンパ球（又はその両方）における PD-L1 の発現が、PD-1 又は PD-L1 を標的とする治療に反応する可能性を高めることが示された（Garon et al 2015、Herbst et al 2014）。PACIFIC 試験では、保存腫瘍組織又は未染色スライドなどの保存検体がある場合には、検体の提供を治験実施施設に依頼した。患者の 63.3%で腫瘍の PD-L1 発現状況が評価可能であり、PD-L1 高発現例（PD-L1 25%以上）159 例及び PD-L1 低発現/陰性例（PD-L1 25%未満）292 例に対しサブグループ解析を実施した。

PACIFIC 試験では、腫瘍の PD-L1 発現状況にかかわらず PFS に対するベネフィットが認められた（PD-L1 25%未満では HR : 0.59、95% CI : 0.43~0.82。PD-L1 25%以上では HR : 0.41、95% CI : 0.26~0.65）。放射線照射と抗 PD-L1 抗体薬の投与は相乗的に抗腫瘍効果を示すことが非臨床試験データにより示唆されている（Deng et al 2014、Zhang et al 2008）ことから、PD-L1 発現状況に依存しないデュルバルマブのベネフィットは、化学放射線療法の直後にデュルバルマブを投与していたことと関係する可能性がある。

喫煙歴：転移性 NSCLC 患者を対象とした PD-1/PD-L1 阻害薬の試験から、喫煙者は非喫煙者と比較して治療によって大きなベネフィットを得ることが示された（Brahmer et al (CheckMate 017) 2015、Borghaei et al (CheckMate 057) 2015、Herbst et al (KEYNOTE-010) 2016）。しかし、PACIFIC 試験では、非喫煙者でも喫煙者と同様に PFS に対するベネフィットが認められた（それぞれ HR : 0.29 [95% CI : 0.15~0.57] 及び HR : 0.59 [95% CI : 0.47~0.73]）。(i) 非喫煙者では mutational burden（腫瘍組織内の遺伝子変異量）が低く、非炎症性の腫瘍である傾向がみられること、また (ii) 化学放射線療法が腫瘍に炎症性変化を誘導する可能性があることを考慮すると、上記の結果から、炎症を生じなければ反応を示さなかった可能性がある腫瘍で、化学放射線療法が炎症を誘導した結果、デュルバルマブに対する腫瘍の反応性が高まることが示唆される。

EGFR 変異：EGFR 変異は、PD-1/PD-L1 抗体に対する反応性の低さに関連し、非喫煙者により多く認められた（Brahmer et al (CheckMate 017) 2015、Borghaei et al (CheckMate 057) 2015、Herbst et al (KEYNOTE-010) 2016）ことが報告されている。EGFR 野生型のサブグループでは、PFS に対するベネフィットが認められた（HR : 0.47、95% CI : 0.36~0.60）。更に、EGFR 変異陽性のサブグループでも、デュルバルマブ投与の治療効果が認められた（HR : 0.76、95% CI : 0.35~1.64）。以上より、化学放射線療法は、EGFR 変異陽性の腫瘍でも、非喫煙者の腫瘍に仮定した作用と同様の炎症及びデュルバルマブに対する反応性を誘発する作用を有する可能性が示唆された。しかし、EGFR 変異陽性例は少なく（デュルバルマブ群 : 29 例、プラセボ群 : 14 例）、イベント数も少なかったため（それぞれ 17 例及び 11 例）、上記結果の解釈には注意を要する。

2.5.4.2.2 無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF12 及び APF18）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）

APF12 及び APF18

デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、APF12 及び APF18 を上昇させた。APF12（BICR 評価）は、デュルバルマブ群で 55.9%（95% CI : 51.0~60.4）、プラセボ群で 35.3%（95% CI : 29.0~41.7）であった。APF18（BICR 評価）は、デュルバルマブ群で 44.2%（95% CI : 37.7~50.5）、プラセボ群で 27.0%（95% CI : 19.9~34.5）であった。デュルバルマブ群の APF の 95% CI は、12 カ月時及び 18 カ月時のいずれでも重複しなかったことから、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群の方がプラセボ群よりも十分に高かったことが示された。

APF12 及び APF18 に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.1.2 項及び表 11.2.2.1 を参照されたい。

客観的奏効率 (ORR)

デュルバルマブ群の 476 例及びプラセボ群の 237 例のうち、それぞれ 443 例及び 213 例でベースライン時に測定可能な病変 (BICR 評価) が認められた。中間解析の時点で、デュルバルマブ投与はプラセボと比較して ORR (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) に臨床的に意味のある改善をもたらした (デュルバルマブ群 : 28.4%、プラセボ群 : 16.0%、名目 p 値 < 0.001)。完全奏効 (CR) と判定された患者の割合は、デュルバルマブ群で 1.4% (6 例)、プラセボ群で 0.5% (1 例) であった。

デュルバルマブ投与では、標的病変で、プラセボと比較してより大きなベースラインからの縮小がみられた。標的病変の最良変化率について、デュルバルマブ群の縮小率の平均値は 22.1%、中央値は 17.5% (範囲 : -100~117%) であり、プラセボ群の縮小率の平均値は 11.5%、中央値は 13.7% (範囲 : -100~415%) であった。

ORR 及び標的病変のベースラインからの最良変化率に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.1 項、表 11.2.6.1、表 11.2.6.5 及び表 11.2.8.2 を参照されたい。

奏効期間

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して奏効期間が延長した。奏効期間の中央値は、デュルバルマブ群では未到達であり、プラセボ群では 13.8 カ月であった。Kaplan-Meier 推定値から、6 カ月を超えて奏効が持続していると予想される患者の割合は、デュルバルマブ群で 84.3%、プラセボ群で 68.4%と推定された。12 カ月時に奏効が持続している患者の割合は、デュルバルマブ群で 72.8%、プラセボ群で 56.1%であった。18 カ月時に奏効が持続している患者の割合は、デュルバルマブ群で 72.8%、プラセボ群で 46.8%であった。

奏効期間に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.2 項及び表 11.2.7.1 を参照されたい。

最初の後治療又は死亡までの期間 (TFST)

デュルバルマブ群の 147 例 (30.9%) 及びプラセボ群の 103 例 (43.5%) に、投与中止後に引き続き疾患に関連した抗腫瘍療法が行われた (PACIFIC 試験の治験総括報告書表 11.1.18 を参照)。いずれの投与群でも患者の多くがカルボプラチン及びペメトレキセドなどの細胞毒性化学療法を受けた (デュルバルマブ群 : 100 例 [21.0%]、プラセボ群 : 56 例 [23.6%])。また、デュルバルマブ群の 52 例 (10.9%) 及びプラセボ群の 45 例 (19.0%) は放射線療法を受けた。プラセボ群ではデュルバルマブ群と比較して、多くの患者が免疫療法を受けた (デュルバルマブ群 : 4.0%、プラセボ群 : 13.9%)。

最初の後治療または死亡までの期間 (TFST) を PFS の参考データとして示した。中間解析の時点で、デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、TFST を延長させた (HR : 0.62、95% CI : 0.49~0.78)。TFST 中央値は、デュルバルマブ群で 19.1 カ月、プラセボ群で 11.3 カ月であった。

試験期間中、NSCLC を適応とする抗 PD-1/PD-L1 抗体がいくつか承認されたため、後治療として最良の選択肢を決定するために盲検解除を求める要請が多くなされた。86 例の盲検解除が行われた (デュルバルマブ群 : 47 例、プラセボ群 : 39 例)。盲検解除は進行が認められた後に行われたため、盲検解除による PFS に対する影響は認められないと判断された。

TFST に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.4 項及び表 11.2.5.1 を参照されたい。

遠隔転移又は死亡までの期間 (TTDM)

デュルバルマブ投与は、プラセボと比較してイベント数が少なく、TTDM 中央値が長かった (HR : 0.52、95% CI : 0.39~0.69、名目 p 値<0.0001)。TTDM 中央値は、デュルバルマブ群で 23.2 カ月 (95% CI : 23.2~未到達)、プラセボ群で 14.6 カ月 (95% CI : 10.6~18.6) であった。

TTDM に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.4 項及び表 11.2.11.1 を参照されたい。

2.5.4.2.3 Patient Reported Outcomes (PRO)

PRO から、デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれでも投与 60 週まで患者のコンプライアンスが高かったことが示された (80%以上)。デュルバルマブ群では治験薬投与期間がより長かったにもかかわらず、症状の悪化、機能、及び全般的な生活の質 (QoL) に関するすべての項目及びサブスケールの結果で、両投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PRO に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.5 項、表 11.2.12.1 及び表 11.2.12.2 を参照されたい。

2.5.4.3 転移性 NSCLC を対象とした試験 (参考資料) の有効性の結果

デュルバルマブ投与は、未治療又は化学療法歴を有する転移性 NSCLC 患者で意味のある臨床効果を示した。参考資料とした 1108 試験及び ATLANTIC 試験の結果から、ORR は臨床的に意味があり、奏効は持続することが示された。1108 試験及び ATLANTIC 試験の ORR 及び奏効期間を表 5 に示す。

1108 試験の NSCLC コホートでは、PD-L1 25%以上の患者で、ORR (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) は一次治療の患者で 26.8% (奏効期間中央値 : 19.35 カ月)、二次治療の患者で 23.1% (奏効期間中央値 : 未到達) 及び三次治療以上の患者で 18.9% (奏効期間中央値 : 未到達) であった。

ATLANTIC 試験では、全患者が白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む 2 レジメン以上の全身治療歴を有していた。コホート 2 (EGFR/未分化リンパ腫キナーゼ [ALK] 野生型又は不明) の PD-L1 25%以上の患者における ORR は 16.4% (奏効期間中央値 : 12.3 カ月) であった。コホート 3 の PD-L1 発現がより高度 (すなわち、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる) の患者における ORR は数値的に更に高く、30.9% (奏効期間中央値 : 未到達) であった。奏効はコホート 1 (EGFR/ALK 陽性) でも認められたが、ORR は他のコホートと比較して低かった (PD-L1 25%以上の患者 : 12.2%)。

上記の転移性 NSCLC 患者におけるデュルバルマブ投与による臨床効果は、扁平上皮型及び非扁平上皮型の両組織型の転移性 NSCLC に対して承認されている、抗 PD-1/PD-L1 抗体に薬効分類される他の薬剤と同様であり、特に治療ラインを考慮した場合に整合性がみられた。全般的に、PD-L1 25%以上の患者では PD-L1 25%未満の患者と比較して ORR は高く (表 5)、奏効は持続的であった。このことはチェックポイント阻害薬の作用機序に一致している。腫瘍の PD-L1 発現状況は治療に応じて時間ともに変化することが知られている。1108 試験及び ATLANTIC 試験における PD-L1 発現状況は、デュルバルマブ投与開始時の PD-L1 発現状況を反映している。そのため、PD-L1 発現状況に関わらず一定の抗腫瘍効果は認められてはいるものの、転移性 NSCLC では、PD-L1 発現状況は治療方針の決定で有用である可能性がある。

2.5 臨床に関する概括評価
デュルバルマブ

1108 試験の NSCLC コホート解析の詳細については 1108 試験の治験総括報告書 (NSCLC コホート) を、ATLANTIC 試験の解析の詳細については ATLANTIC 試験の治験総括報告書を参照されたい。

表 5 ORR 及び奏効期間 (ATLANTIC 試験及び 1108 試験)

Parameter	Study 1108			ATLANTIC (third line +)		
	First-line	Second Line	Third Line +	Cohort 1 (EGFR/ALK+)	Cohort 2 (EGFR/ALK _{wt})	Cohort 3 ^a (EGFR/ALK _{wt}) PD-L1 TC ≥90% only
PD-L1 TC ≥25%						
N	41	52	53	74	146	68
Objective response rate, n (%)	11 (26.8%)	12 (23.1%)	10 (18.9%)	9 (12.2%)	24 (16.4%)	21 (30.9%)
95% CI	(14.2% - 42.9%)	(12.5% - 36.8%)	(9.4%-32.0%)	(5.7%-21.8%)	(10.8%-23.5%)	(20.2%-43.3%)
Median DoR, months (95% CI)	19.35 (2.9-19.4)	NR (4.1-NE)	NR (2.8-NE)	7.4 (5.4-9.2)	12.3 (7.6-NE)	NR (7.4-NE)
PD-L1 TC <25%						
N	11	26	71	28	93	–
Objective response rate, n (%)	2 (18.2%)	0	3 (4.2%)	1 (3.6%)	7 (7.5%)	–
95% CI	(2.3% - 51.8%)	(0.0%-13.2%)	(0.9%-11.9%)	(0.1%-18.3%)	(3.1%-14.9%)	–
Median DoR, months (95% CI)	9.07 (6.0-12.1)	NA (NE-NE)	NR (3.0-NE)	NC ^b	NR (4.6-NE)	–

^a Cohort 3 in ATLANTIC only contained patients with PD-L1 TC ≥90%.

^b Median was not calculated for only 1 responder.

ALK anaplastic lymphoma kinase; CI confidence interval; EGFR epidermal growth factor receptor; PD-L1 programmed cell death ligand-1; N number of patients in group; n number of patients with response; NA not available; NC not calculable; NE not estimable; NR not recorded; TC tumor cells; wt wild type.

1108 試験の治験総括報告書 表 14.2_1.1.6.2.2、表 14.2_1.1.6.2.3、表 14.2_1.1.6.2.5、ATLANTIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.1、表 11.2.1.1.A、及び第 5 部 5.3.5.3 項の表 11.2.2.1.1.1、表 11.2.2.1.1.1A から引用

2.5.4.4 有効性に関する全般的結論

- 白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められない切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ投与は、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長をもたらした (HR : 0.52、98.9% CI : 0.39~0.70、 $p < 0.0001$)。
 - － デュルバルマブ投与は、プラセボと比較して進行又は死亡のリスクを 48%低下させた。
 - － デュルバルマブ投与は、プラセボと比較して PFS 中央値に 11.2 カ月の延長をもたらした (デュルバルマブ群 : 16.8 カ月、プラセボ群 : 5.6 カ月)。
 - － APF12 (デュルバルマブ群 : 55.9%、プラセボ群 : 35.3%) 及び APF18 (それぞれ 44.2%及び 27.0%) により支持された通り、治療効果は持続した。デュルバルマブ群及びプラセボ群の 95% CI は、12 カ月時及び 18 カ月時のいずれでも重複しなかったことから、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して APF12 及び APF18 が十分に高かったことが示された。
 - － 転移性 NSCLC を対象とした PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害薬の試験結果を考慮した場合に奏効が見込めないと考えられる PD-L1 低発現/陰性例、非喫煙者及び EGFR 変異陽性例を含め事前に定義したサブグループすべてで PFS に対するベネフィットは認められた。このため、病勢進行前 (転移性病変の発現前) の投与は、患者の多くにベネフィットをもたらすと考えられる。
 - － 事前に規定した感度解析の結果から、PFS の結果は頑健性が高いことが示された。
- プラセボと比較し、ORR における 12%の改善、奏効期間の延長、TTDM の延長及び TFST の延長によって、PFS のベネフィットが支持された。

PACIFIC 試験 (評価資料) の有効性データを総合すると、デュルバルマブ投与は対象患者集団で臨床的に意味のある PFS のベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

PACIFIC 試験の日本人集団における安全性の概括評価については、補遺 2.5.5 項を参照されたい。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

申請者は、国際的な規制要件を満たすよう設計した、頑健で厳格な安全性報告手順を構築している。デュルバルマブに対する安全性調査活動は現在も継続中であり、国際的な医薬品安全性データベース、臨床試験データ及び公表文献の定期的な調査も実施している。

申請効能・効果における安全性及び忍容性は、継続中の PACIFIC 試験の結果により支持されている。このアプローチは次の理由から適切であると考えられる。

- PACIFIC 試験のデザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照である。cCRT に関連する毒性の特性並びにその毒性の発現及び回復までの期間の多様性を考慮すると、プラセボ

群により頑健な比較評価が可能となり、プラセボ群は安全性結果の解釈で重要な役割を果たす。

- PACIFIC 試験の安全性データセット（評価資料）の例数は、主な有害事象を評価し、特徴を明らかにするうえで適切な規模である。

安全性及び忍容性の評価は、全体の有害事象発現率、CTCAE Version 4.03 の Grade、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象、投与延期又は中断に至った有害事象、注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象、並びに臨床検査関連データ（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、及び心電図（ECG）に基づいて実施した。PACIFIC 試験における安全性及び忍容性の評価に関する詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.9 の SAP を参照されたい。

更に本申請パッケージには、デュルバルマブ臨床開発プログラムでデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与した 1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験の 3 試験の患者の安全性に関する併合データから構成される安全性データセット（参考資料）も含む（2.5.1.5.1.1項の表 2）。安全性データセット（参考資料）の安全性データ（すなわち単剤療法併合集団）の包括的な評価を ISS に示した（第 5 部 5.3.5.3 項を参照）。

2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況及び対象集団の特徴

曝露状況

全体として、PACIFIC 試験でデュルバルマブに曝露した患者数（475 例）、総曝露量及び合計追跡期間は、対象患者集団におけるデュルバルマブの安全性プロファイルを明らかにするうえで適切であった。曝露期間の中央値は、デュルバルマブ群では 44.0 週（範囲：1～55 週）であり、プラセボ群の 31.7 週（範囲：1～54 週）と比較して長かった。この差は実薬投与の有効性が優れていたことによるものと考えられる。患者の大多数（デュルバルマブ群：80.4%、プラセボ群：87.2%）は、試験実施期間中に予定していた投与量の 90～100%の投与を受けていた。デュルバルマブ群の 7.2%及びプラセボ群の 4.7%に投与の中断が認められたが、ほとんどは技術的な問題であった（デュルバルマブ群：3.8%、プラセボ群：2.1%）。投与延期の発生割合は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して高く（それぞれ 51.8%及び 35.0%）、その多くでは延期は 1 回のみであった（それぞれ 28.4%及び 20.5%）。延期の主な理由は、有害事象であった。

全体の曝露量に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.1 項、表 11.3.1.1、表 11.3.1.2 及び表 11.3.1.4 を参照されたい。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

全体として、PACIFIC 試験で無作為割付けした患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、切除不能な局所進行 NSCLC を有し標準治療として根治的放射線療法の適応となる患者を代表していた。デュルバルマブ群及びプラセボ群の両投与群は、重要な特性である年齢、性別、PS、組織型、病期及び以前の化学放射線療法に対する反応に関してバランスが取れていた（2.5.4.2.1.2項を参照）。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 6.4 項、表 11.1.4、表 11.1.12、表 11.1.13、表 11.1.17 及び表 11.1.19 を参照されたい。

2.5.5.3 有害事象の評価

デュルバルマブの投与は良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。概して、今回認められた安全性プロファイルは、肺臓炎／放射線性肺臓炎を除き、これまでに確認されたデュルバルマブの安全性プロファイルと同様であった。デュルバルマブ群では、プラセボ群と比較して肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かったが、多くは重症度が低く管理可能であった。CTCAE Grade 3以上の有害事象の発現率は低く、両投与群で同様であった。本試験で認められた注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象は、抗 PD-1/PD-L1 抗体クラスの治療薬ではよくみられるものであり、ステロイド又は内分泌治療の使用や、事象回復までのデュルバルマブの投与の中断、並びにデュルバルマブの投与中止を含む適切な治療ガイドラインにより、概ね管理可能又は回復可能であった。

以下の項では、デュルバルマブの安全性及び忍容性を有害事象の分類別に示す。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

全体の有害事象の概要を分類別に表 6に示した。

デュルバルマブ群の 460 例 (96.8%) 及びプラセボ群の 222 例 (94.9%) に、因果関係を問わない有害事象が認められた。概して、有害事象の種類、発現率及び重症度は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であり、有害事象の大半は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、デュルバルマブ群の 32.0%及びプラセボ群の 27.8%に認められた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して 5%以上高かった。投与延期に至った有害事象、注目すべき有害事象、及び免疫介在性の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群では 10%以上高かった。デュルバルマブ群の 21 例 (4.4%、うち 2 例は治験薬の最終投与後 90 日を超えて死亡) 及びプラセボ群の 14 例 (6.0%) に死亡に至った有害事象が認められた。

表 6 有害事象の分類別発現例数 (安全性解析対象集団)

Adverse event category	Number (%) of patients	
	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AE	460 (96.8)	222 (94.9)
Any AE causally related to treatment	322 (67.8)	125 (53.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	152 (32.0)	65 (27.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment	57 (12.0)	11 (4.7)
Any SAE (including events with outcome = death)	136 (28.6)	53 (22.6)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment	40 (8.4)	8 (3.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	73 (15.4)	23 (9.8)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment	47 (9.9)	8 (3.4)
Any AE with outcome = death	21 (4.4)	14 (6.0)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment	7 (1.5)	3 (1.3)
Any AE leading to dose delay	202 (42.5)	72 (30.8)

表 6 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients	
	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AESI	314 (66.1)	114 (48.7)
Immune-mediated AEs based on Sponsor review	115 (24.1)	19 (8.1)

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Event;
SAE Serious adverse event.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1、表 11.3.5.1.3 及び表 11.3.5.2.1 から引用

全体の有害事象を分類別にまとめた概要の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.1 項、表 11.3.2.1、表 11.3.5.1.3 及び表 11.3.5.2.1 を参照されたい。

治験担当医師による治験薬と有害事象の因果関係の評価については、PACIFIC 試験の治験総括報告書にその詳細を記載し、治験総括報告書に含めた（第 5 部 5.3.5.1 項を参照）。しかし、PACIFIC 試験には対照のプラセボ群を設定したこと、及び因果関係の評価は主観的な性質を有することを考慮して、本概要の本体では、因果関係にかかわらず全体の有害事象の結果を記載する。

2.5.5.3.2 比較的良好に見られる有害事象

概して、有害事象の発現率及び種類は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であったが、PD-1/PD-L1 クラスの薬剤によくみられる有害事象では発現率の差が認められた。デュルバルマブ群における主な有害事象は、咳嗽（35.4%）、疲労（23.8%）、呼吸困難（22.3%）及び放射線性肺臓炎（20.2%）であった。標準治療として cCRT 歴を有する患者集団でも懸念されているように、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かった。デュルバルマブ群でプラセボ群と比較し発現率が 5%以上高かった有害事象は、咳嗽（デュルバルマブ群：35.4%、プラセボ群：25.2%）、発熱（それぞれ 14.7%及び 9.0%）、肺炎（それぞれ 13.1%及び 7.7%）、そう痒症（それぞれ 12.2%及び 4.7%）、甲状腺機能低下症（それぞれ 11.6%及び 1.7%）及び甲状腺機能亢進症（それぞれ 7.4%及び 1.7%）であった。

投与群間の差について更に包括的な評価を行うために、デュルバルマブの曝露期間が長期にわたったことを考慮して、有害事象発現例数を各投与群の全患者の総投与期間で除し 100 を乗じて、曝露量で調整した有害事象発現率を算出した。報告された有害事象の曝露量で調整した発現率は、デュルバルマブ群（143.9/100 人年）ではプラセボ群（159.9/100 人年）と比較して低かった。曝露量で調整した有害事象の発現率が最も高かったのは（発現率が 25/100 人年以上）、咳嗽（デュルバルマブ群：52.5/100 人年、プラセボ群：42.5/100 人年）、疲労（それぞれ 35.3/100 人年及び 34.6/100 人年）、呼吸困難（それぞれ 33.1/100 人年及び 40.3/100 人年）、放射線性肺臓炎（それぞれ 30.0/100 人年及び 25.9/100 人年）、及び下痢（それぞれ 27.2/100 人年及び 31.7/100 人年）であった。

主な有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.2 項、表 11.3.2.2、及び表 11.3.2.3 を参照されたい。

2.5.5.3.3 重症度別の有害事象

デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれでも、有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、デュルバルマブ群で 32.0%、プラセボ群で 27.8% に発現した。曝露量で調整した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群で 47.5/100 人年及びプラセボ群で 46.8/100 人年であった (ISS の表 2.7.4.2.5 を参照)。CTCAE Grade 3 又は 4 の肺臓炎/放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群では 3.4%に、プラセボ群では 3.0%に発現した。両投与群間での発現率の差が 2%以上であった CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。全体として、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現パターンは両投与群で同様であった。

重症度別の有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.3 項、表 11.3.2.4、及び表 11.3.2.5 を参照されたい。

2.5.5.3.4 死亡、重篤な有害事象、投与延期又は投与中断に至った有害事象、投与中止に至った有害事象

死亡

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与期間中又は最終投与後 90 日以内の死亡は少なかった (デュルバルマブ群 : 31 例 [6.5%]、プラセボ群 : 31 例 [13.1%])。病勢の進行による死亡であると治験担当医師により判断された患者は、デュルバルマブ群では 12 例 (2.5%) のみであり、プラセボ群では 17 例 (7.2%) のみであった。

デュルバルマブ群の 21 例 (4.4%) (19 例が最終投与後 90 日以内に死亡、2 例が最終投与後 90 日を超えて死亡) 及びプラセボ群の 14 例 (6.0%) に死亡に至った有害事象が発現した。死亡に至った主な有害事象は、デュルバルマブ群では肺臓炎 (4 例 [0.8%])、プラセボ群では肺臓炎 (3 例 [1.3%]) 及び肺炎 (3 例 [1.3%]) であった。

死亡の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.1 項及び表 11.3.3.1.3 を、死亡したすべての患者に関する詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.1 項を参照されたい。

重篤な有害事象

全体として、重篤な有害事象の発現率及び発現パターンは、両投与群間で同様であった。デュルバルマブ群の 136 例 (28.6%) 及びプラセボ群の 53 例 (22.6%) に重篤な有害事象が発現した (表 6)。曝露量で調整した重篤な有害事象の発現率は、デュルバルマブ群では 42.5/100 人年、プラセボ群では 38.2/100 人年であった。主な重篤な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2% 超) は、肺炎 (デュルバルマブ群 : 5.7%、プラセボ群 : 5.1%)、放射線性肺臓炎 (それぞれ 3.6%及び 1.3%)、及び肺臓炎 (それぞれ 3.4%及び 3.0%) であった。重篤な有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.2 項及び表 11.3.4.1.1 を、重篤な有害事象が認められたすべての患者に関する詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.2 項を参照されたい。

投与延期又は中断に至った有害事象

デュルバルマブ群の 202 例 (42.5%) 及びプラセボ群の 72 例 (30.8%) に投与延期に至った有害事象が発現した (表 6)。投与延期に至った主な有害事象 (デュルバルマブ群で発現率が 2% 超) は、放射線性肺臓炎 (デュルバルマブ群 : 8.2%、プラセボ群 : 6.0%)、肺炎 (それぞれ 6.5%及び 3.0%)、肺臓炎 (それぞれ 5.1%及び 3.0%)、及び咳嗽 (それぞれ 2.3%及び 0.4%) で

あった。投与延期に至った有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.3 項及び表 11.3.2.8 を参照されたい。

患者 10 例（デュルバルマブ群：7 例、プラセボ群：3 例）に投与中断に至った有害事象が認められた。その内訳は、注入部位血管外漏出（デュルバルマブ群：2 例）、注入に伴う反応（デュルバルマブ群：2 例）、呼吸困難（各群 1 例）、低酸素症（デュルバルマブ群：1 例）、浮動性めまい（デュルバルマブ群：1 例）、悪心（プラセボ群：1 例）及び発熱（プラセボ群：1 例）であった。投与中断に至った有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.3 項及び付録 12.2.5.1 を参照されたい。

投与中止に至った有害事象

デュルバルマブ群の 73 例（15.4%）及びプラセボ群の 23 例（9.8%）に投与中止に至った有害事象が発現した（表 6）。デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与中止に至った免疫介在性の有害事象の発現率が高かった。治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 1%超）は、肺臓炎（デュルバルマブ群：4.8%、プラセボ群：2.6%）、放射線性肺臓炎（それぞれ 1.3%及び 1.3%）、及び肺炎（それぞれ 1.1%及び 1.3%）であった。投与中止に至った肺臓炎のうち、デュルバルマブ群の 23 例中 12 例（52.2%）及びプラセボ群の 6 例中 1 例（16.7%）は、重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。投与中止に至った有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.4 項及び表 11.3.4.2.1 を、投与中止に至った有害事象が認められたすべての患者に関する詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.3 項を参照されたい。

2.5.5.3.5 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象

注目すべき有害事象：デュルバルマブの臨床開発プログラムで、注目すべき有害事象とは、炎症性又は免疫介在性の機構によって発現すると考えられる様々な有害事象のうち、高頻度のモニタリング又は介入（コルチコステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療など）を必要とする事象を含む有害事象と定義するが、これらに限定はしない。

注目すべき有害事象のグループ化事象は、肺臓炎／放射線性肺臓炎、肝臓関連の事象、下痢／大腸炎、内分泌障害（副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）、腎臓関連の事象、皮膚炎／発疹、膵臓関連の事象、免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象及び注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応とした。各グループ化事象に含まれる基本語については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1 を参照されたい。

免疫介在性の有害事象：デュルバルマブの臨床開発プログラムで、免疫介在性の有害事象とは注目すべき有害事象のうち、全身ステロイド、他の免疫抑制剤又は特定の有害事象については内分泌治療を必要とするもので、免疫介在性の作用機序と整合し、他に明確な病因のない（申請者の判断に基づく）有害事象と定義した。PACIFIC 試験では、注目すべき有害事象である肺臓炎については、免疫介在性の有害事象である可能性があるため、ステロイド／免疫抑制剤の使用の有無にかかわらず全事象を抽出し、盲検解除前に判定を実施した。血清検査データ、免疫学的データ及び組織学的検査（生検）データを適宜用いて、免疫介在性の有害事象を特徴付けた。免疫介在性の有害事象の判定プロセスに関する詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 Durvalumab imAE Characterization Charter、付録 12.1.9 を参照されたい。

全体の注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の概要を分類別に表 7 に示した。

デュルバルマブ群の 311 例 (65.5%) 及びプラセボ群の 114 例 (48.7%) に注目すべき有害事象 (注入に伴う反応/過敏症/アナフィラキシー反応は免疫介在性の有害事象の判断を行わなかったため除外) が発現した。注目すべき有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群の 39 例 (8.2%) 及びプラセボ群の 9 例 (3.8%) に発現した。デュルバルマブ群の患者及びプラセボ群の患者のそれぞれ 115 例 (24.2%) 及び 19 例 (8.1%) で注目すべき有害事象が免疫介在性の有害事象と判断された。免疫介在性の有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群の 16 例 (3.4%) 及びプラセボ群の 6 例 (2.6%) に認められた。

投与中止に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 7.4%、プラセボ群では 3.8% に認められた。死亡に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 4 例 (0.8%、肺臓炎 4 例) 及びプラセボ群では 4 例 (1.7%、肺臓炎 3 例、好酸球性心筋炎 1 例) に認められた。治療を必要とした注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して高く、それぞれ 42.1%及び 17.1%であった (PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.8 を参照)。注目すべき有害事象に対する治療は、ステロイド (デュルバルマブ群: 15.2%、プラセボ群: 6.8%)、高用量ステロイド (プレドニゾン相当量で 1 日用量 40 mg 以上、それぞれ 8.8%及び 5.1%)、内分泌治療 (それぞれ 11.6%及び 1.3%) 又は他の免疫抑制剤 (ともに 0.4%) であった。

表 7 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象 - 安全性解析対象集団

Adverse event category	Number (%) of patients			
	Durvalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
	AESI	imAE	AESI	imAE
Any AE	311 (65.5)	115 (24.2)	114 (48.7)	19 (8.1)
Any AE causally related to treatment	228 (48.0)	99 (20.8)	61 (26.1)	10 (4.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	39 (8.2)	16 (3.4)	9 (3.8)	6 (2.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment	28 (5.9)	14 (2.9)	6 (2.6)	4 (1.7)
Any SAE (including events with outcome = death)	24 (5.1)	20 (4.2)	12 (5.1)	9 (3.8)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment	23 (4.8)	20 (4.2)	6 (2.6)	5 (2.1)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	35 (7.4)	28 (5.9)	9 (3.8)	7 (3.0)
Any AE with outcome = death	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.7)	3 (1.3)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
Received systemic corticosteroids	72 (15.2)	68 (14.3)	16 (6.8)	13 (5.6)
Received high-dose corticosteroids	42 (8.8)	39 (8.2)	12 (5.1)	10 (4.3)
Received endocrine therapy	55 (11.6)	51 (10.7)	3 (1.3)	3 (1.3)
Received other immunosuppressants	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Event outcome resolved	185	50	74	8
Event outcome not resolved	122	61	36	8

AESI, adverse event of special interest; CTCAE, common terminology criteria for adverse events (version 4); imAE, immune mediated adverse event; SAE, serious adverse event.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.2.1 から引用

デュルバルマブ群で 10%以上に認められた注目すべき有害事象は、肺臓炎／放射線性肺臓炎 (combined term [グループ化事象の統合]、デュルバルマブ群：33.9%、プラセボ群：24.8%)、皮膚炎／発疹 (グループ化事象、それぞれ 32.6%及び 17.9%)、下痢／大腸炎 (グループ化事象、それぞれ 18.9%及び 19.7%)、肺臓炎 (グループ化事象、それぞれ 13.7%及び 9.4%)、甲状腺機能低下症 (グループ化事象、それぞれ 13.3%及び 3.0%)、及び甲状腺機能亢進症 (グループ化事象、それぞれ 10.1%及び 3.0%) であった。

注目すべき有害事象の包括的な考察については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4 項を参照されたい。

注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎については、以下の項で詳細に考察する。

肺臓炎／放射線性肺臓炎

肺臓炎はデュルバルマブ治療の既知の副作用であり、デュルバルマブを投与した患者は免疫介在性の肺臓炎をきたすことがある。

PACIFIC 試験に組み入れた患者は、治験実施計画書に従って 54～66 Gy の放射線量の放射線療法を受け、最終の放射線療法完了後 42 日以内に無作為割付けされることになっていた。90%を超える患者が予定されていた照射量を受けた。このため、すべての患者が、試験実施期間中に放射線性肺臓炎を発現するリスクを有していた。肺臓炎及び放射線性肺臓炎の臨床症状及び治療は類似している。両有害事象の診断は主観的になる可能性が極めて高く、医師の臨床経験及びチェックポイント阻害薬の使用経験に基づいた判断に依存することが多いため、肺臓炎と放射線性肺臓炎の鑑別は困難な場合がある。

試験実施期間中、両有害事象を注意深くモニタリングした。診断方法並びに診断の参考となる放射線学的、臨床的、及び病理学的な根拠データについて詳細情報を収集するため、別途 CRF を導入した。肺臓炎及び放射線性肺臓炎に類似点が多いこと、また診断が治験担当医師の判断に基づき行われたことを考慮に入れ、2つの事象を併せて考察している。

注目すべき有害事象である肺臓炎については、ステロイド／免疫抑制剤の使用の有無にかかわらず、すべての有害事象を免疫介在性の有害事象の可能性があると抽出し、試験の盲検解除前に判定が行われた。前述の通り肺臓炎と放射線性肺臓炎の鑑別は困難であるため、放射線性肺臓炎に合致する有害事象についても再評価及び判定を行った。免疫介在性の有害事象の判定の際には放射線の照射範囲に一致するような病変が X 線検査で確認された場合、免疫介在性の肺臓炎と診断するよりも (放射線を病因とした) 放射線肺臓炎と診断するよう注意した。

PACIFIC 試験における注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎については、表 8に示した。

肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 33.9%及びプラセボ群の 24.8%に発現した。多くの患者では、報告された重症度は最大で CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の肺臓炎／放射線性肺臓炎は両投与群で同程度であり、デュルバルマブ群では 3.4%、プラセボ群では 3.0%であった。いずれの投与群でも CTCAE Grade 4 の肺臓炎／放射線性肺臓炎は認められなかった。重篤な有害事象は、デュルバルマブ群ではそれぞれ 7.2%、プラセボ群では 5.1%に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、デュルバルマブ群では 6.3%、プラセボ群では 4.3%に認められた。死亡に至った有害事象は、デュルバルマブ群では 1.1%、プラセボ群では 1.7%に認められた。全体として、上記結果は化学放射線療法による治療を行った局所進行

NSCLC 患者でのメタ解析で報告されている症候性肺臓炎（29.8%）及び死亡に至った肺臓炎（1.9%）の発現率と一致していた（Palma et al 2013）。

デュルバルマブ群の 21.1%及びプラセボ群の 12.8%に、全身ステロイドの投与が行われ、このうちデュルバルマブ群の 11.8%及びプラセボ群の 9.8%には高用量全身ステロイド（プレドニゾン相当量で 40 mg/日以上と定義）の投与が行われた。デュルバルマブ群の 2 例（0.4%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）には免疫抑制剤の投与が行われた。データカットオフ日時点で、肺臓炎／放射線性肺臓炎が認められた患者のうち、デュルバルマブ群の 47.2%及びプラセボ群の 36.2%が回復した。

PACIFIC 試験における肺臓炎／放射線性肺臓炎を PACIFIC 試験を含むデュルバルマブ単剤療法併合集団（2.5.1.5.1.1項を参照）と比較する際の交絡の影響を避けるため、申請者は肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率を、PACIFIC 試験を除外したデュルバルマブ単剤療法併合集団と比較した（表 8）。本解析の結果より、無作為割付け前に放射線治療を施行した PACIFIC 試験における患者では、全体として、背景として放射線治療歴を有する割合が低い患者（すなわち、1108 試験及び ATLANTIC 試験の患者）と比較すると、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高いことが確認された。

表 8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎 — 安全性解析対象集団（PACIFIC 試験）及び単剤療法併合集団（PACIFIC 試験を除く）

AE/SAE category	PACIFIC				Monotherapy Pool excluding PACIFIC (n=1414)	
	Durvalumab (n=475)		Placebo (n=234)		AESI	imAE
Pneumonitis/radiation pneumonitis	AESI	imAE	AESI	imAE	AESI	imAE
Any AE	161 (33.9)	79 (16.6)	58 (24.8)	31 (13.2)	33 (2.3)	28 (2.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	16 (3.4)	12 (2.5)	7 (3.0)	7 (3.0)	7 (0.5)	5 (0.4)
Any SAE (including events with outcome = death)	34 (7.2)	20 (4.2)	12 (5.1)	11 (4.7)	11 (0.8)	9 (0.6)
Any AE with outcome = death	5 (1.1)	5 (1.1)	4 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
Received systemic corticosteroids	100 (21.1)	60 (12.6)	30 (12.8)	22 (9.4)	19 (1.3)	17 (1.2)
Received high dose steroids	56 (11.8)	37 (7.8)	23 (9.8)	17 (7.3)	17 (1.2)	17 (1.2)
Received endocrine therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received other immunosuppressants	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	30 (6.3)	24 (5.1)	10 (4.3)	9 (3.8)	5 (0.4)	5 (0.4)
Event outcome resolved ^a	76 (47.2)	43 (54.4)	21 (36.2)	13 (41.9)	19 (57.6)	15 (53.6)
Event outcome not resolved ^a	80 (49.7)	31 (39.2)	33 (56.9)	14 (45.2)	13 (39.4)	12 (42.9)

^a Percentage is calculated based on the number of patients who had an AESI of pneumonitis/radiation pneumonitis (indicated as “any AE”).

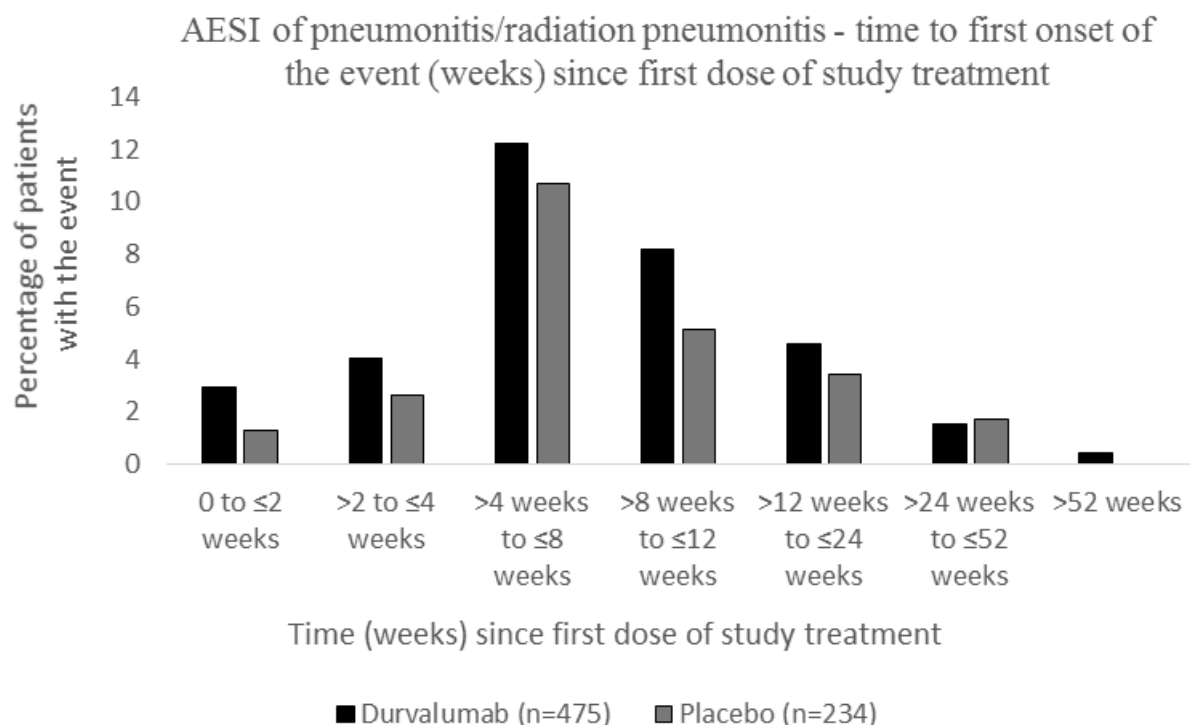
AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CTCAE Common Terminology Criteria of Adverse Events; imAE Immune-mediated adverse event; SAE Serious adverse event.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.10 及び表 11.3.8.11、Integrated summary of safety (ISS) 表 2.7.4.6.25 から引用

治験薬の初回投与から肺臓炎／放射線性肺臓炎の初発までの期間の概要を図 5に示した。

いずれの投与群でも、治験薬の初回投与から肺臓炎／放射線性肺臓炎の初発までの期間の中央値は 55.0 日であった（デュルバルマブ群の範囲：1～406 日、プラセボ群の範囲：1～255 日。PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.4 を参照）。

図 5 肺臓炎／放射線性肺臓炎 — 治験薬の初回投与から初発までの期間

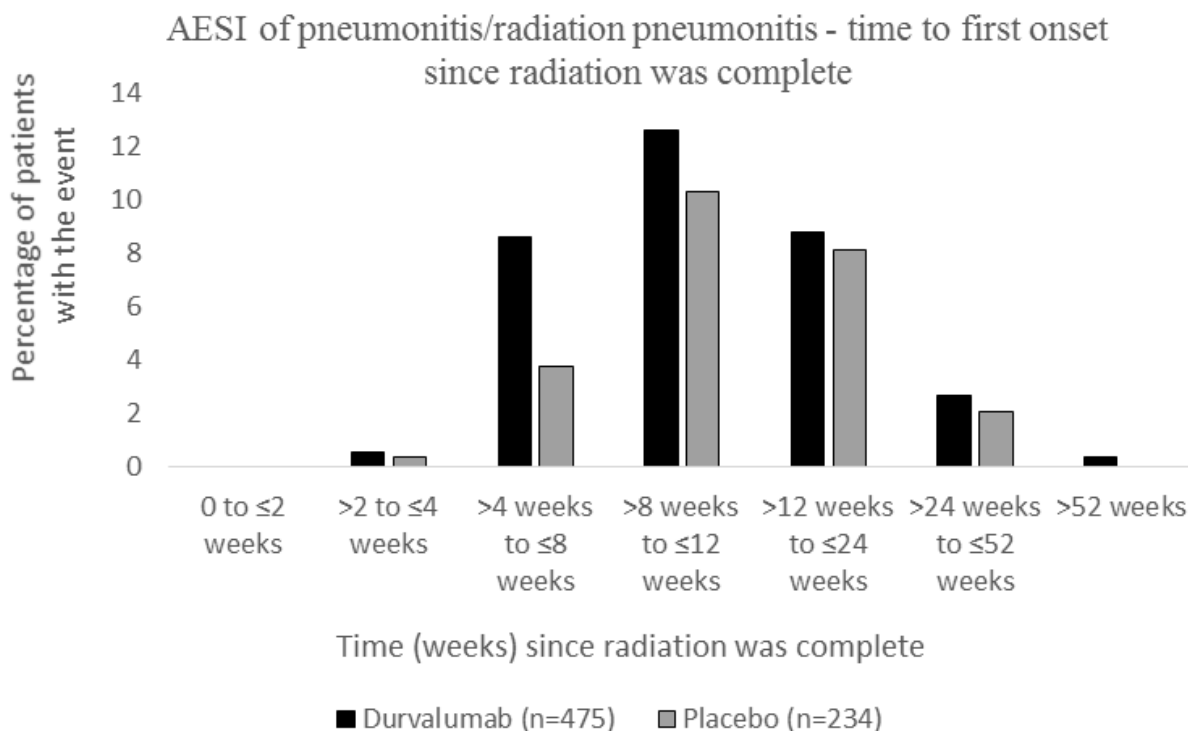


PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.2 から引用

放射線療法完了から肺臓炎／放射線性肺臓炎の初発までの期間の概要を図 6に示した。

放射線療法完了から肺臓炎／放射線性肺臓炎の初発までの期間の中央値は、デュルバルマブ群では 73.0 日（範囲：20～433 日）、プラセボ群では 76.5 日（範囲：24～280 日）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.5 を参照）。

図 6 肺臓炎／放射線性肺臓炎 — 放射線療法の完了から初発までの期間



PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.3 から引用

個々の肺臓炎／放射線性肺臓炎に関する詳細な考察は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.1 項を参照されたい。

以下の項では、免疫介在性の有害事象と判定された注目すべき有害事象について、簡潔に考察する。免疫介在性の有害事象に関する詳細な考察は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.1 免疫介在性の肺臓炎／放射線性肺臓炎

免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎／放射線性肺臓炎 (combined term) は、デュルバルマブ群では 16.6%、プラセボ群では 13.2%に発現した (PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.1 項を参照)。CTCAE Grade 3 の肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群では 2.5%、プラセボ群では 3.0%に認められ、両投与群で同程度であった。CTCAE Grade 4 の事象はいずれの投与群にも認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された死亡に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎も両投与群で同程度であり、デュルバルマブ群では 5 例 (1.1%) に、プラセボ群では 4 例 (1.7%) に認められた。

2.5.5.3.5.2 免疫介在性の肝臓関連の事象

免疫介在性の有害事象とされた肝臓関連の事象は、デュルバルマブ群の 3 例 (0.6%) に発現した (プラセボ群では発現例なし)。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。3 例

全例に全身ステロイドを投与し、このうち 1 例には高用量ステロイドを投与した。発現までの期間の中央値は 70 日（範囲：42～126 日）であった。データカットオフ日時点で 2 例が回復し、肝臓関連の事象のため投与を中止した患者はみられなかった。有害事象回復までの期間の中央値は 62.0 日（範囲：42～82 日）であった。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.2 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.3 免疫介在性の下痢／大腸炎

免疫介在性の有害事象とされた下痢／大腸炎（combined term）は、デュルバルマブ群の 5 例（1.1%）に発現した（プラセボ群では発現例なし）。このうち、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例に認められた。5 例全例に全身ステロイドを投与し、このうち 3 例には高用量ステロイドを投与した。発現までの期間の中央値は 60 日（範囲：1～253 日）であった。データカットオフ日時点で 5 例全員が回復したが、このうち 2 例が本有害事象のため投与を中止した。有害事象回復までの期間の中央値は 73 日（範囲：11～150 日）であった。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.3 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.4 免疫介在性の内分泌障害

副腎機能不全

免疫介在性の有害事象とされた副腎機能不全（CTCAE Grade 2）は、デュルバルマブ群の 1 例（0.2%）に発現したが（プラセボ群では発現例なし）、データカットオフ日までに回復した。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.4 項を参照されたい。

免疫介在性の甲状腺機能低下症

免疫介在性の有害事象とされた甲状腺機能低下症は、デュルバルマブ群では 44 例（9.3%）に、プラセボ群では 3 例（1.3%）に発現し、全例に内分泌治療を行った。CTCAE Grade 3 の有害事象はデュルバルマブ群の 1 例に認められた。発現までの期間の中央値は、デュルバルマブ群では 106.5 日（範囲：13～377 日）、プラセボ群では 98.0 日（範囲：0～99 日）であった。データカットオフ日時点で、デュルバルマブ群の 9 例及びプラセボ群の 1 例が回復した。いずれの患者も、有害事象による投与中止には至らなかった。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.4 項を参照されたい。

免疫介在性の甲状腺機能亢進症

免疫介在性の有害事象とされた甲状腺機能亢進症は、デュルバルマブ群では 13 例（2.7%）に発現した（プラセボ群では発現例なし）。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。発現までの期間の中央値は 42 日（範囲：14～195 日）であり、5 例（1.1%）に全身ステロイドを投与し、1 例では高用量ステロイドを投与した。また、10 例（2.1%）に内分泌治療を行った。データカットオフ日時点で 8 例が回復し、甲状腺機能亢進症により投与を中止した患者はみられなかった。有害事象回復までの期間の中央値は 56 日（範囲：14～84 日）であった。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.4 項を参照されたい。

免疫介在性の下垂体炎

本試験で、免疫介在性の有害事象とされた下垂体炎は認められなかった。

2.5.5.3.5.5 免疫介在性の腎臓関連の事象

免疫介在性の有害事象とされた腎臓関連の事象は、デュルバルマブ群の 1 例 (0.2%) に発現し (プラセボ群では発現例なし)、治験薬の投与中止に至った (本事象はデータカットオフ日時点で未回復)。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.5 項を参照されたい。

2.5.5.3.5.6 免疫介在性の皮膚炎／発疹

免疫介在性の有害事象とされた皮膚炎／発疹 (combined term) は、デュルバルマブ群では 9 例 (1.9%) に、プラセボ群では 1 例 (0.4%) に発現した。CTCAE Grade 3 の事象が認められたデュルバルマブ群の 2 例 (0.4%) を除き、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。全例に全身ステロイドを投与し、デュルバルマブ群の 5 例では高用量ステロイドの投与を行った。発現までの期間の中央値は、デュルバルマブ群では 36 日 (範囲：5～110 日) であり、プラセボ群の 1 例では発現までの期間が 110 日であった。投与中止に至った事象はデュルバルマブ群の 2 例に認められ、デュルバルマブ群の 5 例及びプラセボ群の 1 例は回復した。デュルバルマブ群で、免疫介在性の有害事象とされた皮膚炎／発疹が発現しデータカットオフ日までに回復した 5 例については、有害事象回復までの期間の中央値は 29 日 (範囲：17～112 日) であった。プラセボ群の 1 例については、有害事象回復までの期間は 17 日であった。

2.5.5.3.5.7 免疫介在性の膵臓関連の事象

本試験で、免疫介在性の有害事象とされた膵臓関連の事象は認められなかった。

2.5.5.3.5.8 免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象

免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象は、デュルバルマブ群ではリウマチ性多発筋痛 (CTCAE Grade 3) 及びサルコイドーシス (CTCAE Grade 3) の 2 例 (0.4%)、プラセボ群では血管炎 (低重症度) の 1 例 (0.4%) に発現した。3 例全例の有害事象はすべて回復した。リウマチ性多発筋痛については、治験薬の投与が中止された。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4.8 項を参照されたい。

2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象

感染症はデュルバルマブの潜在的なリスクである。

器官別大分類が感染症および寄生虫症である有害事象は、デュルバルマブ群の 266 例 (56.0%) 及びプラセボ群の 109 例 (46.6%) に発現した。感染症に関連する有害事象を発現した患者の多くは、重症度が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。デュルバルマブ群の 43 例 (9.1%) 及びプラセボ群の 18 例 (7.7%) に CTCAE Grade 3 又は 4 の感染症に関連する有害事象が認められた。投与中止に至った感染症に関連する有害事象は、デュルバルマブ群では 11 例 (2.3%)、プラセボ群では 6 例 (2.6%) であった。投与延期に至った感染症に関連する有害事象は、デュルバルマブ群では 65 例 (13.7%)、プラセボ群では 25 例 (10.7%) で認められた。

感染症に関連する重篤な有害事象は、デュルバルマブ群の 52 例 (10.9%) 及びプラセボ群の 21 例 (9.0%) に発現した。死亡に至った感染症に関連する有害事象は、デュルバルマブ群では 5 例 (1.1%：細菌性肺炎、肺炎、肺炎球菌性肺炎、敗血症、及び敗血症性ショック)、プラセボ群では 5 例 (2.1%：肺炎 3 例、レンサ球菌性肺炎、及びウエストナイルウイルス感染) であった。

肺炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群の 17.1%（CTCAE Grade 3 以上の有害事象：7.2%、重篤な有害事象：8.2%）及びプラセボ群の 11.5%（CTCAE Grade 3 以上の有害事象：7.3%、重篤な有害事象：7.3%）に発現した。上気道感染（グループ化事象）は、デュルバルマブ群の 26.1%及びプラセボ群の 19.2%に発現した。歯牙および口腔内軟部組織感染（グループ化事象）は、デュルバルマブ群の 3.6%及びプラセボ群の 0.4%に発現した。口腔カンジダ症（基本語）は、デュルバルマブ群の 15 例（3.2%）及びプラセボ群の 2 例（0.9%）に発現した。インフルエンザ（基本語）は、デュルバルマブ群の 12 例（2.5%）及びプラセボ群の 2 例（0.9%）に発現した。

感染症に関連する有害事象全体の発現率は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して高かったものの、感染症に関連する有害事象の大半は重症度が低く、重度の有害事象又は治験薬の投与中止に至った感染症に関連する有害事象に差は認められなかった。

感染症に関連する有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.5.1 項、表 11.3.4.3.10、表 11.3.4.3.18、表 11.3.4.3.19、及び表 11.3.4.3.20 を参照されたい。

2.5.5.3.7 注入に伴う反応

注入に伴う反応（注入に伴う反応〔基本語〕）及び注射当日から翌日までに発現した蕁麻疹〔基本語〕を含むは、デュルバルマブ群では 9 例（1.9%）に、プラセボ群では 1 例（0.4%）に発現した。全例とも CTCAE Grade 1 又は 2 であった（ISS の表 4.D を参照）。

2.5.5.3.8 抗薬物抗体（ADA）に関連する有害事象

デュルバルマブ群で ADA が測定可能であった 401 例中 18 例（4.5%）が ADA 陽性であった。プラセボ群では ADA が測定可能であった 200 例中 10 例（5%）が ADA 陽性であった。治験薬投与下で発現した ADA の発現率は全体として低く、デュルバルマブ群では 401 例中 7 例（1.7%）、プラセボ群では 200 例中 5 例（2.5%）であった。デュルバルマブ群又はプラセボ群のいずれかで ADA 陽性であった患者について、有害事象、重篤な有害事象、その他のデータのラインリスト及び関連する安全性の詳細情報を再評価した。この結果、ADA が安全性に影響を及ぼす可能性を示す明らかなエビデンスは認められなかった。ADA 陽性患者でみられた有害事象の種類は、ADA 陰性患者でみられた有害事象と同様であった。新規の有害事象、注入に伴う反応又は免疫複合体病を示唆する有害事象はみられなかった。デュルバルマブ群の 3 例は nAb 陽性であり、注入に伴う反応又は過敏症様反応を示唆する有害事象は報告されなかった。

以上より、ADA 又は nAb の存在が安全性に何らかの影響を及ぼすことを示す明らかなエビデンスは認められないと判断している。ADA 陽性患者における有害事象の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.7 項を参照されたい。

2.5.5.3.9 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各項目について、臨床検査結果を個別に評価した。各カテゴリーで、平均値の経時的変化、個々の患者における経時的変化及び臨床的に重要な個々の異常値の 3 通りの観点から結果を検証した。

いずれの投与群でも、血液学的検査値には臨床的に重要なベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。

デュルバルマブ群の 16 例（3.4%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）では、CTCAE Grade 3 である基準値上限の 5 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸ア

ミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇が認められた。患者 4 例で基準値上限の 10 倍を超える ALT 又は AST の上昇が認められた（全例デュルバルマブ群で、4 例中 3 例は回復）。Potential Hy's Law の基準に合致した患者はいなかった。デュルバルマブ群 2 例で、CTCAE Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇によりデュルバルマブの投与を中止した。

いずれの投与群でも、ベースライン以降にクレアチニン値が CTCAE Grade 3 以上に变化した患者は認められなかった。

デュルバルマブ群の 4.8%及びプラセボ群の 0.4%に基準値上限の 10 倍を超える甲状腺刺激ホルモン（TSH）値が認められた。

全体として、本試験で認められたトランスアミナーゼ及びクレアチニン値の上昇、及び甲状腺機能の変化は、デュルバルマブの先行する試験における結果と同様であった。臨床検査値及びバイタルサインについて、新たな安全性シグナルは認められなかった。

臨床検査値の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5 項を参照されたい。

2.5.5.3.10 バイタルサイン、心電図、身体所見、安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び ECG の結果について、傾向及び群全体の経時的変化、個々の患者における経時的変化、及び個々の臨床的に重要な異常値の 3 通りの観点から検討した。バイタルサイン、ECG 及びその他の身体所見の結果の考察については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.6 項を参照されたい。

データカットオフ日時点で、いずれの投与群でも、集団レベルの要約統計量に基づくと、経時的なバイタルサインには臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。

2.5.5.3.11 PACIFIC 試験（安全性データセット [評価資料]）及び単剤療法併合（安全性データセット [参考資料]）における全般的な安全性プロファイルの比較

PACIFIC 試験に組み入れた患者は無作為割付け前 42 日以内に化学放射線療法を行っており、単剤療法併合集団では後期ステージの進行性疾患の患者及び複数ラインの前治療歴を有する患者が含まれていた点で、PACIFIC 試験の患者集団は単剤療法併合集団の患者集団とは異なっていた。治験実施計画書で規定されたこのような差異のほか、単剤療法併合集団では男性、欧州の患者及び喫煙者が少なかったものの、単剤療法併合集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群の特性と類似していた。

治療期間について、単剤療法併合集団（中央値：17.9 週）では、PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群（中央値：44.0 週）と比較して短かったが、単剤療法併合集団に含まれる患者集団の特性を反映していると考えられる。このような差異があるものの、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与による安全性プロファイルを明らかにする上で、曝露量及び追跡期間は適切であると判断した。

PACIFIC 試験で肺臓炎／放射線性肺臓炎及び肺感染症に関連する有害事象の発現率が、両投与群ともに単剤療法併合集団に比べて高かったことを除き、有害事象の種類、発現率、及び重症度は、単剤療法併合集団及び PACIFIC 試験のデュルバルマブ群で概ね同様であり、患者数の多い本併合データセットでは、未知又は予期せぬ安全性上の所見は認められなかった。

単剤療法併合集団では、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と比較して CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：32.0%、単剤療法併合集団：43.9%）及び重篤な有害事象（PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：28.6%、単剤療法併合集団：37.2%）の発現率が高かったが、この点は両データセットの患者集団における差異によって説明可能であると考えられる。曝露量で調整した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、PACIFIC 試験デュルバルマブ群では 47.5/100 人年、単剤療法併合集団では 94.0/100 人年であった。

PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では、単剤療法併合集団と比較して投与中止に至った有害事象の発現率（PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：15.4%、単剤療法併合集団：9.4%）が高かったが、これは肺臓炎の発現率が高かったことが主因で、肺臓炎による投与中止は PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 4.8%、単剤療法併合集団では 1.5%であり、PACIFIC 試験のプラセボ群では 2.6%であった（ISS の表 2.7.4.6.10 を参照）。

単剤療法併合集団の安全性データに関する詳細な評価については、ISS を参照されたい。

2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.3.12.1 内因性要因

全体として、性別又は人種のカテゴリーで、デュルバルマブの安全性プロファイルには注目に値する差は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.1 項を参照）。

75 歳以上の患者（デュルバルマブ群：36 例、プラセボ群：18 例）で、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（デュルバルマブ群：44.4%、プラセボ群：16.7%）、重篤な有害事象（それぞれ 47.2%及び 16.7%）及び投与中止に至った有害事象（それぞれ 27.8%及び 5.6%）は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で発現率が高かった。しかし、この年齢層の患者数は少なかったため、結論づけられる結果ではない。

デュルバルマブ群では、注目すべき有害事象である皮膚炎／発疹の発現率は、ベースラインの ECOG スコアが 1 以上の患者と比較して ECOG スコアが 0 の患者で高かった（ECOG スコア 0：38.5%、ECOG スコア 1 以上：26.7%）。プラセボ群では逆の結果がみられた（ECOG スコア 0：15.0%、ECOG スコア 1 以上：20.7%）。これ以外に、ECOG スコア別でみた注目すべき有害事象の発現率で注目に値する傾向はなかった。

2.5.5.3.12.2 外因性要因

ほとんどの有害事象の分類について、地域別の有害事象の発現率はデュルバルマブ群及びプラセボ群で概して同様であり、地域別の両投与群の患者の 90%超が有害事象を発現した。（ISS の 5.3.1.1 項を参照）。両投与群で、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、北アメリカ及び南アメリカの患者と比較してアジアの患者で若干低かった。

デュルバルマブ群及びプラセボ群の間に、喫煙歴（喫煙者、元喫煙者又は非喫煙者）による顕著な差はみられなかった。ISS の 5.3.1.2 項を参照されたい。

2.5.5.3.12.3 薬物相互作用

デュルバルマブについて臨床薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.5.3.12.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

PACIFIC 試験の実施期間中に妊娠の報告はなかった。2017年5月31日までに累積した申請者の医薬品安全性データベースを検索した結果、デュルバルマブを投与した患者が妊娠した例はみられなかった。妊婦に対するデュルバルマブの使用についてはデータが存在せず、妊娠中のデュルバルマブの使用並びに本剤投与期間中及び最終投与日から最低3カ月の間に妊娠する可能性がある女性が効果的な避妊を行わずにデュルバルマブを使用することは推奨されない。作用機序に基づく、妊娠の維持に影響を及ぼす可能性が考えられ、妊婦に投与した場合、胎児に害をもたらす可能性がある。詳細については、臨床的安全性 2.7.4.1.1.3 項を参照されたい。

授乳

デュルバルマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。ヒト IgG はヒト乳汁中に分泌される。デュルバルマブの生殖発生毒性試験で、妊娠したカニクイザルにデュルバルマブを投与したときに、乳汁中に用量依存性のデュルバルマブの分泌が認められた（臨床的安全性 2.7.4.1.1.3 項を参照）。母乳で育てられた乳児でデュルバルマブによる副作用が発現するおそれがあるため、投与期間中及び最終投与日から最低3カ月間、授乳期の女性は母乳を与えることは推奨されない。

受胎能

デュルバルマブがヒト及び動物の受胎能に及ぼす影響についてのデータはない。性成熟したカニクイザルを用いたデュルバルマブの最長3カ月の反復投与毒性試験で、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

2.5.5.3.12.5 過量投与

デュルバルマブを過量投与した場合の特別な治療法はなく、また過量投与時の症状も特定されていない。データカットオフ日時点で、偶発的過量投与が1例に認められた。デュルバルマブ投与群の患者1例は、初回投与99日目及び初回投与239日目に、投与されるべき用量である700mgではなく770mgを投与された。過量投与による有害事象が認められなかったため、患者は試験を継続し12カ月の治療期間を完了した。

2.5.5.3.12.6 薬物乱用

デュルバルマブの臨床現場での使用経験、作用機序、生理学的及び薬理学的特性、及び刺激性を有していないことに基づく、デュルバルマブの投与が薬物乱用を引き起こす可能性は低い。

2.5.5.3.12.7 離脱症状及び反跳現象

デュルバルマブは依存性を引き起こす恐れはなく、継続的な投与も行わないため、デュルバルマブ投与は離脱症状及び反跳現象に関連しない。

2.5.5.3.12.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作又は精神機能障害に対する本剤の影響に関連するデータはない。

2.5.5.3.13 副作用

あらゆる情報源（非臨床試験における知見、現在進行中の臨床開発プログラムにおける臨床データ及び市販後における安全性報告）並びに対象集団を対象とした無作為化比較薬／プラセボ対照比較主要試験の比較解析から逐次得られる安全性データに基づいた現在のシグナルの評価によって、副作用を明らかにした。

デュルバルマブの臨床開発中、あらゆる情報源から得られた安全性のシグナルを継続的に監視し評価した。デュルバルマブの作用機序と整合する生物学的妥当性、時間的関連性及び再投薬に対する反応、抗 PD-1/PD-L1 抗体クラスの薬剤に関連する既知のリスク、及び対象集団の背景の状況に基づき、以下の有害事象について、デュルバルマブとの因果関係に論理的可能性があるかどうか判定し、デュルバルマブの副作用と判断した。

- 肺臓炎、間質性肺疾患、ALT 増加又は AST 増加、肝炎、下痢、大腸炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症、尿崩症、1 型糖尿病、腎炎、血中クレアチニン増加、心筋炎、発疹、そう痒症、皮膚炎、注入に伴う反応

対象集団を対象とした無作為化主要試験（PACIFIC 試験）のデュルバルマブ群及びプラセボ群で、重症度別の有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、及びベースラインから悪化し、個々の CRF から因果関係が強く示唆される臨床検査値異常の発現率について、比較解析を実施した。信頼度 95%で相対リスク比が 1 を超える場合、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で発現率が高いと定義した。この比較により、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、重症度の高い有害事象ではなく重症度の低い有害事象で発現率が高い事象が若干みられた。特に CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、CTCAE Grade 5 の有害事象、投与中止に至った有害事象、並びに重篤な有害事象では、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で発現率が高い有害事象は認められなかった。更に医学的検討の結果、デュルバルマブとの因果関係に論理的可能性があるとして強く示唆される有害事象は確認されなかった。以上より、次の有害事象を副作用と判断し追加した。

- 基本語：発声障害、排尿困難、インフルエンザ、筋肉痛、寝汗、末梢性浮腫、口腔カンジダ症、発熱
- グループ化事象：腹痛、咳嗽／湿性咳嗽、歯牙および口腔内軟部組織感染、肺炎、及び上気道感染

副作用の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.12 項を参照されたい。

2.5.5.4 市販後安全性報告

デュルバルマブ（IMFINZI™）は、2017 年 5 月 1 日、米国で製造販売承認を取得した。米国における 2017 年 5 月末時点での市販後のデュルバルマブ総曝露量は、1.45 人年と推測される。市販後の安全性報告に基づくと、安全性に関する新たな懸念は報告されなかった。

2.5.5.5 安全性に関する全般的結論

デュルバルマブは良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。

全般的に、有害事象の種類、発現率及び重症度は、デュルバルマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。有害事象の分類別発現状況は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に多かったが、大半の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の

有害事象は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。大半の有害事象は管理可能であり、標準的な治療ガイドラインに従って治療が行われた。有害事象の多くは治験実施期間中に回復し、全般的にデュルバルマブ投与の継続に影響を及ぼすことはなかった。

肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で高かった（デュルバルマブ群：33.9%、プラセボ群：24.8%）。患者の多くは、報告された重症度が最大でCTCAE Grade 1又は2であった。CTCAE Grade 3の肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群では3.4%に、プラセボ群では3.0%に認められた。CTCAE Grade 4の肺臓炎／放射線性肺臓炎はいずれの投与群でも認められなかった。死亡に至った有害事象は、デュルバルマブ群では1.1%に、プラセボ群では1.7%に認められた。

デュルバルマブ群で、プラセボ群と比較し発現率が5%よりも高かった有害事象は、咳嗽（デュルバルマブ群：35.4%、プラセボ群：25.2%）、発熱（それぞれ14.7%及び9.0%）、肺炎（それぞれ13.1%及び7.7%）、そう痒症（それぞれ12.2%及び4.7%）、甲状腺機能低下症（それぞれ11.6%及び1.7%）及び甲状腺機能亢進症（それぞれ7.4%及び1.7%）であった。

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与中止に至った有害事象の発現率が高く（デュルバルマブ群：15.4%、プラセボ群：9.7%）、どちらの投与群でも発現率が最も高かったのは肺臓炎であった（それぞれ4.8%及び2.6%）。肺臓炎又は放射線性肺臓炎により治験薬の投与を中止した患者の約半数における有害事象はCTCAE Grade 1又は2であった。

死亡に至った有害事象は両投与群で同様であり（デュルバルマブ群：4.4%、プラセボ群：6.0%）、発現率が最も高かった有害事象は肺臓炎であった（それぞれ0.8%及び1.3%）。

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、全体として感染症に関連する有害事象の発現率が高かった（デュルバルマブ群：56.0%、プラセボ群：46.6%）ものの、その大半は重症度が低かった。重度の有害事象又は治験薬の投与中止に至った感染症に関連する有害事象の発現率は両投与群で同様であった。

注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群の311例（65.5%）及びプラセボ群の114例（48.7%）に発現した。以下に示す注目すべき有害事象は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に高かった：肺臓炎／放射線性肺臓炎（combined term、デュルバルマブ群：33.9%、プラセボ群：24.8%）、皮膚炎／発疹（グループ化事象、それぞれ32.6%及び17.9%）、下痢／大腸炎（グループ化事象、それぞれ18.9%及び19.7%）、肺臓炎（グループ化事象、それぞれ13.7%及び9.4%）、甲状腺機能低下症（グループ化事象、それぞれ13.3%及び3.0%）及び甲状腺機能亢進症（グループ化事象、10.1%及び3.0%）。初発の注目すべき有害事象は通常早期に発現し、24週以降に発現することは稀であった。これは、デュルバルマブ投与を病勢進行まで安全に継続できる可能性を示している。

免疫介在性の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で高かった（デュルバルマブ群：24.2%、プラセボ群：8.1%）が、これはデュルバルマブの免疫介在性の作用機序と一致していた。CTCAE Grade 3又は4の免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では3.4%に、プラセボ群では2.6%に認められた。免疫介在性の有害事象に対する治療を必要とした患者の割合は、デュルバルマブ群がプラセボ群よりも高く、全身ステロイドはそれぞれ14.3%及び5.6%、高用量ステロイドはそれぞれ8.2%及び4.3%、内分泌治療はそれぞれ10.7%及び1.3%であった。

PACIFIC 試験（評価資料）における安全性及び忍容性に関するデータを総合すると、デュルバルマブ投与は対象患者集団で、良好な忍容性を示し管理可能であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

医薬品の使用目的における有効性及び安全性に関する判断は、ベネフィット及びリスクのバランスの評価に基づいて行われる。申請者はこの意思決定プロセスを進めるため、ベネフィット・リスク評価ツール（BRAT）のフレームワークを用いて有効性及び安全性データの臨床的重要性の選択、体系化、要約及び重み付けを行った。BRAT の方法及び結果を本概括評価の添付資料に示した。

2.5.6.1 デュルバルマブによる治療背景

切除不能な局所進行 NSCLC 患者における重大な医療上のアンメットニーズの存在

切除不能な局所進行 NSCLC 患者は、NSCLC の診断を有する患者の約 3 分の 1 を占める。概念的には、本疾患は胸部の局所領域コンパートメント及び潜在的な微小転移が隠れている遠隔コンパートメントからなる 2 コンパートメントモデルで考えることが可能である（Méry et al 2015）。治療の目標は、胸腔内の可視病変を根絶し、その後の胸腔外への全身性転移の発生を抑えることである。約 20 年にわたり、cCRT が標準治療とされてきた。放射線照射量の増量や、導入化学療法又は地固め化学療法の施行、あるいは分子標的薬を組み合わせることにより、転帰を改善する努力が続けられてきたが、臨床的意義のあるベネフィットは得られていない。遠隔転移又は顕著な再発により、5 年生存率は 15%未満である（Aupérin et al 2010、Butts et al 2014、Daly et al 2015）。このため、臨床転帰の改善を期待できる革新的な治療戦略が求められている。本患者集団における重大な医療上のアンメットニーズの存在については、2.5.1.3項に詳細を概説した。

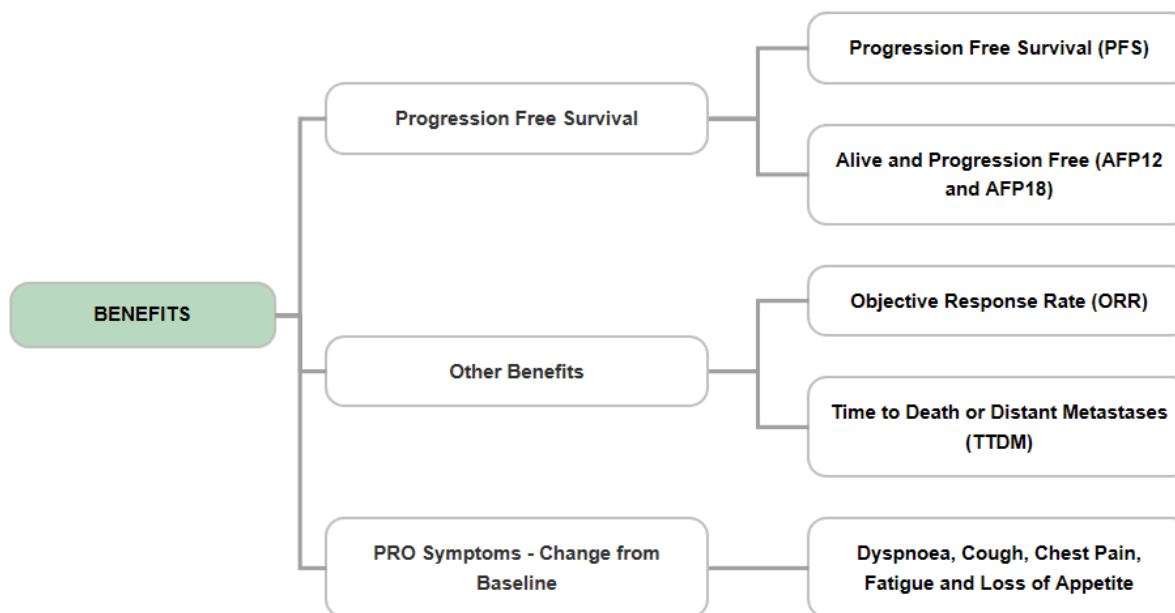
切除不能な局所進行 NSCLC における化学放射線療法後の免疫療法の使用は、合理的な治療戦略である。

局所進行 NSCLC の治療で、化学放射線療法の集学的アプローチは、放射線療法による局所の腫瘍の根絶及び化学療法による微小転移巣の縮小という 2 つの目的にかなっている。更に化学療法は放射線増感剤として作用する。多くの研究成果により、更に放射線療法は複数の免疫調節性の変化をもたらす、免疫療法の効果に影響を及ぼす可能性があることが示された。このような変化として、特に腫瘍血管系の正常化（Klug et al 2013）、T 細胞の血管外への進出及び腫瘍への浸潤の増加（Klug et al 2013）及び免疫抑制性の間質細胞の破壊（Wu et al 2014）が挙げられる。放射線照射及び免疫療法の融合の臨床的な裏付けが、局所放射線照射後に全身の腫瘍で効果がみられるアブスコパル効果（*ab-scopus* は標的から離れての意味）によって実証されている（Daly et al 2015）。アブスコパル効果とは、指標病変に対する放射線照射後に未照射の病変に退縮が認められる現象であるが、放射線腫瘍学における長年にわたる観察結果から知られるようになり、抗腫瘍免疫の二次的活性化を表していると考えられている（Emens et al 2017）。かつては稀な現象であるとされていたが、免疫チェックポイント阻害薬と放射線照射の併用によるアブスコパル効果の報告が増えてきたことにより、本現象に対する関心が改めて高まり、放射線照射と免疫療法の併用について評価する妥当性が示されている（Reynders et al 2015）。NSCLC について放射線照射と免疫療法の併用を評価する臨床試験は、主に転移性疾患を対象としてきた（Daly et al 2015、Shaverdian et al 2017）。しかし、局所進行 NSCLC に対する放射線照射は、検出されずに存在する微小転移病変に対するアブスコパル効果をもたらす可能性がある。PACIFIC 試験では、局所進行疾患に対する化学放射線療法後の抗 PD-L1 免疫療法の有効性及び安全性を評価した。化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者でデュルバルマブの評価を行うことの科学的根拠については、2.5.1.4項に概説した。

2.5.6.2 デュルバルマブによる治療のベネフィット

申請効能・効果でデュルバルマブを使用した場合のベネフィットを図 7に示した。

図 7 申請効能・効果におけるデュルバルマブのベネフィットの Value Tree



添付資料のベネフィット・リスクの評価ツール（BRAT）を参照

デュルバルマブ投与はプラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS におけるベネフィットをもたらした。

PACIFIC 試験は、白金製剤を用いた cCRT 後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与の有効性を評価するようデザインされた。対象患者における承認治療薬はなく、病勢進行まで患者は経過観察されるため、プラセボを対照薬として選択した。本試験で、有効性の 2 つの主要評価項目のうちの 1 つである PFS でプラセボに対する優越性が示され、試験の目的の 1 つが達成された。デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、統計学的に有意な PFS の改善をもたらした（HR : 0.52、98.9% CI : 0.39~0.70、 $p < 0.0001$ ）。デュルバルマブによる PFS におけるベネフィットは、進行又は死亡のリスクの 48%の軽減に相当する。有効性の 2 つ目の主要評価項目である OS は、データカットオフ日時点ではイベント数が未到達であったため、今後治験実施計画書に規定した死亡イベント数が蓄積された時点で解析する。

化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者の管理における最重要課題は、無増悪生存期間の延長及び QoL の維持である。PACIFIC 試験では、PFS 中央値はデュルバルマブ群で 16.8 カ月（95% CI : 13.0~18.1）、プラセボ群で 5.6 カ月（95% CI : 4.6~7.8）であった。PFS は 11.2 カ月延長したことから、デュルバルマブ投与は対象患者集団で、PFS における臨床的に重要かつ十分なベネフィットをもたらすことが示された。Kaplan-Meier 推定値が早期に乖離しデュルバルマブの優位性を支持する結果を示したことから、デュルバルマブ投与によって PFS におけるベネフィットを早期に得られる可能性があることが示された。

PFS におけるベネフィットは頑健で持続的である。

PFS の感度解析の結果は、PFS 主要解析結果と同様であり、PFS の主な結果の頑健性が支持された。組織型、PS、地域及び化学放射線療法歴を含む人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性によって事前に定義したサブグループすべてで、デュルバルマブの優位性を支持する一貫した治療効果が認められた。転移性 NSCLC を対象とした抗 PD-1 又は PD-L1 抗体の臨床試験結果を考慮した場合に効果が予想されないと考えられるサブグループの患者、例えば PD-L1 低発現/陰性例、非喫煙者及び EGFR の変異陽性例などでも PFS におけるベネフィットが認められた。

APF12 及び APF18 の結果から、早期に認められた PFS 曲線の乖離は継続し、デュルバルマブの PFS におけるベネフィットが持続することが示された点は重要である。デュルバルマブ群及びプラセボ群の APF12 及び APF18 の 95% CI は、いずれでも重複していないことから、デュルバルマブ投与はプラセボと比較して APF12 及び APF18 が十分に高かったことが示された。

ORR、奏効期間及び TTDM におけるベネフィットは臨床的に意味があり、主要評価項目である PFS の結果を支持する。

有効性の副次的評価項目である ORR、奏効期間及び TTDM は、主要評価項目である PFS の結果を支持し、デュルバルマブ投与は病勢の安定化に臨床的に意味のある効果をもたらすことを示した。OS が不良である脳転移を含め、あらゆる臓器への転移の減少が認められた。更に、デュルバルマブ投与は、プラセボと比較して TFST を延長した。

デュルバルマブ投与により全般的な QoL が保たれる。

デュルバルマブ群及びプラセボ群で、事前に定めた症状、身体機能、全般的な健康状態におけるベースラインからの変化に関する調整後の平均値に臨床的に意味のある差は認められなかった。デュルバルマブ群では投与期間及び観察期間が長かったにも関わらず、両投与群間に QoL における臨床的に意味のある差は認められず、本疾患に対するデュルバルマブの良好な忍容性が更に支持された。

PD-L1 の発現状況にかかわらず PFS におけるベネフィットが認められる。

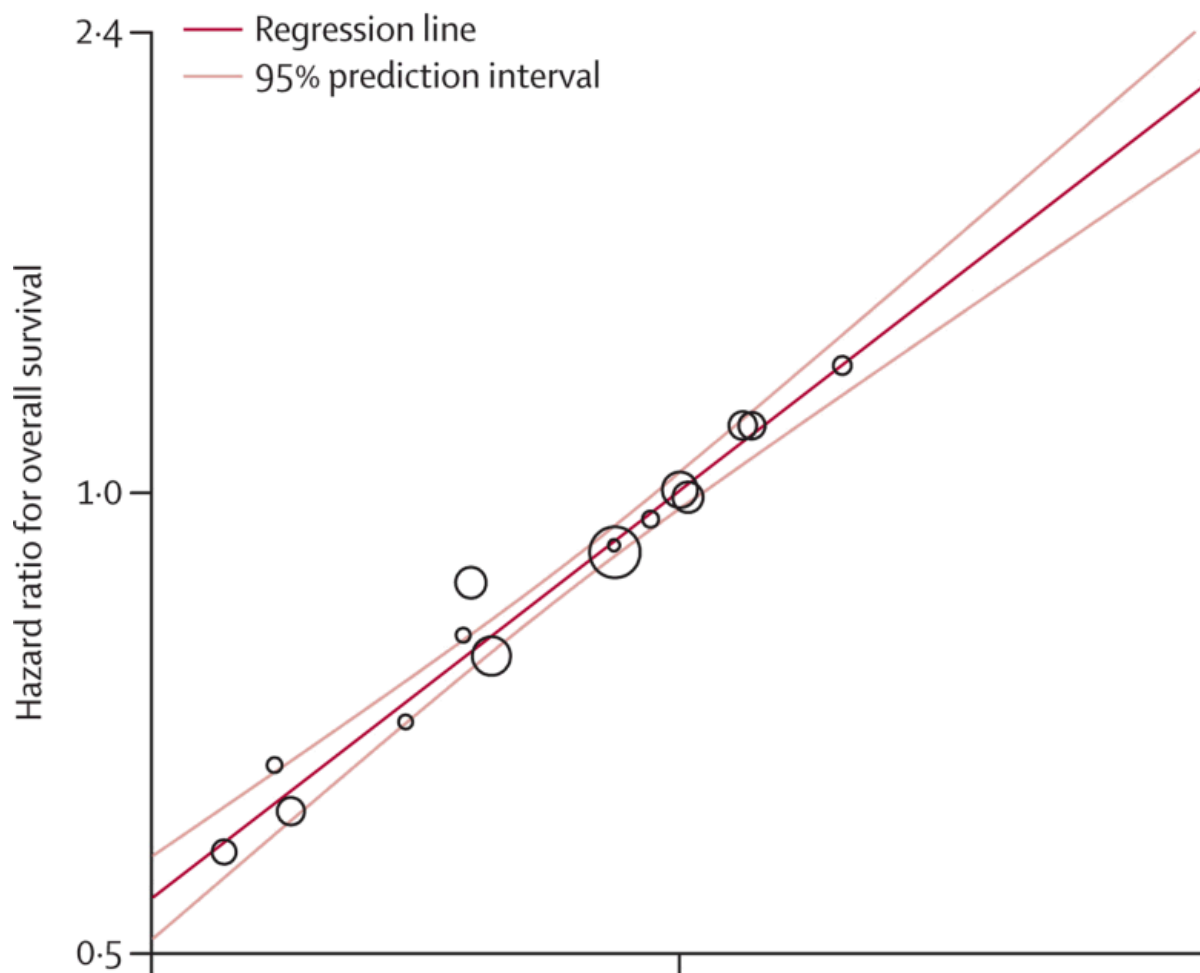
デュルバルマブの PFS におけるベネフィットは PD-L1 の発現状況にかかわらず認められた。

PFS におけるベネフィットは OS におけるベネフィットと相関する可能性がある。

肺癌に対する化学療法及び放射線療法の臨床試験で、最も信頼できる基準となる評価項目は OS である。OS は信頼性が高く測定が容易であるものの、測定には数年を要し、その後に施行した治療の臨床効果との交絡がみられる場合も多い。通常、PFS は評価に時間がかからないものの、必ずしも OS との相関がみられるわけではない。NSCLC を含む複数の癌種で PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害薬を検討する無作為化第 III 相試験では、PFS におけるベネフィットがみられなかったにもかかわらず、OS におけるベネフィットが一貫して示された試験があった。

しかし、ステージ III の NSCLC では、PFS は OS と高い相関を示す。切除可能な局所進行 NSCLC 患者における代替評価項目として PFS を用いることの可否を検討するため、メタ解析が実施された (Mauguen et al 2013)。メタ解析では、長期間の追跡期間を有する無作為化試験 60 試験における 15071 例の個別のデータが用いられた。局所進行性疾患の試験では、個々の症例及び試験で PFS と OS は非常に強い相関を示し、PFS は OS の代替として機能する可能性が示唆された。PD-1/PD-L1 クラスの薬剤においては、これまで PFS から OS のベネフィットを過小評価してきたこと、及びデュルバルマブの PFS におけるベネフィットの大きさを考慮すると、PACIFIC 試験で認められたように PFS について十分なベネフィットが認められる場合には、OS のベネフィットも認められるであろうと推測することは妥当であると考えられる。

図 8 局所進行 NSCLC における PFS 及び OS の相関性



Radiotherapy plus concurrent chemotherapy compared with radiotherapy alone in non-small-cell lung cancer. Correlation values are excellent ($R^2=0.97$).
Mauguen et al 2013の図 4 から引用

実際に、PACIFIC 試験で報告された PFS における 11 カ月超のベネフィットは、局所進行 NSCLC の公表文献で報告されているベネフィットをはるかに上回っている（2.5.1.3.3項、表 9）。

表 9 切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした化学放射線療法後の地固め療法に関する過去の臨床試験の要約

Study	Description	Progression-free survival		Overall survival	
		HR	p-value	HR	p-value
Chemotherapy					
HOG ^a	Consolidation docetaxel	NR	NR	NR	0.88
KCSG ^b	Consolidation docetaxel/cisplatin	0.91	0.36	0.91	0.44
PROCLAIM ^c	Pemetrexed/cisplatin vs etoposide/cisplatin with XRT	0.86	0.13	0.98	0.83

表 9 切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とした化学放射線療法後の地固め療法に関する過去の臨床試験の要約

Study	Description	Progression-free survival		Overall survival	
		HR	p-value	HR	p-value
Radiation therapy					
RTOG 0617 ^d	74 vs 60 Gy of XRT	1.19	0.12	1.38	0.004
Targeted therapy					
SWOG S0023 ^e	Consolidation gefitinib	0.80 ^f	0.17	0.63 ^f	0.13
RTOG 0617 ^d	Consolidation cetuximab	0.99	0.89	1.07	0.29

^a Hanna et al Hoosier Oncology Group 2008.

^b Ahn et al (KCSG-LU05-04) 2015.

^c Senan et al (PROCLAIM) 2016.

^d Bradley et al (RTOG 0617) 2015.

^e Kelly et al (SWOG S0023) 2008.

^f Placebo vs. treatment.

このような前例のない PFS の延長 (HR : 0.52、98.9% CI: 0.39~0.70、p<0.0001、APF12 : 55.9%、APF18 : 44.2%) は、ステージ III NSCLC における PFS 及び OS にみられる強い相関を併せて考慮した場合、PACIFIC 試験では OS の改善が認められる可能性が高いことを示唆するものである。PACIFIC 試験の中間解析のデータカットオフ日時点で OS イベント数は未到達であり、盲検性は保たれている。それでも、OS の傾向に関するデータを IDMC に提出し、事前に規定していた最低基準 (HR が ■■■) を満たしていることは確認されている。また、臨床的に意味があり、かつ OS 改善に関連するデュルバルマブの評価結果としては、新たな脳転移の発生率の低下及び最初の後治療を開始するまでの期間を含めた TTDM の延長がみられている。死亡イベントが目標数に達するまで OS の追跡調査を継続する。

化学放射線療法後のデュルバルマブ投与には、進行を認めた時点での投与と比較して臨床的なメリットが複数ある。

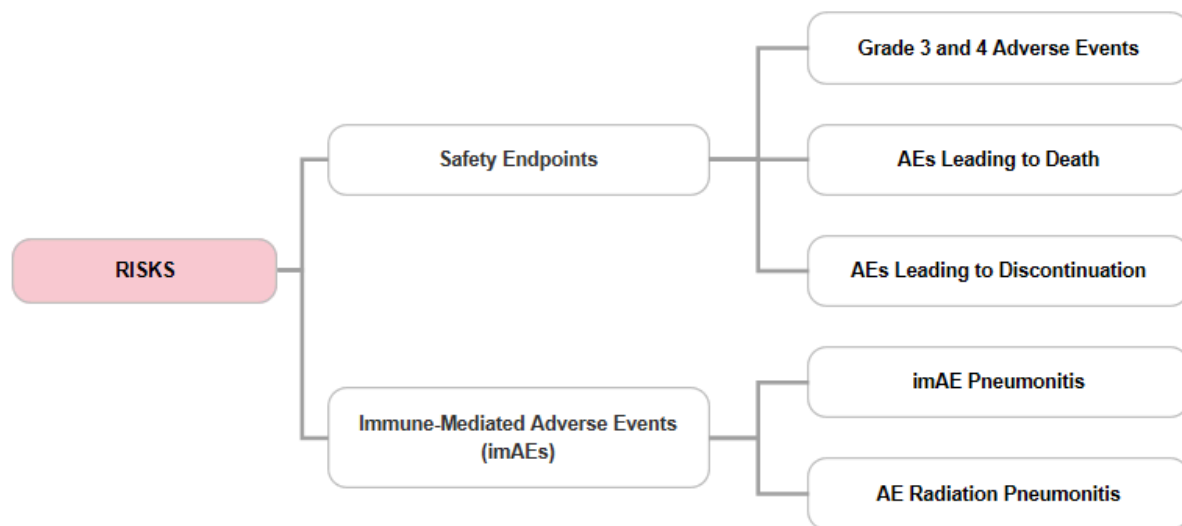
第一に、進行を認める前の投与によって、多くの患者で少ない腫瘍量で無増悪生存状態を持続するため、患者はより長くより健康な状態を維持することが可能となり、生存期間の延長に寄与する可能性が期待できる。第二に、化学放射線療法の炎症促進性作用が、デュルバルマブに対する反応性を増強する可能性がある。この効果は、化学放射線療法完了直後に最大になると考えられる。第三に、デュルバルマブは腫瘍量が最小であるときに最も有効に作用する可能性があり、化学放射線療法後がそれに該当する。

総合すると、PACIFIC 試験における PFS 及び有効性の副次的評価項目の解析から、デュルバルマブ投与は承認治療薬が存在しない患者集団に対し、臨床的に意味のある PFS ベネフィットをもたらすことが明らかとなり、これにより重大な医療上のアンメットニーズを満たす可能性が示された。

2.5.6.3 デュルバルマブによる治療のリスク

デュルバルマブを申請効能・効果で使用した場合のリスクを図 9に示した。

図 9 申請効能・効果におけるデュルバルマブのリスクの Value Tree



添付資料のベネフィット・リスクの評価ツール（BRAT）を参照

全般的に、デュルバルマブの忍容性は良好で、有害事象は管理可能である。

全般的に、有害事象の種類、発現率及び重症度は、デュルバルマブの臨床開発プログラムで確立された既知の安全性プロファイルと同様であった。有害事象の分類別発現状況は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に多かったが、大半の有害事象はCTCAE Grade 1又は2であった。CTCAE Grade 3又は4の有害事象は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（デュルバルマブ群：32.0%、プラセボ群：27.8%）。大半の有害事象は管理可能であり、標準的な治療ガイドラインに従って治療が行われた。有害事象の多くは治験実施期間中に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群がプラセボ群と比較して高かった（デュルバルマブ群：15.4%、プラセボ群：9.8%）。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った主な有害事象（基本語）は肺臓炎又は放射線性肺臓炎であった。肺臓炎又は放射線性肺臓炎のため治験薬の投与中止に至った患者の約半数では、重症度がCTCAE Grade 1又は2であった。死亡に至った有害事象は両投与群で同程度であった（デュルバルマブ群：4.4%、プラセボ群：6.0%）。

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、重症度の低い肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かったが、CTCAE Grade 3又は4及びCTCAE Grade 5の事象はプラセボ群と同様であった。

PACIFIC 試験で、肺臓炎又は放射線性肺臓炎の発現率に明らかな上昇が認められ、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かった。肺臓炎はデュルバルマブ投与時にみられる既知の副作用であり、デュルバルマブを投与した患者は免疫介在性の肺臓炎を発現することがある。PACIFIC 試験では無作為割付けした患者は、54～66 Gyの線量の放射線療法歴を有しており、最終の放射線療法完了後42日以内に無作為割付けされなければならない。このため、理論的には、すべての患者が、試験実施期間中に放射線性肺臓炎を発現するリスクを有していた。肺臓炎及び放射線性肺臓炎の臨床症状及び治療は類似している。両有害事象の診断は主観的になる可能性が高く、一般に医師の臨床経験及びチェックポイント阻害薬の使用経験に基づいた判断に依存することから、肺臓炎と放射線性肺臓炎の鑑別は困難な場合がある。

注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 33.9%及びプラセボ群の 24.8%に認められた。肺臓炎／放射線性肺臓炎を発現した患者の多くは、有害事象の重症度が最大で CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 3.4%及びプラセボ群の 3.0%に認められた。死亡に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群の 1.1%及びプラセボ群の 1.7%に認められた。上記結果は、化学放射線療法による治療を行った局所進行 NSCLC 患者のメタ解析で報告されている症候性肺臓炎及び死亡に至った肺臓炎の発現率（それぞれ 29.8%及び 1.9%）と同様であった（Palma et al 2013）。デュルバルマブの製品安全性参照情報の使用上の注意の項に、肺臓炎／放射線性肺臓炎について、その特徴を詳細に記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

デュルバルマブ投与に伴う免疫介在性の有害事象は管理可能であり、PD-1/PD-L1 クラスの免疫チェックポイント阻害薬でみられる有害事象と同様であった。

PACIFIC 試験（評価資料）及び安全性データセット（参考資料）から得られた安全性データを注意深く評価した結果、対象患者集団で、デュルバルマブ投与は次の重要な免疫介在性の有害事象に関連する可能性がある。

- 免疫介在性の肺臓炎、肝炎、大腸炎又は下痢、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎又は下垂体機能低下症、1型糖尿病、腎炎、発疹又は皮膚炎及び心筋炎

免疫介在性の有害事象の発現率は、経時的に非常に低いままであった。評価した様々な免疫介在性の有害事象の累積発現率は、甲状腺機能低下症及び肺臓炎を除き、6 カ月及び 12 カ月の時点で 3%未満であった。甲状腺機能低下症及び肺臓炎の発現率は、6 カ月及び 12 カ月の時点で 12%未満であった。以上の結果より、デュルバルマブ投与を受けている患者に免疫介在性の有害事象が発現するリスクは低いことが更に支持され、6 カ月経過後に免疫介在性の有害事象が初めて発現するリスクは一定であり、経時的に意味のある上昇は認められない。

上記有害事象は、発現率は低かったものの、個々の患者では重篤又は生命を脅かすおそれがある有害事象であり、注意深い観察、早期発見及び適時のデュルバルマブの投与中断／投与中止、並びに全身ステロイド又は内分泌治療などの適切な医学的介入が必要である。デュルバルマブの製品安全性参照情報の使用上の注意の項に、重要な免疫介在性の有害事象について、その特徴を詳細に記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

申請効能・効果におけるデュルバルマブ投与は、病勢進行が認められるまで投与を継続することが推奨される。

cCRT による治療を受けた局所進行 NSCLC 患者の多くは、最終的には病勢が進行し、5 年以内に原疾患により死亡する。化学放射線療法後のデュルバルマブの投与は、試験が計画された時点ではデュルバルマブの長期の安全性プロファイルが不明であったため、PACIFIC 試験では 12 カ月を超えないように処方された。しかし、異なる試験及び癌種でデュルバルマブ単剤療法を使用した臨床経験の累積（これには ATLANTIC 試験及び 1108 試験の結果、並びに PACIFIC 試験で報告された安全性及び忍容性プロファイルなどが含まれる）に基づくと、12 カ月まで CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（例、肺臓炎／放射線性肺臓炎）を発現していない患者は、病勢進行まで 12 カ月を超えて投与 継続し、ても新たに重篤な毒性を発現するリスクは極めて低い。デュルバルマブ及び抗 PD-1 及び PD-L1 抗体の薬効分類の薬剤の安全性データが累積されるに伴い、より最近に開始された臨床試験では、病勢進行が認められるまでの投与が採用されている。

病勢進行が認められるまで投与を継続することについての有効性の根拠は、PACIFIC 試験でも見られたように、ステージ III の NSCLC 患者で、完全奏効（CR）の達成が臨床上ほとんど認められないという実態に基づく。したがって、患者が 12 カ月のデュルバルマブ投与を完了した際

のシナリオとしては、進行を抑制できているものの、デュルバルマブ投与の完了時点での画像検査で、既知の腫瘍病変が依然として存在しているということが最も多く想定される。ステージ III の患者の約 15%は後治療なしで 5 年間の生存が見込まれるものの、これらの患者と 5 年以内に死亡する 85%の患者とを見分けることは出来はない。PACIFIC 試験でデュルバルマブの投与期間を 12 カ月とすることは、試験開始時点で利用可能な安全性データに基づいて選択した。デュルバルマブ及び本薬効分類の薬剤の安全性データが累積されるに伴い、より最近に開始された臨床試験では、病勢進行が認められるまでの投与が採用されている。デュルバルマブの 12 カ月投与に対するベネフィットは明確に確立されたものの、より長期の投与が更なるベネフィットをもたらすかについては不明である。

以上より、デュルバルマブの継続投与により持続的かつ付加的なベネフィットが得られる可能性があり、好ましい安全性プロファイルも併せて勘案すると、病勢進行まで又は投与中止を要する毒性が発現するまで、デュルバルマブ投与を継続することが支持される。以上のことから、申請者は、医療従事者が各患者に対して最良の治療法を選択できるように、デュルバルマブの投与期間は病勢進行までとして承認申請する。

総合すると、デュルバルマブの安全性プロファイルは、申請効能効果に対して使用するにあたり、許容可能なものであると考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

デュルバルマブは申請効能・効果において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

PACIFIC 試験の有効性及び安全性のデータはデュルバルマブが良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを明確に示しており、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象とする新たな治療法としてデュルバルマブを承認申請することを裏付けるものである。

現時点では、化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する治療の選択肢は存在しない。更なる治療選択肢がないまま病勢が進行するまでモニタリング及び経過観察がなされ、多くの場合、転移する。このような患者集団で、デュルバルマブは進行又は死亡のリスクを 48%低減した。デュルバルマブ投与は、本患者集団における重大な治療上のギャップを埋め、臨床成績を改善する可能性を示した。

以上より、白金製剤を用いた cCRT 後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者における医療上のアンメットニーズ及び PACIFIC 試験で得られた有力なデータを考慮し、重要な治療選択肢を患者に提供すべく、申請者は、生命を脅かす重篤な本疾患に対するデュルバルマブの製造販売承認を申請するに至った。

2.5.6.5 付録

ベネフィット・リスクの評価ツール (BRAT) は本概括評価の添付資料に示した。

2.5.7 参考文献

Ahn et al (KCSG-LU05-04) 2015

Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (24): 2660-6.

American Cancer Society 2017

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017.* Atlanta: American Cancer Society; 2017.

Aupérin et al 2010

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (13): 2181-90.

Bayman et al 2014

Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, Taylor P, Faivre-Finn C. How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2014; 83 (2):117-25.

Bezjak et al 2015

Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (18): 2100-5.

Borghaei et al (CheckMate 057) 2015

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (17): 1627-39.

Bradley et al (RTOG 0617) 2015

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (2): 187-99.

Brahmer 2013

Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (8): 1021-8.

Brahmer et al (CheckMate 017) 2015

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (2): 123-35.

Butts et al 2014

Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al; START trial team. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 59-68.

Burnette et al 2012

Burnette B, Fu YX, Weichselbaum RR. The confluence of radiotherapy and immunotherapy. *Front Oncol.* 2012; 2: 143.

Carbone et al 2015

Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2015; 10 (7): 974-84.

Daly et al 2015

Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10 (12): 1685-93.

De Velasco et al 2017

De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5 (4):312-18.

Deng et al 2014

Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014; 124 (2): 687-95.

Dillman et al 1990

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1990; 323 (14): 940-5.

Dillman et al 1996

Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88 (17): 1210-5.

Eberhardt et al (ESMO) 2015

Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26 (8): 1573-88.

EMA/CHMP/205/95/Rev.4, 2012

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4; 13 December 2012.

Emens et al 2017

Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer.* 2017; 81:116-29.

FDA Guidance on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007

Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry – Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2007.

Feliciano et al 2013

Feliciano J, Feigenberg S, Mehta M. Chemoradiation for definitive, preoperative, or postoperative therapy of locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer J.* 2013; 19 (3): 222-30.

Garon et al 2015

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372 (21): 2018-28.

Golden et al 2013

Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1 (6): 365-72.

Govindan et al 2008

Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *J Thorac Oncol.* 2008; 3 (8): 917–28.

GLOBOCAN 2012

International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. [Accessed 07 July 2017]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.

Hanna et al Hoosier Oncology Group 2008

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (35): 5755-60.

Herbst et al 2014

Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014; 515 (7528): 563-7.

Herbst et al (KEYNOTE-010) 2016

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1540-50.

Herbst et al 2017

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: Multivariate analysis of KEYNOTE-010. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9090).

Huang et al 2017

Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017; 545 (7652):60-5.

IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology

Staging Manual in Thoracic Oncology. Goldstraw P, Chief Executive Editor. 7th Ed. IASLC 2010. Available on request.

Keir et al 2008

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677-704.

Kelly et al (SWOG S0023) 2008

Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (15): 2450-6.

KEYTRUDA US PI 2016

KEYTRUDA (pembrolizumab) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc; August 2016.

Klug et al 2013

Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell.* 2013; 24 (5): 589-602.

Le Chevalier et al 1994

Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1994; 10 Suppl 1:S239-44.

Lind et al 2012

Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (8):e104-8.

Mamdani et al 2015

Mamdani H, Jalal S, Hanna N. Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Optimal Chemotherapeutic Agents and Duration. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16 (10): 47.

Mauguen et al 2013

Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al; Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (7): 619-26.

Méry et al 2015

Méry B, Guy JB, Swalduz A, Vallard A, Guibert C, Almokhles H, et al. The evolving locally-advanced non-small cell lung cancer landscape: Building on past evidence and experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 96 (2): 319-27.

Michot et al 2016

Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139-48.

Naidoo et al 2016

Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2016; 27 (7): 1362.

NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017

National Comprehensive Cancer Network®. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 5.2017. 16 March 2017.

Nishijima et al 2017

Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2017; 22 (4): 470-9.

OPDIVO US PI 2016

OPDIVO (nivolumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; May 2016.

Okazaki and Honjo 2007

Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007; 19 (7): 813-24.

Palma et al 2013

Palma DA, Senan S, Tsijino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85 (2): 444-50.

Pardoll 2012

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (4): 252-64.

Pazdur 2008

Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 2:19-21.

Perez et al 1986

Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986; 12 (4): 539-47.

Qin et al 2016

Qin A, Coffey DG, Warren EH, Ramnath N. Mechanisms of immune evasion and current status of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2016; 5 (9):2567-78.

Ramnath et al 2013

Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-40S.

Reynders et al 2015

Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41 (6): 503-10.

Robinson et al 2015

Robinson AG, Young K, Balchin K, Ashworth A, Owen T. Causes of death and subsequent treatment after initial radical or palliative therapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2015; 22 (5): 333-40.

Roswit et al 1968

Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlberg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology.* 1968; 90 (4): 688-97.

Saijo et al 2010

Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok TS, et al. Lung cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40 Suppl 1:i7-12.

Schaake-Koning et al 1992

Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992; 326 (8): 524-30.

Schild and Vokes 2016

Schild SE, Vokes EE. Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27 (4): 590-9.

Shaverdian et al 2017

Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 895-903.

Senan et al (PROCLAIM) 2016

Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (9): 953-62.

Shu and Rizvi 2016

Shu CA, Rizvi NA. Into the Clinic With Nivolumab and Pembrolizumab. *Oncologist.* 2016; 21 (5): 527-8.

Stewart et al 2015

Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3 (9): 1052-62.

Taunk et al 2017

Taunk NK, Rimner A, Culligan M, Friedberg JS, Brahmer J, Chaft J. Immunotherapy and radiation therapy for operable early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2017; 6 (2): 178-85.

TECENTRIQ US PI 2016

TECENTRIQ (atezolizumab) [package insert]. San Francisco, CA: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group; May 2016.

Vodermaier et al 2017

Vodermaier A, Lucas S, Linden W, Olson R. Anxiety After Diagnosis Predicts Lung Cancer-Specific and Overall Survival in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A population-Based Cohort Study. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53 (6): 1057-65.

Vokes et al Cancer and Leukemia Group B 2007

Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al; Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (13): 1698-704.

Wu et al 2014

Wu CY, Yang LH, Yang HY, Knoff J, Peng S, Lin YH, et al. Enhanced cancer radiotherapy through immunosuppressive stromal cell destruction in tumors. *Clin Cancer Res.* 2014; 20 (3): 644-57.

Zhang et al 2008

Zhang P, Su DM, Liang M, Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. Mol Immunol. 2008; 45 (5): 1470-6.

2.5 臨床に関する概括評価 補遺

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	5
本概括評価で取り扱う臨床試験	6
本概括評価の位置づけ	6
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 緒言	7
2.5.1.2 科学的背景	7
2.5.1.2.1 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイントの役割	7
2.5.1.2.2 非小細胞肺癌の治療を目的とした抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫 チェックポイント阻害薬	7
2.5.1.3 医療上のアンメットニーズ	7
2.5.1.3.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌	7
2.5.1.3.2 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌の治療状況	8
2.5.1.3.3 対象患者集団における重大な医療上のアンメットニーズ	9
2.5.1.4 化学放射線療法により病勢コントロールが得られた切除不能な局所進 行の非小細胞肺癌患者をデュルバルマブで治療する科学的根拠	10
2.5.1.5 臨床開発プログラム	10
2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験	10
2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット	13
2.5.1.5.3 無増悪生存期間（PFS）の中間解析結果に基づく承認申請の根拠	13
2.5.1.5.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス	13
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	14
2.5.3.1 薬物動態	14
2.5.3.2 免疫原性	14
2.5.3.3 薬力学	14
2.5.4 有効性の概括評価	15
2.5.4.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした PACIFIC 試験 （評価資料）のデザイン	15
2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン	15
2.5.4.1.2 対象患者	15
2.5.4.1.3 用量設定の根拠	15
2.5.4.1.4 対照薬の選択	15

2.5.4.1.5	試験治療期間.....	15
2.5.4.1.6	試験目的及び評価項目.....	15
2.5.4.1.7	解析方法.....	15
2.5.4.2	PACIFIC 試験（評価資料）の有効性の結果.....	16
2.5.4.2.1	試験対象集団.....	16
2.5.4.2.1.1	患者の内訳.....	16
2.5.4.2.1.2	人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性.....	17
2.5.4.2.1.3	前治療の化学放射線療法.....	17
2.5.4.2.2	対象患者集団における有効性の結果.....	17
2.5.4.2.2.1	無増悪生存期間（PFS）.....	17
2.5.4.2.2.2	無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM）.....	22
2.5.4.2.2.3	Patient-reported outcomes.....	22
2.5.4.3	転移性非小細胞肺癌を対象とした試験（参考資料）の有効性の結果.....	23
2.5.4.4	有効性に関する全般的結論.....	23
2.5.5	安全性の概括評価.....	23
2.5.5.1	安全性データの収集及び解析.....	23
2.5.5.2	臨床安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴.....	24
2.5.5.3	有害事象の評価.....	24
2.5.5.3.1	有害事象の概要.....	24
2.5.5.3.2	比較的良好に見られる有害事象.....	25
2.5.5.3.3	重症度別の有害事象.....	26
2.5.5.3.4	死亡、重篤な有害事象、投与延期又は投与中断に至った有害事象、投与中止に至った有害事象.....	26
2.5.5.3.5	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象.....	27
2.5.5.3.5.1	免疫介在性の有害事象として判定された肺臓炎／放射線性肺臓炎.....	31
2.5.5.3.5.2	免疫介在性の有害事象として判定された肝臓関連の事象.....	31
2.5.5.3.5.3	免疫介在性の有害事象として判定された下痢／大腸炎.....	31
2.5.5.3.5.4	免疫介在性の有害事象として判定された内分泌障害.....	31
2.5.5.3.5.5	免疫介在性の有害事象として判定された腎臓関連の事象.....	31
2.5.5.3.5.6	免疫介在性の有害事象として判定された皮膚炎／発疹.....	32
2.5.5.3.5.7	免疫介在性の有害事象として判定された膵臓関連の事象.....	32
2.5.5.3.5.8	免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象.....	32
2.5.5.3.6	その他の重要な有害事象.....	32
2.5.5.3.7	注入に伴う反応.....	32
2.5.5.3.8	抗薬物抗体（ADA）に関連する有害事象.....	32
2.5.5.3.9	臨床検査値の評価.....	32
2.5.5.3.10	バイタルサイン、心電図、身体所見、安全性に関連する他の観察項目.....	33
2.5.5.3.11	単剤療法併合（参考資料扱い）における全般的な安全性プロファイルの比較.....	33
2.5.5.3.12	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	33
2.5.5.3.13	副作用.....	33

2.5.5.4	市販後安全性報告	33
2.5.5.5	安全性に関する全般的結論	34
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	35
2.5.6.1	デュルバルマブによる治療戦略	35
2.5.6.2	デュルバルマブによる治療のベネフィット	35
2.5.6.3	デュルバルマブによる治療のリスク	36
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	37
2.5.6.5	付録	37
2.5.7	参考文献	37

表目次

表 1	日本の医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量	7
表 2	肺癌診療ガイドラインにおける全体樹形図	8
表 3	D4190C00002 試験の全般的な試験デザイン	12
表 4	患者の内訳：PACIFIC 試験（日本人集団）	16
表 5	無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）：PACIFIC 試験 （日本人集団、最大解析対象集団）	18
表 6	有害事象の分類別発現状況：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解 析対象集団）	24
表 7	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の分類別発現例数： PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）	28
表 8	注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象（肺臓炎／放射線性肺 臓炎）の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析 集団）	30

図目次

図 1	NSCLC（ステージ III）の治療の樹形図	9
図 2	PFS の Kaplan-Meier plot（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）： PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団）	19
図 3	PFS の事前に規定したサブグループ別の Forest plot（RECIST 1.1 を 用いた BICR 評価）：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集 団）	20

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AUC ₀₋₁₄	Area under the serum concentration-time curve from 0 to 14 days：初回投与後0から14日までの血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央評価
CI	confidence interval：信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CR	complete response：完全奏効
CTCAE	common toxicity criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
HR	hazard ratio：ハザード比
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	objective response rate：客観的奏効率
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand-1
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2週間毎（の投与）
Q3W	every 3 weeks：3週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4週間毎（の投与）
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease：安定
TC	tumor cell：腫瘍細胞
TFST	time to first subsequent therapy or death：最初の後治療又は死亡までの期間
TTDM	time to death or distant metastasis：死亡又は遠隔転移までの期間
WHO	World Health Organization：世界保健機関

本概括評価で取り扱う臨床試験

下記を除いて本概括評価の本体の「本概括評価で取り扱う臨床試験」と同一。

日本の医薬品製造販売承認申請においては、下記に示すアジア共同第 I 相試験も本概括評価で取り扱う。

試験番号	試験の標題	データカットオフ日	第 5 部の添付場所
評価資料 D4190C00002 試験	進行固形悪性腫瘍患者を対象とした MEDI4736 の安全性、忍容性及び薬物動態 を検討する非盲検多施設共同第 I 相試験	20 年 月 日	5.3.3.2

本概括評価の位置づけ

本書（臨床に関する概括評価 補遺）は、評価資料である PACIFIC 試験の日本人集団における臨床に関する概括評価を記載し、2.5.1.1項の表 1に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するデュルバルマブの日本における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

本概括評価では、日本人集団の定義は日本の実施医療機関で組み入れられた患者とする。この定義に基づき、海外の実施医療機関で組み入れられた日本人患者は、本概括評価での日本人集団から除外した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.1 項と同一。

日本の医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量は表 1に示すとおりである。

表 1 日本の医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量

効能・効果（案）	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	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。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイントの役割

本概括評価の本体の 2.5.1.2.1 項と同一。

2.5.1.2.2 非小細胞肺癌の治療を目的とした抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の免疫チェックポイント阻害薬

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.2.2 項と同一。

日本においては atezolizumab (TECENTRIQ[®]) は本概括評価作成時点で未承認である。

2.5.1.3 医療上のアンメットニーズ

2.5.1.3.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.3.1 項と同一。

国立がん研究センターがん対策情報センターのがんの統計¹⁶（公益財団法人がん研究振興財団 2016）によると、2015 年における日本の悪性腫瘍による死亡数は 370,346 人（男性 219,508 人、女性 150,838 人）で、部位別内訳で肺癌が男女とも一位を占めていた。同年における肺癌による死亡数は 74,344 人で、男性が 53,185 人（悪性腫瘍による全死亡の 24.2%）、女性が 21,159 人（同 14.0%）であった。また近年、男女とも肺癌死の死亡率が増加傾向にあり、それに伴い悪性腫瘍死における肺癌の割合も増加傾向にある。

また、同センターによる統計調査によると、2006～2008年の期間にステージに関わらず肺癌と診断された患者の5年相対生存率は31.9%であり、癌全体62.1%及び他の主要な癌（胃癌64.6%、結腸癌71.6%、直腸癌70.1%、乳癌91.1%、前立腺癌97.5%）に比べて低かった。

非小細胞肺癌（NSCLC）と診断された患者のうち、切除不能な局所進行のNSCLC（ステージIII）患者は約20%を占め（公益財団法人がん研究振興財団2016）、その病態は多様である。肺癌診療ガイドラインの全体樹形図（表2）に示されているとおり、ステージIIIにはステージIIIAとステージIIIBがある。ステージIIIAの約1/3の患者については手術が可能と考えられるが、残り2/3のステージIIIA患者とIIIBの患者のほとんどは手術不可能（切除不能）で予後が不良であり、根治を目的とする化学放射線療法の適応となる。

表2 肺癌診療ガイドラインにおける全体樹形図

T/M 分類 (1997年)	T/M 新分類 (2009年)	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (同一肺葉内の腫瘍結節)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (周囲臓器への直接浸潤)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (同側肺内の腫瘍結節)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (悪性胸水)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (対側肺内の腫瘍結節)		IV	IV	IV	IV
M1 (遠隔転移)	M1b	IV	IV	IV	IV

出典：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版（日本肺癌学会2016）

2.5.1.3.2 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌の治療状況

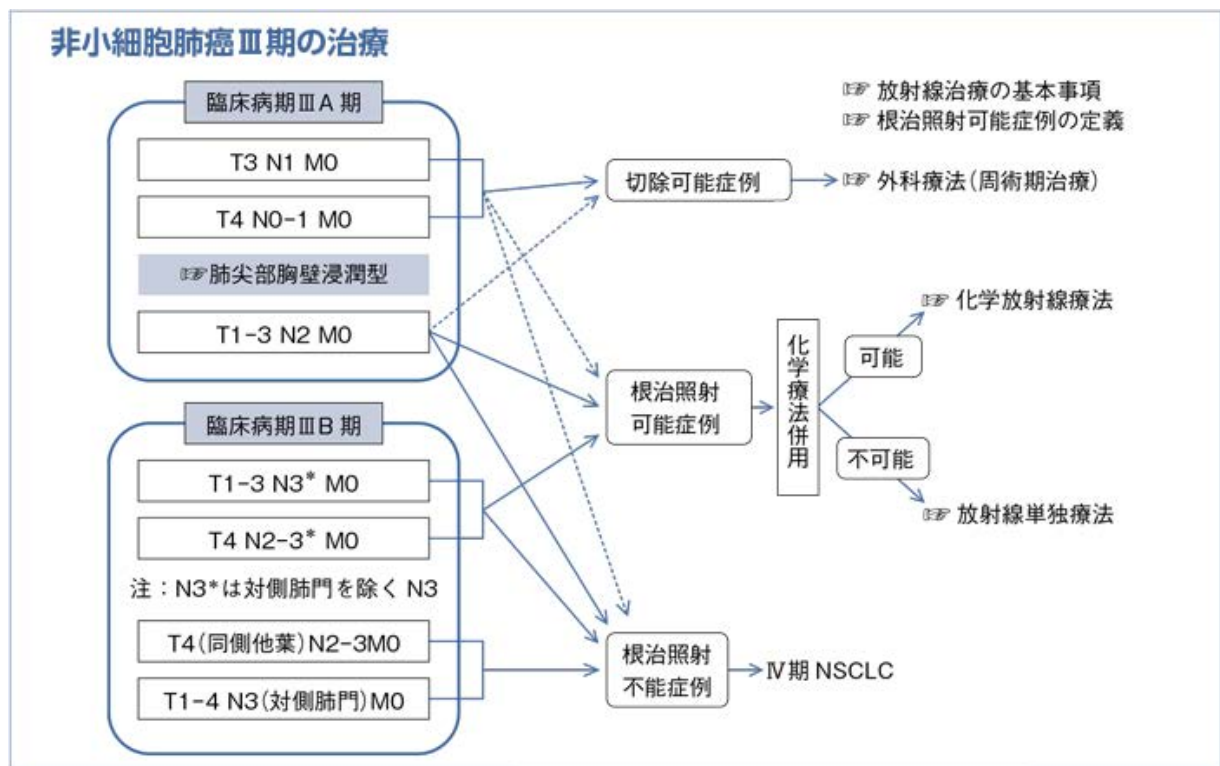
下記を除いて本概括評価の本体の2.5.1.3.2項と同一。

日本におけるNSCLC（ステージIII）の治療状況は図1に示されているとおりで、切除不能な局所進行のNSCLC（ステージIII）に対する標準治療は、日本でも海外と同様に根治目的の化学放射線同時併用療法となっている（日本肺癌学会2016）。

日本の肺癌診療ガイドラインにおいても海外と同様にプラチナ製剤を含む化学療法との併用が推奨され、化学療法併用時の通常分割照射法（1日1回1.8~2 Gy 週5回法）では、60 Gyを最低合計線量とするよう勧められている（日本肺癌学会 2016）。

化学放射線同時併用療法後に進行を認めなかった患者は、進行を認めるまで無治療で経過観察するが、大半が局所再発又は遠隔転移をきたす。そのため、予後は不良で5年生存率は約15%と低く、予後の改善が全世界的に臨床的な重要課題となっている。現在、日本においても化学放射線同時併用療法後の再発率の低下、あるいは再発までの期間の延長をもたらす確立した治療法はない。無増悪生存期間（PFS）を有意に延長させることで化学放射線同時併用療法後の高い再発率の低減を図ることが重要と考えられる。

図 1 NSCLC（ステージ III）の治療の樹形図



出典：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版（日本肺癌学会 2016）

2.5.1.3.3 対象患者集団における重大な医療上のアンメットニーズ

下記を除いて本概括評価の本体の2.5.1.3.3項と同一。

近年、転移再発 NSCLC に対しては、分子標的薬、バイオ医薬品、免疫療法などの多くの新しい治療薬が開発されているが、切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対する治療に大きな進歩は日本においても過去 20 年間ない。

根治目的の化学放射線同時併用療法は初期の病勢コントロールを達成するものの、その効果は持続せず最終的に 50%以上の患者が遠隔転移を認め、残りの約 40%の患者が局所再発するのが現状である。一旦再発すると根治が困難となり予後が不良となるため非常に大きな問題である。

現在、このような深刻な状況に対応できる確立した治療法はなく、化学放射線同時併用療法により病勢コントロールが得られた後に、その良好な臨床状態を持続させる新たな治療法の開発が喫緊の課題であり、日本においても重大な医療上のアンメットニーズとして依然根強く存在している。

2.5.1.4 化学放射線療法により病勢コントロールが得られた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者をデュルバルマブで治療する科学的根拠

本概括評価の本体の 2.5.1.4 項と同一。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.5.1 項と同一。

海外で実施された進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験 [1108 試験]）に日本人患者は参加していない。そのため、進行固形悪性腫瘍患者を対象としたアジア共同第 I 相試験（D4190C00002 試験）を実施し、日本人患者のデータを得た。

日本における承認申請データパッケージは、米国での承認申請データパッケージに加えて D4190C00002 試験も含めて、デュルバルマブの薬物動態及び安全性評価に供することとした。

D4190C00002 試験の概略

D4190C00002 試験の全般的なデザインを表 3に示す。日本でのデュルバルマブの臨床開発は 2013 年 9 月（D4190C00002 試験で最初の患者の組み入れ）に開始された。2013 年 9 月 10 日（データカットオフ）時点で、用量漸増期に 22 例（全例日本人）がデュルバルマブに割り付けられている（デュルバルマブ 1、3、10 mg/kg 2 週毎の投与 [Q2W] にそれぞれ 4 例、15 mg/kg Q3W に 6 例、20 mg/kg Q4W に 4 例）。用量拡大期では、データカットオフ時点で日本人 109 例を含む 116 例にデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W が単独投与され、うち 42 例は胆道癌、42 例は食道癌、32 例は扁平上皮頭頸部癌患者であった。

D4190C00002 試験におけるデュルバルマブ単独療法の薬物動態及び安全性プロファイルは、1108 試験で認められたものと概ね同様であり一貫していた。D4190C00002 試験の用量漸増期で、日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W までの忍容性が確認されたこと、並びに 1108 試験と D4190C00002 試験で得られたデュルバルマブの薬物動態に国内外で大きな違いを認めなかったことから（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項 参照）、外国人患者と同じ 10 mg/kg Q2W が日本人患者においても最適な用法・用量と判断され、国際共同第 III 相試験（D4191C00001 試験 [PACIFIC 試験]）への参画を計画し、日本からも参加した。

なお、D4190C00002 試験は安全性及び忍容性を主要評価項目として実施した試験で有効性の主要評価項目を設定しなかったこと、また本試験の規模拡大期に NSCLC 患者が組み入れられていないことから、日本人患者が参加している試験ではあるものの本申請における有効性の評価には含めなかった。D4190C00002 試験の有効性の試験成績については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.2 項及び D4190C00002 試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 3 D4190C00002 試験の全般的な試験デザイン

Study number, name, and phase of development	Design	Outcome measures	Sample size, randomization, and treatment allocation	Patient population	Status DCO
D4190C00002 Phase I	Open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion 20 study sites across 3 countries including Japan	<u>Primary:</u> safety and tolerability <u>Secondary:</u> MTD, OBD, PK, IM, antitumor activity	Dose escalation phase: 22 patients total (all Japanese patients) Dose expansion cohort: 116 patients total (including 109 Japanese patients) Dose escalation: 1.0, 3.0, and 10 mg/kg Q2W; separate 15 mg/kg Q3W and 20 mg/kg Q4W dose escalation was initiated after completion of dose escalation at Q2W Dose expansion: durvalumab 10 mg/kg Q2W alone or durvalumab 20 mg/kg Q4W+tremelimumab 1 mg/kg QOW (for first 16 weeks)	Dose escalation phase: advanced solid tumours refractory to standard treatment, intolerant of standard treatment, or for which no standard therapy exists. Dose-expansion phase for durvalumab alone: histologically- or cytologically confirmed advanced or metastatic biliary tract cancer, esophagus carcinoma or squamous cell carcinoma of the head and neck. ECOG PS of 0 or 1 Life expectancy \geq 16 weeks on Day 1	Ongoing 20

DCO Data cut-off; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; IM Immunogenicity; MTD Maximum tolerated dose; OBD Optimal biological dose; PK Pharmacokinetics; PS Performance status; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks.

2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.5.2 項と同一。

評価資料の PACIFIC 試験における日本人集団の被験者数は 112 例（デュルバルマブ群 72 例、プラセボ群 40 例）である。

参考資料の ATLANTIC 試験における日本人集団の被験者数は 46 例（全例デュルバルマブ投与例）である。参考資料の 1108 試験に日本人患者は参加していない。

安全性併合解析のための単剤療法併合（デュルバルマブの臨床プログラムにおいてデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与された患者からなる併合集団）における日本人集団の例数は 118 例（PACIFIC 試験 72 例、ATLANTIC 試験 46 例）である。

日本の承認申請においては、安全性及び臨床薬理の評価資料として D4190C00002 試験も含まれるが、規模拡大期に NSCLC 患者が組み入れられていないこと、また例数が少ないことから、単剤療法併合から除外した。

D4190C00002 試験の詳細については、2.5.1.5.1項を参照のこと。

2.5.1.5.3 無増悪生存期間（PFS）の中間解析結果に基づく承認申請の根拠

本概括評価の本体の 2.5.1.5.3 項と同一。

2.5.1.5.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.1.5.4 項と同一。

本申請にかかわる規制当局によるこれまでの助言

PACIFIC 試験への参加に際し、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 相談（オーファン以外）（2014 年 3 月 26 日付薬機審長発第 0326003 号）を実施し、PACIFIC 試験の主要評価項目、目標症例数、日本人症例数に関して相談を行い、助言を得た。なお、本対面助言で相談した際の試験のデザインは、現行デザインと異なり、一次化学療法実施後の維持療法としての単独療法を評価する試験であった。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.1 項に添付した。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本概括評価の本体の 2.5.1.6 項と同一。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.2 項と同一。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.3 項と同一。

本申請にあたり、1108 試験と D4190C00002 試験とで薬物動態プロファイルを比較したところ、外国人集団と日本人集団とで大きな差は認められなかった。D4190C00002 試験において、デュルバルマブ 3 mg/kg 以上の検討用量（初回投与）の範囲で C_{max} 及び AUC_{0-14} はほぼ用量比例的に増加した。外国人集団と日本人集団とで曝露量は同様であった。

詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.5.3.2 免疫原性

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.3.2 項と同一。

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与時の治療に起因する抗薬物抗体（ADA）の発現頻度は 3.3%（55/1686 例）であった。全体での ADA 検出頻度（いずれかの検体で ADA が検出された割合）は 5.9%（99/1686 例）であり、そのうち中和抗体が検出された割合は 8.1%（8/99 例）であった。

日本人集団及び外国人集団における ADA 検出頻度はそれぞれ 8.3%（18/218 例）及び 5.5%（81/1468 例）であり、個々の試験で同じ用法・用量（10 mg/kg Q2W）による治療を受けた患者で報告された値と概して一貫していた（D4190C00002 試験、1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験のデュルバルマブ群でそれぞれ 10.3%、5.0%、7.8%及び 4.5%）。一方、日本人集団及び外国人集団における ADA 発現頻度はそれぞれ 6.9%（15/218 例）及び 2.7%（40/1468 例）であった。このように、日本人集団では外国人集団と比較して ADA 発現頻度が約 2 倍高値を示したが、いずれの値も、個々の試験で同じ用法・用量（10 mg/kg Q2W）による治療を受けた患者で報告された値と類似していた（D4190C00002 試験、1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験のデュルバルマブ群でそれぞれ 8.6%、2.8%、4.3%及び 1.7%）。日本人集団及び外国人集団における中和抗体の発現頻度はいずれも 0.5%（それぞれ 1/218 例及び 7/1468 例）であった。

詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

2.5.3.3 薬力学

本概括評価の本体の 2.5.3.3 項と同一。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン

2.5.4.1.1 全般的な試験デザイン

本概括評価の本体の 2.5.4.1.1 項と同一。

2.5.4.1.2 対象患者

本概括評価の本体の 2.5.4.1.2 項と同一。

2.5.4.1.3 用量設定の根拠

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.4.1.3 項と同一。

D4190C00002 試験において日本人患者でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W までの忍容性が確認されたこと、並びに 1108 試験と D4190C00002 試験で得られたデュルバルマブの薬物動態に国内外で大きな違いを認めなかったことから（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項 参照）、外国人患者と同じ 10 mg/kg Q2W が日本人患者においても最適な用法・用量と判断され、国際共同第 III 相試験（D4191C00001 試験 [PACIFIC 試験]）への参画を計画し、日本からも参加した。

2.5.4.1.4 対照薬の選択

本概括評価の本体の 2.5.4.1.4 項と同一。

2.5.4.1.5 試験治療期間

本概括評価の本体の 2.5.4.1.5 項と同一。

2.5.4.1.6 試験目的及び評価項目

本概括評価の本体の 2.5.4.1.6 項と同一。

2.5.4.1.7 解析方法

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.4.1.7 項と同一。

全体集団における解析方法に準じて日本人集団における解析を実施した。

2.5.4.2 PACIFIC 試験（評価資料）の有効性の結果

本項は PACIFIC 試験（評価資料）の日本人集団における有効性の結果に焦点を当てて記述した。PACIFIC 試験の全体集団における有効性の結果については本概括評価の本体の 2.5.4.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 患者の内訳

無増悪生存期間（PFS）の中間解析時における日本人集団における患者の内訳を表 4に示す。

日本においては合計 132 例が組み入れられた。このうち、112 例が約 2 : 1 の割合でデュルバルマブ群（72 例）又はプラセボ群（40 例）に割り付けられた。PFS の中間解析時点で、デュルバルマブ群 38 例（52.8%）及びプラセボ群 14 例（35.0%）が規定の 12 カ月間の投与を終了していた。

患者の内訳に関する詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと。

表 4 患者の内訳：PACIFIC 試験（日本人集団）

	Number (%) of patients		
	Durvalumab	Placebo	Total
Patients enrolled [a]			132
Patients randomised	72 (54.5)	40 (30.3)	112 (84.8)
Patients who were not randomised			20 (15.2)
Subject decision			1 (0.8)
Eligibility criteria not fulfilled			19 (14.4)
Full analysis set	72 (100.0)	40 (100.0)	112 (100.0)
Patients who received study treatment [b]	72 (100.0)	40 (100.0)	112 (100.0)
Patients who completed 12 months of treatment [c][d]	38 (52.8)	14 (35.0)	52 (46.4)
Patients who discontinued study treatment [c]	34 (47.2)	26 (65.0)	60 (53.6)
Subject decision	5 (6.9)	2 (5.0)	7 (6.3)
Adverse event	9 (12.5)	4 (10.0)	13 (11.6)
Severe non-compliance to protocol	0	1 (2.5)	1 (0.9)
Condition under investigation worsened	20 (27.8)	19 (47.5)	39 (34.8)
Patients ongoing study at data cut off [c]	61 (84.7)	31 (77.5)	92 (82.1)
Patients who terminated study [c]	11 (15.3)	9 (22.5)	20 (17.9)

[a] Informed consent received.

[b] In this section, percentages are calculated from number of patients in the full analysis set.

[c] In this section, percentages are calculated from number of patients who received treatment.

[d] Patients who completed 12 months of treatment have reported maximum cycle of immunotherapy reached on the eCRF. PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.1.1 から引用

2.5.4.2.1.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は両群で均衡がとれており、概ね全体集団と一致していた。

全般的に、PACIFIC 試験の日本人患者における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、実臨床で標準治療として根治的化学放射線療法が適応となる切除不能な局所進行 NSCLC 日本人患者集団と同様の特性であった。

日本人集団の平均年齢は 63.6 歳（範囲：33～83 歳）で、患者の 49.1%は 65 歳以上であった。男性患者の割合が女性より多く（それぞれ 87.5%と 12.5%）、喫煙歴は 92.9%の患者で報告され、両群で概ね均衡がとれていた。

患者の WHO performance status (PS) は 0 (69.6%) 又は 1 (30.4%) であった。NSCLC の組織型は、非扁平上皮が 54.5%、扁平上皮が 45.5%であった。American Joint Committee on Cancer の腫瘍ステージ分類は、ステージ IIIA が 51.8%、ステージ IIIB が 47.3%であった。無作為割付前に完全奏効 (CR) であった患者は 2.7%、部分奏効 (PR) は 61.6%、安定 (SD) は 34.8%であった。

腫瘍での PD-L1 発現（腫瘍細胞 [TC] $\geq 25\%$ ）は 24.1%の患者に認められ、41.1%の患者の腫瘍は PD-L1 低発現 (TC $< 25\%$) で、34.8%の患者の腫瘍での PD-L1 発現状況は不明であった。

EGFR（上皮成長因子受容体）変異は 11.6%の患者で認められ、74.1%の患者の腫瘍は EGFR 野生型であった。喫煙者が多く占め、約半数は組織型が扁平上皮であったことを考慮すると、EGFR 変異の割合は予測されたものであった。

日本人集団と全体集団とで、男性の割合（それぞれ 87.5%、70.1%）、体重 70 kg 未満のサブグループの割合（同 84.8%、51.5%）、WHO PS 0（同 69.6%、48.8%）、前治療に対する最良効果 PR（同 61.6%、48.1%）、及び EGFR 変異の割合（同 11.6%、6.0%）に数値的な差異がみられた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に関する詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.1.3 項及び 2.7.3.3.1.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.3 前治療の化学放射線療法

合計放射線量の中央値は 60.0 Gy で、約 98%の患者は 54～66 Gy の範囲内であった。前治療で使用した主な殺細胞性の化学療法剤は、シスプラチン（60.7%）、カルボプラチン（42.0%）及びパクリタキセル（38.4%）であった。

日本人集団と全体集団とで、前治療の導入化学療法（それぞれ 3.6%、26.5%）に数値的な差異がみられ、各地域の医療状況を反映していた。

前治療の化学放射線療法に関する詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.1.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 対象患者集団における有効性の結果

2.5.4.2.2.1 無増悪生存期間（PFS）

日本人集団における固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 を用いた盲検下での独立中央評価（BICR）に基づく PFS の結果を表 5に示す。また、日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2に示す。

日本人集団のデータカットオフ時点の PFS のイベント数はデュルバルマブ群で 31 (43.1%)、プラセボ群で 25 (62.5%) であった。日本人集団におけるデュルバルマブ群のプラセボ群に対する PFS のハザード比 (HR) は 0.49 (95%信頼区間 [CI] : 0.26~0.89) であり、全体集団の結果と一致していた。

表 5 無増悪生存期間 (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) : PACIFIC 試験 (日本人集団、最大解析対象集団)

	Number (%) of patients	
	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Progression status		
Total events [a], n(%)	31 (43.1)	25 (62.5)
RECIST progression	30 (41.7)	24 (60.0)
Target lesions [b]	13 (18.1)	7 (17.5)
Non target lesions [b]	7 (9.7)	6 (15.0)
New lesions [b]	18 (25.0)	10 (25.0)
Death in the absence of progression	1 (1.4)	1 (2.5)
Censored patients, n (%)	41 (56.9)	15 (37.5)
Censored RECIST progression [c]	0	0
Censored death [d]	1 (1.4)	0
Progression-free at time of analysis	40 (55.6)	15 (37.5)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	0	0
Discontinued study	0	0
Median progression-free survival (months) [e]	NR	7.2
95% CI for median progression-free survival [e]	10.9, NR	2.0, 18.6
Progression-free survival rate at 12 months (%) [e]	60.0	42.4
95% CI for progression-free survival rate at 12 months [e]	47.5, 70.4	27.0, 56.9
Progression-free survival rate at 18 months (%) [e]	52.4	37.6
95% CI for progression-free survival rate at 18 months [e]	38.8, 64.3	21.9, 53.3
Hazard ratio [f]	0.49	
95% CI for hazard ratio [f]	0.26, 0.89	

BICR = blinded independent central review, CI = confidence interval, NR = not reached.

[a] Patients who have not progressed or died, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or day 1 if there are no evaluable visits. Patients who have no evaluable visits or do not have baseline data will be censored at study day 1 unless they die within 2 visits of baseline.

[b] Target Lesions, Non Target Lesions and New Lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

[c] RECIST progression event occurred after two or more missed visits or within two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

[d] Death which occurred after two or more missed visits in the absence of RECIST progression.

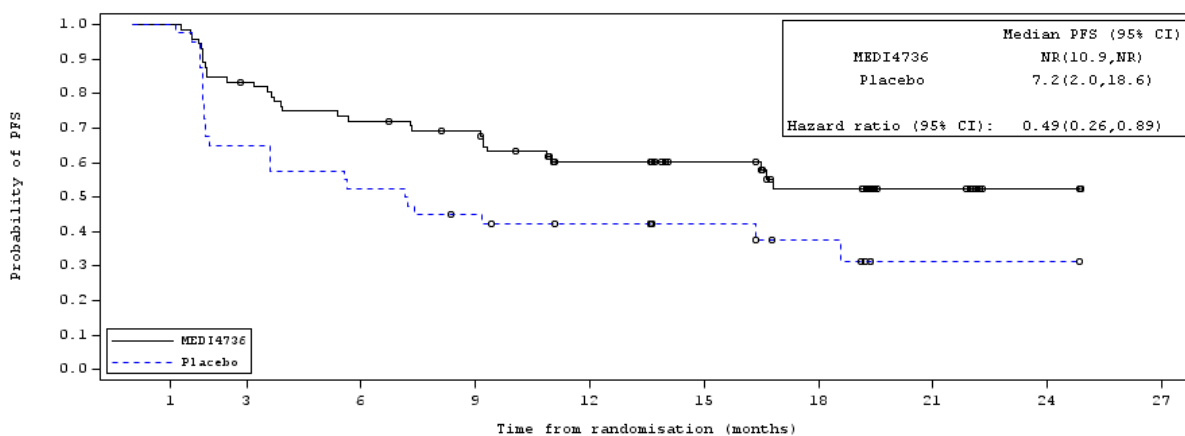
[e] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[f] The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomisation (<65 vs ≥65), sex (Male vs Female) and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.

RECIST version 1.1.

PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.2.1 から引用

図 2 PFS の Kaplan-Meier plot (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) : PACIFIC 試験 (日本人集団、最大解析対象集団)



Number of patients at risk										
Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MEDI4736	72	59	51	47	34	27	19	10	3	0
Placebo	40	26	21	17	14	9	6	1	1	0

BICR = blinded independent central review. PFS=Progression-free survival.

Circles indicate a censored observation.

PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.5 から引用

PFS の感度分析

PFS のいずれの感度分析 (漸減バイアス、評価期間バイアス、及び評価バイアスの可能性) においても全体集団と一貫した PFS の延長が認められた (臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.2.1.1 項 参照)。

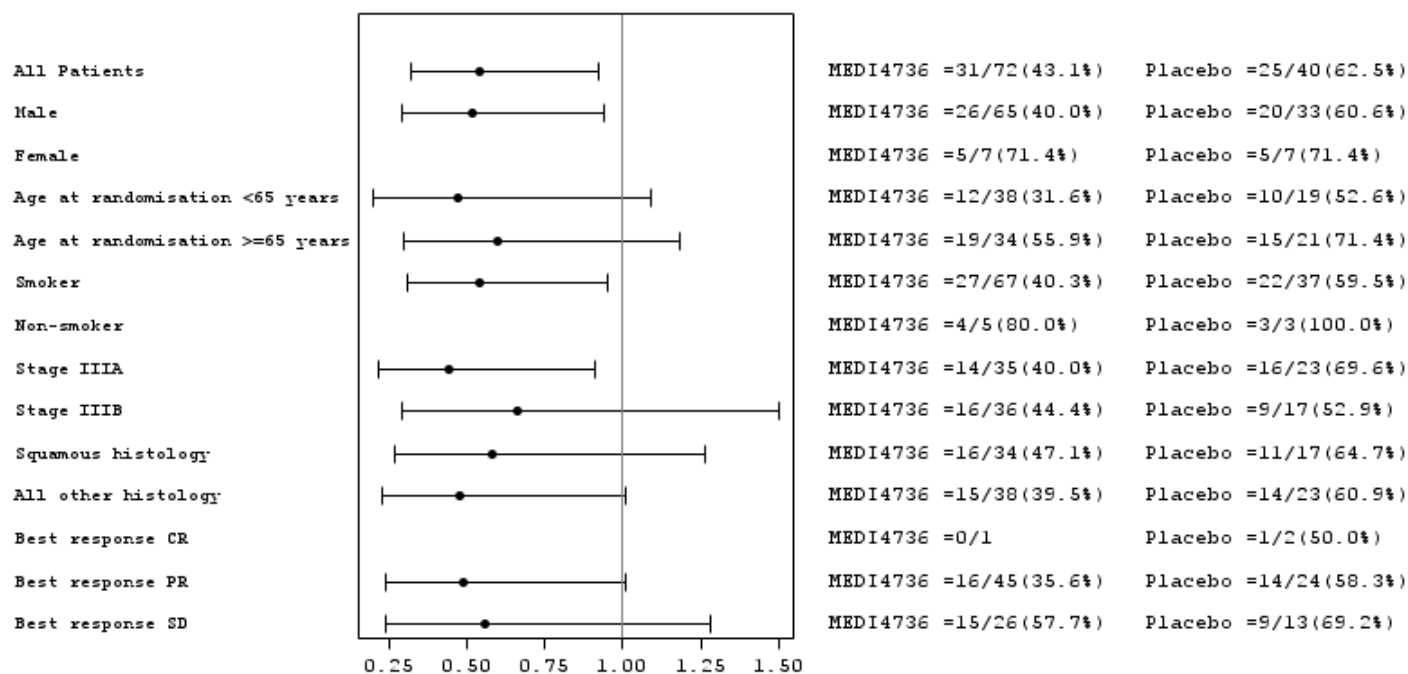
PFS のサブグループ解析

日本人集団における RECIST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく事前に規定したサブグループ別 PFS の Forest plot を図 3に示す。

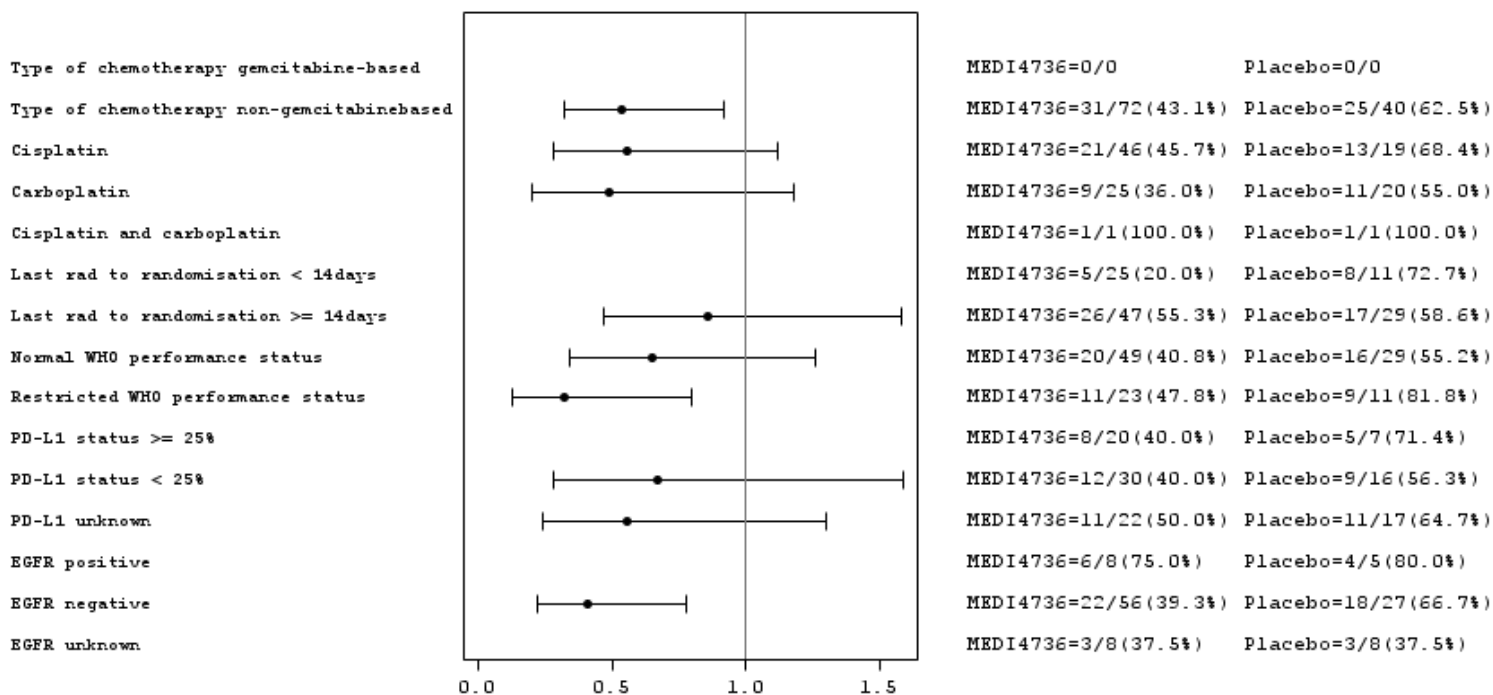
全体として、日本人集団のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群より高い治療効果がデュルバルマブ群で確認された。

PD-L1 の発現状況にかかわらず、PFS に対する効果に大きな違いはみられなかった。

図 3 PFS の事前に規定したサブグループ別の Forest plot (RECIST 1.1 を用いた BICR 評価) : PACIFIC 試験 (日本人集団、最大解析対象集団)



2.5 臨床に関する概括評価 補遺
デュルバルマブ



CI=Confidence interval, WHO=World Health Organisation, CR=Complete response, PR=Partial response, SD=Stable disease, Rad=Radiation.

Hazard ratio (MEDI4736: Placebo) and 95% CI. This is not calculated if the subgroup level has less than 20 events.

The hazard ratio and 95% CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

Progression includes deaths in the absence of RECIST progression.

Patients who have not progressed or died, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or day 1 if there are no evaluable visits. Patients who have no evaluable visits or do not have baseline data will be censored at study day 1 unless they die within 2 visits of baseline. RECIST version 1.1.

Unknown is either insufficient tumour tissue, not able to be analysed or analysed but results were not interpretable.

PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.9 から引用

2.5.4.2.2.2 無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM）

無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合

PFS 中間解析の時点で、日本人集団において無作為割付け後 12 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合の推定値は、デュルバルマブ群で 60.0%（95% CI：47.5, 70.4）、プラセボ群で 42.4%（95% CI：27.0, 56.9）であった。また、無作為割付け後 18 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合の推定値は、デュルバルマブ群で 52.4%（95% CI：38.8, 64.3）、プラセボ群で 37.6%（95% CI：21.9, 53.3）であった。これらの結果は全体集団の結果と類似していた。

客観的奏効率（ORR）

デュルバルマブ群 72 例及びプラセボ群 40 例中、それぞれ 66 例及び 35 例がベースライン時に BICR 評価に基づく測定可能病変を有していた。日本人集団の客観的奏効率（ORR）はデュルバルマブ群で 31.8%（95% CI：20.89%～44.44%）、プラセボ群で 22.9%（95% CI：10.42%～40.14%）であり、全体集団の結果と一貫していた。

ORR の詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.2.2.1 項を参照のこと。

日本人集団において、標的病変サイズのベースラインからの縮小率はプラセボ群に比べてデュルバルマブ群で数値的に大きかった。デュルバルマブ群で認められた腫瘍の最大縮小率は平均 19.9%、中央値 17.7%（範囲：-100%～117%）で、プラセボ群では平均 17.0%、中央値 14.4%（範囲：-72%～34%）であった。

標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.2.2.2 項を参照のこと。

奏効期間

デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても奏効期間の中央値は得られなかった。

奏効期間に関する詳細については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.2.2.3 項を参照のこと。

最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）

デュルバルマブはプラセボに比して後治療の開始時期又は死亡までの期間（TFST）を延長させ（HR: 0.69; 95% CI: 0.37, 1.30）、本結果は全体集団における結果と一貫していた。TFST の中央値はプラセボ群で 17.0 カ月であったのに対し、デュルバルマブ群では未だ得られていない。

死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM）

デュルバルマブ群では、死亡又は遠隔転移の発現がプラセボ群に比して少なかった（HR: 0.58; 95% CI: 0.25, 1.34）。本結果は全体集団における結果と一貫していた。なお、死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM）の中央値はデュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても得られていない。

2.5.4.2.2.3 Patient-reported outcomes

日本人集団における patient-reported outcomes の解析は計画・実施しなかった。

2.5.4.3 転移性非小細胞肺癌を対象とした試験（参考資料）の有効性の結果

本概括評価の本体の 2.5.4.3 項と同一。

2.5.4.4 有効性に関する全般的結論

- 日本人集団におけるデュルバルマブ群のプラセボ群に対する PFS の HR は 0.49（95% CI：0.26～0.89）であり、全体集団の結果と一致していた。
 - － 事前に規定した PFS の感度分析（漸減バイアス、評価期間バイアス、及び評価バイアスの可能性）の結果から、PFS の延長は頑健で再現性の高い結果であることが示された。
 - － 無作為割付け後 12 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合の推定値はデュルバルマブ群で 60.0%、プラセボ群で 42.4%、18 カ月時点の同推定値はデュルバルマブ群で 52.4%、プラセボ群で 37.6%であり、治療効果の持続がみられた。
 - － 全体として、日本人集団のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群より高い治療効果がデュルバルマブ群で確認された。
- 日本人集団で認められた ORR の 8.9%の増加、プラセボ群に比べてより長期間に及ぶ TFST 及び TTDM により、PFS に対する効果が支持された。

以上、評価資料である PACIFIC 試験の日本人集団で得られた有効性データを総合すると、デュルバルマブが日本人の対象患者集団に対して臨床的に意味のある PFS ベネフィットをもたらすことが示された。また、全体集団と日本人集団の間で有効性の結果に一貫性が認められたことから、全体集団の結果をもって日本人における有効性を推定することは妥当であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.5 項と同一。

本項では、PACIFIC 試験のデータカットオフ時点（2017 年 2 月 13 日）での、日本人集団における安全性及び忍容性の中間データについて記載する。さらに、臨床安全性データの包括的な評価である単剤療法併合（Supportive Safety Dataset）における全般的安全性プロファイルの比較を 2.5.5.3.11 項に記載した。

海外申請に用いた試験に加え、日本人患者が参加している進行固形悪性腫瘍患者を対象とした非盲検多施設共同第 I 相試験（D4190C00002 試験）を、本申請の安全性評価に含めた（2.5.1.5.1 項 参照）。D4190C00002 試験の成績については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.2 項及び D4190C00002 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.5.1 項と同一。

安全性の評価資料（PACIFIC 試験、D4190C00002 試験）、及び参考資料（ATLANTIC 試験、1108 試験）の各試験における安全性評価の基準については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.1.1.4.1 項の表 3 を参照のこと。

単剤療法併合とはデュルバルマブの臨床プログラムにおいてデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与された NSCLC 患者からなる患者集団であり、うち日本人集団の例数は 118 例（PACIFIC 試験 72 例、ATLANTIC 試験 46 例）である。1108 試験に日本人患者は参加していない。

2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴

曝露状況

PACIFIC 試験において、全般的に、日本人集団における投与期間及び用量強度は、全体集団と概ね同様であった。

データカットオフ時点で、治験薬への曝露期間の中央値はデュルバルマブ群で 47.7 週間、プラセボ群で 35.2 週間であり、それぞれ静注回数の中央値 18.5 回と 16.5 回に相当した（臨床的安全性 補遺 2.7.4.1.1.6 項 参照）。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

全般的に、PACIFIC 試験における日本人患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、日本の実臨床において対象となる集団と同様の特性であった。本試験の日本人集団における人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、デュルバルマブ群とプラセボ群とで均衡がとれており、概ね全体集団と一貫していた（2.5.4.2.1.2 項 参照）。

日本人集団と全体集団とで、男性の割合（それぞれ 87.5%、70.1%）、体重 70 kg 未満のサブグループの割合（同 84.8%、51.5%）、前治療の導入化学療法（同 3.6%、26.5%）、WHO PS 0（同 69.6%、48.8%）、及び前治療に対する最良効果 PR（同 61.6%、48.1%）に数値的な差異がみられた（2.5.4.2.1.2 項 参照）。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

日本人集団における有害事象の分類別発現状況を表 6 に示す。全般的に、日本人集団における有害事象の分類別発現状況は全体集団と概ね類似していた。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

表 6 有害事象の分類別発現状況：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Any AE	71 (98.6)	38 (95.0)
Any AE causally related to treatment [b]	44 (61.1)	25 (62.5)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	17 (23.6)	5 (12.5)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	6 (8.3)	4 (10.0)

表 6 有害事象の分類別発現状況：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Any AE with outcome = death	1 (1.4)	1 (2.5)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	1 (1.4)	0
Any SAE (including events with outcome = death)	18 (25.0)	4 (10.0)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b]	8 (11.1)	2 (5.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	9 (12.5)	4 (10.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	7 (9.7)	3 (7.5)
Any AE leading to dose delay [c]	36 (50.0)	11 (27.5)
Any other significant AEs [d]	0	0
Any other significant AEs, causally related to treatment [b][d]	0	0
Any AESI [d]	49 (68.1)	24 (60.0)
Immune mediated AEs based on Sponsor review [e]	18 (25.0)	4 (10.0)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4), SAE = Serious AE.

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

[c] AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing CRF forms only leading to infusion interruptions.

[d] In the durvalumab clinical program, AESIs are defined as AEs that include, but are not limited to, events with a potential inflammatory or immune mediated mechanism that may require more frequent monitoring and/or interventions such as corticosteroids, immunosuppressants, and/or endocrine therapy.

[e] Immune mediated AEs were adjudicated by the Sponsor.

PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.3.2.1、表 11.3.5.1.3、表 11.3.5.2.1 から引用

2.5.5.3.2 比較的良好に見られる有害事象

全体集団（デュルバルマブ群 20.2%、プラセボ群 15.4%）と比較して日本人集団（同 54.2%、47.5%）で高頻度に認められた放射線性肺臓炎を除き、日本人集団で主に報告された有害事象は両群共に全体集団と概ね同様であった。主な有害事象（デュルバルマブ群で 10 例以上発現）は、放射線性肺臓炎（デュルバルマブ群 54.2%、プラセボ群 47.5%）、鼻咽頭炎（同 19.4%、10.0%）、そう痒症（同 19.4%、5.0%）、肺臓炎（同 18.1%、10.0%）、食欲減退（同 15.3%、7.5%）、皮膚乾燥（同 13.9%、12.5%）、疲労（同 13.9%、0%）及び発疹（同 13.9%、5.0%）であった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.2 項を参照のこと。

因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない主な有害事象（デュルバルマブ群で 5 例以上発現）は、下痢（デュルバルマブ群 9.7% [7 例]、プラセボ群 12.5% [5 例]）、放射線性肺臓炎（同 9.7% [7 例]、7.5% [3 例]）、食欲減退（同 9.7% [7 例]、7.5% [3 例]）、そう痒症（同 9.7% [7 例]、0%）、甲状腺機能低下症（同 9.7% [7 例]、2.5% [1 例]）、発疹（同 8.3% [6 例]、5.0% [2

例])、甲状腺機能亢進症 (同 8.3% [6 例]、2.5% [1 例]) 及び疲労 (同 6.9% [5 例]、0%) であった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.3.3 重症度別の有害事象

日本人集団における有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度 (デュルバルマブ群 23.6%、プラセボ群 12.5%) は、全体集団 (同 32.0%、27.8%) と比較して低かった。プラセボ群に比してデュルバルマブ群で 5%を超えて多く発現した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はなく、デュルバルマブに特徴的な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.4 死亡、重篤な有害事象、投与延期又は投与中断に至った有害事象、投与中止に至った有害事象

死亡

データカットオフ時点までに、日本人集団における死亡に至った有害事象はデュルバルマブ群 1 例 (1.4%、放射線性肺臓炎)、プラセボ群 1 例 (2.5%、レンサ球菌性肺炎及び肺臓炎) に報告された。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

重篤な有害事象

日本人集団における重篤な有害事象の発現頻度 (デュルバルマブ群 25.0%、プラセボ群 10.0%) は、全体集団 (同 28.6%、22.6%) と概ね類似していた。重篤な有害事象の放射線性肺臓炎の発現頻度は、全体集団 (デュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ 3.6%、1.3%) と比較して日本人集団でわずかに高かった (同 9.7% [7 例]、2.5% [1 例])。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.5 項を参照のこと。

投与延期に至った有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群 36 例 (50.0%)、プラセボ群 11 例 (27.5%) で、投与延期に至った有害事象が報告された。主な投与延期に至った有害事象 (デュルバルマブ群で発現頻度 5%超) は、放射線性肺臓炎 (デュルバルマブ群 16.7% [12 例]、プラセボ群 12.5% [5 例])、肺臓炎 (同 6.9% [5 例]、2.5% [1 例])、及び肺炎 (同 5.6% [4 例]、0%) であった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.6 項を参照のこと。

投与中止に至った有害事象

日本人集団における投与中止に至った有害事象の発現頻度 (デュルバルマブ群 12.5%、プラセボ群 10.0%) は、全体集団 (同 15.4%、9.8%) と概ね類似していた。いずれの群においても、投与中止に至った最も高頻度の有害事象は肺臓炎 (デュルバルマブ群で 3 例 [4.2%]、プラセボ群で 1 例 [2.5%]) であった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.7 項を参照のこと。

2.5.5.3.5 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象

日本人集団における注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の分類別発現例数を表 7 に示す。

注目すべき有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群で合計 49 例 (68.1%)、プラセボ群で合計 24 例 (60.0%) に、注目すべき有害事象 (注入に伴う反応/過敏症/アナフィラキシー反応 [グループ化事象] は除く) が治験期間中に認められた。日本人集団における注目すべき有害事象の発現頻度は、全体集団 (デュルバルマブ群 65.5%、プラセボ群 48.7%) と比較して概ね類似していた。注目すべき有害事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

最も高頻度に認められた注目すべき有害事象は、皮膚炎/発疹 (combined term [グループ化事象の統合]) (デュルバルマブ群 30 例 [41.7%]、プラセボ群 5 例 [12.5%])、肺臓炎 (グループ化事象) (同 19.4% [14 例]、12.5% [5 例])、及び下痢/大腸炎 (combined term) (同 11 例 [15.3%]、9 例 [22.5%]) であった。日本人集団における皮膚炎/発疹を除く注目すべき事象の発現頻度は、全体集団と比較して概ね類似していた。皮膚炎/発疹の発現頻度は、全体集団 (デュルバルマブ群 32.6%、プラセボ群 17.9%) と比較して日本人集団で高かった。

投与中止に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群 4 例 (5.6%) 及びプラセボ群 3 例 (7.5%) に認められた。投与延期に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群 14 例 (19.4%) 及びプラセボ群 6 例 (15.0%) に認められた。治療を必要とした注目すべき有害事象は、プラセボ群 (11 例 [27.5%]) と比較して、デュルバルマブ群 (36 例 [50.0%]) に多く認められた。注目すべき有害事象に対する治療は、全身性ステロイド (デュルバルマブ群 11 例 [15.3%]、プラセボ群 3 例 [7.5%])、高用量ステロイド (プレドニゾン 1 日 40 mg 以上又はそれに相当するステロイドと定義) (同 3 例 [4.2%]、3 例 [7.5%])、内分泌治療 (同 9 例 [12.5%]、1 例 [2.5%]) 及びその他の免疫抑制剤 (同 0 例、1 例 [2.5%]) であった。甲状腺障害は内分泌治療とステロイド投与により管理可能であった。

免疫介在性の有害事象

注目すべき有害事象のうち、免疫介在性の有害事象と判定された事象は、デュルバルマブ群 18 例 (25.0%) 及びプラセボ群 4 例 (10.0%) で認められた。日本人集団における免疫介在性の有害事象の発現頻度は、全体集団 (デュルバルマブ群 24.2%、プラセボ群 8.1%) と概ね類似していた。注目すべき有害事象と同様に、免疫介在性の有害事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

免疫介在性の有害事象に対する治療は、全身性ステロイド (デュルバルマブ群 11 例 [15.3%]、プラセボ群 3 例 [7.5%])、高用量ステロイド (同 3 例 [4.2%]、3 例 [7.5%])、内分泌治療 (同 9 例 [12.5%]、1 例 [2.5%]) 及びその他の免疫抑制剤 (同 0 例、1 例 [2.5%]) であった。

免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎 (グループ化事象) は、デュルバルマブ群 9 例 (12.5%) 及びプラセボ群 2 例 (5.0%) に認められた。ほとんどの事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 の事象がデュルバルマブ群 1 例 (1.4%) 及びプラセボ群 1 例 (1.4%)、CTCAE Grade 5 の事象がプラセボ群 1 例 (1.4%) に認められた。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.8 項を参照のこと。

表 7 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

AE Category	Number (%) of Patients [a]			
	Durvalumab (N=72)		Placebo (N=40)	
	AESI	imAE	AESI	imAE
Any AE	49 (68.1)	18 (25.0)	24 (60.0)	4 (10.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	3 (4.2)	1 (1.4)	2 (5.0)	1 (2.5)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (5.0)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
Any AE, causally related to treatment [b]	31 (43.1)	13 (18.1)	14 (35.0)	2 (5.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (2.5)
Any SAE, causally related to treatment [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received systemic corticosteroids	11 (15.3)	11 (15.3)	3 (7.5)	3 (7.5)
Received high dose steroids	3 (4.2)	3 (4.2)	3 (7.5)	3 (7.5)
Received endocrine therapy	9 (12.5)	9 (12.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
Received other immunosuppressants	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	4 (5.6)	4 (5.6)	3 (7.5)	2 (5.0)
Event outcome resolved	27 (37.5)	5 (6.9)	14 (35.0)	1 (2.5)
Event outcome not resolved	22 (30.6)	13 (18.1)	9 (22.5)	2 (5.0)

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.

[b] As assessed by the investigator, and programmatically derived from individual causality assessments for combination studies.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or date of subsequent therapy, whichever occurs first.

AESI terms of Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Radiation pneumonitis are not included in this table.

Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, RECOVERING/RESOLVING, UNKNOWN map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved. Patients with multiple AEs are counted for each grade they report an AE for each category.

AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03; imAE = immune-mediated adverse event

ISS Japanese Output 表 2.7.4.6.17 から引用

肺臓炎（グループ化事象）に含まれる基本語と単一の基本語である放射線性肺臓炎を再グループ化し、肺臓炎／放射線性肺臓炎として、新たに集計した。日本人集団における肺臓炎／放射線性肺臓炎の概要を以下に示した。

肺臓炎／放射線性肺臓炎

日本人集団における注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎／放射線性肺臓炎の分類別発現例数を表 8に示した。

日本人集団における肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現頻度（デュルバルマブ群 73.6%、プラセボ群 60.0%）はデュルバルマブ群及びプラセボ群で概ね同程度であり、全体集団（同 33.9%、

24.8%)と比較して両投与群共に高かった。日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、化学放射線療法を受けた局所進行 NSCLC 患者におけるメタ解析の結果(症候性肺臓炎の発現頻度 29.8%)と比較しても高かった(Palma et al 2013)。国内において、化学放射線療法を受けた肺癌患者で発現した肺臓炎又は放射線性肺臓炎に関する試験報告は数が限られている。個々の試験で設定条件(レジメン、報告事象名及び症例数など)が異なる点に注意を要するが、日本人患者における肺臓炎又は放射線性肺臓炎(全 CTCAE Grade)の発現頻度には約 10~80%の幅がある(Furuse et al 1999、Hirose et al 2006、Saitoh et al 2012、Niho et al 2013、Kubota et al 2014)。Saitoh et al の試験では、ステージ III の切除不能な NSCLC 患者にドセタキセル+カルボプラチンを 2 週毎に投与する化学放射線同時併用療法を行ったところ、69% (81/116 例)で肺臓炎(全 CTCAE Grade)が報告された。結論として、PACIFIC 試験の日本人集団の両投与群における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、過去に報告された試験の日本人患者の発現頻度と比較して大きな差は認められなかった。

肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現パターンは、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度はプラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に高かったが、発現傾向は日本人集団と全体集団で概ね類似していた。日本人集団において大半の事象は、デュルバルマブ群及びプラセボ群共に CTCAE Grade 1 及び 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の事象(デュルバルマブ群 6.9% [5 例]、プラセボ群 5.0% [2 例])、投与中止に至った事象(同 6.9% [5 例]、5.0% [2 例])の発現頻度は低く、デュルバルマブ群とプラセボ群で同程度であった。CTCAE Grade 5 の事象は各群 1 例に認められた(同 1.4%、2.5%)。

全般的に、日本人集団で認められた上記の所見は、日本人の局所進行 NSCLC 患者を対象として白金製剤を用いた化学放射線同時併用療法を評価した他の臨床試験で報告されている CTCAE Grade 3 以上の肺臓炎(1~10%)及び致死的な肺臓炎(0~2%)の発現頻度と同程度であった(Naito et al 2008、Segawa et al 2010、Yamamoto et al 2010、Saitoh et al 2012)。

全身性ステロイドによる治療を必要とした患者はデュルバルマブ群 27.8% (20 例)及びプラセボ群 15.0% (6 例)で、そのうち高用量ステロイド(プレドニゾン 1 日 40 mg 以上又はそれに相当するステロイドと定義)を必要とした患者はそれぞれ 9.7% (7 例)、12.5% (5 例)であった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.8 項を参照のこと。

表 8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象（肺臓炎／放射線性肺臓炎）の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

Events	Treatment	Category	Any AE	Treatment administered					Event Outcome [a]		
				CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immune Suppressants	Leading to discontinuation	Resulted in Death	Not Resolved	Resolved
肺臓炎／ 放射線性肺臓炎	Durvalumab (N=72)	AE	53 (73.6)	4 (5.6)	20 (27.8)	7 (9.7)	0 (0.0)	5	1	40 (75.5)	12 (22.6)
		imAE	19 (26.4)	3 (4.2)	13 (18.1)	5 (6.9)	0 (0.0)	5	1	12 (63.2)	6 (31.6)
	Placebo (N=40)	AE	24 (60.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	5 (12.5)	1 (2.5)	2	1	20 (83.3)	3 (12.5)
		imAE	8 (20.0)	1 (2.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	2	1	6 (75.0)	1 (12.5)

a Percentages for each outcome category are calculated using the number of patients who had the event (shown in the “Any AE” column) as the denominator. Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or date of subsequent therapy, whichever occurs first. Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved. Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.
AE = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03; imAE = immune mediated adverse event
Data source: PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.7、表 11.3.8.8 から引用

免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎／放射線性肺臓炎が発現するまでの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 29 日（範囲：2～405 日）、プラセボ群で 35 日（範囲：13～254 日）であり、全体集団と比較して大きな違いはみられなかった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.8.1 項を参照のこと。

以下の項では、免疫介在性の有害事象と判定された注目すべき有害事象について、簡潔に考察する。詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.8 項を参照のこと。

2.5.5.3.5.1 免疫介在性の有害事象として判定された肺臓炎／放射線性肺臓炎

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎／放射線性肺臓炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群で 26.4%（19 例）、プラセボ群で 20.0%（8 例）にみられた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象はデュルバルマブ群で 4.2%（3 例）、プラセボ群で 2.5%（1 例）に認められた。死亡に至った事象は両投与群で同様であり、デュルバルマブ群で 1 例（1.4%）、プラセボ群で 1 例（2.5%）に認められた。

2.5.5.3.5.2 免疫介在性の有害事象として判定された肝臓関連の事象

免疫介在性の有害事象として判定された肝臓関連の事象の発現は両群ともなかった。

2.5.5.3.5.3 免疫介在性の有害事象として判定された下痢／大腸炎

免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群の 1 例（1.4%）に発現した（プラセボ群では発現例なし）。

2.5.5.3.5.4 免疫介在性の有害事象として判定された内分泌障害

副腎機能不全

免疫介在性の有害事象として判定された副腎機能不全の発現は両群ともなかった。

免疫介在性の有害事象として判定された甲状腺機能低下症

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下症は、デュルバルマブ群で 7 例（9.7%）、プラセボ群で 1 例（2.5%）に発現した。CTCAE Grade 3 以上の事象は報告されなかった。

免疫介在性の有害事象として判定された甲状腺機能亢進症

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進症は、デュルバルマブ群で 3 例（4.2%）に発現した（プラセボ群では発現例なし）。

免疫介在性の有害事象として判定された下垂体炎

免疫介在性の有害事象として判定された下垂体炎の発現は両群ともなかった。

2.5.5.3.5.5 免疫介在性の有害事象として判定された腎臓関連の事象

免疫介在性の有害事象として判定された腎臓関連の事象の発現は両群ともなかった。

2.5.5.3.5.6 免疫介在性の有害事象として判定された皮膚炎／発疹

免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹は、デュルバルマブ群で 1 例（1.4%）に発現した（プラセボ群では発現例なし）。CTCAE Grade 3 以上の事象は報告されなかった。

2.5.5.3.5.7 免疫介在性の有害事象として判定された膵臓関連の事象

免疫介在性の有害事象として判定された膵臓関連の事象の発現は両群ともなかった。

2.5.5.3.5.8 免疫が介在する可能性があるその他の稀な事象／種々の事象

免疫介在性の有害事象として判定された膵臓関連の事象は、プラセボ群で 1 例（2.5%）（血管炎）に発現した。デュルバルマブ群では発現はなかった。

2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象

日本人集団における感染症に関連する有害事象の発現頻度（デュルバルマブ群 58.3%、プラセボ群 45.0%）は、全体集団（同 56.0%、46.6%）と概ね類似していた。ほとんどの患者で感染症に関連する有害事象の CTCAE Grade は 1 又は 2 であった。

日本人集団において、デュルバルマブ群で発現頻度の高かった感染症に関連する有害事象は、鼻咽頭炎（デュルバルマブ群 19.4% [14 例]、プラセボ群 10.0% [4 例]）、上気道感染（同 11.1% [8 例]、12.5% [5 例]）、咽頭炎（同 9.7% [7 例]、5.0% [2 例]）、帯状疱疹（同 8.3% [6 例]、5.0% [2 例]）、肺感染（同 6.9% [5 例]、5.0% [2 例]）、及び肺炎（同 6.9% [5 例]、0%）であった。

感染症に関連する有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較してデュルバルマブ群でわずかに高かったが、大半は重症度が低グレードで、重度、致命的又は投与中止に至った感染症に関連する有害事象の発現は稀で、両投与群で差は認められなかった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.10 項を参照のこと。

2.5.5.3.7 注入に伴う反応

本概括評価の本体の 2.5.5.3.7 項と同一。

2.5.5.3.8 抗薬物抗体（ADA）に関連する有害事象

日本人患者 5 例（デュルバルマブ群 3 例及びプラセボ群 2 例）で抗薬物抗体（ADA）陽性が認められた。これらの患者で、ADA との関連を示唆する有害事象（注入に伴う反応又は免疫複合体疾患など）はみられなかった。例数は少ないものの、全体集団における評価と同様に、日本人集団の安全性に ADA は大きな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.3.9 臨床検査値の評価

日本人集団において、臨床検査値で臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化や傾向は、いずれの群でもみられなかった。

日本人集団において、デュルバルマブ群 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 10 倍を超える上昇が認められた。Potential Hy's Law の基準に合致した患者はいなかった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.10 バイタルサイン、心電図、身体所見、安全性に関連する他の観察項目

日本人集団において、バイタルサイン、心電図の臨床的に意味のあるベースラインからの経時的变化や傾向は、いずれの群でもみられなかった。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.11 単剤療法併合(参考資料扱い)における全般的な安全性プロファイルの比較

本項では、単剤療法併合の全体集団 (1889 例) 及び日本人集団 (118 例) を比較した結果を示した。なお、単剤療法併合の日本人集団には、PACIFIC 試験 72 例及び ATLANTIC 試験 46 例が含まれる。

単剤療法併合の日本人集団は、PACIFIC 試験の日本人患者が大半を占めること、1108 試験には日本人患者が含まれていないこと、症例数 (118 例) が全体集団 (1889 例) に比べて少ないことから、単剤療法併合のデータの解釈には注意を要する。

全般的に、単剤療法併合の日本人集団における患者背景は全体集団と概ね同様であったが、日本人集団では男性患者の割合 (日本人集団 75.4%、全体集団 59.8%)、及び PS 0 の患者の割合 (同 60.2%、37.9%) が全体集団と比較して高かった。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 (日本人集団 22.9%、全体集団 43.9%) 及び重篤な有害事象 (同 22.9%、37.2%) の発現頻度は、全体集団と比較して日本人集団で数値的に低かった。これは、全体集団と日本人集団の患者背景の違いが起因している可能性がある。

注目すべき有害事象の発現頻度及びパターン (全ての有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、投与中止に至った有害事象) は、単剤療法併合の日本人集団と全体集団で概ね一致していた。

詳細については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.2.9 項を参照のこと。

2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概括評価の本体の 2.5.5.3.12 項と同一。

2.5.5.3.13 副作用

本概括評価の本体の 2.5.5.3.13 項と同一。

2.5.5.4 市販後安全性報告

本概括評価の本体の 2.5.5.4 項と同一。

2.5.5.5 安全性に関する全般的結論

- 日本人集団におけるデュルバルマブの忍容性は良好で、安全性及び忍容性プロファイルも管理可能であり、全体集団と一貫していた。
- 全般的に、日本人集団における有害事象の分類別発現状況は全体集団と概ね類似していた。プラセボと比較してデュルバルマブの分類別有害事象に数値的な増加がみられたが、ほとんどの事象は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象の発現頻度は全体集団と同程度であった。
- 肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現パターンは全体集団と日本人集団で類似していた。
 - － 日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度（デュルバルマブ群 73.6%、プラセボ群 60.0%）はデュルバルマブ群及びプラセボ群で概ね同程度であり、全体集団（同 33.9%、24.8%）と比較して両投与群共に高かった。PACIFIC 試験の日本人集団の両投与群における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、過去に報告された試験の日本人患者の発現頻度と比較して大きな差は認められなかった（Saitoh et al 2012、Niho et al 2013）。
 - － 免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎/放射線性肺臓炎が発現するまでの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 29 日（範囲：2～405 日）、プラセボ群で 35 日（範囲：13～254 日）であり、全体集団と比較して大きな違いはみられなかった。
 - － 肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度はプラセボ群に比べてデュルバルマブ群で数値的に高かったが、その傾向は全体集団と類似していた。
 - － 日本人集団において大半の事象は、デュルバルマブ群及びプラセボ群共に CTCAE Grade 1 及び 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の事象又は投与中止に至った事象の発現頻度は低く、デュルバルマブ群とプラセボ群で同程度で、全体集団における報告と類似していた。
 - － 全般的に、日本人集団でみられた CTCAE Grade 3 以上の肺臓炎/放射線性肺臓炎及び致死的な肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、日本人の局所進行 NSCLC 患者を対象として化学放射線療法を評価した他の臨床試験で報告されているものと同程度であった（Naito et al 2008、Segawa et al 2010、Yamamoto et al 2010、Saitoh et al 2012）。
- 注目すべき有害事象はデュルバルマブ群 49 例（68.1%）及びプラセボ群 24 例（60.0%）で認められ、全体集団における報告と同様であった（デュルバルマブ群 65.5%、プラセボ群 48.7%）。注目すべき有害事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- 免疫介在性の有害事象とされた事象は、デュルバルマブ群 18 例（25.0%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で認められ、全体集団（デュルバルマブ群 24.2%、プラセボ群 8.1%）と概ね類似していた。免疫介在性の有害事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

評価資料である PACIFIC 試験の日本人集団における安全性及び忍容性データ全般から、日本人の対象患者集団においてデュルバルマブは忍容性が良好で、発現する可能性が示唆された有害事象は管理可能であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 デュルバルマブによる治療戦略

本概括評価の本体の 2.5.6.1 項と同一。

2.5.6.2 デュルバルマブによる治療のベネフィット

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.6.2 項と同一。

PACIFIC 試験の日本人集団における有効性の結果は全体集団における結果と一致していた。

日本人集団におけるデュルバルマブ群のプラセボ群に対する PFS の HR は 0.49 (95% CI : 0.26～0.89) であり、全体集団の結果と一致していた。デュルバルマブによる治療はプラセボに比べて病勢進行又は死亡のリスクを 51%減少させた。

PFS ベネフィットは頑健であり持続していた。事前に規定した PFS の感度分析 (漸減バイアス、評価期間バイアス、及び評価バイアスの可能性) においても全体集団と一貫した PFS の延長が認められた。全体として、日本人集団のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群より高い治療効果がデュルバルマブ群で確認された。無作為割付け後 12 カ月時点で進行を認めず生存している患者の割合の推定値はデュルバルマブ群で 60.0%、プラセボ群で 42.4%、18 カ月時点の同推定値はデュルバルマブ群で 52.4%、プラセボ群で 37.6%であり、治療効果の持続がみられた。

日本人集団で認められた ORR の 8.9%の増加、プラセボ群に比べてより長期間に及ぶ TFST 及び TTDM により、PFS に対する効果が支持された。

以上の根拠データから、デュルバルマブは PFS を延長させることで化学放射線同時併用療法後の高い再発率を低減させることが示唆され、2.5.1.3.3項に記載した医療上のアンメットニーズを充足する画期的な治療薬になると期待される。

日本人集団においても全体集団と同様に、化学放射線療法後のデュルバルマブ投与には、病勢進行を認めた時点での投与に比べて、以下のとおり臨床的なメリットがある。

第一に、病勢進行を認める前の投与によって少ない腫瘍量で無増悪生存状態が持続するため、良好な健康状態をより長く保つことが可能となり、生存期間延長に寄与する可能性が期待できる。第二に、化学放射線療法の炎症促進性作用が、デュルバルマブに対する反応性を増強する可能性があり、この効果は化学放射線療法完了直後に最大になると考えられる。第三に、デュルバルマブは腫瘍量が最小であるときに最も有効に作用する可能性があり、化学放射線療法後が当該状態に該当する。

詳細については、本概括評価の本体の 2.5.6.2 項を参照のこと。

以上、PACIFIC 試験の日本人集団における PFS 及びその裏付けとなる副次的有効性評価項目の結果から、デュルバルマブの投与により既承認治療薬のない本患者集団で臨床的に意味のある PFS ベネフィットがもたらされ、日本においても医療上のアンメットニーズが満たされるものと考えられた。また、全体集団と日本人集団の間で有効性の結果に一貫性が認められたことから、全体集団の結果をもって日本人における有効性を推定することは妥当であると考えられた。

2.5.6.3 デュルバルマブによる治療のリスク

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.6.3 項と同一。

日本人集団におけるデュルバルマブの忍容性は良好で、安全性及び忍容性プロファイルも管理可能であり、全体集団と一貫していた。

全般的に、日本人集団でデュルバルマブ群の分類別有害事象に数値上の増加がみられた (CTCAE Grade 3 又は 4 の事象：デュルバルマブ群 23.6%及びプラセボ群 12.5%、重篤な有害事象：同 25.0%及び 10.0%、投与中止に至った有害事象：同 12.5%及び 10.0%)。しかし、ほとんどの事象は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。死亡に至った有害事象の発現は稀で、デュルバルマブ群 1 例 (1.4%、放射線性肺臓炎)、プラセボ群 1 例 (2.5%、レンサ球菌性肺炎及び肺臓炎) に報告された。以上のことから、デュルバルマブは日本人集団で管理可能な安全性プロファイルを有していることが示された。

日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度 (デュルバルマブ群 73.6%、プラセボ群 60.0%) はデュルバルマブ群及びプラセボ群で概ね同程度であり、全体集団 (同 33.9%、24.8%) と比較して両投与群共に高かった。PACIFIC 試験に参加した患者は 54~66 Gy の線量の放射線療法歴を有しており、最終の放射線療法完了後 42 日以内に無作為割付けされることとなっていた。そのため、理論的には、すべての患者が試験期間中に放射線性肺臓炎を発現するリスクを有していた。日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、化学放射線療法を受けた局所進行 NSCLC 患者におけるメタ解析の結果 (症候性肺臓炎の発現頻度 29.8%) と比較しても高かった (Palma et al 2013)。国内において、化学放射線療法を受けた肺癌患者で発現した肺臓炎又は放射線性肺臓炎に関する試験報告は数が限られている。個々の試験で設定条件 (レジメン、報告事象名及び症例数など) が異なる点に注意を要するが、日本人患者における肺臓炎又は放射線性肺臓炎 (全 CTCAE Grade) の発現頻度には約 10~80%の幅がある (Furuse et al 1999、Hirose et al 2006、Saitoh et al 2012、Niho et al 2013、Kubota et al 2014)。Saitoh et al の試験では、ステージ III の切除不能な NSCLC 患者にドセタキセル+カルボプラチンを 2 週毎に投与する化学放射線同時併用療法を行ったところ、69% (81/116 例) で肺臓炎 (全 CTCAE Grade) が報告された。結論として、PACIFIC 試験の日本人集団の両投与群における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、過去に報告された試験の日本人患者の発現頻度と比較して大きな差は認められなかった。

肺臓炎及び放射線に関連する肺臓炎の診断は通常、医師の臨床経験と免疫チェックポイント阻害剤の使用に基づいた判断に依存しており、主観的であることが多い。また、肺臓炎と放射線性肺臓炎の臨床所見と治療は類似しているため、これらの鑑別はしばしば困難である。日本人集団における肺臓炎/放射線性肺臓炎の発現頻度は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で数値的に高かった。デュルバルマブ群とプラセボ群のいずれでも、ほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の事象 (デュルバルマブ群 6.9% [5 例]、プラセボ群 5.0% [2 例]) と投与中止に至った事象 (同 6.9% [5 例]、5.0% [2 例]) の発現は稀で、両群間で同程度であった。当該事象による死亡例がデュルバルマブ群の 1 例 (1.4%、放射線性肺臓炎) 及びプラセボ群の 1 例 (2.5%、肺臓炎) で報告された。これらのことから、肺臓炎/放射線性肺臓炎は日本人集団において重症度は主として低グレードで、概ね管理可能であることが示された。また、上記の所見は、日本人の局所進行 NSCLC 患者を対象として化学放射線療法を評価した他の試験で報告されている CTCAE Grade 3 以上の肺臓炎 (1~10%) と致死的な肺臓炎 (0~2%) の発現頻度と同程度であった (Naito et al 2008、Segawa et al 2010、Yamamoto et al 2010、Saitoh et al 2012)。

デュルバルマブは日本においても申請効能・効果に対して病勢進行が認められるまで投与継続することが推奨される。12 カ月間を超えてデュルバルマブの投与を継続する場合でも、継続投与による付加的なベネフィットに関しては明白なエビデンスはないものの、デュルバルマブは安全性プロファイルが良好であるとともに、重篤な毒性を発現するリスクが低いと考えられる。以上のことから、申請者は、医療従事者が各患者に対して最良の治療法を選択できるようにデュルバルマブを病勢進行まで投与継続することを推奨する。

詳細については、本概括評価の本体の 2.5.6.3 項を参照のこと。

全体として、デュルバルマブの安全性及び忍容性プロファイルは、日本における申請効能・効果に対して使用するにあたり、許容可能なものであると考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.6.4 項と同一。

デュルバルマブは、日本における申請効能・効果に対しても良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

PACIFIC 試験の日本人集団における有効性及び安全性のデータはデュルバルマブが良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを明確に示しており、白金製剤を含む化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行性 NSCLC 日本人患者を対象とする新たな治療法としてデュルバルマブを承認申請することを裏付けるものである。

現在、化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行性 NSCLC 日本人患者に対する治療選択肢はなく、過去 20 年間治療に大きな進歩はない。患者の大半は転移又は局所再発である病勢進行まで経過観察する以外に治療選択肢がない。デュルバルマブは病勢進行又は死亡のリスクを 51%減少させることにより、本患者集団の医療上のアンメットニーズを充足するのに不可欠な治療選択肢になることが期待される。

以上、化学放射線療法後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行性 NSCLC 日本人患者におけるデュルバルマブの総合的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、デュルバルマブは日本における本患者集団の治療ニーズを充足する重要な治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 付録

本概括評価の本体の 2.5.6.5 項と同一。

2.5.7 参考文献

下記を除いて本概括評価の本体の 2.5.7 項と同一。

Furuse et al 1999

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.

Hirose et al 2006

Hirose T, Mizutani Y, Ohmori T, Ishida H, Hosaka T, Ando K et al. The combination of cisplatin and vinorelbine with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:361-7.

Kubota et al 2014

Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:106-13.

Naito et al 2008

Naito Y, Kubota K, Nihei K, Fujii T, Yoh K, Niho S et al. Concurrent Chemoradiotherapy with Cisplatin and Vinorelbine for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:617-22.

Niho et al 2013

Niho S, Kubota K, Nihei K, Sekine I, Sumi M, Sekiguchi R et al. Dose-escalation study of thoracic radiotherapy in combination with pemetrexed plus cisplatin followed by pemetrexed consolidation therapy in Japanese patients with locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2013;14:62-9.

Palma et al 2013

Palma DA, Senan S, Tsijino K, Barriger R, Rengan R, Moreno M et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444-50.

Saitoh et al 2012

Saitoh J, Saitoh Y, Kazumoto T, Kudo S, Yoshida D, Ichikawa A et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy with bi-weekly docetaxel and carboplatin for stage III unresectable, non-small-cell lung cancer: clinical application of a protocol used in previous II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1791-6.

Segawa et al 2010

Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy

with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. J Clin Oncol 2010;28:3299-306.

Yamamoto et al 2010

Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. J Clin Oncol 2010;28:3739-45.

公益財団法人がん研究振興財団 2016

公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計'16 [internet] 2016 [cited 22 June 2017]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2016_jp.html

日本肺癌学会 2016

日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年版 [internet] 2016 [cited 22 June 2017]. Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3

2.5 臨床に関する概括評価 添付資料

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
BRAT 免責事項 :	3
1 VALUE TREE 及び順位付け	4
2 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価の結果.....	6

図目次

図 1	ベネフィット・リスクの Value Tree (PACIFIC 試験)	4
図 2	構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 有効性データ : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)	7
図 3	構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 安全性データ : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)	8
図 4	構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — Patient Reported Outcomes 症状 : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)	9

BRAT 免責事項：

Benefit Risk Assessment Tool (BRAT) フレームワークは、合理的な臨床判断に基づき意思決定者がデータの臨床的重要性を選択し、系統立て、要約し及び重み付けをするに際し、指針となる基準、ガイドライン及びツールの一式である。本フレームワークは数理モデルではない。フレームワークを実施し、得られた結果は有益であるが、そのみによりアストラゼネカ株式会社による医薬品のベネフィット・リスクのプロファイルの全般的又は最終評価が構成されるわけではない。ベネフィット・リスク評価はベネフィット・リスク評価の実施及び文書化に係る臨床標準業務手順書 (*Clinical Standard Operating Procedure on Conduct and Documentation of Benefit-Risk Assessments*) に従って実施される。イベント、効果、リスク又は潜在的リスクのいずれに関する情報が本フレームワークに含まれているとしても、医薬品の使用との因果関係が確立していることを示唆しているものではないことに留意すること。

デュルバルマブ単剤療法のベネフィット・リスク評価に関する構造化されたフレームワーク

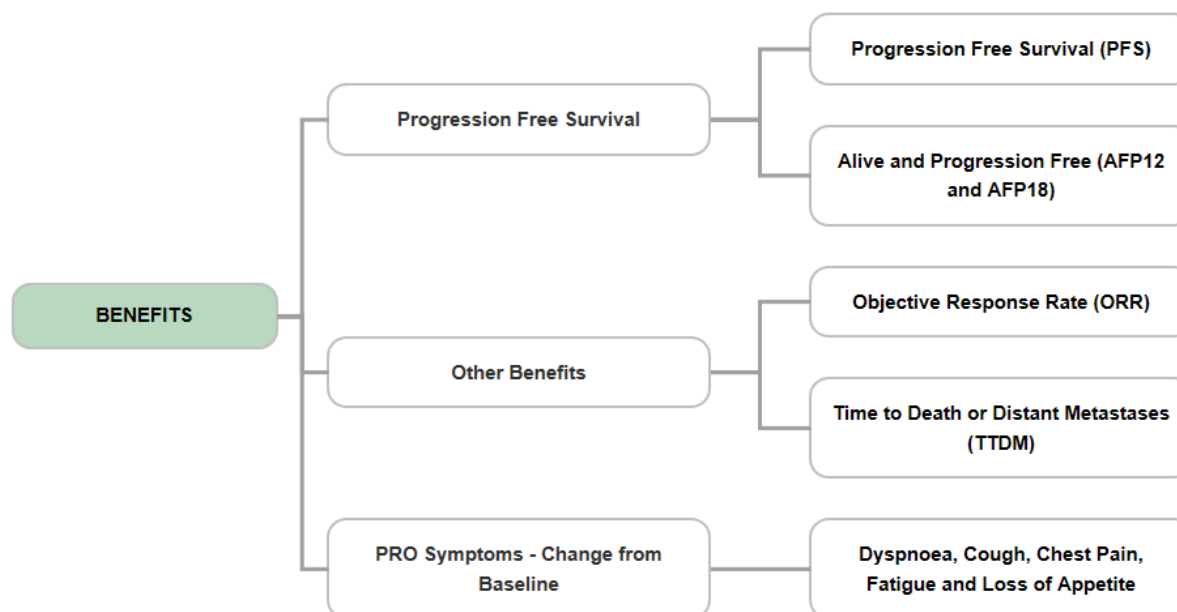
デュルバルマブのベネフィット・リスク評価に関するエビデンスの要約に用いた構造化されたフレームワークの手法及び実施結果を、本添付資料に記載する。イベント、効果、リスク又は潜在的リスクのいずれに関する情報が本フレームワークに含まれているとしても、医薬品の使用との因果関係が確立していることを示唆しているものではないことに留意すること。

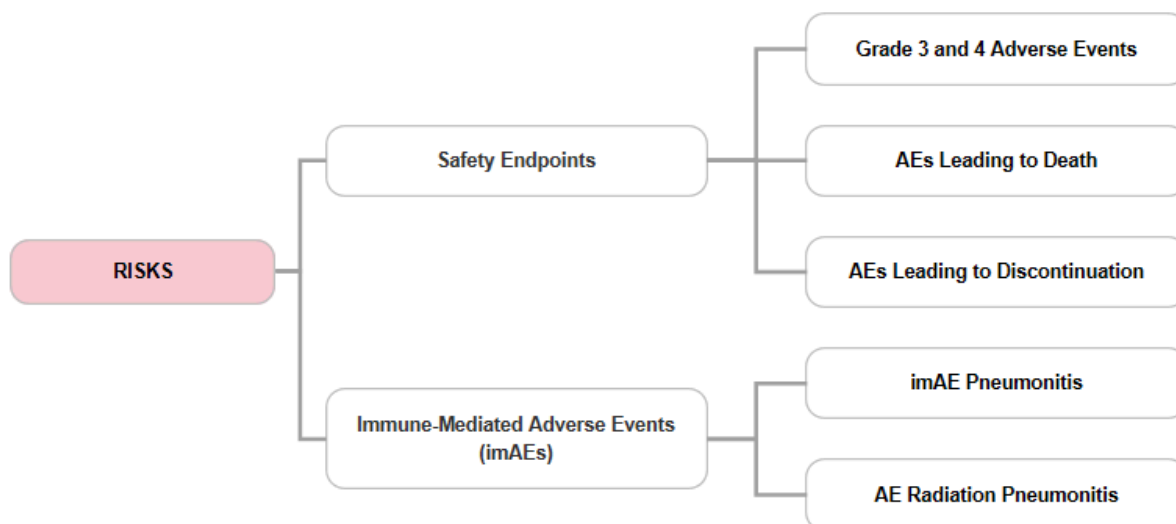
1 VALUE TREE 及び順位付け

図 1のベネフィット・リスクの value tree に示す通り、本評価では、デュルバルマブの臨床開発プログラムで認められた最も重要なベネフィット及びリスクに重点を置いている。

次項に、各要素を本フレームワークに含めた根拠の要約、及びそれら要素の順位付けについて記載する。

図 1 ベネフィット・リスクの Value Tree (PACIFIC 試験)





提示するデータ：無増悪生存期間（PFS）（ハザード比）、12 カ月時点及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（それぞれ、APF12 及び APF18）（%）、客観的奏効率（ORR）（%）、遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）（月）、並びに patient reported outcomes（PRO）症状－呼吸困難、咳嗽、胸痛、疲労及び食欲喪失のベースラインからの変化

安全性データは、注目すべき有害事象（リスク管理計画で定義するグループ化事象）の発現率及び安全性の主な安全性評価項目とした。

重み付け／順位付け

ベネフィット及びリスクの相対的な重要度を評価するために、全てのベネフィット及びリスク（併合）に関して順位付けを実施した（順位付けについては図 1を参照）。理論上のベネフィット又はリスク及び潜在的なベネフィット又はリスクは順位付けには含めず、臨床試験プログラムからエビデンスが得られる項目のみを本リストに含めた。

本順位付けにおいて特に考慮した要因は、（1）治療効果又は有害事象の発現の程度、（2）臨床的意義 - 対象集団の医療上のニーズ、リスクの頻度及び重度／潜在的な影響（すなわち可逆的又は非可逆的、軽快又は治療の可能性、長期的な後遺症又は死亡の可能性、並びに長期的及び短期的な生活の質 [QoL] に及ぼす影響）、（3）ベネフィット又はリスクの持続期間（一過性又は持続的）、（4）臨床開発プログラムに含まれる試験間でのエビデンスの再現性、（5）ベネフィット及びリスクのエビデンスを裏付ける試験のデザインが頑健であり、ベネフィット又はリスクを正確かつ精密に評価することができること、である。

評価項目の選択及び順位付けの根拠を以下に要約した。

有効性：

- 最初の解析は中間解析における PFS である。PFS は、PACIFIC 試験の 2 つの主要評価項目のうちの 1 つ（もう一つは全生存期間 [OS] ）であり、BRAT における有効性の主要な評価項目である（優先順位 1）。PFS は、優先審査品目（米国）として医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、デュルバルマブのベネフィットを明確にする重要な項目である。
- 最初の解析は PFS に関する解析であることから、APF12 及び APF18 は、PFS の主要評価項目を支持する主要な評価項目である（優先順位 2）。
- ORR は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）を用いた盲検下での独立中央評価（BICR）により評価された判定に基づく。ORR の評価は多重検定の手順の一部であり（優先順位 3）、PFS の主要評価項目の裏付けとなる。
- TTDM – 患者の多くは遠隔転移により再発することから、TTDM は PFS の主要評価項目の参考となる評価項目である（優先順位 4）。
- 呼吸困難、咳嗽、胸痛、疲労及び食欲喪失の症状悪化までの期間。左記はいずれも非小細胞肺癌（NSCLC）の主な症状である（優先順位 5）。

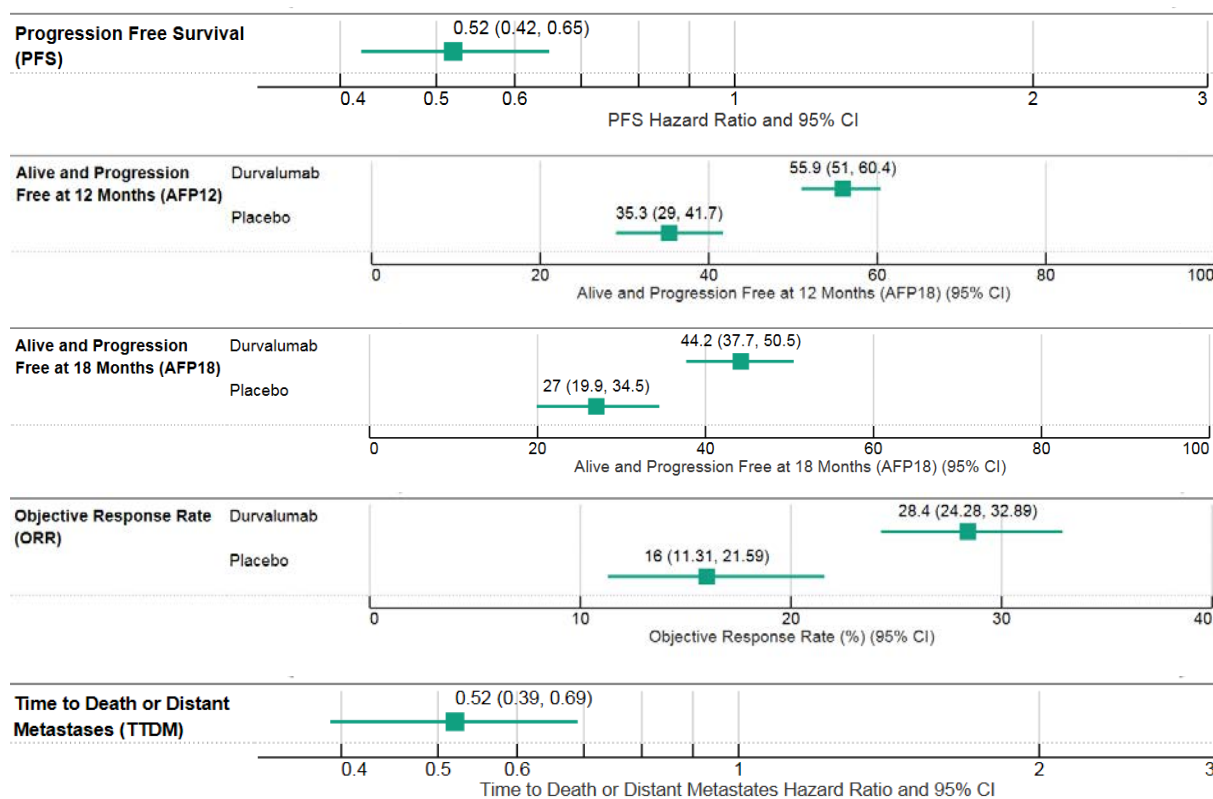
安全性：

- Grade 3 及び 4 の有害事象、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、BRAT において考慮するデュルバルマブの安全性に関する主要な要素の一部とする。
- 臨床的安全性の概要及びデュルバルマブのリスク管理計画における包括的評価及び順位付けに従って、注目すべき有害事象の肺臓炎及び放射線性肺臓炎も BRAT の要素の一部とする。

2 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価の結果

臨床に関する概括評価（本文）に記載したデータに基づき、白金製剤を用いた化学放射線療法後に進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者における治療薬としてのデュルバルマブの主なベネフィット及びリスクを、プラセボとの対比により、図 2、図 3及び図 4に示す。

図 2 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 有効性データ : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)



注) 有効性データは、各凡例で示すとおり、95%信頼区間又は範囲を含む。

図 3 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 安全性データ : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)

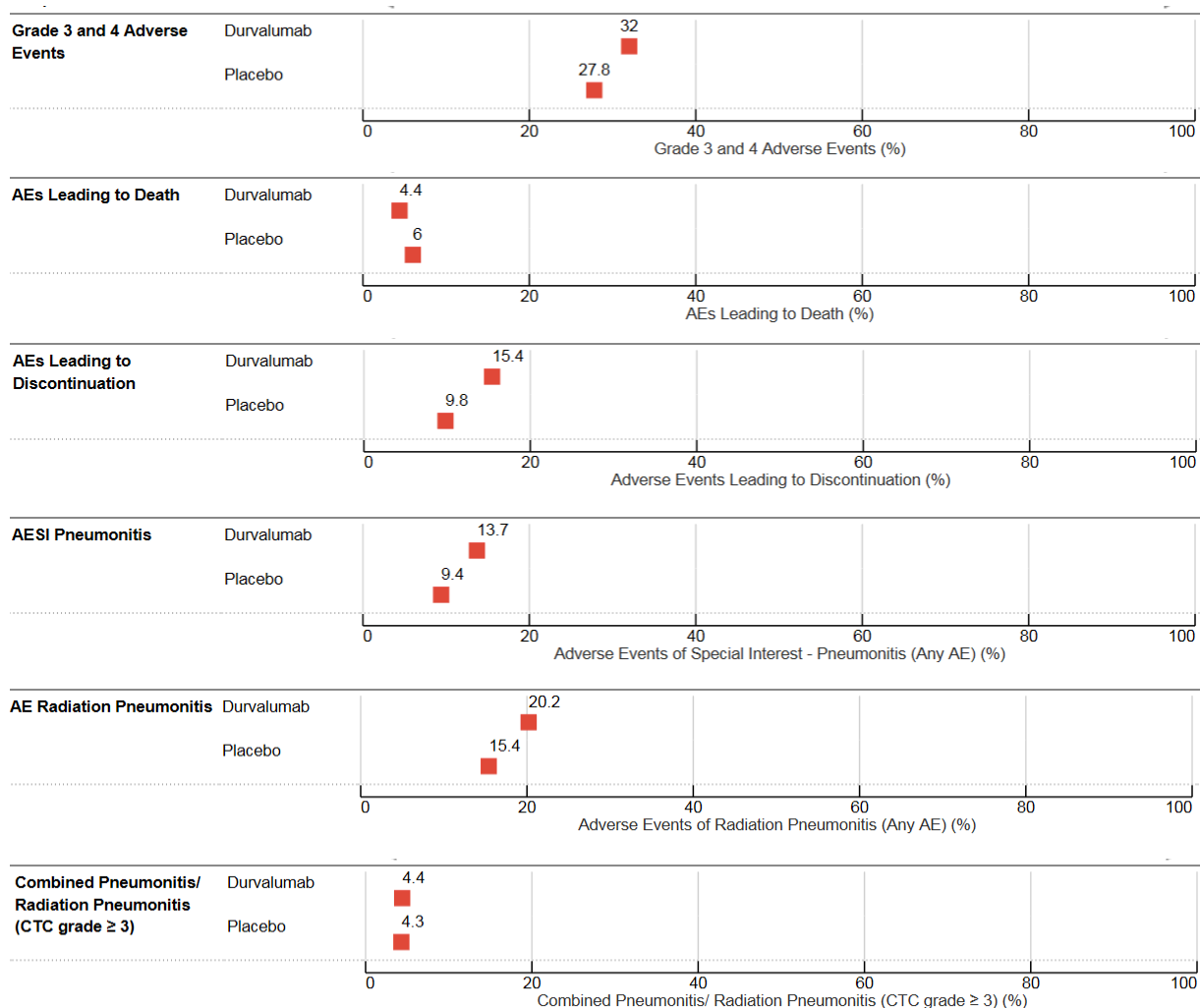


図 4 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — Patient Reported Outcomes 症状 : PACIFIC 試験のデータの Forest Plot (デュルバルマブ対プラセボ)

