2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 3
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 製剤の開発 4
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験 6
2.7.1.1.4 分析法 6
2.7.1.1.4.1 デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法 6
2.7.1.1.4.2 生体試料中濃度の分析法 6
2.7.1.1.4.2.1 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の分析法 6
2.7.1.1.4.2.2 バイオマーカーの分析法 7
2.7.1.1.4.2.3 デュルバルマブの抗薬物抗体の分析法 10
2.7.1.1.4.2.4 中和抗体の分析法 12
2.7.1.1.4.2.5 ヒト血清中の TM 特異的 ADA の分析法 12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1 臨床試験の一覧表 13
2.7.1.2.2 個々の試験の説明 13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.4 付録 15
2.7.1.4.1 臨床試験で使用した薬剤のロット 15

表目次

表 1 デュルバルマブ静脈内投与用製剤の概要 5
表 2 血清中デュルバルマブ濃度分析法のバリデーション 7
表 3 血清中 sPD-L1 濃度分析法のバリデーション 8
表 4 T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び増殖性 T 細胞の分析法バリデーション 9
表 5 ADA の分析法のバリデーション結果の要約 11
表 6 ヒト血清中のデュルバルマブ中和抗体の分析法 12
表 7 臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤のロット番号 15

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	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
[redacted]	[redacted] ([redacted] USA)
CD	Cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CFR	Code of Federal Regulations：連邦規則集
CP	Cutpoint：カットポイント
%CV	Percent coefficient of variation：変動係数（%）
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
IgG1	Immunoglobulin G1：免疫グロブリン G1
[redacted]	[redacted] ([redacted] USA)
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
QC	Quality control：品質管理
SN	Signal / negative control ratio：陰性対照に対するシグナルの比
SOP	Standard operating procedure：標準操作手順書
sPD-L1	Soluble programmed cell death ligand 1：可溶性 PD-L1
TM	Triple mutation：デュルバルマブの Fc 領域に導入されている 3 箇所のアミノ酸変異

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）は、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体であり、選択的で高い親和性を示す改変抗体である。デュルバルマブの作用機序は、programmed cell death 1（PD-1）及び白血球分化抗原（CD）80 と programmed cell death ligand 1（PD-L1）との相互作用を阻害することであると考えられ、その一方で PD-1 と programmed cell death ligand 2 との相互作用を阻害することはない。PD-1 及び CD80 と PD-L1 との相互作用を阻害することにより、抑制された抗腫瘍免疫反応が活性化され、その結果、抗体依存性細胞傷害を惹起することなく、腫瘍排除をもたらすことが期待されている。デュルバルマブは、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能な局所進行非小細胞肺癌に対する治療薬として開発されてきたものである。

本剤は静脈内投与される製剤であり、1 バイアルあたり 200 mg のデュルバルマブを含有する凍結乾燥製剤を再溶解して用いるか、又は 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水性注射剤を希釈して使用する。

本概要には、デュルバルマブ静脈内投与用製剤及び臨床試験で使用した分析法の概観を記載する。なお、デュルバルマブの投与経路は静脈内のみであり、他の投与経路の臨床試験は実施していない。

2.7.1.1.2 製剤の開発

臨床試験で使用した製剤は、1 バイアルあたり 200 mg のデュルバルマブを含有する凍結乾燥製剤であり、無色透明のバイアル（SCHOTT 10R）に充填されている。注射用水 4.0 mL で再溶解したときのデュルバルマブ濃度は 50 mg/mL であり、その組成として、26 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、275 mmol/L トレハロース水和物、0.02%ポリソルベート 80 が含まれ、再溶解液の pH は 6.0 である。なお、凍結乾燥製剤から調製した水溶液と市販予定の水性注射剤の力価は同一である。

臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤の概要を表 1に示す。

表 1　　デュルバルマブ静脈内投与用製剤の概要

	臨床試験用製剤（プロセス 1）	市販予定製剤（プロセス 2）
剤形	凍結乾燥注射剤（200 mg/バイアル）	水性注射剤（120 及び 500 mg/バイアル）
処方 a)	デュルバルマブ	50 mg/mL
	L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物	26 mmol/L
	トレハロース水和物	275 mmol/L
	ポリソルベート 80	0.02%
	pH 6.0	
バイアル	SCHOTT 10R 無色透明バイアル	
栓	Stelmi 20 mm 凍結乾燥用	West 20 mm 4432/50 テフロン被覆
表示容量	4.0 mL（再溶解時）	2.4 mL 及び 10.0 mL
使用目的	D4190C00002 試験 D4191C00001 試験 CD-ON-MEDI4736-1108 試験 D4191C00003 試験	市販用

a) 臨床試験用製剤（プロセス 1）は再溶解時

臨床試験では、再溶解液を 0.9%生理食塩液で更に希釈して 1 回分の投与液を調製した。デュルバルマブ投与液を室温で保存した場合、凍結乾燥注射剤の再溶解から投与までの時間を 4 時間以内とし、2～8°C で保存した場合は 24 時間以内とした。この保存時間を超えた投与液は使用せず、新しいバイアルを用いて投与液を調製した。本剤は保存剤を含有せず、使用後の残液は全て廃棄した。

デュルバルマブを 1.0 mg/kg 未満の用量で静脈内投与する場合は、ポリプロピレン製のシリンジ及び静脈内投与セットを使用した。投与にあたっては、デュルバルマブ溶液を 0.9%生理食塩液と混和して所定容量の投与液を調製し、2～30 mL の投与液を約 1 時間あるいは約 4 時間かけて投与した。

デュルバルマブを 1.0 mg/kg 以上の用量で静脈内投与する場合は、0.9%生理食塩液の 250 mL 点滴バッグ及び静脈内投与セットを使用した。点滴バッグに加えるデュルバルマブ再溶解液の容量は、患者の体重及び用量に基づいて算出した。インラインフィルター（0.2 μm）を用いて、点滴バッグで調製した投与液の全量を約 60 分かけて静脈内投与した。なお、デュルバルマブとポリエチレン、ポリオレフィン共重合体又はポリ塩化ビニルとの不適合性は認められていない。

製剤開発の経緯については第 3 部 3.2.P.2.2 項を、製造工程の開発の経緯については第 3 部 3.2.P.2.3 項を参照のこと。

これまでに臨床試験で使用した製剤処方は、市販用の最終製剤の処方と同一である。製剤の同等性／同質性評価については、第 3 部 3.2.P.2.3.3 項に記載のとおり実施済みであり、実証されている。

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験

本剤は静脈内投与で使用する製剤であることから、異なる製剤を用いる生物薬剤学試験は実施していない。臨床試験における薬物動態試験成績の概要は臨床薬理 2.7.2 項に記載する。

2.7.1.1.4 分析法

2.7.1.1.4.1 デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法

原薬及び製剤の分析法の詳細は、それぞれ第 3 部 3.2.S.4.2 項及び第 3 部 3.2.P.5.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.4.2 生体試料中濃度の分析法

2.7.1.1.4.2.1 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の分析法

本項には、ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定するための分析法を要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、[redacted] 社において実施した。臨床試験で用いた分析法は全て同じである。

ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定するために、電気化学発光（ECL）免疫測定法を確立した。ストレプトアビジンをコーティングした [redacted] 製の標準 96 ウェルプレートにビオチン標識抗デュルバルマブ抗体（抗イディオタイプ抗体、クローン AB0470011）を固定し、標準試料、対照試料及び試験試料を添加してインキュベートした。その後、プレートを洗浄し、ルテニウム（SULFO-TAG）で標識した抗 TM 抗体（クローン A8、TM はデュルバルマブの Fc 領域に導入されている 3 箇所のアミノ酸変異）を用いて、プレートに捕捉されたデュルバルマブを検出した。ECL シグナルを [redacted] 製の測定器（[redacted]）で測定し、検量線を用いて実試料及び品質管理（QC）試料のデュルバルマブ濃度を求めた。本法の定量範囲は 50～3200 ng/mL（100%マトリックス中濃度）であり、ヒト血清試料は 20 倍以上に希釈して分析した。

分析法バリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、米国連邦規則集 Title 21, Part 58（21 CFR Part 58）の関連条項を遵守し、標準操作手順書（SOP）に従って実施した。所定の濃度に調製した QC 試料及び検量線試料を分析することにより、分析単位内及び分析単位間における本法の真度及び精度を評価した。真度は理論値（調製濃度）に対する定量値の相対誤差で示し、精度は QC 試料の定量値の変動係数（%CV）で示す（表 2）。

[redacted] 社の分析施設が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に移転したことに伴い、ヒト血清中デュルバルマブ濃度分析法のクロスバリデーションを実施した。表 2に示すとおり、新しい分析施設における真度及び精度は許容され得るものであった。

ヒト血清中におけるデュルバルマブの安定性を検討したところ、室温で 24 時間、−20°C で 735 日間、−80°C で 732 日間は安定であった。また、凍結融解 5 回に対する安定性も確認された。

定量値の再現性を確認するために、CD-ON-MEDI4736-1108 試験の試料を用いて incurred sample reanalysis を実施した。Incurred sample reanalysis により得られた定量値は、67%を超える試料において初回定量値の±30%以内であり、本法の再現性は良好であると考えられた。

表 2　　血清中デュルバルマブ濃度分析法のバリデーション

分析法	報告書番号	定量下限（ng/mL）	定量範囲（ng/mL）	分析単位間		分析単位内	
				真度（%RE）	精度（%CV）	真度（%RE）	精度（%CV）
4646	AR4646	50.00	50.00～3200.00	0.5～12.1	2.0～3.2	-3.6～17.9	0.0～9.4
4646	AR4646 補遺 2 a)	50.00	50.00～3200.00	-0.5～9.3	3.7～9.0	-4.7～21.3	0.9～11.5

%CV = 変動係数（%）：%CV = ｛（標準偏差）／（平均値）｝×100
%RE = 相対誤差（%）：%RE = ［｛（定量値）／（理論値）｝-1］×100
a) 分析施設の移転に伴う分析法 4646 のクロスバリデーション

2.7.1.1.4.2.2　　バイオマーカーの分析法

可溶性 PD-L1（sPD-L1）

本項には、ヒト血清中 sPD-L1 濃度の分析法を要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、MedImmune（ヘイワード、米国）、MedImmune（マウンテンビュー、米国）及び [redacted] 社において実施した。臨床試験で用いた sPD-L1 の分析法は全て同じである。

ヒト血清中 sPD-L1 濃度を測定するために、ECL 免疫測定法を確立した。本法では、デュルバルマブと結合していない遊離型の sPD-L1 を測定した。ストレプトアビジンでコーティングした [redacted] 製の 96 ウェルプレートにビオチン標識抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4、MedImmune）を固定し、標準試料、対照試料及び試験試料を添加してインキュベートした。その後、プレートを洗浄し、プレートに捕捉された sPD-L1 を検出するための第 1 抗体である抗 PD-L1 抗体（クローン 130021、R&D Systems）を添加した。プレートを洗浄して余剰の第 1 抗体を除去し、ルテニウムで標識した第 2 抗体（[redacted]）を添加して、プレートの各ウェルにおけるシグナルを [redacted]（[redacted]）により測定した。本法の定量範囲は 15.6～1000 pg/mL であった。また、臨床試験の被験者から得られた試料を用いて検出限界を検討したところ 67.1 pg/mL であった（報告書 V-BI-0071 補遺 2）。臨床試験で得られたヒト血清試料は、希釈せずに分析した。

分析法バリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守し、SOP に従って実施した。所定の濃度に調製した QC 試料及び検量線試料を分析し、分析単位内及び分析単位間における本法の真度及び精度を評価した。真度は理論値（調製濃度）に対する百分率で示し、精度は QC 試料の定量値の変動係数（%CV）で示す（表 3）。

バリデーション試験において sPD-L1 の安定性を評価したところ、ヒト血清試料中の sPD-L1 は室温で少なくとも 4 時間、冷蔵（2°C～8°C）で少なくとも 72 時間、−20°C で 1 カ月間、−80°C では 3 年間は安定であった。また、凍結融解 5 回の安定性も確認された。

分析施設間の一貫性を検討するために、sPD-L1 分析法の施設間クロスバリデーションを実施した（表 3）。その結果、各分析施設における本法の分析能は同様であると考えられた。

表 3　　血清中 sPD-L1 濃度分析法のバリデーション

分析法	報告書番号	検出限界（pg/mL）	定量下限（pg/mL）	定量範囲（pg/mL）	分析単位間		分析単位内	
					真度（%）	精度（%CV）	真度（%）	精度（%CV）
V-BI-0071	V-BI-0071	NA	7.8	7.8～1000	103～108	5～11	87～123	0～12
V-BI-0071	V-BI-0071 補遺 1 a)	NA	15.6	15.6～1000	107～113	1～6	103～119	0～13
V-BI-0071	V-BI-0071 補遺 2 b)	67.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5245 c)	AR5245	NA	15.6	15.6～1000	100.6～116.4	7.3～10.9	91.5～131.9	2.1～18.8

%CV = 変動係数（%）：%CV = ｛（標準偏差）／（平均値）｝×100
NA：該当せず
a) MedImmune の別の分析施設における V-BI-0071 法のクロスバリデーション
b) デュルバルマブを投与された患者から得られた試料を用いて分析法 V-BI-0071 の検出限界を検討した。
c) MedImmune の分析法 V-BI-0071 と同じ分析法であり、[redacted]社でクロスバリデーションを実施した。

T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び増殖性 T 細胞

本項には、ヒト全血中の T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び増殖性 T 細胞を測定する分析法を要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、[redacted] 社（[redacted]［米国］、[redacted]［英国］及びシンガポール）において実施し、CD-ON-MEDI4736-1108 試験では非小細胞肺癌患者から得られた全血試料の測定に用いた。

本法では、フローサイトメトリーを用いて、ヒト全血中の T 細胞、B 細胞及び NK 細胞、あるいは細胞内 Ki67 発現量に基づく増殖性 T 細胞を測定し、各細胞集団の比率及び絶対数（cells/mm^3）を評価した。T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の測定では [redacted] 製の [redacted] 採血管を用い、増殖性 T 細胞の測定には [redacted] 製の [redacted] 採血管を用いて、臨床試験の試料を採取した。[redacted] 製 [redacted] 試験管を用いて、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の測定に用いる全血試料を所定量の [redacted] 製 [redacted] 試薬（ヒト CD3、CD16、CD56、CD45、CD4、CD19 及び CD8 に対する蛍光標識抗体）とともにインキュベートし、赤血球の溶解処理後に [redacted] 製 [redacted] フローサイトメーターで測定した。絶対数の算出には、[redacted] 製 [redacted] ソフトウェアを用いた。一方、増殖性 T 細胞の測定では、全血試料を蛍光標識抗体（[redacted] 製のヒト CD3、CD45、CD4 及び CD8 に対する抗体）とともにインキュベートし、[redacted] 製の [redacted] 及び [redacted] を用いて赤血球の溶解、固定及び膜透過処理を行った。その後、細胞に蛍光標識抗ヒト Ki67 抗体を添加し、インキュベート及び洗浄の後に [redacted] フローサイトメーター及びそのソフトウェアを用いて染色細胞を測定した。また、細胞の一部を過剰量の非標識抗ヒト Ki67 抗体とインキュベートし、本法の特異性評価及びゲーティング調整に用いた。Ki67 を発現する CD4 陽性細胞及び CD8 陽性細胞の絶対数は、それぞれの細胞集団の比率に、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の測定で求めた CD4 陽性細胞及び CD8 陽性細胞の絶対数をそれぞれ乗じて求めた。

本法のバリデーションは、それぞれの測定の目的を考慮して実施し、分析単位間精度及び安定性を評価した。QC 試料には、[redacted] 製の [redacted] 又は健康成人の抹消血単核細胞（凍結保存）を用い、少なくとも 5 回の繰り返し測定を実施して精度を評価した。精度には定量値の%CV を示し、細胞の安定性は全血採取時点から経過日数で示す（表 4）。なお、安定性の評価では、全血採取時点と比較した測定値の変化率（平均値）が 20%以内である場合に安定であると判断し、その経過日数を安定な期間とした。

表 4　　T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び増殖性 T 細胞の分析法バリデーション

分析法	報告書番号	細胞集団	精度 a)（%CV）	安定性（採取後日数）
T 細胞 B 細胞 NK 細胞	ADL-V089 ([redacted])	CD4 陽性 T 細胞	2.0	14 b)
		CD8 陽性 T 細胞	7.0	14 b)
		CD19 陽性 B 細胞	4.8	14 b)
		CD16/56 陽性 NK 細胞	7.0	14 b)
増殖性 T 細胞	V129	CD4 陽性 Ki67 発現細胞	16.7	3
		CD8 陽性 Ki67 発現細胞	15.0	2

%CV = 変動係数（%）：%CV = ｛（標準偏差）／（平均値）｝×100
a) 細胞集団の比率に基づく値
b) 採取後 14 日まで安定であり、臨床試験で得られた試料の評価は採取後 7 日までに実施した。

各細胞集団の測定結果に及ぼすデュルバルマブの影響を検討したところ、安定性が確認されている保存期間において、300 µg/mL のデュルバルマブが共存しても測定値の変化率は 20%以内であった。

2.7.1.1.4.2.3 デュルバルマブの抗薬物抗体の分析法

本項には、ヒト血清中に存在するデュルバルマブの抗薬物抗体（ADA）を検出するための分析法を要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、MedImmune の分析施設（ヘイワード及びマウンテンビュー、米国）及び [redacted]（[redacted]、米国）において実施した。本法は、本申請に用いる全ての臨床試験において用いられている。

ADA の評価は段階的アプローチであり、スクリーニング、確認分析及び特性評価を実施した。ADA のスクリーニングに用いる分析法は、ブリッジング ECL 免疫測定法であり、ADA との免疫複合体を形成するためにビオチン標識デュルバルマブ及びルテニウム標識デュルバルマブを用いた。すなわち、陽性対照（ヤギ抗デュルバルマブポリクローナル抗体）、陰性対照及び試験試料をビオチン標識デュルバルマブ及びルテニウム標識デュルバルマブとインキュベートし、形成された免疫複合体をストレプトアビジンでコーティングした [redacted] 製の標準 96 ウェルプレートで捕捉した。[redacted] 製の [redacted] を用いて ECL シグナルを測定した。このとき、シグナル強度は試料中の ADA 濃度に比例する。

ヒト血清試料は 20 倍希釈して分析に供したが、ビオチン標識デュルバルマブ及びルテニウム標識デュルバルマブを添加したため最終的な希釈倍率は 60 倍であった。

スクリーニングで ADA 陽性と考えられた試料は確認分析で更に評価された。デュルバルマブ（400 µg/mL）を添加した試料及び無添加の試料を調製し、室温で約 1 時間プレインキュベートした。その後の分析手順はスクリーニングと同様である。

癌患者 60 例の血清試料に由来する ECL シグナルに基づいてスクリーニングのカットポイント（CP）係数を設定し、陰性対照に対するシグナルの比（SN）が CP 係数以上の場合に、スクリーニングにおける ADA 陽性と判定した。

確認分析における CP は、癌患者 60 例の血清試料に過剰量のデュルバルマブを添加したときのシグナル阻害率（下式参照）に基づいて設定した。確認分析では、阻害率が CP 以上の場合に、その試料を ADA 陽性と判定した。

シグナル阻害率の算出式：

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{デュルバルマブを添加したときのシグナル}}{\text{デュルバルマブを添加しないときのシグナル}}\right) \times 100$$

分析法バリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守し、SOP に従って実施した。バリデーション試験の結果を表 5に要約する。

本法の分析単位内精度及び分析単位間精度は、ヤギ抗デュルバルマブ抗体を所定の濃度で添加した陽性対照試料を分析して評価し、陽性対照の SN の%CV で示す。

[redacted] の分析施設において実施した試験では、スクリーニングの検出限界及び CP 係数はそれぞれ 3.85 ng/mL 及び 1.23 であり、確認分析の CP は 32.2%であった。また、デュルバルマブ濃度が 100 µg/mL 以下であれば 247 ng/mL 以上の陽性対照 ADA が検出可能であり、drug tolerance についても良好な結果であると考えられた。

MedImmune の分析施設（ヘイワード）では、スクリーニングの検出限界及び CP 係数はそれぞれ 21.40 ng/mL 及び 1.14 であり、確認分析の CP は 22.11%であった。また、100 µg/mL のデュルバルマブ共存下で 82.3 ng/mL の陽性対照 ADA が検出可能であり、drug tolerance についても良好な結果であると考えられた。

MedImmune の分析施設をヘイワードからマウンテンビューへ変更したことに伴い、施設間のクロスバリデーションを実施し、ADA 分析の一貫性を検討した。その結果、本法の分析能は施設間で同程度であると考えられ、マウンテンビューの分析施設におけるスクリーニングの検出限界及び CP 係数はそれぞれ 27.16 ng/mL 及び 1.24 であった。また、確認分析の CP は 23.14%であった。

確認分析において ADA 陽性と判定された試料について、スクリーニングと同様の手順で抗体価を測定した。段階的に希釈した試料を分析し、SN がスクリーニングの CP 係数以上となる希釈倍率を抗体価とした。

表 5　　ADA の分析法のバリデーション結果の要約

パラメータ	ヘイワードでのバリデーション	マウンテンビューでのクロスバリデーション	[redacted] でのバリデーション
CP 係数 a)	1.14	1.24	1.23
検出限界（ng/mL）	21.40	27.16	3.85
検出範囲（ng/mL）	21.40～100000	NA	3.85～100000
Drug tolerance	デュルバルマブ濃度 100 µg/mL 以下において陽性対照 82.3 ng/mL 以上の検出が可能	NA	デュルバルマブ濃度 100 µg/mL 以下において陽性対照 247 ng/mL 以上の検出が可能
分析単位間精度（%CV）	≤21	6	≤19.4
確認分析 CP（阻害率）b)	22.11%	23.14%	32.2%
バリデーション報告書番号	V-IM-0077	V-IM-0077 補遺 1	GCL-387
スクリーニング CP 係数の統計解析報告書番号	CTL-MEDI4736-JZ-002	CTL-MEDI4736-JZ-004	CTL-MEDI4736-JZ-012
確認分析 CP の統計解析報告書番号	CTL-MEDI4736-JZ-003	CTL-MEDI4736-JZ-005	CTL-MEDI4736-JZ-013

ADA = 抗薬物抗体、%CV = 変動係数（%）：%CV = ｛（標準偏差）／（平均値）｝×100、CP = カットポイント、NA = 該当せず

a) CP 係数は、デュルバルマブを投与されていない癌患者の血清試料の分析結果に基づいて、各々のバリデーション試験で統計解析により算出した（偽陽性率：ヘイワード及びマウンテンビューでは 1%、[redacted] では 5%）。

b) 確認分析の CP は、デュルバルマブを投与されていない癌患者の血清試料の分析結果に基づいて、各々のバリデーション試験で統計解析により算出した（偽陽性率：0.1%）。

2.7.1.1.4.2.4 中和抗体の分析法

本項には、ヒト血清中に存在するデュルバルマブ中和抗体（nAb）の検出に用いる分析法を要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、MedImmune（マウンテンビュー、米国）の分析施設において実施した。本法は、本申請に用いる全ての臨床試験において、nAb の検出に用いられた。

デュルバルマブに対する ADA が陽性であった試料を用いて、nAb が存在するか否か検討した。本法は、[redacted] 製のプラットフォームを用いるリガンド結合サンドイッチ免疫測定法であり、sPD-L1 の分析法を応用したものである。プレートに固定した抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4）を用いて sPD-L1 を捕捉し、マウス抗ヒト PD-L1 抗体及びルテニウム標識ヤギ抗マウス免疫グロブリン G 抗体を添加することより、ルテニウムと結合した sPD-L1 を ECL シグナルとして検出した。分析試料を sPD-L1 及びデュルバルマブとインキュベートすると、sPD-L1 と抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4）との結合に対してデュルバルマブが競合し、プレートに捕捉される sPD-L1 が減少して ECL シグナルが低下する。ここで nAb が存在すれば、nAb がデュルバルマブと結合することにより、sPD-L1 と抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4）との結合に対するデュルバルマブの競合が抑えられる。その結果、抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4）に結合する sPD-L1 が増加し、nAb の量に比例して ECL シグナルが発生する。

ADA が陽性であった試料を用いて、デュルバルマブの nAb を分析した。本法で分析する試料は分析用緩衝液で 5 倍に希釈した。

分析法バリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守し、SOP に従って実施した。また、分析単位内精度及び分析単位間精度は、陰性対照及び陽性対照を用いて検討した。陰性対照には、デュルバルマブの投与を受けていないヒトから得られたプール血清を用い、陰性対照にデュルバルマブに対する抗イディオタイプモノクローナル抗体（nAb：AB0470009）を添加した試料を陽性対照とした。更に、正常ヒト血清及び癌患者の血清による分析結果を統計解析し、CP 係数（nAb 陽性と nAb 陰性の閾値）及び検出限界を検討した（表 6）。なお、CP 係数は偽陽性率が 1%となる値を設定した。

本法におけるデュルバルマブの影響を検討したところ、デュルバルマブ濃度が 500 ng/mL 以下であれば、711 ng/mL 以上の濃度の陽性対照で nAb が検出可能であった。また、nAb を添加しない陰性対照と nAb を添加した陽性対照を分析したところ、nAb 検出の選択性は 100%であった。

表 6 ヒト血清中のデュルバルマブ中和抗体の分析法

分析法	報告書番号	検出限界 (ng/mL)	CP 係数 a)	分析単位内精度 (%CV)	分析単位間精度 (%CV)
RH-060180	V-IM-0085	289	1.42	0.4～16.0	23.0～26.0

%CV = 変動係数（%）：%CV = ｛（標準偏差）／（平均値）｝×100、CP = カットポイント
a) バックグラウンド値に対するシグナルの比

2.7.1.1.4.2.5 ヒト血清中の TM 特異的 ADA の分析法

デュルバルマブの Fc 領域に導入されている 3 箇所のアミノ酸変異（TM）に対して特異性を示す ADA が存在するか否か検討するために、ADA 陽性と判定された試料を更に分析した（CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び D4191C00003 試験）。本法は、ビオチン標識デュルバルマブ及びル

テニウム標識デュルバルマブを用いるブリッジング ECL 免疫測定法（バリデーション報告書 V-IM-0088）であり、阻害剤を用いることを除いては、ADA のスクリーニングと同じ方法である。特異的及び非特異的な阻害剤として、r347TM（TM を導入したヒト IgG1）及び r347（TM を導入していないヒト IgG1）をそれぞれ用い、ADA の TM に対する特異性を評価した。ADA が陽性と判定された試料に過剰量の r347TM 又は r347 を添加して分析し、r347TM 及び r347 を添加せずに分析した結果と比較した。ADA が Fc 領域の TM に特異的か否かを判定するために、2 つの CP を用いた。これらの CP は、癌患者 60 例から得られた血清試料に過剰量の r347TM 又は r347 を添加したときの阻害率（下式参照）を用いて、偽陽性率が 0.1%となるように設定した。その結果、r347TM を添加時の CP は 29.0%であり、r347 を添加時の CP は 20.0%であった。

シグナル阻害率の算出式：

$$\text{r347TMによる阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{r347TMを添加したときのシグナル}}{\text{r347TM及びr347を添加しないときのシグナル}}\right) \times 100$$

$$\text{r347による阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{r347を添加したときのシグナル}}{\text{r347TM及びr347を添加しないときのシグナル}}\right) \times 100$$

TM に特異的な ADA の判定には、r347TM 及び r347 による阻害率を用い、r347TM による阻害率が r347TM を添加時の CP 未満であれば陰性とし、r347TM による阻害率が r347TM を添加時の CP 以上で r347 による阻害率が r347 を添加時の CP 未満の場合には陽性とした。また、r347TM による阻害率が r347TM を添加時の CP 以上で r347 による阻害率が r347 を添加時の CP 以上の場合は判定不能とした。

分析法バリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守し、SOP に従って実施した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験の一覧表

使用した製剤のロット番号とともに、臨床試験の一覧を付録の表 7に示す。

2.7.1.2.2 個々の試験の説明

デュルバルマブは静脈内投与でのみ使用する薬剤であり、異なる剤形を用いる生物薬剤学試験を実施していない。本申請に用いる臨床試験で得られた試料を用いて、デュルバルマブの薬物動態を検討した結果は臨床薬理試験 2.7.2 項に記載する。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

異なる剤形を用いる生物薬剤学試験を実施しなかったため、全試験を通しての結果の比較に該当するものはない。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 臨床試験で使用した薬剤のロット

臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤のロット番号を表 7に示す。

表 7 臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤のロット番号

ロット番号	試験番号	試験の標題	CTD 番号
[redacted]	D4190C00002	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	5.3.3.2
[redacted]	D4191C00001	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（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	5.3.5.1
[redacted]	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	5.3.5.2.1
[redacted]	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	5.3.5.2.2

MEDI4736 = デュルバルマブ（遺伝子組換え）

2.7.2　臨床薬理試験
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 6
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 緒言 8
2.7.2.1.1.1 臨床試験の概観 8
2.7.2.1.1.2 母集団薬物動態解析の概観 9
2.7.2.1.1.3 曝露量-反応解析の概観 10
2.7.2.1.1.4 免疫原性評価の概観 11
2.7.2.1.1.5 薬物間相互作用の概観 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 11
2.7.2.2.2 試験の記述的要約 12
2.7.2.2.2.1 試験 D4190C00002（D4190C00002 試験） 13
2.7.2.2.2.2 試験 D4191C00001（PACIFIC 試験） 17
2.7.2.2.2.3 試験 CD-ON-MEDI4736-1108（1108 試験） 18
2.7.2.2.2.4 試験 D4191C00003（ATLANTIC 試験） 25
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.2.3.1 日本人及び外国人におけるデュルバルマブの薬物動態の比較 28
2.7.2.3.2 PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験に基づく薬物動態の比較 34
2.7.2.3.3 患者における母集団薬物動態 36
2.7.2.3.3.1 初期の母集団薬物動態モデル（モデル 1） 39
2.7.2.3.3.2 更新された母集団薬物動態の最終モデル（モデル 2） 39
2.7.2.3.3.3 外部データ法によるバリデーション 44
2.7.2.3.3.4 デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 47
2.7.2.3.3.4.1 人種 48
2.7.2.3.3.4.2 年齢 48
2.7.2.3.3.4.3 腎機能障害 48
2.7.2.3.3.4.4 肝機能障害 49
2.7.2.3.3.4.5 性別 50
2.7.2.3.3.4.6 体重及び肥満 50
2.7.2.3.3.4.7 ECOG/WHO Performance Status 51
2.7.2.3.3.5 デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 51
2.7.2.3.3.5.1 喫煙あるいはニコチン製剤の使用 51
2.7.2.3.4 曝露量－反応解析 51
2.7.2.3.4.1 曝露量－有効性解析 52
2.7.2.3.4.2 曝露量－安全性解析 56

2.7.2.3.4.3 血清中濃度-QT_c解析 59
2.7.2.3.5 免疫原性評価の要約 61
2.7.2.3.5.1 日本人及び外国人におけるデュルバルマブの免疫原性に関する比較 64
2.7.2.3.6 薬物間相互作用 65
2.7.2.3.7 用量設定根拠 65
2.7.2.4 特別な試験 68
2.7.2.5 付録 69
参考文献 71

表目次

表 1 臨床試験一覧 11
表 2 デュルバルマブの臨床薬理を検討した試験の要約 13
表 3 日本人患者にデュルバルマブを初回 IV 投与したときの血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験の用量漸増期における薬物動態解析対象集団） 16
表 4 デュルバルマブ初回 IV 投与時の血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（1108 試験） 22
表 5 デュルバルマブ反復 IV 投与後の定常状態における血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（1108 試験） 23
表 6 定常状態におけるデュルバルマブの血清中濃度の要約 27
表 7 日本人及び外国人における薬物動態の比較に用いた患者背景の要約 29
表 8 日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを IV 投与したときの初回投与時におけるデュルバルマブの薬物動態パラメータの要約 31
表 9 デュルバルマブの母集団薬物動態解析 38
表 10 最終モデル（モデル 2）における固形癌患者のデュルバルマブの母集団薬物動態パラメータの要約 41
表 11 無増悪生存期間の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約 55
表 12 PACIFIC 試験における選択された有害事象の要約 56
表 13 線形混合効果モデルによる血清中濃度－ΔQT_cF 解析におけるパラメータ推定値 60
表 14 血清中デュルバルマブ濃度実測値の幾何平均値と予測される ΔQT_cF の要約 60
表 15 デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 又はプラセボ投与時の免疫原性評価の結果の要約（ADA 解析対象集団） 62
表 16 日本人患者及び外国人患者におけるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与時の免疫原性評価の結果の比較（ADA 解析対象集団） 64
表 17 デュルバルマブの薬物動態パラメーター覧 69

図目次

図 1　日本人患者にデュルバルマブの 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W を IV 投与したときの初回投与後 14 日（上図）又は最終測定時点（下図）までの血清中濃度-時間プロファイル（平均値±標準偏差）（片対数表示）（D4190C00002 試験の用量漸増期における薬物動態解析対象集団）.....15
図 2　デュルバルマブ 0.1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を IV 投与したときの初回投与時の血清中濃度-時間プロファイル（平均値±標準偏差）（片対数表示）（1108 試験）.....20
図 3　NSCLC 患者にデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与したときのリンパ球数の推移（ベースラインからの平均変動率±標準誤差）.....24
図 4　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときの初回投与後 28 日（左図）又は最終測定時点（右図）までの個体別血清中デュルバルマブ濃度-時間プロファイル（日本人データを赤、外国人データを青で示す）（D4190C00002 試験及び 1108 試験）.....30
図 5　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの体重当たり投与量（mg/kg）と曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係 — D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —.....33
図 6　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの個体当たり投与量（mg/body）と曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係 — D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —.....33
図 7　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの患者背景（体重及び年齢）と用量当たり曝露量（個体当たり投与量で基準化した C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係 — D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —.....34
図 8　デュルバルマブを IV 投与したときの血清中濃度-時間プロファイル（算術平均値±標準偏差）.....35
図 9　PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を IV 投与したときの血清中濃度-時間プロファイル.....36
図 10　モデル構築と外部データ法によるバリデーションに用いたデータと症例.....37
図 11　最終モデル（モデル 2）における共変量が曝露量（AUC_{ss}［上左］、$C_{max,ss}$［上右］及び $C_{min,ss}$［下左］）に及ぼす影響.....42
図 12　バリデーションに用いた各試験における血清中デュルバルマブ濃度の経時的変化.....45
図 13　バリデーションに用いた症例の全体的な診断プロット.....46
図 14　バリデーションに用いた症例の血清中濃度の経時的推移の予測値における母集団予測値で補正した VPC.....47
図 15　人種がデュルバルマブの CL_{ss} と V_1 に及ぼす影響.....48
図 16　腎機能がデュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす影響.....49
図 17　肝機能がデュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす影響.....50
図 18　デュルバルマブの曝露量で層別した無増悪生存期間の推移.....53

図 19　時間依存的な CL の低下率によって層別した無増悪生存期間の推移 54
図 20　AUC_{ss} によって層別した時間依存的な CL の低下率 55
図 21　AUC_{ss} と選択された有害事象の関係 57
図 22　$C_{max,ss}$ と選択された有害事象の関係 58
図 23　$C_{min,ss}$ と選択された有害事象の関係 59
図 24　血清中デュルバルマブ濃度とΔQT_cF の関係 61

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	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
ALB	Albumin：血清中アルブミン値
ALK	Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARC_{max}	Accumulation index for C_{max}：C_{max} に基づく累積係数
ARC_{trough}	Accumulation index for C_{trough}：C_{trough} に基づく累積係数
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	AUC at steady state：定常状態における AUC
$AUC_{0\text{-}14}$	AUC from 0 to 14 days：初回投与後 0 から 14 日までの AUC
BIL	Bilirubin：総ビリルビン
CD	Cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CL	Clearance：全身クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL_{ss}	Clearance at steady-state：定常状態における CL
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum serum concentration at steady state：定常状態における C_{max}
$C_{min,ss}$	Minimum serum concentration at steady state：定常状態における最低血清中濃度
CPH	Cox proportional-hazards：コックス比例ハザード
CRCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス（非線形混合効果モデル解析結果の出力時のみ使用）
C_{trough}	Trough serum concentration：血清中トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	Trough serum concentration at steady state：定常状態における C_{trough}
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
HCC	Hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
irRECIST	Immune Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの免疫関連効果判定のためのガイドライン
IV	Intravenous：静脈内持続（投与）
MPE	Mean prediction error：平均予測誤差
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
NCA	Non-compartment model analysis：ノンコンパートメント解析
NSCLC	Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OBD	Optimal biological dose：生物学的至適用量
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
PD	Progressive disease：進行

略語及び専門用語	用語の説明
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
Q2W	Every 2 weeks：2 週間毎
Q3W	Every 3 weeks：3 週間毎
Q4W	Every 4 weeks：4 週間毎
QTc	Corrected QT interval：心拍数について補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula：心拍数について Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔
SCCHN	Squamous cell carcinoma of the head and neck：頭頚部扁平上皮癌
sPD-L1	Soluble programmed cell death ligand 1：可溶性 programmed cell death ligand 1
ss	Steady state：定常状態
$t_{½}$	Terminal half-life：消失半減期
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
TK	Tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
TM	Triple mutation：3 重変異
T_{max}	時間依存性の CL の最大値
T_{max}	Time to maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TNBC	Triple negative breast cancer：トリプルネガティブ乳癌
UC	Urothelial carcinoma：尿路上皮癌
V_1	Central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_2	Peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）は、ヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり、Programmed cell death ligand 1（PD-L1）に結合することにより、その Programmed cell death 1（PD-1）及び白血球分化抗原（CD）80（B7 homolog 1）との相互作用を阻害する。デュルバルマブは、複数の臨床試験で非小細胞肺癌（NSCLC）を含む様々な癌種適応を有する患者 2141 例に投与したとき、臨床的に有意な活性を示すとともに、容認可能かつ管理可能な安全性及び忍容性を示した。

デュルバルマブの承認申請で予定されている用法・用量は、10 mg/kg を 60 分間静脈内持続投与（IV）により 2 週間毎（Q2W）に投与であり、切除不能な限局性進行 NSCLC を有する患者で白金製剤による化学療法後に病勢進行が見られない場合の維持療法として、腫瘍増悪又は容認できない毒性が確認されるまで継続される。

本文書には、以下の項目に関する詳細な要約を記載する

- デュルバルマブの薬物動態、免疫原性、及び、薬力学的特性について検討した臨床試験（2.7.2.2項）
- 全試験を通しての結果の比較と解析
  - デュルバルマブの母集団薬物動態解析で得られたモデリング&シミュレーションの結果（2.7.2.3.3項）（デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性共変量の範囲の評価を含む）
  - デュルバルマブの全身曝露による有効性、安全性、免疫原性及び QT 間隔に及ぼす影響の評価（2.7.2.3.4項）
  - 本承認申請に際し実施した臨床試験で新たに得られたデータを用いたデュルバルマブの母集団薬物動態解析モデルに関する外部データ法によるバリデーション（2.7.2.3.3.3項）
  - 臨床試験で観測された抗薬物抗体（ADAs）及び中和抗体（nAbs）の分析（2.7.2.3.5項）

2.7.2.1.1 緒言

本項には、デュルバルマブの薬物動態、薬力学及び免疫原性について検討した臨床試験の詳細な要約を記載する。また、NSCLC 及び他の様々な固形癌を有する患者で免疫原性を検討した複数の試験結果が含まれる。

2.7.2.1.1.1 臨床試験の概観

デュルバルマブの薬物動態は、第 I 相試験 D4190C00002（以下、D4190C00002 試験）、第 III 相試験 D4191C00001（以下、PACIFIC 試験）、第 I/II 相試験 CD-ON-MEDI4736-1108（以下、1108 試験）及び第 II 相試験 D4191C00003（以下、ATLANTIC 試験）にて IV 投与により検討した。すべての試験には、進行固形癌を有する 18 歳以上の男女の患者が割り付けられた。さらに、デュルバルマブの単剤療法、並びに、トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマ

ブ）又は他の抗癌剤との併用療法について、他の固形癌及び血液悪性腫瘍への適応を探索するための臨床開発プログラムが継続中である。

2.7.2.1.1.2 母集団薬物動態解析の概観

母集団薬物動態解析は 3 つの臨床試験（PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験［表 1 参照］）から得られたデータ（血清中濃度、投与情報、患者背景、患者及び疾患の特徴）を用いて実施した。海外においては、デュルバルマブの尿路上皮癌（UC）の適用に対する申請において、母集団薬物動態解析として、2 つの臨床試験（1108 試験（データカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び ATLANTIC 試験）のデータを併合して実施した。そのときの母集団薬物動態解析モデルは線形消失項と非線形消失項を考慮した 2-コンパートメントモデルであり、デュルバルマブの血清中濃度推移を適切に記述していた。デュルバルマブの UC の適用に対する申請中に、以下の 3 つの変更を伴う事後的なモデルの改定を行った。変更内容は以下の通りである（詳細は 5.3.3.5 項の UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書（補遺）を参照）。

- 全身クリアランス（CL）に時間依存的な要因を含めた
- Michaelis-Menten 式に基づく非線形消失項を除いた
- 極く少数例であることから用量が 10 mg/kg 未満のデータを除いた

この最終モデルは 1108 試験及び PACIFIC 試験の患者でこれまでのモデル構築に用いられていない少なくとも 1 点の新たに得られた血清中濃度を有する患者のデータを外部データとして用いたバリデーションを行った。

母集団薬物動態解析モデルは、患者背景による用量調節の必要性を評価するために、NSCLC 及びその他の固形癌患者から得られたデュルバルマブの血清中濃度を用いて構築した。デュルバルマブの薬物動態は標的部位からの消失が飽和するまでの 3 mg/kg Q2W よりも低い用量においては非線形を示し、3 mg/kg Q2W 以上の用量においては線形であった。デュルバルマブの最終モデルは初回投与後の血清中濃度データが少なくとも 1 点あり、10 mg/kg Q2W 以上のデュルバルマブを投与されている複数の臨床試験から得られた患者 1310 例の 6984 点の評価可能な血清中濃度データを用いて構築した。

10 mg/kg Q2W 以上の用量を IV 投与したデータを用いて構築した、2-コンパートメント母集団薬物動態モデルに線形消失項と時間依存性のある CL を考慮した事後的なモデルの改定結果は 2.7.2.3.3.2項に示した。最終モデルにおける CL の線形項及び分布容積はそれぞれ 0.266 L/day 及び 3.51 L であった。個体間変動は小さく変動係数はそれぞれ 27.3%及び 22.1%であった。デュルバルマブの CL は経時的に低下したが、定常状態における全身クリアランス（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。

デュルバルマブの最終母集団薬物動態モデルでは、1108 試験及び PACIFIC 試験の患者でこれまでのモデル構築に用いられていない少なくとも 1 点の新たに得られた血清中濃度を有する患者 679 例 3408 点のデータを外部データとして用いたバリデーションを行った（2.7.2.3.3.3項参照）。デュルバルマブの最終母集団薬物動態モデルはこれらの血清中濃度データで適切に記述でき、1108 試験及び PACIFIC 試験の患者の個体間変動を適切に表現しており、PACIFIC 試験における NSCLC 患者におけるデュルバルマブの薬物動態はこれまでに実施した臨床試験における結果と一致していることが示された。

最終モデルの更新及び外部データ法によるバリデーションに用いた全症例を含む解析対象集団における、定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値（変動係数）は 5.64 L（17.6%）であった。CL のベースラインからの最大低下率の平均値（変動係数）は約 23.0%（57.1%）で、投

与 365 日における CL_{ss} の幾何平均値（変動係数）は 8.16 mL/h（39.2%）であった。ベースラインの CL に基づく $t_{½}$ の幾何平均値（変動係数）は、約 18 日（24.3%）であった。

母集団薬物動態解析の結果、統計的に有意な共変量のベースライン（体重、血清中アルブミン値（ALB）、性別、投与後の ADA、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）及び世界保健機関（WHO）による Performance Status、可溶性 Programmed cell death ligand 1（sPD-L1）、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）、乳酸脱水素酵素、癌種）が特定されたが、いずれの共変量も薬物動態パラメータ及び曝露量の変動が 30%未満であることから臨床的には意味の無いものであると考えられた。10 mg/kg Q2W の用量において、NSCLC と他の癌種における臨床的に意味のある曝露量の違いは認められなかった。年齢、人種、軽度及び中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害は曝露量に影響を与えないことから、これらの要因によりすべてのあるいは NSCLC 患者集団における用量の調節は不要であることが示唆された。母集団薬物動態モデルと sPD-L1 の抑制から、免疫原性はデュルバルマブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。母集団薬物動態モデルから患者背景の特徴による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の結果の概要を2.7.2.3.3項に示す。

2.7.2.1.1.3 曝露量-反応解析の概観

曝露量-反応解析の目的は以下の通りである

- PACIFIC 試験で得られたデータに基づき、デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W で単剤療法を受けた患者におけるデュルバルマブの推定曝露量と有効性／安全性プロファイルとの潜在的関係性を評価すること
- デュルバルマブの曝露量と QT 延長との関係性を評価すること

曝露量-有効性及び曝露量-安全性解析より、NSCLC 患者に対するデュルバルマブ単剤療法の用法・用量として 10 mg/kg Q2W IV が適切であることが裏付けられた。主な結論を以下に示す

- わずかな傾向ではあるが、デュルバルマブ単独療法群の定常状態におけるデュルバルマブの曝露量が高いほどより長い無増悪生存期間（PFS）となることが示唆された。しかしながら、曝露量を四分位別したすべての群においてプラセボ投与群よりも長い PFS を示した。
  時間依存的な CL の低下がより大きくなることで、より長い PFS となることが示唆された。しかしながらデュルバルマブの CL がより低下することにより、定常状態におけるデュルバルマブの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）がより大きくなると考えられた。したがって、定常状態における AUC（AUC_{ss}）が大きい症例において PFS が長期間である傾向は、デュルバルマブが奏効している患者においてデュルバルマブの 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。
- PACIFIC 試験の安全性データにおいて、Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象、Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない注目すべき有害事象、投与中止に至った有害事象、及び肺臓炎の発現率に、曝露量-反応関係は認められなかった。

心拍数について補正した QT 間隔（QT_c）を評価した ATLANTIC 試験のサブスタディにおいて、デュルバルマブの血清中濃度と心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔の変化（ΔQT_cF）の関係を解析した結果、明確な関係は示されなかった。このことからデュルバルマブは心室脱分極及び心室再分極を遅らせる可能性はないことが示唆された。

曝露量-反応解析の概要を2.7.2.3.4項に示す。

2.7.2.1.1.4 免疫原性評価の概観

本承認申請に際し実施したすべての臨床試験において、デュルバルマブに対する ADA のモニタリングを実施し、ADA 陽性が確認された検体について力価測定を実施した。ADA 陽性が確認された検体については、nAb についても評価した。デュルバルマブには、抗体依存性の細胞媒介性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を減弱する目的で、その Fc 領域に対し、工学的に 3 箇所のアミノ酸変異（3 重変異：TM）が加えられている。デュルバルマブの Fc 領域における TM に対する ADA の特異性については、1108 試験で ADA 陽性が確認された検体で評価した。

デュルバルマブの 10 mg/kg を Q2W で投与したときに観測された治療に起因する ADA 発現率は 3.3%（ADA 解析対象集団の患者 1686 例中 55 例）であった。全体での ADA 検出率（いずれかの検体で ADA が検出された割合）は 5.9%（1686 例中 99 例）であり、それらの中で nAb が検出された割合は 8.1%（99 例中 8 例）であった。母集団薬物動態解析モデルに基づくと、ADA の発現によって、デュルバルマブの曝露量に臨床的に意味のある低下が生じることはなかった。デュルバルマブの薬物動態に及ぼす免疫原性の影響の評価の詳細は 5.3.3.5 項「UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書」を参照のこと。

ADA 又は nAb が存在することによるデュルバルマブの安全性への潜在的影響を示す明らかな証拠は認められなかった。母集団薬物動態解析の結果から、デュルバルマブの薬物動態について、ADA が存在することによる臨床的に意味のある影響はないことが確認された。ADA 陽性が確認された患者数が少なかったことから、デュルバルマブの臨床的有効性に及ぼす ADA の影響は不明である。

2.7.2.1.1.5 薬物間相互作用の概観

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。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ることから、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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の概要表

表 1 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン	用法・用量	登録例数	投与例数（全体／日本人）
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	D4190C00002	安全性、忍容性、薬物動態、及び、免疫原性	非盲検、非無作為化	【用量漸増期】 1、3 及び 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 並びに 20 mg/kg Q4W を最長 12 カ月間 IV 投与	25	22 / 22

試験の種類	試験番号	試験目的	試験デザイン	用法・用量	登録例数	投与例数（全体／日本人）
				【規模拡大期】 デュルバルマブ単剤療法 10 mg/kg Q2W を最長 12 カ月間 IV 投与	140	116 / 109
				【規模拡大期】 デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法 デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W をトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W との併用（最初の 16 週のみ）にて 12 カ月間 IV 投与	87	72 / 37
白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（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	D4191C00001 (PACIFIC)	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性、及び、QoL	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	10 mg/kg Q2W を最長 12 カ月間 IV 投与	983	473 / 72 (デュルバルマブ) 236 / 40 (プラセボ)
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	CD-ON-MEDI4736-1108 (1108)	安全性、忍容性、薬物動態、及び、免疫原性	非盲検、非無作為化	【用量漸増期】 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg Q2W 並びに 15 mg/kg Q3W を最長 12 カ月間 IV 投与	27	27 / 0
				【用量探索期】 20 mg/kg Q4W を最長 12 カ月間 IV 投与	21	21 / 0
				【規模拡大期】 10 mg/kg Q2W を最長 12 カ月間 IV 投与	964	964 / 0
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	D4191C00003 (ATLANTIC)	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、及び、免疫原性	非盲検、非無作為化	10 mg/kg Q2W を最長 12 カ月間 IV 投与	1980	444 / 46

IV = 静脈内持続（投与）、NSCLC = 非小細胞肺癌、QoL = 生活の質、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎、MEDI4736 = デュルバルマブ（遺伝子組換え）

2.7.2.2.2 試験の記述的要約

D4190C00002、PACIFIC、1108 及び ATLANTIC の各試験におけるデュルバルマブの忍容性は概して良好であった。安全性及び忍容性の詳細は本項には記載せず、臨床的安全性の概要（2.7.4

項）にて考察する。2.7.2.2.2項に記載した臨床試験の一覧を表 2に示し、薬物動態パラメータを表 17（2.7.2.5付録）に要約する。

表 2　　デュルバルマブの臨床薬理を検討した試験の要約

試験の種類	含まれる試験
固形癌患者での薬物動態	D4190C00002、PACIFIC、1108、ATLANTIC
内因性要因	D4190C00002、PACIFIC、1108、ATLANTIC
外因性要因	D4190C00002、PACIFIC、1108、ATLANTIC
固形癌患者での薬力学	1108
薬物動態又は薬力学を評価した患者試験	D4190C00002、PACIFIC、1108、ATLANTIC

2.7.2.2.2.1　　試験 D4190C00002（D4190C00002 試験）

試験の標題

進行固形悪性腫瘍患者を対象としたデュルバルマブの安全性、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

試験の目的

本試験の主要目的は、進行固形悪性腫瘍患者にデュルバルマブ単独又はトレメリムマブを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。本試験の副次目的は、以下のとおりであった

- 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単剤療法したときの最大耐量（MTD）又は生物学的至適用量（OBD）を求める（可能な場合）
- 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単剤又はトレメリムマブを併用したときの薬物動態を検討する
- 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単剤又はトレメリムマブを併用したときの免疫原性を検討する
- 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単剤又はトレメリムマブを併用したときの抗腫瘍効果を検討する

試験デザイン

本試験は、進行固形悪性腫瘍患者を対象とする非盲検多施設共同第 I 相試験であり、デュルバルマブを IV 投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために実施した。本試験は、2 つの治療期、すなわち、用量漸増期及び規模拡大期で構成され、増量に際しては、患者の安全を確保するため、集中的な安全性モニタリングを実施した。

用量漸増期では、進行固形癌を有する日本人患者（最大 24 例）の組み入れが計画された。4 つの投与群を設定し、各投与群につき、最低 3 例、最高 6 例の評価可能症例を得られるように患者を組み入れる標準的な 3+3 用量漸増デザインとした。用量漸増期のデュルバルマブの用量は 1、3、10 mg/kg とし、Q2W で IV 投与した。Q2W の用量漸増終了後に、別途 3 週間毎（Q3W）及び 4 週間毎（Q4W）の用量漸増期を開始した。Q3W 及び Q4W の用量漸増期の開始用量は OBD（又は OBD が特定されていない場合は検討した最高用量）を投与間隔で補正した用量（mg/kg/週換

算）とした。Q2W の漸増投与を終了する前に MTD に達した場合は、Q3W 及び Q4W の漸増投与の開始用量は、Q2W における MTD の 1 段階低い用量を投与間隔で補正した用量とすることとした。用量漸増及び減量の可否は、以下の基準に基づいた

- 3 例の評価可能症例に用量制限毒性（DLT）がみられなかった場合は、次の用量段階に増量することは可能である。
- 3 例の評価可能症例中 1 例に DLT がみられた場合は、当該投与群へ合計 6 例の患者を組み入れる。評価可能症例合計 6 例中 DLT がみられた症例が 1 例の場合は、次の用量段階に増量することは可能である。
- 組み入れられた患者数に関わらず各投与群の評価可能症例中 2 例以上に DLT がみられた場合、その用量は不耐用量とみなし、当該投与群への組入れ及び増量を中止する。なお、当該用量と既に評価済みの 1 段階低い用量との中間の用量を MTD 候補用量として検討してもよい。

なお、同一患者内で用量漸増は行わないこととした。

規模拡大期は、Q2W の用量漸増期終了後に実施した。デュルバルマブ単剤療法群では、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与した。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法群では、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を最初の 16 週間併用投与し、その後、単剤療法としてデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を IV 投与した。

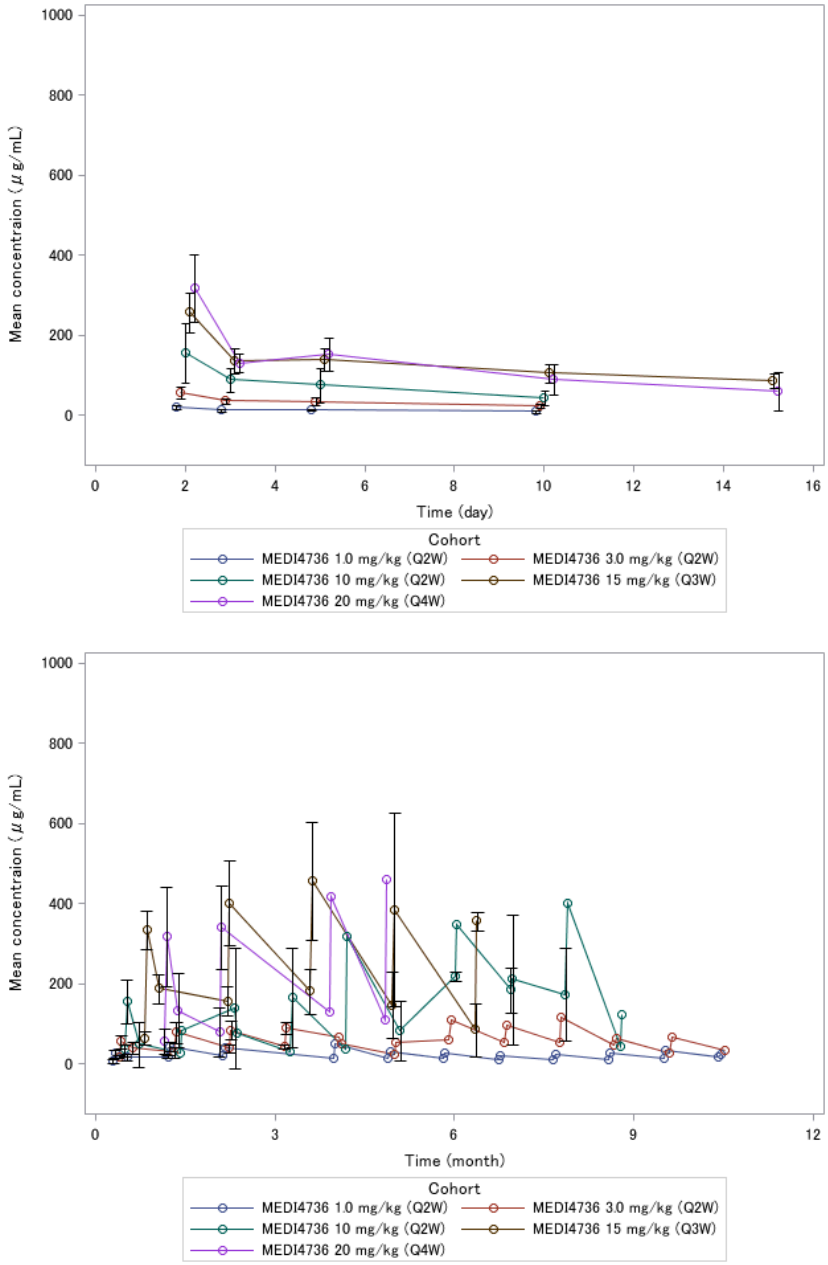
投与期間は、用量漸増期及び規模拡大期、並びに、Q2W、Q3W 及び Q4W のいずれも、最長 12 カ月間又は進行（PD）の確定、治験薬以外の癌治療の開始、忍容できない毒性の発現、同意の撤回、又はその他の理由で投与を中止するまでとした。治療中に臨床的な悪化がみられず、患者に治療によるベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合は、PD 確定後も更に投与を継続できることとした。病勢コントロール（DC、すなわち完全奏効［CR］、部分奏効［PR］、安定［SD］）を達成し、12 カ月後の投与期終了まで維持している患者は追跡調査期に移行した。追跡調査期に PD が認められた患者については、更に最長 12 カ月間投与できることとした（ただし、1 回のみ）。

薬物動態の結果及び結論

用量漸増期に、デュルバルマブの 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W を IV 投与したときの血清中デュルバルマブ濃度-時間プロファイルを図 1に示し、ノンコンパートメント解析（NCA）で算出した初回投与時の薬物動態パラメータを表 3に要約する。用量漸増期では、デュルバルマブの初回投与後の最高血清中濃度（C_{max}）について、検討した 1～20 mg/kg の用量範囲における用量比例性が確認された。初回投与後 0 から 14 日までの AUC（AUC_{0-14}）については、IV 投与された 1～10 mg/kg Q2W の用法・用量の範囲で用量比例性が確認された。初回投与後の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は、用量間で類似していた。なお、C_{max} に基づく累積係数（ARC_{max}）の個別値の範囲は 1.07～1.69 であったが、用量グループごとに算出可能であった例数が 2 例以下であったことから、用量別の要約統計量は算出しなかった。

規模拡大期には、デュルバルマブの単剤療法（10 mg/kg Q2W）又はトレメリムマブとの併用療法（デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W＋トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W）を実施したが、個体別に薬物動態パラメータを算出するには測定時点が不足していたことから、NCA は実施しなかった。

図 1　　日本人患者にデュルバルマブの 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W を IV 投与したときの初回投与後 14 日（上図）又は最終測定時点（下図）までの血清中濃度-時間プロファイル（平均値±標準偏差）（片対数表示）（D4190C00002 試験の用量漸増期における薬物動態解析対象集団）



MEDI4736 = デュルバルマブ、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎
D4190C00002 試験の治験総括報告書 図 8 より引用

表 3　　日本人患者にデュルバルマブを初回 IV 投与したときの血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験の用量漸増期における薬物動態解析対象集団）

初回投与時の薬物動態パラメータ（単位）	デュルバルマブの用法・用量				
	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W	15 mg/kg Q3W	20 mg/kg Q4W
T_{max} (day)	0.046 (0.045-0.048) [n=4]	0.044 (0.043-0.045) [n=4]	0.047 (0.044-0.073) [n=3]	0.044 (0.044-0.045) [n=3]	0.046 (0.043-0.12) [n=4]
C_{max} (μg/mL)	20.8 (24.1) [n=4]	54.9 (27.9) [n=4]	145 (51.2) [n=3]	254 (20.8) [n=3]	311 (26.6) [n=4]
C_{max}/dose (μg/mL/mg)	0.370 (19.4) [n=4]	0.356 (15.5) [n=4]	0.268 (32.3) [n=3]	0.375 (7.38) [n=3]	0.254 (23.2) [n=4]
C_{trough} (μg/mL)	7.23 (52.6) [n=3]	16.6 (23.9) [n=3]	33.3 (41.5) [n=3]	62.4 (31.9) [n=4]	47.5 (84.8) [n=4]
C_{trough}/dose (μg/mL/mg)	0.126 (57.6) [n=3]	0.111 (11.8) [n=3]	0.0615 (43.8) [n=3]	0.0886 (42.0) [n=4]	0.0388 (91.6) [n=4]
$AUC_{0-\tau}$ (μg･day/mL)	150 (30.4) [n=4]	405 (21.8) [n=4]	826 (51.4) [n=3]	2380 (16.9) [n=3]	2440 (31.8) [n=4]
$AUC_{0-\tau}$/dose (μg･day/mL/mg)	2.67 (32.8) [n=4]	2.63 (8.18) [n=4]	1.52 (30.3) [n=3]	3.51 (11.6) [n=3]	1.99 (35.7) [n=4]

幾何平均値及び幾何変動係数（%）（T_{max} は中央値及び範囲）を示す
$AUC_{0-\tau}$ = 初回投与後 0 から次回投与直前までの血清中濃度-時間曲線下面積（Q2W：0-14 day、Q3W：0-21 day、Q4W：0-28 day）、$AUC_{0-\tau}$/dose = 投与量で標準化した $AUC_{0-\tau}$、C_{max} = 初回投与後の最高血清中濃度、C_{max}/dose = 投与量で標準化した C_{max}、C_{trough} = 血清中トラフ濃度（次回投与直前値）、C_{trough}/dose = 投与量で標準化した C_{trough}、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間に 1 回、T_{max} = 初回投与後の最高血清中濃度到達時間
注：用量漸増期の日本人患者 18 例から得られた合計 343 検体を薬物動態解析データセットに組み入れ、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを推定した。
注：すべてのパラメータは有効桁数 3 桁で表示する。
D4190C00002 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.2 より引用

免疫原性の結果及び結論

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日のデータカットオフ時点までに集積された免疫原性データの総数は 197 例（ADA 解析対象集団）であり、その内訳は、用量漸増期（デュルバルマブ 1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W）が 22 例、規模拡大期のデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法例が 112 例、規模拡大期のデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W＋トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 併用療法例が 63 例であった。また、臨床推奨用量であるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の単剤療法例における ADA 解析対象集団は 116 例（用量漸増期 4 例＋規模拡大期 112 例）であった。

全デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法例における ADA 検出率は 10.3%（116 例中 12 例）であった。これら 12 例の ADA 陽性例のうち、2 例はベースラインのみ陽性、10 例はベースライン後のみ陽性であり、ベースライン及びベースライン後の両方で陽性を示した症例はなかった。したがって、全デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法例における ADA 発現率は 8.6%（116 例中 10 例）であった。ADA 反応が持続的であった症例は 8 例（6.9%）であり、ADA 反応が一過性であった症例は 2 例（1.7%）であった。デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法例において nAb が陽性と判定された症例はなかった。また、全 ADA 解析対象集団 197 例の中で nAb が陽性と判定されたのは、用量漸増期に単剤療法としてデュルバルマブ 1 mg/kg Q2W が投与された 1 例のみであった。

2.7.2.2.2.2 試験 D4191C00001（PACIFIC 試験）

試験の標題

白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（ステージ III）を対象としたデュルバルマブ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）

試験の目的

本試験の主要目的は、全生存期間及び PFS についてプラセボと比較することにより、デュルバルマブの有効性を評価することであった。本試験の副次目的は、以下のとおりであった

- 無作為化から 24 カ月までの生存率、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、無作為化から 12 カ月までの無増悪生存率、無作為化から 18 カ月までの無増悪生存率、無作為化から二次増悪までの期間、及び、死亡又は遠隔転移までの期間についてプラセボと比較することにより、デュルバルマブの有効性をさらに評価すること
- プラセボとの比較により、デュルバルマブの安全性及び忍容性プロファイルを評価すること
- デュルバルマブの薬物動態を評価すること
- デュルバルマブの免疫原性について検討すること
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 and Lung Cancer 13 を用いてプラセボと比較することにより、デュルバルマブによる治療を受けた患者の症状及び健康に関する生活の質を評価すること

試験デザイン

本試験は、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であり、白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（ステージ III）を対象としたデュルバルマブ逐次投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価した。

患者は、年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）、性別（男性 vs. 女性）及び喫煙歴（喫煙者 vs. 非喫煙者）に基づいて層別化され、デュルバルマブ及びプラセボの各群に 2:1 の割合で割り付けられた。デュルバルマブの単剤療法群に割り付けられた患者には、デュルバルマブの 10 mg/kg Q2W を最長 12 カ月間 IV 投与した。プラセボ投与群に割り付けられた患者には、デュルバルマブのマッチングプラセボを Q2W で最長 12 カ月間 IV 投与した。

薬物動態の結果及び結論

デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W IV で反復投与後、事前に規定した測定時点に薬物動態評価用採血を実施した。本試験では、スパースサンプリングでの薬物動態評価を計画していたことからNCA は実施しなかった。デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W IV で反復投与したとき、投与を開始した週（Week 0）及び 24 週（Week 24）における C_{max} の幾何平均値（例数及び変動係数）はそれぞれ 191 μg/mL（385 例、72.4%）及び 373 μg/mL（207 例、43.6%）であり、投与開始後 8 週、24 週及び 48 週における血清中トラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値（例数及び変動係数）はそれぞれ 120 μg/mL（289 例、62.2%）、177 μg/mL（224 例、47.8%）及び 189 μg/mL（166 例、71.8%）であった。

免疫原性の結果及び結論

2017 年 2 月 13 日のデータカットオフ時点までに集積された免疫原性データの総数は 601 例（ADA 解析対象集団）であった。これらの 601 例には、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与群 401 例及びプラセボ投与群 200 例が含まれる。ADA が確認された症例及び力価、並びに、ADA 陽性検体について確認した nAb の有無に関する結果の個別一覧は、PACIFIC 試験の治験総括報告書に示した。ADA に関する評価結果を表 15に要約する。

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与群及びプラセボ投与群における ADA 検出率（すなわち、いずれかの測定時点で ADA が陽性を示した患者の割合）はそれぞれ 4.5%（401 例中 18 例）及び 5.0%（200 例中 10 例）であった。治療下での ADA 発現率（治療下での陽転例と治療下での増強例の合計）は、10 mg/kg Q2W 群及びプラセボ投与群でそれぞれ 1.7%（401 例中 7 例）及び 2.5%（200 例中 5 例）であった。

デュルバルマブによる治療下で ADA が陽性を示した 18 例のうち、ADA 反応が持続的であった症例は 6 例（401 例中 6 例、1.5%）であり、そのうちの 5 例は最後の ADA 評価時点においてのみ陽性と判定された。ADA 反応が持続的であった残りの 1 例については、第 4 週（力価＝16）及び 3 カ月後の追跡調査時（力価＝4）に ADA 陽性と判定された。この症例で観測された血清中デュルバルマブ濃度について、当該投与群における平均濃度との間に明らかな違いは認められなかった。デュルバルマブ投与群の 3 例（401 例中 3 例、0.7%）で nAb が陽性と判定された（1 例はベースラインのみ陽性、2 例はベースライン後の各 1 時点で陽性）。

ADA 又は nAb の発現による安全性への影響を示唆する明らかな証拠は認められなかった。

NSCLC 患者に対するデュルバルマブの臨床的有効性に及ぼす ADA 発現の影響については、治療下での ADA 陽性例が極めて少なかったことから、評価することはできなかった。

2.7.2.2.2.3 試験 CD-ON-MEDI4736-1108（1108 試験）

試験の表題

進行固形がん患者を対象としてデュルバルマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I/II 相試験

試験の目的

本試験における用量漸増期の主要目的は、通常の治療法では効果がない、又は、標準的な治療法が存在しない進行性の悪性黒色腫、腎細胞癌、NSCLC 又は結腸直腸癌を有する患者を対象に、デュルバルマブを Q2W 又は Q3W の投与スケジュールで用いた際の MTD 又は OBD を決定するとともに、安全性プロファイルを評価することであった。

本試験における用量探索期の主要目的は、進行性の皮膚黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌（HCC）、頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）、扁平上皮 NSCLC、非扁平上皮 NSCLC、胃食道癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、又は、膵臓腺癌を有する患者を対象に、別用量のデュルバルマブを Q4W の投与スケジュールで用いた際の安全性プロファイルを評価することであった。

本試験における規模拡大期（10 mg/kg Q2W）の主要目的は、以下のとおりであった

1. 進行性の皮膚黒色腫、ブドウ膜黒色腫、HCC、SCCHN、扁平上皮 NSCLC、非扁平上皮 NSCLC、胃食道癌、TNBC、膵臓腺癌、UC、多形性膠芽腫、卵巣癌、軟部組織肉腫、小細胞肺癌、高頻度マイクロサテライト不安定性癌、ヒトパピローマウイルス陽性癌、又は、鼻咽頭癌を有する患者を対象に、デュルバルマブの安全性プロファイルを評価すること
2. 非扁平上皮 NSCLC を有する患者で 2 種類以上の前治療を受けたことがある者、並びに、扁平上皮 NSCLC を有する患者で 1 種類の前治療又は 2 種類以上の前治療を受けたことがある者を対象に、固形がんの免疫関連効果判定のためのガイドライン（irRECIST）改訂版 ver1.1 に従ってデュルバルマブの抗癌活性を評価すること
3. 高 PD-L1（治験実施計画書では“PD-L1 陽性”と表記）UC を有する患者を対象に、irRECIST ver. 1.1 に従ってデュルバルマブの抗癌活性を評価すること

本試験の副次目的は、以下のとおりであった

- デュルバルマブの薬物動態プロファイルを評価すること
- デュルバルマブの免疫原性を評価すること
- 様々な癌種及び PD-L1 発現の有無についてデュルバルマブの抗腫瘍効果を評価すること

試験デザイン

本試験は、固形癌を有する成人患者を対象とする単群非盲検多施設共同ファースト・イン・ヒューマン用量漸増用量探索及び規模拡大試験であり、デュルバルマブの安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性、及び、抗腫瘍効果を評価するために実施した。

用量漸増期では、進行性の悪性黒色腫、腎細胞癌、NSCLC 又は結腸直腸癌を有する患者に対し、デュルバルマブの 0.1～10 mg/kg Q2W 又は 15 mg/kg Q3W を最長 12 カ月間又は病勢進行が認められるまで投与した。この投与期に続く規模拡大期では、進行性の皮膚黒色腫、ブドウ膜黒色腫、HCC、SCCHN、扁平上皮 NSCLC、非扁平上皮 NSCLC、胃食道癌、TNBC、膵臓腺癌、UC、多形性膠芽腫、卵巣癌、軟部組織肉腫、小細胞肺癌、高頻度マイクロサテライト不安定性癌、ヒトパピローマウイルス陽性癌、又は、鼻咽頭癌を有する患者に対し、1 種類の用法・用量（デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W）が用いられた。

さらに、用量探索群では、進行性の皮膚黒色腫、ブドウ膜黒色腫、HCC、SCCHN、扁平上皮 NSCLC、非扁平上皮 NSCLC、胃食道癌、TNBC、又は、膵臓腺癌を有する患者に対し、別の用法・用量としてデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W が用いられた。

すべての薬物投与は、60 分間 IV 投与で実施した。ただし、用量漸増期における投与群 1 の最初の投与では、IV 投与時間を約 4 時間とした。

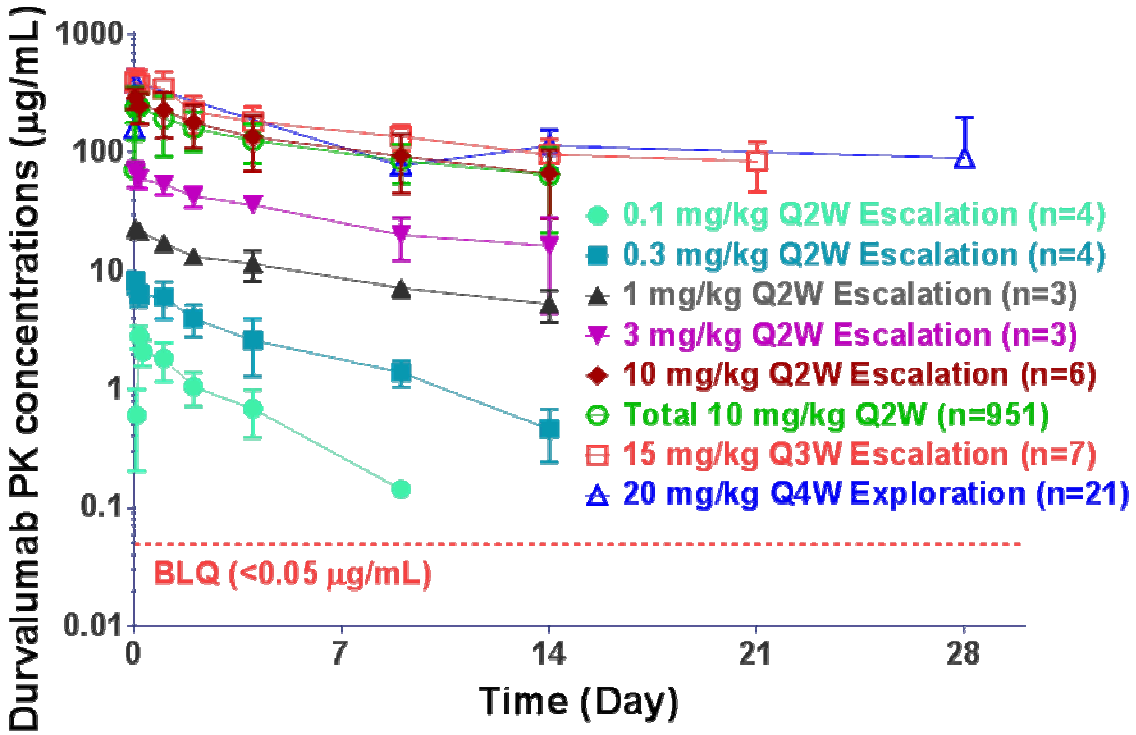
薬物動態の結果及び結論

デュルバルマブの 0.1～10 mg/kg Q2W 及び 15 mg/kg Q3W（用量漸増期）、10 mg/kg Q2W（規模拡大期）並びに 20 mg/kg Q4W（用量探索期）を 60 分間 IV 投与することにより、データカットオフ時点までに得られた薬物動態データの総数は 993 例（薬物動態解析対象集団）であった。

初回投与後に得られたデュルバルマブの血清中濃度-時間プロファイル（平均値）を図 2に示す。

デュルバルマブの CL は、3 mg/kg 未満の低用量域ではわずかに大きく、標的結合を介した消失の飽和に起因する非線形性が示唆されたが、3 mg/kg 以上の高用量域ではデュルバルマブの薬物動態について線形性が認められた。デュルバルマブの曝露量については、すべての投与群で反復投与に伴う増加が認められた。

図 2　　デュルバルマブ 0.1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を IV 投与したときの初回投与時の血清中濃度-時間プロファイル（平均値±標準偏差）（片対数表示）（1108 試験）



BLQ = 定量下限未満、Durvalumab = デュルバルマブ、n = 例数、PK = 薬物動態、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎
1108 試験の治験総括報告書 図 11.4.4.1-1 より引用

初回投与したとき、C_{max} の平均値について 0.1～20 mg/kg の用量範囲で用量比例性が認められた（表 4）。$AUC_{0\text{-}14}$ について 3 mg/kg 以上の用量域では用量相関的な増加が認められたが、3 mg/kg 未満の用量域では $AUC_{0\text{-}14}$ の増加が用量比を上回った。初回投与後の $AUC_{0\text{-}14}$（幾何平均値）は、6.03 µg･day/mL（0.1 mg/kg）から 3290 µg･day/mL（20 mg/kg）の範囲であった。投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}14}$（$AUC_{0\text{-}14}$/dose）について評価した場合、3 mg/kg 未満の用量域では投与量の増加に応じた増加が認められたが、3 mg/kg 以上の用量域では投与量に関わらずほぼ一定の値を示した。この結果から、3 mg/kg 未満の低用量域では、標的に結合することによる消失の飽和に起因する非線形性が示唆された。

デュルバルマブを反復投与したとき、デュルバルマブの曝露量について反復投与に伴う累積が認められた。定常状態に到達するまでの期間は約 16 週（Q2W では投与 8 回目に相当）であった。定常状態における C_{max} 及び C_{trough} のいずれの幾何平均値についても、1 mg/kg Q2W 以下の用量域

では用量比を上回る増加が認められたことから、低用量域ほど大きくなる抗原沈降が示唆された。なお、3 mg/kg Q2W 群については、割り付けられた 3 例の患者すべてが病態の悪化又は死亡により治験を中止したため、定常状態における薬物動態パラメータが得られなかったことに留意する必要がある。

定常状態（投与開始後 84 日又はそれ以降）における C_{max} 及び C_{trough} について初回投与時の値と比較することにより、デュルバルマブの累積性について評価した（表 5）。0.1～10 mg/kg Q2W の用量範囲では、ARC_{max} 及び C_{trough} に基づく累積係数（ARC_{trough}）の平均値はそれぞれ 0.64～1.87 及び 3.16～4.93 であった。15 mg/kg Q3W における ARC_{max} 及び ARC_{trough} の平均値はそれぞれ 1.43 及び 2.05 であった。20 mg/kg Q4W における ARC_{max} 及び ARC_{trough} の平均値はそれぞれ 1.07 及び 1.44 であった。

表 4　　デュルバルマブ初回 IV 投与時の血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（1108 試験）

初回投与時の薬物動態パラメータ（単位）	デュルバルマブの用法・用量							
	0.1 mg/kg Q2W	0.3 mg/kg Q2W	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W 漸増	10 mg/kg Q2W 漸増＋拡大	15 mg/kg Q3W	20 mg/kg Q4W
T_{max} (day)	0.169 (0.167-0.174) [n=4]	0.0435 (0.042-0.049) [n=4]	0.0670 (0.042-0.167) [n=3]	0.0450 (0.045-1.06) [n=3]	0.0440 (0.042-0.847) [n=5]	NC	0.0520 (0.042-0.951) [n=7]	0.0450 (0.003-0.162) [n=18]
C_{max} (μg/mL)	2.78 (22.1) [n=4]	7.97 (23.0) [n=4]	22.8 (11.3) [n=3]	70.8 (17.0) [n=3]	294 (23.4) [n=5]	225[b] (36.8) [n=872]	427 (25.5) [n=7]	416 (23.9) [n=18]
C_{max}/dose (μg/mL/mg)	0.341 (27.9) [n=4]	0.294 (40.3) [n=4]	0.305 (31.8) [n=3]	0.397 (13.3) [n=3]	0.351 (26.0) [n=5]	NC	0.351 (38.4) [n=7]	0.268 (37.6) [n=18]
C_{trough}[a] (μg/mL)	NC	0.431 (49.9) [n=3]	5.11 (34.1) [n=3]	12.4 (135) [n=3]	53.8 (92.3) [n=6]	57.6[b] (48.3) [n=744]	77.4[c] (50.1) [n=7]	63.0[d] (47.4) [n=19]
C_{trough}/dose (μg/mL/mg)	NC	0.0168 (57.1) [n=3]	0.0685 (9.40) [n=3]	0.0694 (214) [n=3]	0.0637 (99.1) [n=6]	NC	0.0635[c] (38.0) [n=7]	0.0409[d] (44.2) [n=19]
AUC_{last} (μg･day/mL)	5.14 (45.1) [n=4]	25.1 (65.5) [n=4]	131 (20.1) [n=3]	400 (21.7) [n=3]	1780 (39.1) [n=5]	NC	2940 (36.3) [n=7]	4500 (23.1) [n=18]
AUC_{last}/dose (μg･day/mL/mg)	0.632 (39.8) [n=4]	0.926 (80.2) [n=4]	1.75 (23.9) [n=3]	2.25 (53.0) [n=3]	2.13 (37.5) [n=5]	NC	2.42 (34.5) [n=7]	2.90 (29.5) [n=18]
AUC_{0-14} (μg･day/mL)	6.03 (41.1) [n=4]	25.8 (57.4) [n=4]	135 (17.1) [n=3]	402 (22.0) [n=3]	1770 (38.5) [n=5]	NC	2320 (34.4) [n=7]	3290 (21.3) [n=18]
AUC_{0-14}/dose (μg･day/mL/mg)	0.741 (39.7) [n=4]	0.952 (71.6) [n=4]	1.82 (18.1) [n=3]	2.25 (53.3) [n=3]	2.12 (37.1) [n=5]	NC	1.91 (34.7) [n=7]	2.12 (31.4) [n=18]

幾何平均値及び幾何変動係数（%）（T_{max} は中央値及び範囲）を示す

[a] Q2W 投与に基づく 15 日目の観測値を含む

[b] C_{max} 及び C_{trough} は初回の IV 投与終了時点の値及び次回投与直前値を示す（NCA は実施せず）

[c] Q3W 投与に基づく 22 日目の観測値を含む

[d] Q4W 投与に基づく 29 日目の観測値を含む

AUC_{0-14} = 初回投与後 0 から 14 日まで、すなわち Day 1～15 における血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-14}/dose = 投与量で標準化した AUC_{0-14}、AUC_{last} = 最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{last}/dose = 投与量で標準化した AUC_{last}、C_{max} = 最高血清中濃度、C_{max}/dose = 投与量で標準化した C_{max}、C_{trough} = 血清中トラフ濃度（次回投与直前値）、C_{trough}/dose = 投与量で標準化した C_{trough}、NC = 算出せず、IV = 静脈内持続（投与）、NCA = ノンコンパートメント解析、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

注：患者 46 例から得られた合計 598 検体を薬物動態解析データセットに組み入れ、NCA により薬物動態パラメータを推定した。なお、20 mg/kg 群の各症例については、薬物動態測定時点が限られていたため、薬物動態パラメータが正確に推定されていない可能性がある。すべてのパラメータは有効桁数 3 桁で表示する。

1108 試験の治験総括報告書 表 11.4.4.1-1 より引用

表 5　　デュルバルマブ反復 IV 投与後の定常状態における血清中デュルバルマブ濃度の薬物動態パラメータ（1108 試験）

定常状態の薬物動態パラメータ（単位）	デュルバルマブの用法・用量							
	0.1 mg/kg Q2W	0.3 mg/kg Q2W	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W 漸増	10 mg/kg Q2W 漸増＋拡大 [a]	15 mg/kg Q3W	20 mg/kg Q4W
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	1.85 (37.6) [n=3]	15.1 (16.4) [n=2]	42.5 (19.6) [n=3]	NC	324 (NC) [n=1]	409 (35.7) [n=34]	582 (54.8) [n=3]	489 (32.7) [n=9]
$C_{max,ss}$/dose (μg/mL/mg)	0.230 (83.9) [n=3]	0.511 (13.3) [n=2]	0.579 (5.00) [n=3]	NC	0.349 (NC) [n=1]	NC	0.504 (48.9) [n=3]	0.294 (27.3) [n=9]
$C_{trough\ ss}$ (μg/mL)	NC	2.18 (82.5) [n=2]	19.2 (23.6) [n=3]	NC	91.9 (NC) [n=1]	182 (57.3) [n=27]	140 (70.4) [n=3]	99.6 (50.1) [n=10]
$C_{trough\ ss}$/dose (μg/mL/mg)	NC	0.0737 (86.6) [n=2]	0.262 (1.20) [n=3]	NC	0.0988 (NC) [n=1]	NC	0.121 (79.1) [n=3]	0.0611 (32.1) [n=10]
ARC_{max}（比）	0.639 (54.0) [n=3]	1.68 (26.0) [n=2]	1.87 (26.4) [n=3]	NC	1.49 (NC) [n=1]	1.82[b]	1.43 (28.5) [n=3]	1.07 (41.4) [n=9]
ARC_{trough}（比）	NC	4.93 (5.60) [n=2]	3.77 (9.90) [n=3]	NC	4.32 (NC) [n=1]	3.16[b]	2.05 (67.5) [n=3]	1.44 (47.6) [n=10]

幾何平均値及び幾何変動係数（%）を示す

[a]　$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は IV 投与終了時点の値及び次回投与直前値を示す（NCA は実施せず）

[b]　幾何平均値に基づく点推定値

ARC_{max} = C_{max} に基づく累積係数、ARC_{trough} = C_{trough} に基づく累積係数、$C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血清中濃度、$C_{max,ss}$/dose = 投与量で標準化した $C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$ = 定常状態における血清中トラフ濃度（次回投与直前値）、$C_{trough,ss}$/dose = 投与量で標準化した $C_{trough,ss}$、IV = 静脈内持続（投与）、NC = 算出せず、NCA = ノンコンパートメント解析、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎

注：定常状態に到達するまでの投与回数は、Q2W、Q3W 及び Q4W についてそれぞれ 8 回（98 日）、6 回（105 日）及び 4 回（84 日）とした。

注：プロトコルに従って少なくとも 1 回のデュルバルマブ投与を受け投与後に何らかの薬物動態データが得られたすべての症例を薬物動態解析データセットに組み入れた。なお、薬物動態解析への影響が予想されたプロトコル違反症例は除外した。

注：すべてのパラメータは有効桁数 3 桁で表示した。

1108 試験の治験総括報告書 表 11.4.4.1-2 より引用

薬力学の結果及び結論

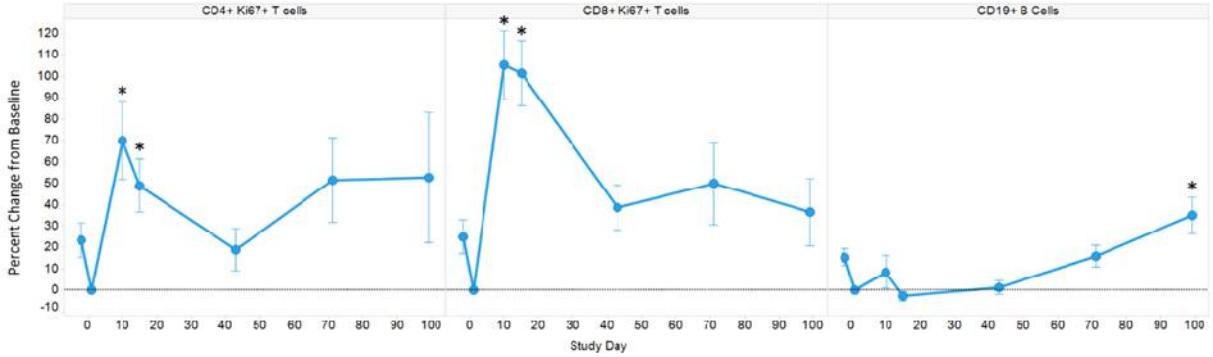
デュルバルマブの標的結合を評価するため、血清中の sPD-L1 濃度を測定した。ベースラインにおける平均 sPD-L1 濃度は約 136 pg/mL（範囲：67～681 pg/mL）であった。デュルバルマブ 0.1～20 mg/kg を投与したとき、sPD-L1 濃度は 0.1 mg/kg を除くすべての用量で 14 日目（又は初回投与後）に最大抑制を示した。抑制効果の強さ及び持続時間について用量依存性が認められた。

デュルバルマブを IV 投与したとき、0.3 mg/kg 以上の用量水準において完全な sPD-L1 の抑制が観測された。デュルバルマブの 10 mg/kg Q2W では、患者の約 97%で投与間隔を通じて完全な sPD-L1 抑制が観測された。遊離型 sPD-L1 に対する抑制効果は、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W 投与群間で類似していた。

NSCLC 患者（267 例）から得られた循環血中リンパ球（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）及び増殖性 Ki67 陽性 T 細胞に対するデュルバルマブの薬力学的効果に関する評価を含む探索的解析を実施した。

増殖性 CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数をベースライン平均値で標準化した値について評価したところ、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与開始後に増加が認められ、10 日目における平均値±標準誤差は、CD4 陽性 Ki67 陽性及び CD8 陽性 Ki67 陽性についてそれぞれ 70%±18%及び 106%±16%、15 日目における平均値±標準誤差は、CD4 陽性 Ki67 陽性及び CD8 陽性 Ki67 陽性についてそれぞれ 49%±12%及び 102%±15%であった。1 サンプル t 検定の結果、これら細胞数の増加について、平均変動範囲（スクリーニング時と 1 日目の投与前値の間で算出した平均変動率）を上回る有意な増加であることが確認された（10 日目の CD4 陽性 Ki67 陽性及び CD8 陽性 Ki67 陽性についてそれぞれ p=0.006 及び p<0.0001、15 日目の CD4 陽性 Ki67 陽性及び CD8 陽性 Ki67 陽性についてそれぞれ p=0.02 及び p<0.0001）。さらに、B 細胞数について、緩やかではあるが変動範囲平均値を上回る有意な増加が 99 日目に観測された（平均値±標準誤差は 35%±8%、1 サンプル t 検定の結果は p=0.01）。評価した他のリンパ球種について、試験開始から最初の 100 日間にベースラインからの平均変化量が変動範囲平均値を有意に上回るものは認められなかった。

図 3　　NSCLC 患者にデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与したときのリンパ球数の推移（ベースラインからの平均変動率±標準誤差）



CD = 白血球分化抗原群、NSCLC = 非小細胞肺癌、Q2W = 2 週間毎、
注：* = ベースラインからの平均変化率がスクリーニング時と 1 日目の投与前値の間の平均変動率を有意に上回った時点（1 サンプル t 検定：p<0.05）
1108 試験の治験総括報告書 図 11.4.1.4.2-1 より引用

免疫原性の結果及び結論

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までに集積された免疫原性データの総数は 835 例（ADA 解析対象集団）であり、うち 796 例はデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与例であった。

全 ADA 検出率（いずれかの測定時点で ADA が陽性を示した症例の割合）は、5.4%（835 例中 45 例）であった。全 ADA 発現率（治療開始後に ADA 陽転した割合、又は、ADA 力価が既存値の少なくとも 4 倍に上昇した割合）は、3.1%（835 例中 26 例）であった。

全 10 mg/kg Q2W 投与例における ADA 検出率は 5.0%（796 例中 40 例）であった。これら 40 例の ADA 陽性例のうち、16 例はベースラインのみ陽性、3 例はベースライン及びベースライン後の測定時点の両方で陽性を示した。治験期間を通じて、ADA 力価が既存値の 4 倍以上に上昇

した症例は 796 例中 1 例（0.1%）のみであった。したがって、全 10 mg/kg Q2W 投与例における ADA 発現率は 2.8%（796 例中 22 例）であった。ADA 反応が持続的であった症例は 16 例（2.2%）であり、その全例が最後の ADA 評価時点においてのみ陽性と判定された。いずれかの測定時点で nAb が陽性と判定されたのは 3 例（796 例中 3 例、0.4%）であり、2 例はベースラインのみ陽性、1 例はベースライン後の各 1 時点で陽性が確認された。抗 TM 抗体が陽性と判定されたのは 1 例（796 例中 1 例、0.1%）であった。この症例において、デュルバルマブ及び sPD-L1 のいずれの血清中濃度についても、抗 TM 抗体が存在することによる影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.4 試験 D4191C00003（ATLANTIC 試験）

試験の標題

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 III B-IV）を対象としたデュルバルマブの国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験（ATLANTIC）

試験の目的

本試験の主要目的は、高 PD-L1（治験実施計画書では“PD-L1 陽性”と表記）患者で ORR を指標としてデュルバルマブ療法の有効性を評価することであった。本試験の副次目的は、以下のとおりであった

- 奏効期間、疾患制御率、無作為化から初回奏効までの期間（TTR）、PFS 及び全生存期間についてデュルバルマブの有効性をさらに評価すること
- デュルバルマブの安全性及び忍容性プロファイルを評価すること
- デュルバルマブの薬物動態を評価すること
- デュルバルマブの免疫原性を評価すること

試験デザイン

本試験は、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 NSCLC（ステージ III B～IV）の高 PD-L1 患者を対象とする国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験であり、デュルバルマブの有効性及び安全性を評価するために実施した。

初回投与に先駆けて、患者を上皮成長因子受容体（EGFR）／未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）群（陽性又は野生型）に割り付け、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W IV にて 12 カ月間投与した。

オリジナル治験実施計画書での割り付け

オリジナル治験実施計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、EGFR/ALK（陽性又は野生型）に応じて 2 つの独立群に割り付けた。割り付けに際し、PD-L1 発現腫瘍細胞の有無は考慮しなかった

- 投与群 1 は、EGFR チロシンキナーゼ（TK）変異又は ALK 変異（以下、EGFR/ALK 陽性）を有する患者で構成された。
- 投与群 2 は、EGFR TK 変異又は ALK 変異を有さない患者、或いは、EGFR TK 変異の有無又は ALK 融合の有無が不明な患者で構成された（以下“EGFR/ALK 野生型／不明”と記載）。

Amendment 1 後の割り付け

腫瘍組織検体中の PD-L1 発現量を評価する方法（独自開発の PD-L1 免疫組織化学測定法 SP263；Ventana Medical Systems, Inc.）がバリデートされたことから、Amendment 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を発行し、両投与群のすべての患者について、初回投与前の腫瘍組織検査で PD-L1 膜染色により陽性と判断される腫瘍細胞（TC）の割合が 25%以上（以下“高 PD-L1 [TC≥25%]”と記載）となるように、患者の選択基準を変更した。

なお、試験の開始時点では PD-L1 発現レベルを診断するための検査を実施することができず、また、オリジナル治験実施計画書では PD-L1 発現の有無に関わらず患者を採用することになっていたことから、投与群 1 [EGFR/ALK 陽性]及び投与群 2 に割り付けられ、治療を受けた患者の多くは、低 PD-L1 又は PD-L1 陰性（Low/Neg; TC<25%と定義）、高 PD-L1（TC≥25%）、若しくは、PD-L1 発現の有無が不明であった（デュルバルマブによる治療開始前に採取した腫瘍組織検体について事後的に検査）。すべての患者について、PD-L1 発現レベルに関わらず、治験実施計画書に従ってデュルバルマブによる治療を継続した。

Amendment 2 後の割り付け

Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を発行することにより、“PD-L1 発現量が高い患者ほど高い奏効率を示す”との仮説を検証する目的で、EGFR/ALK 野生型／不明の患者、及び、PD-L1 膜染色により陽性と判断される腫瘍細胞の割合が 90%以上（以下“高 PD-L1 [TC≥90%]”と記載）の患者を割り付けるため、投与群 3 を追加した。投与群 3 の患者募集は、投与群 2 の患者募集が終了次第、開始した。Amendment 2 以降の 3 投与群を以下に要約する

- 投与群 1 は、EGFR/ALK 陽性、及び、事後又は事前検査で高 PD-L1（TC≥25%）と判定された患者で構成される。さらに、Amendment 1 前に割り付けられた患者で、事後的に低 PD-L1 又は PD-L1 陰性（TC<25%）若しくは PD-L1 発現の有無が不明であった者を含む。
- 投与群 2 は、EGFR/ALK 野生型／不明、及び、事後又は事前検査で高 PD-L1（TC≥25%）と判定された患者で構成される。さらに、Amendment 1 前に割り付けられた患者で、事後的に低 PD-L1 又は PD-L1 陰性（TC<25%）若しくは PD-L1 発現の有無が不明であった者を含む。
- 投与群 3 は、EGFR/ALK 野生型／不明、及び、事前検査で高 PD-L1（TC≥90%）と判定された患者で構成される。

薬物動態の結果及び結論

デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W IV で反復投与後、事前に規定した測定時点に薬物動態評価用採血を実施した。本試験では、スパースサンプリングでの薬物動態評価を計画していたことから NCA は実施しなかった。デュルバルマブを 10 mg/kg Q2W IV で反復投与したとき、16、28、40 及び 52 週における C_{trough} の幾何平均値（例数及び変動係数）はそれぞれ 149 μg/mL（193 例、59.9%）、175 μg/mL（128 例、51.6%）、201 μg/mL（90 例、43.3%）及び 200 μg/mL（57 例、69.7%）であった。デュルバルマブの曝露量は、3 つの投与群間で類似していた（表 6）。

表 6　　定常状態におけるデュルバルマブの血清中濃度の要約

定常状態における薬物動態パラメータ（単位）	ATLANTIC 試験の投与群			
	投与群 1（EGFR/ALK 陽性）	投与群 2（EGFR/ALK 野生型）	投与群 3（EGFR/ALK 野生型）	全投与群
16 週の C_{trough} (μg/mL)	177 (45.5) [n=41]	142 (48.6) [n=112]	141 (97.8) [n=40]	149 (59.9) [n=193]
28 週の C_{trough} (μg/mL)	209 (42.5) [n=26]	155 (52.3) [n=77]	214 (45.4) [n=25]	175 (51.6) [n=128]
40 週の C_{trough} (μg/mL)	232 (29.7) [n=17]	183 (45.9) [n=60]	258 (29.0) [n=13]	201 (43.3) [n=90]
52 週の C_{trough} (μg/mL)	233 (11.2) [n=5]	195 (76.7) [n=48]	217 (27.3) [n=4]	200 (69.7) [n=57]

幾何平均値及び幾何変動係数（%）を示す
ALK = 未分化リンパ腫キナーゼ、C_{trough} = 血清中トラフ濃度（次回投与直前値）、EGFR = 上皮成長因子受容体
注：すべてのパラメータは有効桁数 3 桁で表示した。
ATLANTIC 試験の治験総括報告書 表 33 より引用

免疫原性の結果及び結論

2016 年 6 月 3 日のデータカットオフ時点までに集積された免疫原性データの総数は 373 例（ADA 解析対象集団）であった。ADA が確認された症例及び力価、並びに、ADA 陽性検体について実施した nAb の有無に関する結果の個別一覧は ATLANTIC 試験の治験総括報告書に示した。

治療下での ADA 発現率（治療下での陽転例と治療下での増強例の合計）は 4.3%（373 例中 16 例；ADA 陽転例 13 例＋ADA 増強例 3 例）であった。ADA 発現率及び ADA の力価範囲は、3 投与群間で類似していた。治療後に ADA が陽性を示した 17 例（治療下で ADA が陽転した症例 13 例、及び、ベースラインから継続して ADA 陽性を示した症例 4 例）のうち、ADA 反応が持続的であった症例は 8 例（2.1%）、ADA 反応が一過性であった症例は 9 例（2.4%）であった。全症例中、nAb 陽性例は 0.5%（373 例中 2 例）であった。ADA の力価が 1024 であった 1 例（1 検体）を除き、すべての ADA 陽性検体における ADA の力価は 1 から 16 の範囲であった。母集団薬物動態モデルを用いた共変量解析に基づくと、ADA 発現により臨床的に意味のある曝露量の低下はないことが示唆された。曝露量に及ぼす免疫原性の影響については、母集団薬物動態解析において詳細に検討した。

個別データ一覧を精査した結果、治療下で ADA 発現が認められた患者の一部で臨床的有益性（確定効果及び安定）が確認された。nAb が陽性であった患者 2 例のうち、有害事象共通用語規準で Grade 3 の治療下で発現した有害事象に相当する「注入に伴う反応」が発現した 1 例については、デュルバルマブによる治療を中止し、その後同意が撤回されたため、評価不能であった。また、当該症例について、ベースライン以降、固形がんの治療効果判定のための新ガイドラインに従ってデュルバルマブの抗癌活性を評価するためのデータは報告されなかった。nAb が陽性であった別の 1 例では、腫瘍増悪に対する最良効果（PD-L1 発現を示す染色腫瘍細胞の割合が 0%）が確認された。

ADA が陽性であった患者について、有害事象、重篤な有害事象及びその他のデータ一覧、並びに、安全性に関する重要な記述を精査した結果、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なかった。ADA 陽性例で報告された有害事象の種類は、ADA 陰性例で報告された

有害事象の種類と類似しており、新規の事象、或いは、免疫複合体病（ICD）を明らかに示唆する事象の報告はなかった。

nAb が陽性であった患者 2 例のうち、1 例については、注入に伴う、又は、過敏症に類する有害事象の報告はなかった。また、別の 1 例については、2 件の治療下で発現した有害事象に相当する「注入に伴う反応」が報告された。

ADA 発現の有無と「注入に伴う反応」との間に関係性は認められない。ADA 陽性例で「注入に伴う反応」が報告された患者は 2 例であったが、ADA 陰性例でも 7 例の患者で「注入に伴う反応」が報告されている。これらの全 9 症例について、「注入に伴う反応」からの回復を確認している。

なお、ADA 陽性例が少なかったことから、安全性及び有効性に及ぼす ADA 発現の影響は不明である。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、D4190C00002 試験、PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験で得られたデータに基づいて、デュルバルマブの薬物動態及び薬力学に関する比較と解析の結果を記述する。結果は、デュルバルマブの薬物動態に影響する可能性のある内因性要因及び外因性要因に分割し、薬物動態と薬力学の相関、並びに、曝露量と sPD-L1、有効性、安全性又は QT_cF との関係性についても併せて考察する。

2.7.2.3.1 日本人及び外国人におけるデュルバルマブの薬物動態の比較

日本人患者（D4190C00002 試験の用量漸増期）及び外国人患者（1108 試験の用量漸増期及び用量探索期）の間で、デュルバルマブを 1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときの薬物動態パラメータを比較した。なお、使用製剤、投与量及び採血時点は、両試験間で類似していたことから、両試験で得られた結果を直接比較することは妥当である。また、患者の年齢構成及び男女比は両試験間で類似していたが、体重については、両試験間で差が認められていることから、薬物動態の民族差を評価する際は注意が必要である（表 7）。

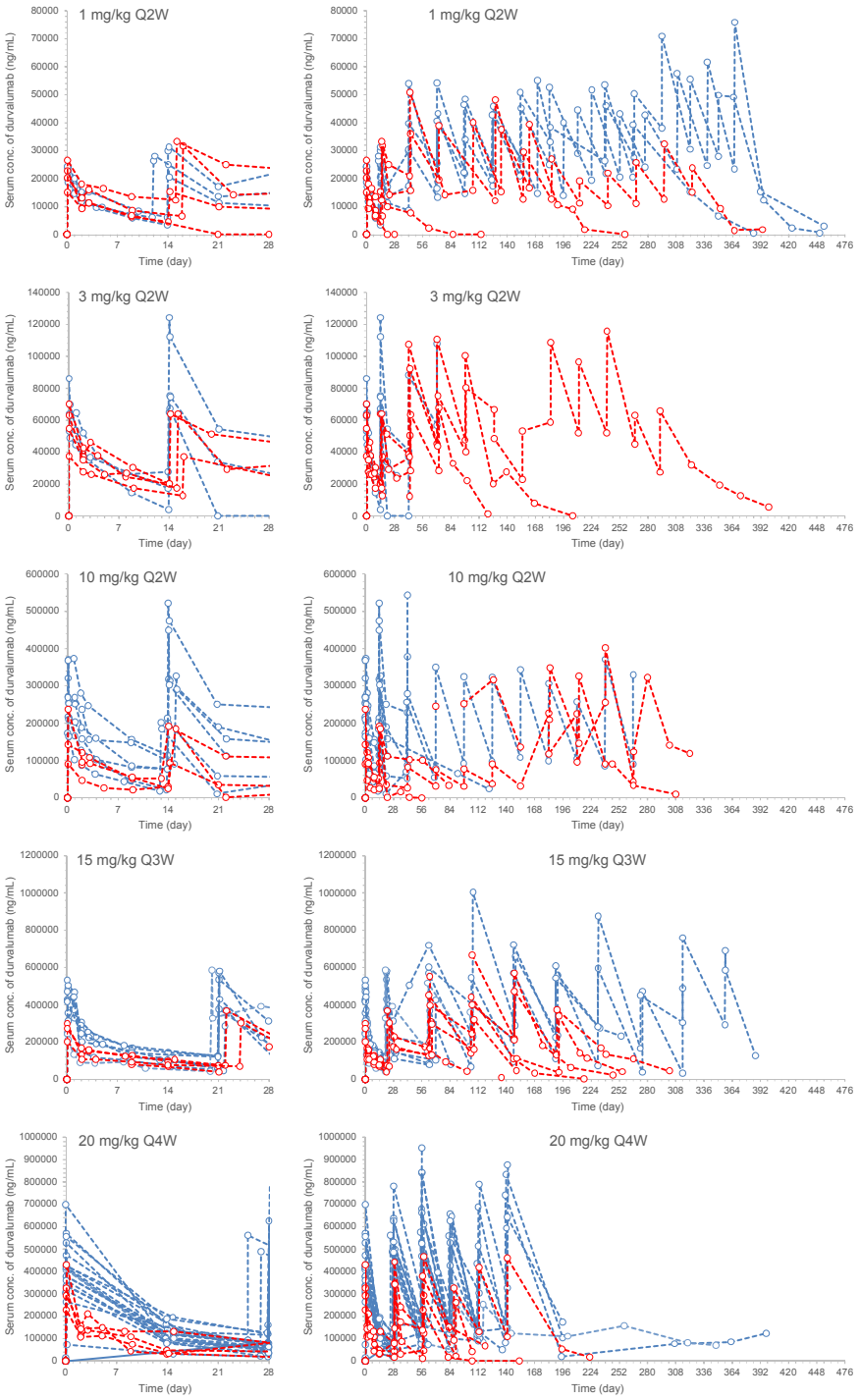
表 7　　日本人及び外国人における薬物動態の比較に用いた患者背景の要約

	日本人 （D4190C00002 試験）	外国人 （1108 試験）
薬物動態解析対象集団の例数 （用量漸増期及び用量探索期）	N=22	N=48[a]
年齢（歳）		
平均値±標準偏差	60.2±10.4	60.8±12.3
中央値〔最小－最大〕	61.5 [41-76]	63.5 [33-79]
性別		
男性	14 (64%)	32 (67%)
女性	8 (36%)	16 (33%)
民族		
日本人	22 (100%)	0 (0%)
外国人	0 (0%)	48 (100%)
人種		
アジア人	22 (100%)	1 (2%)
白人（コーカサス人）	0 (0%)	43 (90%)
黒人（アフリカ系アメリカ人）	0 (0%)	2 (4%)
その他	0 (0%)	2 (4%)
体重（kg）		
平均値±標準偏差	55.4±8.8	80.9±21.8
中央値〔最小－最大〕	55.7 [36.9-71.7]	81.6 [47.7-145.6]

[a] 0.1 及び 0.3 mg/kg Q2W 群を含む（48 例中 8 例）

日本人患者（D4190C00002 試験）及び外国人患者（1108 試験）にデュルバルマブを 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときの血清中デュルバルマブ濃度-時間プロファイルの個体別プロットを図 4に示す。日本人患者における血清中デュルバルマブ濃度-時間プロファイルの分布は、外国人患者で観測された分布範囲に完全には含まれなかったが、全般的には広範な重なりが認められ、外国人患者で観測された分布範囲より一貫して低い傾向は認められなかった（図 4）。

図 4　　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときの初回投与後 28 日（左図）又は最終測定時点（右図）までの個体別血清中デュルバルマブ濃度-時間プロファイル（日本人データを赤、外国人データを青で示す）（D4190C00002 試験及び 1108 試験）



日本人患者（D4190C00002 試験）にデュルバルマブを 1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときのデュルバルマブの薬物動態パラメータを表 8に要約し、外国人患者（1108 試験）に 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 若しくは 20 mg/kg Q4W の用法・用量で IV 投与したときの値を併記する。

表 8　　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを IV 投与したときの初回投与時におけるデュルバルマブの薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	用量 (mg/kg)	投与頻度	日本人（D4190C00002 試験）			外国人（1108 試験）		
			GM[a]	%CV[b]	例数	GM[a]	%CV[b]	例数
AUC_{0-14} [c] (μg･day/mL)	0.1	Q2W	---	---	--	6.03	41	4
	0.3	Q2W	---	---	--	25.8	57	4
	1	Q2W	150	30	4	135	17	3
	3	Q2W	405	22	4	402	22	3
	10	Q2W	826	51	3	1770	38	5
	15	Q3W	1780	19	3	2320	34	7
	20	Q4W	1680	20	4	3290	21	18
C_{max} (μg/mL)	0.1	Q2W	---	---	--	2.78	22	4
	0.3	Q2W	---	---	--	7.97	23	4
	1	Q2W	20.8	24	4	22.8	11	3
	3	Q2W	54.9	28	4	70.8	17	3
	10	Q2W	145	51	3	294	23	5
	15	Q3W	254	21	3	427	25	7
	20	Q4W	311	27	4	416	24	18
T_{max} (day)	0.1	Q2W	---	---	--	0.169	0.167-0.174	4
	0.3	Q2W	---	---	--	0.0435	0.042-0.049	4
	1	Q2W	0.0460	0.045-0.048	4	0.0670	0.042-0.167	3
	3	Q2W	0.0440	0.043-0.045	4	0.0450	0.045-1.06	3
	10	Q2W	0.0470	0.044-0.073	3	0.0440	0.042-0.847	5
	15	Q3W	0.0440	0.044-0.045	3	0.0520	0.042-0.951	7
	20	Q4W	0.0455	0.043-0.12	4	0.0450	0.003-0.162	18
AUC_{0-14}/dose [d]	0.1	Q2W	---	---	--	0.741	40	4
	0.3	Q2W	---	---	--	0.952	71	4
	1	Q2W	2.67	33	4	1.82	18	3
	3	Q2W	2.63	8	4	2.25	53	3
	10	Q2W	1.52	30	3	2.12	37	5
	15	Q3W	2.63	11	3	1.91	35	7
	20	Q4W	1.37	24	4	2.12	31	18
C_{max}/dose [d]	0.1	Q2W	---	---	--	0.341	28	4
	0.3	Q2W	---	---	--	0.294	40	4
	1	Q2W	0.370	19	4	0.305	32	3
	3	Q2W	0.356	16	4	0.397	13	3
	10	Q2W	0.268	32	3	0.351	26	5
	15	Q3W	0.375	7	3	0.351	38	7
	20	Q4W	0.254	23	4	0.268	38	18

[a] 幾何平均値（T_{max} は中央値）
[b] 幾何変動係数（%）（T_{max} は範囲［最小値 – 最大値］）
[c] 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
[d] 個体当たり投与量（mg/body）で基準化した値；個体当たり投与量＝体重当たり投与量（mg/kg）×体重（kg）

デュルバルマブを単回（初回）IV 投与したとき、血清中デュルバルマブ濃度は、日本人患者及び外国人患者のいずれにおいても、投与終了時点（約 60 分）に C_{max} を示した。また、いずれの患者集団においても、デュルバルマブの平均曝露量（$AUC_{0\text{-}14}$ 及び C_{max}）については、3 mg/kg 以上の検討用量の範囲で用量比例性が認められ、実投与量（mg/body）で基準化した曝露量（$AUC_{0\text{-}14}$/dose 及び C_{max}/dose）は、3 mg/kg 以上の検討用量の範囲でほぼ一定の値を示したことから、薬物動態の線形性が示唆された。デュルバルマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}14}$ について算出した個体間変動の変動係数はそれぞれ 11%～51%及び 17%～57%であった。

数値上の比較では、10 mg/kg 以上の用量において、日本人患者の曝露量（$AUC_{0\text{-}14}$ 及び C_{max}）が外国人患者と比較して 23%～53%低値を示した。しかし、この違いについて解釈する際は、両試験における薬物動態データのばらつき、及び、両試験が比較的少数例で実施されていたことに注意する必要がある。図 5及び図 6に示すとおり、データの全体的な分布を踏まえて評価する方が、より頑健な比較を行うことができると考えられ、また、日本人患者及び外国人患者の間の類似性についてより適切な評価が可能と考えられる。図 5に示すとおり、日本人患者で観測された体重当たり投与量（mg/kg）に対する $AUC_{0\text{-}14}$ 及び C_{max} の個別値の分布範囲は、外国人患者で観測された分布範囲より低かった。しかしながら、個体当たり投与量（mg/body＝体重当たり投与量[mg/kg]×体重[kg]）について比較すると、日本人患者における $AUC_{0\text{-}14}$ 及び C_{max} の個別値の分布範囲は、外国人患者で観測された個別値の分布の範囲内であった（図 6）。さらに、同様の傾向は、体重又は年齢で層別化した $AUC_{0\text{-}14}$/dose 及び C_{max}/dose についても認められており（図 7）、日本人患者及び外国人患者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。また、検討したこれらの患者背景と $AUC_{0\text{-}14}$/dose 及び C_{max}/dose との明らかな関係性は認められなかった。

全般的に、日本人患者におけるデュルバルマブの曝露量の分布範囲は、外国人患者で観測された曝露量の分布の範囲内であったことから、デュルバルマブの薬物動態について両患者集団の間に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

図 5　　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの体重当たり投与量（mg/kg）と曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係
— D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —

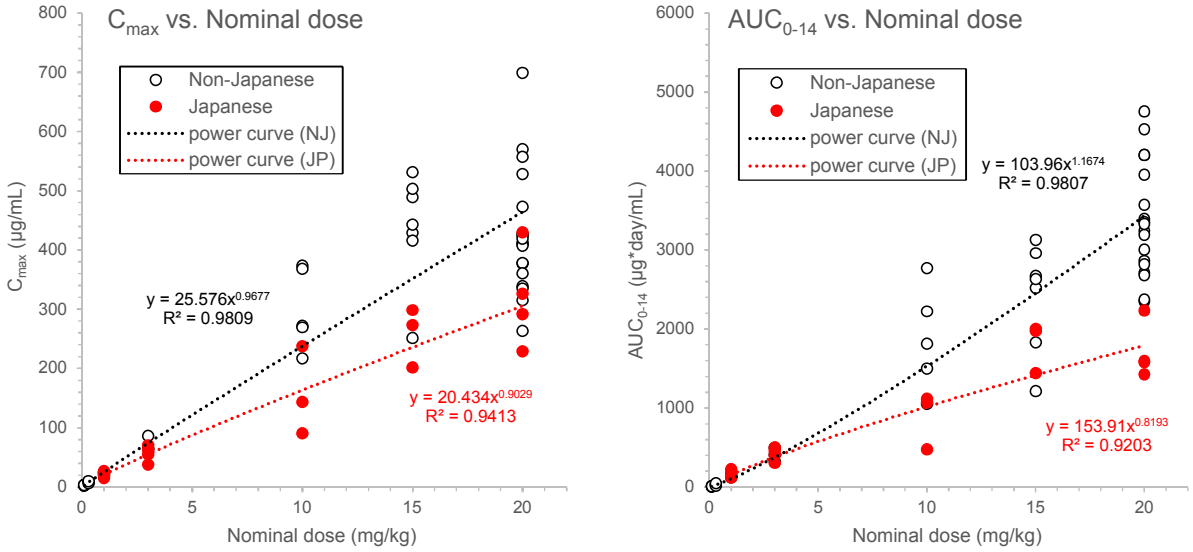


図 6　　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの個体当たり投与量（mg/body）と曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係
— D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —

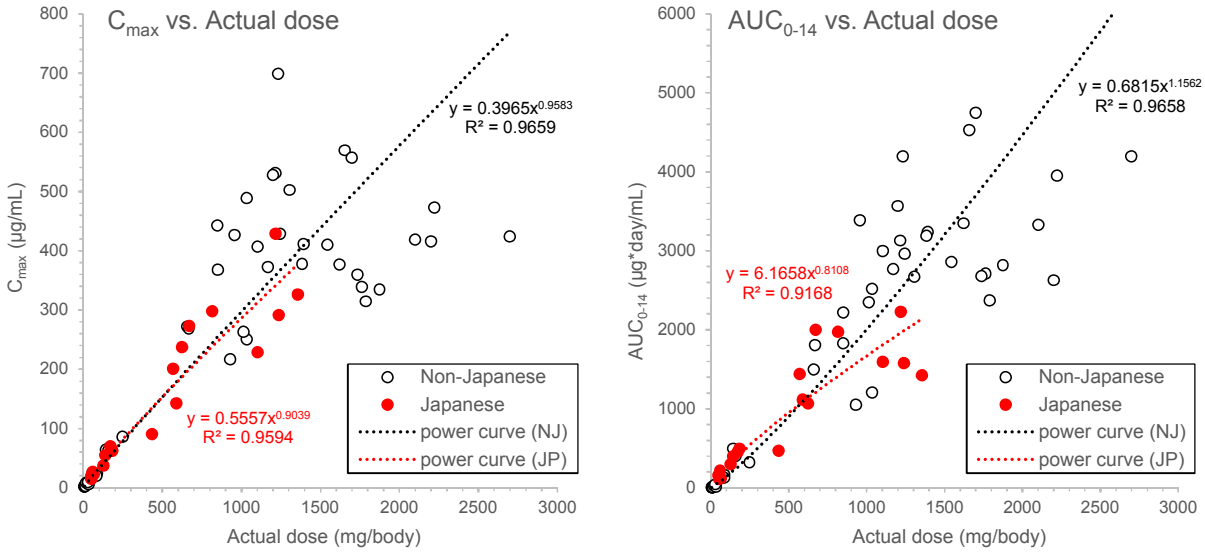
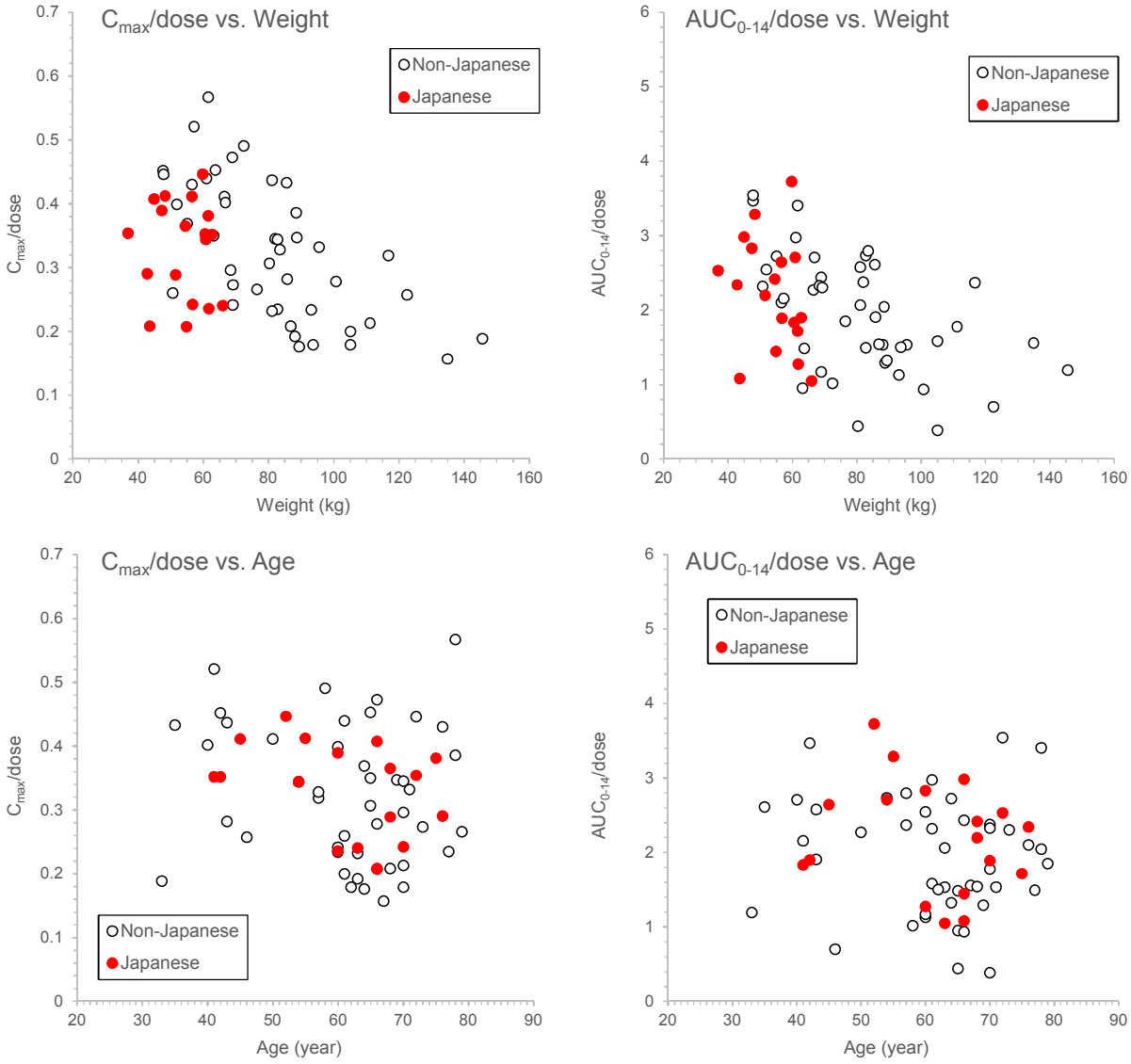


図 7　　日本人患者及び外国人患者にデュルバルマブを単回（初回）IV 投与したときの患者背景（体重及び年齢）と用量当たり曝露量（個体当たり投与量で基準化した C_{max} 及び AUC_{0-14}）との関係
— D4190C00002 試験及び 1108 試験の結果を集計 —



2.7.2.3.2　PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験に基づく薬物動態の比較

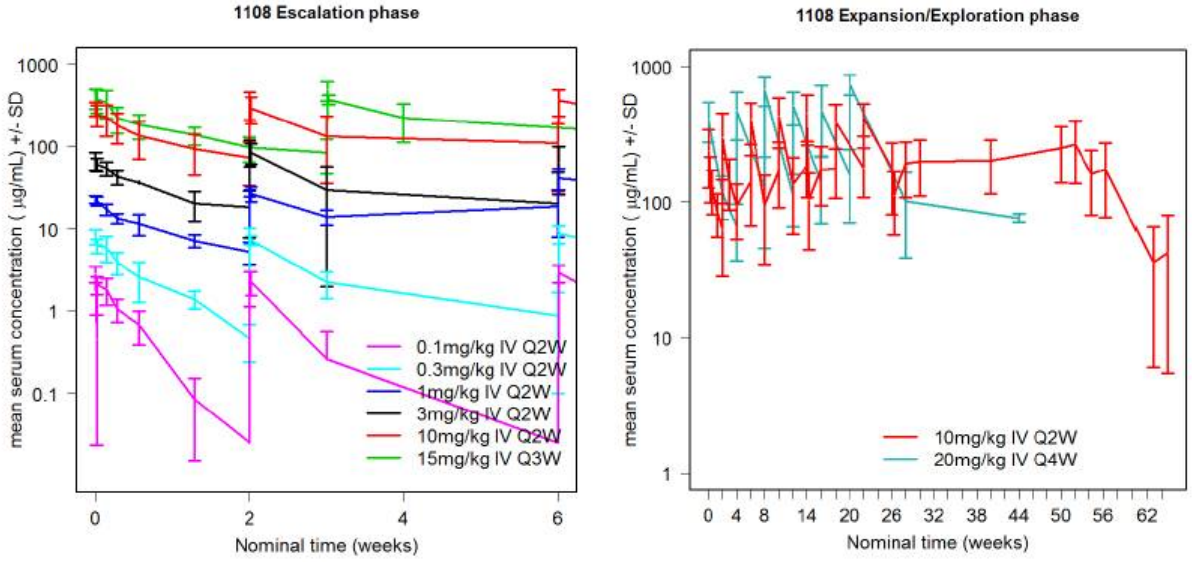
固形癌を有する患者 1902 例（PACIFIC 試験 473 例、1108 試験 993 例及び ATLANTIC 試験 436 例）を対象としてデュルバルマブの 0.1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を最長 12 カ月間投与したときのデュルバルマブの薬物動態について統合解析を実施した。

デュルバルマブは IV 投与製剤であり、すべての患者に 60 分間 IV 投与した。なお、1108 試験では、投与群 1 の初回投与に際し、デュルバルマブの IV 投与時間を約 4 時間とした。以降の投与は、約 60 分間かけてデュルバルマブを IV 投与した。

概して、デュルバルマブの薬物動態は、標的結合を介する消失経路を有する標準的な免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体と一致していた（図 8）。1108 試験の用量漸増期における低用量投与群（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）では、デュルバルマブの血清中濃度-時間プロファイルについて、PD-L1 による標的結合を介する消失と考えられるより早い消失が認められた。3 mg/kg 以上の高用量域では、薬物動態の線形性（用量比例性）が確認された。投与開始後 28 日目以降の定常状態における曝露量について比較した場合、図 8の右図に示すとおり、20 mg/kg Q4W で観測された $AUC_{0\text{-}14}$ は 10 mg/kg Q2W で観測された $AUC_{0\text{-}14}$ と類似していたが、C_{trough} に対する C_{max} の比（C_{max}/C_{trough}）は 20 mg/kg Q4W の方が大きかった。

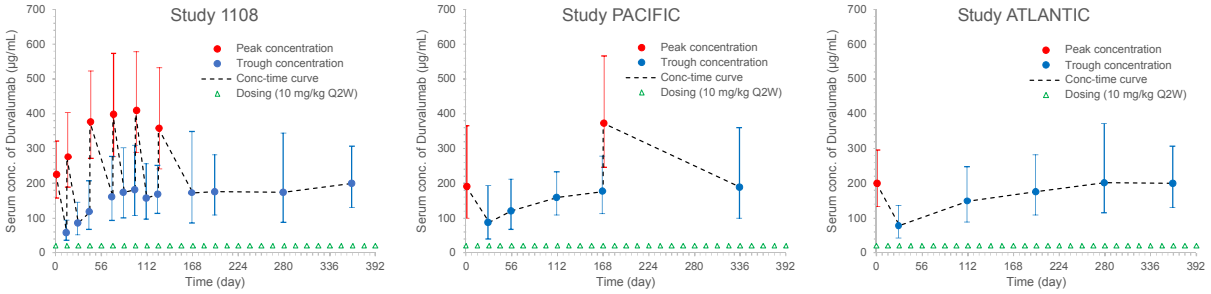
本項で比較に用いた 3 試験（PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験）で得られたデュルバルマブの薬物動態プロファイルは類似していた（図 9）。

図 8　　デュルバルマブを IV 投与したときの血清中濃度-時間プロファイル（算術平均値±標準偏差）



IV = 静脈内持続（投与）、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎、SD = 標準偏差
左図：1108 試験の用量漸増期における最初の 6 週間のみ表示する（データ数が 2 未満の測定時点は除外）。
右図：1108 試験の用量探索期（20 mg/kg Q4W）及び規模拡大期（10 mg/kg Q2W）における結果を表示する。データ数が 2 未満の測定時点（20 mg/kg Q4W）又はデータ数が 10 未満の測定時点（10 mg/kg Q2W）は除外した。
注：算術平均値及び標準偏差の算出に際し、定量下限未満の値は、定量下限値の 1/2 に置き換えた。
UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書の図 6.1.6.1.-1 より引用

図 9　　PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を IV 投与したときの血清中濃度-時間プロファイル



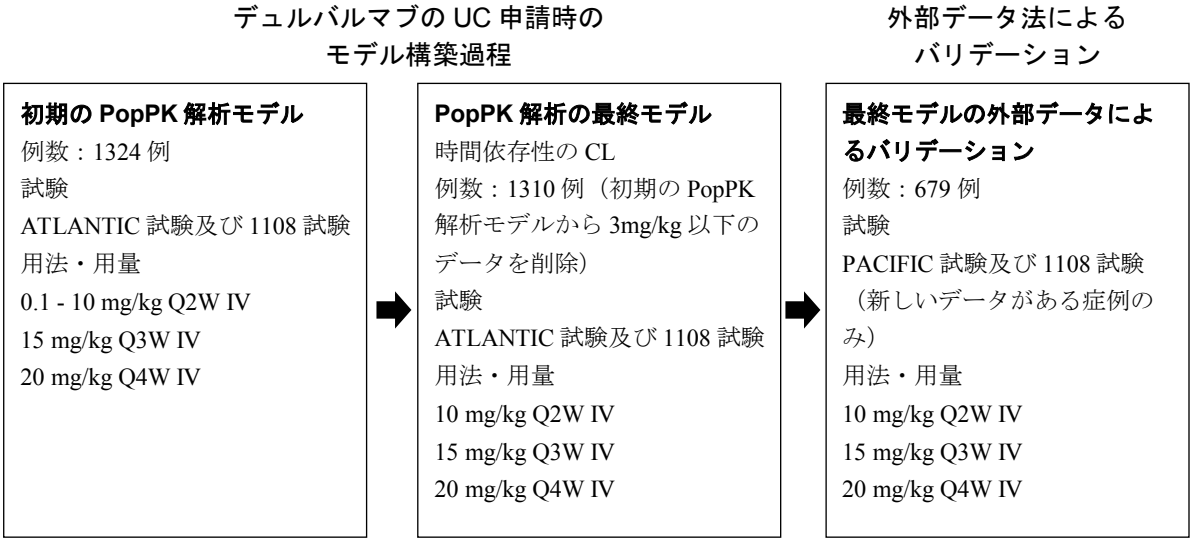
注：赤色及び青色のプロットは、それぞれ C_{max} 及び C_{trough} の幾何平均値±幾何標準偏差（N≥ 15）を示す。緑色の矢印（△）は、デュルバルマブの計画された投与時間を示す。
第 5 部 5.3.5.3 項 ISS の表 2.7.2.1 に基づく作図

2.7.2.3.3　　患者における母集団薬物動態

海外におけるデュルバルマブの尿路上皮癌を適応症とする申請の一環として、1108 試験及び ATLANTIC 試験の全ての用量及び癌種のデータをもとに母集団薬物動態解析モデルを構築した（モデル 1：5.3.3.5 項の UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書参照）。本モデルは審査期間中に最終モデルに更新された（モデル 2：5.3.3.5 項の UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書（補遺）参照）。更新された母集団薬物動態解析モデルの最終モデル（モデル 2）を用いて、PACIFIC 試験（NSCLC を対象に 10 mg/kg Q2W 投与）の薬物動態データ及び 1108 試験（複数の癌種を対象に 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W 投与）の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られた追加の薬物動態データを用いた外部データ法によるバリデーションを行った（5.3.3.5 項のデュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション報告書参照）。

最終モデルの更新及び外部データ法によるバリデーションに用いた全症例を含む解析対象集団における、定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値（変動係数）は 5.64 L（17.6%）であった。CL のベースラインからの最大低下率の平均値（変動係数）は約 23.0%（57.1%）で、投与 365 日における CL_{ss} の幾何平均値（変動係数）は 8.16 mL/h（39.2%）であった。ベースラインの CL に基づく $t_{½}$ の幾何平均値（変動係数）は、約 18 日（24.3%）であった。母集団薬物動態解析の概要を図 10及び表 9に示す。

図 10　　モデル構築と外部データ法によるバリデーションに用いたデータと症例



CL = 全身クリアランス、PopPK = 母集団薬物動態、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎、UC = 尿路上皮癌
デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション報告書 図 A を改編

表 9　　デュルバルマブの母集団薬物動態解析

報告書	モデルの記述とその目的	解析対象	解析結果と結論
UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析	線形消失項と非線形消失項を考慮した 2-コンパートメントモデル デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量を共変量モデルで実施（モデル 1）	様々な固形癌を有する成人患者 1324 例 用法・用量 0.1 – 10 mg/kg Q2W IV 15 mg/kg Q3W IV 20 mg/kg Q4W IV	患者背景に基づく用量調節は不要 統計学的に有意な共変量（体重、性別、投与後の ADA 発現、CL_{CR}、ECOG/WHO PS、LDH、sPD-L1、UC と他の癌種の違い及び ALB）は臨床的に意味があるとは言えない（薬物動態に及ぼす影響がいずれも 30%未満）
UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析（補遺）	モデル 1 への時間依存的な CL の組み込み 解析データからの 3 mg/kg Q2W 以下の用量のデータ削除及び Michaelis-Menten 型の消失項の削除 モデル 1 で特定されたデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量はにそのまま組み込んだ（モデル 2）	様々な固形癌を有する成人患者 1310 例 用法・用量 10 mg/kg Q2W IV 15 mg/kg Q3W IV 20 mg/kg Q4W IV	時間依存的な CL を考慮して更新された最終モデルのパラメータ推定値と従来のモデルのパラメータ推定値に大きな差は無かった CL_{ss} の低下は臨床的に意味があるとは言えない モデル 1 で特定された共変量は臨床的に意味があるとは言えないことが確認された 新たに提唱された最終モデルの良い予測性がバリデーションにより示唆された
デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション	データカットオフが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に得られた 1108 試験及び、データカットオフ（2017 年 2 月 13 日）までに得られた PACIFIC 試験の血清中濃度データを外部データとして用いてモデル 2 のバリデーションを行った	様々な固形癌を有する成人患者 679 例 （PACIFIC 試験 462 例） （1108 試験 217 例） 用法・用量 10 mg/kg Q2W IV 15 mg/kg Q3W IV 20 mg/kg Q4W IV	母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）は PACIFIC 試験及び 1108 試験における患者の薬物動態及び個体間変動を適切に記述し、PACIFIC 試験の NSCLC 患者における血清中濃度推移がこれまでに報告されている他の癌種の患者と同様であることが示唆された

ADA = 抗薬物抗体、ALB = 血清中アルブミン値、CL_{ss} = 定常状態における全身クリアランス、CL_{CR} = クレアチニンクリアランス、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、IV = 静脈内持続（投与）、LDH = 乳酸脱水素酵素、NSCLC = 非小細胞肺癌、PS = Performacnce Status、Q2W = 2 週間毎、Q3W = 3 週間毎、Q4W = 4 週間毎、sPD-L1 = 可溶性 programmed cell death ligand 1、UC = 尿路上皮癌、WHO = 世界保健機関

2.7.2.3.3.1 初期の母集団薬物動態モデル（モデル 1）

海外におけるデュルバルマブの尿路上皮癌を適応症とする申請（FDA：2017 年 5 月 1 日承認）の一環として母集団薬物動態モデル解析を行い、デュルバルマブの薬物動態及び関連する要因を評価して、本薬の薬物動態の個体差を説明する要因を特定した。

本解析は、1108 試験（様々な固形癌の患者を対象に 0.1～10 mg/kg Q2W 又は 15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を投与）のデータ及び ATLANTIC 試験（NSCLC 患者を対象に 10 mg/kg Q2W を投与）のデータを用いて行った。デュルバルマブの母集団薬物動態モデルは、併合集団において初回投与後 1 点以上の評価可能な薬物動態検体が採取された 1324 例の患者から得られた 7262 点のデータを用いて構築した。

デュルバルマブの薬物動態は IV 投与された 3 mg/kg Q2W 未満の用量では非線形であり、これは抗体の標的介在性消失によるものと考えられ、3 mg/kg Q2W 以上の用量では概ね線形であった。血清中濃度推移は、線形消失及び Michaelis-Menten 式に基づく非線形消失の両方を考慮した 2-コンパートメントモデルにより示された。

母集団薬物動態解析の結果、統計的に有意な共変量がいくつか特定されたが、デュルバルマブの薬物動態又は曝露量に対するこれら共変量の影響は 30%未満であったことからいずれも臨床的に重要なものではなく、ベースラインの患者特性に基づいて用量を調節する必要のないことが示唆された。

2.7.2.3.3.2 更新された母集団薬物動態の最終モデル（モデル 2）

海外における尿路上皮癌の適応症申請の審査期間中に、初期の母集団薬物動態モデル（モデル 1）の構築に用いた方法を用いて事後的な解析を行い、以下の変更を含めた最終モデル（モデル 2）を構築した。

- CL に時間依存的な要因を含めた
- Michaelis-Menten 式に基づく非線形消失項を除いた
- 極く少数例であることから用量が 10 mg/kg 未満のデータを除いた

更新された最終モデル（モデル 2）はデュルバルマブの薬物動態プロファイルを適切に表すものであった。初期に構築されたモデル 1 においてデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼすと特定された共変量は、更新された最終モデル（モデル 2）でも再推定されたが、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{ss,min}$ に及ぼす影響が 30%未満であったことから臨床的に重要でないことも確認された。このことから、様々な患者背景を持つ集団において用量調節が必要でないことが示唆された。

また、この結果から、モデル 1 で行ったシミュレーションはモデル 2 でも有効であることが示された。CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）の個体間差は中程度であり（CL の変動係数は 27.3%、V_1 の変動係数は 22.1%）、CL、V_1、末梢コンパートメントの分布容積（V_2）及びコンパートメント間のクリアランス（Q）の代表値はそれぞれ 0.266 L/day、3.51 L、2.64 L 及び 0.455 L/day であった。

デュルバルマブの CL は経時的に低下し、ベースラインからの最大低下率の幾何平均値（変動係数）は約 22.9%（46.3%）で、CL_{ss} の幾何平均値（変動係数）は 8.24 mL/h（37.3%）であった。時間依存的な CL を含めた更新された最終モデルによって、モデルパラメータが大きく変動することはなかった。CL_{ss} の低下は臨床的に重要とは考えられなかった。最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 10に示す。

モデル 1 では、デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす 12 の共変量が特定された。これら 12 の共変量と薬物動態の関係性について臨床的意義を評価したところ、いずれもデュルバルマブの薬物動態に対し臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。これら 12 の共変量と曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び定常状態における最低血清中濃度［$C_{min,ss}$］）との関係性を示すフォレストプロットを図 11に示す。

表 10　最終モデル（モデル 2）における固形癌患者のデュルバルマブの母集団薬物動態パラメータの要約

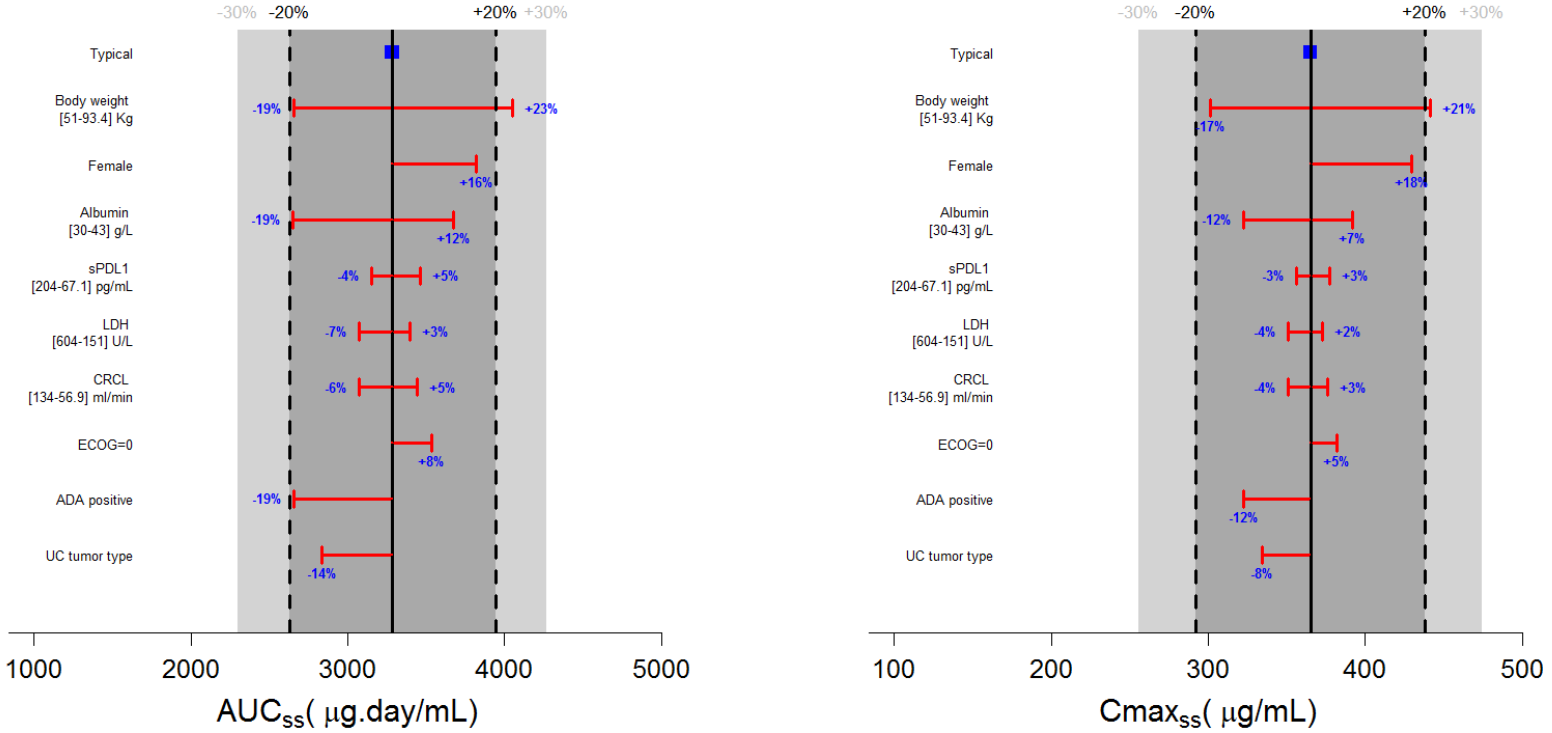
母集団薬物動態パラメータ	初期のモデル（モデル 1）	最終モデル（モデル 2）
全身クリアランス（CL; L/day）	0.226（0.218 - 0.233）	0.266（2.9%）
中央コンパートメントの分布容積（V_1; L）	3.51（3.44 – 3.58）	3.51（1.0%）
末梢コンパートメントの分布容積（V_2; L）	3.51（3.29 – 3.76）	2.64（5.2%）
コンパートメント間のクリアランス（Q; L/day）	0.465（0.396 – 0.558）	0.455（11%）
Michaelis 係数（K_m; mg/L）	0.533（0.0722 – 1.58）	NE
最大消失速度（V_{max}; mg/day）	0.931（0.638 – 1.31）	NE
共変量 1：ALB on CL（べき乗）	-1.00（-1.14 – -0.831）	-0.906（8.7%）
共変量 2：WT on CL（べき乗）	0.371（0.254 – 0.481）	0.302（17%）
共変量 3：ADA on CL（陽性）	0.188（0.0303 – 0.356）	0.238（35%）
共変量 4：CRCL on CL（線形）	0.00147（0.000704 – 0.00224）	0.00148（25%）
共変量 5：ECOG/WHO PS on CL（Score = 0）	-0.0784（-0.118 – -0.0468）	-0.0701（27%）
共変量 6：LDH on CL（べき乗）	0.0915（0.0593 – 0.122）	0.0729（21%）
共変量 7：SPDL1 on CL（べき乗）	0.0844（0.0303 – 0.132）	0.0860（33%）
共変量 8：TUMTYP2 on CL（UC）	0.180（0.0818 – 0.286）	0.159（32%）
共変量 9：SEXN on CL（女性）	-0.134（-0.175 – -0.100）	-0.140（13%）
共変量 10：SEXN on V_1（女性）	-0.164（-0.192 – -0.135）	-0.157（9.3%）
共変量 11：WT on V_1（べき乗）	0.402（0.321 – 0.477）	0.432（8.8%）
共変量 12：SEXN on V_2（女性）	-0.234（-0.296 – -0.163）	-0.226（21%）
時間依存性 CL 最大変化量の対数値（T_{max}; L/day）	NE	-0.270（39%）
T_{max} の半分の値に到達するまでの時間（T_{50}; days）	NE	113（65%）
時間依存性 CL のヒル係数（γ）	NE	1.66（54%）
T_{max} の個体間変動（標準偏差）	NE	0.281（34%）
CL の個体間変動（変動係数）	29.3%（27.2% – 31.1%）	27.3%（3.7%）
V_1 の個体間変動（変動係数）	21.2%（19.1% – 23.3%）	22.1%（4.7%）
V_2 の個体間変動（変動係数）	39.9%（34.7% – 45.8%）	NE
CL·V_1 の相関	0.257（0.198 – 0.296）	0.471（5.4%）
V_1·V_2 の相関	0.553（0.490 – 0.577）	NE
CL·V_2 の相関	-0.123（-0.355 – 0.0234）	NE
個体内変動の比例誤差部分（変動係数）	21.7%（20.9% – 22.5%）	21.3%（2.2%）
個体内変動の等誤差部分（μg/mL）	0.259（0.0849 – 0.466）	4.91（13%）

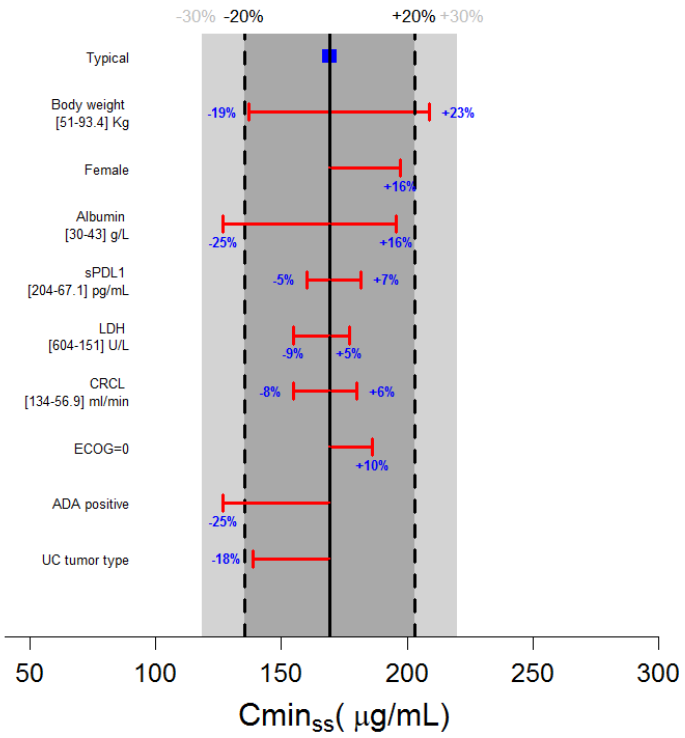
ADA = 抗薬物抗体、ALB = 血清中アルブミン値、CRCL = クレアチニンクリアランス、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、LDH = 乳酸脱水素酵素、NE = 推定せず、NONMEM = 非線形混合効果モデル、PS = Performance Status、RSE = 相対標準誤差、SEXN = 性別、SPDL1 = 可溶性 programmed cell death ligand 1 のベースライン、UC = 尿路上皮癌、WHO = 世界保健機関、WT = 体重

注：モデル 1 ではパラメータ推定値にブートストラップ法による 95%信頼区間を併記した。この信頼区間は 1000 セットのデータセットのうち収束した 859 セットの解析結果に基づいて算出した。なおこの複製したデータセットは適切な再現性を得るために投与量による層別を行って発生させている。モデル 2 ではパラメータ推定値に漸近 RSE を併記した。

NONMEM の出力結果に基づくパラメータの有効桁数は 3 桁とした。個体間変動と個体内変動に関する RSE は（標準誤差/分散）/2 として求めた。モデル 2 の condition number は 502 であった。モデル 2 における η-shrinkage は CL、V_1 及び T_{max} でそれぞれ 16.6%、20.9%及び 53.0%であり、ε-shrinkage は 13.3%であった。

図 11　　最終モデル（モデル 2）における共変量が曝露量（AUC_{ss}［上左］、$C_{max,ss}$［上右］及び $C_{min,ss}$［下左］）に及ぼす影響





黒色縦線（及び青色四角）は、更新された母集団薬物動態モデルの最終モデル（モデル 2）をもとに、代表的な症例（投与開始から 1 年後を評価時点とする）に 10 mg/kg Q2W を 60 分かけて静注投与したときのデュルバルマブの定常状態での曝露量予測値を示す。代表的な症例とは、CL が時間依存的で ADA が陽性でなく、以下のベースライン値を示す男性と定義する。ECOG の Performance Status が 1 以上、尿路上皮癌以外の癌種、体重 69.15 kg、ALB が 38 g/L、CL_{CR} が 87.32 mL/min、sPD-L1 発現量が 124.75 pg/mL 及び乳酸脱水素酵素が 240 U/L。薄い灰色部分は代表的な症例の曝露量から±30%の範囲を示し、黒色破線で区切られた濃い灰色部分は±20%の範囲を示す。赤色の各横線は、連続量で表される共変量の分布の 10 及び 90 パーセンタイル値（数値は括弧内に示す）で評価した曝露量を示す。各棒線の長さは、デュルバルマブの曝露量に対する当該共変量の影響を示し、曝露量の代表値からの変化率（青字）を付記している。なお、体重の影響についてであるが、体重換算用量であるため、体重の軽い患者は重い患者より低い用量を投与されており、CL 及び V_1 に対する体重の影響は投与量との交絡があることに留意が必要である。

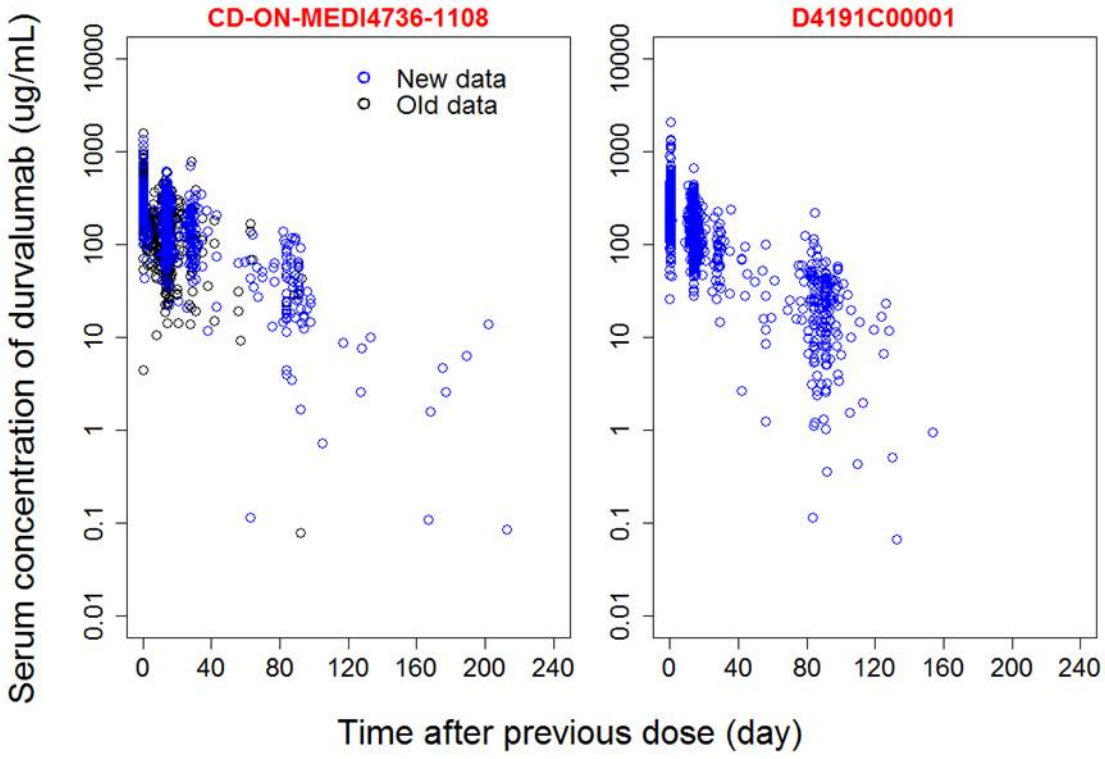
ADA = 抗薬物抗体、AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、$C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$ = 定常状態における最低血清中濃度、CRCL = クレアチニンクリアランス、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、IV = 静脈内持続（投与）、LDH = 乳酸脱水素酵素、sPD L1 = 可溶性 programmed cell death ligand 1 のベースライン、UC = 尿路上皮癌
シミュレーションは NONMEM により推定されたモデル 2 における各共変量の母集団推定値に基づき、Berkeley Madonna (version 8.3.18) を用いて実施した。シミュレーションにおいて定常状態を投与開始後 16 週とした。なおこの設定は予測された血清中濃度推移がその時点において定常状態に到達していることが示唆されたためである。
UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書（補遺）の図 3.4.3-1 より引用

2.7.2.3.3.3 外部データ法によるバリデーション

デュルバルマブの母集団薬物動態解析モデルの最終モデル（モデル 2）について、PACIFIC 試験及び 1108 試験でモデル 1 及びモデル 2 の構築に用いていない薬物動態検体を少なくとも 1 点採取した 679 例の患者から得られた 3408 点のデータを用いて、外部データ法によるバリデーションを行った。母集団薬物動態解析モデルのパラメータを最終モデルにおけるパラメータ推定値に固定し、非線形混合効果モデルによる事後的な Bayes 推定を用いて、バリデーションに用いた症例における血清中デュルバルマブ濃度の予測値を得た。平均予測誤差（MPE）及び平均二乗予測誤差平方根（RMSE）を各症例について計算し、t 検定を用いて全症例の MPE の値がゼロから有意に異なっているかを確認した。診断プロット、視覚的事後予測性能評価（VPC）、及び数値的事後予測性能評価の組み合わせにより、適合度解析を行った。

デュルバルマブの母集団薬物動態解析モデルの最終モデルについて外部データ法によるバリデーションを実施した結果、このモデルにより、PACIFIC 試験及び 1108 試験の上記症例における血清中デュルバルマブ濃度の適切な予測が可能であることが示された（図 12）。バリデーションに用いた PACIFIC 試験の症例について算出された MPE は、0.19%（95%信頼区間：−3.93%, 5.57%）で、ゼロに対する有意な差はなかった（p=0.072）。RMSE はわずか 10.0%（95%信頼区間：0.84%, 32.0%）であった。PACIFIC 試験及び 1108 試験のバリデーションに用いた症例の併合集団全体における MPE は 0.10%（95%信頼区間：−3.85%, 5.61%）であり、やはりゼロに対する有意な差はなかった（p=0.242）。RMSE は 9.71%（95%信頼区間：0.70%, 32.4%）であった。デュルバルマブのバリデーションに用いた症例の診断プロット（図 13）から、血清中デュルバルマブ濃度の予測値と実測値がよく一致していることが示された。バリデーションに用いた症例の、いずれの時点及びいずれの予測血清中デュルバルマブ濃度についてもバイアスは認められなかった。母集団予測値で補正した VPC（図 14）から、母集団薬物動態解析モデルの最終モデルにおける固定効果及び変量効果のいずれも実測データを反映しているというエビデンスが得られた。

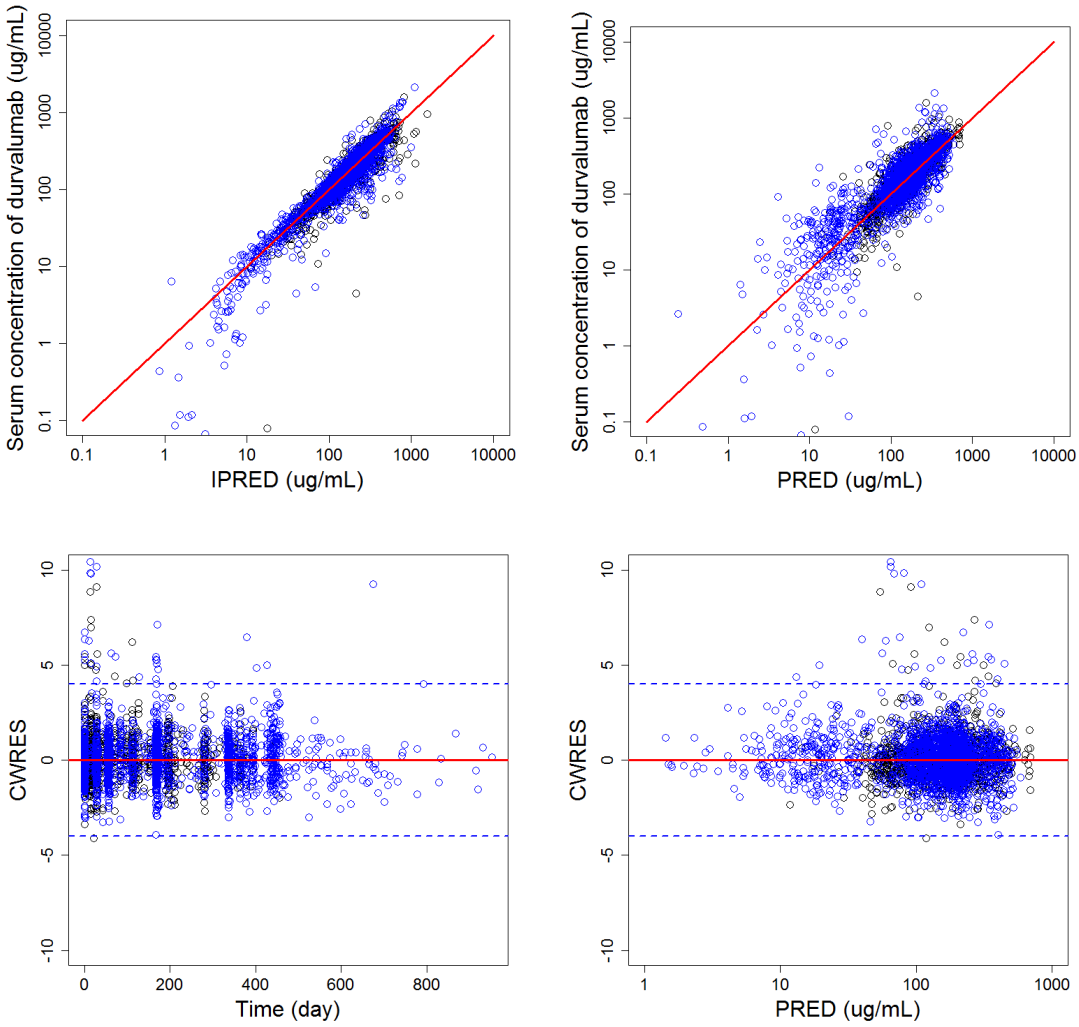
図 12　　バリデーションに用いた各試験における血清中デュルバルマブ濃度の経時的変化



注：青色の点はモデルバリデーションに用いた症例の新たな測定値（PACIFIC 試験の 1757 点、1108 試験の 519 点）、黒色の点は新たな測定値がありモデルバリデーションに用いられた症例において以前のモデル構築にも用いられた測定値（1108 試験の 1132 点）。1108 試験では、10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を IV 投与した。PACIFIC 試験では、10 mg/kg Q2W を IV 投与した。

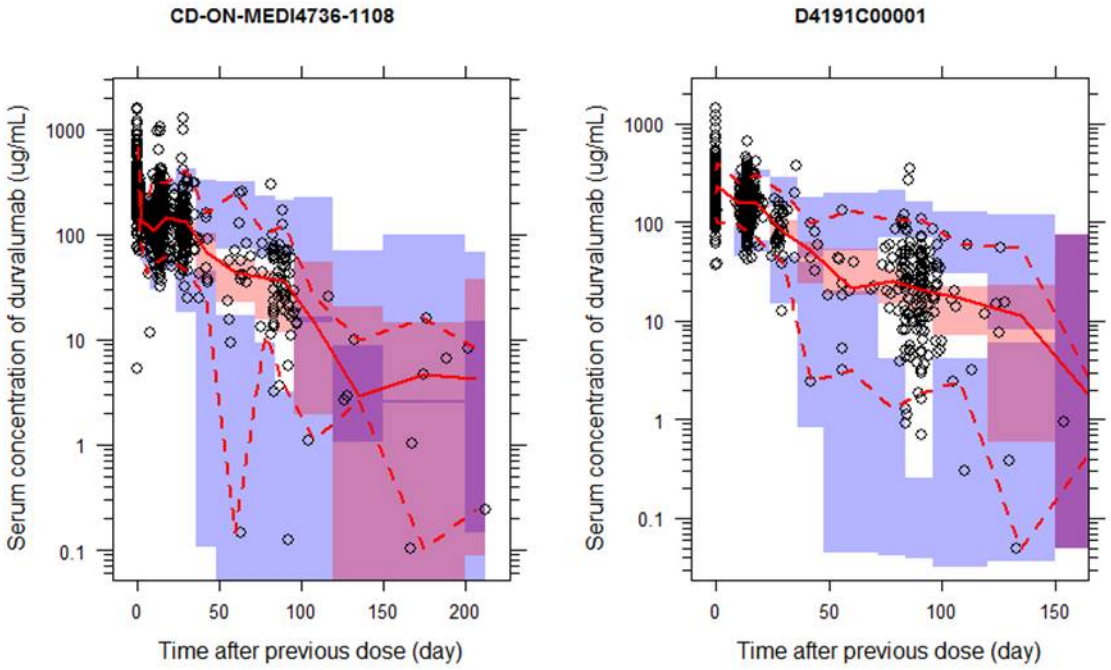
デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション報告書の図 1 より引用

図 13　　バリデーションに用いた症例の全体的な診断プロット



CWRES = 条件付き重み付き残差、IPRED = 個別予測値、PRED = 母集団予測値
注：点は個別データを示す。赤色実線は実測値と予測値の 1:1 対応（上段）又は CWRES = 0（下段）を示す。青色破線は CWRES = ±4 を示す。
注：青色の点はモデルバリデーションに用いた症例の新たな測定値（PACIFIC 試験の 1757 点、1108 試験の 519 点）、黒色の点は新たな測定値がありモデルバリデーションに用いられた症例において以前のモデル構築にも用いられた測定値（1108 試験の 1132 点）。1108 試験では、10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W を IV 投与した。PACIFIC 試験では、10 mg/kg Q2W を IV 投与した。
デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション報告書の図 3 より引用

図 14　バリデーションに用いた症例の血清中濃度の経時的推移の予測値における母集団予測値で補正した VPC



注：丸印は血清中デュルバルマブ濃度の測定値、赤色実線は実測値の中央値、赤色破線は実測値の 2.5 パーセンタイル及び 97.5 パーセンタイルを示す。ピンク色部分は予測値の中央値の範囲（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル）、紫色部分は濃度予測値の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの範囲を示す。
デュルバルマブの母集団薬物動態解析の外部データ法によるバリデーション報告書の図 6 より引用

デュルバルマブの母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）は、PACIFIC 試験及び 1108 試験の患者における薬物動態データ及び個体間変動を適切に示しており、PACIFIC 試験の NSCLC 患者におけるデュルバルマブの薬物動態特性が過去の試験における当該特性と一致していることが示唆された。

個別に推定された薬物動態パラメータを用いて、上記試験の症例における曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）及び CL_{ss} を算出し、曝露量-反応解析を行った。

2.7.2.3.3.4　デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

デュルバルマブの薬物動態に対する内因性要因（人種、年齢、腎機能障害、肝機能障害、性別及び体重）の影響を特に検討した試験はない。しかし、母集団薬物動態解析（モデル 1、2.7.2.3.3.1項）から、患者のベースライン特性（年齢、人種、腎機能、及び肝機能）はデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

母集団薬物動態解析により統計的に有意な共変量が特定されたが（体重、性別、投与後の ADA 陽性、CL_{CR}、ECOG の Performance Status、乳酸脱水素酵素、sPD-L1 値、癌種、及び ALB）、

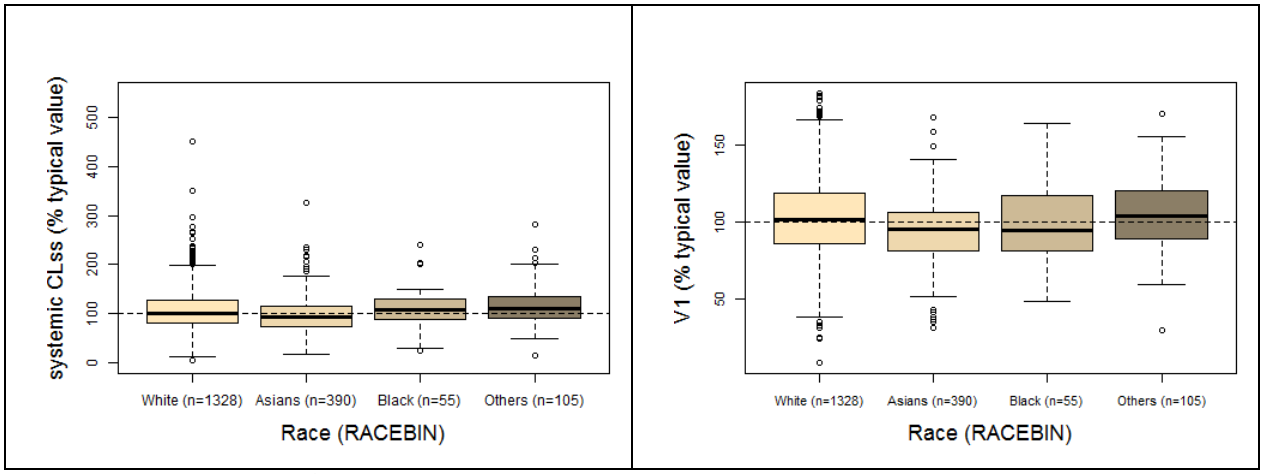
デュルバルマブの定常状態における主要な曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$）の変動が 30%以下であったことから、臨床的に重要な影響を及ぼすものではなかった（図 11）。

以上のことから、母集団薬物動態解析において患者特性に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。

2.7.2.3.3.4.1　人種

デュルバルマブの薬物動態に対する人種の影響を、固形癌を対象とする母集団薬物動態解析において評価した。人種はデュルバルマブの薬物動態に対する有意な共変量ではなく、また図 15 に示すように、最終モデル（モデル 2）の構築及び外部データ法によるバリデーションで用いた全症例（1878 例）において、デュルバルマブの CL 及び V_1 に対し臨床的に重要ではなかった。

図 15　人種がデュルバルマブの CL_{ss} と V_1 に及ぼす影響



CL_{ss} = 定常状態における全身クリアランス、n = 例数、V_1 = 中央コンパートメントの分布容積
注：黒色実線は中央値、箱は 25 及び 75 パーセンタイル、棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。
注：CL_{ss}（左図）及び V_1（右図）の代表値（typical value）として、母集団薬物動態解析の最終モデルにおいて推定された個別の CL_{ss} 及び V_1 の中央値を用いた。各カテゴリーにおける例数を併記した。

2.7.2.3.3.4.2　年齢

最終モデル（モデル 2）の構築及び外部バリデーションで用いた全症例（1878 例、年齢の範囲：19~96 歳、年齢の平均値：61.6 歳、年齢の中央値：63 歳）を対象として実施した母集団薬物動態解析において、年齢はデュルバルマブの薬物動態に影響する共変量として特定されなかった。

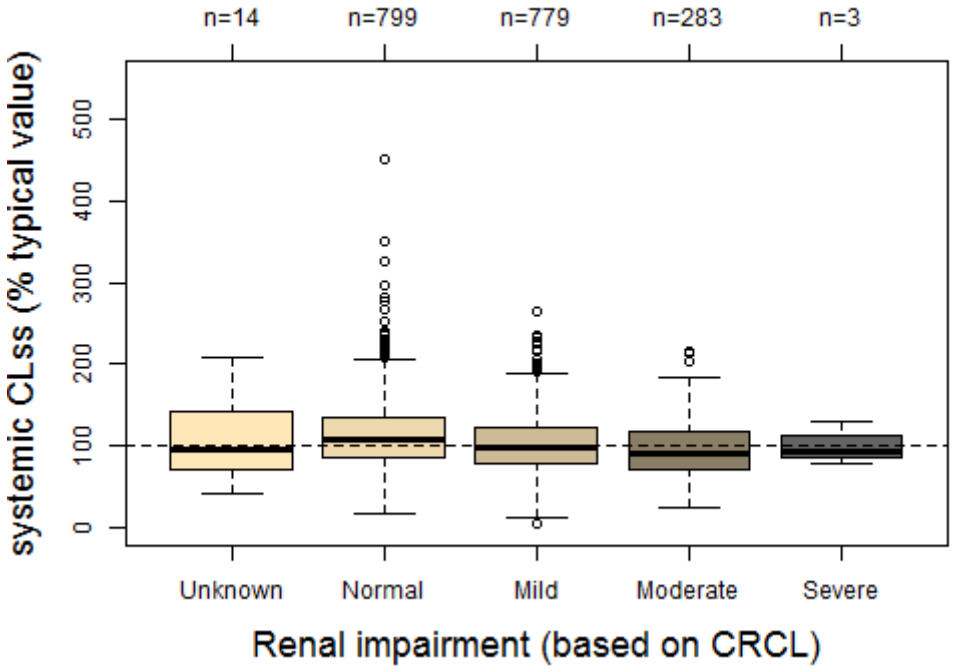
2.7.2.3.3.4.3　腎機能障害

母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）より、デュルバルマブの薬物動態に対する CL_{CR} の影響は、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ に対する影響がそれぞれ−6%～+5%、−4%～+3%、及び−8%～+6%以内で、臨床的に重要ではないことが確認された（図 11）。

最終モデル（モデル 2）の構築及び外部データ法によるバリデーションで用いた全症例を含む母集団薬物動態解析集団（1878 例）の腎機能正常例（799 例、全体集団の 42.5%、

CL_{CR}≥90 mL/min）、軽度腎機能障害例（779 例、全体集団の 41.5%、CL_{CR}=60～89 mL/min）、中等度腎機能障害例（283 例、全体集団の 15.1%、CL_{CR}=30～59 mL/min）、及び重度腎機能障害例（3 例、全体集団の 0.160%、CL_{CR}=15～29 mL/min）における CL_{CR} の影響は、デュルバルマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼすものとは認められなかった（図 16）。なお、データが十分ではないため、重度腎機能障害例について確定的な結論は得られていない。

図 16　　腎機能がデュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす影響



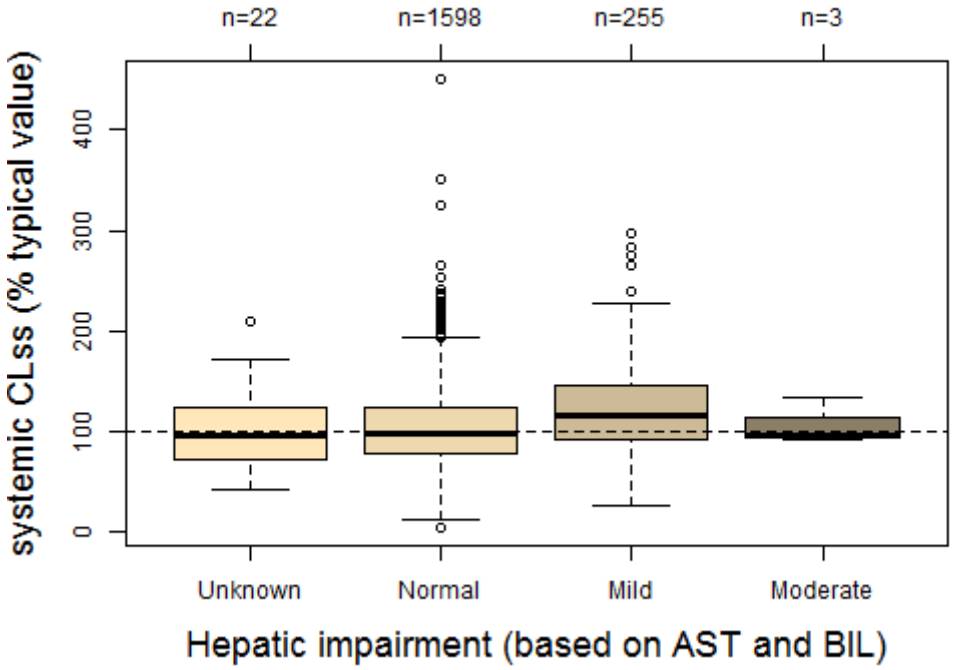
CL_{ss} = 定常状態における全身クリアランス、CRCL = クレアチニンクリアランス、n = 例数
注：黒色実線は中央値、箱は 25 及び 75 パーセンタイル、棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。
注：CL_{ss} の代表値（typical value）として、母集団薬物動態解析の最終モデルにおいて推定された個別の CL_{ss} の中央値を用いた。各カテゴリーにおける例数を併記した。

2.7.2.3.3.4.4　　肝機能障害

固形癌を対象とする母集団薬物動態解析において、デュルバルマブの薬物動態に対し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及び総ビリルビン（BIL）は影響を及ぼさなかった。最終モデル（モデル 2）の構築及び外部データ法によるバリデーションで用いた全症例（1878 例）を対象とし、肝機能正常例（1598 例、全体集団の 85.1%、BIL、AST が共に基準値上限以内）、軽度肝機能障害例（255 例、全体集団の 13.6%、BIL が基準値上限以内で AST が基準値上限を上回る、あるいは BIL が基準値を上回るが 1.5 倍以内で AST の値は問わない）、中等度肝機能障害例（3 例、全体集団の 0.16%、BIL が基準値の 1.5～3 倍で AST の値は問わない）について行った母集団薬物動態解析では、デュルバルマブの薬物動態に対する肝機能による臨床的に重要な影響は認められなかった（図 17）。このこ

とは、デュルバルマブの母集団薬物動態解析の共変量モデルにおいて、デュルバルマブの CL、V_1、V_2のいずれに対しても統計的に有意な共変量として肝酵素（AST、ALT 及び BIL）が特定されなかったことからも裏付けられる。しかしながら、中等度肝機能障害例（3 例）及び重度肝機能障害例（デュルバルマブ投与例無し）については、確定的な結論を導き出すにはデータが十分ではない。

図 17　　肝機能がデュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす影響



AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BIL = 総ビリルビン、CL_{ss} = 定常状態における全身クリアランス、n = 例数
注：黒色実線は中央値、箱は 25 及び 75 パーセンタイル、棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。
注：CL_{ss} の代表値（typical value）として、母集団薬物動態解析の最終モデルにおいて推定された個別の CL_{ss} の中央値を用いた。各カテゴリーにおける例数を併記した。

2.7.2.3.3.4.5　　性別

更新された母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）により、デュルバルマブの薬物動態に対する性別の影響は臨床的に重要ではないことが示唆された。男性に対し女性の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ はそれぞれ、16%、18%及び 16%高かった（図 11）。

2.7.2.3.3.4.6　　体重及び肥満

更新された母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）における共変量モデルにより、ベースラインの体重（範囲：34～149.1 kg）がデュルバルマブの薬物動態の変動の弱い予測因子であ

ることが示唆された（図 11）。体重により AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ に以下のような変動が認められた。代表的な症例（体重 69.15 kg）と比べて

- 体重が解析対象集団の 10 パーセンタイル（51 kg）の症例では AUC_{ss} は 19%低く、$C_{max,ss}$ は 17%低く、$C_{min,ss}$ は 19%低い
- 体重が解析対象集団の 90 パーセンタイル（93.4 kg）の症例では AUC_{ss} は 23%高く、$C_{max,ss}$ は 21%高く、$C_{min,ss}$ は 23%高い

体重の増加に伴い CL と V_1 が共に増加する複合的な影響にもかかわらず、体重の 10～90 パーセンタイルの分布範囲において、代表的な症例と比べて AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 又は $C_{min,ss}$ に 30%を超える変化は予測されていない。予測に用いたシミュレーションでは用法・用量として 10 mg/kg Q2W の 60 分間 IV 投与を用いており、体重の重い患者で曝露量が増加している原因は主にデュルバルマブの体重換算用量によるものと考えられる。

NSCLC 及び固形癌患者を対象とする母集団薬物動態解析の結果から、デュルバルマブの CL 及び V_1 は体重の重い患者において大きくなることが示唆された。しかしながら、それらの増加は大きくなく臨床的にも重要でない（<30%）と考えられることから用量調節は必要ではない。

2.7.2.3.3.4.7 ECOG/WHO Performance Status

更新された母集団薬物動態解析の最終モデル（モデル 2）より、ベースラインの Performance Status が低い患者（ECOG/WHO=0）は Performance Status が高い患者（ECOG/WHO=1 又は 2）と比較して CL が 7.0%低いことが示された（表 10）。しかし、ECOG/WHO Performance Status の違いによるデュルバルマブの薬物動態に対する影響は臨床的に重要ではなかった。ECOG/WHO=0 の患者の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、及び $C_{min,ss}$ は、ECOG/WHO=1 又は 2 の患者と比べてそれぞれ 8%、5%及び 10%高かった（図 11）。

最終モデル（モデル 2）の構築及び外部データ法によるバリデーションで用いた全症例（1878 例）を含む全体的な解析集団のうち、710 例は ECOG/WHO=0、1161 例は ECOG/WHO=1、3 例は ECOG/WHO=2 であった。

2.7.2.3.3.5 デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

デュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因（食事、飲酒）は検討されておらず、母集団薬物動態解析でもその影響を評価していない。しかしながら、食事や飲酒がモノクローナル抗体の薬物動態に影響を及ぼすリスクは理論的に低いと考えられる。

2.7.2.3.3.5.1 喫煙あるいはニコチン製剤の使用

NSCLC 及び固形癌患者を対象とした母集団薬物動態解析において、デュルバルマブの薬物動態に対するベースラインの喫煙歴の影響は評価していない。したがって、デュルバルマブの薬物動態に対する喫煙の影響についての結論は得られていない。

2.7.2.3.4 曝露量－反応解析

本項では、PACIFIC 試験においてデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与したときのデュルバルマブの曝露量の予測値と有効性及び安全性との基本的な関係性について考察する（詳細は 5.3.4.2 項の NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書を参照）。

曝露量-有効性及び曝露量-安全性解析より、NSCLC 患者に対するデュルバルマブ単剤療法の用法・用量として 10 mg/kg Q2W IV が適切であることが裏付けられた。

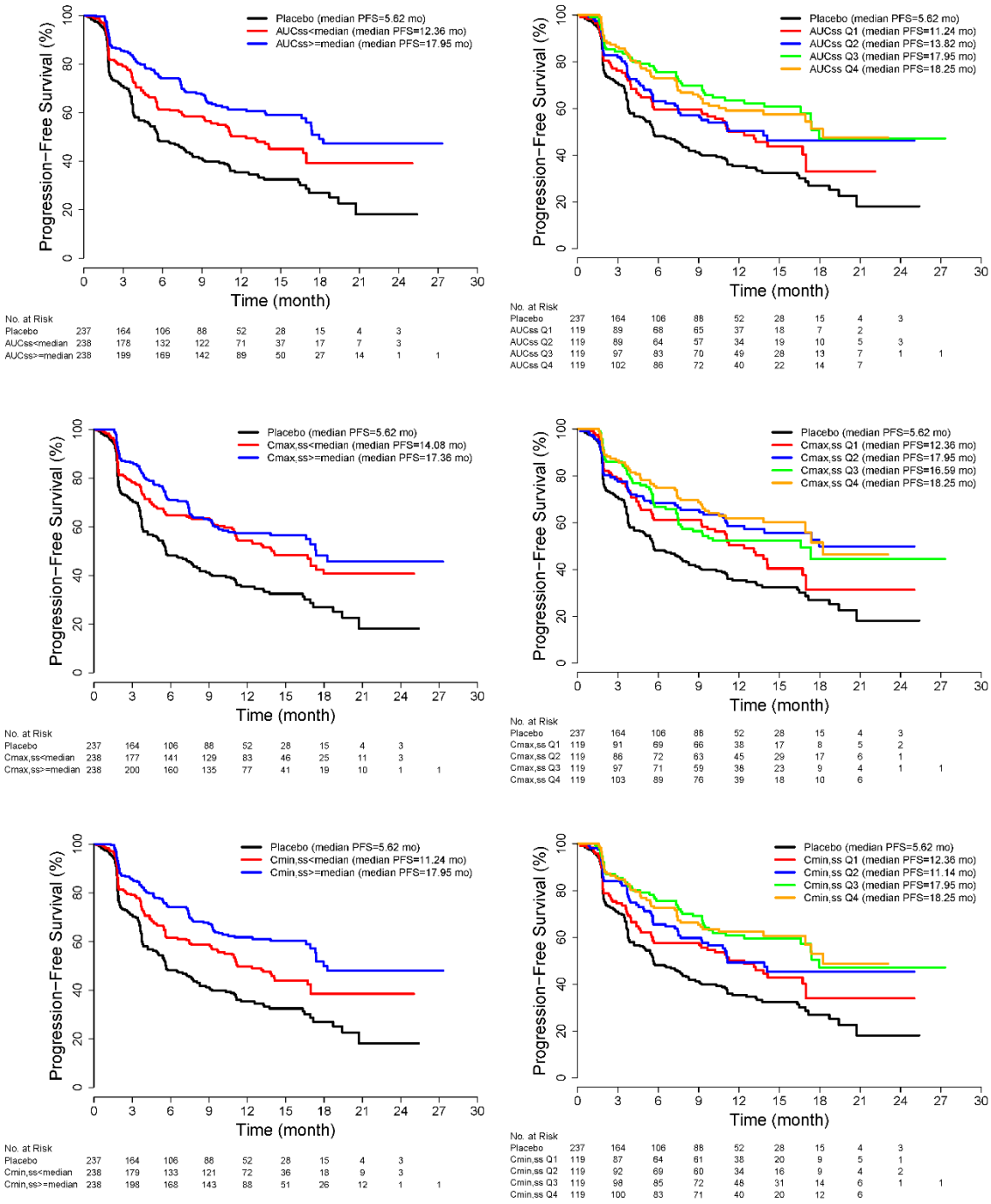
2.7.2.3.4.1 曝露量－有効性解析

PACIFIC 試験の Intent-to-treat 集団のデータを用いて PFS に関する曝露量-反応関係の解析を行った。PFS イベントまでの期間の変数を Kaplan-Meier 法により探索し Cox 比例ハザード（CPH）モデルにより解析した。

定常状態の曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$：母集団薬物動態解析モデルによる予測値）で層別したデュルバルマブ単独療法群とプラセボ投与群の PFS の Kaplan-Meier 曲線を重ね合わせた結果を図 18に示す。曝露量と PFS の関係について $C_{max,ss}$ では明確な傾向はみられなかったが、AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ ではわずかながら傾向が認められた。AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$ が中央値を上回るデュルバルマブ単独療法群では中央値を下回るデュルバルマブ単独療法群と比べて PFS がわずかに長かった。なお、四分位点で層別されたデュルバルマブ単独療法群のいずれにおいても PFS の Kaplan-Meier 曲線はプラセボ投与群の曲線を上まわっており、10 mg/kg Q2W IV の用法・用量はデュルバルマブの曝露量に関係なく治療が有用であることが示唆された。

時間依存的な CL が曝露量-反応関係の交絡因子であるか否かを評価するため、CL の経時的変化を含めた PFS と AUC_{ss} の関係性について検討した。ベースラインから定常状態までの時間依存的な CL の低下率により層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線、及び AUC_{ss} により層別したベースラインから定常状態までの時間依存的な CL の低下率の箱ひげ図を、それぞれ図 19及び図 20に示す。これらの結果から、時間依存的な CL の低下率が増加するほど PFS が長期間であることが示唆された一方で、デュルバルマブの時間依存的な CL の低下率が増加するほど AUC_{ss} も高くなっていた。したがって、AUC_{ss} が大きい症例において PFS が長期間である傾向は、デュルバルマブが奏効している患者においてデュルバルマブの 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。

図 18　　デュルバルマブの曝露量で層別した無増悪生存期間の推移

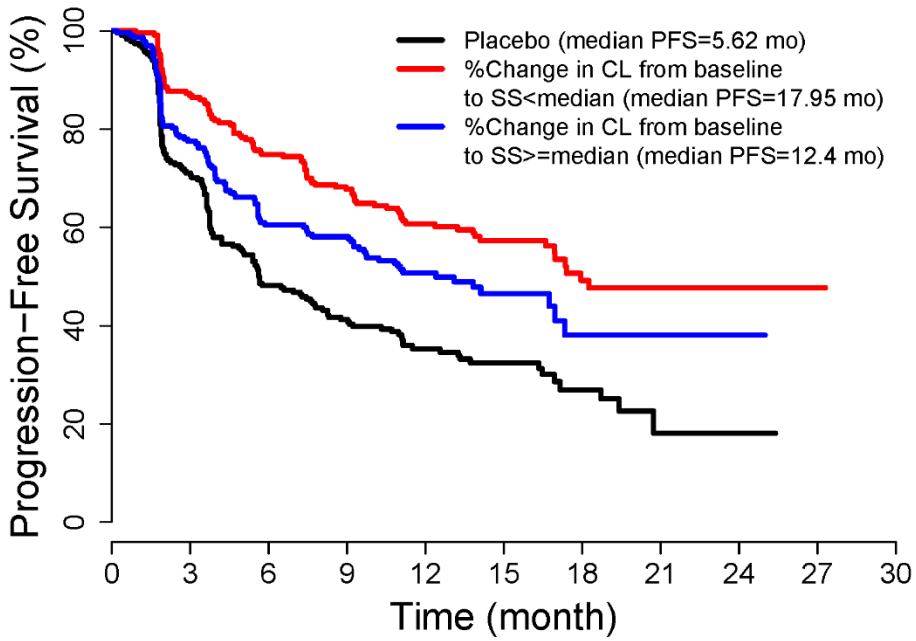


AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、$C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$ = 定常状態における最低血清中濃度、n = 例数、mo = 月数、IV = 静脈内持続（投与）、PFS = 無増悪生存期間、Q2W = 2 週間毎

注：プラセボ投与群と比較したときのデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W IV 単独療法群の AUC_{ss} の層別（上段）、$C_{max,ss}$ の層別（中段）及び $C_{min,ss}$ の層別（下段）の PFS の Kaplan-Meier 曲線。左図は中央値で 2 層に、右図は四分位点で 4 層に分けて示した。

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 図 1 より引用

図 19　　時間依存的な CL の低下率によって層別した無増悪生存期間の推移



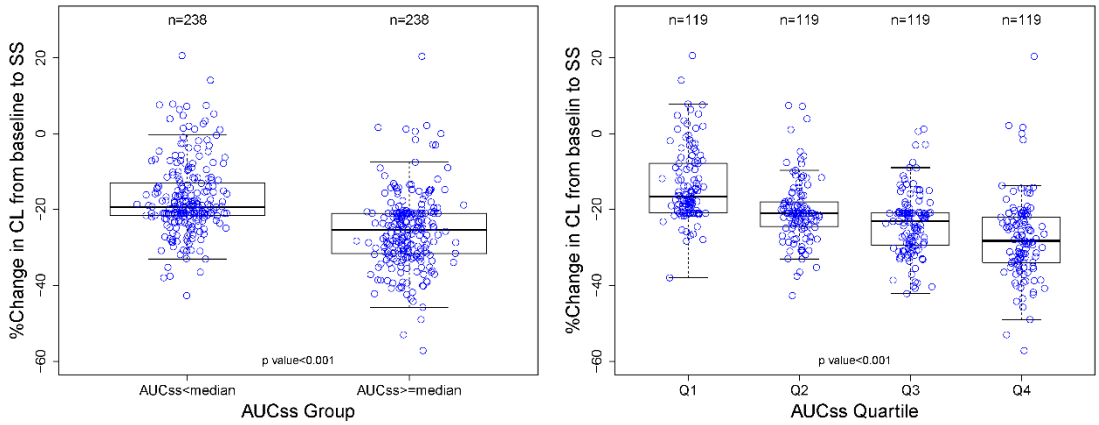
No. at Risk										
Placebo	237	164	106	88	52	28	15	4	3	
%Change in CL from baseline to SS<median	238	204	172	147	101	61	33	17	3	1
%Change in CL from baseline to SS>=median	238	173	129	117	59	26	11	4	1	

CL = クリアランス、n = 例数、mo = 月数、IV = 静脈内持続（投与）、PFS = 無増悪生存期間、Q2W = 2 週間毎、SS = 定常状態

注：プラセボ投与群と比較したときのデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W IV 単独療法群におけるベースラインから定常状態までの CL 低下率の中央値により層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線。ベースラインから定常状態までの CL 低下率の中央値は 21%であった。

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 図 2 より引用

図 20　　AUC_{ss} によって層別した時間依存的な CL の低下率



AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、CL = 全身クリアランス、n = 例数、IV = 静脈内持続（投与）、Q2W = 2 週間毎、SS = 定常状態
注：青色の点は母集団薬物動態解析モデル（モデル 2）に基づく PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群（10 mg/kg Q2W IV）における個別の予測値。中央値は箱の中央にある黒色横線。箱ひげ図の下側及び上側は 25 及び 75 パーセンタイルを示す（それぞれ第 1 四分位点及び第 3 四分位点）。棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。
NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 図 3 より引用

PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群の Intent-to-treat 集団（476 例）を用いて、PFS の曝露量-反応 CPH モデルを構築した。共変量モデル構築過程に含める前に、潜在的な交絡因子について調整する目的で共変量を探索した。定常状態の曝露量以外の共変量を検討するにあたり、癌患者の潜在的な予後因子であるベースライン ECOG/WHO スコア、ALB 及び乳酸脱水素酵素の影響を評価した。

有意水準 p<0.05 で変数増加法及び変数減少法を用いて検討した結果、上記の予後因子はいずれも有意ではなかったため、最終モデルには含めなかった。以下が最終モデルである。

$$h_i(t) = h_0(t) \cdot exp(\beta \cdot PK_i)$$

$h_i(t)$は時間 t のときの患者 i のハザード関数、$h_0(t)$はベースラインのハザード関数、PK_i は患者 i の AUC_{ss} の対数変換値、β は PK_i の係数とした。PFS の曝露量-反応 CPH モデルの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 11に示す。この結果から、AUC_{ss} が大きいことと PFS が長期間であることが有意に関連していることが示唆された。

表 11　　無増悪生存期間の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約

予測因子	パラメータ推定値		Wald 検定の p 値	β の 95%信頼区間	
	β	exp(β)		下限	上限
log(AUC_{ss})	−0.725	0.484	0.0018	-1.180	-0.269

AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 表 2 より引用

2.7.2.3.4.2 曝露量－安全性解析

PACIFIC 試験の安全性データにおいて、Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象、Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない注目すべき有害事象、投与中止に至った有害事象、及び肺臓炎の発現率に、曝露量-反応関係は認められなかった。

PACIFIC 試験データを用いて安全性評価項目について曝露量-反応関係を探索的に評価した。曝露量-安全性反応解析対象における安全性評価項目の要約を表 12に示す。なお、プラセボ投与群に割り付けられたがデュルバルマブを 1 回投与された 2 例は曝露量-安全性解析対象から除外した。

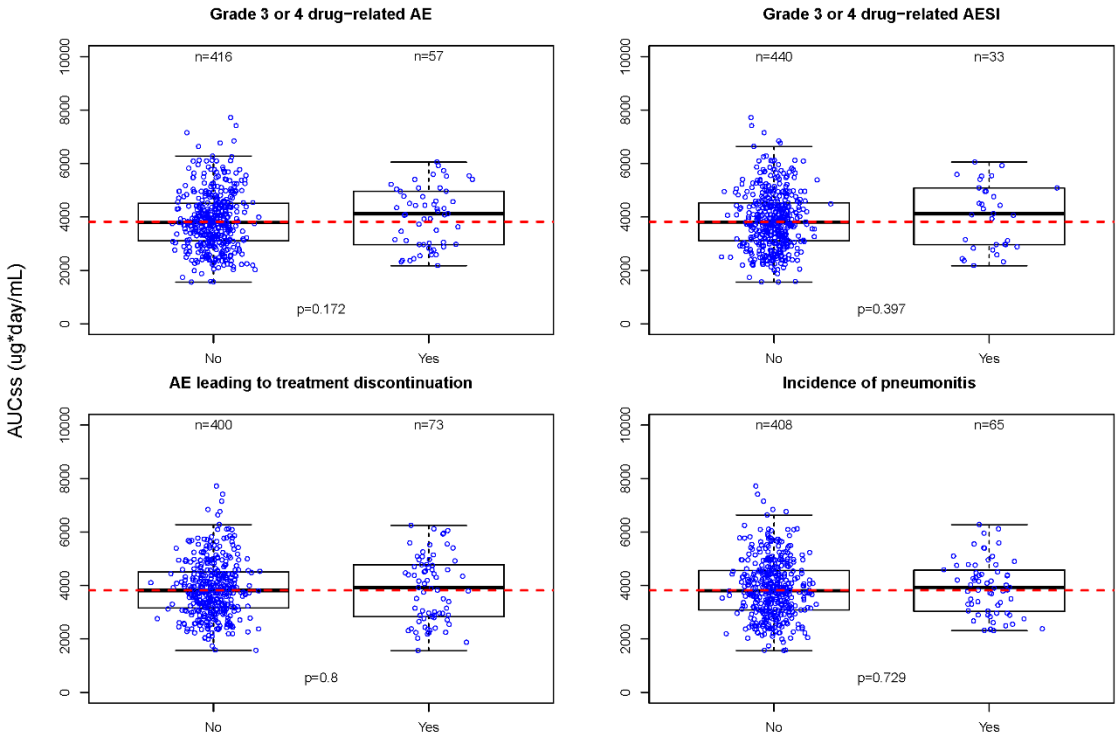
デュルバルマブ単独療法群における有害事象発現及び非発現例の定常状態での曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）の分布を箱ひげ図に示す（図 21、図 22、図 23）。PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群において、選択された有害事象の発現について曝露量-反応関係は認められなかった。

表 12 PACIFIC 試験における選択された有害事象の要約

安全性評価項目	有害事象発生率（あり／なし）	
	プラセボ投与群（234 例）	デュルバルマブ単独療法群（473 例）
Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象	4.7%（11/223）	12.1%（57/416）
Grade 3 又は 4 の特に注目すべき有害事象	2.99%（7/227）	6.98%（33/440）
投与中止に至った有害事象	9.83%（23/211）	15.4%（73/400）
肺臓炎の発現率	9.4%（22/212）	13.7%（65/408）

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 表 4 より引用

図 21　　AUC_{ss} と選択された有害事象の関係

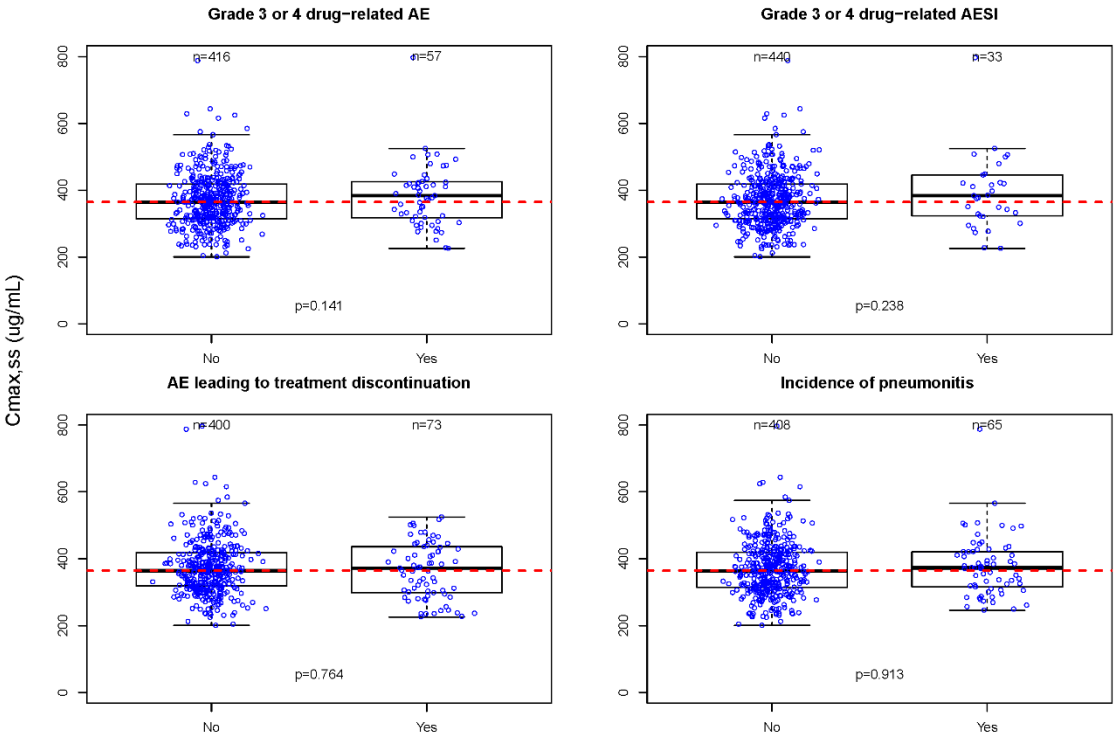


AE = 有害事象、AESI = 注目すべき有害事象、AUC_{ss} = 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、n = 例数、IV = 静脈内持続（投与）、Q2W = 2 週間毎

注：青色の点は母集団薬物動態解析モデル（モデル 2）に基づく PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群（10 mg/kg Q2W IV）における個別の予測値。中央値は箱の中央にある黒色横線。箱ひげ図の下側及び上側は 25 及び 75 パーセンタイルを示す（それぞれ第 1 四分位点及び第 3 四分位点）。棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。赤色破線は AUC_{ss} の全体の中央値。AUC_{ss} の最大値のデータポイントは横軸のスケールで示せないため表示していない。AUC_{ss} が 8000 µg·day/mL 以上の症例は 4 例（AUC_{ss}=17048 µg·day/mL の投与中止に至った有害事象発現例、AUC_{ss}=10604 µg·day/mL の Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象及び Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない注目すべき有害事象発現例、AUC_{ss}=17800 µg·day/mL の Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象発現例、AUC_{ss}=11709 µg·day/mL の肺臓炎の発現例）

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書図 4 より引用

図 22　　$C_{max,ss}$ と選択された有害事象の関係

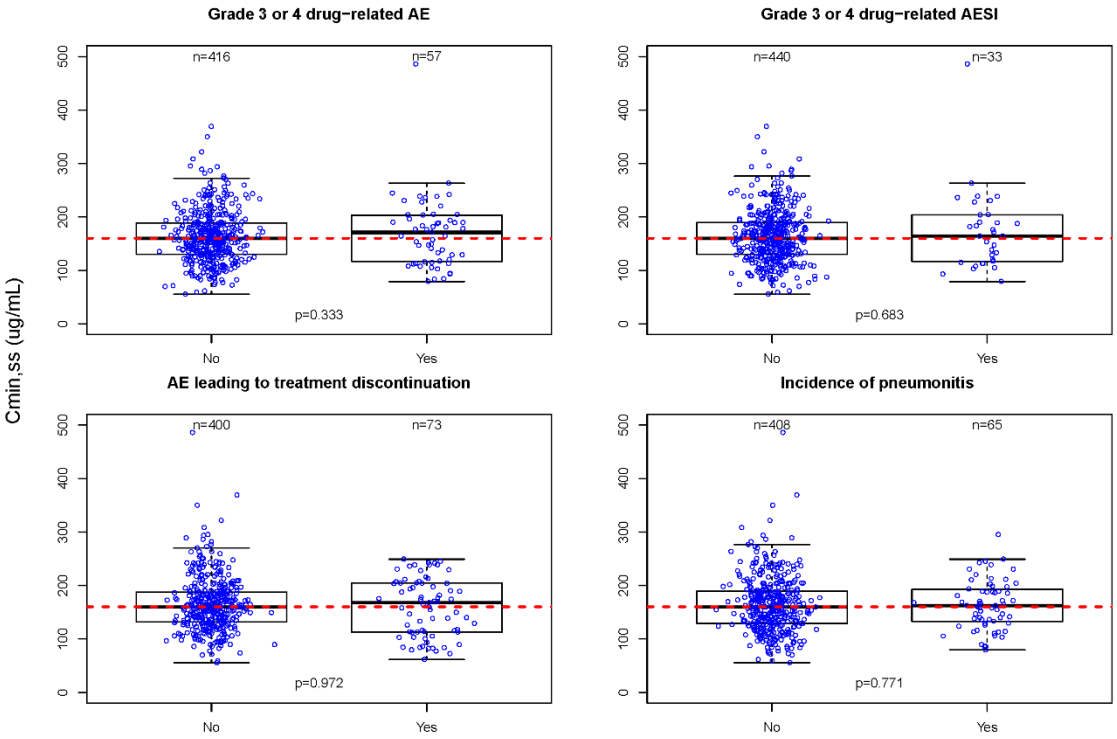


AE = 有害事象、AESI = 注目すべき有害事象、$C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血清中濃度、n = 例数、IV = 静脈内持続（投与）、Q2W = 2 週間毎

注：青色の点は母集団薬物動態解析モデル（モデル 2）に基づく PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群（10 mg/kg Q2W IV）における個別の予測値。中央値は箱の中央にある黒色横線。箱ひげ図の下側及び上側は 25 及び 75 パーセンタイルを示す（それぞれ第 1 四分位点及び第 3 四分位点）。棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。赤色破線は $C_{max,ss}$ の全体の中央値。$C_{max,ss}$ の最大値のデータポイントは横軸のスケールで示せないため表示していない。$C_{max,ss}$ が 800 µg/mL 以上の患者が 4 例（$C_{max,ss}$=1130 µg/mL の投与中止に至った有害事象発現例、$C_{max,ss}$=1221 µg/mL の Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象発現例、$C_{max,ss}$=932 µg/mL の Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象、Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない注目すべき有害事象及び投与中止に至った有害事象発現例、$C_{max,ss}$=943 µg/mL の肺臓炎の発現例）

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書図 5 より引用

図 23　　$C_{min,ss}$ と選択された有害事象の関係



AE = 有害事象、AESI = 注目すべき有害事象、$C_{min,ss}$ = 定常状態における最低血清中濃度、n = 例数、IV = 静脈内持続（投与）、Q2W = 2 週間毎

注：青色の点は母集団薬物動態解析モデル（モデル 2）に基づく PACIFIC 試験のデュルバルマブ単独療法群（10 mg/kg Q2W IV）における個別の予測値。中央値は箱の中央にある黒色横線。箱ひげ図の下側及び上側は 25 及び 75 パーセンタイルを示す（それぞれ第 1 四分位点及び第 3 四分位点）。棒線は最大値又は最小値までか、箱から四分位範囲の 1.5 倍のうちの短いほうまで伸ばして表示している。赤色破線は $C_{min,ss}$ の全体の中央値。$C_{min,ss}$ の最大値のデータポイントは横軸のスケールで示せないため表示していない。$C_{min,ss}$ が 500 µg/mL 以上の患者が 3 例（$C_{min,ss}$=815 µg/mL の投与中止に至った有害事象発現例、$C_{min,ss}$=839 µg/mL の Grade 3 又は 4 の因果関係を否定できない有害事象発現例、$C_{min,ss}$=551 µg/mL の肺臓炎の発現例）

NSCLC 患者におけるデュルバルマブの曝露量-反応解析報告書 図 6 より引用

2.7.2.3.4.3　　血清中濃度-QT_c 解析

ATLANTIC 試験の投与群 2 に組み入れた患者の心電図データを用いて、QT_cF、Bazett の式で心拍数について補正した QT_cB、各種心電図間隔値のベースラインからの変化量、外れ値分類、またデュルバルマブ濃度と QT_cF の変化量との関係の有無について検討した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の 24 週時データのカットオフ時点までに ATLANTIC 試験の投与群 2 でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与を少なくとも 1 回受けた 265 例のデータのうちベースラインと血清中デュルバルマブ濃度及びそのときの QT_c が得られている 239 例のデータを用い、血清中濃度-ΔQT_cF 解析を実施した。

モデル解析の結果、ΔQT_cF に血清中デュルバルマブ濃度に比例した有意な延長は認められなかった。血清中デュルバルマブ濃度に対するΔQT_cF の傾きは−0.00114 ms·mL/µg（p=0.902）であったことから、この傾きは 0 と有意差がない、すなわちΔQT_cF は血清中デュルバルマブ濃度の影響

を受けないことが示唆された。また切片は 2.16 ms であった（p=0.253、90%信頼区間：−0.956 - 5.28 ms、表 13）。表 14に示すように、血清中濃度-QT_cF モデルによる IV 投与終了時点の血清中デュルバルマブ濃度におけるΔQT_cF の予測値は 1.93 ms、両側 90%信頼区間上限値は 2.03 ms であり、血清中デュルバルマブ濃度が QT_c に影響を及ぼす徴候は認められなかった。

表 13　線形混合効果モデルによる血清中濃度－ΔQT_cF 解析におけるパラメータ推定値

パラメータ（単位）	推定値（90%信頼区間）	標準偏差	p 値	個体間変動（90%信頼区間）
α：切片（ms）	2.16 （-0.956, 5.28）	1.89	0.253	0.000045 (-4.35, 4.35)
β：傾き（ms·mL/μg）	-0.00114 （-0.0165, 0.0142）	0.00931	0.902	NA

NA = 該当なし、ΔQTcF = 心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ATLANTIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.13 表 10 より引用

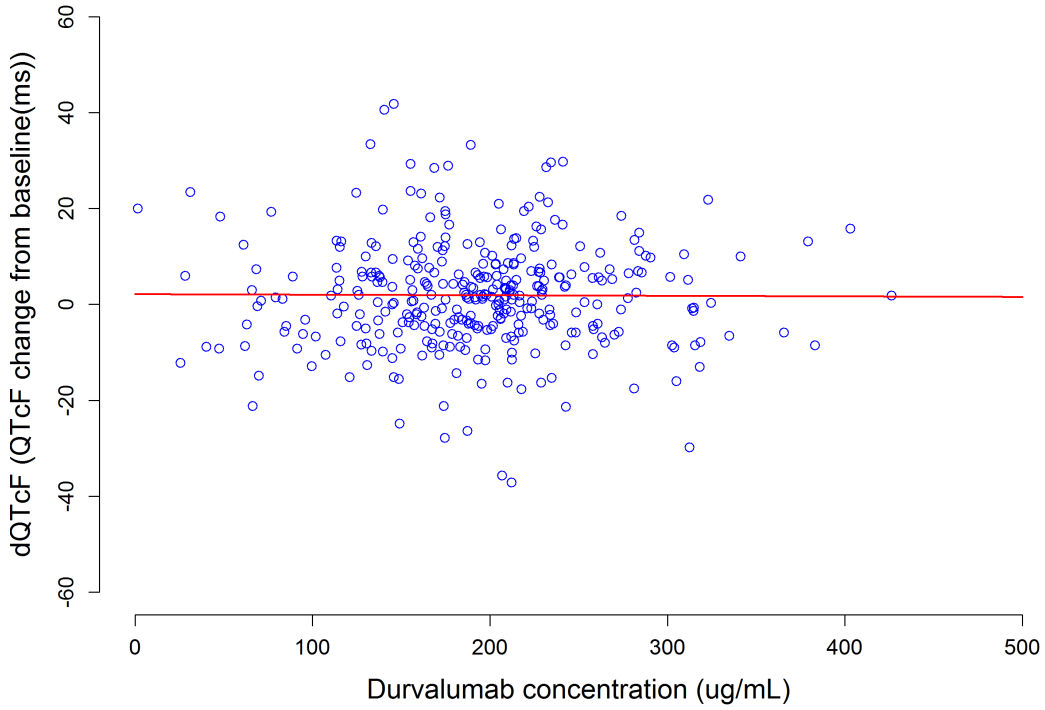
表 14　血清中デュルバルマブ濃度実測値の幾何平均値と予測される ΔQT_cF の要約

評価時点（週）	採血時点	例数	デュルバルマブ濃度の幾何平均値（μg/mL）	ΔQT_cF の予測値（90%信頼区間）（ms）
0	IV 投与終了時	227	196	1.93（1.82, 2.03）
16	IV 投与前	96	142	1.98（1.85, 2.12）
40	IV 投与前	22	170	1.95（1.80, 2.10）

IV = 静脈内持続（投与）、ΔQTcF =心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ATLANTIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.13 表 11 より引用

図 24に、ΔQT_cF 実測値を同時点の血清中デュルバルマブ濃度の実測値に対してプロットし、血清中濃度-ΔQT_cF 関係の回帰直線も示した。この図から、血清中デュルバルマブ濃度とΔQT_cF の間に血清中濃度-反応関係はないことが示唆された。

図 24　　血清中デュルバルマブ濃度とΔQTcF の関係



ΔQTcF = 心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
注：赤線は回帰直線を示す
ATLANTIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.13 図 4 より引用

2.7.2.3.5　　免疫原性評価の要約

ベースライン及びベースライン後のそれぞれ 1 時点以上で ADA 測定を実施した患者を ADA 解析対象集団と定義した。PACIFIC 試験では、臨床推奨用量である 10 mg/kg Q2W を投与された患者 401 例中 7 例（1.7%；ADA 解析対象集団）及びプラセボ投与群 200 例中 5 例（2.5%；ADA 解析対象集団）で治療下での ADA 発現が陽性となった。PACIFIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与後に nAb が陽性を示した患者は 3 例（0.7%）であったが、プラセボ投与群で nAb が陽性を示した患者はなかった。

単剤療法プールには、罹患した癌種に関わらず、個々の試験結果の要約に記載した試験の中でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W による単剤療法を 1 回以上受けたすべての患者を含めた。なお、NSCLC 以外の癌種を有する患者は、D4190C00002 試験及び 1108 試験に由来する。また、D4190C00002 試験及び 1108 試験においてデュルバルマブを 10 mg/kg Q2W 以外の用法・用量で投与された患者は除外した。単剤療法プールにおける ADA 検出率は 5.9%（1686 例中 99 例）であり、この値は、個々の試験において同じ用法・用量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投与群でそれぞれ 10.3%、5.0%、7.8%及び 4.5%）。

全体では、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W による治療下での ADA 発現率は 3.3%（1686 例中 55 例）、nAb 検出率は 0.5%（1686 例中 8 例）であった。デュルバルマブの免疫原性評価の結果を表 15に要約する。

表 15　デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 又はプラセボ投与時の免疫原性評価の結果の要約（ADA 解析対象集団）

	プラセボ	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W					
		試験ごとの集計				カテゴリー別集計	
	PACIFIC (N=200)	PACIFIC (N=401)	1108 (N=796)	ATLANTIC (N=373)	D4190C00002 (N=116)	NSCLC (N=1031)	単剤療法 (N=1686)
ADA 検出例	10 (5.0%)	18 (4.5%)	40 (5.0%)	29 (7.8%)	12 (10.3%)	58 (5.6%)	99 (5.9%)
ADA 発現例 [a]	5 (2.5%)	7 (1.7%)	22 (2.8%)	16 (4.3%)	10 (8.6%)	29 (2.8%)	55 (3.3%)
ADA 陽性例							
（ベースライン＋ベースライン後に陽性）	2 (1.0%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)	4 (1.1%)	0	6 (0.6%)	9 (0.5%)
（ベースライン後のみ陽性）	5 (2.5%)	7 (1.7%)	21 (2.6%)	13 (3.5%)	10 (8.6%)	26 (2.5%)	51 (3.0%)
ADA 非検出例（ベースラインでは陽性）	3 (1.5%)	9 (2.2%)	16 (2.0%)	12 (3.2%)	2 (1.7%)	26 (2.5%)	39 (2.3%)
治療後に ADA 反応が増強した症例 [b]	0	0	1 (0.1%)	3 (0.8%)	0 [e]	3 (0.3%)	4 (0.2%)
持続性の ADA 陽性例 [c]	6 (3.0%)	6 (1.5%)	16 (2.0%)	8 (2.1%)	8 (6.9%)	18 (1.7%)	38 (2.3%)
一過性の ADA 陽性例 [d]	1 (0.5%)	3 (0.7%)	8 (1.0%)	9 (2.4%)	2 (1.7%)	14 (1.4%)	22 (1.3%)
nAb 陽性例（いずれかの時点）	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	0	5 (0.5%)	8 (0.5%)

例数及び割合を示す

[a] ADA 発現例（治療下での ADA 発現例）は、治療後に ADA が陽転した症例（ベースライン後のみ陽性）及び治療後に ADA 反応が増強した症例の合計と定義する。

[b] 治療後に ADA 反応が増強した症例は、ベースラインで ADA が陽性を示し、治療後に ADA 力価が 4 倍以上に増強した症例と定義する。

[c] 持続性の ADA 陽性例は、ベースライン後に 2 時点以上の評価時点（最初と最後の間隔は 16 週以上）で ADA が陽性を示した症例、又は、ベースライン後の最終時点で ADA が陽性を示した症例と定義する。

[d] 一過性の ADA 陽性例は、ベースライン後に少なくとも 1 時点で ADA が陽性を示し、かつ、持続性の ADA 陽性例の条件に当てはまらない場合と定義する。

[e] D4190C00002 試験では、治療後に ADA 反応が増強した症例を集計しなかったが、ベースラインから継続して ADA が陽性を示した症例が 0 であったことから、治療後に ADA 反応が増強した症例を 0 と判断し、ADA 発現例を 10 例（ベースライン後のみ陽性と同数）と判断した。

ADA = 抗薬物抗体、nAb ＝ 中和抗体、NSCLC ＝ 非小細胞肺癌、Q2W ＝ 2 週間毎

注：ADA 解析対象集団には、ベースラインでの ADA 測定値に欠測がなく、ベースライン後に少なくとも 1 時点の ADA 測定値が得られている患者が含まれる。

単剤療法プールで ADA を検出した 99 例中 51 例はベースライン後の測定時点においてのみ陽性を示し、4 例はベースラインでの ADA 力価が治験期間中に 4 倍以上増強した。したがって、単剤療法プールにおける ADA 発現率は 3.3%（1686 例中 55 例）であった。この値については、個々の試験で報告された結果との一貫性が認められた（D4190C00002 試験、1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験のデュルバルマブ投与群でそれぞれ 8.6%、2.8%、4.3%及び 1.7%）。D4190C00002 試験を除く 3 試験で集計した治療下での ADA 発現例における ADA 力価の中央値は 4 であった。

単剤療法プールで ADA を検出した 99 例のうち、ADA 反応が持続的であった症例は 38 例（1686 例中 38 例、2.3%）であった。D4190C00002 試験を除く 3 試験で ADA 反応が持続的であ

った症例は 30 例であり、そのうちの 29 例は最後の 1 時点においてのみ陽性と判定された。ADA 反応が持続的であった残りの 1 例については、第 4 週（力価＝16）及び 3 カ月後の追跡調査時（力価＝4）に ADA 陽性と判定された。この症例で観測された血清中デュルバルマブ濃度について、当該投与群における平均濃度との間に明らかな違いは認められなかった。

単剤療法プールにおける nAb 発現率は 0.5%（1686 例中 8 例）であり、個々の試験ごとに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投与群でそれぞれ 0%、0.4%、0.5%及び 0.7%）。nAb が陽性を示した 8 例のうち、4 例はベースラインのみ陽性、4 例はベースライン後の 1 時点のみ陽性であった。

ADA 測定系に及ぼすデュルバルマブの影響について評価するため、PACIFIC 試験で治療中止後 3 カ月及び 6 カ月の追跡調査時における ADA 検出率を算出した。追跡調査時には、投与薬物がウォッシュアウトされているため、デュルバルマブによる ADA 測定系への潜在的妨害効果が減弱していると考えられる。デュルバルマブを投与された患者 200 例について追跡調査時に ADA 測定を実施したところ、3 カ月又は 6 カ月の追跡調査時における ADA 陽性例は 200 例中 7 例（3.5%）であり、nAb 陽性例は 200 例中 2 例（1.0%）であった。これらの ADA 及び nAb 検出率は、治療期間内に得られた値と一貫するものであったことから、用いた免疫学的測定系について投与薬物存在下における感度の適切性が支持された。

母集団薬物動態解析において ADA は有意な共変量として特定され、共変量が薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、ADA 陽性例では定常状態におけるデュルバルマブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$）に低下が認められたが、その程度は ADA 陰性例と比較して 30%未満であったことから、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験の 3 試験でデュルバルマブによる治療を受け、ADA を検出した症例について、有害事象、重篤な有害事象及びその他のデータ一覧、並びに、重要な安全性に関する記述に基づく評価を実施した。その結果、ADA 陽性かつ nAb 陽性が認められた 1 例（ATLANTIC 試験）で 29 日目及び 45 日目に「注入に伴う反応」が発現し、その後、回復した。この症例における ADA 力価は、プールデータ中最高値（1024）を示した。

ADA 陽性例（nAb 陽性例を含む）で報告された有害事象の種類は、ADA 陰性例で報告された有害事象の種類と類似していた。ADA 発現の有無と臨床上の安全性との関係性が懸念される種類又はパターンの予測できない有害事象は認められなかった。

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す明らかな証拠は認められなかった。

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、単剤療法プールにおいて治療下での ADA 発現が陽性と判定された症例の割合が小さかったことから（3.0%未満）、評価しなかった。さらに、D4190C00002 試験を除く 3 試験で持続的な ADA 陽性反応を観測した 30 例のうち、29 例は最後の 1 時点においてのみ陽性と判定された。ADA 反応が持続的であった残りの 1 例では、16 週以上の間隔を空けたベースライン後の 2 時点で ADA が検出されたが、この症例で観測された血清中デュルバルマブ濃度は、同用法・用量における標準的な値の範囲内であった。

結論として、単剤療法プールにおける ADA 発現率は 3%前後であり、この値は、個々の試験結果の要約に記載した 4 試験の中で類似の患者集団について報告された値と概して一貫するものであった。ADA 反応の強度は緩やかであり、D4190C00002 試験を除く 3 試験で集計した治療下での ADA 発現例における力価の中央値は 4 であった。nAb 発現率は 1.0%未満であった。ADA 又は nAb が存在することによるデュルバルマブの安全性への潜在的影響を示す明らかな証拠は認め

られなかった。母集団薬物動態解析の結果から、デュルバルマブの薬物動態について、ADA が存在することによる臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

2.7.2.3.5.1 日本人及び外国人におけるデュルバルマブの免疫原性に関する比較

単剤療法プール（デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与）の ADA 解析対象集団を日本人患者（218 例）と外国人患者（1468 例）に分類し、免疫原性評価の結果を両患者集団の間で比較した（表 16）。

日本人患者及び外国人患者における ADA 検出率はそれぞれ 8.3%（218 例中 18 例）及び 5.5%（1468 例中 81 例）であり、これらの値は、個々の試験において同じ用法・用量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投与群でそれぞれ 10.3%、5.0%、7.8%及び 4.5%）。

表 16 日本人患者及び外国人患者におけるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与時の免疫原性評価の結果の比較（ADA 解析対象集団）

	単剤療法プール		
	日本人 (N=218)	外国人 (N=1468)	全体 (N=1686)
ADA 検出例	18 (8.3%)	81 (5.5%)	99 (5.9%)
ADA 発現例 [a]	15 (6.9%)	40 (2.7%)	55 (3.3%)
ADA 陽性例			
（ベースライン＋ベースライン後に陽性）	1 (0.5%)	8 (0.5%)	9 (0.5%)
（ベースライン後のみ陽性）	14 (6.4%)	37 (2.5%)	51 (3.0%)
ADA 非検出例（ベースラインでは陽性）	3 (1.4%)	36 (2.5%)	39 (2.3%)
治療後に ADA 反応が増強した症例 [b]	1 (0.5%)	3 (0.2%)	4 (0.2%)
持続性の ADA 陽性例 [c]	11 (5.0%)	27 (1.8%)	38 (2.3%)
一過性の ADA 陽性例 [d]	4 (1.8%)	18 (1.2%)	22 (1.3%)
nAb 陽性例（いずれかの時点）	1 (0.5%)	7 (0.5%)	8 (0.5%)

例数及び割合を示す

[a] ADA 発現例（治療下での ADA 発現例）は、治療後に ADA が陽転した症例（ベースライン後のみ陽性）及び治療後に ADA 反応が増強した症例の合計と定義する。

[b] 治療後に ADA 反応が増強した症例は、ベースラインで ADA が陽性を示し、治療後に ADA 力価が 4 倍以上に増強した症例と定義する。

[c] 持続性の ADA 陽性例は、ベースライン後に 2 時点以上の評価時点（最初と最後の間隔は 16 週以上）で ADA が陽性を示し、又は、ベースライン後の最終時点で ADA が陽性を示した症例と定義する。

[d] 一過性の ADA 陽性例は、ベースライン後に少なくとも 1 時点で ADA が陽性を示し、かつ、持続性の ADA 陽性例の条件に当てはまらない場合と定義する。

ADA ＝ 抗薬物抗体、nAb ＝ 中和抗体、NSCLC ＝ 非小細胞肺癌、Q2W ＝ 2 週間毎

注：ADA 解析対象集団には、ベースラインでの ADA 測定値に欠測がなく、ベースライン後に少なくとも 1 時点の ADA 測定値が得られている患者が含まれる。

日本人患者で ADA を検出した 18 例中 14 例はベースライン後の測定時点においてのみ陽性を示し、1 例はベースラインでの ADA 力価が治験期間中に 4 倍以上増強した。一方、外国人患者で ADA を検出した 81 例中 37 例はベースライン後の測定時点においてのみ陽性を示し、3 例は

ベースラインでの ADA の力価が治験期間中に 4 倍以上増強した。したがって、日本人患者及び外国人患者における ADA 発現率はそれぞれ 6.9%（218 例中 15 例）及び 2.7%（1468 例中 40 例）であった。このように、日本人患者では外国人患者と比較して ADA 発現率が約 2.5 倍高値を示したが、いずれの値も、個々の試験において同じ用法・用量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投与群でそれぞれ 8.6%、2.8%、4.3%及び 1.7%）。

日本人患者で ADA を検出した 18 例のうち、ADA 反応が持続的であった症例は 11 例（218 例中 11 例、5.0%）であった。一方、外国人患者で ADA を検出した 81 例のうち、ADA 反応が持続的であった症例は 27 例（1468 例中 27 例、1.8%）であった。

日本人患者及び外国人患者における nAb 発現率はいずれも 0.5%（それぞれ 218 例中 1 例及び 1468 例中 7 例）であった。

2.7.2.3.6 薬物間相互作用

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。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。

2.7.2.3.7 用量設定根拠

D4190C00002 試験、PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験では、デュルバルマブの単剤療法として 10 mg/kg Q2W IV 投与が用いられた。

臨床推奨用法・用量である 10 mg/kg Q2W IV 投与は、臨床（安全性、有効性、薬物動態と薬力学の関係）及び非臨床（*in vitro*/*in vivo*）薬物動態データによって支持されている。

臨床推奨用法・用量である 10 mg/kg Q2W IV 投与により、以下の結果が期待される

- 管理可能な安全性プロファイル
- NSCLC 患者集団に対する臨床的に意義のある有効性
- 血清中濃度の目標トラフ値である約 50 µg/mL への到達（非臨床及び臨床データに基づく標的結合の飽和が得られる濃度）
- 血清中濃度の目標中央値である約 100 µg/mL への到達（動物モデルに基づく最大の腫瘍発育抑制効果が得られる濃度）
- 予測可能な薬物動態及び薬力学の変動、並びに、多様な癌種に対する臨床効果
- 好ましいベネフィット／リスクプロファイルの提供

臨床推奨用法・用量として 10 mg/kg Q2W IV 投与を支持するデータを以下に示す

臨床データ

安全性：10 mg/kg Q2W 又は 20 mg/kg Q4W までのデュルバルマブの用量において用量制限毒性は認められなかった。

有効性：PACIFIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与された患者において以下の所見が得られている

- デュルバルマブ単独療法群は、プラセボ投与群よりも有意で臨床的に意味のある PFS の延長を示した。
- デュルバルマブ単独療法群は臨床的に意味のある ORR を示し、プラセボ投与群よりも12%高かった。
- 奏効は持続し、奏効期間の中央値はプラセボ投与群の 13.8 カ月に対してデュルバルマブ単独療法群では未到達であった。
- デュルバルマブ単独療法群は、プラセボ投与群よりも有意に長い死亡又は遠隔転移までの期間を示した。

臨床薬物動態／薬力学

- 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、標的結合を介する消失に起因すると考えられる非線形性が認められている。一方、3 mg/kg 以上の用量では、薬物動態の線形性が確認されていることから、標的に対する完全な結合飽和（膜結合 PD-L1 及び sPD-L1）が示唆される。臨床及び非臨床データに基づく目標曝露量として予測された血清中デュルバルマブ濃度の平均トラフ値は 50 μg/mL であった。
- 母集団薬物動態解析モデルから推定されたデュルバルマブの $t_{½}$は約 18 日であり、この結果から Q2W 又はそれより長い投与間隔の妥当性が支持される。
- 初期に構築された母集団薬物動態解析モデル（モデル 1：5.3.3.5 項の UC 患者におけるデュルバルマブの母集団薬物動態解析報告書参照）は線形消失項と非線形消失項である Michaelis-Menten 型の消失を考慮した 2-コンパートメントモデルであった。推定されたデュルバルマブの Michaelis 定数は約 0.5 μg/mL であり、90%及び 99%の抑制効果（非線形消失における関与）が得られるデュルバルマブ濃度はそれぞれ約 5 及び 50 μg/mL と推定された。母集団薬物動態解析モデルに基づくシミュレーションの結果から、10 mg/kg Q2W の用法・用量で投与された患者の 99%超においてデュルバルマブのトラフ濃度が目標濃度（PD-L1 に対するほぼ完全な飽和（99%超の抑制効果）が得られる曝露量）である 50 μg/mL を上回ると推定された。10 mg/kg Q2W 投与時より高い曝露量においても、その一部が腫瘍部位に移行することにより十分な抑制効果が確保される。
- デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与後、約 97%の患者で投与間隔を通して完全な sPD-L1 に対する抑制効果が認められた。sPD-L1 に対する抑制効果は、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W、20 mg/kg Q4W を IV 投与したときに同様に認められた。
- D4190C00002 試験及び 1108 試験で検討した用量範囲（デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を含む）における日本人患者と外国人患者の薬物動態を比較したところ、全般的に、日本人患者におけるデュルバルマブの曝露量の分布範囲は、外国人患者で観測された曝露量の分布範囲内であった。このことから、デュルバルマブの薬物動態について両民族集団の間に臨床的に意味のある差はないと考えられた。
- デュルバルマブの 10 mg/kg Q2W 投与に際し、3.3%（1686 例中 55 例）で ADA 発現が認められた。ADA 又は nAb が存在することによるデュルバルマブの安全性への潜在的影響を示す明らかな証拠は認められなかった。母集団薬物動態解析の結果から、デュルバルマブ

の薬物動態について、ADA が存在することによる臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

- 曝露量－反応解析の結果から、わずかな傾向ではあるが、デュルバルマブ単独療法群において定常状態におけるデュルバルマブの曝露量が高いほどより長い PFS となることが示唆され、このことはデュルバルマブが奏功している患者のデュルバルマブの CL が低下することによると考えられる。しかしながら、曝露量を四分位別にしたすべてのデュルバルマブ単独療法群においてプラセボ投与群よりも長い PFS を示した。10 mg/kg Q2W IV 投与を受けた PACIFIC の安全性解析対象集団において曝露量と安全性との間に明らかな関係性は認められなかった。したがって、NSCLC 患者集団に対する単剤療法としてデュルバルマブを用いる場合、10 mg/kg Q2W IV は好ましいベネフィット／リスクプロファイルが得られる用法・用量と考えられた。
- PACIFIC 試験における曝露量-反応解析の結果、日本人患者と外国人患者の薬物動態の類似性、ADA 発現率を総合的に考慮すると、日本人 NSCLC 患者集団に対する単剤療法としてデュルバルマブを用いる場合、10 mg/kg Q2W IV は好ましいベネフィット／リスクプロファイルが得られる用法・用量と考えられた。

非臨床データ

- *In vitro*：健康被験者から分離した初代培養 T 細胞を用い、デュルバルマブによる PD-L1 阻害への応答として T 細胞の活性化と増殖を評価した。すべてのドナーで得られた細胞について約 90%～95%の反応を達成するためには、薬物濃度として約 3 μg/mL が必要であった（報告書番号 ONC4736-0020 を参照）。これらのデータから得られた反応曲線への外挿に基づくと、大半の患者（特に免疫不全の癌患者）で効果が得られるために必要なデュルバルマブの目標トラフ濃度の中央値は約 30～40 μg/mL と推定された。臨床推奨用法・用量である 10 mg/kg Q2W では、99%超の患者において目標とするこの薬物濃度範囲を上回ることが予想される。
- *In vivo* 薬効薬理：マウスを用いた実験モデルでは、デュルバルマブの代替となる抗マウス PD-L1 抗体を 10 mg/kg Q2W で腹腔内投与したとき、最大抗腫瘍活性又は生存率の向上が観測された（報告書番号 ON4736-0019 を参照）。この用量水準における血清中トラフ曝露量の推定値は約 100 μg/mL であり、この値が臨床で最大効果が得られる概算の目標濃度として特定された。臨床推奨用法・用量である 10 mg/kg Q2W では、トラフ濃度の中央値が 100 μg/mL 以上となることが予想される。
- 非臨床薬物動態／薬力学：カニクイザルにデュルバルマブの 0.1～100 mg/kg を投与したとき、デュルバルマブの薬物動態について非線形性が確認された（報告書番号 302833 を参照）。デュルバルマブと結合していない末梢の sPD-L1 について、0.1～100 mg/kg の用量範囲で用量依存的な濃度低下が認められ、この結果はデュルバルマブの標的結合と一貫する。カニクイザルで同定されたデュルバルマブの標的飽和濃度は約 48 μg/mL であった。臨床推奨用法・用量である 10 mg/kg Q2W では、99%超の患者において目標とするこの薬物濃度範囲を上回ることが予想される。

抗 PD-1/PD-L1 抗体療法に関する最適な治療期間は確定していない。臨床試験における抗 PD-1/PD-L1 療法の治療期間は、最長 12 カ月又は 24 カ月、若しくは、病勢進行が認められるまで、など様々であった。生物学的に、抗 PD-1/PD-L1 抗体は、主として PD-L1 による PD-1 との相互作用を阻害するが、その際、腫瘍細胞中又は腫瘍によって炎症を起こしている細胞中の PD-L1 発現量を増加させる。そのため、抗 PD-1/PD-L1 抗体による阻害作用を持続させるためには、T 細胞の枯渇を避ける必要があると考えられるが、それに関する正式な検討は実施していない。

デュルバルマブの最初の臨床試験では、再治療のオプションを伴う限られた治療期間が設定された。1108 試験では、病勢が進行した特定の患者（NSCLC を含む様々な固形癌を有する）に対する再治療を実施し、薬物動態評価用の血清検体を採取した。これら再治療例における血清中デュルバルマブ濃度は、最初の治療期に観測された値と一貫するものであった。長期投与試験において容認可能な安全性プロファイルが示され、また、新たな有害事象の発現が治療開始後 12 カ月までにプラトーとなることが示されたことから、以降のすべての試験において、デュルバルマブの治療期間は病勢進行が認められるまで継続を認めるように設定された。すべてを考慮すると、デュルバルマブによる治療で効果が得られている患者に対し 12 カ月を超えて治療継続を認めることの潜在的ベネフィットは、それによるリスクとのバランスに基づいて判断すべきである。この理由により、申請者は、病勢進行に至るまでの治療を含む用法･用量を提案する。

要約すると、NSCLC 患者で観測された臨床効果及び管理可能な安全性プロファイル、並びに、裏づけとなる *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床データから、NSCLC 患者集団に対するデュルバルマブの用法・用量として 10 mg/kg Q2W IV の妥当性が支持される。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

D4190C00002 試験、PACIFIC 試験、1108 試験及び ATLANTIC 試験で得られたデュルバルマブの薬物動態パラメータを表 17に要約する。

表 17 デュルバルマブの薬物動態パラメーター覧

試験番号	試験の種類	試験デザイン	投与群	用法 用量	測定時期	AUC_{0-14} (μg･day/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
D4190C00002	進行固形悪性腫瘍患者を対象としたデュルバルマブの安全性、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	非盲検 非無作為化	漸増	1 mg/kg Q2W	初回	150 (30.4) [n=4]	20.8 (24.1) [n=4]	7.23 (52.6) [n=3]
				3 mg/kg Q2W		405 (21.8) [n=4]	54.9 (27.9) [n=4]	16.6 (23.9) [n=3]
				10 mg/kg Q2W		826 (51.4) [n=3]	145 (51.2) [n=3]	33.3 (41.5) [n=3]
				15 mg/kg Q3W		1780 (18.8) [n=3]	254 (20.8) [n=3]	62.4 (31.9) [n=4]
				20 mg/kg Q4W		1680 (19.7) [n=4]	311 (26.6) [n=4]	47.5 (84.8) [n=4]
				1 mg/kg Q2W	定常状態	NC	NC	NC
				3 mg/kg Q2W		NC	NC	NC
				10 mg/kg Q2W		NC	NC	NC
				15 mg/kg Q3W		NC	416 (28.1) [n=3]	105 (85.3) [n=4]
				20 mg/kg Q4W		NC	NC	NC
D4191C00001 (PACIFIC)	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（ステージ III）を対象としたデュルバルマブ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	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	NA	10 mg/kg Q2W	Week 0 （初回）	NC	191 (72.4) [n=385]	1.96 (32600) [n=15]
					Week 8	NC	NR	120 (62.2) [n=289]
					Week 24	NC	373 (43.6) [n=207]	177 (47.8) [n=224]
					Week 48	NC	NR	189 (71.8) [n=166]

試験番号	試験の種類	試験デザイン	投与群	用法 用量	測定時期	AUC_{0-14} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
CD-ON-MEDI4736-1108 (1108)	進行固形がん患者を対象としてデュルバルマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I/II 相試験	非盲検 非無作為化	漸増	0.1 mg/kg Q2W	初回	6.03 (41.1) [n=4]	2.78 (22.1) [n=4]	NC
				0.3 mg/kg Q2W		25.8 (57.4) [n=4]	7.97 (23.0) [n=4]	0.431 (49.9) [n=3]
				1 mg/kg Q2W		135 (17.1) [n=3]	22.8 (11.3) [n=3]	5.11 (34.1) [n=3]
				3 mg/kg Q2W		402 (22.0) [n=3]	70.8 (17.0) [n=3]	12.4 (135) [n=3]
				10 mg/kg Q2W		1770 (38.5) [n=5]	294 (23.4) [n=5]	53.8 (92.3) [n=6]
				15 mg/kg Q3W		2320 (34.4) [n=7]	427 (25.5) [n=7]	77.4 (50.1) [n=7]
			探索	20 mg/kg Q4W		3290 (21.3) [n=18]	416 (23.9) [n=18]	63.0 (47.4) [n=19]
			漸増	0.1 mg/kg Q2W	Day 98	NC	1.85 (37.6) [n=3]	NC
				0.3 mg/kg Q2W	Day 98	NC	15.1 (16.4) [n=2]	2.18 (82.5) [n=2]
				1 mg/kg Q2W	Day 98	NC	42.5 (19.6) [n=3]	19.2 (23.6) [n=3]
				3 mg/kg Q2W	Day 98	NC	NC	NC
				10 mg/kg Q2W	Day 98	NC	324 (NC) [n=1]	91.9 (NC) [n=1]
			拡大	10 mg/kg Q2W	Day 98	NC	409 (35.7) [n=34]	182 (57.3) [n=27]
			漸増	15 mg/kg Q3W	Day 105	NC	582 (54.8) [n=3]	140 (70.4) [n=3]
			探索	20 mg/kg Q4W	Day 84	NC	489 (32.7) [n=9]	99.6 (50.1) [n=10]
D4191C00003 (ATLANTIC)	白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2	非盲検 非無作為化	NA	10 mg/kg Q2W	Week 16	NC	NA	149 (59.9) [n=193]

試験番号	試験の種類	試験デザイン	投与群	用法 用量	測定時期	AUC_{0-14} (μg･day/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
	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 III B-IV）を対象としたデュルバルマブの国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験				Week 28	NC	NA	175 (51.6) [n=128]
					Week 40	NC	NA	201 (43.3) [n=90]
					Week 52	NC	NA	200 (69.7) [n=57]
3 試験での統合解析に基づく要約統計量 （PACIFIC、1108、ATLANTIC）				10 mg/kg Q2W	初回	NC	211 (45.5) [n=1656]	58.4 (50.6) [n=759]
					定常状態	NC	374 (45.2) [n=201]	164 (54.5) [n=487]

幾何平均値及び幾何変動係数（%）を示す
AUC_{0-14} ＝ 投与後 0 から 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} ＝ 最高血清中濃度、C_{trough} ＝ 血清中トラフ濃度、IV = 静脈内持続（投与）、NA ＝ 適用なし、NC ＝ 算出せず、NR ＝ 報告なし、Q2W ＝ 2 週間毎、Q3W ＝ 3 週間毎、Q4W ＝ 4 週間毎
注：投与方法はいずれも 60 分間 IV 投与（1108 試験の 0.1 mg/kg Q2W における初回投与のみ 4 時間 IV 投与）
各試験の治験総括報告書より引用

参考文献

なし。

2.7.3　臨床的有効性

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
	臨床試験の一覧表	4
	略語及び専門用語一覧表	5
	要約	6
2.7.3.1	背景及び概観	9
2.7.3.1.1	切除不能な局所進行非小細胞肺癌患者を対象としたデュルバルマブの臨床試験の目的及び範囲	9
2.7.3.1.1.1	医療上のアンメットニーズ	9
2.7.3.1.1.2	申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲	11
2.7.3.1.1.3	申請効能・効果の根拠となる臨床試験	11
2.7.3.1.2	PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン及び方法	11
2.7.3.1.2.1	全般的な試験デザイン	11
2.7.3.1.2.2	用量設定の根拠	12
2.7.3.1.2.3	対照薬の選択	13
2.7.3.1.2.4	対象患者	13
2.7.3.1.2.5	有効性の評価項目	13
2.7.3.1.2.5.1	有効性の副次的評価項目	13
2.7.3.1.2.6	解析方法	14
2.7.3.1.2.6.1	解析対象集団	14
2.7.3.1.2.6.2	統計手法	15
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	15
2.7.3.2.1	有効性評価に用いた臨床試験の一覧	16
2.7.3.2.2	個々の試験の要約	18
2.7.3.2.2.1	PACIFIC 試験（D4191C00001 試験）	18
2.7.3.2.2.2	ATLANTIC 試験（D4191C00003 試験）	20
2.7.3.2.2.3	1108 試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験）	21
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	23
2.7.3.3.1	PACIFIC 試験の有効性の結果の要約	23
2.7.3.3.1.1	無増悪生存期間	24
2.7.3.3.1.1.1	有効性の主要評価項目	24
2.7.3.3.1.1.2	無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF18）	29
2.7.3.3.1.2	有効性の副次的評価項目（PACIFIC 試験）	30
2.7.3.3.1.2.1	客観的奏効率（ORR）（PACIFIC 試験）	30
2.7.3.3.1.2.2	標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（PACIFIC 試験）	31
2.7.3.3.1.2.3	奏効期間（PACIFIC 試験）	34

2.7.3.3.1.2.4 最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）（PACIFIC 試験）.....34
2.7.3.3.1.2.5 遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）（PACIFIC 試験）.....35
2.7.3.3.1.2.6 病勢進行が認められた後の投与（PACIFIC 試験）.....36
2.7.3.3.1.2.7 Patient Reported Outcomes（PRO）：肺癌症状及び健康関連の生活の質（QoL）（PACIFIC 試験）.....36
2.7.3.3.2 PACIFIC 試験における有効性の結果の考察.....42
2.7.3.3.2.1 PFS.....42
2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）.....44
2.7.3.3.3 転移性 NSCLC 患者を対象とした試験における有効性の結果.....46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....49
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....49
2.7.3.6 結論.....50
2.7.3.7 付録.....51

表目次

表 1 申請効能・効果及び申請用法・用量（米国）.....9
表 2 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.....10
表 3 有効性の主要目的 — PACIFIC 試験.....13
表 4 有効性の副次的目的 — PACIFIC 試験.....14
表 5 有効性の評価に用いた臨床試験の要約.....16
表 6 ORR 及び奏効期間（コホート及び PD-L1 発現状況別） — ATLANTIC 試験.....21
表 7 ORR 及び奏効期間（前治療数及び PD-L1 発現状況別） — 1108 試験.....23
表 8 無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS）.....24
表 9 客観的奏効率（ORR）（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS）.....30
表 10 客観的奏効率及び奏効期間（ATLANTIC 試験及び 1108 試験）.....48

図目次

図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験.....25
図 2 PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の主要解析及び感度解析別の Forest Plot — PACIFIC 試験（FAS）.....27
図 3 PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）のサブグループ別の Forest Plot — PACIFIC 試験（FAS）.....28

図 4 標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS） 32
図 5 奏効期間の Kaplan-Meier Plot（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS、奏効が認められた患者） 34
図 6 最初の後治療又は死亡までの期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験 35
図 7 遠隔転移又は死亡までの期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験（FAS） 36
図 8 主な PRO 症状のベースラインからの変化（反復測定混合効果モデル）（FAS） 38
図 9 EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 のサブスケール及び項目別の悪化までの期間の Forest Plot（FAS） 40
図 10 PFS 及び OS の相関性 45

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の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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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
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
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	盲検下での独立中央評価
cCRT	同時化学放射線療法
CI	信頼区間
CR	完全奏効
CRF	症例報告書
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮成長因子受容体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAS	最大解析対象集団
HR	ハザード比
IDMC	独立データモニタリング委員会
ITT	Intent-to-Treat
MMRM	反復測定混合効果モデル
MTD	最大耐量
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PRO	Patient reported outcome(s)
PS	Performance Status
Q2W	2 週間毎（の投与）
QLQ-C30	生活の質（QoL）に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-LC13	13 項目の肺癌に関する QoL の質問
QoL	生活の質
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差
SD	安定
TFST	最初の後治療又は死亡までの期間

略語及び専門用語	用語の説明
TTDM	遠隔転移又は死亡までの期間
WHO	世界保健機関

要約

デュルバルマブの米国における申請効能・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）とし、推奨用法・用量は、1 回 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注であり、病勢進行又は許容できない毒性発現まで継続する。

申請効能・効果の根拠とした第 III 相 PACIFIC 試験（評価資料）は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行ステージ III NSCLC 患者を対象として実施された二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、現在も継続中である。本試験の主要目的は、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］による評価に基づく無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）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。

本試験の事前に計画した中間解析で、有効性の主要評価項目である PFS は事前に設定した基準を満たした。白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ群では、プラセボ群と比較して、PFS は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した（ハザード比［HR］：0.52、98.9%信頼区間［CI］：0.39～0.70、p<0.0001）。病勢進行又は死亡のリスクは、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して 48%減少した。PFS 中央値は、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して 11.2 カ月延長した（デュルバルマブ群：16.8 カ月、プラセボ群：5.6 カ月）。治療効果は持続し、12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）（デュルバルマブ群：55.9%、プラセボ群：35.3%）及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF18）（デュルバルマブ群：44.2%、プラセボ群：27.0%）により支持された。APF12 及び APF18 のいずれでも、デュルバルマブ群及びプラセボ群の 95% CI は重複せず、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群がプラセボ群よりも十分に高かったことが示された。PFS の評価項目が信頼性及び再現性をもって測定されたことを確認するために、事前に計画した感度解析を実施した（主治医の評価バイアス［確定バイアス］、評価-時間バイアス、患者脱落バイアス、症例報告書（CRF）の値に基づいた層別因子、及び多変量 Cox 回帰モデル）。デュルバルマブ投与による PFS におけるベネフィットは、腫瘍の programmed cell death ligand 1（PD-L1）の発現状況を含め、すべてのサブグループで一貫していた。PFS におけるベネフィットは、デュルバルマブ投与により客観的奏効率（ORR）で 12%の改善が認められたこと、及び奏効期間が延長したことにより支持された。また、デュルバルマブ投与により遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）及び最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）が延長した。症状、身体機能及び生活の質（QoL）で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

更に、主な予後因子（すなわち、年齢、組織型、腫瘍のステージ、喫煙歴、Performance Status［PS］、化学放射線療法に対する最良効果）に関してベースラインの特性は両投与群でバランスが取れていた。人口統計学的特性、組織型及び PS を含むベースライン時の疾患特性、地域、PD-L1 発現状況、喫煙歴並びに化学放射線療法の前治療により定義した、すべての事前に規定したサブグループで、デュルバルマブに一貫して高い治療効果が認められた。治療効果は、抗

programmed cell death 1（PD-1）/PD-L1 抗体の効果があまり認められないことが多い 2 つのサブグループ（非喫煙者及び 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）でも認められた。

デュルバルマブ投与の忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルが認められた。概して、本試験で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。肺臓炎及び放射線性肺臓炎は、複数の有害事象分類の中で注目すべき有害事象であり、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して発現率が高かったものの、その多くは重症度が低く管理可能であった。肺臓炎及び放射線性肺臓炎による死亡も含め、臨床的に重大な有害事象共通用語規準（CTCAE） Grade 3 以上の事象の発現率は低く、両投与群で同程度であった。肺臓炎に加え、本試験で認められたその他の注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象は、PD-1/PD-L1 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適用、有害事象が回復するまでのデュルバルマブ投与の延期又は中断、又はデュルバルマブの投与中止など適切な治療ガイドラインに従うことにより、通常は管理可能又は回復可能であった。

PACIFIC 試験（評価資料）の裏付けとして、転移性 NSCLC 患者を対象としてデュルバルマブ単剤療法を行った ATLANTIC 試験及び 1108 試験を参考資料とした。ATLANTIC 試験は 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者を対象とした。1108 試験は前治療として化学療法を受けていない、又は 1 レジメン以上の化学療法を受けていた患者を対象とした。両試験で、デュルバルマブは、組織型及び前治療歴にかかわらず、前治療を多く受けていた患者で抗腫瘍効果を有することが示された。転移性 NSCLC を適応として承認されている他の PD-L1 クラスの免疫療法薬と一致して、奏効率は、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）患者では PD-L1 25%未満の患者と比較して高かった。抗腫瘍効果は PD-L1 発現状況にかかわらずに持続した。デュルバルマブの臨床開発プログラムを通して、臨床効果は、膀胱癌及び頭頸部扁平上皮癌等の他の腫瘍型でも一貫して認められた（Antonia et al 2016、Massard et al 2016、Segal et al 2016）。

切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する現在の標準的治療は cCRT である。化学放射線療法後の治療法はなく、注意深く、病勢進行まで無治療で経過観察する。維持療法により PFS が延長し、臨床的に意味のあるベネフィット（すなわち、局所再発及び遠隔転移への病勢進行の遅延）を伴う転帰の改善をもたらすことが期待される。

化学放射線療法後の NSCLC 患者に対して、抗腫瘍効果が示された薬剤を用いて維持療法を行う治療コンセプトは、当該疾患で 20 年間以上検討されてきた。これまでに実施された無作為化第 III 相試験では、PFS 及び OS のベネフィットは示されなかった。PACIFIC 試験は、当該疾患領域で初めて臨床効果が認められた試験である。デュルバルマブの抗腫瘍効果は NSCLC の他のステージでも認められており、PACIFIC 試験における良好な安全性プロファイルとともに切除不能なステージ III NSCLC という高いアンメットニーズを考慮すると、デュルバルマブは臨床的に意味のある治療の進歩を示す薬剤であると考えられる。特に、PACIFIC 試験でデュルバルマブの安全性及び忍容性が示されたことを踏まえると、病勢進行時よりもむしろ化学放射線療法直後の時期に患者に投与することについて、以下に示すエビデンスがある。

1. 非臨床試験データでは化学療法及び電離放射線はいずれも PD-L1 発現亢進など、炎症促進性の効果があることがあることが示されている（Butts et al 2014、Deng et al 2014、Zhang et al 2008）。複数の非臨床試験で、抗 PD-1 又は PD-L1 抗体が放射線療法の免疫刺激効果を増強して局所の病勢コントロールを改善し得ることが示された。Deng ら（Deng et al 2014）は、放射線療法が PD-L1 の発現を高めることを示し、その後に抗 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。アブスコパル効果（指標病変に対する照射後に非照射部病変の退縮が認められる効果）は、放射線腫瘍学で長年認められてきた所見であり、抗腫瘍免疫の二次的な活性化を反映するものと考えられている（Emens et al 2017）。これは主に細胞傷害性 T 細胞依存性の機構の増強によってもたらされる。PACIFIC 試験では、化学放射線療法後 1～42 日以内のデュルバルマブ投与で臨床上のベネフィットが示された。

2. PD-L1 に薬効分類されるその他の薬剤の新たなデータにより、本薬効分類の薬剤は腫瘍量が小さいか腫瘍が静止期にある患者で高い有効性を示すことが示唆されている。Huang らは、メラノーマ試験で、腫瘍量に対する T 細胞活性化の割合がペムブロリズマブの抗 PD-1 抗体反応と関連することを報告した（Huang et al 2017）。Keynote010 試験（Herbst et al 2017）では、転移性 NSCLC で、腫瘍量が少ないほどペムブロリズマブに反応して OS が延長した。抗 PD-1/PD-L1 抗体について公表されている第 III 相試験データでは、進行／転移性 NSCLC で、二次／三次治療に比べて、より初期の治療ライン（一次治療）で良好な ORR/PFS/OS が示された（Malhotra et al 2017）。したがって、患者が基礎疾患の悪化で生命を脅かす合併症を発現することが多くなる進行期に至ってから投与するよりも、化学放射線療法直後にデュルバルマブを投与する方がより効果的である可能性がある。
3. 進行前にデュルバルマブを投与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ている患者は一部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判断に加え、進行に伴う PS の低下により、患者が治療に不適応となってしまうなど、いくつかの要因の関与が考えられる。申請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。

当該疾患領域でこれまでに得られているデータでは一貫して PFS と OS の相関性が示されている。これは、Mauguen らのメタ解析により支持され、PFS 及び OS は患者レベル及び試験レベルで相関性が高いことが示された（Mauguen et al 2013）。データカットオフ日時点で OS のイベント数は不十分であったが、PFS では十分なベネフィットが認められたこと、及びデュルバルマブ投与による TTDM の改善により示されたように、デュルバルマブ投与によるその他の効果は臨床的に意味のあるものであることが示されたことから、OS のベネフィットも認められると推測することができる。これらの結果は、新たな脳転移の低減を含めた、新規の転移の頻度に対する良好な効果と併せ、デュルバルマブの潜在的な臨床上のベネフィットを強く示すものである。

全体として、PACIFIC 試験の結果は白金製剤を用いた cCRT 後に病勢が進行しなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者の治療における重要な進歩を示すものである。本データによってデュルバルマブ投与はプラセボと比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長をもたらすことが示された。これらの患者では QoL に差はないため、他には利用可能な治療上の選択肢がない患者における医療上のアンメットニーズを充足するものである。

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の概要により支持された米国における申請効能・効果及び申請用法・用量を表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 2.7.3.1 項の表 1 を参照されたい。

表 1 申請効能・効果及び申請用法・用量（米国）

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

2.7.3.1.1 切除不能な局所進行非小細胞肺癌患者を対象としたデュルバルマブの臨床試験の目的及び範囲

2.7.3.1.1.1 医療上のアンメットニーズ

肺癌はこれまで数十年間にわたり世界で最も発現率の高い癌である。肺癌全体の約 80～85%をNSCLC が占め、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）、根治的化学放射線療法の適応となる。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 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（白金製剤併用の化学療法と 6 週間連日の 60 Gy の放射線療法）であり、過去 20 年間変わっていない。複数の無作為化試験で、この疾患に対して更に導入療法（化学放射線療法前）又は地固め療法（化学放射線療法後）を行っ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）。このため、根治的化学放射線療法後の病勢進行を妨げる新規治療法が必要とされている。

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どうかわからないため、大きな精神的ストレス及び不安が生じ、これ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歩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 programmed cell death 1（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。

進行疾患に対する治療は進歩しているが、切除不能な局所進行 NSCLC についてはほとんど進展がみられない。化学放射線療法後の維持療法による臨床上のベネフィットを検討した多くの無作為化第 III 相試験では、OS のベネフィットを示すことができなかった（表 2）。したがって、化学放射線療法による病勢コントロール達成後の良好な臨床状態を持続でき、更に、この疾患で臨床的に意味のある PFS における大きなベネフィットを示し得る新規治療戦略の開発には明らかな医療上のアンメットニーズが存在する。

表 2　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

		PFS		OS	
Trial	Description	HR	p-value	HR	p-value
Chemotherapy					
HOG [a]	Consolidation docetaxel	NR	NR	NR	0.88
KCSG-LU05-04 [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
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	0.17 [f]	0.63	0.13 [f]
RTOG 0617 [d]	Consolidation cetuximab	0.99	0.89	1.07	0.29

CRT chemoradiation; HOG Hoosier oncology group; HR hazard ratio; NSCLC non-small-cell lung cancer; OS overall survival; PFS progression-free survival; XRT radiotherapy; RTOG radiation therapy oncology group; SWOG southwest oncology group.

[a] Hanna et al 2008.
[b] Ahn et al 2015.
[c] Senan et al 2016.
[d] Bradley et al 2015.
[e] Kelly et al. 2008.
[f] Placebo vs treatment.

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の詳細については臨床に関する概括評価 2.5.1.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲

PACIFIC 試験（D4191C00001 試験）は、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、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。PACIFIC 試験は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後に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。主要目的は、PFS 及び 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。本試験の最終的な目的は生存のベネフィットを示すことであるため、PFS 及び OS の両方を評価できるよう検出力を設定した。本患者集団の OS 中央値が 24 カ月であり、その後の治療が OS へ与える影響を考慮すると、PFS におけるベネフィットの大きさが初期治療の効果として示されるならば、PFS を主要評価項目として評価することは妥当と考えられる。

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）を層別因子とし、713 例の患者を 2：1 の比でデュルバルマブ 10 mg/kg 2 週間毎（Q2W）静脈内投与（476 例）又はプラセボ投与（237 例）に無作為層別割付けした。これらの層別因子は NSCLC の予後因子として良く知られているものである。患者は、無作為割付け時に、前治療の化学放射線療法後の病勢コントロール（すなわち、安定［SD］、部分奏効［PR］又は完全奏効［CR］）が得られていなければならないこととした。

2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験

申請効能・効果における有効性を裏付けるエビデンスは、継続中の PACIFIC 試験の PFS 解析に基づく。

- 有効性解析対象集団（評価資料）：デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与に無作為割付けした患者 476 例及びプラセボ投与に無作為割付けした患者 237 例

更に、進行・再発の NSCLC 患者における抗腫瘍効果のエビデンスを参考資料とし、ATLANTIC 試験でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与を受けた 444 例及び 1108 試験の NSCLC 用量拡大コホートでデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与を受けた 304 例を含めた。PACIFIC 試験、ATLANTIC 試験及び 1108 試験（NSCLC 用量拡大コホート）の 3 試験は、患者集団、デザイン及び主要評価項目が異なるため、有効性データは併合しなかった。

PACIFIC 試験（評価資料）の試験デザイン及び方法の要約を2.7.3.1.2項に示す。

ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料）の試験デザイン及び方法の要約をそれぞれ2.7.3.2.2.2項及び2.7.3.2.2.3項に示す。

2.7.3.1.2 PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン及び方法

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

PACIFIC 試験は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後に進行が認められなかった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の比較により評価する、多施設共同、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。PACIFIC 試験の主要目的は、OS 及び PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評

価）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。デュルバルマブ 10 mg/kg（476 例）又はプラセボ（237 例）を 2 週間毎に最長 12 カ月間静脈内投与するいずれかの群に、患者を 2：1 の比（デュルバルマブ：プラセボ）で無作為割付けした。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）により層別無作為割付けした。患者は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後、無作為割付け時に、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。患者は、本試験の無作為割付け前の 1～42 日以内に放射線療法の最終照射を完了していなければならないこととした（放射線療法の最終照射とは最終の放射線療法が実施された日とした）。当初は、最終の放射線療法の 14 日以内に無作為割付けを実施することとしたが、cCRT による毒性からの回復を可能とし、また、スクリーニング手続を完了させる実務上の理由より、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 日以内に延長した。

PFS の中間解析

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 の中間解析（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は、PFS イベントが 367 例（目標イベント数の 80%）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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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：両側 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、HR が 0.67 未満であり、かつ PFS 中央値の差が 4 カ月の、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 [redacted]）、及び（4）安全性及び忍容性、並びに全体的に好ましいベネフィット／リスクのプロファイル、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。中間解析で統計学的有意差が示されなかった場合に実施予定であった、458 イベントが認められた後の解析は実施しない。

OS のデータは盲検を維持し、目標とした死亡イベント数が認められるまで OS に対する追跡を継続する。OS に対する正式な中間解析は 2 回計画しており、初回は約 285 例の死亡イベント（目標イベント数の 60%）が認められた時点とし、初回の解析で統計学的な有意差が示されなかった場合には 2 回目を 393 例の死亡イベント（目標イベント数の 80%）が認められた時点で実施する。2 回の中間解析でいずれも統計学的な有意差が示されなかった場合は、OS に対する最終解析を約 491 例の死亡イベントが認められた時点で実施する。

2.7.3.1.2.2 用量設定の根拠

1108 試験で、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W までの用量では最大耐量（MTD）が確定しなかった。母集団薬物動態解析モデルに基づくシミュレーションの結果から、10 mg/kg Q2W の用法・用量で投与された患者の 99%超でデュルバルマブのトラフ濃度が目標濃度（PD-L1 に対するほぼ完全な飽和［99%超の抑制効果］が得られる曝露量）である 50 μg/mL 以上となると推定された。1108 試験のエビデンスより、NSCLC 患者で本用量が臨床的有効性に関して意味のある投与量であることが示唆された。

2.7.3.1.2.3 対照薬の選択

化学放射線療法の完了後で進行が認められる前の使用で承認された薬はない。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ステージ III 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）。世界の主なガイドラインでは、切除不能なステージ III NSCLC の治療には cCRT のみが依然として推奨されている（NCCN Guidelines 2014）。対照薬として、有力なエビデンスを有する薬剤が存在しないため、本試験で提案する治療ではプラセボを比較対照とした。

2.7.3.1.2.4 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（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 第 7 版に準拠）を有する 18 歳以上の患者を適格とした。更に、患者は白金製剤を用いた根治的 cCRT（総照射線量 54～66 Gy 及び 2 サイクル以上の白金製剤を用いた化学療法［NCCN Guidelines による推奨］）施行後に進行が認められず、本試験の無作為割付け前 1～42 日以内に放射線療法の最終照射を完了していなければならないこととした。無作為割付け時の患者の世界保健機関（WHO）基準による PS は 0 又は 1 であった。主な除外基準は、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、組織診で小細胞癌と NSCLC の混合型肺癌である患者、逐次化学放射線療法を受けている患者、及び現在又は過去 2 年間に自己免疫疾患が確認された患者とした。

PACIFIC 試験の患者選択基準の一覧は PACIFIC 試験の治験総括報告書 5.3 項を参照されたい。PD-L1 の発現又は上皮成長因子受容体（EGFR）の変異などの分子的な特性による患者の前向きな選択は実施しなかったが、可能な場合は試料を収集し、事前に規定したサブグループとして後ろ向きに解析した。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目

PACIFIC 試験の有効性の 2 つの主要目的及び評価項目を表 3に示す。

表 3 有効性の主要目的 — PACIFIC 試験

主要目的	評価項目
OS 及び PFS を指標として、デュルバルマブ投与の有効性をプラセボとの比較により評価する	PFS – 無作為割付け日から最初に病勢進行（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）と評価される又は死亡までの期間と定義した。
	OS – 無作為割付け日から死亡（死因を問わない）までの期間と定義した。

BICR Blinded Independent Central Review; CSR clinical study report; OS overall survival;
PFS progression free-survival; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1.
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

2.7.3.1.2.5.1 有効性の副次的評価項目

PACIFIC 試験の PFS 中間解析で解析した有効性の副次的目的及び評価項目を表 4に示す。

表 4　有効性の副次的目的 — PACIFIC 試験

副次的目的	評価項目
OS24、ORR、奏効期間、APF12、APF18 及び TTDM 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	OS24 – OS に対する無作為割付け後 24 カ月時点の Kaplan-Meier 推定値と定義した。 APF12 – PFS に対する無作為割付け後 12 カ月時点の Kaplan-Meier 推定値と定義した。 APF18 – PFS に対する無作為割付け後 18 カ月時点の Kaplan-Meier 推定値と定義した。 TTDM – 無作為割付け日から遠隔転移が最初に確認された日、又は遠隔転移がないまま死亡した日までの期間と定義した。 ORR – 1 回以上の来院の腫瘍評価で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の奏効が認められた患者数（%）と定義した。 奏効期間（DoR） – 初めて奏効と記録された日から進行と記録された日又は死亡（病勢進行による死亡以外）日のいずれか早い日までの期間と定義した。
デュルバルマブの投与を受けた患者における症状及び健康関連 QoL を、EORTC QLQ-C30 v3 及び LC13 を用いてプラセボとの比較により評価する	EORTC QLQ-C30：症状悪化までの期間（疲労、疼痛、悪心／嘔吐、呼吸困難、食欲喪失、不眠症、便秘及び下痢）。QoL／機能悪化までの期間（身体機能、役割機能、情緒機能、認知機能、社会的機能及び全般的健康状態／QoL） EORTC QLQ-LC13：症状悪化までの期間（呼吸困難、咳嗽、喀血、痛み） 世界保健機関 Performance Status の変化も評価することとした。

APF12　proportion of patients alive and progression free at 12 months from randomization; APF18　proportion of patients alive and progression free at 18 months from randomization; CR　complete response; CSR　clinical study report; DoR　duration of response; EORTC QLQ-C30　European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; LC13　Lung Cancer Module 13-item self-administered questionnaire from the EORTC for lung cancer; ORR　objective response rate; PR　partial response; QoL　quality of life; TTDM　time to death or distant metastasis.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 の SAP を参照

PACIFIC 試験の有効性の副次的目的及び評価項目の一覧は、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。

2.7.3.1.2.6　解析方法

PACIFIC 試験の解析方法の詳細は、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。

2.7.3.1.2.6.1　解析対象集団

最大解析対象集団（FAS）（Intent-to-Treat［ITT］集団）

プラセボと比較したデュルバルマブの有効性に関する主要統計解析は、無作為割付けした全患者を対象に行い、実際に投与した治験薬にかかわらず、無作為割付け投与に基づいて 2 投与群を比較した。無作為割付け後に治験薬を投与しなかった患者は ITT 集団に含まれている。なお、

ITT 集団は FAS とも呼ばれる。したがって、有効性及び健康に関連する QoL の全データの解析は、ITT の原則に基づいた FAS を用いて行った。

2.7.3.1.2.6.2 統計手法

PACIFIC 試験ではデュルバルマブ 10 mg/kg とプラセボの比較を行った。本試験の症例数はデュルバルマブ 10 mg/kg が OS 及び PFS にもたらすベネフィットをプラセボとの比較により検出できるよう設定されている。有効性データは FAS を用いて要約し解析した。全般的に、有効性及び patient reported outcome（PRO）の評価項目については、無作為化前に記録された最後の測定値をベースライン値とした。しかし、評価可能な測定値が無作為化後であるが割り付けられた治験薬の初回投与前のみに存在する場合は、この計測値をベースライン値とした。

全ての評価項目について適切な記述統計量を用い、投与群ごとに示した。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて集計した。分類変数については、各分類における頻度とその割合を算出した。特に明記しない限り、割合（%）は、投与群の全症例に対して算出した。イベント発生までの期間の変数については、Kaplan-Meier plot を作成し、投与群間の比較は層別ログランク検定を用いて実施した。更に感度解析及びサブグループ解析については、Cox 回帰モデルを用いた。奏効率は Fisher の正確検定を用いて 2 群間の比較を実施した。イベント発生までの期間の解析に加え、PRO の評価項目の解析には反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性データに用いた 3 試験の一覧表を2.7.3.2.1項（表 5参照）に示し、概要を2.7.3.2.2項に記載する。PACIFIC 試験の有効性の結果を2.7.3.3.1項に要約する。ATLANTIC 試験及び 1108 試験の NSCLC 患者における有効性の結果の要約を個々の試験の概要（それぞれ2.7.3.2.2.2項及び2.7.3.2.2.3参照）及び2.7.3.3.2項に記載する。各試験の詳細は個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び第 5 部 5.3.5.1 項の各試験の治験総括報告書を参照されたい。

2.7.3.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

表 5 有効性の評価に用いた臨床試験の要約

試験番号、試験名及びデータカットオフ日	試験の相及び試験デザイン	無作為割付け及び投与割付	対象患者	投与例数	有効性及び安全性の目的
Pivotal study					
D4191C00001 PACIFIC Data cut-off date: 13 February 2017	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international 235 study centers globally	2:1 ratio (durvalumab: placebo) Treatment group 1: intravenous durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 12 months; Treatment group 2: intravenous placebo Q2W for up to 12 months	Locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC that has not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation[a]; WHO PS Score of 0 or 1; life expectancy ≥12 weeks at Day 1	709 473 durvalumab 236 placebo (Patients randomized [713]) 476 durvalumab 237 placebo	Primary: OS, PFS Secondary: OS24, ORR, DoR, APF12, APF18, PFS2, TTDM, EORTC QLQ-C30, and LC13
Supportive studies					
D4191C00003 ATLANTIC Data cut-off date: 03 June 2016	Phase II, non-comparative, open-label, multi-center, international 101 study centers globally	Cohort 1: *EGFR/ALK* mutant; PD-L1 positive (membrane staining of ≥25% of tumor cells) Cohort 2: *EGFR/ALK* wild type[b]; PD-L1 positive (membrane staining of ≥25% of tumor cells) Cohort 3: *EGFR/ALK* wild type[b]; PD-L1 positive (membrane staining of	Stage IIIB/Stage IV NSCLC that is PD-L1 positive, patients w/advanced or metastatic NSCLC must have received at least 2 prior systemic treatment regimens including a platinum-based chemotherapy regimen; WHO PS Score of 0 or 1; life expectancy ≥12 weeks	444 (total)	Primary : ORR Secondary: DoR, DCR, TTR, PFS, and OS

表 5　有効性の評価に用いた臨床試験の要約

試験番号、試験名及びデータカットオフ日	試験の相及び試験デザイン	無作為割付け及び投与割付	対象患者	投与例数	有効性及び安全性の目的
		≥90% of tumor cells) All cohorts: durvalumab 10 mg/kg Q2W	at Day 1		
CD-ON-MEDI4736-1108 Study 1108 Data cut-off date: [redacted] 20[redacted]	Phase I/II, FTIH, open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion 79 study centers globally	Dose escalation: 0.1-10 mg/kg Q2W/ 15 mg/kg Q3W/ Dose exploration: 20 mg/kg Q4W 10 mg/kg Q2W intravenous for up to 12 months	Advanced solid tumors, including NSCLC, refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists; PS Score of 0 or 1; life expectancy ≥16 weeks on Day 1	1022 (total) 304 NSCLC pts treated with 10 mg/kg Q2W	Primary: MTD or OBD Secondary: PK, IM, antitumor activity

[a] The platinum-based chemotherapy regimen comprised one of the following agents: etoposide, vinblastine, vinorelbine, a taxane (paclitaxel or docetaxel), or pemetrexed, according to the local standard-of-care regimens.

[b] Wild type included patients with unknown EGFR/ALK mutation status.

ALK anaplastic lymphoma kinase; APF12 proportion of patients alive and progression free at 12 months from randomization; APF18 proportion of patients alive and progression free at 18 months from randomization; DCR disease control rate; DoR duration of response; EGFR epidermal growth factor receptor; EORTC QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; FTIH first time in human; IM immunogenicity; LC13 Lung Cancer Module 13-item self-administered questionnaire from the EORTC for lung cancer; MTD maximum tolerated dose; NSCLC non–small-cell lung cancer; OBD optimal biological dose; ORR objective response rate; OS overall survival; OS24 proportion of patients alive at 24 months from randomization; PD-L1 programmed death ligand-1; PFS progression free-survival; PK pharmacokinetics; PS performance status; TTDM time to death or distant metastasis; TTR time to response; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks.

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

2.7.3.2.2.1 PACIFIC 試験（D4191C00001 試験）

本項には、PACIFIC 試験の主要なデザイン及び結果を要約する。PACIFIC 試験のデザイン、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書を参照されたい。

試験デザイン：

本試験は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行ステージ III NSCLC を有する男性及び女性患者を対象として、デュルバルマブ投与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、多施設共同、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。

対象集団：

世界 26 カ国の 235 施設で 983 例が組み入れられた。そのうち 713 例をデュルバルマブの 10 mg/kg Q2W 投与群（476 例）及びプラセボ群（237 例）に 2：1 の割合で無作為割付けした。中間解析のための 2017 年 2 月 13 日のデータカットオフ日時点で、273 例（デュルバルマブ群：202 例［42.7%］、プラセボ群：71 例［30.1%］）が治験実施計画書に規定した 12 カ月の投与を完了した。

人口統計学的特性：

人口統計学的特性は、対象としていた患者集団を代表するものであり、無作為化された両投与群でバランスが取れていた。具体的には、患者の年齢中央値は 64 歳、70%が男性で、人種は 69.3%が白人であった。患者の多く（91%）は喫煙者又は元喫煙者であった。

疾患特性：

疾患特性も対象としていた患者集団を代表するもので、デュルバルマブ群及びプラセボ群でバランスが取れており、ベースライン時の WHO PS が 0 の患者はそれぞれ 49.2%及び 48.1%、扁平上皮型はそれぞれ 47.1%及び 43.0%、ステージ IIIA はそれぞれ 52.9%及び 52.7%、並びにステージ IIIB はそれぞれ 44.5%及び 45.1%であった。分子表現型（PD-L1 及び EGFR）は全般的に両投与群でバランスが取れていた。

- PD-L1 発現状況は試料採取が可能であった患者で後ろ向きに解析した。試料採取は cCRT 前に実施した。713 例のうち 451 例（63.3%）で PD-L1 発現状況の結果が得られた。全体では 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）患者の割合は 35.3%（159 例/451 例）で、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）患者の割合は 64.7%（292 例/451 例）であった。

  PD-L1 25%以上の患者の割合は、デュルバルマブ群で 24.2%（115 例/476 例）、プラセボ群で 18.6%（44 例/237 例）であった。PD-L1 25%未満の患者の割合は、デュルバルマブ群で 39.3%（187 例/476 例）、プラセボ群で 44.3%（105 例/237 例）であった。PD-L1 発現状況が不明であった患者の割合は両投与群でバランスが取れていた（デュルバルマブ群：36.6%［174 例/476 例］、プラセボ群：37.1%［88 例/237 例］）。

- 713 例のうち 523 例（73.3%）で EGFR 検査結果が得られた（各地域及び中央での検査結果を合計）。全体では EGFR 変異の発現率は 8.2%（43 例/523 例）であった。EGFR 変異が認められた患者は 6.0%（デュルバルマブ群：6.1%、プラセボ群：5.9%）であったのに対し、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。EGFR の発現状況が不明であったのは、デュルバルマブ群で 27.7%及びプラセボ群で 24.5%であった。本試験における患者は、喫煙者が多く、70%が男性、70%が白人、及び 45%が扁平上皮型であったことを考慮すると、EGFR 変異の発現率は想定通りであった。

患者の 90%以上が、無作為割付け前に、白金製剤併用で少なくとも 2 サイクルの化学療法と放射線療法（54～66 Gy）の同時併用による治験実施計画書に規定された cCRT を受けており、その割合は両投与群でバランスが取れていた。前治療としての cCRT に対する効果も両投与群でバランスが取れていた（前治療に対する最良効果は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で、完全奏効［CR］がそれぞれ 1.9%及び 3.0%、部分奏効［PR］がそれぞれ 48.7%及び 46.8%、並びに安定［SD］がそれぞれ 46.6%及び 48.1%であった）。

結果：

白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ群では、プラセボ群と比較して、PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した（HR：0.52、98.9% CI：0.39～0.70、p<0.0001）。病勢進行又は死亡のリスクは、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して 48%減少した。PFS 中央値は、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して 11.2 カ月延長した（デュルバルマブ群：16.8 カ月、プラセボ群：5.6 カ月）。治療効果は持続し、APF12 推定値（デュルバルマブ群：55.9%、プラセボ群：35.3%）及び APF18 推定値（デュルバルマブ群：44.2%、プラセボ群：27.0%）により支持された。APF12 又は APF18 のいずれでも、デュルバルマブ群及びプラセボ群の 95% CI は重複せず、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群がプラセボ群よりも十分に高かったことが示された。

主治医の判定に基づく PFS 解析（HR：0.61、95% CI：0.50～0.76 カ月）を含め、デュルバルマブ投与による PFS におけるベネフィットは頑健であり、事前に定めた感度解析すべてで一貫性がみられた。PFS におけるベネフィットは、地域、人口統計学的特性、化学放射線療法による前治療及びベースライン特性により層別化したサブグループ間で一貫していた。デュルバルマブ投与による PFS におけるベネフィットは PD-L1 発現状況にかかわらず認められた（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）。

ORR の差は 12%と、プラセボに対し臨床的に意味のある改善を示しており、PFS の延長と一貫した結果であった（デュルバルマブ群：28.4%、プラセボ群：16.0%。名目 p 値<0.001）。奏効は持続し、奏効期間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。

TTDM は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して延長した（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は 23.2 カ月であり、プラセボ群では 14.6 カ月であった。

投与 60 週までの PRO コンプライアンスは両投与群で非常に高かった（80%超）。デュルバルマブ群の投与期間がより長期であったにもかかわらず、いずれのサブスケールでも、デュルバルマブ群及びプラセボ群で、症状の悪化、機能及び全般的な QoL に意味のある差は認められなかった。

2.7.3.2.2.2 ATLANTIC 試験（D4191C00003 試験）

本項には、ATLANTIC 試験の主要なデザイン及び結果を要約する。ATLANTIC 試験のデザイン、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、ATLANTIC 試験の治験総括報告書を参照されたい。

試験デザイン：

本試験は、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する局所進行又は転移性 NSCLC（ステージ IIIB/IV）患者を対象として、デュルバルマブの有効性と安全性を評価する、多施設共同、第 II 相、非比較、非盲検試験であった。開始当初は腫瘍細胞における PD-L1 発現状況にかかわらず患者登録を行った。治験実施計画書改訂第 1 版以降は PD-L1 25%以上の患者を適格患者とした。治験実施計画書改訂第 2 版以降は 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（以下、PD-L1 90%以上）患者の第 3 のコホートを追加した。最長 12 カ月間にわたって、デュルバルマブ（10 mg/kg Q2W 静脈内投与）を投与した。腫瘍特性、すなわち EGFR 又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）変異（EGFR/ALK 陽性［コホート 1］及び EGFR/ALK 野生型又は不明［コホート 2、コホート 3］）、並びに PD-L1 発現状況（PD-L1 25%以上又は 90%以上）に基づき、3 つのコホートに患者を組み入れた。

対象集団：

デュルバルマブ投与を受けた 444 例のうち、111 例がコホート 1（EGFR/ALK 陽性）、265 例がコホート 2（EGFR/ALK 野生型又は不明）、及び 68 例がコホート 3（PD-L1 90%以上）であった。444 例のうち、28 例（6.3%）は 2016 年 6 月 3 日のデータカットオフ日時点で投与継続中であり、78 例（17.6%）は 12 カ月の投与を完了していた。

人口統計学的特性：

年齢中央値は 62 歳であり、患者の多くは 50～75 歳であった（50 歳以上 65 歳未満が 47.5%、65 歳以上 75 歳未満が 33.1%）。男性が女性よりも若干多かった（それぞれ 54.5%及び 45.5%）。患者の多くは白人で（67.1%）、アジア人は 31.8%、黒人は 1.1%であった。

疾患特性：

患者の多くは NSCLC の最初の診断時にステージ IV の NSCLC であり（79.1%）、患者の多くは非扁平上皮腺癌型であった（82.9%）。計 91.9%の患者で、ベースライン時（試験組入れ時）に転移が認められた。コホート 1（EGFR/ALK 陽性）の患者では、ベースライン時に 0.9%が扁平上皮型であったが、コホート 2（EGFR/ALK 野生型又は不明）及びコホート 3（PD-L1 90%以上）では、それぞれ 20.8%及び 29.4%に扁平上皮癌が認められた。ベースライン時に WHO PS が 0 及び 1 であった患者は、それぞれ 33.8%及び 65.8%であった。試験組入れ前に受けた抗腫瘍治療数の中央値は 3.0 レジメンであった。患者の多くは喫煙者又は元喫煙者であった（74.3%）。

結果：

全体として、2 レジメン以上の全身療法による治療歴を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者で、ORR から評価されたように、デュルバルマブは臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した（表 6）。PD-L1 発現状況にかかわらず、奏効の多くは投与後早期に認められ、持続した。

コホート 2（EGFR/ALK 野生型又は不明）で、ORR は PD-L1 25%以上の患者では PD-L1 25%未満の患者と比較して数値的に高かった（それぞれ 16.4%及び 7.5%）。PD-L1 発現が更に高い患者では（すなわち PD-L1 90%以上）、奏効率が数値的により高く、コホート 3 では 30.9%、コホート 2 及びコホート 3 の PD-L1 90%以上の患者を併合した場合は 23.2%であった。コホート 1

（EGFR/ALK 陽性）でも抗腫瘍効果が認められたが、奏効率は概して他のコホートと比較して低かった（PD-L1 25%以上の患者で 12.2%、PD-L1 25%未満の患者で 3.6%）。

コホート 2 の PD-L1 25%以上の患者で、ORR（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は二次治療の患者で 21.0%、三次治療の患者で 13.9%及び四次治療以上の患者で 12.5%であった。コホート 2 の PD-L1 25%未満の患者で、ORR（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は二次治療の患者で 11.8%、三次治療の患者で 8.0%及び四次治療以上の患者で 2.9%であった。

コホート 2（EGFR/ALK 野生型又は不明）の奏効例で、奏効期間の中央値は PD-L1 25%以上の患者で 12.3 カ月であったが、PD-L1 25%未満の患者では未到達であった。コホート 1（EGFR/ALK 陽性）で、奏効例 10 例のうち 5 例は無増悪であったが、他の 5 例は部分奏効（PR）の後に進行が認められ、この中には PD-L1 25%未満の患者の唯一の奏効例が含まれていた。コホート 3（PD-L1 90%以上）で、奏効例 21 例中 18 例は無増悪であったが、他の 3 例は部分奏効（PR）の後に進行が認められた。ただし、コホート 1（EGFR/ALK 陽性）及びコホート 3（PD-L1 90%以上）の追跡調査期間には限界があり、もっとも短い患者で追跡調査期間は 6 カ月以上であった。

表 6　　ORR 及び奏効期間（コホート及び PD-L1 発現状況別） — ATLANTIC 試験

Parameter	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	74	146	68
Objective response rate, n (%)	9 (12.2%)	24 (16.4%)	21 (30.9%)
95% CI	(5.7%-21.8%)	(10.8%-23.5%)	(20.2%-43.3%)
Median DoR, months (95% CI)	7.4 (5.4-9.2)	12.3 (7.6-NE)	NR (7.4-NE)
PD-L1 TC <25%			
N	28	93	–
Objective response rate, n (%)	1 (3.6%)	7 (7.5%)	–
95% CI	(0.1%-18.3%)	(3.1%-14.9%)	–
Median DoR, months (95% CI)	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.
第 5 部 5.3.5.3 項の表 11.2.1.1、表 11.2.1.1A、表 11.2.2.1.1.1、表 11.2.2.1.1.1A から引用

2.7.3.2.2.3　　1108 試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験）

本項には、NSCLC 患者におけるデュルバルマブの抗腫瘍効果に関する 1108 試験の主要なデザイン及び結果を記載する。1108 試験のデザイン、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については 1108 試験の治験総括報告書を参照されたい。

試験デザイン：

1108 試験は、進行固形がん成人患者を対象としてデュルバルマブ単剤療法の安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性及び抗腫瘍効果を評価する多施設共同、非盲検、ヒト初回投与、第 I/II 相、3+3 用量漸増、用量拡大試験であり、現在も継続中である。PACIFIC 試験（評価資料）及び ATLANTIC 試験（参考資料）で用いた臨床推奨用量 10 mg/kg 及び推奨投与間隔 Q2W（最長 12 カ月間）は、1108 試験で得られた薬物動態／薬力学、安全性及び有効性のデータに基づき選択した。

対象集団：

NSCLC コホートには、304 例（扁平上皮型 NSCLC：160 例、非扁平上皮型 NSCLC：144 例）が組み入れられ、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与を受けた。304 例のうち、64 例は未治療（一次治療コホート）で、240 例は 1 種類以上の前治療を受けていた（二次治療以上コホート）。304 例のうち、165 例は PD-L1 25%以上、120 例は PD-L1 25%未満、19 例は PD-L1 発現状況が不明であった。

人口統計学的特性：

患者の多くは男性（56.3%）及び白人（75.9%）であり、試験登録時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） PS スコアは 1（75.6%）であった。患者の約 20%がアジア人であった。ベースライン時には、患者の 93.4%に内臓転移が認められ、31.6%に肝転移が認められた。PD-L1 25%以上の患者及び PD-L1 25%未満の患者のサブグループ、又は一次治療コホート及び二次治療以上コホートでは、ほとんどのパラメータで明らかな差が認められなかった。

疾患特性：

ベースライン時の疾患特性からは、患者の多くが初回診断時にステージ III（25.3%）又はステージ IV（57.9%）と診断されており、本試験の患者集団の予後は不良であることが示唆された。組織学的には、初回診断時に扁平上皮型 NSCLC 及び非扁平上皮型 NSCLC と診断された患者には、多少の差が認められ、ステージ III は扁平上皮型 NSCLC 患者で 35.0%、非扁平上皮型 NSCLC 患者で 14.6%、ステージ IV は扁平上皮型 NSCLC 患者で 43.8%、非扁平上皮型 NSCLC 患者で 73.6%であった。

有効性の結果：

ORR（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は NSCLC コホートで 15.1%（95% CI：11.0～19.9%）であり、その中には確定完全奏効（CR）2 例（0.7%）及び確定部分奏効（PR）39 例（14.3%）が含まれる。ORR は、未治療患者では、前治療が 1 種類以上の患者と比較して高く（それぞれ 25.9%及び 12.4%）、PD-L1 25%以上の患者では、PD-L1 25%未満の患者と比較して高かった（それぞれ 22.6%及び 4.6%）。扁平上皮型 NSCLC 患者及び非扁平上皮型 NSCLC 患者では ORR は同様であった（それぞれ 14.1%及び 15.3%）。

更にデュルバルマブは、いずれの前治療数及び組織型の NSCLC でも臨床効果を示した。ORR（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は、一次治療コホートで 25.9%及び二次治療以上コホートで 12.4%であり、扁平上皮型で 14.1%及び非扁平上皮型で 15.3%であった。組織型及び前治療別の ORR は、扁平上皮型かつ一次治療で 19.2%及び扁平上皮型かつ二次治療以上で 12.9%であり、非扁平上皮型かつ一次治療で 29%及非扁平上皮型かつ二次治療以上で 11.5%であった。NSCLC コホートで、臨床効果（BICR 評価）は、PD-L1 25%以上の患者で 22.6%（95% CI：16.1～30.3%）、及び PD-L1 25%未満の患者で 4.6%（95% CI：1.5～10.5%）であり、様々なベースライン時の疾患サブグループ（予後不良も含む）でも効果が認められた。

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（表 7）。PD-L1 25%未満の患者で、ORR（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は一次治療の患者で 18.2%（奏効期間中央値：9.07 カ月）、二次治療の患者では該当がなく、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。

効果は持続的であった。奏効期間（BICR 評価）の中央値は、NSCLC コホート全体及び一次治療コホートで 19.35 カ月であり、二次治療以上コホートは未到達であった。データカットオフ日時点で、臨床効果が認められた患者の約半数では臨床効果が継続しており、ほぼ 3 分の 2 の患者の奏効期間は 6 カ月以上であった。

表 7　　ORR 及び奏効期間（前治療数及び PD-L1 発現状況別） — 1108 試験

Parameter	First-line	Second Line	Third Line +
PD-L1 TC ≥25%			
N	41	52	53
Objective response rate, n (%)	11 (26.8%)	12 (23.1%)	10 (18.9%)
95% CI	(14.2% - 42.9%)	(12.5% - 36.8%)	(9.4%-32.0%)
Median DoR, months (95% CI)	19.35 (2.9-19.4)	NR (4.1-NE)	NR (2.8-NE)
PD-L1 TC <25%			
N	11	26	71
Objective response rate, n (%)	2 (18.2%)	0	3 (4.2%)
95% CI	(2.3% - 51.8%)	(0.0%-13.2%)	(0.9%-11.9%)
Median DoR, months (95% CI)	9.07 (6.0-12.1)	NA (NE-NE)	NR (3.0-NE)

CI confidence interval; 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.
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 及び表 14.2_1.1.6.2.5 から引用

2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、申請効能・効果の裏付けとなるデュルバルマブの有効性に関する臨床データを示す。患者集団、デザイン及び主要評価項目が異なるため、有効性データの併合解析は実施していない。

2.7.3.3.1　　PACIFIC 試験の有効性の結果の要約

PACIFIC 試験の有効性の目的及び評価項目の一覧は、PACIFIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.9 の SAP 1.1 項を参照されたい。主要評価項目である OS データは中間解析の時点でイベント数が不十分であったため、本申請には含まれていない。OS のデータは盲検を維持し、目標とした死亡イベント数が認められるまで OS に対する追跡を継続する。

PACIFIC 試験の日本人集団における有効性の結果の要約については、補遺 2.7.3.3.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.1 無増悪生存期間

2.7.3.3.1.1.1 有効性の主要評価項目

PACIFIC 試験（評価資料）は、白金製剤を用いた cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。計画した PFS の解析で、有効性の主要評価項目である PFS は基準を満たし、試験は目的の一つを達成した。デュルバルマブ投与は、プラセボと比較して PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した（HR：0.52、98.9% CI：0.39～0.70、p<0.0001）（表 8及び図 1）。デュルバルマブ投与により、病勢進行又は死亡の全般的なリスクが 48%減少した。

PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定値は、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、プラセボ群と比べて、デュルバルマブ群で 11.2 カ月の延長であり、十分に臨床的に意味のあるものであった。

Kaplan-Meier plot（図 1）が示すとおり、両投与群の間の Kaplan-Meier plot の分離は早期に認められ、投与期間を通じて持続し、APF12 及び APF18 推定値からも支持された（2.7.3.3.1.1.2項参照）。

表 8 無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（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)**
Censored RECIST progression [b]	0	0
Censored death [c]	10 (2.1)	1 (0.4)
Progression-free at time of analysis	235 (49.4)	73 (30.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	12 (2.5)	4 (1.7)
Discontinued study	5 (1.1)	2 (0.8)
Median progression-free survival (months) [d]	**16.8**	**5.6**
95% CI for median progression-free survival [d]	13.0, 18.1	4.6, 7.8
Progression-free survival rate at 12 months (%) [d]	**55.9**	**35.3**
95% CI for progression-free survival rate at 12 months [d]	51.0, 60.4	29.0, 41.7
Progression-free survival rate at 18 months (%) [d]	**44.2**	**27.0**
95% CI for progression-free survival rate at 18 months [d]	37.7, 50.5	19.9, 34.5
Hazard ratio [e]		0.52
98.9% CI for hazard ratio		0.39, 0.70
95% CI for hazard ratio [e]		0.42, 0.65
2-sided p-value [e]		<0.0001

表 8　　無増悪生存期間（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）　— PACIFIC 試験（FAS）

Progression status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)

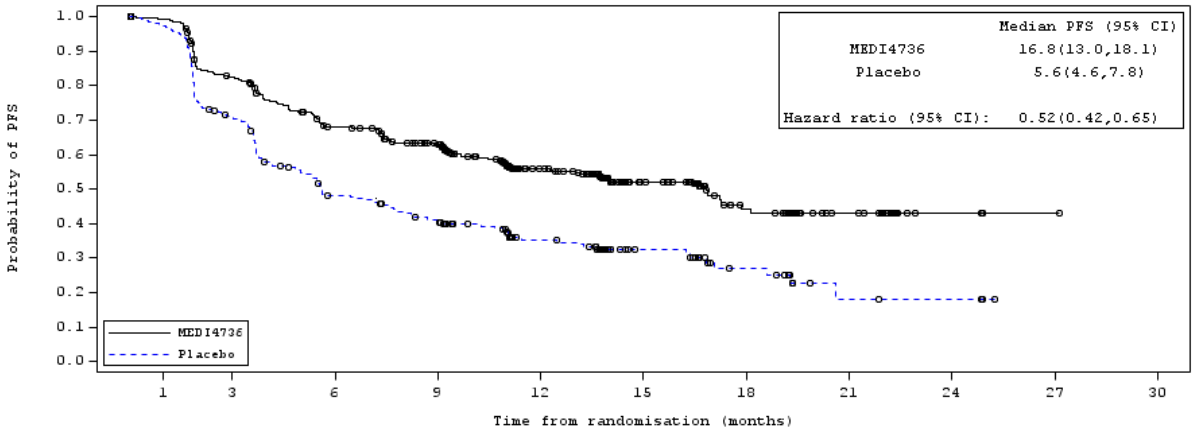
[a] Patients who have not progressed or died, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there are no evaluable visits.　Patients who have no evaluable visits or do not have baseline data were censored at Day 1 unless they die within 2 visits of baseline.
[b] 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.
[c] Death which occurred after two or more missed visits in the absence of RECIST progression.
[d] Calculated using the Kaplan-Meier technique.
[e] The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs ≥65), sex (Male vs Female) and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.
BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; CSR clinical study report; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors versions 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.1 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。

新たな病変（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）についての要約に基づくと、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、肺（それぞれ 11.8%及び 17.3%）、リンパ節（5.7%及び 11.4%）及び脳（5.5%及び 11.0%）で、新たな病変の発現率が低かった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.4.1 を参照）。

PFS 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 項を参照されたい。

図 1　　無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MEDI4736	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Circles indicate censored observation.

BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; CSR clinical study report; MEDI4736 durvalumab; PFS progression-free survival.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.5 から引用

PFS の感度解析（PACIFIC 試験）

以下の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。

- 評価バイアスの可能性を評価するため、PFS の効果を主治医の評価に基づいて推定した。
- 患者脱落バイアスの可能性は、（1）進行が認められた又は直近 2 回以上の腫瘍評価で進行が認められずに死亡した患者は打ち切りとしない、（2）最終の評価可能な RECIST 1.1 判定、又は進行若しくは死亡の前に後治療を受けた患者を打ち切りとする、という内容の打ち切り基準に対する修正を行い、PFS 解析を繰り返し評価した。
- 評価-時間バイアスの可能性は、PFS 解析における進行時期として、進行が認められた時点及び前回の RECIST 1.1 判定時点の中間時点を用いて評価した。

PFS の感度解析の結果は、主要解析の結果と整合していた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.8 を参照）。各感度解析の HR は 1 未満であり、デュルバルマブ投与により進行のリスクが減少することが示された。

層別ログランク検定で、電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）における値の代わりにベースライン時の CRF に基づいて判定した層別因子を用いて、追加の感度解析を実施した（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.1.1 を参照）。本解析の結果（HR：0.54、95% CI：0.43～0.67）は、主要解析の結果と同様であった。

更に、以下の事前に規定した共変量について調整するために、2 種類の多変量 Cox 回帰モデルを用いた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.11 を参照）。

- モデル 1 の共変量：性別、無作為割付け時の年齢、喫煙歴
- モデル 2 の共変量：性別、無作為割付け時の年齢、喫煙歴、試験組入れ時の疾患ステージ（IIIA 及び IIIB）、組織型（扁平上皮型及びその他）、前治療における抗腫瘍療法に対する最良効果判定（完全奏効［CR］、部分奏効［PR］及び安定［SD］）、WHO PS（正常及び活動制限あり）、地域（アジア、欧州、北アメリカ及び南アメリカ）及び人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他）

解析結果は、主要解析の結果と同様であった（モデル 1 では HR：0.55、95% CI：0.45～0.68。モデル 2 では HR：0.55、95% CI：0.44～0.68）。

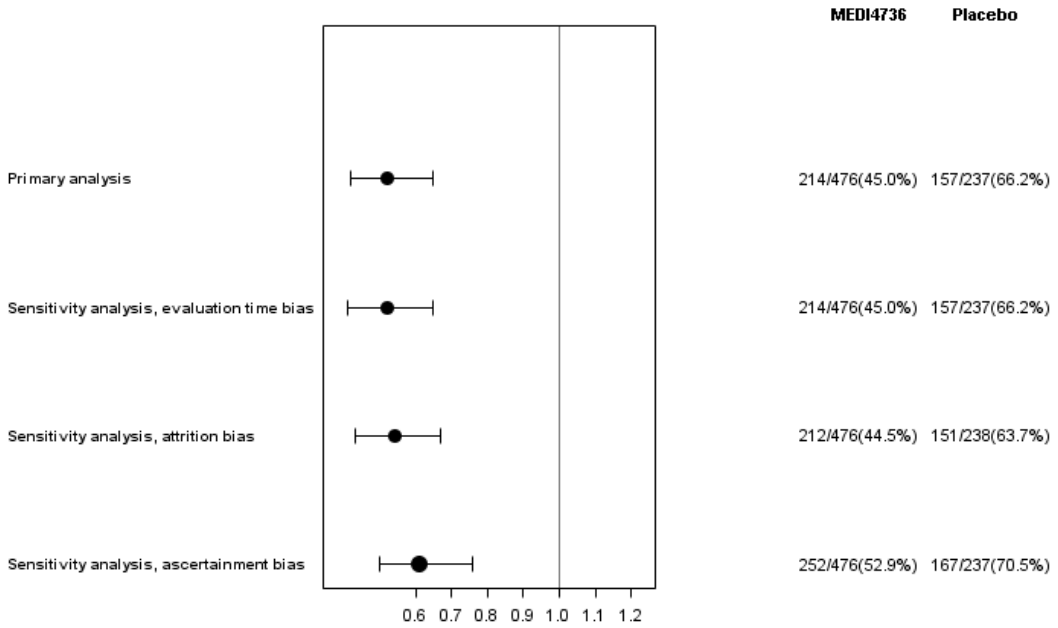
Gail-Simon 検定の結果、投与と層別因子との間に交互作用は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.12 を参照）。比例ハザード性の仮定に対する逸脱は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.6 を参照）。

最終の評価可能な RECIST 1.1 判定（最終の RECIST 1.1 判定ではなく）での患者の打ち切りについて、別の打ち切り基準を用いた場合の影響を評価する目的で実施した別の感度解析の結果、PFS の効果（HR：0.52、95% CI：0.41～0.65、p<0.0001）は、最終の欠測のない RECIST 1.1 判定により患者を打ち切りとした主要解析についての結果と一致した（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.6.1 を参照）。

RECIST 1.1 を用いた主治医の判定（確定バイアスに対する感度解析）から、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して PFS に臨床的に意味のあるベネフィットが得られたことが示された（HR：0.61、95% CI：0.50～0.76、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.6 及び図 11.2.1.5.1

を参照）。PFS 中央値は、デュルバルマブ群で 13.6 カ月（95% CI：11.0～14.0）、プラセボ群で 7.4 カ月（95% CI：5.6～9.0）であった。

図 2　PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）の主要解析及び感度解析別の Forest Plot — PACIFIC 試験（FAS）



HR (durvalumab: Placebo) and 95% CI.　HR <1 implies a lower risk of progression for durvalumab.
The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs ≥65), sex (Male vs Female) and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.
Size of circle is proportional to the number of events.
BICR　Blinded Independent Central Review; CI　confidence interval; HR　hazard ratio; MEDI4736　durvalumab; PFS progression-free survival; RECIST 1.1　Response Evaluation Criteria In Solid Tumors versions 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.8 から引用

PFS のサブグループ解析（PACIFIC 試験）

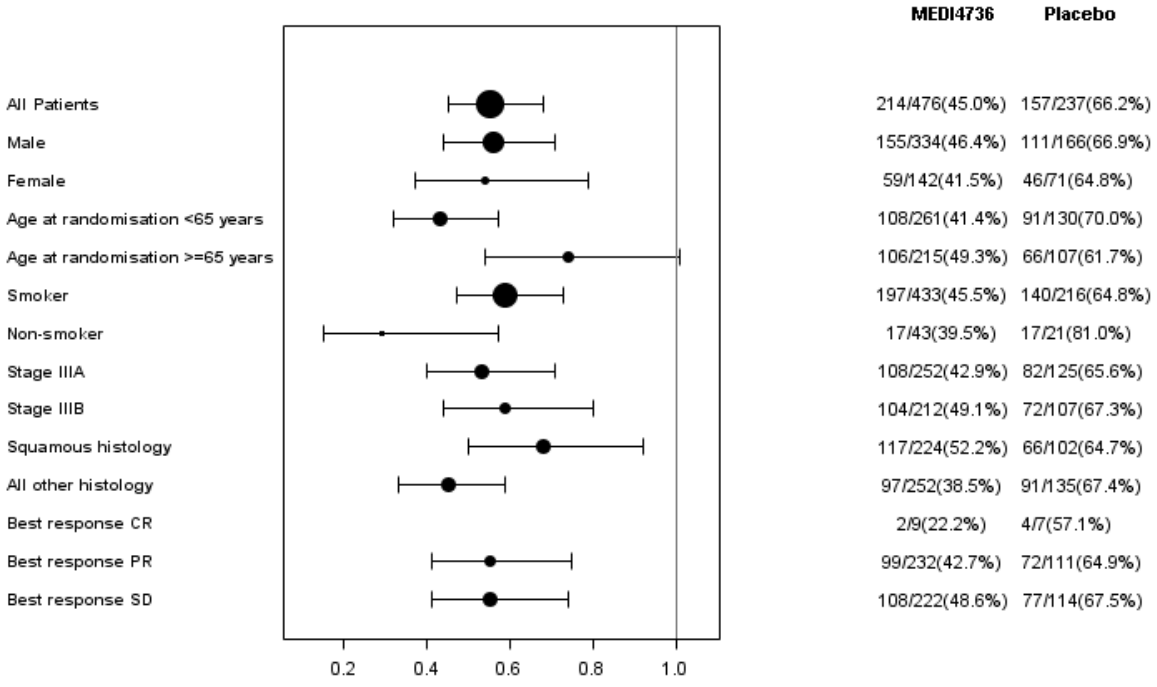
PFS の一貫性を示すため、PACIFIC 試験で事前に規定したサブグループ解析を実施した。概して、デュルバルマブ群の PFS におけるベネフィットは、人口統計学的特性、地域、化学放射線療法、疾患特性及び EGFR 変異に基づく層別化要因及びサブグループ間で一貫していた（図 3）。

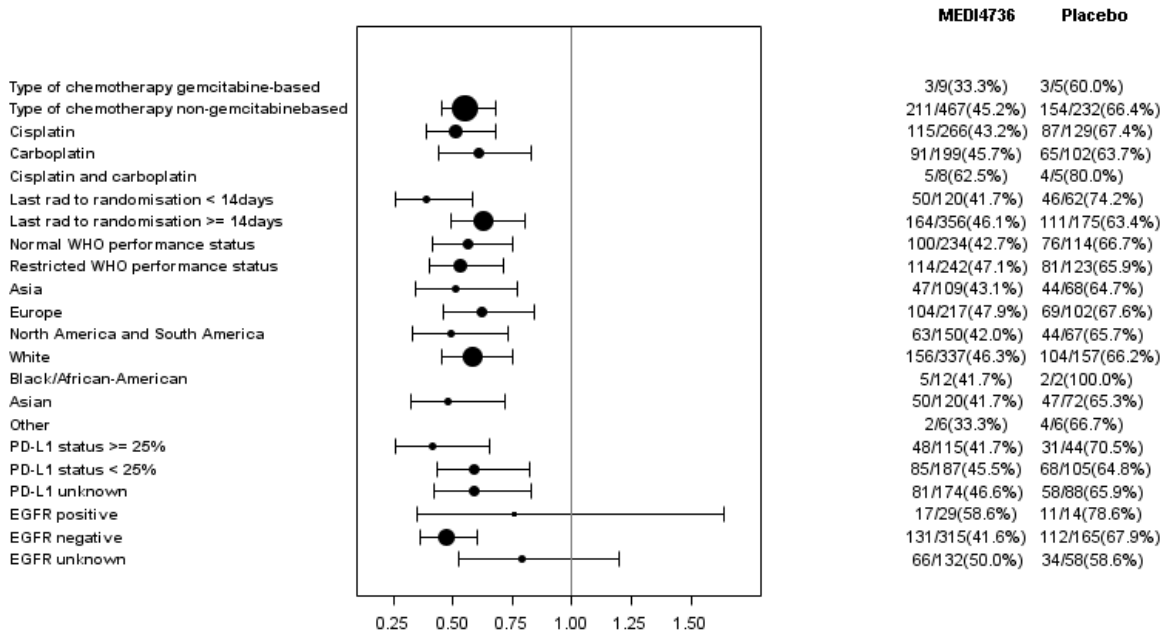
転移性 NSCLC 患者を対象とした試験により、腫瘍細胞又は腫瘍浸潤性リンパ球（又はその両方）における PD-L1 の発現は、PD-1 又は PD-L1 を対象とした治療に反応する可能性を高めることが示唆された（Garon et al 2015、Herbst et al 2014）。本試験では、PD-L1 発現状況にかかわらずデュルバルマブ群で優位な PFS ベネフィットが認められた（PD-L1 25%未満の場合は、HR：0.59、95% CI：0.43～0.82。PD-L1 25%以上の場合は、HR：0.41、95% CI：0.26～0.65）。実施医療機関に対し、サンプルを保有している場合は保存用腫瘍組織又は未染色のスライドの提供を求めた。腫瘍細胞の PD-L1 発現状況が得られた患者は 63.3%（PD-L1 25%以上の患者：159 例、PD-L1 25%未満の患者：292 例）であった。PD-L1 評価に対する標本数はサブグループの影響を評価するのに十分であった。非臨床試験の結果から示唆されるように（Butts et al 2014、Deng et al

2014、Zhang et al 2008）、化学放射線療法直後のタイミングでデュルバルマブを投与したことで、PD-L1 発現状況にかかわらずデュルバルマブが有効であった可能性が考えられる。

更に、PFS におけるベネフィットは EGFR 陰性のサブグループでも認められた（HR：0.47、95% CI：0.36～0.60）。EGFR 陽性の患者に対する解析でデュルバルマブ群で優位な治療効果が認められた（HR：0.76、95% CI：0.35～1.64）。しかし、EGFR 陽性患者の例数が少なく（デュルバルマブ群：29 例、プラセボ群：14 例）、イベント数が少ない（デュルバルマブ群：17 例、プラセボ群：11 例）ため、結果の解釈には注意を要する。

図 3　　PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）のサブグループ別の Forest Plot — PACIFIC 試験（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 analyzed or analyzed but results were not interpretable.
Size of circle is proportional to the number of events.
BICR　Blinded Independent Central Review; CI　confidence interval; CR　complete response; EGFR　epidermal growth factor receptor; MEDI4736　durvalumab; PD-L1　programmed cell death ligand-1; PFS　progression-free survival; PR　partial response; SD　stable disease; RECIST version 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.9 から引用

2.7.3.3.1.1.2　無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）及び 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF18）

PFS 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、APF12 及び APF18 を上昇させた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.1 を参照）。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。APF12 及び APF18 のいずれでも、デュルバルマブ群及びプラセボ群の無増悪生存割合の 95% CI は重複せず、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群でプラセボ群と比較して十分に高かったことが示された（表 8）。

2.7.3.3.1.2 有効性の副次的評価項目（PACIFIC 試験）

2.7.3.3.1.2.1 客観的奏効率（ORR）（PACIFIC 試験）

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 BICR による測定可能な病変が認められた（表 9）。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）が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。

表 9 客観的奏効率（ORR）（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS）

	Durvalumab (N=443)	Placebo (N=213)
Response, n (%)	**126 (28.4)**	**34 (16.0)**
Complete response [a]	6 (1.4)	1 (0.5)
Partial response [a]	120 (27.1)	33 (15.5)
Non-response, n (%)	**317 (71.6)**	**179 (84.0)**
Stable disease ≥8 weeks	233 (52.6)	119 (55.9)
Progression	73 (16.5)	59 (27.7)
RECIST progression	66 (14.9)	55 (25.8)
Death	7 (1.6)	4 (1.9)
Not evaluable	10 (2.3)	1 (0.5)
Stable disease <8 weeks	0	0
Incomplete post baseline assessments	10 (2.3)	1 (0.5)
Objective response rate (%)	28.4	16.0
95% CI (%) [b]	24.28, 32.89	11.31, 21.59
p-value [c]	<0.001	

[a] Responses include unconfirmed responses.
[b] 95% CI are calculated using the Clopper Pearson method.
[c] The analysis was performed using Fisher's exact test with mid p-value modification by subtracting half of the probability of the observed table from Fisher's p-value.
BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; CSR clinical study report; N number of patients in group; n number of patients with response; ORR objective response rate; RECIST version 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.6.1 及び表 11.2.6.5 から引用

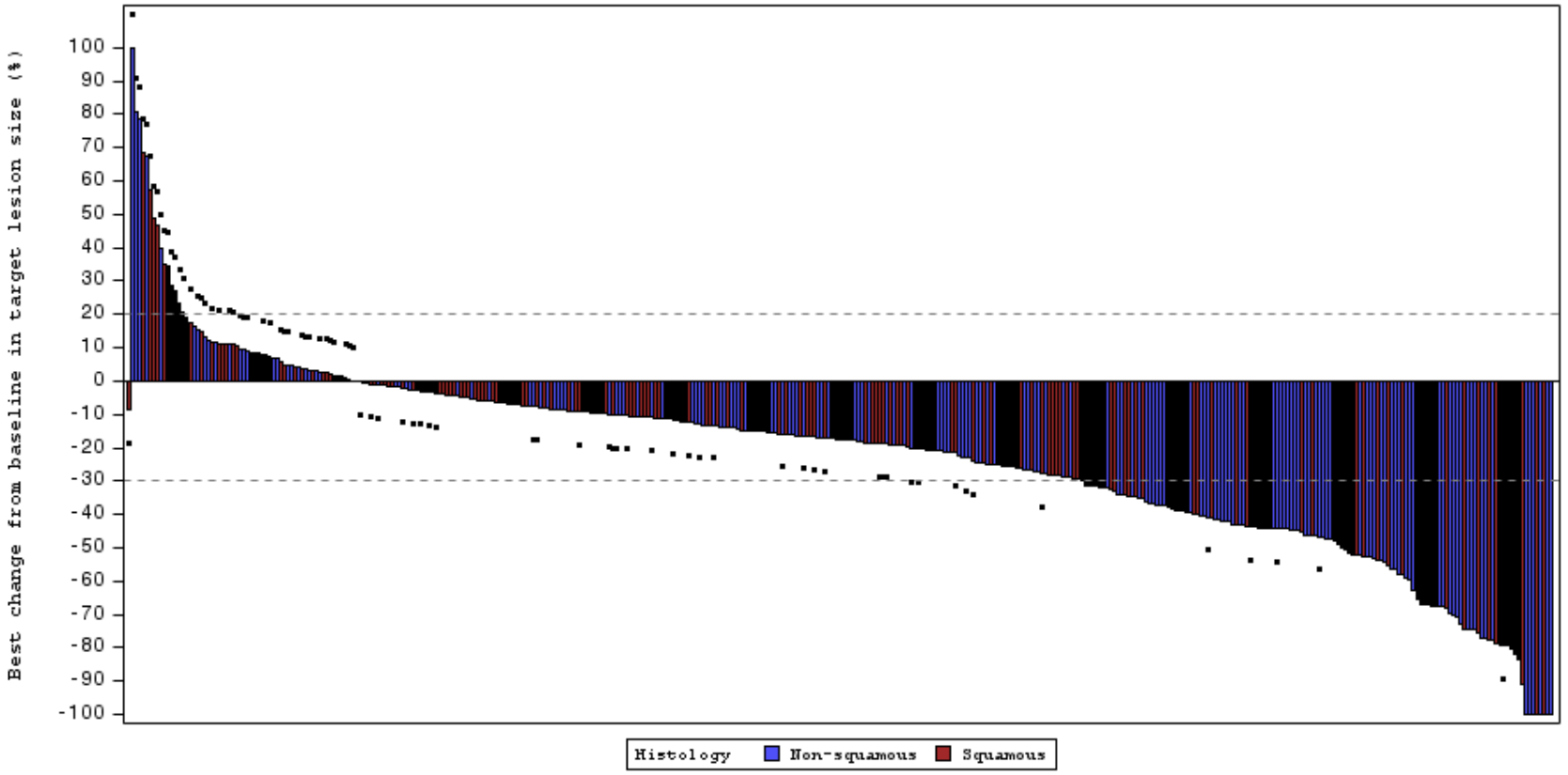
デュルバルマブ群及びプラセボ群の両投与群で、主治医の判定による ORR は、BICR 判定による ORR と同程度であった（それぞれ 32.3%及び 19.7%、名目 p 値<0.001、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.6.2 を参照）。

2.7.3.3.1.2.2 標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（PACIFIC 試験）

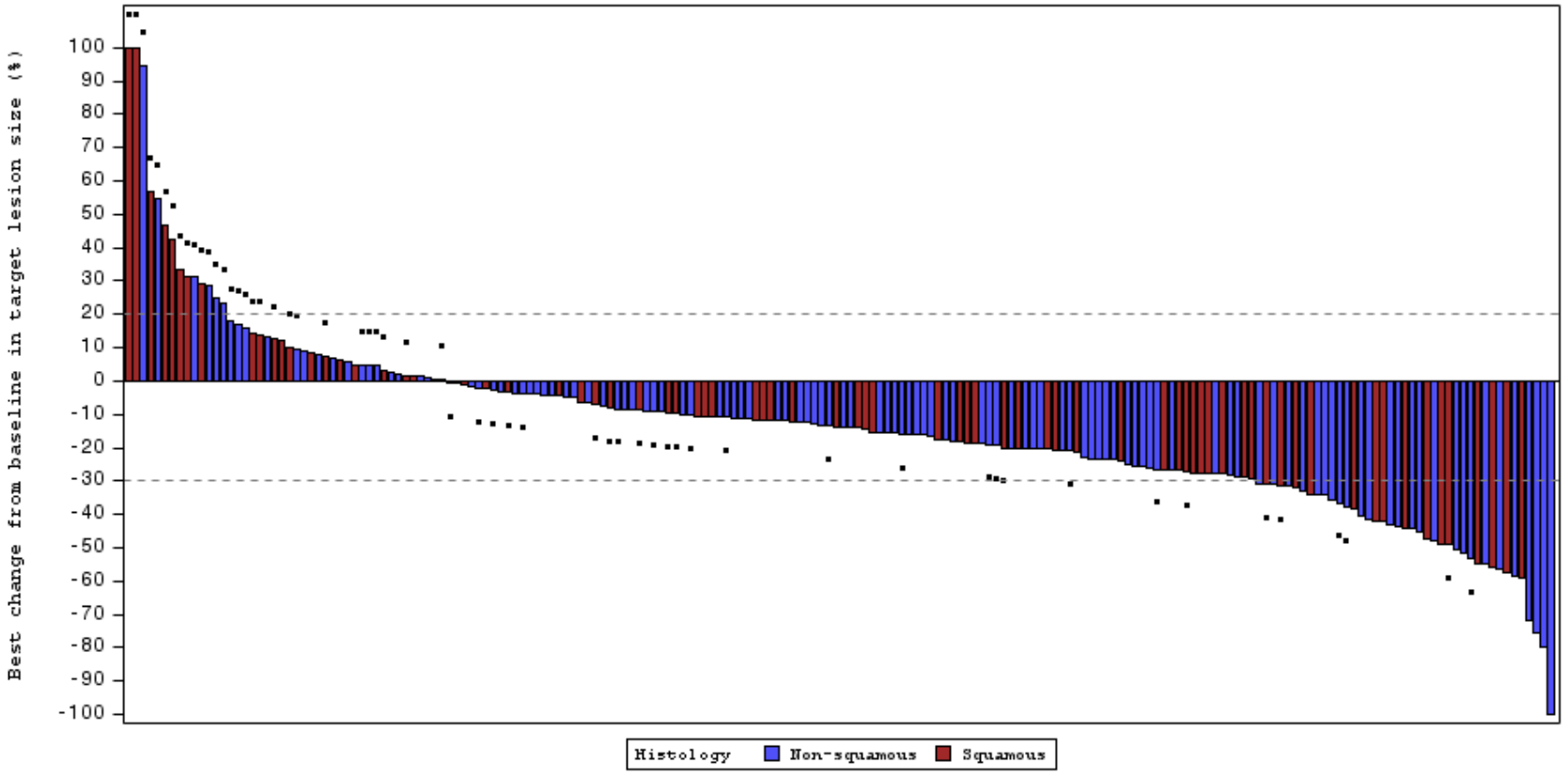
デュルバルマブ投与では、プラセボと比較してベースラインからの標的病変サイズの最良縮小が大きかった（図 4）。標的病変サイズの最良縮小率は、デュルバルマブ群では、平均値 22.1%、中央値は 17.5%（範囲：-100～117%）であり、プラセボ群では、平均値は 11.5%、中央値は 13.7%（範囲：-100～415%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.2 を参照）。

図 4　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS）

Durvalumab



Placebo

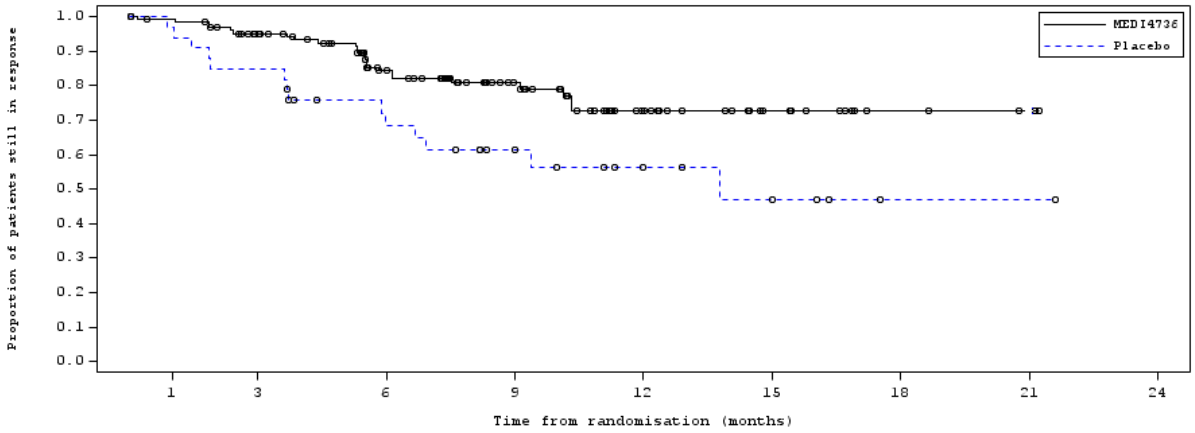


Best change in target lesion size is the maximum reduction from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.
Dotted reference lines at -30% and 20% indicate thresholds for partial response and progressive disease, respectively.
Values greater than 100% or less than -100% are displayed as 100% and -100%, respectively.
Patients with progressive disease as best overall response are marked with a dot.
BICR　Blinded Independent Central Review; CSR　clinical study report; RECIST 1.1　Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.12 から引用

2.7.3.3.1.2.3　　奏効期間（PACIFIC 試験）

中間解析の時点で、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（図 5及び PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.1 を参照）。奏効期間中央値は、デュルバルマブ群では未到達（第 1 四分位：10.3 カ月、第 3 四分位：未到達）であり、プラセボ群では 13.8 カ月（第 1 四分位：5.9 カ月、第 3 四分位：未到達）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%であった。12 カ月時点で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%、18 カ月時点では、デュルバルマブ群で 72.8%、プラセボ群で 46.8%であった。

図 5　　奏効期間の Kaplan-Meier Plot（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価） — PACIFIC 試験（FAS、奏効が認められた患者）



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18
MEDI4736	126	109	77	49	24	12	4	2	0
Placebo	34	28	19	13	7	5	1	1	0

Circles indicate a censored observation.
BICR　Blinded Independent Central Review; CSR　clinical study report; DoR　duration of response; MEDI4736　durvalumab; RECIST 1.1　Response Evaluation Criteria In Solid Tumors versions 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.11 から引用

2.7.3.3.1.2.4　　最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）（PACIFIC 試験）

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%）で、中止後に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）。両投与群で、多くの患者で細胞毒性化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセドなど）が行われ、デュルバルマブ群で 100 例（21.0%）及びプラセボ群で 56 例（23.6%）であった。全身療法（すなわち、標的療法）は、デュルバルマブ群で 31 例（6.5%）及びプラセボ群で 22 例（9.3%）で行われた。免疫療法は、プラセボ群ではデュルバルマブ群と比べて多くの患者で行われた（デュルバルマブ群：4.0%、プラセボ群：13.9%）。放射線療法は、デュルバルマブ群で 52 例（10.9%）及びプラセボ群で 45 例（19.0%）で行われた。

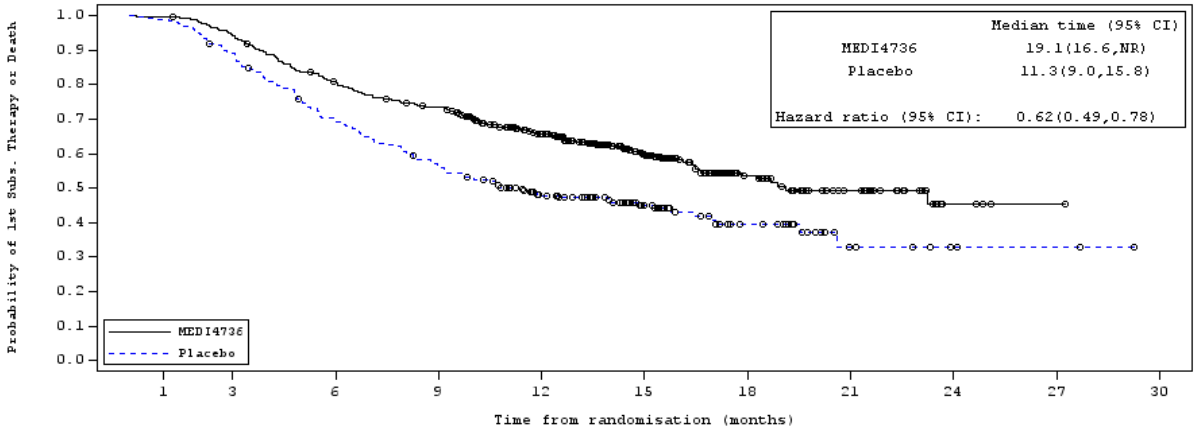
プラセボ群で進行が認められた 154 例のうち、53 例（34.4%）は疾患に関連した抗腫瘍療法の後治療を受けなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 付録 12.2.6.1.4.1 を参照）。

TFST を PFS に対する補足的要約として示した。中間解析の時点で、デュルバルマブ単剤療法はプラセボと比較して、TFST を延長した（HR：0.62、95% CI：0.49～0.78。図 6及び PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.5.1 を参照）。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 の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.3 項を参照されたい。

図 6　　最初の後治療又は死亡までの期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21
MEDI4736	476	446	380	341	260	154	57	30	4	1	0
Placebo	237	210	161	131	91	50	25	7	3	2	0

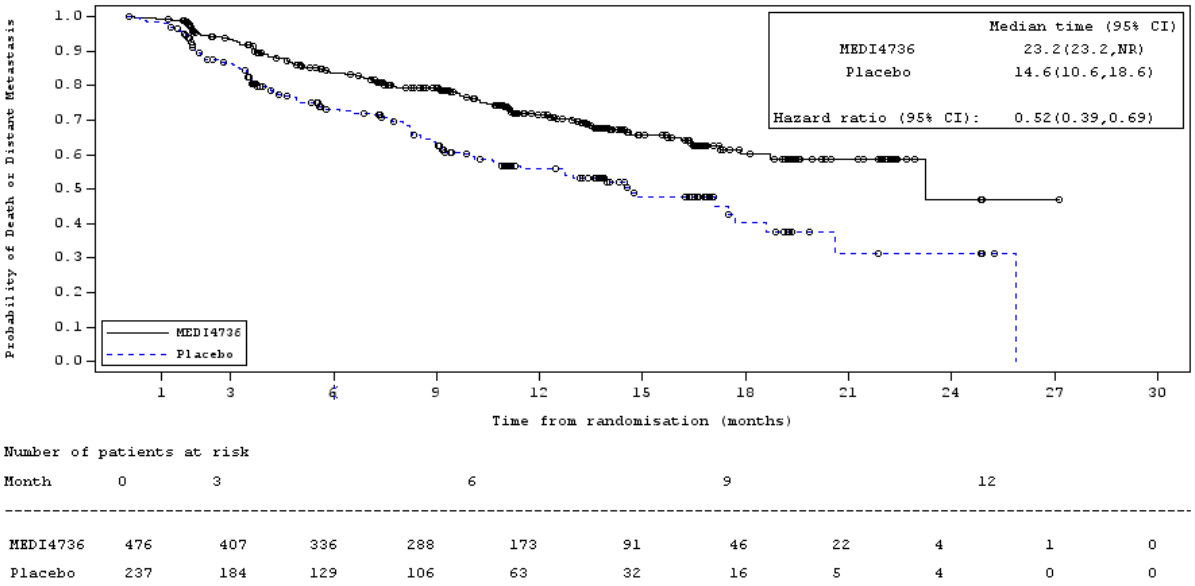
Circles indicate a censored observation.
CI　confidence interval; CSR　clinical study report; MEDI4736　durvalumab; NR　not recorded.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.10 から引用

2.7.3.3.1.2.5　　遠隔転移又は死亡までの期間（TTDM）（PACIFIC 試験）

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）（図 7）。TTDM 中央値は、デュルバルマブ群で 23.2 カ月、プラセボ群で 14.6 カ月であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.11.1 を参照）。

TTDM の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.4 項を参照されたい。

図 7　　遠隔転移又は死亡までの期間の Kaplan-Meier Plot — PACIFIC 試験（FAS）



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12					
MEDI4736	476	407	336	288	173	91	46	22	4	1	0
Placebo	237	184	129	106	63	32	16	5	4	0	0

Circles indicate a censored observation.
CI　confidence interval; MEDI4736　durvalumab; NR　not recorded.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.1.15 から引用

2.7.3.3.1.2.6　　病勢進行が認められた後の投与（PACIFIC 試験）

治験実施計画書で、患者に投与継続によるベネフィットがあると主治医が判断する限り、RECIST 1.1 に基づき進行（PD）後も投与の継続が可能とされている。Ad hoc 解析により、主治医が進行（PD）と判断した後も投与を継続した患者について探索的に検討した。本解析では、進行（PD）が最初に認められてから 4 週目に進行（PD）が確定されることを踏まえ、主治医が進行（PD）と判断した日の後に 2 回以上投与を受けた 112 例を対象とした。投与回数の中央値、最小値及び最大値は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であった（全体で、中央値：4、最小値：2、最大値：24）。全投与期間中央値は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較してわずかに長かった（それぞれ 9.1 週及び 8.1 週）。進行（PD）が認められるまで投与を受けた 112 例（デュルバルマブ群：74 例、プラセボ群：38 例）のうち、6 例（それぞれ、4 例［5.4%］及び 2 例［5.3%］）はデータカットオフ日現在で投与を継続中で、34 例（それぞれ、26 例［35.1%］及び 8 例［21.1%］）は最大投与到達により投与を中止し、及び 72 例（それぞれ、44 例［59.5%］及び 28 例［73.7%］）は試験の対象疾患の状態悪化を主な理由として投与を中止した（第 5 部 5.3.5.3 項の表 11.3.1.1.1 及び表 11.1.1.2 を参照）。全般的に、進行（PD）が認められた後も投与を受けた患者について投与群間に差は認められなかった。

2.7.3.3.1.2.7　　Patient Reported Outcomes（PRO）：肺癌症状及び健康関連の生活の質（QoL）（PACIFIC 試験）

PRO 解析の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 7.1.2.5 項を参照されたい。

患者は進行（PD）が認められるまで質問票へ記入することとした。European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の質問票への記入のコンプライアンスは 80%超で、デュルバルマブ群及びプラセボ群で投与 48 週時まで同様であった。コンプライアンスは投与 60 週時で 65%未満に低下したものの、両群で同様に推移した。

ベースラインでは両投与群間に差は認められなかった。概して、EORTC スコアは、いずれの投与群でも試験期間を通して同様に推移し、安定していた（図 8）。しかし、嚥下障害（EORTC 13 項目の肺癌に関する QoL の質問［QLQ-LC13］：投与 48 週時、-14.18［SD 26.148］及び-14.81［SD 25.272］）及び脱毛症（EORTC QLQ-LC13：投与 48 週時、-22.07［SD 33.038］及び-21.39［SD 29.490］）は、デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれでも、ベースラインから臨床的に意味のある改善が認められた。

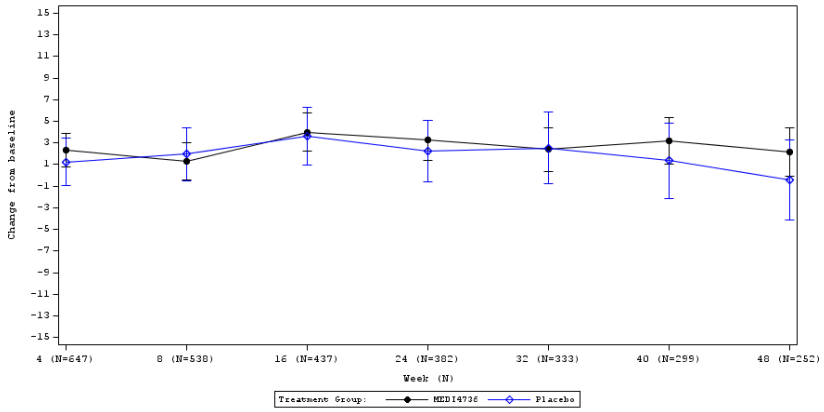
いずれの投与群でも、悪心、下痢、喀血及び口腔内痛については、ベースライン値が低かった（10 未満、すなわち、臨床的に意義のあるベースラインからの改善の余地なし）ものの、これらのスコアも試験期間を通して安定していた。

図 9に示される通り、全体として、いずれのサブスケールでも、症状悪化までの期間及び症状改善率には、両投与群に臨床的に意味のある差は認められなかった。

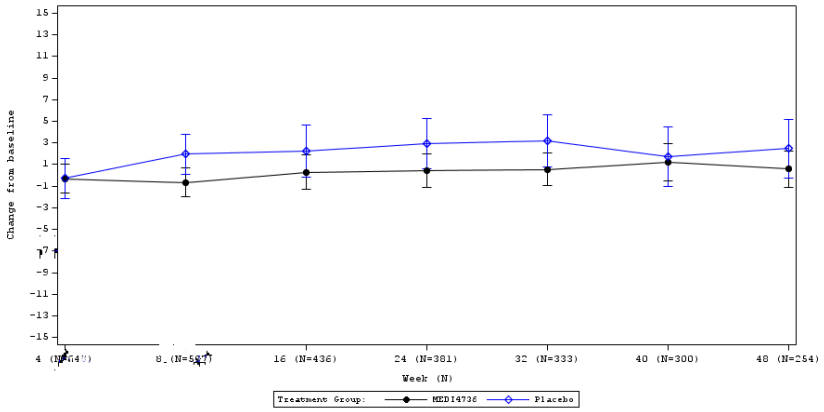
事前に規定した症状、身体機能及び全身健康状態で、MMRM を用いて解析したベースラインからの変化の調整済み平均値について、デュルバルマブ群及びプラセボ群に臨床的に意味のある差は認められなかった。以上から、デュルバルマブの投与期間及び観察期間がより長期であったにもかかわらず、デュルバルマブ群及びプラセボ群で、QoL に臨床的に意味のある差は認められず、本維持療法におけるデュルバルマブの許容可能な忍容性が支持された。

図 8　　主な PRO 症状のベースラインからの変化（反復測定混合効果モデル）（FAS）

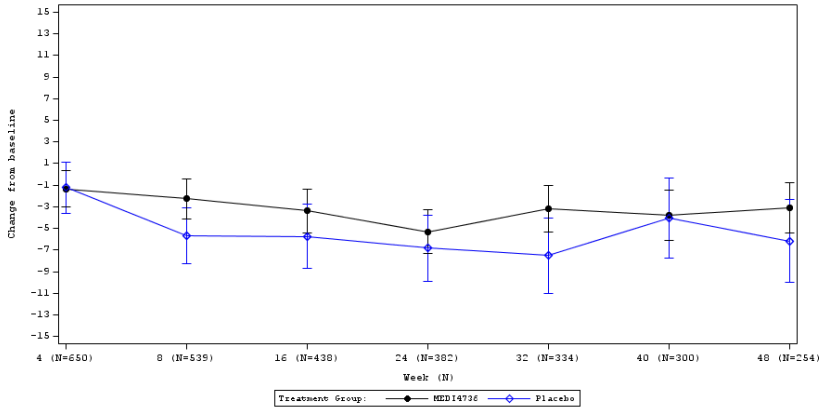
EORTC QLQ-C30 Global health status



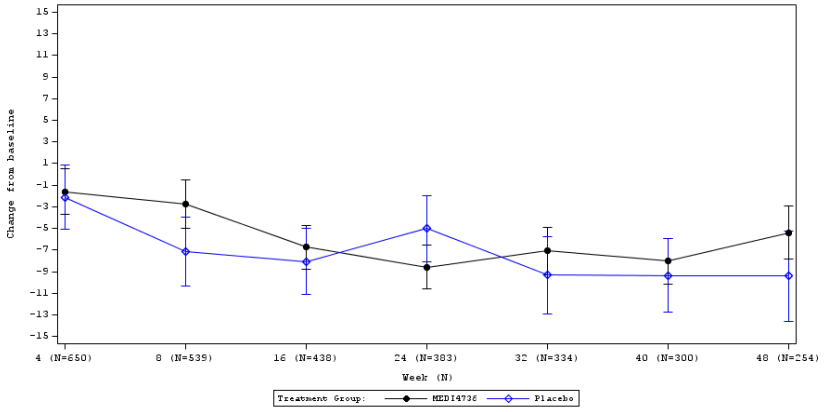
EORTC QLQ-C30 Physical functioning



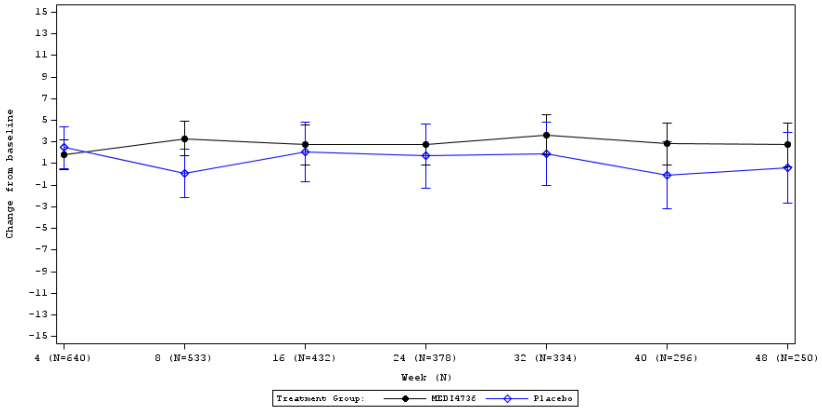
EORTC QLQ-C30 Fatigue



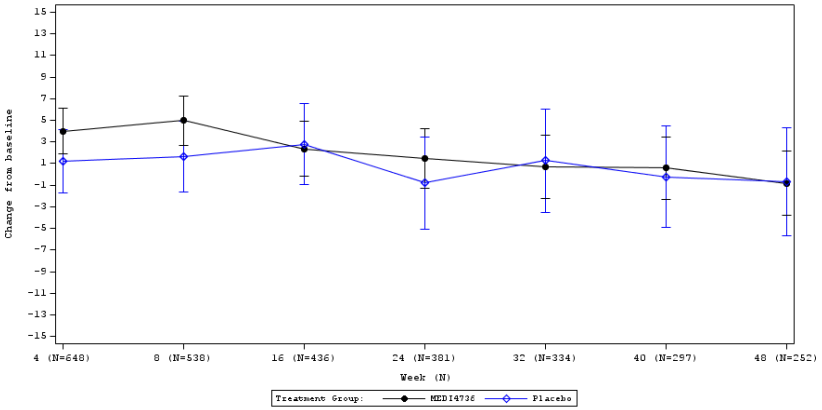
EORTC QLQ-C30 Appetite loss



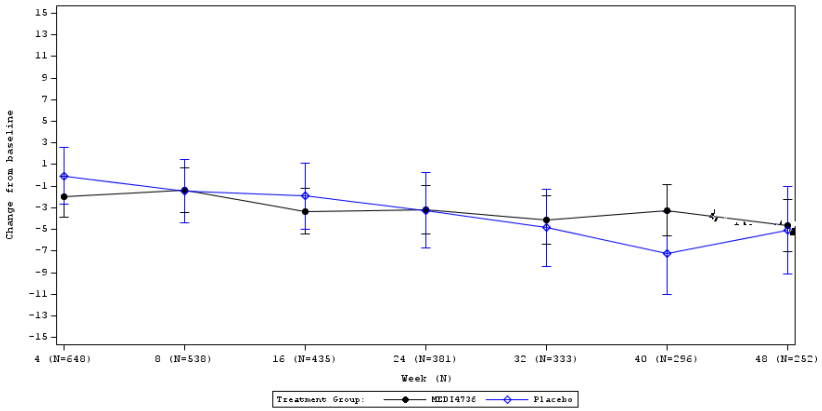
EORTC QLQ-LC13 Dyspnea



EORTC QLQ-LC13 Cough

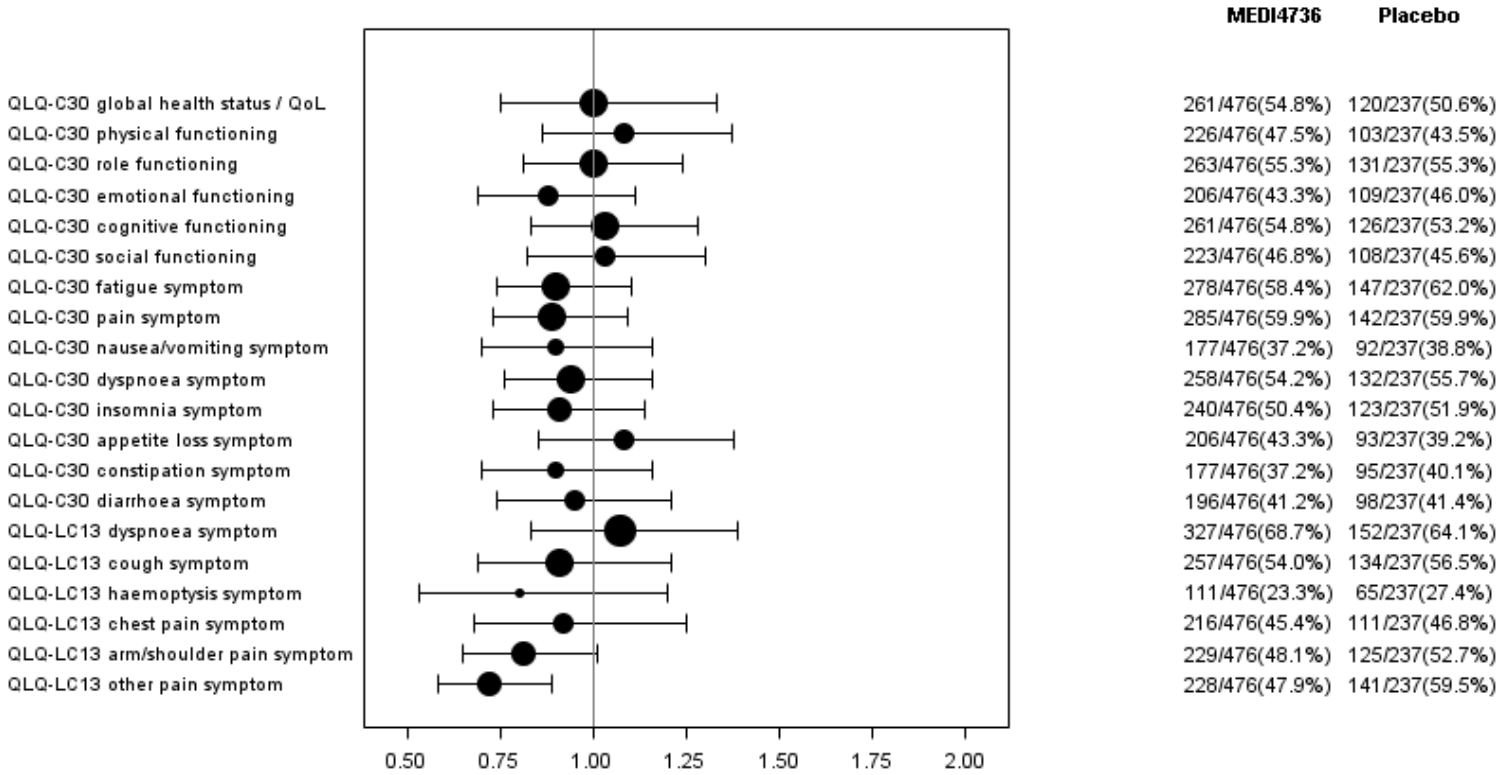


EORTC QLQ-LC13 Chest pain



A negative change from baseline denotes an improvement in symptoms, whilst a positive change from baseline denotes worsening symptoms.
N is the number of patients which contribute to the change from baseline measurement at each visit, or any visit for the overall change from baseline estimates.
The LS mean estimates were determined using a mixed model repeated measures, which include the fixed, categorical effects of treatment, visit, and treatment-by-visit interaction, age at randomization (<65 vs ≥65 years of age), sex (male vs female), smoking history (smoker vs non-smoker) as well as the continuous fixed covariate of baseline score and the baseline score-by-visit interaction.
CSR　clinical study report; EORTC QLQ-C30　European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; EORTC QLQ-LC13 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Module; 13-item self-administered questionnaire from the EORTC for lung cancer; LS　least square.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.2.4 から引用

図 9　　EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 のサブスケール及び項目別の悪化までの期間の Forest Plot（FAS）



Hazard ratio (MEDI4736: Placebo); 99% CI for primary subscales and 95% for other subscales / items.
QLQ-C30 global health status / QoL and functional scales are based on patients with baseline scores >= 10.
QLQ-C30 and QLQ-LC13 symptom scales / items are based on patients with baseline scores <= 90.
A hazard ratio <1 implies a lower risk of deterioration on MEDI4736 study treatment.
The analysis is performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs >=65), sex (Male vs Female), and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.
Size of circle is proportional to the number of events.
CI　confidence interval; CSR　clinical study report; EORTC QLQ-C30　European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; QLQ LC13　13-item self-administered questionnaire from the EORTC for lung cancer; MEDI4736　durvalumab; QoL　quality of life.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 図 11.2.2.2 から引用

2.7.3.3.2 PACIFIC 試験における有効性の結果の考察

2.7.3.3.2.1 PFS

切除不能な局所進行ステージ III NSCLC 患者で、化学放射線療法による病勢コントロール達成後の良好な臨床状態を持続できる新規治療戦略の開発には、明らかな医療上のアンメットニーズが存在する。多くの患者で局所再発又は遠隔転移が認められ、臨床上、転帰の改善が困難となっている。現在のところ、再発を遅らせたり防止することができる治療薬はない。局所進行 NSCLC 患者で脳転移が多く認められ、主な死因となっている（Govindan et al 2008）。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。積極的な集学的治療を受ける患者の転帰が改善されてきたことに伴い、脳転移の重要性に対する認識が深まりつつある。

申請効能・効果の根拠とした第 III 相 PACIFIC 試験（評価資料）は、白金製剤を用いた根治的 cCRT 後に進行が認められなかった切除不能な局所進行ステージ III NSCLC 患者を対象として実施された二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、現在も継続中である。申請者の知る限り、本試験は、本疾患を対象とした抗 PD-L1 又は PD-1 抗体について報告された最初の無作為化試験である。PFS 解析で、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が示された（HR：0.52、p<0.0001）。有効性の主要評価項目である PFS が事前に設定した基準を満たしたため、本試験における目的の一つが達成された。デュルバルマブ投与により、病勢進行又は死亡の全般的なリスクが 48%減少した。PFS 中央値は、デュルバルマブ群で 16.8 カ月及びプラセボ群で 5.6 カ月であった。PFS 中央値は 11.2 カ月の延長であり、十分に臨床的に意味のあるものであった。12 カ月時点及び 18 カ月時点の Kaplan-Meier plot 推定値より、デュルバルマブによる PFS におけるベネフィットは長期に渡り持続することが示された。APF12 又は APF18 のいずれでもデュルバルマブ群及びプラセボ群の 95% CI は重複せず、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して十分に高かったことが示された。プラセボ対照二重盲検の試験デザイン及び BICR による客観的な評価により、PFS の結果は頑健でバイアスのないものであった。しかし、PFS の評価項目が信頼性及び再現性をもって測定されたことを確認するために、事前に計画した感度解析を実施した（主治医の評価バイアス［確定バイアス］、評価-時間バイアス、患者脱落バイアス、CRF の値に基づいた層別因子、及び多変量 Cox 回帰モデル）。デュルバルマブによる PFS のベネフィットは、すべての事前に規定した感度解析で一貫して認められ、それぞれの HR は 0.52～0.61 であり、主要解析の結果と同様であった。

更に、主な予後因子（すなわち、年齢、組織型、腫瘍のステージ、喫煙歴、PS、化学放射線療法に対する最良効果）に関してベースラインの特性は両投与群でバランスが取れていた。人口統計学的特性、組織型及び PS を含むベースライン時の疾患特性、地域、PD-L1 発現状況、喫煙歴並びに化学放射線療法の前治療により定義した、すべての事前に規定したサブグループで、デュルバルマブに一貫して高い治療効果が認められた。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 抗体に対する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 陽性の患者が含まれた。

転移性 NSCLC 患者を対象とした抗 PD-1 及び PD-L1 抗体の臨床試験で、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 の発現は、PD-1 又は PD-L1 を対象とした治療に

対する効果の可能性を高めることが示唆された（Garon et al 2015、Herbst et al 2014）。本試験では、腫瘍の PD-L1 発現状況にかかわらず、デュルバルマブによる PFS のベネフィットが認められた。PACIFIC 試験のすべてのサブグループで認められた PFS のベネフィットは、非臨床試験データ（化学療法及び電離放射線はいずれも PD-L1 の発現亢進を含む炎症促進性の効果があり、抗 PD-L1 抗体との相乗作用があることが示唆されていた）から、予想可能であったかもしれない。

PFS における優越性が示されたことと同様に、デュルバルマブ投与によりすべての有効性の副次的評価項目において臨床的に意味のある改善が示された。ベースライン時に測定可能な疾患を有していた患者で、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して ORR で 12%の改善が認められた。更に、これらの患者では、奏効期間は未到達であった。また、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して、TFST 及び TTDM が延長した。

事前に規定した症状、身体機能及び全身健康状態で、MMRM を用いて解析したベースラインからの変化の調整済み平均値について、デュルバルマブ群及びプラセボ群に臨床的に意味のある差は認められなかった。以上から、デュルバルマブの投与期間及び観察期間がより長期であったにもかかわらず、両投与群の QoL に臨床的に意味のある差は認められず、この疾患におけるデュルバルマブの許容可能な忍容性が支持された。

デュルバルマブ投与時期が化学放射線療法の実施時期に近いため、PRO 質問票によって収集した情報には限界があったと考えられる。PRO が化学放射線療法の遅延効果の結果であるのか、又はデュルバルマブ投与の開始による影響であるのかは不明である。更に、PRO は、病勢進行まで及び進行 30 日後に 1 回のみしか収集されなかった。進行後の患者は疾患のために状態が思わしくないと考えられる。したがって、より急激に進行が認められる投与群では PRO スコアも急激な悪化があると予想される。しかし、PACIFIC 試験における PRO 評価スケジュールでは、PFS の結果に基づけば、プラセボ群でより大きな影響があると想定される進行後の PRO スコアの悪化による影響を捉えることができなかった。

化学放射線療法後の NSCLC 患者に対して、抗腫瘍効果が示された薬剤を用いて維持療法を行うというコンセプトは、当該疾患で 20 年間以上検討されてきた。これまでに実施された無作為化第 III 相試験では、PFS 及び OS のベネフィットは示されなかった。PACIFIC 試験は、当該疾患領域で、初めて臨床効果が認められた試験である。デュルバルマブの抗腫瘍効果は NSCLC の他のステージでも認められており、PACIFIC 試験における良好な安全性プロファイルとともにステージ III 切除不能 NSCLC という高いアンメットニーズを考慮すると、デュルバルマブは臨床的に意味のある治療の進歩を示す薬剤であると考えられる。特に、PACIFIC 試験でデュルバルマブの安全性及び忍容性が示されたことを踏まえると、病勢進行時よりもむしろ化学放射線療法直後の時期に患者に投与することについて、以下に示すエビデンスがある。

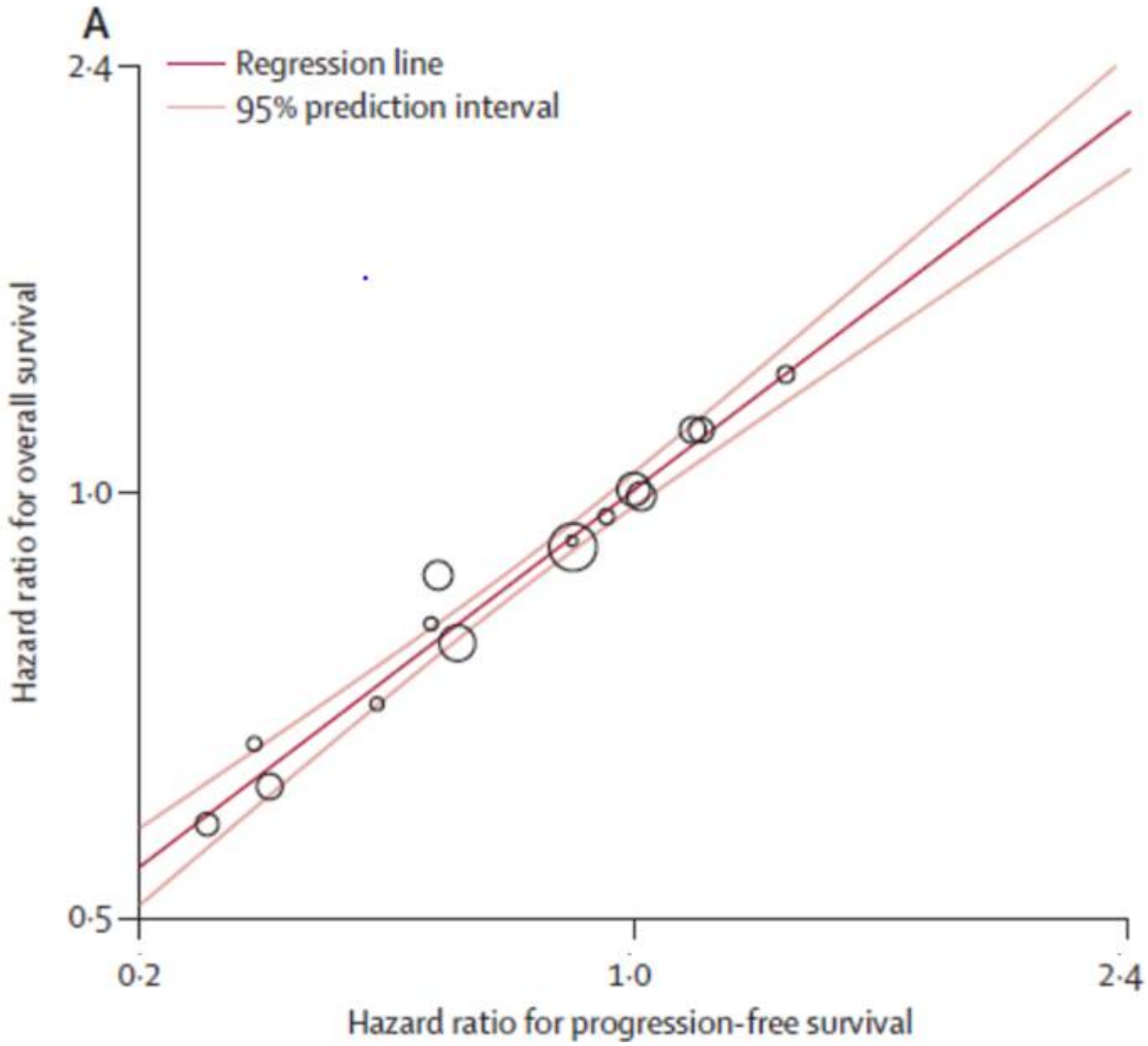
1. 非臨床試験データでは化学療法及び電離放射線はいずれも PD-L1 発現亢進など、炎症促進性の効果があることがあることが示されている（Butts et al 2014、Deng et al 2014、Zhang et al 2008）。複数の非臨床試験で、抗 PD-1 又は PD-L1 抗体が放射線療法の免疫刺激効果を増強して局所の病勢コントロールを改善し得ることが示された。Deng ら（Deng et al 2014）は、放射線療法が PD-L1 の発現を高めることを示し、その後に抗 PD-L1 療法が電離放射線療法の治療効果を高めることを示した。アブスコパル効果（指標病変に対する照射後に非照射部病変の退縮が認められる効果）は、放射線腫瘍学で長年認められてきた所見であり、抗腫瘍免疫の二次的な活性化を反映するものと考えられている（Emens et al 2017）。これは主に細胞傷害性 T 細胞依存性の機構の増強によってもたらされる。
PACIFIC 試験では、化学放射線療法後 1～42 日以内のデュルバルマブ投与で臨床上のベネフィットが示された。

2. PD-L1 に薬効分類されるその他の薬剤の新たなデータにより、本薬効分類の薬剤は腫瘍量が小さいか腫瘍が静止期にある患者で高い有効性を示すことが示唆されている。Huang らは、メラノーマ試験で、腫瘍量に対する T 細胞活性化の割合がペムブロリズマブの抗 PD-1 抗体反応と関連することを報告した（Huang et al 2017）。Keynote010 試験（Herbst et al 2017）では、転移性 NSCLC で、腫瘍量が少ないほどペムブロリズマブに反応して OS が延長した。抗 PD-1/PD-L1 抗体について公表されている第 III 相試験データでは、進行／転移性 NSCLC で、二次／三次治療に比べて、より初期の治療ライン（一次治療）で良好な ORR/PFS/OS が示された（Malhotra et al 2017）。したがって、デュルバルマブは患者が基礎疾患の悪化で生命を脅かす合併症を発現することが多くなる進行期に至ってから投与するよりも、化学放射線療法直後に投与する方がより効果的である可能性がある。
3. 進行前にデュルバルマブを投与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ている患者は一部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判断に加え、進行に伴う PS の低下により、患者が治療に不適応となってしまうなど、いくつかの要因のが関与が考えられる。申請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。

2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）

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。信頼性があり測定が容易であるが、本評価項目の評価には数年を要する。切除可能な局所進行 NSCLC 患者で、PFS を代替評価項目として検討するメタ解析が実施されている（Mauguen et al 2013）。本メタ解析は長期間の追跡調査を行った無作為化試験 60 試験における 15071 例の各患者のデータに基づいて行われた。局所進行疾患に関する試験で、PFS 及び OS は、患者レベル及び試験レベルで相関性が非常に高く、PFS が OS の代替評価項目となり得るうることが示唆された（図 10）。更に、いくつかの第 III 相試験では切除不能な局所進行 NSCLC 患者に対する地固め療法が検討された（2.7.3.1.1.1項）。これらの試験は OS のベネフィットを示すことはできなかったが、すべて一貫して PFS と OS の相関性を示した。

図 10　　PFS 及び OS の相関性



OS　overall survival; PFS　progression-free survival.
Mauguen et al 2013 を参照

免疫療法の反応動態の結果に基づくと、OS は本薬剤の臨床上のベネフィットをより完全に捉えるように思われる。本ベネフィットは、X 線画像上の真の持続的奏効（responder）又は長期にわたる安定（SD、PFS）状態の奏効が認められる患者の割合によってもたらされ、その結果が、生存ベネフィットとして認められる。様々な種類の腫瘍における PD-L1 チェックポイント阻害薬の複数の無作為化第 III 相試験では、PFS のベネフィットが示されなかった試験があったものの、OS のベネフィットについては一貫して示されていた。そのため、これまでの PD-1/PD-L1 に薬効分類される薬剤では、PFS の結果から OS ベネフィットを過小評価してきた可能性がある。これらのことから、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。

PACIFIC 試験の中間解析の時点で、OS のイベント数は不十分であった。OS のデータは盲検を維持し、目標とした死亡イベント数が認められるまで OS に対する追跡を継続する。OS の傾向に対するデータを IDMC に提出し、事前に規定した最低基準（HR が [redacted]）を満たしていることが確認されている。本試験で OS のベネフィットを示すことは時期尚早ではあるが、TTDM の改善により示されたように、デュルバルマブよる効果は臨床的に意味のあるものであることが示された。これらの結果は、新たな脳転移の低減を含めた、新規の転移の頻度に対する良好な効果と併せ、デュルバルマブの潜在的な臨床上のベネフィットを強く示すものである。しかしながら、この疾患における最終目標は OS の改善であるため、継続中の本試験で追跡を続ける。

デュルバルマブ投与により認められた PFS に対するベネフィットの大きさは、ステージ III の疾患で大きく、先例のないものである。これは、過去の局所進行 NSCLC に対する一連の試験における化学放射線療法に関する PFS のデータ（中央値及びランドマーク時点）及び OS のデータとの比較に基づいている。例えば、cCRT の臨床試験のメタ解析で、12 カ月時点の PFS 率及び OS 率はそれぞれ 40.5%及び 60.0%であった（Aupérin et al 2010）。24 カ月時点の PFS 率及び OS 率はそれぞれ 22.7%及び 35.6%であった。PACIFIC 試験で、デュルバルマブ投与による APF12 及び APF18 は、それぞれ 55.9%及び 44.2%であった。この PFS に対するベネフィットは、メタ解析におけるこれまでに得られているデータを上回るだけでなく（例えば、APF12 はほぼ 50%上回っており、18 カ月時点は 24 カ月時点のほぼ 2 倍であった）、PFS に対するベネフィットは、PACIFIC 試験におけるプラセボ群に関するデータを上回った。デュルバルマブ群及びプラセボ群における APF12 及び APF18 の 95%CI は重複せず、デュルバルマブはプラセボに対して、絶対差としてそれぞれ 20 及び 17%を超えるベネフィットを示した（参考：プラセボにおける値はそれぞれ 35.3%及び 27.0%）。

2.7.3.3.3 転移性 NSCLC 患者を対象とした試験における有効性の結果

前治療として化学療法を受けていない、又は複数の化学療法を受けていた転移性 NSCLC 患者を対象として実施された参考資料である 2 試験（1108 試験及び ATLANTIC 試験）で、デュルバルマブ単剤療法により転移性 NSCLC に対し臨床的に意味のある効果が認められた。表 10に 1108 試験及び ATLANTIC 試験における ORR 及び奏効期間の結果を並べた比較を示す。

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/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。PD-L1 発現がより高度（すなわち PD-L1 90%以上）の患者における ORR は数値的に更に高く、コホート 3 で 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、全般的に 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単剤療法による臨床効果は、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、承認されている他の PD-L1 に薬効分類される薬剤と同様であった（Malhotra et al 2017）。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、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ともに変化することが知られている。これらの参考資料における 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、抗腫瘍効果は PD-L1 発現状況にかかわらずに認められるものの、PD-L1 発現状況は転移疾患における治療方針の決定で有用である可能性がある。

表 10　客観的奏効率及び奏効期間（ATLANTIC 試験及び 1108 試験）

	Study 1108			ATLANTIC (third line +)		
Parameter	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、及び第 5 部 5.3.5.3 項の表 11.2.1.1、表 11.2.1.1A、表 11.2.2.1.1.1、表 11.2.2.1.1.1A から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

PACIFIC 試験（評価資料）で用いたデュルバルマブの臨床推奨用量 10 mg/kg 及び推奨投与間隔 Q2W は、1108 試験で得られた薬物動態／薬力学、安全性及び有効性のデータに基づき選択した。

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、以下に示す臨床試験及び非臨床試験データに基づいている（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 Q2W 又は 20 mg/kg 4 週間毎（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 μg/mL）、標的部位の完全な飽和が示された。母集団薬物動態解析モデルに基づくシミュレーションの結果から、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の用法用量で治療された患者の 99%超でデュルバルマブのトラフ濃度が目標濃度（PD-L1 に対するほぼ完全な飽和が得られる曝露量）である 50 μg/mL 以上となると推定された。
- 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 μg/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、プラセボ群に比べてデュルバルマブ群では PFS の延長が示された（曝露量の四分位数でグループ化した 4 グループすべて）。定常状態でのデュルバルマブ曝露量が高いほど PFS が延長する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、デュルバルマブの全身クリアランスがわずかに低下した交絡の影響があったためと推察される。
- 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）に抗薬物抗体（ADA）が発現した。ADA 又は中和抗体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の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デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与を支持するものである。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

主要評価項目である PFS はイベント発生までの期間に基づく解析であり、効果の持続はこれらの有効性の評価項目で評価されている。有効性の副次的評価項目である奏効期間については

2.7.3.3.1.2.3項に記載した。また、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.1 も併せて参照されたい。

単一イベントに基づく解析であったことから、デュルバルマブの影響に対する耐薬性は評価不能である。

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、異なる試験及び腫瘍型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 カ月まで有害事象共通用語規準（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 試験でもみられたように、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、既知の悪性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 NSCLC によって死亡する 85%の患者を見分けることはできない。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、投与期間は病勢進行までとすることを推奨する。

2.7.3.6　結論

白金製剤を用いた cCRT 後に病勢の進行が認められなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者で、デュルバルマブ群では、プラセボ群と比較して、PFS（RECIST 1.1 を用いた BICR 評価）は統計学的に有意（HR：0.52、98.9% CI：0.39～0.70、p<0.0001）かつ臨床的に意味のある延長を示した。

- 病勢進行又は死亡のリスクはデュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して 48%減少した。
- PFS 中央値は、デュルバルマブ投与によりプラセボと比較して 11.2 カ月延長した（PFS 中央値はデュルバルマブ群で 16.8 カ月、プラセボ群で 5.6 カ月であった）ことが示された。

- 治療効果は早期に認められ、その効果が経時的に持続することは APF12（デュルバルマブ群：55.9%、プラセボ群：35.3%）及び APF18（デュルバルマブ群：44.2%、プラセボ群：27.0%）により支持された。APF12 及び APF18 の 95% CI は重複せず、APF12 及び APF18 はデュルバルマブ群がプラセボ群よりも十分に高かったことが示された。

主治医の判定に基づく PFS 解析を含め、デュルバルマブ投与による PFS におけるベネフィットは頑健であり、事前に定めた感度解析すべてで一貫性がみられた。PFS におけるベネフィットは、地域、人口統計学的特性、化学放射線療法による前治療及びベースライン特性により層別化したサブグループ間で一貫していた。デュルバルマブ投与による PFS におけるベネフィットは PD-L1 発現状況にかかわらず認められた（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）。EGFR 変異陽性腫瘍を有する例数は少なく、イベントもほとんどなかった。そのため、本サブグループの解釈には注意を要するが、それでも EGFR 変異サブグループの HR は 0.76 で、デュルバルマブで優位であった（ただし、信頼区間は広く 1.0 を含んだ）。

ORR はプラセボに対し 12%（デュルバルマブ群：28.4%、プラセボ群：16.0%。名目 p 値<0.001）の臨床的に意味のある改善を示し、この結果は PFS の延長と一貫していた。奏効は持続し、奏効期間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。TTDM は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して延長した（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は 23.2 カ月であり、プラセボ群では 14.6 カ月であった。デュルバルマブ投与はプラセボと比較して、TFST を延長し（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。特に、公表データで、この疾患における PFS 及び OS の相関性が示されていることを勘案すると、PACIFIC 試験における PFS についてのデュルバルマブのプラセボに対する優位な結果は頑健で臨床的に意味のあるものである。

PRO データより、コンプライアンスは両投与群で投与 60 週まで非常に高かった（80%超）。デュルバルマブ群の投与期間がより長期であったにもかかわらず、いずれのサブスケールでも、デュルバルマブ群及びプラセボ群で、症状の悪化、機能及び全般的な QoL に意味のある差は認められなかった。

全体として、PACIFIC 試験の結果は白金製剤を用いた cCRT 後に病勢が進行しなかった切除不能な局所進行 NSCLC 患者の治療における重要な進歩を示すものである。本データによってデュルバルマブ投与はプラセボと比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長をもたらすことが示された。これらの患者では QoL に差はないため、他には利用可能な治療上の選択肢がない患者における医療上のアンメットニーズを充足するものである。

結論として、治療選択肢のない切除不能な局所進行 NSCLC 患者でデュルバルマブ投与により認められた PFS のベネフィットは十分に臨床的に意味のあるものであり、本患者集団に対する本剤の申請効能・効果を支持するものである。

2.7.3.7 付録

2.7.3　臨床的有効性　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 4
本概要の位置づけ 4
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象としたデュルバルマブの臨床試験の目的と範囲 5
2.7.3.1.1.1 医療上のアンメットニーズ 5
2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲 5
2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験 5
2.7.3.1.2 PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン及び方法 6
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 6
2.7.3.1.2.2 用量設定の根拠 6
2.7.3.1.2.3 対照薬の選択 6
2.7.3.1.2.4 対象患者 6
2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目 6
2.7.3.1.2.6 解析方法 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 6
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 7
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.3.3.1 試験対象集団（PACIFIC 試験） 7
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 7
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 8
2.7.3.3.1.3 患者の人口統計学的特性 8
2.7.3.3.1.4 ベースライン時の疾患特性 8
2.7.3.3.2 PACIFIC 試験の有効性の結果の要約 9
2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間 9
2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目 9
2.7.3.3.2.1.2 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 16
2.7.3.3.2.2 有効性の副次的評価項目 16
2.7.3.3.2.2.1 客観的奏効率（ORR） 16
2.7.3.3.2.2.2 標的病変サイズのベースラインからの最良変化率 17
2.7.3.3.2.2.3 奏効期間 20
2.7.3.3.2.2.4 最初の後治療又は死亡までの期間（TFST） 20
2.7.3.3.2.2.5 死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM） 21
2.7.3.3.2.2.6 病勢進行が認められた後の投与 22

2.7.3.3.2.2.7 Patient-reported outcomes：肺癌症状及び健康関連の生活の質 22
2.7.3.3.3 転移性非小細胞肺癌患者を対象とした試験における有効性の結果 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 22
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 23
2.7.3.6 付録 23

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 5
表 2 患者の内訳（PFS 中間解析時）：PACIFIC 試験（日本人集団） 7
表 3 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） 10
表 4 客観的奏効率（ORR）（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［ベースライン時に測定可能病変を有する患者のみ含む］） 16

図目次

図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団） 11
図 2 PFS の感度分析の Forest plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団） 12
図 3 PFS のサブグループ別の Forest plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団） 14
図 4 標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall 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） 18
図 5 奏効期間の 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） 20
図 6 最初の後治療又は死亡までの期間の Kaplan-Meier plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団） 21
図 7 死亡又は遠隔転移までの期間の Kaplan-Meier plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団） 22

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
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央評価
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効
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-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）
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

本概要の位置づけ

本書（臨床的有効性 2.7.3 項 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的有効性の概要を記載し、2.7.3.1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。

2.7.3.1 背景及び概観

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.1 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・用量は以下に表 1に示す通りである。

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。

2.7.3.1.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象としたデュルバルマブの臨床試験の目的と範囲

2.7.3.1.1.1 医療上のアンメットニーズ

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.1.1.1 項と同一。

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（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）。化学放射線同時併用療法後に病勢進行を認めなかった患者は病勢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。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、予後の改善が日本でも臨床的な重要課題となっている。

現在、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。化学療法の前又は後に行う導入化学療法や地固め化学療法について検討する複数の試験がこれまでに行われているが、いずれも臨床転帰を改善させるには至っていない。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、日本においても医療上の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。

切除不能な局所進行の日本人 NSCLC 患者に対する医療上のアンメットニーズに関する詳細な記載については、臨床に関する概括評価 補遺 2.5.1.2 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲

本概要の本体の 2.7.3.1.1.2 項と同一。

2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験

本概要の本体の 2.7.3.1.1.3 項と同一。

2.7.3.1.2 PACIFIC 試験（評価資料）のデザイン及び方法

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1 項と同一。

2.7.3.1.2.2 用量設定の根拠

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.1.2.2 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）に日本から参加し、日本人患者のデータを得た。D4190C00002 試験において日本人患者でデュルバルマブ 10 mg/kg 2 週間毎の投与（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。

2.7.3.1.2.3 対照薬の選択

本概要の本体の 2.7.3.1.2.3 項と同一。

2.7.3.1.2.4 対象患者

本概要の本体の 2.7.3.1.2.4 項と同一。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目

本概要の本体の 2.7.3.1.2.5 項と同一。

2.7.3.1.2.6 解析方法

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.1.2.6 項と同一。

日本人集団における解析方法

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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.2.1 項と同一。

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。局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（D4191C00003 試験［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。1108 試験に日本人患者は参加していない。

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

本概要の本体の 2.7.3.2.2 項と同一。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は PACIFIC 試験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要の本体の 2.7.3.3 項を参照のこと。

2.7.3.3.1 試験対象集団（PACIFIC 試験）

2.7.3.3.1.1 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の内訳を表 2に示す。

日本では合計 132 例の日本人患者が組み入れられた。このうち、112 例が適格性基準を満たし、約 2：1 の割合でデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（72 例）又はプラセボ（40 例）に割り付けられた。データカットオフ時点（2017 年 2 月 13 日）において、デュルバルマブ群 38 例（52.8%）及びプラセボ群 14 例（35.0%）の日本人患者が治験実施計画書で規定した 12 カ月間の投与を終了していた。規定の 12 カ月間を満たさず投与を中止した症例はデュルバルマブ群で 34 例（47.2%）、プラセボ群で 26 例（65.0%）であった。

デュルバルマブ群及びプラセボ群において最も多かった治験薬の投与中止理由は、対象疾患の悪化（デュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ 27.8%及び 47.5%、以下同様）、有害事象（12.5%及び 10.0%）及び同意撤回（6.9%及び 5.0%）であった。

表 2 患者の内訳（PFS 中間解析時）：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)

表 2 患者の内訳（PFS 中間解析時）：PACIFIC 試験（日本人集団）

	Number (%) of patients		
	Durvalumab	Placebo	Total
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

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

日本人集団において、治験実施計画書からの重大な逸脱の報告はなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.1.2 参照）。

2.7.3.3.1.3 患者の人口統計学的特性

患者の人口統計学的特性は両群で概ね均衡がとれていた。年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：33～83 歳）で、約半数（42.9%）は 50~65 歳であった。また、患者の 5.4%は 75 歳以上であった。

患者の 90%以上が喫煙者又は元喫煙者であった（4.5%が喫煙者、88.4%が元喫煙者）。

日本人集団の人口統計学的特性は、性別及び体重の割合を除き、全体集団と概ね一致していた。日本人集団では男性の割合が全体集団と比較してわずかに高かった（デュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ、90.3% vs 70.2%、82.5% vs 70.0%）。また、日本人集団では体重 70 kg 未満のサブグループの割合が全体集団と比較して高かった（デュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ、86.1% vs 82.5%、51.1% vs 52.3%）。

日本人集団における人口統計学的特性の詳細については、PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.1.4 と表 11.1.17 を参照のこと。

2.7.3.3.1.4 ベースライン時の疾患特性

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でよく均衡がとれていた。適格性基準の規定に従い、日本人患者の全例が WHO performance status（PS）0（69.6%）又は 1（30.4%）であった。両群とも約半数（デュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ 52.8%と 57.5%）は非扁平上皮癌で、残りの半数（それぞれ 47.2%と 42.5%）は扁平上皮癌であった。American Joint Committee on Cancer の腫瘍ステージ分類は、デュルバルマブ群ではステージ IIIA が 48.6%、ステージ IIIB が 50.0%、プラセボ群ではステージ IIIA が 57.5%、ステージ IIIB が 42.5%、であった。

腫瘍での PD-L1 発現（腫瘍細胞［TC］≥25%）は 24.1%の患者（デュルバルマブ群 27.8%、プラセボ群 17.5%）に認められ、41.1%の患者（デュルバルマブ群 41.7%、プラセボ群 40.0%）の腫瘍は PD-L1 低発現（TC <25%）で、34.8%の患者（デュルバルマブ群 30.6%、プラセボ群 42.5%）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（デュルバルマブ群 11.1%、プラセボ群 12.5%）で認められたが、74.1%（デュルバルマブ群 77.8%、プラセボ群 67.5%）の患者の腫瘍は EGFR 野生型であった。

無作為割付前に完全奏効（CR）であった患者はデュルバルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1.4%と 5.0%、部分奏効（PR）は 62.5%と 60.0%、安定（SD）は 36.1%と 32.5%であった。

合計放射線量はほとんどの患者（デュルバルマブ群 98.6%、プラセボ群 97.5%）で 54～66 Gy であった。治験薬投与前の合計放射線量の中央値はデュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ、60.0 Gy（範囲：60.0～67.5 Gy）及び 60.0 Gy（範囲：54.0～70.0 Gy）であった。

根治目的の化学放射線療法前に導入化学療法を受けていた患者の割合はデュルバルマブ群で 4.2%、プラセボ群で 2.5%であった。最も多く使用された化学療法剤はシスプラチン（60.7%）、カルボプラチン（42.0%）であった。

全般的な傾向として、日本人集団におけるベースライン時の疾患特性は全体集団と概ね一致していた。なお、一致がみられなかった点は、前治療としての導入化学療法の割合が日本人集団で両群ともに低い（日本人集団 vs 全体集団の順でデュルバルマブ群とプラセボ群でそれぞれ、4.2% vs 25.8%及び 2.5% vs 28.7%、以下同様）、PS 0 の割合が日本人集団で両群ともに高い（68.1% vs 49.2%及び 72.5% vs 48.1%）、前治療に対する最良効果 PR の割合が日本人集団で両群ともに高い（62.5% vs 48.7%及び 60.0% vs 46.8%）、EGFR 変異の割合が日本人集団で両群ともに若干高い（11.1% vs 6.1%及び 12.5% vs 5.9%）ことであった。

前治療を含む日本人集団におけるベースライン時の疾患特性の詳細については、PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.1.7、表 11.1.8、表 11.1.9、表 11.1.9.2、表 11.1.12 及び表 11.1.19 を参照のこと。

2.7.3.3.2 PACIFIC 試験の有効性の結果の要約

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間

2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目

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 3に示す。また、日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1に示す。

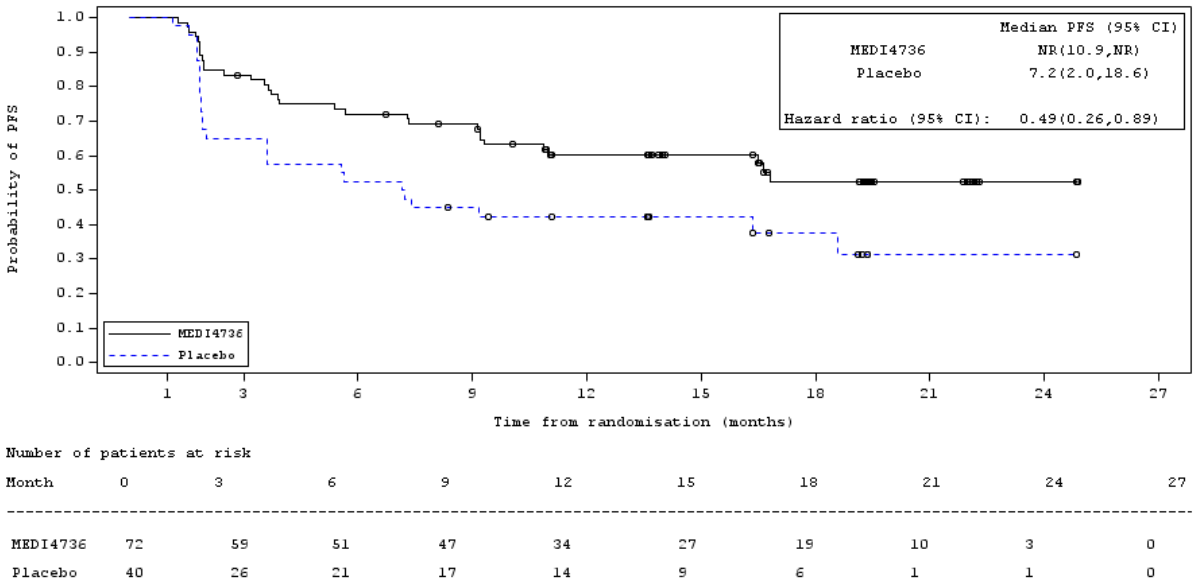
日本人集団におけるデュルバルマブ群のプラセボ群に対する PFS のハザード比（HR）は 0.49（95%信頼区間［CI］：0.26～0.89）であり、全体集団の結果と一致していた。

表 3 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	
Progression status	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
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 1　　無増悪生存期間の Kaplan-Meier plot：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

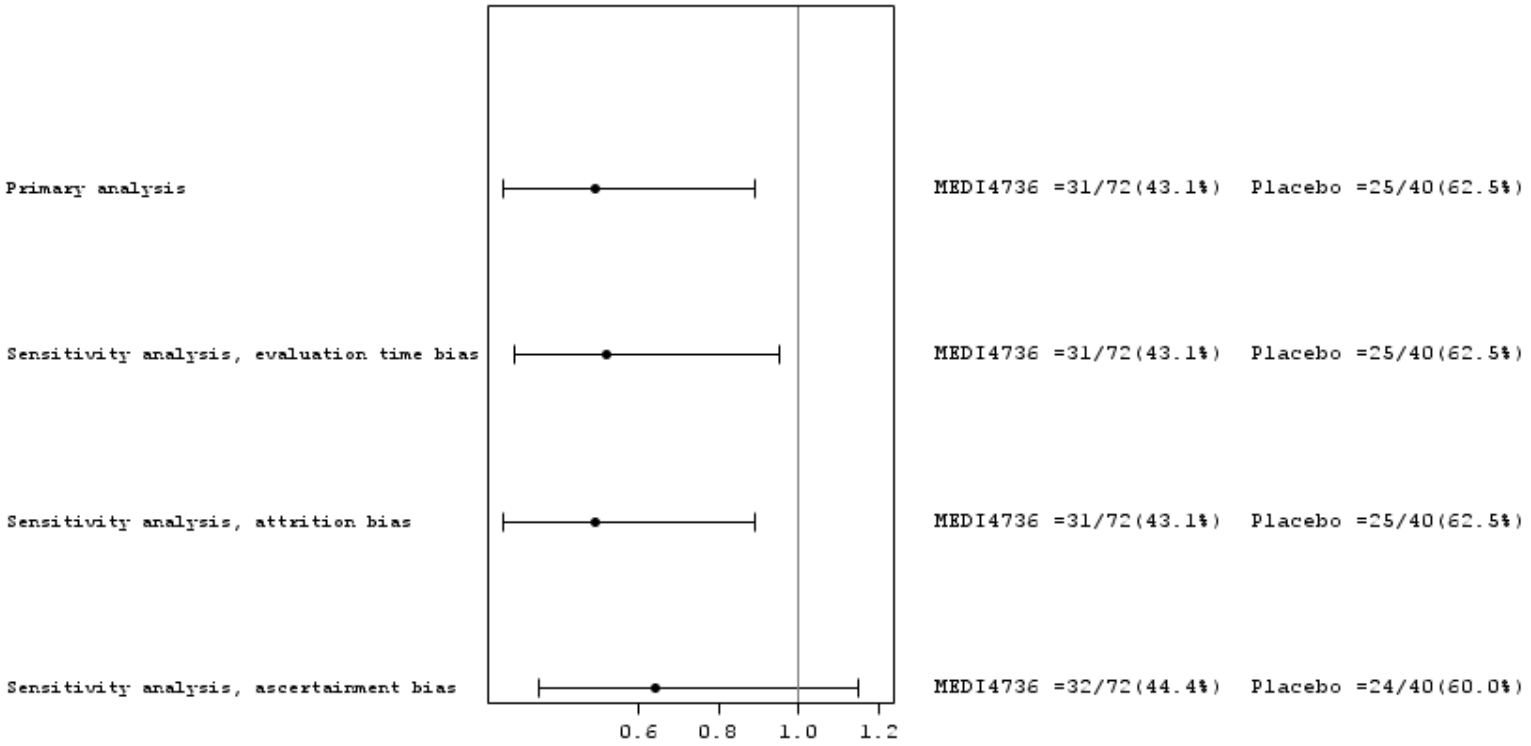
BICR = blinded independent central review. PFS=Progression-free survival.
Circles indicate a censored observation.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.5 から引用

PFS の感度分析

日本人集団における PFS の感度分析の Forest plot を図 2に示す。

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。

図 2　　PFS の感度分析の Forest plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団）



CI = Confidence Interval.
Hazard ratio (MEDI4736: Placebo) and 95% CI.　HR < 1 implies a lower risk of progression for MEDI4736.
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
Size of circle is proportional to the number of events.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.8 から引用

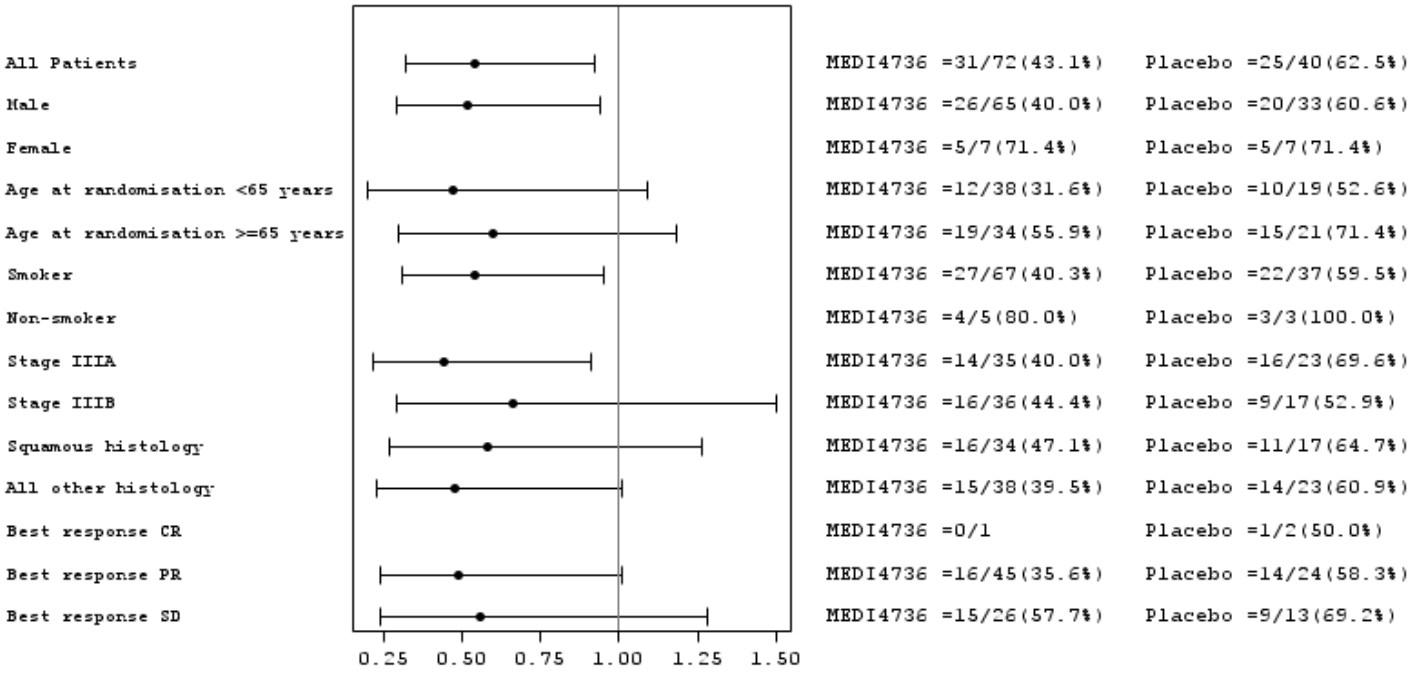
PFS のサブグループ解析

日本人集団におけるサブグループ別の PFS の Forest plot を図 3に示す。

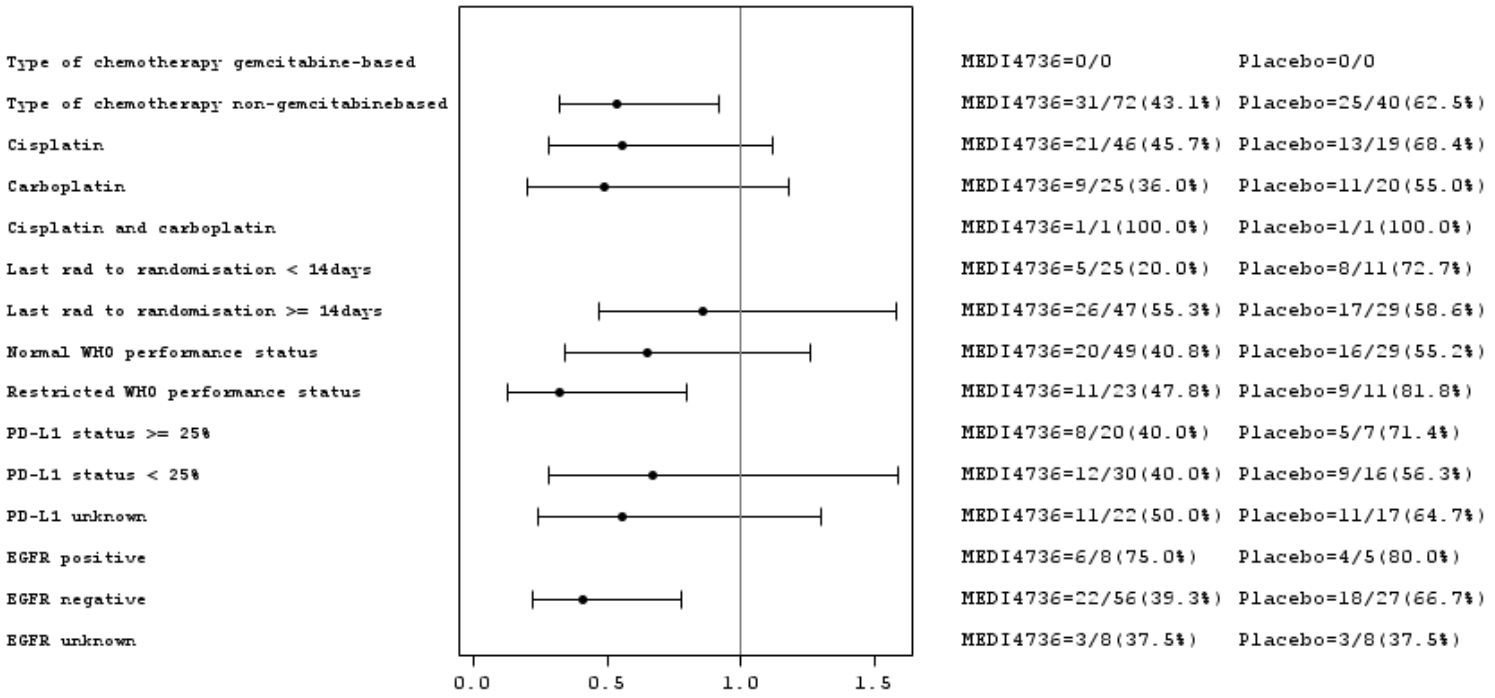
全体として、日本人集団のいずれのサブグループにおいてもプラセボ群より高い治療効果がデュルバルマブ群で確認された。

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 のサブグループ別の Forest plot：PACIFIC 試験（日本人集団、最大解析対象集団）



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.
Unknown is either insufficient tumour tissue, not able be analysed or analysed but results were not interpretable.
RECIST version 1.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.9 から引用

2.7.3.3.2.1.2 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

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（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.2.1.1 参照）。

日本人集団において無作為割付け後 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（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.2.1.1 参照）。

日本人集団における無作為割付け後 12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存割合は、全体集団の結果と類似していた。

2.7.3.3.2.2 有効性の副次的評価項目

2.7.3.3.2.2.1 客観的奏効率（ORR）

日本人集団の REICST 1.1 を用いた BICR 評価に基づく ORR の結果を表 4に示す。日本人集団の ORR はデュルバルマブ群で 31.8%、プラセボ群で 22.9%であり、全体集団の結果と一貫していた。

表 4 客観的奏効率（ORR）（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［ベースライン時に測定可能病変を有する患者のみ含む］）

		Number (%) of patients	
Response status	Best objective response	Durvalumab (N=66)	Placebo (N=35)
Response	Total	21 (31.8)	8 (22.9)
	Complete response [a]	0	0
	Partial response [a]	21 (31.8)	8 (22.9)
Non-response	Total	45 (68.2)	27 (77.1)
	Stable disease >= 8 weeks	33 (50.0)	16 (45.7)
	Progression	12 (18.2)	11 (31.4)
	RECIST progression	11 (16.7)	11 (31.4)
	Death	1 (1.5)	0
	Not evaluable	0	0
	Stable disease < 8 weeks	0	0
	Incomplete post baseline assessments	0	0
Objective response rate (%)		31.8	22.9
95% CI (%) [b]		20.89, 44.44	10.42, 40.14

BICR = blinded independent central review.
[a] Response does not require confirmation.
[b] 95% confidence intervals are calculated using the Clopper Pearson method.
RECIST version 1.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.6.1、表 11.2.6.5 から引用

2.7.3.3.2.2.2　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率

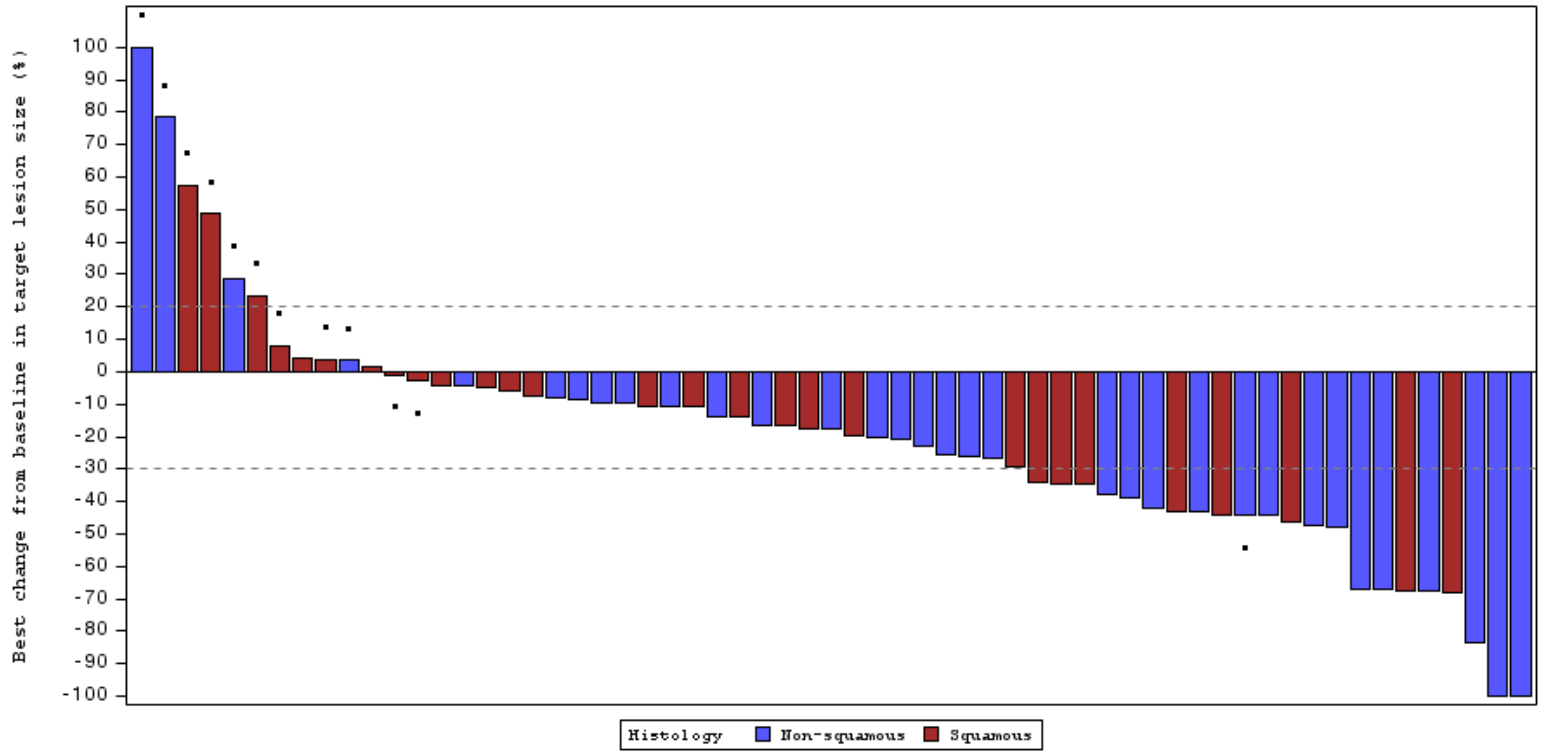
日本人集団における標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（RECIST1.1 に基づくBICR 評価）を図 4に示す。

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。

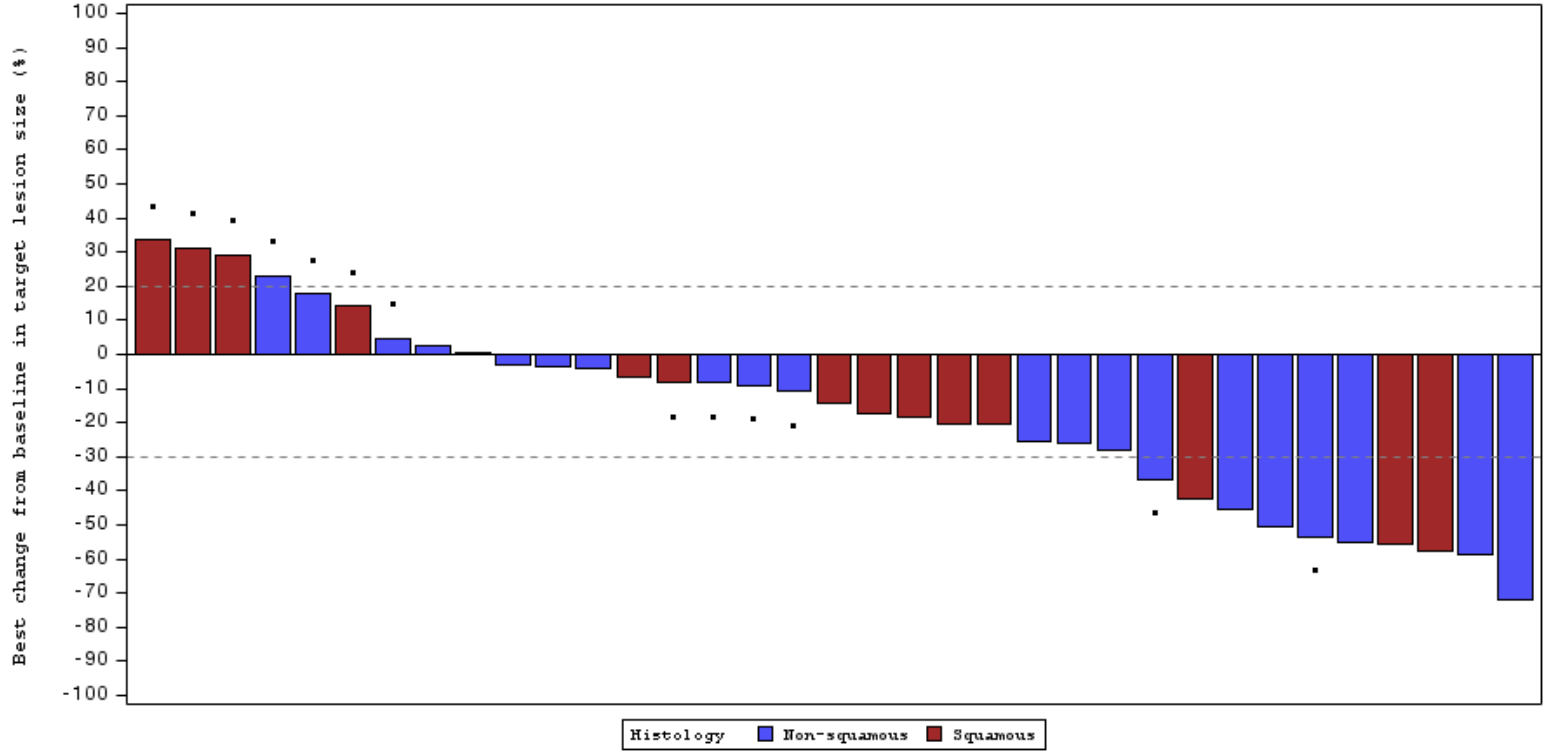
デュルバルマブ群で認められた腫瘍の最大縮小率は平均 19.9%、中央値 17.7%（範囲：-100%～117%）で、プラセボ群では平均 17.0%、中央値 14.4%（範囲：-72%～34%）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.8.2 参照）。

図 4　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall 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）

デュルバルマブ群



プラセボ群

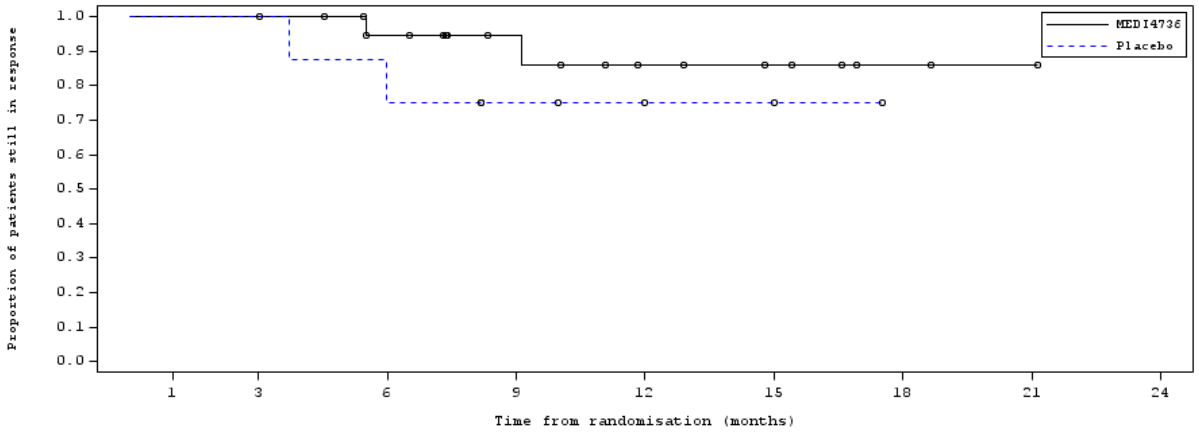


BICR = Blinded Independent central review.
Best change in target lesion size is the maximum reduction from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.
Dotted reference lines at -30% and 20% indicate thresholds for Partial Response and Progressive Disease, respectively.
Values greater than 100% or less than -100% are displayed as 100% and -100%, respectively.
Subjects with Progressive Disease as best overall response are marked with a dot.
RECIST version 1.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.12 から引用

2.7.3.3.2.2.3　奏効期間

奏効期間の Kaplan-Meier plot を図 5に示す。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（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.7.1 参照）。Kaplan-Meier より、奏効期間が 6 カ月を超える患者の割合はデュルバルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 94.4%及び 75.0%、12 カ月を超える患者の割合は 85.9%及び 75.0%と推定された。

図 5　奏効期間の 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
MEDI4736	21	21	16	11	7	5	2	1	0
Placebo	8	8	6	4	2	2	0	0	0

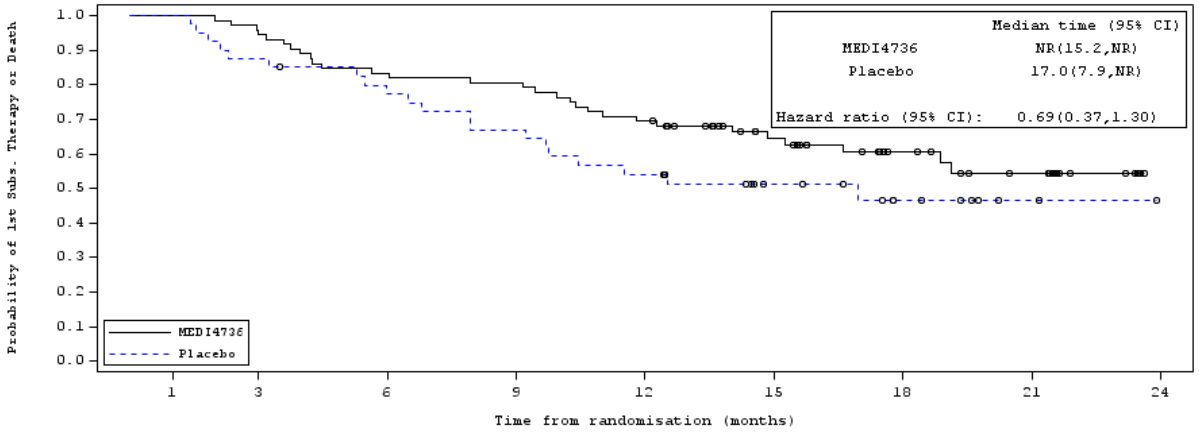
Circles indicate a censored observation.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.11 から引用

2.7.3.3.2.2.4　最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）

日本人集団における最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）の Kaplan-Meier plot を図 6に示す。

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（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.5.1 参照）。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。

図 6　　最初の後治療又は死亡までの期間の Kaplan-Meier plot：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
MEDI4736	72	68	60	58	50	35	22	15	0
Placebo	40	35	30	26	21	13	7	2	0

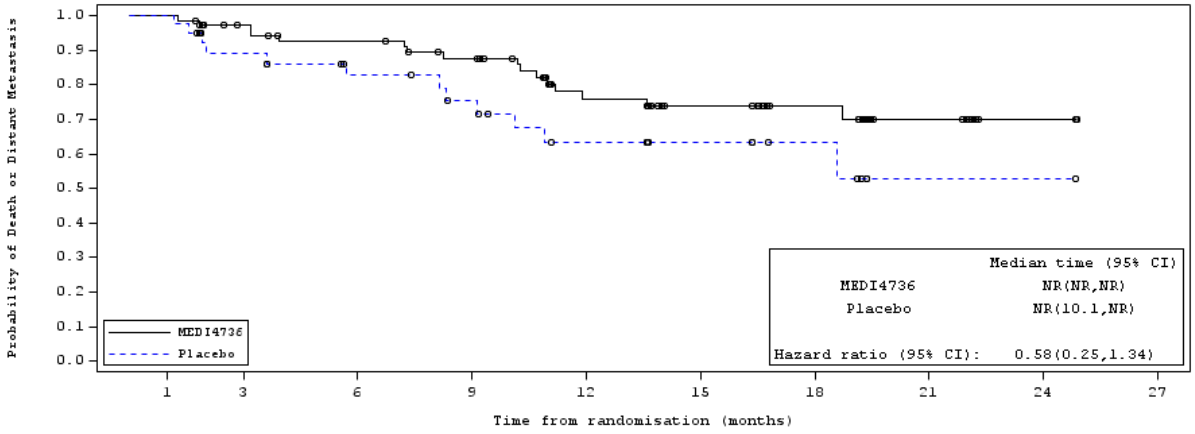
Circles indicate a censored observation.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.10 から引用

2.7.3.3.2.2.5　　死亡又は遠隔転移までの期間（TTDM）

日本人集団における死亡又は遠隔転移までの期間の Kaplan-Meier plot を図 7に示す。

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（PACIFIC Japanese Unblinded Output の表 11.2.11.1 参照）。

図 7　　死亡又は遠隔転移までの期間の Kaplan-Meier plot：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	63	58	52	35	27	20	10	3	0
Placebo	40	30	24	20	14	9	6	1	1	0

BICR= blinded independent central review
Circles indicate a censored observation.
PACIFIC Japanese Unblinded Output の図 11.2.1.15 から引用

2.7.3.3.2.2.6　病勢進行が認められた後の投与

日本人集団における病勢進行が認められた後の投与継続例に関する事後解析は、計画・実施しなかった。

2.7.3.3.2.2.7　Patient-reported outcomes：肺癌症状及び健康関連の生活の質

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。

2.7.3.3.3　転移性非小細胞肺癌患者を対象とした試験における有効性の結果

本概要の本体の 2.7.3.3.3 項と同一。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

下記を除いて本概要の本体の 2.7.3.4 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（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。

D4190C00002 試験において、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与を受けた日本人進行固形悪性腫瘍患者で報告された有害事象はデュルバルマブの既知の安全性プロファイルと一貫しており、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W に対する日本人患者における忍容性は許容可能であった（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の 8 項を参照）。日本人患者における曝露量は、1108 試験の外国人患者における曝露量と同程度であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項 参照）。

PACIFIC 試験の日本人集団においても、全体集団と一貫した有効性と良好な安全性が示された。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。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、日本人集団で認めらたれ 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。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（2.7.3.3.2.1項 参照）。

副次的有効性評価項目に関しても、全体集団と日本人集団で全般的に一貫した結果が得られた。日本人集団で全体集団と一貫して認められた 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（2.7.3.3.2.2項 参照）。

単剤療法併合集団の日本人集団及び外国人集団における抗薬物抗体の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。いずれの値も、個々の試験（D4190C00002 試験、1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 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（臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項 参照）。

以上の根拠データに基づき、切除不能な局所進行の日本人非小細胞肺癌患者に対するデュルバルマブの臨床推奨用法・用量は、海外と同様に 10 mg/kg Q2W が適切であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本概要の本体の 2.7.3.5 項と同一。

2.7.3.6 付録

2.7.4　臨床的安全性
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 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要 11
2.7.4.1.1.1.1 PACIFIC 試験（評価資料） 14
2.7.4.1.1.1.2 ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料） 14
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 14
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 14
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 16
2.7.4.1.1.4.1 安全性の評価 16
2.7.4.1.1.4.2 データの取扱い及び統計解析 17
2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細 18
2.7.4.1.1.6 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.1.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.1.1.7.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 19
2.7.4.1.1.7.2 抗がん治療による前治療歴 20
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の概要 21
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.3 死亡 24
2.7.4.2.4 重症度別の有害事象 30
2.7.4.2.5 重篤な有害事象 30
2.7.4.2.6 投与延期又は中断に至った有害事象 31
2.7.4.2.7 投与中止に至った有害事象 31
2.7.4.2.8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象 32
2.7.4.2.9 PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群及び単剤療法併合集団での有害事象の比較 44
2.7.4.2.10 その他の重要な有害事象 46
2.7.4.2.11 抗薬物抗体に関連する有害事象 48
2.7.4.2.12 副作用 48
2.7.4.2.13 個別有害事象の文章による説明 54
2.7.4.3 臨床検査値の評価 54

2.7.4.3.1 血液学検査 55
2.7.4.3.2 血液生化学検査 55
2.7.4.3.3 甲状腺機能 56
2.7.4.3.4 尿検査 56
2.7.4.4 バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な異常 57
2.7.4.4.2 身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 57
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.7.4.5.1 内因性要因 58
2.7.4.5.1.1 年齢 58
2.7.4.5.1.2 性別 58
2.7.4.5.1.3 人種 58
2.7.4.5.1.4 ベースラインの ECOG PS 59
2.7.4.5.1.5 ベースラインのヘモグロビン 59
2.7.4.5.2 外因性要因 59
2.7.4.5.2.1 地域 59
2.7.4.5.2.2 喫煙歴 59
2.7.4.5.2.3 PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団の内因性要因／外因性要因の比較 60
2.7.4.5.3 薬物相互作用 60
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 60
2.7.4.5.4.1 妊娠 60
2.7.4.5.4.2 授乳 60
2.7.4.5.4.3 受胎能 61
2.7.4.5.5 過量投与 61
2.7.4.5.6 薬物乱用 61
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 61
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 61
2.7.4.6 市販後データ 61
2.7.4.7 結論 61

表目次

表 1 米国における申請効能・効果及び申請用法・用量 11
表 2 デュルバルマブの安全性評価に用いた臨床試験の概要 13

表 3　安全性評価の基準（PACIFIC 試験［評価資料］並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験［参考資料］）.....16
表 4　個々の試験の詳細及び治験総括報告書の所在.....18
表 5　人口統計学的特性及びベースライン特性.....19
表 6　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）.....22
表 7　いずれかの投与群で発現率が 20%超、又は投与群間で 5%以上の差がみられた有害事象（安全性解析対象集団）.....23
表 8　死亡に至った有害事象（器官別大分類及びデュルバルマブ群 2 例以上で発現した基本語別、安全性解析対象集団）.....25
表 9　主な重篤な有害事象（デュルバルマブ群における発現率が 1%超）（安全性解析対象集団）.....31
表 10　投与群別分類別の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）.....33
表 11　投与群別基本語別の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）.....34
表 12　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、及び肺臓炎／放射線性肺臓炎）の分類別発現例数（PACIFIC 試験）.....43
表 13　感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）.....47
表 14　副作用の発現率及び CTCAE Grade.....51
表 15　ベースラインから悪化し、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臨床検査値異常（PACIFIC 試験）.....54

図目次

図 1　注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎（Combined Term）：全ての事象、CTCAE Grade 3 以上の事象及び重篤な事象の発現例数（PACIFIC 試験）.....42

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の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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	盲検下での独立中央評価
cCRT	同時化学放射線療法
CR	完全奏効
CRP	C 反応性蛋白
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG1κ	免疫グロブリン G1κ
ISS	Integrated summary of safety
mAb	モノクローナル抗体
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
nAb	中和抗体
NOAEL	無毒性量
NSCLC	非小細胞肺癌
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PR（心電図に関する記載の場合）	心電図における P 波の始めから QRS 波の始めまでの間隔
PR	部分奏効
PS	Performance status
Q2W	2 週間毎（の投与）
QRS	心電図上の Q の始まりから S の終りまでに要する時間
QT	QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
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
SAP	統計解析計画書
SD	安定
TSH	甲状腺刺激ホルモン

要約

白金製剤を用いた化学放射線療法後に病勢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）の患者に対する治療薬として、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申請を行う。PACIFIC 試験（評価資料）は、対象患者集団におけるデュルバルマブ投与の有効性及び安全性について、比較評価を行うことを目的としたプラセボ対照第 III 相試験であり、現在も継続中である。同時化学放射線療法（cCRT）による毒性の特性及びその毒性の発現及び回復にかかる時間の多様性を考慮すると、本試験で認められた安全性の結果を解釈するにあたって、プラセボ群は重要な役割を果たす。

本概要では、事前に定めた無増悪生存期間（PFS）の中間解析（データカットオフ日：2017 年 2 月 13 日）時点での PACIFIC 試験の安全性データについて要約する。

より完全な評価を行うため、本概要にはデュルバルマブの臨床開発プログラムの 3 試験（PACIFIC 試験、ATLANTIC 試験及び 1108 試験）で、デュルバルマブ 10 mg/kg 2 週間毎（Q2W）投与を受けた患者データ（参考資料、単剤療法併合集団）に基づいたデュルバルマブの安全性の概要も示した。単剤療法併合集団はより患者数の多いデータセットであるため、発現率の低い有害事象、重篤な有害事象、及び様々な癌種の患者を含むより多くの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。単剤療法併合集団の解析結果は Integrated summary of safety（ISS）を参照されたい。

cCRT 後に続けてデュルバルマブを投与された NSCLC 患者 475 例のデータより、デュルバルマブ 10 mg/kg（Q2W 投与）の忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルが示された。単剤療法併合集団に含まれる他の 2 つの試験（ATLANTIC 試験の NSCLC 患者 444 例、並びに 1108 試験の NSCLC 患者 304 例及び固形癌患者 666 例からなる 970 例）の患者データからもこの安全性プロファイルを支持する結果が得られた。

患者集団

年齢、performance status（PS）及び疾患のステージなどの安全性に影響を及ぼす主要な要因を含め、PACIFIC 試験における人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群（デュルバルマブ群：475 例、プラセボ群：234 例）で偏りなく、対象患者集団で想定されるものであった。曝露量及び追跡期間はこの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のに十分であった。

PACIFIC 試験における有害事象

PACIFIC 試験における有害事象を評価する際には、患者は重大な局所及び全身の毒性を伴うことが知られている化学放射線療法を直近に受けている（試験への組入れ前 6 週間以内）ことに注意しなければならない。

全体的に、有害事象の種類、発現率及び重症度は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であった。両投与群間で差がみられた有害事象については、有害事象の種類、発現率及び重症度は、これまでのデュルバルマブの臨床開発プログラムを通じて確立された安全性プロファイルに一致していた。ただし、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は、これまでの安全性プロファイルと比較して PACIFIC 試験の両投与群で高かった。多くの有害事象は標準的な治療ガイドラインに従った

治療により管理可能であった。ほとんどの事象は試験期間中に回復し、概して、患者のデュルバルマブ投与の継続に影響を及ぼさなかった。

デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して発現率が 5%超高かった有害事象は、咳嗽（それぞれ 35.4%及び 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。

有害事象の大多数は有害事象共通用語規準（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%及びプラセボ群で 27.8%に認められ、両投与群で発現率に 2%超の差がある有害事象は認められなかった。

全体的に、重篤な有害事象の発現率及び発現パターンは、両投与群で同様であり、重篤な有害事象はデュルバルマブ群で 28.6%及びプラセボ群で 22.6%に認められた。最も発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎であり、発現率は両投与群で同様であった（デュルバルマブ群で 5.7%及びプラセボ群で 5.1%）。

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 15.4%及びプラセボ群で 9.8%に認められた。治験薬の投与中止に至った主な有害事象（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。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で、その重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。死亡に至った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同様であり（それぞれ 4.4%及び 6.0%）、最も発現率が高かった事象は肺臓炎であった（それぞれ 0.8%及び 1.3%）。

全体的に、感染症に関連する有害事象の発現率は、デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して高かった（それぞれ 56.0%及び 46.6%）が、多くの感染症に関連する有害事象の重症度は概ね低かった。CTCAE Grade 3 以上の感染症に関連する有害事象の発現率（それぞれ 9.1%及び 7.7%）及び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（それぞれ 2.3%及び 2.6%）は、両投与群で同様であった。

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%）に認められた。注目すべき有害事象のうち、皮膚炎／発疹（それぞれ 32.6%及び 17.9%）、甲状腺機能低下症（それぞれ 13.3%及び 3.0%）、及び甲状腺機能亢進症（それぞれ 10.1%及び 3.0%）は、デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して発現率が高かった。注目すべき有害事象は、programmed cell death 1（PD-1）/programmed cell death ligand 1（PD-L1）クラスの免疫療法薬ではよく認められるものであり、ステロイド又は内分泌治療の適用、事象回復までのデュルバルマブ投与の延期又は中断、又はデュルバルマブの投与中止など適切な治療ガイドラインに従うことにより、通常は管理可能又は回復可能であった。次項に示すように、PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群での上記の有害事象の発現率は、単剤療法併合集団における結果（皮膚炎／発疹は 25.8%、甲状腺機能低下症は 10.9%、及び甲状腺機能亢進症は 7.1%）と同様であった。

肺臓炎はデュルバルマブ治療の既知の副作用であり、放射線性肺臓炎は NSCLC 患者で化学放射線療法後に発現する。PACIFIC 試験で無作為割付けされた患者は、54～66 Gy の放射線療法を受け、最終の放射線療法後 6 週以内に無作為割付けされた。そのため、全ての患者で、試験期間中に放射線性肺臓炎が発現するリスクがあった。肺臓炎又は放射線性肺臓炎は、両投与群で頻繁に認められ、デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して発現率が高かった（それぞれ 33.9%及び

24.8%）。これらの患者の大多数で、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は、両投与群で同様であり、デュルバルマブ群で 3.4%及びプラセボ群で 3.0%であった。Gade 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が、死亡に至った事象はデュルバルマブ群で 1.1%及びプラセボ群で 1.7%に認められ、CTCAE Grade 3 以上の発現率は、デュルバルマブ群で 4.4%及びプラセボ群で 4.3%であった。投与中止に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群で 30 例（6.3%）及びプラセボ群で 10 例（4.3%）に認められた。肺臓炎／放射線性肺臓炎は最も多い投与中止理由であったが、実際に投与を中止した有害事象が認められた患者は少数であり、デュルバルマブ群で 18.6%及びプラセボ群で 17.2%であった。なお、今回の結果は、化学放射線療法による治療を行った局所進行 NSCLC 患者でのメタ解析における症候性肺臓炎の発現率（29.8%）及び死亡に至った肺臓炎の発現率（1.9%）と同程度であった（Palma et al 2013）。

免疫介在性の有害事象とは、医学的検討の結果、免疫介在性の作用機序に一致していると判断され、全身ステロイド若しくはその他の免疫抑制剤又は内分泌治療の処置が必要となり、他に明らかな病因が認められない有害事象である。免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブの免疫介在性の作用機序と整合し、デュルバルマブ群（24.2%）ではプラセボ群（8.1%）と比較して高かった。以下に示すように、この PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群での発現率（24.2%）は、単剤療法併合集団での発現率（15.6%）により近いものであった。有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では 2.5%、プラセボ群では 3.0%（後に死亡に至った事象 1 例を含む）であり、両投与群で同様であった。CTCAE Grade 4 の免疫介在性の有害事象は認められなかった。免疫介在性の有害事象に対して治療を必要とした患者の割合は、デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して高く、全身ステロイドでそれぞれ 14.3%及び 5.6%、高用量ステロイドでそれぞれ 8.2%及び 4.3%、内分泌治療でそれぞれ 10.7%及び 1.3%であった。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群の 5.9%及びプラセボ群の 3.0%に認められた。肺臓炎／放射線性肺臓炎（上記の通り）を除くと、CTCAE Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象は、いずれの投与群でもほとんど認められなかった（1.7%及び 0%）。免疫介在性の有害事象の累積発現率を経時的に評価するため、治験薬を投与した患者全例のデータを用い、免疫介在性の有害事象の発現までの期間について Kaplan-Meier 解析を実施した。免疫介在性の有害事象が認められなかった患者については、最も早いデータカットオフ日、死亡日又は最終投与日から 90 日後の時点で打ち切りとした。単剤療法併合集団で 20 例超に発現した免疫介在性の有害事象のみを対象に、本解析を実施した。上記の条件に基づき、免疫介在性の皮膚炎／発疹、下痢／大腸炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、及び肺臓炎について、有害事象発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。また、CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象である肺臓炎についても、発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。上記の Kaplan-Meier 解析より、いずれの免疫介在性の有害事象も、経時的な発現率が極めて低いことが示された。甲状腺機能低下症及び肺臓炎を除き、評価した様々な免疫介在性の有害事象の累積発現率は、6 カ月時点及び 12 カ月時点ともに 3%未満であった。甲状腺機能低下症及び肺臓炎については、6 カ月時点及び 12 カ月時点の発現率はともに 12%未満であった。以上より、デュルバルマブを投与した患者で免疫介在性の有害事象が発現するリスクは低いこと、また、6 カ月を超えてから初めて免疫介在性の有害事象が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みられないことが裏付けられた。

PACIFIC 試験及び単剤療法併合集団における結果の比較

ATLANTIC 試験及び 1108 試験における患者集団には、より進行した転移性の固形腫瘍の患者が含まれていたことを考慮すると、安全性プロファイルは全般的に単剤療法併合集団と PACIFIC 試験で同様であった。両データセットにおける注目すべき違いは、単剤療法併合集団で CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高かったこと、並びに PACIFIC 試験で肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かったことであったが、患者集団の違いを考慮するといずれの結果も予想できないものではなかった。前項で示したように、PACIFIC 試験の両投与群で、CTCAE Grade 3 又は 4 の肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は全般的に低く、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であった。肺臓炎／放射線性肺臓炎を除いて、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、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団で同様であった。

PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団（及び ATLANTIC 試験と 1108 試験のみの併合データセット）との比較結果の詳細については、ISS を参照されたい。

結論

PACIFIC 試験で得られたあらゆるデータ及び参考資料とした単剤療法併合集団のデータに基づき、デュルバルマブは良好な安全性及び忍容性を有することが示された。デュルバルマブの安全性プロファイルは、白金製剤を用いた cCRT 後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者に受け入れられると考える。

2.7.4.1 医薬品への曝露

本概要では、表 1に示したデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）の米国における申請効能・効果を裏付けるベネフィット・リスク評価のために実施した安全性評価データを提示する。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 2.7.4.1 項の表 1 を参照されたい。

表 1　米国における申請効能・効果及び申請用法・用量

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.

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要

デュルバルマブの安全性評価に用いた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 2.7.4.1.1.1 項を参照されたい。

申請効能・効果における安全性は、継続中の PACIFIC 試験（評価資料）の安全性解析対象集団の中間解析により裏付けられている。このデータセットには、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与を受けた患者 475 例とプラセボ投与を受けた患者 234 例が含まれている。安全性データセット（評価資料）の例数は主な有害事象の評価に適切な規模であった。

安全性評価の参考資料として、デュルバルマブの臨床開発プログラム全体にわたり、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W を投与した患者を組み入れた、より患者数の多い安全性データセット（参考資料、単剤療法併合集団）の評価を実施した。単剤療法併合集団（1889 例）には、申請者が、非小細胞肺癌（NSCLC）を含む進行固形癌を対象に実施した 3 試験から、事前に定めた中間解析のデータカットオフ日に達した患者（PACIFIC 試験：475 例、ATLANTIC 試験：444 例、1108 試験：970 例）のデータが含まれている。上記試験のいずれにも NSCLC 患者を組み入れたが、病期及び前治療の患者特性は 3 試験で大幅に異なっていた（表 2）。単剤療法併合集団の例数は、より大規模な集団で、発現率が低い重篤な有害事象を特定し他の癌種（尿路上皮癌及び頭頸部扁平上皮癌を含む）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な規模である。このため、デュルバルマブの安全性プロファイルを詳細に評価する際の参考とすることができた。

本概要では、PACIFIC 試験のデータカットオフ日である 2017 年 2 月 13 日時点における安全性データを記載した（PACIFIC 試験の治験総括報告書を参照）。また、単剤療法併合集団の結果を簡潔に要約し、臨床的安全性データの包括的な評価として記載した（ISS を参照）。個々の試験

における安全性データの詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書、ATLANTIC 試験の治験総括報告書及び 1108 試験の治験総括報告書を参照されたい。

表 2　　デュルバルマブの安全性評価に用いた臨床試験の概要

Study number Name DCO date Status	Phase Study design	Patient population	Durvalumab dose, route of administration, and duration of treatment	Number of patients included in the safety analysis
Pivotal study				
D4191C00001 **PACIFIC** 13 February 2017 Ongoing	Phase III Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international	Patients with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC that has not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation	10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	709 (total): 475 (durvalumab) 234 (placebo)
Supportive studies				
D4191C00003 **ATLANTIC** 03 June 2016 Ongoing	Phase II Non-comparative, open-label, multicenter, international	Patients with locally advanced or metastatic (Stage IIIB – Stage IV NSCLC) who have received at least 2 prior systemic treatments, including 1 platinum-based chemotherapy	10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	444
CD-ON-4736-1108 **Study 1108** [redacted] 20[redacted] Ongoing	Phase I/II, first-time-in-humans Open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion, multicenter, international	Patients with advanced solid tumors, including NSCLC, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists	Dose-expansion phase: 10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	970 (from dose-expansion phase)

DCO = data cut-off; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q2W = every 2 weeks
PACIFIC 試験の治験総括報告書、ATLANTIC 試験の治験総括報告書及び 1108 試験の治験総括報告書から引用

2.7.4.1.1.1.1 PACIFIC 試験（評価資料）

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。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の比較により評価する。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 に従って盲検下での独立中央評価［BICR］により判定）及び全生存期間（OS）の 2 つの主要評価項目を指標として、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与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。患者は、無作為割付け時に、前治療の cCRT によって、病勢コントロール（安定［SD］、部分奏効［PR］、又は完全奏効［CR］）が得られていなければならないこととした。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）を層別因子とし、患者を 2：1 の比（デュルバルマブ：プラセボ）で無作為層別割付けした。投与期間は 12 カ月間とし、12 カ月間の投与終了時点まで病勢コントロールを達成及び維持しており、その後に進行が認められた患者は、治験薬の投与を再開できることとした。試験のデザインの詳細については PACIFIC 試験の治験総括報告書 5 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.1.2 ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料）

ATLANTIC 試験及び 1108 試験の 2 試験は、デュルバルマブの臨床開発プログラムの第 I/II 相試験であり、現在も継続中である。これらの試験は、進行 NSCLC 患者及び他の癌種を対象にデュルバルマブを投与したときの抗腫瘍効果の初期エビデンス及び安全性に関する参考情報とする（表 2）。

個々の試験の記述については臨床的有効性 2.7.3.2.2 項を、ATLANTIC 試験のデザインの詳細については ATLANTIC 試験の治験総括報告書 5 項を、1108 試験のデザインの詳細については 1108 試験の治験総括報告書 9 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト

デュルバルマブは、PD-L1 に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）ヒトモノクローナル抗体（mAb）であり、PD-L1 に特異的かつ高親和性に結合することにより PD-L1 とその受容体である PD-1 との相互作用を阻害する。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬に関連する最も重要なリスクとして免疫介在性のリスクが考えられる。デュルバルマブに関連する重要なリスクとして、免疫介在性の発疹又は皮膚炎、大腸炎又は下痢、肝炎、内分泌障害（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、肺臓炎、心筋炎、注入に伴う反応が確認されている。これらのリスクは、デュルバルマブの臨床使用経験から示されたものであり、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬である atezolizumab（TECENTRIQ™、抗 PD-L1 抗体）、ニボルマブ（オプジーボ®、抗 PD-1 抗体）及びペムブロリズマブ（キイトルーダ®、抗 PD-1 抗体）にみられる既知の重要なリスクと一致している。

2.7.4.1.1.3 非臨床所見

非臨床試験では、ヒトへのデュルバルマブ投与の際、問題になると考えられる安全性上の懸念は特定されなかった（非臨床試験の概括評価 2.4.4 項を参照）。

デュルバルマブの非臨床安全性評価で薬理学的に適切な動物種はカニクイザルのみと考えられた。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準［GLP］適用）では、デュルバルマブに対する抗薬物抗体（ADA）の発現率が高かったにもかかわらず大多数の動物でデュルバルマブの曝露量が維持され、これに伴いほぼ完全な標的抑制がみられた（フリーの血清 PD-L1 定量による評価）が、ヒトで問題になると考えられるデュルバルマブに関連する毒性所見は認められなかった。GLP 適用の反復投与毒性試験で認められた唯一の毒性所見は、4 週間反復静脈内投与毒性試験の 1 例に認められた一般症状及び病理組織学的所見であった。当該動物では、ADA 陽性反応が認められたこと、及び最終投与後のデュルバルマブ曝露量が著しく減少していたことに加えて、選択した組織における ADA／デュルバルマブ複合体の沈着が、免疫組織化学法によって示された。したがって、これらの所見は、ADA／デュルバルマブ複合体の沈着に関連した所見と考えられた。同様の所見はデュルバルマブと関連のない別のヒト mAb を投与したカニクイザルでもみられている。非臨床動物種におけるヒト mAb の免疫原性は、一般的にヒトへの外挿性がないことから、4 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 適用）におけるデュルバルマブの無毒性量（NOAEL）の判定に際して、ADA 発現に関連した一般症状及び病理組織学的所見は考慮しなかった。

カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 適用）において、デュルバルマブに関連する毒性所見は認められなかった。したがって、これらの GLP 適用の 4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験におけるデュルバルマブの NOAEL は、これらの試験で検討した最高用量である 200/100 mg/kg（負荷用量として 200 mg/kg を静脈内投与後、100 mg/kg を週 1 回、それぞれ 4 又は 13 週間静脈内投与）と判断された。デュルバルマブの生殖発生毒性については、性成熟したカニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 適用）で、雌雄受胎能の代用評価項目として雌雄生殖器の重量及び病理組織学的所見の評価を行ったが、デュルバルマブに関連した影響は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.3 項を参照）。

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験において、雌カニクイザルに妊娠が確認された時点（妊娠 20 日目）から自然分娩までデュルバルマブを投与したとき、母動物における高い曝露量、出生児における胎盤通過を介したデュルバルマブ曝露量及びデュルバルマブ乳汁中排泄が認められた。この曝露に伴い、母動物及び出生児で、ほぼ完全な標的抑制がみられた（フリーの血清 PD-L1 定量による評価）が、曝露量（及び標的抑制）は、分娩後 6 カ月間で次第に減少した。妊娠中の曝露量は、デュルバルマブの臨床用量である 10 mg/kg を投与した際の曝露量よりも AUC 比較で約 84 倍高かった。本試験で、デュルバルマブを静脈内投与したとき、母体毒性、胚・胎児発生、妊娠転帰若しくは出生児の死亡、又は分娩後 6 カ月間の出生児の発育及び発達に影響は認められなかった。したがって、本試験におけるデュルバルマブの NOAEL は、検討した最高用量である 200/100 mg/kg（妊娠 20 日目に負荷用量として 200 mg/kg を投与後、自然分娩まで 100 mg/kg を週 1 回投与）と判断された（毒性試験の概要文 2.6.6.6 項を参照）。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH） S6（R1）及び ICH S7A ガイドラインに従い、デュルバルマブに関する独立した安全性薬理学試験は実施せず、安全性薬理学の評価項目（心血管系［心電図（ECG）及び血圧］、呼吸器系及び神経行動学的評価）を反復投与毒性試験に含めた。カニクイザルにおける 4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験の両試験で、デュルバルマブの心血管系パラメータに対する影響を ECG（6 誘導 ECG：心拍数、並びに P、PR、QRS、ST、QT 及び QTcM の波形の評価を含む）により評価し、血圧は血圧カフを尾の付け根に固定して記

録した。いずれの試験でも、評価したパラメータでデュルバルマブの投与に関連した有害作用は認められなかった（薬理試験の概要文 2.6.2.4 項を参照）。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

PACIFIC 試験（評価資料）の安全性データの収集及び評価方法については、PACIFIC 試験の統計解析計画書（SAP）に記載した（PACIFIC 試験の治験総括報告書付録 12.1.9 項を参照）。

単剤療法併合集団の安全性データの収集及び評価方法については、ISS の SAP に記載した（ISS 付録 A を参照）。

2.7.4.1.1.4.1 安全性の評価

安全性の解析は、有害事象の全体の発現率、CTCAE バージョン 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、免疫介在性の有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、ECG、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS について実施した。

PACIFIC 試験（評価資料）並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験（参考資料）で用いた安全性評価の基準を表 3に示す。

表 3 安全性評価の基準（PACIFIC 試験［評価資料］並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験［参考資料］）

	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験	1108 試験
有害事象の収集期間	同意取得後からデュルバルマブ最終投与 90 日後までの期間	同意取得後からデュルバルマブ最終投与 90 日後、又は後治療が始まるまでの期間
治療下で発現した有害事象の定義	デュルバルマブ初回投与から最終投与 90 日後までに発現した有害事象又は悪化した既存の有害事象	デュルバルマブ初回投与から最終投与 90 日後までに発現した有害事象
重症度の収集方法	CTCAE Grade 3 以上への変化は該当する有害事象の報告内で収集した（新規の有害事象としては報告しなかった）。	有害事象の CTCAE Grade が変化した場合、変化した時点から新規の有害事象として報告した。
病勢進行による死亡	病勢進行によることが明らかな死亡は、有害事象又は重篤な有害事象として報告しなかった。	病勢進行による死亡も有害事象又は重篤な有害事象として報告された可能性がある。
病勢進行	新たな癌の発現、又は対象疾患である原発癌の既存の転移病巣の明らかな進行及びその症状は、病勢進行と判断し、有害事象又は重篤な有害事象として報告しなかった。	病勢進行も有害事象又は重篤な有害事象として報告された可能性がある。
治験薬に対する処置	PACIFIC 試験では、投与延期のみを投与中断とし、ATLANTIC 試験では、投与延期及び静注投与の中断のいずれも投与中断とした。	1108 試験では、投与を遅らせた場合を投与延期とし、静注投与を中断した場合を投与中断とした。

表 3　安全性評価の基準（PACIFIC 試験［評価資料］並びに ATLANTIC 試験及び 1108 試験［参考資料］）

	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験	1108 試験
免疫介在性の有害事象	免疫が介在すると疑われる有害事象は、既定の基本語リストに基づいてプログラムで抽出した注目すべき有害事象のうち、併用薬の症例報告書に記録された全身性ステロイド、内分泌治療又はその他の免疫抑制剤と関連付けることによりレトロスペクティブに特定した。	免疫が介在すると疑われる有害事象は、まず、プログラムで抽出した注目すべき有害事象のうち、全身性ステロイド、内分泌治療又はその他の免疫抑制剤の投与開始前 30 日以内に発現し回復しなかった事象、又はその CTCAE Grade の変化を関連付けることによりレトロスペクティブに特定した。
	いずれの試験についても、免疫が介在すると疑われる有害事象は申請者により判定された。免疫が介在すると判定された有害事象とは、免疫が介在すると疑われる有害事象を医学的に評価した結果、免疫介在性の発現機序と一致し、他に明らかな原因がない場合と定義した。	

CTCAE = 有害事象共通用語規準 v4.03
Integrated summary of safety（ISS） 付録 A の SAP から引用

注目すべき有害事象及び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、注目すべき有害事象に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。

デュルバルマブの注目すべき有害事象を詳細に明らかにするため、注目すべき有害事象のうち、a) 免疫介在性の機構による作用、b) 全身ステロイド、その他の免疫抑制剤、又は内分泌治療による治療を必要とするもの、及び c) 他に明確な病因のない事象を免疫介在性の有害事象とした（PACIFIC 試験の治験総括報告書 12.1.9 項 Durvalumab Immune-mediated Adverse Events [imAE] Characterization Charter を参照）。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の特徴を裏付けた。PACIFIC 試験では、注目すべき有害事象のグループ化事象である肺臓炎は免疫介在性の有害事象である可能性があるため、ステロイド又は他の免疫抑制剤のいずれの処置か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。

2.7.4.1.1.4.2　データの取扱い及び統計解析

安全性の概要は全て、無作為化後に治験薬としてデュルバルマブ又はプラセボを 1 回以上投与した全ての患者を含む安全性解析対象集団を対象とした。デュルバルマブを投与した患者は 475 例、プラセボを投与した患者は 234 例であった。プラセボ群に無作為化された 2 例の患者は、各 1 例が投与 8 週及び投与 28 週にデュルバルマブの単回投与が行われたため、デュルバルマブの安全性解析対象集団に含めた。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.1 に従ってコーディングし、CTCAE バージョン 4.03 に従って重症度分類を行った。全ての有害事象は、

MedDRA の基本語又は CTCAE の重症度別に例数（n）及び発現率（%）を用いて記述的に要約した。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 項の SAP を参照されたい。

PACIFIC 試験におけ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、免疫介在性の有害事象の可能性ありとみなして全事象を抽出し、盲検解除前に判定を実施した。肺臓炎と放射線性肺臓炎との区別は困難であるため、放射性肺臓炎に合致する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基準書では、放射線の照射範囲に一致するような X 線画像上の変化は、放射線が病因であることを裏付ける所見であるため、免疫介在性の肺臓炎ではなく放射線性肺臓炎と診断するのが妥当であると指摘している。

2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細

個々の試験の詳細とそれぞれの治験総括報告書の所在を表 4に示す。

表 4　　個々の試験の詳細及び治験総括報告書の所在

Study	Study narrative	Clinical Study Report
D4191C00001 (PACIFIC)	Section 2.2.1, Module 2.7.3	Module 5.3.5.1
D4191C00003 (ATLANTIC)	Section 2.2.2, Module 2.7.3	Module 5.3.5.2
CD-ON-MEDI4736-1108 (Study 1108)	Section 2.2.3, Module 2.7.3	Module 5.3.5.2

2.7.4.1.1.6 全般的な曝露状況

PACIFIC 試験でデュルバルマブを投与した患者数（475 例）及び総曝露量及び全追跡期間は、デュルバルマブの安全性プロファイルをプラセボと比較して明らかにするのに十分であった。曝露期間の中央値は、デュルバルマブ群（44.0 週［範囲：1～55 週］）ではプラセボ群（31.7 週［範囲：1～54 週］）と比較して長く、この差は実薬投与群で潜在的な臨床効果がみられたことによるものと考えられた。患者の大多数（デュルバルマブ群：80.4%、プラセボ群：87.2%）では、試験期間中に予定していた投与量の 90～100%が投与された。

データカットオフ日時点で、デュルバルマブ群の患者 34 例（7.2%）及びプラセボ群の患者 11 例（4.7%）で投与中断を要したが、ほとんどが技術的な問題（デュルバルマブ群：3.8%、プラセボ群：2.1%）であった。有害事象による投与中断の発現率は各投与群で同程度であった（デュルバルマブ群：1.5%、プラセボ群：1.3%）。投与延期は、デュルバルマブ群（246 例［51.8%］）ではプラセボ群（82 例［35.0%］）と比較して発現率が高かったが、多くは 1 回のみの投与延期であった（デュルバルマブ群：24.8%、プラセボ群：20.5%）。投与延期の主な理由は、有害事象であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.1.1 項及び 8.3.3 項を参照）。

全体的な曝露状況の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.1 項を参照されたい。

2.7.4.1.1.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.1.7.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

PACIFIC 試験における治験対象集団は、明確に定義されており、対象患者集団をよく代表していた。全体として、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同様であった（表 5）。

表 5 人口統計学的特性及びベースライン特性

	Treatment group	
Characteristic	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Age (years)		
Mean	63.0	62.5
Standard deviation	8.65	9.61
Median	64.0	63.5
Minimum, maximum	31, 84	23, 90
Age group (years), n (%)		
<50	30 (6.3)	22 (9.4)
≥50 to <65	230 (48.4)	107 (45.7)
≥65 to <75	179 (37.7)	87 (37.2)
≥75	36 (7.6)	18 (7.7)
Sex, n (%)		
Male	333 (70.1)	163 (69.7)
Female	142 (29.9)	71 (30.3)
Race, n (%)		
White	336 (70.7)	154 (65.8)
Black or African-American	12 (2.5)	2 (0.9)
Asian	120 (25.3)	72 (30.8)
Other	6 (1.3)	6 (2.6)
Missing	1 (0.2)	0
Ethnic group, n (%)		
Hispanic or Latino	35 (7.4)	20 (8.5)
Not Hispanic or Latino	438 (92.2)	213 (91.0)
Missing	2 (0.4)	1 (0.4)
Geographic region, n (%)		
Asia	109 (22.9)	68 (29.1)
Europe	217 (45.7)	101 (43.2)
North America and South America	149 (31.4)	65 (27.8)
Smoking history, n (%)		
Current/Former smoker	432 (90.9)	213 (91.0)
Never smoker	43 (9.1)	21 (9.0)
Missing	0	0

表 5　人口統計学的特性及びベースライン特性

Characteristic	Treatment group	
	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Pack years, n (%)		
≤10	31 (6.5)	11 (4.7)
>10	394 (82.9)	200 (85.5)
Missing	50 (10.5)	23 (9.8)
Baseline WHO, n (%)		
0	234 (49.3)	113 (48.3)
1	240 (50.5)	121 (51.7)
2	0	0
Missing	1 (0.2)	0
Baseline hemoglobin concentration, n (%)		
<10 g/dL	80 (16.8)	35 (15.0)
≥10 g/dL	395 (83.2)	199 (85.0)
Missing	0	0

WHO = World Health Organization
ISS の表 2.7.4.1.2 から引用

適格性基準に従い、患者は、組織学的又は細胞学的に切除不能な局所進行（ステージ III）NSCLC と診断され、2 サイクル以上の白金製剤を用いた化学療法（エトポシド、ビンブラスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル又はペメトレキセド）と放射線療法（総線量 54～66 Gy）の同時併用後に進行が認められないことが必要であった。最大の解析対象集団で、患者の 54.3%に非扁平上皮癌が認められた。病期分類は投与群間で同様であり、ステージ IIIA はデュルバルマブ群の 52.9%、プラセボ群の 52.7%を、ステージ IIIB はデュルバルマブ群の 44.5%、プラセボ群の 45.1%を占めていた。前治療に対する最良効果は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で、完全奏効［CR］がそれぞれ 1.9%及び 3.0%、部分奏効［PR］がそれぞれ 48.7%及び 46.8%、並びに安定［SD］がそれぞれ 46.6%及び 48.1%であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 5.4.2 項を参照）。

2.7.4.1.1.7.2　抗がん治療による前治療歴

デュルバルマブ群及びプラセボ群の患者は全て、本試験における無作為化以前に抗がん治療による治療歴を有していた。各地域及び国の固有のガイドラインに従って、患者 713 例中 703 例が、原発腫瘍又は局所リンパ節に対して、白金製剤を用いた化学療法及び従来の分割外部照射療法を受けていた。前治療として使用した抗がん治療の種類は、対象患者集団に対する標準治療と同じであった。

最も多く使用されていた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中央値は、デュルバルマブ群で 61.2 Gy（範囲：45.0～70.2 Gy）、プラセボ群で 63.0 Gy（範囲：54.0～70.2 Gy）であった。

抗がん治療による前治療歴の詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 6.4.4 項を参照されたい。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の概要

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、1 件以上の因果関係を問わない有害事象が発現した（表 6）。100 人年に換算した全体の有害事象発現率は、デュルバルマブ群では 143.9/100 人年、プラセボ群では 159.9/100 人年であった。

以下の項で詳述するように、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概ね同様であり、いずれの投与群でも有害事象の多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び死亡の発現率はいずれの投与群でも同様であった。デュルバルマブ群では、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が、プラセボ群と比較して 5%以上高かった。10%以上の差が認められたのは、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であった。

デュルバルマブ群の 21 例（4.4%）（うち 2 例は最終投与後 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。

概して、本試験で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。直近に化学放射線療法歴を有する患者集団では予想される通り（Palma et al 2013）、肺臓炎及び放射線性肺臓炎は両投与群で発現率が高く、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群に多くみられたものの、その多くは重症度が低く管理可能であった。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（プラセボ群の 1 例で認められた CTCAE Grade 3 の有害事象は、その後 CTCAE Grade 5 に悪化した）。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。死亡に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群では 1.1%、プラセボ群では 1.7%であり、投与中止に至った肺臓炎／放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群では 6.3%、プラセボ群では 4.3%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、PD-1/PD-L1 クラスの薬剤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適用、事象回復までのデュルバルマブ投与の延期又は中断、又はデュルバルマブの投与中止など適切な治療ガイドラインに従うことにより、通常は管理可能又は回復可能であった。

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[a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AE	460 (96.8)	222 (94.9)
Any AE causally related to treatment [b]	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 [b]	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 [b]	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 [b]	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[b]	7 (1.5)	3 (1.3)
Any AE leading to dose delay[c]	202 (42.5)	72 (30.8)
Any AESI[d]	314 (66.1)	114 (48.7)
Immune-mediated AEs based on Sponsor review[e]	115 (24.2)	19 (8.1)

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 with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing CRFs 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 Sponsor-adjudicated immune-mediated AEs
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); 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

治験担当医師による治験薬と有害事象の関係の評価については、詳細を治験総括報告書に記載し、治験総括報告書に含めた。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、本概要の他の項では、因果関係にかかわらず全体の結果を記載する。

2.7.4.2.2　比較的よく見られる有害事象

デュルバルマブ群の 96.8%及びプラセボ群の 94.9%に有害事象が認められ、曝露量で調整した有害事象発現率は、それぞれ 143.9/100 人年及び 159.9/100 人年であった。いずれかの投与群で発現率が 20%超、又は投与群間で 5%以上の差が認められた有害事象（基本語）を表 7に示す。

表 7　いずれかの投与群で発現率が 20%超、又は投与群間で 5%以上の差がみられた有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Durvalumab (N = 475)		Placebo (N = 234)	
	Number (%) of patients	Event rate (per 100 patient-years)	Number (%) of patients	Event rate (per 100 patient-years)
Patients with any adverse event	**460 (96.8)**	143.9	**222 (94.9)**	159.9
咳嗽	168 (35.4)	52.5	59 (25.2)	42.5
疲労	113 (23.8)	35.3	48 (20.5)	34.6
呼吸困難	106 (22.3)	33.1	56 (23.9)	40.3
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	30.0	36 (15.4)	25.9
発熱	70 (14.7)	21.9	21 (9.0)	15.1
肺炎	62 (13.1)	19.4	18 (7.7)	13.0
そう痒症	58 (12.2)	18.1	11 (4.7)	7.9
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	17.2	4 (1.7)	2.9
甲状腺機能亢進症	35 (7.4%)	10.9	4 (1.7)	2.9

a　Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term within the durvalumab group. Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 及び表 2.7.4.2.5 から引用

器官別大分類で、デュルバルマブ群でプラセボ群と比較して発現率が高かった有害事象（発現率の差が 5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（デュルバルマブ群：67.2%、プラセボ群：60.7%）、感染症および寄生虫症（それぞれ 56.0%及び 46.6%）、内分泌障害（それぞれ 17.5%及び 4.3%）、血管障害（それぞれ 15.6%及び 9.4%）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 42.1%及び 24.8%）、腎および尿路障害（それぞれ 11.6%及び 6.0%）、臨床検査（それぞれ 25.9%及び 18.8%）、並びに傷害、中毒および処置合併症（それぞれ 30.5%及び 21.8%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3 を参照）。

概して、有害事象の発現率及び種類は、両投与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有害事象の種類、発現率及び重症度は、直前に根治的化学放射線療法歴を有しない患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法の先行試験と比較すると、いずれの投与群でも発現率が高かった肺臓炎／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。

器官別大分類が心臓障害である有害事象全体に関しては、デュルバルマブ群及びプラセボ群は同様であり、デュルバルマブ群では 10.7%及びプラセボ群では 10.3%に認められた。100 人年あたりの発現率はデュルバルマブ群で 15.9/100 人年及びプラセボ投与群で 17.3/100 人年であった。心臓障害の有害事象の大半は、いずれの投与群でも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、デュルバルマブ群では 3.6%に、プラセボ群では 1.7%に認められ、心筋壊死マーカーであるクレアチンキナーゼ MB 分画（CPK-MB）及びトロポニン T の上昇が認められた 1 例を除く全ての患者で、心筋梗塞、冠動脈疾患、うっ血性心不全、心房細動、及び 2 型糖尿病の既往など交絡因子が認められた。器官別大分類が心臓障害である重篤な有害事象は、デュルバルマブ群の 4.4%及びプラセボ群の 2.1%に発現し、死亡に至った重篤な有害事象はそれぞ

れ 1.1%及び 0.9%であった。PACIFIC 試験の治験総括報告書の表 11.3.2.3、表 11.3.2.4、表 11.3.3.1.3 及び表 11.3.4.1.1 を参照されたい。

投与群間の差について更に包括的な評価を行うため、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。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（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3 を参照）。曝露量で調整した有害事象の発現率が高かった投与群は有害事象の基本語ごとに異なっており、咳嗽はデュルバルマブ群で 52.5/100 人年、プラセボ群で 42.5/100 人年であり、疲労はそれぞれ 35.3/100 人年及び 34.6/100 人年、呼吸困難はそれぞれ 33.1/100 人年及び 40.3/100 人年、放射線性肺臓炎はそれぞれ 30.0/100 人年及び 25.9/100 人年、下痢はそれぞれ 27.2/100 人年及び 31.7/100 人年であった。

注目すべき有害事象の詳細については、2.7.4.2.8項を参照されたい。

2.7.4.2.3 死亡

デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して、治験薬投与中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に死亡した患者の割合は低く、デュルバルマブ群では 6.5%、プラセボ群では 13.1%であった。このうちデュルバルマブ群の 12 例（2.5%）及びプラセボ群の 17 例（7.2%）は、病勢進行のみに関連ありと治験担当医師によって判断された（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.1 項を参照）。

死亡に至った有害事象は、デュルバルマブ群では 21 例（4.4%、うち 19 例が投与期間中又は最終投与後 90 日以内に死亡、2 例が最終投与後 90 日を超えて死亡）に、プラセボ群では 14 例（6.0%）に認められた。死亡に至った有害事象のほとんどは、それぞれ 1 例でのみ報告されたが、死因として報告された肺臓炎及び心停止については、デュルバルマブ群では 2 例以上に発現した（表 8）。死亡に至った肺臓炎は、デュルバルマブ群では 0.8%、プラセボ群では 1.3%に発現し、7 例全例が免疫介在性の有害事象と判断された。

表 8　死亡に至った有害事象（器官別大分類及びデュルバルマブ群 2 例以上で発現した基本語別、安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class/ Preferred term	Number (%) of patients[a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any AE with outcome of death	21 (4.4)	14 (6.0)
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	5 (2.1)
心臓障害	5 (1.1)	2 (0.9)
心停止	2 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.7)	4 (1.7)
肺臓炎	4 (0.8)	3 (1.3)
胃腸障害	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.9)

a Number (%) of patients with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each system organ class / preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.3 から引用

器官別大分類のうち、死亡に至った呼吸器、胸郭および縦隔障害が発現した 12 例、並びに傷害、中毒および処置合併症の放射線性肺臓炎が発現した各投与群の 1 例について以下に記載した。死亡した全ての患者の詳細全文は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.1 項を参照されたい。

デュルバルマブ群：

- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 41 日前に最終の放射線照射を受け、本試験組入れ時に慢性閉塞性肺疾患及び喘息が併存していた。治験薬の投与開始日に患者は悪寒、CTCAE Grade 1 の発熱及び嘔吐のため入院した。臨床検査の結果、白血球数が $22.08x10^9$/L、好中球数が $19.4x10^9$/L、C 反応性蛋白（CRP）が 40 mg/L であり、尿中に白血球が認められた。酸素飽和度は 98%、胸部 X 線検査の結果は正常であった。初回投与 2 日目、X 線検査の結果、左肺基底部に肺胞性の陰影の増強を認め、尿中に微生物抗原が検出された。しかし、血液培養及び尿培養、並びに尿の顕微鏡検査で微生物は検出されなかった。パラセタモール及び抗生物質による治療が行われた。初回投与 3 日目、患者は低酸素状態になり、重篤な有害事象である肺臓炎が認められた。X 線検査の結果、肺野の透過性の低下が認められ、白血球数は $23.46×10^9$/L、好中球数は $21.7x10^9$/L、及び酸素飽和度は 69.1%であった。初回投与 3 日目から初回投与 7 日目までピペラシリン・タゾバクタムの静脈内投与による治療が行われた。初回投与 4 日目、薬剤誘発性肺臓炎に続発したとみられる低酸素血症性呼吸不全のため、患者は集中治療室へ転床した。治験薬の投与が中止され、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの経口投与による治療が行われた（初回投与 4 日目から 7 日目まで）。初回投与 5 日目、X 線検査の結果、両肺野に透過性の低下が認められた。メチルプレドニゾロン（1 g）、ピペラシリン・タゾバクタム、及びスルファ

メトキサゾール・トリメトプリムの静脈内投与が開始された。初回投与 7 日目、高熱及び呼吸困難は持続し、コンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査の結果、間質性肺臓炎が疑われる広範なスリガラス陰影が認められた。初回投与 9 日目、ECG 検査における ST 部分上昇及びトロポニン上昇より、急性心筋梗塞が疑われた。初回投与 20 日目、重篤な有害事象である呼吸不全を発現し、患者の状態が悪化した。同日、患者は肺臓炎に続発した呼吸不全により死亡した。申請者の判定により、肺臓炎は免疫介在性の有害事象であると判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 39 日前に最終の放射線照射を受けた。患者は合計 4 回の治験薬投与を受けた。初回投与 57 日目に初回の RECIST 判定が行われ、BICR 及び治験担当医師の判定に基づき、患者に病勢進行（PD）が認められると評価された。BICR 及び治験担当医師により、標的病変は安定（SD）と判定されたものの新たな肺病変が認められた。治験担当医師の判定では腹水の発現が認められた一方、BICR では肺の非標的病変の増悪及び右肺に大量の胸水の発現が認められた。初回投与 71 日目、患者は 4 回目の治験薬投与を受けた。初回投与 85 日目、最終投与 15 日後、患者は CTCAE Grade 3 の呼吸困難のため入院し、デュルバルマブの投与が中止された。初回投与 88 日目の胸部 X 線検査の結果、右側に胸水が認められた。治験担当医師は浸潤影は認められないとコメントした。酸素飽和度は 96%で正常であった。酸素及びフェノテロール・イプラトロピウム臭化物の投与により、本事象は CTCAE Grade 2 に改善した。初回投与 96 日目（デュルバルマブ最終投与 25 日後）、患者は呼吸不全（一次死因）及び NSCLC（二次死因）のため死亡した。患者の基礎疾患である腫瘍に関連した死亡であると治験担当医師は判定した。
- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 39 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に、患者には慢性閉塞性肺疾患及び咳嗽が併存しており、咳嗽は 2 回目の治験薬投与後に悪化した。初回投与 1 日目に CTCAE Grade 2 の気道感染が発現し初回投与 21 日目に回復した。初回投与 21 日目（2 回目で最終の治験薬投与 6 日後）、重篤な有害事象である CTCAE Grade 3 の肺臓炎が認められた。高解像度 CT スキャン検査の結果、放射線照射領域に一致する左肺に斑状の浸潤影が認められた。患者はサルブタモール及びステロイド静脈内投与による治療が行われ、経口ステロイドの用量を漸減して 1 週間後に退院した。治験薬は投与中止となった。初回投与 56 日目、予定されていた初回投与 8 週目（初回投与 56 日目）時の RECIST 判定を実施した。治験担当医師及び BICR のいずれの判定でも、患者の病変は安定（SD）と判断された。初回投与 56 日目のスキャン検査の結果、治験担当医師は肺臓炎の増悪を認めた。患者の肺臓炎は幾度か改善を認めたが、その後、呼吸困難が悪化し始め、再入院を余儀なくされた。高用量ステロイドの静脈内投与及び感染症の可能性を考慮して、患者には抗生物質の投与も行われた。一時、ステロイドの代わりにインフリキシマブの投与が行われた。インフリキシマブ投与後、患者は改善がみられたため、経口ステロイドに変更して退院した。患者は投与後 3 カ月間安定していたが、酸素レベルが低下し始めたため、経口ステロイドを増量した。初回投与 104 日目、患者は再入院し、胸部 X 線検査の結果、びまん性の陰影が認められ、CT スキャン検査の結果、肝転移が疑われた。約 1 週間後、治験薬の投与開始 112 日目、治験薬の最終投与 96 日後に、患者は死亡した。治験担当医師は一次死因を NSCLC、二次死因を肺臓炎と判断した。患者の死亡は、基礎疾患である NSCLC に関連した死亡であり、肺臓炎は死亡時に持続していたと治験担当医師は判断した。肺臓炎は治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり、免疫介在性の有害事象であると治験担当医師は判断した。申請者の評価では、肺臓炎は免疫介在性の有害事象であると判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 39 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に、患者には肺線維症及び咳嗽が併存していた。初回投与後（初回投与 3 日目）、CTCAE Grade 2 の咳嗽及び CTCAE Grade 1 の湿性咳嗽が発現した。初回投与 14 日目に、患者に 2 回目の治験薬の投与を実施し、これが最終投与となった。初回投与 26 日目、CT スキャン検査の結果、重篤な有害事象である CTCAE Grade 2 の肺臓炎が認められた。ステロイド及び抗生物質の静脈内投与による治療が行われ、軽度の改善が認められたため、初回投与 29 日目に退院した。初回投与 47 日目、患者は肺臓炎に続いて発現した呼吸不全により入院した。ステロイド静注、抗生物質及び酸素の投与を行ったものの、患者は初回投与 56 日目に肺臓炎（一次死因）及び呼吸不全（二次死因）のため死亡した。放射線性肺臓炎は免疫介在性の有害事象と判断された。
- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 17 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に、患者には咳嗽、肺気腫、放射線性食道炎、高血圧、及び一過性脳虚血発作が併存していた。患者は 2 回の治験薬投与を受けた（体重 [redacted] kg に対して 1 回の注射あたり [redacted] mg）。治験薬投与開始前の胸部 X 線検査で右気管支の肥厚とみられる線状影が認められた。初回投与 14 日目、患者に体温 37.8°C の発熱が認められた。初回投与 15 日目（2 回目の治験薬投与日）、CTCAE Grade 1 の放射線性肺臓炎が認められた。5 日後、CT スキャン検査の結果、放射線照射領域に一致する画像の変化を伴う CTCAE Grade 2 への悪化を認め、乳酸脱水素酵素及び CRP の上昇がみられたため、ステロイド投与を開始した。初回投与 39 日目、患者は再び発熱（39°C）を呈し、呼吸不全のため入院した。治験薬の投与は中止された。CT スキャン検査の結果、放射線性肺臓炎は更に悪化を認めた。喀痰検体中に白血球及び *pneumocystis carinii* 様の微生物が認められ、治験担当医師は、患者がステロイドによるニューモシスチス及びサイトメガロウイルス感染を発症したと報告した。放射線性肺臓炎の悪化は、主に呼吸不全の原因であると治験担当医師は考えたが、ニューモシスチス肺炎の可能性も排除できなかった。ステロイド、抗生物質、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による治療が行われた。患者の状態は悪化し続け、気縦隔症、皮下気腫、腎機能障害、低血圧、低アルブミン血症、出血、及び汎血球減少症を発現した。初回投与 85 日目、患者はエンドトキシン血症及びショックを発現した。静脈カテーテルの培養検査の結果、*enterococcus faecium* 陽性、*staphylococcus epidermis* 陽性、及びグラム陽性桿菌陽性を示した。抗生物質の静脈内投与、生理食塩水、及びノルエピネフリンによる治療が行われた。初回投与 108 日目、患者は死亡した。一次死因は放射線性肺臓炎による呼吸不全で、二次死因は NSCLC であった。治験担当医師は、放射線性肺臓炎は免疫介在性の有害事象であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断し、治験手順との因果関係は認められないとした。申請者の評価では、放射線性肺臓炎は免疫介在性の有害事象であると判定された。
- 被験者番号 [redacted] は、本試験組入れ時に、現病歴である肺気腫が併存していた。患者には 4 回の治験薬投与が行われ、最終投与は初回投与 43 日目であった。初回投与 43 日目、肺気腫に対してイプラトロピウム臭化物の投与を開始した。初回投与 47 日目、患者は治療薬により「喉が痛くなる」と訴え、イプラトロピウム臭化物の投与を中止した。初回投与 54 日目（デュルバルマブ最終投与 12 日後）、重篤な有害事象である肺気腫を発現した（治験担当医師は「治療成果が得られなかったことによる肺気腫の悪化」と報告した）。同日、患者に嘔吐及び転倒が認められた。家族の報告によると、患者は顔面蒼白で視線がうつろであった。家族は、患者を病院に連れていくことも救急車を呼ぶこともしないと決めた。初回投与 54 日目、患者は重篤な有害事象である肺気腫のため死亡した。肺気腫は免疫介在性の有害事象ではなく、治験薬との因果関係は認められないと治験担当医師により判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 7 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に、患者には咳嗽、高血圧、血小板減少症、疲労、及びうつ病が併存していた。患者は 1 回の注射投与（体重 [redacted] kg に対して治験薬 [redacted] mg）を受けた。初回投与 3 日目、患者は 12 時間前から持続する息切れ及び胸の重苦しさのため救急救命室を訪れた。CTCAE Grade 3 の呼吸不全及び右室不全、並びに CTCAE Grade 4 の脳性ナトリウム利尿ペプチド増加と判断された。ECG 検査の結果、上室性期外収縮を伴う洞調律が認められ、CT スキャン検査では肺塞栓症は認められなかった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 3303 pg/mL（5～30 pg/mL）で、トロポニン I は検出されなかった。イプラトロピウム臭化物・サルブタモール及び生理食塩水を投与したところ、初回投与 3 日目の遅くに、患者は体調が良くなったため、息切れがまだ認められたものの退院となった。翌日、患者は再び救急救命室を訪れた。胸部 X 線検査の結果、両側に少量の胸水貯留、左中肺野の陰影及び非特異的な間質影が認められた。ECG 検査の結果、心拍数は 107 拍／分で、全誘導で ST-T 変化を伴う前壁梗塞、洞性頻脈、及び左房拡大を疑う所見が認められた。トロポニン値は正常であり、心臓病専門医によりこの ST-T 変化は心筋梗塞の所見とは合致しないと判断された。患者の状態は悪化したが、患者の希望により挿管は行われなかった。初回投与 6 日目、患者は呼吸窮迫のため死亡した。治験担当医師は、患者の死亡は基礎疾患である NSCLC による死亡でもあると考えた。治験担当医師は、呼吸窮迫、右室不全及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加は免疫介在性の有害事象であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。更に治験担当医師は、上記の有害事象には放射線照射の毒性及び試験開始前のゲムシタビンの曝露が関連している可能性があると報告した。
- 被験者番号 [redacted] は、本試験組入れ時に咳嗽及び呼吸困難が併存していた。初回投与 43 日目（直近のデュルバルマブ投与 15 日後）、CTCAE Grade 2 の肺臓炎が認められた。Prednisone 投与により咳嗽及び呼吸困難の症状は当初改善したが、初回投与 78 日目、患者は CTCAE Grade 3 の肺臓炎のため入院した。初回投与 82 日目、肺臓炎のためデュルバルマブの投与を中止した。初回投与 100 日目（治験薬の最終投与 44 日後）、患者は肺臓炎のため死亡し、肺臓炎は免疫介在性の有害事象と判断された。
- 被験者番号 [redacted] は、デュルバルマブ初回投与 38 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に、患者には疲労、嚥下障害、高血圧、及び慢性閉塞性肺疾患が併存していた。初回投与 11 日目、非重篤の CTCAE Grade 1 の喀血（間欠性の喀血）が認められた。本事象を受けた治験薬に対する特段の措置は行われず、本事象に対する処置も行われなかった。初回投与 57 日目、労作性呼吸困難が認められ、回復しなかった。初回投与 65 日目、最終投与 9 日後、重篤な有害事象である CTCAE Grade 3 の喀血をきたし、患者は入院した。ヘモグロビンは 13.5 g/dL、プロトロンビン時間は 7.8 秒（基準範囲：9.8～13.4 秒）であった。気管支鏡検査の結果、右肺葉上部に出血が認められた。初回投与 70 日目、気管支動脈塞栓療法が実施され、患者は施術中に脳血管発作を発症し、心エコー検査の結果、右心室に血栓が認められた。初回投与 77 日目、デュルバルマブ最終投与 21 日後、喀血のため治験薬の投与を中止した。同日、患者は死亡し、一次死因は喀血で二次死因は呼吸不全とされた。治験担当医師は、喀血は基礎疾患が原因であり、気管支鏡検査により更に悪化したとし、患者の基礎疾患である肺癌に関連した死亡であると判断した。

プラセボ群：

- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ初回投与 11 日前に最終の放射線照射を受けた。本試験組入れ時に放射線性食道炎、貧血及び低アルブミン血症が併存していた。初回投与 29 日目、最終投与となった 2 回目の投与 15 日後、重篤な有害事象である CTCAE Grade 3 のレ

ンサ球菌性肺炎及びCTCAE Grade 2の肺臓炎が認められた。治験薬の投与が中止され、抗生物質、サルブタモール吸入、グリコピロニウム臭化物・インダカテロールマレイン酸塩、ドパミン、ベラパミル及びステロイドによる治療が行われた。本事象はCTCAE Grade 4に悪化し、初回投与 37 日目、患者は集中治療室に転床し、免疫抑制剤（シクロホスファミド及びタクロリムス）及び高用量ステロイドの投与が行われた。初回投与 47 日目、肺臓炎及びレンサ球菌性肺炎はCTCAE Grade 5に悪化し、患者は死亡した。一次死因は肺感染による呼吸不全で、二次死因は放射線性肺臓炎であった。治験担当医師は、両事象ともに治験薬との因果関係は認められないとし、死亡と試験の対象疾患との関連はないと判断した。申請者の評価では、肺臓炎は免疫介在性の有害事象であると判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ初回投与 42 日前に最終の放射線照射を受け、本試験組入れ時に、嚥下痛、慢性気管支炎、及び消化不良が併存していた。初回投与 223 日目、最終投与 14 日後、CT スキャン検査の結果、炎症性徴候が認められた。初回投与 224 日目、患者は咳嗽及び呼吸困難（CTCAE Grade 2）を呈し、CTCAE Grade 2の肺臓炎と診断された。治験担当医師は、広範囲に広がる肺気腫及び低重症度の放射線誘発性肺障害も認められると報告した。治験薬の投与を中止し、酸素療法及び prednisone（初回投与 253 日目より漸減）による治療を行った。初回投与250日目、肺臓炎がCTCAE Grade 3に悪化した。CT スキャン検査の結果、右肺門の病変の増大が認められ、肺癌の進行が示唆された。初回投与 253 日目、レボフロキサシンの投与を開始した（その後も継続）。初回投与 293 日目、肺臓炎はCTCAE Grade 4に悪化、初回投与298日目、CTスキャン検査の結果、右下葉全体の浸潤影及び左下葉辺縁部の浸潤影が認められ、両側胸水も認められた。感染症の徴候及び症状は認められなかった。初回投与 305 日目、治験薬の最終投与 96 日後、患者は死亡した。剖検は実施されなかった。一次死因は肺の悪性新生物、二次死因は肺臓炎であった。治験担当医師は、患者の死亡は基礎疾患である癌に関係したものであると判断した。申請者の評価では、肺臓炎（初回投与 224 日目に発現）は免疫介在性の有害事象であると判定された。
- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ初回投与 9 日前に最終の放射線照射を受け、本試験組入れ時に 2 型糖尿病、咳嗽、高尿酸血症、非心臓性胸痛、高血圧、脂質異常症、頻脈、及び食欲減退が併存していた。初回投与 29 日目、最終投与 15 日後、重篤な有害事象であるCTCAE Grade 2の放射線性肺臓炎が認められた。プレドニゾロンを投与したが（その後漸減）、初回投与 43 日目、肺臓炎のため治験薬の投与を中止した。初回投与 58 日目、肺臓炎はCTCAE Grade 3（重度）に悪化し、患者は入院した。本事象は生命を脅かす有害事象であると判定された。メチルプレドニゾロン（その後、ヒドロコルチゾン）を投与し、臨床検査の結果に明らかな異常は認められなかった。初回投与 68 日目、発熱及び白血球増加症が認められた。初回投与 75 日目、CT スキャン検査の結果、病勢進行が認められた。初回投与 81 日目、ドレナージ管が取り外されたが、患者は気胸及び皮下気腫に対し再度のドレナージを拒否し、初回投与 84 日目、治験薬の最終投与 70 日後、患者は死亡した。一次死因は肺の悪性新生物で、二次死因は放射線性肺臓炎であった。治験担当医師は、死亡は基礎疾患である肺癌に関係したものであると判断した。申請者の評価では、放射線性肺臓炎は免疫介在性の有害事象であると判定された。
- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ初回投与 35 日前に最終の放射線照射を受け、本試験組入れ時に不安、咳嗽、脱水、肺気腫、疼痛、高血圧、悪心、及び安静時振戦が併存していた。初回投与 36 日目、直近の投与から 8 日後、CTCAE Grade 3の肺臓炎が疑われた。患者は低酸素症及び嗜眠を訴えて病院を訪れた。低酸素症及び嗜眠はその後次第に悪化した。初回投与 36 日目、肺臓炎のため治験薬の投与を中止した。初回投与 37 日目、胸部 X 線検

査の結果、リンパ管性に広がる癌、放射線性肺臓炎の所見に合致しており、ウイルス性又は非典型的な病原体による感染の疑いが認められた。初回投与 38 日目、胸部造影 CT スキャン検査の結果、右下葉に小さな腫瘤及び両側性にすりガラス陰影の重度のびまん性間質性病変が認められ、肺臓炎と診断された。ピペラシリン・タゾバクタム、レボフロキサシン、イプラトロピウム臭化物の頓用、及びバンコマイシンによる治療が行われた（いずれも初回投与 37 日目より継続）。更に肺臓炎による息切れに対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及び levosalbutamol の頓用による治療が行われた。初回投与 41 日目、治験薬の最終投与 13 日後、患者は死亡した。一次死因は肺臓炎、二次死因は肺癌の進行であった。治験担当医師は、患者の死亡は基礎疾患である肺癌に関係したものであると判断した。申請者の評価では、肺臓炎（初回投与 36 日目に発現）は免疫介在性の有害事象であると判断された。

- 被験者番号 [redacted] は、プラセボ初回投与 10 日前に最終の放射線照射を受けた。患者には肺炎の既往があり、本試験組入れ時に高血圧、鉄欠乏性貧血、悪心、口腔カンジダ症、不安、咳嗽、及び腫瘍疼痛が併存し、肺炎に対する予防としてスルファメトキサゾール及びトリメトプリムを投与していた。投与初日、CTCAE Grade 1 の呼吸音異常が認められ、初回投与 13 日目には重度の喀血が認められた。出血はコントロール不能となり、緊急医療サービスの到着時には、患者は無反応で蘇生不能であり、同日死亡した。一次死因は喀血、二次死因は肺癌であった。治験担当医師は、喀血は他の併用薬（おそらく化学療法、放射線照射あるいは腫瘍が肺動脈に位置していため）及び患者の基礎疾患である癌に関連するものであると判断した。

2.7.4.2.4 重症度別の有害事象

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、デュルバルマブ群の 32.0%及びプラセボ群の 27.8%に認められた（PACIFIC 試験の治験総括報告書表 27 を参照）。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は 47.5/100 人年、プラセボ群では 46.8/100 人年であった。両投与群間で発現率に 2%を超える差が認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はみられなかった。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。

2.7.4.2.5 重篤な有害事象

デュルバルマブ群の 28.6%及びプラセボ群の 22.6%に重篤な有害事象が認められた（表 9）。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で同様であった。曝露量で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率は両投与群で同様であり、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%以上）は、肺炎（デュルバルマブ群：5.7%、プラセボ群：5.1%）、肺臓炎（それぞれ 3.4%及び 3.0%）及び放射線性肺臓炎（それぞれ 3.6%及び 1.3%）であった。死亡に至ったものを含む重篤な有害事象が認められた患者については、PACIFIC 試験の治験総括報告書表 11.3.7.3.2 に一覧を示した。死亡を除く重篤な有害事象が認められた患者の詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.2 項を参照されたい。

表 9　主な重篤な有害事象（デュルバルマブ群における発現率が 1%超）（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Durvalumab (N = 475)		Placebo (N = 234)	
	Number (%) of patients	Event rate (per 100 patient-years)	Number (%) of patients	Event rate (per 100 patient-years)
Patients with any SAE	**136 (28.6)**	42.5	**53 (22.6)**	38.2
肺炎	27 (5.7)	8.4	12 (5.1)	8.6
肺臓炎	16 (3.4)	5.0	7 (3.0)	5.0
放射線性肺臓炎	17 (3.6)	5.3	3 (1.3)	2.2
肺感染	6 (1.3)	1.9	2 (0.9)	1.4
慢性閉塞性肺疾患	5 (1.1)	1.6	0	0

a　Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1; SAE = serious adverse event
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1、表 11.3.8.4、表 11.3.8.5 及び表 2.7.4.4.1 から引用

2.7.4.2.6　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 42.5%及びプラセボ群の 30.8%に投与延期に至った有害事象が認められた（表 6参照）。投与延期に至った主な有害事象（デュルバルマブ群の発現率が 2%超）は、放射線性肺臓炎（基本語、デュルバルマブ群：8.2%、プラセボ群：6.0%）、肺炎（基本語、それぞれ 6.5%及び 3.0%）、肺臓炎（グループ化事象、それぞれ 5.1%及び 3.0%）及び咳嗽（基本語、それぞれ 2.3%及び 0.4%）であった。

10 例（デュルバルマブ群：7 例、プラセボ群：3 例）で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（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）。

2.7.4.2.7　投与中止に至った有害事象

デュルバルマブ群の 15.4%及びプラセボ群の 9.8%に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.4.1 項を参照）。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発現件数が多かった。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。投与中止に至った有害事象の肺臓炎のうち、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、CTCAE Grade 1 又は 2 であった（PACIFC

試験の治験総括報告書 8.3.4 項及び表 11.3.4.2.1 を参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者の詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.3 項に示した。

2.7.4.2.8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象

申請者又は MedImmune 社が実施したデュルバルマブの試験で報告された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り発現すると考えられる有害事象のうち、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（免疫介在性の有害事象の判定プロセスの詳細については、2.7.4.1.1.4.1項を参照）。

注目すべき有害事象のグループ化事象は、肺臓炎、肝臓に関連する事象、下痢／大腸炎、内分泌疾患（副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）、腎臓に関連する事象、皮膚炎／発疹、膵臓に関連する事象、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。ただし、注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応については、病因が異なるため、免疫介在性の有害事象の判定は行わなかった。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。

試験実施期間中、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を除く）が発現した（表 10）。注目すべき有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 8.2%、プラセボ群では 3.8%に認められた。重篤な注目すべき有害事象の発現率は両投与群で同じ（5.1%）であったが、死亡に至った患者の割合はデュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して低く、それぞれ 0.8%及び 1.7%であった。全体として、100 人年あたりの注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群では 97.3/100 人年及びプラセボ群では 82.1/100 人年であった（ISS 表 2.7.4.6.4 を参照）。

デュルバルマブ群の 115 例（24.2%）及びプラセボ群の 19 例（8.1%）に免疫介在性の有害事象と判断された注目すべき有害事象が発現した。注目すべき有害事象と同様に、免疫介在性の有害事象の大多数は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の免疫介在性の有害事象の発現率は、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 2.6%であった。CTCAE Grade 4 の免疫介在性の有害事象は認められなかった。重篤な免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群では 4.2%、プラセボ群では 3.8%と両投与群で同程度であったが、死亡に至った患者の割合はデュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して低く、それぞれ 0.8%及び 1.3%であった。

表 10　投与群別分類別の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）

	Number (%) of patients[a]			
	Durvalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
Adverse event category	AESI	imAE[c]	AESI	imAE[c]
Any adverse event	311 (65.5)	115 (24.2)	114 (48.7)	19 (8.1)
Any AE causally related to treatment [b]	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 [b]	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 [b]	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[b]	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

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 Immune-mediated AEs were adjudicated by the Sponsor.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and including 90 days following the date of last dose of study medication or the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AESI terms of Infusion-related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and combined term of pneumonitis/ radiation pneumonitis are not included in this table.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03; imAE = immune-mediated adverse event; SAE = serious adverse event
ISS 表 2.7.4.6.17 から引用

注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の重症度、介入処置及び転帰について、カテゴリー別及び投与群別の詳細を表 11に示す（ISS の 2.9 項及び PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.2.4 項を併せて参照）。

表 11　投与群別基本語別の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）

	CTCAE grade				Received intervention						Event outcome[a]	
AESI Category	Any	3	4	5	Systemic cortico-steroid	High-dose steroid	Other immuno-suppressant	Endocrine therapy	Led to discontinuation of study drug	Resulted in death	Not resolved	Resolved
副腎機能不全												
Durvalumab (N=475)												
AESI	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
IMAE	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
Placebo (N=234)												
AESI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎／発疹												
Durvalumab (N=475)												
AESI	155 (32.6)	4 (0.8)	0	0	9 (1.9)	5 (1.1)	0	0	2 (0.4)	0	47 (30.3)	108 (69.7)
IMAE	9 (1.9)	2 (0.4)	0	0	9 (1.9)	5 (1.1)	0	0	2 (0.4)	0	4 (44.4)	5 (55.6)
Placebo (N=234)												
AESI	42 (17.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	8 (19.0)	34 (81.0)
IMAE	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)
１型糖尿病												
Durvalumab (N=475)												
AESI	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (100.0)
IMAE	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (100.0)
Placebo (N=234)												
AESI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢／大腸炎												
Durvalumab (N=475)												
AESI	90 (18.9)	4 (0.8)	0	0	5 (1.1)	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)	0	12 (13.3)	78 (86.7)

表 11　投与群別基本語別の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）

	CTCAE grade				Received intervention						Event outcome[a]	
AESI Category	Any	3	4	5	Systemic cortico-steroid	High-dose steroid	Other immuno-suppressant	Endocrine therapy	Led to discontinuation of study drug	Resulted in death	Not resolved	Resolved
IMAE	5 (1.1)	2 (0.4)	0	0	5 (1.1)	3 (0.6)	0	0	2 (0.4)	0	0	5 (100.0)
Placebo (N=234)												
AESI	46 (19.7)	3 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	9 (19.6)	37 (80.4)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症												
Durvalumab (N=475)												
AESI	48 (10.1)	0	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	0	12 (2.5)	0	0	11 (22.9)	37 (77.1)
IMAE	13 (2.7)	0	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	0	10 (2.1)	0	0	5 (38.5)	8 (61.5)
Placebo (N=234)												
AESI	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	4 (57.1)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症												
Durvalumab (N=475)												
AESI	63 (13.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	46 (9.7)	0	0	44 (69.8)	19 (30.2)
IMAE	44 (9.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	44 (9.3)	0	0	35 (79.5)	9 (20.5)
Placebo (N=234)												
AESI	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	4 (57.1)	3 (42.9)
IMAE	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
下垂体炎– No events reported in either treatment group												
その他の稀な事象／種々の事象												
Durvalumab (N=475)												
AESI	7 (1.5)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	4 (57.1)	3 (42.9)
IMAE	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	2 (100.0)
Placebo (N=234)												
AESI	5 (2.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (20.0)	3 (60.0)

表 11　投与群別基本語別の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）

	CTCAE grade				Received intervention						Event outcome[a]	
AESI Category	Any	3	4	5	Systemic cortico-steroid	High-dose steroid	Other immuno-suppressant	Endocrine therapy	Led to discontinuation of study drug	Resulted in death	Not resolved	Resolved
IMAE	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (100.0)
肺臓炎												
Durvalumab (N=475)												
AESI	65 (13.7)	9 (1.9)	0	4 (0.8)	48 (10.1)	31 (6.5)	2 (0.4)	0	24 (5.1)	4 (0.8)	27 (41.5)	34 (52.3)
IMAE	51 (10.7)	8 (1.7)	0	4 (0.8)	44 (9.3)	28 (5.9)	2 (0.4)	0	21 (4.4)	4 (0.8)	20 (39.2)	27 (52.9)
Placebo (N=234)												
AESI	22 (9.4)	5 (2.1)	0	3 (1.3)	13 (5.6)	11 (4.7)	1 (0.4)	0	7 (3.0)	3 (1.3)	11 (50.0)	8 (36.4)
IMAE	16 (6.8)	6 (2.6)	0	3 (1.3)	11 (4.7)	9 (3.8)	1 (0.4)	0	7 (3.0)	3 (1.3)	7 (43.8)	6 (37.5)
肝臓に関連する事象												
Durvalumab (N=475)												
AESI	35 (7.4)	9 (1.9)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	10 (28.6)	25 (71.4)
IMAE	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
Placebo (N=234)												
AESI	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	5 (71.4)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓に関連する事象 [a]												
Durvalumab (N=475)												
AESI	8 (1.7)	7 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (12.5)	7 (87.5)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo (N=234)												
AESI	3 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓に関連する事象												
Durvalumab (N=475)												
AESI	30 (6.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	11 (36.7)	19 (63.3)

表 11　投与群別基本語別の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）

	CTCAE grade				Received intervention						Event outcome[a]	
AESI Category	Any	3	4	5	Systemic cortico-steroid	High-dose steroid	Other immuno-suppressant	Endocrine therapy	Led to discontinuation of study drug	Resulted in death	Not resolved	Resolved
IMAE	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (100.0)	0
Placebo (N=234)												
AESI	7 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)
IMAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a Percentages for each outcome category are calculated using the number of patients who had the event (shown in the first 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.
AESI terms of Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions are not included in this table.
Patients with multiple AEs are counted for each grade they report an AE for each term.
AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03; imAE = immune-mediated adverse event
ISS 表 2.7.4.6.18、表 2.7.4.6.19、表 2.7.4.6.27 及び表 2.7.4.6.28 から引用

- 主な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（combined term、デュルバルマブ群：32.6%、プラセボ群：17.9%）、下痢／大腸炎（combined term、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（それぞれ 13.3%及び 3.0%）及び甲状腺機能亢進症（それぞれ 10.1%及び 3.0%）であった（表 11及び PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.1 を参照）。
- 治験薬の投与中止に至っ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、デュルバルマブ群では 7.4%、プラセボ群では 3.8%であった。1 回以上の投与延期に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 15.2%、プラセボ群では 6.8%であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.14 を参照）。
- 死亡に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群の 4 例（0.8%、肺臓炎 4 例）及びプラセボ群の 4 例（1.7%、肺臓炎 3 例、好酸球性心筋炎 1 例）に発現した（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.1.1 項を参照）。
- 併用薬の使用を要した注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群（42.1%）ではプラセボ群（17.1%）と比較して高かった（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併用薬は、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（prednisone 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%）又はその他の免疫抑制剤（ともに 0.4%）であった（表 11）。甲状腺機能障害は、適用可能である場合は内分泌治療及びステロイドにより管理可能であった（表 11）。概して、発疹は短期間の局所ステロイドにより管理可能であったが、まれに全身ステロイドが必要となる場合があった。
- 注入に伴う反応（注入に伴う反応［基本語］及び投与 1 日以内に発現した蕁麻疹［基本語）は、デュルバルマブ群の 9 例（1.9%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）に発現した。いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった（第 5 部 5.3.5.3 項の表 4.D を参照）。

デュルバルマブの免疫介在性の作用機序と整合し、免疫介在性の有害事象の発現率は、プラセボ群（8.1%）と比較してデュルバルマブ群（24.2%）で高かった（表 10）。

- 有害事象の多くは 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の発現率は両投与群間で同様であり、デュルバルマブ群では 3.4%、プラセボ群では 2.6%であった（表 10）。
- 全体として、免疫介在性の有害事象に対する処置には、全身ステロイド（デュルバルマブ群：14.3%、プラセボ群：5.6%）、高用量ステロイド（それぞれ 8.2%及び 4.3%）、内分泌治療（それぞれ 10.7%及び 1.3%）、及びその他の免疫抑制剤（両投与群ともに 0.4%）が用いられた（表 10）。これに対して、単剤療法併合集団では、全身ステロイドが 8.5%、高用量ステロイドが 4.8%、内分泌治療が 7.8%、その他の免疫抑制剤が 0.2%であった（第 5 部 5.3.5.3 項の表 2.7.4.6.17 参照）。
- 治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では 28 例（5.9%）に、プラセボ群では 7 例（3.0%）に発現した（表 10）。死亡に至った免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では 4 例（0.8%）に、プラセボ群では 3 例（1.3%）に認められ、7 例全例とも肺臓炎によるものであった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.2.1 を参照）。
- 免疫介在性の有害事象を具体的に選定し、以下に記載する。
  - 免疫介在性の有害事象と判断された皮膚炎／発疹（combined term）は、デュルバルマブ群では 9 例（1.9%）、プラセボ群では 1 例（0.4%）であった。デュルバルマブ群の

2 例（0.4%）に認められた CTCAE Grade 3 の有害事象を除き、他の有害事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。有害事象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 110 日であった。デュルバルマブ群の 5 例には高用量ステロイドが投与された。投与中止に至った有害事象は、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 例では本事象は回復した。免疫介在性の有害事象である皮膚炎／発疹が発現し、データカットオフ日までに回復したデュルバルマブ群の 5 例では、回復までの期間の中央値は 29 日（範囲：17〜112 日）であった。免疫介在性の有害事象である発疹が発現したプラセボ群の 1 例の回復までの期間は 17 日であった。免疫介在性の有害事象である皮膚炎／発疹の発現率は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群及び単剤療法併合集団のいずれでも、6 カ月時点で 2.5%未満であり、12 カ月時点でも同様に 2.5%未満であった（ISS の 2.9.9 項を参照）。

– 免疫介在性の有害事象と判断された下痢／大腸炎（combined term）は、デュルバルマブ群の 5 例（1.1%）に発現し（プラセボ群では発現例なし）、このうち 2 例に CTCAE Grade 3 の有害事象が認められた。発現までの期間の中央値は 60 日（範囲：1〜253 日）であった。3 例には高用量ステロイドが投与された。データカットオフ日時点で 5 例全例が回復し、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。5 例中 2 例が有害事象により投与を中止した。免疫介在性の有害事象である下痢／大腸炎の発現率は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群及び単剤療法併合集団のいずれでも、6 カ月時点で 2.5%未満であり、12 カ月時点でも同様に 2.5%未満であった（ISS の 2.9.3 項を参照）。
– 免疫介在性の有害事象と判断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%）に発現した。1 例に認められた CTCAE Grade 3 の有害事象を除き、他の有害事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。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。一方、単剤療法併合集団では、免疫介在性の有害事象とされた甲状腺機能低下症は 7.3%の患者に発現した（第 5 部 5.3.5.3 項の表 2.7.4.6.20 を参照）。デュルバルマブ群の 44 例全例及びプラセボ群の 3 例全例に内分泌治療が行われ、全身ステロイド又は他の免疫抑制剤が投与された患者はいずれの投与群でも認められなかった。いずれの例も有害事象による投与中止には至らなかった。免疫介在性の有害事象である甲状腺機能低下症の発現率は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群及び単剤療法併合集団のいずれでも、6 カ月時点では約 7.5%、12 カ月時点では 10.5%であった（ISS の 2.9.7 項を参照）。
– 免疫介在性の有害事象と判断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（プラセボ投与群では発現例なし）。いずれの有害事象も CTCAE Grade 1 又は 2 であった。発現までの期間の中央値は 42 日（範囲：14〜195 日）であった。5 例（1.1%）には全身ステロイドが、1 例には高用量ステロイドが投与され、10 例（2.1%）には内分泌治療が行われた。データカットオフ日時点で 8 例が回復し、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。甲状腺機能亢進症により投与中止に至った患者は認められなかった。免疫介在性の有害事象である甲状腺機能亢進症の発現率は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群で、6 カ月時点では約 2.5%、12 カ月時点では 3%未満であったが、単剤療法併合集団でも同様であり、6 カ月時点及び 12 カ月時点で 2%であった（ISS の 2.9.7 項を参照）。
– 免疫介在性の有害事象と判断された肝臓に関連する事象は、デュルバルマブ群の 3 例（0.6%）に発現した（プラセボ投与群では発現例なし）。いずれの有害事象も

CTCAE Grade 1 又は 2 であった。発現までの期間の中央値は 70 日（範囲：42～126 日）であった。1 例には高用量ステロイドが投与された。データカットオフ日時点で 2 例が回復し、肝臓に関連する事象により投与中止に至った患者は認められなかった。有害事象回復までの期間の中央値は 62.0 日（範囲：42～84 日）であった。

肺臓炎／放射線性肺臓炎

肺臓炎は、抗 PD-1/PD-L1 抗体の投与歴を有する患者にみられ、更に肺への放射線療法歴を有する患者でも認められることが多い。本試験に組み入れた患者は、無作為割付け前 42 日以内に根治的 cCRT の最終照射を受けているため、デュルバルマブを投与した患者の症状及び徴候から、治験担当医師が肺臓炎と放射線性肺臓炎の鑑別診断を行う事は困難であった。

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、免疫介在性の有害事象の可能性ありとみなして全事象を抽出し、判定を実施した。直近に施行した放射線療法は、明らかに免疫介在性の有害事象とは別の要因であるため、PACIFIC 試験では放射線性肺臓炎を注目すべき有害事象としなかった。しかし、肺臓炎と同様の所見を呈する放射線性肺臓炎の鑑別は困難であるため、PACIFIC 試験では「放射線性肺臓炎」に合致する有害事象についても評価を行った。Durvalumab Immune-mediated Adverse Events [imAE] Characterization Charter（PACIFIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 項を参照）では、照射範囲に一致するような X 線画像上の変化は、放射線が別の要因であることを裏付ける所見であるため、免疫介在性の肺臓炎ではなく放射線性肺臓炎と診断するのが妥当であると指摘している。

放射線性肺臓炎のリスクは高く、また治験担当医師の臨床判断に基づく鑑別診断が困難であることから、免疫介在性の肺臓炎と取り違えて報告する可能性があるため、PACIFIC 試験の解析では、注目すべき有害事象である肺臓炎と同様の所見に対する基本語である放射線性肺臓炎を併合した。このため、注目すべき有害事象のグループ化事象である肺臓炎及び個別の基本語である放射線性肺臓炎については、本項ではまとめて考察し、ISS では別個に検討した（ISS の 2.9.3 項を参照）。

肺臓炎（グループ化事象）は注目すべき有害事象として、デュルバルマブ群では 13.7%に、プラセボ群では 9.4%に認められ、放射線性肺臓炎（基本語）は、それぞれ 20.2%及び 15.4%に認められた（表 12）。注目すべき有害事象の combined term である肺臓炎／放射線性肺臓炎は両投与群ともに発現率が高かった。全体として、デュルバルマブ群の発現率はプラセボ群と比較して数値的に高かった（それぞれ 33.9%及び 24.8%、図 1及び表 12）。ただし、以下の点に注意が必要である。

- 注目すべき有害事象である 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%、プラセボ群では 3.0%と両投与群で同様であり、CTCAE Grade 4 の有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は、デュルバルマブ群の 1.1%及びプラセボ群の 1.7%に認められた。
- 重篤な有害事象として報告された注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 7.2%、プラセボ群では 5.1%であり、両投与群で同様であった。
- 注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現例のうち、投与中止に至った有害事象は、デュルバルマブ群では 30 例/161 例（18.6%）、プラセボ群では 10 例/58 例（17.2%）であり、両投与群で同様であった（投与群の全例数に対しては、それぞれ 6.3%及び 4.3%）。

- 治験薬の初回投与から発現までの期間の中央値は両投与群ともに同一（55.0 日）であり（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）、いずれの投与群でも患者の半数以上では発現時期が治験薬の初回投与から 8 週以内であった。
- 放射線の最終照射から発現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。放射線の最終照射から 8 週以内の発現は、デュルバルマブ群では 27.3%、プラセボ群では 17.2%であり、12 週以内の発現は、それぞれ 64.6%及び 58.6%であった。
- 事後解析を実施し、試験開始前の総放射線量（54 Gy 未満、54～66 Gy、及び 66 Gy 超）と肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率との関連を評価した。両投与群ともに、患者の大多数（デュルバルマブ群：93.0%、プラセボ群：91.8%）は 54～66 Gy の放射線照射を受けており、54 Gy 未満はデュルバルマブ群では 0.6%、プラセボ群では 0%、66 Gy 超はデュルバルマブ群では 6.3%、プラセボ群では 8.2%であった。放射線量の各カテゴリーで患者数に偏りがあったことから、上記データから臨床的に意味のある結論を導き出すことは困難であった。しかし、いずれの投与群でも、有害事象の発現率、重症度及び転帰は、高い放射線量（66 Gy 超）を照射した患者と 54～66 Gy の線量の患者で同様であったと考えられる。ISS の表 2.7.4.6.38 を参照されたい。
- 事後解析で、試験開始前に施行した放射線療法の照射期間（4 週未満、4 週以上 6 週未満、及び 6 週以上）と肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率との関連を評価した。両投与群ともに、患者の大多数（デュルバルマブ群：86.1%、プラセボ群：83.3%）は放射線照射期間が 6 週以上であり、4 週未満はデュルバルマブ群では 0.8%、プラセボ群では 0.9%、4 週以上 6 週未満はデュルバルマブ群では 13.1%、プラセボ群では 15.8%であった。放射線照射期間の各カテゴリーで患者数に偏りがあったことから、上記データから臨床的に意味のある結論を導き出すことは困難であった。しかし、いずれの投与群でも、有害事象の発現率、重症度及び転帰は、放射線照射期間が長期（6 週以上）にわたった患者と 4 週以上 6 週未満の期間の患者で同様であったと考えられる。ISS の表 2.7.4.6.41 を参照されたい。
- 事後解析で、最終の放射線照射から治験薬の初回投与までの期間（2 週未満、2 週以上 4 週未満、及び 4 週以上）と肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率との関連を評価した。両投与群ともに、最終の放射線照射からの期間が長い患者が多かった。デュルバルマブ群では、2 週未満が 23.8%、2 週以上 4 週未満が 32.0%、4 週以上が 44.2%であり、プラセボ群では、2 週未満が 24.8%、2 週以上 4 週未満が 32.5%、4 週以上が 42.7%であった。いずれの投与群でも、肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率（重症度、重篤度、及びステロイド使用の有無などの主な分類を含む）と放射線の最終照射から治験薬の初回投与までの期間に明らかな相関関係は認められなかった。ISS の表 2.7.4.6.40 を参照されたい。
- データカットオフ日時点で、注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎が回復した患者の割合は、デュルバルマブ群ではプラセボ群と比較して高く、デュルバルマブ群では 76 例/161 例（47.2%）であったのに対しプラセボ群では 21 例/58 例（36.2%）であった。

図 1　　注目すべき有害事象である肺臓炎／放射線性肺臓炎（Combined Term）：全ての事象、CTCAE Grade 3 以上の事象及び重篤な事象の発現例数（PACIFIC 試験）

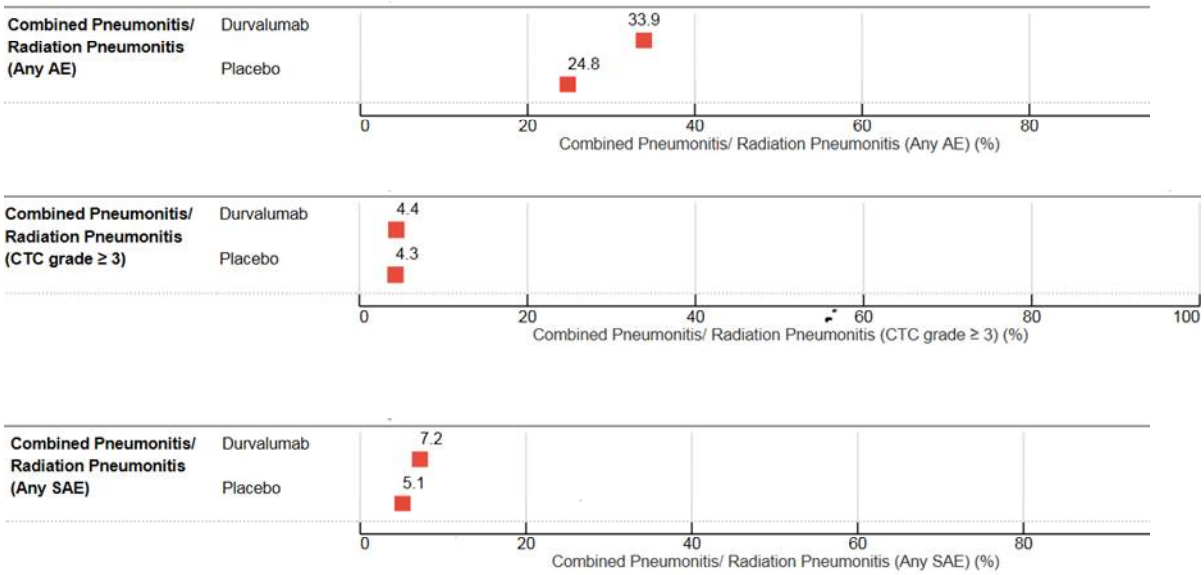


表 12　注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象（肺臓炎、放射線性肺臓炎、及び肺臓炎／放射線性肺臓炎）の分類別発現例数（PACIFIC 試験）

					Treatment administered						
Event	Treatment	Category	Any AE	CTCAE Grade 3-4	Systemic cortico-steroid	High-dose steroid	Other immune-suppressant	Led to discontin-uation	Resulted in death	Not resolved[b]	Resolved[b]
肺臓炎／放射線性肺臓炎	Durvalumab	AE	161 (33.9)	16 (3.4)	100 (21.1)	56 (11.8)	2 (0.4)	30	5	80 (49.7)	76 (47.2)
		imAE	79 (16.6)	12 (2.5)	60 (12.6)	37 (7.8)	2 (0.4)	24	5	31 (39.2)	43 (54.4)
	Placebo	AE	58 (24.8)	7 (3.0)	30 (12.8)	23 (9.8)	1 (0.4)	10	4	33 (56.9)	21 (36.2)
		imAE	31 (13.2)	7 (3.0)	22 (9.4)	17 (7.3)	1 (0.4)	9	4	14 (45.2)	13 (41.9)
肺臓炎	Durvalumab	AESI	65 (13.7)	9 (1.9)	48 (10.1)	31 (6.5)	2 (0.4)	24	4	27 (41.5)	34 (52.3)
		imAE	51 (10.7)	8 (1.7)	44 (9.3)	28 (5.9)	2 (0.4)	21	4	20 (39.2)	27 (52.9)
	Placebo	AESI	22 (9.4)	6 (2.6)	13 (5.6)	11 (4.7)	1 (0.4)	7	3	11 (50.0)	8 (36.4)
		imAE	16 (6.8)	6 (2.6)	11 (4.7)	9 (3.8)	1 (0.4)	7	3	7 (43.8)	6 (37.5)
放射線性肺臓炎	Durvalumab	AE	96 (20.2)	7 (1.5)	52 (10.9)	25 (5.3)	0	6	1	53 (55.2)	42 (43.8)
		imAE	28 (5.9)	4 (0.8)	16 (3.4)	9 (1.9)	0	3	1	11 (39.3)	16 (57.1)
	Placebo	AE	36 (15.4)	1 (0.4)	17 (7.3)	12 (5.1)	0	3	1	22 (61.1)	13 (36.1)
		imAE	15 (6.4)	1 (0.4)	11 (4.7)	8 (3.4)	0	2	1	7 (46.7)	7 (46.7)

a　As assessed by the investigator.
b　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
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.7 及び表 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／放射線性肺臓炎の発現率は、両投与群でバランスがとれており、デュルバルマブ群では 16.6%、プラセボ群では 13.2%であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.7 及び表 11.3.8.8 を参照）。
  - CTCAE Grade 3 の免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では 2.5%、プラセボ群では 3.0%であり、両投与群で同様であった。CTCAE Grade 4 の免疫介在性の有害事象はいずれの投与群でも認められなかったが、CTCAE Grade 5 の免疫介在性の有害事象は、それぞれ 1.1%及び 1.7%であった。
  - 重篤な有害事象と判断された免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブ群では 4.2%、プラセボ群では 4.7%であった。
  - 免疫介在性の有害事象の累積発現率を経時的に評価するため、治験薬を投与した患者全例のデータを用い、免疫介在性の有害事象の発現までの期間について Kaplan-Meier 解析を実施した。免疫介在性の有害事象が認められなかった患者については、最も早いデータカットオフ日、死亡日又は最終投与日から 90 日後の時点で打ち切りとした。単剤療法併合集団で 20 例超に発現した免疫介在性の有害事象のみを対象に、本解析を実施した。上記の条件に基づき、免疫介在性の皮膚炎／発疹、下痢／大腸炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、及び肺臓炎について、有害事象発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。また、CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象である肺臓炎についても、発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を作成した。上記の Kaplan-Meier 解析より、いずれの免疫介在性の有害事象も、経時的な発現率が極めて低いことが示された。甲状腺機能低下症及び肺臓炎を除き、評価した様々な免疫介在性の有害事象の累積発現率は、6 カ月時点及び 12 カ月時点ともに 3%未満であった。甲状腺機能低下症及び肺臓炎については、6 カ月時点及び 12 カ月時点の発現率はともに 12%未満であった。以上より、デュルバルマブを投与した患者で免疫介在性の有害事象が発現するリスクは低いこと、また、6 カ月を超えて初発の免疫介在性の有害事象が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みられないことが裏付けられた。

2.7.4.2.9 PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群及び単剤療法併合集団での有害事象の比較

PACIFIC 試験には本試験組入れ前 6 週以内に化学放射線療法を施行した患者が含まれ、単剤療法併合集団には後期ステージの進行疾患を有し、治療歴が複数回に及ぶ患者が含まれていた点で、PACIFIC 試験の患者集団と単剤療法併合集団の患者集団は異なっていた。上記の差異（治験実施計画書に準拠）を除き、人口統計学的特性及びベースライン特性について、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男性患者が少なく、欧州における患者が少なく、喫煙者が少なかったものの、全体としては、単剤療法併合集団における患者は PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群の患者と同様であった。

投与期間について、単剤療法併合集団（17.9 週）では、PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群（44.0 週）と比較して短かったが、これは単剤療法併合集団の患者集団を反映していると考えられる。このような相違はあるものの、曝露量及びフォローアップ期間はデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与の安全性プロファイルを明らかにするうえで十分であると考えられた。

肺臓炎／放射線性肺臓炎及び肺感染症（PACIFIC 試験の両投与群で単剤療法併合集団と比較して発現率が高かった）を除き、単剤療法併合集団で報告された有害事象の種類、発現率及び重症

度は、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群とほぼ同様であり、患者数の多い単剤療法併合集団では未知又は予期できない安全性上の所見は確認されなかった。

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 の有害事象の発現率（単剤療法併合集団：43.9%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：32.0%）及び重篤な有害事象の発現率（それぞれ 37.2%及び 28.6%）が高かったことは、2 つのデータセットの患者集団の違いによるものと考えられる。曝露量で調整した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、単剤療法併合集団では 94.0/100 人年、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 47.5/100 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が高かった（単剤療法併合集団：9.4%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：15.4%）が、これは主に肺臓炎の発現率の差によるものであり、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）。

注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応の患者を除き、注目すべき有害事象は単剤療法併合集団で 1048 例（55.5%）に認められ、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群の 65.5%よりも少なかった。曝露量で調整した注目すべき有害事象の発現率は、プラセボ群の 82.1/100 人年に対し、デュルバルマブ群では 98.2/100 人年であった（ISS の表 2.7.4.6.4 を参照）

1 例を除き、放射線性肺臓炎が認められた全例が PACIFIC 試験の患者であったことを考慮し、追加解析を実施して、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と ATLANTIC 試験及び 1108 試験のみを含む併合データセットを比較した。患者数がより少ない本併合データセットで、注目すべき有害事象である肺臓炎の発現率は 2.3%、免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎の発現率は 2.0%であったことから、本有害事象の発現率には、直近に化学放射線療法を受けた PACIFIC 試験の患者における発現が大きく影響していることが裏付けられる。PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団（及び ATLANTIC 試験と 1108 試験のみの併合データセット）との比較結果の詳細については、ISS の 2.9 項を参照されたい。

腎臓に関連する免疫介在性の有害事象のうち、免疫介在性の腎炎は単剤療法併合集団の 3 例（0.2%）に発現し、3 例全例が治験薬の投与中止に至った。1 例は CTCAE Grade 2 の自己免疫性腎炎、1 例は CTCAE Grade 2 の膜性糸球体腎炎、1 例は CTCAE Grade 3 の尿細管間質性腎炎であった。発現までの期間の中央値は 95 日（範囲：29～239 日）であった。3 例全例に全身ステロイドを投与し、2 例には高用量ステロイドの投与が行われた。2 例の有害事象は回復した（ISS の表 2.7.4.6.35 及び表 2.7.4.6.36 を参照）。

その他の注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象については、単剤療法併合集団及び PACIFIC 試験のデュルバルマブ群の結果は概ね一致していた。以下に例を挙げる。

- 皮膚炎／発疹：
  注目すべき有害事象として、単剤療法併合集団では 25.8%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 32.6%に認められた。
  免疫介在性の有害事象として、単剤療法併合集団では 1.6%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 1.9%に認められた。
- 下痢／大腸炎：
  注目すべき有害事象として、単剤療法併合集団では 17.8%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 18.9%に認められた。

免疫介在性の有害事象として、単剤療法併合集団では 1.6%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 1.1%に認められた。

- 甲状腺機能亢進症：
  注目すべき有害事象として、単剤療法併合集団では 7.1%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では 10.1%に認められた。
  免疫介在性の有害事象として、単剤療法併合集団では 1.8%、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群で 2.7%に認められた。

2.7.4.2.10 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ことが明らかにされている。

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、MedDRA の高位グループ語（高位用語に基づき併合したため、高位グループ語である Infections pathogen unspecified は除く）に基づき併合した。また、肺炎、敗血症及び尿路感染は、更に改変したグループ化事象を用いて解析した。感染症に関する情報の詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.3.5 項を参照されたい。また、この 2 つのグループ化事象に含めた基本語の一覧は、PACIFIC 試験の治験総括報告書表 11.3.4.3.7 及び表 11.3.4.3.17 を参照されたい。

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、デュルバルマブ群では 56.0%に、プラセボ群では 46.6%に発現した（表 13）。感染症に関連する有害事象は、患者の大多数で、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は 9.1%に、プラセボ群では 7.7%に認められた。治験薬の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 2.3%に、プラセボ群では 2.6%に認められた。投与延期に至った感染症に関連する有害事象は、それぞれ 13.7%及び 10.7%に認められた。報告された感染症の種類は、概ね本患者集団の基礎疾患の癌種と整合していた。

感染症に関連する重篤な有害事象は、デュルバルマブ群では 10.9%に、プラセボ群では 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 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）に、プラセボ群では 2.1%（肺炎が 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）に発現した。死亡した患者全例の詳細の全文については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4.1 項を参照されたい。

表 13　感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients[a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any adverse event	266 (56.0)	109 (46.6)
Any AE causally related to treatment [b]	26 (5.5)	10 (4.3)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	43 (9.1)	18 (7.7)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	6 (1.3)	1 (0.4)
Any SAE (including events with outcome = death)	52 (10.9)	21 (9.0)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b]	8 (1.7)	1 (0.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment[c]	11 (2.3)	6 (2.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	5 (1.1)	1 (0.4)
Any AE with outcome = death	5 (1.1)	5 (2.1)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment[b]	0	0
Any AE leading to dose delay[d]	65 (13.7)	25 (10.7)

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 Action taken = study treatment permanently stopped
d AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing CRF forms only leading to infusion interruptions.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); SAE = serious adverse event
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4、表 11.3.2.4.1、表 11.3.2.8、表 11.3.3.1.3、表 11.3.3.1.3.1、表 11.3.4.1.1、表 11.3.4.1.2、表 11.3.4.2.1 及び表 11.3.4.2.2 から引用

特定の感染症に関連する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ね同様であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.3.9 を参照）。

- 肺炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群では 17.1%、プラセボ群で 11.5%であった。
- 上気道感染（グループ化事象）は、デュルバルマブ群では 26.1%、プラセボ群では 19.2%であった。
- 歯牙および口腔内軟部組織感染（グループ化事象）は、デュルバルマブ群では 3.6%、プラセボ群では 0.4%であった。
- 口腔カンジダ症（基本語）は、デュルバルマブ群では 3.2%、プラセボ群では 0.9%であった。
- インフルエンザ（基本語）は、デュルバルマブ群では 2.5%、プラセボ群では 0.9%であった。

2.7.4.2.11 抗薬物抗体に関連する有害事象

PACIFIC 試験では、治験薬投与下における ADA の発現率は全体として低く、デュルバルマブ群では 1.7%（7 例/401 例）、プラセボ群では 2.5%（5 例/200 例）であった。中和抗体（nAb）はデュルバルマブ群の 3 例に検出され、このうち 1 例ではベースライン時にのみ検出された（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.8.5 を参照）。ADA 陽性又は nAb 陽性の患者では、注入に伴う反応は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.7 項を参照）。

単剤療法併合集団では、治験薬投与下における ADA の発現率は 2.9%（45 例/1570 例）であり、nAb は 0.5%（8 例/1570 例）であった（ISS の 2.10 項を参照）。ADA 陽性患者のうち、1 例のみに注入に伴う反応が認められた。本患者は ADA 陽性かつ nAb 陽性であり、初回投与 29 日目及び初回投与 45 日目に注入に伴う反応が認められたが、その後回復した。ADA 陽性患者に発現した有害事象の種類は、ADA 陰性患者に発現した有害事象と同様であった。ADA 陽性であることによって臨床上の安全性の懸念が生じる有害事象について、予期せぬ性質又はパターンは認められなかった。

以上より、ADA 又は nAb が安全性に影響を及ぼす可能性があるという明らかなエビデンスは得られなかった。

2.7.4.2.12 副作用

副作用は、あらゆる情報源（非臨床試験における知見、現在も継続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）、更に対象集団における無作為化対照薬／プラセボ対照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き、継続的に実施しているシグナル評価によって特定された。

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について、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並びに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
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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試験（PACIFIC 試験［評価資料］）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症例報告書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、デュルバルマブ群における

発現率がプラセボ群と比較して高いと定義した。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、高重症度ではなく低重症度の有害事象で発現率が高い有害事象が若干確認された。CTCAE Grade 3～4 又は CTCAE Grade 5 の有害事象、投与中止に至った有害事象又は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

上記の有害事象の多くは、重症度が低く、処置なし又は処置ありで回復し、デュルバルマブ投与中止に至ることはなかった。

グループ化事象が肺炎である有害事象は、低重症度における発現率の上昇がみられたが、高重症度（CTCAE Grade 3～4 又は CTCAE Grade 5）では発現率の上昇は認められなかった。肺炎の発現時期に関して、デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれでも、集積性に一定のパターンは認められなかった。いずれの投与群でも、肺炎の多く（80%超）は、肺臓炎／放射線性肺臓炎、又は肺炎の発現日の 7 日以内のステロイド使用とは関係なく、密接な時間的関連性もみられなかった。いずれの投与群でも肺炎の多くは処置により回復した。デュルバルマブ群及びプラセボ群で、投与中止に至った肺炎（デュルバルマブ群：9 例［1.9%］、プラセボ群：5 例［2.1%］）、データカットオフ日時点で未回復の肺炎（それぞれ 11 例［2.3%］及び 5 例［2.1%］）、及び死亡に至った肺炎（それぞれ 3 例［0.6%］及び 4 例［1.7%］）の発現率に差は認められなかった。デュルバルマブ群及びプラセボ群のいずれでも肺炎の発現パターンは同様であったことから、肺炎は対象母集団固有のリスクであることが示唆された。低重症度の肺炎の発現率（デュルバルマブ群：17.1%、プラセボ群：11.5%）の臨床的な影響はきわめて小さく、管理可能であった。

ベースラインから悪化し、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臨床検査値異常は、ALT 増加、AST 増加、クレアチニン増加、甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加及び TSH 減少であった（表 15）。

米国の製品安全性参照情報の警告及び使用上の注意の項に記載することが重要と判断されたリスク

デュルバルマブで確認された重要な免疫介在性の有害事象は、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、及び心筋炎であった。上記有害事象の発現率は低いものの、個々の患者では重篤になる、あるいは生命を脅かす可能性がある有害事象であり、注意深いモニタリング、早期発見、時宜を得たデュルバルマブの休薬／投与中止及び全身ステロイド又は内分泌治療等の適切な処置による医学的介入が必要である。上記の免疫介在性の有害事象については、2.7.4.2.8項に包括的に記載した。デュルバルマブの米国の製品安全性参照情報には、使用上の注意の項に、重要な免疫介在性の有害事象をその特徴の正確な評価とともに記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

注入に伴う反応について、全体の発現率は、PACIFIC 試験の対象集団では 1.9%、単剤療法併合集団では 1.9%であった。重度の注入に伴う反応（CTCAE Grade 3 又は 4）は、PACIFIC 試験の対象集団では認められなかったが、CTCAE Grade 3 の注入に伴う反応は単剤療法併合集団の 0.3%

に認められた。CTCAE Grade 4 以上の事象は認められなかった。重度又は生命を脅かす注入に伴う反応は、デュルバルマブ投与の中断又は中止につながるため、注意深いモニタリング、早期発見及び時宜を得た介入が必要となる可能性がある。以上より、重度の注入に伴う反応は重要なリスクと判断し、デュルバルマブの製品安全性参照情報には、使用上の注意の項に注入に伴う反応を記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

以上の有害事象は、デュルバルマブの米国の製品安全性参照情報の好ましくない作用の項にも記載する。

好ましくない作用の項に記載するリスクのうち、米国の製品安全性参照情報の警告及び使用上の注意の項に記載することが重要とは判断されなかったリスク

肺炎

肺炎のリスクは、プラセボ群で認められたように背景としての発現率が高く、これは基礎疾患の自然経過及び対象集団の特性と整合する。発現率の差は重症度の低い肺炎のみで認められるが、重症度の低い事象は対象集団におけるデュルバルマブのベネフィット・リスクへの影響はないと考えられる。肺炎のリスクは、当該疾患の患者を治療する医療従事者にはよく知られているため、標準的な診療の一環として適切な処置方法が実施されている。

口腔カンジダ症、上気道感染、インフルエンザ、歯牙および口腔内軟部組織感染、寝汗、排尿困難、発声障害、末梢性浮腫、発熱、腹痛、咳嗽／湿性咳嗽、筋肉痛

上記の有害事象は全て臨床的な影響は小さく、患者に対するリスクは治療対象の適応症の重症度と比べてきわめて小さいと判断されるため、対象母集団におけるデュルバルマブのベネフィット・リスクへの影響はない。

以上の有害事象を、デュルバルマブの米国の製品安全性参照情報の好ましくない作用の項に記載する。

副作用の発現率

適応症の対象母集団における副作用の発現率は、PACIFIC 試験における因果関係を問わない有害事象の発現率に基づいて推定した。確認された副作用は全て表 14に示した。

PACIFIC 試験では認められなかった副作用については、単剤療法併合集団における因果関係を問わない有害事象の発現率に基づいて推定した。

副作用は MedDRA の器官別大分類に従って、デュルバルマブ群における発現率が高い順に一覧にした。それぞれの発現率グループ内では、重篤度の高い順に副作用を記載した。それぞれの副作用に対応する発現率グループは、CIOMS III の慣例に基づき、（1）極めて高率（10%以上）、（2）高率（1%以上 10%未満）、（3）低率（0.1%以上 1%未満）、（4）まれ（0.01%以上 0.1%未満）、（5）極めてまれ（0.01%未満）、（6）不明（データからは推測不能）と定義した。

表 14　副作用の発現率及び CTCAE Grade

MedDRA system organ class/ Preferred term	Number (%) of patients					
	Durvalumab (N=475)			Placebo (N=234)		
	Frequency	Any Grade	Grade 3-4	Frequency	Any Grade	Grade 3-4
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽／湿性咳嗽	Very common	191 (40.2%)	3 (0.6%)	Very common	71 (30.3%)	1 (0.4%)
肺臓炎 [a]	Very common	60 (12.6%)	8 (1.7%)	Common	18 (7.7%)	4 (1.7%)
発声障害	Common	18 (3.8%)	0	Uncommon	2 (0.9%)	0
間質性肺疾患	Uncommon	3 (0.6%)	0	Common	3 (1.3%)	1 (0.4%)
肝胆道系障害						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [c]	Common	29 (6.1%)	9 (1.9%)	Common	4 (1.7%)	0
肝炎 [a,c]	Uncommon	3 (0.6%)	0	Uncommon	1 (0.4%)	0
胃腸障害						
下痢	Very common	87 (18.3%)	3 (0.6%)	Very common	44 (18.8%)	3 (1.3%)
腹痛 [c]	Very common	48 (10.1%)	2 (0.4%)	Common	14 (6.0%)	1 (0.4%)
大腸炎 [c]	Common	5 (1.1%)	1 (0.2%)	Uncommon	1 (0.4%)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症 [c]	Very common	55 (11.6%)	1 (0.2%)	Common	4 (1.7%)	0
甲状腺機能亢進症 [c]	Common	39 (8.2%)	0	Common	5 (2.1%)	0
副腎機能不全	Uncommon	1 (0.2%)	0		0	0
1 型糖尿病	Uncommon	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
下垂体機能低下症 [b]	Not reported			Not reported		
尿崩症 [b]	Not reported			Not reported		

表 14　副作用の発現率及び CTCAE Grade

MedDRA system organ class/ Preferred term	Number (%) of patients					
	Durvalumab (N=475)			Placebo (N=234)		
	Frequency	Any Grade	Grade 3-4	Frequency	Any Grade	Grade 3-4
腎および尿路障害						
血中クレアチニン増加	Common	22 (4.6%)	1 (0.2%)	Common	6 (2.6%)	0
排尿困難	Common	11 (2.3%)	0		0	0
腎炎 [c]	Uncommon	2 (0.4%)	0		0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹 [c]	Very common	103 (21.7%)	3 (0.6%)	Very common	28 (12.0%)	0
そう痒症 [c]	Very common	59 (12.4%)	0	Common	13 (5.6%)	0
寝汗	Common	11 (2.3%)	0		0	0
皮膚炎	Common	7 (1.5%)	0	Uncommon	1 (0.4%)	0
心臓障害						
心筋炎 [d]	Not reported			Uncommon	1 (0.4%)[d]	1 (0.4%)[d]
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	Very common	70 (14.7%)	1 (0.2%)	Common	21 (9.0%)	0
末梢性浮腫	Common	37 (7.8%)	0	Common	9 (3.8%)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染 [c]	Very common	124 (26.1%)	2 (0.4%)	Very common	45 (19.2%)	0
肺炎 [a]	Very common	81 (17.1%)	31 (6.5%)	Very common	27 (11.5%)	13 (5.6%)
歯牙および口腔内軟部組織感染 [c]	Common	17 (3.6%)	0	Uncommon	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	Common	15 (3.2%)	0	Uncommon	2 (0.9%)	0
インフルエンザ	Common	12 (2.5%)	0	Uncommon	2 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	Common	38 (8.0%)	1 (0.2%)	Common	10 (4.3%)	0

表 14　副作用の発現率及び CTCAE Grade

MedDRA system organ class/ Preferred term	Number (%) of patients					
	Durvalumab (N=475)			Placebo (N=234)		
	Frequency	Any Grade	Grade 3-4	Frequency	Any Grade	Grade 3-4
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応[c]	Common	9 (1.9%)	0	Uncommon	1 (0.4%)	0

a Fatal pneumonitis and fatal pneumonia were reported at a similar rate between the durvalumab group and the placebo group in PACIFIC; fatal hepatitis was reported in other clinical trials.

b Events not observed in PACIFIC but observed in other clinical trials in the Monotherapy Pool (n=1889) included hypopituitarism with diabetes insipidus, myocarditis: rare in any grade, rare in Grade 3-4.

c 以下の基本語も含む。「腹痛」は腹痛、下腹部痛、上腹部痛、及び側腹部痛を含む。「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、及びトランスアミナーゼ上昇を含む。「大腸炎」は大腸炎、小腸炎、腸炎、及び直腸炎を含む。「咳嗽／湿性咳嗽」は咳嗽及び湿性咳嗽を含む。「歯牙および口腔内軟部組織感染」は歯肉炎、口腔感染、歯周炎、歯髄炎、歯膿瘍、及び歯感染を含む。「肝炎」は肝炎、自己免疫性肝炎、中毒性肝炎、肝細胞損傷、急性肝炎、及び肝毒性を含む。「甲状腺機能低下症」は自己免疫性甲状腺機能低下症及び甲状腺機能低下症を含む。「甲状腺機能亢進症」は甲状腺機能亢進症、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、及びバセドウ病を含む。「腎炎」は自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎、腎炎、糸球体腎炎、及び膜性糸球体腎炎を含む。「肺炎」は肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、壊死性肺炎、肺炎球菌性肺炎、及びレンサ球菌性肺炎を含む。「そう痒症」は全身性そう痒症及びそう痒症を含む。「発疹」は紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、湿疹、及び発疹を含む。「上気道感染」は喉頭炎、鼻咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、気管気管支炎、及び上気道感染を含む。「注入に伴う反応」は注入に伴う反応及び投与 1 日以内に発現した蕁麻疹を含む。

d One patient in the placebo group had an event of fatal eosinophilic myocarditis

Includes AEs with an onset date on or after the date of the last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities version 19.1

ISS 表 2.7.4.7.10.1、表 2.7.4.7.10.2、表 3.D 及び表 3.E から引用

表 15　ベースラインから悪化し、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臨床検査値異常（PACIFIC 試験）

	Number (%) of patients					
	Durvalumab (N=475)			Placebo (N=234)		
Laboratory abnormality	N	Any Grade	Grade 3-4	N	Any Grade	Grade 3-4
ALT increased	470	181 (38.5%)	11 (2.3%)	228	49 (21.5%)	1 (0.4%)
AST increased	469	169 (36.0%)	13 (2.8%)	228	48 (21.1%)	1 (0.4%)
Creatinine increased	465	76 (16.3%)	0	226	23 (10.2%)	0
TSH elevated >ULN and above baseline	464	123 (26.5%)	NA	224	30 (13.4%)	NA
TSH decreased <ULN and below baseline	464	148 (31.9%)	NA	224	35 (15.6%)	NA

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Based on the patient's worst change from baseline.
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; NA = not applicable; TSH = thyroid stimulating hormone
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.4.2 及び表 11.3.10.1.5.1 から引用

2.7.4.2.13　個別有害事象の文章による説明

PACIFIC 試験における患者の安全性に関する詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 11.4 項を参照されたい。

単剤療法併合集団における患者の詳細については ISS の 2.10 項を、ATLANTIC 試験及び 1108 試験における患者の詳細については ATLANTIC 試験の治験総括報告書 11.4 項及び 1108 試験の治験総括報告書 12.3.2 項を参照されたい。

2.7.4.3　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について、臨床検査結果を個別に示した。それぞれのカテゴリーにおける結果を、以下の 3 通りで評価した。

- 平均値の経時的変化
- 個々の患者における経時的変化
- 臨床的に重要な個々の異常値

臨床検査値の全体評価に関する考察については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 5 項を参照されたい。

臨床検査値の評価を以下に記載する。

- 血液学的検査値について、いずれの投与群でも、ベースラインからの臨床的に重要な経時的な変化又は傾向は認められなかった。

- デュルバルマブ群の 4 例に、基準値上限の 10 倍を超える ALT 値又は AST 値が認められた。Potential Hy's Law の基準に合致した患者はいなかった。
- いずれの投与群でも、クレアチニン値がベースライン以降に CTCAE Grade 3 以上に変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 TSH 値が認められた。

いずれの投与群でも、バイタルサインについて注目に値するベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.3.1 血液学検査

データカットオフ日時点で、いずれの投与群でも、血液学的検査値にはベースラインからの臨床的に重要な経時的な変化又は傾向は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.1.2 項を参照）。

治験薬投与期間中の血液学的検査値の最大 CTCAE Grade は、いずれの投与群でも患者の大多数で 0、1、又は 2 であった。試験期間中、CTCAE Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少がデュルバルマブ群の 1.9%及びプラセボ群の 3.9%に、CTCAE Grade 3 又は 4 の白血球減少がデュルバルマブ群の 0.2%及びプラセボ群の 0%に、CTCAE Grade 3 又は 4 のリンパ球減少がデュルバルマブ群の 16.7%及びプラセボ群の 18.1%に、CTCAE Grade 3 又は 4 の好中球減少がデュルバルマブ群の 0.4%及びプラセボ群の 0%に、また CTCAE Grade 3 又は 4 の血小板減少がデュルバルマブ群の 0.4%及びプラセボ群の 0%に認められた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.4.1 を参照）。リンパ球数について、デュルバルマブ群では、ベースラインから最大 3 grade の変化が認められた患者は 104 例（22.3%）、最大 4 grade の変化が認められた患者は 9 例（1.9%）であった。プラセボ群では、ベースラインから最大 3 grade の変化が認められた患者は 52 例（22.9%）、最大 4 grade の変化が認められた患者は 6 例（2.6%）であった。ヘモグロビンについては、ベースラインからの変化は最大 3 grade のみであり、デュルバルマブ群で 9 例（1.9%）、プラセボ群で 9 例（3.9%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.2.1 を参照）。血液学的検査値に臨床的に重要な変化がみられた患者に関する主な情報については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.4.1 を、治験薬投与期間中に CTCAE Grade 3 又は 4 の血小板減少症が発現したデュルバルマブ群の患者 2 例の詳細は、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.1.3 項を参照されたい。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査値で、臨床的に重要なベースラインからの経時的な変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.2 項を参照）。

血液生化学検査値の最大 CTCAE Grade は、いずれの投与群でも患者の大多数で 0、1、又は 2 であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.2.2 項を参照）。高血糖（デュルバルマブ群：8.2%、プラセボ群：7.5%）を除き、CTCAE Grade 3 又は 4 の検査値が認められたのは、いずれの投与群でも 5%未満であった。血液生化学検査項目の多くで、検査値が CTCAE Grade 3 又は 4 であった患者の割合について、両投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。検査値が CTCAE Grade 3 又は 4 であった患者の割合について、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で 1%超高かった血液生化学検査項目は、ALT（デュルバルマブ群：2.3%、プラセボ群：0.4%）、

AST（デュルバルマブ群：2.8%、プラセボ群：0.4%）及びガンマグルタミントランスフェラーゼ（GGT）（デュルバルマブ群：3.4%、プラセボ群：1.7%）であった。

いずれの投与群でも、いずれかの時点で ALT が基準値上限の 3 倍以上又は AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった患者はみられなかった。このため、Potential Hy's Law の基準に合致した患者はいずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.2.4 項を参照）。

CTCAE Grade 3 である基準値上限の 5 倍を超える ALT 又は AST は、デュルバルマブ群では 16 例（3.4%）に、プラセボ群では 1 例（0.4%）にみられた。デュルバルマブ群の患者 4 例に、基準値上限の 10 倍を超える ALT 又は AST が認められた。このうち 2 例は、CTCAE Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇のため治験薬の投与を中止した。詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.2.4 項を参照されたい。

クレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上の患者を、本試験に組入れ可能とした。腎毒性はほとんど認められず、試験実施期間中に腎不全（糸球体濾過率が 15 mL/min 未満）が認められた患者はいなかった。重度の腎機能障害（糸球体濾過率が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）はデュルバルマブ群の 3 例に認められ、プラセボ群では認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.3 項を参照）。この 3 例はいずれも、試験開始時に中等度の腎機能障害（糸球体濾過率が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた。

2.7.4.3.3 甲状腺機能

ベースライン以降に TSH 値が基準値上限を超えたのは、デュルバルマブ群の 134 例（28.2%）及びプラセボ群の 36 例（15.4%）であった。このうちベースライン時に基準値上限以下であったのは、デュルバルマブ群で 111 例（23.4%）、プラセボ群で 24 例（10.3%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.10.1.5 を参照）。デュルバルマブ群の 4.8%及びプラセボ群の 0.4%では、基準値上限の 10 倍を超える TSH 値が認められた。ベースライン以降に TSH 値が基準値下限未満となったのは、デュルバルマブ群の 11 例（2.3%）及びプラセボ群の 4 例（1.7%）であった。このうちベースライン時に基準値下限以上であったのは、デュルバルマブ群で 3 例（0.6%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）であった。

2.7.4.3.4 尿検査

いずれの投与群でも、治験薬投与期間中にベースラインから最大値への変化が認められた（PACIFIC 試験の治験総括報告書 8.5.5 項を参照）。ビリルビン、グルコース、赤血球及びタンパクを含む尿検査項目全てについて、両投与群におけるシフトテーブル上の変化のパターンには、臨床的に意味のある差は認められなかった。

器官別大分類の腎および尿路障害の一部として報告された尿検査値異常に関連する有害事象は、デュルバルマブ群とプラセボ群とで同様であり、血尿（デュルバルマブ群：1.3%、プラセボ群：1.3%）、蛋白尿（デュルバルマブ群：1.5%、プラセボ群：0.4%）及び糖尿（デュルバルマブ群：0.0%、プラセボ群：0.4%）であった。いずれの有害事象も CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、心電図、身体的所見及び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、傾向及び投与群全体の経時的変化、個々の患者における経時的な変化及び臨床的に重要な個々の異常の 3 つの観点から評価した。バイタルサイン、ECG 及び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、集団レベルの要約統計量からは、臨床的に意味のあるベースラインからの経時的な変化又は傾向は、いずれの投与群でもみられなかった。

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な異常

いずれの投与群でも、血圧、心拍数、呼吸数、体温及び体重に関する経時的な要約統計量及びベースラインからの経時変化には臨床的に意味のある変化は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.11.1 を参照）。

バイタルサイン異常に関連する有害事象については、PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3 及び表 11.3.2.4 を参照されたい。

- 低血圧は、デュルバルマブ群では 3.4%、プラセボ群では 2.6%に認められ、両投与群間で同様の発現率であった。多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はそれぞれ 0.6%及び 0.4%であった。
- 高血圧は、デュルバルマブ群では 5.7%、プラセボ群では 3.4%に認められた。多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はそれぞれ 2.1%及び 0.9%であった。また、プラセボ群の 1 例（0.4%）では、基本語が血圧上昇である CTCAE Grade 1 の有害事象が認められた。
- 体重減少はデュルバルマブ群では 2.1%、プラセボ群では 3.8%に、体重増加はそれぞれ 3.4%及び 1.7%の患者に認められた。
- 発熱は、プラセボ群（9.0%）と比較してデュルバルマブ群（14.7%）で多く認められた。その多くが CTCAE Grade 1 又は 2 であり、デュルバルマブ群の患者 1 例（0.2%）が CTCAE Grade 3 であった。

投与期間中の最終観察時に、ベースライン時には正常値であったデュルバルマブ群の患者 2 例（0.9%）で臨床的に重要な ECG 異常（CTCAE Grade 1 の AV ブロック 1 例、CTCAE Grade 1 の洞性徐脈及び上室性期外収縮 1 例）が認められたが、プラセボ群では認められなかった。いずれの患者もベースライン時に臨床的に重要な異常は認められなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.11.2 を参照）。

ATLANTIC 試験では QTc 評価試験を実施したが、デュルバルマブに関連する、臨床的に意味のある心臓への影響を示すエビデンスはみられなかった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書 付録 12.1.13 項を参照）。

2.7.4.4.2 身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

身体所見及び安全性に関連する他の観察項目で、臨床的に意味のある内容は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

安全性データセット（評価資料）及び単剤療法併合集団で評価した主なサブグループ間で、デュルバルマブの安全性及び忍容性は同様であった。いずれのサブグループでも、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。サブグループにおける有害事象発現率の差は、患者数の相違を考慮して解釈する必要がある。

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、様々な内因性要因とデュルバルマブの安全性プロファイルとの関係を要約する。本データは、人口統計学的要因及び合併症などの他の内因性要因に基づいて行う患者管理では重要なデータである。

以下の内因性要因についてデュルバルマブの安全性プロファイルを評価した。

- 年齢（50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（女性、男性）
- 人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）
- ベースラインの ECOG PS（0、1）
- ベースラインのヘモグロビン（10 g/dL 未満、10 g/dL 以上）

2.7.4.5.1.1 年齢

評価した年齢区分で、デュルバルマブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（ISS の 5.2.1.1 項を参照）。いずれの投与群でも 75 歳以上の患者数は少なかったため（デュルバルマブ群：36 例、プラセボ群：18 例）、両投与群における差について臨床的に意味のある解釈は得られていない。このような限界があるものの、ほとんどの有害事象の分類について、デュルバルマブ群及びプラセボ群間で、有害事象の発現率は概ね同様であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（それぞれ 44.4%及び 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、75 歳以上の患者では、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群の発現率が高かった。

2.7.4.5.1.2 性別

男性及び女性で、デュルバルマブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（ISS の 5.2.1.2 項を参照）。

有害事象の各分類について、デュルバルマブ群及びプラセボ群間で、性別による明らかな相違はみられなかった。

2.7.4.5.1.3 人種

有害事象の分類について、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団には、人種による明らかな差は認められなかった。PACIFIC 試験のデュルバルマブ群では、白人が 336 例（70.1%）、アジア人が 120 例（25.3%）であり、単剤療法併合集団では白人が 1139 例（70.9%）、アジア人が 391 例（20.7%）であった（ISS の 1.3 項及び 5.2.1.3 項を参照）。黒人／アフリカ系ア

メリカ人及びその他の人種における安全性評価は、それぞれの患者数が少なかったため限定的な評価である。

2.7.4.5.1.4 ベースラインの ECOG PS

デュルバルマブ群及びプラセボ群で、全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象、治験薬の投与延期に至った有害事象のいずれについても、ベースラインの ECOG スコアが 0 であった患者の発現率と比較し ECOG スコアが 1 以上であった患者の発現率に何らかの傾向は認められなかった（ISS の表 2.7.4.2.1.6、表 2.7.4.3.1.6 及び 5.2.1.5 項を参照）。

デュルバルマブ群で、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（26.7%）と比較して ECOG スコアが 0 の患者（38.5%）で高かった。プラセボ群では逆の結果であった（スコア 0：15.0%、スコア 1 以上：20.7%）。このほかに、注目すべき有害事象が認められた患者の ECOG スコア別の発現率には明らかな傾向はみられなかった（ISS の表 2.7.4.6.3.6 を参照）。

2.7.4.5.1.5 ベースラインのヘモグロビン

PACIFIC 試験の両投与群で、ベースラインのヘモグロビンが 10 g/dL 未満の患者では 10 g/dL 以上の患者と比較して、器官別大分類が血液およびリンパ系障害及び代謝および栄養障害である有害事象が発現した患者の 100 人年あたりの発現率が高い傾向が認められた（ISS の表 2.7.4.2.3.7 及び ISS の 5.2.1.4 項を参照）。

両投与群で、ベースラインのヘモグロビンが 10 g/dL 未満の患者（デュルバルマブ群：7.5%、プラセボ群：17.1%）では 10 g/dL 以上の患者（それぞれ 2.0%及び 1.0%）と比較して、CTCAE Grade 3 又は 4 の貧血の発現率が高かった（ISS の表 2.7.4.2.7.7 を参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

以下の外因性要因に関して、デュルバルマブの安全性プロファイルを評価した。

- 地域（アジア、欧州、北アメリカ、南アメリカ）
- 喫煙歴（喫煙者、元喫煙者、非喫煙者）

2.7.4.5.2.1 地域

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間で概ね同様であった（ISS の 5.2.2.1 項を参照）。

両投与群で、アジア人の患者では北アメリカ及び南アメリカの患者と比較して、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（それぞれ 23.9%及び 41.6%）及び重篤な有害事象（それぞれ 24.8%及び 34.2%）の発現率が若干低かった。

2.7.4.5.2.2 喫煙歴

デュルバルマブ群及びプラセボ群間では、喫煙歴別の有害事象の発現率に明らかな差は認められなかった（ISS の 5.2.2.2 項を参照）。

2.7.4.5.2.3 PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団の内因性要因／外因性要因の比較

内因性要因／外因性要因について、PACIFIC 試験のデュルバルマブ群と単剤療法併合集団との比較の結果、以下に記載する若干の例外はみられたものの、全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与延期に至った有害事象の発現率に、注目に値する差は認められなかった（ISS の 5.2.1 項を参照）。

投与中止に至った有害事象の発現率は、75 歳以上の患者については PACIFIC 試験のデュルバルマブ群が単剤療法併合集団と比較して高かった（PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：27.8%、単剤療法併合集団：9.6%）。

投与延期に至った有害事象の発現率は、アジア人（PACIFIC 試験のデュルバルマブ群：50.0%、単剤療法併合集団：30.7%）及び非喫煙者（それぞれ 53.5%及び 29.0%）については PACIFIC 試験のデュルバルマブ群が単剤療法併合集団と比較して高かった。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠

PACIFIC 試験の実施期間中に妊娠の報告はなかった。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]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。

作用機序に基づくと、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（非臨床試験結果の詳細については、2.7.4.1.1.3項を参照）。

2.7.4.5.4.2 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（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。

2.7.4.5.4.3 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。

2.7.4.5.5 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 700 mg ではなく 770 mg 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。

2.7.4.5.6 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と、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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6 市販後データ

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 人年と推定される。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。

2.7.4.7 結論

全般的に、デュルバルマブ群に認められた有害事象の種類、発現率及び重症度は、プラセボ群と同様であり、これまでに確立されたデュルバルマブの安全性プロファイルと一致していた。例外として、確立されたデュルバルマブの安全性プロファイルと比較して、PACIFIC 試験の両投与

群では肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率が高かった。有害事象の大多数は、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。有害事象の多くは試験実施期間中に回復し、概して、デュルバルマブの投与継続に影響を及ぼさなかった。

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 の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群では 32.0%、プラセボ群では 27.8%であり、いずれも単剤療法併合集団における CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率（43.9%）よりも低かった。

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、両投与群で同様であった。重篤な有害事象の発現率は、デュルバルマブ群では 28.6%、プラセボ群では 22.6%であり、いずれも単剤療法併合集団における重篤な有害事象の発現率（37.2%）よりも低かった。

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（15.4%）ではプラセボ群（9.8%）及び単剤療法併合集団（9.4%）と比較して高かった。このような差は、主にデュルバルマブ群では投与中止に至った肺臓炎の発現率が高かったことによるものである。しかし、肺臓炎又は放射線性肺臓炎のため治験薬の投与を中止した患者の約半数では、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

死亡に至った有害事象の発現率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%）、いずれも単剤療法併合集団における死亡に至った有害事象の発現率（5.4%）と同様であった。

注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群では 65.5%、プラセボ群では 48.7%に認められた。注目すべき有害事象は PD-1/PD-L1 クラスの免疫療法薬でよくみられるものであり、ステロイド又は内分泌治療の適用、事象回復までのデュルバルマブ投与の延期又は中断、又はデュルバルマブの投与中止など適切な治療ガイドラインに従うことにより、管理可能又は回復可能であった。肺臓炎又は放射線性肺臓炎は、いずれの投与群でも発現率が高かった。デュルバルマブ群（33.9%）ではプラセボ群（24.8%）と比較して発現率が高かったものの、CTCAE Grade 3 以上の肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は両投与群で同様であり、デュルバルマブ群では 4.4%、プラセボ群では 4.3%であった。上記結果は、化学放射線療法を施行した局所進行 NSCLC 患者における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%）と一致していた（Palma et al 2013）。

免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブの免疫介在性の作用機序と整合し、デュルバルマブ群（24.2%）ではプラセボ群（8.1%）と比較して高かった。これに対し、単剤療法併合集団における発現率は 15.6%であった。肺臓炎／放射線性肺臓炎を除き、CTCAE Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象の発現率は、両投与群ともに低かった（デュルバルマブ群：1.7%、プラセボ群：0%）。全体として、免疫介在性の有害事象は、適切な治療ガイドラインに従うことにより、管理可能又は回復可能であった。

PACIFIC 試験で得られたあらゆるデータ及び参考資料とした単剤療法併合集団のデータに基づき、デュルバルマブは良好な安全性及び忍容性を有することが示された。デュルバルマブの安全性プロファイルは、白金製剤を用いた cCRT 後に病勢進行を認めない切除不能な局所進行 NSCLC 患者に受け入れられると考える。

2.7.4　臨床的安全性　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 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要 5
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 8
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 8
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 8
2.7.4.1.1.4.1 安全性の評価 8
2.7.4.1.1.4.2 データの取扱い及び統計解析 9
2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細 9
2.7.4.1.1.6 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.1.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.1.7.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 10
2.7.4.1.1.7.2 非小細胞肺癌（NSCLC）治療歴 11
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の概要 11
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 13
2.7.4.2.3 死亡 15
2.7.4.2.4 重症度別の有害事象 15
2.7.4.2.5 重篤な有害事象 15
2.7.4.2.6 投与延期に至った有害事象 17
2.7.4.2.7 投与中止に至った有害事象 18
2.7.4.2.8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象 20
2.7.4.2.8.1 肺臓炎／放射線性肺臓炎 26
2.7.4.2.8.2 皮膚炎／発疹 30
2.7.4.2.9 単剤療法併合の日本人集団と全体集団における有害事象の比較 31
2.7.4.2.10 その他の重要な有害事象 33
2.7.4.2.11 抗薬物抗体に関連する有害事象 34
2.7.4.2.12 副作用 34
2.7.4.2.13 個別有害事象の文章による説明 34
2.7.4.3 臨床検査値の評価 34
2.7.4.3.1 血液学検査 34

2.7.4.3.2 血液生化学検査 35
2.7.4.3.3 甲状腺機能 35
2.7.4.3.4 尿検査 35
2.7.4.4 バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 36
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な異常 36
2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 36
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 36
2.7.4.6 市販後データ 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 5
表 2 デュルバルマブの安全性評価のために用いた臨床試験の概要 6
表 3 安全性評価の基準：PACIFIC、ATLANTIC、1108 試験及び D4190C00002 試験 8
表 4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団） 10
表 5 有害事象の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 12
表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 13
表 7 重篤な有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 16
表 8 投与延期に至った有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 17
表 9 投与中止に至った有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 19
表 10 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） 22
表 11 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象のグループ化事象名別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団） 23
表 12 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、及び肺臓炎／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） 28
表 13 有害事象の分類別発現例数：単剤療法併合（安全性解析対象集団） 32
表 14 感染症に関連する有害事象の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 33

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	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AESI	Adverse event(s) of special interest：注目すべき有害事象
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
CRF	Case report form：症例報告書
imAE	Immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
ISS	Integrated summary of safety：Integrated summary of safety
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NSCLC	Non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
Q2W	Every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
TSH	Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン

2.7.4.1 医薬品への曝露

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1 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。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.1 項と同一。

本概要の補遺は、2017 年 2 月 13 日のデータカットオフ時点での PACIFIC 試験の日本人集団における安全性及び忍容性に関するデータについて主に記載する。また、臨床安全性データを総合的に評価した、単剤療法併合における日本人集団の結果の概要も記載する。個々の試験の安全性データの詳細については、PACIFIC 試験の治験総括報告書、ATLANTIC 試験の治験総括報告書、及び 1108 試験の治験総括報告書を参照のこと。

上記に加えて、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）は、安全性及び忍容性が主要評価項目であること、また日本人患者が参加していることから、本申請の安全性評価に含めた（表 2）。D4190C00002 試験の安全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。

単剤療法併合の日本人集団

本集団は、デュルバルマブ臨床プログラムにおいてデュルバルマブ 10 mg/kg を 2 週間毎に投与（Q2W）された患者からなる単剤療法併合 1889 例（PACIFIC 試験 475 例、ATLANTIC 試験 444 例及び 1108 試験 970 例）のうち、日本人患者 118 例（PACIFIC 試験 72 例及び ATLANTIC 試験 46 例）で構成される集団である。

本概要の補遺では、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。

表 2 デュルバルマブの安全性評価のために用いた臨床試験の概要

Study number Name DCO date Status	Phase Study design	Patient population	Durvalumab dose, route of administration, and duration of treatment	Number of patients included in the safety analysis
Pivotal study				
D4191C00001 **PACIFIC** 13 February 2017 Ongoing	Phase III, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international	Patients with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC that has not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation	10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	Overall (Japanese): 709 (112) (total) - 475 (72) (durvalumab) - 234 (40) (placebo)
D4190C00002 **Study 2** [redacted] 20[redacted] Ongoing	Phase I, Open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion, multicentre, Asian	Dose escalation: Japanese patients with advanced solid tumors Dose expansion (Monotherapy): Patients with advanced or metastatic BTC, EC or SCCHN	Dose-escalation: 1, 3, and 10 mg/kg Q2W, 15 mg/kg Q3W, and 20 mg/kg Q4W. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression. Dose-expansion (Monotherapy): 10 mg/kg Q2W. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	Dose-escalation: Overall (Japanese): 22 (22) Dose-expansion (Monotherapy): 116 (109) (total) - 42 (42) (BTC) - 42 (35) (EC) - 32 (32) (SCCHN)

表 2 デュルバルマブの安全性評価のために用いた臨床試験の概要

Study number Name DCO date Status	Phase Study design	Patient population	Durvalumab dose, route of administration, and duration of treatment	Number of patients included in the safety analysis
Supportive study				
D4191C00003 **ATLANTIC** 3 June 2016 Ongoing	Phase II, Non-comparative, open-label, multicenter, international	Patients with locally advanced or metastatic (Stage IIIB – Stage IV NSCLC) who have received at least 2 prior systemic treatments, including 1 platinum-based chemotherapy	10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	Overall (Japanese) : 444 (46)
CD-ON-4736-1108 **Study 1108** [redacted] 20[redacted] Ongoing	Phase I/II, First-time-in-human, Open-label, 3+3 dose-escalation, dose-expansion, multicenter, international	Patients with advanced solid tumors, including NSCLC, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists	Dose-expansion phase: 10 mg/kg Q2W IV for a maximum of 12 months. Treatment was to be discontinued prior to 12 months if there was confirmed disease progression.	Overall (Japanese) : 970 (0) from dose-expansion phase

BTC biliary tract cancer; DCO Data cut-off; EC esophagus cancer (squamous cell carcinoma); IV Intravenous; NSCLC Non-small cell lung cancer; Q2W Every 2 weeks; SCCHN squamous cell carcinoma of the head and neck.

PACIFIC 試験、ATLANTIC 試験、1108 試験及び D4190C00002 試験の治験総括報告書から引用

2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト

本概要の本体の 2.7.4.1.1.2 項と同一。

2.7.4.1.1.3 非臨床所見

本概要の本体の 2.7.4.1.1.3 項と同一。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

本概要の本体の 2.7.4.1.1.4 項と同一。

2.7.4.1.1.4.1 安全性の評価

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.4.1 項と同一。

PACIFIC 試験、D4190C00002 試験、ATLANTIC 試験及び 1108 試験の安全性評価の基準を表 3 に示した。

表 3 安全性評価の基準：PACIFIC、ATLANTIC、1108 試験及び D4190C00002 試験

	PACIFIC and ATLANTIC	Study 1108	Study D4190C00002
有害事象の収集期間	同意取得後からデュルバルマブ最終投与 90 日後までの期間	同意取得後からデュルバルマブ最終投与 90 日後、又は後治療が始まるまでの期間	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験と同じ
治療下で発現した有害事象の定義	デュルバルマブ初回投与から最終投与 90 日後までに発現した有害事象又は悪化した既存の有害事象	デュルバルマブ初回投与から最終投与 90 日後までに発現した有害事象	1108 試験と同じ
重症度の収集方法	CTCAE Grade 3 以上への変化は該当する有害事象の報告内で収集した（新規の有害事象としては報告しなかった）。	有害事象の CTCAE Grade が変化した場合、変化した時点から新規の有害事象として報告した。	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験と同じ
病勢進行による死亡	病勢進行によることが明らかな死亡は、有害事象又は重篤な有害事象として報告しなかった。	病勢進行による死亡も有害事象又は重篤な有害事象として報告された可能性がある。	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験と同じ
病勢進行	新たな癌の発現、又は対象疾患である原発癌の既存の転移病巣の明らかな進行及びその症状は、病勢進行と判断し、有害事象又は重篤な有害事象として報告しなかった。	病勢進行も有害事象又は重篤な有害事象として報告された可能性がある。	PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験と同じ

表 3 安全性評価の基準：PACIFIC、ATLANTIC、1108 試験及び D4190C00002 試験

	PACIFIC and ATLANTIC	Study 1108	Study D4190C00002
治験薬に対する処置	PACIFIC 試験では、投与延期のみを投与中断とし、ATLANTIC 試験では、投与延期及び静注投与の中断のいずれも投与中断とした。	1108 試験では、投与を遅らせた場合を投与延期とし、静注投与を中断した場合を投与中断とした。	1108 試験と同じ
免疫介在性の有害事象	免疫が介在すると疑われる有害事象は、既定の基本語リストに基づいてプログラムで抽出した注目すべき有害事象のうち、併用薬の症例報告書に記録された全身性ステロイド、内分泌治療又はその他の免疫抑制剤と関連付けることによりレトロスペクティブに特定した。	免疫が介在すると疑われる有害事象は、まず、プログラムで抽出した注目すべき有害事象のうち、全身性ステロイド、内分泌治療又はその他の免疫抑制剤の投与開始前 30 日以内に発現し消失しなかった事象、又はその CTCAE Grade の変化を関連付けることによりレトロスペクティブに特定した	該当なし
	いずれの試験についても、免疫が介在すると疑われる有害事象は治験依頼者により判定された。免疫が介在すると判定された有害事象とは、免疫が介在すると疑われる有害事象を医学的に評価した結果、免疫介在性の発現機序と一致し、他に明らかな原因がない場合と定義した。		該当なし

CTCAE = 有害事象共通用語規準
ISS（Integrated summary of safety）の統計解析計画書 付録 A から引用

2.7.4.1.1.4.2 データの取扱い及び統計解析

本概要の本体の 2.7.4.1.1.4.2 項と同一。

2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.5 項と同一。

D4190C00002 試験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。

2.7.4.1.1.6 全般的な曝露状況

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.6 項と同一。

PACIFIC 試験では、日本人患者 72 例がデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の投与を受け、40 例がプラセボの投与を受けた。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（範囲：

2～52 週間）、プラセボ群で 35.2 週間（範囲：4～52 週間）であった。大半の患者（デュルバルマブ群 75%及びプラセボ群 80%）は、予定した用量の 90～100%を投与された。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（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.1.1 及び表 11.3.1.4）。

データカットオフ時点で、デュルバルマブを投与された日本人患者 2 例（2.8%）で、技術的な問題等により投与が中断された。有害事象による投与中断は報告されなかった。投与延期の割合は、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で高かったが（デュルバルマブ群 30 例［41.7%］及びプラセボ群 12 例［30.0%］）、ほとんどの患者（28 例［38.9%］及び 9 例［22.5%］）で投与延期回数は 1 又は 2 回であった。主な投与延期の理由は有害事象であった（29 例［40.3%］及び 11 例［27.5%］）（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.1.2 参照）。

2.7.4.1.1.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.1.7.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.7.1 項と同一。

日本人集団において、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、デュルバルマブ群とプラセボ群とで均衡がとれていた（表 4）。

表 4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

Demographic characteristic		Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Age (years)	n	72	40
	Mean	63.6	63.8
	SD	9.16	8.27
	Median	64.0	65.0
	Min	33	45
	Max	83	76
Age group (years) n (%)	<50	5 (6.9)	4 (10.0)
	≥50 - <65	33 (45.8)	15 (37.5)
	≥65 - <75	29 (40.3)	20 (50.0)
	≥75	5 (6.9)	1 (2.5)
Sex n (%)	Male	65 (90.3)	33 (82.5)
	Female	7 (9.7)	7 (17.5)
Race n (%)	Asian	72 (100.0)	40 (100.0)
Baseline ECOG/WHO PS n (%)	0	49 (68.1)	29 (72.5)
	1	23 (31.9)	11 (27.5)
Smoking history n (%)	Smoker	67 (93.1)	37 (92.5)
	Never Smoker	5 (6.9)	3 (7.5)
Pack years n (%)	≤10 years	4 (5.6)	2 (5.0)
	>10 years	64 (88.9)	35 (87.5)
	Missing	4 (5.6)	3 (7.5)

表 4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

Demographic characteristic		Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Baseline hemoglobin n (%)	<10 g/dL	13 (18.1)	6 (15.0)
	≥10 g/dL	59 (81.9)	34 (85.0)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; PS Performance Status; SD Standard deviation; WHO World Health Organization.
1108 collected ECOG and Atlantic and Pacific collected WHO.
Smoking history of smoker includes former and current smokers.
ISS Japanese Output 表 2.7.4.1.2 から引用

日本人集団の 54.5%は非扁平上皮癌であった。病期は投与群間で類似しており、ステージ IIIA がデュルバルマブ群 48.6%及びプラセボ群 57.5%、ステージ IIIB がデュルバルマブ群 50.0%及びプラセボ群 42.5%であった。前治療に対する最良効果は、デュルバルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ、完全奏効（CR）が 1 例［1.4%］及び 2 例［5.0%］、部分奏効（PR）が 45 例［62.5%］及び 24 例［60.0%］、安定（SD）が 26 例［36.1%］及び 13 例［32.5%］であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.1.12）。

2.7.4.1.1.7.2 非小細胞肺癌（NSCLC）治療歴

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.1.1.7.2 項と同一。

日本人集団では、デュルバルマブ群及びプラセボ群の全 112 例が本試験への割付け前に抗癌剤治療を受けていた。最も高頻度に併用された化学療法は、カルボプラチン+パクリタキセル（デュルバルマブ群 30.6%及びプラセボ群 50.0%）、シスプラチン+ビノレルビン（27.8%及び 25.0%）及びシスプラチン+ドセタキセル（22.2%及び 12.5%）であった。（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.1.9.1）。

合計放射線量はほとんどの患者（デュルバルマブ群 98.6%及びプラセボ群 97.5%）で 54～66 Gy であった。治験薬投与前の合計放射線量の中央値は、デュルバルマブ群 60.0 Gy（範囲：60.0～67.5 Gy）、プラセボ群 60.0 Gy（範囲：54.0～70.0 Gy）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.1.7）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の概要

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.1 項と同一。

PACIFIC 試験の日本人集団における有害事象を分類別に表 5に示した。日本人集団における有害事象の分類は、全体集団と概ね類似していた（本概要の本体の 2.7.4.2.1 項）。

日本人集団では、ほとんどの患者（デュルバルマブ群 98.6%及びプラセボ群 95.0%）に有害事象が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、デュルバルマブ群 17 例（23.6%）及びプ

ラセボ群 5 例（12.5%）で報告された。重篤な有害事象は、デュルバルマブ群 18 例（25.0%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で報告された。日本人集団において、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、プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で高かった。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 9 例（12.5%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で報告された。死亡に至った有害事象は、デュルバルマブ群 1 例（1.4%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）で報告された。日本人集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は、両投与群で同程度であった。

表 5　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)
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 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, AESI = Adverse event of special interest.

[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 case report form (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. See Section 2.7.4.2.8.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.1, 表 11.3.5.1.3 及び表 11.3.5.2.1 から引用

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.2 項と同一。

日本人集団において、デュルバルマブ群 71 例（98.6%）及びプラセボ群 38 例（95.0%）で有害事象が報告された（表 6）。

主な有害事象の器官別大分類（プラセボ群と比較してデュルバルマブ群で 10%以上高かった器官別大分類）は、感染症および寄生虫症（デュルバルマブ群 58.3%及びプラセボ群 45.0%）、皮膚および皮下組織障害（58.3%及び 22.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（52.8%及び 40.0%）、代謝および栄養障害（37.5%及び 17.5%）、及び内分泌障害（18.1%及び 5.0%）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.3 参照）。

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%及びプラセボ群 47.5%）、鼻咽頭炎（19.4%及び 10.0%）、そう痒症（19.4%及び 5.0%）、肺臓炎（18.1%及び 10.0%）、食欲減退（15.3%及び 7.5%）、皮膚乾燥（13.9%及び 12.5%）、疲労（13.9%及び 0%）及び発疹（13.9%及び 5.0%）であった（表 6）。

放射線性肺臓炎が全体集団（デュルバルマブ群 20.2%及びプラセボ群 15.4%、本概要の本体の表 7）と比較して、日本人集団（54.2%及び 47.5%）で高頻度に認められたことを除き、日本人集団で報告された主な有害事象は、両投与群共に全体集団と概ね同様であった。放射線性肺臓炎の詳細は2.7.4.2.8.1項を参照されたい。

表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
Preferred term	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any AE	71 (98.6)	38 (95.0)
放射線性肺臓炎	39 (54.2)	19 (47.5)
鼻咽頭炎	14 (19.4)	4 (10.0)
そう痒症	14 (19.4)	2 (5.0)
肺臓炎	13 (18.1)	4 (10.0)
食欲減退	11 (15.3)	3 (7.5)
皮膚乾燥	10 (13.9)	5 (12.5)
疲労	10 (13.9)	0
発疹	10 (13.9)	2 (5.0)
下痢	9 (12.5)	8 (20.0)
便秘	8 (11.1)	6 (15.0)
咳嗽	8 (11.1)	7 (17.5)
甲状腺機能低下症	8 (11.1)	1 (2.5)
発熱	8 (11.1)	4 (10.0)
上気道感染	8 (11.1)	5 (12.5)
不眠症	7 (9.7)	3 (7.5)
咽頭炎	7 (9.7)	2 (5.0)
貧血	6 (8.3)	3 (7.5)
関節痛	6 (8.3)	6 (15.0)
帯状疱疹	6 (8.3)	2 (5.0)

表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
Preferred term	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
甲状腺機能亢進症	6 (8.3)	1 (2.5)
倦怠感	6 (8.3)	8 (20.0)
口内炎	6 (8.3)	2 (5.0)
高血圧	5 (6.9)	0
高尿酸血症	5 (6.9)	0
低アルブミン血症	5 (6.9)	1 (2.5)
肺感染	5 (6.9)	2 (5.0)
筋肉痛	5 (6.9)	4 (10.0)
末梢性浮腫	5 (6.9)	2 (5.0)
肺炎	5 (6.9)	0
上気道の炎症	5 (6.9)	1 (2.5)
体重増加	5 (6.9)	2 (5.0)
腹痛	4 (5.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.6)	2 (5.0)
背部痛	4 (5.6)	3 (7.5)
呼吸困難	4 (5.6)	1 (2.5)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (5.6)	2 (5.0)
嘔吐	4 (5.6)	1 (2.5)
気胸	3 (4.2)	4 (10.0)
味覚異常	2 (2.8)	4 (10.0)
筋骨格痛	2 (2.8)	3 (7.5)
悪心	2 (2.8)	6 (15.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.4)	3 (7.5)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.
Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 19.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.2 から引用

因果関係が否定できない有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群 44 例（61.1%）及びプラセボ群 25 例（62.5%）で因果関係が否定できない有害事象が報告された。主な因果関係が否定できない有害事象（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%及びプラセボ群 12.5%）、放射線性肺臓炎（9.7%及び 7.5%）、食欲減退（9.7%及び 7.5%）、そう痒症（9.7%及び 0%）、甲状腺機能低下症（9.7%及び 2.5%）、発疹（8.3%及び 5.0%）、甲状腺機能亢進症（8.3%及び 2.5%）及び疲労（6.9%及び 0%）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.6）

2.7.4.2.3 死亡

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.3 項と同一。

日本人集団において、デュルバルマブ群 1 例（1.4%）（被験者番号 [redacted]、基本語：放射線性肺臓炎）及びプラセボ群 1 例（2.5%）（被験者番号 [redacted]、基本語：レンサ球菌性肺炎及び肺臓炎）で、死亡に至った有害事象が報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.3.1.3）。当該患者の詳細は、本概要の本体の 2.7.4.2.3 項を参照されたい。

2.7.4.2.4 重症度別の有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.4 項と同一。

日本人集団において、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 17 例（23.6%）及びプラセボ群 5 例（12.5%）で報告された。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、全体集団（デュルバルマブ群 32.0%及びプラセボ群 27.8%、本概要の本体の表 6）と比較して、日本人集団（23.6%及び 12.5%）で低かった。主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（デュルバルマブ群で 2 例以上発現）は、貧血（4.2%及び 5.0%）、放射線性肺臓炎（4.2%及び 0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.8%及び 0%）、及び肺炎（2.8%及び 0%）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.5）。

デュルバルマブ群 4 例（5.6%）が CTCAE Grade 3 の有害事象のため治験薬の投与を中止した（それぞれ、放射線性肺臓炎、肺炎、肺臓炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎）。プラセボ群 3 例（7.5%）が CTCAE Grade 3 の有害事象（それぞれ、間質性肺疾患、肺感染及び下痢）のため治験薬の投与を中止した。日本人集団において CTCAE Grade 4 の有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はなかった（本概要の添付資料の表 10.1）。

CTCAE Grade 5 の有害事象（死亡）については2.7.4.2.3項参照のこと。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群 6 例（8.3%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた（表 5）。

2.7.4.2.5 重篤な有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.5 項と同一。

日本人集団において、デュルバルマブ群 18 例（25.0%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で、重篤な有害事象が報告された（表 7）。概して、日本人集団における重篤な有害事象の発現率（デュルバルマブ群 25.0%及びプラセボ群 10.0%）は、全体集団で報告された頻度（28.6%及び 22.6%、本概要の本体の表 9 参照）と概ね同様であった。重篤な有害事象が報告された主な器官別大分類は、感染症および寄生虫症（デュルバルマブ群 7 例［9.7%］及びプラセボ群 2 例［5.0%］）と、傷害、中毒および処置合併症（7 例［9.7%］及び 1 例［2.5%］）であった。日本人集団で報告された主な重篤な有害事象は、放射線性肺臓炎（7 例［9.7%］及び 0 例）であった。重篤な有害事象の放射線性肺臓炎の発現率は、全体集団（3.6%及び 1.3%、本概要の本体の表 9）と比較して日本人集団（9.7%及び 0%）でわずかに高かった。

デュルバルマブ群 4 例（5.6%）が重篤な有害事象のため治験薬の投与を中止した（放射線性肺臓炎が 2 例、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 例）。プラセボ群 3 例（7.5%）が重篤な有害事象のため治験薬の投与を中止した（間質性肺疾患、肺臓炎、及び肺感染が各 1 例）（本概要の添付資料の表 10.1）。

表 7　　重篤な有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
System organ class/ Preferred term	Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any SAE	18 (25.0)	4 (10.0)
感染症および寄生虫症	**7 (9.7)**	**2 (5.0)**
エンドトキシン血症	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (1.4)	0
肺膿瘍	1 (1.4)	0
肺感染	1 (1.4)	1 (2.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4)	0
肺炎	2 (2.8)	0
レンサ球菌性肺炎	0	1 (2.5)
代謝および栄養障害	**1 (1.4)**	**0**
鉄過剰	1 (1.4)	0
眼障害	0	1 (2.5)
黄斑円孔	0	1 (2.5)
心臓障害	**1 (1.4)**	**0**
狭心症	1 (1.4)	0
うっ血性心不全	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.4)**	**2 (5.0)**
間質性肺疾患	0	1 (2.5)
肺臓炎	0	1 (2.5)
気胸	1 (1.4)	0
胃腸障害	**1 (1.4)**	**0**
単径ヘルニア	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.4)**	**0**
インフルエンザ様疾患	1 (1.4)	0
臨床検査	**1 (1.4)**	**0**
心筋壊死マーカー上昇	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	**7 (9.7)**	**1 (2.5)**
放射線性肺臓炎	7 (9.7)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (2.5)

SAE = Serious AE

[a] Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 19.1.

PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.4.1.1 から引用

因果関係が否定できない重篤な有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群 8 例（11.1%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）で、因果関係が否定できない重篤な有害事象が報告された（表 5）。因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は、全体集団（デュルバルマブ群 8.4%及びプラセボ群 3.4%、本概要の本体の表 6）と比較して、日本人集団（11.1%及び 5.0%）で概ね同様であった。

2.7.4.2.6 投与延期に至った有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.6 項と同一。

日本人集団において、デュルバルマブ群 36 例（50.0%）及びプラセボ群 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率 5%超）は、放射線性肺臓炎（デュルバルマブ群 16.7%及びプラセボ群 12.5%）、肺臓炎（6.9%及び 2.5%）、及び肺炎（5.6%及び 0%）であった（表 8）。

表 8 投与延期に至った有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any AE leading to dose delay [b]	36 (50.0)	11 (27.5)
感染症および寄生虫症	**10 (13.9)**	**1 (2.5)**
歯肉炎	1 (1.4)	0
帯状疱疹	2 (2.8)	0
肺感染	3 (4.2)	1 (2.5)
肺炎	4 (5.6)	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**2 (5.0)**
貧血	0	2 (5.0)
内分泌障害	**5 (6.9)**	**0**
甲状腺機能亢進症	2 (2.8)	0
甲状腺機能低下症	2 (2.8)	0
甲状腺炎	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (2.5)**
食欲減退	0	1 (2.5)
血管障害	**1 (1.4)**	**0**
高血圧	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (13.9)**	**3 (7.5)**
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.4)	0
咳嗽	1 (1.4)	0
間質性肺疾患	1 (1.4)	0
肺臓炎	5 (6.9)	1 (2.5)
気胸	2 (2.8)	2 (5.0)
気道の炎症	1 (1.4)	0

表 8 投与延期に至った有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
上気道の炎症	0	1 (2.5)
胃腸障害	**2 (2.8)**	**3 (7.5)**
下痢	2 (2.8)	2 (5.0)
腸炎	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (2.5)**
発疹	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.4)**	**0**
筋痙縮	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.4)**	**1 (2.5)**
インフルエンザ様疾患	1 (1.4)	0
倦怠感	0	1 (2.5)
臨床検査	**2 (2.8)**	**2 (5.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	2 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	2 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.5)
リンパ球数減少	1 (1.4)	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	**13 (18.1)**	**5 (12.5)**
放射線心膜炎	1 (1.4)	0
放射線性肺臓炎	12 (16.7)	5 (12.5)

[a] Number (%) of patients with AE leading to dose delay, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
[b] Action taken for the AE recorded on the CRF was that the dose was interrupted. From referring to the dosing CRF page, an AE is the only reason causing this treatment delay.
Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Patients may have had more than one AE leading to dose change or temporary discontinuation of investigational product.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 19.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.8 から引用

2.7.4.2.7 投与中止に至った有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.7 項と同一。

日本人集団において、デュルバルマブ群 9 例（12.5%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で、投与中止に至った有害事象が報告された（表 9）。デュルバルマブ群で報告された投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（デュルバルマブ群 3 例［4.2%］及びプラセボ群 1 例［2.5%］）、放射線性肺臓炎（2 例［2.8%］及び 0 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、紅斑、関節痛

（各 1 例［1.4%］及び 0 例）であった。プラセボ群のみで報告された投与中止に至った有害事象は、肺感染、間質性肺疾患及び下痢（各 0 例及び 1 例［2.5%］）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、日本人集団（12.5%及び 10.0%）と全体集団（15.4%及び 9.8%、本概要の本体の表 6）で概ね同様であった。

表 9　投与中止に至った有害事象：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with an AE leading to discontinuation of study treatment [b]	9 (12.5)	4 (10.0)
感染症および寄生虫症	**2 (2.8)**	**1 (2.5)**
肺感染	0	1 (2.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4)	0
肺炎	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (4.2)**	**2 (5.0)**
間質性肺疾患	0	1 (2.5)
肺臓炎	3 (4.2)	1 (2.5)
胃腸障害	**0**	**1 (2.5)**
下痢	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	**1 (1.4)**	**0**
紅斑	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.4)**	**0**
関節痛	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	**2 (2.8)**	**0**
放射線性肺臓炎	2 (2.8)	0

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of study treatment, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.
[b] Action taken, study treatment permanently stopped.
Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 19.1.
PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.4.2.1 から引用

因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象

日本人集団において、デュルバルマブ群 7 例（9.7%）及びプラセボ群 3 例（7.5%）で、因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象が報告された（表 5）。因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象の発現率は、日本人集団（デュルバルマブ群 9.7%及びプラセボ群 7.5%）と全体集団（9.9%及び 3.4%、本概要の本体の表 6）で概ね同様であった。

2.7.4.2.8 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.8 項と同一。

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において、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、肝臓に関連する有害事象、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）、腎臓に関連する事象、皮膚炎／発疹、膵臓に関連する事象、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。

日本人集団において、デュルバルマブ群 49 例（68.1%）及びプラセボ群 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）が認められた（表 10）。日本人集団における注目すべき有害事象の発現率は、全体集団（デュルバルマブ群 65.5%及びプラセボ群 48.7%、本概要の本体の表 10 参照）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。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 3 例（4.2%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）に報告された。重篤な注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群 0 例及びプラセボ群 2 例（5.0%）で報告された。CTCAE Grade 5（死亡）の注目すべき有害事象（肺臓炎）がプラセボ群 1 例（2.5%）に報告された（2.7.4.2.3項参照）。

デュルバルマブ群 31 例（43.1%）及びプラセボ群 14 例（35.0%）に、因果関係が否定できない注目すべき有害事象が認められた。CTCAE Grade 3 の因果関係が否定できない注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群 1 例（1.4%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）に報告された。日本人集団において、CTCAE Grade 4 又は 5 の因果関係が否定できない注目すべき有害事象は認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.5 参照）。

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%］及びプラセボ群 5 例［12.5%］）、肺臓炎（グループ化事象）（14 例［19.4%］及び 5 例［12.5%］）、及び下痢／大腸炎（combined term）（11 例［15.3%］及び 9 例［22.5%］）であった（表 11）。日本人集団における注目すべき事象の発現率は、皮膚炎／発疹を除き、全体集団と比較して概ね類似していた。日本人集団における皮膚炎／発疹の概要を2.7.4.2.8.2項に示した。また、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（combined term）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2.7.4.2.8.1項に示した。

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（表 10）。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（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.14）。

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（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.8）。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%］及びプラセボ群 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）（3 例［4.2%］及び 3 例［7.5%］）、内分泌治療（9 例［12.5%］及び 1 例［2.5%］）及びその他の免疫抑制剤（0 例及び 1 例［2.5%］）であった（表 10）。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（表 11）。

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において、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（治験依頼者の判断に基づく）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 付録 12.1.9 Durvalumab imAE Characterization Charter を参照されたい。

注目すべき有害事象のうち、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%）で認められた（表 10）。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 25.0%及びプラセボ群 10.0%）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。日本人集団における免疫介在性の有害事象の発現率は、全体集団（デュルバルマブ群 24.2%及びプラセボ群 8.1%、本概要の本体の表 10 参照）と比較して概ね類似していた。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。CTCAE Grade 3 の免疫介在性の有害事象はデュルバルマブ群 1 例（1.4%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）に報告された。CTCAE Grade 4 の事象を発現した患者はいなかった。重篤な免疫介在性の有害事象はプラセボ群 2 例（5.0%）のみで認められ、そのうち 1 例（2.5%）は CTCAE Grade 5 の肺臓炎であった。

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%］及びプラセボ群 3 例［7.5%］）、高用量ステロイド（3 例［4.2%］及び 3 例［7.5%］）、内分泌治療（9 例［12.5%］及び 1 例［2.5%］）及びその他の免疫抑制剤（0 例及び 1 例［2.5%］）であった（表 10）。

日本人集団で報告された主な免疫介在性の有害事象を以下に示す（表 11）。

- 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（2.5%）、CTCAE Grade 5 の事象がプラセボ群 1 例（1.4%）に認められた。詳細は 2.7.4.2.8.1項を参照されたい。
- 免疫介在性の有害事象とされた甲状腺機能低下症（グループ化事象）は、デュルバルマブ群 7 例（9.7%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）に認められた。全ての事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。当該事象発現までの期間の中央値はデュルバルマブ群で 71 日（範囲：28～111 日）、プラセボ群で 98 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 1 例が回復し、回復までの期間は 69 日であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.2.6）。
- 免疫介在性の有害事象とされた甲状腺機能亢進症（グループ化事象）は、デュルバルマブ群 3 例（4.2%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。全ての事象は

CTCAE Grade 1 又は 2 であった。当該事象発現までの期間の中央値はデュルバルマブ群で 26 日（範囲：14～84 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 2 例が回復し、回復までの期間いずれも 56 日であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.2.6）。

表 10　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）

	Number (%) of Patients [a]			
	Durvalumab (N=72)		Placebo (N=40)	
AE Category	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

注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の分類について、グループ化事象名別及び投与群別の重度、処置及び転帰の詳細を表 11に示す。

表 11 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象のグループ化事象名別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

	CTCAE Grade				Received Intervention						Event Outcome [a]	
AESI Category	Any AE	3	4	5	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppressants	Endocrine Therapy	Leading to discontinuation of study drug	Resulted in Death	Not Resolved	Resolved
副腎機能不全 – No events reported in either groups												
皮膚炎／発疹												
Durvalumab (N=72)												
AESI	30 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0	10 (33.3)	20 (66.7)
imAE	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)	0
Placebo (N=40)												
AESI	5 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	5 (100.0)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
１型糖尿病 – No events reported in either groups												
下痢／大腸炎												
Durvalumab (N=72)												
AESI	11 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	11 (100.0)
imAE	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	1 (100.0)
Placebo (N=40)												
AESI	9 (22.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0	3 (33.3)	6 (66.7)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症												
Durvalumab (N=72)												
AESI	8 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0	0	1 (12.5)	7 (87.5)
imAE	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
Placebo (N=40)												
AESI	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	2 (100.0)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0

表 11 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象のグループ化事象名別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

	CTCAE Grade				Received Intervention						Event Outcome [a]	
AESI Category	Any AE	3	4	5	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppressants	Endocrine Therapy	Leading to discontinuation of study drug	Resulted in Death	Not Resolved	Resolved
甲状腺機能低下症												
Durvalumab (N=72)												
AESI	9 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	0	0	7 (77.8)	2 (22.2)
imAE	7 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	0	0	6 (85.7)	1 (14.3)
Placebo (N=40)												
AESI	4 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)
imAE	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0	0	1 (100.0)	0
下垂体炎 – No events reported in either treatment group												
その他の稀な事象／種々の事象												
Durvalumab (N=72)												
AESI	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	1 (100.0)	0
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
Placebo (N=40)												
AESI	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
imAE	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	1 (100.0)
肺臓炎												
Durvalumab (N=72)												
AESI	14 (19.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	0	11 (78.6)	3 (21.4)
imAE	9 (12.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3	0	7 (77.8)	2 (22.2)
Placebo (N=40)												
AESI	5 (12.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	2	1	4 (80.0)	0
imAE	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)	0

表 11 注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象のグループ化事象名別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析集団）

	CTCAE Grade				Received Intervention						Event Outcome [a]	
AESI Category	Any AE	3	4	5	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppressants	Endocrine Therapy	Leading to discontinuation of study drug	Resulted in Death	Not Resolved	Resolved
肝臓に関連する事象												
Durvalumab (N=72)												
AESI	5 (6.9)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	3 (60.0)	2 (40.0)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
Placebo (N=40)												
AESI	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
膵臓に関連する事象 – No events reported in either treatment group												
腎臓に関連する事象												
Durvalumab (N=72)												
AESI	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0
Placebo (N=40)												
AESI	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	1 (100.0)
imAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0	0	0

[a] Percentages for each outcome category are calculated using the number of patients who had the event (shown in the first 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.
AESI terms of Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions are not included in this table.
Patients with multiple AEs are counted for each grade they report an AE for each term.
AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03; imAE = immune-mediated adverse event
ISS Japanese Output 表 2.7.4.6.18, 表 2.7.4.6.19, 表 2.7.4.6.27 及び表 2.7.4.6.28 から引用

2.7.4.2.8.1 肺臓炎／放射線性肺臓炎

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、別途症例報告書を導入した。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して抽出し、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。

注目すべき有害事象

日本人集団において、注目すべき有害事象としての肺臓炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群 14 例（19.4%）及びプラセボ群 5 例（12.5%）に認められ、放射線性肺臓炎（基本語）はデュルバルマブ群 39 例（54.2%）及びプラセボ群 19 例（47.5%）に認められた（表 12）。肺臓炎／放射線性肺臓炎（combined term）は、デュルバルマブ群及びプラセボ群共に高頻度に認められたが、全体として、プラセボ群と比較して、デュルバルマブ群で数値的により高頻度に認められた（デュルバルマブ群 53 例［73.6%］及びプラセボ群 24 例［60.0%］）（表 12）。この数値上の差については、日本人集団と全体集団で例数に差があるため解釈には注意を要し、さらに以下についても考慮すべきである。

- 日本人集団において、肺臓炎／放射線性肺臓炎の大半は、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（表 12）。CTCAE Grade 3 の事象（デュルバルマブ群 4 例［5.6%］及びプラセボ群 1 例［2.5%］）、CTCAE Grade 5 の事象（1 例［1.4%］及び 1 例［2.5%］）又は投与中止に至った事象（5 例［6.9%］及び 2 例［5.0%］）の発現率は低く、デュルバルマブ群とプラセボ群で同程度であった（表 12、及び本概要の添付資料の表 10.1）。CTCAE Grade 4 の事象は報告されなかった。これらの傾向は、日本人集団と全体集団で概ね類似していた（全体集団における CTCAE Grade 3 の事象：3.4%及び 3.0%、CTCAE Grade 4 の事象：0%及び 0%、CTCAE Grade 5 の事象：1.1%及び 1.7%、投与中止に至った事象：18.6%及び 17.2%）（本概要の本体の 2.7.4.2.8 項）。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%）の発現率と同程度であった（Naito et al 2008、Segawa et al 2010、Yamamoto et al 2010、Saitoh et al 2012）。

- 日本人集団における肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率（デュルバルマブ群 73.6%及びプラセボ群 60.0%）は、デュルバルマブ群及びプラセボ群で同程度であり、全体集団（33.9%及び 24.8%、本概要の本体の表 12）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率は、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率 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）の発現率には約 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%（116 例中 81 例）で肺臓炎（全 CTCAE Grade）が報告された。結論として、PACIFIC 試験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率は、過去に報告された試験における日本人患者の発現率と比較して、大きな差は認められなかった。

免疫介在性の有害事象

免疫介在性の有害事象とされた肺臓炎／放射線性肺臓炎の発現率は、両投与群で同程度であった（デュルバルマブ群 19 例［26.4%］及びプラセボ群 8 例［20.0%］）（表 12）。このうち CTCAE Grade 3 の事象の発現率は両投与群ともに低かった（3 例［4.2%］及び 1［2.5%］）。CTCAE Grade 4 の事象はいずれの投与群でも認められず、CTCAE Grade 5 の事象はデュルバルマブ群 1 例（1.4%）及びプラセボ群 1 例［2.5%］で認められた。また、重篤な事象はデュルバルマブ群 4 例［5.6%］及びプラセボ群 2 例［5.0%］で報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.10 及び表 11.3.8.11）。

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）であった。データカットオフ日時点でデュルバルマブ群 6 例及びプラセボ群 1 例が回復した。回復までの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 97.5 日（範囲：14～567 日）、プラセボ群で 84 日であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.9）。

表 12 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、及び肺臓炎／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）

				Treatment administered					Event Outcome [a]		
Events	Treatment	Category	Any AE	CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immune Suppres-sants	Leading to discont-inuation	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)
肺臓炎	Durvalumab (N=72)	AESI	14 (19.4)	1 (1.4)	7 (9.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	3	0	11 (78.6)	3 (21.4)
		imAE	9 (12.5)	1 (1.4)	7 (9.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	3	0	7 (77.8)	2 (22.2)
	Placebo (N=40)	AESI	5 (12.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	2	1	4 (80.0)	0
		imAE	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	2	1	1 (50.0)	0
放射線性肺臓炎	Durvalumab (N=72)	AE	39 (54.2)	3 (4.2)	13 (18.1)	5 (6.9)	0 (0.0)	2	1	29 (74.4)	9 (23.1)
		imAE	10 (13.9)	2 (2.8)	6 (8.3)	3 (4.2)	0 (0.0)	2	1	5 (50.0)	4 (40.0)
	Placebo (N=40)	AE	19 (47.5)	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0	0	16 (84.2)	3 (15.8)
		imAE	6 (15.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)

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.
AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03; imAE = immune-mediated adverse event
PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.7 及び表 11.3.8.8 から引用

肺臓炎（グループ化事象）

注目すべき有害事象

日本人集団における肺臓炎（グループ化事象）の発現率（デュルバルマブ群 14 例［19.4%］及びプラセボ群 5 例［12.5%］）は、全体集団（13.7%及び 9.4%、本概要の本体の表 12）と類似していた。そのうち重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（5%）（それぞれ肺臓炎、間質性肺疾患）のみで報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.13 参照）。

ほとんどの患者で、肺臓炎（グループ化事象）は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の肺臓炎（グループ化事象）はデュルバルマブ群 1 例（1.4%）とプラセボ群 1 例（2.5%）に報告された（表 12）。CTCAE Grade 4 の事象はいずれの投与群でも報告されなかった。CTCAE Grade 5（死亡）の事象（肺臓炎）がプラセボ群 1 例（2.5%）で報告された（2.7.4.2.3 項参照）。

因果関係が否定できない肺臓炎（グループ化事象）は、デュルバルマブ群 4 例（5.6%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）で報告された。因果関係が否定できない肺臓炎（グループ化事象）のうち、CTCAE Grade 3 以上の事象はプラセボ群 1 例（2.5%）（CTCAE Grade 3 の間質性肺疾患）のみで報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.5 参照）。

免疫介在性の有害事象

肺臓炎（グループ化事象）のうち、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 9 例（12.5%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）に認められた（表 12）。重篤な肺臓炎（免疫介在性の有害事象）は、デュルバルマブ群では報告されなかったが、プラセボ群 2 例（5.0%）で報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.10 及び表 11.3.8.11）。ほとんどの患者では肺臓炎（免疫介在性の有害事象）は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

肺臓炎（免疫介在性の有害事象）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：14～219 日）、プラセボ群で 26.5 日（範囲：25～28 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 2 例が回復した。回復までの期間の中央値は、85.5 日（範囲：53～118 日）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.9）。

放射線性肺臓炎（基本語）

有害事象

日本人集団における放射線性肺臓炎の発現率（デュルバルマブ群 54.2%及びプラセボ群 47.5%）は、全体集団（20.2%及び 15.4%、本概要の本体の表 12）と比較して高かった。重篤な放射線性肺臓炎はデュルバルマブ群 7 例（9.7%）のみで報告された（表 7）。

ほとんどの患者で、放射線性肺臓炎は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の事象はデュルバルマブ群 3 例（4.2%）で報告された（表 12）。CTCAE Grade 4 の事象はいずれの投与群でも報告されなかった。CTCAE Grade 5（死亡）の事象はデュルバルマブ群 1 例（1.4%）のみで報告された（2.7.4.2.3項参照）。

因果関係が否定できない放射線性肺臓炎は、デュルバルマブ群 7 例（9.7%）及びプラセボ群 3 例（7.5%）で報告された。因果関係が否定できない放射線性肺臓炎のうち、CTCAE Grade 3 以上の事象はデュルバルマブ群 3 例（4.2%）（CTCAE Grade 3 が 2 例、CTCAE Grade 5 が 1 例）のみで報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.4.1 参照）。

免疫介在性の有害事象

放射線性肺臓炎のうち、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 10 例（13.9%）及びプラセボ群 6 例（15.0%）に認められた（表 12）。重篤な放射線性肺臓炎（免疫介在性の有害事象）は、デュルバルマブ群 4 例（5.6%）のみで報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.10 及び表 11.3.8.11）。

ほとんどの患者では放射線性肺臓炎（免疫介在性の有害事象）は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。デュルバルマブ群で CTCAE Grade 3 の事象が 2 例（2.8%）及び CTCAE Grade 5 の事象が 1 例（1.4%）に認められた（表 12）。

放射線性肺臓炎（免疫介在性の有害事象）が発現するまでの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 41 日（範囲：2～405 日）、プラセボ群で 48.5 日（範囲：13～254 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 4 例及びプラセボ群 1 例が回復した。回復までの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 97.5 日（範囲：14～567 日）、プラセボ群で 84 日であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.8.9）。

2.7.4.2.8.2 皮膚炎／発疹

注目すべき有害事象

日本人集団において、皮膚炎／発疹（combined term）がデュルバルマブ群 30 例（41.7%）及びプラセボ群 5 例（12.5%）に報告された（表 11）。デュルバルマブ群における皮膚炎／発疹の発現率は、全体集団（デュルバルマブ群 32.6%及びプラセボ群 17.9%、本概要の本体の表 11）と比較して日本人集団でわずかに高かった。皮膚炎／発疹として報告された主な有害事象（基本語）は、そう痒症（14 例［19.4%］及び 2 例［5.0%］）、発疹（10 例［13.9%］及び 2 例［5.0%］）及び皮膚炎（3 例［4.2%］及び 0 例）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.3）。

皮膚炎／発疹のうち、重篤な有害事象はデュルバルマブ群及びプラセボ群共に報告されなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.1.13）。報告された皮膚炎／発疹は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であった（表 11）。

因果関係が否定できない皮膚炎／発疹は、デュルバルマブ群 17 例（23.6%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）で報告された（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.2.2 及び表 11.3.5.2.3）。

免疫介在性の有害事象

皮膚炎／発疹のうち、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 1 例（1.4%）のみで報告された（表 11）。当該事象（基本語：紅斑）が発現するまでの期間は 28 日で、データカットオフ日時点で回復していなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.5.2.6）。

2.7.4.2.9 単剤療法併合の日本人集団と全体集団における有害事象の比較

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.9 項と同一。

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 試験の日本人患者がいないこと、日本人集団（118 例）が全体集団（1889 例）と比較して患者数が少ないことから、単剤療法併合のデータの解釈には注意が必要である。

- **患者背景：**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%及び全体集団 59.8%）及び PS 0 の患者の割合（60.2%及び 37.9%）が全体集団と比較して高かった（ISS 表 2.7.4.1.2 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.1.2）。
- **全般的な曝露量：**単剤療法併合の日本人集団における投与期間の中央値は、全体集団と比較して長期であった（日本人集団 32.0 週間及び全体集団 17.9 週間）（ISS 表 2.7.4.1.3 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.1.3）。
- **有害事象の概要：**単剤療法併合の日本人集団における有害事象の概要は、全体集団と比較して同様であった（表 13）。
- **比較的よく見られる有害事象：**日本人集団で比較的よく見られた有害事象は、全体集団と概ね同様であった。全体集団と比較して日本人集団で高頻度に認められた有害事象は、放射線性肺臓炎（日本人集団 33.1%及び全体集団 5.1%）及び肺臓炎（12.7%及び 4.7%）であった（ISS 表 2.7.4.2.4 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.2.4）。ただし、単剤療法併合の日本人集団の大半は、化学放射線療法を受けていた点に留意されたい。
- **CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象：**CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（日本人集団 22.9%及び全体集団 43.9%）及び重篤な有害事象（22.9%及び 37.2%）の発現率は、全体集団と比較して日本人集団において数値的に低かった（表 13）。
- **死亡：**単剤療法併合の日本人集団において、PACIFIC 試験及び ATLANTIC 試験でデュルバルマブ群各 1 例、合計 2 例の死亡が報告された。
- **注目すべき有害事象：**注目すべき有害事象の発現率及び傾向（全ての有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の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と概ね一致していた（ISS 表 2.7.4.6.2 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.6.2）。

  注目すべき有害事象のうち、皮膚炎／発疹（combined term）の発現率（日本人集団 35.6%及び全体集団 25.8%）及び肺臓炎（グループ化事象）の発現率（14.4%及び 5.2%）は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（ISS 表 2.7.4.6.3 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.6.3）。

表 13 有害事象の分類別発現例数：単剤療法併合（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]			
	PACIFIC Durvalumab		Monotherapy Pool	
	Japanese (N=72)	Overall (N=475)	Japanese (N=118)	Overall (N=1889)
Any AE	71 (98.6)	460 (96.8)	116 (98.3)	1834 (97.1)
Any AE causally related to treatment [b]	44 (61.1)	322 (67.8)	82 (69.5)	1143 (60.5)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	17 (23.6)	152 (32.0)	27 (22.9)	830 (43.9)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	6 (8.3)	57 (12.0)	14 (11.9)	195 (10.3)
Any AE with outcome = death	1 (1.4)	21 (4.4)	2 (1.7)	102 (5.4)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	1 (1.4)	7 (1.5)	1 (0.8)	11 (0.6)
Any SAE (including events with outcome = death) [c]	18 (25.0)	136 (28.6)	27 (22.9)	702 (37.2)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b] [c]	8 (11.1)	40 (8.4)	16 (13.6)	108 (5.7)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	9 (12.5)	73 (15.4)	12 (10.2)	178 (9.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	7 (9.7)	47 (9.9)	9 (7.6)	84 (4.4)
Any AE leading to dose delay [d]	36 (50.0)	202 (42.5)	44 (37.3)	624 (33.0)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4), SAE = serious adverse event

[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.

[c] Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.

[d] For Pacific, AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing CRF forms only leading to infusion interruptions. For Atlantic, action taken for the AE recorded on the CRF was that the dose of MEDI4736 (durvalumab) was interrupted. From referring to the dosing CRF page, an AE is the only reason causing this treatment delay. For 1108, action taken for the AE recorded on the CRF was either “Dose delayed” or “Dose interrupted”.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

ISS 表 2.7.4.2.1 及び ISS Japanese Output 表 2.7.4.2.1 から引用

2.7.4.2.10 その他の重要な有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.10 項と同一。

PACIFIC 試験の日本人集団において、器官別大分類で感染症および寄生虫症に該当する有害事象（以下、感染症に関連する有害事象）は、デュルバルマブ群 42 例（58.3%）及びプラセボ群 18 例（45.0%）で報告された（表 14）。感染症に関連する有害事象の発現率は日本人集団（デュルバルマブ群 58.3%及びプラセボ群 45.0%）と全体集団（56.0%及び 46.6%、本概要の本体 表 13）で類似していた。

重篤な感染症に関連する有害事象は、デュルバルマブ群 7 例（9.7%）とプラセボ群 2 例（5.0%）に報告された。プラセボ群 1 例（2.5%）で報告された感染症に関連する有害事象（レンサ球菌性肺炎）は致死的であった（2.7.4.2.3項参照）。

日本人集団において、デュルバルマブ群で発現率が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 14 例［19.4%］及びプラセボ群 4 例［10.0%］）、上気道感染（8 例［11.1%］及び 5 例［12.5%］）、咽頭炎（7 例［9.7%］及び 2 例［5.0%］）、帯状疱疹（6 例［8.3%］及び 2 例［5.0%］）、肺感染（5 例［6.9%］及び 2 例［5.0%］）、及び肺炎（5 例［6.9%］及び 0 例）であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.4.3.9）。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わずかに高かったものの、感染症に関連する有害事象の大半は重症度が低かった。また重度、致死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率は低く、両投与群で差は認められなかった。

表 14 感染症に関連する有害事象の分類別発現例数：PACIFIC 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=72)	Placebo (N=40)
Any AE	42 (58.3)	18 (45.0)
Any AE causally related to treatment [b]	9 (12.5)	3 (7.5)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	7 (9.7)	1 (2.5)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	3 (4.2)	1 (2.5)
Any SAE (including events with outcome = death)	7 (9.7)	2 (5.0)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b]	4 (5.6)	1 (2.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment [c]	2 (2.8)	1 (2.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	2 (2.8)	1 (2.5)
Any AE with outcome = death	0	1 (2.5)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	0	0
Any AE leading to dose delay [d]	10 (13.9)	1 (2.5)

[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] Action taken = study treatment permanently stopped

[d] AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing CRF forms only leading to infusion interruptions.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
CTCAE, common terminology criteria for adverse events (version 4); SAE, serious adverse event.
PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.4, 表 11.3.2.4.1, 表 11.3.2.8, 表 11.3.4.1.1, 表 11.3.4.1.2, 表 11.3.4.2.1 及び表 11.3.4.2.2 から引用

2.7.4.2.11 抗薬物抗体に関連する有害事象

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.2.11 項と同一。

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。

2.7.4.2.12 副作用

本概要の本体の 2.7.4.2.12 項と同一。

2.7.4.2.13 個別有害事象の文章による説明

本概要の本体の 2.7.4.2.13 項と同一。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本概要の本体の 2.7.4.3 項と同一。

2.7.4.3.1 血液学検査

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.3.1 項と同一。

日本人集団において、血液学検査で臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.1.1 及び図 11.3.10.1.1.1 参照）。

血液学検査値に関する重症度は、両投与群ともほとんどの患者で CTCAE Grade 0、1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 のリンパ球減少は、デュルバルマブ群 19 例［26.4%］及びプラセボ群 14 例（35.0%）に認められた。CTCAE Grade 4 のリンパ球減少はデュルバルマブ群 2 例［2.8%］に認められた。CTCAE Grade 3 のヘモグロビン減少は、デュルバルマブ群 1 例（1.4%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）で認められた（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.2.1 参照）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.3.2 項と同一。

日本人集団において、血液生化学検査で臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.1.1 及び図 11.3.10.1.1.2～11.3.10.1.1.7 参照）。

デュルバルマブ群 1 例（1.4%）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 倍超の上昇が認められた。Potential Hy's Law の基準に合致した患者はいなかった。Potential Hy's Law の基準は、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 3 倍以上、かつ総ビリルビンが基準値上限 2 倍以上である（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.5.1）。

血液生化学検査値に関する重症度は、両投与群ともほとんどの患者で CTCAE Grade 0、1 又は 2 であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.2.1 及び表 11.3.10.2.2）。CTCAE Grade 3 の高血糖が、デュルバルマブ群 6 例（8.3%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）に認められた。CTCAE Grade 3 のアルカリホスファターゼ高値が、デュルバルマブ群 4 例（5.6%）及びプラセボ群 1 例（2.5%）に認められた。

日本人集団において、いずれの投与群でも重度腎障害の基準（糸球体濾過率 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）に合致した患者はいなかった。投与期間中、デュルバルマブ群 20 例（28.2%）及びプラセボ群 11 例（27.5%）が中等度腎障害の基準（糸球体濾過率 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）に合致した。当該患者はいずれもベースライン時に軽度（糸球体濾過率 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）又は中等度の腎障害を有していた（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.3.2 参照）。

2.7.4.3.3 甲状腺機能

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.3.3 項と同一。

日本人集団において、甲状腺刺激ホルモン（TSH）で臨床的に重要なベースラインからの経時的変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.1.2 参照）。

デュルバルマブ群 20 例（28.2%）及びプラセボ群 11 例（27.5%）で、ベースライン以降に基準値上限を超える TSH が認められ、そのうちデュルバルマブ群 18 例（25%）及びプラセボ群 7 例（17.5%）は、ベースライン時点の値が基準値上限以下であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.1.3）。デュルバルマブ群 21 例（29.6%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）で、ベースライン以降に基準値下限を下回る TSH 値が認められ、そのうちデュルバルマブ群 15 例（21.1%）とプラセボ群 3 例（7.5%）は、ベースライン時点の値が基準値下限以上であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.1.4 参照）。

2.7.4.3.4 尿検査

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.3.4 項と同一。

日本人集団において、両投与群でベースラインから投与期間中に最大値を示す変化が認められた（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.10.3.1）。ビリルビン、グルコース、赤血球、及び

蛋白質等、全ての尿検査パラメータのシフトテーブルにみられる変化のパターンについて、臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

腎および尿路障害（器官別大分類）として報告された尿検査に関連する有害事象は、血尿（デュルバルマブ群 1 例［1.4%］及びプラセボ群 0 例）及び蛋白尿（0 例及び 1 例［2.5%］）であり、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.4）。

2.7.4.4 バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.4 項と同一。

日本人集団において、バイタルサインで臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化又は傾向は、いずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.11.1 及び表 11.3.11.2 参照）。

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な異常

下記を除いて本概要の本体の 2.7.4.4.1 項と同一。

日本人集団において、血圧、心拍数、呼吸数、体温及び体重の要約統計量及びベースラインからの変化量の経時的推移に、臨床的に意味のある変化はいずれの投与群でも認められなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.11.1 参照）。

バイタルサインに関連する有害事象を以下に示す（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.2.4）。

- 高血圧は、デュルバルマブ群 5 例（6.9%）及びプラセボ群 0 例に認められた。全ての事象は CTCAE Grade 2 であった。
- 体重減少は、デュルバルマブ群 2 例（2.8%）及びプラセボ群 0 例に認められた。体重増加は、デュルバルマブ群 5 例（6.9%）及びプラセボ群 2 例（5.0%）に認められた。全ての事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- 発熱は、デュルバルマブ群 8 例（11.1%）及びプラセボ群 4 例（10.0%）に認められた。全ての事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

いずれの投与群でも投与期間中の最終評価時に臨床的に意義のある心電図異常を示した患者はいなかった（PACIFIC Japanese Unblinded Output 表 11.3.11.2 参照）。

2.7.4.4.2 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本概要の本体の 2.7.4.4.2 項と同一。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概要の本体の 2.7.4.5 項と同一。

2.7.4.6　　市販後データ

本概要の本体の 2.7.4.6 項と同一。

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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 4
2.7.4.8.1　有害事象 5
2.7.4.8.2　主な有害事象 56
2.7.4.8.3　因果関係の否定できない有害事象 63
2.7.4.8.4　因果関係の否定できない主な有害事象 83
2.7.4.8.5　CTCAE Grade 別の有害事象 87
2.7.4.8.6　CTCAE Grade 別の主な有害事象 148
2.7.4.8.7　注目すべき有害事象 159
2.7.4.8.8　死亡例一覧表 167
2.7.4.8.9　重篤な有害事象一覧表 171
2.7.4.8.10　投与中止に至った有害事象一覧表 205
2.7.4.8.11　注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 219

表目次

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) 5
表 1.2.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期) 43
表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 47
表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) 56
表 2.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 60
表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) 63
表 3.2.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期) 76
表 3.2.2 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 78
表 4.1 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) 83
表 4.2 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 85
表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) 87

表 5.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期) 125
表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、 MEDI4736 単剤投与)..... 129
表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)..... 139
表 6.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 148
表 6.2.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 152
表 6.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 155
表 7.1 AESI (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 159
表 7.2.1 AESI (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)..... 163
表 7.2.2 AESI (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 165
表 8.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 167
表 8.2.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)..... 169
表 8.2.2 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)..... 170
表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 171
表 9.2.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)..... 200
表 9.2.2 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 201
表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 205
表 10.2.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期) 216
表 10.2.2 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与) 217
表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)..... 219
表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験) 227

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
AE	Adverse event：有害事象
AESI	Adverse event(s) of special interest：注目すべき有害事象
AZ	AstraZeneca：アストラゼネカ
BTC	Biliary tract cancer：胆道癌
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
EC	Esophagus cancer：食道癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MEDI4736	Durvalumab：デュルバルマブ
Q2W	Once every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q3W	Once every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	Once every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
SCCHN	Squamous cell carcinoma of the head and neck：頭頚部扁平上皮癌

2.7.4.8.1 有害事象

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any AE	460 (96.8)	222 (94.9)	71 (98.6)	38 (95.0)
血液およびリンパ系障害	55 (11.6)	33 (14.1)	7 (9.7)	3 (7.5)
貧血	36 (7.6)	25 (10.7)	6 (8.3)	3 (7.5)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
凝固亢進	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	0	0	0
白血球増加症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	3 (0.6)	3 (1.3)	0	0
リンパ節痛	1 (0.2)	0	0	0
リンパ節症	2 (0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	6 (1.3)	2 (0.9)	0	0
好中球減少症	4 (0.8)	2 (0.9)	0	0
血小板減少症	4 (0.8)	3 (1.3)	0	0
血小板増加症	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	51 (10.7)	24 (10.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)	0	0
急性心筋梗塞	3 (0.6)	0	0	0
狭心症	5 (1.1)	0	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
上室性不整脈	1 (0.2)	0	0	0
冠動脈攣縮	0	1 (0.4)	0	0
心房細動	11 (2.3)	3 (1.3)	0	0
心房粗動	3 (0.6)	0	0	0
心房頻脈	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
心房血栓症	0	1 (0.4)	0	0
完全房室ブロック	0	1 (0.4)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.4)	0	0	0
心停止	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心障害	1 (0.2)	0	0	0
心不全	1 (0.2)	0	0	0
うっ血性心不全	5 (1.1)	0	1 (1.4)	0
心原性ショック	1 (0.2)	0	0	0
心筋症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
心肺不全	1 (0.2)	0	0	0
好酸球性心筋炎	0	1 (0.4)	0	0
期外収縮	0	1 (0.4)	0	0
心筋梗塞	3 (0.6)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2)	0	0	0
動悸	3 (0.6)	3 (1.3)	0	0
心嚢液貯留	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
右室不全	1 (0.2)	0	0	0
洞性徐脈	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
洞性頻脈	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
上室性期外収縮	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
上室性頻脈	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
頻脈性不整脈	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
頻脈	6 (1.3)	6 (2.6)	0	0
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
心室性頻脈	1 (0.2)	0	0	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
心房中隔欠損症	1 (0.2)	0	0	0
表皮融解	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
耳および迷路障害	13 (2.7)	6 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.5)
難聴	1 (0.2)	0	0	0
耳不快感	1 (0.2)	0	0	0
耳痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
外耳障害	0	1 (0.4)	0	0
聴力低下	2 (0.4)	0	0	0
聴器毒性	0	2 (0.9)	0	0
耳鳴	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
回転性めまい	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
内分泌障害	83 (17.5)	10 (4.3)	13 (18.1)	2 (5.0)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
アジソン病	1 (0.2)	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0
クッシング様症状	0	1 (0.4)	0	0
甲状腺腫	2 (0.4)	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	4 (1.7)	6 (8.3)	1 (2.5)
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	4 (1.7)	8 (11.1)	1 (2.5)
甲状腺腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺炎	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
眼障害	30 (6.3)	10 (4.3)	6 (8.3)	1 (2.5)
一過性黒内障	1 (0.2)	0	0	0
片側失明	1 (0.2)	0	0	0
白内障	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
結膜出血	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
結膜充血	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
後天性涙道狭窄	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
複視	1 (0.2)	0	0	0
眼乾燥	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
眼出血	1 (0.2)	0	0	0
眼痛	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	0
流涙増加	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
黄斑円孔	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
眼充血	1 (0.2)	0	0	0
光視症	1 (0.2)	0	0	0
霧視	7 (1.5)	2 (0.9)	0	0
視力低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
視力障害	2 (0.4)	0	0	0
硝子体剥離	0	1 (0.4)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	244 (51.4)	117 (50.0)	35 (48.6)	17 (42.5)
腹部不快感	5 (1.1)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
腹部膨満	4 (0.8)	4 (1.7)	0	0
腹痛	18 (3.8)	7 (3.0)	4 (5.6)	0
下腹部痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
上腹部痛	22 (4.6)	8 (3.4)	3 (4.2)	1 (2.5)
空気嚥下	1 (0.2)	0	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0	0
バレット食道	1 (0.2)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	1 (0.4)	0	0
大腸炎	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
便秘	56 (11.8)	20 (8.5)	8 (11.1)	6 (15.0)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
クローン病	1 (0.2)	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	0	0	0
齲歯	2 (0.4)	2 (0.9)	2 (2.8)	0
下痢	87 (18.3)	44 (18.8)	9 (12.5)	8 (20.0)
憩室	1 (0.2)	0	0	0
腸憩室	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
口内乾燥	11 (2.3)	4 (1.7)	0	0
消化不良	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
嚥下障害	15 (3.2)	9 (3.8)	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
心窩部不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
おくび	2 (0.4)	0	0	0
便量増加	0	1 (0.4)	0	0
変色便	1 (0.2)	0	0	0
軟便	0	1 (0.4)	0	0
鼓腸	5 (1.1)	2 (0.9)	0	0
排便回数増加	0	1 (0.4)	0	0
胃出血	1 (0.2)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
胃炎	8 (1.7)	2 (0.9)	3 (4.2)	1 (2.5)
胃腸の炎症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
消化器痛	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
胃食道逆流性疾患	16 (3.4)	4 (1.7)	0	1 (2.5)
歯肉出血	2 (0.4)	0	0	0
舌炎	0	1 (0.4)	0	0
血便排泄	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
痔出血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
痔核	5 (1.1)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0	0
単径ヘルニア	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
腸閉塞	0	1 (0.4)	0	0
腹腔内血腫	0	1 (0.4)	0	0
大腸ポリープ	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
弛緩歯	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
悪心	66 (13.9)	31 (13.2)	2 (2.8)	6 (15.0)
嚥下痛	10 (2.1)	3 (1.3)	0	0
食道痛	1 (0.2)	0	0	0
食道狭窄	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食道潰瘍	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
食道炎	11 (2.3)	5 (2.1)	0	0
口腔内痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膵機能不全	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	2 (0.4)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
口の錯感覚	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	2 (2.8)	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0
直腸出血	3 (0.6)	0	0	0
レッチング	1 (0.2)	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	16 (3.4)	5 (2.1)	6 (8.3)	2 (5.0)
舌苔	2 (0.4)	0	0	0
舌変色	2 (0.4)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
歯の脱落	1 (0.2)	0	0	0
歯痛	7 (1.5)	6 (2.6)	1 (1.4)	0
嘔吐	37 (7.8)	19 (8.1)	4 (5.6)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	264 (55.6)	120 (51.3)	29 (40.3)	13 (32.5)
無力症	51 (10.7)	31 (13.2)	0	0
腋窩痛	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0
胸部不快感	3 (0.6)	9 (3.8)	0	1 (2.5)
胸痛	3 (0.6)	2 (0.9)	0	1 (2.5)
悪寒	14 (2.9)	3 (1.3)	0	0
医療機器関連合併症	0	1 (0.4)	0	0
嚢胞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
死亡	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
不快感	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	1 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
疲労	113 (23.8)	48 (20.5)	10 (13.9)	0
冷感	0	1 (0.4)	0	0
歩行障害	2 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (2.5)
全身健康状態低下	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
全身性浮腫	0	1 (0.4)	0	0
肉芽腫	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
ヘルニア痛	1 (0.2)	0	0	0
高熱	0	1 (0.4)	0	0
低体温	0	1 (0.4)	0	0
炎症	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	8 (1.7)	4 (1.7)	1 (1.4)	0
注入部位血管外漏出	2 (0.4)	0	0	0
注入部位刺激感	1 (0.2)	0	0	0
局所腫脹	2 (0.4)	0	0	0
限局性浮腫	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
倦怠感	8 (1.7)	9 (3.8)	6 (8.3)	8 (20.0)
粘膜の炎症	7 (1.5)	0	0	0
非心臓性胸痛	35 (7.4)	22 (9.4)	1 (1.4)	0
浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	37 (7.8)	9 (3.8)	5 (6.9)	2 (5.0)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
疼痛	12 (2.5)	9 (3.8)	1 (1.4)	0
末梢腫脹	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
ポリープ	0	1 (0.4)	0	0
穿刺部位疼痛	0	1 (0.4)	0	0
発熱	70 (14.7)	21 (9.0)	8 (11.1)	4 (10.0)
分泌物分泌	0	1 (0.4)	0	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0	0	0
口渇	1 (0.2)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.4)	0	0
乾燥症	7 (1.5)	0	0	0
肝胆道系障害	10 (2.1)	2 (0.9)	3 (4.2)	1 (2.5)
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	0	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
脂肪肝	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
肝炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0	0
肝腫大	1 (0.2)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	11 (2.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (0.4)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
薬物過敏症	2 (0.4)	0	0	0
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0	0	0
季節性アレルギー	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症	266 (56.0)	109 (46.6)	42 (58.3)	18 (45.0)
腹部膿瘍	0	1 (0.4)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
虫垂炎	0	1 (0.4)	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.2)	0	0	0
気管支炎	33 (6.9)	19 (8.1)	3 (4.2)	1 (2.5)
カンジダ感染	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	0
胸壁膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
結膜炎	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
コリネバクテリウム感染	1 (0.2)	0	0	0
膀胱炎	3 (0.6)	0	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0	0	0
医療機器関連感染	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
憩室炎	0	1 (0.4)	0	0
耳感染	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
エンドトキシン血症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
丹毒	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
毛包炎	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
せつ	1 (0.2)	0	0	0
胃腸炎	4 (0.8)	2 (0.9)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	0	0	0
消化管感染	0	1 (0.4)	0	0
歯肉炎	5 (1.1)	0	3 (4.2)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.2)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
単純ヘルペス	3 (0.6)	0	0	0
帯状疱疹	20 (4.2)	9 (3.8)	6 (8.3)	2 (5.0)
麦粒腫	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
咬傷感染	1 (0.2)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)	0	0	0
感染	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ	12 (2.5)	2 (0.9)	3 (4.2)	2 (5.0)
喉頭炎	2 (0.4)	0	0	0
下気道感染	12 (2.5)	3 (1.3)	0	0
細菌性下気道感染	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.2)	0	0	0
肺膿瘍	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
肺感染	14 (2.9)	6 (2.6)	5 (6.9)	2 (5.0)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
粘膜感染	0	1 (0.4)	0	0
マイコバクテリア感染	1 (0.2)	0	0	0
マイコバクテリウム・フォルチュイツム感染	1 (0.2)	0	0	0
爪感染	1 (0.2)	0	0	0
鼻咽頭炎	41 (8.6)	14 (6.0)	14 (19.4)	4 (10.0)
壊死性筋膜炎	0	1 (0.4)	0	0
爪真菌症	0	1 (0.4)	0	0
口腔カンジダ症	15 (3.2)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
口腔ヘルペス	3 (0.6)	0	0	0
口腔感染	3 (0.6)	0	0	0
精巣炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.4)	0	0
中耳炎	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
爪囲炎	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
歯周炎	3 (0.6)	0	3 (4.2)	0
腹膜炎	0	1 (0.4)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
咽頭炎	10 (2.1)	4 (1.7)	7 (9.7)	2 (5.0)
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (0.6)	0	2 (2.8)	0
肺炎	62 (13.1)	18 (7.7)	5 (6.9)	0
アデノウイルス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
細菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.4)	0	0
壊死性肺炎	0	2 (0.9)	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.2)	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
シュードモナス感染	1 (0.2)	0	0	0
歯髄炎	2 (0.4)	0	0	0
化膿	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
膿尿	0	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
呼吸器モニリア症	1 (0.2)	0	0	0
気道感染	9 (1.9)	2 (0.9)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	0	0
鼻炎	13 (2.7)	2 (0.9)	0	0
サルモネラ症	1 (0.2)	0	0	0
敗血症	6 (1.3)	3 (1.3)	0	0
敗血症性ショック	2 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	9 (1.9)	4 (1.7)	0	0
皮膚感染	6 (1.3)	0	0	0
膿性痰	1 (0.2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
重複感染	0	1 (0.4)	0	0
白癬感染	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
足部白癬	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
歯感染	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
結核	1 (0.2)	0	0	0
真菌性上気道感染	0	1 (0.4)	0	0
上気道感染	58 (12.2)	23 (9.8)	8 (11.1)	5 (12.5)
尿路感染	28 (5.9)	13 (5.6)	0	0
腟感染	0	1 (0.4)	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.6)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0
ウエストナイルウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0
創傷感染	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	145 (30.5)	51 (21.8)	45 (62.5)	23 (57.5)
動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0
凍瘡	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	0	0
挫傷	5 (1.1)	2 (0.9)	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
上顆炎	0	1 (0.4)	0	0
顔面損傷	0	1 (0.4)	0	0
転倒	7 (1.5)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4)	0	0
足骨折	1 (0.2)	0	0	0
尾骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
注入に伴う反応	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
関節損傷	1 (0.2)	0	0	0
裂傷	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
靭帯損傷	1 (0.2)	0	0	0
靭帯断裂	1 (0.2)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
四肢損傷	2 (0.4)	0	0	0
口唇損傷	1 (0.2)	0	0	0
肉離れ	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
処置後合併症	1 (0.2)	0	0	0
処置後瘻孔	0	1 (0.4)	0	0
処置による疼痛	5 (1.1)	0	0	0
放射線線維症	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
放射線肺線維症	2 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
放射線性食道炎	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
放射線心膜炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	36 (15.4)	39 (54.2)	19 (47.5)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
放射線皮膚損傷	9 (1.9)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
肋骨骨折	4 (0.8)	0	1 (1.4)	0
引っかき傷	0	1 (0.4)	0	0
骨格損傷	1 (0.2)	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (0.4)	0	0	0
皮膚創傷	2 (0.4)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
脊椎骨折	2 (0.4)	0	0	0
サンバーン	0	1 (0.4)	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	0	0
気管出血	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
外傷性血腫	1 (0.2)	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	0
血管確保合併症	1 (0.2)	0	0	0
有毒性刺傷	1 (0.2)	0	0	0
創傷	3 (0.6)	0	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	123 (25.9)	44 (18.8)	19 (26.4)	10 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.4)	3 (1.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
アミラーゼ増加	5 (1.1)	3 (1.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.6)	2 (0.9)	3 (4.2)	2 (5.0)
血中アルブミン減少	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (1.9)	0	2 (2.8)	0
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	1 (0.4)	0	0
血中クロール減少	1 (0.2)	0	0	0
血中コレステロール増加	7 (1.5)	3 (1.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	22 (4.6)	6 (2.6)	2 (2.8)	1 (2.5)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.4)	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中カリウム増加	2 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	0	1 (0.4)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	3 (7.5)
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	0	0	0
血中尿酸増加	2 (0.4)	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
体温低下	1 (0.2)	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	0	0	0
呼吸音異常	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Ｃ－反応性蛋白増加	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
心雑音	2 (0.4)	0	0	0
胸部Ｘ線異常	0	1 (0.4)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0	0	0
駆出率減少	0	1 (0.4)	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (2.1)	3 (1.3)	2 (2.8)	1 (2.5)
全身健康状態異常	0	2 (0.9)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
眼圧上昇	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	0	0
リンパ球数減少	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	2 (5.0)
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	1 (0.4)	0	0
好中球数減少	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0	0	0
ＰＯ２低下	1 (0.2)	0	0	0
血小板数減少	3 (0.6)	3 (1.3)	2 (2.8)	1 (2.5)
赤血球数減少	1 (0.2)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.3)	0	0	0
体重減少	10 (2.1)	9 (3.8)	2 (2.8)	0
体重増加	16 (3.4)	4 (1.7)	5 (6.9)	2 (5.0)
白血球数減少	4 (0.8)	2 (0.9)	2 (2.8)	0
代謝および栄養障害	152 (32.0)	70 (29.9)	27 (37.5)	7 (17.5)
悪液質	0	1 (0.4)	0	0
食欲減退	68 (14.3)	30 (12.8)	11 (15.3)	3 (7.5)
脱水	16 (3.4)	5 (2.1)	2 (2.8)	0
脂質異常症	2 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
痛風	5 (1.1)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
高カルシウム血症	6 (1.3)	2 (0.9)	0	0
高コレステロール血症	3 (0.6)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
高血糖	18 (3.8)	4 (1.7)	3 (4.2)	0
高カリウム血症	5 (1.1)	4 (1.7)	1 (1.4)	1 (2.5)
高脂血症	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
高マグネシウム血症	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
高リン酸塩血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
高尿酸血症	12 (2.5)	6 (2.6)	5 (6.9)	0
低アルブミン血症	13 (2.7)	7 (3.0)	5 (6.9)	1 (2.5)
低カルシウム血症	2 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
低血糖	2 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
低カリウム血症	24 (5.1)	12 (5.1)	2 (2.8)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
低マグネシウム血症	11 (2.3)	4 (1.7)	0	0
低ナトリウム血症	9 (1.9)	4 (1.7)	1 (1.4)	0
低リン酸血症	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	0	0	0
食欲亢進	2 (0.4)	0	0	0
鉄欠乏	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
鉄過剰	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
栄養障害	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0
１型糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
２型糖尿病	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
過少体重	1 (0.2)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	199 (41.9)	100 (42.7)	18 (25.0)	14 (35.0)
関節痛	59 (12.4)	26 (11.1)	6 (8.3)	6 (15.0)
関節炎	6 (1.3)	2 (0.9)	0	0
関節障害	1 (0.2)	0	0	0
背部痛	50 (10.5)	27 (11.5)	4 (5.6)	3 (7.5)
骨痛	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
滑液包炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
尾骨痛	0	1 (0.4)	0	0
肋軟骨炎	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
外骨腫	1 (0.2)	0	0	0
側腹部痛	9 (1.9)	0	0	0
痛風性関節炎	1 (0.2)	0	0	0
尿径部痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
椎間板変性症	0	1 (0.4)	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
顎障害	1 (0.2)	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
関節硬直	3 (0.6)	0	0	0
関節腫脹	3 (0.6)	2 (0.9)	0	1 (2.5)
四肢不快感	2 (0.4)	0	0	0
四肢腫瘤	0	1 (0.4)	0	0
筋拘縮	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	20 (4.2)	7 (3.0)	1 (1.4)	0
筋緊張	1 (0.2)	0	0	0
筋力低下	4 (0.8)	2 (0.9)	0	0
筋骨格系胸痛	25 (5.3)	18 (7.7)	1 (1.4)	0
筋骨格不快感	2 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	39 (8.2)	24 (10.3)	2 (2.8)	3 (7.5)
筋骨格硬直	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
筋肉痛	38 (8.0)	10 (4.3)	5 (6.9)	4 (10.0)
ミオパチー	2 (0.4)	0	0	0
筋炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
頚部腫瘤	0	1 (0.4)	0	0
頚部痛	9 (1.9)	6 (2.6)	0	0
変形性関節症	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
骨粗鬆症	3 (0.6)	0	0	0
骨硬化症	0	1 (0.4)	0	0
四肢痛	32 (6.7)	12 (5.1)	2 (2.8)	0
顎痛	1 (0.2)	0	0	0
病的骨折	1 (0.2)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.4)	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0
強皮症	1 (0.2)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
滑液嚢腫	1 (0.2)	0	0	0
滑膜炎	2 (0.4)	0	0	0
腱痛	1 (0.2)	0	0	0
腱炎	1 (0.2)	0	0	0
開口障害	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (3.8)	5 (2.1)	2 (2.8)	0
肛門性器疣贅	1 (0.2)	0	0	0
異型線維黄色腫	0	1 (0.4)	0	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
乳房の良性新生物	1 (0.2)	0	0	0
膀胱癌	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼乳頭腫	0	1 (0.4)	0	0
癌疼痛	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
消化管のカルチノイド腫瘍	1 (0.2)	0	0	0
腱鞘の巨細胞腫瘍	1 (0.2)	0	0	0
ケラトアカントーマ	1 (0.2)	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
前立腺癌	2 (0.4)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	0	0
皮膚癌	1 (0.2)	0	0	0
小腸癌	1 (0.2)	0	0	0
扁平上皮癌	0	1 (0.4)	0	0
皮膚有棘細胞癌	2 (0.4)	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
神経系障害	166 (34.9)	72 (30.8)	14 (19.4)	9 (22.5)
味覚消失	1 (0.2)	0	0	0
健忘	1 (0.2)	0	0	0
失語症	0	1 (0.4)	0	0
運動失調	0	1 (0.4)	0	0
平衡障害	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
灼熱感	0	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
頚動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.2)	0	0	0
脳血管発作	3 (0.6)	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
認知障害	0	1 (0.4)	0	0
注意力障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	33 (6.9)	21 (9.0)	1 (1.4)	2 (5.0)
体位性めまい	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
異常感覚	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
構語障害	0	1 (0.4)	0	0
味覚異常	11 (2.3)	6 (2.6)	2 (2.8)	4 (10.0)
ジストニア	0	1 (0.4)	0	0
脳症	1 (0.2)	0	0	0
頭痛	52 (10.9)	21 (9.0)	2 (2.8)	1 (2.5)
知覚過敏	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
過眠症	1 (0.2)	0	0	0
感覚鈍麻	6 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
筋緊張低下	1 (0.2)	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
嗜眠	5 (1.1)	0	0	0
意識消失	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
代謝性脳症	0	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
運動障害	1 (0.2)	0	0	0
神経痛	6 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
末梢性ニューロパチー	18 (3.8)	8 (3.4)	0	1 (2.5)
眼振	1 (0.2)	0	0	0
錯感覚	20 (4.2)	12 (5.1)	0	0
嗅覚錯誤	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢神経病変	0	1 (0.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	14 (2.9)	6 (2.6)	4 (5.6)	2 (5.0)
多発ニューロパチー	3 (0.6)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
失神寸前の状態	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0	0
坐骨神経痛	3 (0.6)	3 (1.3)	0	0
痙攣発作	2 (0.4)	0	0	0
感覚消失	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0	0	0
傾眠	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
会話障害	1 (0.2)	0	0	0
脊髄圧迫	0	1 (0.4)	0	0
失神	9 (1.9)	2 (0.9)	0	0
強直性間代性運動	0	1 (0.4)	0	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
振戦	8 (1.7)	4 (1.7)	1 (1.4)	0
視野欠損	1 (0.2)	0	0	0
声帯麻痺	0	1 (0.4)	0	0
製品の問題	2 (0.4)	0	0	0
医療機器機能不良	1 (0.2)	0	0	0
医療機器内血栓	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	73 (15.4)	38 (16.2)	7 (9.7)	6 (15.0)
混合性不安抑うつを伴う適応障害	1 (0.2)	0	0	0
感情不安定	0	1 (0.4)	0	0
激越	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
アルコール乱用	1 (0.2)	0	0	0
アルコール離脱症候群	2 (0.4)	0	0	0
不安	9 (1.9)	6 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.5)
不安障害	0	2 (0.9)	0	0
錯乱状態	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
譫妄	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
抑うつ気分	2 (0.4)	0	0	0
うつ病	8 (1.7)	8 (3.4)	0	1 (2.5)
失見当識	1 (0.2)	0	0	0
転導性	0	1 (0.4)	0	0
悲嘆反応	1 (0.2)	0	0	0
不眠症	45 (9.5)	16 (6.8)	7 (9.7)	3 (7.5)
易刺激性	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
精神状態変化	1 (0.2)	0	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0	0
神経過敏	0	1 (0.4)	0	0
パニック発作	3 (0.6)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.2)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
ストレス	1 (0.2)	0	0	0
自殺念慮	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
腎および尿路障害	55 (11.6)	14 (6.0)	3 (4.2)	3 (7.5)
急性腎障害	7 (1.5)	0	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0	0	0
高窒素血症	1 (0.2)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.2)	0	0	0
非感染性膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0
排尿困難	11 (2.3)	0	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0	0	0
糖尿	0	1 (0.4)	0	0
血尿	6 (1.3)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
尿意切迫	2 (0.4)	0	0	0
腎結石症	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
夜間頻尿	8 (1.7)	0	0	0
頻尿	7 (1.5)	2 (0.9)	0	1 (2.5)
多尿	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
蛋白尿	7 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0
腎嚢胞	1 (0.2)	0	0	0
腎不全	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
腎機能障害	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
腎腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
腎臓痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0	0	0
排尿躊躇	1 (0.2)	0	0	0
尿失禁	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
尿閉	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
尿臭異常	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	28 (5.9)	12 (5.1)	6 (8.3)	1 (2.5)
後天性陰嚢水瘤	2 (0.4)	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
良性前立腺肥大症	6 (1.3)	4 (1.7)	2 (2.8)	1 (2.5)
乳房痛	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
乳房圧痛	1 (0.2)	0	0	0
前立腺結石	1 (0.2)	0	0	0
月経困難症	0	1 (0.4)	0	0
勃起不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
女性化乳房	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
乳頭痛	1 (0.2)	4 (1.7)	0	0
骨盤痛	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
陰茎痛	1 (0.2)	0	0	0
前立腺閉塞	1 (0.2)	0	0	0
前立腺炎	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
精巣痛	1 (0.2)	0	0	0
腟分泌物	2 (0.4)	0	0	0
腟出血	1 (0.2)	0	0	0
腟の炎症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
精索静脈瘤	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	319 (67.2)	142 (60.7)	38 (52.8)	16 (40.0)
後天性気管食道瘻	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	0	0	0
急性肺水腫	0	1 (0.4)	0	0
急性呼吸不全	2 (0.4)	0	0	0
喘息	2 (0.4)	0	0	0
無気肺	4 (0.8)	0	1 (1.4)	0
気管支反応性亢進	1 (0.2)	0	0	0
気管支刺激	1 (0.2)	0	0	0
気管支閉塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
気管支拡張症	2 (0.4)	0	0	0
カタル	1 (0.2)	4 (1.7)	0	0
息詰まり	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
慢性閉塞性肺疾患	17 (3.6)	3 (1.3)	2 (2.8)	0
咳嗽	168 (35.4)	59 (25.2)	8 (11.1)	7 (17.5)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0
発声障害	18 (3.8)	2 (0.9)	1 (1.4)	0
呼吸困難	106 (22.3)	56 (23.9)	4 (5.6)	1 (2.5)
労作性呼吸困難	13 (2.7)	4 (1.7)	0	0
発作性夜間呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0
肺気腫	1 (0.2)	0	0	0
喉頭蓋腫瘤	0	1 (0.4)	0	0
鼻出血	13 (2.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
喀血	15 (3.2)	10 (4.3)	2 (2.8)	1 (2.5)
しゃっくり	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
低換気	0	1 (0.4)	0	0
低酸素症	11 (2.3)	3 (1.3)	0	0
気管支分泌増加	0	1 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
喉頭の炎症	0	1 (0.4)	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	0	0	0
鼻閉	15 (3.2)	4 (1.7)	1 (1.4)	0
鼻乾燥	1 (0.2)	0	0	0
閉塞性気道障害	2 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	15 (3.2)	10 (4.3)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
起坐呼吸	1 (0.2)	0	0	0
呼吸時疼痛	0	1 (0.4)	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	3 (0.6)	0	0	0
胸水	23 (4.8)	6 (2.6)	3 (4.2)	2 (5.0)
胸膜痛	3 (0.6)	0	0	0
気縦隔症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0	0
肺臓炎	60 (12.6)	18 (7.7)	13 (18.1)	4 (10.0)
気胸	8 (1.7)	7 (3.0)	3 (4.2)	4 (10.0)
湿性咳嗽	45 (9.5)	16 (6.8)	2 (2.8)	0
肺うっ血	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
肺塞栓症	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
肺線維症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肺肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0
肺出血	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
肺腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
肺水腫	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肺痛	2 (0.4)	0	0	0
ラ音	3 (0.6)	0	0	0
呼吸性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0
呼吸窮迫	1 (0.2)	0	0	0
呼吸不全	2 (0.4)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
呼吸系ガス交換障害	1 (0.2)	0	0	0
気道うっ血	1 (0.2)	0	0	0
気道の炎症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.6)	2 (0.9)	2 (2.8)	0
鼻漏	16 (3.4)	9 (3.8)	0	0
低音性連続性ラ音	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔うっ血	3 (0.6)	0	0	0
くしゃみ	2 (0.4)	0	0	0
変色痰	2 (0.4)	0	0	0
喀痰増加	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
頻呼吸	1 (0.2)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
気管痛	0	1 (0.4)	0	0
上気道の炎症	5 (1.1)	1 (0.4)	5 (6.9)	1 (2.5)
上気道咳症候群	7 (1.5)	3 (1.3)	0	0
喘鳴	21 (4.4)	6 (2.6)	2 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害	200 (42.1)	58 (24.8)	42 (58.3)	9 (22.5)
ざ瘡	4 (0.8)	0	2 (2.8)	0
光線角化症	2 (0.4)	0	0	0
脱毛症	6 (1.3)	10 (4.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
血管浮腫	1 (0.2)	0	0	0
皮脂欠乏症	2 (0.4)	0	2 (2.8)	0
冷汗	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0	0	0
皮膚炎	7 (1.5)	1 (0.4)	3 (4.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
接触皮膚炎	3 (0.6)	0	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚乾燥	37 (7.8)	12 (5.1)	10 (13.9)	5 (12.5)
異汗性湿疹	1 (0.2)	0	0	0
湿疹	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
紅斑	11 (2.3)	4 (1.7)	2 (2.8)	0
毛髪変色	1 (0.2)	0	0	0
毛質異常	1 (0.2)	0	0	0
多汗症	8 (1.7)	3 (1.3)	0	0
過角化	1 (0.2)	0	0	0
嵌入爪	0	1 (0.4)	0	0
扁平苔癬	2 (0.4)	0	0	0
硬化性苔癬	0	1 (0.4)	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.2)	0	0	0
汗疹	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
皮膚粘膜発疹	0	1 (0.4)	0	0
爪変色	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
爪の障害	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
寝汗	11 (2.3)	0	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0	0
爪破損	3 (0.6)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.2)	0	0	0
皮膚疼痛	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
手掌紅斑	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.4)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	58 (12.2)	11 (4.7)	14 (19.4)	2 (5.0)
全身性そう痒症	1 (0.2)	3 (1.3)	0	0
乾癬	5 (1.1)	1 (0.4)	0	0
紫斑	3 (0.6)	1 (0.4)	3 (4.2)	0
発疹	58 (12.2)	17 (7.3)	10 (13.9)	2 (5.0)
紅斑性皮疹	8 (1.7)	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	17 (3.6)	2 (0.9)	2 (2.8)	1 (2.5)
丘疹性皮疹	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	3 (1.3)	0	0
酒さ	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
痂皮	1 (0.2)	0	0	0
脂漏	1 (0.2)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population MEDI4736 (N=475)	 Placebo (N=234)	 Japanese population MEDI4736 (N=72)	 Placebo (N=40)
皮膚変色	2 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚色素過剰	2 (0.4)	0	0	0
皮膚色素減少	1 (0.2)	0	0	0
皮膚刺激	0	2 (0.9)	0	0
皮膚病変	3 (0.6)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	0	0
皮膚線条	1 (0.2)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.2)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.4)	0	0	0
日光皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
皮下気腫	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
顔面腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	8 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
尋常性白斑	2 (0.4)	0	0	0
社会環境	1 (0.2)	0	0	0
元タバコ使用者	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	74 (15.6)	22 (9.4)	5 (6.9)	1 (2.5)
大動脈解離	1 (0.2)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
塞栓症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
潮紅	2 (0.4)	0	0	0
血腫	1 (0.2)	0	0	0
ほてり	10 (2.1)	1 (0.4)	0	0
充血	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	27 (5.7)	8 (3.4)	5 (6.9)	0
低血圧	16 (3.4)	6 (2.6)	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.2)	0	0	0
間欠性跛行	2 (0.4)	0	0	0
頚静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	0
ルリーシュ症候群	1 (0.2)	0	0	0
リンパ浮腫	2 (0.4)	0	0	0
起立性低血圧	2 (0.4)	0	0	0
蒼白	1 (0.2)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	0
末梢性虚血	0	1 (0.4)	0	0
静脈炎	0	1 (0.4)	0	0
ショック	1 (0.2)	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
表在静脈隆起	0	1 (0.4)	0	0
上大静脈症候群	0	1 (0.4)	0	0
血栓症	3 (0.6)	0	0	0
血管石灰化	1 (0.2)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
血管炎	0	3 (1.3)	0	1 (2.5)
大静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 1.2.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Patients with any AE	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	19 (86.4)
胃腸障害	3 (75.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	15 (68.2)
便秘	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	8 (36.4)
悪心	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	5 (22.7)
嘔吐	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
口内炎	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
腹痛	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
下痢	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
大腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
口内乾燥	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
歯痛	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	0	8 (36.4)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	3 (13.6)
感染性皮膚嚢腫	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
膀胱炎	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
インフルエンザ	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
歯周炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	8 (36.4)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
そう痒症	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
水疱性皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)

表 1.2.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
皮膚乾燥	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
多形紅斑	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
扁平苔癬	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	0	5 (22.7)
心電図ＱＴ延長	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (9.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
血中コレステロール増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
血小板数減少	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
発熱	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (13.6)
疲労	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (18.2)
食欲減退	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
低血糖	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
低ナトリウム血症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
神経系障害	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (18.2)

表 1.2.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
味覚異常	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
傾眠	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
失神	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
背部痛	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
筋骨格硬直	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (13.6)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
湿性咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
内分泌障害	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
精神障害	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
不眠症	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
貧血	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
心臓障害	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
頻脈	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
肝胆道系障害	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
肝機能異常	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
血管障害	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
高血圧	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)

MedDRA/J ver 19.0

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
Patients with any AE	36 (85.7)	36 (85.7)	31 (96.9)	103 (88.8)	36 (85.7)	29 (82.9)	31 (96.9)	96 (88.1)
胃腸障害	18 (42.9)	19 (45.2)	16 (50.0)	53 (45.7)	18 (42.9)	15 (42.9)	16 (50.0)	49 (45.0)
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)	8 (19.0)	5 (14.3)	4 (12.5)	17 (15.6)
悪心	5 (11.9)	6 (14.3)	6 (18.8)	17 (14.7)	5 (11.9)	5 (14.3)	6 (18.8)	16 (14.7)
口内炎	4 (9.5)	7 (16.7)	5 (15.6)	16 (13.8)	4 (9.5)	5 (14.3)	5 (15.6)	14 (12.8)
便秘	2 (4.8)	6 (14.3)	4 (12.5)	12 (10.3)	2 (4.8)	4 (11.4)	4 (12.5)	10 (9.2)
嘔吐	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)	11 (9.5)	3 (7.1)	3 (8.6)	4 (12.5)	10 (9.2)
腹痛	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
上腹部痛	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
腹部膨満	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
嚥下障害	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
軟便	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
胃腸出血	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
鼠径ヘルニア	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
食道穿孔	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
食道潰瘍	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
食道炎	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
舌変色	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (28.6)	20 (47.6)	13 (40.6)	45 (38.8)	12 (28.6)	16 (45.7)	13 (40.6)	41 (37.6)
疲労	6 (14.3)	8 (19.0)	5 (15.6)	19 (16.4)	6 (14.3)	5 (14.3)	5 (15.6)	16 (14.7)
発熱	6 (14.3)	5 (11.9)	5 (15.6)	16 (13.8)	6 (14.3)	4 (11.4)	5 (15.6)	15 (13.8)
倦怠感	1 (2.4)	5 (11.9)	5 (15.6)	11 (9.5)	1 (2.4)	5 (14.3)	5 (15.6)	11 (10.1)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
インフルエンザ様疾患	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
浮腫	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
心臓死	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
悪寒	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
顔面浮腫	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
粘膜の炎症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	12 (28.6)	9 (21.4)	16 (50.0)	37 (31.9)	12 (28.6)	5 (14.3)	16 (50.0)	33 (30.3)
食欲減退	6 (14.3)	7 (16.7)	6 (18.8)	19 (16.4)	6 (14.3)	4 (11.4)	6 (18.8)	16 (14.7)
脱水	0	0	4 (12.5)	4 (3.4)	0	0	4 (12.5)	4 (3.7)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.4)	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.7)
高カルシウム血症	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
高カリウム血症	0	1 (2.4)	2 (6.3)	3 (2.6)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
低カリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
低ナトリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.9)	1 (3.1)	3 (2.8)
高血糖	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
高ナトリウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
高尿酸血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
低カルシウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
低血糖	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
低マグネシウム血症	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (16.7)	12 (28.6)	11 (34.4)	30 (25.9)	7 (16.7)	10 (28.6)	11 (34.4)	28 (25.7)
鼻咽頭炎	2 (4.8)	5 (11.9)	2 (6.3)	9 (7.8)	2 (4.8)	5 (14.3)	2 (6.3)	9 (8.3)
肺感染	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
肺炎	0	3 (7.1)	0	3 (2.6)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
胃腸炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
中耳炎	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
上気道感染	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
尿路感染	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
口角口唇炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
細菌感染	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
結膜炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
医療機器関連感染	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
毛包炎	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
ヘルペス眼感染	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
帯状疱疹	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
口腔カンジダ症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
外耳炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
爪囲炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
気道感染	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
敗血症	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (21.4)	5 (11.9)	12 (37.5)	26 (22.4)	9 (21.4)	5 (14.3)	12 (37.5)	26 (23.9)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (9.4)	7 (6.0)	2 (4.8)	2 (5.7)	3 (9.4)	7 (6.4)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (6.3)	7 (6.0)	2 (4.8)	3 (8.6)	2 (6.3)	7 (6.4)
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)	2 (4.8)	1 (2.9)	2 (6.3)	5 (4.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.6)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
紅斑	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
薬疹	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
湿疹	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
過敏性血管炎	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
蕁麻疹	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
臨床検査	10 (23.8)	3 (7.1)	12 (37.5)	25 (21.6)	10 (23.8)	3 (8.6)	12 (37.5)	25 (22.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)
体重減少	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.8)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)
リンパ球数減少	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.8)
血小板数減少	3 (7.1)	0	0	3 (2.6)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
血中フィブリノゲン増加	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
血中マグネシウム減少	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
体重増加	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
白血球数減少	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)	13 (31.0)	7 (21.9)	24 (20.7)	4 (9.5)	8 (22.9)	7 (21.9)	19 (17.4)
咳嗽	1 (2.4)	4 (9.5)	0	5 (4.3)	1 (2.4)	2 (5.7)	0	3 (2.8)
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
発声障害	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (2.8)
呼吸困難	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
労作性呼吸困難	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	0	0	0
喀血	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
誤嚥性肺炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
肺臓炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
呼吸不全	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	0	0	0

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
誤嚥	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
鼻出血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
しゃっくり	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
起坐呼吸	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
胸水	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
気胸	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
鼻漏	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
喀痰増加	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.3)	9 (21.4)	6 (18.8)	21 (18.1)	6 (14.3)	6 (17.1)	6 (18.8)	18 (16.5)
関節痛	2 (4.8)	4 (9.5)	2 (6.3)	8 (6.9)	2 (4.8)	4 (11.4)	2 (6.3)	8 (7.3)
筋骨格痛	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (3.1)	6 (5.2)	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.7)
背部痛	1 (2.4)	2 (4.8)	0	3 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
関節炎	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
筋肉痛	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
関節滲出液	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
筋力低下	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
顎骨壊死	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
脊椎炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
内分泌障害	8 (19.0)	5 (11.9)	3 (9.4)	16 (13.8)	8 (19.0)	4 (11.4)	3 (9.4)	15 (13.8)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (9.4)	12 (10.3)	5 (11.9)	4 (11.4)	3 (9.4)	12 (11.0)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
甲状腺障害	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
副腎機能不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
精神障害	3 (7.1)	7 (16.7)	6 (18.8)	16 (13.8)	3 (7.1)	5 (14.3)	6 (18.8)	14 (12.8)
不眠症	3 (7.1)	4 (9.5)	5 (15.6)	12 (10.3)	3 (7.1)	4 (11.4)	5 (15.6)	12 (11.0)
譫妄	0	3 (7.1)	0	3 (2.6)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
激越	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
不安	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
妄想	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
うつ病	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
易刺激性	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
神経系障害	3 (7.1)	7 (16.7)	5 (15.6)	15 (12.9)	3 (7.1)	5 (14.3)	5 (15.6)	13 (11.9)
味覚異常	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
傾眠	0	2 (4.8)	2 (6.3)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	2 (6.3)	3 (2.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (2.8)
アカシジア	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
浮動性めまい	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
脳浮腫	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
神経痛	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)	6 (14.3)	4 (12.5)	13 (11.2)	3 (7.1)	5 (14.3)	4 (12.5)	12 (11.0)

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
転倒	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
処置による疼痛	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
放射線性肺臓炎	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
裂傷	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
放射線皮膚損傷	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
創合併症	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (12.5)	8 (6.9)	3 (7.1)	1 (2.9)	4 (12.5)	8 (7.3)
肝機能異常	0	1 (2.4)	4 (12.5)	5 (4.3)	0	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (4.6)
胆管炎	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
血性胆汁	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	3 (7.1)	2 (4.8)	3 (9.4)	8 (6.9)	3 (7.1)	2 (5.7)	3 (9.4)	8 (7.3)
蛋白尿	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.3)	6 (5.5)
尿路結石	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
腎結石症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
心臓障害	0	3 (7.1)	2 (6.3)	5 (4.3)	0	2 (5.7)	2 (6.3)	4 (3.7)
狭心症	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
不整脈	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
心不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
上室性頻脈	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 1.2.2 有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
頻脈	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血管障害	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
高血圧	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
低血圧	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	1 (2.4)	0	4 (3.4)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)
貧血	3 (7.1)	1 (2.4)	0	4 (3.4)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)
凝血異常	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.9)	1 (3.1)	3 (2.8)
耳鳴	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
回転性めまい	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
頭位性回転性めまい	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
眼障害	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
白内障	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
眼乾燥	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
眼瞼浮腫	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
免疫系障害	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
食物アレルギー	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
サルコイドーシス	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
腫瘍出血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)

MedDRA/J ver 19.0

BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.2 主な有害事象

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any AE	460 (96.8)	222 (94.9)	71 (98.6)	38 (95.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	36 (7.6)	25 (10.7)	6 (8.3)	3 (7.5)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	4 (1.7)	6 (8.3)	1 (2.5)
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	4 (1.7)	8 (11.1)	1 (2.5)
胃腸障害				
腹痛	18 (3.8)	7 (3.0)	4 (5.6)	0
便秘	56 (11.8)	20 (8.5)	8 (11.1)	6 (15.0)
下痢	87 (18.3)	44 (18.8)	9 (12.5)	8 (20.0)
悪心	66 (13.9)	31 (13.2)	2 (2.8)	6 (15.0)
口内炎	16 (3.4)	5 (2.1)	6 (8.3)	2 (5.0)
嘔吐	37 (7.8)	19 (8.1)	4 (5.6)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	51 (10.7)	31 (13.2)	0	0
疲労	113 (23.8)	48 (20.5)	10 (13.9)	0
倦怠感	8 (1.7)	9 (3.8)	6 (8.3)	8 (20.0)
非心臓性胸痛	35 (7.4)	22 (9.4)	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	37 (7.8)	9 (3.8)	5 (6.9)	2 (5.0)
発熱	70 (14.7)	21 (9.0)	8 (11.1)	4 (10.0)

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	33 (6.9)	19 (8.1)	3 (4.2)	1 (2.5)
帯状疱疹	20 (4.2)	9 (3.8)	6 (8.3)	2 (5.0)
インフルエンザ	12 (2.5)	2 (0.9)	3 (4.2)	2 (5.0)
肺感染	14 (2.9)	6 (2.6)	5 (6.9)	2 (5.0)
鼻咽頭炎	41 (8.6)	14 (6.0)	14 (19.4)	4 (10.0)
咽頭炎	10 (2.1)	4 (1.7)	7 (9.7)	2 (5.0)
肺炎	62 (13.1)	18 (7.7)	5 (6.9)	0
上気道感染	58 (12.2)	23 (9.8)	8 (11.1)	5 (12.5)
尿路感染	28 (5.9)	13 (5.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	36 (15.4)	39 (54.2)	19 (47.5)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.4)	3 (1.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.6)	2 (0.9)	3 (4.2)	2 (5.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	3 (7.5)
リンパ球数減少	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	2 (5.0)
体重増加	16 (3.4)	4 (1.7)	5 (6.9)	2 (5.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	68 (14.3)	30 (12.8)	11 (15.3)	3 (7.5)
高尿酸血症	12 (2.5)	6 (2.6)	5 (6.9)	0
低アルブミン血症	13 (2.7)	7 (3.0)	5 (6.9)	1 (2.5)
低カリウム血症	24 (5.1)	12 (5.1)	2 (2.8)	0

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	59 (12.4)	26 (11.1)	6 (8.3)	6 (15.0)
背部痛	50 (10.5)	27 (11.5)	4 (5.6)	3 (7.5)
筋骨格系胸痛	25 (5.3)	18 (7.7)	1 (1.4)	0
筋骨格痛	39 (8.2)	24 (10.3)	2 (2.8)	3 (7.5)
筋肉痛	38 (8.0)	10 (4.3)	5 (6.9)	4 (10.0)
四肢痛	32 (6.7)	12 (5.1)	2 (2.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	33 (6.9)	21 (9.0)	1 (1.4)	2 (5.0)
味覚異常	11 (2.3)	6 (2.6)	2 (2.8)	4 (10.0)
頭痛	52 (10.9)	21 (9.0)	2 (2.8)	1 (2.5)
錯感覚	20 (4.2)	12 (5.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	14 (2.9)	6 (2.6)	4 (5.6)	2 (5.0)
精神障害				
不眠症	45 (9.5)	16 (6.8)	7 (9.7)	3 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	168 (35.4)	59 (25.2)	8 (11.1)	7 (17.5)
呼吸困難	106 (22.3)	56 (23.9)	4 (5.6)	1 (2.5)
胸水	23 (4.8)	6 (2.6)	3 (4.2)	2 (5.0)
肺臓炎	60 (12.6)	18 (7.7)	13 (18.1)	4 (10.0)
気胸	8 (1.7)	7 (3.0)	3 (4.2)	4 (10.0)
湿性咳嗽	45 (9.5)	16 (6.8)	2 (2.8)	0
上気道の炎症	5 (1.1)	1 (0.4)	5 (6.9)	1 (2.5)

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	37 (7.8)	12 (5.1)	10 (13.9)	5 (12.5)
そう痒症	58 (12.2)	11 (4.7)	14 (19.4)	2 (5.0)
発疹	58 (12.2)	17 (7.3)	10 (13.9)	2 (5.0)
血管障害				
高血圧	27 (5.7)	8 (3.4)	5 (6.9)	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
Patients with any AE	36 (85.7)	36 (85.7)	31 (96.9)	103 (88.8)	36 (85.7)	29 (82.9)	31 (96.9)	96 (88.1)
胃腸障害								
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)	8 (19.0)	5 (14.3)	4 (12.5)	17 (15.6)
悪心	5 (11.9)	6 (14.3)	6 (18.8)	17 (14.7)	5 (11.9)	5 (14.3)	6 (18.8)	16 (14.7)
口内炎	4 (9.5)	7 (16.7)	5 (15.6)	16 (13.8)	4 (9.5)	5 (14.3)	5 (15.6)	14 (12.8)
便秘	2 (4.8)	6 (14.3)	4 (12.5)	12 (10.3)	2 (4.8)	4 (11.4)	4 (12.5)	10 (9.2)
嘔吐	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)	11 (9.5)	3 (7.1)	3 (8.6)	4 (12.5)	10 (9.2)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	6 (14.3)	8 (19.0)	5 (15.6)	19 (16.4)	6 (14.3)	5 (14.3)	5 (15.6)	16 (14.7)
発熱	6 (14.3)	5 (11.9)	5 (15.6)	16 (13.8)	6 (14.3)	4 (11.4)	5 (15.6)	15 (13.8)
倦怠感	1 (2.4)	5 (11.9)	5 (15.6)	11 (9.5)	1 (2.4)	5 (14.3)	5 (15.6)	11 (10.1)
インフルエンザ様疾患	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
代謝および栄養障害								
食欲減退	6 (14.3)	7 (16.7)	6 (18.8)	19 (16.4)	6 (14.3)	4 (11.4)	6 (18.8)	16 (14.7)
脱水	0	0	4 (12.5)	4 (3.4)	0	0	4 (12.5)	4 (3.7)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.4)	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.7)
高カリウム血症	0	1 (2.4)	2 (6.3)	3 (2.6)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 (4.8)	5 (11.9)	2 (6.3)	9 (7.8)	2 (4.8)	5 (14.3)	2 (6.3)	9 (8.3)
肺感染	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
肺炎	0	3 (7.1)	0	3 (2.6)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
皮膚および皮下組織障害								

表 2.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (9.4)	7 (6.0)	2 (4.8)	2 (5.7)	3 (9.4)	7 (6.4)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (6.3)	7 (6.0)	2 (4.8)	3 (8.6)	2 (6.3)	7 (6.4)
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)	2 (4.8)	1 (2.9)	2 (6.3)	5 (4.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.6)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
紅斑	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)
体重減少	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)
血小板数減少	3 (7.1)	0	0	3 (2.6)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 (2.4)	4 (9.5)	0	5 (4.3)	1 (2.4)	2 (5.7)	0	3 (2.8)
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
発声障害	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (2.8)
誤嚥性肺炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	2 (4.8)	4 (9.5)	2 (6.3)	8 (6.9)	2 (4.8)	4 (11.4)	2 (6.3)	8 (7.3)
筋骨格痛	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (3.1)	6 (5.2)	3 (7.1)	0	1 (3.1)	4 (3.7)

表 2.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (9.4)	12 (10.3)	5 (11.9)	4 (11.4)	3 (9.4)	12 (11.0)
精神障害								
不眠症	3 (7.1)	4 (9.5)	5 (15.6)	12 (10.3)	3 (7.1)	4 (11.4)	5 (15.6)	12 (11.0)
譫妄	0	3 (7.1)	0	3 (2.6)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
神経系障害								
味覚異常	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
傾眠	0	2 (4.8)	2 (6.3)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	2 (6.3)	3 (2.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (2.8)
浮動性めまい	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
転倒	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
肝胆道系障害								
肝機能異常	0	1 (2.4)	4 (12.5)	5 (4.3)	0	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (4.6)
腎および尿路障害								
蛋白尿	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.3)	6 (5.5)
血管障害								
高血圧	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
血液およびリンパ系障害								
貧血	3 (7.1)	1 (2.4)	0	4 (3.4)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.3　因果関係の否定できない有害事象

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any causally related AE	322 (67.8)	125 (53.4)	44 (61.1)	25 (62.5)
血液およびリンパ系障害	16 (3.4)	6 (2.6)	2 (2.8)	2 (5.0)
貧血	9 (1.9)	3 (1.3)	2 (2.8)	2 (5.0)
白血球減少症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
好中球減少症	3 (0.6)	0	0	0
血小板減少症	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
心臓障害	9 (1.9)	0	1 (1.4)	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心筋症	1 (0.2)	0	0	0
動悸	2 (0.4)	0	0	0
心嚢液貯留	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
右室不全	1 (0.2)	0	0	0
頻脈	2 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
耳痛	0	1 (0.4)	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	0	0	0
内分泌障害	70 (14.7)	5 (2.1)	12 (16.7)	2 (5.0)
アジソン病	1 (0.2)	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	3 (1.3)	6 (8.3)	1 (2.5)
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	1 (0.4)	7 (9.7)	1 (2.5)
甲状腺炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
眼障害	4 (0.8)	1 (0.4)	2 (2.8)	0
結膜出血	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
眼痛	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
霧視	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	100 (21.1)	34 (14.5)	14 (19.4)	7 (17.5)
腹部膨満	2 (0.4)	0	0	0
腹痛	9 (1.9)	0	2 (2.8)	0
上腹部痛	2 (0.4)	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
便秘	9 (1.9)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
便意切迫	1 (0.2)	0	0	0
下痢	46 (9.7)	19 (8.1)	7 (9.7)	5 (12.5)
口内乾燥	7 (1.5)	0	0	0
消化不良	1 (0.2)	0	0	0
嚥下障害	2 (0.4)	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
おくび	2 (0.4)	0	0	0
鼓腸	2 (0.4)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
胃食道逆流性疾患	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
悪心	26 (5.5)	14 (6.0)	2 (2.8)	3 (7.5)
食道潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
食道炎	1 (0.2)	0	0	0
膵機能不全	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	1 (0.2)	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	7 (1.5)	1 (0.4)	2 (2.8)	0
舌苔	1 (0.2)	0	0	0
舌変色	1 (0.2)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
嘔吐	7 (1.5)	9 (3.8)	0	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (23.6)	51 (21.8)	12 (16.7)	7 (17.5)
無力症	28 (5.9)	15 (6.4)	0	0
胸部不快感	0	1 (0.4)	0	0
胸痛	1 (0.2)	0	0	0
悪寒	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
死亡	0	1 (0.4)	0	0
不快感	1 (0.2)	0	0	0
疲労	62 (13.1)	26 (11.1)	5 (6.9)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
倦怠感	5 (1.1)	7 (3.0)	4 (5.6)	7 (17.5)

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
粘膜の炎症	3 (0.6)	0	0	0
非心臓性胸痛	6 (1.3)	3 (1.3)	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	4 (0.8)	2 (0.9)	2 (2.8)	1 (2.5)
疼痛	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
末梢腫脹	1 (0.2)	0	0	0
発熱	15 (3.2)	4 (1.7)	1 (1.4)	0
口渇	1 (0.2)	0	0	0
乾燥症	5 (1.1)	0	0	0
肝胆道系障害	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
肝炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	4 (0.8)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	0	0
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	26 (5.5)	10 (4.3)	9 (12.5)	3 (7.5)
結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
憩室炎	0	1 (0.4)	0	0
耳感染	1 (0.2)	0	0	0
毛包炎	3 (0.6)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹	5 (1.1)	3 (1.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
インフルエンザ	1 (0.2)	0	0	0
肺感染	3 (0.6)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.4)	0	0
爪囲炎	0	1 (0.4)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.4)	0	2 (2.8)	0
肺炎	5 (1.1)	0	1 (1.4)	0
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0	0
上気道感染	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	28 (5.9)	7 (3.0)	9 (12.5)	3 (7.5)
注入に伴う反応	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
放射線線維症	1 (0.2)	0	0	0
放射線性肺臓炎	20 (4.2)	6 (2.6)	7 (9.7)	3 (7.5)
皮膚創傷	1 (0.2)	0	0	0
サンバーン	0	1 (0.4)	0	0
創傷	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	51 (10.7)	14 (6.0)	7 (9.7)	5 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
アミラーゼ増加	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	0	0
血中コレステロール増加	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	4 (1.7)	2 (2.8)	1 (2.5)
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	0	1 (1.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	3 (7.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	0	0	0
胸部Ｘ線異常	0	1 (0.4)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	3 (0.6)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.1)	0	0	0
体重減少	0	2 (0.9)	0	0
体重増加	2 (0.4)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
白血球数減少	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	52 (10.9)	17 (7.3)	11 (15.3)	4 (10.0)
食欲減退	27 (5.7)	7 (3.0)	7 (9.7)	3 (7.5)
脱水	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
脂質異常症	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
痛風	1 (0.2)	0	0	0
高カルシウム血症	2 (0.4)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
高血糖	4 (0.8)	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
高トリグリセリド血症	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
高尿酸血症	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	0
低カリウム血症	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
低マグネシウム血症	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
鉄過剰	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
１型糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	51 (10.7)	15 (6.4)	7 (9.7)	6 (15.0)
関節痛	21 (4.4)	6 (2.6)	4 (5.6)	3 (7.5)
関節炎	4 (0.8)	0	0	0
背部痛	4 (0.8)	0	0	0
肋軟骨炎	0	2 (0.9)	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
痛風性関節炎	1 (0.2)	0	0	0
関節硬直	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	4 (0.8)	3 (1.3)	0	0
筋骨格痛	7 (1.5)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
筋肉痛	13 (2.7)	5 (2.1)	3 (4.2)	3 (7.5)
筋炎	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
変形性関節症	2 (0.4)	0	0	0
四肢痛	5 (1.1)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	0	0
眼瞼乳頭腫	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	41 (8.6)	15 (6.4)	6 (8.3)	4 (10.0)
健忘	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.4)	0	0
浮動性めまい	7 (1.5)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
味覚異常	5 (1.1)	3 (1.3)	1 (1.4)	2 (5.0)
頭痛	9 (1.9)	6 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.5)
知覚過敏	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
嗜眠	3 (0.6)	0	0	0
神経痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
末梢性ニューロパチー	6 (1.3)	0	0	0
錯感覚	2 (0.4)	4 (1.7)	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (1.5)	0	3 (4.2)	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	5 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
激越	1 (0.2)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.2)	0	0	0
不眠症	2 (0.4)	0	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0	0
自殺念慮	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
腎および尿路障害	10 (2.1)	0	1 (1.4)	0
急性腎障害	2 (0.4)	0	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0	0	0
血尿	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
蛋白尿	4 (0.8)	0	0	0
腎不全	1 (0.2)	0	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	3 (1.3)	0	0
勃起不全	1 (0.2)	0	0	0
女性化乳房	0	1 (0.4)	0	0
乳頭痛	0	2 (0.9)	0	0
腟出血	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	86 (18.1)	22 (9.4)	9 (12.5)	3 (7.5)
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
気管支反応性亢進	1 (0.2)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	0	0	0
咳嗽	25 (5.3)	4 (1.7)	0	0
発声障害	3 (0.6)	0	0	0
呼吸困難	28 (5.9)	8 (3.4)	3 (4.2)	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0	0
喀血	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
しゃっくり	1 (0.2)	0	0	0
低酸素症	2 (0.4)	0	0	0
気管支分泌増加	0	1 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
肺浸潤	1 (0.2)	0	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0
胸水	2 (0.4)	0	1 (1.4)	0
気縦隔症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
肺臓炎	43 (9.1)	8 (3.4)	3 (4.2)	0
気胸	1 (0.2)	2 (0.9)	0	2 (5.0)
湿性咳嗽	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肺肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0
肺出血	1 (0.2)	0	0	0
肺痛	1 (0.2)	0	0	0
呼吸窮迫	1 (0.2)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.2)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
喘鳴	4 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	121 (25.5)	33 (14.1)	18 (25.0)	5 (12.5)
ざ瘡	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
脱毛症	3 (0.6)	3 (1.3)	0	0
皮脂欠乏症	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
皮膚炎	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚乾燥	14 (2.9)	4 (1.7)	2 (2.8)	2 (5.0)
湿疹	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
紅斑	6 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.8)	0
毛髪変色	1 (0.2)	0	0	0
毛質異常	1 (0.2)	0	0	0
多汗症	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
過角化	1 (0.2)	0	0	0
扁平苔癬	2 (0.4)	0	0	0
皮膚粘膜発疹	0	1 (0.4)	0	0
爪の障害	0	1 (0.4)	0	1 (2.5)
寝汗	4 (0.8)	0	0	0
爪破損	2 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.2)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.4)	0	0	0
そう痒症	33 (6.9)	5 (2.1)	7 (9.7)	0
全身性そう痒症	0	2 (0.9)	0	0
乾癬	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
紫斑	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
発疹	37 (7.8)	13 (5.6)	6 (8.3)	2 (5.0)
紅斑性皮疹	7 (1.5)	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.9)	1 (0.4)	2 (2.8)	0
丘疹性皮疹	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脂漏	1 (0.2)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.2)	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.4)	0	0
皮膚病変	3 (0.6)	0	0	0
皮膚線条	1 (0.2)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
皮下気腫	1 (0.2)	0	1 (1.4)	0
蕁麻疹	4 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (2.5)
尋常性白斑	2 (0.4)	0	0	0
血管障害	19 (4.0)	4 (1.7)	0	0
塞栓症	1 (0.2)	0	0	0

表 3.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
潮紅	2 (0.4)	0	0	0
ほてり	7 (1.5)	1 (0.4)	0	0
高血圧	3 (0.6)	2 (0.9)	0	0
低血圧	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	0
血栓症	1 (0.2)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 3.2.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Patients with any causally related AE	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	2 (50.0)	16 (72.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	7 (31.8)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
そう痒症	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
水疱性皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
多形紅斑	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
扁平苔癬	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
胃腸障害	0	3 (75.0)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	6 (27.3)
便秘	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
悪心	0	1 (25.0)	0	0	2 (50.0)	3 (13.6)
口内炎	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
嘔吐	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
腹痛	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
大腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
発熱	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (13.6)
疲労	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	4 (18.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
血中コレステロール増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)

表 3.2.1 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
心電図ＱＴ延長	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
血小板数減少	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
感染性皮膚嚢腫	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
歯周炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
肺炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
食欲減退	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
低血糖	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
低ナトリウム血症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
神経系障害	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	3 (13.6)
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
味覚異常	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
失神	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (13.6)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
湿性咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)
内分泌障害	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)

MedDRA/J ver 19.0

表 3.2.2 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
Patients with any causally related AE	27 (64.3)	22 (52.4)	25 (78.1)	74 (63.8)	27 (64.3)	21 (60.0)	25 (78.1)	73 (67.0)
胃腸障害	10 (23.8)	11 (26.2)	7 (21.9)	28 (24.1)	10 (23.8)	10 (28.6)	7 (21.9)	27 (24.8)
下痢	4 (9.5)	4 (9.5)	3 (9.4)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	3 (9.4)	11 (10.1)
口内炎	4 (9.5)	5 (11.9)	2 (6.3)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	2 (6.3)	10 (9.2)
悪心	2 (4.8)	2 (4.8)	4 (12.5)	8 (6.9)	2 (4.8)	2 (5.7)	4 (12.5)	8 (7.3)
便秘	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (3.1)	4 (3.4)	1 (2.4)	2 (5.7)	1 (3.1)	4 (3.7)
嘔吐	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.9)	1 (3.1)	3 (2.8)
腹痛	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
嚥下障害	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
軟便	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
胃腸出血	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
食道穿孔	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
食道潰瘍	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (16.7)	9 (21.4)	9 (28.1)	25 (21.6)	7 (16.7)	9 (25.7)	9 (28.1)	25 (22.9)
疲労	4 (9.5)	4 (9.5)	3 (9.4)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	3 (9.4)	11 (10.1)
倦怠感	1 (2.4)	4 (9.5)	5 (15.6)	10 (8.6)	1 (2.4)	4 (11.4)	5 (15.6)	10 (9.2)
発熱	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.1)	5 (4.3)	2 (4.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	5 (4.6)
顔面浮腫	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
粘膜の炎症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	8 (19.0)	5 (11.9)	7 (21.9)	20 (17.2)	8 (19.0)	5 (14.3)	7 (21.9)	20 (18.3)
食欲減退	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)	11 (9.5)	3 (7.1)	4 (11.4)	4 (12.5)	11 (10.1)

表 3.2.2 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	3 (2.6)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)
低ナトリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
脱水	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
高カリウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
高ナトリウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
低カリウム血症	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (14.3)	4 (9.5)	9 (28.1)	19 (16.4)	6 (14.3)	4 (11.4)	9 (28.1)	19 (17.4)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.3)	6 (5.5)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (3.1)	6 (5.2)	2 (4.8)	3 (8.6)	1 (3.1)	6 (5.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.6)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
紅斑	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
蕁麻疹	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
臨床検査	7 (16.7)	3 (7.1)	4 (12.5)	14 (12.1)	7 (16.7)	3 (8.6)	4 (12.5)	14 (12.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.8)
リンパ球数減少	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)	0	1 (2.9)	1 (3.1)	2 (1.8)
血小板数減少	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)

表 3.2.2 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
血中マグネシウム減少	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
白血球数減少	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
内分泌障害	8 (19.0)	4 (9.5)	1 (3.1)	13 (11.2)	8 (19.0)	4 (11.4)	1 (3.1)	13 (11.9)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	1 (3.1)	10 (8.6)	5 (11.9)	4 (11.4)	1 (3.1)	10 (9.2)
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
甲状腺障害	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	3 (7.1)	4 (12.5)	9 (7.8)	2 (4.8)	3 (8.6)	4 (12.5)	9 (8.3)
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
発声障害	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
咳嗽	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
呼吸困難	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
喀血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.1)	1 (2.4)	3 (9.4)	7 (6.0)	3 (7.1)	1 (2.9)	3 (9.4)	7 (6.4)
関節痛	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)
筋肉痛	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
関節炎	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
神経系障害	3 (7.1)	2 (4.8)	2 (6.3)	7 (6.0)	3 (7.1)	2 (5.7)	2 (6.3)	7 (6.4)
味覚異常	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
浮動性めまい	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)

表 3.2.2 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	1 (2.4)	1 (2.4)	4 (12.5)	6 (5.2)	1 (2.4)	1 (2.9)	4 (12.5)	6 (5.5)
肝機能異常	0	1 (2.4)	4 (12.5)	5 (4.3)	0	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (4.6)
血性胆汁	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (3.1)	6 (5.2)	2 (4.8)	3 (8.6)	1 (3.1)	6 (5.5)
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
転倒	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
腎および尿路障害	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.1)	5 (4.3)	2 (4.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	5 (4.6)
蛋白尿	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.1)	5 (4.3)	2 (4.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	5 (4.6)
血管障害	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)
高血圧	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)
血液およびリンパ系障害	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
貧血	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (4.8)	0	0	2 (1.8)
精神障害	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
易刺激性	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
免疫系障害	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
サルコイドーシス	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
細菌感染	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
腫瘍出血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)

MedDRA/J ver 19.0

BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.4　因果関係の否定できない主な有害事象

表 4.1 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any causally related AE	322 (67.8)	125 (53.4)	44 (61.1)	25 (62.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	9 (1.9)	3 (1.3)	2 (2.8)	2 (5.0)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	3 (1.3)	6 (8.3)	1 (2.5)
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	1 (0.4)	7 (9.7)	1 (2.5)
胃腸障害				
下痢	46 (9.7)	19 (8.1)	7 (9.7)	5 (12.5)
悪心	26 (5.5)	14 (6.0)	2 (2.8)	3 (7.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	28 (5.9)	15 (6.4)	0	0
疲労	62 (13.1)	26 (11.1)	5 (6.9)	0
倦怠感	5 (1.1)	7 (3.0)	4 (5.6)	7 (17.5)
感染症および寄生虫症				
帯状疱疹	5 (1.1)	3 (1.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症				
放射線性肺臓炎	20 (4.2)	6 (2.6)	7 (9.7)	3 (7.5)
臨床検査				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	3 (7.5)
代謝および栄養障害				

表 4.1 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
食欲減退	27 (5.7)	7 (3.0)	7 (9.7)	3 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	21 (4.4)	6 (2.6)	4 (5.6)	3 (7.5)
筋肉痛	13 (2.7)	5 (2.1)	3 (4.2)	3 (7.5)
神経系障害				
味覚異常	5 (1.1)	3 (1.3)	1 (1.4)	2 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	25 (5.3)	4 (1.7)	0	0
呼吸困難	28 (5.9)	8 (3.4)	3 (4.2)	0
肺臓炎	43 (9.1)	8 (3.4)	3 (4.2)	0
気胸	1 (0.2)	2 (0.9)	0	2 (5.0)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	14 (2.9)	4 (1.7)	2 (2.8)	2 (5.0)
そう痒症	33 (6.9)	5 (2.1)	7 (9.7)	0
発疹	37 (7.8)	13 (5.6)	6 (8.3)	2 (5.0)

MedDRA/J ver 19.1

表 4.2 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
Patients with any causally related AE	27 (64.3)	22 (52.4)	25 (78.1)	74 (63.8)	27 (64.3)	21 (60.0)	25 (78.1)	73 (67.0)
胃腸障害								
下痢	4 (9.5)	4 (9.5)	3 (9.4)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	3 (9.4)	11 (10.1)
口内炎	4 (9.5)	5 (11.9)	2 (6.3)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	2 (6.3)	10 (9.2)
悪心	2 (4.8)	2 (4.8)	4 (12.5)	8 (6.9)	2 (4.8)	2 (5.7)	4 (12.5)	8 (7.3)
便秘	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (3.1)	4 (3.4)	1 (2.4)	2 (5.7)	1 (3.1)	4 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	4 (9.5)	4 (9.5)	3 (9.4)	11 (9.5)	4 (9.5)	4 (11.4)	3 (9.4)	11 (10.1)
倦怠感	1 (2.4)	4 (9.5)	5 (15.6)	10 (8.6)	1 (2.4)	4 (11.4)	5 (15.6)	10 (9.2)
発熱	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.1)	5 (4.3)	2 (4.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	5 (4.6)
代謝および栄養障害								
食欲減退	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)	11 (9.5)	3 (7.1)	4 (11.4)	4 (12.5)	11 (10.1)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	3 (2.6)	3 (7.1)	0	0	3 (2.8)
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.3)	6 (5.5)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (3.1)	6 (5.2)	2 (4.8)	3 (8.6)	1 (3.1)	6 (5.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.6)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.4)	1 (2.4)	0	3 (9.4)	4 (3.7)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	1 (3.1)	10 (8.6)	5 (11.9)	4 (11.4)	1 (3.1)	10 (9.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)

表 4.2 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
発声障害	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	2 (5.7)	0	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)
神経系障害								
味覚異常	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
肝胆道系障害								
肝機能異常	0	1 (2.4)	4 (12.5)	5 (4.3)	0	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (4.6)
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
腎および尿路障害								
蛋白尿	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (3.1)	5 (4.3)	2 (4.8)	2 (5.7)	1 (3.1)	5 (4.6)
血管障害								
高血圧	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)

MedDRA ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.5 CTCAE Grade 別の有害事象

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	460 (96.8)	163 (34.3)	222 (94.9)	74 (31.6)	71 (98.6)	17 (23.6)	38 (95.0)	6 (15.0)
血液およびリンパ系障害	55 (11.6)	19 (4.0)	33 (14.1)	13 (5.6)	7 (9.7)	4 (5.6)	3 (7.5)	2 (5.0)
貧血	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)	6 (8.3)	3 (4.2)	3 (7.5)	2 (5.0)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
凝固亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
白血球減少症	3 (0.6)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	6 (1.3)	4 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
好中球減少症	4 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
血小板減少症	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	51 (10.7)	17 (3.6)	24 (10.3)	4 (1.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (5.0)	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
狭心症	5 (1.1)	2 (0.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
上室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
冠動脈攣縮	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
心房細動	11 (2.3)	3 (0.6)	3 (1.3)	0	0	0	0	0
心房粗動	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
心房頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
心房血栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
完全房室ブロック	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心停止	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
心障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	5 (1.1)	3 (0.6)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
心原性ショック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心筋症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心肺不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
好酸球性心筋炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
動悸	3 (0.6)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
右室不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
洞性頻脈	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
上室性期外収縮	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
上室性頻脈	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
頻脈	6 (1.3)	0	6 (2.6)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
心房中隔欠損症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
表皮融解	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
耳および迷路障害	13 (2.7)	0	6 (2.6)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
難聴	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
外耳障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
聴力低下	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
聴器毒性	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
回転性めまい	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
内分泌障害	83 (17.5)	1 (0.2)	10 (4.3)	0	13 (18.1)	0	2 (5.0)	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
アジソン病	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
甲状腺腫	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	0	4 (1.7)	0	6 (8.3)	0	1 (2.5)	0
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	8 (11.1)	0	1 (2.5)	0
甲状腺腫瘤	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺炎	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
眼障害	30 (6.3)	1 (0.2)	10 (4.3)	0	6 (8.3)	0	1 (2.5)	0
一過性黒内障	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
片側失明	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
白内障	3 (0.6)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
結膜出血	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
結膜充血	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
後天性涙道狭窄	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
複視	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
眼充血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
光視症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
視力低下	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
視力障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	244 (51.4)	13 (2.7)	117 (50.0)	9 (3.8)	35 (48.6)	1 (1.4)	17 (42.5)	1 (2.5)
腹部不快感	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
腹部膨満	4 (0.8)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
腹痛	18 (3.8)	1 (0.2)	7 (3.0)	0	4 (5.6)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上腹部痛	22 (4.6)	1 (0.2)	8 (3.4)	1 (0.4)	3 (4.2)	0	1 (2.5)	0
空気嚥下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
バレット食道	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇のひび割れ	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
大腸炎	3 (0.6)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
便秘	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0	8 (11.1)	0	6 (15.0)	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
クローン病	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (2.8)	0	0	0
下痢	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)	9 (12.5)	0	8 (20.0)	1 (2.5)
憩室	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腸憩室	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口内乾燥	11 (2.3)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
消化不良	8 (1.7)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0
嚥下障害	15 (3.2)	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
心窩部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
おくび	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
便量増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
変色便	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼓腸	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
胃炎	8 (1.7)	0	2 (0.9)	0	3 (4.2)	0	1 (2.5)	0
胃腸の炎症	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
消化器痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
胃食道逆流性疾患	16 (3.4)	0	4 (1.7)	0	0	0	1 (2.5)	0
歯肉出血	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
痔核	5 (1.1)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
腹腔内血腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
弛緩歯	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
悪心	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0	2 (2.8)	0	6 (15.0)	0
嚥下痛	10 (2.1)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
食道痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
食道潰瘍	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
食道炎	11 (2.3)	1 (0.2)	5 (2.1)	0	0	0	0	0
口腔内痛	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
膵機能不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
口の錯感覚	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	16 (3.4)	0	5 (2.1)	0	6 (8.3)	0	2 (5.0)	0
舌苔	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌変色	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯の脱落	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	7 (1.5)	0	6 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0	0
嘔吐	37 (7.8)	1 (0.2)	19 (8.1)	0	4 (5.6)	0	1 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	264 (55.6)	9 (1.9)	120 (51.3)	5 (2.1)	29 (40.3)	0	13 (32.5)	0
無力症	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
腋窩痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	3 (0.6)	0	9 (3.8)	0	0	0	1 (2.5)	0
胸痛	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (2.5)	0
悪寒	14 (2.9)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
嚢胞	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
疲労	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)	10 (13.9)	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歩行障害	2 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (2.5)	0
全身健康状態低下	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヘルニア痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高熱	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低体温	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	8 (1.7)	0	4 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	0
注入部位血管外漏出	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位刺激感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
倦怠感	8 (1.7)	0	9 (3.8)	0	6 (8.3)	0	8 (20.0)	0
粘膜の炎症	7 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	35 (7.4)	1 (0.2)	22 (9.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	37 (7.8)	0	9 (3.8)	0	5 (6.9)	0	2 (5.0)	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
疼痛	12 (2.5)	0	9 (3.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
末梢腫脹	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ポリープ	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
発熱	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0	8 (11.1)	0	4 (10.0)	0
分泌物分泌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乾燥症	7 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	10 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	3 (4.2)	0	1 (2.5)	0
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
脂肪肝	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	11 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
薬物過敏症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	266 (56.0)	48 (10.1)	109 (46.6)	23 (9.8)	42 (58.3)	7 (9.7)	18 (45.0)	2 (5.0)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	33 (6.9)	1 (0.2)	19 (8.1)	1 (0.4)	3 (4.2)	0	1 (2.5)	0
カンジダ感染	2 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸壁膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
コリネバクテリウム感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
耳感染	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
エンドトキシン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
丹毒	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
毛包炎	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	4 (0.8)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯肉炎	5 (1.1)	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
単純ヘルペス	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	20 (4.2)	2 (0.4)	9 (3.8)	0	6 (8.3)	1 (1.4)	2 (5.0)	0
麦粒腫	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
咬傷感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	12 (2.5)	0	2 (0.9)	0	3 (4.2)	0	2 (5.0)	0
喉頭炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	12 (2.5)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
細菌性下気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺膿瘍	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
肺感染	14 (2.9)	6 (1.3)	6 (2.6)	2 (0.9)	5 (6.9)	1 (1.4)	2 (5.0)	1 (2.5)

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
粘膜感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
マイコバクテリア感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
マイコバクテリウム・フォルチュイツム感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	41 (8.6)	0	14 (6.0)	0	14 (19.4)	0	4 (10.0)	0
壊死性筋膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	15 (3.2)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
口腔感染	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
精巣炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
中耳炎	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
歯周炎	3 (0.6)	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0
腹膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	10 (2.1)	0	4 (1.7)	0	7 (9.7)	0	2 (5.0)	0
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0
肺炎	62 (13.1)	22 (4.6)	18 (7.7)	12 (5.1)	5 (6.9)	2 (2.8)	0	0
アデノウイルス性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
細菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
壊死性肺炎	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
シュードモナス感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
化膿	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
膿尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器モニリア症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	9 (1.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	13 (2.7)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
サルモネラ症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	6 (1.3)	5 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	0	0
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	9 (1.9)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚感染	6 (1.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
膿性痰	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
重複感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
足部白癬	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
結核	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
真菌性上気道感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上気道感染	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0	8 (11.1)	0	5 (12.5)	0
尿路感染	28 (5.9)	0	13 (5.6)	0	0	0	0	0
腟感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ウエストナイルウイルス感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	145 (30.5)	9 (1.9)	51 (21.8)	5 (2.1)	45 (62.5)	4 (5.6)	23 (57.5)	0
動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
鎖骨骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
上顎炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
顔面損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
転倒	7 (1.5)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
足骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	5 (1.1)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0
関節損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
四肢損傷	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
処置後合併症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
処置後瘻孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
処置による疼痛	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
放射線線維症	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
放射線肺線維症	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
放射線性食道炎	3 (0.6)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
放射線心膜炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	8 (1.7)	36 (15.4)	2 (0.9)	39 (54.2)	4 (5.6)	19 (47.5)	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
放射線皮膚損傷	9 (1.9)	0	1 (0.4)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
肋骨骨折	4 (0.8)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
引っかき傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
脊椎骨折	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
サンバーン	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管出血	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性頭蓋内出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管確保合併症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
有毒性刺傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	123 (25.9)	23 (4.8)	44 (18.8)	4 (1.7)	19 (26.4)	2 (2.8)	10 (25.0)	2 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.4)	4 (0.8)	3 (1.3)	0	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (5.0)	0
アミラーゼ増加	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.6)	6 (1.3)	2 (0.9)	0	3 (4.2)	2 (2.8)	2 (5.0)	0
血中アルブミン減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (1.9)	1 (0.2)	0	0	2 (2.8)	0	0	0
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クロール減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	7 (1.5)	1 (0.2)	3 (1.3)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
血中クレアチニン増加	22 (4.6)	1 (0.2)	6 (2.6)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	3 (7.5)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
体温低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ｃ－反応性蛋白増加	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
心雑音	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸部Ｘ線異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (2.1)	2 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
全身健康状態異常	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
眼圧上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.4)	0	2 (5.0)	2 (5.0)
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
好中球数減少	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ＰＯ２低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (0.6)	0	3 (1.3)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
赤血球数減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.3)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
体重減少	10 (2.1)	0	9 (3.8)	0	2 (2.8)	0	0	0
体重増加	16 (3.4)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	5 (6.9)	0	2 (5.0)	0
白血球数減少	4 (0.8)	0	2 (0.9)	0	2 (2.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	152 (32.0)	21 (4.4)	70 (29.9)	15 (6.4)	27 (37.5)	4 (5.6)	7 (17.5)	2 (5.0)
悪液質	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
食欲減退	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)	11 (15.3)	0	3 (7.5)	1 (2.5)
脱水	16 (3.4)	1 (0.2)	5 (2.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	0	0
脂質異常症	2 (0.4)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
痛風	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
高カルシウム血症	6 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
高血糖	18 (3.8)	5 (1.1)	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0
高カリウム血症	5 (1.1)	1 (0.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
高脂血症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
高マグネシウム血症	3 (0.6)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	8 (1.7)	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
高尿酸血症	12 (2.5)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (6.9)	0	0	0
低アルブミン血症	13 (2.7)	1 (0.2)	7 (3.0)	2 (0.9)	5 (6.9)	0	1 (2.5)	1 (2.5)
低カルシウム血症	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
低血糖	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
低カリウム血症	24 (5.1)	5 (1.1)	12 (5.1)	5 (2.1)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0
低マグネシウム血症	11 (2.3)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	9 (1.9)	2 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
低リン酸血症	3 (0.6)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
ビタミン欠乏症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鉄過剰	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
栄養障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
１型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
過少体重	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	199 (41.9)	8 (1.7)	100 (42.7)	4 (1.7)	18 (25.0)	0	14 (35.0)	0
関節痛	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0	6 (8.3)	0	6 (15.0)	0
関節炎	6 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
関節障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)	4 (5.6)	0	3 (7.5)	0
骨痛	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
滑液包炎	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
尾骨痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
肋軟骨炎	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	9 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尺骨部痛	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
顎障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
関節硬直	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (2.5)	0
四肢不快感	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
四肢腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	20 (4.2)	0	7 (3.0)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋緊張	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	4 (0.8)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	25 (5.3)	0	18 (7.7)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格不快感	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	3 (7.5)	0
筋骨格硬直	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
筋肉痛	38 (8.0)	1 (0.2)	10 (4.3)	0	5 (6.9)	0	4 (10.0)	0
ミオパチー	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
筋炎	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
頚部腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚部痛	9 (1.9)	0	6 (2.6)	0	0	0	0	0
変形性関節症	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
骨硬化症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
四肢痛	32 (6.7)	0	12 (5.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	0	0
顎痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
強皮症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
滑膜炎	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
開口障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (3.8)	6 (1.3)	5 (2.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
異型線維黄色腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
乳房の良性新生物	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼瞼乳頭腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
癌疼痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
消化管のカルチノイド腫瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘の巨細胞腫瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
前立腺癌	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
小腸癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
神経系障害	166 (34.9)	9 (1.9)	72 (30.8)	6 (2.6)	14 (19.4)	0	9 (22.5)	0
味覚消失	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
平衡障害	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
灼熱感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	33 (6.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	0	1 (1.4)	0	2 (5.0)	0
体位性めまい	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
味覚異常	11 (2.3)	0	6 (2.6)	0	2 (2.8)	0	4 (10.0)	0
ジストニア	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
知覚過敏	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
過眠症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	6 (1.3)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
嗜眠	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
記憶障害	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
運動障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
末梢性ニューロパチー	18 (3.8)	0	8 (3.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
眼振	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	20 (4.2)	0	12 (5.1)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢神経病変	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	14 (2.9)	0	6 (2.6)	0	4 (5.6)	0	2 (5.0)	0
多発ニューロパチー	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
失神寸前の状態	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	3 (0.6)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
痙攣発作	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感覚消失	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
会話障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
失神	9 (1.9)	2 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
強直性間代性運動	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
振戦	8 (1.7)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
視野欠損	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
製品の問題	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器内血栓	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	73 (15.4)	3 (0.6)	38 (16.2)	0	7 (9.7)	0	6 (15.0)	0
混合性不安抑うつを伴う適応障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
激越	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アルコール乱用	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アルコール離脱症候群	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
不安	9 (1.9)	0	6 (2.6)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
不安障害	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
錯乱状態	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
譫妄	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	8 (1.7)	0	8 (3.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
失見当識	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
転導性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
悲嘆反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
不眠症	45 (9.5)	0	16 (6.8)	0	7 (9.7)	0	3 (7.5)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神状態変化	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
パニック発作	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
腎および尿路障害	55 (11.6)	2 (0.4)	14 (6.0)	0	3 (4.2)	0	3 (7.5)	0
急性腎障害	7 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	11 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血尿	6 (1.3)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0	0
尿意切迫	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
夜間頻尿	8 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
頻尿	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (2.5)	0
多尿	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	7 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
腎腫瘤	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
尿臭異常	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	28 (5.9)	1 (0.2)	12 (5.1)	0	6 (8.3)	0	1 (2.5)	0
後天性陰嚢水瘤	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
良性前立腺肥大症	6 (1.3)	0	4 (1.7)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
乳房痛	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺結石	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
勃起不全	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
女性化乳房	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (0.2)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
陰茎痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺閉塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
精巣痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腟分泌物	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腟の炎症	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
精索静脈瘤	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	319 (67.2)	39 (8.2)	142 (60.7)	21 (9.0)	38 (52.8)	2 (2.8)	16 (40.0)	2 (5.0)
後天性気管食道瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
喘息	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
無気肺	4 (0.8)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
気管支反応性亢進	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管支刺激	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管支閉塞	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
気管支拡張症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
カタル	1 (0.2)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
息詰まり	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	17 (3.6)	4 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (2.8)	0	0	0
咳嗽	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)	8 (11.1)	0	7 (17.5)	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	18 (3.8)	0	2 (0.9)	0	1 (1.4)	0	0	0
呼吸困難	106 (22.3)	8 (1.7)	56 (23.9)	6 (2.6)	4 (5.6)	0	1 (2.5)	0
労作性呼吸困難	13 (2.7)	0	4 (1.7)	0	0	0	0	0
発作性夜間呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺気腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
喉頭蓋腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻出血	13 (2.7)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
喀血	15 (3.2)	1 (0.2)	10 (4.3)	2 (0.9)	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
しゃっくり	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
低換気	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低酸素症	11 (2.3)	3 (0.6)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0	0	0
気管支分泌増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	3 (0.6)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	1 (2.5)	1 (2.5)
喉頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	15 (3.2)	0	4 (1.7)	0	1 (1.4)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	15 (3.2)	0	10 (4.3)	0	0	0	0	0
起坐呼吸	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	23 (4.8)	2 (0.4)	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (4.2)	0	2 (5.0)	0
胸膜痛	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肺臓炎	60 (12.6)	12 (2.5)	18 (7.7)	7 (3.0)	13 (18.1)	1 (1.4)	4 (10.0)	1 (2.5)
気胸	8 (1.7)	2 (0.4)	7 (3.0)	1 (0.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (10.0)	0
湿性咳嗽	45 (9.5)	1 (0.2)	16 (6.8)	0	2 (2.8)	0	0	0
肺うっ血	2 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺肉芽腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺出血	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肺水腫	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺痛	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ラ音	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
呼吸系ガス交換障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気道の炎症	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.6)	0	2 (0.9)	0	2 (2.8)	0	0	0
鼻漏	16 (3.4)	0	9 (3.8)	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変色痰	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喀痰増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
頻呼吸	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
気管痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	5 (1.1)	0	1 (0.4)	0	5 (6.9)	0	1 (2.5)	0
上気道咳症候群	7 (1.5)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
喘鳴	21 (4.4)	1 (0.2)	6 (2.6)	0	2 (2.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	200 (42.1)	4 (0.8)	58 (24.8)	0	42 (58.3)	0	9 (22.5)	0
ざ瘡	4 (0.8)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0
光線角化症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	6 (1.3)	0	10 (4.3)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
血管浮腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
皮脂欠乏症	2 (0.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0
冷汗	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	7 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (4.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	37 (7.8)	0	12 (5.1)	0	10 (13.9)	0	5 (12.5)	0
異汗性湿疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	5 (1.1)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
紅斑	11 (2.3)	0	4 (1.7)	0	2 (2.8)	0	0	0
毛髪変色	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
毛質異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	8 (1.7)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
扁平苔癬	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
汗疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
皮膚粘膜発疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
爪変色	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
爪の障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
寝汗	11 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
手掌紅斑	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0	14 (19.4)	0	2 (5.0)	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
乾癬	5 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
紫斑	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	3 (4.2)	0	0	0
発疹	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0	10 (13.9)	0	2 (5.0)	0
紅斑性皮疹	8 (1.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	3 (0.6)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	17 (3.6)	2 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
丘疹性皮疹	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0	0
酒さ	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
痂皮	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
脂漏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
皮膚変色	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
皮膚病変	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚線条	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.5)	0
皮下気腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	8 (1.7)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	0	1 (2.5)	0
尋常性白斑	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
元タバコ使用者	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	74 (15.6)	16 (3.4)	22 (9.4)	4 (1.7)	5 (6.9)	0	1 (2.5)	0
大動脈解離	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
塞栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
潮紅	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	10 (2.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
充血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	27 (5.7)	10 (2.1)	8 (3.4)	2 (0.9)	5 (6.9)	0	0	0
低血圧	16 (3.4)	3 (0.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
間欠性跛行	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ルリーシュ症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
表在静脈隆起	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 5.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
血栓症	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血管石灰化	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	3 (1.3)	0	0	0	1 (2.5)	0
大静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 5.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

	Number (%) of patients											
	All population											
System organ class / Preferred term	1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		10 mg/kg (Q2W) (N=4)		15 mg/kg (Q3W) (N=6)		20 mg/kg (Q4W) (N=4)		Total (N=22)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	4 (100.0)	0	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	0	19 (86.4)	2 (9.1)
胃腸障害	3 (75.0)	0	4 (100.0)	0	2 (50.0)	0	3 (50.0)	0	3 (75.0)	0	15 (68.2)	0
便秘	1 (25.0)	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	8 (36.4)	0
悪心	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	5 (22.7)	0
嘔吐	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	4 (18.2)	0
口内炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	3 (13.6)	0
腹痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (9.1)	0
下痢	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.5)	0
口内乾燥	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
歯痛	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	0	0	8 (36.4)	0
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (13.6)	0
感染性皮膚嚢腫	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
インフルエンザ	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
肺炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0	8 (36.4)	0
発疹	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	4 (18.2)	0

表 5.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

	Number (%) of patients											
	All population											
System organ class / Preferred term	1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		10 mg/kg (Q2W) (N=4)		15 mg/kg (Q3W) (N=6)		20 mg/kg (Q4W) (N=4)		Total (N=22)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
そう痒症	0	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (13.6)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
多形紅斑	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
臨床検査	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	0	0	0	5 (22.7)	1 (4.5)
心電図ＱＴ延長	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
血小板数減少	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	4 (18.2)	0

表 5.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

	Number (%) of patients											
	All population											
System organ class / Preferred term	1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		10 mg/kg (Q2W) (N=4)		15 mg/kg (Q3W) (N=6)		20 mg/kg (Q4W) (N=4)		Total (N=22)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
の状態												
発熱	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (13.6)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	4 (18.2)	1 (4.5)
食欲減退	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	3 (13.6)	0
低血糖	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)
神経系障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	4 (18.2)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.5)	0
失神	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (13.6)	0
背部痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (9.1)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0
肺臓炎	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0
咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
湿性咳嗽	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	0	2 (9.1)	1 (4.5)

表 5.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

	Number (%) of patients											
	All population											
System organ class / Preferred term	1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)		10 mg/kg (Q2W) (N=4)		15 mg/kg (Q3W) (N=6)		20 mg/kg (Q4W) (N=4)		Total (N=22)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
精神障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (9.1)	0
不眠症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (9.1)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
貧血	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.5)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
肝機能異常	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
血管障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0
高血圧	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0

MedDRA/J ver 19.0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	36 (85.7)	9 (21.4)	36 (85.7)	8 (19.0)	31 (96.9)	14 (43.8)	103 (88.8)	31 (26.7)
胃腸障害	18 (42.9)	1 (2.4)	19 (45.2)	2 (4.8)	16 (50.0)	1 (3.1)	53 (45.7)	4 (3.4)
下痢	8 (19.0)	0	6 (14.3)	0	4 (12.5)	0	18 (15.5)	0
悪心	5 (11.9)	1 (2.4)	6 (14.3)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	17 (14.7)	2 (1.7)
口内炎	4 (9.5)	0	7 (16.7)	0	5 (15.6)	0	16 (13.8)	0
便秘	2 (4.8)	0	6 (14.3)	0	4 (12.5)	0	12 (10.3)	0
嘔吐	3 (7.1)	0	4 (9.5)	0	4 (12.5)	0	11 (9.5)	0
腹痛	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.7)	0
上腹部痛	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (1.7)	0
腹部膨満	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
軟便	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
胃腸出血	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
食道穿孔	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
食道潰瘍	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
食道炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
舌変色	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (28.6)	0	20 (47.6)	0	13 (40.6)	2 (6.3)	45 (38.8)	2 (1.7)
疲労	6 (14.3)	0	8 (19.0)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	19 (16.4)	1 (0.9)
発熱	6 (14.3)	0	5 (11.9)	0	5 (15.6)	0	16 (13.8)	0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
倦怠感	1 (2.4)	0	5 (11.9)	0	5 (15.6)	0	11 (9.5)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
浮腫	0	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
末梢性浮腫	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (1.7)	0
心臓死	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
悪寒	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	12 (28.6)	1 (2.4)	9 (21.4)	3 (7.1)	16 (50.0)	7 (21.9)	37 (31.9)	11 (9.5)
食欲減退	6 (14.3)	0	7 (16.7)	1 (2.4)	6 (18.8)	1 (3.1)	19 (16.4)	2 (1.7)
脱水	0	0	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (1.7)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.4)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (4.8)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.6)	1 (0.9)
高カリウム血症	0	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	3 (2.6)	0
低カリウム血症	1 (2.4)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	0	3 (2.6)	1 (0.9)
低ナトリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.6)	3 (2.6)
高血糖	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (0.9)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
低血糖	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
低マグネシウム血症	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	7 (16.7)	0	12 (28.6)	2 (4.8)	11 (34.4)	2 (6.3)	30 (25.9)	4 (3.4)
鼻咽頭炎	2 (4.8)	0	5 (11.9)	0	2 (6.3)	0	9 (7.8)	0
肺感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.4)	2 (1.7)
肺炎	0	0	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)
胃腸炎	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
中耳炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
上気道感染	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
尿路感染	0	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
結膜炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
毛包炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
ヘルペス眼感染	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
帯状疱疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
爪囲炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
咽頭炎	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
敗血症	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
敗血症性ショック	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (21.4)	1 (2.4)	5 (11.9)	0	12 (37.5)	0	26 (22.4)	1 (0.9)
そう痒症	2 (4.8)	0	2 (4.8)	0	3 (9.4)	0	7 (6.0)	0
発疹	2 (4.8)	0	3 (7.1)	0	2 (6.3)	0	7 (6.0)	0
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	5 (4.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	0	0	4 (12.5)	0	5 (4.3)	0
皮膚乾燥	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
薬疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
湿疹	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
過敏性血管炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
臨床検査	10 (23.8)	4 (9.5)	3 (7.1)	0	12 (37.5)	2 (6.3)	25 (21.6)	6 (5.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.4)	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.4)	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
体重減少	1 (2.4)	0	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.4)	1 (0.9)

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	0	0	1 (3.1)	0	3 (2.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	0	3 (2.6)	1 (0.9)
リンパ球数減少	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (1.7)
血小板数減少	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (1.7)	0
血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
血中マグネシウム減少	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
体重増加	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
白血球数減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)	1 (2.4)	13 (31.0)	4 (9.5)	7 (21.9)	4 (12.5)	24 (20.7)	9 (7.8)
咳嗽	1 (2.4)	0	4 (9.5)	0	0	0	5 (4.3)	0
間質性肺疾患	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (3.4)	3 (2.6)
発声障害	0	0	2 (4.8)	0	1 (3.1)	0	3 (2.6)	0
呼吸困難	0	0	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (1.7)

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
労作性呼吸困難	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
喀血	0	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (0.9)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
肺臓炎	0	0	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
呼吸不全	0	0	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
誤嚥	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻出血	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
しゃっくり	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
起坐呼吸	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
胸水	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
気胸	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
鼻漏	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
喀痰増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.3)	0	9 (21.4)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	21 (18.1)	1 (0.9)
関節痛	2 (4.8)	0	4 (9.5)	0	2 (6.3)	0	8 (6.9)	0
筋骨格痛	3 (7.1)	0	2 (4.8)	0	1 (3.1)	0	6 (5.2)	0
背部痛	1 (2.4)	0	2 (4.8)	0	0	0	3 (2.6)	0
関節炎	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.7)	0
筋肉痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
関節滲出液	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
筋骨格硬直	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
顎骨壊死	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
脊椎炎	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
内分泌障害	8 (19.0)	1 (2.4)	5 (11.9)	0	3 (9.4)	0	16 (13.8)	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	0	4 (9.5)	0	3 (9.4)	0	12 (10.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (1.7)	0
甲状腺障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)
副腎機能不全	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
精神障害	3 (7.1)	0	7 (16.7)	0	6 (18.8)	0	16 (13.8)	0
不眠症	3 (7.1)	0	4 (9.5)	0	5 (15.6)	0	12 (10.3)	0
譫妄	0	0	3 (7.1)	0	0	0	3 (2.6)	0
激越	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
不安	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
妄想	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
うつ病	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
神経系障害	3 (7.1)	0	7 (16.7)	1 (2.4)	5 (15.6)	0	15 (12.9)	1 (0.9)
味覚異常	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
傾眠	0	0	2 (4.8)	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (4.8)	0	1 (3.1)	0	3 (2.6)	0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
アカシジア	0	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
浮動性めまい	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
脳浮腫	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
神経痛	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)	0	6 (14.3)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	13 (11.2)	1 (0.9)
注入に伴う反応	2 (4.8)	0	3 (7.1)	0	0	0	5 (4.3)	0
転倒	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
処置による疼痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.7)	0
放射線性肺臓炎	0	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (0.9)
裂傷	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
膝蓋骨骨折	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
放射線皮膚損傷	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
創合併症	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
肝胆道系障害	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	8 (6.9)	3 (2.6)
肝機能異常	0	0	1 (2.4)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	5 (4.3)	1 (0.9)
胆管炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)
血性胆汁	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
腎および尿路障害	3 (7.1)	0	2 (4.8)	0	3 (9.4)	0	8 (6.9)	0
蛋白尿	2 (4.8)	0	2 (4.8)	0	2 (6.3)	0	6 (5.2)	0
尿路結石	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
腎結石症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
心臓障害	0	0	3 (7.1)	0	2 (6.3)	0	5 (4.3)	0
狭心症	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
不整脈	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
心不全	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
上室性頻脈	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
血管障害	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	5 (4.3)	0
高血圧	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
低血圧	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	4 (3.4)	3 (2.6)
貧血	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	4 (3.4)	3 (2.6)
凝血異常	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
耳および迷路障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	1 (3.1)	0	3 (2.6)	0
耳鳴	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (0.9)
白内障	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)

表 5.2.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
眼乾燥	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
免疫系障害	0	0	2 (4.8)	0	0	0	2 (1.7)	0
食物アレルギー	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
サルコイドーシス	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
腫瘍出血	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	36 (85.7)	9 (21.4)	29 (82.9)	5 (14.3)	31 (96.9)	14 (43.8)	96 (88.1)	28 (25.7)
胃腸障害	18 (42.9)	1 (2.4)	15 (42.9)	2 (5.7)	16 (50.0)	1 (3.1)	49 (45.0)	4 (3.7)
下痢	8 (19.0)	0	5 (14.3)	0	4 (12.5)	0	17 (15.6)	0
悪心	5 (11.9)	1 (2.4)	5 (14.3)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	16 (14.7)	2 (1.8)
口内炎	4 (9.5)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	0	14 (12.8)	0
便秘	2 (4.8)	0	4 (11.4)	0	4 (12.5)	0	10 (9.2)	0
嘔吐	3 (7.1)	0	3 (8.6)	0	4 (12.5)	0	10 (9.2)	0
腹痛	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0
腹部膨満	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
上腹部痛	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
軟便	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
胃腸出血	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
食道穿孔	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
食道潰瘍	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
食道炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
舌変色	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (28.6)	0	16 (45.7)	0	13 (40.6)	2 (6.3)	41 (37.6)	2 (1.8)
疲労	6 (14.3)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	16 (14.7)	1 (0.9)
発熱	6 (14.3)	0	4 (11.4)	0	5 (15.6)	0	15 (13.8)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
倦怠感	1 (2.4)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	0	11 (10.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
末梢性浮腫	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (1.8)	0
心臓死	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
悪寒	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	12 (28.6)	1 (2.4)	5 (14.3)	2 (5.7)	16 (50.0)	7 (21.9)	33 (30.3)	10 (9.2)
食欲減退	6 (14.3)	0	4 (11.4)	1 (2.9)	6 (18.8)	1 (3.1)	16 (14.7)	2 (1.8)
脱水	0	0	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (3.7)	2 (1.8)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.7)	0
低ナトリウム血症	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.8)	3 (2.8)
高カルシウム血症	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.8)	1 (0.9)
高血糖	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.8)	1 (0.9)
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
低カリウム血症	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
低血糖	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	7 (16.7)	0	10 (28.6)	1 (2.9)	11 (34.4)	2 (6.3)	28 (25.7)	3 (2.8)
鼻咽頭炎	2 (4.8)	0	5 (14.3)	0	2 (6.3)	0	9 (8.3)	0
肺感染	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.7)	2 (1.8)
中耳炎	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
肺炎	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
上気道感染	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
尿路感染	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
結膜炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
膀胱炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
胃腸炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
ヘルペス眼感染	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
帯状疱疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
インフルエンザ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
咽頭炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
気道感染	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (21.4)	1 (2.4)	5 (14.3)	0	12 (37.5)	0	26 (23.9)	1 (0.9)

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
そう痒症	2 (4.8)	0	2 (5.7)	0	3 (9.4)	0	7 (6.4)	0
発疹	2 (4.8)	0	3 (8.6)	0	2 (6.3)	0	7 (6.4)	0
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	5 (4.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	0	0	4 (12.5)	0	5 (4.6)	0
皮膚乾燥	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
薬疹	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
湿疹	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
過敏性血管炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
臨床検査	10 (23.8)	4 (9.5)	3 (8.6)	0	12 (37.5)	2 (6.3)	25 (22.9)	6 (5.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
体重減少	1 (2.4)	0	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.7)	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	0	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	0	3 (2.8)	1 (0.9)
リンパ球数減少	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (2.8)	2 (1.8)
血小板数減少	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (1.8)	0
血中コレステロール増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
血中マグネシウム減少	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
体重増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
白血球数減少	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)	1 (2.4)	8 (22.9)	1 (2.9)	7 (21.9)	4 (12.5)	19 (17.4)	6 (5.5)
間質性肺疾患	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (3.7)	3 (2.8)
咳嗽	1 (2.4)	0	2 (5.7)	0	0	0	3 (2.8)	0
発声障害	0	0	2 (5.7)	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
誤嚥	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
鼻出血	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
喀血	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
しゃっくり	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
胸水	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
肺臓炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
気胸	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
鼻漏	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
喀痰増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.3)	0	6 (17.1)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	18 (16.5)	1 (0.9)
関節痛	2 (4.8)	0	4 (11.4)	0	2 (6.3)	0	8 (7.3)	0
筋骨格痛	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.7)	0
関節炎	2 (4.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)	0
背部痛	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (1.8)	0
筋肉痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
関節滲出液	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
筋骨格硬直	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
顎骨壊死	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
脊椎炎	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
内分泌障害	8 (19.0)	1 (2.4)	4 (11.4)	0	3 (9.4)	0	15 (13.8)	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	0	4 (11.4)	0	3 (9.4)	0	12 (11.0)	0
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (1.8)	0
甲状腺障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)
精神障害	3 (7.1)	0	5 (14.3)	0	6 (18.8)	0	14 (12.8)	0
不眠症	3 (7.1)	0	4 (11.4)	0	5 (15.6)	0	12 (11.0)	0
譫妄	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
不安	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
妄想	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
落ち着きのなさ	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
神経系障害	3 (7.1)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	0	13 (11.9)	0
味覚異常	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (5.7)	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
傾眠	0	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	3 (2.8)	0
アカシジア	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
浮動性めまい	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
神経痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)	0	5 (14.3)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	12 (11.0)	1 (0.9)
注入に伴う反応	2 (4.8)	0	3 (8.6)	0	0	0	5 (4.6)	0
転倒	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
処置による疼痛	1 (2.4)	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (1.8)	0
放射線性肺臓炎	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (1.8)	1 (0.9)
膝蓋骨骨折	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
放射線皮膚損傷	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
創合併症	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
肝胆道系障害	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.9)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	8 (7.3)	3 (2.8)
肝機能異常	0	0	1 (2.9)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	5 (4.6)	1 (0.9)
胆管炎	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)
血性胆汁	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
腎および尿路障害	3 (7.1)	0	2 (5.7)	0	3 (9.4)	0	8 (7.3)	0
蛋白尿	2 (4.8)	0	2 (5.7)	0	2 (6.3)	0	6 (5.5)	0

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
尿路結石	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
心臓障害	0	0	2 (5.7)	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
狭心症	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
血管障害	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
高血圧	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0	0	0	3 (2.8)	2 (1.8)
貧血	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0	0	0	3 (2.8)	2 (1.8)
耳および迷路障害	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
耳鳴	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (1.8)	1 (0.9)
白内障	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (0.9)	0
免疫系障害	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
食物アレルギー	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
サルコイドーシス	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)

表 5.2.2.2 CTCAE Grade 別の有害事象：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
（嚢胞およびポリープを含む）								
腫瘍出血	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.9)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.6 CTCAE Grade 別の主な有害事象

表 6.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	460 (96.8)	163 (34.3)	222 (94.9)	74 (31.6)	71 (98.6)	17 (23.6)	38 (95.0)	6 (15.0)
血液およびリンパ系障害								
貧血	36 (7.6)	14 (2.9)	25 (10.7)	8 (3.4)	6 (8.3)	3 (4.2)	3 (7.5)	2 (5.0)
内分泌障害								
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	0	4 (1.7)	0	6 (8.3)	0	1 (2.5)	0
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	8 (11.1)	0	1 (2.5)	0
胃腸障害								
腹痛	18 (3.8)	1 (0.2)	7 (3.0)	0	4 (5.6)	0	0	0
便秘	56 (11.8)	1 (0.2)	20 (8.5)	0	8 (11.1)	0	6 (15.0)	0
下痢	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)	9 (12.5)	0	8 (20.0)	1 (2.5)
悪心	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0	2 (2.8)	0	6 (15.0)	0
口内炎	16 (3.4)	0	5 (2.1)	0	6 (8.3)	0	2 (5.0)	0
嘔吐	37 (7.8)	1 (0.2)	19 (8.1)	0	4 (5.6)	0	1 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	51 (10.7)	3 (0.6)	31 (13.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
疲労	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)	10 (13.9)	0	0	0
倦怠感	8 (1.7)	0	9 (3.8)	0	6 (8.3)	0	8 (20.0)	0
非心臓性胸痛	35 (7.4)	1 (0.2)	22 (9.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	0	0	0
末梢性浮腫	37 (7.8)	0	9 (3.8)	0	5 (6.9)	0	2 (5.0)	0
発熱	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0	8 (11.1)	0	4 (10.0)	0

表 6.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
感染症および寄生虫症								
気管支炎	33 (6.9)	1 (0.2)	19 (8.1)	1 (0.4)	3 (4.2)	0	1 (2.5)	0
帯状疱疹	20 (4.2)	2 (0.4)	9 (3.8)	0	6 (8.3)	1 (1.4)	2 (5.0)	0
インフルエンザ	12 (2.5)	0	2 (0.9)	0	3 (4.2)	0	2 (5.0)	0
肺感染	14 (2.9)	6 (1.3)	6 (2.6)	2 (0.9)	5 (6.9)	1 (1.4)	2 (5.0)	1 (2.5)
鼻咽頭炎	41 (8.6)	0	14 (6.0)	0	14 (19.4)	0	4 (10.0)	0
咽頭炎	10 (2.1)	0	4 (1.7)	0	7 (9.7)	0	2 (5.0)	0
肺炎	62 (13.1)	22 (4.6)	18 (7.7)	12 (5.1)	5 (6.9)	2 (2.8)	0	0
上気道感染	58 (12.2)	1 (0.2)	23 (9.8)	0	8 (11.1)	0	5 (12.5)	0
尿路感染	28 (5.9)	0	13 (5.6)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症								
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	8 (1.7)	36 (15.4)	2 (0.9)	39 (54.2)	4 (5.6)	19 (47.5)	0
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.4)	4 (0.8)	3 (1.3)	0	4 (5.6)	1 (1.4)	2 (5.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.6)	6 (1.3)	2 (0.9)	0	3 (4.2)	2 (2.8)	2 (5.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	0	3 (1.3)	0	1 (1.4)	0	3 (7.5)	0
リンパ球数減少	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.4)	0	2 (5.0)	2 (5.0)
体重増加	16 (3.4)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	5 (6.9)	0	2 (5.0)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)	11 (15.3)	0	3 (7.5)	1 (2.5)
高尿酸血症	12 (2.5)	0	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (6.9)	0	0	0
低アルブミン血症	13 (2.7)	1 (0.2)	7 (3.0)	2 (0.9)	5 (6.9)	0	1 (2.5)	1 (2.5)
低カリウム血症	24 (5.1)	5 (1.1)	12 (5.1)	5 (2.1)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0

表 6.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	59 (12.4)	0	26 (11.1)	0	6 (8.3)	0	6 (15.0)	0
背部痛	50 (10.5)	1 (0.2)	27 (11.5)	1 (0.4)	4 (5.6)	0	3 (7.5)	0
筋骨格系胸痛	25 (5.3)	0	18 (7.7)	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格痛	39 (8.2)	3 (0.6)	24 (10.3)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	3 (7.5)	0
筋肉痛	38 (8.0)	1 (0.2)	10 (4.3)	0	5 (6.9)	0	4 (10.0)	0
四肢痛	32 (6.7)	0	12 (5.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	0	0	0
神経系障害								
浮動性めまい	33 (6.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	0	1 (1.4)	0	2 (5.0)	0
味覚異常	11 (2.3)	0	6 (2.6)	0	2 (2.8)	0	4 (10.0)	0
頭痛	52 (10.9)	1 (0.2)	21 (9.0)	2 (0.9)	2 (2.8)	0	1 (2.5)	0
錯感覚	20 (4.2)	0	12 (5.1)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	14 (2.9)	0	6 (2.6)	0	4 (5.6)	0	2 (5.0)	0
精神障害								
不眠症	45 (9.5)	0	16 (6.8)	0	7 (9.7)	0	3 (7.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)	8 (11.1)	0	7 (17.5)	0
呼吸困難	106 (22.3)	8 (1.7)	56 (23.9)	6 (2.6)	4 (5.6)	0	1 (2.5)	0
胸水	23 (4.8)	2 (0.4)	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (4.2)	0	2 (5.0)	0
肺臓炎	60 (12.6)	12 (2.5)	18 (7.7)	7 (3.0)	13 (18.1)	1 (1.4)	4 (10.0)	1 (2.5)
気胸	8 (1.7)	2 (0.4)	7 (3.0)	1 (0.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (10.0)	0
湿性咳嗽	45 (9.5)	1 (0.2)	16 (6.8)	0	2 (2.8)	0	0	0
上気道の炎症	5 (1.1)	0	1 (0.4)	0	5 (6.9)	0	1 (2.5)	0

表 6.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
System organ class / Preferred term	MEDI4736 (N=475)		Placebo (N=234)		MEDI4736 (N=72)		Placebo (N=40)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥	37 (7.8)	0	12 (5.1)	0	10 (13.9)	0	5 (12.5)	0
そう痒症	58 (12.2)	0	11 (4.7)	0	14 (19.4)	0	2 (5.0)	0
発疹	58 (12.2)	1 (0.2)	17 (7.3)	0	10 (13.9)	0	2 (5.0)	0
血管障害								
高血圧	27 (5.7)	10 (2.1)	8 (3.4)	2 (0.9)	5 (6.9)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 6.2.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	36 (85.7)	9 (21.4)	36 (85.7)	8 (19.0)	31 (96.9)	14 (43.8)	103 (88.8)	31 (26.7)
胃腸障害								
下痢	8 (19.0)	0	6 (14.3)	0	4 (12.5)	0	18 (15.5)	0
悪心	5 (11.9)	1 (2.4)	6 (14.3)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	17 (14.7)	2 (1.7)
口内炎	4 (9.5)	0	7 (16.7)	0	5 (15.6)	0	16 (13.8)	0
便秘	2 (4.8)	0	6 (14.3)	0	4 (12.5)	0	12 (10.3)	0
嘔吐	3 (7.1)	0	4 (9.5)	0	4 (12.5)	0	11 (9.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	6 (14.3)	0	8 (19.0)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	19 (16.4)	1 (0.9)
発熱	6 (14.3)	0	5 (11.9)	0	5 (15.6)	0	16 (13.8)	0
倦怠感	1 (2.4)	0	5 (11.9)	0	5 (15.6)	0	11 (9.5)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	6 (14.3)	0	7 (16.7)	1 (2.4)	6 (18.8)	1 (3.1)	19 (16.4)	2 (1.7)
脱水	0	0	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (1.7)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.4)	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	3 (2.6)	0
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 (4.8)	0	5 (11.9)	0	2 (6.3)	0	9 (7.8)	0
肺感染	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.4)	2 (1.7)
肺炎	0	0	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害								

表 6.2.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
そう痒症	2 (4.8)	0	2 (4.8)	0	3 (9.4)	0	7 (6.0)	0
発疹	2 (4.8)	0	3 (7.1)	0	2 (6.3)	0	7 (6.0)	0
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	5 (4.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	0	0	4 (12.5)	0	5 (4.3)	0
皮膚乾燥	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.4)	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.4)	0	3 (9.4)	0	4 (3.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
体重減少	1 (2.4)	0	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.4)	1 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	0	3 (2.6)	1 (0.9)
血小板数減少	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1 (2.4)	0	4 (9.5)	0	0	0	5 (4.3)	0
間質性肺疾患	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (3.4)	3 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	2 (4.8)	0	4 (9.5)	0	2 (6.3)	0	8 (6.9)	0
筋骨格痛	3 (7.1)	0	2 (4.8)	0	1 (3.1)	0	6 (5.2)	0

表 6.2.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：全体 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients							
	All population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=42)		SCCHN (N=32)		Total (N=116)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	0	4 (9.5)	0	3 (9.4)	0	12 (10.3)	0
精神障害								
不眠症	3 (7.1)	0	4 (9.5)	0	5 (15.6)	0	12 (10.3)	0
譫妄	0	0	3 (7.1)	0	0	0	3 (2.6)	0
神経系障害								
味覚異常	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
傾眠	0	0	2 (4.8)	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	2 (4.8)	0	3 (7.1)	0	0	0	5 (4.3)	0
転倒	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.7)	0
肝胆道系障害								
肝機能異常	0	0	1 (2.4)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	5 (4.3)	1 (0.9)
腎および尿路障害								
蛋白尿	2 (4.8)	0	2 (4.8)	0	2 (6.3)	0	6 (5.2)	0
血管障害								
高血圧	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.4)	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	4 (3.4)	3 (2.6)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

表 6.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) : 日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験 : 規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	36 (85.7)	9 (21.4)	29 (82.9)	5 (14.3)	31 (96.9)	14 (43.8)	96 (88.1)	28 (25.7)
胃腸障害								
下痢	8 (19.0)	0	5 (14.3)	0	4 (12.5)	0	17 (15.6)	0
悪心	5 (11.9)	1 (2.4)	5 (14.3)	0	6 (18.8)	1 (3.1)	16 (14.7)	2 (1.8)
口内炎	4 (9.5)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	0	14 (12.8)	0
便秘	2 (4.8)	0	4 (11.4)	0	4 (12.5)	0	10 (9.2)	0
嘔吐	3 (7.1)	0	3 (8.6)	0	4 (12.5)	0	10 (9.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	6 (14.3)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	16 (14.7)	1 (0.9)
発熱	6 (14.3)	0	4 (11.4)	0	5 (15.6)	0	15 (13.8)	0
倦怠感	1 (2.4)	0	5 (14.3)	0	5 (15.6)	0	11 (10.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	6 (14.3)	0	4 (11.4)	1 (2.9)	6 (18.8)	1 (3.1)	16 (14.7)	2 (1.8)
脱水	0	0	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (3.7)	2 (1.8)
低アルブミン血症	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.7)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 (4.8)	0	5 (14.3)	0	2 (6.3)	0	9 (8.3)	0
肺感染	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.7)	2 (1.8)
肺炎	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0

表 6.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) : 日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験 : 規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	2 (4.8)	0	2 (5.7)	0	3 (9.4)	0	7 (6.4)	0
発疹	2 (4.8)	0	3 (8.6)	0	2 (6.3)	0	7 (6.4)	0
褥瘡性潰瘍	2 (4.8)	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	5 (4.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	0	0	4 (12.5)	0	5 (4.6)	0
皮膚乾燥	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	3 (9.4)	0	4 (3.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
体重減少	1 (2.4)	0	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (3.7)	1 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	0	3 (2.8)	1 (0.9)
血小板数減少	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
間質性肺疾患	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	4 (3.7)	3 (2.8)
咳嗽	1 (2.4)	0	2 (5.7)	0	0	0	3 (2.8)	0
発声障害	0	0	2 (5.7)	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害								

表 6.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) : 日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験 : 規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
関節痛	2 (4.8)	0	4 (11.4)	0	2 (6.3)	0	8 (7.3)	0
筋骨格痛	3 (7.1)	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (3.7)	0
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	0	4 (11.4)	0	3 (9.4)	0	12 (11.0)	0
精神障害								
不眠症	3 (7.1)	0	4 (11.4)	0	5 (15.6)	0	12 (11.0)	0
譫妄	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
神経系障害								
味覚異常	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (5.7)	0	1 (3.1)	0	3 (2.8)	0
傾眠	0	0	1 (2.9)	0	2 (6.3)	0	3 (2.8)	0
浮動性めまい	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	2 (4.8)	0	3 (8.6)	0	0	0	5 (4.6)	0
転倒	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.8)	0
肝胆道系障害								
肝機能異常	0	0	1 (2.9)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	5 (4.6)	1 (0.9)
腎および尿路障害								
蛋白尿	2 (4.8)	0	2 (5.7)	0	2 (6.3)	0	6 (5.5)	0
血管障害								
高血圧	2 (4.8)	0	0	0	2 (6.3)	0	4 (3.7)	0
血液およびリンパ系障害								

表 6.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上)：日本人 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

	Number (%) of patients Japanese population							
System organ class / Preferred term	BTC (N=42)		EC (N=35)		SCCHN (N=32)		Total (N=109)	
Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
貧血	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0	0	0	3 (2.8)	2 (1.8)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.7　注目すべき有害事象

表 7.1 AESI (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
Patients with any AESI	314 (66.1)	114 (48.7)	49 (68.1)	24 (60.0)
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0	0
アジソン病	1 (0.2)	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.2)	0	0	0
大腸炎	5 (1.1)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
大腸炎	3 (0.6)	0	1 (1.4)	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚炎	85 (17.9)	18 (7.7)	21 (29.2)	2 (5.0)
皮膚炎	7 (1.5)	1 (0.4)	3 (4.2)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
湿疹	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
紅斑	11 (2.3)	4 (1.7)	2 (2.8)	0
そう痒症	58 (12.2)	11 (4.7)	14 (19.4)	2 (5.0)
全身性そう痒症	1 (0.2)	3 (1.3)	0	0
乾癬	5 (1.1)	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
1 型糖尿病	1 (0.2)	0	0	0

表 7.1 AESI (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
1 型糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
下痢	87 (18.3)	45 (19.2)	9 (12.5)	8 (20.0)
下痢	87 (18.3)	44 (18.8)	9 (12.5)	8 (20.0)
排便回数増加	0	1 (0.4)	0	0
甲状腺機能亢進症	48 (10.1)	7 (3.0)	8 (11.1)	2 (5.0)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (1.9)	2 (0.9)	1 (1.4)	1 (2.5)
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	4 (1.7)	6 (8.3)	1 (2.5)
甲状腺炎	3 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
甲状腺機能低下症	63 (13.3)	7 (3.0)	9 (12.5)	4 (10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (1.7)	3 (1.3)	1 (1.4)	3 (7.5)
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	4 (1.7)	8 (11.1)	1 (2.5)
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0	0	0
注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応	15 (3.2)	1 (0.4)	3 (4.2)	1 (2.5)
薬物過敏症	2 (0.4)	0	0	0
注入に伴う反応	5 (1.1)	0	2 (2.8)	0
蕁麻疹	8 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
その他の稀な事象／種々の事象	7 (1.5)	5 (2.1)	1 (1.4)	2 (5.0)
好酸球性心筋炎	0	1 (0.4)	0	0
筋炎	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.4)	1 (2.5)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0	0	0
強皮症	1 (0.2)	0	0	0

表 7.1 AESI (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
血管炎	0	3 (1.3)	0	1 (2.5)
尋常性白斑	2 (0.4)	0	0	0
肺臓炎	65 (13.7)	22 (9.4)	14 (19.4)	5 (12.5)
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	0	0	0
間質性肺疾患	3 (0.6)	3 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.5)
肺臓炎	60 (12.6)	18 (7.7)	13 (18.1)	4 (10.0)
肺線維症	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
発疹	96 (20.2)	25 (10.7)	15 (20.8)	3 (7.5)
ざ瘡	4 (0.8)	0	2 (2.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.4)	0
扁平苔癬	2 (0.4)	0	0	0
発疹	58 (12.2)	17 (7.3)	10 (13.9)	2 (5.0)
紅斑性皮疹	8 (1.7)	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	17 (3.6)	2 (0.9)	2 (2.8)	1 (2.5)
丘疹性皮疹	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	3 (1.3)	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
肝臓に関連する事象	35 (7.4)	7 (3.0)	5 (6.9)	3 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.4)	3 (1.3)	4 (5.6)	2 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.6)	2 (0.9)	3 (4.2)	2 (5.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	0	0	0

表 7.1 AESI (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients			
	All population		Japanese population	
	MEDI4736 (N=475)	Placebo (N=234)	MEDI4736 (N=72)	Placebo (N=40)
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.8)	1 (2.5)
肝炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.3)	0	0	0
膵臓に関連する事象	8 (1.7)	3 (1.3)	0	0
アミラーゼ増加	5 (1.1)	3 (1.3)	0	0
リパーゼ増加	4 (0.8)	1 (0.4)	0	0
膵炎	2 (0.4)	0	0	0
腎臓に関連する事象	30 (6.3)	7 (3.0)	2 (2.8)	1 (2.5)
急性腎障害	7 (1.5)	0	0	0
血中クレアチニン増加	22 (4.6)	6 (2.6)	2 (2.8)	1 (2.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0	0	0
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0	0	0
腎不全	3 (0.6)	1 (0.4)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 7.2.1 AESI (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients All population 1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Patients with any AESI	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	12 (54.5)
大腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
大腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
皮膚炎	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
水疱性皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
多形紅斑	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
そう痒症	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
下痢	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
下痢	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
肝臓に関連する事象	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)

MedDRA/J ver 19.0

表 7.2.2 AESI (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
Patients with any AESI	18 (42.9)	14 (33.3)	16 (50.0)	48 (41.4)	18 (42.9)	13 (37.1)	16 (50.0)	47 (43.1)
副腎機能不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
副腎機能不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚炎	2 (4.8)	3 (7.1)	4 (12.5)	9 (7.8)	2 (4.8)	3 (8.6)	4 (12.5)	9 (8.3)
湿疹	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (9.4)	7 (6.0)	2 (4.8)	2 (5.7)	3 (9.4)	7 (6.4)
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)	8 (19.0)	5 (14.3)	4 (12.5)	17 (15.6)
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)	8 (19.0)	5 (14.3)	4 (12.5)	17 (15.6)
甲状腺機能亢進症	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)	2 (4.8)	1 (2.9)	2 (6.3)	5 (4.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)	0	0	2 (6.3)	2 (1.8)
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	7 (16.7)	5 (11.9)	4 (12.5)	16 (13.8)	7 (16.7)	5 (14.3)	4 (12.5)	16 (14.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.8)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (9.4)	12 (10.3)	5 (11.9)	4 (11.4)	3 (9.4)	12 (11.0)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)	1 (2.4)	1 (2.9)	0	2 (1.8)
注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)	2 (4.8)	3 (8.6)	0	5 (4.6)
肺臓炎	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)	2 (4.8)	1 (2.9)	2 (6.3)	5 (4.6)
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.7)
肺臓炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)	0	1 (2.9)	0	1 (0.9)

表 7.2.2 AESI (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Grouped term / Preferred term	Number (%) of patients							
	All population				Japanese population			
	BTC (N=42)	EC (N=42)	SCCHN (N=32)	Total (N=116)	BTC (N=42)	EC (N=35)	SCCHN (N=32)	Total (N=109)
発疹	3 (7.1)	3 (7.1)	6 (18.8)	12 (10.3)	3 (7.1)	3 (8.6)	6 (18.8)	12 (11.0)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (6.3)	7 (6.0)	2 (4.8)	3 (8.6)	2 (6.3)	7 (6.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.6)
肝臓に関連する事象	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (12.5)	7 (6.0)	2 (4.8)	1 (2.9)	4 (12.5)	7 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (9.4)	4 (3.7)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.8)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.8)
腎臓に関連する事象	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.9)	2 (6.3)	4 (3.7)

MedDRA/J ver 19.0
BTC= Biliary tract cancer, EC= Esophagus cancer, SCCHN= Squamous cell carcinoma of the head and neck

2.7.4.8.8 死亡例一覧表

表 8.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
MEDI4736	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	肺臓炎	3	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
					呼吸不全	20	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	BEL	M	7[redacted]	大動脈解離	112	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	CAN	M	5[redacted]	肺臓炎	21	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	CAN	M	6[redacted]	敗血症	269	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	CHL	M	7[redacted]	肺臓炎	26	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	HUN	M	5[redacted]	心筋症	45	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	HUN	F	6[redacted]	呼吸困難	85	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ITA	M	5[redacted]	心停止	286	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	15	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	MEX	M	7[redacted]	肺気腫	54	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	敗血症性ショック	98	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	PRK	M	7[redacted]	細菌性肺炎	57	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	7[redacted]	心肺不全	206	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	肺炎	340	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	USA	F	5[redacted]	肺炎球菌性肺炎	97	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	呼吸窮迫	3	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL

表 8.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺臓炎	43	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	死亡	109	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	心筋梗塞	186	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	喀血	65	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	心停止	222	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
Placebo	[redacted]	FRA	F	7[redacted]	処置後瘻孔	101	-	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	死亡	85	-		5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	レンサ球菌性肺炎	29	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	MEX	F	5[redacted]	腸閉塞	242	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	PRK	F	7[redacted]	肺炎	141	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	好酸球性心筋炎	6	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	肺臓炎	293	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	TWN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	肺炎	101	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	4[redacted]	心停止	193	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺臓炎	36	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	喀血	13	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺炎	68	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	ウエストナイ	98	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL

表 8.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					ルウイルス感染							

MedDRA/J ver 19.1
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* Judged by the investigators
AUS= Australia, BEL= Belgium, CAN= Canada, CHL= Chile, DEU= Germany, ESP= Spain, FRA= France, HUN= Hungary, ITA= Italy, JPN= Japan, MEX= Mexico, PRK= Democratic People's Republic of Korea, TUR= Turkey, TWN= Taiwan, USA= United States of America

表 8.2.1 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

Not Applicable

表 8.2.2 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) EC	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	胃腸出血	38	1	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) SCCHN	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	心臓死	136	1	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	喀血	65	1	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	脱水	9	2	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					肝機能異常	9	2	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL

MedDRA/J ver 19.0
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* This AE occurred after the date decided to discontinue.
** Judged by the investigators
*** DOSE DELAYED includes dose omitted.
JPN= Japan

2.7.4.8.9 重篤な有害事象一覧表

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
MEDI4736	[redacted]	AUS	M	6[redacted]	肺炎	63	7	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	下痢	28	132	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					急性腎障害	42	3	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	放射線性肺臓炎	56	4	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	肺臓炎	13	15	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	M	4[redacted]	悪心	12	4	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					嘔吐	12	4	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					胃腸炎	74	5	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					側腹部痛	184	4	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					上腹部痛	184	9	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					肺塞栓症	196	102	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	発熱	1	4	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
					肺臓炎	3	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
					呼吸不全	20	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	AUS	F	7[redacted]	放射線性肺臓炎	57	115	Y	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	59	6	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					ウイルス性上気道感染	300	26	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	8[redacted]	細菌性下気道感染	357	5	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	M	6[redacted]	前立腺癌	248	-	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	AUS	M	6[redacted]	帯状疱疹	20	36	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	5[redacted]	放射線性肺臓炎	15	-	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												RESOLVED
	[redacted]	AUS	M	6[redacted]	発熱	2	4	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	5[redacted]	憩室	315	15	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	7[redacted]	急性間質性肺臓炎	7	52	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	7[redacted]	心嚢液貯留	77	20	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					肺塞栓症	77	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					血小板減少症	88	-	Y	4	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					大動脈解離	112	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	BEL	M	5[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	281	9	N	4	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	319	14	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	6[redacted]	リウマチ性多発筋痛	118	79	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	CAN	M	6[redacted]	肺臓炎	43	3	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	5[redacted]	肺臓炎	36	141	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	M	5[redacted]	肺臓炎	21	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
					腎結石症	64	1	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	7[redacted]	肺臓炎	11	171	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	M	6[redacted]	心嚢液貯留	51	40	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	6[redacted]	放射線性肺臓炎	16	38	N	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	M	6[redacted]	敗血症	269	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	CHL	M	7[redacted]	肺臓炎	26	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	FRA	M	3[redacted]	アルコール離脱症候群	137	4	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					頚静脈血栓症	220	76	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					大静脈血栓症	335	-	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	ヘモフィルス感染	74	33	N	3	Y	NOT	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											APPLICABLE	RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	肺感染	8	21	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心房細動	15	14	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	サルコイドーシス	220	205	Y	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	M	7[redacted]	単径ヘルニア	43	128	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	M	6[redacted]	気胸	92	14	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	放射線性肺臓炎	57	71	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	8[redacted]	肺臓炎	2	168	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	胸壁膿瘍	266	-	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	DEU	M	6[redacted]	注入部位血管外漏出	1	1	N	1	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	M	6[redacted]	心不全	84	37	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	GBR	M	6[redacted]	肺感染	43	14	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					１型糖尿病	43	10	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	GRC	F	5[redacted]	肺臓炎	53	80	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	GRC	M	5[redacted]	肺臓炎	30	17	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	GRC	M	6[redacted]	肺臓炎	52	18	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺臓炎	134	11	Y	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	HUN	M	6[redacted]	喀血	116	2	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	HUN	M	5[redacted]	心筋症	45	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	HUN	F	6[redacted]	嘔吐	75	8	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					呼吸困難	85	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ITA	M	5[redacted]	膜性糸球体腎炎	29	-	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	ITA	M	5[redacted]	心停止	286	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺感染	14	16	Y	2	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	15	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
					エンドトキシン血症	85	8	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	肺膿瘍	93	33	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	8[redacted]	放射線性肺臓炎	-3	-	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	心筋壊死マーカー上昇	28	-	Y	4	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING /RESOLVING
					帯状疱疹	212	167	Y	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	臍径ヘルニア	19	46	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	28	568	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	肺炎	74	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	65	109	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	186	164	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	狭心症	352	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING
					うっ血性心不全	352	22	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	インフルエンザ様疾患	203	9	N	1	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	気胸	112	40	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	F	7[redacted]	放射線性肺臓炎	54	-	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺炎	50	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	鉄過剰	255	-	Y	2	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	30	226	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	8[redacted]	放射線性肺臓炎	3	88	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	MEX	M	7[redacted]	肺気腫	54	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	MEX	M	6[redacted]	肺炎	20	65	N	3	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	33	205	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	76	35	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	7[redacted]	肺臓炎	8	19	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	8[redacted]	前立腺結石	1	3	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PER	M	5[redacted]	肺感染	9	57	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					皮膚感染	67	14	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	POL	M	6[redacted]	心房細動	81	3	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	POL	M	6[redacted]	貧血	15	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	肺炎	127	57	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	肺炎	208	26	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	胸水	279	15	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	318	31	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					胸水	321	20	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	外傷性頭蓋内出血	66	7	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					敗血症性ショック	98	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	PRK	M	5[redacted]	肺炎	297	12	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					インフルエンザ	299	5	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	腱鞘の巨細胞腫瘍	154	2	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					小腸癌	405	-	N	4	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	F	5[redacted]	混合性不安抑うつを伴う適応障害	6	318	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	7[redacted]	細菌性肺炎	57	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	56	211	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ZAF	F	5[redacted]	上気道感染	-3	16	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	7[redacted]	乳頭様甲状腺癌	190	59	N	3	Y	DOSE NOT	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											CHANGED	RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	7[redacted]	心肺不全	206	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	悪性黒色腫	119	2	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	51	60	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	急性腎前性腎不全	355	7	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					ミオパチー	366	16	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	49	-	N	1	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING /RESOLVING
					粘膜の炎症	56	15	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	4[redacted]	下腹部痛	58	2	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					小腸炎	61	12	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	上気道感染	46	6	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	60	28	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	F	5[redacted]	食道狭窄	106	5	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					後天性気管食道瘻	125	11	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					脊椎骨折	370	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	5[redacted]	副鼻腔炎	316	19	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	肺炎	29	42	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					肺臓炎	58	-	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					肺炎	95	25	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	肺炎	333	5	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	肺炎	275	13	N	1	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	340	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	TUR	M	5[redacted]	帯状疱疹	255	19	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	5[redacted]	食道炎	-20	-	N	3	Y	NOT	NOT

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											APPLICABLE	RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	膀胱癌	113	198	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺炎	157	14	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	5[redacted]	肺炎球菌性肺炎	97	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					敗血症	97	-	N	4	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	8	24	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					慢性閉塞性肺疾患	49	-	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	8[redacted]	前立腺癌	254	-	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺炎	129	3	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					肺炎	362	6	Y	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					急性心筋梗塞	362	6	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	381	10	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
					急性呼吸不全	403	13	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					心障害	403	9	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	低血圧	55	15	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	386	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	注入に伴う反応	15	1	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					注入に伴う反応	29	1	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					注入に伴う反応	43	1	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					注入に伴う反応	58	1	Y	2	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
					注入に伴う反応	71	1	Y	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺臓炎	160	149	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	脳血管発作	338	14	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	USA	M	4[redacted]	ヘモフィルス性肺炎	249	4	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					非心臓性胸痛	435	2	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	168	5	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					急性呼吸不全	202	4	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					うっ血性心不全	202	4	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	呼吸窮迫	3	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
					右室不全	3	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	肺炎	44	3	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	腎尿細管性アシドーシス	77	4	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	放射線性肺臓炎	32	23	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺臓炎	43	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	うっ血性心不全	26	5	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心筋梗塞	189	12	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					うっ血性心不全	409	8	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					低酸素症	421	71	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	4[redacted]	癌疼痛	6	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	8[redacted]	肺炎	246	5	N	2	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	肺炎	129	3	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	死亡	109	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	胆嚢炎	57	4	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心房細動	154	56	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心房細動	357	42	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					心原性ショック	394	3	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					心室性頻脈	394	3	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	貧血	44	13	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					貧血	86	3	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	肺炎	29	28	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	65	11	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	狭心症	1	16	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					上室性不整脈	15	1	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心筋虚血	15	1	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					狭心症	36	3	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					高血圧	36	2	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺炎	173	-	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					心筋梗塞	186	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	喀血	65	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	失神	60	6	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					急性心筋梗塞	390	3	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	肺膿瘍	15	8	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺感染	15	8	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					慢性閉塞性肺疾患	186	16	N	4	Y	DOSE NOT	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											CHANGED	RESOLVED
					低酸素症	186	16	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					アデノウイルス性肺炎	186	16	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					呼吸不全	186	16	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					敗血症	186	8	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					心筋梗塞	188	3	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					ショック	188	3	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					急性腎障害	189	73	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	69	5	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					敗血症	69	5	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	4[redacted]	肺炎	57	33	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	31	63	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺感染	57	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺臓炎	29	111	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					呼吸困難	65	7	Y	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	20	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					肺炎	20	47	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					頚動脈狭窄	309	3	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	435	16	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	56	4	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					慢性閉塞性肺疾患	208	10	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心房細動	214	4	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					心房細動	267	6	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					慢性閉塞性肺疾患	314	13	N	2	Y	DOSE NOT	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											CHANGED	RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	レンサ球菌性肺炎	102	81	N	4	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
					敗血症性ショック	137	3	N	4	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	皮膚有棘細胞癌	229	12	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	脳血管発作	208	5	N	4	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					心停止	222	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	うっ血性心不全	42	7	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
Placebo	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	肺線維症	57	-	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	BEL	F	4[redacted]	肺炎	54	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	6[redacted]	失神	20	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												NOT RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	4[redacted]	肺感染	43	15	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					後天性気管食道瘻	123	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					誤嚥性肺炎	148	43	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					腹膜炎	243	7	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					気胸	284	11	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	FRA	F	7[redacted]	放射線性食道炎	30	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
					処置後瘻孔	101	-	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	下痢	57	6	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	死亡	85	-		5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	肺炎	203	23	N	3	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
	[redacted]	JPN	F	6[redacted]	間質性肺疾患	26	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	レンサ球菌性肺炎	29	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺感染	67	54	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	黄斑円孔	350	70	N	1	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					脊椎圧迫骨折	437	-	N	2	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING
	[redacted]	MEX	F	5[redacted]	腸閉塞	242	-	N	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	MEX	F	8[redacted]	肺臓炎	51	126	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	6[redacted]	非心臓性胸痛	423	2	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	POL	M	7[redacted]	末梢性虚血	189	4	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	F	7[redacted]	放射線性肺臓炎	28	-	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
					肺炎	92	16	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	141	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	PRK	M	5[redacted]	乳頭様甲状腺癌	2	-	N	2	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	8[redacted]	放射線性肺臓炎	64	14	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					放射線性肺臓炎	134	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	4[redacted]	痔核	197	10	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	6[redacted]	扁平上皮癌	99	-	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	好酸球性心筋炎	6	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	F	5[redacted]	気管支閉塞	134	9	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	F	4[redacted]	敗血症	54	32	N	3	Y	DRUG	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											INTERRUPTED	RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	肺臓炎	224	70	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					肺臓炎	293	-	Y	5	Y	NOT APPLICABLE	FATAL
	[redacted]	TWN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	THA	M	6[redacted]	胃腸炎	17	6	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	5[redacted]	冠動脈攣縮	76	2	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	4[redacted]	壊死性筋膜炎	241	2	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	駆出率減少	15	-	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	肺炎	78	17	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	101	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	急性冠動脈症候群	167	2	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	252	6	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	USA	F	4[redacted]	心停止	193	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺臓炎	94	19	Y	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					代謝性脳症	129	2	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					椎間板変性症	148	185	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					疲労	172	18	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	壊死性肺炎	21	20	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	疲労	70	3	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					無力症	70	3	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	85	10	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					胃潰瘍	127	3	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	肺臓炎	34	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺炎	31	8	N	3	Y	DOSE NOT	RECOVERED/

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											CHANGED	RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	転倒	80	-	N	3	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	完全房室ブロック	202	2	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					肺炎	213	9	N	2	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	5	5	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	壊死性肺炎	55	7	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
					壊死性肺炎	99	8	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	痔出血	115	5	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺臓炎	36	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	387	4	N	3	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
					敗血症	387	4	N	4	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

表 9.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	喀血	13	-	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺炎	68	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	ウエストナイルウイルス感染	98	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	筋骨格痛	15	50	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
					食欲減退	99	-	N	4	Y	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺炎	119	8	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	下痢	150	7	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
					大腿骨頚部骨折	166	32	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺臓炎	33	-	N	3	Y	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

MedDRA/J ver 19.1
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* Judged by the investigators
AUS= Australia, BEL= Belgium, CAN= Canada, CHL= Chile, DEU= Germany, ESP= Spain, FRA= France, GBR= United Kingdom, GRC= Greece, HUN= Hungary, ITA= Italy, JPN= Japan, MEX= Mexico, NLD= Netherlands, PER= Peru, POL= Poland, PRK= Democratic People's Republic of Korea, THA= Thailand, TUR= Turkey,

TWN= Taiwan, USA= United States of America, ZAF= South Africa

表 9.2.1 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
MEDI4736 3.0 mg/kg (Q2W)	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	肺臓炎	30	109	Y	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	遊離トリヨードチロニン減少	36	Ongoing	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

MedDRA/J ver 19.0
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* This AE occurred after the date decided to discontinue.
** Judged by the investigators
*** DOSE DELAYED includes dose omitted.
JPN= Japan

表 9.2.2 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) BTC	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	血中ビリルビン増加	184	Ongoing	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	F	5[redacted]	血性胆汁	10	3	Y	3	Y	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	間質性肺疾患	170	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	甲状腺障害	19	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) EC	[redacted]	JPN	F	6[redacted]	心嚢液貯留	22	27	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
					肺感染	22	27	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	食道穿孔	12	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	胃腸出血	38	1	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL

表 9.2.2 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	倦怠感	3	6	N	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	KOR	M	6[redacted]	脳浮腫	54*	25	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	KOR	M	6[redacted]	呼吸困難	204	13	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	TWN	M	4[redacted]	肺炎	11	Ongoing	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
					呼吸不全	11	Ongoing	N	4	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) SCCHN	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	心臓死	136	1	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	喀血	65	1	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	脱水	9	2	N	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					肝機能異常	9	2	Y	5	Y	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					低血糖	9	Ongoing	N	4	Y	DOSE NOT	UNKNOWN

表 9.2.2 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
											CHANGED	
	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	呼吸困難	17	5	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
					悪心	17	5	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺感染	43	Ongoing	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
					間質性肺疾患	50	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	3[redacted]	食欲減退	182	24	Y	3	Y	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
					疲労	182	31	Y	3	Y	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
					放射線性肺臓炎	197	9	N	3	Y	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	JPN	F	7[redacted]	食欲減退	96	32	N	2	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	3[redacted]	腫瘍出血	46	Ongoing	Y	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

表 9.2.2 重篤な有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken***	Outcome
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	脊椎炎	22	Ongoing	N	3	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	間質性肺疾患	22	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

MedDRA/J ver 19.0
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* This AE occurred after the date decided to discontinue.
** Judged by the investigators
*** DOSE DELAYED includes dose omitted.
JPN= Japan, KOR= Republic of Korea, TWN= Taiwan

2.7.4.8.10 投与中止に至った有害事象一覧表

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
MEDI4736	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	下痢	28	132	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	肺臓炎	13	15	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	AUS	F	6[redacted]	肺臓炎	3	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	BEL	M	7[redacted]	急性間質性肺臓炎	7	52	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	7[redacted]	心嚢液貯留	77	20	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BEL	M	5[redacted]	肺炎	319	14	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	6[redacted]	リウマチ性多発筋痛	118	79	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	5[redacted]	肺臓炎	36	141	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	M	5[redacted]	肺臓炎	21	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	CAN	F	7[redacted]	肺臓炎	11	171	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	CAN	F	6[redacted]	放射線性肺臓炎	16	38	N	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	CAN	M	6[redacted]	敗血症	269	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	CHL	M	6[redacted]	肺炎	192	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	CHL	M	7[redacted]	肺臓炎	26	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	FRA	M	5[redacted]	呼吸困難	71	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	59	286	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	肺臓炎	169	-	Y	1	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	57	-	N	1	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	8[redacted]	肺臓炎	2	168	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	5[redacted]	感覚鈍麻	55	-	Y	2	N	DRUG	NOT

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											WITHDRAWN	RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	DEU	F	5[redacted]	膵炎	185	-	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	GBR	M	6[redacted]	１型糖尿病	43	10	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	GRC	M	7[redacted]	肺臓炎	128	-	N	3	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	GRC	F	5[redacted]	肺臓炎	53	80	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	HUN	M	5[redacted]	心筋症	45	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	HUN	M	5[redacted]	結核	57	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	HUN	F	6[redacted]	呼吸困難	85	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	ITA	M	5[redacted]	膜性糸球体腎炎	29	-	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	ITA	M	6[redacted]	肺臓炎	16	92	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ITA	M	5[redacted]	心停止	286	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺臓炎	29	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	15	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	紅斑	29	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	28	568	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	肺炎	74	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺臓炎	29	-	N	3	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺臓炎	15	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	186	164	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	関節痛	190	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	MEX	M	7[redacted]	肺気腫	54	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	NLD	F	5[redacted]	肺臓炎	168	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	33	205	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	7[redacted]	肺臓炎	8	19	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	5[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	126	7	N	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	PRK	M	7[redacted]	肺炎	165	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	7[redacted]	細菌性肺炎	57	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	F	5[redacted]	末梢性ニューロパチー	156	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	ESP	M	7[redacted]	心肺不全	206	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	強皮症	57	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	ミオパチー	366	16	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	無力症	14	46	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	4[redacted]	小腸炎	61	12	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	ESP	F	6[redacted]	トランスアミナーゼ上昇	57	-	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	TUR	M	6[redacted]	肺炎	29	42	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TUR	F	5[redacted]	扁平苔癬	230	-	Y	2	N	DRUG	RECOVERING/

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
											WITHDRAWN	RESOLVING
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	呼吸困難	223	-	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	8[redacted]	前立腺癌	254	-	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	5[redacted]	肺臓炎	56	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	低酸素症	153	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺臓炎	54	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺臓炎	160	149	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺臓炎	61	31	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	脳血管発作	351	-	N	1	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	腎尿細管性アシドーシス	77	4	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺臓炎	43	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	8[redacted]	肺臓炎	232	-	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	死亡	109	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	心筋梗塞	186	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	喀血	65	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	アデノウイルス性肺炎	186	16	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	関節炎	274	-	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺感染	57	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												RESOLVED
	[redacted]	USA	F	6[redacted]	肺臓炎	29	111	Y	2	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
Placebo	[redacted]	FRA	M	6[redacted]	放射線性肺臓炎	47	25	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	FRA	F	7[redacted]	処置後瘻孔	101	-	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	DEU	F	6[redacted]	死亡	85	-		5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	F	6[redacted]	間質性肺疾患	26	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺感染	67	54	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	下痢	206	6	Y	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	MEX	F	8[redacted]	肺臓炎	51	126	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	NLD	M	6[redacted]	肺臓炎	57	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	F	7[redacted]	肺炎	141	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
	[redacted]	PRK	M	5[redacted]	乳頭様甲状腺癌	2	-	N	2	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	PRK	M	5[redacted]	四肢痛	69	-	N	3	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	ESP	M	5[redacted]	好酸球性心筋炎	6	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	ESP	M	6[redacted]	肺臓炎	224	70	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	TWN	M	7[redacted]	放射線性肺臓炎	29	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	TWN	M	5[redacted]	放射線性肺臓炎	52	-	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	肺炎	101	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	4[redacted]	心停止	193	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	F	7[redacted]	肺臓炎	34	-	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT

表 10.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality*	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
												RESOLVED
	[redacted]	USA	M	5[redacted]	壊死性肺炎	55	7	N	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	USA	M	7[redacted]	肺臓炎	36	-	Y	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	肺炎	68	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL
	[redacted]	USA	M	6[redacted]	低カリウム血症	57	47	N	3	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
					ウエストナイルウイルス感染	98	-	N	5	Y	DRUG WITHDRAWN	FATAL

MedDRA/J ver 19.1
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* Judged by the investigators
AUS= Australia, BEL= Belgium, CAN= Canada, CHL= Chile, DEU= Germany, ESP= Spain, FRA= France, GBR= United Kingdom, GRC= Greece, HUN= Hungary, ITA= Italy, JPN= Japan, MEX= Mexico, NLD= Netherlands, PRK= Democratic People's Republic of Korea, TUR= Turkey, TWN= Taiwan, USA= United States of America

表 10.2.1 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：用量漸増期)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	肺臓炎	225	Ongoing	Y	1	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
MEDI4736 20 mg/kg (Q4W)	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	大腸炎	135	132	Y	2	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA/J ver 19.0
AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* This AE occurred after the date decided to discontinue.
** Judged by the investigators
JPN= Japan

表 10.2.2 投与中止に至った有害事象一覧表 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験：規模拡大期、MEDI4736 単剤投与)

Group	Subject	Country	Sex	Age (years)	AE (Preferred term)	AE start date (days)	AE duration (days)	Causality **	CTCAE grade	Serious	IP action taken	Outcome
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) BTC	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	間質性肺疾患	170	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	甲状腺障害	19	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) EC	[redacted]	JPN	M	5[redacted]	食道穿孔	12	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	7[redacted]	誤嚥性肺炎	31	Ongoing	N	2	N	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
MEDI4736 10 mg/kg (Q2W) SCCHN	[redacted]	JPN	M	6[redacted]	間質性肺疾患	50	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	JPN	M	4[redacted]	間質性肺疾患	22	Ongoing	Y	3	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

MedDRA/J ver 19.0

AE start date is the time to onset AE (Day X of administration)
* This AE occurred after the date decided to discontinue.
** Judged by the investigators
JPN= Japan

2.7.4.8.11　注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
Adrenal insufficiency 副腎機能不全	Addison's disease	アジソン病
	Adrenal insufficiency	副腎機能不全
	Adrenocortical insufficiency acute	急性副腎皮質機能不全
	Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全
	Secondary adrenocortical insufficiency	続発性副腎皮質機能不全
Colitis 大腸炎	Acute haemorrhagic ulcerative colitis	急性出血性潰瘍性大腸炎
	Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎
	Colitis	大腸炎
	Colitis erosive	びらん性大腸炎
	Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎
	Enteritis	小腸炎
	Enterocolitis	腸炎
	Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
	Necrotising colitis	壊死性大腸炎
	Proctitis	直腸炎
	Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
Dermatitis 皮膚炎	Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎
	Dermatitis	皮膚炎
	Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎
	Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎
	Eczema	湿疹
	Eczema vesicular	小水疱性湿疹

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Erythema	紅斑
	Erythema multiforme	多形紅斑
	Generalised erythema	全身紅斑
	Pruritus	そう痒症
	Pruritus generalised	全身性そう痒症
	Psoriasis	乾癬
	Skin exfoliation	皮膚剥脱
	Skin necrosis	皮膚壊死
	Skin toxicity	皮膚毒性
	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
	Toxic skin eruption	中毒性皮疹
Diabetes Mellitus Type 1 １型糖尿病	Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス
	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
	Fulminant type 1 diabetes mellitus	劇症１型糖尿病
	Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病
Diarrhoea 下痢	Diarrhoea	下痢
	Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢
	Frequent bowel movements	排便回数増加
Hyperthyroidism 甲状腺機能亢進症	Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎
	Basedow's disease	バセドウ病
	Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少
	Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症
	Primary hyperthyroidism	原発性甲状腺機能亢進症
	Secondary hyperthyroidism	二次性甲状腺機能亢進症
	Thyroiditis	甲状腺炎
	Thyroiditis acute	急性甲状腺炎

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎
	Thyrotoxic crisis	甲状腺中毒クリーゼ
	Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加
	Thyroxine increased	サイロキシン増加
	Toxic goitre	中毒性甲状腺腫
	Toxic nodular goitre	中毒性結節性甲状腺腫
	Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加
	Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加
Hypophysitis 下垂体炎	Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症
	Diabetes Insipidus	尿崩症
	Hypophysitis	下垂体炎
	Hypopituitarism	下垂体機能低下症
	Hypothalamic pituitary adrenal axis suppression	視床下部－下垂体－副腎系抑制
	Hypothalamo-pituitary disorder	視床下部－下垂体障害
	Lymphocytic hypophysitis	リンパ球性下垂体炎
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	Autoimmune hypothyroidism	自己免疫性甲状腺機能低下症
	Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加
	Hashimoto's encephalopathy	橋本脳症
	Hypothyroidism	甲状腺機能低下症
	Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症
	Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症
	Tertiary hypothyroidism	三次性甲状腺機能低下症
	Thyroxine decreased	サイロキシン減少
	Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少
	Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少
	Tri-iodothyronine free decreased	遊離トリヨードチロニン減少

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions 注入に伴う反応/過敏症/アナフィラキシー反応	Allergy to immunoglobulin therapy	免疫グロブリン療法アレルギー
	Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応
	Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック
	Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応
	Anaphylactoid shock	アナフィラキシー様ショック
	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
	Cytokine storm	サイトカインストーム
	Drug cross-reactivity	薬物交差反応
	Drug hypersensitivity	薬物過敏症
	Hypersensitivity	過敏症
	Infusion related reaction	注入に伴う反応
	Serum sickness	血清病
	Serum sickness-like reaction	血清病様反応
	Systemic immune activation	全身免疫活性化
	Type I hypersensitivity	１型過敏症
	Type II hypersensitivity	２型過敏症
	Type III immune complex mediated reaction	３型免疫複合体型反応
	Type IV hypersensitivity reaction	４型過敏症
	Urticaria	蕁麻疹
Other rare/miscellaneous events of a potential immune mediated nature 免疫に介在する可能性がある その他の稀な事象/種々の事象	Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎
	Eosinophilic myocarditis	好酸球性心筋炎
	Guillain-Barre Syndrome	ギラン・バレー症候群
	Haemolytic anaemia	溶血性貧血
	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
	Keratitis	角膜炎
	Meningitis aseptic	無菌性髄膜炎
	Myasthenia gravis	重症筋無力症

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Myocarditis	心筋炎
	Myositis	筋炎
	Optic neuritis	視神経炎
	Pericarditis	心膜炎
	Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛
	Polymyositis	多発性筋炎
	Sarcoidosis	サルコイドーシス
	Scleritis	強膜炎
	Scleroderma	強皮症
	Uveitis	ぶどう膜炎
	Vasculitis	血管炎
	Vasculitis cerebral	脳血管炎
	Vitiligo	尋常性白斑
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis	急性間質性肺臓炎
肺臓炎	Alveolitis	胞隔炎
	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞障害
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
	Pneumonitis	肺臓炎
	Pulmonary fibrosis	肺線維症
Rash	Acne	ざ瘡
発疹	Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎
	Exfoliative rash	剥脱性発疹
	Lichen planus	扁平苔癬
	Rash	発疹
	Rash erythematous	紅斑性皮疹
	Rash follicular	毛孔性皮疹
	Rash generalised	全身性皮疹

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Rash macular	斑状皮疹
	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
	Rash morbilliform	麻疹様発疹
	Rash papular	丘疹性皮疹
	Rash papulosquamous	丘疹落屑性皮疹
	Rash pruritic	そう痒性皮疹
	Rash pustular	膿疱性皮疹
	Rash vesicular	小水疱性皮疹
Select hepatic events 肝臓に関連する事象	Acute hepatic failure	急性肝不全
	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
	Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加
	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
	Hepatic failure	肝不全
	Hepatic function abnormal	肝機能異常
	Hepatitis	肝炎
	Hepatitis acute	急性肝炎
	Hepatitis fulminant	劇症肝炎
	Hepatitis toxic	中毒性肝炎
	Hepatocellular injury	肝細胞損傷
	Hepatotoxicity	肝毒性
	Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症
	Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症
	Jaundice	黄疸
	Jaundice hepatocellular	肝細胞性黄疸

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Liver function test increased	肝機能検査値上昇
	Subacute hepatic failure	亜急性肝不全
	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇
Select pancreatic events 膵臓に関連する事象	Amylase increased	アミラーゼ増加
	Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎
	Haemorrhagic necrotic pancreatitis	出血性壊死性膵炎
	Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症
	Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症
	Lipase increased	リパーゼ増加
	Pancreatitis	膵炎
	Pancreatitis acute	急性膵炎
	Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎
	Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎
	Pancreatitis relapsing	再発性膵炎
Select renal events 腎臓に関連する事象	Acute kidney injury	急性腎障害
	Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎
	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
	Blood urea increased	血中尿素増加
	Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少
	Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少
	Glomerulonephritis	糸球体腎炎
	Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis membranous	膜性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis minimal lesion	微少病変糸球体腎炎
	Glomerulonephritis proliferative	増殖性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎
	Nephritis	腎炎

表 11.1 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験)

Specific adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Renal failure	腎不全
	Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死
	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎

MedDRA/J ver 19.1

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
Adrenal insufficiency 副腎機能不全	Addison's disease	アジソン病
	Adrenal insufficiency	副腎機能不全
	Adrenocortical insufficiency acute	急性副腎皮質機能不全
	Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全
	Secondary adrenocortical insufficiency	続発性副腎皮質機能不全
Colitis 大腸炎	Acute haemorrhagic ulcerative colitis	急性出血性潰瘍性大腸炎
	Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎
	Colitis	大腸炎
	Colitis erosive	びらん性大腸炎
	Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎
	Enteritis	小腸炎
	Enterocolitis	腸炎
	Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
	Necrotising colitis	壊死性大腸炎
	Proctitis	直腸炎
	Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
Dermatitis 皮膚炎	Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎
	Dermatitis	皮膚炎
	Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎
	Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎
	Eczema	湿疹
	Eczema vesicular	小水疱性湿疹
	Erythema	紅斑
	Erythema multiforme	多形紅斑

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Generalised erythema	全身紅斑
	Pruritus	そう痒症
	Pruritus generalised	全身性そう痒症
	Psoriasis	乾癬
	Skin exfoliation	皮膚剥脱
	Skin necrosis	皮膚壊死
	Stevens-Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
	Toxic skin eruption	中毒性皮疹
	Vitiligo	尋常性白斑
Diarrhoea 下痢	Diarrhoea	下痢
	Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢
	Frequent bowel movements	排便回数増加
Hyperthyroidism 甲状腺機能亢進症	Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎
	Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少
	Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症
	Primary hyperthyroidism	原発性甲状腺機能亢進症
	Secondary hyperthyroidism	二次性甲状腺機能亢進症
	Thyroiditis	甲状腺炎
	Thyroiditis acute	急性甲状腺炎
	Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎
	Thyrotoxic crisis	甲状腺中毒クリーゼ
	Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加
	Thyroxine increased	サイロキシン増加
	Toxic goitre	中毒性甲状腺腫
	Toxic nodular goitre	中毒性結節性甲状腺腫
	Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加
Hypophysitis 下垂体炎	Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症
	Hypophysitis	下垂体炎
	Hypopituitarism	下垂体機能低下症
	Hypothalamic pituitary adrenal axis suppression	視床下部－下垂体－副腎系抑制
	Hypothalamo-pituitary disorder	視床下部－下垂体障害
	Lymphocytic hypophysitis	リンパ球性下垂体炎
Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	Autoimmune hypothyroidism	自己免疫性甲状腺機能低下症
	Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加
	Hashimoto's encephalopathy	橋本脳症
	Hypothyroidism	甲状腺機能低下症
	Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症
	Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症
	Tertiary hypothyroidism	三次性甲状腺機能低下症
	Thyroxine decreased	サイロキシン減少
	Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少
	Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少
	Tri-iodothyronine free decreased	遊離トリヨードチロニン減少
Infusion related/Hypersensitivity/Anaphylactic reactions 注入に伴う反応/過敏症/アナフィラキシー反応	Allergy to immunoglobulin therapy	免疫グロブリン療法アレルギー
	Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応
	Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック
	Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応
	Anaphylactoid shock	アナフィラキシー様ショック
	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
	Cytokine storm	サイトカインストーム
	Drug cross-reactivity	薬物交差反応
	Drug hypersensitivity	薬物過敏症

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Hypersensitivity	過敏症
	Infusion related reaction	注入に伴う反応
	Infusion site hypersensitivity	注入部位過敏反応
	Serum sickness	血清病
	Serum sickness-like reaction	血清病様反応
	Systemic immune activation	全身免疫活性化
	Type I hypersensitivity	１型過敏症
	Type II hypersensitivity	２型過敏症
	Type III immune complex mediated reaction	３型免疫複合体型反応
	Type IV hypersensitivity reaction	４型過敏症
	Vasculitis	血管炎
	Vasculitis gastrointestinal	胃腸管血管炎
Other rare/miscellaneous その他の稀な事象/種々の事象	Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎
	Guillain-Barre Syndrome	ギラン・バレー症候群
	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
	Myasthenia gravis	重症筋無力症
	Myocarditis	心筋炎
	Myositis	筋炎
	Optic neuritis	視神経炎
	Polymyositis	多発性筋炎
	Scleritis	強膜炎
	Uveitis	ぶどう膜炎
Pneumonitis 肺臓炎	Acute interstitial pneumonitis	急性間質性肺臓炎
	Alveolitis	胞隔炎
	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞障害
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
	Pneumonitis	肺臓炎

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
Rash 発疹	Exfoliative rash	剥脱性発疹
	Rash	発疹
	Rash erythematous	紅斑性皮疹
	Rash follicular	毛孔性皮疹
	Rash generalised	全身性皮疹
	Rash macular	斑状皮疹
	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
	Rash morbilliform	麻疹様発疹
	Rash papular	丘疹性皮疹
	Rash papulosquamous	丘疹落屑性皮疹
	Rash pruritic	そう痒性皮疹
	Rash pustular	膿疱性皮疹
	Rash vesicular	小水疱性皮疹
Select hepatic events 肝臓に関連する事象	Acute hepatic failure	急性肝不全
	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
	Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加
	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
	Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
	Hepatic failure	肝不全
	Hepatitis	肝炎
	Hepatitis acute	急性肝炎
	Hepatitis fulminant	劇症肝炎
	Hepatitis toxic	中毒性肝炎
	Hepatocellular injury	肝細胞損傷

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Hepatotoxicity	肝毒性
	Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症
	Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症
	Jaundice	黄疸
	Jaundice hepatocellular	肝細胞性黄疸
	Subacute hepatic failure	亜急性肝不全
	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇
Select pancreatic events 膵臓に関連する事象	Amylase increased	アミラーゼ増加
	Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎
	Haemorrhagic necrotic pancreatitis	出血性壊死性膵炎
	Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症
	Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症
	Lipase increased	リパーゼ増加
	Pancreatitis	膵炎
	Pancreatitis acute	急性膵炎
	Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎
	Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎
	Pancreatitis relapsing	再発性膵炎
Select renal events 腎臓に関連する事象	Acute kidney injury	急性腎障害
	Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎
	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
	Blood urea increased	血中尿素増加
	Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少
	Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少
	Glomerulonephritis	糸球体腎炎
	Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis membranous	膜性糸球体腎炎

表 11.2 注目すべき有害事象に含まれる基本語一覧 (安全性解析対象集団) (D4190C00002 試験)

Specific Adverse event of interest 注目すべき有害事象（グループ化事象）	Preferred term	基本語
	Glomerulonephritis minimal lesion	微少病変糸球体腎炎
	Glomerulonephritis proliferative	増殖性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎
	Nephritis	腎炎
	Renal failure	腎不全
	Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死
	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎

MedDRA/J ver 19.0

2.7.5　参考文献

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。

参考文献

Ahn et al 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.

Antonia et al 2016

Antonia SJ, Brahmer JR, Khleif S, Balmanoukian AS, Ou SI, Gutierrez M, et al. Phase 1/2 study of the safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2016;27(6):416-54.

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.

Bradley et al 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.

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.

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.

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.

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(9):2692-9.

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.

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.

Hanna et al 2008

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. 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 2017

Herbst RS, Baas P, Kim D, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J, 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 2017;35 Suppl: Abstract 9090.

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(3):361-7.

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.

Kelly et al 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.

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(1):106-13.

Malhotra et al 2017

Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2017;6(2):196-211.

Massard et al 2016

Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. J Clin Oncol 2016;34(26):3119-25.

Mauguen et al 2013

Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. 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.

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(6):617-22.

NCCN 2016

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1. 2016. Available from: http://www.nccn.org/patients.

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. Clin Lung Cancer 2013;14(1):62-9.

Palma et al 2013

Palma DA, Senan S, Tsujino 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.

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.

Saitoh et al 2012

Saitoh J, Saito 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 a previous phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):1791-6.

Segal et al 2016

Segal NH, Ou SI, Balmanoukian AS, Massarelli E, Brahmer JR, Weiss J, et al. Updated safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L 1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. Ann Oncol 2016;27(6):328-50.

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(20):3299-306.

Senan et al 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.

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.

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(23):3739-45.

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.

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 7 July 2017].Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3

2.7.6　個々の試験のまとめ
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 8
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 10
2.7.6.2 個々の試験の概要 14
2.7.6.2.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験、D1491C00001 試験） 14
2.7.6.2.1.1 試験方法 14
2.7.6.2.1.2 試験成績 20
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳 20
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 21
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 24
2.7.6.2.1.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS） 24
2.7.6.2.1.2.3.2 副次的評価項目 29
2.7.6.2.1.2.3.2.1 客観的奏効率（ORR） 29
2.7.6.2.1.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化 29
2.7.6.2.1.2.3.2.3 奏効期間 30
2.7.6.2.1.2.3.2.4 後治療開始又は死亡までの期間 30
2.7.6.2.1.2.3.2.5 死亡又は遠隔転移発現までの期間（TTDM） 31
2.7.6.2.1.2.3.2.6 患者報告アウトカム 32
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果 32
2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果 34
2.7.6.2.1.2.6 安全性の結果 34
2.7.6.2.1.2.6.1 曝露状況 34
2.7.6.2.1.2.6.2 有害事象 36
2.7.6.2.1.2.6.2.1 有害事象の分類 36
2.7.6.2.1.2.6.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 38
2.7.6.2.1.2.6.2.3 Grade 3 以上の有害事象 38
2.7.6.2.1.2.6.2.4 死亡 39
2.7.6.2.1.2.6.2.5 重篤な有害事象 41
2.7.6.2.1.2.6.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 41
2.7.6.2.1.2.6.2.7 注目すべき有害事象 44
2.7.6.2.1.2.6.2.8 その他の重要な有害事象 46
2.7.6.2.1.2.6.3 臨床検査値 47
2.7.6.2.1.2.6.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 47
2.7.6.2.1.2.7 結論 48
2.7.6.2.2 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） 49
2.7.6.2.2.1 試験方法 49
2.7.6.2.2.2 試験成績 56

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳 56
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 59
2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果 68
2.7.6.2.2.2.3.1 用量漸増期 68
2.7.6.2.2.2.3.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与） 69
2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果 75
2.7.6.2.2.2.5 免疫原性の結果 81
2.7.6.2.2.2.5.1 用量漸増期 81
2.7.6.2.2.2.5.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与） 81
2.7.6.2.2.2.6 安全性の結果 81
2.7.6.2.2.2.6.1 曝露状況 81
2.7.6.2.2.2.6.1.1 用量漸増期 81
2.7.6.2.2.2.6.1.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与） 81
2.7.6.2.2.2.6.2 有害事象 82
2.7.6.2.2.2.6.2.1 用量漸増期 82
2.7.6.2.2.2.6.2.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与） 86
2.7.6.2.2.2.6.3 注目すべき有害事象 90
2.7.6.2.2.2.6.3.1 用量漸増期 90
2.7.6.2.2.2.6.3.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与） 94
2.7.6.2.2.2.6.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図等 98
2.7.6.2.2.2.7 結論 98
2.7.6.2.3 進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国際共同海外第 I/II 相試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験、1108 試験） 99
2.7.6.2.3.1 試験方法 99
2.7.6.2.3.2 試験成績 104
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 104
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 106
2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 109
2.7.6.2.3.2.3.1 主要解析：客観的奏効率（ORR） 109
2.7.6.2.3.2.3.2 副次的解析 114
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果 116
2.7.6.2.3.2.4.1 薬物動態 116
2.7.6.2.3.2.4.2 免疫原性 119
2.7.6.2.3.2.5 安全性の結果 119
2.7.6.2.3.2.5.1 曝露状況 119
2.7.6.2.3.2.5.2 有害事象 119
2.7.6.2.3.2.5.2.1 有害事象の分類 119
2.7.6.2.3.2.5.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 122
2.7.6.2.3.2.5.2.3 Grade 3 以上の有害事象 122
2.7.6.2.3.2.5.2.4 死亡 122
2.7.6.2.3.2.5.2.5 重篤な有害事象 122
2.7.6.2.3.2.5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 122
2.7.6.2.3.2.5.2.7 注目すべき有害事象 122
2.7.6.2.3.2.5.2.8 その他の重要な有害事象 123
2.7.6.2.3.2.5.3 臨床検査値 123
2.7.6.2.3.2.5.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 123

2.7.6.2.3.2.6 結論 123
2.7.6.2.4 局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（ATLANTIC 試験、D4191C00003 試験） 124
2.7.6.2.4.1 試験方法 124
2.7.6.2.4.2 試験成績 131
2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳 131
2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 132
2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果 135
2.7.6.2.4.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率（ORR） 135
2.7.6.2.4.2.3.2 副次的評価項目 136
2.7.6.2.4.2.3.2.1 奏効までの期間 136
2.7.6.2.4.2.3.2.2 奏効期間 137
2.7.6.2.4.2.3.2.3 無増悪生存期間（PFS） 137
2.7.6.2.4.2.3.2.4 全生存期間（OS） 138
2.7.6.2.4.2.4 薬物動態の結果 138
2.7.6.2.4.2.5 安全性の結果 139
2.7.6.2.4.2.5.1 曝露状況 139
2.7.6.2.4.2.5.2 有害事象 140
2.7.6.2.4.2.5.2.1 有害事象の分類 140
2.7.6.2.4.2.5.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 142
2.7.6.2.4.2.5.2.3 Grade 3 以上の有害事象 142
2.7.6.2.4.2.5.2.4 死亡 142
2.7.6.2.4.2.5.2.5 重篤な有害事象 142
2.7.6.2.4.2.5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 143
2.7.6.2.4.2.5.2.7 注目すべき有害事象 143
2.7.6.2.4.2.5.2.8 その他の重要な有害事象 143
2.7.6.2.4.2.5.3 臨床検査値 143
2.7.6.2.4.2.5.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 144
2.7.6.2.4.2.6 結論 144

表目次

表 1 臨床試験の一覧 10
表 2 試験方法の概略（PACIFIC 試験） 14
表 3 患者の内訳（PACIFIC 試験、全患者） 21
表 4 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（PACIFIC 試験、FAS） 23
表 5 RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間（PACIFIC 試験、FAS） 25
表 6 RECIST 1.1 に従った BICR による客観的奏効率（PACIFIC 試験、FAS、ベースライン時に測定可能な病変のある患者） 29
表 7 RECIST 1.1 に従った BICR による奏効期間（PACIFIC 試験、FAS、客観的腫瘍縮小効果が認められた患者） 30

表 8 後治療開始又は死亡までの期間（PACIFIC 試験、FAS）.....31
表 9 RECIST 1.1 に従った BICR による死亡又は遠隔転移発現までの期間（PACIFIC 試験、FAS）.....32
表 10 血清中デュルバルマブ濃度の要約（PACIFIC 試験、薬物動態解析対象集団）.....33
表 11 治験薬の投与状況（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....35
表 12 有害事象の分類別発現例数（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....36
表 13 いずれかの群で発現率が 5%超の有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....37
表 14 いずれかの群で発現率が 1%超の Grade 3 以上の有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....39
表 15 死亡に至った有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....40
表 16 いずれかの群で発現率が 1%超の重篤な有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....41
表 17 治験薬の投与中止に至った有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....42
表 18 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、安全性解析対象集団）.....45
表 19 器官別大分類の感染症および寄生虫症の有害事象の分類別発現例数（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）.....47
表 20 試験方法の概略（D4190C00002 試験）.....49
表 21 患者の内訳：用量漸増期（D4190C00002 試験）.....57
表 22 患者の内訳：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験）.....58
表 23 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）.....60
表 24 疾患の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）.....62
表 25 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....64
表 26 疾患の特性：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....66
表 27 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による病勢コントロール率：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）.....68
表 28 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による客観的奏効率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、評価可能集団）.....69
表 29 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による PD-L1 発現状況別の客観的奏効率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、評価可能集団）.....70
表 30 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による病勢コントロール率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....71
表 31 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による無増悪生存期間：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....72

表 32 全生存期間：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）....74
表 33 デュルバルマブ静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）....78
表 34 有害事象の分類別発現例数：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....83
表 35 全体で発現率が 5%超の有害事象：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....84
表 36 有害事象の分類別発現例数：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....87
表 37 全体で発現率が 5%超の有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....88
表 38 重篤な有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....89
表 39 注目すべき有害事象：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....92
表 40 注目すべき有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）....95
表 41 試験方法の概略（1108 試験）....99
表 42 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（1108 試験、As-treated 集団）....107
表 43 ベースライン時の疾患の特性（1108 試験、As-treated 集団）....109
表 44 盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）....110
表 45 治療レジメン数別の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）....111
表 46 扁平上皮癌の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）....112
表 47 非扁平上皮癌の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）....113
表 48 デュルバルマブ静脈内初回投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（1108 試験）....117
表 49 有害事象の分類別発現例数（1108 試験、As-treated 集団）....120
表 50 試験方法の概略（ATLANTIC 試験）....124
表 51 患者の内訳（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）....132
表 52 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）....133
表 53 RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた客観的奏効率（ATLANTIC 試験、独立中央判定により測定可能な病変を認められた患者からなる FAS の部分集団、コホート 2）....135
表 54 定常状態における血清中デュルバルマブ濃度（ATLANTIC 試験、薬物動態解析対象集団）（幾何平均値［n、%CV］）....138
表 55 治験薬の投与状況（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）....140
表 56 有害事象の分類別発現例数（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）....141

図目次

図 1 RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（PACIFIC 試験、FAS）.....26
図 2 RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間のサブグループ解析（PACIFIC 試験、FAS）.....27
図 3 デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与したときの血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値、標準偏差）（PACIFIC 試験、薬物動態解析対象集団）.....34
図 4 試験のフローチャート（D4190C00002 試験）.....56
図 5 RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....73
図 6 全生存期間の Kaplan-Meier プロット：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）.....74
図 7 デュルバルマブ静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値、標準偏差）（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）.....75
図 8 試験のフローチャート（1108 試験）.....103
図 9 患者の内訳（1108 試験）.....105
図 10 デュルバルマブ静脈内初回投与後（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W、20 mg/kg Q4W）の血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（1108 試験）.....116
図 11 試験のフローチャート（ATLANTIC 試験）.....130

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
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
AUC_{0-t}	0 から時間 t（t は血清中濃度が定量可能であった最終時点）の血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	盲検下での独立中央評価
CI	信頼区間
C_{max}	最高血清中濃度
CR	完全奏効（CR）
CrCl	クレアチニンクリアランス
$C_{ss\ max}$	定常状態における最高血清中濃度
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTLA-4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
C_{trough}	血清中トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	定常状態における血清中トラフ濃度
DC	病勢コントロール
DCR	病勢コントロール率
DLT	用量制限毒性
EGFR	上皮成長因子受容体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAS	最大解析対象集団
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HR	ハザード比
ITT	Intent-to-Treat
MRI	磁気共鳴画像
MTD	最大耐量
NE	評価不能（NE）
NSCLC	非小細胞肺癌
OBD	生物学的至適用量
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	（病勢）進行（PD）
PD-1	programmed cell death 1

略語及び専門用語	用語の説明
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PFS2	無作為割付け後 2 回目の（病勢）進行（PD）までの期間
PR	部分奏効（PR）
Q2W	2 週間毎（の投与）
Q3W	3 週間毎（の投与）
Q4W	4 週間毎（の投与）
QLQ-C30	生活の質（QoL）に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-LC13	13 項目の肺癌に関する QoL の質問
QoL	生活の質
QT	QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QTc	心拍数について補正した QT 間隔
RECIST 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1
SD	安定（SD）
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
TTDM	死亡又は遠隔転移発現までの期間
ULN	基準値上限
WHO	世界保健機関

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験の一覧

試験の相 資料の取扱い	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 III 相 評価資料： 有効性 安全性	D4191C00001 /PACIFIC 米国ほか 合計 26 カ国	5.3.5.1	有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	デュルバルマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Q2W 静脈内投与。	713 例（デュルバルマブ群 476 例、プラセボ群 237 例）	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行（PD）が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者（ステージ III）	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間、12 カ月間の投与終了後に進行［PD］となった場合は最長 12 カ月間再投与可）	継続中 中間報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相 資料の取扱い	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 評価資料： 安全性 薬物動態	D4190C00002 日本ほか 合計 3 カ国	5.3.3.2	安全性 忍容性	多施設共同、非盲検、用量漸増、規模拡大	用量漸増期：デュルバルマブ 1.0～10 mg/kg Q2W 静脈内投与。その後、OBD から求めた用量のデュルバルマブを Q3W 及び Q4W 静脈内投与。 規模拡大期：デュルバルマブ単独投与コホートでは 10 mg/kg Q2W 静脈内投与。デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与コホートではデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 静脈内投与。	用量漸増期：22 例 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）：116 例 規模拡大期（デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与）：72 例	用量漸増期：進行固形悪性腫瘍 規模拡大期：胆道癌、食道癌及び頭頚部扁平上皮癌	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間、12 カ月間の投与終了後に進行［PD］となった場合は最長 12 カ月間再投与可）	継続中 中間報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相 資料の取扱い	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I/II 相 参考資料： 安全性 忍容性 薬物動態	CD-ON-MEDI4736-1108 米国ほか 合計 9 カ国	5.3.5.2.1	安全性 忍容性 薬物動態	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量探索、規模拡大	デュルバルマブを以下の用量で静脈内投与。 用量漸増期：0.1～10 mg/kg Q2W 及び 15 mg/kg Q3W 用量探索期： 20 mg/kg Q4W 規模拡大期： 10 mg/kg Q2W	用量漸増期及び用量探索期：48 例 10 mg/kg 投与コホート：970 例 NSCLC コホート： 304 例	進行固形がん	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間、12 カ月間の投与終了後に進行［PD］となった場合は最長 12 カ月間再投与可）	継続中 中間報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相 資料の取扱い	**試験番号** **実施国**	**試験報告書を添付した場所**	**主要目的**	**試験デザイン**	**用法・用量**	**割付け例数又は組入れ例数**	**対象患者**	**投与期間**	**試験の進行状況・報告書の種類**
国際共同 第 II 相 参考資料： 有効性 安全性	D4191C00003 /ATLANTIC 米国ほか 合計 18 カ国	5.3.5.2.2	有効性 安全性	非比較 非盲検	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与。	444 例 （コホート 1：111 例、コホート 2：265 例、コホート 3：68 例）	局所進行又は転移性 NSCLC 患者（ステージ IIIB-IV）	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間、12 カ月間の投与終了後に進行［PD］となった場合は最長 12 カ月間再投与可）	完了 完全な報告書

NSCLC 非小細胞肺癌; OBD 生物学的至適用量; PD （病勢）進行（PD）; Q2W 2 週間毎（の投与）; Q3W 3 週間毎（の投与）; Q4W 4 週間毎（の投与）

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PACIFIC 試験、D1491C00001 試験）

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2に示した。

表 2 試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
試験の標題	白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（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）
試験の目的	主要目的 全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を指標として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）の有効性をプラセボとの比較により評価する。 副次的目的 1. 無作為割付け後 24 カ月時点での生存割合（OS24）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間、無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）、無作為割付け後 18 カ月時点の無増悪生存割合（APF18）、無作為割付け後 2 回目の進行（PD）までの期間（PFS2）及び死亡又は遠隔転移発現までの期間（TTDM）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。 2. デュルバルマブの安全性及び忍容性プロファイルをプラセボとの比較により評価する。 3. デュルバルマブの薬物動態を評価する。 4. デュルバルマブの免疫原性を検討する。 5. デュルバルマブの投与を受けた患者における症状及び健康関連生活の質（QoL）を、European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QoL に関する中心的な 30 項目の質問（QLQ-C30）及び EORTC 13 項目の肺癌に関する QoL の質問（QLQ-LC13）を用いてプラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
選択基準	1. 試験に関わる手順・検査を開始する前に、文書により、署名及び日付のある同意が得られていること。 2. 年齢 18 歳以上の患者。

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
	3. 組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌（NSCLC）と診断されており、切除不能な局所進行の病変（ステージ III）を有する患者（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 第 7 版に従う）。 4. 2 サイクル以上の白金製剤を含む化学療法と放射線療法の同時併用を受け、治験薬の初回投与前 1～42 日以内にその治療を終えている患者。先行治療で発現した毒性が回復途上にある患者は、治験薬の初回投与を化学放射線療法終了から最長 42 日後まで延長してもよい。 実施医療機関は、42 日間のスクリーニング期間の最初の 14 日間以内にスクリーニングを完了することが強く推奨される。 – 各地域の標準的な治療レジメンに従い、白金製剤を用いた化学療法レジメンには、以下のうちのいずれかを含めること：エトポシド、ビンブラスチン、ビノレルビン、タキサン系抗癌剤（パクリタキセル又はドセタキセル）又はペメトレキセド。 – 化学療法の最終サイクルは、放射線の最終照射前又は最終照射と同時に終えなければならない。放射線療法後の地固め療法は認められないが、同時化学放射線療法の前であれば、化学療法を実施してもよい。 – 可能であれば、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン又は European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドラインに従い、化学療法レジメンを実施する。 – 患者は、化学放射線療法の一環として、無作為割付けまでに 総照射線量 60 Gy±10%（54～66 Gy）を受けていなければならない。実施医療機関は、以下の各臓器への平均照射線量を遵守することが推奨される。 • 平均肺線量が 20 Gy 未満及び／又は V20（20 Gy 超照射される肺体積の全肺体積に対する割合）が 35%未満 • 平均食道線量が 34 Gy 未満 • 心臓 V45（45 Gy 超照射される肺体積の全肺体積に対する割合）が 35%未満又は V30（30 Gy 超照射される肺体積の全肺体積に対する割合）が 30%未満 – 実施医療機関は、最近実施された RTOG 0617 試験のデータにより、60 Gy を超える線量では毒性が増強し、有効性が低下する可能性が示されていることに留意する。 5. 白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行（PD）が認められていない患者。 6. 以下の腫瘍サンプルの要件を満たす患者。 – 解析に十分な量のサンプルがあり、保存した腫瘍組織（又は 10 枚以上の新たに薄切した未染色のスライド）を提供できる患者。 – 最近（3 カ月以内）の腫瘍生検サンプル（直近の治療後に採取したもの）の提供は任意であるが、組織サンプル採取法が技術的に適切かつ

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
	許容できない臨床的リスクのない場合とする。 7. 投与 1 日での余命が 12 週間以上期待できる患者。 8. 世界保健機関（WHO）performance status が 0 又は 1 の患者。 9. 閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者。12 カ月間にわたって無月経であり、閉経以外の医学的原因が認められない女性を閉経後とみなす。以下の年齢ごとの要件が適用される。 – 年齢 50 歳未満の女性の場合、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経であり、かつ黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの濃度が各実施医療機関における閉経後濃度の範囲にある場合に閉経後であるとみなす。 – 年齢 50 歳以上の女性の場合、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経である、放射線誘発卵巣摘除状態で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、化学療法誘発閉経で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、又は避妊手術（両側卵巣摘出又は子宮全摘出）を受けている場合に閉経後であるとみなす。 10. 内臓及び骨髄の機能が適切であり、以下の基準を満たす患者。 – 絶対好中球数が 1.5 × 10^9/L（1500/mm^3）以上 – 血小板数が 100 × 10^9/L（100000/mm^3）以上 – ヘモグロビンが 9.0 g/dL（5.59 mmol/L）以上 – 血清クレアチニンクリアランス（CrCl）が 40 mL/分以上（Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿サンプルによる）： 男性： $\text{CrCl（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}}$ 女性： $\text{CrCl（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}} \times 0.85$ – 血清ビリルビンが 1.5 × 基準値上限（ULN）以下。この基準はジルベール症候群（溶血又は肝臓の病的所見が認められず、主に非抱合型の持続性又は再発性の高ビリルビン血症）の診断が確定している患者には適用しない。この場合は、かかりつけの医師と相談の上で参加を認める。 – アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 2.5 × ULN 以下。
除外基準	1. 本試験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）。 2. 以下のいずれかに該当する患者。 – 過去に本試験で治験薬を割り当てられた患者。

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
	– どの投与群へ割り付けられたかに関わらず、過去にデュルバルマブ及び／又はトレメリムマブの臨床試験で無作為化された患者又は投与を受けた患者。 3. 過去 4 週間以内に他の治験薬の臨床試験に参加した患者。 4. 観察（非介入的）臨床試験、又は介入的試験の追跡期間中である場合を除き、本試験と同時に他の臨床試験に組み入れられている患者。 5. 組織診で小細胞癌と非小細胞癌の混合型肺癌である患者。 6. 局所進行の NSCLC に対し逐次化学放射線療法を受けている患者。 7. 白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法を受けている間に進行（PD）が認められた局所進行の NSCLC 患者。 8. 本試験の治験薬の初回投与の前 4 週間以内に免疫療法又は他の治験薬の投与を受けた患者。本試験の治験薬の初回投与の前 6 週間以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者。 9. 現在又は治験薬の初回投与の前 28 日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者。ただし、コルチコステロイドの鼻腔内投与及び吸入、又は生理学的用量の全身コルチコステロイド投与で prednisone 10 mg/日又は同等量のコルチコステロイドを超えない場合は例外とする。局所進行の NSCLC に対する化学放射線療法の一環である化学療法及び／又は放射線療法で生じる毒性を予防又は管理するために全身ステロイド投与を必要とする場合は許容される。 10. 過去に抗 programmed cell death 1（PD-1）抗体又は抗 programmed cell death ligand 1（PD-L1）抗体の曝露を受けた患者。 11. 過去の化学放射線療法による有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4 版 Grade 3 以上の毒性から回復していない患者。治験薬による増悪がないことが十分に予想される不可逆的な毒性をきたした患者は、治験依頼者の医学専門家と相談の後、治験に組み入れることができる（例：難聴）。 12. 先行の化学放射線療法で Grade 2 以上の肺臓炎が認められている患者。 13. 過去の免疫療法薬の投与中に Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象をきたしたことがあるか、免疫介在性の有害事象が Grade 1 以下に回復していない患者。 14. 癌治療のために化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者。 15. 本試験への参加の前 4 週間以内に治験薬投与の妨げとなる大手術を受けた患者（血管確保の留置を除く）。 16. 現在又は過去 2 年間に自己免疫疾患が確認された患者。注：全身治療が不要な尋常性白斑、バセドウ病、又は乾癬（過去 2 年以内）の患者は本試験から除外しない。 17. 現在又は過去に炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）が確認された患者。

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
	18. 原発性免疫不全症の既往がある患者。 19. 同種臓器移植歴がある患者。 20. デュルバルマブ又は賦形剤に対する過敏症の既往がある患者。 21. Bazett の式を用いて補正した 3 回の心電図の QTc の平均値が 470 ms 以上である患者。 22. 以下の疾患を含むコントロール不良な併発疾患を有する患者（ただし、これらに限定されない）。進行中又は活動性の感染、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈、活動性消化性潰瘍疾患又は胃炎、活動性出血素因（急性もしくは慢性 B 型肝炎や C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）を有する患者を含む）、又は治験の要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患／社会的状況。 23. 臨床的徴候及び症状により、活動性の結核感染が認められる患者。 24. 試験参加の前 30 日以内又は治験薬投与の 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。 25. 別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、以下は除く。 – 根治を目的に治療を実施し、治験薬の初回投与前 5 年以上活動性が確認されず、再発のリスクが低い悪性腫瘍。 – 十分に治療され、疾患のエビデンスがない黒色腫以外の皮膚癌又は悪性黒子。 – 十分に治療され、疾患のエビデンスがない上皮内悪性腫瘍（子宮頚部上皮内癌等）。 26. 妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性又は妊娠可能な女性で有効な避妊法を使用していない患者。 27. 治験担当医師の判断で、治験薬の評価又は患者の安全性や試験結果の解釈に影響すると考えられる状態にある患者。
目標症例数	約 702 例（デュルバルマブ群約 468 例、プラセボ群約 234 例）
使用薬剤	デュルバルマブ：凍結乾燥製剤としてデュルバルマブを 200 mg 含有する。注射用水 4.0 mL で再溶解して得られる液は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース（二水和物）、0.02%（weight/volume）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。 プラセボ：プラセボ注射液（生理食塩液）
用法・用量	患者は下記の 2 群のいずれかに 2:1 の比（デュルバルマブ：プラセボ）で層別無作為割付けされた。 • デュルバルマブ（10 mg/kg を 2 週間毎［Q2W］に最長 12 カ月間静脈内投与） • プラセボ（プラセボを Q2W に最長 12 カ月間静脈内投与） 層別無作為割付けの要因は無作為割付け時の年齢（65 歳未満と 65 歳以上）、性別（男性と女性）及び喫煙歴（喫煙者と非喫煙者）とした。

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
投与期間	最長 12 カ月間とした。ただし、進行（PD）が確定した場合（患者に投与継続によるベネフィットがあると治験担当医師が判断した場合を除く）、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合又はその他の理由により投与を中止する場合は、12 カ月未満で投与を中止することとした。12 カ月間の投与期間終了時まで病勢コントロール（DC、すなわち完全奏効［CR］、部分奏効［PR］、疾患のエビデンスなし又は安定［SD］）が達成及び維持されている患者は、追跡調査期間へ移行した。12 カ月間の投与期間終了後の追跡調査期間中に、確定の有無に関係なく、進行（PD）（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1［RECIST 1.1］に基づく）のエビデンスが認められた場合は、最初の 12 カ月間の投与期間と同一の治験薬を同一の投与方法で再開し、その後最長 12 カ月間投与を継続できることとした。患者が治験薬の投与を再開できるのは 1 回のみとした。したがって、最長で 2 期各 12 カ月間の投与期間が認められた。
試験スケジュール	PACIFIC 試験の治験総括報告書の図 2、表 1、表 2 及び表 3 を参照。
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> • PFS • OS • OS24 • ORR • 奏効期間 • APF12 及び APF18 • PFS2 • TTDM • EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 <u>安全性の評価項目</u> 有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値 <u>薬物動態の評価項目</u> • 血清中デュルバルマブ濃度 • 可能であれば、デュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} <u>免疫原性の評価項目</u> 抗デュルバルマブ抗体
解析方法	<u>有効性</u> OS と PFS は主要評価項目である。第 1 種の過誤を調整するために、PFS の検定の有意水準は 2.5%とした。PFS の解析結果が統計学的に有意であった場合に、意義のある結果と判断した。OS の主解析は層別ログランク検定を行う予定だが、本報告は PFS の中間解析結果に基づいており、本報告時において OS の解析は実施していない。PFS の主解析は盲検下での独立中央評価（BICR）による腫瘍評価

表 2　　試験方法の概略（PACIFIC 試験）

項目	内容
	（RECIST 1.1）を用いた層別ログランク検定を行った。OS24 は Kaplan-Meier プロットにより算出した。ORR は BICR による腫瘍評価（RECIST 1.1）を用いた Fisher の直接確率検定を行った。奏効期間は Kaplan-Meier プロットにより算出した。APF12 及び APF18 は Kaplan-Meier プロットにより算出した。PFS2 は層別ログランク検定を行った。TTDM は BICR による腫瘍評価（RECIST 1.1）を用いて層別ログランク検定を行った。 安全性 安全性及び忍容性のデータは安全性解析対象集団を用いて投与群別に集計した。 薬物動態 採血ポイントが少ないため、ノンコンパートメント解析は行わなかった。
試験実施施設	26 カ国、235 施設
試験期間	2014 年 5 月 9 日（最初の患者の登録日）～2017 年 2 月 13 日（データカットオフ日）

2.7.6.2.1.2　　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　　患者の内訳

患者の内訳を表 3に示す。

983 例が登録され、そのうちの 713 例（デュルバルマブ群 476 例、プラセボ群 237 例）が無作為割付けされた。

治験薬投与例 709 例（デュルバルマブ群 473 例、プラセボ群 236 例）中、2017 年 2 月 13 日のデータカットオフ時点で、273 例（デュルバルマブ群 202 例［42.7%］、プラセボ群 71 例［30.1%］）が 12 カ月間の治験薬の投与を完了していた。治験薬の投与を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。治験薬の投与を継続中の患者はデュルバルマブ群で 30 例（6.3%）、プラセボ群で 12 例（5.1%）であった。

主な投与中止理由は病勢進行（PD）（デュルバルマブ群 148 例［31.3%］、プラセボ群 116 例［49.2%］）、有害事象（デュルバルマブ群 73 例［15.4%］、プラセボ群 23 例［9.7%］）、同意撤回（デュルバルマブ群 14 例［3.0%］、プラセボ群 12 例［5.1%］）であった。

最大解析対象集団（FAS）は 713 例（デュルバルマブ群 476 例、プラセボ群 237 例）、安全性解析対象集団は 709 例（デュルバルマブ群 475 例、プラセボ群 234 例［プラセボ群に無作為割付けされた 2 例が誤ってデュルバルマブを投与していることが判明したため、この 2 例は安全性解析対象集団ではデュルバルマブ群に含めた］）、薬物動態解析対象集団は 473 例（デュルバルマブ群 473 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 12 参照）。

表 3　患者の内訳（PACIFIC 試験、全患者）

	Number (%) of patients		
	Durvalumab	Placebo	Total
Patients enrolled [a]			983
Patients randomized	476 (48.4)	237 (24.1)	713 (72.5)
Patients who were not randomized			270 (27.5)
Patient decision			35 (3.6)
Eligibility criteria not fulfilled			225 (22.9)
Death			6 (0.6)
Other			4 (0.4)
Full analysis set	476 (100.0)	237 (100.0)	713 (100.0)
Patients who received study treatment [b]	473 (99.4)	236 (99.6)	709 (99.4)
Patients who did not receive study treatment [b]	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.6)
Patients ongoing study treatment at data cut-off date [c]	30 (6.3)	12 (5.1)	42 (5.9)
Patients who completed 12 months of treatment [c, d]	202 (42.7)	71 (30.1)	273 (38.5)
Patients who discontinued study treatment [c]	241 (51.0)	153 (64.8)	394 (55.6)
Patient decision	14 (3.0)	12 (5.1)	26 (3.7)
Adverse event	73 (15.4)	23 (9.7)	96 (13.5)
Severe non-compliance to protocol	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Condition under investigation worsened	148 (31.3)	116 (49.2)	264 (37.2)
Development of study specific discontinuation criteria	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Other [f]	4 (0.8)	0	4 (0.6)
Patients ongoing study at data cut-off date [c]	346 (73.2)	144 (61.0)	490 (69.1)
Patients who completed study [c, e]	6 (1.3)	0	6 (0.8)
Patients who terminated study [c]	121 (25.6)	92 (39.0)	213 (30.0)

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 case report form.
e The status of these 6 patients is ongoing in the study and they have been confirmed to be in the overall survival follow-up at the time of data cut-off date; however, they were incorrectly assigned as completed due to data entry issues on the study termination form.
f Other reasons for discontinuation included Investigator decision due to the condition of the patient and general health deterioration ([redacted]), Investigator decision due to excessive alcohol consumption ([redacted]), Investigator decision due to patient hospitalization ([redacted]), and death ([redacted]).

PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 4に示す。

年齢、性別、人種及び喫煙歴については、2 群間で類似していた。人種は白人（69.3%）が最も多く、次いでアジア人（26.9%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（2.0%）であった。年齢 の中央値は 64.0 歳（範囲：23～90 歳）であり、男性（70.1%）が多かった。年齢区分では 50 歳以上 65

歳未満（47.5%）が最も多く、75 歳以上は 7.9%であった。喫煙歴ありの患者の割合は高く、現在の喫煙者は 16.4%、過去の喫煙者は 74.6%であった。

疾患の特性については、2 群間で類似していた。WHO performance status についても 2 群間で類似しており、WHO performance status が 0 の患者はデュルバルマブ群で 49.2%（234/476 例）、プラセボ群で 48.1%（114/237 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.19 参照）。組織学的分類は非扁平上皮型がデュルバルマブ群で 52.9%（252/476 例）、プラセボ群で 57.0%（135/237 例）、扁平上皮型がデュルバルマブ群で 47.1%（224/476 例）、プラセボ群で 43.0%（102/237 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。

デュルバルマブ群ではステージ IIIA が 52.9%（252/476 例）、ステージ IIIB が 44.5%（212/476 例）、プラセボ群ではステージ IIIA が 52.7%（125/237 例）、ステージ IIIB が 45.1%（107/237 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。

PD-L1 及び上皮成長因子受容体（EGFR）の表現型の分布は 2 群間で類似していた。

PD-L1 分析用のサンプルは同時化学放射線療法前に 713 例中 451 例（63.3%）から得られた。PD-L1 分析用のサンプルが得られた患者全体で PD-L1 25%以上（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）の割合は 35.3%（159/451 例）、PD-L1 25%未満（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）の割合は 64.7%（292/451 例）であった。FAS において、PD-L1 25%以上の割合はデュルバルマブ群で 24.2%（115/476 例）、プラセボ群で 18.6%（44/237 例）であった。PD-L1 25%未満の割合はデュルバルマブ群で 39.3%（187/476 例）、プラセボ群で 44.3%（105/237 例）であった。PD-L1 不明患者の割合はデュルバルマブ群で 36.6%（174/476 例）、プラセボ群で 37.1%（88/237 例）であり、2 群間で類似していた（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。

EGFR 分析用のサンプルは 713 例中 523 例（73.3%）から得られ、EGFR 分析用のサンプルが得られた患者全体で EGFR 変異陽性型の患者の割合は 8.2%（43/523 例）であった。FAS 全体では EGFR 変異陽性型の患者の割合は 6.0%（43/713 例）、デュルバルマブ群で 6.1%（29/476 例）、プラセボ群で 5.9%（14/237 例）であった。EGFR 野生型の患者の割合は FAS 全体で 67.3%（480/713 例）、デュルバルマブ群で 66.2%（315/476 例）、プラセボ群で 69.6%（165/237 例）であった。EGFR 不明患者の割合はデュルバルマブ群で 27.7%（132/476 例）、プラセボ群で 24.5%（58/237 例）であった。本試験の EGFR 陽性患者の割合は、本試験に組み入れられた患者は喫煙歴あり（91.0%）、男性（70.1%）、白人（69.3%）及び扁平上皮型（45.7%）が多かったことから予測できるものと大差なかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。

90%以上の患者が白金製剤で 2 サイクル以上の化学療法と放射線療法（54～66 Gy）の同時併用を無作為割付け前に受けており、これは 2 群間で類似していた。同時化学放射線療法で部分奏効（PR）が認められた患者の割合は全体で 48.1%（343/713 例）、デュルバルマブ群で 48.7%（232/476 例）、プラセボ群で 46.8%（111/237 例）であり、2 群間で類似していた。完全奏効（CR）はデュルバルマブ群で 1.9%（9/476 例）、プラセボ群で 3.0%（7/237 例）、安定（SD）はデュルバルマブ群で 46.6%（222/476 例）、プラセボ群で 48.1%（114/237 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.1.12 参照）。

表 4　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（PACIFIC 試験、FAS）

Demographic characteristic and nicotine use	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Total (N=713)
Age (years)			
n	476	237	713
Mean	63.0	62.6	62.9
Standard deviation	8.66	9.64	8.99
Median	64.0	64.0	64.0
Min	31	23	23
Max	84	90	90
Age group (years), n (%)			
<50	30 (6.3)	22 (9.3)	52 (7.3)
≥50-<65	231 (48.5)	108 (45.6)	339 (47.5)
≥65-<75	178 (37.4)	88 (37.1)	266 (37.3)
≥75	37 (7.8)	19 (8.0)	56 (7.9)
Sex, n (%)			
Male	334 (70.2)	166 (70.0)	500 (70.1)
Female	142 (29.8)	71 (30.0)	213 (29.9)
Race, n (%)			
White	337 (70.8)	157 (66.2)	494 (69.3)
Black or African American	12 (2.5)	2 (0.8)	14 (2.0)
Asian	120 (25.2)	72 (30.4)	192 (26.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
American Indian or Alaska Native	4 (0.8)	5 (2.1)	9 (1.3)
Other	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Ethnic group, n (%)			
Hispanic or Latino	35 (7.4)	20 (8.4)	55 (7.7)
Not Hispanic or Latino	439 (92.2)	216 (91.1)	655 (91.9)
Missing	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Smoking history, n (%)			
Non-smoker	43 (9.0)	21 (8.9)	64 (9.0)
Smoker [a]	433 (91.0)	216 (91.1)	649 (91.0)
Ex-smoker	354 (74.4)	178 (75.1)	532 (74.6)
Current smoker	79 (16.6)	38 (16.0)	117 (16.4)

a Patients who checked options cigarettes, cigarillos, cigars, pipe tobacco, or tobacco for smoking are considered smokers.

FAS full analysis set; Max maximum; Min minimum.

PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.1.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

RECIST 1.1 に従った BICR による PFS の解析結果を表 5、Kaplan-Meier プロットを図 1及びサブグループ解析結果を図 2に示す。

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示された（ハザード比［HR］：0.52、98.9%信頼区間［CI］：0.39～0.70、p<0.0001）。Kaplan-Meier プロットから算出した PFS の中央値は、デュルバルマブ群で 16.8 カ月（95% CI：13.0～18.1 カ月）、プラセボ群で 5.6 カ月（95% CI：4.6～7.8 カ月）であった。

Kaplan-Meier プロットが示すように、早期にデュルバルマブ群とプラセボ群との間にかい離がみられ、投与期間を通して同状況が継続した。

APF12 はデュルバルマブ群で 55.9%（95% CI：51.0～60.4%）及びプラセボ群で 35.3%（95% CI：29.0～41.7%）であり、APF18 はデュルバルマブ群で 44.2%（95% CI：37.7～50.5%）及びプラセボ群で 27.0%（95% CI：19.9～34.5%）であり、いずれもプラセボ群に比べデュルバルマブ群で高かった。

PFS のサブグループ解析では、性別、年齢、地域、化学放射線療法、疾患特性及び EGFR 変異の層別因子において、差はみられなかった。PFS のベネフィットは、PD-L1 の発現状態にかかわらず認められ、PD-L1 低発現患者（PD-L1 25%未満）では HR 0.59（95% CI：0.43～0.82）、PD-L1 高発現患者（PD-L1 25%以上）では HR 0.41（95% CI：0.26～0.65）であった。PFS のベネフィットは EGFR 変異陰性患者でも認められ、HR 0.47（95% CI：0.36～0.60）であった。EGFR 変異陽性患者では HR 0.76（95% CI：0.35～1.64）であったが、EGFR 変異陽性患者の例数が少なく（デュルバルマブ群 29 例、プラセボ群 14 例）、イベント数も少ないため（デュルバルマブ群 17 件、プラセボ群 11 件）、この解釈には注意を要する。

表 5　RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間（PACIFIC 試験、FAS）

Progression status	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events [a], n (%)	**214 (45.0)**	**157 (66.2)**
RECIST 1.1 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)**
Censored RECIST 1.1 progression [b]	0	0
Censored death [c]	10 (2.1)	1 (0.4)
Progression-free at time of analysis	235 (49.4)	73 (30.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	12 (2.5)	4 (1.7)
Discontinued study	5 (1.1)	2 (0.8)
Median progression-free survival (months) [d]	**16.8**	**5.6**
95% CI for median PFS [d]	13.0, 18.1	4.6, 7.8
PFS rate at 12 months (%) [d]	**55.9**	**35.3**
95% CI for PFS rate at 12 months [d]	51.0, 60.4	29.0, 41.7
PFS rate at 18 months (%) [d]	**44.2**	**27.0**
95% CI for PFS rate at 18 months [d]	37.7, 50.5	19.9, 34.5
Hazard ratio [e]	0.52	
98.90% CI for hazard ratio [e, f]	0.39, 0.70	
95% CI for hazard ratio [e]	0.42, 0.65	
2-sided p-value [e]	<0.0001	

a Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest non-missing RECIST 1.1 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 RECIST 1.1 progression event occurred after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient has no non-missing visits or does not have a baseline assessment.

c Death which occurred after 2 or more missed visits in the absence of RECIST 1.1 progression.

d Calculated using the Kaplan-Meier technique.

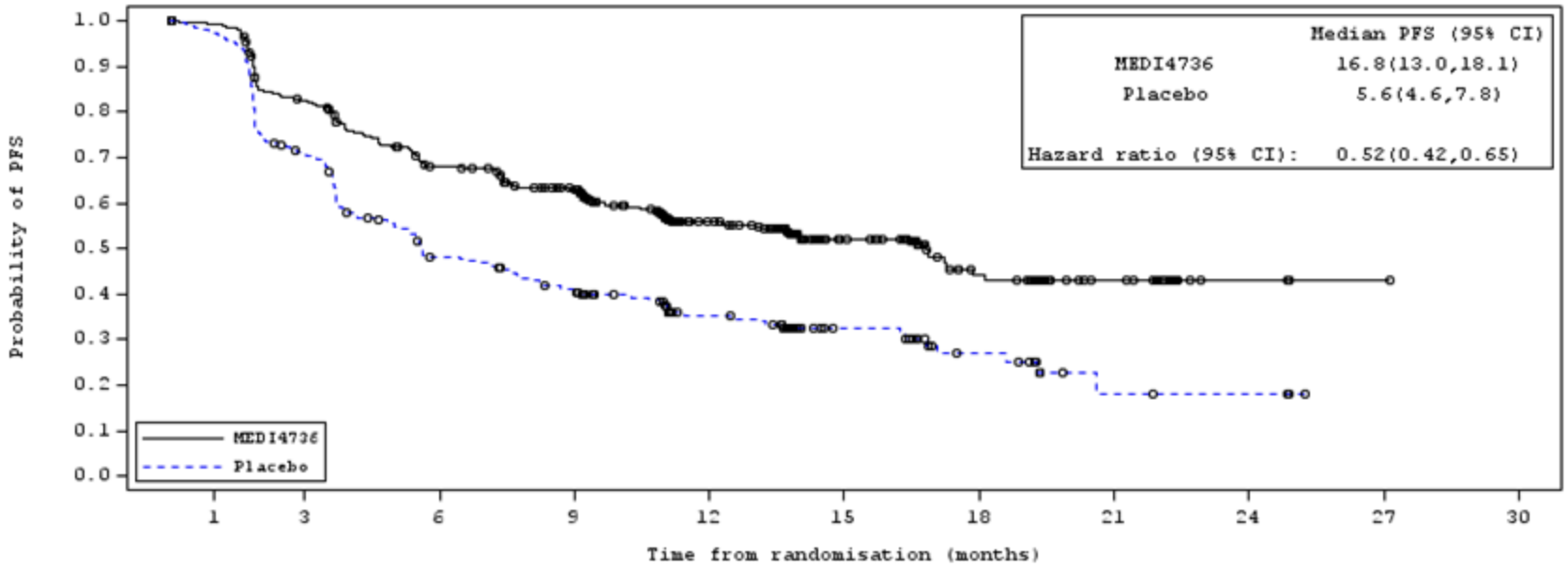
e The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs ≥65), sex (male vs female), and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.

f 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.

BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; FAS full analysis set; PFS progression-free survival; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

図 1　　RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット（PACIFIC 試験、FAS）

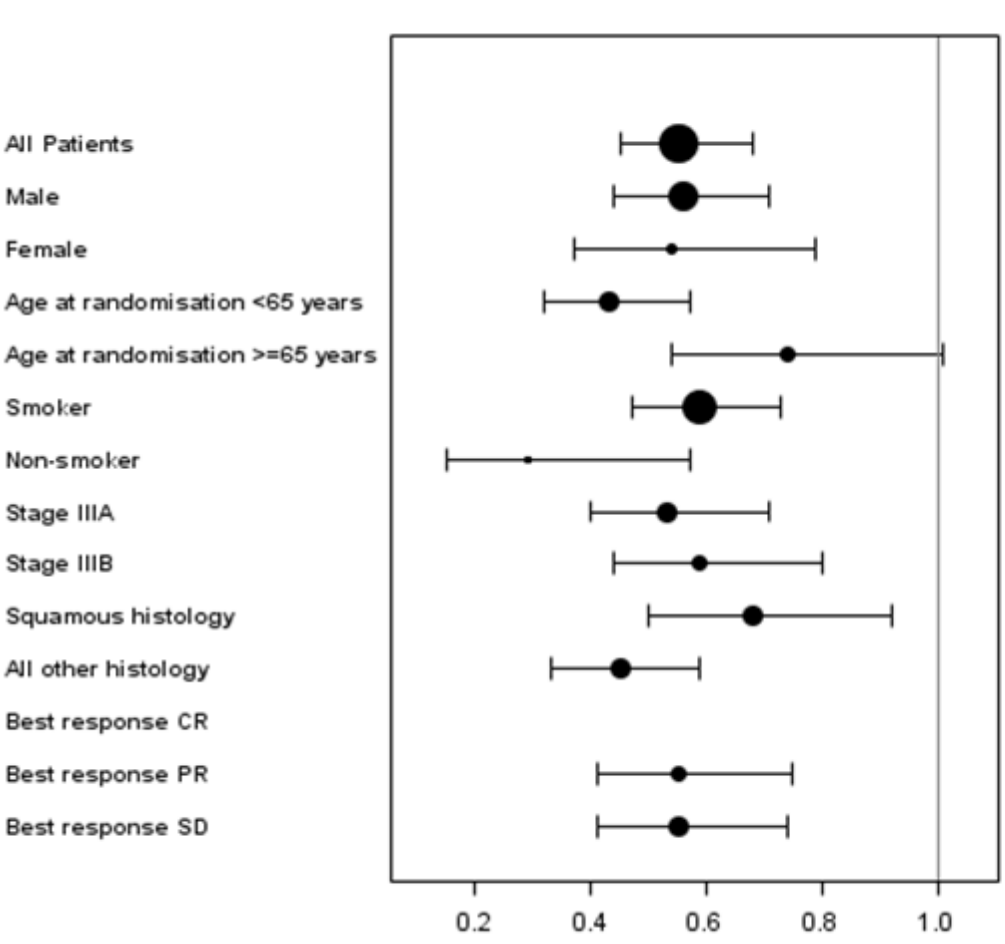


Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MEDI4736	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

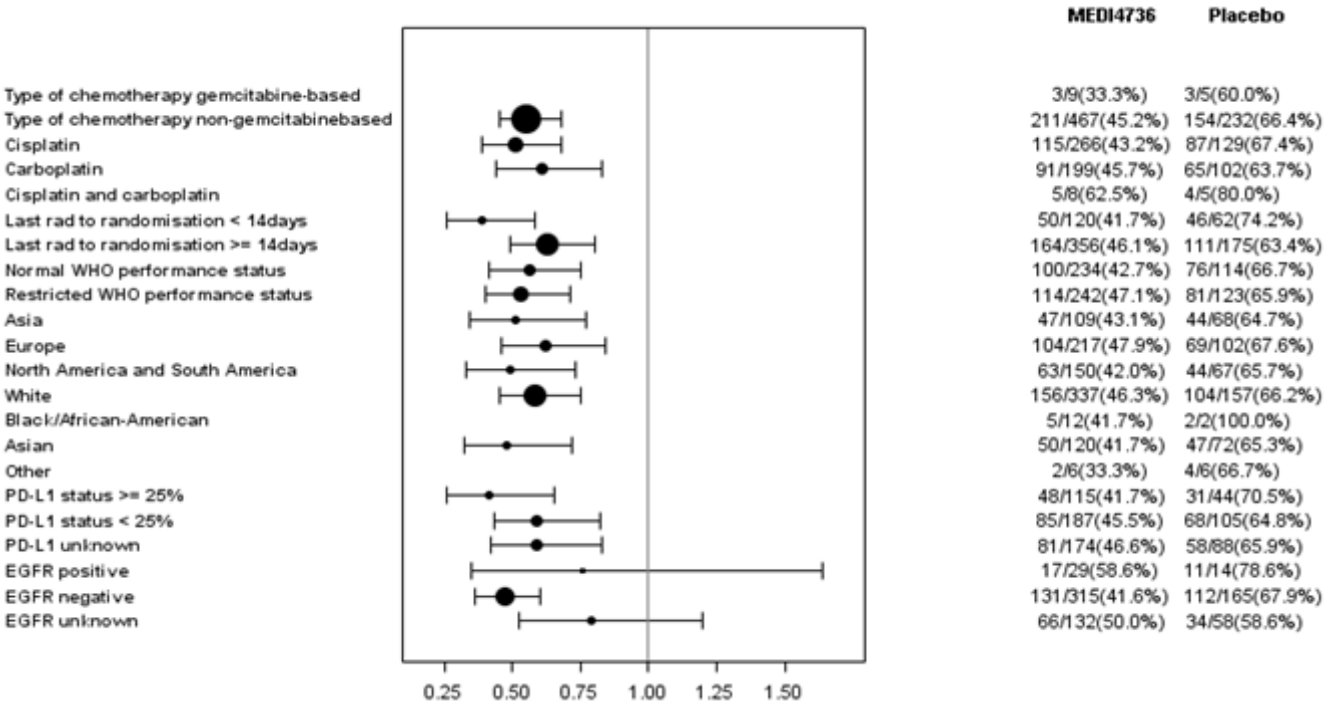
Circles indicate a censored observation.
BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; FAS full analysis set; MEDI4736 durvalumab; PFS progression-free survival; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

図 2　　RECIST 1.1 に従った BICR による無増悪生存期間のサブグループ解析（PACIFIC 試験、FAS）



	MEDI4736	Placebo
All Patients	214/476(45.0%)	157/237(66.2%)
Male	155/334(46.4%)	111/166(66.9%)
Female	59/142(41.5%)	46/71(64.8%)
Age at randomisation <65 years	108/261(41.4%)	91/130(70.0%)
Age at randomisation >=65 years	106/215(49.3%)	66/107(61.7%)
Smoker	197/433(45.5%)	140/216(64.8%)
Non-smoker	17/43(39.5%)	17/21(81.0%)
Stage IIIA	108/252(42.9%)	82/125(65.6%)
Stage IIIB	104/212(49.1%)	72/107(67.3%)
Squamous histology	117/224(52.2%)	66/102(64.7%)
All other histology	97/252(38.5%)	91/135(67.4%)
Best response CR	2/9(22.2%)	4/7(57.1%)
Best response PR	99/232(42.7%)	72/111(64.9%)
Best response SD	108/222(48.6%)	77/114(67.5%)

2.7.6　個々の試験のまとめ
デュルバルマブ



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 1.1 progression.
Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST 1.1 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.
Unknown is either insufficient tumor tissue, not able to be analyzed, or analyzed but results were not interpretable.
Size of circle is proportional to the number of events.
BICR　Blinded Independent Central Review; CI　confidence interval; CR　complete response; EGFR　epidermal growth factor receptor; FAS　full analysis set; MEDI4736　durvalumab; PD-L1　programmed cell death ligand 1; PR　partial response; rad　radiation; RECIST 1.1　Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD　stable disease; WHO　World Health Organization.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2 副次的評価項目

2.7.6.2.1.2.3.2.1 客観的奏効率（ORR）

RECIST 1.1 に従った BICR による ORR を表 6に示す。

デュルバルマブ群の ORR は 28.4%（126/443 例、95% CI：24.28～32.89%）、プラセボ群の ORR は 16.0%（34/213 例、95% CI：11.31～21.59%）であり、デュルバルマブ投与により臨床的に意味のある ORR の改善が示された（p<0.001［名目上］）。完全奏効（CR）の割合はデュルバルマブ群 1.4%（6 例）、プラセボ群 0.5%（1 例）であった。

表 6 RECIST 1.1 に従った BICR による客観的奏効率（PACIFIC 試験、FAS、ベースライン時に測定可能な病変のある患者）

	Durvalumab (N=443)	Placebo (N=213)
Response, n (%)	**126 (28.4)**	**34 (16.0)**
Complete response [a]	6 (1.4)	1 (0.5)
Partial response [a]	120 (27.1)	33 (15.5)
Non-response, n (%)	**317 (71.6)**	**179 (84.0)**
Stable disease ≥8 weeks	233 (52.6)	119 (55.9)
Progression	73 (16.5)	59 (27.7)
RECIST 1.1 progression	66 (14.9)	55 (25.8)
Death	7 (1.6)	4 (1.9)
Not evaluable	10 (2.3)	1 (0.5)
Stable disease < 8 weeks	0	0
Incomplete post-baseline assessments	10 (2.3)	1 (0.5)
ORR (%)	28.4	16.0
95% CI (%) [b]	24.28, 32.89	11.31, 21.59
p-value [c]	<0.001	

a Responses include unconfirmed responses.
b 95% CI are calculated using the Clopper Pearson method.
c The analysis was performed using Fisher's exact test with mid p-value modification by subtracting half of the probability of the observed table from Fisher's p-value.
BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; FAS full analysis set; ORR objective response rate; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 17 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で腫瘍サイズの縮小効果は大きかった。デュルバルマブ群の腫瘍サイズの最大縮小率の平均値は 22.1%、中央値は 17.5%（範囲：−100～117%）、プラセボ群の腫瘍サイズの最大縮小率の平均値は 11.5%、中央値は 13.7%（範囲：−100～415%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.2 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2.3 奏効期間

RECIST 1.1 に従った BICR による奏効期間を表 7に示す。

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で奏効期間は長かった。奏効期間の中央値は、デュルバルマブ群で未到達（25 パーセンタイルは 10.3 カ月、75 パーセンタイルは未到達）、プラセボ群で 13.8 カ月（25 パーセンタイルは 5.9 カ月、75 パーセンタイルは未到達）であった。Kaplan-Meier プロットから算出した 6 カ月時点の奏効持続例の割合はデュルバルマブ群で 84.3%、プラセボ群で 68.4%、12 カ月時点の奏効持続例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。デュルバルマブ群では、12 カ月間の投与終了後も奏効持続例の割合が低下せず、18 カ月時点の奏効持続例の割合は 12 カ月時点と同じ 72.8%であった。

表 7 RECIST 1.1 に従った BICR による奏効期間（PACIFIC 試験、FAS、客観的腫瘍縮小効果が認められた患者）

Statistic	Durvalumab (N=126)	Placebo (N=34)
Number of responders who subsequently progressed or died, n (%)	**24 (19.0)**	**14 (41.2)**
DoR from onset of response (months) [a, b]		
- 25th percentile (95% CI)	10.3 (6.1, NR)	5.9 (1.4, 9.4)
- Median (95% CI)	NR (NR, NR)	13.8 (6.0, NR)
- 75th percentile (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (13.8, NR)
Percentage remaining in response at [b]		
- 6 Months	84.3	68.4
- 12 Months	72.8	56.1
- 18 Months	72.8	46.8

a DoR is the time from the first documentation of CR/PR until the date of progression, death, or the last non-missing RECIST 1.1 assessment for patients who do not progress or for patients who progress or die after 2 or more missed visits.

b Calculated using the Kaplan-Meier technique.

BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; CR complete response; DoR duration of response; FAS full analysis set; NR not reached; PR partial response; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.4 後治療開始又は死亡までの期間

後治療開始又は死亡までの期間を表 8に示す。

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で後治療開始又は死亡までの期間が延長した（HR：0.62、95% CI：0.49～0.78、p<0.0001）。後治療開始又は死亡までの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 19.1 カ月（95% CI：16.6 カ月～未到達）、プラセボ群で 11.3 カ月（95% CI：9.0～15.8 カ月）であった。

約半数の患者（デュルバルマブ群：40.8%［194/476 例］、プラセボ群：55.7%［132/237 例］）において後治療開始又は死亡が認められた。進行（PD）から後治療開始又は死亡までの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 71.0 日間（範囲：2～503 日間）、プラセボ群で 58.0 日間（範囲：0～291 日間）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.2.5.2 参照）。奏効から後治療開始又は死亡までの期間の中央値は、デュルバルマブ群で 171.0 日間（範囲：1～595 日間）、プラ

セボ群で 189.0 日間（範囲：37～472 日間）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.2.5.3 参照）。

表 8　　後治療開始又は死亡までの期間（PACIFIC 試験、FAS）

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events [a], n (%)	194 (40.8)	132 (55.7)
Subsequent therapy [b]	146 (30.7)	102 (43.0)
Death	48 (10.1)	30 (12.7)
Censored patients, n (%)	282 (59.2)	105 (44.3)
Median time to first subsequent therapy or death (months) [c]	19.1	11.3
95% CI for Median time to first subsequent therapy or death [c]	16.6, NR	9.0, 15.8
Hazard ratio	0.62	
95% CI for hazard ratio	0.49, 0.78	
2-sided p-value	<0.0001	

a Patients with first subsequent therapy or death (TFST). TFST is defined as the time from randomization to the start date of the first subsequent therapy after discontinuation of treatment, or death.
b One patient in each treatment group received subsequent therapy, but the dates when these medication were taken were not recorded; thus, these patients were censored.
c Calculated using the Kaplan-Meier technique.
The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs ≥65), sex (male vs female), and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.
CI confidence interval; FAS full analysis set; TFST time to first subsequent therapy or death.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 19 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.5　　死亡又は遠隔転移発現までの期間（TTDM）

RECIST 1.1 に従った BICR による TTDM を表 9に示す。

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で死亡又は遠隔転移した患者の例数は少なく、TTDM は長かった（HR：0.52、95% CI：0.39～0.69、p<0.001［名目上］）。TTDM の中央値は、デュルバルマブ群で 23.2 カ月（95% CI：23.2 カ月～未到達）、プラセボ群で 14.6 カ月（95% CI：10.6～18.6 カ月）であった。

表 9 RECIST 1.1 に従った BICR による死亡又は遠隔転移発現までの期間（PACIFIC 試験、FAS）

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Total events [a], n (%)	131 (27.5)	98 (41.4)
Distant metastasis [b]	67 (14.1)	56 (23.6)
Death in the absence of distant metastasis	64 (13.4)	42 (17.7)
Censored patients, n (%)	345 (72.5)	139 (58.6)
Censored distant metastasis [c]	2 (0.4)	0
Censored death [d]	10 (2.1)	1 (0.4)
Distant metastasis free at time of analysis	309 (64.9)	124 (52.3)
Lost to follow-up	1 (0.2)	0
Withdrawn consent	16 (3.4)	12 (5.1)
Discontinued study	7 (1.5)	2 (0.8)
Median time to death or distant metastasis (months) [e]	23.2	14.6
95% CI for time to death or distant metastasis [e]	23.2, NR	10.6, 18.6
Hazard ratio [f]	0.52	
95% CI for hazard ratio [f]	0.39, 0.69	
2-sided p-value [f]	<0.0001	

a Patients who have not died or have distant metastasis, or who die or get distant metastasis after 2 or more missed visits, are censored at the latest non-missing RECIST 1.1 assessment, or Day 1 if there are no non-missing visits or baseline data unless they die within 2 visits of baseline.
b Distant metastasis is defined as any new lesion that is outside of the radiation field according to RECIST 1.1 or proven by biopsy.
c Distant metastasis event occurred after 2 or more missed visits or the patient has no non-missing visits or does not have a baseline assessment.
d Death which occurred after 2 or more missed visits in the absence of distant metastasis.
e Calculated using the Kaplan-Meier technique.
f The analysis was performed using a stratified log rank test adjusting for age at randomization (<65 vs ≥65), sex (male vs female), and smoking history (smoker vs non-smoker) with ties handled using the Breslow approach.

BICR Blinded Independent Central Review; CI confidence interval; FAS full analysis set; NR not reported; RECIST 1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 20 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.6 患者報告アウトカム

事前に規定した症状、身体機能及び全般的健康状態のスコアのベースラインからの変化量の調整平均値において、デュルバルマブ群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果

データカットオフ時点で、473 例の患者からデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与したときの薬物動態データが得られた。

血清中デュルバルマブ濃度の要約を表 10、デュルバルマブの静脈内初回投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移を図 3に示す。

採血ポイントが少ないため、ノンコンパートメント解析は行わなかった。Week 0 の C_{max} の幾何平均値は 191.00 µg/mL（385 例、幾何変動係数 72.4%）、Week 24 の C_{max} の幾何平均値は 373.00 µg/mL（207 例、幾何変動係数 43.6%）であった。Week 8 のトラフ濃度の幾何平均値は 120.00 µg/mL（289 例、幾何変動係数 62.2%）、Week 24 のトラフ濃度の幾何平均値は 177.00 µg/mL（224 例、幾何変動係数 47.8%）、Week 48 のトラフ濃度の幾何平均値は 189.00 µg/mL（166 例、幾何変動係数 71.8%）であった。

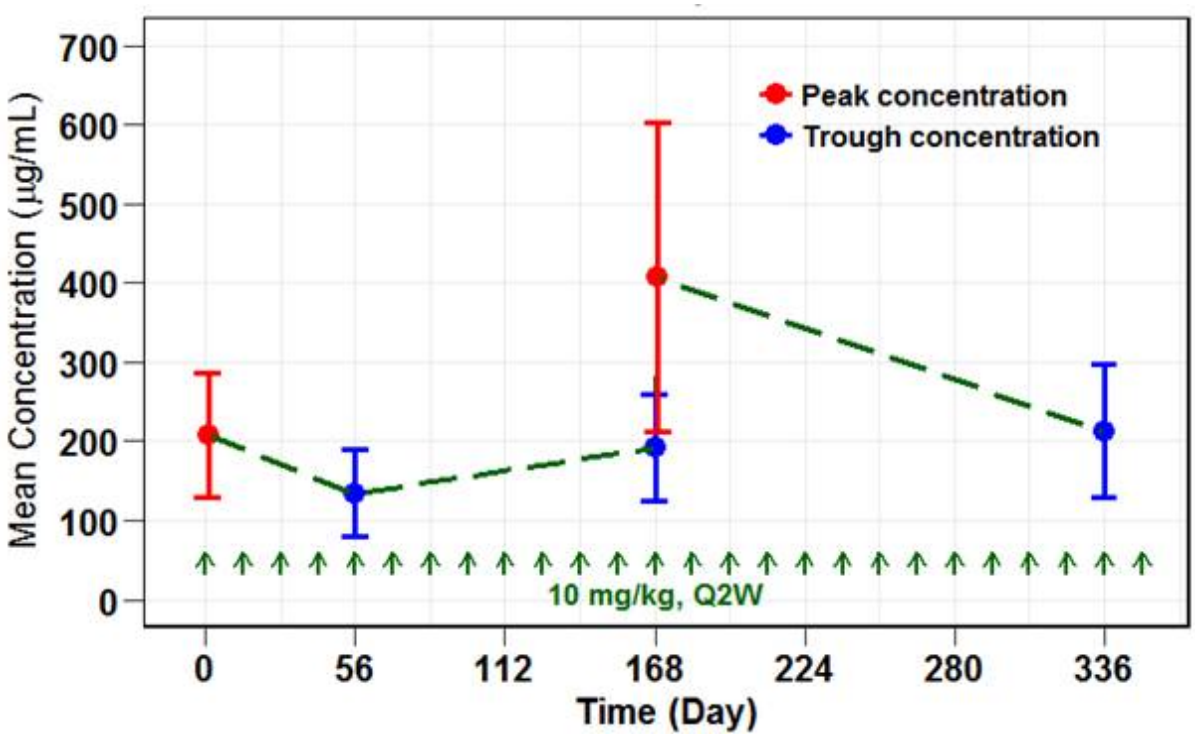
本試験でデュルバルマブの静脈内初回投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移は、過去の試験のものと同様であり、ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体を 10 mg/kg Q2W 静脈内投与したときと同様であった。過去の試験結果に基づき、本試験で得られた血清中デュルバルマブ濃度は可溶性 PD-L1 を抑制するのに十分であると考えられた。

表 10　血清中デュルバルマブ濃度の要約（PACIFIC 試験、薬物動態解析対象集団）

Nominal Time	Concentration (µg/mL)	Geometric mean (n, geometric %CV)
Week 0	Peak concentration	191.00 (n=385, 72.4%)
Week 8	Trough concentration	120.00 (n=289, 62.2%)
Week 24	Trough concentration	177.00 (n=224, 47.8%)
Week 24	Peak concentration	373.00 (n=207, 43.6%)
Week 48	Trough concentration	189.00 (n=166, 71.8%)

Trough Concentrations on Week 8, 24, and 48 are the pre-dose concentrations of Week 8, 24, and 48, respectively.
Peak Concentrations on Week 0 and 24 are the post-dose concentrations of Week 0 and 24, respectively.
n number of patients, CV coefficient of variance.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

図 3　　デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与したときの血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値、標準偏差）（PACIFIC 試験、薬物動態解析対象集団）



Red and blue dots indicated mean peak and trough concentrations, respectively; green arrows indicated the scheduled time of durvalumab administrations.
Q2W every 2 weeks.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　図 14 から引用

2.7.6.2.1.2.5　　免疫原性の結果

データカットオフ時点で、601 例（デュルバルマブ群 401 例、プラセボ群 200 例）の患者から抗薬物抗体（ADA）評価用データが得られた。抗体陽性率はデュルバルマブ群で 4.5%（18/401 例）、プラセボ群で 5.0%（10/200 例）であった。デュルバルマブ群で抗体が陽性だった 18 例のうち、9 例はベースライン時のみ陽性、2 例はベースライン時及び投与開始後ともに陽性であり、試験期間中に抗体価が 4 倍以上になった患者はいなかった。治験薬投与による抗体発現率はデュルバルマブ群で 1.7%（7/401 例）、プラセボ群で 2.5%（5/200 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 22 参照）。

2.7.6.2.1.2.6　　安全性の結果

2.7.6.2.1.2.6.1　　曝露状況

治験薬の投与状況を表 11に示す。

投与回数の中央値は、デュルバルマブ群 20.0 回（範囲：1～27 回）、プラセボ群 14.0 回（範囲：1～26 回）であった。投与期間の中央値は、デュルバルマブ群 44.0 週間（範囲：1～55 週

間）、プラセボ群 31.7 週間（範囲：1～54 週間）であった。実際の投与期間の中央値はデュルバルマブ群 38.7 週間（範囲：1～54 週間）、プラセボ群 28.0 週間（範囲：1～53 週間）であった。

表 11　治験薬の投与状況（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

Treatment duration	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)	Total (N=709)
Number of infusions			
n	475	234	709
Mean	16.5	14.8	16.0
Std Dev	9.01	8.83	8.98
Median	20.0	14.0	18.0
Min	1	1	1
Max	27	26	27
≥20 Infusions (% of population)	239 (50.3)	94 (40.2)	333 (47.0)
≥26 Infusions (% of population)	90 (18.9)	35 (15.0)	125 (17.6)
Total treatment duration (weeks) [a]			
n	475	234	709
Mean	35.1	31.0	33.7
Std Dev	18.66	18.29	18.63
Median	44.0	31.7	40.1
Min	1	1	1
Max	55	54	55
Total treatment duration (patient years)	319.8	138.8	458.6
Actual treatment duration (weeks) [b]			
n	475	234	709
Mean	33.0	29.6	31.8
Std Dev	18.01	17.66	17.95
Median	38.7	28.0	36.1
Min	1	1	1
Max	54	53	54
Total treatment duration (patient years)	300.0	132.7	432.7

a Total treatment duration is defined as (last dose date + 13 days or death date or data cut off, whichever occurs earlier - first dose date + 1) / 7.
b Actual treatment duration = total treatment duration, excluding total duration of dose delays.
Max maximum; Min minimum; Std Dev standard deviation.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2 有害事象

2.7.6.2.1.2.6.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 12に示す。

有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 96.8%（460/475 例）、プラセボ群で 94.9%（222/234 例）であった。大部分の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 32.0%（152/475 例）、プラセボ群で 27.8%（65/234 例）であった。有害事象の発現率及び重症度はデュルバルマブ群とプラセボ群で類似していた。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 12.0%（57/475 例）、プラセボ群で 4.7%（11/234 例）であった。

重篤な有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 28.6%（136/475 例）、プラセボ群で 22.6%（53/234 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 8.4%（40/475 例）、プラセボ群で 3.4%（8/234 例）であった。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（15.4%、73/475 例）でプラセボ群（9.8%、23/234 例）よりも高かった。治験薬との因果関係が否定できない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 9.9%（47/475 例）、プラセボ群で 3.4%（8/234 例）であった。

死亡に至った有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 4.4%（21/475 例）、プラセボ群で 6.0%（14/234 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 1.5%（7/475 例）、プラセボ群で 1.3%（3/234 例）であった。

表 12 有害事象の分類別発現例数（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
AE category	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AE	460 (96.8)	222 (94.9)
Any AE causally related to treatment [b]	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 [b]	57 (12.0)	11 (4.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	136 (28.6)	53 (22.6)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment [b]	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 [b]	47 (9.9)	8 (3.4)
Any AE with outcome of death	21 (4.4)	14 (6.0)
Any AE with outcome of death, causally related to treatment [b]	7 (1.5)	3 (1.3)
Any AE leading to dose delay [c]	202 (42.5)	72 (30.8)
Any AESI	314 (66.1)	114 (48.7)

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.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE adverse event; AESI adverse event of special interest; CRF case report form; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE serious adverse event.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

いずれかの群で発現率が 5%超の有害事象を表 13に示す。

いずれかの群で発現率が 5%超かつデュルバルマブ群の発現率がプラセボ群に比べ 5%超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%、以下同順）、発熱（14.7%、9.0%）、肺炎（13.1%、7.7%）、そう痒症（12.2%、4.7%）、甲状腺機能低下症（11.6%、1.7%）及び甲状腺機能亢進症（7.4%、1.7%）であった。

表 13 いずれかの群で発現率が 5%超の有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
Preferred term	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any AE	**460 (96.8)**	**222 (94.9)**
咳嗽	168 (35.4)	59 (25.2)
疲労	113 (23.8)	48 (20.5)
呼吸困難	106 (22.3)	56 (23.9)
放射線性肺臓炎	96 (20.2)	36 (15.4)
下痢	87 (18.3)	44 (18.8)
発熱	70 (14.7)	21 (9.0)
食欲減退	68 (14.3)	30 (12.8)
悪心	66 (13.9)	31 (13.2)
肺炎	62 (13.1)	18 (7.7)
肺臓炎	60 (12.6)	18 (7.7)
関節痛	59 (12.4)	26 (11.1)
そう痒症	58 (12.2)	11 (4.7)
発疹	58 (12.2)	17 (7.3)
上気道感染	58 (12.2)	23 (9.8)
便秘	56 (11.8)	20 (8.5)
甲状腺機能低下症	55 (11.6)	4 (1.7)
頭痛	52 (10.9)	21 (9.0)
無力症	51 (10.7)	31 (13.2)
背部痛	50 (10.5)	27 (11.5)
不眠症	45 (9.5)	16 (6.8)
湿性咳嗽	45 (9.5)	16 (6.8)
鼻咽頭炎	41 (8.6)	14 (6.0)
筋骨格痛	39 (8.2)	24 (10.3)
筋肉痛	38 (8.0)	10 (4.3)
皮膚乾燥	37 (7.8)	12 (5.1)
末梢性浮腫	37 (7.8)	9 (3.8)

表 13　いずれかの群で発現率が 5%超の有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
嘔吐	37 (7.8)	19 (8.1)
貧血	36 (7.6)	25 (10.7)
甲状腺機能亢進症	35 (7.4)	4 (1.7)
非心臓性胸痛	35 (7.4)	22 (9.4)
気管支炎	33 (6.9)	19 (8.1)
浮動性めまい	33 (6.9)	21 (9.0)
四肢痛	32 (6.7)	12 (5.1)
尿路感染	28 (5.9)	13 (5.6)
高血圧	27 (5.7)	8 (3.4)
筋骨格系胸痛	25 (5.3)	18 (7.7)
低カリウム血症	24 (5.1)	12 (5.1)
錯感覚	20 (4.2)	12 (5.1)

a Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
MedDRA version 19.1.
AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 67.8%（322/475 例）、プラセボ群で 53.4%（125/234 例）であった（表 12参照）。

いずれかの群で発現率が 5%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は疲労（デュルバルマブ群 13.1%、プラセボ群 11.1%、以下同順）、甲状腺機能低下症（10.5%、0.4%）、下痢（9.7%、8.1%）、肺臓炎（9.1%、3.4%）、そう痒症（6.9%、2.1%）、発疹（7.8%、5.6%）、甲状腺機能亢進症（6.3%、1.3%）、無力症（5.9%、6.4%）、呼吸困難（5.9%、3.4%）、食欲減退（5.7%、3.0%）、悪心（5.5%、6.0%）及び咳嗽（5.3%、1.7%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.4.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.2.3　Grade 3 以上の有害事象

いずれかの群で発現率が 1%超の Grade 3 以上の有害事象を表 14に示す。

大部分の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現率はデュルバルマブ群で 32.0%（152/475 例）、プラセボ群で 27.8%（65/234 例）であった。群間の発現率の差が 2%超の Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

表 14 いずれかの群で発現率が 1%超の Grade 3 以上の有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any AE of CTCAE Grade 3 or 4	**152 (32.0)**	**65 (27.8)**
肺炎	21 (4.4)	10 (4.3)
貧血	14 (2.9)	8 (3.4)
高血圧	10 (2.1)	2 (0.9)
肺臓炎	8 (1.7)	5 (2.1)
呼吸困難	7 (1.5)	6 (2.6)
放射線性肺臓炎	7 (1.5)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	0
肺感染	6 (1.3)	2 (0.9)
高血糖	5 (1.1)	1 (0.4)
低カリウム血症	5 (1.1)	5 (2.1)
敗血症	4 (0.8)	3 (1.3)
下痢	3 (0.6)	3 (1.3)
疲労	1 (0.2)	3 (1.3)

a Patients with multiple AEs of CTCAE Grade 3 or 4 are counted once for each preferred term.
Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade 3 or 4 with a total frequency of >1%, sorted in decreasing frequency of preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 19.1.
AE adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.4 死亡

デュルバルマブ群では 31 例（6.5%）が投与期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に死亡し、そのうち 12 例（2.5%）は治験担当医師により疾患にのみ関連した死亡であると判定された（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.2 参照）。プラセボ群では 31 例（13.1%）が投与期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に死亡し、そのうち 17 例（7.2%）は治験担当医師により疾患にのみ関連した死亡であると判定された。

死亡に至った有害事象を表 15に示す。死亡に至った有害事象の叙述は PACIFIC 試験の治験総括報告書の 11.4.1 項を参照。

デュルバルマブ群では 21 例（4.4%）に死亡に至った有害事象が発現し、そのうち 19 例は投与期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に死亡し、2 例は最終投与後 90 日より後に死亡した。プラセボ群では 14 例（6.0%）に死亡に至った有害事象が発現し、全例が投与期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内に死亡した。

いずれかの群で発現率が 1%超の死亡に至った有害事象（器官別大分類）は呼吸器、胸郭および縦隔障害（デュルバルマブ群 1.7%、プラセボ群 1.7%、以下同順）、感染症および寄生虫症（1.1%、2.1%）及び心臓障害（1.1%、0.9%）であった。いずれかの群で発現率が 1%超の有害事象（基本語）は肺臓炎（0.8%、1.3%）及び肺炎（0.2%、1.3%）であった。

表 15　死亡に至った有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any AE with outcome of death	**21 (4.4)**	**14 (6.0)**
感染症および寄生虫症	**5 (1.1)**	**5 (2.1)**
肺炎	1 (0.2)	3 (1.3)
細菌性肺炎	1 (0.2)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.2)	0
レンサ球菌性肺炎	0	1 (0.4)
敗血症	1 (0.2)	0
敗血症性ショック	1 (0.2)	0
ウエストナイルウイルス感染	0	1 (0.4)
心臓障害	**5 (1.1)**	**2 (0.9)**
心停止	2 (0.4)	1 (0.4)
心筋症	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
好酸球性心筋炎	0	1 (0.4)
心筋梗塞	1 (0.2)	0
血管障害	**1 (0.2)**	**0**
大動脈解離	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (1.7)**	**4 (1.7)**
呼吸困難	1 (0.2)	0
肺気腫	1 (0.2)	0
喀血	1 (0.2)	1 (0.4)
肺臓炎	4 (0.8)	3 (1.3)
呼吸窮迫	1 (0.2)	0
呼吸不全	1 (0.2)	0
胃腸障害	**0**	**1 (0.4)**
腸閉塞	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.2)**	**1 (0.4)**
死亡	1 (0.2)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.2)**	**2 (0.9)**
処置後瘻孔	0	1 (0.4)
放射線性肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.4)

a Number (%) of patients with an AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each system organ class/preferred term.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 19.1.
AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 31 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.5 重篤な有害事象

いずれかの群で発現率が 1%超の重篤な有害事象を表 16に示す。死亡以外の重篤な有害事象の叙述は PACIFIC 試験の治験総括報告書の 11.2.2 項を参照。

重篤な有害事象はデュルバルマブ群では 136 例（28.6%）、プラセボ群では 53 例（22.6%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%超の重篤な有害事象（器官別大分類）は感染症および寄生虫症（デュルバルマブ群 10.9%、プラセボ群 9.0%、以下同順）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（7.6%、5.1%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1 参照）。

主な重篤な有害事象（基本語）は肺炎（5.7%、5.1%）、肺臓炎（3.4%、3.0%）及び放射線性肺臓炎（3.6%、1.3%）であった。

表 16 いずれかの群で発現率が 1%超の重篤な有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
Preferred term	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with any SAE	**136 (28.6)**	**53 (22.6)**
肺炎	27 (5.7)	12 (5.1)
肺臓炎	16 (3.4)	7 (3.0)
放射線性肺臓炎	17 (3.6)	3 (1.3)
肺感染	6 (1.3)	2 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	5 (1.1)	0 (0.0)

a Number (%) of patients with an SAE, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.
Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class / preferred term.
Includes SAEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 19.1.
AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT preferred term; SAE serious adverse event; SOC system organ class.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 32 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 17に示す。

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 73 例（15.4%）、プラセボ群では 23 例（9.8%）に発現した。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象の発現率はプラセボ群に比べデュルバルマブ群で高かった（肺臓炎［デュルバルマブ群 4.8%、プラセボ群 2.6%、以下同順］、1 型糖尿病［0.2%、0%］、小腸炎及び膵炎［0.2%、0%］）。

いずれかの群で発現率が 1%超の治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎（4.8%、2.6%）、放射線性肺臓炎（1.3%、1.3%）及び肺炎（1.1%、1.3%）であった。

デュルバルマブ群で発現した治験薬の投与中止に至った肺臓炎 23 例中 12 例、プラセボ群の 6 例中 1 例は Grade 1 又は Grade 2 であった。デュルバルマブ群で発現した治験薬の投与中止に至った放射線性肺臓炎 6 例中 3 例、プラセボ群の 3 例中 2 例は Grade 1 又は Grade 2 であった。

表 17　治験薬の投与中止に至った有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Patients with an AE leading to discontinuation of study treatment [b]	**73 (15.4)**	**23 (9.8)**
感染症および寄生虫症	**11 (2.3)**	**6 (2.6)**
肺感染	1 (0.2)	1 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.2)	0
肺炎	5 (1.1)	3 (1.3)
アデノウイルス性肺炎	1 (0.2)	0
細菌性肺炎	1 (0.2)	0
壊死性肺炎	0	1 (0.4)
敗血症	1 (0.2)	0
結核	1 (0.2)	0
ウエストナイルウイルス感染	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.2)**	**1 (0.4)**
乳頭様甲状腺癌	0	1 (0.4)
前立腺癌	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	**1 (0.2)**	**1 (0.4)**
低カリウム血症	0	1 (0.4)
１型糖尿病	1 (0.2)	0
神経系障害	**3 (0.6)**	**0**
脳血管発作	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
心臓障害	**5 (1.1)**	**2 (0.9)**
心停止	1 (0.2)	1 (0.4)
心筋症	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
好酸球性心筋炎	0	1 (0.4)
心筋梗塞	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**30 (6.3)**	**7 (3.0)**
急性間質性肺臓炎	1 (0.2)	0
呼吸困難	3 (0.6)	0
肺気腫	1 (0.2)	0
喀血	1 (0.2)	0

表 17　治験薬の投与中止に至った有害事象（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class/ Preferred term	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
低酸素症	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	0	1 (0.4)
肺臓炎	23 (4.8)	6 (2.6)
胃腸障害	**3 (0.6)**	**1 (0.4)**
下痢	1 (0.2)	1 (0.4)
小腸炎	1 (0.2)	0
膵炎	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.4)**	**0**
紅斑	1 (0.2)	0
扁平苔癬	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**5 (1.1)**	**1 (0.4)**
関節痛	1 (0.2)	0
関節炎	1 (0.2)	0
ミオパチー	1 (0.2)	0
四肢痛	0	1 (0.4)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	0
強皮症	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	**2 (0.4)**	**0**
膜性糸球体腎炎	1 (0.2)	0
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.4)**	**1 (0.4)**
無力症	1 (0.2)	0
死亡	1 (0.2)	1 (0.4)
臨床検査	**2 (0.4)**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	**6 (1.3)**	**4 (1.7)**
処置後瘻孔	0	1 (0.4)
放射線性肺臓炎	6 (1.3)	3 (1.3)

a Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of study treatment, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.
b Action taken, study treatment permanently stopped.
Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each SOC / PT.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 19.1.
AE adverse events; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT preferred term; SOC system organ class.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（グループ化事象）として、肺臓炎、肝臓に関連する事象、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、腎臓に関連する事象、発疹、皮膚炎、膵臓に関連する事象、免疫に関連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を評価した。

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 18に示す。

注目すべき有害事象はデュルバルマブ群では 311 例（65.5%）、プラセボ群では 114 例（48.7%）に発現した。大部分の注目すべき有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 又は Grade 4 であったのはデュルバルマブ群で 39 例（8.2%）、プラセボ群で 9 例（3.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の注目すべき有害事象はデュルバルマブ群では 28 例（5.9%）、プラセボ群では 6 例（2.6%）に発現した。

免疫介在性の有害事象はデュルバルマブ群では 115 例（24.2%）、プラセボ群では 19 例（8.1%）に発現した。大部分の免疫介在性の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 又は Grade 4 であったのはデュルバルマブ群で 16 例（3.4%）、プラセボ群で 6 例（2.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の免疫介在性の有害事象はデュルバルマブ群では 14 例（2.9%）、プラセボ群では 4 例（1.7%）に発現した。

デュルバルマブ群で発現率が 10%超の注目すべき有害事象（グループ化事象）は発疹（デュルバルマブ群 20.2%、プラセボ群 10.7%、以下同順）、下痢（18.3%、19.2%）、皮膚炎（17.9%、7.7%）、肺臓炎（13.7%、9.4%）、甲状腺機能低下症（13.3%、3.0%）及び甲状腺機能亢進症（10.1%、3.0%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.1.3 参照）。

デュルバルマブ群で発現率が 1%超の免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は肺臓炎（10.7%、6.8%）、甲状腺機能低下症（9.3%、1.3%）、甲状腺機能亢進症（2.7%、0%）、皮膚炎（1.1%、0%）及び発疹（1.1%、0.4%）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.2.2 及び表 11.3.5.2.3 参照）。

表 18　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、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	Durvalumab (N=475)		Placebo (N=234)	
AE category	AESI	imAE [c]	AESI	imAE [c]
Any AE	311 (65.5)	115 (24.2)	114 (48.7)	19 (8.1)
Any AE causally related to treatment [b]	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 [b]	28 (5.9)	14 (2.9)	6 (2.6)	4 (1.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	24 (5.1)	20 (4.2)	12 (5.1)	9 (3.8)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment [b]	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 of death	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.7)	3 (1.3)
Any AE with outcome of death, causally related to treatment [b]	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 steroids	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 (38.9)	50 (10.5)	74 (31.6)	8 (3.4)
Event outcome not resolved	122 (25.7)	61 (12.8)	36 (15.4)	8 (3.4)

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 Immune-mediated AEs were adjudicated by the Sponsor.
Includes AEs 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, and RECOVERING/RESOLVING 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.
AE adverse event; AESI adverse event of special interest; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE immune-mediated adverse event; SAE serious adverse event.
PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.8 その他の重要な有害事象

器官別大分類の感染症および寄生虫症（以下、感染症）の有害事象の分類別発現例数を表 19 に示す。

感染症の有害事象はデュルバルマブ群では 475 例中 266 例（56.0%）、プラセボ群では 234 例中 109 例（46.6%）に発現した。

大部分の感染症の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 又は Grade 4 の感染症の有害事象はデュルバルマブ群では 43 例（9.1%）、プラセボ群では 18 例（7.7%）に発現した。Grade 5 の感染症の有害事象はデュルバルマブ群では 5 例（1.1%）、プラセボ群では 5 例（2.1%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

肺炎（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 17.1%（81/475 例）、プラセボ群で 11.5%（27/234 例）であった。Grade 3 又は Grade 4 の肺炎（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 6.5%（31/475 例）、プラセボ群で 5.6%（13/234 例）であり、Grade 5 の肺炎（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 0.6%（3/475 例）、プラセボ群で 1.7%（4/234 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3.18 及び 11.3.4.3.19 参照）。

上気道感染（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 26.1%（124/475 例）、プラセボ群で 19.2%（45/234 例）であった。Grade 3 以上の上気道感染（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 0.4%（2/475 例）、プラセボ群で 0%（0/234 例）であった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3.9 及び 11.3.4.3.10 参照）。

歯／口腔内軟組織感染（グループ化事象）の発現率はデュルバルマブ群で 3.6%（17/475 例）、プラセボ群で 0.4%（1/234 例）であった。Grade 3 以上の歯／口腔内軟組織感染（グループ化事象）の発現はみられなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3.9 及び 11.3.4.3.10 参照）。

口腔カンジダ症（基本語）はデュルバルマブ群では 475 例中 15 例（3.2%）、プラセボ群では 234 例中 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では 475 例中 12 例（2.5%）、プラセボ群では 234 例中 2 例（0.9%）に発現した。口腔カンジダ症及びインフルエンザは全て Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の事象の発現はみられなかった（PACIFIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.3.10 参照）。

表 19 器官別大分類の感染症および寄生虫症の有害事象の分類別発現例数（PACIFIC 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a] Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
Any AE	266 (56.0)	109 (46.6)
Any AE causally related to treatment [b]	26 (5.5)	10 (4.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	43 (9.1)	18 (7.7)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally related to treatment [b]	6 (1.3)	1 (0.4)
Any SAE (including events with outcome of death)	52 (10.9)	21 (9.0)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to treatment [b]	8 (1.7)	1 (0.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	11 (2.3)	6 (2.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	5 (1.1)	1 (0.4)
Any AE with outcome of death	5 (1.1)	5 (2.1)
Any AE with outcome of death, causally related to treatment [b]	0	0
Any AE leading to dose delay [c]	65 (13.7)	25 (10.7)

a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 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.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE adverse event; CRF case report form; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE serious adverse event.
PACIFIC 試験の治験総括報告書 表 35 から引用

2.7.6.2.1.2.6.3 臨床検査値

血液学検査及び血液生化学検査において、両群とも臨床的に重要なベースラインからの変化や傾向は認められなかった。

尿検査において、ベースラインからの変化のパターンに両群に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.6.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインにおいて、両群とも臨床的に重要なベースラインからの変化や傾向は認められなかった。臨床的に重要な身体所見も認められなかった。

2.7.6.2.1.2.7 結論

白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法の後に進行（PD）が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者（ステージ III）を対象として、デュルバルマブ 10 mg/kg を Q2W で最長 12 カ月間静脈内投与した結果、以下の結論が得られた。

プラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示された（HR：0.52、98.9% CI：0.39～0.70、p<0.0001）。

進行（PD）又は死亡のリスクは、プラセボ群に比べデュルバルマブ群で 48%低下した。

PFS の中央値は、プラセボ群（5.6 カ月［95% CI：4.6～7.8 カ月］）に比べデュルバルマブ群（16.8 カ月［95% CI：13.0～18.1 カ月］）で 11.2 カ月間延長した。

無増悪生存割合は 12 カ月時点でデュルバルマブ群 55.9%（95% CI：51.0～60.4%）、プラセボ群 35.3%（95% CI：29.0～41.7%）、18 カ月時点でデュルバルマブ群 44.2%（95% CI：37.7～50.5%）、プラセボ群 27.0%（95% CI：19.9～34.5%）であり、デュルバルマブによる奏効の持続が示された。12 カ月時点及び 18 カ月時点のいずれにおいても、無増悪生存割合の CI が両群で重ならないことから、プラセボ群に比べてデュルバルマブ群で顕著に増加していることが示された。

PD-L1 発現状態別サブグループを含め、検討した全てのサブグループにおいて、PFS に対するデュルバルマブ投与の効果がみられた。

プラセボ群に比べデュルバルマブ群で ORR が約 12%高く、奏効期間及び死亡又は遠隔転移までの期間も長かったことからも、デュルバルマブ投与による PFS のベネフィットが支持された。

デュルバルマブ投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能なものであった。本試験でみられた安全性プロファイルは、肺臓炎及び放射線性肺臓炎を除き、デュルバルマブで既に得られている安全性プロファイルと一致していた。肺臓炎及び放射線性肺臓炎の有害事象は、プラセボ群と比べてデュルバルマブ群で多く発現したが、大部分の事象の Grade は低く、管理可能なものであった。臨床的に重要な Grade 3 以上の有害事象の発現は少なく、デュルバルマブ群とプラセボ群との間に差はみられなかった。

本試験で認められた肺臓炎以外の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 又は抗 PD-L1 免疫療法に分類される薬剤で認められるものと同様であり、ステロイド療法や内分泌療法、デュルバルマブの投与中断又は投与中止等の適切な処置により管理可能又は回復可能であった。

以上より、本試験で検討した患者集団においてデュルバルマブ投与のベネフィット・リスクバランスは極めて良好であることが示された。

2.7.6.2.2 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）

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 20に示した。

表 20 試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
試験の標題	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
試験の目的	<u>主要目的</u> 進行固形悪性腫瘍患者にデュルバルマブ単独又はトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）を併用投与*したときの安全性及び忍容性を検討する。 <u>副次的目的</u> 1. 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単独投与したときの最大耐量（MTD）又は生物学的至適用量（OBD）を求める（可能な場合）。 2. 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単独又はトレメリムマブを併用投与*したときの薬物動態を検討する。 3. 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単独又はトレメリムマブを併用投与*したときの免疫原性を検討する。 4. 進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ単独又はトレメリムマブを併用投与*したときの抗腫瘍効果を検討する。 ＊：本概要では、デュルバルマブをトレメリムマブと併用投与したときの結果は記載しない。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
選択基準	1. スクリーニングを含む試験に関わる手順・検査を開始する前に、文書により、署名、日付のある同意が得られていること。 2. 組入れ時に年齢 20 歳以上の患者。 3. 用量漸増期：標準的な治療法では効果が認められない、標準的な治療法を忍容できない、又は標準的な治療法が存在しない進行固形悪性腫瘍の患者。 規模拡大期のデュルバルマブ単独投与コホート：組織学的、又は細胞学的に確定診断された進行・再発胆道癌、食道癌又は頭頸部扁平上皮癌の患者。 – 胆道癌：局所進行・再発・転移のため切除不能の病態でプラチナ製剤を含む全身療法を受け、その後病勢進行（PD）を経験している患者。 – 食道癌：局所進行・再発・転移のため切除不能の病態でプラチナ製剤を含む全身療法を受け、その後病勢進行（PD）を経験している患者。プラチナ製剤を含む集学的治療の終了から 24 週以内に病勢進行（PD）した患者も組入れ可能とする。 – 頭頸部扁平上皮癌：再発・転移の病態でプラチナ製剤を含む非根治的

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
	治療を受けた後で、病勢進行（PD）をしている患者。 規模拡大期のデュルバルマブとトレメリムマブ併用投与コホート：治験実施計画書の 4.1 項を参照。 4. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status が 0～1 で最低 16 週間を超える生存が期待されること。 5. 内臓及び骨髄の機能が適切であり、以下の基準を満たす患者。 – ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 – 絶対好中球数が 1500/mm^3 以上 – 血小板数が 100000/mm^3 以上 – AST 及び ALT が、試験実施医療機関の ULN の 2.5 倍以下、又は肝転移のある患者の場合は ULN の 5 倍以下。 – 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、又は膵臓癌を有する患者の場合は ULN の 3 倍以下、若しくはジルベール病が確認されている、又は疑われる患者の場合は ULN の 3 倍以下。 – Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿による CrCl が 50 mL/分以上。両データがある場合は、24 時間蓄尿のデータの評価を優先する。 6. RECIST 1.1 により測定可能病変を 1 つ以上有する患者。過去に放射線照射した範囲内の病変は、その病変が明らかな増悪を示していれば、測定可能病変とすることができる。 7. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時からバリア法、子宮内避妊器具による避妊法、ホルモン避妊法の 3 種類のうち 2 種類の効果的な避妊法を用い、デュルバルマブの最終投与の 90 日後又はトレメリムマブの最終投与の 180 日後のいずれか遅いほうまで継続することに同意しなければならない。その後、避妊を中止する場合は担当医に相談すること。避妊法として、断続的な禁欲、リズム法、及び膣外射精は許容されない。 – 妊娠可能な女性とは、不妊手術（両側性卵巣摘出術、両側性卵管切除又は子宮全摘出術）を受けていない、又は閉経後状態（医学的な原因がなく 12 カ月以上無月経が継続している状態と定義）でない女性と定義する。 8. 不妊手術を受けていない男性は、デュルバルマブの最終投与の 90 日後又はトレメリムマブの最終投与の 180 日後のいずれか遅いほうまで、バリア法、子宮内避妊器具による避妊法、ホルモン避妊法の 3 種類のうち 2 種類の効果的な避妊法を用いなければならない。 9. 必要な腫瘍サンプルの条件 用量漸増期：保存腫瘍組織検体又は標的病変とならない部位の腫瘍検体を採取できる患者。 規模拡大期のデュルバルマブ単独投与コホート： – 分析を行うのに十分な量の未染色保存腫瘍組織検体が残存する場合は必ず提供できる患者。

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
	及び、 – 最近採取した腫瘍生検組織検体（直近の治療後に採取）を必ず提供できる患者。生検に使用する腫瘍病変は、RECIST 1.1 による標的病変として使用した病変ではないものとする。ただし、生検に適した病変が他にない場合を除く。RECIST 1.1 による標的病変を生検に使用する場合は、病変の最大径は 2 cm 以上でなければならない。 規模拡大期のデュルバルマブとトレメリムマブ併用投与コホート：治験実施計画書の 4.1 項を参照。
除外基準	1. 以下のいずれかの治療が行われている患者。 – 他の治験に参加している患者。ただし、観察（非介入）臨床試験又は介入試験の追跡期間中は除いた。 – 治験薬の初回投与前 4 週間以内に免疫療法、BRAF キナーゼ阻害剤（メラノーマ患者）、又は治験段階の癌治療を受けた患者。モノクローナル抗体の場合は治験薬初回投与前 6 週間以内に投与を受けた者。 – 組入れ時に化学療法、免疫療法、生物製剤又はホルモン製剤による癌治療を受けている患者。癌治療以外のホルモン療法（糖尿病治療のためのインスリンやホルモン補充療法等）は可とした。また、緩和又は治癒目的の単独病巣への局所的な治療（局所的な手術や放射線療法）は可とした。 – 治験薬の初回投与前 28 日間以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者。ただし、鼻腔内及び吸入ステロイド、10 mg/日以下のプレドニゾロン又はそれに相当する全身性ステロイドは除いた。 – 組入れ前 30 日以内に弱毒生ワクチンの投与を受けた患者。デュルバルマブの最終投与の 30 日後又はトレメリムマブの最終投与の 180 日後のいずれか遅いほうまでの間に弱毒性生ワクチンの投与を受けてはならないとした。 – 過去に抗 PD-1 又は抗 PD-L1 抗体又は抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）抗体に曝露した患者。 – 治験薬の初回投与前 30 日以内に大手術（治験担当医師が判断）を受けた患者、又は過去の手術からの回復中である患者。 2. 過去の癌治療が原因である毒性が継続している患者。継続とは、米国国立がん研究所（NCI）CTCAE version 4.03 Grade 0 若しくは 1、又は選択／除外基準に規定した程度にまで回復していない（脱毛症及び Grade 2 の末梢神経障害を除く）ことと定義した。 3. 抗 CTLA-4 抗体を含む免疫療法中に Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象の認められた患者、又は Grade 1 以上の免疫介在性の有害事象が継続している患者。 4. 外科手術、放射線療法、及び／又はステロイドによる併用療法を必要とする症候性又は無治療の中枢神経系転移のある患者。

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
	5. 対象疾患以外の浸潤性悪性腫瘍を組入れ前 5 年以内に発現した患者。ただし、外科手術により治癒した子宮頚部上皮内癌（CIS）、非メラノーマ性皮膚癌又は非浸潤性乳管癌（DCIS）等の非浸潤性悪性腫瘍は除いた。 6. 妊娠中又は授乳中（授乳を中止する場合を含む）の女性。 7. 治癒していない若しくは活動性の感染症、症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、心不整脈又は活動性の消化性潰瘍又は胃炎等、コントロール不良の併発疾患を有する患者、あるいは患者の試験要件遵守や文書による同意能力を制限するような精神疾患を有する／社会的状況にある患者。 8. 治験薬の評価や、患者の安全性や試験結果の解釈に問題が生じうる状況にあると治験担当医師が判断した患者。 9. 組入れ前 2 年以内に自己免疫疾患に罹患したことが確認されている、又は現在活動性の自己免疫疾患に罹患している患者。組入れ前 2 年以内に全身療法を必要としない尋常性白斑、バセドウ病又は乾癬に罹患している患者は除いた。 10. 過去に炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎等）に罹患したことが確認されている、又は現在活動性の炎症性腸疾患に罹患している患者。 11. 原発性免疫不全の既往のある患者。 12. 免疫抑制剤を必要とする臓器移植の既往のある患者。 13. デュルバルマブの成分に対するアレルギー又は過敏症（反応）を有する患者。 14. 結核の既往のある患者。 15. HIV に陽性であることが既知の患者。 16. B 型肝炎、C 型肝炎等の活動性の感染症のある患者。 17. 肝腫瘍が肝実質の 50%を超える患者。 18. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の全従業員及び職員）。
目標症例数	用量漸増期：最大 24 例（4 コホートの場合）（コホート数は計画時には未定。） 規模拡大期のデュルバルマブ単独投与コホート：約 60～180 例 規模拡大期のデュルバルマブとトレメリムマブの併用投与コホート：約 40～120 例
使用薬剤	デュルバルマブ：バイアルに充填した凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 200 mg（表示量）のデュルバルマブを含む。 トレメリムマブ： バイアルに充填した静注溶液。1 バイアルあたり 400 mg のトレメリムマブを含む。
用法・用量	<u>用量漸増期</u> 試験デザインを図 4に示す。 各コホートにつき、最小 3 例、最大 6 例の評価可能症例を得られるように患者を組み入れる標準的な 3+3 用量漸増デザインとした。用量漸増期のデュルバルマブの

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
	用量は 1.0、3.0、10 mg/kg とし、Q2W 静脈内投与した。実施中であった欧米の第 I 相試験（CD-ON-MEDI4736-1108、以下 1108 試験）及び本試験で終了したコホートの安全性及び薬物動態／薬力学データの結果を基に、10 mg/kg より高い用量について更に検討する場合もあるとした。Q2W の用量漸増終了後に、別途 3 週間毎（Q3W）及び 4 週間毎（Q4W）の用量漸増期を開始した。Q3W 及び Q4W の用量漸増期の開始用量は OBD（又は OBD が特定されていない場合は検討した最高用量）を投与間隔で補正した用量（mg/kg/週換算）とした。Q2W の漸増投与を終了する前に MTD に達した場合は、Q3W 及び Q4W の漸増投与の開始用量は、Q2W における MTD の 1 段階低い用量を投与間隔で補正した用量とすることとした。1108 試験及び本試験で終了したコホートの結果から必要又は望ましいと考えられる場合には、Q2W の 10 mg/kg よりも高用量に相当する用量を Q3W 及び Q4W の用量漸増期で実施する場合もあるとした。更に、1108 試験及び本試験の終了したコホートの結果から必要又は望ましいと考えられる場合は、上述した Q2W、Q3W 又は Q4W の用量を変更、追加又は用量漸増を中止できることとした。 用量漸増及び減量の可否は、以下の基準に基づいた。 ・ 3 例の評価可能症例に用量制限毒性（DLT）がみられなかった場合は、次の用量段階に増量することは可能である。 ・ 3 例の評価可能症例中 1 例に DLT がみられた場合は、当該コホートへ合計 6 例の患者を組み入れる。評価可能症例合計 6 例中 DLT がみられた症例が 1 例の場合は、次の用量段階に増量することは可能である。 ・ 組み入れられた患者数に関わらず各コホートの評価可能症例中 2 例以上に DLT がみられた場合、その用量は不耐用量とみなし、当該コホートへの組入れ及び増量を中止する。なお、当該用量と既に評価済みの 1 段階低い用量との中間の用量を MTD 候補用量として検討してもよい。 同一患者内で用量漸増は行わないこととした。 <u>規模拡大期</u> Q2W の用量漸増期終了後に規模拡大期を実施した。デュルバルマブ単独投与コホートでは、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与した。デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与コホートについては、治験実施計画書の 5.1.2 項を参照。
投与期間	投与期間は、用量漸増期及び規模拡大期のいずれも、並びに Q2W、Q3W 及び Q4W のいずれも、最長 12 カ月間又は進行（PD）の確定、治験薬以外の癌治療の開始、忍容できない毒性の発現、同意の撤回、又はその他の理由で投与を中止するまでとした。治療中に臨床的な悪化がみられず、患者に治療によるベネフィットがあると治験担当医師が判断する場合は、進行（PD）確定後も更に投与を継続できることとした。DC（完全奏効［CR］、部分奏効［PR］又は安定［SD］）を達成し、12 カ月後の投与期終了まで維持している患者は追跡調査期に移行した。追跡調査期に進行（PD）が認められた患者については、更に最長 12 カ月間投与できることとした（ただし、1 回のみ）。
試験スケジュール	D4190C00002 試験の治験総括報告書の表 1～表 6 を参照。

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

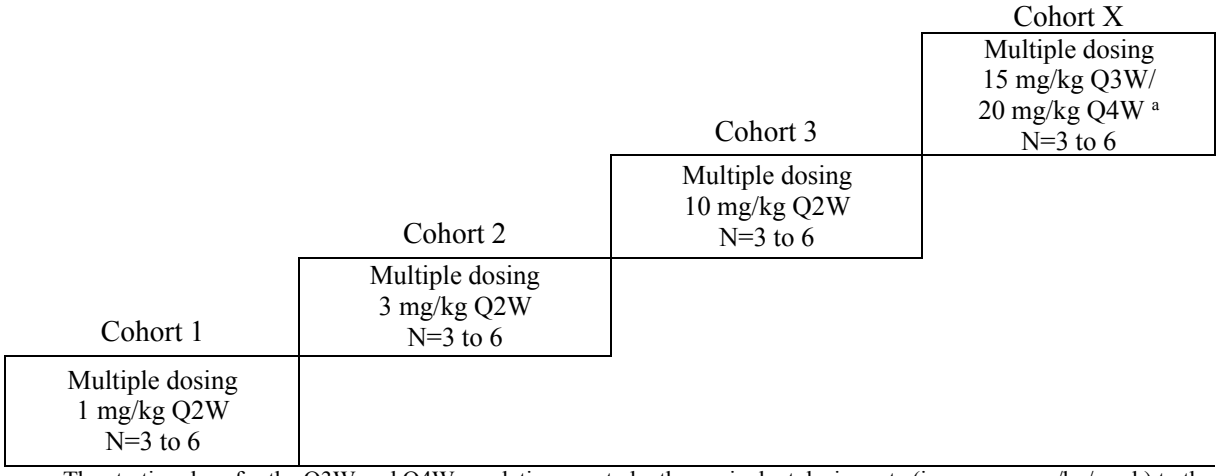
項目	内容
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> RECIST 1.1 に基づく評価を用いた以下の項目 • ORR • PFS • 奏効期間 • OS • 12 カ月時点の生存割合 • 無増悪生存割合（6 カ月及び 12 カ月） • 最良総合効果 • 病勢コントロール率（DCR）（6 週、12 週及び 24 週） <u>安全性の評価項目</u> DLT、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見 <u>薬物動態の評価項目</u> • デュルバルマブ又はトレメリムマブの血清中濃度（ただし、トレメリムマブの血清中濃度については、本稿では結果を記載しない。） • デュルバルマブの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}t}$/Dose、C_{max}、C_{max}/Dose、C_{trough}、C_{trough}/Dose、$C_{ss\ max}$、$C_{trough,ss}$、C_{max} AR 及び C_{trough} AR
解析方法	全ての解析及び結果の提示はコホート別に行い、全ての評価項目について適切な記述統計量を用いた。連続変数については、観測数、平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて集計した。分類変数については、各分類における頻度とその割合を算出した。特に明記しない限り、割合（%）は、全症例及び各コホートに対して算出した。検定を用いた解析は実施しなかった。 <u>有効性</u> 原則、有効性評価項目は FAS を用いて要約及び解析した。 ORR を正確な 80%及び 95% CI とともに各コホートに対して算出した。予定されていたかどうかに関わらず、得られた画像は全て治験担当医師等にて評価を行い、プログラムにより算出した ORR により主要な解析を行った。全ての画像に対して独立中央判定による腫瘍評価を用いて、プログラムにより算出した RECIST 1.1 データに基づいた ORR の解析も行った。更に、病勢進行（PD）の確認を含めた場合の影響について検討するために、病勢進行（PD）の確認を考慮した治験担当医師等による RECIST 1.1 データを用いて、プログラムにより算出した ORR の解析を追加の感度解析として行った。ORR の主要な解析対象集団は、FAS の部分集団（評価可能集団、すなわち、ベースラインの腫瘍評価で測定可能病変が確認され、治験薬の投与を受けた患者）とした。奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）が認められた患者の例数とその割合を算出した。最良総合効果の一覧表を作成し、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）の分類を用いて集計した。 PFS については、治験担当医師等の評価による PFS の Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成した。治験担当医師等の RECIST 1.1 評価により PFS イベン

表 20　試験方法の概略（D4190C00002 試験）

項目	内容
	トが認められた患者の例数とその割合、及びイベントの種類（RECIST 1.1 による増悪又は死亡）を各コホートについて PFS の中央値とともに算出した。更に、病勢進行（PD）の確認を含めた場合の影響について検討するために、病勢進行（PD）の確認を考慮した治験担当医師等による RECIST 1.1 データを用いて PFS の解析を行った。各コホートの 6 カ月時点の無増悪生存割合及び 12 カ月時点の無増悪生存割合を Kaplan-Meier プロットより算出した。 奏効期間については、治験担当医師等による RECIST 1.1 評価を用いて奏効期間の Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成し、奏効期間の中央値も算出した。奏効が認められた患者のみこの集計に含めた。更に、病勢進行（PD）の確認を含めた場合の影響について検討するために、病勢進行（PD）の確認を考慮した治験担当医師等による RECIST 1.1 データを用いて奏効期間の解析を行った。 OS については、Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成した。死亡患者、生存患者、追跡不能患者、同意撤回患者の例数とその割合を各コホートについて OS の中央値とともに算出した。各コホートの 12 カ月時点の生存割合を Kaplan-Meier プロットより算出した。 最良総合効果については、治験担当医師等の RECIST 1.1 評価に基づき、各カテゴリー（完全奏効［CR］、部分奏効［PR］、安定［SD］、進行［PD］及び評価不能［NE］）の患者の例数（%）を算出した。 DCR については、治験担当医師等の RECIST 1.1 評価に基づき、各コホートに対して患者の例数（%）から集計した。 **安全性** 安全性及び忍容性のデータは安全性解析対象集団を用いてコホート別に集計した。 **薬物動態** 各患者の測定時点におけるデュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中薬物濃度データの一覧表を作成し、評価可能な患者のデータを用いて集計した（ただし、トレメリムマブの血清中濃度については、本概要では結果を記載しない）。デュルバルマブの薬物動態パラメータ算出には実際のサンプリング時間を使用し、標準的なノンコンパートメント法を用いて解析した。
治験実施施設	3 カ国、20 施設
治験期間	2013 年 9 月 12 日（最初の患者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

図 4　　試験のフローチャート（D4190C00002 試験）

Dose escalation - Until MTD or OBD is reached



a The starting dose for the Q3W and Q4W escalation was to be the equivalent dosing rate (in average mg/kg/week) to the OBD (or highest dose tested if an OBD was not identified). The number of cohort for the Q3W and Q4W escalation was to be decided.

Abbreviations: OBD optimal biological dose; MTD maximum tolerated dose; N number of evaluable patients; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks; N number of evaluable patients

D4190C00002 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.2.2　　試験成績

用量漸増期及び規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）の試験成績を以下に示す。

2.7.6.2.2.2.1　　患者の内訳

用量漸増期における患者の内訳を表 21に示す。

25 例が登録され、22 例がデュルバルマブの投与を受けた。1 mg/kg Q2W 群、3 mg/kg Q2W 群及び 10 mg/kg Q2W 群は各 4 例、15 mg/kg Q3W 群は 6 例、20 mg/kg Q4W 群は 4 例であった。

デュルバルマブの投与を受けた全 22 例（100%）が 12 カ月間の投与を完了せずに中止した。主な投与中止理由は病勢進行（PD）20 例（90.9%）であった。データカットオフ時点で、4 例（18.2%）が用量漸増期の追跡調査期であった。

FAS は 22 例、安全性解析対象集団は 22 例、薬物動態解析対象集団は 22 例であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 14 参照）。

表 21　患者の内訳：用量漸増期（D4190C00002 試験）

	Number (%) of patients					
	MEDI4736					
	1 mg/kg (Q2W)	3 mg/kg (Q2W)	10 mg/kg (Q2W)	15 mg/kg (Q3W)	20 mg/kg (Q4W)	Total
Patients enrolled [a]	NA	NA	NA	NA	NA	25
Patients assigned	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
Patients who were not assigned	NA	NA	NA	NA	NA	3
Did not satisfy inclusion/exclusion criteria						
Patients who received treatment	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
Patients ongoing treatment at data cut-off	0	0	0	0	0	0
Patients who completed 12 months of treatment [b]	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued treatment	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
AE	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (9.1)
Disease progression	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	20 (90.9)
Patients ongoing study at data cut-off	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	4 (18.2)
Patients who terminated study	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	18 (81.8)
Death	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (100.0)	3 (75.0)	18 (81.8)

a Informed consent received
b Patients who completed 12 months of treatment have reported maximum cycle of immunotherapy reached on the eCRF.
Abbreviations: AE adverse event; eCRF electronic care report form; NA not available for individual groups; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

規模拡大期におけるデュルバルマブ単独投与の患者の内訳を表 22に示す。

140 例が登録され、116 例がデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単独投与を受けた。胆道癌患者コホート 42 例、食道癌患者コホート 42 例、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例であった。

データカットオフ時点で、3 例（2.5%）が 12 カ月間の治験薬の投与を完了していた（胆道癌患者コホート 2 例、食道癌患者コホート 1 例）。110 例（91.7%）が投与中止した。投与中止理由は病勢進行（PD）91 例（75.8%）、死亡 7 例（5.8%）、有害事象 6 例（5.0%）、同意撤回 5 例（4.2%）、プロトコル不遵守 1 例（0.8%）であった。

投与中止した 110 例の内訳は、胆道癌患者コホート 40 例、食道癌患者コホート 40 例、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 30 例であった。データカットオフ時点で、22 例（18.3%、胆道癌患者コホート 3 例、食道癌患者コホート 10 例、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 9 例）が規模拡大期のデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単独投与の追跡調査期であった。

FAS、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団のいずれも 116 例（胆道癌患者コホート 42 例、食道癌患者コホート 42 例、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 15 参照）。

表 22　患者の内訳：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験）

	Number (%) of patients			
	胆道癌	食道癌	頭頸部扁平上皮癌	Total
Patients enrolled [a]	NA	NA	NA	140
Patients assigned	44 (100.0)	43 (100.0)	33 (100.0)	120 (100.0)
Patients who were not assigned Did not meet inclusion/exclusion criteria	NA	NA	NA	20 [b]
Patients who received treatment	42 (95.5)	42 (97.7)	32 (97.0)	116 (96.7)
Patients who did not receive treatment Other	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (3.0)	4 (3.3)
Patients ongoing treatment at data cut-off	0	1 (2.3)	2 (6.1)	3 (2.5)
Patients who completed 12 months of treatment [b]	2 (4.5)	1 (2.3)	0	3 (2.5)
Patients who discontinued treatment	40 (90.9)	40 (93.0)	30 (90.9)	110 (91.7)
AE	2 (4.5)	2 (4.7)	2 (6.1)	6 (5.0)
Death	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (15.2)	7 (5.8)
Disease progression	34 (77.3)	35 (81.4)	22 (66.7)	91 (75.8)
Protocol violation	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Patient request	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (3.0)	5 (4.2)
Patients ongoing study at data cut-off	3 (6.8)	10 (23.3)	9 (27.3)	22 (18.3)
Patients who terminated study	39 (88.6)	32 (74.4)	23 (69.7)	94 (78.3)
Death	29 (65.9)	27 (62.8)	20 (60.6)	76 (63.3)
Lost to follow-up	2 (4.5)	0	0	2 (1.7)
Withdrawal of consent	8 (18.2)	5 (11.6)	3 (9.1)	16 (13.3)

a　Informed consent received.
b　Patients completing 12 months of treatment reached maximum cycles of immunotherapy reached on the eCRF.　These patients included 1 patient receiving who was ongoing re-treatment.
Abbreviations: AE adverse event; eCRF electronic care report form; NA not available for individual groups
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.2.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

用量漸増期における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 23、疾患の特性を表 24 に示す。

全 22 例（100%）が日本人であった。男性は 14 例（63.6%）であり、年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：41～76 歳）であった。年齢区分では 50 歳未満が 4 例（18.2%）、50 歳以上 65 歳未満が 8 例（36.4%）、65 歳以上 75 歳未満が 8 例（36.4%）、75 歳以上が 2 例（9.1%）であった。

Performance status が 0 の患者は 13 例（59.1%）、1 の患者は 9 例（40.9%）であった。全ての患者がステージ IV であった。

規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 25、疾患の特性を表 26に示す。

116 例（100%）がデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単独投与を受けた。日本人 94.0%（109/116 例）、韓国人 3.4%（4/116 例）、台湾人 2.6%（3/116 例）であった。

Performance status が 0 の患者は 64 例（55.2%）、1 の患者は 52 例（44.8%）であった。

胆道癌患者コホート 42 例中、非喫煙者は 19 例（45.2%）、過去の喫煙者は 19 例（45.2%）、現在の喫煙者は 4 例（9.5%）であった。食道癌患者コホート 42 例中、過去の喫煙者は 32 例（76.2%）、非喫煙者は 7 例（16.7%）、現在の喫煙者は 3 例（7.1%）であった。頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例中、過去の喫煙者は 23 例（71.9%）、非喫煙者は 7 例（21.9%）、現在の喫煙者は 2 例（6.3%）であった。

PD-L1 陽性患者は全体で 23 例（19.8%）、胆道癌患者コホートで 42 例中 6 例（14.3%）、食道癌患者コホート 42 例中 9 例（21.4%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例中 8 例（25.0%）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 20 参照）。

表 23　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）

Demographic characteristic		MEDI4736					
		1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Age (years)	n	4	4	4	6	4	22
	Mean	54.3	58.8	69.5	60.7	57.5	60.2
	Standard deviation	10.7	13.0	4.0	9.5	11.3	10.4
	Median	53.5	57.0	68.5	62.0	61.5	61.5
	Min	42	45	66	48	41	41
	Max	68	76	75	72	66	76
Age group (years), n (%)	<50	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
	≥50 - <65	2 (50.0)	2 (50.0)	0	2 (33.3)	2 (50.0)	8 (36.4)
	≥65 - <75	1 (25.0)	0	3 (75.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	8 (36.4)
	≥75	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Sex, n (%)	Male	1 (25.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	4 (100.0)	14 (63.6)
	Female	3 (75.0)	0	1 (25.0)	4 (66.7)	0	8 (36.4)
Race, n (%)	Asian	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
Country, n (%)	Japan	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
	South Korea	0	0	0	0	0	0
	Taiwan	0	0	0	0	0	0
Smoking status [a]	Non-smoker	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Ex-smoker	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 23　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）

Demographic characteristic		MEDI4736					
		1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
	Current smoker	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Unknown	NA	NA	NA	NA	NA	NA

a Data for smoking status of patients in the dose escalation phase was not available
Abbreviations: FAS full analysis set; Max maximum; Min minimum; N number of evaluable patients; n number of patients in subset; NA not available; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

表 24　疾患の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）

	MEDI4736					
	1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
ECOG performance status						
(0) Fully active	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	2 (50.0)	13 (59.1)
(1) Restricted in physically strenuous activity	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	9 (40.9)
(2) Ambulatory and capable of self-care	0	0	0	0	0	0
(3) Capable of only limited self-care	0	0	0	0	0	0
(4) Completely disabled	0	0	0	0	0	0
Stage at study entry						
I	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0
IV	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	22 (100.0)
Not applicable	0	0	0	0	0	0
Tumor type [a]						
Breast (adenocarcinoma)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
Cervical	2 (50.0)	0	0	0	0	2 (9.1)
Gastric	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (13.6)
Gastroesophageal	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
Non-small cell lung	0	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	3 (13.6)

表 24　疾患の特性：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）

	MEDI4736					
	1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Ovarian	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
Thyroid	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
Melanoma	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Other	0	1 (25.0)	0	3 (50.0)	3 (75.0)	7 (31.8)
Best response to previous therapy [b]						
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	0	0	0	0	0	0
Stable disease	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	3 (75.0)	7 (31.8)
Progressive disease	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	6 (100.0)	1 (25.0)	11 (50.0)
Unknown or treatment naive	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	4 (18.2)
Time from informed consent to first dose						
≤14 days	4 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	21 (95.5)
>14 to ≤21 days	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
>21 to ≤42 days	0	0	0	0	0	0
>42 days	0	0	0	0	0	0

a No further information regarding the histology types for patients with BTC or SCCHN
b Best response is based on the last therapy received prior to entering the study.
Abbreviations: BTC biliary tract cancer; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; FAS full analysis set; SCCHN squamous cell carcinoma of the head and neck; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

表 25　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

		胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Age (years)	n	42	42	32	116
	Mean	63.8	62.6	58.1	61.8
	Standard deviation	9.4	7.3	11.6	9.6
	Median	64.0	63.0	62.0	63.5
	Min	37	45	33	33
	Max	81	74	73	81
Age group (years), n (%)	<50	4 (9.5)	3 (7.1)	9 (28.1)	16 (13.8)
	≥50 - <65	18 (42.9)	23 (54.8)	10 (31.3)	51 (44.0)
	≥65 - <75	15 (35.7)	16 (38.1)	13 (40.6)	44 (37.9)
	≥75	5 (11.9)	0	0	5 (4.3)
Sex, n (%)	Male	24 (57.1)	36 (85.7)	28 (87.5)	88 (75.9)
	Female	18 (42.9)	6 (14.3)	4 (12.5)	28 (24.1)
Race, n (%)	Asian	42 (100.0)	42 (100.0)	32 (100.0)	116 (100.0)
Country, n (%)	Japan	42 (100.0)	35 (83.3)	32 (100.0)	109 (94.0)
	South Korea	0	4 (9.5)	0	4 (3.4)
	Taiwan	0	3 (7.1)	0	3 (2.6)
Smoking status, n (%)	Non-smoker	19 (45.2)	7 (16.7)	7 (21.9)	33 (28.4)
	Ex-smoker	19 (45.2)	32 (76.2)	23 (71.9)	74 (63.8)
	Current smoker	4 (9.5)	3 (7.1)	2 (6.3)	9 (7.8)
	Unknown	0	0	0	0

Abbreviations: FAS full analysis set; Max maximum; Min minimum; N number of evaluable patients; n number of patients
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

表 26　疾患の特性：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
ECOG performance status, n (%)				
(0) Fully active	27 (64.3)	22 (52.4)	15 (46.9)	64 (55.2)
(1) Restricted physically strenuous activity	15 (35.7)	20 (47.6)	17 (53.1)	52 (44.8)
(2) Ambulatory and capable of self-care	0	0	0	0
(3) Capable of only limited self-care	0	0	0	0
(4) Completely disabled	0	0	0	0
Stage at study entry				
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III	1 (2.4)	3 (7.1)	0	4 (3.4)
IV	41 (97.6)	39 (92.9)	30 (93.8)	110 (94.8)
Not applicable	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)
Tumor type [a]				
Esophageal	0	40 (95.2)	0	40 (34.5)
Esophageal SCC	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
Gastroesophageal	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
Other	42 (100.0)	0	32 (100.0)	74 (63.8)
Best response to previous therapy [b]				
Complete response	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)
Partial response	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)

表 26　疾患の特性：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Stable disease	2 (4.8)	0	0	2 (1.7)
Progressive disease	40 (95.2)	39 (92.9)	30 (93.8)	109 (94.0)
Unknown or treatment naive	0	0	0	0
Time from informed consent to first dose				
≤14 days	29 (69.0)	23 (54.8)	16 (50.0)	68 (58.6)
>14 to ≤21 days	11 (26.2)	13 (31.0)	11 (34.4)	35 (30.2)
>21 to ≤42 days	2 (4.8)	6 (14.3)	5 (15.6)	13 (11.2)
>42 days	0	0	0	0

a Patients with BTC or SCCHN were confirmed with other EDC data.
b Best response is based on the last therapy received prior to entering the study
Abbreviations: BTC biliary tract cancer; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; EDC electronic data capture; FAS full analysis set; SCC squamous cell carcinoma; SCCHN squamous cell carcinoma of the head and neck
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.3.1 用量漸増期

客観的奏効率（ORR）

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 群では 4 例中 1 例に部分奏効（PR）が認められた（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.1.1 参照）。1.0 mg/kg Q2W 群、3.0 mg/kg Q2W 群、15 mg/kg Q3W 群及び 20 mg/kg Q4W 群では完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は認められなかった。

奏効期間

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 群 1 例の奏効期間は 4.2 カ月であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.1.1 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による DCR を表 27に示す。

表 27　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による病勢コントロール率：用量漸増期（D4190C00002 試験、FAS）

Disease control [a]	Number (%) of patients				
	MEDI4736				
	1.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	3.0 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)
6 weeks					
Disease control	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	5 (83.3)	3 (75.0)
No disease control	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
12 weeks					
Disease control	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
No disease control	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	4 (66.7)	3 (75.0)
24 weeks					
Disease control	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)
No disease control	2 (50.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (100.0)	3 (75.0)

a Disease control = confirmed complete response + confirmed partial response + stable disease at 24 weeks (-7 days, ie, 161 days)

Abbreviations: FAS full analysis set; N number of patients receiving in each group; RECIST Response Evaluation for Criteria in Solid Tumors; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks

D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

腫瘍サイズの変化

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 群の 2 例で、腫瘍サイズのベースラインからの変化率が 30%以上の縮小が認められた（D4190C00002 試験の治験総括報告書　図 11.2.7.3.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.3.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）

客観的奏効率（ORR）

RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による ORR を表 28、PD-L1 発現状況別の ORR を表 29に示す。

ORR は、胆道癌患者で 4.76%（2/42 例、95% CI：0.58～16.16%）、食道癌患者で 7.14%（3/42 例、95% CI：1.50～19.48%）、頭頸部扁平上皮癌患者で 9.38%（3/32 例、95% CI：1.98～25.02%）であった。このうち胆道癌患者の 1 例、食道癌患者の 2 例及び頭頸部扁平上皮癌患者の 2 例は PD-L1 陽性であった。3 コホートとも PD-L1 陰性患者に比べ PD-L1 陽性患者の ORR は高かったが、サブグループの例数が少ないため結論づけることはできなかった。

表 28　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による客観的奏効率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、評価可能集団）

Group	N	Number of patients with response	Objective response rate (%)	80% CI	95% CI
胆道癌	42	2	4.76	1.27, 12.18	0.58, 16.16
食道癌	42	3	7.14	2.65, 15.22	1.50, 19.48
頭頸部扁平上皮癌	32	3	9.38	3.49, 19.70	1.98, 25.02

Abbreviations: CI confidence interval; N number of patients receiving in each cohort; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

表 29　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による PD-L1 発現状況別の客観的奏効率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、評価可能集団）

Group	Number of patients with response	Objective response rate (%)	80% CI	95% CI
胆道癌				
Positive (N=6)	1	16.67	1.74, 51.03	0.42, 64.12
Negative (N=26)	1	3.85	0.40, 14.15	0.10, 19.64
食道癌				
Positive (N=9)	2	22.22	6.08, 49.01	2.81, 60.01
Negative (N=26)	1	3.85	0.40, 14.15	0.10, 19.64
頭頸部扁平上皮癌				
Positive (N=8)	2	25.00	6.86, 53.82	3.19, 65.09
Negative (N=18)	1	5.56	0.58, 19.95	0.14, 27.29

Abbreviations: CI Confidence interval; N number of patients receiving in each cohort; PD-L1 programmed cell death ligand 1; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

奏効期間

胆道癌患者 2 例の奏効期間は 9.6 カ月及び 9.7 カ月であった。食道癌患者 2 例の奏効期間は 2.3 カ月及び 2.5 カ月であった。頭頸部扁平上皮癌患者 2 例の奏効期間は 4.2 カ月及び 5.9 カ月であった。

病勢コントロール率（DCR）

RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による DCR を表 30に示す。

表 30　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による病勢コントロール率：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

Disease control [a]	Number (%) of patients		
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)
6 weeks			
Disease control	16 (38.1)	13 (31.0)	10 (31.3)
No disease control	26 (61.9)	29 (69.0)	22 (68.8)
12 weeks			
Disease control	7 (16.7)	8 (19.0)	7 (21.9)
No disease control	35 (83.3)	34 (81.0)	25 (78.1)
24 weeks			
Disease control	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)
No disease control	39 (92.9)	38 (90.5)	28 (87.5)

a Disease control = confirmed complete response + confirmed partial response + stable disease at 6 weeks (-7 days, ie 35 days), 12 weeks (-7 days, ie, 77 days) and 24 weeks (-7 days, ie, 161 days).
Abbreviations: FAS full analysis set; N number of patients receiving in each cohort; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 29 から引用

無増悪生存期間（PFS）

RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による PFS を表 31、Kaplan-Meier プロットを図 5に示す。

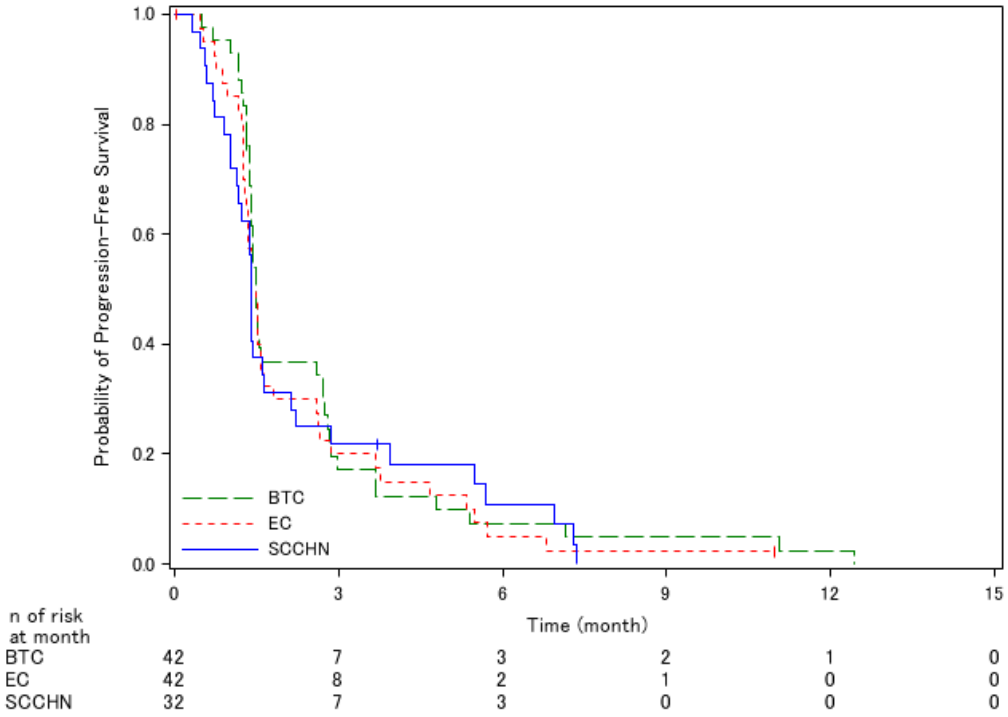
PFS の中央値は、胆道癌患者で 1.5 カ月（95% CI：1.4～2.6 カ月）、食道癌患者で 1.4 カ月（95% CI：1.3～1.6 カ月）、頭頸部扁平上皮癌患者で 1.4 カ月（95% CI：1.1～1.6 カ月）であった。

表 31　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による無増悪生存期間：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

	MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)		
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)
Total number of events [a]	41 (97.6)	39 (92.9)	31 (96.9)
Median progression free survival (months) [b]	1.5	1.4	1.4
95% CI for Median progression free survival (months)	1.4, 2.6	1.3, 1.6	1.1, 1.6
Progression free at 6 months (%)	7.4	5.0	10.9
95% CI for Progression free at 6 months (%)	1.9, 18.0	0.9, 14.8	2.9, 25.0
Progression free at 12 months (%)	2.5	0.0	0.0
95% CI for Progression free at 12 months (%)	0.2, 11.1	NC, NC	NC, NC

Progression includes deaths in the absence of RECIST progression
a Progression events that do not occur within 126 days of the last evaluable assessment (or first dose) are censored and therefore excluded in the number of events.
b Calculated using the Kaplan-Meier technique.
Abbreviations: CI Confidence interval; FAS full analysis set; N number of patients receiving in each cohort; NC Not calculable; RECICT Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Q2W every 2 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 31 から引用

図 5　　RECIST 1.1 に従った治験担当医師の評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）



Abbreviations: BTC biliary tract cancer; EC esophagus cancer; FAS full analysis set; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCCHN squamous cell carcinoma of the head and neck
D4190C00002 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

全生存期間（OS）

OS を表 32、Kaplan-Meier プロットを図 6に示す。

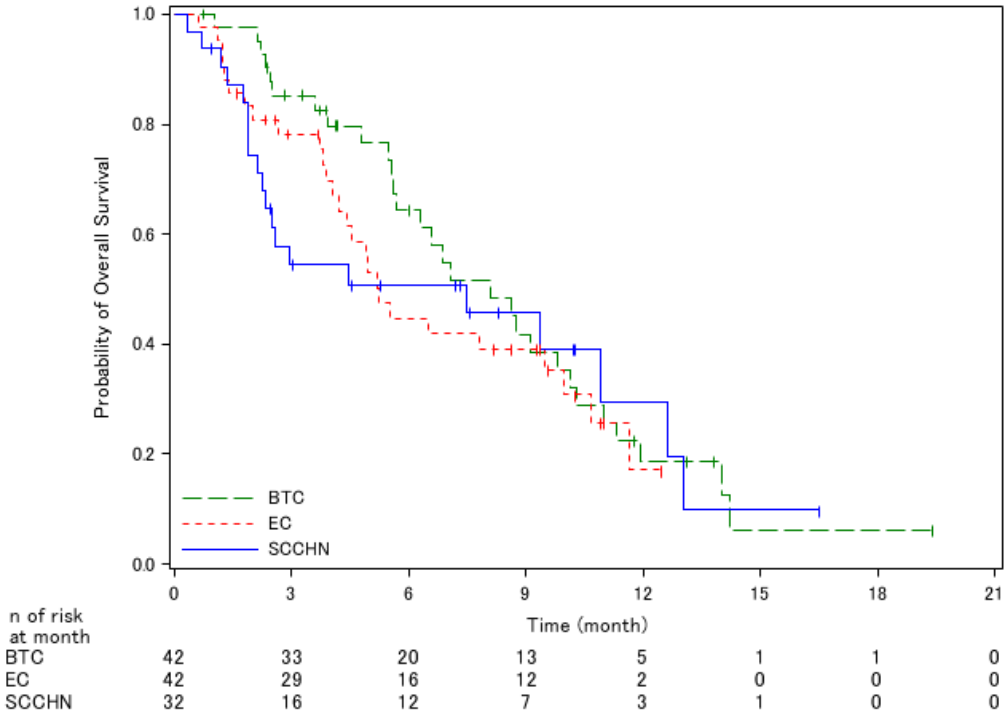
胆道癌患者での OS の中央値は 8.1 カ月（95% CI：5.6～10.1 カ月）、食道癌患者での OS の中央値は 5.2 カ月（95% CI：4.0～10.0 カ月）、頭頸部扁平上皮癌患者での OS の中央値は 7.5 カ月（95% CI：2.2～12.6 カ月）であった。

表 32　　全生存期間：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）

	MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)		
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)
Total number of events	29 (69.0)	27 (64.3)	20 (62.5)
Median overall survival (months) [a]	8.1	5.2	7.5
95% CI for Median overall survival (months)	5.6, 10.1	4.0, 10.0	2.2, 12.6
Survival at 12 months (%)	18.8	17.1	29.4
95% CI for Survival free at 12 months (%)	7.4, 34.1	4.3, 37.2	10.2, 51.8

a　Calculated using the Kaplan-Meier technique.
Abbreviations: CI confidence interval; FAS full analysis set; N number of patients receiving in each cohort; Q2W every 2 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

図 6　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、FAS）



Abbreviations: BTC biliary tract cancer; EC esophagus cancer; FAS full analysis set; SCCHN squamous cell carcinoma of the head and neck
D4190C00002 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

腫瘍サイズの変化

胆道癌患者では 42 例中 13 例（31.0%）、食道癌患者では 40 例中 10 例（25.0%）、頭頸部扁平上皮癌患者では 32 例中 10 例（31.3%）に腫瘍サイズの縮小が認められた。

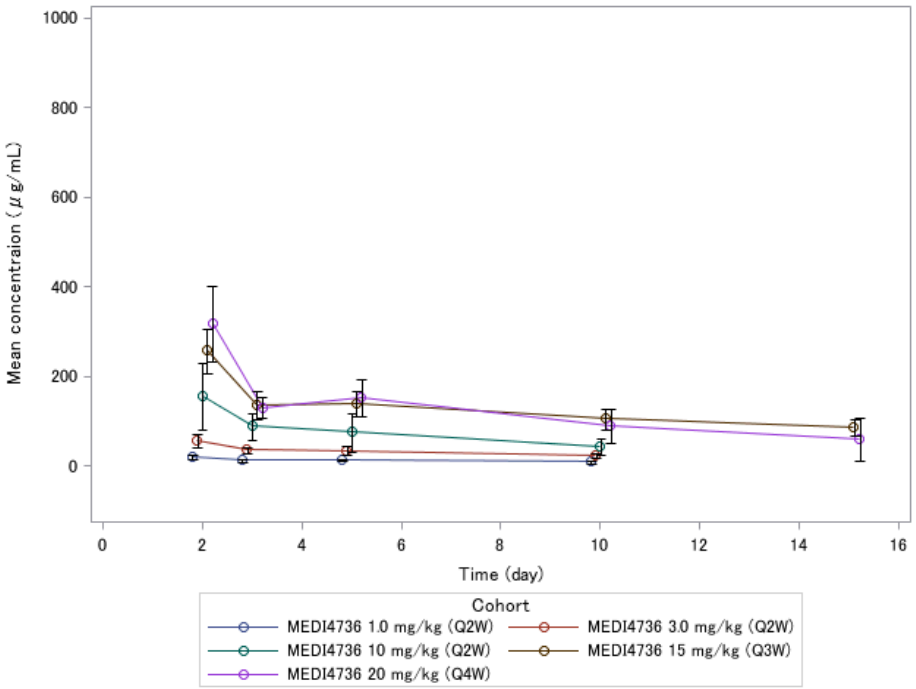
2.7.6.2.2.2.4　　薬物動態の結果

用量漸増期においてデュルバルマブ 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W 静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移を図 7、デュルバルマブの薬物動態パラメータを表 33に示す。

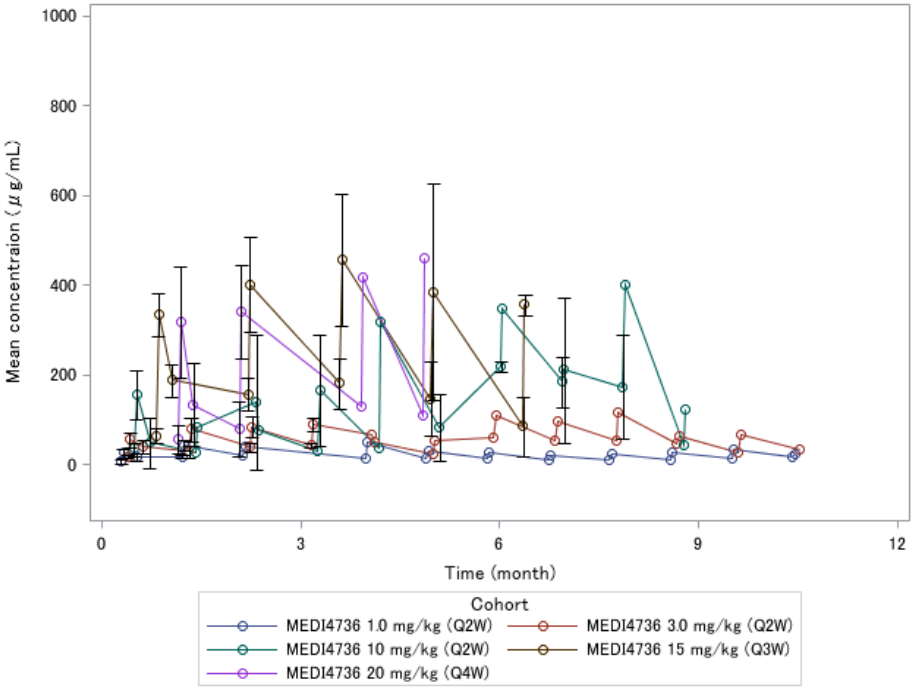
C_{max} は 1 mg/kg Q2W～20 mg/kg Q4W の範囲内、$AUC_{0\text{-}t}$ は 1 mg/kg Q2W～10 mg/kg Q2W の範囲内において用量比例性を示した。t_{max} は 5 用量群間で同程度であった。例数が少ないため、C_{max} の累積係数は算出しなかった。

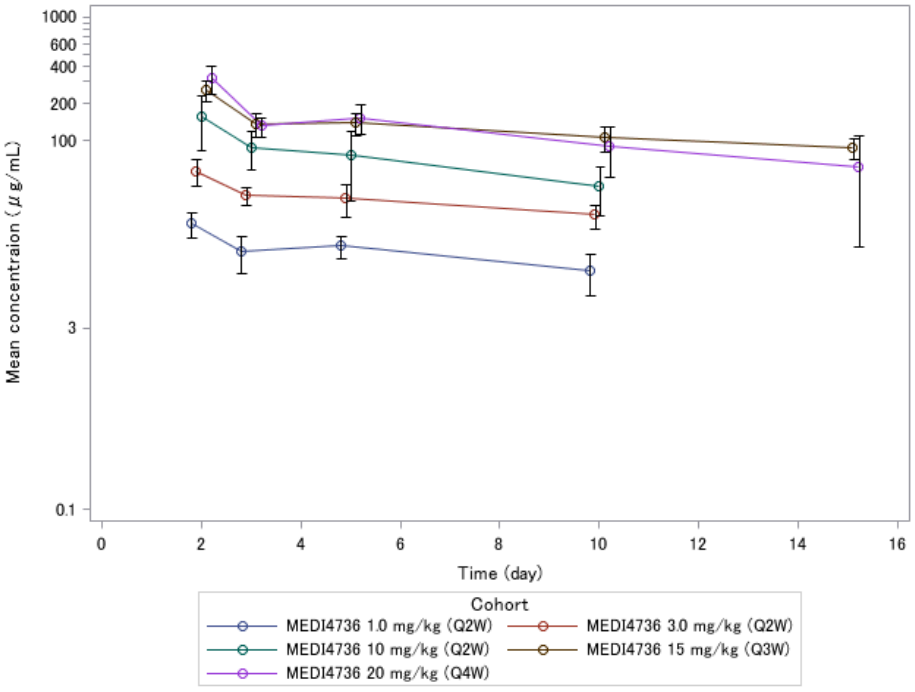
規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）では、採血ポイントが少なかったため薬物動態パラメータは算出しなかった。

図 7　　デュルバルマブ静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値、標準偏差）（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）

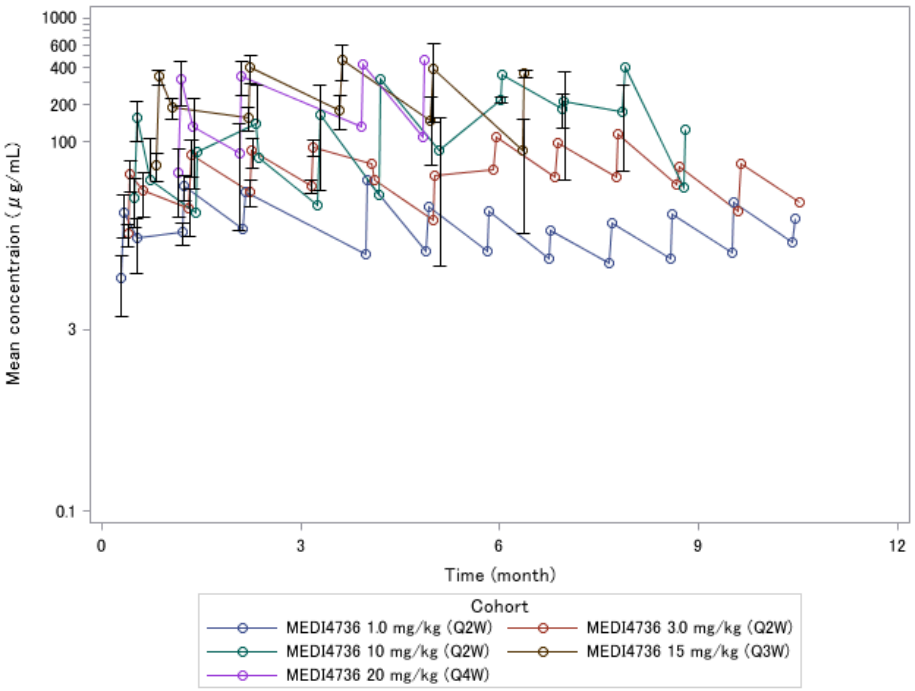


2.7.6　個々の試験のまとめ
デュルバルマブ





2.7.6　個々の試験のまとめ
デュルバルマブ



Abbreviations: Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 33　デュルバルマブ静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）

Variable	Group	n	g-mean	CV (%)	geoSD	Mean	SD	Median	Min	Max
C_{max} (μg/mL)	1 mg/kg Q2W	4	20.8	24.1	1.27	21.2	4.78	21.6	15.2	26.5
	3 mg/kg Q2W	4	54.9	27.9	1.32	56.4	14.1	58.9	37.5	70.3
	10 mg/kg Q2W	3	145	51.2	1.62	157	74.5	143	90.6	238
	15 mg/kg Q3W	3	254	20.8	1.23	258	50.2	273	201	298
	20 mg/kg Q4W	4	311	26.6	1.30	319	84.0	309	229	429
C_{max}/Dose ((μ/mL)/mg)	1 mg/kg Q2W	4	0.370	19.4	1.21	0.375	0.0694	0.382	0.289	0.447
	3 mg/kg Q2W	4	0.356	15.5	1.17	0.359	0.0535	0.367	0.291	0.412
	10 mg/kg Q2W	3	0.268	32.3	1.37	0.277	0.0916	0.242	0.2080	0.381
	15 mg/kg Q3W	3	0.375	7.38	1.08	0.376	0.0281	0.365	0.354	0.4080
	20 mg/kg Q4W	4	0.254	23.2	1.26	0.259	0.0640	0.238	0.2070	0.353
$C_{ss\ max}$ (μg/mL)	1 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	23.9	39.3
	3 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	65.9	65.9
	10 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	124	326
	15 mg/kg Q3W	3	416	28.1	1.32	427	124	373	340	570
	20 mg/kg Q4W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	460	460
C_{max} AR ((μg/mL)/(μg/mL))	1 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.17	1.48
	3 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.20	1.20
	10 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.36	1.36
	15 mg/kg Q3W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.36	1.69
	20 mg/kg Q4W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.07	1.07

表 33　デュルバルマブ静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）

Variable	Group	n	g-mean	CV (%)	geoSD	Mean	SD	Median	Min	Max
C_{trough} (μg/mL)	1 mg/kg Q2W	3	7.23	52.6	1.64	7.86	3.99	6.61	4.64	12.3
	3 mg/kg Q2W	3	16.6	23.9	1.27	16.9	3.78	17.6	12.8	20.2
	10 mg/kg Q2W	3	33.3	41.5	1.49	35.2	14.9	29.4	24.2	52.1
	15 mg/kg Q3W	4	62.4	31.9	1.37	64.4	17.0	71.7	39.2	75.0
	20 mg/kg Q4W	4	47.5	84.8	2.09	56.3	31.7	61.7	17.3	84.4
C_{trough}/Dose ((μg/mL)/mg)	1 mg/kg Q2W	3	0.126	57.6	1.71	0.138	0.0680	0.134	0.0715	0.2070
	3 mg/kg Q2W	3	0.111	11.8	1.12	0.112	0.0131	0.110	0.0992	0.125
	10 mg/kg Q2W	3	0.0615	43.8	1.52	0.0650	0.0249	0.0675	0.0389	0.0885
	15 mg/kg Q3W	4	0.0886	42.0	1.50	0.0936	0.0318	0.1020	0.0498	0.121
	20 mg/kg Q4W	4	0.0388	91.6	2.18	0.0465	0.0259	0.0526	0.0128	0.0681
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	1 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	10.7	15.2
	3 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	32.0	32.0
	10 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	43.0	91.3
	15 mg/kg Q3W	4	105	85.3	2.10	125	75.0	121	37.9	220
	20 mg/kg Q4W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	108	108
C_{trough} AR ((μg/mL)/(μg/mL))	1 mg/kg Q2W	2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.868	2.30
	3 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.81	1.81
	10 mg/kg Q2W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.46	1.46
	15 mg/kg Q3W	3	1.13	69.8	1.88	1.26	0.636	1.48	0.549	1.76
	20 mg/kg Q4W	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.36	1.36

表 33　デュルバルマブ静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00002 試験、薬物動態解析対象集団）

Variable	Group	n	g-mean	CV (%)	geoSD	Mean	SD	Median	Min	Max
AUC_{0-t} (day*μg/mL)[a]	1 mg/kg Q2W	4	150	30.4	1.35	155	48.4	143	115	221
	3 mg/kg Q2W	4	405	21.8	1.24	412	83.7	425	302	497
	10 mg/kg Q2W	3	826	51.4	1.62	885	358	1070	472	1110
	15 mg/kg Q3W	3	2380	16.9	1.18	2400	382	2570	1960	2660
	20 mg/kg Q4W	4	2440	31.8	1.36	2540	848	2300	1790	3750
AUC_{0-t}/Dose ((day*μg/mL)/mg)	1 mg/kg Q2W	4	2.67	32.8	1.38	2.78	0.868	2.74	1.90	3.72
	3 mg/kg Q2W	4	2.63	8.18	1.09	2.63	0.2090	2.68	2.34	2.83
	10 mg/kg Q2W	3	1.52	30.3	1.35	1.56	0.424	1.72	1.09	1.89
	15 mg/kg Q3W	3	3.51	11.6	1.12	3.52	0.413	3.45	3.15	3.97
	20 mg/kg Q4W	4	1.99	35.7	1.41	2.09	0.732	1.97	1.32	3.08
t_{max} (day)	1 mg/kg Q2W	4	0.046	3.2	1	0.046	0.0015	0.046	0.045	0.048
	3 mg/kg Q2W	4	0.044	1.9	1	0.044	0.00082	0.044	0.043	0.045
	10 mg/kg Q2W	3	0.053	28	1.3	0.055	0.016	0.047	0.044	0.073
	15 mg/kg Q3W	3	0.044	1.3	1	0.044	0.00058	0.044	0.044	0.045
	20 mg/kg Q4W	4	0.057	53	1.6	0.064	0.038	0.046	0.043	0.12

[a] AUC_{0-14} for 1, 3 and 10 mg/kg, AUC_{0-21} for 15 mg/kg and AUC_{0-28} for 20 mg/kg.
Abbreviations: AUC_{0-t} area under the serum concentration-time curve from 0 to time t; C_{max} maximum serum concentration; C_{max} AR C_{max} accumulation ratio; CV coefficient of variation; $C_{ss\ max}$ maximum plasma or serum concentration at steady state; C_{trough} trough concentration; C_{trough} AR C_{trough} accumulation ratio; $C_{trough,ss}$ trough plasma or serum concentration at steady state; g-mean geometric mean; Mean arithmetic mean; NC not calculated; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks; SD standard deviation; t_{max} time to C_{max}
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

2.7.6.2.2.2.5 免疫原性の結果

2.7.6.2.2.2.5.1 用量漸増期

全体で 22 例からデュルバルマブに対する ADA の結果が得られた。ベースライン時点のデュルバルマブに対する ADA 陽性は 2 例（9.1%、3 mg/kg Q2W 群 1 例、20 mg/kg Q4W 群 1 例）に認められたが、この 2 例の投与後の ADA は陰性であった。投与後の ADA 陽性は 2 例（9.1%、1 mg/kg Q2W 群 1 例、10 mg/kg Q2W 群 1 例）に認められたが、この 2 例のベースライン時点の ADA は陰性であった。

ADA 持続的陽性は 2 例（9.1%、1 mg/kg Q2W 群 1 例、10 mg/kg Q2W 群 1 例）に認められた（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 36 参照）。

2.7.6.2.2.2.5.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）

全体で 112 例からデュルバルマブに対する ADA の結果が得られた。111 例（99.1%）からベースライン時点の ADA の結果が得られ、ADA 陽性は 2 例（1.8%、胆道癌患者 1 例、頭頚部扁平上皮癌患者 1 例）に認められたが、この 2 例の投与後の ADA は陰性であった。

胆道癌患者コホートでは投与後の ADA 陽性は 42 例中 6 例（14.3%）に認められ、このうちの 4 例（9.5%）は ADA 持続的陽性、2 例（4.8%）は ADA 一過性陽性であった。

食道癌患者コホートでは投与後の ADA 陽性は 41 例中 2 例（4.9%）に認められ、この 2 例は ADA 持続的陽性であった。

頭頚部扁平上皮癌患者コホートではベースライン時点の ADA 陽性は 29 例中 1 例（3.4%）に認められたが、投与後の ADA は陰性であった。ADA 持続的陽性は 1 例（3.4%）に認められた。

ベースライン時点の ADA、投与後の ADA 及び投与後の中和抗体の全てが陽性であった患者は、いずれのコホートにおいても認められなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 37 参照）。

2.7.6.2.2.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.2.2.6.1 曝露状況

2.7.6.2.2.2.6.1.1 用量漸増期

全体の投与期間の中央値は 17.14 週間（範囲：1.9～50.1 週間）であった。投与期間の中央値は、1 mg/kg Q2W 群（15.57 週間）、3 mg/kg Q2W 群（15.00 週間）及び 20 mg/kg Q4W 群（14.29 週間）で同程度であり、10 mg/kg Q2W 群（19.14 週間）及び 15 mg/kg Q3W 群（22.43 週間）で少し長かった。全体の投与回数の中央値は 6.0 回（範囲：1～25 回）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.1.1.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.6.1.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）

全体の投与期間の中央値は 9.86 週間（範囲：1.3～52.1 週間）であった。

胆道癌患者コホートの投与期間の中央値は 11.79 週間（範囲：1.9～52.1 週間）であり、投与回数の中央値は 5.5 回（範囲：1～25 回）であった。

食道癌患者コホートの投与期間の中央値は 9.79 週間（範囲：1.9～51.9 週間）であり、投与回数の中央値は 4.5 回（範囲：1～26 回）であった。

頭頸部扁平上皮癌患者コホートの投与期間の中央値は 8.86 週間（範囲：1.3～42.1 週間）であり、投与回数の中央値は 5.0 回（範囲：1～21 回）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.1.1.2 参照）。

2.7.6.2.2.2.6.2 有害事象

2.7.6.2.2.2.6.2.1 用量漸増期

有害事象の分類別発現例数を表 34、全体で発現率が 5%超の有害事象を基本語別に表 35に示す。

デュルバルマブを投与した 22 例中 19 例（86.4%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 16 例（72.7%）に発現し、その内訳は 1 mg/kg Q2W 群 4 例中 3 例（75.0%）、3 mg/kg Q2W 群 4 例中 3 例（75.0%）、10 mg/kg Q2W 群 4 例中 3 例（75.0%）、15 mg/kg Q3W 群 6 例中 5 例（83.3%）群、20 mg/kg Q4W 群 4 例中 2 例（50.0%）であった。

全体で発現率が 10%超の有害事象は便秘 8 例（36.4%）、悪心 5 例（22.7%）、嘔吐及び発疹各 4 例（18.2%）、口内炎、鼻咽頭炎、そう痒症、食欲減退及び発熱各 3 例（13.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できない発現率が 10%超の有害事象は発疹 4 例（18.2%）、そう痒症、便秘、悪心、口内炎及び発熱各 3 例（13.6%）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書表 44 参照）。

Grade 3 以上の有害事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現し、その内訳は 3 mg/kg Q2W 群の 1 例に発現した低ナトリウム血症、並びに 10 mg/kg Q2W 群の 1 例に発現した甲状腺機能低下症及び遊離トリヨードチロニン減少であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.1 参照）。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現し、その内訳は 3 mg/kg Q2W 群 1 例に発現した肺臓炎及び 10 mg/kg Q2W 群 1 例に発現した遊離トリヨードチロニン減少であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1.1.2.1 参照）。死亡以外の重篤な有害事象の叙述は D4190C00002 試験の治験総括報告書の 11.4.2 項を参照。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現し、その内訳は 10 mg/kg Q2W 群 1 例に発現した肺臓炎及び 20 mg/kg Q4W 群 1 例に発現した大腸炎であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.1.1.1.1 参照）。

表 34　有害事象の分類別発現例数：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]					
	MEDI4736					
	1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Any AE	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	19 (86.4)
Any AE causally related to treatment [b]	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	2 (50.0)	16 (72.7)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, causally related to treatment [b]	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Any AE with fatal outcome = death	0	0	0	0	0	0
Any AE with fatal outcome = death, causally related to treatment [b]	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Any SAE causally related to treatment [b]	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (9.1)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (9.1)

a　Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b　As assessed by the Investigator.
Abbreviations: AE adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); N number of patients receiving in each group; SAE serious adverse event; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

表 35　全体で発現率が 5%超の有害事象：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]					
	MEDI4736					
	1 mg/kg (Q2W) (N=4)	3 mg/kg (Q2W) (N=4)	10 mg/kg (Q2W) (N=4)	15 mg/kg (Q3W) (N=6)	20 mg/kg (Q4W) (N=4)	Total (N=22)
Patients with any AE	**4 (100.0)**	**4 (100.0)**	**3 (75.0)**	**5 (83.3)**	**3 (75.0)**	**19 (86.4)**
便秘	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	8 (36.4)
悪心	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	5 (22.7)
嘔吐	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
口内炎	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	3 (13.6)
そう痒症	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
食欲減退	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	3 (13.6)
発熱	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (13.6)
腹痛	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)
下痢	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
感染性皮膚嚢腫	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
心電図ＱＴ延長	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (9.1)
背部痛	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
不眠症	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	2 (9.1)

a　Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class / preferred term (MedDRA version 19.0).
Number (%) of patients with AEs in decreasing order of frequency of total column
Includes AEs 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 in the initial treatment period.

Abbreviations: AE adverse event; N number of patients receiving in each group; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks

D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

2.7.6.2.2.2.6.2.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）

有害事象の分類別発現例数を表 36、全体で発現率が 5%超の有害事象を表 37、重篤な有害事象を表 38に示す。

デュルバルマブを単独投与した 116 例中 103 例（88.8%）に有害事象が発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 116 例中 74 例（63.8%）に発現した。

胆道癌患者コホートでは 42 例中 36 例（85.7%）、食道癌患者コホートでは 42 例中 36 例（85.7%）、頭頚部扁平上皮癌患者コホートでは 32 例中 31 例（96.9%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は胆道癌患者コホートでは 42 例中 27 例（64.3%）、食道癌患者コホートでは 42 例中 22 例（52.4%）、頭頚部扁平上皮癌患者コホートでは 32 例中 25 例（78.1%）に発現した。

全体で発現率が 10%超の有害事象は疲労及び食欲減退各 19 例（16.4%）、下痢 18 例（15.5%）、悪心 17 例（14.7%）、発熱及び口内炎各 16 例（13.8%）、便秘、甲状腺機能低下症及び不眠症各 12 例（10.3%）であった。

全体で治験薬との因果関係が否定できない発現率が 5%超の有害事象は下痢、口内炎、疲労及び食欲減退各 11 例（9.5%）、倦怠感及び甲状腺機能低下症各 10 例（8.6%）、悪心 8 例（6.9%）、そう痒症及び発疹各 6 例（5.2%）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 46 参照）。

Grade 3 以上の有害事象は 116 例中 31 例（26.7%）に発現した。2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は低ナトリウム血症、間質性肺疾患、貧血、食欲減退、呼吸困難、肺臓炎、リンパ球数減少、悪心、肺感染、脱水及び呼吸不全であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.2 参照）。Grade 3 以上の有害事象は胆道癌患者コホートでは 42 例中 9 例（21.4%）、食道癌患者コホートでは 42 例中 8 例（19.0%）、頭頚部扁平上皮癌患者コホートでは 32 例中 14 例（43.8%）に発現した。

死亡に至った有害事象は 116 例中 4 例（3.4%）に発現し、その内訳は食道癌患者コホート 1 例、頭頚部扁平上皮癌患者コホート 3 例であった。死亡に至った有害事象の叙述は D4190C00002 試験の治験総括報告書の 11.4.1 項を参照。

重篤な有害事象は 116 例中 21 例（18.1%）に発現し、そのうちの 13 例（11.2%）は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のいずれについても、ある癌種コホートで他のコホートに比べて発現率が高い事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の叙述は D4190C00002 試験の治験総括報告書の 11.4.2 項を参照。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 116 例中 6 例（5.2%）に発現し、そのうちの 5 例（4.3%）は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、胆道癌患者コホート、食道癌患者コホート及び頭頚部扁平上皮癌患者コホート間で同程度であった。

表 36　有害事象の分類別発現例数：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Any AE	36 (85.7)	36 (85.7)	31 (96.9)	103 (88.8)
Any AE causally related to treatment [b]	27 (64.3)	22 (52.4)	25 (78.1)	74 (63.8)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	9 (21.4)	8 (19.0)	14 (43.8)	31 (26.7)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, causally related to treatment [b]	8 (19.0)	4 (9.5)	8 (25.0)	20 (17.2)
Any AE with fatal outcome = death	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)
Any AE with fatal outcome = death, causally related to treatment [b]	0	1 (2.4)	2 (6.3)	3 (2.6)
Any SAE	4 (9.5)	7 (16.7)	10 (31.3)	21 (18.1)
Any SAE causally related to treatment [b]	4 (9.5)	2 (4.8)	7 (21.9)	13 (11.2)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)

a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b As assessed by the Investigator.
Abbreviations: AE adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); N number of patients receiving in each cohort; SAE serious adverse event
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

表 37　全体で発現率が 5%超の有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Patients with any AE	**36 (85.7)**	**36 (85.7)**	**31 (96.9)**	**103 (88.8)**
胃腸障害	18 (42.9)	19 (45.2)	16 (50.0)	53 (45.7)
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)
悪心	5 (11.9)	6 (14.3)	6 (18.8)	17 (14.7)
口内炎	4 (9.5)	7 (16.7)	5 (15.6)	16 (13.8)
便秘	2 (4.8)	6 (14.3)	4 (12.5)	12 (10.3)
嘔吐	3 (7.1)	4 (9.5)	4 (12.5)	11 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (28.6)	20 (47.6)	13 (40.6)	45 (38.8)
疲労	6 (14.3)	8 (19.0)	5 (15.6)	19 (16.4)
発熱	6 (14.3)	5 (11.9)	5 (15.6)	16 (13.8)
倦怠感	1 (2.4)	5 (11.9)	5 (15.6)	11 (9.5)
代謝および栄養障害	12 (28.6)	9 (21.4)	16 (50.0)	37 (31.9)
食欲減退	6 (14.3)	7 (16.7)	6 (18.8)	19 (16.4)
感染症および寄生虫症	7 (16.7)	12 (28.6)	11 (34.4)	30 (25.9)
鼻咽頭炎	2 (4.8)	5 (11.9)	2 (6.3)	9 (7.8)
皮膚および皮下組織障害	9 (21.4)	5 (11.9)	12 (37.5)	26 (22.4)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (9.4)	7 (6.0)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (6.3)	7 (6.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.3)	9 (21.4)	6 (18.8)	21 (18.1)
関節痛	2 (4.8)	4 (9.5)	2 (6.3)	8 (6.9)
筋骨格痛	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (3.1)	6 (5.2)
内分泌障害	8 (19.0)	5 (11.9)	3 (9.4)	16 (13.8)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (9.4)	12 (10.3)
精神障害	3 (7.1)	7 (16.7)	6 (18.8)	16 (13.8)
不眠症	3 (7.1)	4 (9.5)	5 (15.6)	12 (10.3)
腎および尿路障害	3 (7.1)	2 (4.8)	3 (9.4)	8 (6.9)
蛋白尿	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)

a Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term (MedDRA version 19.0).
Number (%) of patients with AEs, sorted by system organ class in decreasing order of total, and preferred term in decreasing order of total 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 in the initial treatment period.

Abbreviations: AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of patients receiving in each cohort

D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 45 から引用

表 38　重篤な有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Patients with any serious AE	**4 (9.5)**	**7 (16.7)**	**10 (31.3)**	**21 (18.1)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	2 (4.8)	4 (12.5)	7 (6.0)
間質性肺疾患	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)
呼吸困難	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)
喀血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
呼吸不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
胃腸障害	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)
胃腸出血	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
悪心	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
食道穿孔	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4)	2 (6.3)	3 (2.6)
心臓死	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
疲労	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
倦怠感	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	0	2 (4.8)	1 (3.1)	3 (2.6)
肺感染	0	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (1.7)
肺炎	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0	0	3 (9.4)	3 (2.6)
食欲減退	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)
脱水	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
低血糖	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
肝胆道系障害	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)
血性胆汁	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
肝機能異常	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
心臓障害	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
心嚢液貯留	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)

表 38　重篤な有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
内分泌障害	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
甲状腺障害	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
放射線性肺臓炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
臨床検査	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
脊椎炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
腫瘍出血	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
神経系障害	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
脳浮腫	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)

a Patients with serious AEs are counted once for each system organ class / preferred term (MedDRA version 19.0). Number (%) of patients with AEs, sorted by system organ class in decreasing order of total, and preferred term in decreasing order of total 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 in the initial treatment period.

Abbreviations: AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of patients receiving in each cohort

D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 52 から引用

2.7.6.2.2.2.6.3　注目すべき有害事象

2.7.6.2.2.2.6.3.1　用量漸増期

注目すべき有害事象を表 39に示す。

注目すべき有害事象は 22 例中 12 例（54.5%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.2.1 参照）。

全体で発現率が 10%超の注目すべき有害事象（基本語）は発疹 4 例（18.2%）及びそう痒症 3 例（13.6%）であった。

重篤な注目すべき有害事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象は 22 例中 2 例（9.1%）に発現した（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.2.1 参照）。

表 39　注目すべき有害事象：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Specific adverse event of interest / Preferred term	Number (%) of patients [a]					
	MEDI4736					
	1.0 mg/kg (Q2W)(N=4)	3.0 mg/kg (Q2W)(N=4)	10 mg/kg (Q2W)(N=4)	15 mg/kg (Q3W)(N=6)	20 mg/kg (Q4W)(N=4)	Total (N=22)
Patients with any AESI	**1 (25.0)**	**3 (75.0)**	**3 (75.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**12 (54.5)**
大腸炎（グループ化事象）	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
大腸炎	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (4.5)
皮膚炎（グループ化事象）	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
水疱性皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
多形紅斑	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)
そう痒症	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (13.6)
下痢（グループ化事象）	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
下痢	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
甲状腺機能亢進症（グループ化事象）	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
甲状腺機能低下症（グループ化事象）	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (9.1)
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.5)
肺臓炎（グループ化事象）	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)
肺臓炎	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (9.1)

表 39　注目すべき有害事象：用量漸増期（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Specific adverse event of interest / Preferred term	Number (%) of patients [a]					
	MEDI4736					
	1.0 mg/kg (Q2W)(N=4)	3.0 mg/kg (Q2W)(N=4)	10 mg/kg (Q2W)(N=4)	15 mg/kg (Q3W)(N=6)	20 mg/kg (Q4W)(N=4)	Total (N=22)
発疹（グループ化事象）	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
発疹	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	4 (18.2)
肝臓に関連する事象（グループ化事象）	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	2 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.5)

a Patients with multiple AEs are counted once for each grouped term / preferred term.
Adverse events of special interest (AESI) may either be grouped MedDRA preferred terms or individual MedDRA preferred terms.
Sorted alphabetically by grouped term and preferred term.
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 in the initial 12-month treatment period
MedDRA version 19.0
Abbreviations: AE adverse event; AESI adverse event of special interest; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of patients receiving in each group; Q2W every 2 weeks; Q3W every 3 weeks; Q4W every 4 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 63 から引用

2.7.6.2.2.2.6.3.2 規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）

注目すべき有害事象を表 40に示す。

全体で注目すべき有害事象は 116 例中 48 例（41.4%）に発現し、治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は 116 例中 38 例（32.8%）に発現した。

胆道癌患者コホートでは 42 例中 18 例（42.9%）、食道癌患者コホートでは 42 例中 14 例（33.3%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホートでは 32 例中 16 例（50.0%）に注目すべき有害事象が発現した。

治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は胆道癌患者コホートでは 42 例中 15 例（35.7%）、食道癌患者コホートでは 42 例中 11 例（26.2%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホートでは 32 例中 12 例（37.5%）に発現した（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.2.2 参照）。

全体で発現率が 10%超の注目すべき有害事象（基本語）は下痢 18 例（15.5%）及び甲状腺機能低下症 12 例（10.3%）であった。下痢は胆道癌患者コホートの 8 例（19.0%）、食道癌患者コホートの 6 例（14.3%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホートの 4 例（12.5%）に発現した。甲状腺機能低下症は胆道癌患者コホートの 5 例（11.9%）、食道癌患者コホートの 4 例（9.5%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホートの 3 例（9.4%）に発現した。

Grade 3 以上の注目すべき有害事象は 116 例中 7 例（6.0%）に発現し、その内訳は胆道癌患者コホート 42 例中 3 例（7.1%）、食道癌患者コホート 42 例中 2 例（4.8%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例中 2 例（6.3%）であった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.4.1.2 及び表 11.3.2.10.7.1.2 参照）。

重篤な注目すべき有害事象は 116 例中 4 例（3.4%）に発現し、その内訳は胆道癌患者コホート 42 例中 2 例（4.8%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例中 2 例（6.3%）であった。重篤な注目すべき有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った注目すべき有害事象は認められなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.2.2 参照）。

治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象は 116 例中 3 例（2.6%）に発現し、その内訳は胆道癌患者コホート 42 例中 1 例（2.4%）、頭頸部扁平上皮癌患者コホート 32 例中 2 例（6.3%）であった。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.10.2.2 参照）。

表 40　注目すべき有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Specific adverse event of interest / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
Patients with any AESI	**18 (42.9)**	**14 (33.3)**	**16 (50.0)**	**48 (41.4)**
副腎機能不全（グループ化事象）	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
副腎機能不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
皮膚炎（グループ化事象）	2 (4.8)	3 (7.1)	4 (12.5)	9 (7.8)
湿疹	0	1 (2.4)	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)
そう痒症	2 (4.8)	2 (4.8)	3 (9.4)	7 (6.0)
下痢（グループ化事象）	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)
下痢	8 (19.0)	6 (14.3)	4 (12.5)	18 (15.5)
甲状腺機能亢進症（グループ化事象）	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (6.3)	5 (4.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (6.3)	2 (1.7)
甲状腺機能亢進症	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)
遊離サイロキシン増加	1 (2.4)	0	0	1 (0.9)
甲状腺機能低下症（グループ化事象）	7 (16.7)	5 (11.9)	4 (12.5)	16 (13.8)

表 40　注目すべき有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Specific adverse event of interest / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.8)	0	1 (3.1)	3 (2.6)
甲状腺機能低下症	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (9.4)	12 (10.3)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.7)
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）	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)
注入に伴う反応	2 (4.8)	3 (7.1)	0	5 (4.3)
肺臓炎（グループ化事象）	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (6.3)	6 (5.2)
間質性肺疾患	2 (4.8)	0	2 (6.3)	4 (3.4)
肺臓炎	0	2 (4.8)	0	2 (1.7)
発疹（グループ化事象）	3 (7.1)	3 (7.1)	6 (18.8)	12 (10.3)
発疹	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (6.3)	7 (6.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4)	0	4 (12.5)	5 (4.3)
肝臓に関連する事象（グループ化事象）	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (12.5)	7 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.4)	3 (9.4)	4 (3.4)

表 40　注目すべき有害事象：規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）（D4190C00002 試験、安全性解析対象集団）

Specific adverse event of interest / Preferred term	Number (%) of patients [a]			
	MEDI4736 10 mg/kg (Q2W)			
	胆道癌 (N=42)	食道癌 (N=42)	頭頸部扁平上皮癌 (N=32)	Total (N=116)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)	0	1 (3.1)	2 (1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	2 (6.3)	3 (2.6)
腎臓に関連する事象（グループ化事象）	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (3.4)

a Patients with multiple AEs are counted once for each grouped term / preferred term.
Adverse events of special interest (AESI) may either be grouped MedDRA preferred terms or individual MedDRA preferred terms.
Sorted alphabetically by grouped term and preferred term.
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 in the initial 12-month treatment period
MedDRA version 19.0
Abbreviations: AE adverse event; AESI adverse event of special interest; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of patients receiving in each cohort; Q2W every 2 weeks
D4190C00002 試験の治験総括報告書　表 64 から引用

2.7.6.2.2.2.6.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図等

用量漸増期及び規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）のいずれにおいても、血液学検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある傾向や変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.7 結論

用量漸増期（組入れは日本人のみ）において DLT は認められず、デュルバルマブの MTD に到達しなかった。

用量漸増期においてデュルバルマブ療法の忍容性は良好であり、進行固形悪性腫瘍患者における管理可能な安全性プロファイルを示した。規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）においてもデュルバルマブ療法の忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルを示した。

規模拡大期（デュルバルマブ単独投与）において抗腫瘍効果が認められた。

用量漸増期において、デュルバルマブの薬物動態プロファイルは C_{max} について用量比例性を示し、1～10 mg/kg Q2W の範囲内において $AUC_{0\text{-}t}$ について用量比例性を示した。

ベースライン時点でデュルバルマブに対する ADA 又は中和抗体が陽性であった患者が認められたが、デュルバルマブの薬物動態及び有効性に影響を与えるものではないと考えられた。

2.7.6.2.3 進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国際共同海外第 I/II 相試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験、1108 試験）

以下に、規模拡大期の NSCLC コホートに関する試験方法及び試験成績について記した。

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 41に示した。

表 41 試験方法の概略（1108 試験）

項目	内容
試験の標題	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
試験の目的	<u>主要目的</u> 1. 扁平上皮 NSCLC 及び非扁平上皮 NSCLC 患者におけるデュルバルマブの安全性プロファイルを検討する。 2. 2 レジメン以上の治療歴を有する非扁平上皮 NSCLC 患者並びに 1 レジメン及び 2 レジメン以上の治療歴を有する扁平上皮 NSCLC 患者におけるデュルバルマブの抗腫瘍効果を RECIST 1.1 に従って評価する。 <u>副次的目的</u> 1. デュルバルマブの薬物動態を検討する。 2. デュルバルマブの免疫原性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量探索、規模拡大
選択基準	1. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されており、ステージ IIIB-IV である（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 第 7 版に従う）、又は局所進行癌に対する集学的治療法（放射線療法、外科的切除又は根治的化学放射線療法）後に疾患の再発又は進行（PD）が認められる。 a. 進行 NSCLC では、白金製剤併用化学療法後に実施した維持療法は、別の治療レジメンとはみなさない。 b. 切除可能な疾患に対する白金製剤を用いた術前補助療法、及び局所進行疾患に対する根治切除後又は根治的化学放射線療法後の術後補助療法は、別の治療レジメンとはみなさない。 c. NSCLC の一次治療コホートでは、患者は進行疾患に対する化学療法又は全身抗腫瘍療法（チロシンキナーゼ阻害剤［TKI］、モノクローナル抗体等）による治療歴がない。手術及び局所放射線照射の治療歴は許容する。 d. NSCLC の二次治療コホートでは、EGFR 変異又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）再配列のない患者は進行疾患に対する 1 レジメンの白金製剤併用化学療法後に疾患の進行（PD）又は再発がみられなければならない。EGFR 変異又は ALK 再配列のある患者は進行疾患に対する TKI による治療又は白金製剤併用化学療法後に疾患の進行（PD）又は再発がみら

表 41　試験方法の概略（1108 試験）

項目	内容
	れなければならない。 e. NSCLC の三次治療又はそれ以降の治療コホートでは、進行疾患に対する白金製剤併用化学療法及び 1 レジメン以上の全身療法の両方を受けた後に、疾患の進行（PD）又は再発がみられなければならない。EGFR 変異又は ALK 再配列のある患者は TKI による別の治療を受けていること。別の治療とは、米国又は欧州で二次治療以降の治療として承認されている単独投与又は併用投与の薬剤、又はドセタキセルの対象とならない患者でのビノレルビン若しくはゲムシタビンを用いた標準治療である。 2. 腫瘍の PD-L1 発現については、以下を満たすこと。 a. 非扁平上皮 NSCLC では、組入れ前の検査で PD-L1 発現（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）が確認された患者。 b. 扁平上皮 NSCLC では、組入れ前の検査で PD-L1 発現が確認された患者が一次治療コホートは 10 例以上、二次治療コホート及び三次治療コホート又はそれ以降の治療コホートは各 35 例以上であること。
除外基準	1. デュルバルマブの初回投与前 4 週間以内に免疫療法又は抗癌剤の治験薬の投与を受けた患者。デュルバルマブの初回投与前 6 週間以内にモノクローナル抗体（治験薬、又は免疫療法として）の投与を受けた患者。 2. 過去に抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の曝露を受けた患者。
目標症例数	非扁平上皮 NSCLC 患者コホート：約 110～140 例（約 10～30 例は治療歴のない患者、約 20～30 例は 1 レジメンの治療歴のある患者、約 80 例は 2 レジメン以上の治療歴のある患者）。 扁平上皮 NSCLC 患者コホート：約 170～190 例（約 10～30 例は治療歴のない患者、約 80 例は 1 レジメンの治療歴のある患者、約 80 例は 2 レジメン以上の治療歴のある患者）。
使用薬剤	凍結乾燥製剤としてデュルバルマブを 200 mg 含有する。注射用水 4.0 mL で再溶解して得られる液は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース（二水和物）、0.02%（weight/volume）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。
用法・用量	10 mg/kg Q2W 静脈内投与
投与期間	最長 12 カ月間投与することとした。進行（PD）が確定した場合、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合、又はその他の理由により投与を中止する場合には、12 カ月未満で投与を中止することとした。進行（PD）が発現した際に、臨床的悪化がなく、患者に治療によるベネフィットがあると治験担当医師が判断する場合は、デュルバルマブ投与を継続できることとした。12 カ月間のデュルバルマブ投与終了時まで DC（完全奏効［CR］、部分奏効［PR］又は安定［SD］）が達成及び維持されている又は臨床的ベネフィットがある患者、及び追跡調査期中に進行（PD）のエビデンスが認められた患者は、デュルバルマブ投与を再開し、最長 12 カ月間は投与を継続できることとした。投与を再開できるのは 1 回のみとした。

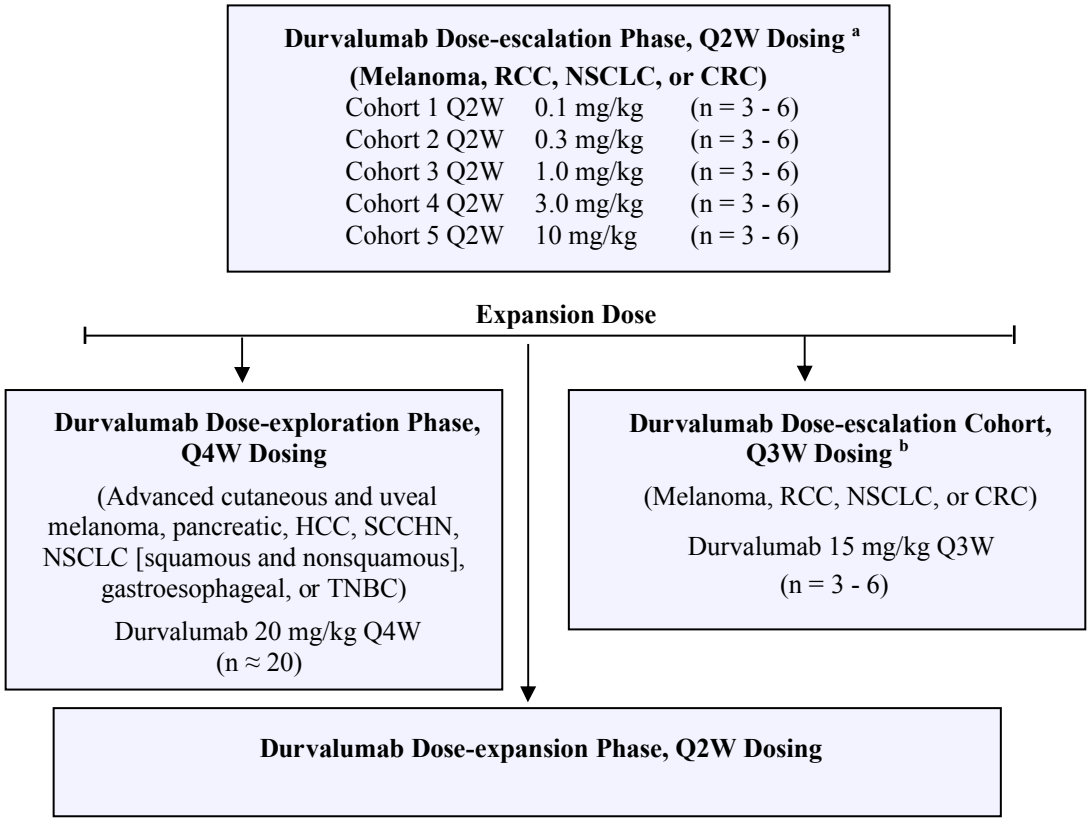
表 41　試験方法の概略（1108 試験）

項目	内容
試験スケジュール	1108 試験の治験実施計画書の表 5.1-1、表 5.1-2 及び表 5.1-3 を参照。
評価項目	有効性の評価項目 RECIST 1.1 に基づく評価を用いた以下の項目 • 客観的腫瘍縮小効果 • ORR • 奏効期間 • 腫瘍サイズの変化 • DCR • PFS • OS 安全性の評価項目 • 有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図 薬物動態の評価項目 • デュルバルマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ 免疫原性の評価項目 • 抗デュルバルマブ抗体
解析方法	主要評価項目 有効性の主要評価項目である OR は、RECIST 1.1 に従った BICR を用いた最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の患者から算出した。ORR は、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の患者の割合とし、直接確率法により、95% CI とともに推定した。 RECIST 1.1 に従った BICR を用いた ORR を 95% CI とともに推定した。 副次的評価項目 薬物動態 血清中デュルバルマブ濃度を投与量コホート別に集計し、採血時点毎の要約統計量を示した。投与量コホート別に計画どおりに採血された血清中デュルバルマブ濃度を用いてノンコンパートメント解析を行った。可能であれば、AUC、C_{max}、全身クリアランス、消失半減期等の薬物動態パラメータを求めることとした。 免疫原性 抗デュルバルマブ抗体を発現した患者の例数及び割合を算出した。可能であれば、抗デュルバルマブ抗体がデュルバルマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。 抗腫瘍効果（ORR 以外） DCR は、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）が達成及び 12 週間以上維持されている患者の割合とし、解析は ORR と同様に行った。奏効期間は、

表 41　試験方法の概略（1108 試験）

項目	内容
	初めて奏効と記録された日から進行（PD）と記録された日又は死亡日まで（いずれか早い方）の期間とし、奏効が認められた集団において Kaplan-Meier 法により評価した。 PFS は、デュルバルマブの投与開始日から進行（PD）と記録された日又は死亡日まで（いずれか早い方）の期間とし、Kaplan-Meier 法により評価した。OS は、デュルバルマブの投与開始日から死亡日までの期間とし、Kaplan-Meier 法により評価した。 <u>安全性</u> 安全性及び忍容性のデータはコホート別に集計した。
試験実施施設	9 カ国、77 施設
試験期間	2012 年 8 月 28 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

図 8　　試験のフローチャート（1108 試験）



CRC = colorectal cancer; HCC = hepatocellular carcinoma; MTD = maximum tolerated dose; NSCLC = non small cell lung cancer; OBD = optimal biologic dose; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; RCC = renal cell carcinoma; SCCHN = squamous cell carcinoma of the head and neck; TNBC = triple negative breast cancer.

Note: The Q3W durvalumab dose-escalation cohort, the Q4W dose-exploration phase, and the durvalumab dose-expansion phase were to be conducted in parallel.

a　If 2 or more dose-limiting toxicities were observed in the first cohort, the starting dose may have been de escalated to 0.05 mg/kg given Q3W. Provided the MTD was not exceeded at the 10 mg/kg dose level, higher doses may have been further explored based on clinical, safety, and PK/pharmacodynamic data. Intermediate doses may also have been explored at the discretion of the sponsor based on available data.

b　The first cohort of 3-6 subjects was to receive durvalumab at a dose equivalent to the highest dose level that did not exceed the MTD or OBD in the Q2W dose-escalation phase. Dose escalation may have proceeded with sequential cohorts of 3-6 subjects dependent on acceptable safety, PK/pharmacodynamic, and clinical data.

1108 試験の治験総括報告書　図 9.1-1 から引用

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳

試験全体の患者の内訳を図 9に示す。

NSCLC 患者コホートでは投与終了時点までに、304 例（扁平上皮癌 160 例、非扁平上皮癌 144 例）が NSCLC 患者コホートに組み入れられ、治験薬の投与を受けていた（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.1.7 及び表 14.1_2.1.8 参照）。304 例中 64 例が未治療例（一次治療コホート）、240 例が既治療例（二次治療以降コホート）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-2 参照）。304 例中 165 例は PD-L1 高発現、120 例は PD-L1 低発現／陰性、19 例は PD-L1 発現状態不明であった（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-1 参照）。

252 例（82.9%）の NSCLC 患者が 12 カ月間の治験薬の投与を完了せず、中止していた。主な投与中止理由は病勢進行（PD）151 例（49.7%）であった。投与中止理由の割合は、死亡を除き（PD-L1 高発現 4.2%、PD-L1 低発現／陰性 20.0%）、PD-L1 発現状態にかかわらず同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-1 参照）。

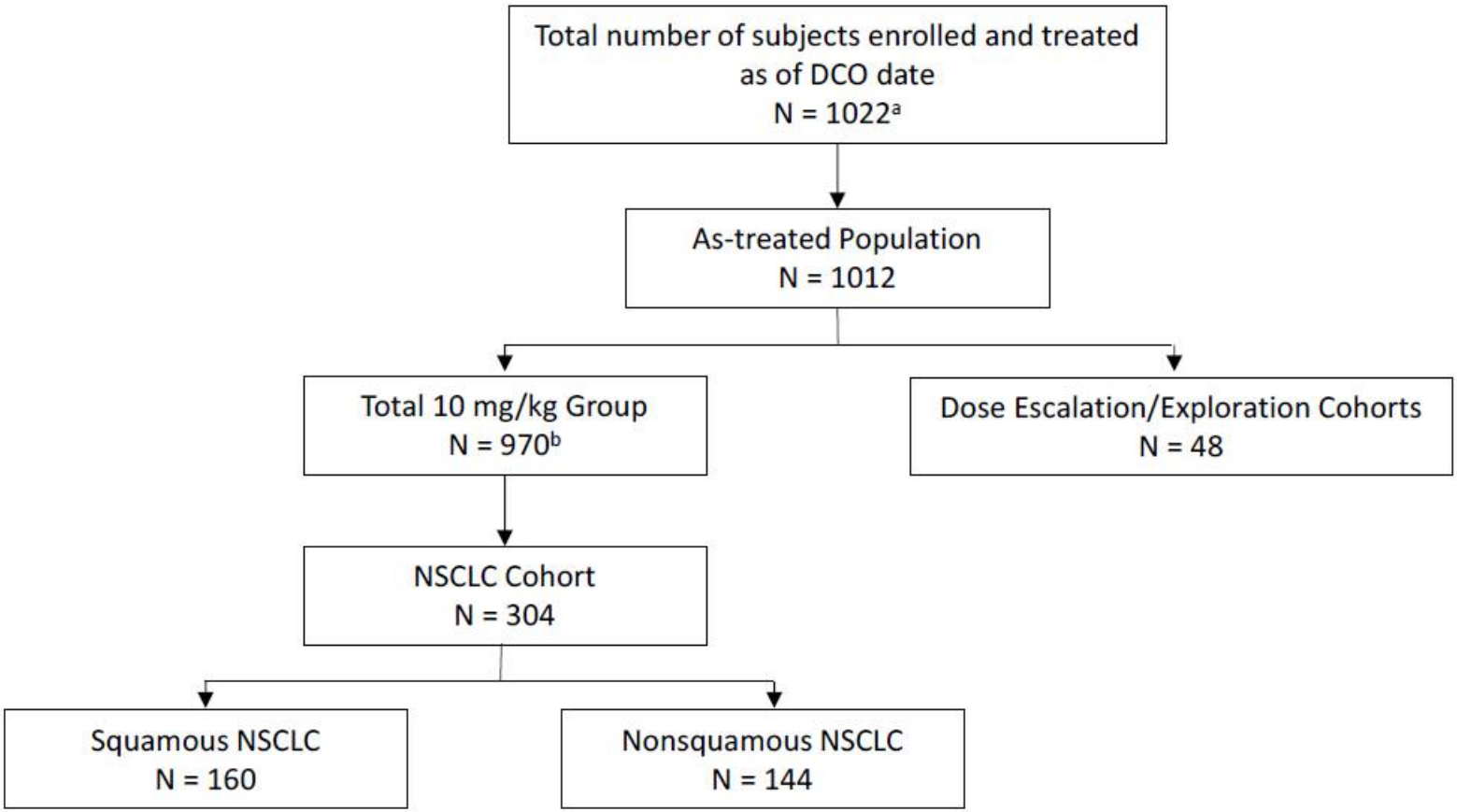
データカットオフ時点で、69 例（22.7%）が試験継続中（投与終了後の追跡期間中）であり、試験継続中の患者の割合は PD-L1 低発現／陰性（12.5%）と比べて PD-L1 高発現（29.7%）で高かった。235 例（77.3%）が試験を完了していなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-1 参照）。

データカットオフ時点で試験継続中の患者の割合は、二次治療以降コホート（18.8%）と比べて一次治療コホート（37.5%）で高かったが、これは一次治療コホートでの死亡例が少なかったことによる（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-2 参照）。

扁平上皮 NSCLC 患者コホートと非扁平上皮 NSCLC 患者コホートの間で、試験終了時点の患者の内訳に大きな差は認められなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.1.7 及び表 14.1_2.1.8 参照）。NSCLC 患者コホート 304 例の追跡調査期間の中央値は 27.04 カ月（範囲：0.3～40.5 カ月）であり、大部分の患者（239 例、78.6%）が 12 カ月以上であった（1108 試験の治験総括報告書　表 10.1.3-4 参照）。

FAS は 272 例（扁平上皮 NSCLC 患者 142 例、非扁平上皮 NSCLC 患者 130 例、PD-L1 高発現患者 146 例、PD-L1 低発現／陰性患者 108 例、PD-L1 発現状態不明患者 18 例）、As-treated 集団は 304 例（扁平上皮 NSCLC 患者 160 例、非扁平上皮 NSCLC 患者 144 例、PD-L1 高発現患者 165 例、PD-L1 低発現／陰性患者 120 例、PD-L1 発現状態不明患者 19 例）であった。薬物動態解析対象集団は 993 例であった。免疫原性態解析対象集団は 835 例であった。

図 9　　患者の内訳（1108 試験）



2L+ = second line or greater; DCO = data cutoff; NSCLC = non small cell lung cancer; Q2W = every 2 weeks.
Note: 2L+ postplatinum subjects had progressed while on or after a platinum-based therapy, including those subjects who progressed within 12 months of receiving therapy in a neo-adjuvant/adjuvant setting.
a　The total of 1,022 subjects includes 10 subjects who initiated durvalumab therapy < 30 days prior to [redacted]20[redacted]
b　The total 10 mg/kg group includes 6 subjects treated at 10 mg/kg Q2W in the dose-escalation phase.
1108 試験の治験総括報告書　図 11.1-1 から引用

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 42並びにベースライン時の疾患の特性を表43に示す。

年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：26～87 歳）であり、男性（56.3%）が多かった。人種は白人（75.9%）が最も多く、次いでアジア人（19.4%）が多かった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status は 1（75.6%）、過去の喫煙者（73.0%）が多かった。これらの特性について、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者、一次治療コホートと二次治療以降コホートとの間に明らかな差はみられなかった。組織型による特性の比較では、非扁平上皮 NSCLC 患者コホートでは男性（41.7%）よりも女性（58.3%）の割合が高かったが、それ以外の特性は扁平上皮 NSCLC 患者コホートと同様であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_4.7 及び表 14.1_4.8 参照）。

初回診断時のステージは、大部分の患者がステージ III（25.3%）又はステージ IV（57.9%）であり、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者との間に明らかな差はみられなかった。

診断から試験組入れ時までの期間の中央値は、一次治療コホート（3.52 カ月［範囲：1.0～132.4 カ月］）と比べて二次治療以降コホート（17.68 カ月［範囲：2.0～188.7 カ月］）で長かった。初回診断時及び試験組入れ時のステージ IV の患者の割合は、一次治療コホートと比べて二次治療以降コホートで高く、初回診断時及び試験組入れ時のステージ III の患者の割合は、二次治療以降コホートと比べて一次治療コホートで高かった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.3-2 参照）。初回診断時のステージにおいて、扁平上皮 NSCLC 患者コホート（III 35.0%、IV 43.8%）と非扁平上皮 NSCLC 患者コホート（III 14.6%、IV 73.6%）で差がみられた（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_5.7 及び表 14.1_5.8 参照）。

表 42　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（1108 試験、As-treated 集団）

Characteristic	NSCLC Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120	PD-L1 Unknown N = 19[a]
Age (years)				
n	304	165	120	19
Median	65.0	65.0	64.0	65.0
Min, Max	26, 87	26, 85	35, 87	38, 81
< 50	31 (10.2%)	18 (10.9%)	11 (9.2%)	2 (10.5%)
≥ 50 - < 65	115 (37.8%)	59 (35.8%)	50 (41.7%)	6 (31.6%)
≥ 65 - < 75	107 (35.2%)	62 (37.6%)	38 (31.7%)	7 (36.8%)
≥ 75	51 (16.8%)	26 (15.8%)	21 (17.5%)	4 (21.1%)
Sex				
n	304	165	120	19
Female	133 (43.8%)	65 (39.4%)	60 (50.0%)	8 (42.1%)
Male	171 (56.3%)	100 (60.6%)	60 (50.0%)	11 (57.9%)
Race[b]				
n	299	162	118	19
Asian	58 (19.4%)	41 (25.3%)	15 (12.7%)	2 (10.5%)
Black or African American	10 (3.3%)	2 (1.2%)	6 (5.1%)	2 (10.5%)
White	227 (75.9%)	115 (71.0%)	97 (82.2%)	15 (78.9%)
Other	4 (1.3%)	4 (2.5%)	0	0
Ethnicity				
n	299	162	118	19
Hispanic or Latino	12 (4.0%)	2 (1.2%)	8 (6.8%)	2 (10.5%)
Not Hispanic or Latino	287 (96.0%)	160 (98.8%)	110 (93.2%)	17 (89.5%)
ECOG performance status				
n	303	165	119	19
0	74 (24.4%)	42 (25.5%)	28 (23.5%)	4 (21.1%)
1	229 (75.6%)	123 (74.5%)	91 (76.5%)	15 (78.9%)
Smoking history				
n	304	165	120	19
Current	36 (11.8%)	21 (12.7%)	14 (11.7%)	1 (5.3%)
Former	222 (73.0%)	123 (74.5%)	84 (70.0%)	15 (78.9%)
Never	46 (15.1%)	21 (12.7%)	22 (18.3%)	3 (15.8%)

表 42　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（1108 試験、As-treated 集団）

Characteristic	NSCLC Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120	PD-L1 Unknown N = 19[a]
Number of pack/year				
n	283	154	111	18
Median	30.00	30.00	24.00	27.50
Min, Max	0.0, 15.0	0.0, 150.0	0.0, 125.0	0.0, 60.0
Metastatic sites of disease at baseline[c]				
Visceral	284 (93.4%)	156 (94.5%)	109 (90.8%)	19 (100%)
Liver	96 (31.6%)	53 (32.1%)	39 (32.5%)	4 (21.1%)
Lymph node only	9 (3.0%)	5 (3.0%)	4 (3.3%)	0

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; Q2W = every 2 weeks.

a Nineteen subjects had unknown PD-L1 status due to insufficient tumor cells for analysis (n = 12), samples not received from sites (n = 3), and incorrect sample information (n = 4).

b Each race category counts subjects who selected only that category.

c Site of disease at baseline was derived from the baseline disease assessment. Visceral metastasis was defined as liver, lung, and bone metastasis.

1108 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.3-1 から引用

表 43　ベースライン時の疾患の特性（1108 試験、As-treated 集団）

Characteristic	NSCLC Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120	PD-L1 Unknown N = 19[a]
Time from diagnosis to study entry (months)				
n	296	162	115	19
Median	14.93	12.50	18.33	14.82
Min, Max	1.0, 188.7	1.0, 188.7	1.1, 144.3	3.8, 89.0
Stage at initial diagnosis				
I	17 (5.6%)	10 (6.1%)	6 (5.0%)	1 (5.3%)
II	28 (9.2%)	16 (9.7%)	10 (8.3%)	2 (10.5%)
III	77 (25.3%)	40 (24.2%)	33 (27.5%)	4 (21.1%)
IV	176 (57.9%)	97 (58.8%)	67 (55.8%)	12 (63.2%)
Unknown	6 (2.0%)	2 (1.2%)	4 (3.3%)	0
Stage at study entry				
I	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
II	2 (0.7%)	2 (1.2%)	0	0
III	28 (9.2%)	15 (9.1%)	9 (7.5%)	4 (21.1%)
IV	273 (89.8%)	147 (89.1%)	111 (92.5%)	15 (78.9%)

Max = maximum; Min = minimum; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; Q2W = every 2 weeks.

a　Nineteen subjects had unknown PD-L1 status due to insufficient tumor cells for analysis (n = 12), samples not received from sites (n = 3), and incorrect sample information (n = 4).

1108 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.3-1 から引用

2.7.6.2.3.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.3.2.3.1　主要解析：客観的奏効率（ORR）

RECIST 1.1 に従った BICR を用いた ORR を表 44、治療レジメン数別の ORR を表 45、並びに組織型別の ORR を表 46（扁平上皮癌）及び表 47（非扁平上皮癌）に示す。

272 例中 41 例に奏効が認められ、ORR は 15.1%（95% CI：11.0～19.9%）であった。PD-L1 高発現患者（33/146 例、22.6%、95% CI：16.1～30.3%）の ORR は、PD-L1 低発現／陰性患者（5/108 例、4.6%、95% CI：1.5～10.5%）と比べて高かった。As-treated 集団の ORR も FAS と同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.6.1.1 参照）。

一次治療コホートの ORR は 25.9%（14/54 例、95% CI：15.0～39.7%）、二次治療以降コホートの ORR は 12.4%（27/218 例、95% CI：8.3～17.5%）であった。As-treated 集団の ORR も FAS と同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.6.1.2 及び表 14.2_1.1.6.1.3 参照）。

二次治療以降コホートでは扁平上皮癌と非扁平上皮癌で ORR は同程度であったが（扁平上皮癌の ORR は 12.9%、15/116 例、95% CI：7.4～20.4%、非扁平上皮癌の ORR は 11.8%、12/102 例、95% CI：6.2～19.6%）、一次治療コホートでは非扁平上皮癌の ORR（32.1%、9/28 例、95% CI：15.9～52.4%）は扁平上皮癌の ORR（19.2%、5/26 例、95% CI：6.6～39.4%）と比べて高かった。ただし、一次治療コホートと二次治療以降コホートでは、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者の組入れ割合に差があった。As-treated 集団でも同様の傾向がみられた（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.7.1.2 及び表 14.2_1.1.8.1.2 参照）。

表 44　　盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）

Parameter	NSCLC Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 272	PD-L1 High N = 146	PD-L1 Low/Neg N = 108	PD-L1 Unknown N = 18
ORR, n (%) (95% CI)	41 (15.1) (11.0, 19.9)	33 (22.6) (16.1, 30.3)	5 (4.6) (1.5, 10.5)	3 (16.7) (3.6, 41.4)
Best Overall Response, n (%)				
CR	2 (0.7)	2 (1.4)	0	0
PR	39 (14.3)	31 (21.2)	5 (4.6)	3 (16.7)
Unconfirmed PR	4 (1.5)	4 (2.7)	0	0
SD	77 (28.3)	39 (26.7)	32 (29.6)	6 (33.3)
PD	111 (40.8)	56 (38.4)	49 (45.4)	6 (33.3)
Not evaluable	43 (15.8)	18 (12.3)	22 (20.4)	3 (16.7)

CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease.
1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.1.1-1 から引用

表 45　治療レジメン数別の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）

Parameter	NSCLC 1L Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W				NSCLC 2L+ Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 54	PD-L1 High N = 41	PD-L1 Low/Neg N = 11	PD-L1 Unknown N = 2	Total N = 218	PD-L1 High N = 105	PD-L1 Low/Neg N = 97	PD-L1 Unknown N = 16
ORR, n (%) (95% CI)	14 (25.9) (15.0, 39.7)	11 (26.8) (14.2, 42.9)	2 (18.2) (2.3, 51.8)	1 (50.0) (1.3, 98.7)	27 (12.4) (8.3, 17.5)	22 (21.0) (13.6, 30.0)	3 (3.1) (0.6, 8.8)	2 (12.5) (1.6, 38.3)
Best overall response, n (%)								
CR	1 (1.9)	1 (2.4)	0	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
PR	13 (24.1)	10 (24.4)	2 (18.2)	1 (50.0)	26 (11.9)	21 (20.0)	3 (3.1)	2 (12.5)
Unconfirmed PR	1 (1.9)	1 (2.4)	0	0	3 (1.4)	3 (2.9)	0	0
SD	18 (33.3)	15 (36.6)	3 (27.3)	0	59 (27.1)	24 (22.9)	29 (29.9)	6 (37.5)
PD	16 (29.6)	11 (26.8)	4 (36.4)	1 (50.0)	95 (43.6)	45 (42.9)	45 (46.4)	5 (31.3)
Not evaluable	6 (11.1)	4 (9.8)	2 (18.2)	0	37 (17.0)	14 (13.3)	20 (20.6)	3 (18.8)

1L = first line; 2L+ = second line or greater; CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease.
1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.1.1-2 から引用

表 46　扁平上皮癌の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）

Parameter	Squamous NSCLC 1L Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W				Squamous NSCLC 2L+ Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 26	PD-L1 High N = 18	PD-L1 Low/Neg N = 7	PD-L1 Unknown N = 1	Total N = 116	PD-L1 High N = 68	PD-L1 Low/Neg N = 41	PD-L1 Unknown N = 7
ORR, n (%) (95% CI)	5 (19.2) (6.6, 39.4)	4 (22.2) (6.4, 47.6)	1 (14.3) (0.4, 57.9)	0 (0.0, 97.5)	15 (12.9) (7.4, 20.4)	14 (20.6) (11.7, 32.1)	1 (2.4) (0.1, 12.9)	0 (0.0, 41.0)
Best overall response, n (%)								
CR	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.5)	0	0
PR	5 (19.2)	4 (22.2)	1 (14.3)	0	14 (12.1)	13 (19.1)	1 (2.4)	0
Unconfirmed PR	-	-	-	-	3 (2.6)	3 (4.4)	0	0
SD	7 (26.9)	5 (27.8)	2 (28.6)	0	33 (28.4)	18 (26.5)	12 (29.3)	3 (42.9)
PD	10 (38.5)	7 (38.9)	2 (28.6)	1 (100)	50 (43.1)	29 (42.6)	19 (46.3)	2 (28.6)
Not evaluable	4 (15.4)	2 (11.1)	2 (28.6)	0	18 (15.5)	7 (10.3)	9 (22.0)	2 (28.6)

1L = first line; 2L+ = second line or greater; CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease.
1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.1.1-3 から引用

表 47　非扁平上皮癌の盲検下での独立中央評価（RECIST 1.1）を用いた客観的奏効率（1108 試験、FAS）

Parameter	Nonsquamous NSCLC 1L Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W				Nonsquamous NSCLC 2L+ Cohort Durvalumab 10 mg/kg Q2W			
	Total N = 28	PD-L1 High N = 23	PD-L1 Low/Neg N = 4	PD-L1 Unknown N = 1	Total N = 102	PD-L1 High N = 37	PD-L1 Low/Neg N = 56	PD-L1 Unknown N = 9
ORR, n (%) (95% CI)	9 (32.1) (15.9, 52.4)	7 (30.4) (13.2, 52.9)	1 (25.0) (0.6, 80.6)	1 (100) (2.5, 100)	12 (11.8) (6.2, 19.6)	8 (21.6) (9.8, 38.2)	2 (3.6) (0.4, 12.3)	2 (22.2) (2.8, 60.0)
Best overall response, n (%)								
CR	1 (3.6)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
PR	8 (28.6)	6 (26.1)	1 (25.0)	1 (100)	12 (11.8)	8 (21.6)	2 (3.6)	2 (22.2)
Unconfirmed PR	1 (3.6)	1 (4.3)	0	0	-	-	-	-
SD	11 (39.3)	10 (43.5)	1 (25.0)	0	26 (25.5)	6 (16.2)	17 (30.4)	3 (33.3)
PD	6 (21.4)	4 (17.4)	2 (50.0)	0	45 (44.1)	16 (43.2)	26 (46.4)	3 (33.3)
Not evaluable	2 (7.1)	2 (8.7)	0	0	19 (18.6)	7 (18.9)	11 (19.6)	1 (11.1)

1L = first line; 2L+ = second line or greater; CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease.
1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.1.1-4 から引用

2.7.6.2.3.2.3.2 副次的解析

奏効までの期間

奏効例 41 例の奏効までの期間の中央値は 2.56 カ月（範囲：1.1～6.9 カ月）であり、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者とで同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-1 参照）。

一次治療コホートの奏効例 14 例の奏効までの期間の中央値は 2.60 カ月（範囲：1.2～5.5 カ月）、二次治療以降コホートの奏効例 27 例の奏効までの期間の中央値は 1.91 カ月（範囲：1.1～6.9 カ月）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-2 参照）。

扁平上皮癌患者の奏効例 20 例の奏効までの期間の中央値は 2.56 カ月（範囲：1.2～6.9 カ月）、非扁平上皮癌患者の奏効例 21 例の奏効までの期間の中央値は 1.91 カ月（範囲：1.1～3.7 カ月）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.7.2.1 及び表 14.2_1.1.8.2.1 参照）。

奏効期間

奏効例 41 例の奏効期間の中央値は 19.35 カ月（範囲：1.4+～29.0+カ月）であった。データカットオフ時点で、奏効例 41 例中 22 例（53.7%）で奏効が持続していた。奏効期間が 6 カ月以上の患者は 26 例（63.4%）、12 カ月以上の患者は 15 例（36.6%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-1 参照）。

一次治療コホートの奏効例 14 例の奏効期間の中央値は 19.35 カ月（範囲：2.8～19.4 カ月）、二次治療以降コホートで奏効が認められた 27 例の奏効期間の中央値は未到達であった。6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点での奏効例の割合は、二次治療以降コホートと比べて一次治療コホートで高かった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-2 参照）。

扁平上皮癌患者の奏効例 20 例の奏効期間の中央値は 10.64 カ月（範囲：1.4+～29.0+カ月）、非扁平上皮癌患者の奏効例 21 例の奏効期間の中央値は未到達であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.7.2.1 及び表 14.2_1.1.8.2.1 参照）。

腫瘍サイズの変化

腫瘍サイズの縮小は、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者のいずれにおいても認められた。PD-L1 高発現患者では、165 例中 73 例に腫瘍サイズの縮小が認められ、そのうちの 50 例は腫瘍サイズのベースラインからの変化率が 30%以上であった。PD-L1 低発現／陰性患者では、120 例中 34 例に腫瘍サイズの縮小が認められ、そのうちの 15 例は腫瘍サイズのベースラインからの変化率が 30%以上であった。PD-L1 発現状態不明患者では、19 例中 7 例に腫瘍サイズの縮小が認められ、そのうちの 3 例は腫瘍サイズのベースラインからの変化率が 30%以上であった（1108 試験の治験総括報告書　表 16.2_6.4.3.1 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

FAS 272 例の BICR による DCR は 43.4%（95% CI：37.4～49.5%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-6 参照）。16 週時点での DCR は 30.9%（84/272 例）、24 週時点での DCR は 24.3%（66/272 例）であった。PD-L1 高発現患者の DCR、16 週時点での DCR 及び 24 週時点での DCR は、PD-L1 低発現／陰性患者と比べて高かった。DCR、16 週時点での DCR 及び 24 週時点での DCR は、扁平上皮癌患者と非扁平上皮癌患者との間で大きな差はみられなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.7.2.1 及び表 14.2_1.1.8.2.1 参照）。

一次治療コホート 54 例の DCR は 59.3%（95% CI：45.0～72.4%）、二次治療以降コホート 218 例の DCR は 39.4%（95% CI：32.9～46.3%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-7 参照）。治療レジメン数にかかわらず、PD-L1 高発現患者の DCR は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて高かった。一次治療コホートでは扁平上皮癌患者の DCR は非扁平上皮癌患者と比べて低かったが、二次治療以降コホートでは扁平上皮癌患者と非扁平上皮癌患者とで DCR は同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_1.1.7.2.2 及び表 14.2_1.1.8.2.2［一次治療コホート］並びに表 14.2_1.1.7.2.4 及び表 14.2_1.1.8.2.4［二次治療以降コホート］参照）。

無増悪生存期間（PFS）

As-treated 集団でイベントが認められた 241 例の PFS の中央値は 1.9 カ月（95% CI：1.4～2.6 カ月）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3-9 参照）。PD-L1 高発現患者でイベントが認められた 122 例の PFS の中央値は 2.9 カ月（95% CI：1.7～3.9 カ月）、PD-L1 低発現／陰性患者でイベントが認められた 105 例の PFS の中央値は 1.4 カ月（95% CI：1.3～1.6 カ月）であった。PD-L1 高発現患者の 3 カ月、6 カ月、9 カ月及び 12 カ月無増悪生存率は、PD-L1 低発現／陰性患者と比べて高かった。扁平上皮癌患者と非扁平上皮癌患者との間に無増悪生存率の大きな差はみられなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_4.1.7.1.1 及び表 14.2_4.1.8.1.1 参照）。

全生存期間（OS）

304 例の追跡調査期間の中央値は 27.04 カ月（範囲：0.3～40.5 カ月）であり、OS（174 例）の中央値は 13.4 カ月（95% CI：9.3～15.5 カ月）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6、表 11.4.1.2.3-14 及び図 11.4.1.2.3-12 参照）。6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点での生存割合はそれぞれ 65.8%（95% CI：59.9～71.0%）、57.2%（95% CI：51.0～62.9%）及び 51.1%（95% CI：44.8～57.0%）であった。PD-L1 高発現患者の OS の中央値は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて大きく、PD-L1 高発現患者の生存割合は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて高かった。扁平上皮癌患者と非扁平上皮癌患者の OS は同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_5.1.7.1.1 及び表 14.2_5.1.8.1.1 参照）。

一次治療コホート 64 例の追跡調査期間の中央値は 17.58 カ月（範囲：1.0～36.8 カ月）であり、OS（27 例）の中央値は 20.8 カ月（95% CI：14.0 カ月～評価不能）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6.1、表 11.4.1.2.3-15 及び図 11.4.1.2.3-13 参照）。二次治療以降コホート 240 例の追跡調査期間の中央値は 29.40 カ月（範囲：0.3～40.5 カ月）であり、OS（147 例）の中央値は 10.2 カ月（95% CI：8.2～14.0%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6.2、表 11.4.1.2.3-15 及び図 11.4.1.2.3-14 参照）。OS の中央値と同様に、一次治療コホートの 6 カ月、9 カ月及び 12 カ月時点での生存割合は二次治療以降コホートと比べて高かった。両コホートとも PD-L1 高発現患者の OS の中央値は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて大きく、PD-L1 高発現患者の生存割合は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて高かった。一次治療コホートでは非扁平上皮癌患者の 9 カ月及び 12 カ月時点での生存割合が扁平上皮癌患者と比べて高かった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_5.1.7.1.2 及び表 14.2_5.1.8.1.2 参照）。二次治療以降コホートでは扁平上皮癌患者の 6 カ月及び 9 カ月時点での生存割合が非扁平上皮癌患者と比べて高かった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.2_5.1.7.1.4 及び表 14.2_5.1.8.1.4 参照）。ただし、一次治療コホートと二次治療以降コホートでは、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者の組入れ割合に差があった。

2.7.6.2.3.2.4　　薬物動態の結果

2.7.6.2.3.2.4.1　　薬物動態

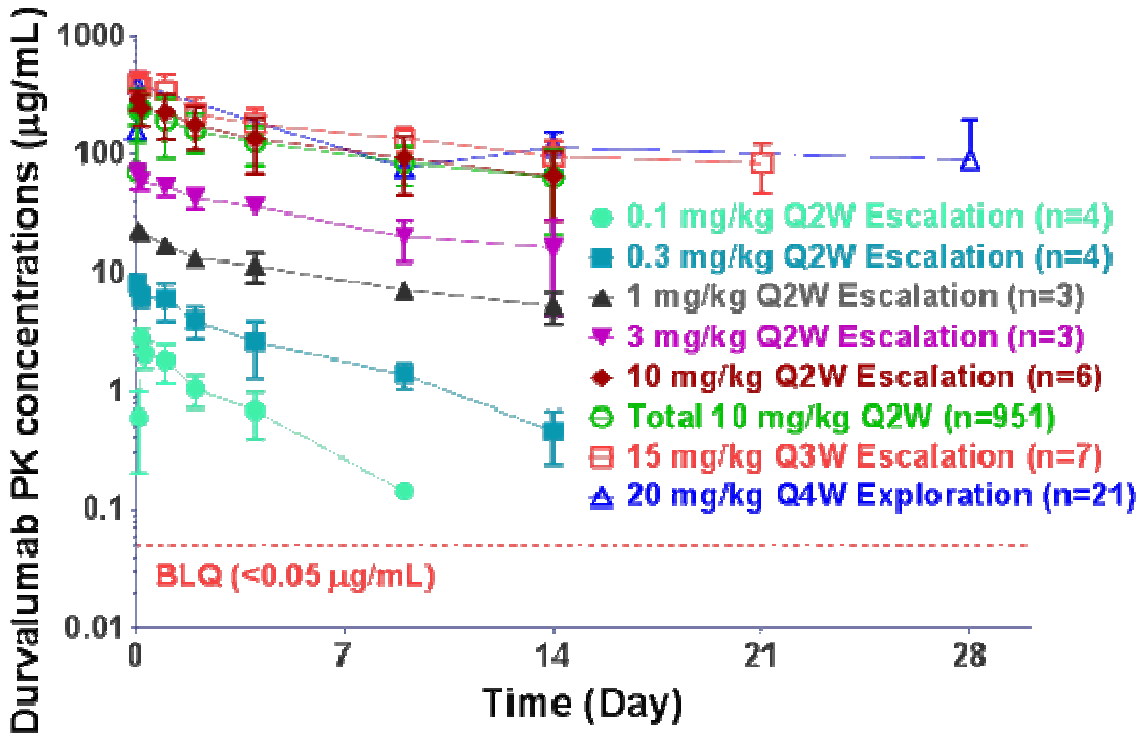
データカットオフ時点で、薬物動態解析対象集団 993 例の患者からデュルバルマブ 0.1～10 mg/kg Q2W 及び 15 mg/kg Q3W（用量漸増期）、10 mg/kg Q2W（規模拡大期）並びに 20 mg/kg Q4W（用量探索期）静脈内投与したときの薬物動態データが得られた。

デュルバルマブを静脈内に初回投与したときの血清中デュルバルマブ濃度推移を図 10に、デュルバルマブの薬物動態パラメータを表 48に示す。

デュルバルマブを静脈内に初回投与したとき、3 mg/kg 未満の用量においてはデュルバルマブの消失はやや速く、線形性はみられなかったが（標的介在性消失に起因するものと考えられる）、3 mg/kg 以上の用量においては用量の増加にともない血清中デュルバルマブ濃度も高くなり、線形性がみられた。

デュルバルマブの反復投与により累積が認められ、およそ投与 16 週（Q2W で 8 回投与後）で定常状態に達した。

図 10　　デュルバルマブ静脈内初回投与後（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W、20 mg/kg Q4W）の血清中デュルバルマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（1108 試験）



BLQ = below the limit of quantification; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks.
1108 試験の治験総括報告書　図 11.4.4.1-1 から引用

表 48　デュルバルマブ静脈内初回投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（1108 試験）

Dose (mg/kg)	Schedule	Geometric Mean (n, geometric %CV)								
		t_{max1} (day)	C_{max1} (μg/mL)	C_{max1}_D (μg/mL/mg)	$C_{trough1}$ (μg/mL)	$C_{trough1}$_D (μg/mL/mg)	AUC_{last} (μg·day/mL)	AUC_{last}_D (μg·day/mL/mg)	AUC_{0-14} (μg·day/mL)	AUC_{0-14}_D (μg·day/mL/mg)
0.1	Q2W	0.170 (4, 1.80)	2.78 (4, 22.1)	0.341 (4, 27.9)	NC	NC	5.14 (4, 45.1)	0.632 (4, 39.8)	6.03 (4, 41.1)	0.741 (4, 39.7)
0.3	Q2W	0.0444 (4, 7.30)	7.97 (4, 23.0)	0.294 (4, 40.3)	0.431 (3, 49.9)	0.0168 (3, 57.1)	25.1 (4, 65.5)	0.926 (4, 80.2)	25.8 (4, 57.4)	0.952 (4, 71.6)
1	Q2W	0.0777 (3, 79.8)	22.8 (3, 11.3)	0.305 (3, 31.8)	5.11 (3, 34.1)	0.0685 (3, 9.40)	131 (3, 20.1)	1.75 (3, 23.9)	135 (3, 17.1)	1.82 (3, 18.1)
3	Q2W	0.129 (3, 518)	70.8 (3, 17.0)	0.397 (3, 13.3)	12.4 (3, 135)	0.0694 (3, 214)	400 (3, 21.7)	2.25 (3, 53.0)	402 (3, 22.0)	2.25 (3, 53.3)
10 (Escalation)	Q2W	0.0780 (5, 222)	294 (5, 23.4)	0.351 (5, 26.0)	53.8 (6, 92.3)	0.0637 (6, 99.1)	1780 (5, 39.1)	2.13 (5, 37.5)	1773 (5, 38.5)	2.12 (5, 37.1)
10 (Escalation +Expansion)	Q2W	NC	225 [a] (872, 36.8)	NC	57.6 [a] (744, 48.3)	NC	NC	NC	NC	NC
15	Q3W	0.103 (7, 168)	427 (7, 25.5)	0.351 (7, 38.4)	77.4 * (7, 50.1)	0.0635 * (7, 38.0)	2943.7 (7, 36.3)	2.42 (7, 34.5)	2321 (7, 34.4)	1.91 (7, 34.7)
20	Q4W	0.0443 (18, 86.3)	416 (18, 23.9)	0.268 (18, 37.6)	63.0 ** (19, 47.4)	0.0409 ** (19, 44.2)	4501.8 (18, 23.1)	2.90 (18, 29.5)	3290 (18, 21.3)	2.12 (18, 31.4)

AUC_{0-14} = area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 15; AUC_{0-14}_D = dose-normalized area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 15; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to last measurable concentration; AUC_{last}_D = dose-normalized area under the serum concentration curve up to last measurable concentration; BLQ = below the limit of quantification; C_{max1} = maximum serum concentration after the first dose; C_{max1}_D = dose-normalized maximum serum concentration after the first dose; $C_{trough1}$ = trough serum concentration in the first dosing interval; $C_{trough1}$_D = dose-normalized trough serum concentration in the first dosing interval; CV = coefficient of variation; n = sample size; NC = not calculated; NCA = noncompartmental analysis; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; t_{max1} = time to maximum serum concentration after the first dose.
$C_{trough1}$ includes Day 15 concentrations based on Q2W dosing; *$C_{trough1}$ and $C_{trough1}$_D include Day 22 concentrations based on Q3W dosing; **$C_{trough1}$ and $C_{trough1}$_D include Day 29 concentrations based on Q4W dosing.

Note: The 20 mg/kg cohort parameters are based on limited sampling points from each subject; the parameters may not be estimated accurately. A total of 16.5% (118/716) of samples were excluded from the summary due to: 82 concentrations were BLQ, 29 samples were from follow-up or end-of-treatment (17 samples from “end of treatment,” 6 samples from “30 days post last-dose treatment,” 4 samples from “3 months post last treatment,” 2 samples from “2 months post last-dose treatment”), 1 sample from “insufficient sample quantity,” 1 sample from “non-reported result,” and 5 samples were excluded due to wrong dose or wrong sampling times. In summary, 598 samples and 46 subjects composed the PK analysis set used for PK parameter estimation by NCA after the exclusions in the data.
All data are depicted as geometric mean (n, geometric %CV), and rounded to 3 significant digits.
a Parameters are directly taken from pre-infusion and end-of-infusion data of first dose. No NCA was performed for total 10 mg/kg Q2W group (escalation + expansion).
1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.4.1-1 から引用

2.7.6.2.3.2.4.2 免疫原性

データカットオフ時点で、免疫原性態解析対象集団 835 例の患者から ADA 評価用データが得られた。全体の抗体発現率は 5.4%（45/835 例）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 11.4.4.2-1 参照）。

2.7.6.2.3.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.3.2.5.1 曝露状況

304 例の追跡期間の中央値は 27.04 カ月（範囲：0.3～40.5 カ月）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6 参照）。投与期間の中央値は 13.07 週間（範囲：0.4～55.0 週間）であり、164 例（53.9%）は 16 週間未満、49 例（16.1%）は 52 週間以上であった。投与回数の中央値は 6.0 回（範囲：1.0～27.0 回）であり、相対用量強度の中央値は 100.0%（範囲：30.0～108.0%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 12.1.1.3-1 参照）。

PD-L1 高発現患者の投与期間は PD-L1 低発現／陰性患者と比べて長かったが、これは奏効例及び安定（SD）が長く持続した患者が PD-L1 高発現患者に多かったことを反映していると考えられた。組織型では、扁平上皮癌患者（16.00 カ月［範囲：0.4～54.6 カ月］）の投与期間の中央値は非扁平上皮癌患者（12.00 カ月［範囲：0.9～55.0 カ月］）と比べて長かった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_1.1.7 及び表 14.3.1_1.1.8 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.3.2.5.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 49に示す。有害事象名は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.0 を用いてコード化した。

304 例中 299 例（98.4%）に有害事象が発現した。

全体で発現率が 15%超の有害事象は疲労 117 例（38.5%）、呼吸困難 86 例（28.3%）、食欲減退 80 例（26.3%）、咳嗽 79 例（26.0%）、悪心 67 例（22.0%）、下痢 53 例（17.4%）、背部痛 52 例（17.1%）、便秘 49 例（16.1%）、非小細胞肺癌 47 例（15.5%）及び貧血 46 例（15.1%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.3-1 参照）。

表 49　有害事象の分類別発現例数（1108 試験、As-treated 集団）

Subjects[a] With	With Disease Progression			Excluding Disease Progression		
	Total[b] N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120	Total[b] N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120
At least 1 event	299 (98.4%)	163 (98.8%)	119 (99.2%)	298 (98.0%)	163 (98.8%)	118 (98.3%)
At least 1 treatment-related event	174 (57.2%)	103 (62.4%)	67 (55.8%)	174 (57.2%)	103 (62.4%)	67 (55.8%)
At least 1 event of any Grade 3 or 4 severity[c]	174 (57.2%)	96 (58.2%)	68 (56.7%)	171 (56.3%)	96 (58.2%)	65 (54.2%)
At least 1 treatment-related event of any Grade 3 or 4 severity[c]	31 (10.2%)	23 (13.9%)	6 (5.0%)	31 (10.2%)	23 (13.9%)	6 (5.0%)
Death due to AE (Grade 5[c])	88 (28.9%)	38 (23.0%)	44 (36.7%)	21 (6.9%)	7 (4.2%)	12 (10.0%)
Death due to treatment-related AE (Grade 5[c])	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0
At least 1 serious event	163 (53.6%)	90 (54.5%)	63 (52.5%)	142 (46.7%)	80 (48.5%)	54 (45.0%)
At least 1 treatment-related serious event	14 (4.6%)	12 (7.3%)	2 (1.7%)	14 (4.6%)	12 (7.3%)	2 (1.7%)
At least 1 event leading to discontinuation of durvalumab	32 (10.5%)	19 (11.5%)	9 (7.5%)	32 (10.5%)	19 (11.5%)	9 (7.5%)
At least 1 treatment-related event leading to discontinuation of durvalumab	17 (5.6%)	11 (6.7%)	4 (3.3%)	17 (5.6%)	11 (6.7%)	4 (3.3%)
At least 1 event leading to dose interruption[d]	5 (1.6%)	4 (2.4%)	1 (0.8%)	5 (1.6%)	4 (2.4%)	1 (0.8%)
At least 1 treatment-related event leading to dose interruption[c]	2 (0.7%)	2 (1.2%)	0	2 (0.7%)	2 (1.2%)	0
At least 1 event leading to dose delay	95 (31.3%)	57 (34.5%)	35 (29.2%)	94 (30.9%)	57 (34.5%)	34 (28.3%)
At least 1 treatment-related event leading to dose delay	35 (11.5%)	24 (14.5%)	10 (8.3%)	35 (11.5%)	24 (14.5%)	10 (8.3%)
At least 1 event leading to dose interruption[d] or dose delay	98 (32.2%)	60 (36.4%)	35 (29.2%)	97 (31.9%)	60 (36.4%)	34 (28.3%)

表 49　有害事象の分類別発現例数（1108 試験、As-treated 集団）

Subjects[a] With	With Disease Progression			Excluding Disease Progression		
	Total[b] N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120	Total[b] N = 304	PD-L1 High N = 165	PD-L1 Low/Neg N = 120
At least 1 treatment-related event leading to dose interruption[c] or dose delay	37 (12.2%)	26 (15.8%)	10 (8.3%)	37 (12.2%)	26 (15.8%)	10 (8.3%)

AE = adverse event; Neg = negative; NSCLC = non small cell lung cancer; PD-L1 = programmed cell death ligand 1.
a Subjects were counted once for each category regardless of the number of events.
b Nineteen subjects had unknown PD-L1 status due to insufficient tumor cells for analysis (n = 12), samples not received from sites (n = 3), and incorrect sample information (n = 4).
c Grade 3: severe, Grade 4: life-threatening, Grade 5: fatal. (Disease progression was reported as an AE in this study.)
d Dose interruption is defined as the entire dose not administered as scheduled during the infusion.
1108 試験の治験総括報告書　表 12.2.1.3-1 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

304 例中 174（57.2%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した（1108 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.3-1 参照）。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 5%超）は疲労 53 例（17.4%）、食欲減退 28 例（9.2%）、下痢 27 例（8.9%）、悪心 24 例（7.9%）、甲状腺機能低下症 24 例（7.9%）、発疹 24 例（7.9%）、関節痛及びそう痒症各 17 例（5.6%）であった。

2.7.6.2.3.2.5.2.3 Grade 3 以上の有害事象

304 例中 174 例（57.2%）に Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した（1108 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.2.3-1 参照）。Grade 3 又は Grade 4 の主な有害事象（発現率 5%超）は呼吸困難 37 例（12.2%）、低ナトリウム血症 23 例（7.6%）及び肺炎 16 例（5.3%）であった。

2.7.6.2.3.2.5.2.4 死亡

304 例中 174 例（57.2%）に死亡が認められた（1108 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.3-1 及び図 12.3.1.1.3-1 参照）。最も多い死亡理由は治験担当医師により判断された疾患進行（PD）であり、174 例中 146 例に認められた。

死亡に至った有害事象の叙述は 1108 試験の治験総括報告書 14.3.3.1 項を参照。

2.7.6.2.3.2.5.2.5 重篤な有害事象

304 例中 163 例（53.6%）に重篤な有害事象が発現した（1108 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.3-1 参照）。非小細胞肺癌及び肺の悪性新生物以外の主な重篤な有害事象（発現率 2%超）は呼吸困難 23 例（7.6%）、肺炎 17 例（5.6%）、胸水 9 例（3.0%）、呼吸不全 8 例（2.6%）であった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_2.4.5.6、表 14.3.1_2.4.5.7 及び表 14.3.1_2.4.5.8 参照）。

重篤な有害事象の発現率は、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者とで同程度であり、扁平上皮癌患者と非扁平上皮癌患者とで同程度であった（1108 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.3-1、表 14.3.1_2.4.1.7 及び表 14.3.1_2.4.1.8 参照）。

死亡以外の重篤な有害事象の叙述は 1108 試験の治験総括報告書 14.3.3.2 項を参照。

2.7.6.2.3.2.5.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

304 例中 32 例（10.5%）が有害事象により治験薬の投与中止に至った。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は大腸炎 3 例（1.0%)、下痢、全身健康状態低下、肺炎及び肺臓炎各 2 例（0.7%)であった（1108 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.3-1 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.2.7 注目すべき有害事象

304 例中 162 例（53.3%）に注目すべき有害事象が発現し、そのうちの 98 例（32.2%）は治験薬との因果関係が否定できなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.4.1-3 参照）。大部分の注目すべき有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は Grade 4 の注目すべき有害事象は 23 例（7.6%）に発現し、そのうちの 13 例（4.3%）は治験薬との因果関係が否定できな

かった。注目すべき有害事象による死亡例は認められなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_2.6.18.6 参照）。51 例（16.8%）は免疫介在性の有害事象と判断された。Grade 3 又は Grade 4 の免疫介在性の有害事象は 8 例（2.6%）に発現した。免疫介在性の有害事象による死亡例は認められなかった（1108 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_2.10.10.6 参照）。注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象の発現割合は、PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者とで同程度であった。

2.7.6.2.3.2.5.2.8　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.5.3　臨床検査値

血液学検査及び血液生化学検査の中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

PD-L1 高発現患者と PD-L1 低発現／陰性患者との間に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.2.3.2.5.4　バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインについて、中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

心電図について、中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.6　結論

進行固形がん患者を対象としてデュルバルマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した結果、以下の結論が得られた。

デュルバルマブ単独投与時の安全性プロファイルは管理可能であり、抗 PD-L1／PD-1 抗体に分類される薬剤の既に得られているプロファイルと概ね一致していた。免疫介在性の有害事象は管理可能で可逆性のものであり、投与中止に至ることは少なかった。

扁平上皮 NSCLC 患者及び非扁平上皮 NSCLC 患者において、未治療例及び既治療例のいずれに対しても、デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 投与は良好な臨床効果を示した。

デュルバルマブの薬物動態／薬力学プロファイルは、本試験でよく特徴づけられた。デュルバルマブに対する ADA 及び中和抗体の発現率は低く、ADA がデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.6.2.4 局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（ATLANTIC 試験、D4191C00003 試験）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 50に示した。

表 50 試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
試験の標題	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）
試験の目的	主要目的 コホート 1（EGFR/ALK 変異陽性） PD-L1 陽性患者（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］）を対象に、ORR を指標としたデュルバルマブの有効性を評価する。 コホート 2（EGFR/ALK 野生型/不明） PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）を対象に ORR を指標としたデュルバルマブの有効性を評価する。 コホート 3（EGFR/ALK 野生型/不明） PD-L1 陽性患者（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［以下、PD-L1 90%以上］）を対象に ORR を指標としたデュルバルマブの有効性を評価する。 副次的目的 コホート 1 PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）を対象に奏効期間、DCR、奏効までの期間、PFS 及び OS を指標にデュルバルマブの有効性を更に評価する。 コホート 3 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）を対象に奏効期間、DCR、奏効までの期間、PFS 及び OS を指標にデュルバルマブの有効性を更に評価する。 コホート 2 重要な副次的目的： 以下において、ORR を指標にデュルバルマブの有効性を評価する。 ・ 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上） ・ PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） ・ 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） 他の副次的目的： 以下において、奏効期間、DCR、奏効までの期間、PFS 及び OS を指標にデュルバルマブの有効性を更に評価する。

表 50　試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
	・ PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上） ・ 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上） ・ PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） ・ 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） 以下において、デュルバルマブの有効性を評価する。 ・ PD-L1 陰性患者（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］） ・ 非扁平上皮 PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満） ・ PD-L1 非選択患者（最初の治験実施計画書に基づいて［すなわち、PD-L1 陽性患者のみを登録するよう改訂する前に］登録した PD-L1 陽性、PD-L1 陰性、及び PD-L1 不明患者を合わせた集団） ・ PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる（以下、PD-L1 90%未満）患者 ・ PD-L1 90%未満の非扁平上皮患者 コホート 2 及びコホート 3 以下において、コホート 2 とコホート 3 を合わせた集団におけるデュルバルマブの有効性を評価する。 ・ PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） ・ 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上） 全コホート デュルバルマブの安全性及び忍容性プロファイルを評価する。 デュルバルマブの薬物動態を評価する。 デュルバルマブの免疫原性を検討する。
試験デザイン	非比較、非盲検、多施設共同
選択基準	1. 年齢 18 歳以上の患者。 2. 患者は下記のいずれかに該当しなければならない。 • 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されており、ステージ IIIB-IV である（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 第 7 版に従う）。 • 集学的治療法（局所進行癌の放射線療法、外科的切除又は根治的化学放射線療法）後に疾患の再発又は進行（PD）が認められる。 3. NSCLC の治療として 2 レジメン以上の全身療法による治療歴を有する患者。 4. 白金製剤を用いた化学療法及びこのほかに 1 レジメン以上の全身療法の両方を受けた後に、いずれにおいても病勢の進行（PD）又は再発を認めた患者。 • 活性型の EGFR チロシンキナーゼ変異を有する腫瘍が認められた患者は既に EGFR TKI を受けていなければならず、ALK 変異陽性の腫瘍が認められた患者は既に ALK TKI の投与を受けていなければならない。これらの投与

表 50　試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
	は白金製剤を用いた化学療法の前又は後に行われていること。 • 白金併用化学療法後に実施した維持療法は、別の治療レジメンとはみなさない。 • 局所進行疾患に対して行った白金製剤を含む術後補助療法、術前補助療法又は根治的化学放射線療法は、治療完了から 6 カ月以内に再発性（局所性又は転移性）疾患が発現した場合にのみ 1 レジメンとみなす。6 カ月以降（6 カ月時点を含まない）に再発性疾患が発現した患者は、後続する白金製剤を用いた化学療法レジメンによる再発性疾患の治療後に進行（PD）がみられなければならない。 5. 患者の腫瘍サンプルは、独立中央判定に基づき、PD-L1 陽性（PD-L1 25%以上［コホート 1 と 2］）又は PD-L1 陽性（PD-L1 90%以上［コホート 3］）でなければならない（最新又は保存サンプルのいずれか）。 6. 放射線照射を行ったことがなく、ベースライン時に CT 又は MRI で最大直径が 10 mm 以上の病変として正確に測定でき（短軸が 15 mm 以上でなければならないリンパ節を除く）、RECIST 1.1 に従った正確な反復測定に適している、測定可能病変が 1 箇所以上存在していなければならない。 7. 投与 1 日において余命が 12 週間以上期待できる患者。 8. WHO performance status が 0 又は 1 の患者。 9. 治験実施計画書で定められた基準を満たす内臓及び骨髄の機能が適切である患者。
除外基準	1. 組織学的特性が小細胞肺癌と NSCLC の混合型である患者。 2. デュルバルマブの初回投与の前 21 日以内に抗癌療法（化学療法、免疫療法、内分泌療法、分子標的療法、生物学的療法、腫瘍塞栓術、モノクローナル抗体）を受けた患者（TKI［例：エルロチニブ、ゲフィチニブ、クリゾチニブ］投与を受けた患者ではデュルバルマブの初回投与の前 14 日以内、及びニトロソ尿素又はマイトマイシン C の投与を受けた患者では 6 週間以内）。スケジュール又は薬剤の薬物動態の特性によりウォッシュアウト期間が不十分である場合は、治験依頼者と治験担当医師の合意に従ってより長期のウォッシュアウト期間が必要である。 3. 現在又はデュルバルマブの初回投与の前 28 日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者。ただし、コルチコステロイド薬の鼻腔内投与及び吸入、又は生理学的用量の全身コルチコステロイド投与で prednisone 10 mg/日又は同等量のコルチコステロイドを超えない場合は許容とする。 4. 過去に抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の曝露を受けた患者。 5. 過去の抗癌療法による CTCAE Grade 2 を上回る毒性から回復していない患者。治験薬による増悪がないことが十分に予想される不可逆的な毒性をきたした患者は、治験依頼者の医学専門家と相談の後、試験に組み入れることができる（例：難聴）。 6. 過去の先行免疫療法薬の投与中に Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象をき

表 50　試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
	たしたことがあるか、Grade 1 を上回る免疫介在性の有害事象をきたして回復していない患者。 7. 癌治療のために化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者。注：標的病変である場合を除き、症状緩和のための孤立性病変の局所治療は許容される（例：局所の手術又は放射線療法）。 8. デュルバルマブの投与開始の前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者。デュルバルマブの初回投与の前 2 週間以内に症状緩和を目的とした照射野が限定的な放射線療法を受ける患者は許容される。 9. 本試験への参加の前 4 週間以内に治験薬投与の妨げとなる大手術を受けた患者（血管確保の留置を除く）。 10. 現在又は過去 2 年間に自己免疫疾患が確認された患者。注：全身療法が不要な尋常性白斑、バセドウ病、又は乾癬（過去 2 年以内）の患者は本試験から除外しない。 11. 現在又は過去に炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）が確認された患者。 12. 原発性免疫不全症の既往がある患者。 13. 同種臓器移植歴がある患者。 14. デュルバルマブ又は賦形剤に対する過敏症の既往がある患者。 15. 脳転移又は脊髄圧迫をきたした患者。試験参加前 1 カ月以上にわたって無症候性で、治療され状態が安定し、ステロイド剤及び抗痙攣薬が不要な場合は除外しない。 16. 髄膜癌腫症の既往がある患者。 17. Bazett 補正を使用して 3 回の心電図から算出した QTc の平均値が 470 ms 以上である患者。 18. 治験実施計画書で定められたコントロール不良な併発疾患を有する患者。 19. 臨床徴候及び症状により活動性の結核に感染していることが確定された患者。 20. 試験参加の前 30 日以内又はデュルバルマブの投与開始の前 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。 21. 別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、以下の悪性腫瘍は許容した。 • 根治を目的とした治療を受けており、デュルバルマブの初回投与の前 5 年以上疾患の活性が認められない、再発リスクが低い悪性腫瘍。 • 十分な治療を受けており、疾患のエビデンスのない非黒色腫皮膚癌又は悪性黒子。 • 十分な治療を受けており、疾患のエビデンスのない上皮内癌（例：子宮頚部上皮内癌）。 22. 腫瘍サンプル（保存及び最新）が存在しない患者。

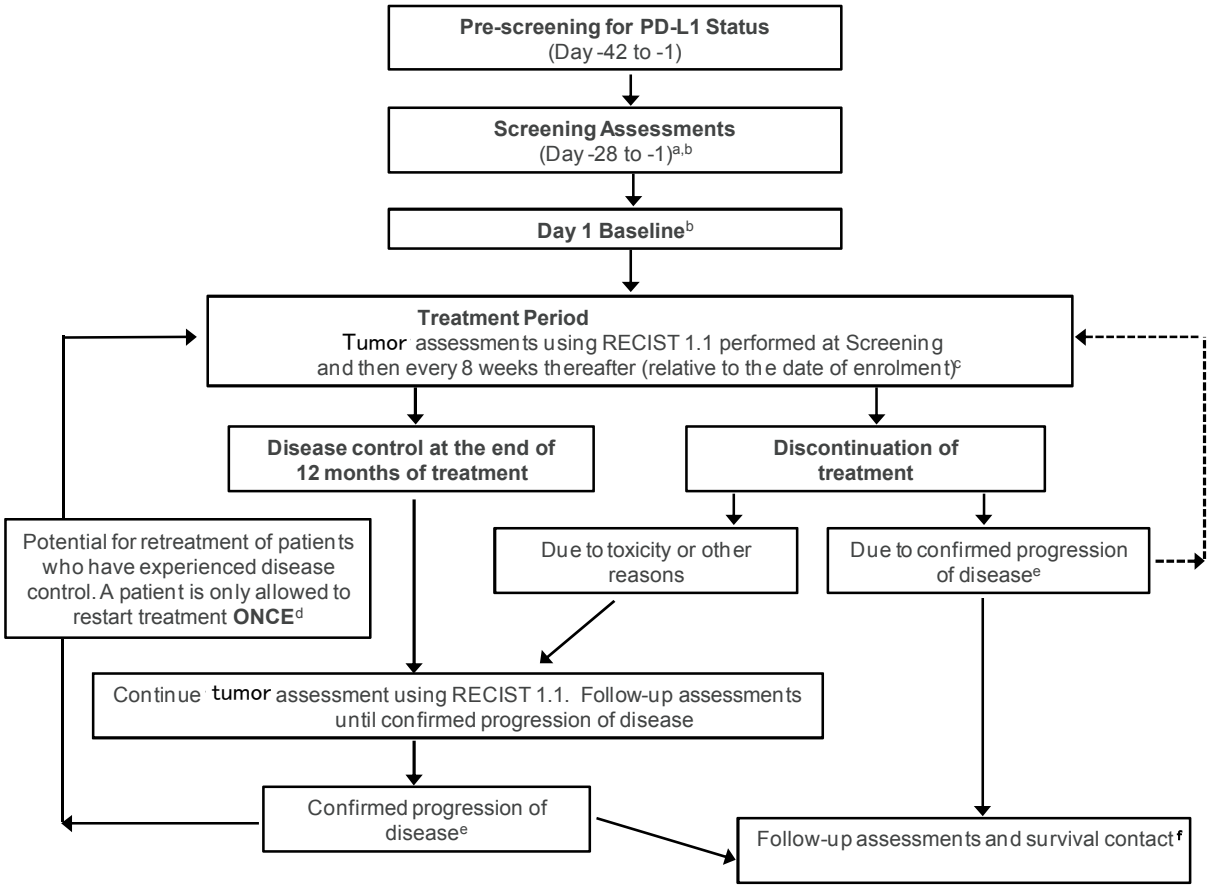
表 50　試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
目標症例数	約 282 例（各コホート約 94 例）
使用薬剤	凍結乾燥製剤としてデュルバルマブを 200 mg 含有する。注射用水 4.0 mL で再溶解して得られる液は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース（二水和物）、0.02%（weight/volume）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。
用法・用量	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 静脈内投与
投与期間	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間、12 カ月間の投与終了後に進行（PD）となった場合は最長 12 カ月間再投与可）。 進行（PD）が確定された場合（患者に治療によるベネフィットがあると治験担当医師が判断する場合を除く）、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合、又はその他の理由により投与を中止する場合には、12 カ月未満で投与を中止することとした。 12 カ月間のデュルバルマブ投与終了時まで DC（完全奏効［CR］、部分奏効［PR］又は安定［SD］）が達成及び維持されている患者は、追跡期間へ移行した。12 カ月間の投与を終了した後に進行（PD）のエビデンスが認められた場合には、初めの 12 カ月の投与期間中と同一の投与ガイドラインに従って投与を再開し、最長 12 カ月間は患者へのデュルバルマブ投与を継続できることとした。患者が投与を再開できるのは 1 回のみとした。したがって最長で 2 期各 12 カ月間の投与期間が認められた。
試験スケジュール	図 11並びに ATLANTIC 試験の治験総括報告書の表 1、表 2 及び表 3 を参照。
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた以下の項目 • ORR • 奏効期間 • DCR • 奏効までの期間 • PFS • OS <u>安全性の評価項目</u> • 有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図 <u>薬物動態の評価項目</u> • デュルバルマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{trough} 等） • 抗デュルバルマブ抗体
解析方法	<u>有効性</u> 主要評価項目である ORR を正確な 95% CI とともに各コホートに対して算出した。予定されていたかどうかに関わらず、得られた画像は全て中央判定にて評価を行い、得られた評価を用いてプログラムにより算出した ORR により主要な解析を

表 50　試験方法の概略（ATLANTIC 試験）

項目	内容
	行った。奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）が認められた患者の例数とその割合を算出した。 奏効期間、PFS 及び OS については、Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成し、中央値も算出した。DCR 及び奏効までの期間を集計した。 安全性 安全性及び忍容性のデータは安全性解析対象集団を用いてコホート別に集計した。 薬物動態 採血ポイントが少ないため、ノンコンパートメント解析は行わなかった。
試験実施施設	18 カ国、145 施設
試験期間	2014 年 2 月 25 日（最初の患者の登録日）～2016 年 6 月 3 日（データカットオフ日）

図 11 試験のフローチャート（ATLANTIC 試験）



a Screening assessments could be performed in a step-wise process.
b Prior to treatment, patients were enrolled in an EGFR/ALK cohort (positive or wild type/unknown).
c Objective tumor response (CR or PR) was to be confirmed preferably at the next scheduled visit and not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed. Disease progression also needed to be confirmed, the confirmatory scan should have occurred preferably at the next scheduled visit and no earlier than 4 weeks after the initial assessment of PD in the absence of clinically significant deterioration. Treatment with durvalumab was to continue between the initial assessment of progression and confirmation for progression. For patients who were treated through progression, the Investigator was to ensure these patients still met those inclusion and exclusion criteria that were relevant to treatment through disease progression and retreatment as specified in CSP Section 4.3 including re-consenting to treatment.
d Patients who achieved and maintained disease control (ie, CR, PR, or SD) through to the end of the 12-month durvalumab treatment period could restart durvalumab treatment upon evidence of PD, with or without confirmation, during follow-up. Patients who discontinued due to toxicity were not eligible for re-treatment. Before restarting treatment, the Investigator was to ensure these patients still met those inclusion and exclusion criteria that were relevant to treatment through disease progression and retreatment as specified in CSP Section 4.3 including re-consenting to treatment. To restart treatment, the patient must not have received an intervening systemic anticancer therapy post-durvalumab discontinuation. Patients were to have a baseline tumor assessment within 28 days of restarting treatment with durvalumab, all further scans were to occur every 8 weeks (relative to the date of restarting treatment) until durvalumab was stopped (maximum of 12 months of further treatment).
e Patients with confirmed PD that continued to receive durvalumab at the discretion of the Investigator (following consultation with AstraZeneca) could receive treatment for a maximum of 12 months. For all patients who were treated through progression, the Investigator was to ensure patients still met those inclusion and exclusion criteria that were relevant to treatment through disease progression and retreatment as specified in CSP Section 4.3 including re-consenting to treatment. Patients followed the assessments including tumor assessments every 8 weeks (relative to the

date of the first infusion) until durvalumab was stopped. Durvalumab was to be discontinued if there was confirmed PD following a previous response (PR or CR) to durvalumab.

f Patients with confirmed PD that discontinued durvalumab were to have scans conducted according to local practice and submitted for ICR until the patient commenced a new treatment (these scans were optional).

Note: The DCO for the final analysis of OS is to take place approximately 12 months after the last patient was enrolled in each cohort. At this time point, patients who were receiving treatment could either choose to discontinue from the study or where the Investigator believed patients were gaining clinical benefit, patients could continue to receive investigational product. For patients who continued to receive treatment beyond the time of the final DCO, Investigators continued to report all SAEs to [redacted] Patient Safety until 90 days after investigational product was discontinued and any SAE or non-serious AE that was ongoing at the time of this DCO were to be followed up to resolution unless the event was considered by the Investigator to be unlikely to resolve, or the patient was lost to follow-up.

AE adverse event, ALK anaplastic lymphoma kinase, CR complete response, CSP clinical study protocol, DCO data cut-off, EGFR epidermal growth factor receptor, ICR Independent Central Review, OS overall survival, PD progression of disease, PD-L1 programmed cell death ligand 1, PR partial response, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SAE serious adverse event, SD stable disease.

ATLANTIC 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 51に示す。

全体で、1980 例が登録され、444 例が治験薬の投与を受けた。コホート 1 は 111 例、コホート 2 は 265 例、コホート 3 は 68 例であった。

1980 例のうち、1536 例（77.6%）は治験薬の投与を受けなかった。治験薬の投与を受けなかった主な理由は選択・除外基準違反（1460 例）であった。

2016 年 6 月 3 日のデータカットオフ時点で、444 例中 28 例（6.3%）が治験薬の投与を継続中であり、78 例（17.6%）が 12 カ月間の治験薬の投与を完了していた。コホートにより登録終了時期が異なったため（コホート 2、コホート 1、コホート 3 の順に終了）、データカットオフ時点で投与継続中の患者はコホート 3 で最も多く（18 例、26.5%）、次いでコホート 1（10 例、9.0%）が多く、コホート 2 では投与継続中の患者はいなかった。一方、データカットオフ時点で 12 カ月間の治験薬の投与を完了していた患者は、コホート 1（8 例、7.2%）及びコホート 3（10 例、14.7%）と比べてコホート 2（60 例、22.6%）で多かった。

444 例中 338 例が治験薬の投与を中止した。投与中止理由は病勢進行（PD）295 例（66.4%）、有害事象 29 例（6.5%）、同意撤回 14 例（3.2%）であった。

FAS は 442 例（コホート 1：111 例、コホート 2：264 例、コホート 3：67 例）、独立中央判定により測定可能な病変を認められた患者からなる FAS の部分集団は 432 例（コホート 1：105 例、コホート 2：259 例、コホート 3：68 例）、安全性解析対象集団は 444 例（コホート 1：111 例、コホート 2：265 例、コホート 3：68 例）、薬物動態解析対象集団は 436 例（コホート 1：107 例、コホート 2：263 例、コホート 3：66 例）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 11 参照）。

表 51　患者の内訳（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	EGFR/ALK +ve	EGFR/ALK WT		
	Total C1 (N=111)	Total C2 (N=265)	Total C3 (N=68)	Overall Total (N=444)
Patients ongoing treatment at data cut-off [a]	10 (9.0)	0	18 (26.5)	28 (6.3)
Patients who completed 12 months of treatment [a, b]	8 (7.2)	60 (22.6)	10 (14.7)	78 (17.6)
Patients who discontinued treatment [a]	93 (83.8)	205 (77.4)	40 (58.8)	338 (76.1)
Subject Decision	5 (4.5)	7 (2.6)	2 (2.9)	14 (3.2)
Adverse Event	2 (1.8)	24 (9.1)	3 (4.4)	29 (6.5)
Condition under Investigation Worsened	86 (77.5)	174 (65.7)	35 (51.5)	295 (66.4)
Patients ongoing study at data cut-off [a]	36 (32.4)	76 (28.7)	37 (54.4)	149 (33.6)
Patients who terminated study [a]	75 (67.6)	189 (71.3)	31 (45.6)	295 (66.4)
Subject Decision	19 (17.1)	18 (6.8)	2 (2.9)	39 (8.8)
Death	56 (50.5)	170 (64.2)	29 (42.6)	255 (57.4)
Subject Lost to Follow-up	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

a Percentages are calculated from the number of patients (N) in each sub-population.
b Patients who completed 12 months of treatment have reported maximum cycle of immunotherapy reached on the eCRF.
Data cut-off 03 June 2016
C1 Cohort 1, C2 Cohort 2, C3 Cohort 3, eCRF electronic case report form, EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

2.7.6.2.4.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 52に示す。

全体集団での年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：23～85 歳）であり、主に 50 歳以上 75 歳未満であった（50 歳以上 65 歳未満が 47.5%、65 歳以上 75 歳未満が 33.1%）。男性（54.5%）が女性（45.5%）に比べてやや多く、人種は主に白人（67.1%）であり、次いでアジア人（31.8%）、黒人/アフリカ系アメリカ人（1.1%）であった。コホート 2 及びコホート 3 の人口統計学的特性は全体集団と同様であったが、コホート 1 では女性（63.1%）が最も多く、アジア人（59.5%）及び白人（39.6%）が多かった。年齢については、コホート 1 の中央値は全体集団と同程度であったが、50 歳未満の患者の割合（20.7%）はコホート 2（9.1%）及びコホート 3（10.3%）と比較して 2 倍以上であった。

全体集団での多くの患者はステージ IV（79.1%）の NSCLC であり、組織学的分類は非扁平上皮型（82.9%）、WHO performance status は 1（65.8%）、喫煙歴あり（74.3%）の患者が多かった。コホート 2 及びコホート 3 の喫煙歴ありの患者の割合は 80%以上であるのに対し、コホート 1 では非喫煙者（58.6%）が多かった。

表 52 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）

		EGFR/ALK +ve	EGFR/ALK WT		
		Total C1 (N=111)	Total C2 (N=265)	Total C3 (N=68)	Overall Total (N=444)
Age (years)	Median	61.0	62.0	61.0	62.0
	Min, Max	32, 80	30, 85	23, 80	23, 85
Age group (years) n (%)	<50	23 (20.7)	24 (9.1)	7 (10.3)	54 (12.2)
	≥50-<65	43 (38.7)	131 (49.4)	37 (54.4)	211 (47.5)
	≥65-<75	37 (33.3)	89 (33.6)	21 (30.9)	147 (33.1)
	≥75	8 (7.2)	21 (7.9)	3 (4.4)	32 (7.2)
Sex n (%)	Male	41 (36.9)	162 (61.1)	39 (57.4)	242 (54.5)
	Female	70 (63.1)	103 (38.9)	29 (42.6)	202 (45.5)
Race n (%)	White	44 (39.6)	212 (80.0)	42 (61.8)	298 (67.1)
	Black or African American	1 (0.9)	2 (0.8)	2 (2.9)	5 (1.1)
	Asian	66 (59.5)	51 (19.2)	24 (35.3)	141 (31.8)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	6 (5.4)	19 (7.2)	2 (2.9)	27 (6.1)
	Not Hispanic or Latino	105 (94.6)	246 (92.8)	66 (97.1)	417 (93.9)
Weight (kg)	Median	59.0	68.0	66.0	66.0
	Min, Max	36, 106	34, 118	44, 110	34, 118
Weight group (kg) n (%)	<70	81 (73.0)	146 (55.1)	40 (58.8)	267 (60.1)
	≥70-≤90	27 (24.3)	97 (36.6)	21 (30.9)	145 (32.7)
	>90	3 (2.7)	22 (8.3)	7 (10.3)	32 (7.2)
WHO performance status					
(0)		45 (40.5)	86 (32.5)	19 (27.9)	150 (33.8)
(1)		65 (58.6)	178 (67.2)	49 (72.1)	292 (65.8)
(2)		1 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.5)
(3) or (4)		0	0	0	0
Histology type					
Squamous		1 (0.9)	55 (20.8)	20 (29.4)	76 (17.1)
Non-squamous		110 (99.1)	210 (79.2)	48 (70.6)	368 (82.9)
AJCC staging at initial diagnosis					
IA		2 (1.8)	3 (1.1)	0	5 (1.1)
IB		0	4 (1.5)	0	4 (0.9)

表 52　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）

	EGFR/ALK +ve	EGFR/ALK WT		
	Total C1 (N=111)	Total C2 (N=265)	Total C3 (N=68)	Overall Total (N=444)
II	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
IIA	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.5)	3 (0.7)
IIB	0	5 (1.9)	0	5 (1.1)
III	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
IIIA	9 (8.1)	13 (4.9)	5 (7.4)	27 (6.1)
IIIB	8 (7.2)	28 (10.6)	9 (13.2)	45 (10.1)
IV	90 (81.1)	208 (78.5)	53 (77.9)	351 (79.1)
Missing	1 (0.9)	1 (0.4)	0	2 (0.5)
PD-L1 expression level (% of tumor cells with membrane staining)				
Positive (≥25%)	77 (69.4)	149 (56.2)	68 (100.0)	-
Negative (<25%)	30 (27.0)	95 (35.8)	0	-
Positive (≥90%)	47 (42.3)	72 (27.2)	67 (98.5)	-
<90%	33 (29.7)	122 (46.0)	0 [b]	-
Unknown	3 (2.7)	21 (7.9)	0	-
Missing	1 (0.9)	0	0	-
Smoking history				
Non-smoker	65 (58.6)	39 (14.7)	9 (13.2)	113 (25.5)
Smoker [a]	46 (41.4)	225 (84.9)	59 (86.8)	330 (74.3)
Ex-smoker	42 (37.8)	203 (76.6)	51 (75.0)	296 (66.7)
Current smoker	4 (3.6)	22 (8.3)	8 (11.8)	34 (7.7)
Missing	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

a　Patients who checked options Cigarettes, Cigarillos, Cigars, Pipe Tobacco, or Tobacco for Smoking are considered smokers.

b　One patient ([redacted]) in Cohort 3 (TC ≥90%) had TC <90% (70%). This patient was initially enrolled and treated in Cohort 1 (EGFR/ALK+) but was subsequently discovered to be EGFR/ALK wild type. A protocol deviation was reported. Because Cohort 2 was no longer enrolling, this patient was enrolled subsequently in Cohort 3 (TC ≥90%) and continued in the study. The patient is included in the FAS for the analysis of efficacy in Cohort 3 (TC ≥90%).

AJCC American Joint Committee on Cancer, C1 Cohort 1, C2 Cohort 2, C3 Cohort 3, EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, FAS full analysis set, max maximum, min minimum, PD-L1 programmed cell death ligand 1, TC tumor cell, WHO World Health Organization.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 12、表 13、表 15 及び表 16 から引用

2.7.6.2.4.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.4.2.3.1　主要評価項目：客観的奏効率（ORR）

主要評価項目は、RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた ORR とした。

(a) コホート 2

RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた ORR を表 53に示す。

PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）146 例の ORR は 16.4%（95% CI：10.8～23.5%）であり、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）93 例の ORR は 7.5%（95% CI：3.1～14.9%）であった。

PD-L1 非選択患者（最初の治験実施計画書に基づいて［すなわち、PD-L1 陽性患者のみを登録するよう改訂する前に］登録した PD-L1 陽性、PD-L1 陰性及び PD-L1 不明患者を合わせた集団）163 例の ORR は 10.4%（95% CI：6.2～16.2%）であった。

表 53　RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた客観的奏効率（ATLANTIC 試験、独立中央判定により測定可能な病変を認められた患者からなる FAS の部分集団、コホート 2）

Cohort	PD-L1 expression level	N	Number (%) of patients with response [a]	95% CI (%) [b]
EGFR/ALK WT(C2)	PD-L1+ (≥25%) [c]	146	24 (16.4)	10.8, 23.5
	PD-L1- (<25%)	93	7 (7.5)	3.1, 14.9
	PD-L1 unselected [d]	163	17 (10.4)	6.2, 16.2
	Non-squamous PD-L1+ (≥25%) [c]	107	18 (16.8)	10.3, 25.3
	Non-squamous PD-L1- (<25%)	81	5 (6.2)	2.0, 13.8
	PD-L1+ (≥90%)	70	11 (15.7)	8.1, 26.4
	PD-L1 (<90%)	119	13 (10.9)	5.9, 18.0
	Non-squamous PD-L1+ (≥90%)	49	8 (16.3)	7.3, 29.7
	Non-squamous PD-L1 (<90%)	101	11 (10.9)	5.6, 18.7

a Responses exclude unconfirmed responses and responses after the start of subsequent therapy.

b 95% CIs are calculated using the Clopper Pearson method.
c Patients with PD-L1 TC ≥90% are included within the PD-L1 high (TC ≥25%) group.
d The PD-L1 unselected sub-population consists of a combined population of PD-L1+, PD-L1- and PD-L1 unknown patients who were enrolled under the original protocol [ie, prior to the amendment to only enrol PD-L1+ patients].
RECIST version 1.1.
C2 Cohort 2, CI confidence interval, EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, FAS full analysis set, PD-L1 programmed cell death ligand 1, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TC tumor cell.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

(b) 他のコホート

コホート 1：

PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）74 例の ORR は 12.2%（95% CI：5.7～21.8%）であった。PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）28 例の ORR は 3.6%（95% CI：0.1～18.3%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。

コホート 3：

PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）68 例の ORR は 30.9%（95% CI：20.2～43.3%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。1 例は PD-L1 発現が 70%であり、治験実施計画書のコホート 3 の基準（PD-L1 90%以上）を満たしていなかったが、コホート 3 の解析に含めた。これは、この患者を最初コホート 1（EGFR/ALK 変異陽性）に組み入れたが、その後 EGFR/ALK 野生型であることが判明し、その時点で組入れが完了していたコホート 2 ではなくコホート 3 に組み入れ、試験を継続したためである。この患者の最良総合効果は進行（PD）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書 Appendix　12.2.6.1.12.A 参照）。

PD-L1 90%以上のコホート 2 及びコホート 3：

PD-L1 90%以上かつ EGFR/ALK 野生型である患者 138 例の ORR は 23.2%（95% CI：16.4～31.1%）であった。非扁平上皮 PD-L1 陽性患者のサブグループの ORR も同程度であった（97 例、21.6%［95% CI：13.9～31.2%］）（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2 副次的評価項目

重要な副次的評価項目の結果は、主要評価項目の結果と一致していた。非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）107 例の ORR は 16.8%（95% CI：10.3～25.3%）であった。PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）70 例の ORR は 15.7%（95% CI：8.1～26.4%）であった。非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）49 例の ORR は 16.3%（95% CI：7.3～29.7%）であった（表 53参照）。

他の副次的評価項目の結果は、以下のとおりであった。PD-L1 90%未満の患者 119 例の ORR は 10.9%（95% CI：5.9～18.0%）であった。非扁平上皮 PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）81 例の ORR は 6.2%、非扁平上皮患者（PD-L1 90%未満）101 例の ORR は 10.9%であり、それぞれ同じ PD-L1 発現区分の全体集団の ORR と同程度であった（表 53参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.1 奏効までの期間

コホート 2 では、奏効までの期間の中央値は、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）で 1.9 カ月（24 例、範囲：1.6～16.7 カ月）、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）で 2.1 カ月（7 例、範囲：

1.7～13.8 カ月）であった。PD-L1 非選択患者の奏効までの期間の中央値は 1.9 カ月（17 例、範囲：1.7～16.7 カ月）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 21 参照）。

コホート 2 の他のサブグループでの奏効までの期間の中央値の範囲は 1.9～3.5 カ月であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 21 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.2　　奏効期間

(a) コホート 2

PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）では、24 例の奏効期間の中央値は 12.3 カ月であった。データカットオフ時点で、奏効例 24 例中 12 例（50.0%）が奏効持続していた。

PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）では、7 例の奏効期間の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効例 7 例中 4 例（57.1%）が奏効持続していた。

PD-L1 非選択患者では、17 例の奏効期間の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効例 17 例中 10 例（58.8%）が奏効持続していた。

非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）では、18 例の奏効期間の中央値は 12.2 カ月であった。データカットオフ時点で、奏効例 18 例中 9 例（50.0%）が奏効持続していた。

非扁平上皮 PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）では、5 例の奏効期間の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効例 5 例中 3 例（60.0%）が奏効持続していた。

PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）では、11 例の奏効期間の中央値は 9.5 カ月であった。データカットオフ時点で、奏効例 11 例中 5 例（45.5%）が奏効持続していた。

PD-L1 90%未満の患者では、13 例の奏効期間の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効例 13 例中 8 例（61.5%）が奏効持続していた。

非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 90%以上）では、8 例の奏効期間の中央値は 9.5 カ月であった。データカットオフ時点で、奏効例 8 例中 4 例（50.0%）が奏効持続していた。

非扁平上皮患者（PD-L1 90%未満）では、11 例の奏効期間の中央値は未到達であった。データカットオフ時点で、奏効例 11 例中 7 例（63.6%）が奏効持続していた。（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 22 参照）。

(b) 他のコホート

コホート 1：

データカットオフ時点で、奏効例 10 例中 5 例（50.0%）が奏効持続していた。

コホート 3：

データカットオフ時点で、奏効例 21 例中 18 例（85.7%）が奏効持続していた。

2.7.6.2.4.2.3.2.3　　無増悪生存期間（PFS）

コホート 2 では、データカットオフ時点で、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）149 例中 124 例（83.2%）、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）94 例中 85 例（90.4%）、PD-L1 非選択患者 166 例中 145 例（87.3%）に進行（PD）又は死亡が認められた（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 25 参照）。

PFS の中央値は、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）（149 例）で 3.3 カ月、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）（94 例）で 1.9 カ月、PD-L1 非選択患者（166 例）で 1.9 カ月であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 26 参照）。

6 カ月無増悪生存率は、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）で 30.6%（95% CI：23.3～38.2%）、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）で 19.2%（95% CI：11.9～27.8%）、PD-L1 非選択患者で 22.0%（95% CI：15.9～28.6%）であった。12 カ月無増悪生存率は、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）で 17.8%（95% CI：11.9～24.6%）、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）で 10.4%（95% CI：5.1～18.0%）、PD-L1 非選択患者で 13.2%（95% CI：8.4～19.0%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 26 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.4　　全生存期間（OS）

コホート 2 では、データカットオフ時点で、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）149 例中 91 例（61.1%）、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）94 例中 73 例（77.7%）、PD-L1 非選択患者 166 例中 124 例（74.7%）に死亡が認められた（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 29 参照）。

OS の中央値は、PD-L1 陽性患者（PD-L1 25%以上）（149 例）で 10.9 カ月、PD-L1 陰性患者（PD-L1 25%未満）（94 例）で 9.3 カ月、PD-L1 非選択患者（166 例）で 9.2 カ月であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 30 参照）。

2.7.6.2.4.2.4　　薬物動態の結果

デュルバルマブ（10 mg/kg、Q2W）投与後の血清中デュルバルマブの C_{trough}（幾何平均値、例数、変動係数）は、16 週目では 149 µg/mL（193 例、59.9%）、28 週目では 175 µg/mL（128 例、51.6%）、40 週目では 201 µg/mL（90 例、43.3%）、52 週目では 200 µg/mL（57 例、69.7%）であった（表 54参照）。曝露量は 3 コホート間で同程度であった。

抗デュルバルマブ抗体を発現した患者の割合は低く、373 例中 16 例（4.3%）であった。デュルバルマブの曝露量と抗デュルバルマブ抗体発現との間に明らかな関連性は認められなかった。

表 54　　定常状態における血清中デュルバルマブ濃度（ATLANTIC 試験、薬物動態解析対象集団）（幾何平均値［n、%CV］）

	C_{trough} (µg/mL) 16 週目	C_{trough} (µg/mL) 28 週目	C_{trough} (µg/mL) 40 週目	C_{trough} (µg/mL) 52 週目
Cohort 1 (EGFR/ALK +ve)	177 (n=41, 45.5%)	209 (n=26, 42.5%)	232 (n=17, 29.7%)	233 (n=5, 11.2%)
Cohort 2 (EGFR/ALK WT)	142 (n=112, 48.6%)	155 (n=77, 52.3%)	183 (n=60, 45.9%)	195 (n=48, 76.7%)
Cohort 3 (EGFR/ALK WT)	141 (n=40, 97.8%)	214 (n=25, 45.4%)	258 (n=13, 29.0%)	217 (n=4, 27.3%)

表 54　定常状態における血清中デュルバルマブ濃度（ATLANTIC 試験、薬物動態解析対象集団）（幾何平均値［n、%CV］）

	C_{trough} (μg/mL) 16 週目	C_{trough} (μg/mL) 28 週目	C_{trough} (μg/mL) 40 週目	C_{trough} (μg/mL) 52 週目
All Cohorts	149 (n=193, 59.9%)	175 (n=128, 51.6%)	201 (n=90, 43.3%)	200 (n=57, 69.7%)

%CV coefficient of variation, EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

2.7.6.2.4.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.4.2.5.1　曝露状況

治験薬の投与状況を表 55に示す。

444 例の治験薬の投与回数の中央値は 8.0 回（範囲：1～31 回）、実際の投与期間の中央値は 16.0 週間（範囲：1～62 週間）、総投与期間の中央値は 16.1 週間（範囲：1～64 週間）であった。

表 55 治験薬の投与状況（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）

Parameter		EGFR/ALK +ve Total C1 (N=111)	EGFR/ALK WT Total C2 (N=265)	EGFR/ALK WT Total C3 (N=68)	Overall Total (N=444)
Number of infusions	Mean	9.2	11.6	12.0	11.0
	SD	7.90	9.04	8.48	8.73
	Median	6.0	8.0	12.5	8.0
	Min	1	1	1	1
	Max	26	31	26	31
Total treatment duration (weeks) [a]	Mean	19.0	24.4	24.5	23.1
	SD	16.26	18.91	17.21	18.14
	Median	12.0	17.0	24.3	16.1
	Min	2	1	2	1
	Max	53	64	53	64
	Total treatment years	40.5	123.8	31.9	196.2
Actual treatment duration (weeks) [b]	Mean	18.3	23.2	23.5	22.0
	SD	15.67	18.16	16.72	17.44
	Median	12.0	16.1	24.1	16.0
	Min	2	1	2	1
	Max	53	62	52	62
	Total treatment years	38.9	117.6	30.6	187.1

a Total treatment duration = (last dose date + 13 days or death date or DCO, whichever occurs earlier - first dose date +1) / 7.
b Actual treatment duration = total treatment duration, excluding total duration of dose delays.
C1 Cohort 1, C2 Cohort 2, C3 Cohort 3, DCO data cut-off, EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, SD standard deviation.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書 表 35 から引用

2.7.6.2.4.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.4.2.5.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 56に示す。有害事象名は MedDRA バージョン 19.0 を用いてコード化した。

有害事象の発現率は 95.7%（425/444 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 57.7%（256/444 例）であった。大多数の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 37.6%（167/444 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 9.0%（40/444 例）であった。

主な有害事象（全体で発現率 10%超）は、疲労（105/444 例、23.6%）、食欲減退（98/444 例、22.1%）、咳嗽（90/444 例、20.3%）、発熱（77/444 例、17.3%）、悪心（74/444 例、16.7%）、無力症（71/444 例、16.0%）、呼吸困難（70/444 例、15.8%）、便秘（67/444 例、15.1%）、下痢

（59/444 例、13.3%）、貧血（58/444 例、13.1%）、嘔吐（49/444 例、11.0%）及びそう痒症（47/444 例、10.6%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 38 参照）。

表 56　　有害事象の分類別発現例数（ATLANTIC 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	EGFR/ALK +ve	EGFR/ALK WT		
AE category	Total C1 (N=111)	Total C2 (N=265)	Total C3 (N=68)	Overall Total (N=444)
Any AE	103 (92.8)	256 (96.6)	66 (97.1)	425 (95.7)
Any AE causally related to treatment [b]	53 (47.7)	157 (59.2)	46 (67.6)	256 (57.7)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	26 (23.4)	110 (41.5)	31 (45.6)	167 (37.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, causally related to treatment [b]	6 (5.4)	22 (8.3)	12 (17.6)	40 (9.0)
Any AE with outcome = death	0	7 (2.6)	2 (2.9)	9 (2.0)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	18 (16.2)	77 (29.1)	21 (30.9)	116 (26.1)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b]	5 (4.5)	14 (5.3)	8 (11.8)	27 (6.1)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	2 (1.8)	24 (9.1)	3 (4.4)	29 (6.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b]	1 (0.9)	8 (3.0)	1 (1.5)	10 (2.3)
Any AESI [c]	49 (44.1)	128 (48.3)	38 (55.9)	215 (48.4)
Immune mediated AEs based on sponsor review [d]	14 (12.6)	27 (10.2)	14 (20.6)	55 (12.4)
Infusion reaction AEs [b]	1 (0.9)	4 (1.5)	3 (4.4)	8 (1.8)

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 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.
d A confirmed immune-mediated AE was defined as an AESI that required the use of systemic steroids or other immunosuppressants, and/or, for specific endocrine events, endocrine therapy and that after medical review by the sponsor was consistent with an immune-mediated mechanism of action, and where there was no clear alternate etiology.
Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
AE adverse event, AESI adverse event of special interest, C1 Cohort 1, C2 Cohort 2, C3 Cohort 3, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4), EGFR/ALK epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, SAE Serious AE.
ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 37 から引用

2.7.6.2.4.2.5.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現率 1%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（50/444 例、11.3%）、甲状腺機能低下症（36/444 例、8.1%）、無力症（31/444 例、7.0%）、悪心及びそう痒症（各 28/444 例、6.3%）、下痢（27/444 例、6.1%）、発熱（26/444 例、5.9%）、甲状腺機能亢進症及び食欲減退（各 24/444 例、5.4%）、発疹（18/444 例、4.1%）、嘔吐（14/444 例、3.2%）、貧血、肺臓炎、関節痛及び筋肉痛（各 9/444 例、2.0%）、頭痛、便秘、紅斑及び体重減少（各 8/444 例、1.8%）、口内炎（7/444 例、1.6%）、咳嗽、呼吸困難、口内乾燥、斑状丘疹状皮疹、悪寒、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び注入に伴う反応（各 6/444 例、1.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加及び骨痛（各 5/444 例、1.1%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 39 参照）。

2.7.6.2.4.2.5.2.3 Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 37.6%（167/444 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 9.0%（40/444 例）であった。

発現率 2%超の Grade 3 以上の有害事象は、貧血（21/444 例、4.7%）、呼吸困難（19/444 例、4.3%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（12/444 例、2.7%）であり、いずれも Grade 4 以下であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、肺臓炎及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 例、0.9%）、下痢及び注入に伴う反応（各 3 例、0.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、嘔吐及び疲労（各 2 例、0.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、ステロイド投与、デュルバルマブの投与中断や投与中止等の適切な医学的管理により管理可能であった。

2.7.6.2.4.2.5.2.4 死亡

死亡は 444 例中 267 例（60.1%）に認められた（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.1.A 参照）。159 例（35.8%）が投与期間中又は治験薬の最終投与後 90 日以内の死亡であった。このうち 146 例（32.9%）は原疾患による死亡、4 例（0.9%）は原疾患及び有害事象による死亡、7 例（1.6%）は有害事象による死亡と判断された（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 41 参照）。

死亡に至った有害事象は 444 例中 11 例（2.5%）に認められ、このうち 10 例は治験薬との因果関係が否定された。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は肺炎（2 例、0.5%）のみであり、いずれもコホート 2 の患者であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 42 参照）。

死亡に至った有害事象の叙述は ATLANTIC 試験の治験総括報告書　11.4.1 項を参照。

2.7.6.2.4.2.5.2.5 重篤な有害事象

デュルバルマブの投与中止後 90 日まで、又はデュルバルマブの投与中止後に後治療を開始するまで（いずれか早い方）に発現した重篤な有害事象の発現率は 26.1%（116/444 例）であった。

発現率 1%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難（10/444 例、2.3%）、肺炎（9/444 例、2.0%）、胸水（7/444 例、1.6%）、貧血、肺臓炎及び肺塞栓症（各 5/444 例、1.1%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 43 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺炎（5 例、1.1%）及び貧血（1 例、0.2%）のみであった。肺炎の 1 例を除く全ての治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は回復した（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1.5.A 参照）。

死亡以外の重篤な有害事象の叙述は ATLANTIC 試験の治験総括報告書　11.4.2 項を参照。

2.7.6.2.4.2.5.2.6　　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 444 例中 29 例（6.5%）に認められた。いずれの事象（基本語）も 3 例以下の発現であった。2 例以上に認められた有害事象は、呼吸困難及び肺臓炎が各 3 例（0.7%）、肺炎及び貧血が各 2 例（0.5%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 44 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（2.3%）に認められた。肺臓炎 3 例（0.7%）、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、貧血、血液量減少性ショック、腎炎、注入に伴う反応及び下痢が各 1 例（0.2%）であった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.2.3.A 参照）。

2.7.6.2.4.2.5.2.7　　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、444 例中 215 例（48.4%）に発現した。発現率 1%超の注目すべき有害事象（グループ化事象名）は、皮膚炎 61 例（13.7%）、下痢 59 例（13.3%）、肝臓に関連する事象 48 例（10.8%）、甲状腺機能低下症 43 例（9.7%）、発疹 43 例（9.7%）、甲状腺機能亢進症 42 例（9.5%）、肺臓炎 13 例（2.9%）、腎臓に関連する事象 12 例（2.7%）、注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応 11 例（2.5%）、副腎機能不全 6 例（1.4%）及び膵臓に関連する事象 5 例（1.1%）であった。

大多数の注目すべき有害事象は Grade 1（106 例、23.9%）又は Grade 2（73 例、16.4%）であった。Grade 3 の注目すべき有害事象は 34 例（7.7%）、Grade 4 の注目すべき有害事象は 2 例（0.5%）に発現した。Grade 5 の注目すべき有害事象は発現しなかった（ATLANTIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.4.A 参照）。

注目すべき有害事象／免疫介在性の有害事象は、ステロイド療法や内分泌療法、投与中断、投与中止等の適切な医学的管理により管理可能であった。

2.7.6.2.4.2.5.2.8　　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5.3　　臨床検査値

血液学検査及び血液生化学検査の平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインの平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

心電図検査において、パラメータの平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6 結論

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 PD-L1 陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者（ステージ IIIB-IV）を対象とし、デュルバルマブの有効性及び安全性を評価した結果、以下の結論が得られた。

ORR 及び奏効期間において、デュルバルマブ単独療法（10 mg/kg、Q2W）は、EGFR/ALK 変異陽性や非扁平上皮患者を含め、様々なサブグループを通して良好な臨床効果を示した。

ORR、PFS 及び OS は、PD-L1 陰性患者に比べ PD-L1 陽性患者で数値的に高かった。

PD-L1 陽性患者、PD-L1 陰性患者ともに、初回投与から奏効までの期間は短く、奏効期間は長かった。

デュルバルマブ（10 mg/kg、Q2W）投与後の血清中デュルバルマブのトラフ濃度は、3 コホート間で同程度であった。免疫原性の発現は低く、抗体発現率は 4.3%（16/373 例）であった。デュルバルマブの曝露量と抗デュルバルマブ抗体発現との間に明らかな関連性は認められなかった。

デュルバルマブ単独療法（10 mg/kg、Q2W）の忍容性は良好であった。注目すべき有害事象／免疫介在性の有害事象は、ステロイド療法や内分泌療法、投与中断、投与中止等の適切な医学的管理により管理可能であった。

デュルバルマブの有効性及び安全性プロファイルは、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体に分類される薬剤のプロファイルと一致していた。