

審査報告書

令和2年6月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和元年11月13日
[剤形・含量] 1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の進展型小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

進展型小細胞肺癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法＞

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

＜進展型小細胞肺癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和2年5月22日

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

申請品目

[販売名]	イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名]	デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	令和元年11月13日
[剤形・含量]	1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 <u>進展型小細胞肺癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u><切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法></u> 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。 <u><進展型小細胞肺癌></u> <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を3週間間隔で4回、その後単独で1回 1500 mg を4週間間隔で、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合には1回 20 mg/kg（体重）を点滴静注すること。</u>
-------------	---

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37

9. 審査報告（1）作成時における総合評価38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

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

本邦において、本薬は、「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」を効能・効果として 2018 年 7 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

進展型 SCLC に対する本薬の臨床開発として、申請者により、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CASPIAN 試験) が 2017 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、CASPIAN 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 9 月及び 11 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 3 月に「IMFINZI, in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2020 年 3 月時点において、本薬は進展型 SCLC に係る効能・効果にて、2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、CASPIAN 試験への患者の組入れが 20■年 ■月から開始された。

今般、CASPIAN 試験を主要な試験成績として、進展型 SCLC に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与に係る本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本項及び「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項に記載した各臨床試験における本薬及びトレメリムマブ¹⁾以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表1のとおりであった。

表1 各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CBDCA	CASPIAN 試験：3週間を1サイクルとして、AUC5～6 mg・min/mL 相当量を第1日目に静脈内投与。 MYSTIC 試験：3週間を1サイクルとして、AUC5 又は 6 mg・min/mL 相当量を第1日目に静脈内投与。
CDDP	CASPIAN 試験：3週間を1サイクルとして、75～80 mg/m ² を第1日目に静脈内投与。 MYSTIC 試験：3週間を1サイクルとして、SQ-NSCLC 患者には 75 又は 80 mg/m ² 、NSQ-NSCLC 患者には 75 mg/m ² を第1日目に静脈内投与。
DTX	4週間を1サイクルとして、60 mg/m ² を第1日目に静脈内投与。
ETP	3週間を1サイクルとして、80～100 mg/m ² を第1～3日目にそれぞれ静脈内投与。
GEM	ARCTIC 試験：4週間を1サイクルとして、1,000 mg/m ² を第1、8及び15日目にそれぞれ静脈内投与。 MYSTIC 試験：3週間を1サイクルとして、1,000 又は 1,250 mg/m ² を第1及び8日目にそれぞれ静脈内投与。
PEM	3週間を1サイクルとして、500 mg/m ² を第1日目に静脈内投与。
PTX	MYSTIC 試験：3週間を1サイクルとして、200 mg/m ² を第1日目に静脈内投与。 EAGLE 試験：8週間を1サイクルとして、100 mg/m ² を第1、8、15、22、29及び36日目に静脈内投与。
S-1	6週間を1サイクルとして、体表面積に応じて、1回 40、50 又は 60 mg*を BID で4週間経口投与後、2週間休薬。
エルロチニブ	150 mg を QD で経口投与。
セツキシマブ	400 mg/m ² (第1週)、250 mg/m ² (第2週以降) を QW で静脈内投与。
ビノレルビン	4週間を1サイクルとして、30 mg/m ² を第1、8、15及び22日目にそれぞれ静脈内投与。
メトトレキサート	40 mg/m ² を QW で静脈内投与。

*：体表面積 1.25 m²未満の場合は1回 40 mg、体表面積 1.25 m²以上～1.5 m²未満の場合は1回 50 mg、体表面積 1.5 m²以上の場合は1回 60 mg をそれぞれ投与。

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CASPIAN 試験<2017年3月～実施中 [データカットオフ日：2019年3月11日]>)

化学療法歴のない進展型 SCLC 患者²⁾ 805 例 (本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 群 (以下、「A 群」) 268 例、本薬/トレメリムマブ/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP (以下、「B 群」) 268 例、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP (以下、「C 群」) 269 例) (PK 解析対象は 276 例³⁾) を対象に、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与と白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、血清中本薬濃度等が検討された。

¹⁾ 本邦未承認。

²⁾ 体重 30 kg 超かつ①American Joint Committee on Cancer (第7版) の IV 期又は②広範囲にわたる複数の肺結節がある若しくは腫瘍/結節量が多いことにより耐容可能な放射線治療計画で単一照射野内に収まりきらない T3～4 の患者が組み入れられた。

³⁾ A 群 263 例及び C 群 13 例が PK 解析対象とされた。

A 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP との併用で、本薬 1,500 mg を最大 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で静脈内投与する。

C 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP を最大 6 サイクル静脈内投与する。

①初回投与後の本薬の C_{max} （幾何平均値（変動係数%））、並びに②2 回目投与前及び③5 回目投与前の本薬の C_{min} （幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ①503（30.5）、②110（64.4）及び③241（49.7） $\mu\text{g/mL}$ であった。

抗デュルバルマブ抗体の測定が実施された 201 例において、本薬投与後に抗デュルバルマブ抗体は検出されなかった。

6.1.2 PPK 解析

CASPIAN 試験で得られた本薬の PK データ（259 例、647 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施して構築されたモデル⁴⁾を用いて、PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。その結果、体重 30 kg の患者に本薬 20 mg/kg を Q3W 又は Q4W で投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に本薬 1,500 mg/body を Q3W 又は Q4W で投与した際と比較して低値を示したものの、範囲は一部重なることが推定された（表 2）。

表 2 本薬の PK パラメータ

用法・用量	体重 (kg)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{ss} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
1,500 mg/body Q3W	31~128	688 (402, 1,470)	9,090 (3,780, 20,700)	221 (62.1, 511)
1,500 mg/body Q4W	31~128	686 (381, 1,440)	13,300 (5,140, 35,700)	186 (39, 725)
20 mg/kg Q3W	30	405 (240, 659)	5,550 (2,450, 13,200)	140 (35.5, 297)
20 mg/kg Q4W	30	428 (240, 765)	8,250 (3,410, 21,300)	139 (24.4, 479)

中央値（範囲）

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

CASPIAN 試験で得られたデータに基づき、PPK 解析（6.1.2 参照）により推定された本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（ AUC_{ss} 及び初回投与後の C_{min} ）と OS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（ $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 、 $C_{min,ss}$ 及び初回投与後の C_{min} ）と、本薬との因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の注目すべき有害事象⁵⁾、及び投与中止に至った有害事象の発現

⁴⁾ 1108 試験及び ATLANTIC 試験で得られた本薬の PK データに基づき構築された PPK モデルに対して、1108 試験及び PACIFIC 試験で得られた本薬の PK データに基づき外部バリデーションを実施して構築された PPK モデル（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）に、再度外部バリデーションが実施された。

⁵⁾ 内分泌障害（副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、甲状腺機能低下症及び 1 型糖尿病）、皮膚炎、発疹、下痢、大腸炎、ギラン・バレー症候群、肝機能障害関連事象、注入に伴う反応、過敏症、腸管穿孔、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫介在性の機序により発現すると考えられる炎症性反応、脾機能障害関連事象、肺臓炎、腎機能障害関連事象及び甲状腺炎と定義された。

との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同第Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 4 試験、海外Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外Ⅱ相試験 2 試験の計 9 試験が提出された。なお、国際共同第Ⅰ相試験（02 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（ATLANTIC 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）の成績については、本薬の初回承認時に提出され、評価済みであることから記載を省略する（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国際共同	CASPIAN	III	化学療法歴のない進展型 SCLC 患者	805 ①268 ②268 ③269	① A 群： 3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP との併用で、本薬 1,500 mg を最大 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ② B 群： 3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP との併用で、本薬 1,500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を最大 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ③ C 群： 3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP を最大 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性
参考	国際共同	ARCTIC	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	サブスタ ディ A 126 ①62 ②64 サブスタ ディ B 469 ①117 ②118 ③174 ④ 60	① 本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② 治験担当医師が以下の化学療法から選択 ・ GEM ・ ビノレルビン ・ エルロチニブ ③ 4 週間を 1 サイクルとして、本薬 20 mg/kg 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与後、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ④ 4 週間を 1 サイクルとして、トレメリムマブ 10 mg/kg を最大 6 サイクル静脈内投与後、トレメリムマブ 10 mg/kg を Q12W で静脈内投与	有効性 安全性
		MYSTIC	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	1,118 ①374 ②372 ③372	① 本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ② 4 週間を 1 サイクルとして、本薬 20 mg/kg 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与後、本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ③ 治験担当医師が以下の化学療法から選択 ・ CBDCA/PTX ・ 白金系抗悪性腫瘍剤/GEM ・ 白金系抗悪性腫瘍剤/PEM	有効性 安全性
		EAGLE	III	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	736 ①240 ②247 ③249	① 本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② 4 週間を 1 サイクルとして、本薬 20 mg/kg 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与後、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ③ 治験担当医師が以下の化学療法から選択 ・ セツキシマブ ・ DTX ・ PTX ・ メトトレキサート ・ S-1	有効性 安全性
	海外	1108	I / II	進行固形癌患者*2	980	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		HAWK	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	158	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
		CONDOR	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	267 ① 67 ② 133 ③ 67	① 本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② 4 週間を 1 サイクルとして、本薬 20 mg/kg 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与後、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ③ 4 週間を 1 サイクルとして、トレメリムマブ 10 mg/kg を 7 サイクル静脈内投与後、トレメリムマブ 10 mg/kg を Q12W で 2 回静脈内投与	有効性 安全性

*1：各臨床試験における本薬及びトレメリムマブ以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、表 1 のとおりであった、*2：悪性黒色腫、ブドウ膜黒色腫、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、NSCLC、食道胃接合部癌、HR 陰性かつ HER2 陰性の乳癌、卵巣癌、尿路上皮癌、多形性膠芽腫、膵腺癌、軟部肉腫、SCLC、MSI-High を有する固形癌、HPV 関連癌及び上咽頭癌の 16 の癌腫の患者が組み入れられた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：CASPIAN 試験<2017年3月～実施中 [データカットオフ日：2019年3月11日]>）

化学療法歴のない進展型 SCLC 患者²⁾（目標症例数：各群 265 例）を対象に、A 群又は B 群と C 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、209 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

A 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP との併用で、本薬 1,500 mg を最大 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で静脈内投与する。

B 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP との併用で、本薬 1,500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を最大 4 サイクル静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で静脈内投与する。

C 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP を最大 6 サイクル静脈内投与する。

本試験に登録され無作為化された 537 例（A 群 268 例、C 群 269 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は A 群 18 例、C 群 16 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（A 群 3 例、C 群 3 例）を除く 531 例（A 群 265 例、C 群 266 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は A 群 18 例、C 群 16 例）。

試験開始時の計画では、本試験の主要評価項目として、OS 及び RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS が設定され、B 群と C 群との比較が主要解析とされた。OS については、有効性評価を目的とした中間解析が計画され、PFS の主要解析及び OS の中間解析は B 群及び C 群において 372 件の PFS イベントが発生した時点、OS の最終解析は B 群及び C 群において 357 件の OS イベントが発生した時点で実施することとされた。しかしながら、KEYNOTE-189 試験⁶⁾の結果等から、PD-1/PD-L1 阻害剤と化

⁶⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象に、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM にペムプロリズマブ又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

学療法との併用投与の有効性が示唆されたことから、本薬と化学療法との併用投与の有効性評価を優先することとし、以下のとおり試験計画が変更された(治験実施計画書第3版(20■年■月■日付け))。

- OSの主要解析として、A群とC群との比較が追加された。
- PFSの主要解析として、B群とC群との比較は実施しないこととされ、A群とC群の比較が追加された。
- PFSの主要解析及びOSの1回目の中間解析は、A群及びC群において405件のPFSイベントが発生した時点で実施することとされた。
- OSの2回目の中間解析は(i) A群及びC群並びに(ii) B群及びC群において、いずれも330件のOSイベントが発生した時点で実施することとされた。
- OSの最終解析は(i) A群及びC群並びに(ii) B群及びC群において、いずれも395件のOSイベントが発生した時点で実施することとされた。

さらに、IMpower133試験⁷⁾の結果から、①免疫チェックポイント阻害剤の有効性の評価項目としてOSがより適切である可能性が示唆されたこと、及び②本薬の有効性を適切に評価するためにはより長い観察期間が必要となる可能性が高いと考えられたことから、以下のとおり本試験計画の変更がなされた(治験実施計画書第4版(20■年■月■日付け))。

- 主要評価項目とされていたPFSは、副次評価項目とされた。
- OSの中間解析は1回のみ実施することとされ、(i) A群及びC群並びに(ii) B群及びC群において、いずれも318件のOSイベントが発生した時点で実施することとされた。
- OSの最終解析は(i) A群及びC群並びに(ii) B群及びC群において、いずれも425件のOSイベントが発生した時点で実施することとされた。

また、本試験の主要評価項目に対する検定において、複数の群間比較を行うことに伴う多重性を考慮し、有意水準(両側)をB群とC群との比較に1%、A群とC群との比較に4%が分割され、いずれかの比較で統計学的な有意差が示された場合には、他方の比較に有意水準を再利用することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整は、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。有効性について、主要解析の一つとされたA群とC群との比較において、主要評価項目であるOSの中間解析(2019年3月11日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図1のとおりであり、C群に対するA群の優越性が示された。なお、当該解析結果を踏まえ、本一変申請においては、A群及びC群に関するデータのみが提出されたことから、以下、CASPIAN試験に関しては、A群及びC群についてのみ記載する。

⁷⁾ 化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象に、CBDCA/ETP にアテゾリズマブ又はプラセボを上乗せして投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 I / III 相試験。

表4 OSの中間解析結果 (ITT集団、2019年3月11日データカットオフ)

	A群	C群
例数	268	269
イベント数 (%)	155 (57.8)	181 (67.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.0 [11.5, 14.8]	10.3 [9.3, 11.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.59, 0.91]	
p値 (両側) *2	0.0047	

*1: 白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA、CDDP) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0178

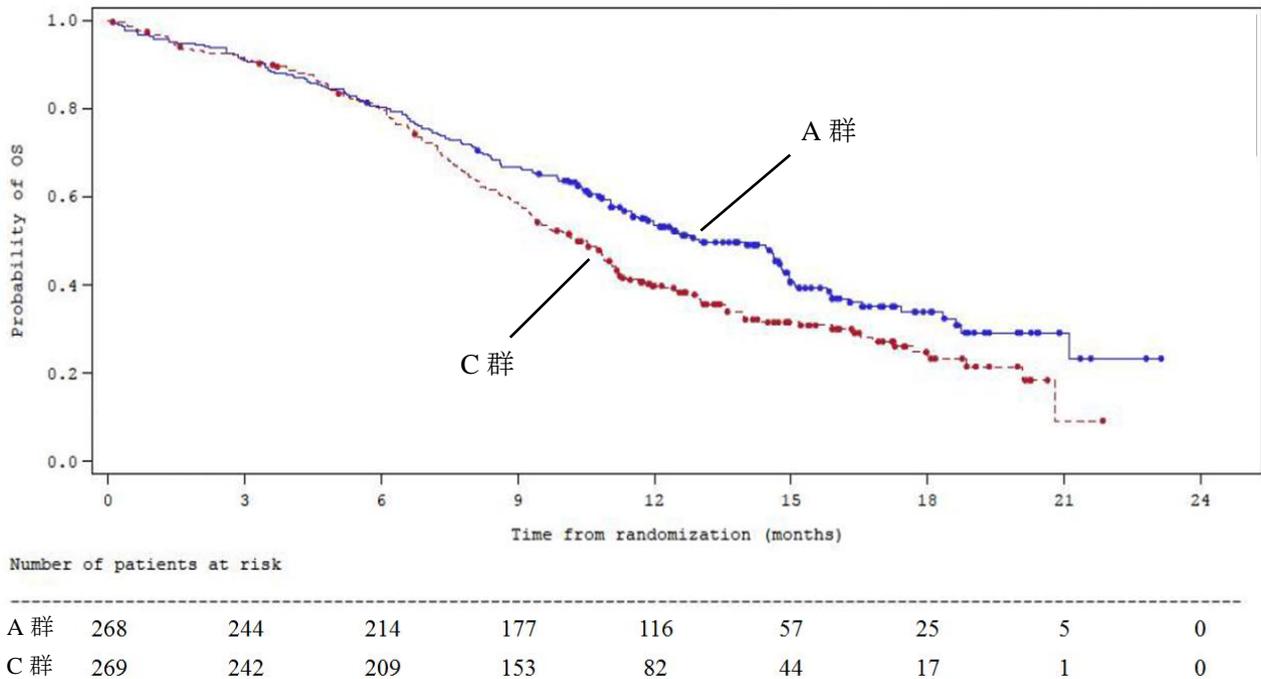


図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2019年3月11日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、A群75/265例(28.3%)、C群63/266例(23.7%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はA群3例、C群1例)。疾患進行による死亡例(A群60例、C群47例)を除く患者の死因は、A群で突然死及び死亡各2例、敗血症、敗血症性ショック、汎血球減少症、脱水、心停止、急性呼吸不全、誤嚥、低酸素症、肺動脈血栓症、肺塞栓症及び肝毒性各1例、C群で肺臓炎及び死亡各2例、肺炎、血液毒性、汎血球減少症、血小板減少症/出血、脳血管発作、心停止、急性心不全、心肺不全、急性呼吸不全、心突然死、突然死及び不明各1例であり、うち、A群の敗血症、汎血球減少症、脱水、心停止及び肝毒性各1例、C群の汎血球減少症及び血小板減少症/出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡はいずれも疾患進行による死亡であった)。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : ARCTIC 試験<2015年1月~2018年2月>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む2つ以上の化学療法歴のある、切除不能な進行・再発のNSCLC患者⁸⁾(サ

⁸⁾ EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子を有する患者は除外された。

ブスタディ A 及び B から構成され⁹⁾、目標症例数はサブスタディ A : 126 例、サブスタディ B : 480 例) を対象に、本薬又は本薬/トレメリムマブと SOC (GEM、ビノレルビン又はエルロチニブ) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、260 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 585 例 (サブスタディ A : 125 例 (本薬群 : 62 例、SOC 群 : 63 例)、サブスタディ B : 460 例 (本薬群 : 117 例、SOC 群 : 110 例、本薬/トレメリムマブ群 : 173 例、トレメリムマブ群 : 60 例)) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者はサブスタディ A : 32 例 (本薬群 : 16 例、SOC 群 : 16 例)、サブスタディ B : 79 例 (本薬群 : 20 例、SOC 群 : 23 例、本薬/トレメリムマブ群 : 28 例、トレメリムマブ群 : 8 例))。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡はサブスタディ A の本薬群で 20/62 例 (32.3%)、SOC 群で 26/63 例 (41.3%)、サブスタディ B の本薬群で 45/117 例 (38.5%)、SOC 群 41/110 例 (37.3%)、本薬/トレメリムマブ群で 65/173 例 (37.6%)、トレメリムマブ群で 24/60 例 (40.0%) に認められた (うち、日本人患者は、サブスタディ A の本薬群 2 例、SOC 群 6 例、サブスタディ B の本薬群 1 例、SOC 群 6 例、本薬/トレメリムマブ群 5 例、トレメリムマブ群 2 例)。疾患進行による死亡例 (サブスタディ A : 38 例 (本薬群 : 15 例、SOC 群 : 23 例)、サブスタディ B : 143 例 (本薬群 : 37 例、SOC 群 : 35 例、本薬/トレメリムマブ群 : 51 例、トレメリムマブ群 : 20 例)) を除く患者の死因は、サブスタディ A の本薬群で敗血症、肺炎、心不全、急性呼吸不全及び肺塞栓症各 1 例、SOC 群で肺敗血症、脳血管発作及び不明各 1 例、サブスタディ B の本薬群で心突然死 2 例、細菌性敗血症、急性呼吸不全、肺塞栓症、呼吸不全、穿孔及び不明各 1 例、SOC 群で肺炎 2 例、心停止、呼吸困難、呼吸不全及び心突然死各 1 例、本薬/トレメリムマブ群で心不全、肺塞栓症及び心突然死各 2 例、肺炎、塞栓症、出血性ショック、呼吸困難、喀血、急性腎障害、死亡及び不明各 1 例、トレメリムマブ群でカンジダ性敗血症、感染性胸水、呼吸不全及び大腸炎各 1 例であり、うち、サブスタディ B の本薬群の呼吸不全 1 例及びトレメリムマブ群の大腸炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における有害事象による死亡例 (サブスタディ B : 1 例 (トレメリムマブ群 : 1 例)) の死因は大腸炎であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : MYSTIC 試験<2015 年 8 月~2018 年 10 月>)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁸⁾ (目標症例数 : 本薬群 364 例、本薬/トレメリムマブ群 364 例、SOC 群 364 例) を対象に、本薬又は本薬/トレメリムマブと SOC (CBDCA/PTX、白金系抗悪性腫瘍剤/GEM、又は白金系抗悪性腫瘍剤/PEM) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 17 の国又は地域、203 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 1,092 例 (本薬群 369 例、本薬/トレメリムマブ群 371 例、SOC 群 352 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 25 例、本薬/トレメリムマブ群 24 例、SOC 群 23 例)。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日¹⁰⁾ 以内の死亡は本薬群 119/369 例 (32.2%)、本薬/トレメリムマブ群 130/371 例 (35.0%)、SOC 群 19/352 例 (5.4%) に認められた (うち、日本人患者は本薬群 2 例、本薬/トレメリムマブ群 3 例)。疾患進行による死亡例 (本薬群 106 例、本薬/トレメリ

⁹⁾ サブスタディ A では PD-L1 高発現 (TC \geq 25%) の患者、サブスタディ B では PD-L1 低発現 (TC<25%) の患者が割り付けられた。

¹⁰⁾ SOC 群については、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日までの有害事象が収集された。

ムマブ群 96 例、SOC 群 7 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 3 例、敗血症性ショック 2 例、サイトメガロウイルス性肺炎、自殺既遂、心タンポナーデ、誤嚥性肺炎、発熱性好中球減少症、肺水腫、死亡及び突然死各 1 例、本薬/トレメリムマブ群で呼吸不全 3 例、肺臓炎、肺炎、敗血症、肺塞栓症及び突然死各 2 例、ILD、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症性ショック/慢性閉塞性肺疾患、アナフィラキシーショック、脳梗塞、脳虚血、虚血性脳卒中、急性心筋梗塞、心不全、血栓症、高炭酸ガス血症、誤嚥性肺炎、気胸、肺水腫、腸管虚血、急性膵炎、小腸閉塞、小腸穿孔、急性肝不全、死亡及び安楽死各 1 例、SOC 群で肺炎及び肺塞栓症各 3 例、蓄膿、敗血症、血小板減少症、胞隔炎/腎不全、出血性消化性潰瘍及び死亡各 1 例であり、うち、本薬群のサイトメガロウイルス性肺炎 1 例、本薬/トレメリムマブ群の突然死、ILD、急性膵炎、小腸閉塞及び急性肝不全各 1 例、SOC 群の蓄膿、血小板減少症及び胞隔炎/腎不全¹¹⁾ 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における有害事象による死亡例(本薬/トレメリムマブ群 1 例)の死因は ILD であり、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.2.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : EAGLE 試験<2015 年 9 月~2018 年 9 月>)

化学療法歴のある、原発部位が口腔、中・下咽頭若しくは喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者(目標症例数:本薬群 240 例、本薬/トレメリムマブ群 240 例、SOC 群 240 例)を対象に、本薬又は本薬/トレメリムマブと SOC (セツキシマブ、DTX、PTX、メトトレキサート又は S-1) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、156 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 723 例(本薬群 237 例、本薬/トレメリムマブ群 246 例、SOC 群 240 例)が安全性の解析対象とされた(うち、日本人患者は本薬群 22 例、本薬/トレメリムマブ群 16 例、SOC 群 26 例)。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は本薬群 100/237 例(42.2%)、本薬/トレメリムマブ群 121/246 例(49.2%)、SOC 群 94/240 例(39.2%)に認められた(うち、日本人患者は本薬群 12 例、本薬/トレメリムマブ群 3 例、SOC 群 7 例)。疾患進行による死亡例(本薬群 81 例、本薬/トレメリムマブ群 95 例、SOC 群 75 例)を除く患者の死因は、本薬群で窒息 3 例、死亡及び全身健康状態低下各 2 例、呼吸不全/肺障害、呼吸不全、肺感染、腫瘍出血、抗利尿ホルモン不適合分泌、失見当識、動脈出血、出血、出血性ショック、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎及び無呼吸各 1 例、本薬/トレメリムマブ群で肺塞栓症 3 例、脳血管発作、急性冠動脈症候群、窒息及び死亡各 2 例、術後創感染、肺敗血症、気道感染、腫瘍出血、意識レベルの低下、痙攣発作、上大静脈症候群、急性呼吸不全、喉頭浮腫、誤嚥性肺炎、肺臓炎、胃腸出血、心突然死、熱傷及び不明各 1 例、SOC 群で肺炎 4 例、窒息 3 例、呼吸不全及び死亡各 2 例、肺感染、出血性卒中、急性冠動脈症候群、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎、大腸穿孔、無力症/全身健康状態低下及び不明各 1 例であり、うち、本薬群の死亡、抗利尿ホルモン不適合分泌、失見当識及び出血各 1 例、本薬/トレメリムマブ群の死亡及び喉頭浮腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡はいずれも疾患進行による死亡であった)。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 1108 試験<2012 年 8 月~2017 年 10 月>)

¹¹⁾ 腎不全は、治験薬との因果関係が否定された。

進行固形癌患者（目標症例数：692～1,322例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外77施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された980例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は315/980例（32.1%）に認められ、疾患進行による死亡241例を除く患者の死因は全身健康状態低下15例、呼吸不全8例、敗血症6例、死亡4例、急性呼吸不全及び呼吸困難各3例、亜イレウス、急性腎障害、心肺停止、肺炎及び肺塞栓症各2例、トランスアミナーゼ上昇、一過性脳虚血発作、肝不全、気管支閉塞、虚血性心筋症、呼吸窮迫、高ビリルビン血症、塞栓症、自己免疫性肝炎、腫瘍随伴症候群、腫瘍崩壊症候群、処置後合併症、小腸閉塞、心停止、吐血、尿路性敗血症、脳血管発作、播種性血管内凝固、肺感染、肺出血、肺臓炎、腹腔内出血、慢性肝不全、免疫性血小板減少性紫斑病及び不明各1例であり、うち、肺炎、自己免疫性肝炎、肺臓炎及び免疫性血小板減少性紫斑病各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.4：HAWK試験＜2014年10月～2018年10月＞）

化学療法歴のある、PD-L1陽性¹²⁾の原発部位が口腔、中・下咽頭若しくは喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌（目標症例数：112例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外109施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された112例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は54/112例（48.2%）に認められ、疾患進行による死亡39例を除く患者の死因は、不明4例、肺炎、肺敗血症、敗血症性ショック/心停止、痙攣発作、心肺不全、呼吸困難/頻呼吸、肺塞栓症、呼吸窮迫、呼吸不全、自殺企図及び動脈出血各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.5：CONDOR試験＜2015年4月～2018年8月＞）

化学療法歴のある、原発部位が口腔、中・下咽頭若しくは喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌（目標症例数：本薬群60例、本薬/トレメリムマブ群120例、トレメリムマブ群60例）を対象に、本薬、本薬/トレメリムマブ及びトレメリムマブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外127施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された263例（本薬群65例、本薬/トレメリムマブ群133例、トレメリムマブ群65例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は本薬群28/65例（43.1%）、本薬/トレメリムマブ群56/133例（42.1%）、トレメリムマブ群28/65例（43.1%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群26例、本薬/トレメリムマブ群42例、トレメリムマブ群26例）を除く患者の死因は、本薬群で敗血症及び不明1例、本薬/トレメリムマブ群で腹部感染、肺感染、肺炎、意識レベルの低下/誤嚥性肺炎、虚血性脳卒中、心停止、失血、急性呼吸不全、呼吸困難、肺気腫、肺塞栓症、右心不全、死亡及び不明各1例、トレメリムマブ群で心不全及び不明各1例であり、うち、本薬/トレメリムマブ群の急性呼吸不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

¹²⁾ PD-L1高発現（TC \geq 25%）の患者が組み入れられた。

7.R.1 有効性について

機構は、本薬の有効性の評価にあたっては、提出された CASPIAN 試験の全体集団の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等に基づき、全体集団と日本人集団との間での結果の一貫性の観点から検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、CASPIAN 試験における対照群として白金系抗悪性腫瘍剤/ETP を設定した理由について、以下のように説明している。

CASPIAN 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2013)、国内診療ガイドライン等において、進展型 SCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 又は白金系抗悪性腫瘍剤/CPT-11 が推奨されていたことに加えて下記の点を考慮し、対照群として白金系抗悪性腫瘍剤/ETP を設定した。

- 進展型 SCLC 患者を対象とした海外の複数の臨床試験において、いずれも CDDP/CPT-11 群の OS について、CDDP/ETP 群と比較して有意な延長は認められておらず、消化器毒性の発現率が CDDP/CPT-11 群で高かった旨の報告 (J Clin Oncol 2006; 24: 2038-43 等) に基づき、ESMO ガイドライン等において、CDDP/CPT-11 に比べて CDDP/ETP の方が強く推奨されていたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

CASPIAN 試験において、主要評価項目として OS が設定され、C 群に対する A 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、CASPIAN 試験の日本人患者における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 日本人患者における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 3 月 11 日データカットオフ)

	A 群	C 群
例数	18	16
イベント数 (%)	7 (38.9)	7 (43.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [10.3, —]	15.2 [7.2, —]
ハザード比 [95%CI] *1		0.77 [0.26, 2.26]
p 値 (両側) *2		0.6219

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定

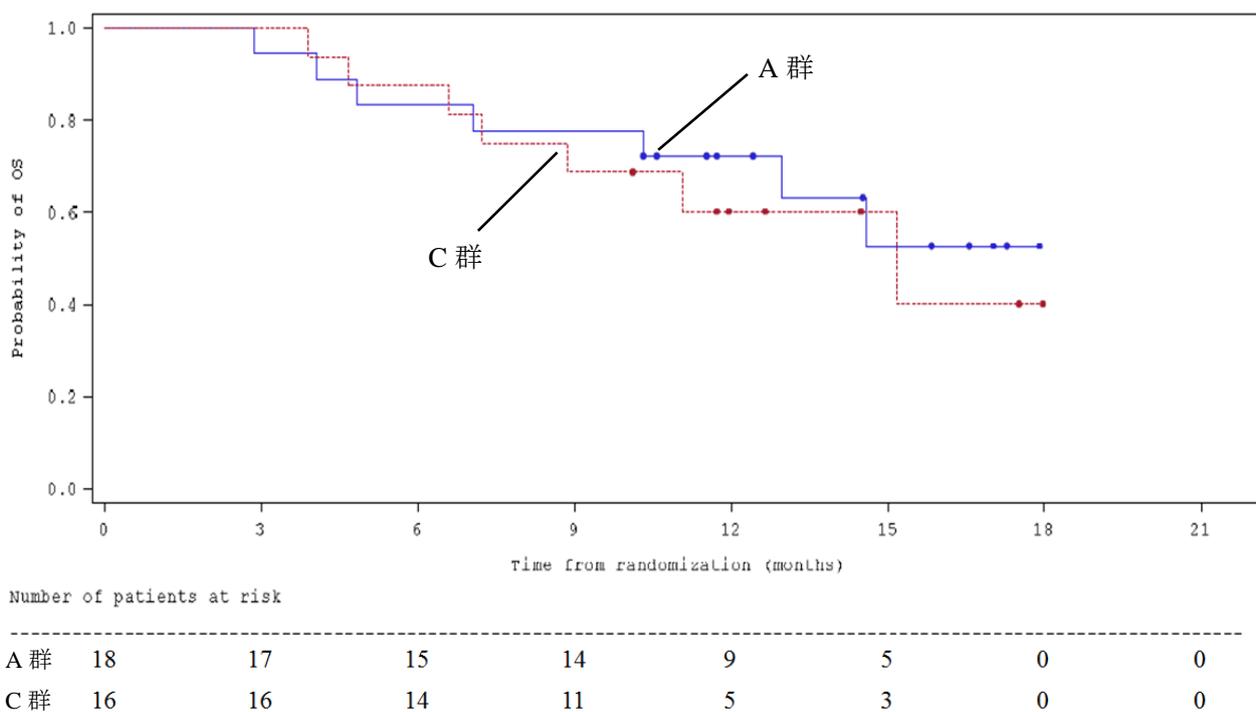


図2 日本人患者における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(2019年3月11日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- CASPIAN 試験において、主要評価項目とされた OS について、C 群に対する A 群の優越性が示されたこと。
- CASPIAN 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対して本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象¹³⁾に加え、発熱性好中球減少症、心筋炎、重症筋無力症、大腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害及び1型糖尿病であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

¹³⁾ ILD、肝機能障害、腎障害、IRR 及び内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害）（「平成30年4月5日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

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

CASPIAN 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (CASPIAN 試験)

	例数 (%)	
	A 群 265 例	C 群 266 例
全有害事象	260 (98.1)	258 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	169 (63.8)	172 (64.7)
死亡に至った有害事象	13 (4.9)	15 (5.6)
重篤な有害事象	82 (30.9)	96 (36.1)
投与中止に至った有害事象		
本薬	18 (6.8)	—
白金系抗悪性腫瘍剤	17 (6.4)	23 (8.6)
ETP	12 (4.5)	19 (7.1)
休薬に至った有害事象		
本薬	107 (40.4)	—
白金系抗悪性腫瘍剤	82 (30.9)	93 (35.0)
ETP	87 (32.8)	99 (37.2)
減量に至った有害事象		
本薬	—	—
白金系抗悪性腫瘍剤	25 (9.4)	33 (12.4)
ETP	23 (8.7)	35 (13.2)

CASPIAN 試験において、C 群と比較して A 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、咳嗽 (A 群 33 例 (12.5%)、C 群 18 例 (6.8%)、以下、同順)、低ナトリウム血症 (26 例 (9.8%)、12 例 (4.5%))、甲状腺機能亢進症 (26 例 (9.8%)、1 例 (0.4%))、及び甲状腺機能低下症 (25 例 (9.4%)、4 例 (1.5%)) であった。同様に、C 群と比較して A 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は高血圧 (8 例 (3.0%)、1 例 (0.4%)) であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、CASPIAN 試験と、既承認の用法・用量で本薬が単独投与された PACIFIC 試験¹⁴⁾ との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

CASPIAN 試験の A 群及び PACIFIC 試験の本薬群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 7 のとおりであった。

¹⁴⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

表7 安全性の概要 (CASPIAN 試験及び PACIFIC 試験)

	例数 (%)	
	CASPIAN 試験 A 群 265 例	PACIFIC 試験 本薬群 475 例
全有害事象	260 (98.1)	460 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	169 (63.8)	166 (34.9)
死亡に至った有害事象	13 (4.9)	21 (4.4)
重篤な有害事象	82 (30.9)	138 (29.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (6.8)	73 (15.4)
治験薬の休薬に至った有害事象	107 (40.4)	204 (42.9)

PACIFIC 試験の本薬群と比較して CASPIAN 試験の A 群で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (CASPIAN 試験 : 111 例 (41.9%)、PACIFIC 試験 : 4 例 (0.8%)、以下、同順)、貧血 (102 例 (38.5%)、36 例 (7.6%))、悪心 (89 例 (33.6%)、68 例 (14.3%))、脱毛症 (83 例 (31.3%)、6 例 (1.3%))、血小板減少症 (41 例 (15.5%)、4 例 (0.8%)) 及び白血球減少症 (40 例 (15.1%)、3 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (64 例 (24.2%)、0 例)、貧血 (24 例 (9.1%)、14 例 (2.9%))、白血球減少症 (17 例 (6.4%)、0 例)、好中球数減少 (17 例 (6.4%)、0 例)、血小板減少症 (15 例 (5.7%)、2 例 (0.4%)) 及び発熱性好中球減少症 (14 例 (5.3%)、1 例 (0.2%))、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (51 例 (19.2%)、1 例 (0.2%)) であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験の A 群において、CASPIAN 試験の C 群及び PACIFIC 試験の本薬群と比較して発現率が高い有害事象がそれぞれ認められたものの、いずれも本薬又は併用投与された化学療法において既知の有害事象であったこと、並びに重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、進展型 SCLC 患者において本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、CASPIAN 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CASPIAN 試験の A 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (CASPIAN 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 18 例	外国人患者 247 例
全有害事象	18 (100)	242 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	14 (77.8)	155 (62.8)
死亡に至った有害事象	0	13 (5.3)
重篤な有害事象	8 (44.4)	74 (30.0)
投与中止に至った有害事象		
本薬	0	18 (7.3)
白金系抗悪性腫瘍剤	0	17 (6.9)
ETP	0	12 (4.9)
休薬に至った有害事象		
本薬	10 (55.6)	97 (39.3)
白金系抗悪性腫瘍剤	8 (44.4)	74 (30.0)
ETP	9 (50.0)	78 (31.6)
減量に至った有害事象		
本薬	—	—
白金系抗悪性腫瘍剤	7 (38.9)	18 (7.3)
ETP	7 (38.9)	16 (6.5)

外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（日本人患者：13 例 (72.2%)、外国人患者：31 例 (12.6%)、以下、同順）、悪心（8 例 (44.4%)、81 例 (32.8%)）、食欲減退（6 例 (33.3%)、42 例 (17.0%)）、発熱性好中球減少症（6 例 (33.3%)、11 例 (4.5%)）、好中球数減少（5 例 (27.8%)、21 例 (8.5%)）、しゃっくり（5 例 (27.8%)、5 例 (2.0%)）、不眠症（4 例 (22.2%)、19 例 (7.7%)）、発熱（4 例 (22.2%)、18 例 (7.3%)）、倦怠感（4 例 (22.2%)、3 例 (1.2%)）、皮膚乾燥（3 例 (16.7%)、8 例 (3.2%)）、脊椎圧迫骨折（2 例 (11.1%)、0 例）、細菌感染（2 例 (11.1%)、1 例 (0.4%)）及び結膜炎（2 例 (11.1%)、1 例 (0.4%)）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（6 例 (33.3%)、8 例¹⁵⁾ (3.2%)）、好中球数減少（4 例 (22.2%)、13 例 (5.3%)）及び食欲減退（2 例 (11.1%)、0 例）であった。日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験において検討された日本人の患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差に関する評価には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと、発熱性好中球減少症及び好中球数減少以外の有害事象は概ね Grade 2 以下であったこと、並びに 7.R.2.3 の検討の結果を踏まえると、本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び ETP の休薬等の対応により、日本人患者においても本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、CASPIAN 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった発熱性好中球減少症、並びに本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定されない事象として報告された心筋炎、重症筋無力症、大腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害及び 1 型糖尿病に着目して検討を行った。

¹⁵⁾ NCI-CTCAE v4.03 に基づく発熱性好中球減少症の Grade 判定において、Grade 1 及び Grade 2 は定義されていないものの、Grade 1 及び 2 の発熱性好中球減少症がそれぞれ 1 及び 2 例報告された。

7.R.2.3 発熱性好中球減少症

申請者は、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与による発熱性好中球減少症について、以下のように説明している。

発熱性好中球減少症として、MedDRA PT の「発熱性好中球減少症」、「好中球減少性感染」及び「好中球減少性敗血症」に該当する事象を集計した。

CASPIAN 試験における発熱性好中球減少症の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 発熱性好中球減少症の発現状況 (CASPIAN 試験)

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	A 群 265 例		C 群 266 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱性好中球減少症	17 (6.4)	14 (5.3)	17 (6.4)	17 (6.4)
発熱性好中球減少症	17 (6.4)	14 (5.3)	17 (6.4)	17 (6.4)

CASPIAN 試験において、重篤な発熱性好中球減少症は、A 群で 12/265 例 (4.5% : 発熱性好中球減少症 12 例)、C 群で 12/266 例 (4.5% : 発熱性好中球減少症 12 例) に認められ、うち、A 群の 10 例 (発熱性好中球減少症 10 例)、C 群の 12 例 (発熱性好中球減少症 12 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った発熱性好中球減少症、本薬の休薬に至った発熱性好中球減少症は認められず、本薬以外の治験薬の休薬に至った発熱性好中球減少症は、C 群で 2/266 例 (0.8%) に認められた。治験薬の投与中止に至った発熱性好中球減少症は認められなかった。

CASPIAN 試験における発熱性好中球減少症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、A 群及び C 群でそれぞれ 15 日 (8~91 日) 及び 15 日 (4~92 日) であった。

また、CASPIAN 試験において、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与により、重篤な発熱性好中球減少症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 10 のとおりであった。

表 10 重篤な発熱性好中球減少症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧 (CASPIAN 試験)

年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.21.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
6	男	外国人	発熱性好中球減少症	3	62	7	継続	回復
7	男	外国人	発熱性好中球減少症	3	9	8	継続	回復

加えて、CASPIAN 試験の日本人患者集団における発熱性好中球減少症の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 日本人患者集団における発熱性好中球減少症の発現状況 (CASPIAN 試験)

PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	A 群 18 例		C 群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱性好中球減少症	6 (33.3)	6 (33.3)	3 (18.8)	3 (18.8)
発熱性好中球減少症	6 (33.3)	6 (33.3)	3 (18.8)	3 (18.8)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験の全体集団において、C 群と比較して A 群で発熱性好中球減少症の発現率に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬投与による発熱性好中球減少症の発現リスクについて明確に結

論付けることは困難であるものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与に際して、発熱性好中球減少症の発現に注意が必要である。

- 日本人の投与例数は限られているものの、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時における発熱性好中球減少症の発現率は外国人患者集団と比較して日本人患者集団で高かったこと。

したがって、臨床試験における発熱性好中球減少症の発現状況については、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことも含め、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行った上で、製造販売後の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.2.4 心筋炎

申請者は、本薬投与による心筋炎について、以下のように説明している。

心筋炎として、MedDRAPT の「自己免疫性心筋炎」、「好酸球性心筋炎」、「過敏性心筋症」及び「心筋炎」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な心筋炎を発現した患者の詳細は表 12 のとおりであった。

表 12 本薬との因果関係が否定されない重篤な心筋炎を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	癌腫	本薬の 投与量	併用薬	PT (MedDRA ver.22.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
CASPIAN											
6■	女	外国人	進展型 SCLC	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ、 CBDCA 及び ETP	心筋炎	5	38	不明	中止	死亡
7■	女	外国人	進展型 SCLC	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ、 CBDCA 及び ETP	心筋炎	3	25	不明	継続	未回復
D419NC00001*2											
3■	女	外国人	子宮頸癌	1,500 mg Q4W	IPH2201	心筋炎	3	15	57	中止	回復
4■	男	外国人	進行 固形癌	1,500 mg Q4W	Monalizumab*1 及びセツキシマブ	心筋炎	2	74	31	継続	回復
D4190C00006*3											
7■	男	外国人	NSCLC	20 mg/kg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	3	57	11	継続	回復
D4190C00007*4											
				1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	3	4	36	中止	回復
7■	女	外国人	MDS	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	4	40	3	非該当	回復
				1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	5	43	1	非該当	死亡
7■	男	外国人	MDS	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ 及びアザシチジン	心筋炎	3	32	9	中止	回復
D4190C00010*5											
5■	女	外国人	進行 固形癌	20 mg/kg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	4	236	13	中止	回復
D5660C00004*6											
5■	男	外国人	頭頸部扁 平上皮癌	1,500 mg Q4W	AZD9150	心筋炎	5	10	35	中止	死亡
D6060C00002*7											
5■	女	外国人	腎細胞癌	1,500 mg Q4W	MEDI0562	自己免疫性 心筋炎	4	47	46	中止	回復
D6070C00005*8											
7■	男	外国人	膵癌	1,500 mg Q4W	Oleclumab*1、GEM 及び nab-PTX	心筋炎	3	16	5	中止	回復
D8860C00005*9											
7■	男	外国人	頭頸部扁 平上皮癌	1,500 mg Q4W	MEDI0457	心筋炎	3	43	3	休薬	回復
DANUBE*10											
7■	男	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	なし	心筋炎	4	31	不明	中止	未回復
6■	女	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	なし	心筋炎	4	310	不明	中止	未回復
HIMALAYA*11											
7■	男	外国人	肝細胞癌	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	心筋炎	5	17	不明	中止	死亡
7■	男	外国人	肝細胞癌	1,500 mg Q4W	なし	心筋炎	3	40	不明	中止	未回復
HUDSON*12											
5■	女	外国人	NSCLC	1,500 mg Q4W	AZD9150	心筋炎	3	322	不明	不明	不明
*13											
6■	女	外国人	NSCLC	1,500 mg Q4W	CBDCA 及び PTX	心筋炎	3	55	29	中止	回復
5■	男	外国人	NSCLC	1,500 mg Q4W	CBDCA 及び PTX	心筋炎	2	74	不明	中止	未回復

PEARL*14											
5■	男	外国人	NSCLC	20 mg/kg Q4W	なし	自己免疫性 心筋炎	4	11	不明	非該当	未回復
7■	男	外国人	NSCLC	20 mg/kg Q4W	なし	心筋炎	5	64	不明	非該当	死亡
POSEIDON*15											
6■	男	外国人	NSCLC	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	自己免疫性 心筋炎	5	23	不明	中止	死亡
POTOMAC*16											
8■	男	日本人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	BCG	心筋炎	3	26	不明	中止	未回復

*1：本邦未承認、*2：進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験、*3：切除不能な進行 NSCLC 患者を対象とした海外第 I b 相試験、*4：メチル化阻害剤による治療歴のある MDS 患者を対象とした海外第 I 相試験、*5：進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験、*6：進行固形癌患者を対象とした海外第 I b/II 相試験、*7：進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験、*8：治癒切除不能な膵癌患者を対象とした海外第 I b/II 相試験、*9：再発又は遠隔転移を有する HPV 関連頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I b/II a 相試験、*10：切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験、*11：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験、*12：免疫チェックポイント阻害剤による治療歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験、*13：XXXXXXXXXX患者を対象とした国際共同第 III 相試験、*14：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験、*15：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験、*16：非筋層浸潤性膀胱癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない死亡に至った又は重篤な心筋炎が複数認められていること等から、本薬投与に際しては心筋炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心筋炎の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.5 重症筋無力症

申請者は、本薬投与による重症筋無力症について、以下のように説明している。

重症筋無力症として、MedDRA PT の「重症筋無力症」、「重症筋無力症クリーゼ」、「筋無力症候群」及び「眼筋無力症」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な重症筋無力症を発現した患者の詳細は表 13 のとおりであった。

表 13 本薬との因果関係が否定されない重篤な重症筋無力症を発現した患者一覧

年齢	性別	人種	癌腫	本薬の投与量	併用薬	PT (MedDRA ver.22.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
CASPIAN											
7■	女	外国人	進展型 SCLC	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ、CBDCA 及び ETP	重症筋無力症	3	25	不明	継続	未回復
BALTIC*1											
4■	男	外国人	進展型 SCLC	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ及び ETP	筋無力症候群	3	68	不明	非該当	未回復
■■■■■*2											
7■	女	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	なし	重症筋無力症	2	38	21	非該当	回復
DANUBE											
5■	男	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	筋無力症候群	3	49	不明	中止	回復
6■	男	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	なし	重症筋無力症	4	126	不明	中止	未回復
D4190C00006											
6■	女	外国人	NSCLC	10 mg/kg Q4W	トレメリムマブ	重症筋無力症	4	39	不明	不明	未回復
D4190C00022*3											
7■	男	外国人	肝細胞癌	1,500 mg Q4W	なし	重症筋無力症	2	72	不明	継続	未回復
D4880C00010*4											
5■	女	日本人	胸腺腫	10 mg/kg Q4W	トレメリムマブ	重症筋無力症	4	12	不明	中止	未回復
HIMALAYA											
7■	男	外国人	肝細胞癌	1,500 mg Q4W	なし	重症筋無力症	3	54	不明	非該当	未回復
7■	男	外国人	肝細胞癌	1,500 mg Q4W	トレメリムマブ	重症筋無力症	4	47	不明	中止	未回復
POTOMAC											
7■	男	外国人	膀胱癌	1,500 mg Q4W	BCG	重症筋無力症	4	29	不明	中止	未回復

*1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進展型 SCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験、*2：■■■■■ ■■■■■患者を対象とした海外第■■相試験、*3：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験、*4：進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な重症筋無力症が複数認められていること等から、本薬投与に際しては重症筋無力症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重症筋無力症の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.6 大腸炎・重度の下痢

申請者は、本薬投与による大腸炎・重度の下痢について、以下のように説明している。

大腸炎・重度の下痢に関連する有害事象¹⁶⁾として、MedDRA PT (MedDRA ver.22.1) の「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「自己免疫性大腸炎」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「顕微鏡的大腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「自己免疫性腸症」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「壊死性大腸炎」、「潰瘍性大腸炎」、「下痢」、「血性下痢」、「排便回数増加」及び「胃腸炎」を集計した。

¹⁶⁾ 「下痢」、「血性下痢」、「排便回数増加」及び「胃腸炎」については、Grade 3 以上の事象が集計された。

CASPIAN 試験において、大腸炎・重度の下痢は A 群 5 例（1.9%：下痢 3 例、大腸炎及び直腸炎各 1 例）、C 群 4 例（1.5%：下痢 3 例、腸炎 1 例）に認められた。重篤な大腸炎・重度の下痢は A 群 1 例（0.4%：下痢 1 例）、C 群 3 例（1.3%：下痢 3 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った大腸炎・重度の下痢は認められなかった。

本薬が単独投与された臨床試験において、重篤な大腸炎・重度の下痢は 42 例（下痢 21 例、大腸炎 15 例、腸炎 3 例、小腸炎 2 例、自己免疫性大腸炎、血性下痢及び直腸炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、25 例（大腸炎 12 例、下痢 7 例、腸炎 3 例、自己免疫性大腸炎、小腸炎及び直腸炎各 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った大腸炎・重度の下痢は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験において、C 群と比較して A 群で大腸炎・重度の下痢の発現率に明確な差異は認められていないものの、国内外の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な大腸炎・重度の下痢が認められていること等から、国内外の臨床試験における発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.7 下垂体機能障害

申請者は、本薬投与による下垂体機能障害について、以下のように説明している。

下垂体機能障害に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA ver.22.1) の「尿崩症」、「下垂体機能低下症」、「視床下部一下垂体障害」、「下垂体炎」、「リンパ球性下垂体炎」、「副腎皮質刺激ホルモン欠損症」及び「視床下部一下垂体一副腎系抑制」を集計した。

CASPIAN 試験において、下垂体機能障害は認められなかった。

本薬の臨床試験において、重篤な下垂体機能障害は 30 例（下垂体機能低下症 17 例、下垂体炎 10 例、尿崩症及び副腎皮質刺激ホルモン欠損症各 2 例、リンパ球性下垂体炎 1 例（重複あり））に認められ、うち、29 例（下垂体機能低下症 17 例、下垂体炎 10 例、副腎皮質刺激ホルモン欠損症 2 例、尿崩症及びリンパ球性下垂体炎各 1 例（重複あり））は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った下垂体機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験において、下垂体機能障害は認められていないものの、国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下垂体機能障害が認められていること等から、国内外の臨床試験における発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.8 1型糖尿病

申請者は、本薬投与による 1 型糖尿病について、以下のように説明している。

1 型糖尿病に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA ver.22.1) の「1 型糖尿病」、「劇症 1 型糖尿病」及び「成人潜在性自己免疫性糖尿病」を集計した。

CASPIAN 試験において、1 型糖尿病は A 群 2 例（0.8%：1 型糖尿病 2 例）に認められた。認められた 1 型糖尿病はいずれも重篤であり、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った 1 型糖尿病は認められなかった。

本薬の臨床試験において、重篤な1型糖尿病は16例（1型糖尿病14例、劇症1型糖尿病2例）に認められ、いずれも、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った1型糖尿病は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CASPIAN 試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な1型糖尿病が認められたことに加え、国内外の臨床試験においても、本薬との因果関係が否定できない重篤な1型糖尿病が認められていること等から、国内外の臨床試験における発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「進展型小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（ver. 3. 2020）：
進展型 SCLC 患者に対する一次治療として、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP は治療選択肢の一つである。

機構は、進展型 SCLC 患者に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした CASPIAN 試験の結果、当該患者に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与の臨床的有用性が示されたことから、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者に対して、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

加えて、本薬の適応患者の選択にあたっては、CASPIAN 試験に組み入れられた進展型 SCLC の基準等に関する情報は重要であることから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考ええる。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「進展型小細胞肺癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、進展型 SCLC 患者における本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP とアテゾリズマブ/CBDCA/ETP 及び CDDP/CPT-11 との使い分けについては、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP とアテゾリズマブ/CBDCA/ETP 及び CDDP/CPT-11 との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でこれらの使い分けについては不明であり、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 PD-L1 発現状況別の本薬投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

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

CASPIAN 試験では、下記の理由により腫瘍組織検体の提出は必須とされていなかったことから、入手可能であった患者の検体について、Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP263) IHC assay」を用いて腫瘍組織検体の IC 及び TC の PD-L1 の発現状況について解析を行い、IC 又は TC の PD-L1 発現状況別（カットオフ値：1%）の本薬の①有効性及び②安全性に関して検討を行った。

- SCLC の診断には、穿刺吸引生検等が行われることが多いものの、これらの手技で PD-L1 の発現状況を測定するために十分な組織を確保できないこと。

PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性の結果はそれぞれ下記のとおりであった。

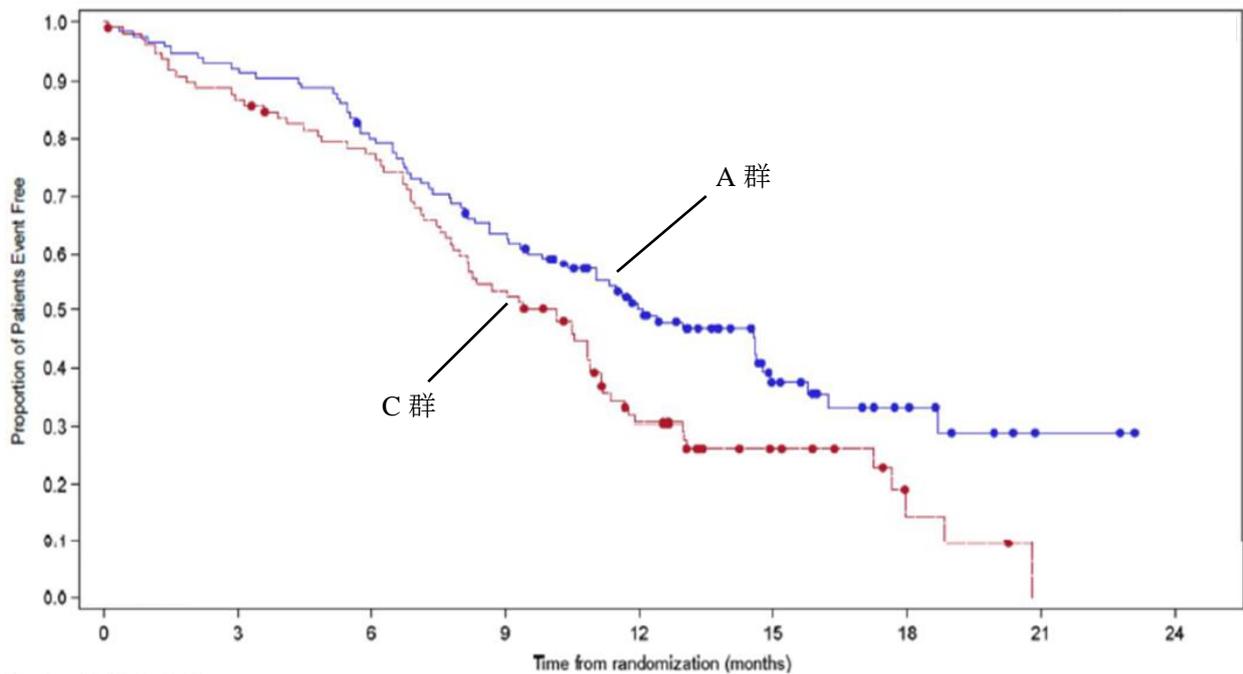
① 有効性：

CASPIAN 試験の ITT 集団における PD-L1 発現状況別の OS の中間解析（2019 年 3 月 11 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 14 並びに図 3～6 のとおりであった。PD-L1 発現状況の評価が可能であったのは ITT 集団の一部の集団であり、PD-L1 発現状況別の本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与の有効性を評価することに限界はあるものの、IC<1%の患者集団及び IC≥1%の患者集団、並びに TC<1%の患者集団及び TC≥1%の患者集団のいずれの集団においても、A 群が C 群を上回る結果であったことから、PD-L1 の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であるとは結論付けられず、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 14 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析結果（2019 年 3 月 11 日データカットオフ）

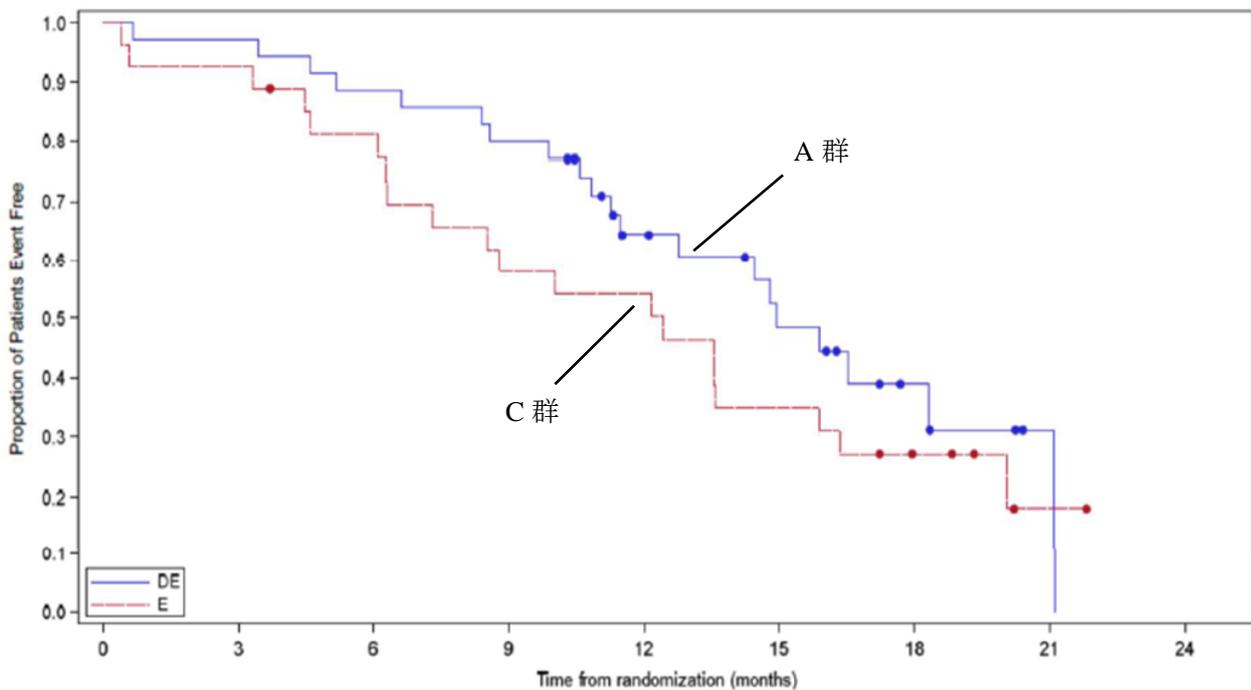
PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
IC<1%	A 群	116	12.1 [9.9, 14.8]	0.64 [0.46, 0.90]	0.83
	C 群	99	10.2 [8.0, 10.9]		
IC≥1%	A 群	35	14.9 [11.3, 21.1]	0.69 [0.37, 1.29]	
	C 群	27	12.5 [6.3, 15.9]		
TC<1%	A 群	145	14.5 [11.3, 14.9]	0.66 [0.49, 0.90]	0.49
	C 群	118	10.2 [8.2, 11.2]		
TC≥1%	A 群	6	11.3 [2.9, -]	0.46 [0.10, 1.67]	
	C 群	8	8.7 [0.4, 12.5]		

—：推定不可、*：非層別Cox比例ハザードモデル



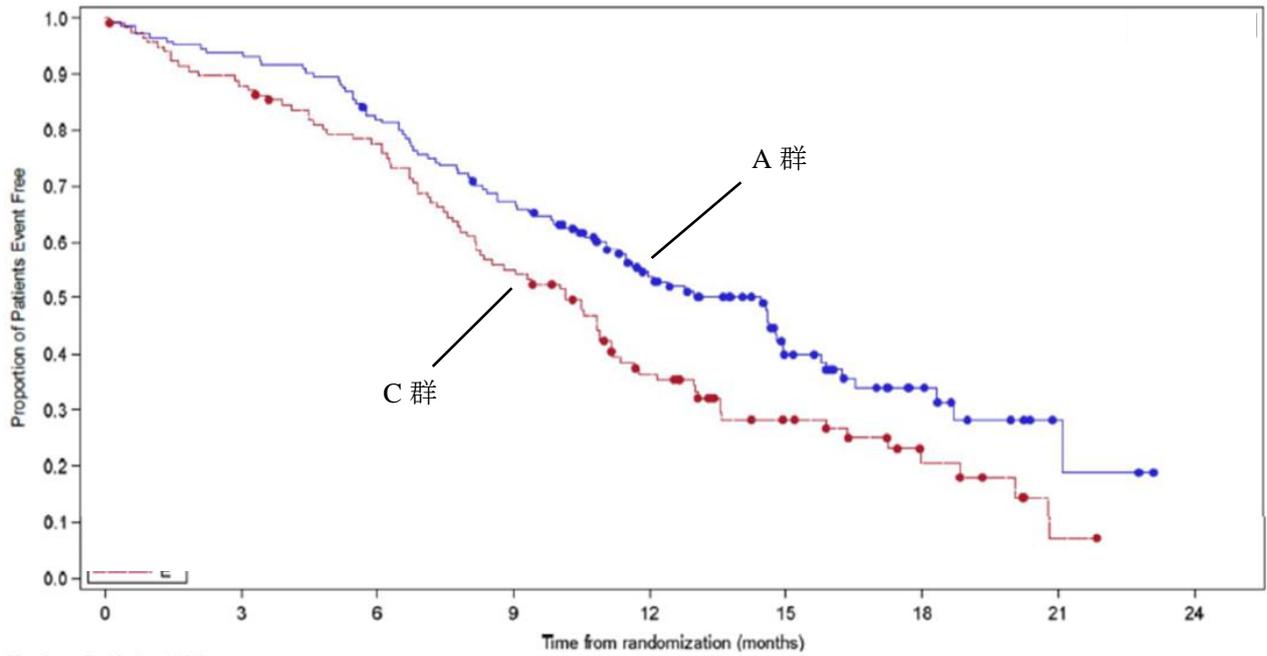
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Number of patients at risk									
A 群	116	107	92	72	47	21	10	2	0
C 群	99	85	74	51	24	12	4	0	0

図3 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(IC<1%の患者集団、2019年3月11日データカットオフ)



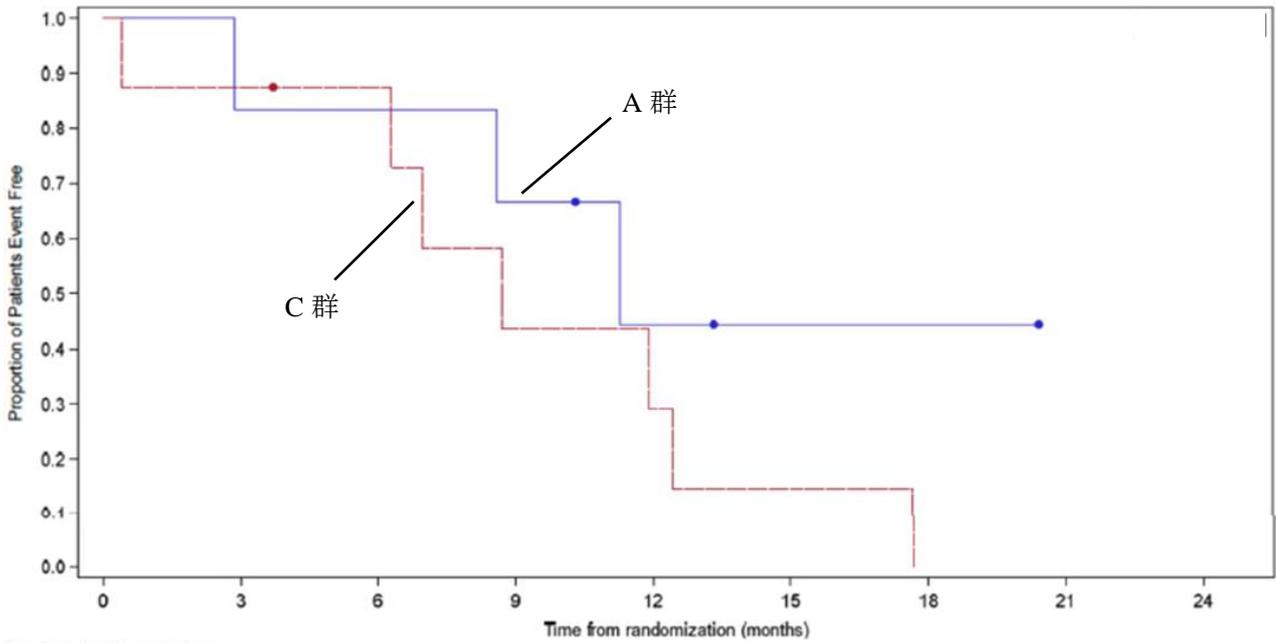
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Number of patients at risk									
A 群	35	34	31	28	18	12	5	1	0
C 群	27	25	21	15	14	9	5	1	0

図4 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(IC≥1%の患者集団、2019年3月11日データカットオフ)



Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
A 群		145	136	118	96	63	32	14	3	0
C 群		118	103	89	63	36	20	9	1	0

図5 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(TC<1%の患者集団、2019年3月11日データカットオフ)



Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
A 群		6	5	5	4	2	1	1	0	0
C 群		8	7	6	3	2	1	0	0	0

図6 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(TC≥1%の患者集団、2019年3月11日データカットオフ)

② 安全性：

CASPIAN 試験の A 群において、IC<1%及び IC≥1%の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 99.1 及び 97.1%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 63.8 及び 57.1%、重篤な有害事象はそれぞれ 32.8 及び 28.6%であった。また、TC<1%及び TC≥1%の患者集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 98.6 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 62.1 及び 66.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 31.7 及び 33.3%であった。腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、CASPIAN 試験の対象患者においては、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、その後単独で 1回 1,500 mg を 4 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合は 1回 20 mg/kg（体重）を点滴静注すること。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、進展型 SCLC に係る本薬の用法・用量を「白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と設定することが適切であると判断した。

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記のとおり用法・用量を設定した CASPIAN 試験において、進展型 SCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示された。なお、本薬について設定された管理基準¹⁷⁾を踏まえ、本薬の [] が米
国薬局方で定められる []¹⁸⁾に適合するように、CASPIAN 試験において、体重 30 kg

¹⁷⁾ []。

¹⁸⁾ []（ [] ）に含まれる [] とすることが推奨されている。

以下の患者の組入れは行わないこととした。

- ① 本薬 1,500 mg/body Q4W 投与時の推定曝露量は、忍容性が確認されている本薬 20 mg/kg Q4W 投与時（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）と同様であったこと等から、本薬単独投与時の用法・用量を本薬 1,500 mg Q4W 投与と設定した。
- ② （i）本薬 1,500 mg Q3W 投与時の推定曝露量は承認用法・用量である 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して高値を示したものの、本薬の用量増加に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったこと（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）、及び（ii）本薬と併用する白金系抗悪性腫瘍剤及び ETP の投与間隔が Q3W であること等を考慮し、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時の用法・用量を本薬 1,500 mg Q3W 投与と設定した。
- ③ 試験開始後に体重が 30 kg 以下となった患者に対しては、上記①の内容に加え、下記の点等も考慮し、本薬の 1 回投与量を体重換算用量である 20 mg/kg と設定した。
 - 20 mg/kg Q4W で本薬が投与された、NSCLC 患者を対象とした MYSTIC 試験において、SOC 群に対し本薬群で OS の延長傾向が認められ、また、管理可能な安全性プロファイルが示されたこと。

CASPIAN 試験において、試験開始後に体重が 30 kg 以下となった患者は認められなかったことから、体重 30 kg 以下の患者に対する本薬 20 mg/kg 投与の臨床試験成績はないものの、PPK 解析の結果（6.1.2 参照）、本薬の曝露量と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.1.3 参照）等を考慮すると、体重 30 kg 以下の患者では体重換算用量である 20 mg/kg を設定することは可能と考える。

また、現時点において、CASPIAN 試験の対象患者に対して、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤について情報提供することが適切であると考えます。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、その後単独で 1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で、60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合は 1 回 20 mg/kg（体重）を点滴静注すること。」と設定した。

- 本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、進展型 SCLC 患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床成績は得られていないことから、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、本薬の用法・用量を「白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で、60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.2 本薬の休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

CASPIAN 試験では、毒性管理ガイドラインに基づき副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準、及び副作用に対する治療が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該基準を基に、既承認時に設定された内容に下記の変更等を加えた内容を用法・用量に関連する注意の項に設定する。

- 1 型糖尿病に関する本薬の休薬・中止の目安の削除、及び当該事象発現時の対処法の追加。
- 筋炎、重症筋無力症及び心筋炎に関する本薬の休薬・中止の目安の追加。
- 甲状腺機能低下症発現時の対処法の追加。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。ただし、CASPIAN 試験における 1 型糖尿病及び甲状腺機能低下症の発現時の対処法に係る情報については、資材等を用いて情報提供することが適切であると判断した。

表 15 副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍以下まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合 	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本薬以外に原因がない場合 	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
1型糖尿病	Grade 2～4の場合	症状が安定するまで本薬を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本薬の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2で1週間以上継続した場合 ・ Grade 3の場合 	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 心筋生検で心筋炎を示唆する所見が認められた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。 Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全若しくは自律神経失調の徴候があらわれた場合は、本薬の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。
IRR	Grade 1又は2の場合	本薬の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3又は4の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、 1型糖尿病を除く)	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 4の場合	本薬の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時の本薬の安全性を検討することを目的として、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与された進展型 SCLC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

CASPIAN 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、日本人の進展型 SCLC 患者に本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえ、本一変申請時点における本薬の医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用以外の事象¹⁹⁾に加えて、本薬投与時に注意を要する事象として心筋炎及び重症筋無力症を本調査の安全性検討事項に設定し、製造販売後の使用実態下における本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時の当該事象の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後調査を下記の調査予定症例数及び観察期間で実施することを計画している。

- 調査予定症例数について、CASPIAN 試験における上記の事象の発現率等を考慮し、102 例と設定した。
- 観察期間について、CASPIAN 試験において、上記の事象の大部分が本薬投与開始後 52 週以内に認められていたことを考慮し、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、進展型 SCLC 患者を対象に、発熱性好中球減少症を安全性検討事項とした製造販売後調査を実施し、使用実態下における当該事象の発現状況等について検討するとともに、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

- 既承認の用法・用量は本薬の単独投与である一方、本一変申請に係る用法・用量は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与であること。
- 日本人患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時における本薬の安全性情報は限られていること。
- CASPIAN 試験の本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与した日本人の進展型 SCLC 患者における発熱性好中球減少症の発現率が、外国人患者と比較して高かったこと（7.R.2.3 参照）を考慮すると、使用実態下での当該事象の発現状況（重症度、処置、転帰等を含む）等を検討することが適切と考えること。

したがって、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、発熱性好中球減少症の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

なお、申請者が安全性検討事項に設定した事象については、進展型 SCLC 患者と既承認の効能・効果に係る患者との間で安全性プロファイルに明確な差異はなく（7.R.2.1 参照）、当該事象に関連する新たな安全性上の検討課題はないと考えられること等を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動において適切に情報収集等が行われることを前提として、本調査の安全性検討事項として設定する必要性は低いと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

¹⁹⁾ ILD、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害）、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、Infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、横紋筋融解症、下垂体機能障害、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CASPIAN 試験）

有害事象は、A 群で 260/265 例（98.1%）、C 群で 258/266 例（97.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 237/265 例（89.4%）、C 群で 240/266 例（90.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	A 群 265 例		C 群 266 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	260 (98.1)	169 (63.8)	258 (97.0)	172 (64.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	102 (38.5)	24 (9.1)	125 (47.0)	48 (18.0)
白血球減少症	40 (15.1)	17 (6.4)	32 (12.0)	14 (5.3)
好中球減少症	111 (41.9)	64 (24.2)	124 (46.6)	88 (33.1)
血小板減少症	41 (15.5)	15 (5.7)	53 (19.9)	26 (9.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	48 (18.1)	2 (0.8)	46 (17.3)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	33 (12.5)	2 (0.8)	18 (6.8)	0
呼吸困難	31 (11.7)	5 (1.9)	28 (10.5)	3 (1.1)
胃腸障害				
便秘	44 (16.6)	2 (0.8)	51 (19.2)	0
下痢	26 (9.8)	3 (1.1)	30 (11.3)	3 (1.1)
悪心	89 (33.6)	1 (0.4)	89 (33.5)	5 (1.9)
嘔吐	39 (14.7)	0	44 (16.5)	3 (1.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	83 (31.3)	3 (1.1)	91 (34.2)	2 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	40 (15.1)	5 (1.9)	40 (15.0)	3 (1.1)
疲労	48 (18.1)	4 (1.5)	45 (16.9)	3 (1.1)
臨床検査				
好中球数減少	26 (9.8)	17 (6.4)	31 (11.7)	17 (6.4)

重篤な有害事象は、A 群で 82/265 例（30.9%）、C 群で 96/266 例（36.1%）に認められた。各群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象は、A 群で発熱性好中球減少症 12 例（4.5%）、肺炎 6 例（2.3%）、C 群で発熱性好中球減少症及び貧血各 12 例（4.5%）、肺炎及び血小板減少症各 9 例（3.4%）、好中球減少症 7 例（2.6%）であり、うち、A 群の発熱性好中球減少症 10 例、肺炎 1 例、C 群の発熱性好中球減少症及び貧血各 12 例、血小板減少症 8 例、好中球減少症 7 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で 25/265 例（9.4%）、C 群 25/266 例（9.4%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で急性腎障害 3 例（1.1%）、C 群で急性腎障害 4 例（1.5%）、血小板減少症 3 例（1.1%）であり、いずれも、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（ARCTIC 試験）

有害事象は、サブスタディ A の①本薬群で 60/62 例（96.8%）、②SOC 群で 63/63 例（100%）、サブスタディ B の③本薬群で 109/117 例（93.2%）、④SOC 群で 105/110 例（95.5%）、⑤本薬/トレメリムマブ群で 160/173 例（92.5%）、⑥トレメリムマブ群で 51/60 例（85.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 35/62 例（56.5%）、②で 55/63 例（87.3%）、③で 73/117 例（62.4%）、

④で 89/110 例 (80.9%)、⑤で 108/173 例 (62.4%)、⑥で 38/60 例 (63.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は①で食欲減退 16 例 (25.8%)、便秘 13 例 (21.0%)、②で食欲減退 20 例 (31.7%)、貧血 19 例 (30.2%)、便秘及び悪心各 15 例 (23.8%)、③で食欲減退 27 例 (23.1%)、下痢 25 例 (21.4%)、④で貧血 27 例 (24.5%)、疲労 25 例 (22.7%)、食欲減退 24 例 (21.8%)、発熱 23 例 (20.9%)、悪心 22 例 (20.0%)、⑤で下痢 38 例 (22.0%)、食欲減退 35 例 (20.2%)、⑥で下痢 21 例 (35.0%)、そう痒症 14 例 (23.3%)、食欲減退 12 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 23/62 例 (37.1%)、②で 16/63 例 (25.4%)、③で 36/117 例 (30.8%)、④で 28/110 例 (25.5%)、⑤で 65/173 例 (37.6%)、⑥で 23/60 例 (38.3%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 4 例 (6.5%)、②で発熱性好中球減少症 5 例 (7.9%)、⑤で呼吸困難及び肺炎各 7 例 (4.0%)、肺臓炎及び肺塞栓症各 5 例 (2.9%)、⑥で下痢 7 例 (11.7%)、大腸炎 5 例 (8.3%) であり、うち、①の肺炎 1 例、②の発熱性好中球減少症 5 例、⑤の肺臓炎 5 例、呼吸困難 2 例、肺炎 1 例、⑥の下痢 7 例、大腸炎 5 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 8/62 例 (12.9%)、②で 12/63 例 (19.0%)、③で 7/117 例 (6.0%)、④で 19/110 例 (17.3%)、⑤で 32/173 例 (18.5%)、⑥で 17/60 例 (28.3%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑤で肺臓炎 5 例 (2.9%)、⑥で下痢 8 例 (13.3%)、大腸炎 4 例 (6.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (MYSTIC 試験)

有害事象は、①本薬群で 343/369 例 (93.0%)、②本薬/トレメリムマブ群で 341/371 例 (91.9%)、③SOC 群で 337/352 例 (95.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 200/369 例 (54.2%)、②で 223/371 例 (60.1%)、③で 292/352 例 (83.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	① 369 例		② 371 例		③ 352 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	343 (93.0)	153 (41.5)	341 (91.9)	194 (52.3)	337 (95.7)	166 (47.2)
血液及びリンパ系障害						
貧血	37 (10.0)	8 (2.2)	37 (10.0)	6 (1.6)	145 (41.2)	43 (12.2)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	74 (20.1)	6 (1.6)	89 (24.0)	6 (1.6)	78 (22.2)	4 (1.1)
胃腸障害						
便秘	64 (17.3)	1 (0.3)	61 (16.4)	2 (0.5)	83 (23.6)	1 (0.3)
下痢	53 (14.4)	2 (0.5)	82 (22.1)	11 (3.0)	46 (13.1)	5 (1.4)
悪心	46 (12.5)	1 (0.3)	79 (21.3)	4 (1.1)	145 (41.2)	6 (1.7)
嘔吐	32 (8.7)	4 (1.1)	31 (8.4)	1 (0.3)	75 (21.3)	7 (2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	65 (17.6)	10 (2.7)	86 (23.2)	11 (3.0)	80 (22.7)	8 (2.3)

重篤な有害事象は、①で 131/369 例 (35.5%)、②で 178/371 例 (48.0%)、③で 112/352 例 (31.8%) に認められた。各群で 8 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 20 例 (5.4%)、②で肺炎 21 例 (5.7%)、下痢 12 例 (3.2%)、肺臓炎 9 例 (2.4%)、③で肺炎 19 例 (5.4%)、貧血 14 例 (4.0%)、肺塞栓症 8 例 (2.3%) であり、うち、①の肺炎 3 例、②の下痢 11 例、肺臓炎 8 例、肺炎 3 例、③の貧血 11 例、肺炎及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で42/369例（11.4%）、②で75/371例（20.2%）、③で53/352例（15.1%）に認められた。各群で4例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で肺炎4例（1.1%）、②で肺臓炎7例（1.9%）、下痢、大腸炎及びILD各5例（1.3%）、無力症及び薬物性肝障害各4例（1.1%）、③で貧血7例（2.0%）、血中クレアチニン増加5例（1.4%）、好中球減少症、血小板減少症、肺炎及び疲労各4例（1.1%）であり、うち、①の肺炎1例、②の肺臓炎7例、大腸炎及びILD各5例、下痢及び薬物性肝障害各4例、③の好中球減少症及び血中クレアチニン増加各4例、貧血、血小板減少症及び疲労各3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験（EAGLE 試験）

有害事象は、①本薬群で214/237例（90.3%）、②本薬/トレメリムマブ群で232/246例（94.3%）、③SOC群で229/240例（95.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で136/237例（57.4%）、②で150/246例（61.0%）、③で197/240例（82.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象は表18のとおりであった。

表18 いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	① 237例		② 246例		③ 240例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	214 (90.3)	104 (43.9)	232 (94.3)	137 (55.7)	229 (95.4)	113 (47.1)
血液及びリンパ系障害						
貧血	47 (19.8)	12 (5.1)	59 (24.0)	14 (5.7)	57 (23.8)	14 (5.8)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	30 (12.7)	1 (0.4)	45 (18.3)	9 (3.7)	49 (20.4)	6 (2.5)
胃腸障害						
下痢	25 (10.5)	1 (0.4)	40 (16.3)	2 (0.8)	33 (13.8)	5 (2.1)
悪心	27 (11.4)	1 (0.4)	30 (12.2)	3 (1.2)	41 (17.1)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	19 (8.0)	0	18 (7.3)	0	36 (15.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	43 (18.1)	4 (1.7)	52 (21.1)	14 (5.7)	57 (23.8)	4 (1.7)
疲労	31 (13.1)	4 (1.7)	40 (16.3)	8 (3.3)	35 (14.6)	2 (0.8)

重篤な有害事象は、①で69/237例（29.1%）、②で79/246例（32.1%）、③で61/240例（25.4%）に認められた。各群で5例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎8例（3.4%）、誤嚥性肺炎5例（2.1%）、②で肺炎9例（3.7%）、腫瘍出血7例（2.8%）、貧血5例（2.0%）、③で肺炎9例（3.8%）であり、うち、①の誤嚥性肺炎1例、②の貧血3例、肺炎2例、③の肺炎2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で23/237例（9.7%）、②で36/246例（14.6%）、③で24/240例（10.0%）に認められた。各群で3例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で窒息3例（1.3%）、②で肺塞栓症及び肺臓炎各4例（1.6%）、③で肺炎3例（1.3%）であり、うち、②の肺臓炎3例、③の肺炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（1108 試験）

有害事象は、960/980例（98.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、568/980例（58.0%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、疲労378例（38.6%）、悪心245例（25.0%）、食欲減退244例（24.9%）、呼吸困難222例（22.7%）、便秘210例（21.4%）であった。

重篤な有害事象は 459/980 例 (46.8%) に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は呼吸困難 44 例 (4.5%)、肺炎 27 例 (2.8%)、腹痛 26 例 (2.7%)、敗血症 24 例 (2.4%)、発熱 21 例 (2.1%)、全身健康状態低下 20 例 (2.0%) であり、うち、呼吸困難、腹痛及び肺炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 78/980 例 (8.0%) に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は全身健康状態低下 9 例 (0.9%)、呼吸困難、肺炎及び大腸炎各 3 例 (0.3%) であり、うち、大腸炎 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験 (HAWK 試験)

有害事象は、107/112 例 (95.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 64/112 例 (57.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 29 例 (25.9%)、便秘 24 例 (21.4%)、悪心 23 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は 45/112 例 (40.2%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 4 例 (3.6%)、疲労 3 例 (2.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/112 例 (8.9%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.7 海外第Ⅱ相試験 (CONDOR 試験)

有害事象は、①本薬群で 60/65 例 (92.3%)、②本薬/トレメリムマブ群で 126/133 例 (94.7%)、③トレメリムマブ群で 61/65 例 (93.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 41/65 例 (63.1%)、②で 77/133 例 (57.9%)、③で 36/65 例 (55.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は①で疲労 19 例 (29.2%)、下痢 13 例 (20.0%)、②で下痢 31 例 (23.3%)、食欲減退 28 例 (21.1%)、③で悪心 18 例 (27.7%)、下痢 17 例 (26.2%)、呼吸困難及び疲労各 13 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 18/65 例 (27.7%)、②で 60/133 例 (45.1%)、③で 25/65 例 (38.5%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、②で肺炎 9 例 (6.8%)、下痢 5 例 (3.8%)、呼吸困難、高カルシウム血症、脱水及び肺感染各 4 例 (3.0%)、③で下痢 5 例 (7.7%) であり、うち、②の下痢 4 例、脱水 2 例、③の下痢 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 3/65 例 (4.6%)、②で 18/133 例 (13.5%)、③で 8/65 例 (12.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で下痢 3 例 (2.3%)、③で下痢 4 例 (6.2%) であり、うち、②の下痢 3 例、③の下痢 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、進展型 SCLC に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、進展型 SCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年6月29日

申請品目

[販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] デュルバルマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和元年11月13日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CASPIAN 試験) において、主要評価項目とされた OS について、白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与 (C 群) に対する、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与 (A 群) の優越性が示されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、進展型 SCLC 患者に対する本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (ILD、肝機能障害、腎障害、IRR 及び内分泌機能障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害)) に加え、発熱性好中球減少症、心筋炎、重症筋無力症、大腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害及び1型糖尿病であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、進展型 SCLC に係る本薬の用法・用量を「白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容との差異は 7.R.4.2 参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP の安全性を検討することを目的として、本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP が投与された進展型 SCLC 患者を対象に、調査予定症例数を 102 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、進展型 SCLC 患者を対象に、発熱性好中球減少症を安全性検討事項とした製造販売後調査を実施し、使用実態下における当該事象の発現状況等について検討するとともに、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。したがって、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、発熱性好中球減少症の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討等を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、発熱性好中球減少症を設定する。

- 調査予定症例数及び観察期間については、CASPIAN 試験における発熱性好中球減少症の発現状況、発現時期等を考慮し、それぞれ 212 例及び 16 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 20 及び 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ILD 大腸炎・<u>重度の下痢</u> 肝機能障害 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、<u>下垂体機能障害</u>） <u>1 型糖尿病</u> 腎障害（間質性腎炎等） 筋炎 <u>心筋炎</u> <u>重症筋無力症</u> Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 大腸炎・<u>重度の下痢</u> <u>1 型糖尿病</u> 横紋筋融解症 <u>下垂体機能障害</u> 髄膜炎 免疫性血小板減少性紫斑病 胚・胎児毒性 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 <u>化学療法併用時の発熱性好中球減少症</u> 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線及び取消線部：今回の効能・効果及び用法・用量の追加に伴う変更箇所

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 21 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP 投与時の発熱性好中球減少症の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP が投与された進展型 SCLC 患者
観察期間	16 週間
調査予定症例数	212 例
主な調査項目	安全性検討事項：発熱性好中球減少症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 7 月 1 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
進展型小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

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

〈進展型小細胞肺癌〉

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行

うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈進展型小細胞肺癌〉

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍以下まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合 	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・ AST 若しくは ALT が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合 	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 30日以内に Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 2で1週間以上継続した場合 ・ Grade 3の場合 	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 心筋生検で心筋炎を示唆する所見が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 Grade 1以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全若しくは自律神経失調の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、 1型糖尿病を除く)	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。

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

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
BCG	Bacillus Calmette-Guérin	弱毒化ウシ型結核菌
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1日2回
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/ETP		CBDCA と ETP との併用
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max, ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min, ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ESMO ガイドライン	Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
ETP	etoposide	エトポシド
EU	Endotoxin Unit	エンドトキシンユニット
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	hormone receptor	ホルモン受容体(エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
IC	immune cell	免疫細胞
IC<1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の割合が1%未満
IC≥1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合が1%以上
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QD	quaque die	1日1回
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q12W	quaque 12 weeks	12週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SOC	standard of care	標準治療
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
S-1	tegafur, gimeracil, oteracil potassium	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TC	tumor cell	腫瘍細胞
TC<1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満
TC<25%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 25%未満
TC≥1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上
TC≥25%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 25%以上
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アテゾリズマブ/CBDCA/ETP		アテゾリズマブ、CBDCA 及び ETP の併用

一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2016 年版 日本肺癌学会編
02 試験		D4190C00002 試験
1108 試験		CD-ON-MEDI4736-1108 試験
ARCTIC 試験		D4191C00004 試験
ATLANTIC 試験		D4191C00003 試験
BALTIC 試験		D419QC00002 試験
■■■■■ 試験		■■■■■ 試験
CASPIAN 試験		D419QC00001 試験
CONDOR 試験		D4193C00003 試験
DANUBE 試験		D419BC00001 試験
EAGLE 試験		D4193C00002 試験
HAWK 試験		D4193C00001 試験
HIMALAYA 試験		D419CC00002 試験
HUDSON 試験		D6185C00001 試験
MYSTIC 試験		D419AC00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
■■■■■ 試験		■■■■■ 試験
PEARL 試験		D419AC00002 試験
POSEIDON 試験		D419MC00004 試験
POTOMAC 試験		D419JC00001 試験
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
トレメリムマブ		トレメリムマブ (遺伝子組換え)
白金系抗悪性腫瘍剤 /CPT-11		白金系抗悪性腫瘍剤と CPT-11 との併用
白金系抗悪性腫瘍剤 /ETP		白金系抗悪性腫瘍剤と ETP との併用
白金系抗悪性腫瘍剤 /GEM		白金系抗悪性腫瘍剤と GEM との併用
白金系抗悪性腫瘍剤 /PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
本薬		デュルバルマブ (遺伝子組換え)
本薬/トレメリムマブ		本薬とトレメリムマブとの併用
本薬/トレメリムマブ /白金系抗悪性腫瘍剤 /ETP		本薬、トレメリムマブ、白金系抗悪性腫瘍剤及び ETP の併用
本薬/白金系抗悪性腫瘍剤/ETP		本薬、白金系抗悪性腫瘍剤及び ETP の併用