

審議結果報告書

令和4年11月30日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イジユド点滴静注25mg、同点滴静注300mg
[一般名] トレメリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月25日

[審議結果]

令和4年11月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和4年11月15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] ①イジユド点滴静注 25 mg
②イジユド点滴静注 300 mg
[一般名] トレメリムマブ（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4年2月25日
[剤形・含量] 1バイアル（1.25 mL 又は 15 mL）中にトレメリムマブ（遺伝子組換え）25 mg 又は 300 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] トレメリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4（CTLA-4）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。トレメリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トレメリムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Tremelimumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Tremelimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tremelimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQSIN SYLDWYQQKP GKAPKLLIYA
      |-----|
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQ YYSTPFTFGP
GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
      |-----|
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC
```

H 鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDP
RGATLYYYYY GMDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

鎖内ジスルフィド結合：実線

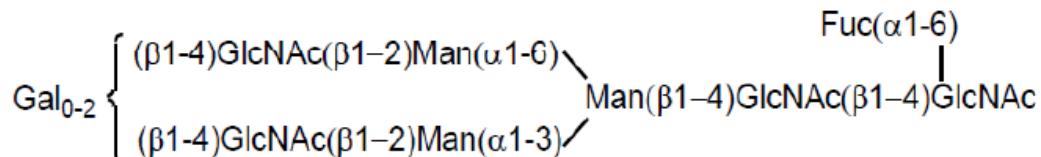
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214-H 鎖 C227、H 鎖 C139-H 鎖 C228、H 鎖 C231-H 鎖 C231、H 鎖
234-H 鎖 234

糖鎖結合：H 鎖 N301

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1

部分的プロセシング：H 鎖 K451

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₅₀₀H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₂₆S₅₂（タンパク部分、4本鎖）

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び切除不能な肝細胞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、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、

下垂体機能障害)、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、膵炎、infusion reaction、重度の皮膚障害、神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)、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]

①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

②切除不能な肝細胞癌

[用法及び用量]

①<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

デュルバルマブ(遺伝子組換え)及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ(遺伝子組換え)として、1回75 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、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ(遺伝子組換え)として、75 mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。

<切除不能な肝細胞癌>

デュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ(遺伝子組換え)として、300 mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の投与量は4 mg/kg(体重)とする。

②デュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ(遺伝子組換え)として、300 mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30 kg以下の場合の投与量は4 mg/kg(体重)とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和4年9月29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

- ① [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4年1月26日、令和4年2月25日、令和4年4月28日¹⁾
[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
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
進展型小細胞肺癌
切除不能な肝細胞癌

(下線部追加)

- [申請時の用法・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。
<進展型小細胞肺癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>
白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシド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、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。

¹⁾ ①切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果及び用法・用量、並びに切除不能な肝細胞癌に対する②Durv と Trem との併用投与及び③Durv の単独投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和4年1月26日、②令和4年2月25日及び③令和4年4月28日に行われた。

＜切除不能な肝細胞癌＞

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 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、取消線部削除）

- ② [販 売 名] (1) イジユド点滴静注 25 mg
(2) イジユド点滴静注 300 mg
- [一 般 名] トレメリムマブ（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 4 年 2 月 25 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（1.25 mL 又は 15 mL）中にトレメリムマブ（遺伝子組換え）25 mg 又は 300 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] (1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
切除不能な肝細胞癌
(2) 切除不能な肝細胞癌
- [申請時の用法・用量] (1) <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
デュルバルマブ（遺伝子組換え）及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）1回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の 6 回目の投与との併用において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）75 mg の 5 回目の投与を 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 1 mg/kg（体重）とする。
<切除不能な肝細胞癌＞
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の初回投与時に 300 mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4 mg/kg（体重）とする。
(2) デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の初回投与時に 300 mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4 mg/kg（体重）とする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略5
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..... 10

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.....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
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22	
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.....	31
7.1 NSCLCに係る資料及び機構における審査の概略	31
7.2 肝細胞癌に係る資料並びに機構における審査の概略.....	55
7.R.1 安全性（Durv 及び Trem の注意すべき事象等）について.....	78
7.R.2 Durv 及び Trem の休薬・中止の目安について	113
7.R.3 製造販売後の検討事項について	116
7.3 臨床試験において認められた有害事象等.....	117
7.3.1 NSCLCに係る臨床試験において認められた有害事象等	117
7.3.2 肝細胞癌に係る臨床試験において認められた有害事象等	122
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.....	125
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	125

[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おり (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704 及び Blood 2010; 116: 1291-8)、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、がん抗原特異的な 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。また、T 細胞の活性化 (T 細胞の増殖、サイトカインの分泌等) は、T 細胞に発現している TCR 及び補助刺激受容体 (CTLA-4 及び CD28) からのシグナル伝達によって制御されている。CTLA-4 及び CD28 は、抗原提示細胞に発現する B7.1 及び CD86 (B7.2) をリガンドとして共有しており、CTLA-4 と CD28 のバランスは T 細胞の活性化に強く影響を及ぼし、B7.1 又は B7.2 が CTLA-4 に結合すると T 細胞の活性化が抑制されると考えられている (Trends Immunol 2015; 36: 63-70)。

Durv 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、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

Trem は米国 Pfizer 社により創製された、ヒト CTLA-4 に対する IgG2 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、CTLA-4 と B7.1 又は B7.2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の活性化を亢進させること (Expert Opin Biol Ther 2008; 8: 1583-93、Clin Cancer Res 2014; 20: 2424-32 等) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、Durv は、①2018 年 7 月に「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」、②2020 年 8 月に「進展型小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

なお、(i) 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに切除不能な肝細胞癌に対する (ii) Durv/Trem 投与及び (iii) Durv 単独投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、申請日 (それぞれ (i) 令和 4 年 1 月 26 日、(ii) 令和 4 年 2 月 25 日及び (iii) 令和 4 年 4 月 28 日) は異なるものの同時期になされたこと等から、本報告書にまとめて記載した。

1.2 開発の経緯等

切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与の臨床開発として、申請者により、NSCLC 患者を対象とした Durv/Trem 投与の海外第 I b 相試験 (006 試験) が 2013 年 10 月から実施された。その後、申請者により、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 T/D/Chemo 投与の国際共同第 III 相試験 (POSEIDON 試験) が 2017 年 6 月から実施された。

切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 単独投与の臨床開発として、申請者により、全身化学療法歴のない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 (HIMALAYA 試験) が 2017 年 10 月から実施された。

米国では、POSEIDON 試験を主要な臨床試験成績とした Durv 及び Trem の承認申請が、それぞれ 2022 年 1 月及び 2021 年 11 月に行われ、現在審査中である。また、HIMALAYA 試験を主要な臨床試験成績とした Durv/Trem 投与に係る Durv 及び Trem の承認申請が、それぞれ 2022 年 4 月及び 2022 年 2 月に行われ、現在審査中である。

EU では、POSEIDON 試験を主要な臨床試験成績とした Durv 及び Trem の承認申請が、それぞれ 2021 年 12 月及び 2021 年 11 月に行われ、現在審査中である。また、HIMALAYA 試験を主要な臨床試験成績とした Durv/Trem 投与に係る Durv 及び Trem の承認申請が、それぞれ 2022 年 4 月及び 2022 年 3 月に行われ、現在審査中である。

なお、2022 年 8 月時点において、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与又は肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与若しくは Durv 単独投与が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者等を対象とした国内第 I 相試験（010 試験）が 2014 年 5 月から実施された。また、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験への患者の組入れがそれぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 単独投与に係る Durv の一変申請及び Trem の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 Durv

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

2.2 Trem

2.2.1 原薬

2.2.1.1 細胞基材の調製及び管理

を で免疫し、細胞と細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、CTLA-4 に対する特異性を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンから単離された を発現ベクターに挿入することにより、Trem の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を NS0 細胞に導入し、Trem の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が作製された。

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

MCB 及び WCB は で保管される。MCB 及び WCB の。

2.2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解・接種培養、種培養、本培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、・、ウイルス除去ろ過、クロマトグラフィー、薬液調製、凍結・保存・融解、充填及び保管・試験工程からなる。

2.2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物^{H*}、不純物^{H*}抽出物並びに低分子及び合成高分子不純物が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP 及び不純物^{H*} はいずれも製造工程で十分に除去されることが確認され、HCP 及び不純物^{H*} は規格及び試験方法でも管理される不純物^{H*}抽出物並びに低分子及び合成高分子不純物は、リスクアセスメントに基づき、安全性のリスクは許容可能であると判断されている。

2.2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、XXXXXXXXXX、pH、純度試験（CGE（XXXXXXXXXX）、SEC）、cIEF、HCP、不純物^{H*}、エンドトキシン、微生物限度、ポリソルベート 80 含量、生物活性（XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	■±■°C	■カ月	エチレン酢酸ビニル XXXXXXXXXX 製バッグ及びアルミニウム袋 ^{*2}
加速試験	4	■±■°C/■±■%RH	6 カ月	エチレン酢酸ビニル XXXXXXXXXX 製バッグ

*1：申請製法で製造された原薬、*2：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXにより、XXXXXXXXXXのため、XXXXXXXXXXのように、XXXXXXXXXXされた。

長期保存試験について、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加、XXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXの増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニルXXXXXXXXXX製バッグを用いて■～■°Cで保存するとき、■カ月とされた。

2.2.2 製剤

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（4 mL 又は 26 mL）に、内容液量 1.25 mL 又は 15 mL あたり Trem 25 mg 又は 300 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、エドト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、**■**・**■**、混合、**■**、**■**・**■**、**■**、中間製品の外観検査・試験、中間製品の保管及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、**■**及び**■**・**■**工程とされている。

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

2.2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法（製法Ⅰ、製法Ⅱ、製法Ⅲ及び申請製法）の主な変更は、以下のとおりである。なお、臨床試験には製法Ⅲによる製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：**■**及び**■**の変更
- 製法Ⅱから製法Ⅲ：処方、**■**及び、**■**及び**■**の変更
- 製法Ⅲから申請製法：**■**、**■**、**■**及び**■**の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ラテラルフロー法）、浸透圧、pH、純度試験（CGE（**■**）、SEC）、cIEF、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（**■** **■**）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。安定性試験の実施にあたり、25 mg 製剤及び**■** mg 製剤（本邦未申請製剤）を安定性の面からみた両極端の製剤として、ブラケットティング法が適用された。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	25 mg	申請製法	5	5±3℃	48 カ月*2	ガラスバイアル、アルミニウムシール及びブチルエラストマー製栓
	300 mg	申請製法	3		12 カ月*3	
	■ mg	製法Ⅲ	7		48 カ月*4	
加速試験	25 mg	申請製法	3	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	
	300 mg	申請製法	3		3 カ月	
	■ mg	製法Ⅲ	7		12 カ月*5	
苛酷試験	25 mg	申請製法	3	40±2℃/75±5%RH	6 カ月	
	300 mg	申請製法	3		3 カ月	
	■ mg	製法Ⅲ	4		6 カ月*6	
光安定性	25 mg	申請製法	3	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		
	■ mg	製法Ⅲ	7			

*1：いずれも申請製法で製造された原薬を用いて製造された、*2：3ロットは48カ月まで実施、2ロットは**■**カ月まで安定性試験継続中であり、うち1ロットは24カ月、1ロットは36カ月まで実施、*3：**■**カ月まで安定性試験継続中、*4：5ロットは48カ月まで、2ロットは36カ月まで実施、*5：3ロットは12カ月まで、4ロットは6カ月まで実施、*6：3ロットは6カ月まで、1ロットは3カ月まで実施。

長期保存試験では、**■**における**■**の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████████における██████████の増加傾向、██████████における██████████の増加傾向、██████████の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の変化が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、25 mg 製剤及び 300 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル、アルミニウムシール及びブチルエラストマー製栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 48 カ月とされた。

2.2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる Trem の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.2.1.5.2 及び 2.2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、Trem の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：凝集体、切断体、不溶性異物/不溶性微粒子、不純物A^{*}、高次構造（二次及び三次構造）バリエーション、不純物B^{*}、酸化体（不純物C^{*}、不純物D^{*}及び不純物E^{*}）、脱アミド化体（不純物F^{*}）、不純物G^{*}、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物H^{*}、pH、色調及び澄明性、総タンパク、浸透圧、採取容量、容器施栓系の完全性、確認試験、██████████、██████████、██████████、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌性、ウイルス安全性並びに生物活性

- 工程の特性解析

工程の特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータの特定が行われた。

2.2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 Durv

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、Durv の「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。

3.2 Trem

3.2.1 効力を裏付ける試験

3.2.1.1 CTLA-4に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

各種ヒト組換えタンパク (CTLA-4、CD28 及び B7.2 とヒト IgG1 サブクラスの Fc 断片との融合タンパク) 及び IgG1 に対する Trem の結合親和性が、ELISA 法により検討された。その結果、Trem の CTLA-4 に対する結合親和性は Trem の CD28、B7.2 及び IgG1 に対する結合親和性より高かった²⁾。

PHA で活性化したヒト、カニクイザル、アカゲザル、マウス、ラット、ウサギ及びハムスターPBMC を用いて、各種 CTLA-4 に対する Trem の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト、カニクイザル及びアカゲザル CTLA-4 に対する Trem の結合は認められた一方、マウス、ラット、ウサギ及びハムスターCTLA-4 に対する Trem の結合は認められなかった。

ヒト CTLA-4 (組換えタンパク) 及びカニクイザル CTLA-4 (組換えタンパク) に対する、Trem の結合親和性が表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、Trem の K_D 値 (平均値±標準誤差、n=7) はそれぞれ 0.276 ± 0.0434 及び 0.983 ± 0.146 nmol/L であった。

3.2.1.2 CTLA-4 と B7.1 及び B7.2 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4)

ヒト CTLA-4 及びヒト IgG1 サブクラスの Fc 断片の融合タンパクとヒト B7.1 又は B7.2 及びヒト IgG1 サブクラスの Fc 断片の融合タンパクとの結合に対する Trem の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、Trem の IC_{50} 値 (平均値±標準誤差、n=10 又は 12) は、それぞれ 0.78 ± 0.05 及び 0.46 ± 0.04 nmol/L であった。

3.2.1.3 免疫系に及ぼす影響

3.2.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10、4.2.1.1.12、4.2.1.1.16)

Trem の免疫系に及ぼす影響について、以下の検討が行われた。

- PHA で活性化したヒト PBMC から単離した T 細胞を用いて、B7.1 及び B7.2 を内在性に発現するヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株存在下での IL-2 及び IFN- γ 産生抑制に対する Trem の作用が、ELISA 法により検討された。その結果、Trem 30 μ mol/L 群における IL-2 及び IFN- γ の産生増加量 (平均値±標準誤差、n=10) はそれぞれ 4.11 ± 0.53 及び 2.39 ± 0.47 ng/mL であり、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、統計学的に有意な IL-2 及び IFN- γ の産生抑制に対する阻害作用が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、Student's t 検定)。
- 抗 CD3 抗体存在下における SEA 刺激により活性化した健康成人、癌患者 (前立腺癌、腎臓癌、直腸癌、結腸癌、卵巣癌、悪性黒色腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫) 由来の PBMC 及び全血を用いて、IL-2 産生に対する Trem (0.1、1、10、30 及び 100 μ g/mL) の作用が、ELISA 法により検討された。その結果、Trem 0.1、1、10、30 又は 100 μ g/mL 群の対照 (アイソタイプ抗体) 群からの IL-2 の産生増加量は表 5 のとおりであった。

²⁾ CD28、B7.2 又は IgG1 の補正した化学発光シグナル値に対する CTLA-4 の補正した化学発光シグナル値の比を指標として、Trem 1、100 又は 300 μ g/mL (それぞれ n=5、2 又は 2) で検討を実施した。Trem 1 μ g/mL における CTLA-4 に対する CD28 (組換えタンパク)、B7.2 (組換えタンパク) 及び IgG1 の比について、それぞれ 1 例ずつは 382 倍、14 倍及び 75 倍を示したが、その他については負の値を示し、CD28、B7.2 又は IgG1 と Trem の間で明確な結合は認められなかった。

表5 健康成人及び各種癌患者由来 PBMC 及び全血を用いた IL-2 産生に対する Trem の作用

由来	PBMC 又は全血	n	Trem の添加量 (µg/mL)				
			0.1	1	10	30	100
			IL-2 の産生増加量 (pg/mL)				
健康成人	PBMC	12	-192±70	526±202	2,690±494	5,050±550	7,890±817
	全血	12	-639±154	276±267	3,320±619	6,180±872	8,640±1,460
前立腺癌*	PBMC	11	143±75	523±222	1,693±508	3,245±809	5,484±1,251
	全血	9	101±74	353±140	1,534±299	2,506±454	3,326±503
前立腺癌	PBMC	10	151±180	148±125	927±633	1,457±734	3,144±1,593
	全血	11	-522±192	106±127	1,725±497	3,823±777	4,990±891
腎臓癌	PBMC	10	-57±43	237±178	997±510	1,569±695	2,863±986
	全血	10	-407±125	152±144	1,656±446	3,518±667	5,300±869
直腸癌	PBMC	10	67±56	556±160	1,693±432	2,920±612	5,113±1,391
	全血	10	-119±84	254±101	1,242±300	2,457±447	3,062±643
結腸癌	PBMC	12	48±97	479±261	1,542±877	1,971±831	3,064±926
	全血	12	-522±144	203±233	1,296±650	3,291±876	4,045±773
卵巣癌	PBMC	10	-129±87	380±138	1,469±423	3,425±914	4,848±1,347
	全血	10	-636±265	-42±159	1,082±327	2,291±596	3,245±791
悪性黒色腫	PBMC	5	3±62	257±83	1,697±520	3,174±736	4,762±1,076
	全血	4	-547±435	222±29	2,226±497	4,190±837	5,624±1,155
非ホジキンリンパ腫	PBMC	8	199±77	486±144	1,290±448	2,259±727	3,639±1,017
	全血	10	-32±66	238±93	693±152	1,809±398	2,541±498
ホジキンリンパ腫	PBMC	8	143±88	467±231	1,586±634	2,715±1,003	4,482±1,701
	全血	9	-115±122	151±82	1,012±373	2,784±775	3,668±784

平均値±標準誤差、*：微小残存病変を有する前立腺癌患者

- ヒト PBMC から単離した T 細胞及び Treg を用いて、抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体存在下において T 細胞単独又は T 細胞と Treg を共培養した際の T 細胞の活性及び Treg による T 細胞の増殖抑制作用に対する Trem の作用が、それぞれ IFN-γ 産生量及び ³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討され、T 細胞の活性及び Treg による T 細胞の増殖抑制作用に対する Trem の影響は認められなかった。
- ヒト全血を用いて、TNF-α、IL-6 及び IL-1β の産生に対する Trem の作用が ELISA 法により検討され、いずれも産生は認められなかった。
- ヒト全血を用いて、IFN-γ、IL-2、TNF-α 及び IL-6 の産生に対する Durv/Trem の作用がフローサイトメトリー法により検討され、いずれも産生は認められなかった。

3.2.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.18)

マウス乳癌由来 EMT6 細胞株、マウス結腸・直腸癌由来 CT26 細胞株及びマウス線維肉腫由来 MCA205 細胞株をそれぞれ皮下移植したマウス (5 例/群) を用いて、抗マウス CTLA-4 抗体である 9D9 (マウス IgG1) 単独、抗マウス PD-L1 抗体である Clone 80 (マウス IgG1)³⁾ 単独、及び 9D9 と Clone 80 との併用の T 細胞の増殖に対する作用が、Ki67 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。移植日を第 0 日とし、第 14 及び第 17 日目に 9D9 及び Clone 80 それぞれ 20 mg/kg が腹腔内投与された結果、第 21 日時点における、Ki67 陽性の CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞の割合は、表 6 のとおりであった。

³⁾ マウス IgG1 の 265 番目のアスパラギン酸がアラニンに置換した変異を有する抗体。

表 6 各種細胞株を皮下移植したマウスにおける Ki67 陽性の CD4 陽性 T 細胞又は CD8 陽性 T 細胞の割合

移植した細胞株	Ki67 陽性の CD4 陽性 T 細胞の割合 (%)			Ki67 陽性の CD8 陽性 T 細胞の割合 (%)
	EMT6 細胞株	CT26 細胞株	MCA205 細胞株	EMT6 細胞株
対照	20.8±3.6	57.3±3.7	24.8±6.2	48.1±7.0
9D9	47.7±3.9*	74.0±7.4*	34.9±7.1	60.5±9.4
Clone 80	24.4±2.3	58.7±6.0	24.9±4.6	53.4±6.5
Clone 80 及び 9D9	49.1±14.2*	79.5±10.6*	41.3±6.0*	70.1±5.5*

平均値±標準偏差、*：対照（アイソタイプ抗体）と比較して、 $p < 0.05$ （Dunnett 検定）

3.2.1.4 ADCC 活性（CTD 4.2.1.1.15）

IL-2 添加により活性化した NK 細胞をエフェクター細胞として、抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体の刺激により活性化した T 細胞を用いて、T 細胞に対する Trem の ADCC 活性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、T 細胞に対する Trem の ADCC 活性の誘導は認められなかった。

3.2.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1.17、4.2.1.1.18）

マウス線維肉腫由来 SA1N 細胞株を皮下移植したマウス（5 例/群）を用いて、抗マウス CTLA-4 抗体である 9H10（ハムスター IgG2）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日とし、第 0、3 及び 6 日目に、9H10 200 μg が腹腔内投与され、第 28 日目に腫瘍面積が算出された。その結果、9H10 群及び対照（アイソタイプ抗体）群の腫瘍面積（平均値±標準誤差）はそれぞれ 88.3±76.9 及び 251.1±54.1 mm^2 であった。

①EMT6 細胞株、②CT26 細胞株及び③MCA205 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、9D9 単独、Clone 80 単独、9D9 と Clone 80 との併用の腫瘍増殖抑制作用の検討が 2 回（それぞれ実験 1 及び 2）実施された。移植日を第 1 日とし、①の細胞株を皮下移植した実験 1 のマウスに対して第 7、10、14 及び 17 日目に、①の細胞株を皮下移植した実験 2 のマウスに対して第 8、11、15 及び 18 日目に、②及び③の細胞株を皮下移植した実験 1 及び 2 のマウスに対して第 11、14、18 及び 21 日目に 9D9 及び Clone 80 がそれぞれ 20 mg/kg が腹腔内投与され、各薬剤の投与開始日からの生存期間及び完全奏効⁴⁾率が評価された。その結果、生存期間の中央値及び完全奏効率は、それぞれ表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 各種細胞株を皮下移植したマウスの生存期間

細胞株	生存期間の中央値（日）							
	対照		9D9		Clone 80		9D9 及び Clone 80	
	実験 1	実験 2	実験 1	実験 2	実験 1	実験 2	実験 1	実験 2
EMT6	22	28	未達*1	未達*1	未達*1	未達*1	未達*1	未達*1
CT26	27	30	32	44*1	30.5	33*1	未達*1、*2、*3	76*1、*3
MCA205	28	29	33*1	35	33*1	42*1	35.5	42*1

*1：対照（アイソタイプ抗体）と比較して、 $p < 0.0056$ 、*2：9D9 と比較して、 $p < 0.0056$ 、*3：Clone 80 と比較して、 $p < 0.0056$ （検定方法は、いずれも Mantel-Cox Log-rank 検定）

⁴⁾ 薬剤投与後の任意の時点において、触知可能及び計測可能な腫瘍がないと定義された。

表 8 各種細胞株を皮下移植したマウスの完全奏効率

細胞株	例数 (%)					
	9D9		Clone 80		Clone 80 及び 9D9	
	実験 1	実験 2	実験 1	実験 2	実験 1	実験 2
EMT6	7/12 (58)	7/12 (58)	7/12 (58)	10/12 (83)	10/12 (83)	11/12 (92)
CT26	1/12 (8.3)	2/12 (17)	2/12 (17)	2/12 (17)	9/12 (75)	6/12 (50)
MCA205	0/12	0/11	0/12	4/11 (36)	2/12 (17)	4/11 (36)

3.2.2 安全性薬理試験

3.2.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザル (8~12 例/群) を用いた 6 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.2 参照) 等において、Trem 5、15 又は 50 mg/kg を QW で反復静脈内投与した際の、一般状態に対する Trem の影響が検討された。その結果、すべての Trem 群において、下痢、軟便、食欲減退、体重減少等が認められた。

申請者は、上記の所見について、臨床試験において下痢等の胃腸障害が認められていること (7.R.1.1 参照) 等も考慮し、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う旨を説明している。

3.2.2.2 心血管系に及ぼす影響

カニクイザル (①10 例/群及び②8~12 例/群) を用いた①1 カ月間反復投与毒性試験及び②6 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、Trem 5、15 又は 50 mg/kg が QW で反復静脈内投与され、血圧、心拍数及び心電図に対する Trem の影響が検討された。その結果、Trem 投与による影響は認められなかった。

3.2.2.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル (10 例/群) を用いた 1 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、Trem 5、15 又は 50 mg/kg が QW で反復静脈内投与され、呼吸数に対する Trem の影響が検討された。その結果、Trem 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Trem の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 Trem の作用機序並びに NSCLC 及び肝細胞癌に対する有効性について

申請者は、Trem の作用機序並びに NSCLC 及び肝細胞癌に対する有効性について、以下のように説明している。

T 細胞の活性化 (T 細胞の増殖、サイトカインの分泌等) は、T 細胞に発現している TCR 及び補助刺激受容体 (CTLA-4 及び CD28) からのシグナル伝達によって制御されている。CTLA-4 及び CD28 は、抗原提示細胞表面上のリガンドである B7.1 及び B7.2 を共有しており、CD28 と CTLA-4 のバランスは T 細胞の活性化に強く影響を及ぼし、B7.1 又は B7.2 が CTLA-4 に結合すると T 細胞の活性化が抑制されると考えられている (Trends Immunol 2015; 36: 63-70)。

Trem は、ヒト CTLA-4 に対する IgG2 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、CTLA-4 と B7.1 又は B7.2 との結合を阻害し (3.2.1.2 参照)、がん抗原特異的な T 細胞の活性化を亢進させること (3.2.1.3 参照、Expert Opin Biol Ther 2008; 8: 1583-93、Clin Cancer Res 2014; 20: 2424-32 等) 等により、腫瘍増殖抑

制作用を示すと考えられている。また、Trem 投与により、がん抗原を認識する TCR をコードする遺伝子の再編成が生じることで、抗原認識部位の多様性を獲得し、活性化した T 細胞による抗腫瘍免疫応答を誘導する可能性が示唆されている (Clin Cancer Res 2014; 20: 2424-32)。

さらに、NSCLC 及び肝細胞癌の T 細胞において CTLA-4 の発現が認められている旨が報告されていること (J Histochem Cytochem 2019; 67: 901-18、Lab Invest 2022; 102: 650-7 等) に加え、Trem 投与により、NSCLC 及び肝細胞癌患者の末梢血において CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の増殖が示唆された旨が報告されていること (Lancet Oncol 2016; 17: 299-308 及び J Clin Oncol 2021; 39: 2991-3001) 等を考慮すると、NSCLC 及び肝細胞癌に対する Trem の有効性は期待できると考える。

なお、以上の知見に加え、NSCLC 及び肝細胞癌の腫瘍組織では PD-L1 の発現が認められていること (Hepatology 2014; 60: 1776-82 等) を踏まえると、NSCLC 及び肝細胞癌においては、PD-L1/PD-1 経路により、がん抗原特異的な T 細胞の攻撃等を回避していると考えられ、Trem と抗ヒト PD-L1 抗体である Durv を併用することにより、より高い有効性が期待される (Am J Clin Oncol 2016; 39: 98-106)。

また、申請者は、既承認の CTLA-4 に対する抗体医薬品であるイピリムマブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

Trem 及びイピリムマブは、いずれも CTLA-4 に結合する点で同一であるが、Trem はヒト IgG2 抗体であり、ADCC 活性の誘導が認められなかった (3.2.1.4 参照) 一方、イピリムマブはヒト IgG1 抗体であり、ADCC 活性の誘導が認められている (「平成 27 年 5 月 19 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」及び Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 6140-5) 点で異なる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC 及び肝細胞癌に対する Trem 投与の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、Trem の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、NSCLC 及び肝細胞癌由来細胞株を用いた Durv/Trem の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないことから、NSCLC 及び肝細胞癌において Trem を Durv と併用することにより、Trem 単独投与と比較して、より高い有効性が期待できる旨の申請者の説明には限界がある。また、①Trem の有効性に影響を及ぼす因子及び②Trem とイピリムマブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、Durv/Trem の臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択といった観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

4.1 Durv

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、Durv の「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。

4.2 Trem

動物における Trem の PK は、サルにおいて検討された。

4.2.1 分析法

4.2.1.1 Trem の測定法

サル血漿中の Trem の定量は、固相化した遺伝子組換えヒト CTLA-4 の Ig 融合タンパク及び HRP 標識したラット抗ヒト IgG Fc γ 抗体又はヤギ抗ヒト IgG Fc γ 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2.1.2 抗 Trem 抗体の測定法

サル血漿中の抗 Trem 抗体の検出は、固相化した Trem の F (ab')₂ フラグメント及び HRP 標識したプロテイン G を用いた ELISA 法により行われた。

サル血漿中の抗 Trem 中和抗体の検出は、固相化した Trem の F (ab')₂ フラグメント、遺伝子組換えヒト CTLA-4 の Ig 融合タンパク及び HRP 標識したヤギ抗マウス IgG 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2.2 吸収

4.2.2.1 単回投与

雌雄サルに Trem 0.75 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中 Trem 濃度が検討された (表 9)。Trem の曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗 Trem 抗体は 5/8 例で検出された。なお、中和抗体は測定されなかった。

表 9 Trem の PK パラメータ (雌雄サル、単回静脈内投与)

性別	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (day)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
雄	26.1 \pm 0.3	3,900 \pm 476	11.1 \pm 4.5	0.195 \pm 0.026	0.0657 \pm 0.0134
雌	24.7 \pm 5.1	3,560 \pm 435	11.0 \pm 1.3	0.213 \pm 0.024	0.0753 \pm 0.0104

平均値 \pm 標準偏差、n=4

4.2.2.2 反復投与

雌雄サルに Trem 5、15 又は 50 mg/kg を QW で 5 週間反復静脈内投与し、血漿中 Trem 濃度が検討された (表 10)。Trem の曝露量に明確な性差は認められなかった。第 1 及び 29 日目における Trem の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

抗 Trem 抗体は 6/8 例で検出され、中和抗体は全例で検出された⁵⁾。

⁵⁾ 休薬期間に血漿中 Trem 濃度が定量下限値 (0.5 $\mu\text{g/mL}$) 未満になった 8 例において、抗 Trem 抗体の測定が行われた。

表 10 Trem の PK パラメータ (雌雄サル、5 週間反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (μg/mL)	AUC _{24h} (μg·h/mL)
1	5	雄	111±6.06	1,930±315
		雌	103±42.6	1,690±607
	15	雄	330±39.8	6,070±335
		雌	384±57.5	6,940±714
	50	雄	1,140±96.1	20,000±449
		雌	1,050±135	19,700±1,590
29	5	雄	148±43.9	2,850±1,210
		雌	180±57.9	3,660±976
	15	雄	483±232	8,640±4,850
		雌	383±118	6,240±3,530
	50	雄	1,530±116	29,800±4,460
		雌	1,430±229	26,700±5,240

平均値±標準偏差、n=5

4.2.3 分布

サルを用いた単回静脈内投与試験における Trem の V_{ss} (4.2.2.1 参照) 及びサルの血漿量 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) に加え、Trem は抗体医薬品であり細胞内液への分布は極めて限定的であることを考慮すると、Trem は主に循環血中及び細胞外液中に分布すると考える、と申請者は説明している。

また、Trem の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG2 が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること (Clin Dev Immunol 2012; 2012: 985646) から、IgG2 サブクラスのヒト型抗体である Trem についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.2.4 代謝及び排泄

申請者は、Trem の代謝及び排泄について、以下の内容を説明している。

- Trem は抗体医薬品であり、タンパク分解経路を介して消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、Trem の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかったこと。
- ヒト IgG2 が乳汁中に排泄される旨が報告されていること (Nutrients 2021; 13: 1810) から、IgG2 サブクラスのヒト型抗体である Trem についても、乳汁中に排泄される可能性があること。

4.2.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、Trem の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 Durv

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

5.2 Trem

5.2.1 単回投与毒性試験

Trem のカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験により急性毒性が評価され（表 11）、最大用量（100 mg/kg）まで急性毒性は認められなかった。

以上より、申請者は、Trem の静脈内投与における概略の致死量は、100 mg/kg 超と考える旨を説明している。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、10、30、100	急性症状なし	>100	4.2.3.1.2

a) 20 mmol/L 酢酸ナトリウム、140 mmol/L 塩化ナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 (pH 5.5)

5.2.2 反復投与毒性試験

カニクイザル（1 カ月間及び 6 カ月間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。1 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は 5 mg/kg（雌雄）と判断されている。なお、6 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は得られていない。

Trem の CTLA-4 阻害作用による免疫活性化に関連する主な毒性又は異常所見として、消化管障害、皮膚単核細胞浸潤と関連する変化、血中 T3 及び T4 低値を伴う甲状腺萎縮、リンパ節・骨髄・脾臓等のリンパ組織過形成、血中白血球数・リンパ球数上昇、全身の器官・組織において単核細胞浸潤/単核細胞性炎症（単核細胞浸潤に限局性組織壊死を伴う所見）が認められた。なお、単核細胞性炎症が認められた器官・組織のうち、膵臓で外分泌腺萎縮、甲状腺では濾胞萎縮が認められた。申請者は、当該毒性所見は、CTLA-4 阻害剤を含む免疫チェックポイント阻害剤でも報告されており（Yale J Biol Med 2020; 93: 123-32、Am J Clin Dermatol 2018; 19: 345-61 等）、免疫介在性の有害事象として予測可能であることから、ヒトでの安全性について適切に管理可能である旨を説明している。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	1 カ月 (1 回/週) + 回復 2 カ月	0 ^{b)} 、5、15、50	<p>≥5: 下痢・軟便^{e)}、血中リンパ球数高値 (雌雄)、ADA 産生 (雄)</p> <p>≥15: 血中 CD3⁺CD4⁺T 細胞数高値、肝臓門脈周囲混合型単核細胞浸潤^{d)} (雌雄)、ADA 産生 (雌)</p> <p>50: 血中 CD3⁺T 細胞数高値、脾臓リンパ組織過形成^{e)}・腸間膜リンパ節リンパ組織過形成^{d)} (雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中 CD20⁺B 細胞数高値 (雄)</p> <p>5: 脾臓リンパ組織過形成 (雄)</p> <p>回復期間終了後</p> <p>≥15: 肝臓門脈周囲混合型単核細胞浸潤、脾臓リンパ組織過形成 (雄)</p> <p>50: 下痢、軟便 (雌雄)</p> <p>5: 腸間膜リンパ節リンパ組織過形成 (雌)</p>	5	4.2.3.2.1
雌雄 カニクイザル	静脈内	6 カ月 (1 回/週) + 回復 2 カ月 ^{a)}	0 ^{b)} 、5、15、50	<p>死亡例^{g)} (雄 4、雌 4 例)</p> <p>50: 下痢 (持続性)、食欲減退、体重低値、皮膚病変^{h)} (乾燥、ひび割れ、鱗状化・硬化、皮疹・発赤、痂皮、黄色化を伴う開放創等)、血中白血球数・CD3⁺CD4⁺T 細胞数高値、A/G 比低値、リンパ節ⁱ⁾腫大、免疫系器官・組織^{j)}リンパ組織過形成、全身器官・組織^{k)}単核細胞浸潤、腎臓・唾液腺・皮膚・副腎単核細胞性炎症、盲腸・結腸炎症、ADA 産生 (雌雄)、眼瞼腫脹、甲状腺・心臓・精嚢単核細胞性炎症、血中 T3・T4 低値、TSH 高値、甲状腺萎縮 (雄)、十二指腸炎症、膵臓外分泌腺・乳腺単核細胞性炎症 (雌)</p> <p>生存例</p> <p>≥5: 下痢 (持続性)、リンパ節ⁱ⁾腫大、免疫系器官・組織^{j)}リンパ組織過形成、全身器官・組織^{k)}単核細胞浸潤、腎臓・唾液腺・皮膚単核細胞性炎症、ADA 産生 (雄)</p> <p>15: 皮膚病変^{h)} (瘤・痂皮)、血中白血球・CD3⁺CD4⁺T 細胞数高値、膵臓外分泌腺単核細胞性炎症 (雄)、血中 T3・T4 低値、TSH 高値、甲状腺萎縮、盲腸・結腸炎症、副腎単核細胞性炎症 (雌)</p> <p>5: 甲状腺単核細胞性炎症 (雄)、皮膚病変^{h)} (瘤・痂皮)、ADA 産生 (雌)</p> <p>回復期間終了後</p> <p>50: 皮膚炎症 (雌雄)、唾液腺炎症 (雄)</p>	—	4.2.3.2.2

a) 50 mg/kg 群では投与を中断し、新たに 99 日間の回復期間が設定された、b) 20 mmol/L 酢酸ナトリウム、140 mmol/L 塩化ナトリウム、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 (pH 5.5)、c) 50 mg/kg 群の雄は所見の程度から毒性と判断されている。d) 主に抗 CD3 抗体陽性細胞 (少数の抗 CD79a 抗体陽性細胞を伴う)、e) 抗 CD3、抗 CD4、抗 CD79a 及び抗 CD25 抗体陽性細胞増加、f) 抗 CD25 抗体陽性細胞増加、g) 投与 6 回又は 7 回後、一般状態変化のため投与中断、試験 79 日までに安楽死、h) 皮膚炎症に関連する変化、i) 腋窩・気管支・下顎・腸間膜等、j) 腋窩・気管支・下顎・腸間膜等リンパ節、腸管関連リンパ組織、脾臓、骨髄、k) 副腎・脳 (脈絡叢)・食道・眼 (結膜)・心臓・肝臓 (門脈域)・骨格筋・膵臓 (外分泌腺)・副甲状腺・下垂体・前立腺・唾液腺・甲状腺・舌・子宮等。

5.2.3 遺伝毒性試験

Trem は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.2.4 がん原性試験

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

5.2.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、影響は認められなかった。

妊娠カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 13）、母動物毒性及び胚・胎児に対する影響は認められなかった。5 mg/kg 以上の投与の母動物で下痢が認められたが、軽微な症状であり毒性と判断されなかった。カニクイザル胚・胎児発生に対する無毒性量（30 mg/kg）を投与した際の Trem の AUC_{0-24h} は 23,800 µg·h/mL であり、NSCLC 及び肝細胞癌患者における臨床曝露量⁶⁾ と比較してそれぞれ約 3.7 倍及び約 1.2 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～50 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、5、15、30	母動物： ≥5：下痢 胚・胎児： なし	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児：30	4.2.3.5.2.1

a) 0.0564% L-ヒスチジン、0.0343% L-ヒスチジン塩酸塩、8.4% α-トレハロース二水和物、0.02% ポリソルベート 80

5.2.6 局所刺激性試験

Trem の局所刺激性について、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験（5.2.1 参照）、並びに 1 カ月及び 6 カ月間反復投与毒性試験（5.2.2 参照）の成績から評価され、100 mg/kg（9.81 mg/mL）までの用量において、Trem 投与に関連する投与部位における異常所見は認められなかった。

5.2.7 組織交差反応性試験

Trem のヒト及びカニクイザルの正常組織との交差反応性を確認する試験が実施され、Trem の結合が主にリンパ組織におけるリンパ球において認められた（表 14）。Trem 結合の陽性反応が認められた組織/細胞は、ヒト及びカニクイザルの間で類似しており、ヒトにおける CTLA-4 の免疫組織化学的分布（AM J Pathol 1998 ; 152: 963-73 等）と一致していた。

⁶⁾ D4190C00002 試験、006 試験、D4190C00010 試験、DETERMINE 試験、BASKET 試験及び POSEIDON 試験で得られた Trem の PK データに基づき実施された PPK 解析により、NSCLC 患者に Trem 75 mg を Q3W で 4 回投与し、投与開始 16 週間後に 5 回目を投与した際の AUC_{21days}（平均値）は 6,360 µg·h/mL と予測された。また、上記の試験に加えて HIMALAYA 試験及び 022 試験で得られた Trem の PK データに基づき実施された PPK 解析により、肝細胞癌患者に Trem 300 mg を単回投与した際の AUC_{28days}（平均値）は 19,104 µg·h/mL と予測された（使用ソフトウェア：NONMEN Version 7.4.3）。

表 14 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結切片に蛍光標識 Trem 4 又は 12 µg/mL を処理し、間接免疫ペルオキシダーゼ染色法により、組織パネルへの結合を検出	【ヒト組織】 リンパ組織（扁桃、リンパ節、脾臓、胸腺）のリンパ球で陽性。小腸及び大腸の粘膜下リンパ小節を含む粘膜関連リンパ組織で稀に又は散発的に陽性。 甲状腺の間質における小型リンパ節のリンパ球で稀に陽性。	4.2.3.7.7.1
		【カニクイザル組織】 リンパ組織（扁桃、リンパ節、脾臓、胸腺（非退縮））のリンパ球で陽性。胃及び大腸の粘膜下リンパ小節を含む粘膜関連リンパ組織で稀に又は散発的に陽性。	4.2.3.7.7.2

5.2.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、Trem の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

なお、Trem の免疫介在性の異常所見のヒトへの安全性については、Trem の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.1 安全性 (Durv 及び Trem の注意すべき事象等) について」の項に記載する。

5.2.R.1 膵臓への影響について

機構は、以下の点を踏まえ、Trem 投与による膵臓に対する影響について説明を求め、申請者は下記のように回答した。

- カニクイザルを用いた Trem の 6 カ月間反復投与において、膵臓外分泌腺の萎縮が認められていること。
- Trem の臨床試験において、免疫介在性の膵炎並びに膵炎の臨床症状を伴わない血中アミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められていること (7.R.1.14 参照)。

以下の点等を踏まえると、膵臓外分泌腺の萎縮は Trem の薬理作用による直接的な影響ではないものの、炎症細胞が関連した二次的影響である可能性があると考える。

- 組織交差反応性試験 (5.2.7 参照) において、カニクイザルの膵臓外分泌腺への Trem の結合は認められていないこと。
- Trem 投与により、全身の器官・組織に Trem の CTLA-4 阻害による免疫活性化に関連すると考えられる単核細胞浸潤が認められていること。
- イヌ及びヒトにおいて、膵臓外分泌腺への単核細胞浸潤が膵臓外分泌腺の萎縮の発現と関連している旨が報告されていること (Mucosal Immunol 2017; 10: 283-98、Vet Pathol 1999; 36: 530-41)。

したがって、Trem 投与による膵炎の発現は免疫介在性の有害事象として予測可能であり、免疫介在性の有害事象に関する注意喚起を行うこと等により、ヒトでの安全性については適切に管理可能であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

免疫介在性の有害事象に関する注意喚起を行う旨の申請者の説明については了承した。しかしながら、カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験で認められた膵臓外分泌腺の萎縮について、当該試験では血中アミラーゼ及びリパーゼの測定が実施されていなかったこと等を考慮すると、毒性試験成績の

みに基づいてヒトにおける安全性を議論することには限界があると考え。したがって、腭臓に関連した事象については、臨床試験における腭炎の発現状況等を踏まえてヒトにおける安全性を判断する必要があると考える（7.R.1.14 参照）。

5.2.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する Trem の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する Trem の投与について、以下のように説明している。

Trem をカニクイザルの器官形成期（妊娠 20 日～妊娠 50 日まで）に投与した結果、最高用量まで母体毒性並びに妊娠維持及び胚・胎児に対する影響は認められなかった（5.2.5 参照）。一方、以下の点等を踏まえると、Trem は妊婦への投与により妊娠維持及び胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する Trem の投与は推奨されない。

- CTLA-4 を阻害する抗体医薬品を妊娠動物へ投与した場合、胎児及び出生児に対する影響が報告されていること（「平成 27 年 6 月 3 日付け審査報告書 ヤーボイ点滴静注液 50 mg」参照）。
- CTLA-4 は胎盤の線維芽細胞に発現しており（Mol Hum Repord 1999; 5: 84-7）、母体胎児間の免疫寛容及び正常な妊娠維持において重要な役割を担っていることが示唆されていること（Front Immunol 2019; 10: 846、Cell Death Dis 2019; 10: 15）。

しかしながら、Trem の投与対象となる切除不能な進行・再発の NSCLC 及び切除不能な肝細胞癌は予後不良であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して Trem 投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して Trem を慎重に投与することは許容されたと考え、上記の内容について添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Durv の「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、Durv 等の測定法に関する資料が提出されたが、Durv の初回承認時に評価済みの内容と概ね相違ないことから、記載は省略する。

6.1.1 分析法

6.1.1.1 Trem の測定法

ヒト血清中の Trem の定量は、固相化した遺伝子組換えヒト CTLA-4 の Ig 融合タンパク、ビオチン化したマウス抗ヒト IgG2 抗体及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：156 ng/mL）。

6.1.1.2 抗 Trem 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 Trem 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した Trem 及びルテニウム標識した Trem を用いた ECL 法により行われた（検出限界：6.61 ng/mL）。

ヒト血清中の抗 Trem 中和抗体の検出は、固相化したヒト CTLA-4 の Ig 融合タンパク及びルテニウム標識した Trem を用いた ECL 法により行われた（検出限界：750 ng/mL）。

なお、申請者は、検体中の Trem が抗 Trem 抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗 Trem 抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中 Trem 濃度の上限値は 100 µg/mL であった。申請用法・用量で Trem が投与された国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験）において、抗 Trem 抗体が測定された時点で得られた大半の検体中の Trem 濃度は 100 µg/mL 未満であった⁷⁾ ことを考慮すると、検体中の Trem が抗 Trem 抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における、単独投与時、Durv/Trem 投与時及び T/D/Chemo 投与時の Trem の PK、並びに単独投与時及び Durv/Trem 投与時の Durv の PK が、以下のとおり検討された。なお、癌患者における Durv の PK について、Durv の初回承認時等に評価済みの内容と相違ない内容については記載を省略する。

6.2.1 NSCLC に係る資料の概略

6.2.1.1 国内臨床試験

6.2.1.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2.2：010 試験 パート A 及び B<2014 年 5 月～2017 年 ■ 月>）

進行固形癌患者 24 例（PK 解析対象は 24 例）⁸⁾ を対象に、Trem 及び Durv の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、Trem 及び Durv の血清中濃度が検討された。

パート A：Trem 3⁹⁾ 又は 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で静脈内投与。

パート B：①Durv 15 mg/kg を Q4W で 13 回静脈内投与との併用で、Trem 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与、②Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 10 mg/kg を Q2W で最大 22 回静脈内投与、又は③Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で 9 回静脈内投与。

初回投与時における Trem 及び Durv の PK パラメータは、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 初回投与時における Trem の PK パラメータ

パート	Trem の用量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{28days} (µg·day/mL)
A (Trem 単独投与)	10 mg/kg	4	183 (15.5)	0.051 (0.045, 0.058)	1,850 (3.12) ^{*2}
B (Durv/Trem 投与)	1 mg/kg	6	20.5 (12.9)	0.046 (0.044, 0.048)	153 (26.2)
	10 mg/kg	4	187 (24.5)	0.047 (0.044, 0.049)	2,010 (24.5) ^{*2}
	75 mg	6	22.9 (14.2)	0.044 (0.042, 0.047)	239 (15.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：n=3

⁷⁾ POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群における 573 検体中 1 検体、及び HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群における 113 検体中 2 検体で、Trem 濃度が 100 µg/mL を上回った。

⁸⁾ パート A 及び B でそれぞれ 8 及び 16 例（PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 16 例）が対象とされた。

⁹⁾ 3 mg/kg 群の血清中濃度推移は、Trem 投与後に血清中 Trem 濃度の明確な上昇が認められなかった等の異常な挙動を示したことから、3 mg/kg 群の PK データは解析から除外された。

表 16 初回投与時における Durv の PK パラメータ

Durv の用量	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (day)	AUC _{28days} (µg·day/mL)
15 mg/kg	3	278 (24.1)	0.18 (0.050, 0.18)	2,980 (26.2)
20 mg/kg	6	353 (16.5)	0.057 (0.046, 0.063)	3,390 (22.5)
1,500 mg	6	439 (15.8)	0.048 (0.044, 0.076)	4,680 (15.7)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（最小値，最大値）

6.2.1.2 国際共同試験

6.2.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD nsc5.3.5.1.2：POSEIDON 試験＜2017年6月～2021年3月＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 1,013 例（T/D/Chemo 群 338 例、D/Chemo 群 338 例、Chemo 群 337 例）（PK 解析対象は 666 例¹⁰⁾）を対象に、T/D/Chemo 投与又は D/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。T/D/Chemo 群における用法・用量は、Chemo との併用で、Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を第 0、3、6、9 週目に各 1 回静脈内投与、その後第 12 週目から Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与し、また、第 16 週目に Trem 75 mg を 1 回静脈内投与することとされ、血清中 Trem 濃度等が検討された。

T/D/Chemo 群における①第 0 週目投与終了時、②第 3 週目投与前、及び③第 12 週目投与前の血清中 Trem 濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））は、それぞれ①23.2 (65.6)、②4.16 (80.8) 及び③7.82 (75.7) µg/mL であった。また、T/D/Chemo 群の日本人患者及び外国人患者における①第 0 週目投与終了時、②第 3 週目投与前、及び③第 12 週目投与前の血清中 Trem 濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））は、それぞれ①26.9 (17.6) 及び 22.9 (67.9)、②4.17 (39.5) 及び 4.15 (83.1)、並びに③4.98 (162) 及び 8.02 (70.0) µg/mL であった。

6.2.1.3 海外臨床試験

6.2.1.3.1 海外第 I b 相試験（CTD nsc5.3.5.2.2：006 試験 用量漸増パート＜2013年10月～2019年11月＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 102 例（PK 解析対象は 102 例）を対象に、Trem の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、①Durv 3～20 mg/kg を Q4W 若しくは Q2W で静脈内投与との併用で、Trem 1 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回、②Durv 10～20 mg/kg を Q4W 若しくは Q2W で静脈内投与との併用で、Trem 3 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回、又は③Durv 15 mg/kg を Q4W 投与との併用において、Trem 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与することとされ、血清中 Trem 濃度等が検討された。

初回投与時における Trem の PK パラメータは表 17 のとおりであった。Trem の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 17 初回投与時における Trem の PK パラメータ

Trem の用量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{28days} (µg·day/mL)
1	55	22.5 (36.8)	0.045 (0.038, 0.078)	203 (46.5) ^{*2}
3	32	57.5 (57.2)	0.045 (0.035, 0.056)	625 (24.1) ^{*3}
10	9	192 (15.1)	0.047 (0.042, 0.056)	1,800 (25.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n=36、*3：n=17

¹⁰⁾ T/D/Chemo 群 327 例、D/Chemo 群 330 例及び Chemo 群 9 例が PK 解析対象とされた。

6.2.1.4 PPK解析

国際共同試験 (D4190C00002 試験¹¹⁾ 及び POSEIDON 試験) 及び海外臨床試験 (D4190C00010 試験¹²⁾、006 試験、BASKET 試験¹³⁾ 及び DETERMINE 試験¹⁴⁾) で得られた Trem の PK データ (1,605 例、5,455 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施され、以下の検討が行われた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。なお、Trem の PK は、線形消失及び時間依存的な CL¹⁵⁾ を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

- Trem の①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、人種、地域、血清アルブミン、LDH、CrCL、併用薬、肝機能障害¹⁶⁾、NLR、ECOG PS、がん種、喫煙歴及び抗 Trem 抗体、並びに②体重、年齢、性別、人種、ECOG PS 及びがん種が検討された。その結果、①CL 及び②V1 に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、性別、血清アルブミン、がん種及び併用薬、並びに②体重及び性別が選択された。なお、申請者は、各共変量が Trem の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が Trem の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。
- 体重 30 kg の患者に Trem 1 mg/kg を Q3W で 4 回投与し、投与開始 16 週間後に 5 回目を投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に Trem 75 mg を投与した際と比較して低値を示すことが推定された (表 18)。また、体重 30 kg の患者に Trem 75 mg を Q3W で 4 回投与し、投与開始 16 週間後に 5 回目を投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に Trem 75 mg を投与した際と比較して高値を示したものの、体重 30 kg 超の患者に Trem 3 mg/kg を投与した際と比較して低値を示すことが推定された (表 18)。

表 18 5 回目投与時における Trem の PK パラメータ

用量	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	C _{min} (µg/mL)
3 mg/kg	34~134	78.6 (45.3, 163)	896 (444, 2,700)	27.1 (5.88, 116)
75 mg	34~134	25.1 (15.6, 62.6)	261 (163, 755)	7.7 (1.7, 32.2)
75 mg	30	40.9 (27.5, 77.1)	439 (265, 1,220)	13.8 (2.79, 52.3)
1 mg/kg	30	16.3 (11.0, 30.8)	176 (106, 487)	5.5 (1.1, 20.9)

中央値 (最小値, 最大値)

国際共同試験 (ATLANTIC 試験¹⁷⁾、PACIFIC 試験¹⁸⁾、CASPIAN 試験¹⁹⁾ 及び POSEIDON 試験) 及び海外臨床試験 (CD-ONMEDI4736-1108 試験²⁰⁾) で得られた Durv の PK データから、3 mg/kg 以下の用量で Durv が投与された患者を除いた PK データ (2,827 例、11,683 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。その結果、体重 30 kg の患者に Durv 20 mg/kg を Q3W で 4 回、その後 Q4W で投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に Durv 1,500 mg を投与した際と比較して低値を示すことが推定された (表 19)。

¹¹⁾ 固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験。

¹²⁾ 固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験。

¹³⁾ 尿路上皮癌、乳癌及び膵癌患者を対象とした海外第 II 相試験。

¹⁴⁾ 悪性胸膜中皮腫及び悪性腹膜中皮腫患者を対象とした海外第 II b 相試験。

¹⁵⁾ Durv と併用された患者のみにおいて、時間依存的な CL がモデルに含まれた。

¹⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁷⁾ NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験。

¹⁸⁾ NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験。

¹⁹⁾ 進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験。

²⁰⁾ 固形癌患者を対象とした海外第 I / II 相試験。

表 19 定常状態における Durv の PK パラメータ

用量	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	C _{min} (µg/mL)
1,500 mg	34~134	759 (462, 1,340)	12,300 (6,470, 22,700)	305 (120, 656)
20 mg/kg	30	429 (280, 728)	6,610 (3,280, 11,300)	166 (62, 318)

中央値 (最小値, 最大値)

6.2.1.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (POSEIDON 試験) で得られたデータに基づき、PPK 解析 (6.2.1.4 参照) により推定された Trem 及び Durv の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.1.5.1 曝露量と有効性との関連

Trem の曝露量 (初回及び 5 回目投与時の C_{max}、AUC 及び C_{min}) の四分位点で T/D/Chemo 群を 4 集団に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、Chemo 群及び Trem の各曝露量集団の OS 及び PFS が推定された。その結果、初回投与後の C_{min} 並びに 5 回目投与後の AUC 及び C_{min} の第 1 四分位集団において、Chemo 群と比較して OS 及び PFS が短縮する傾向が認められた (表 20)。一方、初回投与後の AUC 並びに初回及び 5 回目投与後の C_{max} の第 1 四分位集団では、Chemo 群と比較して OS 及び PFS が明確に短縮する傾向は認められなかった。

表 20 Chemo 群及び Trem の曝露量の第 1 四分位集団における OS 及び PFS の結果

	中央値 [95%CI] (日)			
	Chemo 群	Trem の曝露量の第 1 四分位集団		
		初回投与後の C _{min}	5 回目投与後の AUC	5 回目投与後の C _{min}
OS	349 [319, 400]	234 [164, 350]	234 [152, 318]	205 [144, 295]
PFS	161 [143, 185]	117 [85.0, 164]	128 [86.0, 146]	128 [86.0, 154]

また、Durv の曝露量 (初回投与時及び定常状態の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と OS 及び PFS との関連について、上記と同様に検討された結果、Durv の曝露量と OS 及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.1.5.2 曝露量と安全性との関連

Trem の曝露量 (初回及び 5 回目投与時の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と、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²¹⁾ 及び Trem の投与中止に至った有害事象の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、Trem の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

また、Durv の曝露量 (初回投与時及び定常状態の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と、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²¹⁾ 及び Durv の投与中止に至った有害事象の発現率との関連について、上記と同様に検討された結果、Durv の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

²¹⁾ 肺臓炎、肝機能障害関連事象、下痢/大腸炎、内分泌障害 (副腎機能不全、1 型糖尿病、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、甲状腺機能低下症及び甲状腺炎)、腎機能障害関連事象、皮膚炎/発疹、脾機能障害関連事象、心筋炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、筋炎、infusion reaction/過敏症及び免疫介在性の機序により発現すると考えられる事象。

6.2.2 肝細胞癌に係る資料の概略

6.2.2.1 国際共同試験

6.2.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 022 試験 パート 2 及び 3 <2015 年 10 月～2021 年 1 月>)

切除不能な肝細胞癌患者 332 例 (PK 解析対象は 319 例) を対象に、Trem 及び Durv の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、Trem 及び Durv の血清中濃度が検討された。

- パート 2 :
 - Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与。
 - Trem 10 mg/kg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与。
 - Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回静脈内投与。
 - Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 300 mg を 1 回静脈内投与。
- パート 3 :
 - Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
 - Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 300 mg を 1 回静脈内投与。
 - Trem 750 mg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与。
 - Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 75 mg を Q4W で 4 回静脈内投与。

Trem 及び Durv の血清中濃度は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであった。また、Trem 300 mg 投与時における Trem の C_{max} 、 AUC_{last} 及び $t_{1/2}$ (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 92.0 (18.2) $\mu\text{g/mL}$ 、1,294 (21.1) $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 及び 25.1 (43.0) 日であった。

表 21 血清中 Trem 濃度

Trem の用量	測定時点	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
1 mg/kg	第 1 週目投与終了時	34	22.2 (29.1)
	第 13 週目投与前	14	4.55 (82.1)
	第 13 週目投与終了時	12	23.4 (19.8)
10 mg/kg	第 1 週目投与終了時	31	215 (23.3)
	第 13 週目投与前	14	43.9 (50.5)
	第 13 週目投与終了時	6	204 (117)
	第 25 週目投与前	7	38.8 (22.9)
	第 25 週目投与終了時	5	202 (10.3)
75 mg	第 1 週目投与終了時	40	27.0 (49.6)
	第 5 週目投与前	32	4.18 (71.1)
	第 13 週目投与前	11	4.11 (146)
	第 13 週目投与終了時	11	27.8 (39.9)
300 mg	第 1 週目投与終了時	68	99.1 (28.6)
	第 5 週目投与前	48	11.7 (57.3)
750 mg	第 1 週目投与終了時	29	225 (39.0)
	第 5 週目投与前	23	26.7 (81.6)
	第 13 週目投与前	16	31.3 (78.1)
	第 13 週目投与終了時	11	225 (68.2)
	第 25 週目投与前	5	35.6 (15.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

表 22 血清中 Durv 濃度

Durv の用量	測定時点	n	濃度 (µg/mL)
20 mg/kg	第 1 週目投与終了時	64	357 (38.6)
	第 13 週目投与前	31	87.3 (62.2)
	第 25 週目投与前	19	90.7 (62.1)
	第 25 週目投与終了時	8	359 (32.8)
1,500 mg	第 1 週目投与終了時	165	394 (37.5)
	第 5 週目投与前	128	62.4 (46.6)
	第 13 週目投与前	65	96.0 (60.4)
	第 13 週目投与終了時	62	560 (31.6)
	第 25 週目投与前	50	125 (58.9)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.2.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : HIMALAYA 試験<2017年10月～実施中 [データカットオフ日: 2021年8月27日] >)

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者 1,324 例 (Durv/Trem 群 393 例、Durv/Trem75 群 153 例、Durv 群 389 群、ソラフェニブ群 389 群) (Durv 及び Trem の PK 解析対象はそれぞれ 847 及び 528 例²²⁾) を対象に、Durv/Trem 投与又は Durv 投与とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。①Durv/Trem 群及び②Durv 群における用法・用量は、それぞれ①Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 300 mg を 1 回静脈内投与、及び②Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与とされ、Durv 及び Trem の血清中濃度が検討された。

Durv 及び Trem の血清中濃度は、それぞれ表 23 のとおりであった。また、Durv/Trem 群の日本人患者及び外国人患者における①第 0 週目投与終了時、②第 4 週目投与前、及び③第 12 週目投与終了時の血清中 Trem 濃度 (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ①79.1 (80.8) 及び 77.9 (121)、②11.3 (80.4) 及び 10.7 (85.5)、並びに③1.2 (58.3) 及び 1.3 (174) µg/mL であった。

表 23 Durv 及び Trem の血清中濃度

測定時点	Durv/Trem 群				Durv 群	
	n	Durv 濃度 (µg/mL)	n	Trem 濃度 (µg/mL)	n	Durv 濃度 (µg/mL)
第 0 週目投与終了時	—	—	379	78.0 (117)	—	—
第 4 週目投与前	314	59.9 (102)	221	10.7 (84.7)	340	74.7 (86.7)
第 12 週目投与前	253	77.5 (280)	—	—	252	114 (116)
第 12 週目投与終了時	248	539 (38.6)	113	1.3 (157)	255	557 (32.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 測定せず

6.2.2.2 PPK 解析

国際共同試験 (D4190C00002 試験¹¹⁾、022 試験、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験) 及び海外臨床試験 (010 試験¹²⁾、006 試験、BASKET 試験¹³⁾ 及び DETERMINE 試験¹⁴⁾) で得られた Trem の PK データ (2,406 例、7,039 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。その結果、体重 30 kg の患者に Trem 4 mg/kg を投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に Trem 300 mg を投与した際と比較して低値を示すことが推定された (表 24)。

²²⁾ Durv/Trem 群 348 例、Durv/Trem75 群 142 例及び Durv 群 357 例が Durv の PK 解析対象とされた。また、Durv/Trem 群 386 例及び Durv/Trem75 群 142 例が Trem の PK 解析対象とされた。

表 24 Trem の PK パラメータ

用量	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	C _{min} (µg/mL)
300 mg	40.5~140	86.6 (45.8, 174)	773 (373, 2,320)	12.4 (3.70, 74.8)
4 mg/kg	30	50.3 (29.6, 91.9)	409 (277, 1,030)	6.99 (3.64, 31.8)

中央値 (最小値, 最大値)

国際共同試験 (ATLANTIC 試験¹⁷⁾、022 試験、PACIFIC 試験¹⁸⁾、CASPIAN 試験¹⁹⁾、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験) 及び海外臨床試験 (CD-ONMEDI4736-1108 試験²⁰⁾) で得られた Durv の PK データから、3 mg/kg 以下の用量で Durv が投与された患者を除いた PK データ (4,043 例、14,760 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。その結果、体重 30 kg の患者に Durv 20 mg/kg を Q4W で投与した際の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に Trem 1,500 mg を投与した際と比較して低値を示すことが推定された (表 25)。

表 25 定常状態における Durv の PK パラメータ

用量	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	C _{min} (µg/mL)
1,500 mg	40.5~140	576 (283, 2,060)	7,280 (1,930, 35,600)	145 (13.2, 1,050)
20 mg/kg	30	380 (298, 683)	4,990 (2,200, 14,000)	113 (27.3, 429)

中央値 (最小値, 最大値)

6.2.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (HIMALAYA 試験) で得られたデータに基づき、PPK 解析 (6.2.2.2 参照) により推定された Trem 及び Durv の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.2.3.1 曝露量と有効性との関連

Trem の曝露量 (C_{max}、AUC 及び C_{min}) の四分位点で Durv/Trem 群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、Trem の各曝露量群の OS 及び PFS が推定された。その結果、Trem の曝露量と OS 及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。

また、Durv の曝露量 (初回投与時及び定常状態の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と OS 及び PFS との関連について、上記と同様に検討された結果、Durv の曝露量と OS 及び PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.3.2 曝露量と安全性との関連

Trem の曝露量 (C_{max}、AUC 及び C_{min}) と、因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象及び因果関係の否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象²¹⁾ の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、Trem の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

また、Durv の曝露量 (初回投与時及び定常状態の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と、因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象、因果関係の否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象²¹⁾ 及び Durv の投与中止に至った有害事象の発現率との関連について、上記と同様に検討された結果、Durv の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.3 Trem の曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I b 相試験 (006 試験) において、心電図測定時点の血清中 Trem 濃度が測定可能であった 66 例のデータに基づき、血清中 Trem 濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血清中 Trem 濃度と Δ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、以上の結果等から、Trem の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.4 腎機能及び肝機能の低下が Trem の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、Trem の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が Trem の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- Trem はタンパク分解経路により消失することから、肝機能及び腎機能の低下が Trem の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、CrCL 及び肝機能障害は Trem の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.1.4 参照)。

6.2.5 Trem の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、Trem の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験 (010 試験) 及び海外第 I b 相試験 (006 試験) において、Trem の曝露量に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.1.1 及び 6.2.1.3.1 参照)。
- 国際共同第 III 相試験 (POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験) において、日本人患者と外国人患者との間で、血清中 Trem 濃度に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.2.1 及び 6.2.2.1.2 参照)。

6.2.6 抗 Trem 抗体が Trem の PK に及ぼす影響

抗 Trem 抗体の発現状況は、国際共同第 III 相試験 (POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験) 等において検討された。①POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び②HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群で抗 Trem 抗体の測定が実施された患者において、①38/278 例 (13.7%) 及び②20/182 例 (11.0%) で抗 Trem 抗体が検出され、うち、①31 例 (11.2%) 及び②8 例 (4.4%) で抗 Trem 中和抗体が検出された。

POSEIDON 試験における抗 Trem 抗体陽性患者及び陰性患者での血清中 Trem 濃度は表 26 のとおりであり、両者の間で血清中 Trem 濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗 Trem 抗体が Trem の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表 26 抗 Trem 抗体陽性患者及び陰性患者における血清中 Trem 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

測定時点	n	抗 Trem 抗体陽性患者	n	抗 Trem 抗体陰性患者
第 3 週目投与前	29	3.34 (83.9)	236	4.22 (76.4)
第 12 週目投与前	11	7.61 (67.4)	163	7.69 (75.7)
投与終了 3 カ月後	9	0.668 (49.1)	91	0.859 (84.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

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、Trem 及び Durv の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 NSCLC 患者における Trem の曝露量と有効性との関連について

POSEIDON 試験において、Chemo 群と比較して Trem の曝露量の第 1 四分位集団で OS 及び PFS が短縮する傾向が認められた (6.2.1.5.1 参照、表 27 (i))。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

疾患に関連する背景因子の交絡が曝露量の第 1 四分位集団における OS 及び PFS の結果に影響を及ぼした可能性を検討するため、下記の集団を対象とした解析を実施した結果、いずれの解析においても OS 及び PFS のハザード比が低下する傾向が認められた (表 27)。

- Trem の曝露量の第 1 四分位集団における疾患に関連する背景因子²³⁾ の分布をマッチングさせた Chemo 群の集団、及び Trem の曝露量の第 1 四分位集団を対象とした解析 (表 27 (ii))。
- Chemo 群の全体集団及び Trem の曝露量の第 1 四分位集団を対象として、投与群及び疾患に関連する背景因子²³⁾ を共変量とした Cox 比例ハザードモデルによる解析 (表 27 (iii))。

表 27 Chemo 群及び Trem の曝露量の第 1 四分位集団における OS 及び PFS の結果

		ハザード比 [95%CI]		
		初回投与後の C _{min}	5 回目投与後の AUC	5 回目投与後の C _{min}
(i)	OS	1.42 [1.10, 1.84]	1.43 [1.10, 1.84]	1.42 [1.10, 1.84]
	PFS	1.16 [0.90, 1.50]	1.20 [0.93, 1.54]	1.23 [0.95, 1.58]
(ii)	OS	1.19 [0.86, 1.64]	1.17 [0.85, 1.62]	1.04 [0.76, 1.44]
	PFS	1.00 [0.72, 1.38]	0.95 [0.69, 1.31]	0.99 [0.72, 1.36]
(iii)	OS	1.14 [0.86, 1.50]	1.25 [0.95, 1.63]	1.13 [0.85, 1.51]
	PFS	1.00 [0.76, 1.31]	1.10 [0.84, 1.43]	1.03 [0.78, 1.36]

以上より、Trem の曝露量の第 1 四分位集団における OS 及び PFS の結果は、疾患に関連する背景因子が交絡している可能性があることを考慮すると、Trem の曝露量と OS 及び PFS との間に明確な関連は認められていないと考える。

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は一定の理解が可能であるものの、疾患に関連する背景因子による調整後の解析結果 (表 27 (ii) 及び (iii)) においても、Chemo 群と比較した OS の延長傾向が認められなかったことを考慮すると、Trem の曝露量が低い NSCLC 患者において T/D/Chemo 投与の有効性が減弱する可能性は否定できないと判断した。

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

7.1 NSCLC に係る資料及び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 28 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 2 試

²³⁾ ベースラインの腫瘍サイズ、ベースラインの ECOG PS、AST、血清アルブミン、LDH、NLR、遺伝子変異量 (100 万塩基あたり 12 変異未満又は 12 変異超)、組織型 (NSQ-NSCLC 又は SQ-NSCLC)、PD-L1 発現腫瘍細胞 (25%未満又は 25%超) 及び試験で用いられた化学療法 (パクリタキセル (アルブミン懸濁型)、ゲムシタピン又はペメトレキセド)。

験の計3試験が提出された。なお、参考資料として提出された臨床試験のうち、MYSTIC試験については、DurvのSCLCに係る効能・効果の追加に関する一変申請時に評価済みであることから記載を省略する（令和2年6月30日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg参照）。

表28 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	主な評価項目
評価	国内	010	I	<p><パートA> 進行固形癌患者</p> <p><パートB> 進行固形癌患者</p> <p>①コホート1 ②コホート2 ③コホート3</p> <p><パートC> 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫及び悪性腹膜中皮腫患者</p>	<p><パートA> 8</p> <p><パートB> 16 ①4 ②6 ③6</p> <p><パートC> 41</p>	<p><パートA> Trem 3又は10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで静脈内投与</p> <p><パートB> ①Durv 15mg/kgをQ4Wで13回静脈内投与との併用において、Trem 10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで3回静脈内投与 ②Durv 20mg/kg及びTrem 1mg/kgをQ4Wで4回、その後Durv 10mg/kgをQ2Wで22回静脈内投与 ③Durv 1,500mg及びTrem 75mgをQ4Wで4回、その後Durv 1,500mgをQ4Wで9回静脈内投与</p> <p><パートC> Trem 10mg/kgをQ4Wで6回、その後Q12Wで静脈内投与</p>	忍容性 安全性 PK
	国際共同	POSEIDON	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	<p>1,013 ①338 ②338 ③337</p>	<p>①CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM又は白金製剤/PEMとの併用において、Durv 1,500mg及びTrem 75mgを第0、3、6、9週目に各1回静脈内投与、その後第12週目から単独又はPEM Q4W*との併用においてDurv 1,500mgをQ4Wで静脈内投与。また、第16週目にTrem 75mgを1回静脈内投与。</p> <p>②CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM又は白金製剤/PEMとの併用において、Durv 1,500mgをQ3Wで4回、その後単独又はPEM Q4W*との併用においてDurv 1,500mgをQ4Wで静脈内投与</p> <p>③CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM又は白金製剤/PEMを4~6サイクル静脈内投与（白金製剤/PEMの投与を受けた場合は、PEM Q3W又はQ4W投与を継続）</p>	有効性 安全性
参考	国際共同	NEPTUNE	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者	<p>823 ①410 ②413</p>	<p>①Durv 20mg/kg及びTrem 1mg/kgをQ4Wで4回、その後Durv 20mg/kgをQ4Wで静脈内投与</p> <p>②CBDCA/PTX、白金製剤/GEM又は白金製剤/PEMを4~6サイクル静脈内投与（白金製剤/PEMの場合は、PEM Q3W投与を継続）</p>	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	主な評価項目
	海外	006	I b	切除不能な進行・再発のNSCLC患者	<用量漸増パート> 102 ①3 ②3 ③18 ④18 ⑤3 ⑥14 ⑦6 ⑧9 ⑨17 ⑩11 <用量拡大パート> 355例	<用量漸増パート> Durv 及び Trem を以下の用法・用量で併用投与 (用法) • Durv : Q4W で 13 回 (①~⑧) 又は Q2W で 26 回 (⑨、⑩) 静脈内投与 • Trem : Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与 (用量) ①Durv 3 mg/kg、Trem 1 mg/kg ②Durv 10 mg/kg、Trem 1 mg/kg ③Durv 15 mg/kg、Trem 1 mg/kg ④Durv 20 mg/kg、Trem 1 mg/kg ⑤Durv 10 mg/kg、Trem 3 mg/kg ⑥Durv 15 mg/kg、Trem 3 mg/kg ⑦Durv 20 mg/kg、Trem 3 mg/kg ⑧Durv 15 mg/kg、Trem 10 mg/kg ⑨Durv 10 mg/kg、Trem 1 mg/kg ⑩Durv 10 mg/kg、Trem 3 mg/kg <用量拡大パート> Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 20 mg/kg を Q4W で 9 回静脈内投与	安全性 忍容性 PK

* : 白金製剤/PEM 投与を受けた場合

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、特記しない限り表 29 のとおりであった。なお、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。

表 29 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/nab-PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量を第 1 日目、nab-PTX 100 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
PEM ^{*1}	PEM 500 mg/m ² を Q3W 又は Q4W で静脈内投与
白金製剤/GEM ^{*2}	POSEIDON 試験 : 3 週間を 1 サイクルとして、(i) CDDP 75 mg/m ² 又は (ii) CBDCA AUC 5 若しくは 6 mg・min/mL 相当量を第 1 日目、GEM 1,000 若しくは 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 NEPTUNE 試験 : 3 週間を 1 サイクルとして、(i) CDDP 75 若しくは 80 mg/m ² 又は (ii) CBDCA AUC 5 若しくは 6 mg・min/mL 相当量を第 1 日目、GEM 1,000 若しくは 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
白金製剤/PEM ^{*3}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 若しくは 6 mg・min/mL 相当量及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*1 : 白金製剤/PEM 投与後の場合のみ投与された、*2 : SQ-NSCLC 患者のみに投与された、*3 : NSQ-NSCLC 患者のみに投与された

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国内試験

7.1.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 010 試験<2014 年 5 月~2017 年 ■ 月>)

進行固形癌患者等²⁴⁾ (目標症例数、パート A : 12 例、パート B : 各コホート 3~6 例及びパート C : 40 例) を対象に、Durv 及び Trem の忍容性、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、国内 12 施設で実施された。

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

<パート A>

① : Trem 3 又は 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で静脈内投与。

<パート B>

② (コホート 1) : Durv 15 mg/kg を Q4W で 13 回静脈内投与との併用で Trem 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与。

③ (コホート 2) : Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 10 mg/kg を Q2W で 22 回静脈内投与。

④ (コホート 3) : Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で 9 回静脈内投与。

<パート C>

⑤ : Trem 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Trem 10 mg/kg を Q12W で静脈内投与。

本試験に登録された 65 例 (①8 例、②4 例、③6 例、④6 例、⑤41 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

パート A 及び B における治験薬投与開始後 4 週間が DLT 評価期間とされた。その結果、パート A では DLT の発現は認められず、パート B ではコホート 1 の 1/4 例 (Grade 4 の重症筋無力症)、パート B のコホート 3 の 1/6 例 (Grade 3 の高血糖) に DLT が認められたことから、Trem 単独投与の推奨用量は 10 mg/kg とされ、Durv と Trem の併用投与についてはパート B のコホート 2 及び 3 の用法・用量についてさらなる評価を行うことが適切と判断された。

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、パート A : 3/8 例 (37.5%) (3 mg/kg : 1/4 (25.0%)、10 mg/kg : 2/4 例 (50.0%))、パート B : 4/16 例 (25.0%) (コホート 1 : 1/4 例 (25.0%)、コホート 2 : 2/6 (33.3%)、コホート 3 : 1/6 例 (16.7%))、パート C : 5/41 例 (12.2%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

²⁴⁾ パート A 及び B には進行固形癌患者、パート C には切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫及び悪性腹膜中皮腫患者が組み入れられた。

7.1.1.2 国際共同試験

7.1.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD nslc5.3.5.1.1、nslc5.3.5.1.2 : POSEIDON 試験<2017年6月~2021年3月>)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者²⁵⁾ (目標症例数:1,000 例) を対象に、T/D/Chemo 投与又は D/Chemo 投与と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 18 の国と地域、142 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。

- T/D/Chemo 群 : CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM との併用において、Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を第 0、3、6、9 週目に各 1 回静脈内投与、その後第 12 週目から単独又は PEM Q4W*との併用において Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。また、第 16 週目に Trem 75 mg を 1 回静脈内投与。
- D/Chemo 群 : CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM との併用において、Durv 1,500 mg を Q3W で 4 回、その後単独又は PEM Q4W*との併用において Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- Chemo 群 : CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM を 4~6 サイクル静脈内投与 (白金製剤/PEM の投与を受けた場合は、PEM Q3W 又は Q4W 投与を継続)。

* : 白金製剤/PEM 投与を受けた場合

本試験に登録され無作為化された 1,013 例 (T/D/Chemo 群 338 例、D/Chemo 群 338 例、Chemo 群 337 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 T/D/Chemo 群 21 例、D/Chemo 群 21 例、Chemo 群 28 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 16 例 (T/D/Chemo 群 7 例、D/Chemo 群 3 例、Chemo 群 6 例) を除く 997 例 (T/D/Chemo 群 330 例、D/Chemo 群 334 例、Chemo 群 333 例)²⁶⁾ が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は T/D/Chemo 群 20 例、D/Chemo 群 21 例、Chemo 群 27 例)。

試験開始時の計画では、本試験の主要評価項目として RECIST ver1.1 に基づく BICR 判定による PFS が設定され、T/D/Chemo 群と Chemo 群及び D/Chemo 群と Chemo 群をそれぞれ比較することとし、目標症例数は 801 例とされた。しかしながら、021 試験²⁷⁾ の結果から、生存期間の延長効果に基づき有効性を評価するためには、より長い観察期間が必要と考えられたことから、副次評価項目の OS の解析における検出力を確保することを目的として、目標症例数が 1,000 例に変更された (治験実施計画書改訂第 3 版 (2018 年 3 月 16 日付け))。また、189 試験²⁸⁾ の結果等から、本試験の対象患者において、抗 PD-1/PD-L1 抗体による OS の延長効果が期待されると考えられたことから、D/Chemo 群と Chemo 群の比較のみを本試験の主要目的として設定した上で、主要評価項目が PFS 及び OS に変更された (治験実施計画書改訂第 4 版 (2018 年 9 月 25 日付け))。

²⁵⁾ EGFR 遺伝子変異陰性かつ ALK 融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、SQ-NSCLC 患者又は KRAS 遺伝子変異陽性の患者は EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

²⁶⁾ T/D/Chemo 群及び D/Chemo 群に登録された患者各 1 例について、Chemo 投与のみを受けたことから、安全性解析において Chemo 群とされた。

²⁷⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした、白金製剤/PEM にペムプロリズマブを上乗せして投与することの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化比較海外第Ⅱ相試験。

²⁸⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象として、白金製剤/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海外第Ⅲ相試験。

PFS について、D/Chemo 群及び Chemo 群において約 398 件及び約 497 件の PFS イベントが観察された時点で、それぞれ中間解析及び最終解析を実施することとされた。OS については、以下の時点で3回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。

- PFS の中間解析時点
- PFS の最終解析時点
- D/Chemo 群及び Chemo 群において約 447 件の OS イベントが観察された時点
- D/Chemo 群及び Chemo 群において約 532 件の OS イベントが観察された時点

なお、複数の評価項目を設定することに伴う多重性については、D/Chemo 群と Chemo 群の比較における PFS 及び OS の有意水準をそれぞれ両側 1%及び両側 4%とした上で、alpha-exhaustive recycling strategy による多重検定手順 (Stat Med 2009; 28: 739-61) により、本試験の副次目的とされた T/D/Chemo 群と Chemo 群の PFS 及び OS の比較を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 5%に制御されるよう調整された (図 1)。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

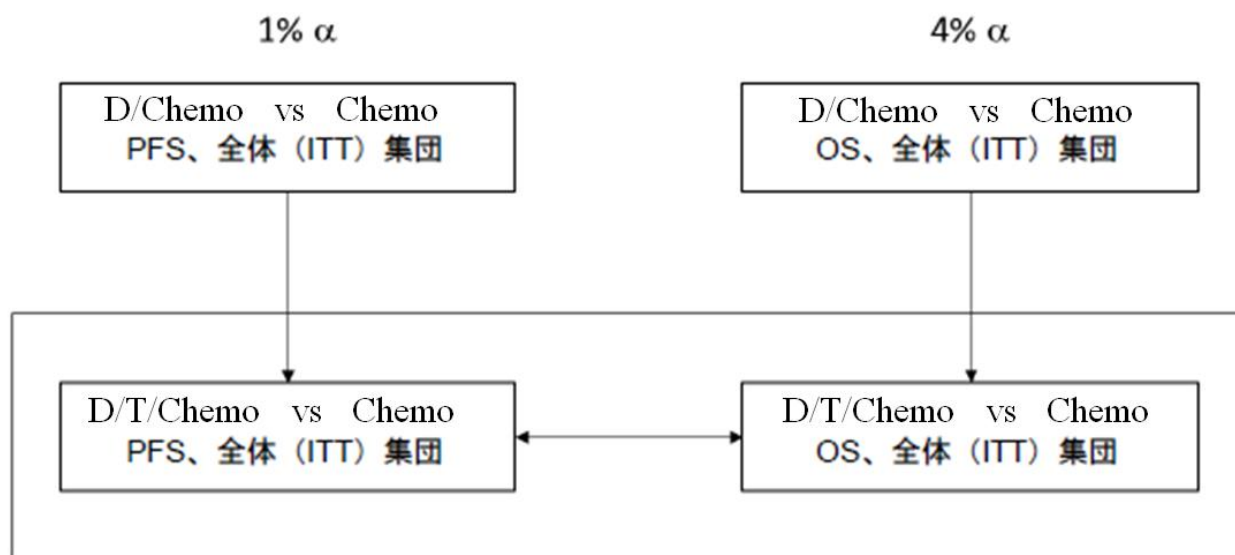


図 1 OS 及び PFS に関する検定手順及び有意水準 (両側) の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST v.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、最終解析 (2019 年 7 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 30 及び図 2 のとおりであり、Chemo 群に対する D/Chemo 群の優越性が検証された。また、副次目的とされた T/D/Chemo 群の PFS について、Chemo 群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表 30 PFS の最終解析結果 (ITT 集団、BICR 判定、2019 年 7 月 24 日データカットオフ)

	T/D/Chemo 群	D/Chemo 群	Chemo 群
例数	338	338	337
イベント数 (%)	238 (70.4)	253 (74.9)	258 (76.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.2 [5.0, 6.5]	5.5 [4.7, 6.5]	4.8 [4.6, 5.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.72 [0.600, 0.860] *2	0.74 [0.620, 0.885] *3	—
p 値*4	0.00031	0.00093	—
(有意水準 (両側))	(0.00735)	(0.00819)	—

*1 : PD-L1 発現状況 (TC \geq 50%以上、TC<50%)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) 及び病期 (IVA 期、IVB 期) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99.265%CI は [0.561, 0.918]、*3 : 有意水準に対応した 99.181%CI は [0.583, 0.942]、*4 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

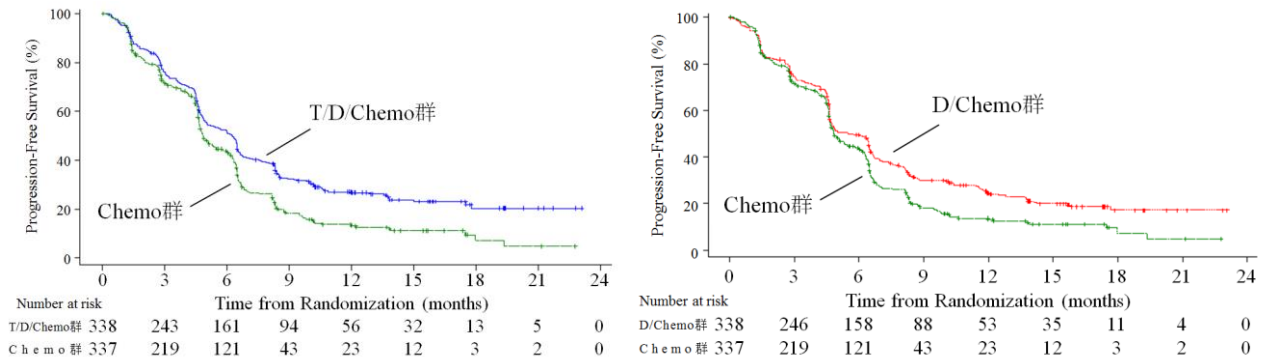


図 2 PFS の最終解析結果時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、BICR 判定、2019 年 7 月 24 日データカットオフ)

また、もう一つの主要評価項目とされた OS について、最終解析 (2021 年 3 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 31 及び図 3 のとおりであり、Chemo 群に対する D/Chemo 群の優越性は検証されなかった。一方、副次目的とされた T/D/Chemo 群の OS について、Chemo 群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表 31 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2021 年 3 月 12 日データカットオフ)

	T/D/Chemo 群	D/Chemo 群	Chemo 群
例数	338	338	337
イベント数 (%)	251 (74.3)	264 (78.1)	285 (84.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.0 [11.7, 16.1]	13.3 [11.4, 14.7]	11.7 [10.5, 13.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.650, 0.916] *2	0.86 [0.724, 1.016] *3	—
p 値*4	0.00304	0.07581	—
(有意水準 (両側))	(0.00797)	(0.02879)	—

*1 : PD-L1 発現状況 (TC \geq 50%以上、TC<50%)、組織型 (SQ-NSCLC、NSQ-NSCLC) 及び病期 (IVA 期、IVB 期) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 99.203%CI は [0.612, 0.973]、*3 : 有意水準に対応した 97.121%CI は [0.710, 1.036]、*4 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

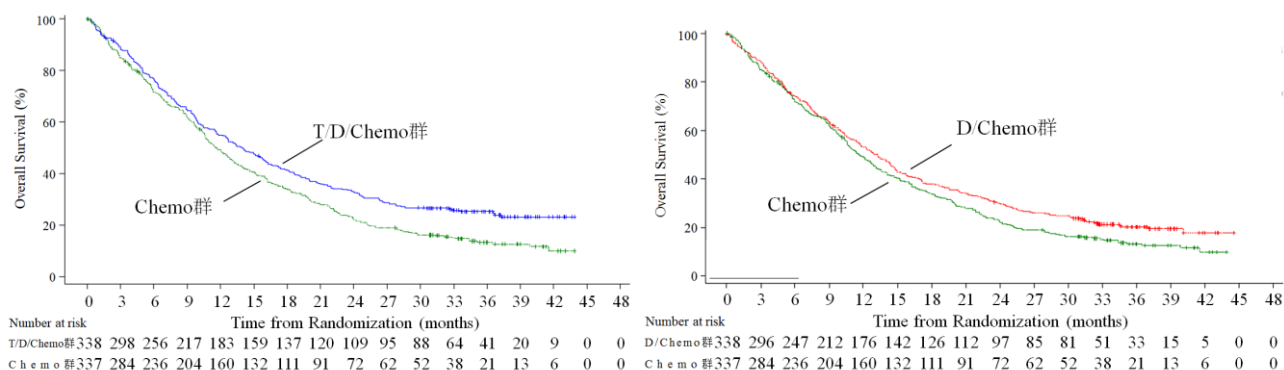


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2021年3月12日データカットオフ)

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、T/D/Chemo群120/330例(36.4%)、D/Chemo群126/334例(37.7%)、Chemo群103/333例(30.9%)に認められた(うち、日本人患者における死亡はT/D/Chemo群2例、D/Chemo群1例、Chemo群6例)。疾患進行による死亡(T/D/Chemo群91例、D/Chemo群101例、Chemo群85例)を除く患者の死因は、T/D/Chemo群で死亡及び肺炎各4例、脳血管発作及び肺塞栓症各2例、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性心筋梗塞、自己免疫性心筋炎/自己免疫性腎炎/自己免疫性膵炎/自己免疫性肝炎、心肺不全/COVID-19肺炎、蜂巣炎、慢性閉塞性肺疾患、自殺既遂、冠動脈疾患、穿孔性胃潰瘍、院内感染、腎不全/脱水、腎不全/肺炎、呼吸不全/肺臓炎、敗血症、ショック及び硬膜下出血各1例、D/Chemo群で死亡5例、肺炎3例、急性心筋梗塞、塞栓症、誤嚥性肺炎及び突然死各2例、急性腎障害/血球貪食性リンパ組織球症、心停止、心臓死、急性心不全、自殺既遂、発熱性好中球減少症、肺塞栓症、交通事故及び敗血症各1例、Chemo群で肺炎3例、肺動脈血栓症2例、急性心筋梗塞、急性呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、COVID-19肺炎、心不全、心肺不全、脳血管発作、死亡、塞栓症、発熱性好中球減少症、出血性胃潰瘍、膵炎、肺塞栓症及び心室細動各1例であり、うち、T/D/Chemo群の死亡、腎不全、肺臓炎、自己免疫性心筋炎/自己免疫性腎炎/自己免疫性膵炎/自己免疫性肝炎、穿孔性胃潰瘍、急性腎障害及び敗血症各1例、D/Chemo群の発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、急性心不全及び急性腎障害各1例、Chemo群の発熱性好中球減少症、肺炎、急性心筋梗塞及び肺動脈血栓症各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疾患進行による死亡例(T/D/Chemo群2例、D/Chemo群1例、Chemo群4例)を除く患者の死因は、Chemo群で脳血管発作及び発熱性好中球減少症各1例であり、うち発熱性好中球減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった)。

7.1.2 参考資料

7.1.2.1 国際共同試験

7.1.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD nsclc5.3.5.1.4 : NEPTUNE 試験<2015年11月~2019年8月>)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者(目標症例数:800例)を対象に、Durv/Trem投与とChemoの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む29の国又は地域、182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。

- Durv/Trem群: Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 20 mg/kg を Q4W で 静脈内投与。

- Chemo 群：3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA/PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM を 4～6 サイクル静脈内投与（白金製剤/PEM の場合は、PEM Q3W 投与を継続）。

本試験に登録され、治験薬が投与された 809 例（Durv/Trem 群 410 例、Chemo 群 399 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Durv/Trem 群 23 例、Chemo 群 27 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 Durv/Trem 群 155/410 例 (37.8%)、Chemo 群 95/399 例 (23.8%) に認められた（うち、日本人患者は Durv/Trem 群 6 例、Chemo 群 3 例）。疾患進行による死亡（Durv/Trem 群 131 例、Chemo 群 78 例）を除く患者の死因は、Durv/Trem 群で死亡 4 例、急性冠動脈症候群/冠動脈硬化症、急性腎障害、急性呼吸不全/敗血症性ショック、心停止、急性心不全、心肺停止/肺炎、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、下痢、肝炎、心筋梗塞、心膜炎/心不全、肺炎/多臓器機能不全症候群、肺臓炎、肺臓炎/急性腎障害、交通事故、敗血症/肺炎、敗血症性ショック/多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック/肺炎及び突然死各 1 例、Chemo 群で肺炎 3 例、脳血管発作及び死亡各 2 例、心停止、心停止/好中球減少性敗血症、転倒、心筋梗塞、肺炎/急性呼吸不全、処置後感染、肺塞栓症、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症、敗血症性ショック/汎血球減少症及び突然死各 1 例であり、うち、Durv/Trem 群の肺臓炎/急性腎障害、下痢、敗血症性ショック/多臓器機能不全症候群、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全/敗血症性ショック、肝炎、肺臓炎及び心停止各 1 例、Chemo 群の心停止/好中球減少性敗血症、敗血症性ショック/発熱性好中球減少症、肺炎及び敗血症性ショック/汎血球減少症各 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、疾患進行による死亡（Durv/Trem 群 5 例、Chemo 群 2 例）を除く患者の死因は、Durv/Trem 群で突然死 1 例、Chemo 群で肺炎 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された）。

7.1.2.2 海外試験

7.1.2.2.1 海外第 I b 相試験（CTD nsclc5.3.5.2.2 : 006 試験<2013 年 10 月～2019 年 11 月>）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：118 例（用量漸増パート）、328 例（用量拡大パート））を対象に、Durv と Trem の併用の忍容性、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 56 施設で実施された。

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

<用量漸増パート>

Durv 及び Trem を下記の用法・用量で併用投与。

(用法)

- Durv：Q4W で 13 回（①～⑧）又は Q2W で 26 回（⑨、⑩）静脈内投与。
- Trem：Q4W で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与。

(用量)

- ① コホート 1a：Durv 3 mg/kg、Trem 1 mg/kg
- ② コホート 2a：Durv 10 mg/kg、Trem 1 mg/kg
- ③ コホート 3a：Durv 15 mg/kg、Trem 1 mg/kg
- ④ コホート 4：Durv 20 mg/kg、Trem 1 mg/kg
- ⑤ コホート 3b：Durv 10 mg/kg、Trem 3 mg/kg

- ⑥ コホート 4a : Durv 15 mg/kg、Trem 3 mg/kg
- ⑦ コホート 5a : Durv 20 mg/kg、Trem 3 mg/kg
- ⑧ コホート 5 : Durv 15 mg/kg、Trem 10 mg/kg
- ⑨ コホート 8 : Durv 10 mg/kg、Trem 1 mg/kg
- ⑩ コホート 9 : Durv 10 mg/kg、Trem 3 mg/kg

<用量拡大パート>

- Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 20 mg/kg を Q4W で 9 回静脈内投与。

本試験に登録され、治験薬が投与された 457 例（用量漸増パート：102 例（①3 例、②3 例、③18 例、④18 例、⑤3 例、⑥14 例、⑦6 例、⑧9 例、⑨17 例、⑩11 例）、用量拡大パート：355 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 日以内の死亡は用量漸増パートで 27/102 例（26.5%）（②1/3 例（33.3%）、③6/18（33.3%）、④8/18 例（44.4%）、⑥5/14 例（35.7%）、⑦2/6（33.3%）、⑧2/9 例（22.2%）、⑨2/17（11.8%）、⑩1/11 例（9.1%））、用量拡大パートで 94/355 例（26.5%）に認められた。疾患進行による死亡（用量漸増パート 25 例（③6 例、④8 例、⑥5 例、⑦1 例、⑧2 例、⑨2 例、⑩1 例）、用量拡大パート 90 例）を除く患者の死因は、用量漸増パートの②で多発性筋炎 1 例、⑦でニューロミオパチー 1 例、用量拡大パートで急性左室不全、肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び低酸素症各 1 例であり、うち、②の多発性筋炎 1 例、⑦のニューロミオパチー 1 例、用量拡大パートの低酸素症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.R 機構における審査の概略

7.1.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Durv 及び Trem の有効性及び安全性については、POSEIDON 試験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）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 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）等を踏まえ、POSEIDON 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、T/D/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、POSEIDON 試験における対照群として CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM を設定した理由について、以下のように説明している。

POSEIDON 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（肺癌）（2016 年版）等において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金

製剤/PEM の高い有効性が認められた旨の報告 (J Clin Oncol 2012; 30: 2055-62、Ann Oncol 2007; 18: 317-23、J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51 等) に基づき、CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM、白金製剤/PEM 等が推奨されていたこと等から、対照群として CBDCA/nab-PTX、白金製剤/GEM 又は白金製剤/PEM を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、POSEIDON 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における Durv 及び Trem 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、POSEIDON 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

POSEIDON 試験の主要目的とされた D/Chemo 群と Chemo 群の比較において、主要評価項目の一つとされた PFS について Chemo 群に対する D/Chemo 群の優越性が示されたものの、OS については、Chemo 群に対する D/Chemo 群の優越性は示されなかった。一方、副次目的とされた T/D/Chemo 群と Chemo 群の比較において、T/D/Chemo 群の PFS 及び OS について、Chemo 群に対し統計学的に有意な延長が示された (7.1.1.1 参照)。

以上の結果等から、POSEIDON 試験の対象患者に対し、T/D/Chemo 投与の有効性が示されたと考える。以下では、T/D/Chemo 群の有効性の評価結果を中心に説明する。

POSEIDON 試験において Chemo として選択された薬剤 (①CBDCA/nab-PTX、②白金製剤/GEM 又は③白金製剤/PEM) ごとの Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ①0.55 [0.275, 1.106]、②0.90 [0.680, 1.188] 及び③0.72 [0.573, 0.902] であり、Chemo 群で選択された薬剤間で T/D/Chemo の有効性に明確な差異は認められなかった。

また、POSEIDON 試験の日本人患者における PFS の最終解析 (2019 年 7 月 24 日データカットオフ) 及び OS の最終解析 (2021 年 3 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び表 33 並びに図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 32 日本人集団における PFS の最終解析結果 (BICR 判定、2019 年 7 月 24 日データカットオフ)

	T/D/Chemo 群	Chemo 群
例数	21	28
イベント数 (%)	12 (57.1)	20 (71.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.2 [3.6, -]	6.2 [3.1, 6.5]
ハザード比 [95%CI] *		0.52 [0.243, 1.081]

—: 推定不可、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

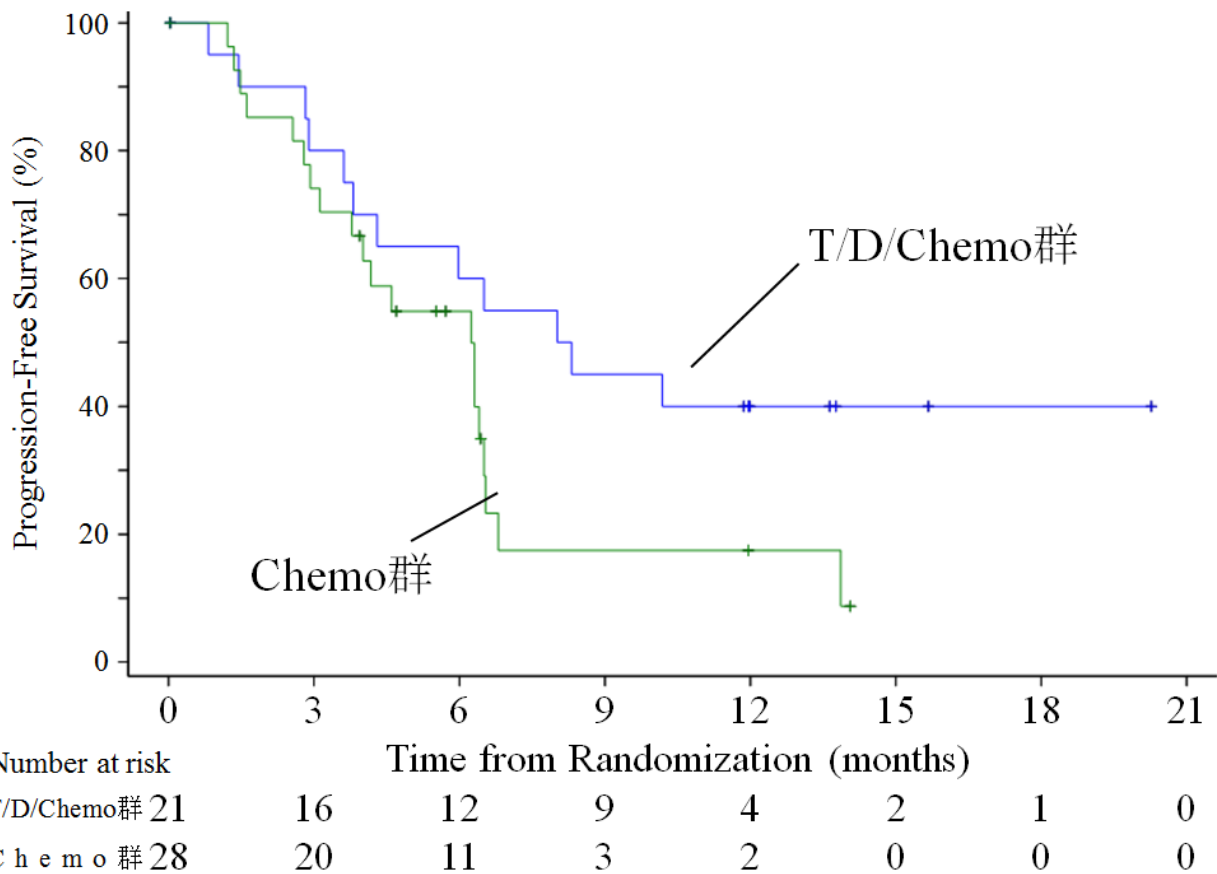


図4 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2021年3月12日データカットオフ)

表33 日本人集団における OS の最終解析結果 (2021年3月12日データカットオフ)

	T/D/Chemo 群	Chemo 群
例数	21	28
イベント数 (%)	14 (66.7)	22 (78.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.3 [8.0, -]	21.2 [9.9, 25.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.86 [0.431, 1.670]	

- : 推定不可、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

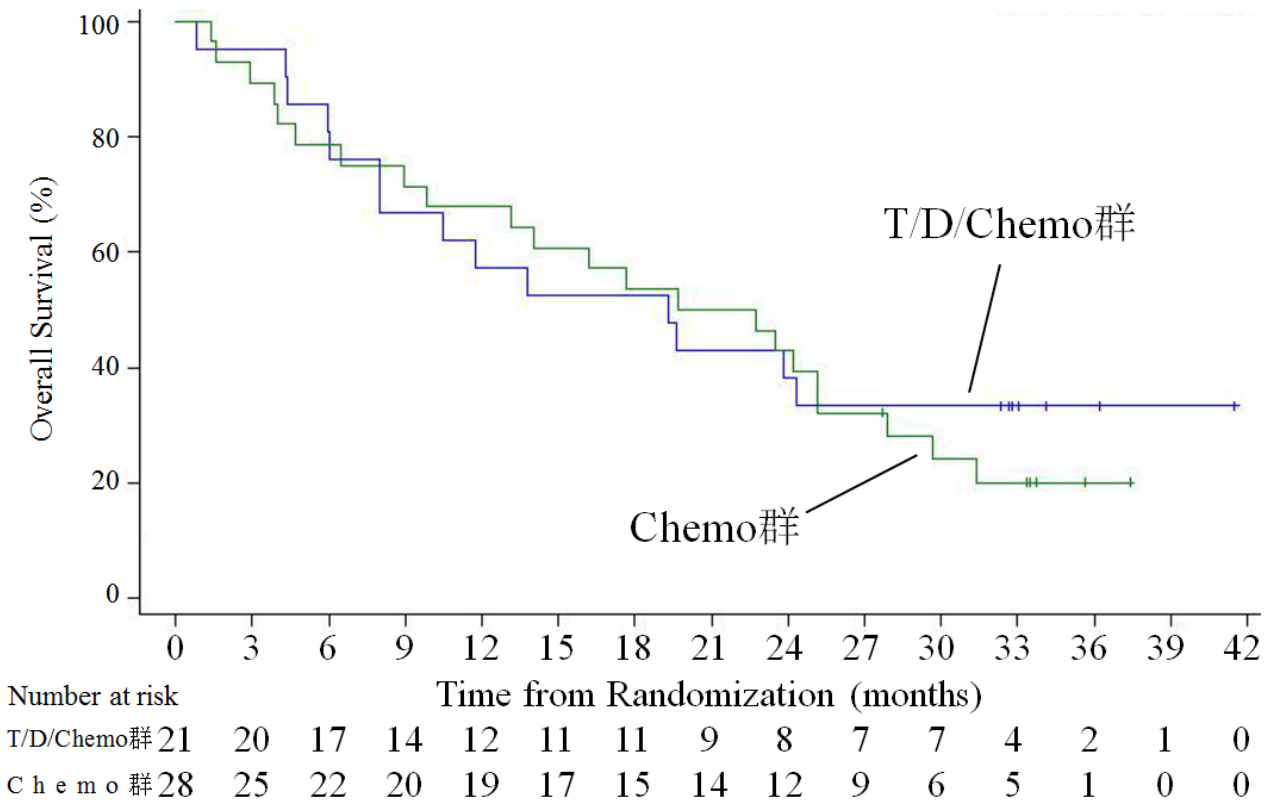


図5 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 3 月 12 日データカットオフ)

機構は、POSEIDON 試験の日本人集団における OS に関する上記の結果を踏まえ、日本人患者における T/D/Chemo 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

切除不能な進行・再発の NSCLC の OS に影響を及ぼす可能性のある背景因子として報告されているもののうち、3つの因子 (ECOG PS (0, 1)、肝転移 (あり、なし) 及び病期 (IVA 期、IVB 期)) について、日本人集団における投与群間で不均衡が認められた。当該 3 因子及び投与群を共変量として、非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた調整解析を実施した結果、日本人集団における Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の OS のハザード比の点推定値は 0.60~0.80 であり²⁹⁾、調整前のハザード比と比較して小さくなった。

以上より、投与群の患者背景因子の不均衡が日本人集団の OS の結果に影響を及ぼした可能性が示唆されていること、また、PFS について日本人集団と全体集団で同様の結果が得られていること (表 32) 等も考慮すると、日本人患者においても T/D/Chemo 投与の有効性は期待できると考える。

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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する T/D/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

²⁹⁾ (i) ECOG PS、肝転移及び病期、(ii) 肝転移及び病期、(iii) ECOG PS 及び病期、(iv) ECOG PS、(v) 病期並びに (vi) 肝転移を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルが検討され、それぞれのハザード比 [95%CI] は、(i) 0.60 [0.257, 1.283]、(ii) 0.65 [0.280, 1.375]、(iii) 0.72 [0.349, 1.439]、(iv) 0.79 [0.389, 1.540]、(v) 0.80 [0.390, 1.571] 及び (vi) 0.67 [0.293, 1.414] であった。

- POSEIDON 試験において、副次目的とされた Chemo 群と T/D/Chemo 群の比較において、Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の OS の統計学的に有意な延長が示されたこと。

また、POSEIDON 試験の日本人集団における投与群間での患者背景因子の不均衡が OS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明については、日本人の患者数及びイベント数は限られていること等から、考察には限界があると考え。しかしながら、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、POSEIDON 試験の対象患者に対する T/D/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

- Durv 及び Trem の PK（「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」及び 6.2.1.2.1 参照）、並びに NSCLC 患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- Durv の既承認の効能・効果において、Durv の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 2 年 6 月 30 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」等参照）。

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

機構は、「7.R.1 安全性（Durv 及び Trem の注意すべき事象等）について」の項及び以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における T/D/Chemo 投与時に特に注意を要する有害事象は、Durv 及び Trem についてそれぞれ下記の事象であり、T/D/Chemo 投与にあつては、これらの事象の発現について注意する必要があると考える。

<Durv>

既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症、化学療法併用時の発熱性好中球減少症）（「令和 2 年 6 月 30 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」等参照）に加え、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

<Trem>

大腸炎・重度の下痢、筋炎、心筋炎、腎障害、内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害、ILD、脳炎、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

また、機構は、T/D/Chemo 投与にあつては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識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、Durv、Trem 及び併用され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、NSCLC 患者において T/D/Chemo 投与は忍容可能であると判断した。

7.1.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、POSEIDON 試験において認められた安全性情報を基に、T/D/Chemo 投与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。

POSEIDON 試験における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

表 34 安全性の概要 (POSEIDON 試験)

	例数 (%)		
	T/D/Chemo 群 330 例	D/Chemo 群 334 例	Chemo 群 333 例
全有害事象	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	217 (65.8)	217 (65.0)	202 (60.7)
死亡に至った有害事象	41 (12.4)	34 (10.2)	30 (9.0)
重篤な有害事象	146 (44.2)	134 (40.1)	117 (35.1)
投与中止に至った有害事象*1	73 (22.1)	68 (20.4)	51 (15.3)
Durv	55 (16.7)	46 (13.8)	—
Trem	34 (10.3)	—	—
Chemo	58 (17.6)	54 (16.2)	51 (15.3)
休薬に至った有害事象*1	189 (57.3)	186 (55.7)	143 (42.9)
Durv	171 (51.8)	172 (51.5)	—
Trem	140 (42.4)	—	—
Chemo	166 (50.3)	159 (47.6)	143 (42.9)
減量に至った有害事象*2	38 (11.5)	32 (9.6)	54 (16.2)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Chemo の減量に至った有害事象

POSEIDON 試験において、Chemo 群と比較して T/D/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球減少症 (T/D/Chemo 群 99 例 (30.0%)、Chemo 群 78 例 (23.4%)、以下、同順)、下痢 (71 例 (21.5%)、51 例 (15.3%))、発疹 (64 例 (19.4%)、22 例 (6.6%))、発熱 (53 例 (16.1%)、23 例 (6.9%))、関節痛 (41 例 (12.4%)、21 例 (6.3%))、甲状腺機能低下症 (39 例 (11.8%)、4 例 (1.2%))、そう痒症 (36 例 (10.9%)、15 例 (4.5%)) 及び甲状腺機能亢進症 (19 例 (5.8%)、2 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症 (56 例 (17.0%)、41 例 (12.3%))、肺炎 (30 例 (9.1%)、17 例 (5.1%)) 及びリパーゼ増加 (13 例 (3.9%)、6 例 (1.8%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は肺炎 (36 例 (10.9%)、16 例 (4.8%)) 及び発熱 (8 例 (2.4%)、1 例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は好中球減少症 (47 例 (14.2%)、30 例 (9.0%))、肺炎 (13 例 (3.9%)、6 例 (1.8%))、ALT 増加 (12 例 (3.6%)、5 例 (1.5%))、下痢 (11 例 (3.3%)、1 例 (0.3%))、アミラーゼ増加 (10 例 (3.0%)、1 例 (0.3%))、リパーゼ増加 (10 例 (3.0%)、2 例 (0.6%))、発疹 (8 例 (2.4%)、0 例) 及び大腸炎 (8 例 (2.4%)、0 例) であった。

Chemo 群に比べて T/D/Chemo 群において発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

POSEIDON 試験において、Chemo 群と比較して D/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹 (D/Chemo 群 47 例 (14.1%)、Chemo 群 22 例 (6.6%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (21 例 (6.3%)、4 例 (1.2%)) 及び甲状腺機能亢進症 (20 例 (6.0%)、2 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は好中球減少症 (40 例 (12.0%)、30 例 (9.0%)) であった。

Chemo 群に比べて D/Chemo 群において発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

POSEIDON 試験において、D/Chemo 群と比較して T/D/Chemo 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (T/D/Chemo 群 137 例 (41.5%)、D/chemo 群 121 例 (36.2%)、以下、同順)、好中球減少症 (99 例 (30.0%)、79 例 (23.7%))、食欲減退 (93 例 (28.2%)、72 例 (21.6%))、発疹 (64 例 (19.4%)、47 例 (14.1%))、血小板減少症 (60 例 (18.2%)、43 例 (12.9%))、無力症 (56 例 (17.0%)、33 例 (9.9%))、発熱 (53 例 (16.1%)、31 例 (9.3%)) 及び甲状腺機能低下症 (39 例 (11.8%)、21 例 (6.3%)) であった。同様に発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (68 例 (20.6%)、59 例 (17.7%))、好中球減少症 (56 例 (17.0%)、46 例 (13.8%))、肺炎 (30 例 (9.1%)、22 例 (6.6%)) 及び無力症 (12 例 (3.6%)、5 例 (1.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (36 例 (10.9%)、21 例 (6.3%)) 及び発熱 (8 例 (2.4%)、1 例 (0.3%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (47 例 (14.2%)、40 例 (12.0%))、血小板減少症 (26 例 (7.9%)、15 例 (4.5%)) 及び白血球減少症 (14 例 (4.2%)、5 例 (1.5%)) であった。

D/Chemo 群と比較して T/D/Chemo 群において発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の中止に至った有害事象及びいずれかの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、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群と、Durv の既承認の効能・効果の審査時に評価された臨床試験のうち、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された CASPIAN 試験³⁰⁾ 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。

POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び CASPIAN 試験の D/白金製剤/ETP 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 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要 (POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験)

	例数 (%)	
	POSEIDON 試験	CASPIAN 試験
	T/D/Chemo 群 330 例	D/白金製剤/ETP 群 265 例
全有害事象	321 (97.3)	260 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	217 (65.8)	169 (63.8)
死亡に至った有害事象	41 (12.4)	13 (4.9)
重篤な有害事象	146 (44.2)	82 (30.9)
Durv の投与中止に至った有害事象	55 (16.7)	18 (6.8)
Durv の休薬に至った有害事象	171 (51.8)	107 (40.4)

CASPIAN 試験の D/白金製剤/ETP 群と比較して POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群で、発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血 (POSEIDON 試験 : 164 例 (49.7%)、CASPIAN 試験 : 102 例 (38.5%)、以下、同順)、食欲減退 (93 例 (28.2%)、48 例 (18.1%))、下痢 (71 例 (21.5%)、26 例 (9.8%)) 及び発疹 (64 例 (19.4%)、14 例 (5.3%)) 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、貧血 (68 例 (20.6%)、24 例 (9.1%)) 及び肺炎 (30 例 (9.1%)、5 例 (1.9%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は肺炎 (36 例 (10.9%)、6 例 (2.3%)) であった。

³⁰⁾ 化学療法歴のない進展型 SCLC 患者を対象に、白金製剤及び ETP に Durv を上乗せして投与することの有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

CASPIAN 試験の D/白金製剤/ETP 群と比較して POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群で、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、Durv の投与中止に至った有害事象及び Durv 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。

POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、T/D/Chemo 投与時に発現する可能性が高いことから、投与時には注意して観察する必要があるものの、多くは各薬剤の中止、休薬等により対処可能であった。

また、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において発現率が高かった有害事象、及び CASPIAN 試験の D/白金製剤/ETP 群と比較して POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において発現率が高かった有害事象がそれぞれ認められたものの、ほとんどは Durv 又は併用された化学療法の既知の有害事象であったことを考慮すると、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、Durv、Trem 及び併用され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、T/D/Chemo 投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、POSEIDON 試験において認められた安全性情報を基に、T/D/Chemo 投与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。

POSEIDON 試験の T/D/Chemo 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 36 のとおりであった。

表 36 安全性の概要 (POSEIDON 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 20 例	外国人患者 310 例
全有害事象	20 (100)	301 (97.1)
Grade 3 以上の有害事象	14 (70.0)	203 (65.5)
死亡に至った有害事象	0	41 (13.2)
重篤な有害事象	11 (55.0)	135 (43.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象*1	5 (25.0)	68 (21.9)
Durv	5 (25.0)	50 (16.1)
Trem	3 (15.0)	31 (10.0)
Chemo	3 (15.0)	55 (17.7)
治験薬の休薬に至った有害事象*1	11 (55.0)	178 (57.4)
Durv	10 (50.0)	161 (51.9)
Trem	10 (50.0)	130 (41.9)
Chemo	11 (55.0)	155 (50.0)
治験薬の減量に至った有害事象*2	5 (25.0)	33 (10.6)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Chemo の減量に至った有害事象

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、悪心（日本人患者：11 例 (55.0%)、外国人患者：126 例 (40.6%)、以下、同順）、食欲減退（9 例 (45.0%)、84 例 (27.1%)）、便秘（9 例 (45.0%)、54 例 (17.4%)）、下痢（7 例 (35.0%)、64 例 (20.6%)）、発熱（7 例 (35.0%)、46 例 (14.8%)）、発疹（6 例 (30.0%)、58 例 (18.7%)）、好中球数減少（6 例 (30.0%)、33 例 (10.6%)）、脱毛症（6 例 (30.0%)、27 例 (8.7%)）、白血球数減少（5 例 (25.0%)、19 例 (6.1%)）、倦怠感（5 例 (25.0%)、4 例 (1.3%)）、末梢性浮腫（4 例 (20.0%)、23 例 (7.4%)）、しゃっくり（4 例 (20.0%)、

8例(2.6%)、口内炎(3例(15.0%)、14例(4.5%))、皮膚乾燥(3例(15.0%)、11例(3.5%))、注入に伴う反応(3例(15.0%)、9例(2.9%))、インフルエンザ(3例(15.0%)、8例(2.6%))、発熱性好中球減少症及び味覚不全(3例(15.0%)、7例(2.3%))、末梢性感覚ニューロパチー(3例(15.0%)、3例(1.0%))、下垂体機能低下症(3例(15.0%)、1例(0.3%))並びに失神寸前の状態、塞栓症、蕁麻疹、皮脂欠乏性湿疹及び中毒性皮疹(2例(10.0%)、0例)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、好中球数減少(5例(25.0%)、20例(6.5%))、白血球数減少(4例(20.0%)、5例(1.6%))、発熱性好中球減少症(3例(15.0%)、5例(1.6%))、副腎機能不全及び失神寸前の状態(2例(10.0%)、0例)であった。同様に、発現率が10%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(3例(15.0%)、4例(1.3%))及び下垂体機能低下症(2例(10.0%)、0例)であった。同様に、発現率が10%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少(4例(20.0%)、16例(5.2%))及び下垂体機能低下症(2例(10.0%)、0例)であった。同様に、発現率が10%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、発熱性好中球減少症(2例(10.0%)、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及びいずれかの治験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。

POSEIDON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、T/D/Chemo投与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発現率の高い事象が認められており、これらの事象についてはT/D/Chemo投与時に注意する必要がある。しかしながら、日本人患者において死亡に至った有害事象は認められていないこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを考慮すると、日本人患者においてもT/D/Chemo投与は忍容可能と判断した。

7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

今般のNSCLCの申請に係るDurv及びTremの効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、本申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durv	切除不能な進行・再発のNSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Durvの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv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。
Trem	切除不能な進行・再発のNSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Tremの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem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、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、Durv及びTrem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。

7.1.R.4.1 T/D/Chemo 投与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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する T/D/Chemo 投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、Trem、Durv 及び Chemo を併用することの意義、並びに T/D/Chemo 投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

POSEIDON 試験の結果、OS について、D/Chemo 群では Chemo 群に対する優越性は示されなかった一方、T/D/Chemo 群では Chemo 群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと、D/Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の OS のハザード比 [95%CI] : 0.92 [0.776, 1.100] 等を考慮すると、POSEIDON 試験の対象患者に対して D/Chemo と Trem を併用することの臨床的意義は認められると考える。また、POSEIDON 試験の結果、Chemo 群に対する D/Chemo 群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.86 [0.724, 1.016] であったこと等を踏まえると、当該患者に対し、Chemo と Durv を併用することの臨床的意義は認められると考える。

POSEIDON 試験の結果から、T/D/Chemo 投与は化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。一方、現時点では、Durv 及び Trem の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における T/D/Chemo 投与は推奨されないと考える。

また、T/D/Chemo の適応患者の選択にあたっては、POSEIDON 試験に組み入れられた患者における *EGFR* 遺伝子変異及び *ALK* 融合遺伝子の有無等に関する情報²⁵⁾ は重要であると考えことから、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。

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、Durv 及び Trem の効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

<Durv>

- Durv の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv 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。

<Trem>

- Trem の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem 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、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する T/D/Chemo 投与と既承認のペムブロリズマブ単独投与、ATZ 単独投与、ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与、ペムブロリズマブ及び化学療法の併用投与、ATZ 及び化学療法の併用投与、ニボルマブ及び化学療法の併用投与、ニボルマブ、イピリムマブ及び化学療法の併用投与、又はネシツムマブ及び化学療法の併用投与との使い分け

について、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、現時点で使い分けについては不明であり、それぞれの治療法の安全性プロファイル等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.4.2 PD-L1 発現状況別の T/D/Chemo 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、Durv 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 T/D/Chemo の有効性及び安全性、並びに T/D/Chemo 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。

POSEIDON 試験では、Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP263) Assay」を用いて解析を行い、腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況を解析可能であった患者集団を対象として、PD-L1 発現状況 (TC のカットオフ値：1 及び 50%) 別の T/D/Chemo 投与の①有効性及び②安全性について検討を行った。

PD-L1 発現状況別の T/D/Chemo 投与の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：

POSEIDON 試験の PFS の最終解析 (2019 年 7 月 24 日データカットオフ) 及び OS の最終解析 (2021 年 3 月 12 日データカットオフ) について、ITT 集団における PD-L1 発現状況別の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 37 及び表 38 並びに図 6 のとおりであった。PD-L1 発現状況別の部分集団の間で Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の有効性に明確な違いは認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず T/D/Chemo 投与の有効性が期待できると考える。

表 37 PD-L1 発現状況別の PFS の最終解析結果
(POSEIDON 試験、BICR 判定、2019 年 7 月 24 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*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
TC < 1%	T/D/Chemo 群	125	6.1 [4.6, 6.5]	0.79 [0.594, 1.039]	0.1844
	Chemo 群	130	4.7 [4.6, 6.2]		
1% ≤ TC < 50%	T/D/Chemo 群	112	5.4 [4.7, 6.8]	0.79 [0.575, 1.073]	
	Chemo 群	110	4.9 [4.6, 6.3]		
TC ≥ 50%	T/D/Chemo 群	101	6.4 [5.2, 8.3]	0.54 [0.387, 0.759]	
	Chemo 群	97	5.0 [4.6, 6.3]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 38 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果 (POSEIDON 試験、2021 年 3 月 12 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*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
TC < 1%	T/D/Chemo 群	125	12.7 [9.9, 15.5]	0.77 [0.587, 1.004]	0.3574
	Chemo 群	130	11.0 [8.7, 12.7]		
1% ≤ TC < 50%	T/D/Chemo 群	112	14.9 [9.4, 19.2]	0.88 [0.652, 1.188]	
	Chemo 群	110	15.2 [10.6, 18.3]		
TC ≥ 50%	T/D/Chemo 群	101	16.0 [11.6, 21.7]	0.64 [0.462, 0.881]	
	Chemo 群	97	10.8 [9.0, 13.2]		

*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

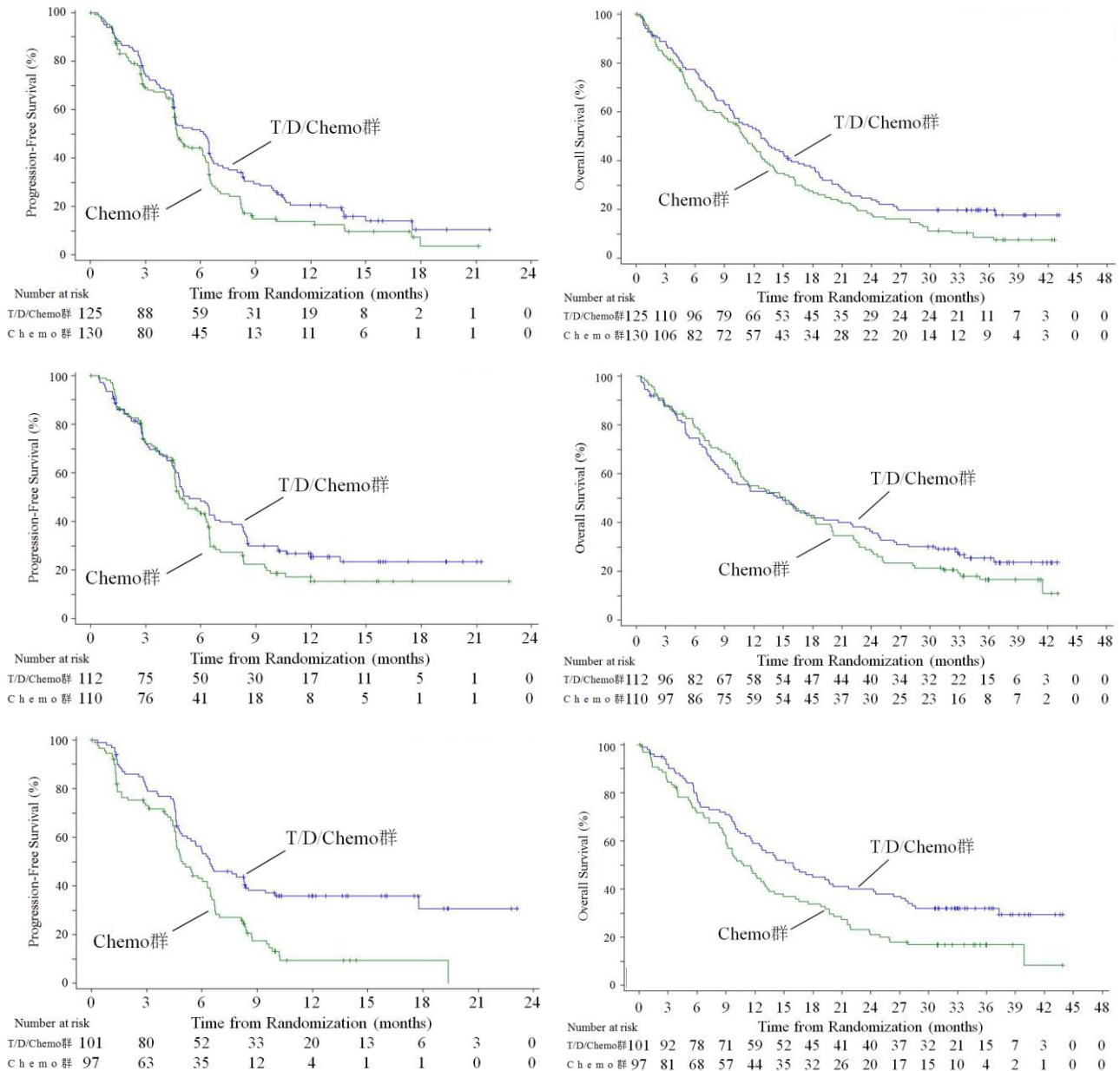


図 6 PD-L1 発現状況別の PFS (BICR 判定、2019 年 7 月 24 日データカットオフ) 及び OS (2021 年 3 月 12 日データカットオフ) の Kaplan-Meier 曲線

(PFS (左列): 上図 TC < 1%、中央図 1% ≤ TC < 50%、下図 TC ≥ 50%)

(OS (右列): 上図 TC < 1%、中央図 1% ≤ TC < 50%、下図 TC ≥ 50%)

② 安全性：

POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において、TC<1%、1≤TC<50%及び TC≥50%の集団での全 Grade の有害事象の発現率 (%) はそれぞれ 95.8、97.3 及び 99.0、Grade 3 以上の有害事象は 64.2、64.9 及び 68.7、死亡に至った有害事象は 10.8、15.3 及び 11.1、重篤な有害事象は 40.0、45.9 及び 47.5 であった。

TC<1%、1≤TC<50%及び TC≥50%の集団の間で明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず T/D/Chemo 投与は忍容可能であると考ええる。

上記①及び②の検討結果から、POSEIDON 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 T/D/Chemo 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、T/D/Chemo 投与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。

7.1.R.5 用法・用量について

今般の NSCLC の申請に係る Durv 及び Trem の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定されていた（Durv に関して、既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	<p><進展型 SCLC 及び切除不能な進行・再発の NSCLC> 白金系抗悪性腫瘍剤及び ETP 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。</p>	<p><効能共通> ・副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。</p> <p><進展型 SCLC> ・併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、本剤の「臨床成績」の項の内容を熟知し投与すること。</p> <p><切除不能な進行・再発の NSCLC> ・併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、Durv の「臨床成績」の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。</p>
Trem	<p>Durv 及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人には Trem 1 回 75 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、Durv の 6 回目の投与との併用において、Trem 75 mg の 5 回目の投与を 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 1 mg/kg (体重) とする。</p>	<p>・副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。</p> <p>・併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用するがん化学療法剤は、Trem の「臨床成績」の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。</p> <p>・投与開始 16 週後に 5 回目の投与が行えなかった場合には、16 週後以降に投与可能とする。また、がん化学療法投与が 4 回未満の場合は、がん化学療法併用後においても Durv との併用で Trem を 5 回まで投与可能とする。</p>

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、Durv 及び Trem の今般の申請の NSCLC に関する用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下表のとおり設定することが適切であると判断した（Durv に関して、既承認の内容に下線部追加）。なお、Durv の SCLC に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、新たな臨床試験成績等は得られていないことから、既承認の内容から変更する必要はないと判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	<p><切除不能な進行・再発の NSCLC> Trem 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。</p>	<p><効能共通> • 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。 <切除不能な進行・再発の NSCLC> • 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。</p>
Trem	<p>Durv 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Trem として、1 回 75 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、Trem として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。</p>	<p>• 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。 • 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。</p>

なお、副作用発現時の休薬・中止の目安については、「7.R.2 Durv及びTremの休薬・中止の目安について」の項に記載する。

7.1.R.5.1 Durv 及び Trem の用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Durv 及び Trem の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記のとおり用法・用量を設定した POSEIDON 試験において、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与の臨床的有用性が示された。なお、Durv における [] の管理基準³¹⁾ を踏まえ、 [] が米国薬局方で定められる [] ³²⁾ に適合するように、POSEIDON 試験において、体重 30 kg 以下の患者の組入れは行わないこととした。

- ① Durv 1,500 mg Q4W 投与時の推定曝露量は、忍容性が確認されている Durv 20 mg/kg Q4W 投与時と同様であったこと等から、Durv 単独投与時の用法・用量を 1,500 mg Q4W 投与と設定した（「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）。
- ② (i) Durv 1,500 mg Q3W 投与時の推定曝露量は、忍容性が確認されている Durv 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して高値を示したものの、Durv 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) Durv と併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔が Q3W であることを考慮し、T/D/Chemo 投与時の用法・用量を Durv 1,500 mg Q3W 投与と設定した。
- ③ (i) 006 試験において Durv 20 mg/kg Q4W 及び Trem 1 mg/kg Q4W の併用投与の忍容性が確認されたこと、(ii) 006 試験において当該用法・用量と比較して、Durv 20 mg/kg Q4W 及び Trem 3 mg/kg Q4W の併用投与において重篤な有害事象等の発現率が高い傾向が認められたこと、(iii) SCLC 患者等を対象とした国際共同第 I 相試験においてシスプラチン、ETP、Durv 1,120 mg Q3W 及び Trem 75 mg Q3W の併用投与の忍容性が確認されたこと等を踏まえ、T/D/Chemo 投与時の Trem の用法・用量を Trem 75 mg Q3W 投与と設定した。
- ④ 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及び③の内容等を考慮し、Durv 及び Trem の 1 回投与量をそれぞれ体重換算用量である 20 mg/kg 及び 1 mg/kg と設定した。

31) []。

32) [] ([]) に含まれる [] とすることが推奨されている。

POSEIDON 試験において、試験開始後に体重が 30 kg 以下となり治験薬の投与を受け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 Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg 投与の臨床試験成績は得られていない。また、PPK 解析において、以下の検討結果が得られたものの (6.2.1.4 参照)、Durv 及び Trem 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いと考えること (6.2.1.5 及び 6.R.1 参照) 等から、体重 30 kg 以下の患者では体重換算用量である Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg 投与を設定することは可能と考える。

- 体重 30 kg 以下の患者に対して Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を投与した場合の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に対しそれぞれ 1,500 mg 及び 75 mg を投与した場合と比較して、低下すると予測された。
- 体重 30 kg 以下の患者に対して Trem 75 mg を投与した場合の曝露量は、体重 30 kg 超の患者に対し Trem 3 mg/kg を投与した場合と比較して、低下すると予測された。

また、現時点において、POSEIDON 試験の対象患者に対して、Durv 及び Trem を、白金製剤を含む抗悪性腫瘍剤と併用しない場合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 Durv 及び Trem と併用する他の抗悪性腫瘍剤について情報提供する。

以上より、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Durv 及び Trem の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。 • 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、Durv の「臨床成績」の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。
Trem	Durv 及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人には Trem 1 回 75 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、Durv の 6 回目の投与との併用において、Trem 75 mg の 5 回目の投与を 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 1 mg/kg (体重) とする。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。 • 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用するがん化学療法剤は、Trem の「臨床成績」の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。 • 投与開始 16 週後に 5 回目の投与が行えなかった場合には、16 週後以降に投与可能とする。また、がん化学療法の投与が 4 回未満の場合は、がん化学療法併用後においても Durv との併用で Trem を 5 回まで投与可能とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、Durv、Trem 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与以外の用法で臨床的有用性を示した臨床成績は得られていないことから、Durv 及び Trem それぞれの用法・用量において、併用する抗悪性腫瘍剤を明確にすることが適切であると考ええる。

また、下記の点等を考慮すると、体重 30 kg 未満の患者に Trem 1 mg/kg を投与した場合の臨床的有用性は不明であると考えことから、当該用量を設定することは適切ではないと考える。

- PPK 解析の結果、体重 30 kg 未満の患者に Trem 1 mg/kg を投与した場合には、POSEIDON 試験に組み入れられた患者に Trem 75 mg を投与した場合と比較して曝露量が低くなると予想されていること (6.2.1.4 参照)。

- POSEIDON 試験の曝露反応解析の結果を踏まえると、Trem の曝露量が低い集団においては、Chemo 群と比較した OS の延長傾向が認められず、Trem の曝露量が低い NSCLC 患者において T/D/Chemo 投与の有効性が減弱する可能性が示唆されていること（6.R.1 参照）。

また、以下の点はいずれも一般的な内容であることから、当該内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する必要はないと考える。

- 複数の薬剤を併用する治療法において、併用する薬剤の添付文書の内容を熟読すること、及び一部の薬剤が休薬となった場合に他の薬剤を継続すること。
- 患者の状態に応じて薬剤の投与を延期すること。

以上より、POSEIDON 試験において対象とされた患者の体重、Durv 及び Trem と併用された抗悪性腫瘍剤について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に係る Durv 及び Trem の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	Trem 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。 • 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。
Trem	Durv 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Trem として、1 回 75 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、Trem として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。 • 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。

7.2 肝細胞癌に係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 39 に示す国際共同第 I / II 相試験³³⁾ 及び国際共同第 III 相試験各 1 試験に加え、国内第 I 相試験（010 試験）の計 3 試験が提出された。また、参考資料として海外第 I b 相試験（006 試験）1 試験が提出された。なお、010 試験及び 006 試験については、NSCLC に係る資料の項に記載した（7.1 参照）。

³³⁾ 022 試験のうちパート 2 及び 3 のみが評価資料とされた。

表 39 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	022	I / II	<パート 2 及び 3> 切除不能な進行肝細胞癌患者	332 <パート 2A> 115 ①39 ②40 ③36 <パート 2B> ④10 <パート 3> 207 ④65 ⑤64 ⑥33 ⑦45	<パート 2 及びパート 3> ① Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ② Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ③ Trem 10 mg/kg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与 ④ Durv 1,500 mg 及び Trem 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ⑤ Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ⑥ Trem 750mg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与 ⑦ Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与	安全性
	国際共同	HIMALAYA	III	全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者	1,324 ① 389 ② 153 ③ 393 ④ 389	① Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ② Durv 1,500 mg 及び Trem 75mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ③ Durv 1,500 mg 及び Trem 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて、Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 ④ ソラフェニブ 400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、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。

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 022 試験<2015 年 10 月~2021 年 1 月>)

切除不能な肝細胞癌患者³⁴⁾を対象に、Durv、Trem 及び Durv/Trem 投与の安全性等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験のパート 2³⁵⁾ (目標症例数: 約 120 例) 及びパート 3 (目標症例数: 約 200 例) が、本邦を含む 9 の国又は地域、45 施設で実施された。

用法・用量は、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。なお、疾患進行と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められると判断されている間は投与の継続が許容された。

<パート 2A>

- ① Durv 20 mg/kg 及び Trem 1 mg/kg を Q4W で 4 回、その後 Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与。
- ② Durv 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与。
- ③ Trem 10 mg/kg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与。

³⁴⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A (Child-Pugh スコア 5 又は 6 点) の患者を組み入れることとされた。

³⁵⁾ パート 2A では非盲検無作為化が行われ、パート 2B はパート 3 の安全性導入パートとして実施された。

<パート 2B 及びパート 3>

- ④ Durv 1,500 mg 及び Trem 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- ⑤ Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- ⑥ Trem 750 mg を Q4W で 7 回、その後 Q12W で静脈内投与。
- ⑦ Durv 1,500 mg 及び Trem 75 mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。

本試験のパート 2 及びパート 3 に登録された 332 例のうち治験薬が投与された 326 例（①39 例、②39 例、③36 例、④74 例、⑤62 例、⑥33 例、⑦43 例、（うち、日本人患者は、①5 例、②0 例、③3 例、④11 例、⑤6 例、⑥5 例、⑦2 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、74/326 例（①8/39 例（20.5%）、②9/39 例（23.1%）、③7/36 例（19.4%）、④15/74 例（20.3%）、⑤17/62 例（27.4%）、⑥6/33 例（18.2%）、⑦12/43 例（27.9%））に認められた（うち、日本人患者における死亡は、①1 例、③1 例、④1 例、⑤1 例）。疾患進行による死亡 65 例（①8 例、②9 例、③5 例、④12 例、⑤14 例、⑥6 例、⑦11 例）を除く患者の死因は、③で胃潰瘍及び食道静脈瘤出血各 1 例、④で肺炎、急性腎障害及び死亡各 1 例、⑤で肝不全、肺臓炎及び肝腎症候群各 1 例、⑦で出血性卒中 1 例であった。このうち、④の肺炎、⑤の肝不全及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった（日本人患者における疾患進行による死亡を除く死因は、③の胃潰瘍 1 例であり、治験薬との因果関係が否定された）。

7.2.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：HIMALAYA 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2021 年 8 月 27 日]>）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者³⁶⁾（目標症例数：1,310 例）を対象に、Durv/Trem 投与又は Durv 投与とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、181 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。なお、疾患進行と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められると判断されている間は投与の継続が許容された。

- Durv/Trem 群：Durv 1,500 mg 及び Trem 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて、Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- Durv/Trem75 群：Durv 1,500 mg 及び Trem 75mg を Q4W で 4 回、その後 Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- Durv 群：Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与。
- ソラフェニブ群：ソラフェニブ 400 mg を BID で経口投与。

本試験は、試験開始時点では Durv/Trem 群、Durv/Trem75 群及び Durv 群とソラフェニブ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした 4 群試験であったものの、022 試験の中間解析の結果、Durv 単独投与と Durv/Trem75 投与の有効性に差異が認められなかったことから、Durv/Trem75 群への患者の組入

³⁶⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア 5 又は 6 点）の患者が組み入れられた。

れが中止された³⁷⁾ (治験実施計画書第4版(20■年■月■日付け))。以下、HIMALAYA試験については、主として Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群の結果等について記載する。

本試験に登録され、無作為化された 1,171 例 (Durv/Trem 群 393 例、Durv 群 389 例、ソラフェニブ群 389 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 Durv/Trem 群 34 例、Durv 群 45 例、ソラフェニブ群 29 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 22 例 (Durv/Trem 群 4 例、Durv 群 3 例、ソラフェニブ群 15 例) を除く 1,150 例 (Durv/Trem 群 388 例、Durv 群 388 例、ソラフェニブ群 374 例)³⁸⁾ が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は Durv/Trem 群 34 例、Durv 群 45 例、ソラフェニブ群 29 例)。

本試験の主要評価項目として OS が設定された。試験開始時点及び主要な計画変更の内容は、表 40 のとおりである。ソラフェニブ群に対する Durv 群の非劣性の評価においては、ソラフェニブ群に対する Durv 群のハザード比について、有意水準に対応した信頼区間の上限値が 1.08 を上回らないこと (7.2.R.2.2 参照) が検証仮説として設定された。

なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

³⁷⁾ 20■年■月■日までに組み入れられた Durv/Trem75 群の患者は 153 例であった。

³⁸⁾ Durv/Trem75 群及び Durv/Trem 群に登録された患者 2 例及び 1 例について、それぞれ Durv 単独及び Durv/Trem75 投与を受けたことから、安全性解析においてそれぞれ Durv 群及び Durv/Trem75 群とされた。

表 40 HIMALAYA 試験の解析計画に関する主な変更理由及び変更内容

	治験実施計画書第 1 版 (20██年██月██日付け)	治験実施計画書第 4 版 (20██年██月██日付け)	治験実施計画書第 6 版 (20██年██月██日付け)
変更理由	—	Durv/Trem75 群の組入れ中止 (詳細は上述)。	022 試験の探索的な有効性の 解析結果において、 Durv/Trem 群において最も高 い有効性が示唆されたこと、切 除不能な肝細胞癌に対する臨 床試験において抗 PD-1/PD-L1 抗体の単独投与の有効性が示 されなかったこと (Ann Oncol 2019; 30 suppl.5: v874-75) 等。
主要目的	(i) ソラフェニブ群に対す る Durv/Trem75 群の有効性評 価 (優越性)	(i) ソラフェニブ群に対す る Durv/Trem 群の有効性評価 (優越性) (ii) ソラフェニブ群に対す る Durv 群の有効性評価 (優越 性)	(i) ソラフェニブ群に対する Durv/Trem 群の有効性評価 (優 越性)
副次目的	(ii) ソラフェニブ群に対す る Durv/Trem 群の有効性評価 (優越性) (iii) ソラフェニブ群に対す る Durv 群の有効性評価 (優越 性)	—	(ii) ソラフェニブ群に対する Durv 群の有効性評価 (非劣性) (iii) ソラフェニブ群に対する Durv 群の有効性評価 (優越性)
OS の検定手順*	上記 (i) に対して 0.049 の有 意水準 (両側) を割り当て、統 計学的な有意差が認められた 場合には、当該有意水準を用 いて Dunnett and Tamhane のス テップアップ手法を用いて、 上記 (ii) 及び (iii) について 検定を行うこととされた。	上記 (i) 及び (ii) に対して 有意水準 (両側) を 0.0245 ず つ配分し、それぞれ検定を行 うこととされた。	上記 (i) に対して 0.049 の有 意水準 (両側) を割り当て、階 層的手順に従って (i) ~ (iii) の順に検定を行うこととされ た。
中間解析	(第 1 回) 各群で約 100 例の 患者が組み入れられ、24 週経 過した時点で、奏効率及び奏 効期間を評価 (第 2 回) Durv/Trem75 群及び ソラフェニブ群で合計 343 件 の OS イベントが発生した時 点で OS を評価	(第 1 回) 変更なし。 (第 2 回) ①Durv 群及びソラ フェニブ群、②Durv/Trem 群及 びソラフェニブ群それぞれで 合計①477 件及び②467 件の OS イベントが発生した時点で OS を評価	(第 1 回) 変更なし。 (第 2 回) Durv/Trem 群及びソ ラフェニブ群で合計 404 件の OS イベントが発生した時点で OS を評価
最終解析	Durv/Trem75 群及びソラフェ ニブ群で合計 464 の OS イベン トが発生した時点で OS を評 価	①Durv 群及びソラフェニブ 群、②Durv/Trem 群及びソラフ ェニブ群それぞれで合計① 619 及び②609 の OS イベン トが発生した時点 : OS	Durv/Trem 群及びソラフェニ ブ群で合計 515 件の OS イベン トが発生した時点で OS を評価
目標症例数	4 群合計 1,200 例	4 群合計 1,310 例	変更なし

* : 副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整され、有意水準 (両側) を第 1 回中間解析における奏効率等の解析及び OS の解析にそれぞれ 0.001 及び 0.049 に分割することとされた。

有効性について、OS の最終解析 (2021 年 8 月 27 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 41 並びに図 7 及び図 8 のとおりであり、ソラフェニブ群に対する Durv/Trem 群の優越性、及びソラフェニブ群に対する Durv 群の非劣性が検証された。一方で、ソラフェニブ群に対する Durv 群の優越性は示されなかった。

表 41 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

	Durv/Trem 群	Durv 群	ソラフェニブ群
例数	393	389	389
イベント数 (%)	262 (66.7)	280 (72.0)	293 (75.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.4 [14.2, 19.6]	16.6 [14.1, 19.1]	13.8 [12.3, 16.1]
ハザード比*1	0.78 [0.65, 0.93] *2	0.86 [0.73, 1.03] *3	—
[有意水準に対応した CI]			
p 値*4 (有意水準 (両側))	0.0035 (0.0398)	0.0674 (0.0433)	—

*1: ECOG PS (0, 1)、肝疾患 (HBV感染、HCV感染、その他) 及び肉眼的脈管侵襲 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 96.02%CI (95%CI: [0.66, 0.92])、*3: 95.67%CI (95%CI: [0.73, 1.02])、*4: 層別 log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)

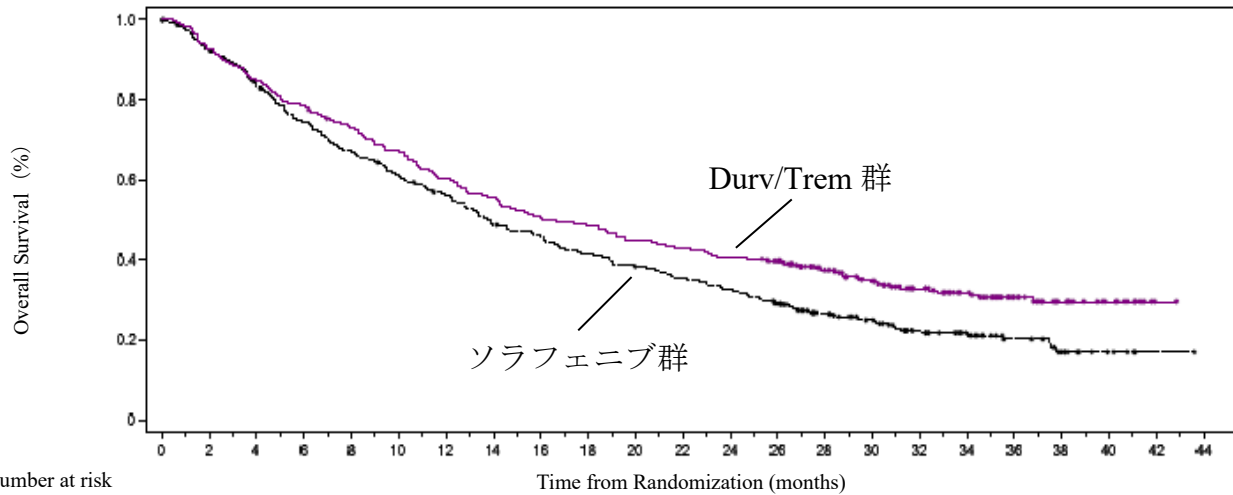


図 7 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

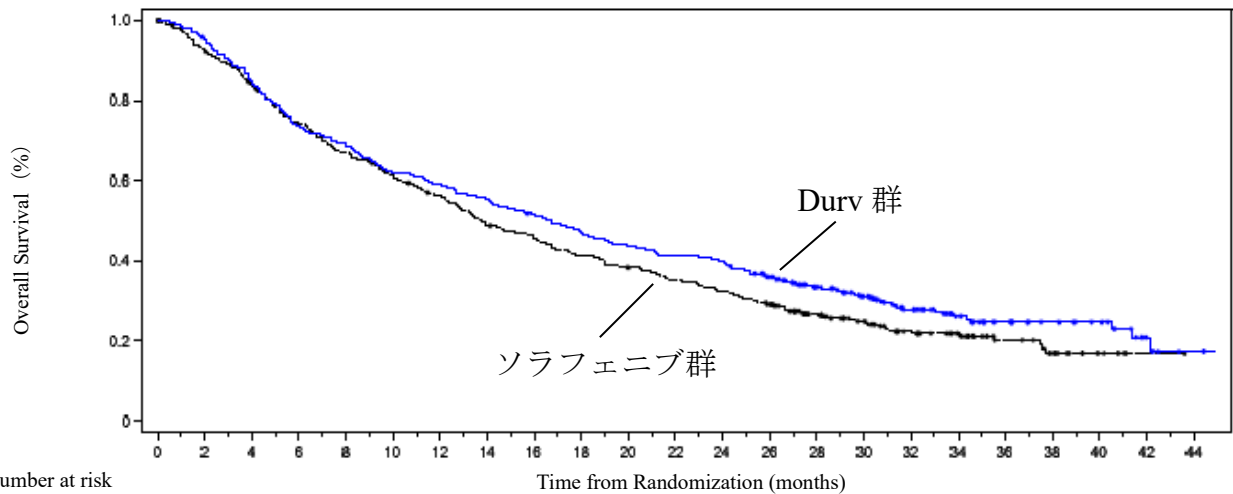


図 8 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

なお、本申請後に申請者から、解析に用いた 4 例の患者の死亡日について、死亡診断書の日付けとの差異が確認された旨の報告がなされた。申請者は、当該差異について、死亡日を死亡診断書に記載された日付けに修正した上で、OS の解析を実施した結果、Durv/Trem 群及び Durv 群のソラフェニブ群に対

するハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.78 [0.66, 0.92]³⁹⁾ 及び 0.86 [0.73, 1.02]⁴⁰⁾ であったこと等から、有効性の結果解釈に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

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、Durv/Trem 群 93/388 例 (24.0%)、Durv 群 106/388 例 (27.3%) 及びソラフェニブ群 112/374 例 (29.9%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は、Durv/Trem 群 5 例、Durv 群 5 例、ソラフェニブ群 3 例)。疾患進行による死亡 (Durv/Trem 群 70 例、Durv 群 86 例、ソラフェニブ群 89 例) を除く患者の死因は、Durv/Trem 群で肺臓炎及び心停止各 2 例、頭蓋内出血、神経系障害、心停止/急性肺水腫、肝不全、急性呼吸窮迫症候群/肝細胞癌、肝炎、心筋炎、食道静脈瘤出血/肝硬変、脳出血/動脈瘤、死亡、肺塞栓症/失神、胃腸出血、上部消化管出血、出血性ショック、心筋梗塞、内出血、敗血症、敗血症性ショック及び肝不全/肝細胞癌各 1 例、Durv 群で死亡 6 例、胃腸出血 2 例、無力症、心停止、心肺停止、脳血管発作、自殺既遂、胃静脈瘤出血、肝硬変、肝不全、肝細胞癌、心筋梗塞、落ち着きのなさ及び敗血症性ショック各 1 例、ソラフェニブ群で死亡 6 例、肝不全 3 例、心停止 2 例、脳血腫、出血性十二指腸潰瘍、呼吸困難、鼻出血、肝硬変、肝性脳症/肝硬変、肝腎症候群/腹膜炎、腹腔内出血、心筋梗塞、肺炎、肺塞栓症及び突然死/血尿各 1 例であり、うち、Durv/Trem 群の神経系障害、急性呼吸窮迫症候群/肝細胞癌、肝炎、心筋炎、肺臓炎及び肝不全/肝細胞癌各 1 例、ソラフェニブ群の突然死/血尿及び脳血腫各 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疾患進行による死亡例 (Durv/Trem 群 2 例、Durv 群 4 例、ソラフェニブ群 3 例) を除く患者の死因は、Durv/Trem 群で上部消化管出血、出血性ショック及び心停止各 1 例、Durv 群で敗血症性ショック 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された)。

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 審査方針について

機構は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与の有効性及び安全性については、HIMALAYA 試験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)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 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)等を踏まえ、HIMALAYA 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、Durv/Trem 投与及び Durv 投与の有効性は示されたと判断した。

7.2.R.2.1 対照群について

申請者は、HIMALAYA 試験の対照群としてソラフェニブを設定した理由について、以下のように説明している。

³⁹⁾ 96.02%CI は [0.65, 0.92]。

⁴⁰⁾ 95.67%CI は [0.73, 1.02]。

HIMALAYA 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.1.2017）及び国内診療ガイドライン（肝癌）（2013 年版）において、HIMALAYA 試験の対象患者である、Child-Pugh 分類 A の全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、ソラフェニブが推奨されていたことから、HIMALAYA 試験の対照群としてソラフェニブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

HIMALAYA 試験において、主要評価項目とされた OS について、ソラフェニブ群に対する Durv/Trem 群の優越性が検証され、ソラフェニブ群に対する Durv 群の非劣性が検証された（7.2.1.1.2 参照）。

申請者は、HIMALAYA 試験において、ソラフェニブに対する非劣性に基づき Durv の有効性を評価すること及び当該評価における非劣性マージンの適切性について、以下のように説明している。

Durv について、ソラフェニブに対する優越性が検証されず、非劣性のみが検証された場合においても、Durv とソラフェニブ等の TKI との安全性プロファイルの違いに基づき、Durv 投与の臨床的有用性を説明することは可能と考えたことから、Durv 群については、ソラフェニブ群に対する非劣性を評価することとした。また、下記の検討を踏まえ、ソラフェニブ群に対する Durv 群のハザード比として 1.08 を非劣性マージンとして設定した。

- プラセボに対するソラフェニブの統計学的に有意な OS の延長が示された海外第Ⅲ相試験（Sharp 試験（N Engl J Med 2008; 359: 378-90）及び Asia-Pacific 試験（Lancet Oncol 2009; 10: 25-34））の OS のハザード比 [95%CI]（それぞれ 0.69 [0.55, 0.87] 及び 0.68 [0.50, 0.93]）に基づき、メタアナリシスを行い、プラセボ群に対するソラフェニブ群の OS のハザード比 [95%CI] を求めた結果、0.69 [0.57, 0.83] と算出された。
- ソラフェニブの効果の 60%が維持された場合に、ソラフェニブに対する Durv の非劣性が示されたと判断することとし、上記のメタアナリシスにおけるプラセボ群に対するソラフェニブ群の OS のハザード比 [95%CI] に基づき、95%-95% fixed margin approach（FDA guidance. 2016）を用いて非劣性マージンを算出した。

HIMALAYA 試験の結果、ソラフェニブ群に対する Durv 群の非劣性が検証されたことに加え、下記の点等を考慮すると、Durv 単独投与について、ソラフェニブ等の TKI が推奨されない患者に対する治療選択肢としての臨床的有用性は認められると考える。

- Durv 群について、ソラフェニブ群と比較して投与中止に至った有害事象等の発現率は低く、忍容性が認められたこと（7.2.R.3.1 参照）。
- Durv 群とソラフェニブ群の間で安全性プロファイルに差異が認められたこと（表 112）。

また、HIMALAYA 試験の日本人集団における OS の最終解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 42 並びに図 9 及び図 10 のとおりであった。

表 42 日本人集団における OS の最終解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

	Durv/Trem 群	Durv 群	ソラフェニブ群
例数	34	45	29
イベント数 (%)	20 (58.8)	26 (57.8)	19 (65.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	26.9 [15.3, -]	24.2 [13.9, -]	24.7 [13.9, 30.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.81 [0.43, 1.55]	0.85 [0.46, 1.59]	

－：推定不能、*1：ECOG PS (0, 1)、肝疾患 (HBV感染、HCV感染、その他) 及び肉眼的脈管侵襲 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

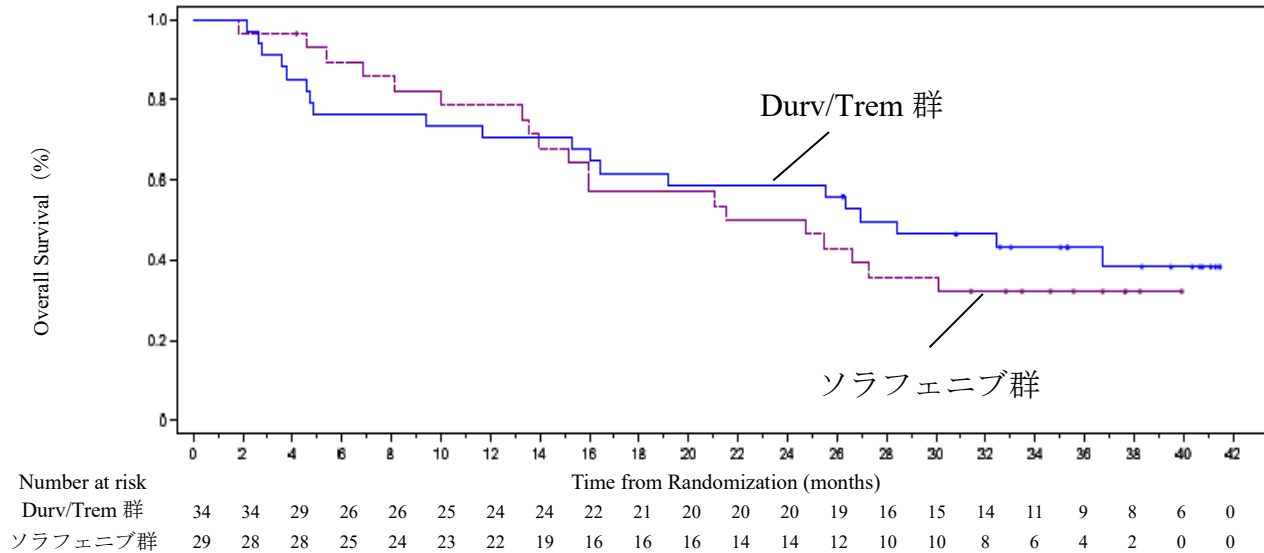


図 9 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (日本人集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

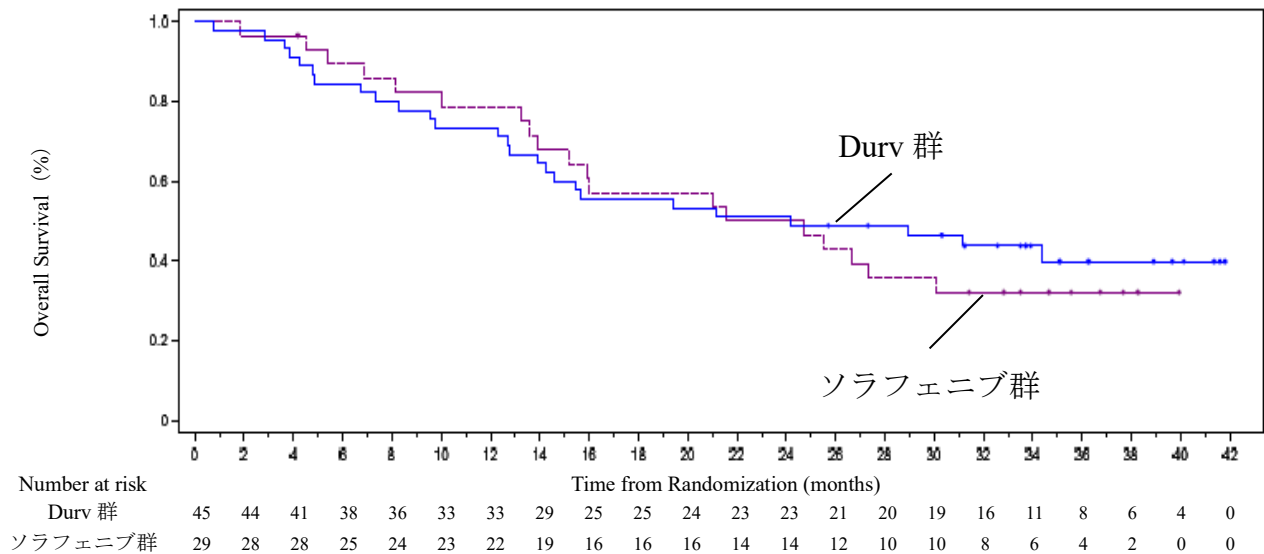


図 10 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (日本人集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

機構は、HIMALAYA 試験の日本人集団における OS に関する上記の結果を踏まえ、日本人患者における Durv/Trem 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

切除不能な肝細胞癌の OS に影響を及ぼす可能性のある背景因子として報告されているもののうち、日本人集団における投与群間で不均衡が認められ、かつ当該因子を有する部分集団で一定のイベント数

が認められた因子として、3つの因子（PD-L1発現状況（TIP（1未満、1以上）、ALBIスコア（1、2）及び肝外進展（あり、なし））が特定された。当該3因子及び投与群を共変量とした非層別Coxハザードモデルを用いた調整解析を実施した結果、日本人集団におけるソラフェニブ群に対するDurv/Trem群のOSのハザード比〔95%CI〕は0.82〔0.42, 1.60〕であり、調整前の結果と同様であった。HIMALAYA試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、背景因子の影響に係る検討には限界があるものの、日本人集団のRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率はDurv/Trem群及びソラフェニブ群においてそれぞれ23.5及び3.4%であり、全体集団の結果（それぞれ20.1及び5.1%）と明確な差異は認められなかったこと等も考慮すると、日本人患者においてもDurv/Trem投与の有効性は期待できると考える。

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、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する①Durv/Trem投与及び②Durv投与の有効性は示されたと判断した。

- 上記①について、HIMALAYA試験において、主要評価項目とされたOSについて、ソラフェニブ群に対するDurv/Trem群の優越性が検証されたこと。
- 上記②について、HIMALAYA試験において、主要評価項目とされたOSについて、ソラフェニブ群に対するDurv群の非劣性が示されたこと。

また、HIMALAYA試験に組み入れられた日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、日本人集団と全体集団で奏効率の結果に明確な差異は認められなかったことに加え、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、HIMALAYA試験の対象患者に対するDurv/Trem投与及びDurv投与の有効性は示されたと判断した。

- Durv及びTremのPK（「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120mg、同点滴静注500mg」及び6.2.5参照）、並びに肝細胞癌患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。
- Durvの既承認の効能・効果において、Durvの有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和2年6月30日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg」等参照）。

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

機構は、「7.R.1 安全性（Durv及びTremの注意すべき事象等）について」の項及び以下に示す検討の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対するDurv/Trem投与及びDurv投与時に特に注意を要する有害事象は、Durv及びTremについてそれぞれ下記の事象であり、Durv/Trem投与及びDurv投与にあたっては、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。

<Durv>

既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症、化学療法併用時の発熱性好中球減少症）（「令和2年6月30日付け審査報告書 イミフィ

ジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照)に加え、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

< Trem >

大腸炎・重度の下痢、筋炎、心筋炎、腎障害、内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害、ILD、脳炎、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

また、機構は、Durv/Trem 投与及び Durv 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識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、Durv 及び Trem の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において、Durv/Trem 投与及び Durv 投与は忍容可能であると判断した。

7.2.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、HIMALAYA 試験において認められた安全性情報を基に、Durv/Trem 投与及び Durv 投与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。

HIMALAYA 試験における安全性の概要は、表 43 のとおりであった。

表43 安全性の概要 (HIMALAYA試験)

	例数 (%)		
	Durv/Trem 群 388 例	Durv 群 388 例	ソラフェニブ群 374 例
全有害事象	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)
Grade 3 以上の有害事象	211 (54.4)	158 (40.7)	210 (56.1)
死亡に至った有害事象	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)
重篤な有害事象	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)
投与中止に至った有害事象	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)
Durv*1	53 (13.7)	—	—
Trem*1	0	—	—
休薬に至った有害事象	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)
Durv*1	133 (34.3)	—	—
Trem*1	2 (0.5)	—	—
減量に至った有害事象			
ソラフェニブ	—	—	162 (43.3) *2

—：該当なし、*1：Durv/Trem 群において投与中止又は休薬に至った治験薬ごとの内訳、*2：減量に至った有害事象は収集されなかったことから、有害事象により減量に至った例数を記載

① Durv/Trem 群とソラフェニブ群の比較：

HIMALAYA 試験において、ソラフェニブ群と比較して Durv/Trem 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症 (Durv/Trem 群：89 例 (22.9%)、ソラフェニブ群：24 例 (6.4%)、以下、同順)、発疹 (87 例 (22.4%)、52 例 (13.9%))、AST 増加 (48 例 (12.4%)、24 例 (6.4%))、甲状腺機能低下症 (47 例 (12.1%)、16 例 (4.3%))、不眠症 (40 例 (10.3%)、16 例 (4.3%)) 及び甲状腺機能亢進症 (32 例 (8.2%)、2 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加 (24 例 (6.2%)、11 例 (2.9%))、AST 増加 (20 例 (5.2%)、12 例 (3.2%)) 及びアミラーゼ増加 (14 例 (3.6%)、4 例 (1.1%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、敗血症 (8 例 (2.1%)、0 例) であった。発現率が 2%以上高かった治験薬の

休薬に至った有害事象は、ALT 増加（14 例（3.6%）、4 例（1.1%））、アミラーゼ増加（13 例（3.4%）、0 例）及びリパーゼ増加（11 例（2.8%）、3 例（0.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② Durv 群とソラフェニブ群の比較

ソラフェニブ群と比較して Durv 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症（Durv 群：56 例（14.4%）、ソラフェニブ群：24 例（6.4%）、以下、同順）、AST 増加（56 例（14.4%）、24 例（6.4%））、ALT 増加（44 例（11.3%）、20 例（5.3%））及び背部痛（34 例（8.8%）、13 例（3.5%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加（26 例（6.7%）、12 例（3.2%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、AST 増加（20 例（5.2%）、6 例（1.6%））及び ALT 増加（12 例（3.1%）、4 例（1.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

③ Durv/Trem 群と Durv 群の比較

HIMALAYA 試験において、Durv 群と比較して Durv/Trem 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（Durv/Trem 群：103 例（26.5%）、Durv 群：58 例（14.9%）、以下、同順）、そう痒症（89 例（22.9%）、56 例（14.4%））、発疹（87 例（22.4%）、40 例（10.3%））、疲労（66（17.0%）、38 例（9.8%））、甲状腺機能低下症（47 例（12.1%）、19 例（4.9%））、甲状腺機能亢進症（32 例（8.2%）、9 例（2.3%））及びアミラーゼ増加（29 例（7.5%）、9 例（2.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（24 例（6.2%）、16 例（4.1 例））、下痢（17 例（4.4%）、6 例（1.5%））、低ナトリウム血症（16 例（4.1%）、5 例（1.3%））、アミラーゼ増加（14 例（3.6%）、3 例（0.8%））及び疲労（8 例（2.1%）、0 例）であった。発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（13 例（3.4%）、1 例（0.3%））及びアミラーゼ増加（13 例（3.4%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌（HIMALAYA 試験）と、Durv の既承認の効能・効果の審査時に評価された臨床試験のうち、Durv が単独投与された PACIFIC 試験⁴¹⁾（2018 年 3 月 22 日データカットオフ）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。

HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群、並びに PACIFIC 試験の Durv 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 44 のとおりであった。

⁴¹⁾ 白金製剤を用いた根治的放射線療法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、Durv の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

表 44 安全性の概要 (HIMALAYA 試験及び PACIFIC 試験)

	例数 (%)		
	HIMALAYA 試験		PACIFIC 試験
	Durv/Trem 群 388 例	Durv 群 388 例	Durv 群 475 例
全有害事象	378 (97.4)	345 (88.9)	461 (97.1)
Grade 3 以上の有害事象	211 (54.4)	158 (40.7)	176 (37.1)
死亡に至った有害事象	30 (7.7)	26 (6.7)	21 (4.4)
重篤な有害事象	157 (40.5)	115 (29.6)	141 (29.7)
Durv の投与中止に至った有害事象	53 (13.7)	32 (8.2)	73 (15.4)
Durv の休薬に至った有害事象	133 (34.3)	95 (24.5)	198 (41.7)

PACIFIC 試験と比較して、HIMALAYA 試験の Durv 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、AST 増加 (HIMALAYA 試験：56 例 (14.4%)、PACIFIC 試験：18 例 (3.8%)、以下、同順)、腹痛 (37 例 (9.5%)、18 例 (3.8%))、ALT 増加 (44 例 (11.3%)、17 例 (3.6%))、腹水 (26 例 (6.7%)、0 例) 及び血中ビリルビン増加 (23 例 (5.9%)、3 例 (0.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加 (26 例 (6.7%)、7 例 (1.5%))、リパーゼ増加 (16 例 (4.1%)、5 例 (1.1%))、及び ALT 増加 (12 例 (3.1%)、5 例 (1.1%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Durv の休薬に至った有害事象は、AST 増加 (20 例 (5.2%)、3 例 (0.6%))、及び ALT 増加 (12 例 (3.1%)、5 例 (1.1%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び Durv 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。

HIMALAYA 試験において、①ソラフェニブ群と比較して Durv/Trem 群及び Durv 群で発現率が高い有害事象、②Durv 群と比較して Durv/Trem 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分が Durv において既知の有害事象であった。また、Durv 群と比較して Durv/Trem 群において重篤な有害事象等の発現率が高いものの、大部分が Durv の休薬等により管理可能であった。加えて、Durv 単独投与について、既承認の効能・効果と比較して肝細胞癌の患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分が Durv において既知の有害事象又は原疾患の影響が考えられる有害事象であったこと、死亡に至った有害事象及び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。

以上より、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、個々の患者の状態に応じた Durv/Trem 投与又は Durv の適切な選択、Durv の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において Durv/Trem 及び Durv 投与は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、HIMALAYA 試験において認められた安全性情報を基に、Durv/Trem 投与及び Durv 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。

HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 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 45 のとおりであった。

表 45 安全性の概要 (HIMALAYA 試験)

	例数 (%)			
	Durv/Trem 群		Durv 群	
	日本人患者 34 例	外国人患者 354 例	日本人患者 45 例	外国人患者 343 例
全有害事象	34 (100)	344 (97.2)	39 (86.7)	306 (89.2)
Grade 3 以上の有害事象	17 (50.0)	194 (54.8)	15 (33.3)	143 (41.7)
死亡に至った有害事象	3 (8.8)	27 (7.6)	1 (2.2)	25 (7.3)
重篤な有害事象	14 (41.2)	143 (40.4)	12 (26.7)	103 (30.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (17.6)	47 (13.3)	4 (8.9)	28 (8.2)
Durv*1	6 (17.6)	47 (13.3)	—	—
Trem*1	0	0	—	—
治験薬の休薬に至った有害事象	15 (44.1)	119 (33.6)	9 (20.0)	86 (25.1)
Durv*1	15 (44.1)	118 (33.3)	—	—
Trem*1	1 (2.9)	1 (0.3)	—	—

—：該当なし、*1：Durv/Trem 群において投与中止又は休薬に至った治験薬ごとの内訳

Durv/Trem 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹（日本人患者：11 例（32.4%）、外国人患者：76 例（21.5%）、以下、同順）、発熱（8 例（23.5%）、43 例（12.1%））、不眠症（8 例（23.5%）、32 例（9.0%））及び肝機能異常（4 例（11.8%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は肝機能異常（2 例（5.9%）、0 例）及び脳梗塞（2 例（5.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は脳梗塞（2 例（5.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、甲状腺機能亢進症（2 例（5.9%）、2 例（0.6%））及び脳梗塞（2 例（5.9%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Durv 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、そう痒症（日本人患者：12 例（26.7%）、外国人患者：44 例（12.8%）、以下、同順）及び湿疹様皮膚炎（5 例（11.1%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は肝機能異常（4 例（8.9%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は肝機能異常（4 例（8.9%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肝機能異常（3 例（6.7%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験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。

HIMALAYA 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、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、Durv の休薬等の適切な対応により、日本人患者において Durv/Trem 投与及び Durv 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、ほとんどが Durv において既知の有害事象であったこと。
- 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及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、HIMALAYA 試験における安全性の結果等を踏まえ、Durv/Trem 投与及び Durv 投与による出血について検討を行った。

7.2.R.3.3 出血

申請者は、Durv/Trem 投与及び Durv 投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血」に該当する事象を集計した。

HIMALAYA 試験における出血の発現状況は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で 2 例以上発現が認められた出血の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	44 (11.3)	23 (5.9)	42 (10.8)	19 (4.9)	56 (15.0)	21 (5.6)
上部消化管出血	7 (1.8)	6 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.5)
胃腸出血	7 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.1)
国際標準比増加	7 (1.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	0
鼻出血	6 (1.5)	0	4 (1.0)	0	12 (3.2)	1 (0.3)
出血性胃腸潰瘍	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0
吐血	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	2 (0.5)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
頭蓋内出血	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
メレナ	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	2 (0.5)
紫斑	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
直腸出血	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
腫瘍出血	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
APTT 延長	1 (0.3)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
胃静脈瘤出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
血尿	1 (0.3)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	6 (1.6)	1 (0.3)
食道静脈瘤出血	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)
出血性静脈瘤	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
喀血	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
歯肉出血	0	0	0	0	5 (1.3)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)

* : MedDRA ver.23.1

HIMALAYA 試験において、死亡に至った出血は Durv/Trem 群で 8/388 例 (2.1% : 頭蓋内出血 2 例、脳出血、出血性胃潰瘍、胃腸出血、内出血、食道静脈瘤出血及び上部消化管出血各 1 例)、Durv 群で 6/388 例 (1.5% : 胃腸出血 3 例、出血性静脈瘤 2 例及び食道静脈瘤出血 1 例)、ソラフェニブ群で 5/374 例 (1.3% : 脳血腫、出血性十二指腸潰瘍、鼻出血、血尿及び食道静脈瘤出血各 1 例) に認められ、うち、ソラフェニブ群の脳血腫及び血尿各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は Durv/Trem 群で 27/388 例 (7.0% : 胃腸出血及び上部消化管出血各 7 例、出血性胃腸潰瘍 3 例、吐血、頭蓋内出血及び腫瘍出血各 2 例、脳出血、出血性十二指腸潰瘍、出血性腸炎、出血性胃潰瘍、胃静脈瘤出血、内出血、国際標準比増加、下部消化管出血、食道静脈瘤出血及び直腸出血各 1 例)、Durv 群で 19/388 例 (4.9% : 胃腸出血 5 例、食道静脈瘤出血 4 例、出血性静脈瘤及び胃静脈瘤出血各 2 例、肛門出血、吐血、血便排泄、喀血、肝出血、国際標準比増加、下部消化管出血及び上部消化管出血各 1 例)、ソラフェニブ群で 19/374 例 (5.1% : 上部消化管出血 4 例、胃腸出血 3 例、食道静脈瘤出血 2 例、脳血腫、胸壁血腫、凝血異常、出血性十二指腸潰瘍、鼻出血、吐血、血腫、血尿、腹膜腔出血、メレナ及び小腸出血各 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の国際標準比増加及び腫瘍出血各 1 例、ソラフェニブ群の胃腸出血 2 例、脳血腫、血腫、血尿及び腹膜腔出血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治

験薬の投与中止に至った出血は Durv/Trem 群で 7/388 例（1.8%：脳出血、出血性腸炎、出血性胃潰瘍、胃腸出血、頭蓋内出血、内出血及び食道静脈瘤出血各 1 例）、Durv 群で 3/388 例（0.8%：胃腸出血 2 例、食道静脈瘤出血 1 例）、ソラフェニブ群で 6/374 例（1.6%：脳血腫、出血性十二指腸潰瘍、鼻出血、血腫、血尿及び食道静脈瘤出血各 1 例）に認められた。治験薬の休薬に至った出血は Durv/Trem 群で 3/388 例（0.8%：鼻出血、国際標準比増加及び腫瘍出血各 1 例）、Durv 群で 4/388 例（1.0%：国際標準比増加 2 例、血便排泄及び喀血各 1 例）、ソラフェニブ群で 6/374 例（1.6%：脳血腫、出血性十二指腸潰瘍、鼻出血、血腫、血尿及び食道静脈瘤出血各 1 例）に認められた。

出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 85.5（2、829）、85（5、896）及び 52（1、937）であった。

ソラフェニブの既知のリスクである出血について、HIMALAYA 試験における Durv/Trem 投与及び Durv 投与による死亡に至った出血、重篤な出血、Grade 3 以上の出血は、ソラフェニブ群と同程度に認められたものの、多くは Durv/Trem 又は Durv との因果関係が否定されていること、原疾患の影響が考えられること等から、Durv/Trem 又は Durv の投与にあたって出血について特段の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群において認められた、死亡に至った出血を含む、重篤な出血等について、Durv/Trem 及び Durv との因果関係は明確ではないことから、出血に関して現時点で特別な注意喚起は必要ないと考える。しかしながら、下記の点を考慮すると、資材等を用いて臨床試験における対象患者の適格基準及び出血の発現状況について情報提供する必要があると判断した。

- HIMALAYA 試験における Durv/Trem 群及び Durv 群における重篤な出血等は、ソラフェニブ群と同程度の発現率で認められたこと。
- HIMALAYA 試験においては肝機能の状態³⁶⁾、血小板数⁴²⁾、消化管出血の既往⁴³⁾、リスクの高い食道静脈瘤を有する患者⁴⁴⁾等に関する組入れ基準が設定されており、出血リスクの高い患者における Durv/Trem 又は Durv 投与の安全性は十分に確認されていないと考えること。

7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

Durv 及び Trem の肝細胞癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、下表のように設定されていた。

⁴²⁾ HIMALAYA 試験では、血小板数 75,000/ μ L 以上の患者が組み入れられた。

⁴³⁾ HIMALAYA 試験では、過去 12 カ月間に消化管出血（食道静脈瘤、潰瘍出血等）の既往又は合併がある患者は除外された。

⁴⁴⁾ 適切な内視鏡的治療を受けることとされた。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durv	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Durv の有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
Trem	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Trem の有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、Durv 及び Trem の効能・効果に関連する注意を下表のように整備した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durv	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Durv の有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv 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。
Trem	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Trem の有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.2.R.4.1 Durv/Trem 及び Durv の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌に対する Durv に関する記載は以下のとおりであった。なお、Durv/Trem 投与に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（肝胆道癌）（v.2.2022）：
全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して、Durv 投与が推奨される。

申請者は、HIMALAYA 試験の対象患者に対して Durv 及び Trem を併用することの意義について以下のように説明している。

HIMALAYA 試験の結果、OS について、ソラフェニブ群に対する Durv 群の優越性は示されなかった一方、ソラフェニブ群と比較して Durv/Trem 群で統計学的に有意な延長が認められたことに加えて、Durv 群に対する Durv/Trem 群の OS のハザード比 [95%CI] : 0.90 [0.76, 1.07] 等を考慮すると、Durv に Trem を上乗せすることの臨床的有用性は認められると考える。

また、申請者は、(i) Durv/Trem 投与及び (ii) Durv の臨床的位置付けについて、それぞれ以下のように説明している。

(i) Durv/Trem 投与

HIMALAYA 試験の結果、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する Durv/Trem 投与について、ソラフェニブ群に対する優越性が示されたことから、当該患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられると考える。

なお、切除不能な肝細胞癌に対して既承認の薬剤のうち、ATZ/BV については、出血が BV の既知のリスクであり、IMbrave150 試験⁴⁵⁾において、ソラフェニブ群と比較して出血に関連する有害事象の発現率が高かった旨が報告されている (N Engl J Med 2020; 382: 1894-905)。ATZ/BV 及び Durv/Trem 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、これらの使い分けは現時点では不明であり、上記の安全性プロファイル等を踏まえ、個々の患者の状態に応じて治療が選択され则认为。また、レンバチニブと比較した位置付けについては、下記の点等を考慮すると、Durv/Trem 投与が優先されると考える。

- 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、レンバチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験 (E7080-G000-304 試験) において、主要評価項目とされた OS について、ソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性が示されたこと (「平成 30 年 2 月 14 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg」参照)。
- HIMALAYA 試験において、ソラフェニブに対する Durv/Trem 投与の優越性が検証されたこと (7.2.1.1.2 参照)。

(ii) Durv 投与

HIMALAYA 試験の結果、Durv 群において、ソラフェニブ群に対する非劣性が示されたことに加え、Durv/Trem 投与と比較して Durv 投与における Grade 3 以上の有害事象等の発現率が低かったこと、ソラフェニブと Durv の間で安全性プロファイルに差異が認められたこと等を考慮すると、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者のうち下記のいずれにも該当する場合には、Durv 単独投与を考慮することができると考える。

- Durv/Trem 投与について、忍容性に懸念がある等、治療選択肢として適さない場合。
- ソラフェニブについて、安全性プロファイル等を踏まえ、治療選択肢として適さない場合。

なお、切除不能な肝細胞癌に対して既承認の薬剤である、ATZ/BV 及びレンバチニブについては、出血が既知のリスクである。ATZ/BV 又はレンバチニブと Durv 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ものの、上記の安全性プロファイル等を踏まえ、既承認の薬剤が治療選択肢として適さない場合には、Durv 投与が考慮され则认为。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、「7.2.R.3.3 出血」の項における検討を踏まえると、出血リスクのある患者において Durv/Trem 又は Durv 投与が推奨される治療選択肢であるとは判断できない。したがって、HIMALAYA 試験における対象患者の適格基準及び出血の発現状況についても理解した上で Durv/Trem 又は Durv 投与の可否について検討することが適切である则认为 (7.2.R.3.3 参照)。

⁴⁵⁾ 切除不能な肝細胞癌患者を対象に、ATZ/BV とソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした第Ⅲ相試験。

7.2.R.4.2 Durv/Trem 及び Durv の投与対象及び効能・効果について

申請者は、Durv 及び Trem の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

「7.2.R.4.1 Durv/Trem 及び Durv の臨床的位置付けについて」における検討を踏まえ、Durv/Trem 投与又は Durv 単独投与は、HIMALAYA 試験の対象患者に推奨されると考える。HIMALAYA 試験においては、局所療法の適応となる患者は対象とされなかったことから、当該患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する注意に記載する。また、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A 以外の肝細胞癌患者に対する Durv/Trem 投与又は Durv の臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に HIMALAYA 試験では肝機能の状態が Child Pugh 分類 A の患者が対象とされたこと等を記載し、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「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

<Durv>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Durv の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<Trem>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Trem の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.4.3 PD-L1 発現状況別の Durv/Trem 及び Durv 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、Durv がヒト PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 の発現状況別の有効性及び安全性、並びに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。

HIMALAYA 試験では、Ventana Medical Systems 社の「VENTANA PD-L1 (SP263) Assay」を用いて、腫瘍組織検体の PD-L1 発現状況について情報収集し、(i) Durv/Trem 投与及び (ii) Durv 投与の TIP 別(カットオフ値:1 及び 5%)の①有効性及び②安全性について、それぞれ下記のように検討を行った。

(i) Durv/Trem 投与

① 有効性:

HIMALAYA 試験における PD-L1 発現状況(カットオフ値:1 及び 5%)別の OS は表 47 及び図 11 のとおりであった(2021 年 8 月 27 日データカットオフ)。

PD-L1 発現状況によらず、一貫して Durv/Trem 群において、ソラフェニブ群と比較した OS の延長傾向が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず Durv/Trem 投与の有効性が期待できると考える。

表 47 PD-L1 発現状況別の OS (Durv/Trem 群とソラフェニブ群の比較、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値*3
TIP < 1%	Durv/Trem 群	188	14.3 [11.4, 21.3]	0.83 [0.65, 1.06]	0.9873
	ソラフェニブ群	181	13.9 [12.4, 16.7]		
1% ≤ TIP < 5%	Durv/Trem 群	82	16.2 [12.4, 26.3]	0.86 [0.60, 1.23]	
	ソラフェニブ群	82	17.0 [9.2, 23.6]		
TIP ≥ 5%	Durv/Trem 群	67	19.1 [12.7, 30.2]	0.83 [0.55, 1.26]	
	ソラフェニブ群	66	12.8 [10.1, 24.2]		

*1 : PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

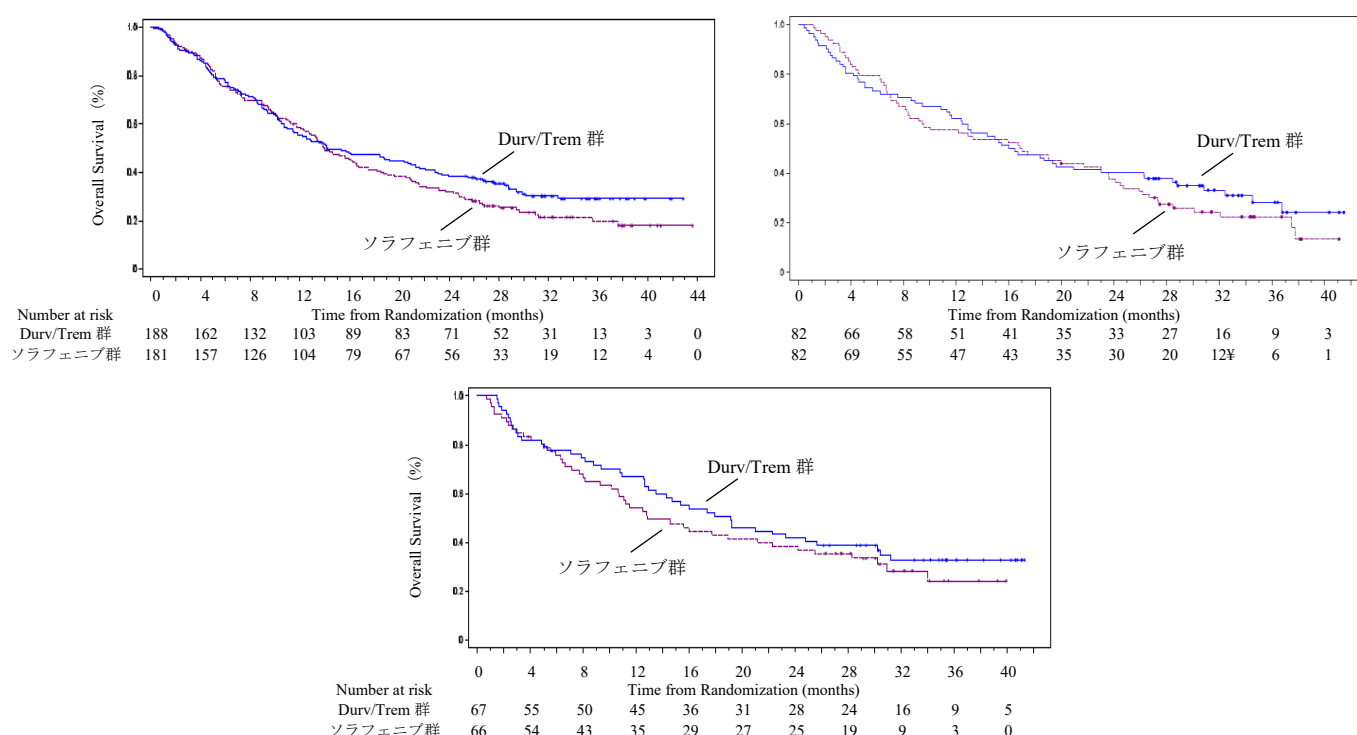


図 11 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (2021 年 8 月 27 日データカットオフ)
(左上図 : TIP < 1%、右上図 1% ≤ TIP < 5%、下図 : TIP ≥ 5%)

② 安全性 :

HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群において、TIP < 1%、1 ≤ TIP < 5%及び TIP ≥ 5%集団での全 Grade の有害事象の発現率 (%) はそれぞれ 97.3、96.3 及び 98.5、Grade 3 以上の有害事象は 55.1、50.0 及び 53.7、死亡に至った有害事象は 7.5、8.5 及び 7.5、重篤な有害事象は 41.2、41.5 及び 38.8 であった。

TIP < 1%、1 ≤ TIP < 5%及び TIP ≥ 5%集団の間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず Durv/Trem 投与は忍容可能であると考えられる。

上記①及び②の検討結果から、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず Durv/Trem 投与が推奨されると考える。

(ii) Durv 投与

① 有効性：

HIMALAYA 試験における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1 及び 5%）別の OS は表 48 及び図 12 のとおりであった（2021 年 8 月 27 日データカットオフ）。

PD-L1 発現状況によらず、Durv 群において一貫してソラフェニブ群と比較した OS の延長傾向が認められたことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず Durv の有効性が期待できると考える。

表 48 PD-L1 発現状況別の OS（Durv 群とソラフェニブ群の比較、2021 年 8 月 27 日データカットオフ）

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値*3
TIP < 1%	Durv 群	190	15.1 [12.7, 18.5]	0.93 [0.73, 1.17]	0.8936
	ソラフェニブ群	181	13.9 [12.4, 16.7]		
1% ≤ TIP < 5%	Durv 群	84	16.3 [9.3, 21.2]	0.91 [0.64, 1.29]	
	ソラフェニブ群	82	17.0 [9.2, 23.6]		
TIP ≥ 5%	Durv 群	70	23.9 [13.8, 27.2]	0.97 [0.54, 1.74]	
	ソラフェニブ群	66	12.8 [10.1, 24.2]		

*1：PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

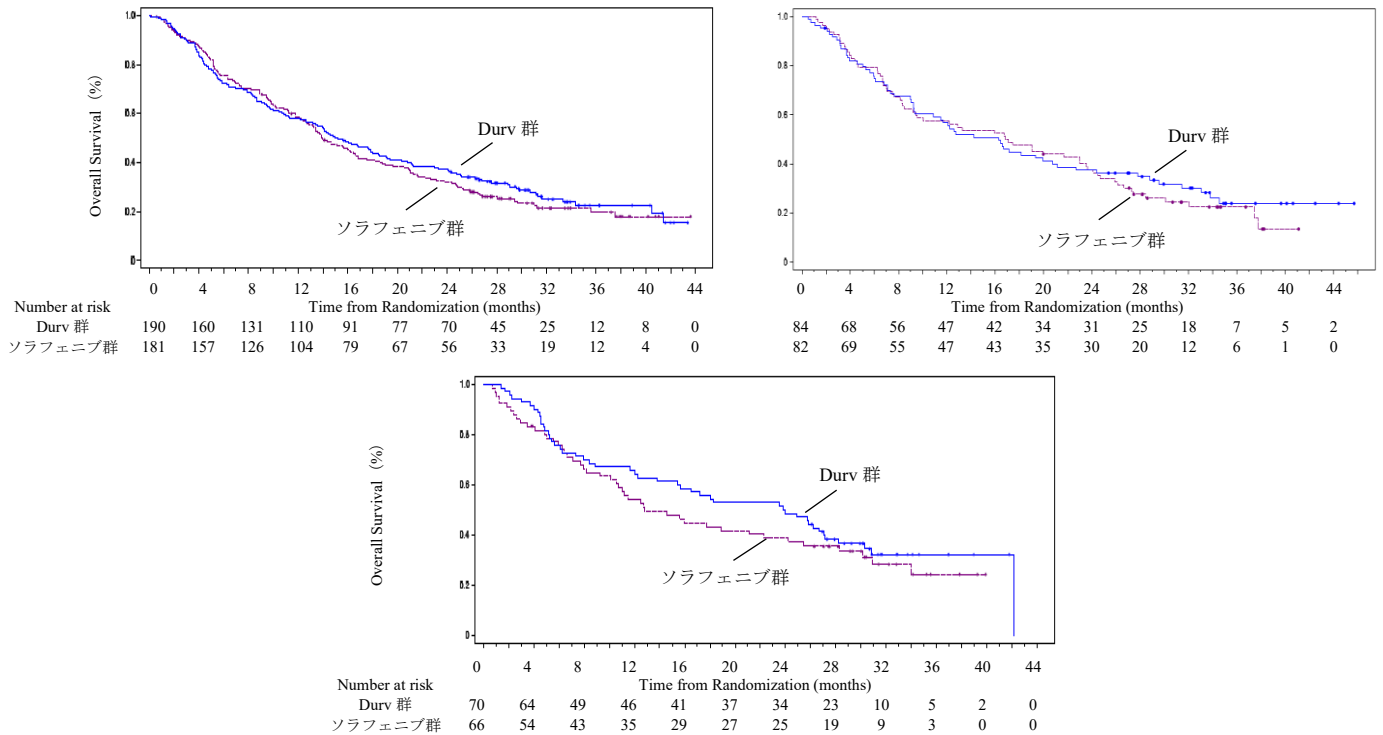


図 12 PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（2021 年 8 月 27 日データカットオフ）
（左上図：TIP < 1%、右上図 1% ≤ TIP < 5%、下図：TIP ≥ 5%）

② 安全性：

HIMALAYA 試験の Durv 群において、TIP < 1%、1 ≤ TIP < 5% 及び TIP ≥ 5% 集団での全 Grade の有害事象の発現率（%）はそれぞれ 89.0、92.9 及び 85.7、Grade 3 以上の有害事象は 39.3、36.5 及び 48.6、死亡に至った有害事象は 7.3、8.2 及び 4.3、重篤な有害事象は 28.8、27.1 及び 37.1 であった。

TIP < 1%、1 ≤ TIP < 5% 及び TIP ≥ 5% 集団の間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず、Durv は忍容可能であると考えられる。

上記①及び②の検討結果から、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず Durv 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、Durv/Trem 投与及び Durv 投与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判断した。

7.2.R.5 用法・用量について

切除不能な肝細胞癌に係る Durv 及び Trem の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	• 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。
Trem	Durv との併用において、通常、成人には Trem として、Durv の初回投与時に 300 mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4 mg/kg (体重) とする。	• 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、Durv 及び Trem の用法・用量を下表のとおり整備して設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	• Durv の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。 • 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。
Trem	Durv との併用において、通常、成人には Trem として、300 mg を 1 回 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 4 mg/kg (体重) とする。	• 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。

なお、副作用発現時の休薬・中止の目安については、「7.R.2 Durv及びTremの休薬・中止の目安について」の項に記載する。

7.2.R.5.1 Durv 及び Trem の用法・用量について

申請者は、切除不能な肝細胞癌患者に係る Durv 及び Trem 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 HIMALAYA 試験において、Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 300 mg を Durv の初回投与時に 1 回静脈内投与、並びに Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与の臨床的有用性が示された。なお、Durv における ██████████ の管理基準³¹⁾を踏まえ、██████████ ██████████ が米国薬局方で定められる ██████████³²⁾に適合するように、HIMALAYA 試験において、体重 30 kg 以下の患者の組入れは行わないこととした。

- ① Durv 1,500 mg Q4W 投与時の推定曝露量は、忍容性が確認されている Durv 20 mg/kg Q4W 投与時と同様であったこと等から、Durv の用法・用量を 1,500 mg Q4W 投与と設定した（「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）。
- ② 006 試験における PK 及び薬力学データから、Trem 1 mg/kg を超える用量の投与では最大曝露量の上昇により薬力学的作用が高くなることが示唆されたこと、並びに 022 試験において、Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用で、Trem 300 mg を Durv の初回投与時に 1 回静脈内投与した場合の忍容性が確認されたことから、Durv 1,500 mg を Q4W で静脈内投与との併用における Trem の用法・用量を 300 mg 1 回静脈内投与と設定した。
- 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、下記の点等を考慮し、Durv 及び Trem の 1 回投与量をそれぞれ体重換算用量である 20 mg/kg 及び 4 mg/kg と設定した。
 - NSCLC 患者を対象とした MYSTIC 試験において、Durv 20 mg/kg Q4W 投与について、Chemo と比較した 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。
 - Trem 4 mg/kg 投与時の推定曝露量は、Trem 300 mg 投与時の曝露量と同様であると考えること。

HIMALAYA 試験において、試験開始後に体重が 30 kg 以下となり治験薬の投与を受け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 Durv 20 mg/kg 及び Trem 4 mg/kg 投与の臨床試験成績は得られていない。しかしながら、PPK 解析の結果（6.2.2.2 参照）、Durv 又は Trem 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（6.2.2.3 参照）等を考慮すると、体重 30 kg 以下の患者に対して、体重換算用量である Durv 20 mg/kg 及び Trem 4 mg/kg 投与を設定することは可能と考える。

以上より、切除不能な肝細胞癌患者に対する Durv 及び Trem の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	• 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。
Trem	Durv との併用において、通常、成人には Trem として、Durv の初回投与時に 300 mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4 mg/kg（体重）とする。	• 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね承した。ただし、Durv の投与にあたっては、Durv/Trem 投与についてはソラフェニブに対する優越性が検証されている一方で、Durv 単独投与についてはソラフェニブに対する非劣性のみが検証されていること等、HIMALAYA 試験の成績を十分に理解した上で、患者の状態も考慮し、Durv/Trem 又は Durv 投与を選択する必要があることから、Durv の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し Durv/Trem 投与及び Durv 単独投与の有効性及び安全性を理解した上で、選択する旨の注意喚起を設定する必要があると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下表の旨を注意喚起した上で、Durv 及び Trem の用法・用量を下表のとおり整備して設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	<ul style="list-style-type: none"> • Durv の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。 • 副作用発現時の Durv の休薬・中止の目安について。
Trem	Durv との併用において、通常、成人には Trem として、300 mg を 1 回 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 4 mg/kg (体重) とする。	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用発現時の Trem の休薬・中止の目安について。

7.R.1 安全性 (Durv 及び Trem の注意すべき事象等) について

機構は、以下の項では、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における安全性の結果等に基づき、Durv 及び Trem の投与にあたって注意すべき事象等について検討を行った。なお、消化管障害のうち大腸炎・重度の下痢、筋炎、心筋炎、腎障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、infusion reaction、肝機能障害、ILD 及び脳炎については、Durv の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象であることから (7.1.R.3、7.2.R.3 参照)、Trem に関して検討を行った。

7.R.1.1 消化管障害について

申請者は、Trem 投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SMQ の「消化管の閉塞」並びに MedDRA PT の「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「顕微鏡的大腸炎」、「顕微鏡的腸炎」、「出血性腸炎」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「壊死性大腸炎」、「自己免疫性大腸炎」、「大腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「免疫性腸炎」、「自己免疫性腸症」、「潰瘍性大腸炎」、「血性下痢」、「排便回数増加」、「胃炎」、「下痢」、「びらん性胃炎」、「免疫性胃炎」、「出血性びらん性胃炎」、「出血性胃炎」、「好酸球性胃炎」、「好酸球性胃腸炎」、「慢性胃炎」、「胃炎」、「肥厚性胃炎」及び「胃腸の炎症」に該当する事象を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における消化管障害の発現状況は表 49 及び表 50 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で 2 例以上に認められた消化管障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	89 (27.0)	14 (4.2)	72 (21.6)	10 (3.0)	58 (17.4)	7 (2.1)
下痢	71 (21.5)	5 (1.5)	60 (18.0)	5 (1.5)	51 (15.3)	5 (1.5)
大腸炎	14 (4.2)	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
胃炎	7 (2.1)	0	8 (2.4)	0	7 (2.1)	1 (0.3)
慢性胃炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
小腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
びらん性胃炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 50 いずれかの群で 2 例以上に認められた消化管障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	114 (29.4)	26 (6.7)	66 (17.0)	6 (1.5)	173 (46.3)	19 (5.1)
下痢	103 (26.5)	17 (4.4)	58 (14.9)	6 (1.5)	167 (44.7)	16 (4.3)
大腸炎	7 (1.8)	6 (1.5)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
胃腸炎	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
胃炎	4 (1.0)	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0
びらん性胃炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	4 (1.1)	0
慢性胃炎	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
小腸炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な消化管障害は T/D/Chemo 群で 15/330 例 (4.5% : 下痢 8 例、大腸炎 5 例、腸炎 2 例、小腸炎、胃腸炎及び小腸閉塞各 1 例 (重複あり))、D/Chemo 群で 11/334 例 (3.3% : 下痢及び大腸炎各 3 例、腸閉塞 2 例、胃腸の炎症、食道閉塞症及び食道狭窄各 1 例)、Chemo 群で 3/333 例 (0.9% : 下痢 2 例、胃炎 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の下痢 6 例、大腸炎 5 例、腸炎 2 例、小腸閉塞 1 例、D/Chemo 群の下痢及び大腸炎各 3 例、Chemo 群の下痢 2 例、胃炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った消化管障害は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9% : 大腸炎 2 例、腸炎 1 例) に認められた。Trem の休薬に至った消化管障害は T/D/Chemo 群で 14/330 例 (4.2% : 下痢 10 例、大腸炎 4 例、胃炎 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った消化管障害は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な消化管障害は Durv/Trem 群で 20/388 例 (5.2% : 下痢 9 例、大腸炎 6 例、胃腸炎 2 例、びらん性胃炎、自己免疫性腸症、腸炎及び出血性腸炎各 1 例 (重複あり))、Durv 群で 3/388 例 (0.8% : 下痢 2 例、大腸炎 1 例)、ソラフェニブ群で 8/374 例 (2.1% : 下痢 6 例、十二指腸閉塞及び腸閉塞各 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の下痢 7 例、大腸炎 6 例、自己免疫性腸症及び腸炎各 1 例、Durv 群の下痢及び大腸炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った消化管障害は認められなかった。

消化管障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 28 (1, 635)、39.5 (2, 1023)、28.5 (1, 736)、27.5 (1, 955)、59.5 (2, 1063) 及び 37 (1, 692) であった。

また、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Trem 投与により重篤な消化管障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 51 のとおりであった。

表 51 重篤な消化管障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	6	男	T/D/Chemo	大腸炎	3	86	34	非該当	回復
	8	女	T/D/Chemo	大腸炎	3	55	167	中止	回復
	5	男	T/D/Chemo	小腸閉塞	3	28	9	不変	回復
	7	男	T/D/Chemo	腸炎	3	58	190	中止	回復
	5	女	T/D/Chemo	下痢	2	20	7	休薬	回復
	6	男	T/D/Chemo	下痢	2	23	13	休薬	回復
	6	男	T/D/Chemo	下痢	2	43	6	不変	回復
	5	男	T/D/Chemo	下痢	3	15	7	休薬	回復
	7	男	T/D/Chemo	大腸炎	3	24	32	中止	回復
	7	男	T/D/Chemo	大腸炎	3	62	36	休薬	回復
HIMALAYA	6	男	Durv/Trem	自己免疫性腸症	2	31	42	不変	回復
	7	男	Durv/Trem	下痢	3	37	72	休薬	回復
	6	男	Durv/Trem	下痢	3	13	7	不変	回復
	6	男	Durv/Trem	大腸炎	3	25	26	中止	回復
	6	女	Durv/Trem	大腸炎	3	13	99	中止	後遺症
	7	男	Durv/Trem	大腸炎	3	815	91	休薬	回復
	7	男	Durv/Trem	下痢	2	2	52	不変	回復
	4	男	Durv/Trem	腸炎	3	7	13	中止	後遺症
	5	男	Durv/Trem	下痢	3	14	59	休薬	回復
	5	男	Durv/Trem	大腸炎	3	8	59	休薬	回復
	6	男	Durv/Trem	下痢	2	24	9	休薬	回復
	7	男	Durv/Trem	大腸炎	3	18	43	不変	回復
	5	男	Durv/Trem75	下痢	3	16	63	休薬	回復
	6	男	Durv/Trem75	大腸炎	2	217	46	非該当	回復
	7	男	Durv/Trem75	下痢	2	36	403	休薬	軽快
6	男	Durv/Trem75	下痢	3	70	4	非該当	回復	

* : MedDRA ver.23.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において、それぞれ D/Chemo 群及び Durv 群と比較して消化管障害のうち大腸炎・下痢の頻度が高いこと、Trem との因果関係の否定されない重篤な大腸炎・下痢が認められていること等から、Trem の投与に際して大腸炎・重度の下痢の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における大腸炎・重度の下痢の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注意喚起する必要があると判断した。

なお、Durv 又は Trem 投与による大腸炎・重度の下痢及び消化管穿孔（7.R.1.15 参照）以外の重篤な消化管障害の発現は限定的であることから、現時点において特段の注意喚起は不要と判断した。

7.R.1.2 筋炎について

申請者は、Trem 投与による筋炎について、以下のように説明している。

筋炎として、MedDRA PT の「自己免疫性筋炎」、「免疫性筋炎」、「筋炎」、「多発性筋炎」、「皮膚筋炎」、「壊死性筋炎」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における筋炎の発現状況は表 52 及び表 53 のとおりであった。

表 52 筋炎の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 53 筋炎の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋炎	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	0	0
筋炎	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な筋炎は T/D/Chemo 群では 2/330 例 (0.6% : 筋炎及び多発性筋炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った筋炎は T/D/Chemo 群では 1/330 例 (0.3% : 多発性筋炎 1 例) に認められた。死亡に至った筋炎及び Trem の休薬に至った筋炎は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な筋炎は Durv/Trem 群で 2/388 例 (0.5% : 筋炎及び多発性筋炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った筋炎は認められなかった。

筋炎の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群において、それぞれ 34.5 (26、43)、23 (23、23) 及び 29.5 (13、61) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Trem を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な筋炎 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 54 のとおりであった。

表 54 重篤な筋炎（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	多発性筋炎	3	43	63	中止	回復
	7■	男	T/D/Chemo	筋炎	3	26	不明	不変	未回復
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem	多発性筋炎	3	20	275	中止	回復
	7■	男	Durv/Trem	筋炎	3	13	10	中止	未回復
D419LC00001 006	6■	男	Durv/Trem	自己免疫性筋炎	3	23	不明	中止	未回復
	7■	男	Durv/Trem	筋炎	3	45	8	不変	回復
NEPTUNE	6■	女	Durv/Trem	筋炎	3	22	不明	中止	未回復
	7■	男	Durv/Trem	筋炎	3	36	不明	不変	未回復
	6■	女	Durv/Trem	多発筋炎	3	25	86	休薬	回復
MYSTIC	5■	男	Durv/Trem	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	46	30	休薬	回復
D4190C00002	6■	男	Durv/Trem	多発筋炎	2	44	44	休薬	回復
DANUBE	6■	男	Durv/Trem	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	104	7	非該当	未回復

* : MedDRA ver.23.1、D4190C00002 試験：進行固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験、D419LC00001 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、DANUBE 試験：根治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、MYSTIC 試験：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

機構は、Trem 投与による筋炎のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

複数の種類の免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体）を併用投与した場合に、免疫チェックポイント阻害剤の単独投与と比べて筋炎の頻度が高い旨、並びに免疫チェックポイント阻害剤による筋炎において、重症筋無力症又は心筋炎を合併した場合に、呼吸不全又は死亡のリスクが高い旨が報告されている（Arthritis Rheumatol 2021; 73: 866-74）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の D/Chemo 群及び Durv 群において、重篤な筋炎が認められなかった一方で、T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において Trem との因果関係の否定されない重篤な筋炎が認められたことに加え、Trem と同様に CTLA-4 阻害作用を有するイピリムマブにおいて注意が必要な有害事象とされていること等から、Trem の投与に際して筋炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における筋炎の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.3 心筋炎について

申請者は、Trem 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、MedDRA PT の「過敏性心筋症」、「自己免疫性心筋炎」、「免疫性心筋炎」、「好酸球性心筋炎」、「心筋炎」及び「巨細胞性心筋炎」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における心筋炎の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。

表 55 心筋炎の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 56 心筋炎の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*1	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心筋炎*2	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋炎	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

*1 : MedDRA ver.23.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

POSEIDON 試験において、死亡に至った心筋炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性心筋炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心筋炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性心筋炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った心筋炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性心筋炎 1 例) に認められた。Trem の休薬に至った心筋炎は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、死亡に至った心筋炎は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 心筋炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な心筋炎は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 心筋炎 1 例)、Durv 群で 1/388 例 (0.3% : 心筋炎 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

心筋炎の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群において、それぞれ 23 (23、23)、41 (17、65) 及び 40 (40、40) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Trem を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な心筋炎 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 57 のとおりであった。

表 57 重篤な心筋炎 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	自己免疫性心筋炎	5	23	不明	中止	死亡
HIMALAYA	7■	男	Durv/Trem	心筋炎	5	17	6	中止	死亡
D4190C00010	5■	女	Durv/Trem	心筋炎	4	236	13	不変	回復
006	7■	男	Durv/Trem	心筋炎	3	57	11	不変	回復
CASPIAN	7■	女	T/D/Chemo	心筋炎	3	25	不明	非該当	未回復

* : MedDRA ver.23.1、CASPIAN 試験 : 進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、D4190C00010 試験 : 進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

機構は、Trem 投与による心筋炎のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。複数の種類の免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体）の併用投与、及び糖尿病を合併している患者において心筋炎の発症リスクが高い旨、並びに免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う心筋炎を発症した患者のうち転帰不良な患者においてトロポニン T が高値であった旨が報告されている（J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1755-64）ものの、明確なリスク因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において Trem との因果関係の否定されない死亡に至った心筋炎が認められたことに加え、Trem と同様に CTLA-4 阻害作用を有するイピリムマブにおいて注意が必要な有害事象とされていること等を考慮すると、Trem の投与に際して心筋炎の発現には注意が必要である。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、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.1.4 腎障害について

申請者は、Trem 投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA PT の「免疫介在性腎障害」、「自己免疫性腎炎」、「免疫性腎炎」、「糸球体腎炎」、「急性糸球体腎炎」、「膜性増殖性糸球体腎炎」、「膜性糸球体腎炎」、「微少病変糸球体腎炎」、「急速進行性糸球体腎炎」、「メサンギウム増殖性糸球体腎炎」、「腎炎」、「尿細管間質性腎炎」、「腎不全」、「急性腎障害」、「血中クレアチニン増加」及び「腎クレアチニン・クリアランス減少」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における腎障害の発現状況は表 58 及び表 59 のとおりであった。

表 58 腎障害の発現状況（POSEIDON 試験）

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	33 (10.0)	9 (2.7)	27 (8.1)	8 (2.4)	24 (7.2)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	21 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.6)	0	12 (3.6)	0
急性腎障害	8 (2.4)	6 (1.8)	6 (1.8)	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (0.3)
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0
腎炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
糸球体腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 59 腎障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	26 (6.7)	6 (1.5)	17 (4.4)	3 (0.8)	14 (3.7)	4 (1.1)
血中クレアチニン増加	14 (3.6)	1 (0.3)	8 (2.1)	0	5 (1.3)	1 (0.3)
急性腎障害	9 (2.3)	4 (1.0)	6 (1.5)	3 (0.8)	5 (1.3)	2 (0.5)
自己免疫性腎炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎不全	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
免疫性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス 減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、死亡に至った腎障害は T/D/Chemo 群で 4/330 例 (1.2% : 急性腎障害 2 例、自己免疫性腎炎及び腎不全各 1 例)、D/Chemo 群で 1/334 例 (0.3% : 急性腎障害 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の急性腎障害、自己免疫性腎炎及び腎不全各 1 例、D/Chemo 群の急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な腎障害は T/D/Chemo 群で 9/330 例 (2.7% : 急性腎障害 6 例、自己免疫性腎炎 2 例、腎不全 1 例)、D/Chemo 群で 6/334 例 (1.8% : 急性腎障害 4 例、腎炎及び糸球体腎炎各 1 例)、Chemo 群で 1/333 例 (0.3% : 急性腎障害 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の、急性腎障害 3 例、自己免疫性腎炎 2 例、腎不全 1 例、D/Chemo 群の急性腎障害 3 例、腎炎及び糸球体腎炎各 1 例、Chemo 群の急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った腎障害は T/D/Chemo 群で 6/330 例 (1.8% : 急性腎障害 3 例、自己免疫性腎炎 2 例、腎不全 1 例) に認められた。Trem の休薬に至った腎障害は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6% : 血中クレアチニン増加及び急性腎障害各 1 例) に認められた。

HIMALAYA 試験において、重篤な腎障害は Durv/Trem 群で 7/388 例 (1.8% : 急性腎障害 4 例、自己免疫性腎炎、腎不全及び免疫性腎炎各 1 例)、Durv 群で 3/388 例 (0.8% : 急性腎障害 2 例、腎不全 1 例)、ソラフェニブ群で 3/374 例 (0.8% : 急性腎障害 2 例、腎不全及び尿細管間質性腎炎各 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の急性腎障害、自己免疫性腎炎、腎不全及び免疫性腎炎各 1 例、Durv 群の急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った腎障害は認められなかった。

腎障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 71 (6、1072)、87 (7、883)、35 (3、575)、67.5 (1、980)、139 (28、1011) 及び 90 (3、687) であった。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Trem 投与により重篤な腎障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 60 のとおりであった。

表 60 重篤な腎障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	7	女	T/D/Chemo	急性腎障害	3	22	41	中止	回復
	6	男	T/D/Chemo	自己免疫性腎炎	2	71	161	中止	回復
	6	男	T/D/Chemo	自己免疫性腎炎	5	23	不明	中止	死亡
	6	女	T/D/Chemo	急性腎障害	5	19	不明	中止	死亡
HIMALAYA	7	男	Durv/Trem	腎不全	2	28	14	中止	回復
	7	男	Durv/Trem	自己免疫性腎炎	3	26	48	中止	回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な腎障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61 重篤な腎障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
CONDOR	6	男	Trem	自己免疫性腎炎	3	58	66	中止	回復
D4880C00003	6	男	Trem	急性腎障害	3	72	不明	不変	未回復
	6	女	Trem	急性腎障害	3	24	15	中止	回復
	6	男	Trem	急性腎障害	3	133	11	不変	後遺症
	5	女	Trem	血中クレアチニン増加	2	79	20	不変	回復
	4	女	Trem	腎不全	2	131	4	不変	回復

* : MedDRA ver.23.1、CONDOR 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構は、Trem 投与による腎障害のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。複数の種類の免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体) の併用投与、プロトンポンプ阻害剤の併用及び治療前の eGFR 低値が腎障害のリスクである旨が報告されている (J Am Soc Nephrol 2020; 31: 435-46)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において Trem との因果関係の否定されない死亡に至った腎障害が認められたこと等から、Trem の投与に際して腎障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における腎障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.5 甲状腺機能障害について

申請者は、Trem 投与による甲状腺機能障害について、以下のように説明している。

甲状腺機能障害として、MedDRA PT の「続発性甲状腺機能低下症」、「三次性甲状腺機能低下症」、「粘液水腫」、「粘液水腫性昏睡」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」、「サイロキシン減少」、「トリヨードチロニン減少」、「遊離トリヨードチロニン減少」、「遊離サイロキシン減少」、「自己免疫性甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能低下症」、「原発性甲状腺機能低下症」、「免疫性甲状腺機能低下症」、「中毒性結節性甲状腺腫」、「二次性甲状腺機能亢進症」、「中毒性甲状腺腫」、「血中甲状腺刺激ホルモン減少」、「サイロキシン増加」、「トリヨードチロニン増加」、「遊離トリヨードチロ

ニン増加」、「遊離サイロキシン増加」、「バセドウ病」、「免疫性甲状腺機能亢進症」、「甲状腺機能亢進症」、「原発性甲状腺機能亢進症」、「甲状腺中毒クリーゼ」、「橋本脳症」、「萎縮性甲状腺炎」、「無痛性甲状腺炎」、「甲状腺痛」、「慢性甲状腺炎」、「自己免疫性甲状腺炎」、「免疫性甲状腺炎」、「甲状腺炎」、「急性甲状腺炎」及び「亜急性甲状腺炎」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における甲状腺機能障害の発現状況は表 62 及び表 63 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で 2 例以上に認められた甲状腺機能障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能障害	61 (18.5)	0	49 (14.7)	1 (0.3)	11 (3.3)	0
甲状腺機能低下症	39 (11.8)	0	21 (6.3)	0	4 (1.2)	0
甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	0	20 (6.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.8)	0	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	0	6 (1.8)	0	1 (0.3)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺炎	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0

* : MedDRA ver.23.1

表 63 いずれかの群で 2 例以上に認められた甲状腺機能障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能障害	92 (23.7)	1 (0.3)	42 (10.8)	0	24 (6.4)	0
甲状腺機能低下症	47 (12.1)	0	19 (4.9)	0	16 (4.3)	0
甲状腺機能亢進症	32 (8.2)	1 (0.3)	9 (2.3)	0	2 (0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (1.3)	0	8 (2.1)	0	5 (1.3)	0
甲状腺炎	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
続発性甲状腺機能低下症	3 (0.8)	0	0	0	0	0
免疫性甲状腺炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、Trem の投与中止に至った甲状腺機能障害は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性甲状腺炎 1 例) に認められた。Trem の休薬に至った甲状腺機能障害は T/D/Chemo 群で 6/330 例 (1.8% : 甲状腺機能亢進症 4 例、甲状腺機能低下症及び甲状腺炎各 1 例) に認められた。死亡に至った甲状腺機能障害及び重篤な甲状腺機能障害は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な甲状腺機能障害は Durv/Trem 群で 3/388 例 (0.8% : 甲状腺機能亢進症 2 例、血中甲状腺刺激ホルモン減少 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った甲状腺機能障害は認められなかった。

甲状腺機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群

において、それぞれ 91 (1, 739)、113 (3, 853)、85 (1, 351)、57 (7, 1197)、113 (1, 971) 及び 59 (1, 755) であった。

HIMALAYA 試験において、Trem 投与により重篤な甲状腺機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 64 のとおりであった。

表 64 重篤な甲状腺機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	54	75	不変	回復
	6■	男	Durv/Trem	甲状腺機能亢進症	2	15	46	不変	回復
	7■	男	Durv/Trem75	甲状腺機能低下症	2	57	506	不変	未回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な甲状腺機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 65 のとおりであった。

表 65 重篤な甲状腺機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
D4880C00003	7■	女	Trem	甲状腺機能低下症	2	144	不明	不変	未回復
	7■	男	Trem	甲状腺炎	1	28	58	休薬	後遺症

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構は、Trem 投与による甲状腺機能障害のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

複数の種類の免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体) を併用投与した場合に、免疫チェックポイント阻害剤の単独投与と比較して甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症の頻度が高い旨が報告されている (Endocr Connect 2020; 9: R207-28)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HIMALAYA 試験等の臨床試験において Trem との因果関係の否定されない重篤な甲状腺機能障害が認められたこと等から、Trem の投与に際して甲状腺機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における甲状腺機能障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.6 副腎機能障害について

申請者は、Trem 投与による副腎機能障害について、以下のように説明している。

副腎機能障害として、MedDRA PT の「続発性副腎皮質機能不全」、「グルコルチコイド欠乏症」、「血中コルチコトロピン増加」、「アジソン病」、「副腎機能不全」、「急性副腎皮質機能不全」及び「原発性副腎機能不全」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における副腎機能障害の発現状況は表 66 及び表 67 のとおりであった。

表 66 副腎機能障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副腎機能障害	8 (2.4)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
副腎機能不全	7 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 67 副腎機能障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副腎機能障害	6 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.5)	3 (0.8)	0	0
副腎機能不全	6 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.5)	3 (0.8)	0	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な副腎機能障害は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9% : 副腎機能不全 3 例)、D/Chemo 群で 2/334 例 (0.6% : 副腎機能不全 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の休薬に至った副腎機能障害は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6% : 副腎機能不全 2 例) に認められた。死亡に至った副腎機能障害及び Trem の投与中止に至った副腎機能障害は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な副腎機能障害は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 副腎機能不全 1 例)、Durv 群で 3/388 例 (0.8% : 副腎機能不全 3 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の副腎機能不全 1 例、Durv 群の副腎機能不全 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った副腎機能障害は認められなかった。

副腎機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び D/Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群において、それぞれ 118 (42、189)、125.5 (102、739)、60.5 (43、504) 及び 181.5 (45、392) であった。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において、Trem 投与により重篤な副腎機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 68 のとおりであった。

表 68 重篤な副腎機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	7■	男	T/D/Chemo	副腎機能不全	3	115	不明	非該当	未回復
	6■	男	T/D/Chemo	副腎機能不全	3	109	不明	非該当	軽快
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem75	グルココルチコイド欠乏症	3	71	15	休薬	回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な副腎機能障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 69 のとおりであった。

表 69 重篤な副腎機能障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
022	7■	男	Trem	副腎機能不全	3	41	502	休薬	未回復
D4880C00003	6■	女	Trem	副腎機能不全	3	71	13	不変	回復
	5■	男	Trem	副腎機能不全	2	66	6	不変	回復

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構は、Trem 投与による副腎機能障害のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

複数の種類の免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体）を併用投与した場合に、免疫チェックポイント阻害剤の単独投与と比較して副腎機能障害の頻度が高い旨が報告されている（Cancers 2021; 13: 3797）ものの、明確なリスク因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を含む臨床試験において、Trem との因果関係の否定されない重篤な副腎機能障害が認められたこと等から、Trem の投与に際して副腎機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における副腎機能障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.7 下垂体機能障害について

申請者は、Trem 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。

下垂体機能障害として、MedDRA PT の「下垂体スキャン異常」、「尿崩症」、「下垂体機能低下症」、「視床下部－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－下垂体－副腎系抑制」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における下垂体機能障害の発現状況は表 70 及び表 71 のとおりであった。

表 70 下垂体機能障害の発現状況（POSEIDON 試験）

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下垂体機能障害	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
下垂体機能低下症	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
尿崩症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 71 下垂体機能障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下垂体機能障害	4 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0
下垂体炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な下垂体機能障害は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9% : 下垂体機能低下症 2 例、尿崩症 1 例)、D/Chemo 群では 1/334 例 (0.3% : 下垂体機能低下症 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の下垂体機能低下症 2 例、D/Chemo 群の下垂体機能低下症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の休薬に至った下垂体機能障害は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6% : 下垂体機能低下症 2 例) に認められた。死亡に至った下垂体機能障害及び Trem の投与中止に至った下垂体機能障害は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な下垂体機能障害は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 副腎皮質刺激ホルモン欠損症 1 例)、Durv 群で 1/388 例 (0.3% : 副腎皮質刺激ホルモン欠損症 1 例) に認められ、いずれも治験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。

下垂体機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び D/Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群において、それぞれ 105 (84、189)、118.5 (117、120)、97 (27、242) 及び 225 (225、225) であった。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Trem 投与により重篤な下垂体機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 72 のとおりであった。

表 72 重篤な下垂体機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	7■	男	T/D/Chemo	下垂体機能低下症	2	104	不明	休薬	未回復
	7■	男	T/D/Chemo	下垂体機能低下症	3	84	不明	休薬	未回復
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	2	45	455	休薬	軽快

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な下垂体機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 73 のとおりであった。

表 73 重篤な下垂体機能障害 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
022	7■	男	Trem	下垂体炎	3	169	410	中止	未回復
	7■	男	Trem	下垂体炎	3	146	251	中止	未回復
D4880C00003	7■	男	Trem	下垂体炎	3	61	10	不変	回復
	5■	男	Trem	下垂体炎	3	97	73	不変	回復
	7■	男	Trem	下垂体炎	3	82	126	中止	後遺症
	5■	男	Trem	下垂体機能低下症	3	84	18	中止	回復
	7■	男	Trem	リンパ球性下垂体炎	3	490	不明	中止	未回復
	7■	女	Trem	リンパ球性下垂体炎	2	71	不明	不変	未回復
	4■	女	Trem	リンパ球性下垂体炎	3	89	7	休薬	回復
D4884C00001	6■	男	Trem	下垂体炎	3	117	16	休薬	回復

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、D4884C00001 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を含む臨床試験において Trem との因果関係の否定されない重篤な下垂体機能障害が認められたこと等から、Trem の投与に際して下垂体機能障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における下垂体機能障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.8 infusion reaction について

申請者は、Trem 投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「蕁麻疹」、「注入部位蕁麻疹」、「免疫グロブリン療法アレルギー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「治療用製品交差反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「全身免疫活性化」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「4 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」、「薬疹」及び「輸注関連過敏反応」のうち、Trem の投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における infusion reaction の発現状況は表 74 及び表 75 のとおりであった。

表 74 infusion reaction の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	12 (3.6)	1 (0.3)	7 (2.1)	0	8 (2.4)	0
注入に伴う反応	11 (3.3)	1 (0.3)	7 (2.1)	0	5 (1.5)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	2 (0.6)	0

* : MedDRA ver.23.1

表 75 infusion reaction の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	8 (2.1)	0	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
注入に伴う反応	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
過敏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
注入部位蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な infusion reaction は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 注入に伴う反応 1 例)、Chemo 群で 1/333 例 (0.3% : 薬物過敏症 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の休薬に至った infusion reaction は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 注入に伴う反応 1 例) に認められた。死亡に至った infusion reaction 及び Trem の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な infusion reaction は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 注入に伴う反応 1 例)、Durv 群で 1/388 例 (0.3% : 薬物過敏症 1 例)、ソラフェニブ群で 1/374 例 (0.3% : 薬疹 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の注入に伴う反応 1 例、Durv 群の薬物過敏症 1 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 infusion reaction は認められなかった。

infusion reaction の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 22 (1, 183)、22 (22, 232)、32.5 (1, 113)、15 (1, 638)、1 (1, 30) 及び 14 (2, 26) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Trem を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な infusion reaction (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 76 のとおりであった。

表 76 重篤な infusion reaction (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	6■	女	T/D/Chemo	注入に伴う反応	2	22	1	不変	回復
	7■	男	Trem	過敏症	2	29	1	不変	回復
D4880C00003	7■	男	Trem	輸注関連過敏反応	3	29	3	休薬	回復
	7■	男	Trem	注入に伴う反応	2	29	1	減量	回復
	7■	男	Trem	注入に伴う反応	2	29	2	不変	回復
006	5■	女	Durv/Trem	注入に伴う反応	3	2	1	休薬	回復
	5■	女	Durv/Trem	注入に伴う反応	1	29	2	不変	回復
EAGLE	6■	男	Durv/Trem	注入に伴う反応	2	30	3	不変	回復

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験: 切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第 II 相試験、EAGLE 試験: 再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮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。

POSEIDON 試験等の臨床試験において Trem との因果関係の否定されない重篤な infusion reaction が認められたこと等から、Trem の投与に際して infusion reaction の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.9 肝機能障害について

申請者は、Trem 投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、POSEIDON 試験では MedDRA PT の「急性肝不全」、「肝不全」、「中毒性肝炎」、「肝細胞損傷」、「肝毒性」、「黄疸」、「肝細胞性黄疸」、「亜急性肝不全」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中非抱合ビリルビン増加」、「肝酵素上昇」、「肝機能異常」、「高ビリルビン血症」、「高トランスアミナーゼ血症」、「肝機能検査値上昇」、「トランスアミナーゼ上昇」、「m-AST 増加」、「肝酵素異常」、「トランスアミナーゼ異常」、「黄色皮膚」、「免疫介在性肝障害」、「自己免疫性肝炎」、「薬物性肝障害」、「肝炎」、「急性肝炎」、「劇症肝炎」、「肝リンパ球浸潤」及び「免疫性肝炎」、HIMALAYA 試験では MedDRA SMQ の「悪性肝臓腫瘍」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝感染」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における肝障害の発現状況は表 77 及び表 78 のとおりであった。

表 77 いずれかの群で発現率が 1%以上の肝機能障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	77 (23.3)	17 (5.2)	66 (19.8)	14 (4.2)	56 (16.8)	9 (2.7)
ALT 増加	46 (13.9)	5 (1.5)	45 (13.5)	9 (2.7)	44 (13.2)	7 (2.1)
AST 増加	42 (12.7)	2 (0.6)	39 (11.7)	4 (1.2)	38 (11.4)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	8 (2.4)	2 (0.6)	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0
肝炎	7 (2.1)	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肝毒性	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0

* : MedDRA ver.23.1

表 78 いずれかの群で発現率が1%以上の肝機能障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	144 (37.1)	60 (15.5)	129 (33.2)	58 (14.9)	121 (32.4)	47 (12.6)
AST 増加	48 (12.5)	20 (5.2)	56 (14.4)	26 (6.7)	24 (6.4)	12 (3.2)
ALT 増加	36 (9.3)	10 (2.6)	44 (11.3)	12 (3.1)	20 (5.3)	7 (1.9)
腹水	25 (6.4)	2 (0.5)	26 (6.7)	3 (0.8)	20 (5.3)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	20 (5.2)	3 (0.8)	23 (5.9)	7 (1.8)	29 (7.8)	8 (2.1)
GGT 増加	18 (4.6)	8 (2.1)	12 (3.1)	7 (1.8)	19 (5.1)	7 (1.9)
血中 ALP 増加	16 (4.1)	2 (0.5)	10 (2.6)	2 (0.5)	9 (2.4)	2 (0.5)
低アルブミン血症	14 (3.6)	1 (0.3)	11 (2.8)	1 (0.3)	12 (3.2)	2 (0.5)
肝炎	13 (3.4)	6 (1.5)	5 (1.3)	3 (0.8)	0	0
国際標準比増加	7 (1.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	7 (1.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	6 (1.6)	2 (0.5)
免疫性肝炎	4 (1.0)	3 (0.8)	0	0	0	0
肝機能異常	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.6)	2 (0.5)
肝不全	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	5 (1.3)
高ビリルビン血症	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.0)	0	9 (2.4)	3 (0.8)
食道静脈瘤	3 (0.8)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝性脳症	2 (0.5)	0	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)	2 (0.5)
食道静脈瘤出血	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)
肝硬変	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
黄疸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、死亡に至った肝機能障害は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性肝炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝機能障害は T/D/Chemo 群で 9/330 例 (2.7% : 薬物性肝障害 3 例、ALT 増加 2 例、肝炎、トランスアミナーゼ上昇、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 1 例)、D/Chemo 群で 5/334 例 (1.5% : ALT 増加及び AST 増加各 3 例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 1 例 (重複あり))、Chemo 群で 1/333 例 (0.3% : 肝不全 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の薬物性肝障害 3 例、ALT 増加、肝炎、トランスアミナーゼ上昇、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 1 例、D/Chemo 群の ALT 増加及び AST 増加各 2 例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った肝機能障害は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9% : 薬物性肝障害 2 例及び自己免疫性肝炎 1 例) に認められた。Trem の休薬に至った肝機能障害は T/D/Chemo 群で 14/330 例 (4.2% : ALT 増加 6 例、肝炎及び AST 増加各 4 例、肝毒性 2 例、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。

HIMALAYA 試験において、死亡に至った肝機能障害は Durv/Trem 群で 6/388 例 (1.5% : 免疫性肝炎及び肝不全各 2 例、肝炎及び食道静脈瘤出血各 1 例)、Durv 群で 4/388 例 (1.0% : 肝不全 2 例、肝硬変及び食道静脈瘤出血各 1 例、ソラフェニブ群で 8/374 例 (2.1% : 肝不全 4 例、肝性脳症、肝腎症候群、肝膿瘍及び食道静脈瘤出血各 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の免疫性肝炎 2 例、肝不全及び肝炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝機能障害は Durv/Trem 群で 26/388 例 (6.7% : 腹水 4 例、肝炎、免疫性肝炎及び肝不全各 3 例、AST 増加 2 例、ALT 増加、血中ビリルビン増加、国際標準比増加、肝機能異常、肝機能検査値上昇、自己免疫性肝炎、肝性脳症、肝膿瘍、肝機能検査異常、胃静脈瘤出血、肝毒性及び食道静脈瘤出血各 1 例 (重複あり))、Durv 群で 24/388 例 (6.2% : 肝機能異常 5 例、食道静脈瘤出血 4 例、肝不全 3 例、AST 増加、ALT 増加、腹水、肝硬変、胃静脈瘤出血及び肝

酵素上昇各 2 例、肝性脳症、肝炎、国際標準比増加、薬物性肝障害及び門脈圧亢進性胃障害各 1 例（重複あり））、ソラフェニブ群で 20/374 例（5.3%：肝不全 5 例、肝性脳症 3 例、肝膿瘍及び食道静脈瘤出血各 2 例、腹水、高ビリルビン血症、肝機能異常、黄疸、肝腎症候群、薬物性肝障害、肝感染及び C 型肝炎各 1 例）に認められ、うち、Durv/Trem 群の肝炎及び免疫性肝炎各 3 例、AST 増加 2 例、ALT 増加、国際標準比増加、肝機能異常、肝不全、肝機能検査値上昇、自己免疫性肝炎、肝機能検査異常及び肝毒性各 1 例、Durv 群の肝機能異常 5 例、ALT 増加 2 例、AST 増加、肝炎、肝不全、肝酵素上昇及び薬物性肝障害各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 29（1、970）、40（3、868）、30.5（5、851）、32.5（2、648）、32（1、731）及び 36（1、593）であった。

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な肝機能障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 79 のとおりであった。

表 79 重篤な肝機能障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
D4884C00001	6	男	Trem	自己免疫性肝炎	3	28	不明	中止	未回復
	6	男	Trem	肝毒性	3	65	不明	中止	未回復
022	5	男	Trem	肝機能異常	4	48	59	非該当	未回復
CONDOR	7	男	Trem	肝炎	4	70	51	中止	回復

*：MedDRA ver.23.1、CONDOR 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験、D4884C00001 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第 II 相試験

なお、Trem を用いた臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群で 3 例、HIMALAYA 試験の Durv/Trem75 群で 1 例及びその他の臨床試験において Durv/Trem を投与された患者において 10 例に認められ、うち、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群の 3 例、HIMALAYA 試験の Durv/Trem75 群の 1 例及びその他の臨床試験において Durv/Trem を投与された 7 例は、Trem との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において、それぞれ D/Chemo 群及び Durv 群と比較して死亡に至った肝機能障害・肝炎及び重篤な肝機能障害・肝炎の発現率が高いこと、Trem との因果関係の否定されない死亡に至った肝機能障害・肝炎及び重篤な肝機能障害・肝炎が認められたこと等から、Trem の投与に際して肝機能障害・肝炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害・肝炎の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.10 ILD について

申請者は、Trem 投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA PT の「びまん性肺胞障害」、「肺線維症」、「特発性間質性肺炎」、「特発性肺炎症候群」、「器質化肺炎」、「肺陰影」、「過敏性肺臓炎」、「胸膜肺実質線維弾性症」、「胞隔炎」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「免疫性肺臓炎」及び「放射線肺臓炎」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における ILD の発現状況は表 80 及び表 81 のとおりであった。

表 80 いずれかの群で発現率が 1%以上の ILD の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*1	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*2	17 (5.2)	5 (1.5)	13 (3.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
肺臓炎	13 (3.9)	5 (1.5)	13 (3.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
ILD	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
放射線肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

*1：MedDRA ver.23.1、*2：集計対象とされた事象の合計

表 81 いずれかの群で発現率が 1%以上の ILD の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*1	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*2	11 (2.8)	2 (0.5)	7 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
肺臓炎	10 (2.6)	2 (0.5)	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
ILD	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肺線維症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
放射線肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0

*1：MedDRA ver.23.1、*2：集計対象とされた事象の合計

POSEIDON 試験において、死亡に至った ILD は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3%：肺臓炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は T/D/Chemo 群で 6/330 例 (1.8%：肺臓炎 6 例)、D/Chemo 群で 5/334 例 (1.5%：肺臓炎 5 例)、Chemo 群で 2/333 例 (0.6%：ILD 及び肺臓炎各 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の肺臓炎 5 例、D/Chemo 群の肺臓炎 5 例、Chemo 群の ILD 及び肺臓炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った ILD は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6%：肺臓炎 2 例) に認められた。Trem の休薬に至った ILD は T/D/Chemo 群で 4/330 例 (1.2%：肺臓炎 4 例) に認められた。

HIMALAYA 試験において、死亡に至った ILD は Durv/Trem 群で 2/388 例 (0.5%：肺臓炎 2 例) に認められ、うち、1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は Durv/Trem 群で 4/388 例 (1.0%：肺臓炎 4 例)、Durv 群で 3/388 例 (0.8%：肺臓炎 2 例、ILD 1 例)、ソラフェニブ群で 2/374 例 (0.5%：肺臓炎及び放射線肺臓炎各 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群の肺臓炎 3 例、Durv 群の肺臓炎 2 例、ILD 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 183（4、665）、142（19、479）、76.5（68、85）、274（5、929）、62（14、768）及び 68（49、501）であった。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Trem 投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 82 のとおりであった。

表 82 重篤な ILD（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	7■	男	T/D/Chemo	肺臓炎	3	83	不明	中止	軽快
	6■	男	T/D/Chemo	肺臓炎	5	288	不明	中止	死亡
	7■	男	T/D/Chemo	肺臓炎	2	45	44	休薬	回復
	5■	男	T/D/Chemo	肺臓炎	3	103	24	非該当	回復
HIMALAYA	7■	男	Durv/Trem	肺臓炎	2	16	48	休薬	回復
	6■	男	Durv/Trem75	肺臓炎	4	21	514	中止	軽快
	5■	男	Durv/Trem75	ILD	3	74	22	中止	回復
	7■	男	Durv/Trem75	ILD	3	253	586	非該当	軽快
	6■	男	Durv/Trem75	肺臓炎	2	53	69	不変	未回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Trem 単独投与を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な ILD（Trem との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 83 のとおりであった。

表 83 重篤な ILD（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
022	5■	男	Trem	肺臓炎	2	108	163	休薬	回復
D4880C00003	6■	女	Trem	肺臓炎	4	10	不明	中止	未回復
	6■	男	Trem	肺臓炎	1	38	9	不変	回復
D4884C00001	6■	女	Trem	肺臓炎	3	83	不明	不変	未回復

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、D4884C00001 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験等の臨床試験において Trem との因果関係の否定されない死亡に至った ILD を含む重篤な ILD が認められたこと等から、Trem の投与に際して ILD の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.11 脳炎について

申請者は、Trem 投与による脳炎について、以下のように説明している。

脳炎として、MedDRA PT の「アレルギー性脳炎」、「非感染性脳炎」、「脳炎」、「自己免疫性脳炎」、「免疫性脳炎」及び「免疫介在性脳症」を集計した。

POSEIDON 試験における脳炎の発現状況は表 84 のとおりであった。HIMALAYA 試験において脳炎は

認められなかった。

表 84 脳炎の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*1	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脳炎*2	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
自己免疫性脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

*1 : MedDRA ver.23.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

POSEIDON 試験において、重篤な脳炎は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6% : 脳炎及び自己免疫性脳炎各 1 例) に認められ、うち、脳炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Trem の投与中止に至った脳炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 脳炎 1 例) に認められた。死亡に至った脳炎及び Trem の休薬に至った脳炎は認められなかった。

脳炎の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群において、267.5 (107、428) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Trem を用いた臨床試験において、Trem 投与により重篤な脳炎 (Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 85 のとおりであった。

表 85 重篤な脳炎 (Trem との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	5■	男	T/D/Chemo	脳炎	3	107	326	中止	回復
022	6■	男	Trem	脳炎	2	183	18	不変	回復
D4880C00003	7■	男	Trem	脳炎	3	74	29	中止	回復

* : MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験 : 切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第 II 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験等の臨床試験において Trem との因果関係の否定されない重篤な脳炎が認められたこと等から、Trem の投与に際して脳炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における脳炎の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.12 皮膚障害について

申請者は、Durv 投与及び Trem 投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA PT の「紅斑」、「そう痒症」、「皮膚剥脱」、「皮膚壊死」、「皮膚毒性」、「皮膚皮下組織炎」、「ざ瘡様皮膚炎」、「ヘリオトロープ疹」、「皮膚粘膜発疹」、「結節性発疹」、「口腔苔癬様反応」、「自己免疫性皮膚炎」、「免疫性皮膚炎」、「皮膚炎」、「水疱性皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「全身性剥脱性皮膚炎」、「乾癬様皮膚炎」、「湿疹」、「貨幣状湿疹」、「小水疱性湿疹」、「多形紅斑」、「眼類天疱瘡」、「類天疱瘡」、「天疱瘡」、「急性痘瘡状苔癬状秕糠疹」、「ばら色秕糠疹」、「毛孔性紅色秕糠疹」、「乾癬」、「膿疱性乾癬」、「スティーヴンス・ジョンソン

ン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「SJS-TEN オーバーラップ」、「中毒性皮疹」、「蕁麻疹性皮膚炎」、「脂漏性皮膚炎」、「自己免疫性水疱性疾患」、「水疱性出血性皮膚症」、「扁平苔癬」、「口腔扁平苔癬」、「毛孔性扁平苔癬」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「毛孔性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「斑水疱性皮疹」、「麻疹様発疹」、「丘疹性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「膿疱性皮疹」、「小水疱性皮疹」、「剥脱性発疹」、「血管炎性皮疹」及び「丘疹落屑性皮疹」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における皮膚障害の発現状況は表 86 及び表 87 のとおりであった。

表 86 いずれかの群で発現率が 1%以上の皮膚障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	116 (35.2)	7 (2.1)	82 (24.6)	5 (1.5)	45 (13.5)	2 (0.6)
発疹	64 (19.4)	4 (1.2)	47 (14.1)	4 (1.2)	22 (6.6)	0
そう痒症	36 (10.9)	0	30 (9.0)	0	15 (4.5)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	7 (2.1)	1 (0.3)
湿疹	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0
紅斑	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0
皮膚剥脱	5 (1.5)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
皮膚炎	2 (0.6)	0	9 (2.7)	0	2 (0.6)	0
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 87 いずれかの群で発現率が 1%以上の皮膚障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	179 (46.1)	12 (3.1)	111 (28.6)	1 (0.3)	114 (30.5)	14 (3.7)
そう痒症	89 (22.9)	0	56 (14.4)	0	24 (6.4)	1 (0.3)
発疹	87 (22.4)	6 (1.5)	40 (10.3)	1 (0.3)	52 (13.9)	4 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	13 (3.4)	2 (0.5)	3 (0.8)	0	8 (2.1)	4 (1.1)
紅斑	9 (2.3)	0	2 (0.5)	0	14 (3.7)	0
湿疹	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
皮膚炎	5 (1.3)	0	4 (1.0)	0	6 (1.6)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	5 (1.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.5)	0	6 (1.5)	0	4 (1.1)	0
斑状皮疹	2 (0.5)	0	6 (1.5)	0	1 (0.3)	0
皮膚毒性	0	0	0	0	7 (1.9)	1 (0.3)

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な皮膚障害は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9% : 発疹、斑状丘疹状皮疹及び類天疱瘡各 1 例)、D/Chemo 群で 2/334 例 (0.6% : 発疹 2 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の発疹、斑状丘疹状皮疹及び類天疱瘡各 1 例、D/Chemo 群の発疹 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った皮膚障害は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 類天疱瘡 1 例)、D/Chemo 群で 1/334 例 (0.3% : 水疱性皮膚炎 1 例) に認められた。Durv の休薬に至った皮膚障害は T/D/Chemo 群

で13/330例(3.9%:発疹8例、そう痒症2例、斑状丘疹状皮膚疹、湿疹及び多形紅斑各1例)、D/Chemo群で6/334例(1.8%:発疹5例、そう痒症1例)に認められた。Tremの休薬に至った皮膚障害はT/D/Chemo群で10/330例(3.0%:発疹6例、そう痒症2例、斑状丘疹状皮膚疹及び多形紅斑各1例)に認められた。死亡に至った皮膚障害及びTremの投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

HIMALAYA試験において、重篤な皮膚障害はDurv/Trem群で6/388例(1.5%:発疹3例、斑状丘疹状皮膚疹2例、スティーヴンス・ジョンソン症候群1例)、Durv群で1/388例(0.3%:発疹1例)、ソラフェニブ群で7/374例(1.9%:多形紅斑2例、発疹、紅斑、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚炎及び水疱性皮膚炎各1例)に認められ、うち、Durv/Trem群の発疹3例、斑状丘疹状皮膚疹2例、スティーヴンス・ジョンソン症候群1例、Durv群の発疹1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durvの投与中止に至った皮膚障害はDurv/Trem群で3/388例(0.8%:発疹2例、スティーヴンス・ジョンソン症候群1例)、Durv群で1/388例(0.3%:発疹1例)に認められた。Durvの休薬に至った皮膚障害はDurv/Trem群で17/388例(4.4%:発疹9例、斑状丘疹状皮膚疹及び乾癬各2例、そう痒症、湿疹、皮膚炎及び類天疱瘡各1例)、Durv群で10/388例(2.6%:発疹3例、皮膚炎2例、そう痒症、斑状丘疹状皮膚疹、乾癬様皮膚炎、自己免疫性皮膚炎及び乾癬各1例)に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

皮膚障害の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、POSEIDON試験のT/D/Chemo群、D/Chemo群及びChemo群、並びにHIMALAYA試験のDurv/Trem群、Durv群及びソラフェニブ群において、それぞれ21(1, 871)、27(1, 949)、13(1, 652)、21(1, 989)、57(1, 925)及び17(2, 575)であった。

POSEIDON試験及びHIMALAYA試験において、Durv又はTrem投与により重篤な皮膚障害(Durv又はTremとの因果関係あり)を発現した患者の詳細は表88及び表89のとおりであった。

表88 重篤な皮膚障害(Durvとの因果関係あり)を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期(日)	持続期間(日)	Durvの処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	斑状丘疹状皮膚疹	3	12	11	不変	回復
	5■	男	T/D/Chemo	類天疱瘡	3	908	不明	中止	未回復
	6■	男	D/Chemo	発疹	3	272	25	不変	回復
	8■	男	Durv/Trem	発疹	4	51	97	中止	軽快
	4■	男	Durv/Trem	発疹	4	25	16	中止	未回復
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem	斑状丘疹状皮膚疹	3	17	34	不変	回復
	7■	男	Durv/Trem	斑状丘疹状皮膚疹	3	30	20	休薬	回復
	4■	女	Durv/Trem	発疹	2	19	78	休薬	未回復
	6■	女	Durv/Trem	スティーヴンス・ジョンソン症候群	3	24	26	中止	未回復
	6■	男	Durv/Trem75	斑状丘疹状皮膚疹	3	25	25	休薬	回復
	5■	男	Durv	発疹	3	337	5	中止	回復

*: MedDRA ver.23.1

表 89 重篤な皮膚障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	発疹	2	85	27	不変	回復
	8■	男	Durv/Trem	発疹	4	51	97	非該当	軽快
	4■	男	Durv/Trem	発疹	4	25	16	非該当	未回復
HIMALAYA	7■	男	Durv/Trem	斑状丘疹状皮疹	3	30	20	非該当	回復
	4■	女	Durv/Trem	発疹	2	19	78	非該当	未回復
	6■	女	Durv/Trem	スティーヴンス・ジョンソン症候群	3	24	26	非該当	未回復
	6■	男	Durv/Trem75	斑状丘疹状皮疹	3	25	25	休薬	回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Durv 又は Trem 投与により重篤な中毒性表皮壊死融解症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、多形紅斑又は類天疱瘡（Durv 又は Trem との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 90 及び表 91 のとおりであった。

表 90 重篤な中毒性表皮壊死融解症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、多形紅斑又は類天疱瘡（Durv との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の 処置	転帰
MYSTIC	6■	男	Durv/Trem	類天疱瘡	3	39	不明	中止	未回復
D419LC00001	5■	男	Durv/Trem	類天疱瘡	3	334	不明	休薬	未回復
CASPIAN	5■	男	T/D/Chemo	スティーヴンス・ジョンソン症候群	3	83	不明	非該当	未回復
DANUBE	6■	男	Durv	スティーヴンス・ジョンソン症候群	3	325	36	中止	回復

* : MedDRA ver.23.1、CASPIAN 試験：進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、D419LC00001 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、DANUBE 試験：根治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、MYSTIC 試験：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

表 91 重篤な中毒性表皮壊死融解症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、多形紅斑又は類天疱瘡（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
MYSTIC	6■	男	Durv/Trem	類天疱瘡	3	39	不明	中止	未回復
CASPIAN	5■	男	T/D/Chemo	スティーヴンス・ジョンソン症候群	3	83	不明	非該当	未回復

* : MedDRA ver.23.1、CASPIAN 試験：進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、MYSTIC 試験：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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を含む臨床試験において Durv、Trem との因果関係の否定されない重篤な皮膚障害が認められたこと等から、Durv、Trem の投与に際して皮膚障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.13 末梢神経障害について

申請者は、Durv 投与及び Trem 投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

末梢神経障害として、MedDRA PT の「脱髄」、「ギラン・バレー症候群」、「ミラー・フィッシャー症候群」、「脱髄性多発ニューロパチー」、「急性運動性軸索型ニューロパチー」、「軸索型・脱髄型多発ニューロパチー」、「急性運動感覚性軸索型ニューロパチー」、「亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー」、「急性多発ニューロパチー」、「自己免疫性ニューロパチー」、「免疫性ニューロパチー」、「末梢性ニューロパチー」、「筋力低下」、「末梢性感覚ニューロパチー」、「末梢性運動ニューロパチー」、「多発ニューロパチー」、「末梢性感覚運動ニューロパチー」、「感覚鈍麻」及び「錯感覚」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における末梢神経障害の発現状況は表 92 及び表 93 のとおりであった。

表 92 いずれかの群で発現率が 1%以上の末梢神経障害の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	35 (10.6)	1 (0.3)	37 (11.1)	1 (0.3)	38 (11.4)	1 (0.3)
錯感覚	10 (3.0)	0	12 (3.6)	0	7 (2.1)	0
筋力低下	7 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0
末梢性ニューロパチー	7 (2.1)	0	11 (3.3)	0	15 (4.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.8)	0	9 (2.7)	1 (0.3)	8 (2.4)	1 (0.3)
感覚鈍麻	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0
多発ニューロパチー	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0

* : MedDRA ver.23.1

表 93 いずれかの群で発現率が 1%以上の末梢神経障害の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	14 (3.6)	2 (0.5)	11 (2.8)	0	12 (3.2)	0
感覚鈍麻	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
筋力低下	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	4 (1.1)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
錯感覚	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、重篤な末梢神経障害は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 筋力低下 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った末梢神経障害は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 筋力低下 1 例) に認められた。Durv の休薬に至った末梢神経障害は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6% : 錯感覚及び多発ニューロパチー各 1 例) に認められた。死亡に至った末梢神経障害、Trem の投与中止に至った末梢神経障害及び Trem の休薬に至った末梢神経障害は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、重篤な末梢神経障害は Durv/Trem 群で 2/388 例 (0.5% : 末梢性感覚運動ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されな

かった。Durv の休薬に至った末梢神経障害は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3%: 多発ニューロパチー1 例) に認められた。死亡に至った末梢神経障害及び Durv の投与中止に至った末梢神経障害は認められなかった。

末梢神経障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 73 (2, 513)、68 (3, 888)、48.5 (2, 696)、70 (3, 229)、57 (28, 439) 及び 46.5 (6, 397) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Durv 又は Trem を用いた臨床試験において、Durv 又は Trem 投与により重篤な末梢神経障害 (Durv 又は Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 94 及び表 95 のとおりであった。

表 94 重篤な末梢神経障害 (Durv との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	筋力低下	2	171	不明	中止	未回復
	6■	男	Durv/Trem	多発ニューロパチー	3	9	229	休薬	未回復
HIMALAYA	3■	男	Durv/Trem	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	87	不明	非該当	未回復
	6■	男	Durv/Trem75	末梢性運動ニューロパチー	2	85	33	中止	未回復
	7■	男	Durv/Trem75	筋力低下	2	72	891	不変	軽快
D4190C00002	6■	男	Durv/Trem	ギラン・バレー症候群	3	92	13	中止	回復
DANUBE	6■	男	Durv	ギラン・バレー症候群	3	16	300	中止	未回復
D4190C00011	5■	男	Durv/Trem	筋力低下	3	9	7	不変	回復
CONDOR	7■	女	Durv/Trem	筋力低下	3	18	不明	中止	未回復
006	7■	男	Durv/Trem	末梢性運動ニューロパチー	3	109	64	不変	回復
NEPTUNE	7■	女	Durv/Trem	多発ニューロパチー	2	117	146	休薬	回復

*: MedDRA ver.23.1、CONDOR 試験: 再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験、D4190C00002 試験: 進行固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験、D4190C00011 試験: 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第 I 相試験、DANUBE 試験: 根治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

表 95 重篤な末梢神経障害（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	筋力低下	2	171	不明	非該当	未回復
HIMALAYA	6■	男	Durv/Trem75	末梢性運動ニューロパチー	2	85	33	中止	未回復
D4880C00003	7■	男	Trem	ギラン・バレー症候群	3	82	126	中止	後遺症
	7■	男	Trem	錯感覚	1	33	6	不変	回復
D4190C00002	6■	男	Durv/Trem	ギラン・バレー症候群	3	92	13	中止	回復
022	5■	男	Trem	筋力低下	2	29	78	不変	未回復
D4190C00011	5■	男	Durv/Trem	筋力低下	3	9	7	不変	回復
CONDOR	7■	女	Durv/Trem	筋力低下	3	18	不明	中止	未回復
NEPTUNE	7■	女	Durv/Trem	多発ニューロパチー	2	117	146	非該当	回復

* : MedDRA ver.23.1、CONDOR 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、D4190C00002 試験：進行固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、D4190C00011 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を含む臨床試験において Durv、Trem との因果関係の否定されない重篤な末梢神経障害が認められたことに加え、Durv 及び Trem と同様の作用機序を有する他の薬剤において注意が必要な有害事象とされていること等から、Durv、Trem の投与に際して末梢神経障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢神経障害の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注意喚起する必要があると判断した。

7.R.1.14 膵炎について

申請者は、Durv 投与及び Trem 投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎として、MedDRA PT の「再発性膵炎」、「出血性壊死性膵炎」、「出血性膵炎」、「壊死性膵炎」、「アミラーゼ増加」、「リパーゼ増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「膵炎」、「急性膵炎」、「亜急性膵炎」、「自己免疫性膵炎」及び「免疫性膵炎」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における膵炎の発現状況は表 96 及び表 97 のとおりであった。

表 96 膵炎の発現状況（POSEIDON 試験）

PT*1	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎*2	45 (13.6)	24 (7.3)	31 (9.3)	13 (3.9)	20 (6.0)	13 (3.9)
アミラーゼ増加	28 (8.5)	12 (3.6)	24 (7.2)	8 (2.4)	16 (4.8)	6 (1.8)
リパーゼ増加	21 (6.4)	13 (3.9)	12 (3.6)	7 (2.1)	7 (2.1)	6 (1.8)
膵炎	6 (1.8)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
高アミラーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

*1 : MedDRA ver.23.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 97 膵炎の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*1	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎*2	53 (13.7)	35 (9.0)	29 (7.5)	21 (5.4)	20 (5.3)	14 (3.7)
リパーゼ増加	34 (8.8)	24 (6.2)	23 (5.9)	16 (4.1)	15 (4.0)	11 (2.9)
アミラーゼ増加	29 (7.5)	14 (3.6)	9 (2.3)	3 (0.8)	10 (2.7)	4 (1.1)
膵炎	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
高リパーゼ血症	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

*1 : MedDRA ver.23.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

POSEIDON 試験において、死亡に至った膵炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性膵炎 1 例)、Chemo 群で 1/333 例 (0.3% : 膵炎 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の自己免疫性膵炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な膵炎は T/D/Chemo 群で 4/330 例 (1.2% : 膵炎 2 例、リパーゼ増加及び自己免疫性膵炎各 1 例)、Chemo 群で 1/333 例 (0.3% : 膵炎 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の膵炎 2 例、リパーゼ増加及び自己免疫性膵炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った膵炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性膵炎 1 例)、D/Chemo 群で 3/334 例 (0.9% : アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び膵炎各 1 例) に認められた。Trem の投与中止に至った膵炎は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 自己免疫性膵炎 1 例) に認められた。Durv の休薬に至った膵炎は T/D/Chemo 群で 20/330 例 (6.1% : アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 10 例、膵炎 3 例、高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症各 1 例 (重複あり))、D/Chemo 群で 15/334 例 (4.5% : アミラーゼ増加 10 例、リパーゼ増加 6 例、膵炎 2 例 (重複あり)) に認められた。Trem の休薬に至った膵炎は T/D/Chemo 群で 14/330 例 (4.2% : リパーゼ増加 8 例、アミラーゼ増加 5 例、膵炎 4 例、高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。

HIMALAYA 試験において、重篤な膵炎は Durv/Trem 群で 3/388 例 (0.8% : リパーゼ増加 2 例、アミラーゼ増加及び急性膵炎各 1 例 (重複あり))、ソラフェニブ群で 1/374 例 (0.3% : 膵炎 1 例) に認められ、うち、Durv/Trem 群のリパーゼ増加 2 例、急性膵炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った膵炎は Durv/Trem 群の 1/388 例 (0.3% : 急性膵炎 1 例) に認められた。Durv の休薬に至った膵炎は Durv/Trem 群で 21/388 例 (5.4% : アミラーゼ増加 13 例、リパーゼ増加 11 例、膵炎 2 例、急性膵炎 1 例 (重複あり))、Durv 群で 10/388 例 (2.6% : リパーゼ増加 7 例、アミラーゼ増加、高リパーゼ血症及び膵炎各 1 例) に認められた。死亡に至った膵炎は認められなかった。

膵炎の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 67 (1, 601)、50 (1, 729)、37.5 (9, 338)、43 (2, 763)、140 (15, 645) 及び 29 (4, 507) であった。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Durv 又は Trem 投与により重篤な膵炎 (Durv 又は Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 98 及び表 99 のとおりであった。

表 98 重篤な膵炎（Durv との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の処置	転帰
POSEIDON	7■	男	T/D/Chemo	膵炎	3	224	不明	休薬	軽快
	7■	男	T/D/Chemo	リパーゼ増加	4	224	43	休薬	回復
	6■	男	T/D/Chemo	自己免疫性膵炎	5	23	不明	中止	死亡
	5■	女	T/D/Chemo	膵炎	2	39	43	不変	回復
HIMALAYA	7■	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	43	232	中止	回復
	7■	女	Durv/Trem	リパーゼ増加	3	29	36	不変	回復
	5■	男	Durv/Trem	リパーゼ増加	3	338	601	非該当	軽快

* : MedDRA ver.23.1

表 99 重篤な膵炎（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	6■	男	T/D/Chemo	自己免疫性膵炎	5	23	不明	中止	死亡
	5■	女	T/D/Chemo	膵炎	2	39	43	休薬	回復
HIMALAYA	7■	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	43	232	非該当	回復

* : MedDRA ver.23.1

また、上記以外の臨床試験のうち、Durv 又は Trem 投与により重篤な膵炎、急性膵炎又は自己免疫性膵炎 (Durv 又は Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 100 及び表 101 のとおりであった。

表 100 重篤な膵炎、急性膵炎又は自己免疫性膵炎（Durv との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の処置	転帰
022	5■	男	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	2	19	63	休薬	回復
	6■	男	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	3	110	79	中止	回復
	6■	男	Durv/Trem	膵炎	3	196	43	休薬	回復
	7■	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	17	45	中止	回復
NEPTUNE	6■	女	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	3	28	37	休薬	回復
	5■	男	Durv/Trem	膵炎	2	65	82	中止	回復
D4190C00010	5■	女	Durv/Trem	膵炎	3	317	3	不変	回復
	5■	女	Durv/Trem	膵炎	3	116	28	休薬	回復
	7■	女	Durv/Trem	膵炎	4	246	19	不変	回復
ARCTIC	6■	男	Durv/Trem	膵炎	3	106	70	中止	未回復
DANUBE	7■	男	Durv/Trem	膵炎	3	59	26	非該当	回復
	6■	男	Durv/Trem	膵炎	3	41	201	中止	回復
	7■	男	Durv	膵炎	2	112	44	休薬	回復
	6■	男	Durv/Trem	急性膵炎	4	57	29	中止	回復
MYSTIC	6■	女	Durv/Trem	膵炎	3	13	不明	不変	未回復
	6■	女	Durv/Trem	急性膵炎	5	93	不明	中止	死亡
CASPIAN	4■	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	92	31	休薬	回復

* : MedDRA ver.23.1、ARCTIC 試験：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、CASPIAN 試験：進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、D4190C00010 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験、DANUBE 試験：根治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、MYSTIC 試験：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

表 101 重篤な膵炎、急性膵炎又は自己免疫性膵炎（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
022	5	男	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	2	19	63	休薬	回復
	6	男	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	3	110	79	非該当	回復
	6	男	Trem	膵炎	3	84	36	不変	未回復
	7	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	17	45	中止	回復
NEPTUNE	6	女	Durv/Trem	自己免疫性膵炎	3	28	37	休薬	回復
	5	男	Durv/Trem	膵炎	2	65	82	中止	回復
D4880C00003	5	男	Trem	膵炎	2	160	3	不変	回復
	6	女	Trem	膵炎	3	55	27	中止	回復
D4190C00010	5	女	Durv/Trem	膵炎	3	317	3	不変	回復
	5	女	Durv/Trem	膵炎	3	116	28	不変	回復
	7	女	Durv/Trem	膵炎	4	246	19	不変	回復
ARCTIC	6	男	Durv/Trem	膵炎	3	106	70	非該当	未回復
	7	男	Durv/Trem	膵炎	3	59	26	非該当	回復
DANUBE	6	男	Durv/Trem	膵炎	3	41	201	中止	回復
	6	男	Durv/Trem	急性膵炎	4	57	29	中止	回復
MYSTIC	6	女	Durv/Trem	膵炎	3	13	不明	不変	未回復
	6	女	Durv/Trem	急性膵炎	5	93	不明	中止	死亡
CASPIAN	4	男	Durv/Trem	急性膵炎	3	92	31	非該当	回復

*: MedDRA ver.23.1、ARCTIC 試験：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、CASPIAN 試験：進展型 SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験、D4190C00010 試験：進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、DANUBE 試験：根治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、MYSTIC 試験：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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験の D/Chemo 群及び Durv 群で重篤な膵炎は認められていない一方、T/D/Chemo 群及び Durv/Trem 群において Trem との因果関係の否定されない死亡に至った膵炎が認められたこと等から、Trem の投与に際して膵炎の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の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注意喚起する必要があると判断した。

一方、Durv については、臨床試験において Trem と併用せずに重篤な膵炎を発現した症例は限られていること等から、現時点で得られている情報に基づいて Durv との関連に関して明確に結論付けることは困難であるものの、Durv と同様の作用機序を有する抗 PD-1/PD-L1 抗体において注意が必要な有害事象とされていること等を考慮すると、当該事象の発現について注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.1.15 消化管穿孔について

申請者は、Durv 投与及び Trem 投与による消化管穿孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔」に該当する事象を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における消化管穿孔の発現状況は表 102 及び表 103 のとおりであった。

表 102 消化管穿孔の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0

* : MedDRA ver.23.1

表 103 消化管穿孔の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔	2 (0.5)	1 (0.3)	8 (2.1)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)
細菌性腹膜炎	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0
腹膜炎	0	0	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)
腹部膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0

* : MedDRA ver.23.1

POSEIDON 試験において、死亡に至った消化管穿孔は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 穿孔性胃潰瘍 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な消化管穿孔は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 穿孔性胃潰瘍 1 例)、D/Chemo 群で 2/334 例 (0.6% : 憩室穿孔及び直腸周囲膿瘍各 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の穿孔性胃潰瘍 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の休業に至った消化管穿孔は T/D/Chemo 群で 1/330 例 (0.3% : 肛門膿瘍 1 例) に認められた。Durv の投与中止に至った消化管穿孔、Trem の投与中止に至った消化管穿孔及び Trem の休業に至った消化管穿孔は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、死亡に至った消化管穿孔はソラフェニブ群で 1/374 例 (0.3% : 腹膜炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な消化管穿孔は Durv/Trem 群で 1/388 例 (0.3% : 細菌性腹膜炎 1 例)、Durv 群で 4/388 例 (1.0% : 腹膜炎 3 例、細菌性腹膜炎 1 例)、ソラフェニブ群で 1/374 例 (0.3% : 腹膜炎 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Durv の休業に至った消化管穿孔は、Durv 群で 1/388 例 (0.3% : 腹膜炎 1 例) に認められた。Durv の投与中止に至った消化管穿孔は認められなかった。

消化管穿孔の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群及び D/Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 506 (70、942)、105 (72、116)、213.5 (2、425)、83 (32、278) 及び 111 (64、132) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Durv 又は Trem を用いた臨床試験において、Durv 又は Trem 投与により重篤な消化管穿孔 (Durv 又は Trem との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 104 及び表 105 のとおりであった。

表 104 重篤な消化管穿孔（Durv との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の処置	転帰
POSEIDON	6	男	T/D/Chemo	穿孔性胃潰瘍	5	70	不明	非該当	死亡
HIMALAYA	6	男	Durv/Trem75	腹膜炎	3	5	14	不変	回復
D4190C00011	6	女	Durv/Trem	大腸穿孔	4	99	1	中止	後遺症
NEPTUNE	7	女	Durv/Trem	大腸穿孔	4	109	4	非該当	後遺症
D4190C00002	5	男	Durv	食道穿孔	3	12	不明	中止	未回復
022	7	男	Durv	小腸穿孔	4	45	1	非該当	回復

* : MedDRA ver.23.1、D4190C00002 試験：進行固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験、D4190C00011 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第 I 相試験

表 105 重篤な消化管穿孔（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の処置	転帰
POSEIDON	6	男	T/D/Chemo	穿孔性胃潰瘍	5	70	不明	非該当	死亡
HIMALAYA	6	男	Durv/Trem75	腹膜炎	3	5	14	不変	回復
D4880C00003	6	男	Trem	腸管穿孔	5	80	1	不変	死亡
	7	男	Trem	腸管穿孔	4	72	1	不変	後遺症
	5	男	Trem	憩室穿孔	4	56	不明	不変	未回復
D4190C00011	6	女	Durv/Trem	大腸穿孔	4	99	1	中止	後遺症
NEPTUNE	7	女	Durv/Trem	大腸穿孔	4	109	4	非該当	後遺症

* : MedDRA ver.23.1、D4190C00011 試験：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした海外第 I 相試験、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第 II 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験を含む臨床試験において Trem との因果関係の否定されない重篤な消化管穿孔が認められたこと等から、Trem の投与に際して消化管穿孔の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管穿孔の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注意喚起する必要があると判断した。

一方、Durv については、臨床試験で認められた重篤な消化管穿孔に関して、併用薬剤の影響等の他の原因は否定できないものの、Durv との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔が認められたことを考慮すると、消化管穿孔の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管穿孔の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.1.16 移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病について

申請者は、Trem 投与による移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病について、以下のように説明している。

現時点において、Trem の臨床試験において、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に対して Trem を投与した際の移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病に関する報告は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Trem と同様に CTLA-4 を阻害するイピリムマブの添付文書において、固形臓器の移植歴のある患者に抗 CTLA-4 抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応（造血幹細胞移植歴を含む）が発現するおそれがある

る旨が注意喚起されているものの、Trem 投与による移植臓器拒絶反応又は移植片対宿主病の発現は認められていないことから、Trem との関連に関して明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.1.17 敗血症について

申請者は、Durv 投与及び Trem 投与による敗血症について、以下のように説明している。

敗血症として、MedDRA PT の「全身性炎症反応症候群」、「敗血症」及び「敗血症性ショック」を集計した。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験における敗血症の発現状況は表 106 及び表 107 のとおりであった。

表 106 敗血症の発現状況 (POSEIDON 試験)

PT*1	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
敗血症*2	7 (2.1)	7 (2.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)
敗血症	6 (1.8)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
敗血症性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

*1: MedDRA ver.23.1、*2: 集計対象とされた事象の合計

表 107 敗血症の発現状況 (HIMALAYA 試験)

PT*1	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
敗血症*2	12 (3.1)	11 (2.8)	6 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.1)	3 (0.8)
敗血症	8 (2.1)	7 (1.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
敗血症性ショック	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)

*1: MedDRA ver.23.1、*2: 集計対象とされた事象の合計

POSEIDON 試験において、死亡に至った敗血症は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9%: 敗血症 3 例)、D/Chemo 群で 1/334 例 (0.3%: 敗血症 1 例)、Chemo 群で 1/333 例 (0.3%: 敗血症 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の敗血症 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な敗血症は T/D/Chemo 群で 6/330 例 (1.8%: 敗血症 5 例、敗血症性ショック 1 例)、D/Chemo 群で 2/334 例 (0.6%: 敗血症 2 例)、Chemo 群で 3/333 例 (0.9%: 敗血症 2 例、敗血症性ショック 1 例) に認められ、うち、T/D/Chemo 群の敗血症 4 例、Chemo 群の敗血症性ショック 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った敗血症は T/D/Chemo 群で 3/330 例 (0.9%: 敗血症 3 例)、D/Chemo 群で 1/334 例 (0.3%: 敗血症 1 例) に認められた。Trem の投与中止に至った敗血症は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6%: 敗血症 2 例) に認められた。Durv の休薬に至った敗血症は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6%: 敗血症 2 例) に認められた。Trem の休薬に至った敗血症は T/D/Chemo 群で 2/330 例 (0.6%: 敗血症 2 例) に認められた。

HIMALAYA 試験において、死亡に至った敗血症は Durv/Trem 群で 2/388 例 (0.5%: 敗血症及び敗血症性ショック各 1 例) に、Durv 群で 1/388 例 (0.3%: 敗血症性ショック 1 例)、ソラフェニブ群で 1/374

例（0.3%：敗血症性ショック 1 例）に認められた。重篤な敗血症は Durv/Trem 群で 11/388 例（2.8%：敗血症 8 例、敗血症性ショック 3 例）、Durv 群で 5/388 例（1.3%：敗血症 4 例、敗血症性ショック 1 例）、ソラフェニブ群で 1/374 例（0.3%：敗血症性ショック 1 例）に認められ、うち、Durv/Trem 群の敗血症性ショック 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Durv の投与中止に至った敗血症は Durv/Trem 群で 2/388 例（0.5%：敗血症及び敗血症性ショック各 1 例）、Durv 群で 1/388 例（0.3%：敗血症性ショック 1 例）に認められた。Durv の休薬に至った敗血症は Durv/Trem 群で 2/388 例（0.5%：敗血症 2 例）、Durv 群で 1/388 例（0.3%：敗血症 1 例）に認められた。

敗血症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、POSEIDON 試験の T/D/Chemo 群、D/Chemo 群及び Chemo 群、並びに HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群、Durv 群及びソラフェニブ群において、それぞれ 35（8、185）、161（146、176）、92（67、233）、370（27、720）、55（28、494）及び 178（20、853）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた Durv 又は Trem を用いた臨床試験において、Durv 又は Trem 投与により重篤な敗血症（Durv 又は Trem との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 108 及び表 109 のとおりであった。

表 108 重篤な敗血症（Durv との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Durv の 処置	転帰
POSEIDON	6■	女	T/D/Chemo	敗血症	4	20	不明	不変	未回復
	7■	男	T/D/Chemo	敗血症	5	185	不明	中止	死亡
HIMALAYA	8■	男	Durv/Trem	敗血症性ショック	4	76	72	中止	軽快
	7■	女	Durv/Trem75	敗血症性ショック	5	98	2	中止	死亡
DANUBE	5■	男	Durv	敗血症	4	16	3	不変	回復
	6■	男	Durv/Trem	敗血症性ショック	5	110	1	中止	死亡
NEPTUNE	5■	女	Durv/Trem	敗血症性ショック	5	283	不明	中止	死亡
022	6■	男	Durv/Trem	敗血症	3	118	3	休薬	回復

*：MedDRA ver.23.1、DANUBE 試験：根治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

表 109 重篤な敗血症（Trem との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	レジメン	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Trem の 処置	転帰
POSEIDON	6■	女	T/D/Chemo	敗血症	4	20	不明	不変	未回復
HIMALAYA	7■	女	Durv/Trem75	敗血症性ショック	5	98	2	非該当	死亡
D4880C00003	6■	男	Trem	敗血症	4	74	不明	不変	未回復
	5■	男	Trem	敗血症	3	66	6	中止	回復
DANUBE	6■	男	Durv/Trem	敗血症性ショック	5	110	1	非該当	死亡

*：MedDRA ver.23.1、D4880C00003 試験：切除不能な進行・再発の悪性中皮腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、DANUBE 試験：根治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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、D/Chemo 群又は Chemo 群と比較して T/D/Chemo 群、及び Durv 群又はソラフェニブ群と比較して Durv/Trem 群において重篤な敗血症の発現率に高い傾向が認められたものの、併用される細胞傷害性抗悪性腫瘍剤等による影響が否定できないことから、Trem 投

与による敗血症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、Trem を用いた臨床試験において認められた死亡例を含む重篤な敗血症には、重度の皮膚障害又は重度の下痢・大腸炎に伴って発現した症例が認められたことから、これらの事象から敗血症に至ることがある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

一方、Durv については、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験において、Chemo 群又はソラフェニブ群と D/Chemo 群又は Durv 群との間で敗血症の発現状況に明確な差異は認められなかったこと等から、特段の注意喚起は不要と判断した。

7.R.2 Durv 及び Trem の休薬・中止の目安について

申請者は、Durv 及び Trem の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験では、副作用が発現した際の Durv 及び Trem 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 Durv 及び Trem の臨床的有用性が示されたことから、当該基準等を基に、用法・用量に関連する注意の項に設定する。なお、Durv については、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設定する。

- HIMALAYA 試験の試験設定等に基づいて、ベースライン時の AST 又は ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍患者が肝機能障害を発現した際の休薬・中止の目安を追加する。
- NCCN ガイドライン（免疫療法の毒性管理）（v.1.2022）等を参考に、肝機能障害発現時の休薬・中止の目安を修正する。
- 新たに注意が必要と考えた（7.R.1 参照）、腸管穿孔及び脳炎に関する休薬・中止の目安を追加する。
- 心筋炎、重症筋無力症及び脳炎の重篤性を考慮し、Grade 2～4 の場合に一律中止とする。

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 POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験では、神経障害及び皮膚障害として Stevens-Johnson 症候群又は中毒性表皮壊死融解症を発現した場合の休薬・中止の目安も設定されていたことを考慮すると、当該内容についても添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

以上より、Durv 及び Trem の用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<Durv>

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

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Durv 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3～10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合 	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3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、Durv 以外に原因がない場合 	Durv の投与を中止する。

副作用	程度	処置
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、Durv 以外に原因がない場合 	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで Durv を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 AST 若しくは ALT がベースラインの2.5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、Durv 以外に原因がない場合 	Durv 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 Durv を休薬する。
	Grade 3の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。 Trem との併用の場合は、Durv の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	Durv 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 Durv 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 Durv 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	Durv の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Durv 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、Durv の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Durv 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、Durv の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	Durv 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 4の場合 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) の場合 	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
		Durv の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	Durv 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	Durv 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 Durv を休薬する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

< Trem >

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

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Trem 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、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合 	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3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、Trem 以外に原因がない場合 	Trem の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで Trem を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し Trem 以外に原因がない場合 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 	Trem 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 Trem を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Trem の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	Trem 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 Trem 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 Trem 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	Trem の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Trem 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、Trem の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Trem の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Trem 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、Trem の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	Trem 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 4の場合 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) の場合 	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
		Trem の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	Trem 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	Trem 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 Trem を休薬する。
	Grade 4の場合	Trem の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.3 製造販売後の検討事項について

申請者は、Durv 及び Trem の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①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに②切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与に係る安全性を検討することを目的とした全例調査方式による製造販売後調査を計画している。それぞれの調査計画の概要は、下記のとおりである。

- ① 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした T/D/Chemo 投与の製造販売後調査
 - 安全性検討事項：T/D/Chemo 投与時に特に注意すべき事象である ILD、大腸炎・重度の下痢、腸管穿孔、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、膵炎、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、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を設定した。
 - 調査予定症例数：上記の安全性検討事項に設定した事象の POSEIDON 試験における発現率等を考慮し、200 例と設定した。
 - 観察期間：上記の安全性検討事項に設定した事象の POSEIDON 試験における発現時期等を考慮し、52 週間と設定した。
- ② 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした Durv/Trem 投与及び Durv 投与の製造販売後調査
 - 安全性検討事項：HIMALAYA 試験における肝機能障害の発現状況を踏まえ、肝機能障害を設定した。加えて、Durv/Trem 投与時及び Durv 投与時に特に注意すべき事象である、ILD、大腸炎・重度の下痢、腸管穿孔、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、膵炎、infusion reaction、横紋筋融解症、髄膜炎、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も設定する。
 - 調査予定症例数：HIMALAYA 試験の Durv/Trem 群及び Durv 群における肝機能障害の発現率を考慮し、Durv/Trem 投与及び Durv 単独投与、それぞれ 471 例及び 100 例と設定した。
 - 観察期間：HIMALAYA 試験の Durv/Trem 投与群及び Durv 群における肝機能障害の発現時期等を考慮し、24 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する T/D/Chemo 投与、並びに日本人の切除不能な肝細胞癌患者に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与に係る安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は当該患者を対象とする全例調査方式による調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、上記①及び②に係る製造販売後調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項：「5.2.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する Trem の投与について」、「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、筋炎、心筋炎、腎障害（間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、ILD、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、免疫性血小板減

少性紫斑病、1型糖尿病、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症（上記①に係る調査のみ）、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⁴⁶⁾を設定することが適切である。

- 調査予定症例数及び観察期間については、調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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「7.1.1 評価資料」、
「7.1.2 参考資料」及び「7.2.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 NSCLCに係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.1.1 国内第I相試験（010試験）

7.3.1.1.1 パートA

有害事象は①Trem 3 mg/kg 群で 3/4 例（75.0%）、②Trem 10 mg/kg 群で 4/4 例（100%）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、①3/4 例（75.0%）、②3/4 例（75.0%）に認められた。
各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①疲労 3 例（75.0%）、食欲減退、下痢及びそう痒症各 2 例
（50.0%）、②食欲減退、悪心及び発疹各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①1/4 例（25.0%）、②1/4 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象
は、①食欲減退 1 例（25.0%）、②脱水 1 例（25.0%）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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.1.2 パートB

有害事象は①コホート1で 4/4 例（100%）、②コホート2で 5/6 例（83.3%）、③コホート3で 6/6 例
（100%）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、①3/4 例（75.0%）、②5/6 例（83.3%）、
③6/6 例（100%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①そう痒症及び発疹各 2 例
（50.0%）、②貧血、食欲減退、発疹及び倦怠感各 2 例（33.3%）、③発熱、ALT 増加、AST 増加及び
GGT 増加各 3 例（50.0%）、食欲減退、不眠症、そう痒症、斑状丘疹状皮疹及び倦怠感各 2 例（33.3%）
であった。

重篤な有害事象は、①2/4 例（50.0%）、②3/6 例（50.0%）、③3/6 例（50.0%）に認められた。認めら
れた重篤な有害事象は、①急性胆嚢炎、薬物性肝障害、胃腸炎、急性肝炎、重症筋無力症、急性膵炎、
肺炎及び発熱各 1 例（25.0%）、②血中コルチコトロピン異常、胆管炎、十二指腸潰瘍及び急性膵炎各 1
例（16.7%）、③斑状丘疹状皮疹、脱水、高血糖及び間質性肺疾患各 1 例（16.7%）であり、うち、①胃
腸炎、急性肝炎、重症筋無力症、急性膵炎、肺炎及び発熱各 1 例、②血中コルチコトロピン異常及び十
二指腸潰瘍各 1 例、③斑状丘疹状皮疹、脱水、高血糖及び間質性肺疾患各 1 例は、治験薬との因果関係
が否定されなかった。

⁴⁶⁾ 現在審査中である、治癒切除不能な胆道癌（令和4年3月30日付け一変申請）に係る審査において設定が必要と判断した安全性検討事項を含む。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①2/4例（50.0%）、②2/6例（33.3%）、③1/6例（16.7%）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、①急性肝炎、下垂体炎及び重症筋無力症各1例（25.0%）、②貧血及び十二指腸潰瘍各1例（16.7%）、③高血糖1例（16.7%）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。

7.3.1.1.3 パート C

有害事象は 38/41 例（92.7%）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 38/41 例（92.7%）に認められた。5 例以上に認められた有害事象は、下痢及び発疹各 17 例（41.5%）、便秘及びそう痒症各 7 例（17.1%）、食欲減退 6 例（14.6%）、肝機能異常 5 例（12.2%）であった。

重篤な有害事象は 22/41 例（53.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 4 例（9.8%）、下垂体機能低下症 3 例（7.3%）、肺臓炎、腸炎、急性膵炎及び発疹各 2 例（4.9%）であり、うち、下痢 4 例、下垂体機能低下症 3 例、肺臓炎、腸炎及び発疹各 2 例、急性膵炎 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 16/41 例（39.0%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 4 例（9.8%）、下垂体機能低下症 3 例（7.3%）、腸炎、急性膵炎及び発疹各 2 例（4.9%）であった。このうち、下痢 4 例、下垂体機能低下症 3 例、腸炎及び発疹各 2 例、急性膵炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

有害事象は T/D/Chemo 群で 321/330 例（97.3%）、D/Chemo 群で 321/334 例（96.1%）、Chemo 群で 320/333 例（96.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は T/D/Chemo 群で 306/330 例（92.7%）、D/Chemo 群で 296/334 例（88.6%）、Chemo 群で 298/333 例（89.5%）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 110 のとおりであった。

表 110 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)					
	T/D/Chemo 群 330 例		D/Chemo 群 334 例		Chemo 群 333 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	321 (97.3)	217 (65.8)	321 (96.1)	217 (65.0)	320 (96.1)	202 (60.7)
血液およびリンパ系障害						
貧血	164 (49.7)	68 (20.6)	151 (45.2)	59 (17.7)	163 (48.9)	75 (22.5)
好中球減少症	99 (30.0)	56 (17.0)	79 (23.7)	46 (13.8)	78 (23.4)	41 (12.3)
血小板減少症	60 (18.2)	18 (5.5)	43 (12.9)	16 (4.8)	57 (17.1)	17 (5.1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	93 (28.2)	5 (1.5)	72 (21.6)	2 (0.6)	82 (24.6)	4 (1.2)
胃腸障害						
便秘	63 (19.1)	0	72 (21.6)	0	79 (23.7)	2 (0.6)
下痢	71 (21.5)	5 (1.5)	60 (18.0)	5 (1.5)	51 (15.3)	5 (1.5)
悪心	137 (41.5)	6 (1.8)	121 (36.2)	2 (0.6)	122 (36.6)	7 (2.1)
嘔吐	60 (18.2)	4 (1.2)	52 (15.6)	4 (1.2)	45 (13.5)	5 (1.5)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	64 (19.4)	4 (1.2)	47 (14.1)	4 (1.2)	22 (6.6)	0
一般・全身障害および投 与部位の状態						
無力症	56 (17.0)	12 (3.6)	33 (9.9)	5 (1.5)	41 (12.3)	8 (2.4)
疲労	81 (24.5)	8 (2.4)	81 (24.3)	12 (3.6)	74 (22.2)	9 (2.7)
発熱	53 (16.1)	0	31 (9.3)	0	23 (6.9)	0
臨床検査						
好中球数減少	39 (11.8)	25 (7.6)	46 (13.8)	25 (7.5)	59 (17.7)	25 (7.5)

重篤な有害事象は T/D/Chemo 群で 146/330 例 (44.2%)、D/Chemo 群で 134/334 例 (40.1%)、Chemo 群で 117/333 例 (35.1%) 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、T/D/Chemo 群で肺炎 36 例 (10.9%)、貧血 18 例 (5.5%)、下痢、血小板減少症及び発熱各 8 例 (2.4%)、発熱性好中球減少症 7 例 (2.1%)、肺臓炎及び急性腎障害各 6 例 (1.8%)、大腸炎、肺塞栓症及び敗血症各 5 例 (1.5%)、D/Chemo 群で貧血 23 例 (6.9%)、肺炎 21 例 (6.3%)、咯血 7 例 (2.1%)、好中球減少症、血小板減少症及び死亡各 6 例 (1.8%)、肺臓炎、発熱性好中球減少症及び汎血球減少症各 5 例 (1.5%)、Chemo 群で貧血 21 例 (6.3%)、肺炎 16 例 (4.8%)、肺塞栓症 9 例 (2.7%)、慢性閉塞性肺疾患 5 例 (1.5%) であった。このうち、T/D/Chemo 群の貧血 15 例、肺炎 12 例、血小板減少症 8 例、発熱性好中球減少症 7 例、下痢 6 例、大腸炎及び肺臓炎各 5 例、発熱及び敗血症各 4 例、急性腎障害 3 例、肺塞栓症 1 例、D/Chemo 群の貧血 22 例、好中球減少症、血小板減少症、肺臓炎、発熱性好中球減少症及び汎血球減少症 各 5 例、肺炎 4 例、死亡 1 例、Chemo 群の貧血 20 例、肺炎 8 例、肺塞栓症 3 例、慢性閉塞性肺疾患 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 T/D/Chemo 群で 73/330 例 (22.1%)、D/Chemo 群で 68/334 例 (20.4%)、Chemo 群で 51/333 例 (15.3%) 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、T/D/Chemo 群で肺炎 8 例 (2.4%)、貧血 5 例 (1.5%)、血中クレアチニン増加及び急性腎障害各 4 例 (1.2%)、肺臓炎及び敗血症各 3 例 (0.9%)、D/Chemo 群で貧血 6 例 (1.8%)、肺炎 4 例 (1.2%)、疲労、好中球減少症、ALT 増加、肺臓炎、肺塞栓症及び腎不全各 3 例 (0.9%)、Chemo 群で肺炎 7 例 (2.1%)、貧血及び肺塞栓症各 4 例 (1.2%)、発熱性好中球減少症 3 例 (0.9%) であった。このうち、T/D/Chemo 群の貧血、血中クレアチニン増加、肺臓炎、敗血症及び急性腎障害各 3 例、肺炎 2 例、D/Chemo 群の貧血 5 例、疲労、ALT 増加、肺臓炎及び腎不全各 3 例、好中球減少症 2 例、

肺塞栓症 1 例、Chemo 群の貧血及び肺炎各 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、肺塞栓症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (NEPTUNE 試験)

有害事象は Durv/Trem 群で 376/410 例 (91.7%)、Chemo 群で 375/399 例 (94.0%) 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 Durv/Trem 群で 280/410 例 (68.3%)、Chemo 群で 325/399 例 (81.5%) 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 111 のとおりであった。

表 111 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	Durv/Trem 群 410 例		Chemo 群 399 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	376 (91.7)	219 (53.4)	375 (94.0)	184 (46.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	59 (14.4)	8 (2.0)	153 (38.3)	47 (11.8)
好中球減少症	4 (1.0)	1 (0.2)	72 (18.0)	30 (7.5)
血小板減少症	5 (1.2)	2 (0.5)	52 (13.0)	21 (5.3)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	51 (12.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	72 (17.6)	6 (1.5)	73 (18.3)	4 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	47 (11.5)	0	19 (4.8)	1 (0.3)
胃腸障害				
便秘	60 (14.6)	1 (0.2)	84 (21.1)	1 (0.3)
下痢	78 (19.0)	6 (1.5)	40 (10.0)	4 (1.0)
悪心	59 (14.4)	1 (0.2)	129 (32.3)	2 (0.5)
嘔吐	32 (7.8)	2 (0.5)	59 (14.8)	7 (1.8)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	3 (0.7)	0	50 (12.5)	2 (0.5)
そう痒症	51 (12.4)	2 (0.5)	11 (2.8)	1 (0.3)
発疹	58 (14.1)	2 (0.5)	24 (6.0)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	52 (12.7)	8 (2.0)	53 (13.3)	5 (1.3)
疲労	57 (13.9)	2 (0.5)	74 (18.5)	5 (1.3)
発熱	48 (11.7)	2 (0.5)	32 (8.0)	1 (0.3)
臨床検査				
体重減少	45 (11.0)	4 (1.0)	16 (4.0)	1 (0.3)

重篤な有害事象は Durv/Trem 群で 193/410 例 (47.1%)、Chemo 群で 112/399 例 (28.1%) 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、Durv/Trem 群で肺炎 27 例 (6.6%)、肺臓炎 16 例 (3.9%)、発熱 12 例 (2.9%)、下痢 9 例 (2.2%)、下気道感染 7 例 (1.7%)、呼吸困難、胸水及び死亡各 5 例 (1.2%)、Chemo 群で肺炎 13 例 (3.3%)、貧血 11 例 (2.8%)、好中球減少性敗血症 6 例 (1.5%)、発熱性好中球減少症 5 例 (1.3%) であった。このうち、Durv/Trem 群の肺臓炎 16 例、下痢 8 例、発熱 5 例、肺炎 3 例、呼吸困難 1 例、Chemo 群の貧血 9 例、好中球減少性敗血症 6 例、発熱性好中球減少症 5 例、肺炎 4 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 Durv/Trem 群で 99/410 例 (24.1%)、Chemo 群で 73/399 例 (18.3%) 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 Durv/Trem 群で肺臓炎 13 例 (3.2%)、無力症 5 例 (1.2%)、ALT 増加及び死亡各 4 例 (1.0%)、下痢、肺炎、呼吸困難及

び大腸炎各 3 例 (0.7%)、Chemo 群で貧血 7 例 (1.8%)、血中クレアチニン増加 6 例 (1.5%)、無力症 4 例 (1.0%)、悪心、疲労、肺炎、末梢性ニューロパチー、急性腎障害及び腎機能障害各 3 例 (0.8%) であった。このうち、Durv/Trem 群の肺臓炎 13 例、ALT 増加 4 例、下痢及び大腸炎各 3 例、無力症及び肺炎各 1 例、Chemo 群の血中クレアチニン増加 6 例、貧血 4 例、悪心、末梢性ニューロパチー、急性腎障害及び腎機能障害各 3 例、疲労 2 例、無力症及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.4 海外第 I b 相試験 (006 試験)

7.3.1.4.1 用量漸増パート

有害事象は①コホート 1a で 3/3 例 (100%)、②コホート 2a で 3/3 例 (100%)、③コホート 3a で 18/18 例 (100%)、④コホート 3b で 3/3 例 (100%)、⑤コホート 4 で 17/18 例 (94.4%)、⑥コホート 4a で 14/14 例 (100%)、⑦コホート 5 で 9/9 例 (100%)、⑧コホート 5a で 6/6 例 (100%)、⑨コホート 8 で 17/17 例 (100%)、⑩コホート 9 で 11/11 例 (100%) 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①1/3 例 (33.3%)、②3/3 例 (100%)、③14/18 例 (77.8%)、④3/3 例 (100%)、⑤12/18 例 (66.7%)、⑥13/14 例 (92.9%)、⑦8/9 例 (88.9%)、⑧5/6 例 (83.3%)、⑨16/17 例 (94.1%)、⑩11/11 例 (100%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められ、かつ発現率が 30%以上の有害事象は、②そう痒症 2 例 (66.7%)、③疲労 9 例 (50.0%)、下痢 8 例 (44.4%)、発熱 6 例 (33.3%)、④貧血、下痢、悪心、嘔吐及びアミラーゼ増加各 2 例 (66.7%)、⑤下痢 6 例 (33.3%)、⑥下痢 7 例 (50.0%)、呼吸困難及び疲労各 5 例 (35.7%)、⑦疲労 5 例 (55.6%)、咳嗽、下痢及びそう痒症各 4 例 (44.4%)、食欲減退、悪心、皮膚乾燥、発疹及び筋痙縮各 3 例 (33.3%)、⑧下痢 4 例 (66.7%)、嘔吐 3 例 (50.0%)、脱水、不安、悪心、筋力低下、疲労、ALT 増加、アミラーゼ増加、AST 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、GGT 増加、リパーゼ増加、遊離サイロキシン減少及び遊離トリヨードチロニン減少各 2 例 (33.3%)、⑨下痢 9 例 (52.9%)、呼吸困難 8 例 (47.1%)、悪心 7 例 (41.2%)、貧血及び疲労各 6 例 (35.3%)、⑩下痢 5 例 (45.5%)、食欲減退、呼吸困難、発疹及び疲労各 4 例 (36.4%) であった (①は該当なし)。

重篤な有害事象は、①0 例、②2/3 例 (66.7%)、③11/18 例 (61.1%)、④2/3 例 (66.7%)、⑤7/18 例 (38.9%)、⑥10/14 例 (71.4%)、⑦8/9 例 (88.9%)、⑧6/6 例 (100.0%)、⑨9/17 例 (52.9%)、⑩9/11 例 (81.8%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③疲労、下痢及び食欲減退各 2 例 (11.1%)、⑥肺炎、脱水、低血圧及び肺臓炎各 2 例 (14.3%)、⑦下痢、大腸炎、肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (22.2%)、⑧下痢 3 例 (50.0%)、脱水 2 例 (33.3%)、⑨呼吸困難 3 例 (17.6%)、⑩大腸炎 3 例 (27.3%)、呼吸困難 2 例 (18.2%) であり、うち、③下痢 2 例、食欲減退 1 例、⑥肺臓炎 2 例、脱水及び低血圧各 1 例、⑦下痢、大腸炎及び肺臓炎各 2 例、斑状丘疹状皮疹 1 例、⑧下痢 3 例、脱水 1 例、⑨呼吸困難 1 例、⑩大腸炎 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、①0 例、②1/3 例 (33.3%)、③5/18 例 (27.8%)、④2/3 例 (66.7%)、⑤2/18 例 (11.1%)、⑥4/14 例 (28.6%)、⑦5/9 例 (55.6%)、⑧4/6 例 (66.7%)、⑨4/17 例 (23.5%)、⑩6/11 例 (54.5%) に認められた。各コホートで 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、③下痢 2 例 (11.1%)、⑥大腸炎及び肺臓炎 各 2 例 (14.3%)、⑦大腸炎及び肺臓炎 各 2 例 (22.2%)、⑨下痢 2 例 (11.8%)、⑩大腸炎 3 例 (27.3%)、肺臓炎 2 例 (18.2%) 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。

7.3.1.4.2 用量拡大パート

有害事象は 346/355 例 (97.5%) 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 266/355 例 (74.9%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、疲労 114 例 (32.1%)、呼吸困難 108 例 (30.4%)、下痢 95 例 (26.8%)、食欲減退 94 例 (26.5%)、便秘及び悪心各 77 例 (21.7%)、咳嗽 68 例 (19.2%)、そう痒症 66 例 (18.6%)、貧血 57 例 (16.1%)、関節痛 56 例 (15.8%) であった。

重篤な有害事象は 165/355 例 (46.5%) に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 23 例 (6.5%)、大腸炎 13 例 (3.7%)、肺塞栓症 12 例 (3.4%)、下痢及び胸水各 10 例 (2.8%)、呼吸困難 9 例 (2.5%)、肺臓炎 8 例 (2.3%)、脱水 7 例 (2.0%) であり、うち、大腸炎 13 例、下痢 9 例、肺臓炎 8 例、脱水、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 36/355 例 (10.1%) に認められた。発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎 6 例 (1.7%)、下痢 5 例 (1.4%)、肺臓炎 4 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 肝細胞癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

7.3.2.1 国際共同第 I / II 相試験 (022 試験)

7.3.2.1.1 パート 2A

有害事象は①Durv 群で 37/39 例 (94.9%)、②Trem 群で 35/36 例 (97.2%)、③Durv/Trem 群で 39/39 例 (100%) 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①25/39 例 (64.1%)、②30/36 例 (83.3%)、③29/39 例 (74.4%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、①疲労 14 例 (35.9%)、AST 増加 13 例 (33.3%)、ALT 増加 11 例 (28.2%)、そう痒症 9 例 (23.1%)、下痢 8 例 (20.5%)、②そう痒症 15 例 (41.7%)、疲労 12 例 (33.3%)、発疹及び AST 増加各 11 例 (30.6%)、腹痛 10 例 (27.8%)、食欲減退 9 例 (25.0%)、リパーゼ増加 8 例 (22.2%)、③発熱 11 例 (28.2%)、そう痒症 10 例 (25.6%)、AST 増加 9 例 (23.1%)、発疹、疲労及び末梢性浮腫各 8 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は、①17/39 例 (43.6%)、②20/36 例 (55.6%)、③19/39 例 (48.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肝機能異常 6 例 (15.4%)、②下痢 3 例 (8.3%)、呼吸困難、食道静脈瘤出血及び肺炎各 2 例 (5.6%)、③発熱 4 例 (10.3%) であり、うち、①肝機能異常 3 例、②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、①7/39 例 (17.9%)、②7/36 例 (19.4%)、③7/39 例 (17.9%) 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、①肝機能異常 2 例 (5.1%)、②血中ビリルビン増加、下痢及び肝機能異常各 2 例 (5.6%) であり、うち、①肝機能異常 2 例、②下痢 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.1.2 パート 2B

有害事象は 10/10 例 (100%) 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 9/10 例 (90.0%) に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、そう痒症 6 例 (60.0%)、発疹及び ALT 増加各 5 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、4/10 例 (40.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.1.3 パート 3

有害事象は、①Durv 群 58/62 例 (93.5%)、②Durv/Trem 群 63/64 例 (98.4) %、③Trem 群 32/33 例 (97.0%)、④Durv/Trem75 群 41/43 例 (95.3%) 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①37/62 例 (59.7%)、②52/64 例 (81.3%)、③28/33 例 (84.8%)、④29/43 例 (67.4%) に認められた。各群で発現率が 15%以上の有害事象は、①AST 増加 13 例 (21.0%)、ALT 増加 12 例 (19.4%)、腹痛、下痢及びそう痒症各 11 例 (17.7%)、背部痛、疲労及び末梢性浮腫各 10 例 (16.1%)、②そう痒症及び発疹 23 例 (35.9%)、AST 増加 19 例 (29.7%)、疲労 16 例 (25.0%)、発熱 13 例 (20.3%)、咳嗽、腹痛、末梢性浮腫及び ALT 増加各 12 例 (18.8%)、下痢 11 例 (17.2%)、食欲減退 10 例 (15.6%)、③下痢 14 例 (42.4%)、そう痒症 13 例 (39.4%)、発疹 9 例 (27.3%)、食欲減退、悪心及び AST 増加各 8 例 (24.2%)、疲労 7 例 (21.2%)、不眠症及びリパーゼ増加各 6 例 (18.2%)、腹痛及びアミラーゼ増加各 5 例 (15.2%)、④AST 増加 12 例 (27.9%)、そう痒症 11 例 (25.6%)、下痢 9 例 (20.9%)、咳嗽及び ALT 増加各 8 例 (18.6%)、食欲減退及び疲労各 7 例 (16.3%) であった。

重篤な有害事象は、①28/62 例 (45.2%)、②28/64 例 (43.8%)、③16/33 例 (48.5%)、④18/43 例 (41.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①腹水及び肝機能異常各 3 例 (4.8%)、下痢、急性腎障害及び細菌性腹膜炎各 2 例 (3.2%)、②大腸炎 4 例 (6.3%)、発熱及び肺炎各 3 例 (4.7%)、腹痛、血中ビリルビン増加、急性腎障害及び肺塞栓症各 2 例 (3.1%)、③下痢 3 例 (9.1%)、食道静脈瘤出血 2 例 (6.1%)、④肺炎 3 例 (7.0%) であり、うち、①下痢及び肝機能異常各 1 例、②大腸炎 3 例、発熱及び肺炎各 1 例、③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、①7/62 例 (11.3%)、②10/64 例 (15.6%)、③7/33 例 (21.2%)、④5/43 例 (11.6%) 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なかった。

7.3.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (HIMALAYA 試験)

有害事象は Durv/Trem 群で 378/388 例 (97.4%)、Durv 群で 345/388 例 (88.9%)、ソラフェニブ群で 357/374 例 (95.5%) 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 Durv/Trem 群で 294/388 例 (75.8%)、Durv 群で 202/388 例 (52.1%)、ソラフェニブ群で 317/374 例 (84.8%) 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 112 のとおりであった。

表 112 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)					
	Durv/Trem 群 388 例		Durv 群 388 例		ソラフェニブ群 374 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	378 (97.4)	211 (54.4)	345 (88.9)	158 (40.7)	357 (95.5)	210 (56.1)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	47 (12.1)	0	19 (4.9)	0	16 (4.3)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	66 (17.0)	5 (1.3)	53 (13.7)	2 (0.5)	67 (17.9)	3 (0.8)
精神障害						
不眠症	40 (10.3)	1 (0.3)	21 (5.4)	0	16 (4.3)	0
血管障害						
高血圧	23 (5.9)	7 (1.8)	17 (4.4)	4 (1.0)	68 (18.2)	23 (6.1)
胃腸障害						
腹痛	46 (11.9)	5 (1.3)	37 (9.5)	4 (1.0)	64 (17.1)	12 (3.2)
便秘	36 (9.3)	0	42 (10.8)	0	35 (9.4)	0
下痢	103 (26.5)	17 (4.4)	58 (14.9)	6 (1.5)	167 (44.7)	16 (4.3)
悪心	47 (12.1)	0	37 (9.5)	0	53 (14.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	54 (14.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	174 (46.5)	34 (9.1)
そう痒症	89 (22.9)	0	56 (14.4)	0	24 (6.4)	1 (0.3)
発疹	87 (22.4)	6 (1.5)	40 (10.3)	1 (0.3)	52 (13.9)	4 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	39 (10.1)	7 (1.8)	49 (12.6)	9 (2.3)	44 (11.8)	10 (2.7)
疲労	66 (17.0)	8 (2.1)	38 (9.8)	0	71 (19.0)	11 (2.9)
発熱	51 (13.1)	1 (0.3)	36 (9.3)	7 (1.8)	33 (8.8)	0
臨床検査						
ALT 増加	36 (9.3)	10 (2.6)	44 (11.3)	12 (3.1)	20 (5.3)	7 (1.9)
AST 増加	48 (12.4)	20 (5.2)	56 (14.4)	26 (6.7)	24 (6.4)	12 (3.2)

重篤な有害事象は Durv/Trem 群で 157/388 例 (40.5%)、Durv 群で 115/388 例 (29.6%)、ソラフェニブ群で 111/374 例 (29.7%) 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、Durv/Trem 群で下痢 9 例 (2.3%)、敗血症 8 例 (2.1%)、肺炎、胃腸出血及び上部消化管出血各 7 例 (1.8%)、大腸炎 6 例 (1.5%)、貧血 5 例 (1.3%)、Durv 群で死亡 8 例 (2.1%)、発熱 6 例 (1.5%)、胃腸出血及び肝機能異常各 5 例 (1.3%)、ソラフェニブ群で肺炎 8 例 (2.1%)、腹痛及び下痢各 6 例 (1.6%)、肝不全及び死亡各 5 例 (1.3%) であった。このうち、Durv/Trem 群の下痢 7 例、大腸炎 6 例、Durv 群の肝機能異常 5 例、発熱 2 例、ソラフェニブ群の下痢 6 例、肝不全 2 例、腹痛 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 Durv/Trem 群で 53/388 例 (13.7%)、Durv 群で 32/388 例 (8.2%)、ソラフェニブ群で 63/374 例 (16.8%) 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、Durv/Trem 群で肝炎及び AST 増加各 4 例 (1.0%)、下痢、免疫性肝炎及び ALT 増加各 3 例 (0.8%)、心停止、肺臓炎、大腸炎及び発疹各 2 例 (0.5%)、Durv 群で胃腸出血、無力症、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (0.5%)、ソラフェニブ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例 (1.6%)、下痢 5 例 (1.3%)、腹痛 4 例 (1.1%)、肺炎、肝不全及び疲労各 3 例 (0.8%)、肝膿瘍、心筋梗塞、多形紅斑、そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、死亡及び血中ビリルビン増加各 2 例 (0.5%) であった。このうち、Durv/Trem 群の肝炎 4 例、免疫性肝炎 3 例、肺臓炎、大腸炎、下痢、発疹及び AST 増加各 2 例、

ALT 増加 1 例、Durv 群の ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例、ソラフェニブ群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例、下痢 5 例、疲労 3 例、腹痛、多形紅斑、そう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 2 例、肝不全及び血中ビリルビン増加各 1 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

Trem は、CTLA-4 と抗原提示細胞に発現している CD80 (B7.1) 又は CD86 (B7.2) との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の活性を亢進させること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品である。

提出された資料から、①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに②切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 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。①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに②切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与は、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、臨床的位置付け、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 4 年 11 月 14 日

申請品目

- ① [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 4 年 1 月 26 日、令和 4 年 2 月 25 日、令和 4 年 4 月 28 日¹⁾
- ② [販 売 名] イジユド点滴静注 25 mg、同点滴静注 300 mg
[一 般 名] トレメリムマブ (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 4 年 2 月 25 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

1.1.1 NSCLC について

機構は、審査報告 (1) の「7.1.R.2 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 (POSEIDON 試験) において、以下の結果が得られたこと等から、POSEIDON 試験の対象患者に対する T/D/Chemo 投与の有効性は示されたと判断した。

- 副次目的とされた T/D/Chemo 群と Chemo 群の比較において、Chemo 群に対する T/D/Chemo 群の OS の統計学的に有意な延長が示されたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.1.2 肝細胞癌について

機構は、「2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項における検討を踏まえ、全身化学療法歴のない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 (HIMALAYA 試験) の対象患者における有効性については、症例報告書と死亡診断書に記載された死亡日に齟齬が認められた 4 例の正確な生存情報に基づき再解析を行った結果に基づき評価を行う必要があると判断した。再解析後の OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 113 並びに図 13 及び図 14 のとおりであり、当該結

果に基づき、ソラフェニブ群に対する Durv/Trem 群の優越性、及びソラフェニブ群に対する Durv 群の非劣性が示されたと判断した。

表 113 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

	Durv/Trem 群	Durv 群	ソラフェニブ群
例数	393	389	389
イベント数 (%)	262 (66.7)	280 (72.0)	294 (75.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.4 [14.2, 19.6]	16.6 [14.1, 19.1]	13.8 [12.3, 16.1]
ハザード比*1	0.78 [0.65, 0.92] *2	0.86 [0.73, 1.02] *3	—
[有意水準に対応した CI]			
p 値*4 (有意水準 (両側))	0.0035 (0.0398)	0.0617 (0.0433)	—

*1 : ECOG PS (0, 1)、肝疾患 (HBV 感染、HCV 感染、その他) 及び肉眼的脈管侵襲 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 96.02%CI (95%CI : [0.66, 0.92])、*3 : 95.67%CI (95%CI : [0.73, 1.02])、*4 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

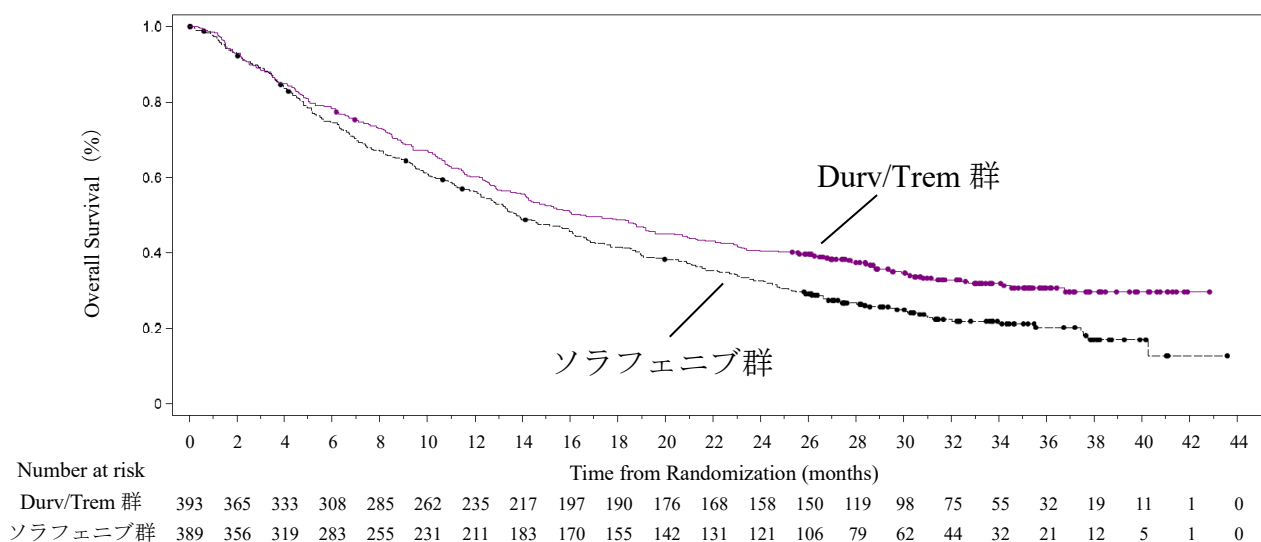


図 13 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

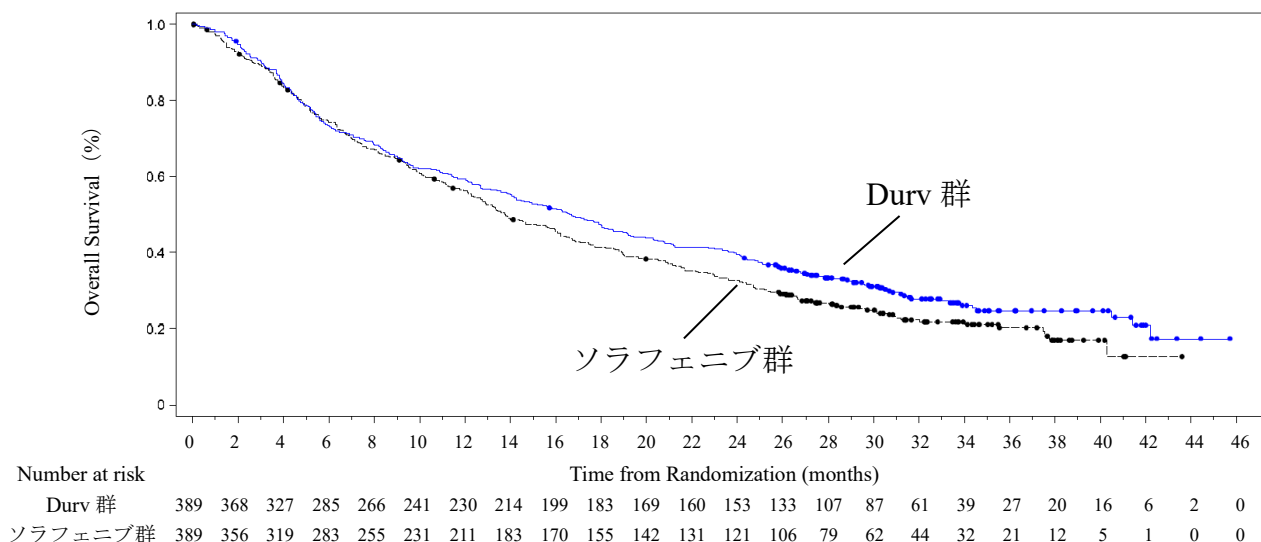


図 14 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

以上より、審査報告(1)の「7.2.R.2 有効性について」の項における有効性に関する結論に変更はなく、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞患者に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与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「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する T/D/Chemo 投与時、又は全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞患者に対する Durv/Trem 投与時及び Durv 投与時に特に注意を要する有害事象は、Durv 及び Trem についてそれぞれ以下の事象であると判断した。

<Durv>

既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象 (ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、内分泌機能障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、1型糖尿病、腎障害 (間質性腎炎等)、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、infusion reaction、横紋筋融解症、化学療法併用時の発熱性好中球減少症)に加え、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

<Trem>

大腸炎・重度の下痢、筋炎、心筋炎、腎障害、内分泌機能障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、infusion reaction、肝機能障害、ILD、脳炎、皮膚障害、末梢神経障害、膵炎及び消化管穿孔。

また、機構は、T/D/Chemo 投与、Durv/Trem 投与及び Durv 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識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、Durv、Trem 及び併用され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、それぞれの対象患者においても T/D/Chemo 投与、Durv/Trem 投与及び Durv 投与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「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、Durv 及び Trem の①NSCLC 及び②肝細胞癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

① NSCLC

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durv	切除不能な進行・再発のNSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Durv の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv 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。
Trem	切除不能な進行・再発のNSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Trem の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem 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。

② 肝細胞癌

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durv	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> • 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Durv の有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durv 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。
Trem	切除不能な肝細胞癌	<ul style="list-style-type: none"> • 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する Trem の有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Trem 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.5 用法・用量について」及び「7.2.R.5 用法・用量について」、並びに「7.R.2 Durv 及び Trem の休薬・中止の目安について」の項における検討の結果に加え、肝細胞癌に係る Trem の用法が単回投与である旨をより明確にすることが適切であると考えたことから、Durv 及び Trem の①NSCLC 及び②肝細胞癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

① NSCLC

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	Trem 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durv として、1回 1,500 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durv として、1回 1,500 mg を Q4W 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。	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • Durv 投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、Durv の休薬等を考慮すること。
Trem	Durv 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Trem として、1回 75 mg を Q3W で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、Trem として、75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • Trem 投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、Trem の休薬等を考慮すること。

② 肝細胞癌

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durv	通常、成人には Durv として、1 回 1,500 mg を Q4W 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。	<ul style="list-style-type: none"> • Durv の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。 • Durv 投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、Durv の休薬等を考慮すること。
Trem	Durv との併用において、通常、成人には Trem として、300 mg を 60 分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の投与量は 4 mg/kg (体重) とする。	<ul style="list-style-type: none"> • Trem 投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、Trem の休薬等を考慮すること。

<Durv の休薬等の目安>

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Durv 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3~10倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍まで増加した場合 	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT が基準値上限の10倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3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、Durv 以外に原因がない場合 	Durv の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT がベースラインの2.5~7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 • AST 若しくは ALT がベースラインの2.5~5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5~2倍に増加し、Durv 以外に原因がない場合 	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで Durv を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> • AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 • 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 • AST 若しくは ALT がベースラインの2.5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、Durv 以外に原因がない場合 	Durv 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 Durv を休薬する。
	Grade 3の場合	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。 • Trem との併用の場合は、Durv の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	Durv 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 Durv 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 Durv 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	Durv の投与を中止する。

副作用	程度	処置
筋炎	Grade 2又は3の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Durv 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、Durv の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	Durv の投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Durv 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、Durv の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	Durv 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 4の場合 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）の場合 	Grade 1以下に回復するまで Durv を休薬する。
		Durv の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	Durv 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	Durv 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 Durv を休薬する。
	Grade 4の場合	Durv の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

<Trem の休薬等の目安>

副作用	程度	処置
ILD	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Trem 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、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合 AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3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、Trem 以外に原因がない場合 	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
		Trem の投与を中止する。
肝機能障害 （ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者）	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで Trem を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST 若しくは ALT がベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し Trem 以外に原因がない場合 総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 	Trem 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 Trem を休薬する。
	Grade 3又は4の場合	Trem の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	Trem 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 Trem を休薬する。

副作用	程度	処置
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 Trem 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	Trem の投与を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Trem 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、Trem の投与を中止する。
	Grade 4の場合	Trem の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	Trem の投与を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下に回復するまで Trem 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、Trem の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	Trem 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 4の場合 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) の場合 	Grade 1以下に回復するまで Trem を休薬する。
		Trem の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	Trem 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	Trem 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 Trem を休薬する。
	Grade 4の場合	Trem の投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.03に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する T/D/Chemo 投与、並びに②切除不能な肝細胞癌に対する Durv/Trem 投与及び Durv 投与に係る安全性を検討することを目的として、調査予定症例数をそれぞれ①200 例、並びに②Durv/Trem 投与 471 例及び Durv 単独投与 100 例、観察期間をそれぞれ①52 週間及び②24 週間と設定した全例調査方式によ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.3 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、製造販売後の一定期間は、①T/D/Chemo 投与を受けた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、並びに②Durv/Trem 投与又は Durv 投与を受けた切除不能な肝細胞癌患者を対象とする全例調査方式による調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、上記①及び②に係る製造販売後調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 当該調査の安全性検討事項については、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、筋炎、心筋炎、腎障害（間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、ILD、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、1型糖尿病、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症（上記①に係る調査のみ）、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⁴⁷⁾を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、上記①及び②に係る製造販売後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。

- 当該調査の安全性検討事項については、上記機構の指示どおりに設定する。
- 調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、調査予定症例数及び観察期間については、それぞれ下記のとおり設定する。
 - ① 切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としたT/D/Chemo投与の製造販売後調査について、症例数200例及び観察期間52週間
 - ② 切除不能な肝細胞癌患者を対象としたDurv/Trem投与及びDurv投与の製造販売後調査について、症例数300例（Durv/Trem投与189例以上、Durv単独投与94例以上）及び観察期間24週間

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるDurv及びTremの医薬品リスク管理計画（案）について、表114及び表115に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表116～表119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。

⁴⁷⁾ 治癒切除不能な胆道癌に係る審査において設定が必要と判断した安全性検討事項を含む（「令和4年11月15日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg」参照）。

表 114 Durv の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・重度の下痢 • 肝機能障害・<u>肝炎・硬化性胆管炎</u> • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） • 1型糖尿病 • 腎障害（間質性腎炎等） • 筋炎 • 心筋炎 • 重症筋無力症 • 免疫性血小板減少性紫斑病 • <u>脳炎</u> • <u>重度の皮膚障害</u> • <u>神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</u> • <u>infusion reaction</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 化学療法併用時の発熱性好中球減少症 • <u>消化管穿孔</u> • <u>膵炎</u> • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する安全性検討事項、波線：今般の一変申請後に追加された安全性検討事項、二重下線：治癒切除不能な胆道癌に係る審査で追加予定の安全性検討事項

表 115 Trem の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・重度の下痢・消化管穿孔 • 肝機能障害・肝炎 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） • 腎障害 • 筋炎 • 心筋炎 • 脳炎 • 膵炎 • <u>infusion reaction</u> • <u>重度の皮膚障害</u> • <u>神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 116 Durv の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"> 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした使用成績調査 治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした使用成績調査 切除不能な局所進行の NSCLC における根治的放射線療法後の維持療法の患者を対象とした使用成績調査 進展型小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査 	製造販売後臨床試験（PACIFIC 試験の継続試験）	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

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、二重下線：一変申請中の効能・効果及び用法・用量（治癒切除不能な胆道癌）に対して追加予定の活動

表 117 Trem の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

表 118 NSCLC 患者を対象とした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 T/D/Chemo 投与の安全性を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	T/D/Chemo 投与を受けた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	52 週間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、筋炎、心筋炎、腎障害（間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、ILD、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、1 型糖尿病、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、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 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、体重、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

表 119 肝細胞癌患者を対象とした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 Durv/Trem 投与及び Durv 投与の安全性を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	Durv/Trem 投与又は Durv 投与を受けた切除不能な肝細胞癌患者
観察期間	24 週間
調査予定症例数	300 例（Durv/Trem 投与 189 例以上、Durv 単独投与 94 例以上）
主な調査項目	安全性検討事項：大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、筋炎、心筋炎、腎障害（間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、infusion reaction、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、ILD、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、1 型糖尿病、横紋筋融解症、髄膜炎、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 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、体重、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

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適合性書面調査を実施した。その結果、①NSCLC 及び②肝細胞癌に係る申請について、機構はそれぞれ以下のように判断した。

- ① NSCLC：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。
- ② 肝細胞癌：CTD 5.3.5.1.1 について、治験依頼者により一部の症例において正確ではない生存情報に基づき作成された症例報告書を用いて主要評価項目に関する解析が行われ、総括報告書が作成されていた。そのため、当該症例については、正確な生存情報を用いて主要評価項目に関する再解析を実施する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切である。

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 nsclc5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD nsclc5.3.5.1.2 に関する一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、Durv 及び Trem 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と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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、Durv の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。Trem は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

（イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg）

[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放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

[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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

トレメリマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む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、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。

<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。

<切除不能な肝細胞癌>

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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] (変更なし)

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] (変更なし)

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、取消線部削除)

<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>

1. 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。
＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「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。
＜進展型小細胞肺癌＞
42. 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。
＜切除不能な肝細胞癌＞
5. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
6. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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、取消線部削除）

＜効能共通＞

1. 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 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 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～<u>105</u>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<u>108</u>倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の<u>35</u>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。
肝機能障害 (ベースラインのAST 若しくはALTが基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～7倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の1.5～2倍に増加し、<u>Durv</u> 以外に原因がない場合 	<u>ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 若しくは ALT がベースラインの7倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5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、<u>Durv</u> 以外に原因がない場合 	<u>本剤の投与を中止する。</u>

副作用	程度	処置
大腸炎・下痢	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 3の場合	・ Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・ トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、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。
消化管穿孔	全 Grade	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。
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 2～3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 2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade 2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 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・ 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 ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）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若しくは投与速度を50%減速する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用 （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>

2. 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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

3. 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。

<切除不能な肝細胞癌>

4. 本剤の用法及び用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

(イジユド点滴静注 25 mg、同点滴静注 300 mg)

[効能・効果]

①イジユド点滴静注 25 mg

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

②イジユド点滴静注 300 mg

切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]

①イジユド点滴静注 25 mg

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 75 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、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75 mg を 1 回 60 分以上かけて点滴静注する。

<切除不能な肝細胞癌>

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を 60 分以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の投与量は 4 mg/kg（体重）とする。

②イジユド点滴静注 300 mg

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を 60 分以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の投与量は 4 mg/kg（体重）とする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[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]

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「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。

<切除不能な肝細胞癌>

3. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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]

<効能共通>

1. 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 Trem 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	・AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の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。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3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。
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5～5倍、かつ基準値上限の20倍以下に増加した場合	ベースラインの2.5倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの5倍超、又は基準値上限の20倍超に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの2.5倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～2倍未満に増加し本剤以外に原因がない場合。 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度	処置
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。
消化管穿孔	全 Grade	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。
心筋炎	Grade 2～4の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2～4の場合	本剤の投与を中止する。
脳炎	Grade 2～4の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade 2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 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・ 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 ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 又は中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

2. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATZ	atezolizumab (genetical recombination)	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
ATZ/BV		ATZ と BV との併用
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1日2回
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CAL	cells at the limit of in vitro cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CBDCA/nab-PTX		CBDCA と nab-PTX との併用
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CGE	capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
Chemo		NSCLC に対する白金製剤を含む標準的な化学療法 (白金製剤/GEM、白金製剤/PEM、CBDCA/PTX 又は CBDCA/nab-PTX)
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
C _{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4	細胞傷害性 T リンパ球細胞抗原-4
D/Chemo		Durv と Chemo との併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
Durv	durvalumab (genetical recombination)	デュルバルマブ (遺伝子組み換え)
Durv/Trem		Durv と Trem との併用
Durv/Trem75		Durv と Trem 75 mg との併用
D/白金製剤/ETP		Durv、白金製剤及びエトポシドの併用
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ

略語	英語	日本語
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ETP	etoposide	エトポシド
■	■	■
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FDA guidance. 2016	Guidance for Industry. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness	—
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
K _D	dissociation constant	解離定数
KRAS 遺伝子		Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ遺伝子
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
NCCN ガイドライン（肝胆道癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCCN ガイドライン（免疫療法の毒性管理）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Management of Immunotherapy-Related Toxicities	

略語	英語	日本語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	
NFκB	nuclear factor kappa B	核内因子 κB
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NLR	neutrophil to lymphocyte ratio	好中球/リンパ球比
NS0	murine myeloma cells	マウスミエローマ細胞
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
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD-L1	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド 1
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
PHA	phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
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
Q12W	quaque 12 weeks	12 週間間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
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
SEA	<i>Staphylococcal</i> enterotoxin A	ブドウ球菌エンテロトキシン A
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SQ	squamous	扁平上皮
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
T3	triiodo thyronine	トリヨウ素サイロニン
T4	thyroxine	サイロキシン
TC	tumor cell	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
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
T/D/Chemo		Trem、Durv 及び Chemo の併用
TIP	tumor and/or immune cell positivity	腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞又は免疫細胞が占める割合

略語	英語	日本語
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
Trem	tremelimumab (genetical recombination)	トレメリムマブ (遺伝子組換え)
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (肺癌)		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
国内診療ガイドライン (肝癌)		肝癌診療ガイドライン 日本肝臓学会編
抗 Trem 抗体		Trem に対する抗体
006 試験		D4190C00006 試験
010 試験		D4880C00010 試験
021 試験		KEYNOTE-021 試験
022 試験		D4190C00022 試験
189 試験		KEYNOTE-189 試験
ARCTIC 試験		D4191C00004 試験
ATLANTIC 試験		D4191C00003 試験
BASKET 試験		D4884C00001 試験
CASPIAN 試験		D419QC00001 試験
CONDOR 試験		D4193C00003 試験
DANUBE 試験		D419BC00001 試験
DETERMINE 試験		D4880C00003 試験
EAGLE 試験		D4193C00002 試験
IMbrave150 試験		YO40245 試験
HIMALAYA 試験		D419CC00002 試験
MYSTIC 試験		D419AC00001 試験
NEPTUNE 試験		D419AC00003 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
POSEIDON 試験		D419MC00004 試験
申請		製造販売承認申請
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
ネシツムマブ		ネシツムマブ (遺伝子組換え)
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤 (CBDCA 又は CDDP)
白金製剤/GEM		白金製剤と GEM との併用
白金製剤/PEM		白金製剤と PEM との併用
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩