第 2 部　CTD の概要

トレメリムマブ／デュルバルマブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
取決め 8
本概括評価本体に含まれる臨床試験 9
2.5.1 製品開発の根拠 10
2.5.1.1 緒言 10
2.5.1.2 米国における効能又は効果、用法及び用量（案） 10
2.5.1.3 背景 11
2.5.1.3.1 肝細胞癌について 11
2.5.1.3.2 切除不能な肝細胞癌に対する現在の治療法 11
2.5.1.3.3 切除不能な肝細胞癌に対するアンメットメディカルニーズ 12
2.5.1.4 科学的根拠 13
2.5.1.4.1 免疫感受性癌としての肝細胞癌 13
2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序 13
2.5.1.4.3 トレメリムマブの作用機序 13
2.5.1.4.4 肝細胞癌における２種類の免疫チェックポイント阻害の役割 14
2.5.1.5 臨床開発プログラム 14
2.5.1.5.1 本承認申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験と解析データ 15
2.5.1.5.1.1 本承認申請に用いる有効性データセット 17
2.5.1.5.1.2 本承認申請に用いる安全性データセット 17
2.5.1.5.1.3 本承認申請に用いる臨床薬理データセット 18
2.5.1.5.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 19
2.5.1.6 薬事ガイダンス 19
2.5.1.6.1 本申請に係る規制当局との主な相談内容 19
2.5.1.6.2 欧米における[redacted] 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 薬物動態 22
2.5.3.2 薬力学 23
2.5.3.3 曝露量-反応の関係 24
2.5.3.4 免疫原性 25
2.5.3.5 用量設定の根拠 25
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 申請効能又は効果における有効性評価に用いた試験の試験デザイン 26
2.5.4.1.1 試験デザイン 26
2.5.4.1.1.1 HIMALAYA 試験 27
2.5.4.1.1.2 D4190C00022 試験 27

2.5.4.1.2 対象患者 28
2.5.4.1.2.1 HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験の対象患者の比較 28
2.5.4.1.2.2 HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験の除外基準 28
2.5.4.1.3 有効性の評価項目 28
2.5.4.1.4 患者報告アウトカム 29
2.5.4.1.5 統計解析方法 29
2.5.4.1.5.1 HIMALAYA 試験の多重検定手順 29
2.5.4.1.5.2 HIMALAYA 試験の最終解析（OS の 2 回目の解析） 30
2.5.4.1.5.3 D4190C00022 試験の最終解析 30
2.5.4.2 切除不能な HCC に対する有効性を裏付ける試験の結果 30
2.5.4.2.1 切除不能な HCC に対する T300+D 併用療法 30
2.5.4.2.1.1 全生存期間（OS） 32
2.5.4.2.1.2 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR） 34
2.5.4.2.1.3 奏効期間（DOR）及び客観的奏効までの期間（TTR） 35
2.5.4.2.1.4 無増悪生存期間（PFS） 35
2.5.4.2.1.5 患者報告アウトカム（PRO） 36
2.5.4.2.1.6 T300+D 併用療法の有効性におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義 36
2.5.4.2.1.7 臨床開発プログラムの批評と限界 41
2.5.4.3 有効性に関する全般的結論 42
2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 42
2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況及び対象患者集団 43
2.5.5.2.1 曝露状況 43
2.5.5.2.2 対象患者集団 43
2.5.5.3 有害事象の評価 44
2.5.5.3.1 有害事象の概要 44
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 45
2.5.5.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 45
2.5.5.3.4 死亡 46
2.5.5.3.5 重篤な有害事象 46
2.5.5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 46
2.5.5.3.7 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象 47
2.5.5.3.8 抗薬物抗体に関連する有害事象 47
2.5.5.3.9 注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象、及び免疫介在性の有害事象 47
2.5.5.3.10 申請効能又は効果における特定の安全性所見 49
2.5.5.3.10.1 肝障害（SMQ） 49
2.5.5.3.10.2 出血（SMQ） 50
2.5.5.3.11 臨床検査値の評価及びバイタルサイン 50
2.5.5.3.12 副作用 50
2.5.5.3.13 T300+D 併用療法の安全性及び忍容性プロファイルにおけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義 51
2.5.5.3.14 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.5.5.3.14.1 内因性要因 53
2.5.5.3.14.2 外因性要因 54

2.5.5.3.14.3 薬物相互作用 54
2.5.5.3.14.4 妊娠及び授乳 54
2.5.5.3.14.5 過量投与 55
2.5.5.3.14.6 薬物乱用 55
2.5.5.3.14.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.5.5.3.14.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 55
2.5.5.4 市販後の安全性報告 55
2.5.5.5 結論：切除不能な HCC 患者における T300+D 併用療法の安全性プロファイル 55
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 56
2.5.6.1 T300+D 併用療法による切除不能な HCC の治療の背景 56
2.5.6.1.1 現在の治療法 56
2.5.6.2 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィット 58
2.5.6.3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のリスク 59
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 60
2.5.6.5 付録 60
2.5.7 参考文献 60

表目次

表 1 米国における効能又は効果、用法及び用量（案） 10
表 2 申請効能又は効果を裏付ける試験の概要 16
表 3 臨床薬理データセット 19
表 4 米国食品医薬品局との主な相談内容（HIMALAYA 試験） 20
表 5 欧州医薬品庁との主な相談内容（HIMALAYA 試験） 21
表 6 申請効能又は効果を裏付ける主な有効性の結果（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 31
表 7 切除不能な HCC 患者における T300+D の推奨レジメンに関するデータ（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団） 40
表 8 有害事象の概要（HIMALAYA 試験の T300+D 群及び S 群、並びに HCC T300+D 併合集団、安全性解析対象集団） 44
表 9 免疫介在性の有害事象の概要（HIMALAYA 試験の T300+D 群及び S 群、並びに HCC T300+D 併合集団、安全性解析対象集団） 49
表 10 有害事象の概要（HCC 併合集団、安全性解析対象集団） 52
表 11 発現割合が 2%を超える免疫介在性の有害事象（HCC 併合集団、安全性解析対象集団） 53

図目次

図 1 T300+D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）..... 34

図 2 最良総合効果が CR/PR 又は SD であった患者での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）..... 35

図 3 OS ハザード比のカーネル平滑化推定値（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）..... 38

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AFP	alpha-fetoprotein：アルファフェトプロテイン
ALBI	albumin-bilirubin：アルブミンービリルビン
AUC	area under plasma (serum) concentration-time curve：血漿（清）中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under plasma (serum) concentration-time curve from zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（清）中濃度-時間曲線下面積
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
BOR	best objective response：最良総合効果
BRAT	Benefit:Risk Assessment Tool：ベネフィット・リスクの評価ツール
CD	cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma (serum) concentration：最高血漿（清）中濃度
C_{min}	minimum observed plasma (serum) concentration：最低血漿（清）中濃度
CR	complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHS	extrahepatic spread：肝外進展
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer：欧州がん研究治療機関
ESMO	European Society for Medical Oncology：欧州臨床腫瘍学会
ES-SCLC	extensive-stage small cell lung cancer：進展型小細胞肺癌
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HR	hazard ratio：ハザード比
ICH	International Conference for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
ISS	Integrated summary of safety
ITT	Intent-to-Treat

略語及び専門用語	用語の説明
MVI	macrovascular invasion：大血管侵襲
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：進行（病勢進行）
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
Q2W	every 2 weeks：2 週毎
Q3W	every 3 weeks：3 週毎
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
QLQ-C30	QLQ-C30 30-item core quality of life questionnaire：生活の質に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-HCC18	18-item hepatocellular carcinoma health-related quality of life questionnaire：生活の質に関する肝細胞癌の 18 項目の質問
QoL	quality of life：生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
SD	stable disease：（病勢）安定
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg×1 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
TTP	time to progression：病勢進行までの期間
TTR	time to response：奏効までの期間
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体

取決め

治験依頼者

本概括評価では、アストラゼネカ社及びその子会社を「治験依頼者」と定義する。

原薬

本概括評価では、治験成分記号 MEDI4736 の原薬を指す場合、一般的名称であるデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）と記す。また、治験成分記号 MEDI1123（以前は CP 675,206）として知られる原薬を指す場合、一般的名称であるトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）と記す。ただし、治験実施計画書等の試験固有の文書では、治験成分記号 MEDI4736 や MEDI1123 が使用されている場合がある。

他の文書の相互参照

今回の医薬品製造販売承認申請のための国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）の他の項及びモジュールを相互参照する際には、モジュール番号及び本文中の項番号を記載する。例えば、臨床的有効性の 2 項を指す場合には、「臨床的有効性 2.7.3.2 項参照」と記載する。また、図表の相互参照では図表番号と文書名を引用し、「臨床的有効性　表 5 参照」のように記載する。

第 5 部 5.3 項の治験総括報告書の内容を相互参照する際には、「HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の付録（治験実施計画書等）を相互参照する際には、「治験実施計画書改訂 1 版（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1）参照」のように記載する。

臨床試験名と試験番号

試験コードを、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表でも試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に試験コードを用いるが、その後は試験名を用いる（例えば、D419CC00002 試験は、本概要を通じて HIMALAYA 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、試験コードを用い「D4190C00022 試験」のように示す。

本概括評価本体に含まれる臨床試験

本概括評価本体に含まれる臨床試験を以下に示す。

試験番号 試験の相	試験の表題	データカットオフ日	報告書を添付した場所
Pivotal study			
D419CC00002 （HIMALAYA 試験） 国際共同第 III 相	進行肝細胞癌患者に対する一次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの第 III 相無作為化非盲検多施設共同試験（HIMALAYA）	2021 年 8 月 27 日	5.3.5.1.1
Supportive study			
D4190C00022 国際共同第 I/II 相	進行肝細胞癌を有する被験者を対象に単剤療法として投与したデュルバルマブ及びトレメリムマブ、又は併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したデュルバルマブの安全性、忍容性及び臨床効果を検討する試験	2020 年 11 月 6 日	5.3.5.2.1

薬物動態及び安全性に関する評価を補完する試験は、それぞれ第 2 部の臨床薬理試験の表 1 及び臨床的安全性の表 1 及び表 2 を参照のこと。

本概括評価本体は、海外申請用に作成した全体集団のデータに基づくグローバル国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）である。さらに、概括評価の補遺を作成し、デュルバルマブの本邦における医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにトレメリムマブの本邦における医薬品製造販売承認申請のために概括評価本体を補足した。概括評価補遺では、本邦における臨床データパッケージを示すとともに、評価資料である HIMALAYA 試験の日本人集団における有効性及び安全性結果の要約、並びに D4190C00022 試験の日本人集団における安全性結果の要約を主に提示した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

アストラゼネカ社（治験依頼者）は米国において、切除不能な HCC 患者の治療を適応として、デュルバルマブ（イミフィンジ）とトレメリムマブの併用療法の医薬品製造販売承認を申請中である。

デュルバルマブは、様々な腫瘍を適応とした潜在的な免疫療法として、単剤療法、並びにトレメリムマブ及び他の抗癌剤との併用療法として開発中である。

デュルバルマブは、局所進行又は転移性の尿路上皮癌及び切除不能な局所進行の III 期 NSCLC を適応とした単剤療法として、世界的に製造販売承認を取得している医薬品である。最近、ES-SCLC 患者の一次治療を適応として、デュルバルマブとエトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチンの併用療法が医薬品製造販売承認を取得した。2021 年 10 月 31 日時点で、デュルバルマブは、17 か国で尿路上皮癌、76 か国で NSCLC、66 か国で ES-SCLC を適応として承認されている。

トレメリムマブは、デュルバルマブとの併用療法として申請されている。今回のトレメリムマブの製造販売承認申請は、2022 年 3 月時点で 2 回目となる。ただし、トレメリムマブは、いずれの国でも本申請日時点で承認されていない。

本概括評価の目的は、添付文書に記載された見解を裏付け、対象患者集団へのデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に伴うベネフィット及びリスクの厳密な評価を提示することである。

2.5.1.2 米国における効能又は効果、用法及び用量（案）

米国における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）を表 1 に示す。なお、概括評価補遺表 2 に本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（デュルバルマブ）及び医薬品製造販売承認申請（トレメリムマブ）における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）を示す。

表 1 米国における効能又は効果、用法及び用量（案）

Proposed indications	Durvalumab in combination with tremelimumab is indicated for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (durvalumab label).
	Tremelimumab in combination with durvalumab is indicated for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (tremelimumab label).
Proposed dosage	Tremelimumab 300 mg[a,b] as a single priming dose in combination with durvalumab 1500 mg[b] at Cycle 1/Day 1, followed by durvalumab as monotherapy every 4 weeks
Duration of treatment	As long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity
Route of administration	Intravenous

a Administer tremelimumab prior to durvalumab on the same day. Refer to the Prescribing Information for tremelimumab dosing information.

b Patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing equivalent to durvalumab 20 mg/kg and tremelimumab 4 mg/kg until weight is greater than 30 kg.

2.5.1.3 背景

2.5.1.3.1 肝細胞癌について

原発性肝癌は、世界的に主要な健康課題の一つであり、年間の新規症例数は約 906,000 例、原発性肝癌による死亡は 830,000 例であった。米国では、年間の新規症例数は約 42,000 例、死亡は約 30,000 例であり（American Cancer Society 2021）、欧州では、年間の新規症例数は約 87,000 例、死亡は約 78,000 例である（WHO 2020）。2020 年時点で、原発性肝癌は、世界で 7 番目に発症頻度が高い癌で、癌死因の第 3 位となっている（Sung et al 2021）。

HCC は原発性肝癌の約 90%を占める（EASL 2018）。HCC の罹患率は、高齢になるにつれて上昇し、70 歳で最も高く（El-Serag 2012、White et al 2017）、多くの地域で HCC の罹患率及び死亡率は、女性に比べ男性で 2～3 倍である（Sung et al 2021）。

主な HCC のリスク因子は、HBV 又は HCV の慢性感染、アフラトキシンに汚染された食品、過度のアルコール摂取、過体重、2 型糖尿病、及び喫煙である。主なリスク因子は地域によって異なり、地理的に HCC の罹患率が相違する要因となっている（Sung et al 2021）。HCC の罹患率は、東アジアやサハラ以南のアフリカで最も高く、欧州や北米で低い（WHO 2019）。

HCC の病因は、全世界で HBV が 75～80%、HCV が 10～20%と推定されている（Perz et al 2006）。東アジアやサハラ以南のアフリカでは、慢性 HBV 感染及び真菌代謝物であるアフラトキシン B1（AFB1）への曝露が HCC の主なリスク因子となっている（Kew 2013）。世界のその他の地域では、HCV 感染（特に、米国、日本、及びエジプト［Mak et al 2018、McGlynn et al 2015］）、過度のアルコール摂取、及び非アルコール性脂肪肝疾患（肥満及び 2 型糖尿病の罹患率の上昇につながる）が HCC の主なリスク因子とされている（Vogel et al 2018、Vogel et al 2019）。

HCC の予後及び治療は、腫瘍量、肝機能障害の重症度、及び臨床の Performance Status といった因子に影響を受ける（Marrero et al 2018、Vogel et al 2018、Vogel et al 2019）。HCC は、通常は無症状のまま発症して進行するため、病期が後期になった段階で発見され、課題となっている（Bialecki and Di Bisceglie 2005）。一般に病期が後期になってから診断された場合、診断からの生存期間の中央値は約 6～20 か月である（McGlynn et al 2015）。HCC 患者の多くは肝硬変を有しており、悪性腫瘍及び肝臓の原疾患の両方を管理する必要があるため、HCC に対する治療は医療上複雑で困難である。

HCC の 5 年生存割合は、20%未満である（Sarveazad et al 2019、Villanueva 2019）。切除不能な HCC は、治療困難な疾患であり、大部分の患者は最終的に HCC 又は肝疾患の合併により死亡する。

2.5.1.3.2 切除不能な肝細胞癌に対する現在の治療法

ソラフェニブは、経口マルチキナーゼ阻害剤であり、VEGFR 1-3 及び BRAF などのチロシンキナーゼを標的とし、米国で 2007 年に承認されてから 2020 年まで、進行 HCC 患者に対する一次治療として標準治療であった。ソラフェニブの承認申請データでは、ソラフェニブを投与した患者で、プラセボに対して OS の中央値の改善（ソラフェニブ群 10.7 か月、プラセボ群 7.9 か月）が認められた（Llovet et al 2008）。その後の試験では、ソラフェニブの OS の中央値は 10.7～13.4 か月であった（Finn et al 2021、Llovet et al 2008、Yamashita et al 2020）。

米国では 2018 年には、VEGFR 1-3 及び線維芽細胞増殖因子受容体 1-4 を標的としたマルチキナーゼ阻害剤であるレンバチニブが、門脈本幹侵襲がなく、ECOG Performance Status が 0～1 の

進行 HCC 患者に対する一次治療として承認された。第 III 相試験でソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性が示され、OS の中央値は、レンバチニブが 13.6 か月、ソラフェニブが 12.3 か月であった（Kudo et al 2018）。

第 III 相の IMbrave150 試験で、ソラフェニブに対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 及び PFS の改善が認められたことから、アテゾリズマブ（PD-L1 阻害剤）とベバシズマブ（血管内皮増殖因子 A を標的とした血管新生阻害剤）の併用療法が一次治療として承認された（Finn et al 2020b、Finn et al 2021）。NCCN、ESMO、及び日本肝臓学会の肝癌診療ガイドラインが 2020 年に改訂され、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が HCC 患者の一次治療の第一選択として推奨されている（NCCN Guidelines 2021、JSH 2021、Vogel and Martinelli 2021［ESMO Guidelines 2021］）。

レゴラフェニブ及びカボザンチニブ（いずれもマルチチロシンキナーゼ阻害剤）は、ソラフェニブによる治療後に増悪を認めた進行 HCC 患者に対する治療として承認された（Abou-Alfa et al 2018、Bruix et al 2017）。同じく二次治療として承認されたラムシルマブ（VEGFR 2 に対するモノクローナル抗体）は、血清 AFP が 400 ng/mL 以上で、ソラフェニブの治療歴のある患者の生存期間を改善した（Zhu et al 2019）。CheckMate 040 試験の第 II 相パート（50 例、うち HBV 感染患者は 50 例中 28 例［56%］）でニボルマブ（1 mg/kg Q3W) + イピリムマブ（3 mg/kg Q3W × 4 回）の併用療法の ORR が 32%であった結果を受けて（Yau et al 2020）、近年、ニボルマブ（抗 PD-1 モノクローナル抗体）とイピリムマブ（抗 CTLA-4 モノクローナル抗体）の併用療法が、ソラフェニブの治療歴のある患者に対する治療として米国食品医薬品局から迅速承認された。

2.5.1.3.3 切除不能な肝細胞癌に対するアンメットメディカルニーズ

進行又は切除不能な HCC 患者において、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法でソラフェニブに比べて有意な OS の延長が認められ、HCC 患者に対する治療に重要な進展がもたらされた。その一方で、消化管出血のリスク（消化管内視鏡検査による評価）を有する患者を試験から除外したにもかかわらず、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法では、出血（死亡に至った出血も含む）、感染、有害事象による投与の中止及び中断がソラフェニブに比べて多く認められた。IMbrave150 試験において潜在的な出血リスクを有する患者がどの程度除外されたかは不明ではあるが、Child-Pugh 分類 A の HCC 患者の 43%が高い出血リスクを有すると推定されている（Boregowda et al 2019）。アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法を受ける場合、投与開始前の約 6 か月以内（又は出血リスクの評価に基づき実施医療機関の標準手順に準じて）、食道静脈瘤の適切な内視鏡評価及び管理を必要とする（NCCN Guidelines 2021）。また、投与 6 週までにアテゾリズマブに対する ADA が陰性であった患者（80%）では、OS に関してソラフェニブに対する HR が 0.39 であったのに対して、ADA が陽性の患者（20%）では、ソラフェニブに対する HR が 0.93 であった。この探索的なサブグループ解析から、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が投与されている患者で ADA が陽性であった場合、多くの患者でベネフィットが得られない可能性があると考えられる（TECENTRIQ Prescribing Information）。

レンバチニブ及びソラフェニブは、切除不能な HCC 患者に対する別の治療選択肢と考えられるが、生存期間の延長の程度は小さく、安全性プロファイルにも十分な管理を要する。進行 HCC 患者においてソラフェニブは全般的に管理可能な忍容性プロファイルを示したが、下痢、手足皮膚反応及び疲労等の特定の有害事象がソラフェニブ投与例でよく見られた（Cheng et al 2009、Lencioni et al 2014、Llovet et al 2008）。このような有害事象は、生命を脅かすことはないものの、感染及び疼痛等の合併症が重なることが多く、患者の日常生活を大きく制限し QoL を損なう恐れもある。

HCC 患者での基礎疾患の一つに肝硬変が挙げられるため、HCC 患者では中等度の肝機能障害がみられることが想定される。従って、全身療法、特に VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の毒性により、既存の肝障害が増悪し、肝臓に関連する有害事象のリスクが上昇する可能性がある点を考慮する必要がある（Cheng et al 2020）。

出血イベントのリスクが高い切除不能な HCC 患者での治療選択肢となり、多くの進行 HCC 患者に長期的な OS をもたらすためには、新たな治療選択肢が必要となる。レンバチニブ及びソラフェニブは、HCC 患者に対する別の治療選択肢と考えられるが、生存期間の延長の程度は小さく、安全性プロファイルにも十分な管理を要する。本疾患の治療戦略として、忍容性があり、腫瘍の増悪を遅らせ、OS のベネフィットを改善させる必要があり、重要な医療上のアンメットニーズが存在する。

2.5.1.4 科学的根拠

2.5.1.4.1 免疫感受性癌としての肝細胞癌

正常な肝臓の免疫寛容機構は、慢性肝炎又は発癌に対して応答しやすい。肝臓が病原体に長期間曝露することで、免疫応答が積極的に抑制され、病原体又は腫瘍に対する免疫寛容が誘導される。HCC は末梢性寛容を利用して細胞介在性免疫応答を回避し、腫瘍を増殖させる。慢性肝炎症反応は、肝臓の腫瘍増殖の最大のリスク因子である（Makarova-Rusher et al 2015）。

さらに、HCC では、制御性 T 細胞及び骨髄由来抑制細胞といった免疫抑制細胞集団や CTLA-4 及び PD-1 といった抑制シグナル伝達分子の発現が増加しており（Gao et al 2009、Hato et al 2014、Pardee and Butterfield 2012）、HBV 及び HCV 感染とも関連している。これらの発現増加により、HCC は免疫抑制環境となり、PD-(L)1 及び CTLA-4 経路が HCC では重要となってくる（Golden-Mason et al 2007、Pardee and Butterfield 2012、Peng et al 2008）。したがって、PD-(L)1 及び CTLA-4 の経路を阻害する治療薬があれば、HCC の免疫抑制環境を覆し、HCC に対する宿主免疫を促すことで臨床転帰が改善される可能性がある。

2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序

デュルバルマブは、高い親和性及び選択性で PD-L1 とその受容体である PD-1 の相互作用を抑制するヒト免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。

PD-L1 の発現は炎症シグナルにより誘発され、腫瘍微小環境中の腫瘍細胞と腫瘍関連免疫細胞の両方に発現する。PD-L1 は、PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用により、T 細胞の機能及び活性化を抑制する。PD-L1 とその受容体の結合により、細胞傷害性 T 細胞の活性、増殖、及びサイトカイン産生が減少する。デュルバルマブは、PD-L1 と結合するヒト免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体であり、PD-L1 と PD-1 及び CD80（B7.1）の相互作用を阻害する。PD-L1 と PD-1 及び PD-L1 と CD80 の相互作用を阻害すると、抗体依存性細胞傷害を誘導せずに、免疫応答の抑制が外れる。

2.5.1.4.3 トレメリムマブの作用機序

トレメリムマブは、ヒト免疫グロブリン G2 モノクローナル抗体であり、CTLA-4 を標的とする。CTLA-4 は、免疫応答後の T 細胞の発現及び活性化に関する重要な制御シグナルを伝達し、T 細胞の恒常性を維持する制御機構として自然に機能している。T 細胞の活性化に伴って CTLA-4 の発現が亢進され、CTLA-4 は抗原提示細胞上の CD80/CD86 リガンドに結合すると、負の制御シグナルを伝達し、CD28 を介した T 細胞の共刺激を阻害し、T 細胞の活性化が抑制される。ト

レメリムマブは、これらの過程を阻害することで、T 細胞の増殖及び活性化を持続させ、亢進させる。

2.5.1.4.4 肝細胞癌における 2 種類の免疫チェックポイント阻害の役割

がんにおける免疫系の役割への理解が進むにつれ、CTLA-4、PD-1、及び PD-L1 等に対する免疫チェックポイント阻害薬が、抗がん剤治療の候補として考えられるようになってきた（Buchbinder and Desai 2016、Wu et al 2019）。CTLA-4 及び PD-L1 は、膜貫通受容体であり、末梢性寛容として知られる過程で T 細胞の応答を制御する（Fu et al 2019）。

CTLA-4 経路は、主にリンパ節でのナイーブ T 細胞の活性化の早い段階で、潜在的に自己反応性の T 細胞を除去する（Buchbinder and Desai 2016、Intlekofer and Thompson 2013）。作用機序が重複してないことから、CTLA-4 阻害と PD-(L)1 の免疫チェックポイント阻害の組み合わせによって臨床的有効性が高まる可能性がある。

PD-L1 経路は、主に末梢組織での免疫応答後期に、既に活性化された T 細胞を制御する。PD-1 にそのリガンド PD-L1 が結合すると T 細胞に抑制性シグナルが伝達され、抗原特異的 T 細胞の増殖が低下するとともに、制御性 T 細胞のアポトーシスが減少し、免疫応答及び自己免疫寛容が抑制される。PD-1 及びそのリガンド PD-L1/2 の阻害により、腫瘍細胞に対する T 細胞応答が亢進される可能性があり、有効な免疫療法となることが示された（Fu et al 2019、Wu et al 2019）。

PD-1 経路及び CTLA-4 経路の作用機序は重複しておらず、免疫系が活性化される時期や体内の部位も異なるため、2 種類の免疫チェックポイントの阻害で PD-1 経路及び CTLA-4 経路のいずれをも標的とすることにより、免疫系が長期間活性化し、相加的な抗腫瘍効果が得られる可能性がある（Pardoll 2012）。HCC の腫瘍細胞では、病原体又は腫瘍に対する免疫寛容が存在している可能性があり、2 種類の免疫チェックポイントの阻害によりベネフィットが得られると考えられる。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

デュルバルマブ及びトレメリムマブの臨床開発プログラムは、本申請の効能又は効果以外に多岐にわたる。デュルバルマブは、様々な癌種、病期、及び治療歴の患者に対する潜在的な免疫療法として、単剤療法、並びにトレメリムマブ及び他の抗癌剤との併用療法として開発中である。

臨床開発プログラムの過程を通じて、治験依頼者は、米国食品医薬品局の「抗癌剤及び生物製剤の承認を得るための臨床試験におけるエンドポイントに関するガイダンス」（FDA 2018）、欧州医薬品庁の「ヒトにおける抗癌剤の評価に関するガイダンス」（EMA 2019）、及び医薬品規制に関する ICH ガイドラインに従った。

2021 年 10 月 31 日時点で、様々な癌種、病期、及び治療歴の患者に対してアストラゼネカ社が治験依頼者となって実施した介入試験で、デュルバルマブが投与されている患者数は 13,071 例と推定される。このうち、5,167 例がデュルバルマブの単剤療法を受け、3,714 例がデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法、3,794 例がデュルバルマブとその他の治験薬及び／又は承認された医薬品との併用療法を受けていた。治験依頼者が盲検下の試験では、14,109 例がランダムに割り付けられた治験薬（デュルバルマブを投与した群／対照群）の投与を受けていると推定された。広範な安全性データに基づくと、デュルバルマブの単剤療法及びトレメリムマブとの併用療法の安全性プロファイルが、免疫チェックポイント阻害薬クラスの薬理学的特性と一貫している。免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴う副作用のほとんどは、特定の組織に対して炎症細胞が作用することによるものと考えられ、あらゆる臓器で発現する可能性がある（Dougan 2020）。

2.5.1.5.1 本承認申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験と解析データ

切除不能な HCC 患者を対象とした本承認申請に関する有効性及び安全性のデータとして、第 III 相試験（HIMALAYA 試験）（Pivotal study）及び第 I/II 相試験（D4190C00022 試験）（Supportive study）の結果を示す（表 2）。両試験の試験デザイン及び方法の要約を 2.5.4.1 項に示す。

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の薬物動態及び安全性プロファイルは、癌種を問わずに検討し、臨床薬理及び安全性データには、デュルバルマブの臨床プログラムでの試験結果も幅広く含める。薬物動態評価を補完する試験の概要は臨床薬理試験の表 1、安全性評価を補完する試験の概要は臨床的安全性の表 1 及び表 2 を参照のこと。

表 2　　申請効能又は効果を裏付ける試験の概要

Study number (acronym)	Study design	Patient population	Dosing regimen	Number of patients included for efficacy	Number of patients included for safety	CSR and narrative location
Pivotal randomized Phase III study in unresectable HCC						
D419CC00002 (HIMALAYA) Analysis Complete DCO 27 Aug 2021	Phase III, randomized, open-label, sponsor-blind, multicenter, global study to assess the efficacy and safety of durvalumab monotherapy and durvalumab plus tremelimumab combination therapy vs. sorafenib	Patients with advanced HCC not eligible for locoregional therapy who have not received prior systemic therapy for HCC (first-line setting)	D IV	389	388	**CSR:** see Module 5.3.5.1 **Narrative:** see Section 2.7.3.2.2.1, Module 2.7.3
			T300+D IV	393	388	
			S orally	389	374	
			T75+D IV	153	152	
Supportive Phase I/II study in unresectable HCC						
D4190C00022 Analysis Complete DCO: 06 Nov 2020	Phase I/II, randomized, open-label, multicenter, international study to assess the safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab	Patients with advanced HCC who are immunotherapy-naive and have either progressed on, are intolerant to, or refused treatment with sorafenib or other approved VEGFR	D IV	104	101	**CSR:** see Module 5.3.5.2 **Narrative:** see Section 2.7.3.2.2.2, Module 2.7.3
			T300+D IV	75	74	
			T75+D IV	84[a]	82	
			T IV	69[a]	69	

a Enrollment into the T75+D arm was closed in both HIMALAYA and Study D4190C00022 following a benefit-risk decision based on results from a preplanned interim analysis of Study D4190C00022 (Parts 2+3 DCO: [redacted] 20[redacted]), which showed that although the T75+D regimen was tolerable, efficacy data were not meaningfully better compared to the D arm, which no longer justified continued enrollment into the T75+D arm (Protocol Amendment 3 in HIMALAYA [[redacted] 20[redacted]], and Protocol Amendment 5 in Study D4190C00022 [[redacted] 20[redacted]]). Data from the T75+D arms are only used to support safety in this application.

CSR, Clinical Study Report; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; QxW, every x weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

2.5.1.5.1.1 本承認申請に用いる有効性データセット

切除不能なHCCを対象としたトレメリムマブ300 mg 1回（プライミング）とデュルバルマブ1500 mg Q4Wの併用療法（T300+D併用療法）の本承認申請の有効性を裏付ける結果は、HIMALAYA試験及びD4190C00022試験のT300+D群の解析に基づく（表2）。HIMALAYA試験の対照群には、HCCに対する標準治療として長く用いられ、HIMALAYA試験の組入れ中も標準治療であったソラフェニブが投与された（2.5.1.3.2項参照）。

HIMALAYA試験及びD4190C00022試験の最終解析のデータカットオフは以下のとおりであった。

- HIMALAYA試験の最終解析（データカットオフ：2021年8月27日）：主要評価項目であるOS及びその他の副次評価項目としてPFS、ORR、BOR、DOR、及びTTR（RECIST version 1.1を用いた治験責任［分担］医師の評価）、PRO（EORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-HCC18）が報告された。
- D4190C00022試験の最終解析（データカットオフ：2020年11月6日）：
  OS及び抗腫瘍効果の評価項目としてPFS、ORR、BOR、DOR、及びTTR（RECIST version 1.1を用いたBICR評価）が報告された。

2.5.1.5.1.2 本承認申請に用いる安全性データセット

併合解析

HCC併合集団

トレメリムマブ300 mgの固定用量の単回投与 + デュルバルマブ1500 mg Q4Wの固定用量の投与における推奨用法及び用量の安全性評価には、HCCに対するHIMALAYA試験及びD4190C00022試験の併合データを用いた。これらの2つの試験から得られた投与群毎の併合データは、副作用の評価、米国添付文書での免疫介在性の有害事象の発現割合の算出に使用した。

- HCC T300+D併合集団（462例）：
  HIMALAYA試験及びD4190C00022試験で、HCC（治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ1500 mg（又は相当量）Q4Wの静脈内投与 + トレメリムマブ300 mg（又は相当量）の静脈内投与×1回の併用療法を1回以上受けた全ての患者。
- HCC D併合集団（492例）：
  HIMALAYA試験及びD4190C00022試験で、HCC（治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ20 mg/kg（又は相当量）Q4Wの静脈内投与を1回以上受けた全ての患者。

HCC併合集団に含めたHIMALAYA試験及びD4190C00022試験の患者数の詳細については、臨床的安全性　表3を参照のこと。

Pan-tumor併合集団

T300+D併用療法の安全性プロファイルの評価を裏付けるため、その他の癌種の試験での安全性データを併合し、3つの併合集団を設けた。

- Pan-tumor D併合集団（4,045例）：
  様々な癌種（HCCを含む、治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ単剤療法

10 mg/kg Q2W（又は相当量）又は 20 mg/kg Q4W（又は相当量）の静脈内投与を 1 回以上受けた全ての患者。

- Pan-tumor T75+D 併合集団（3,319 例）：
  様々な癌種（HCC を含む、治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W（又は相当量）の静脈内投与 + トレメリムマブ 1 mg/kg（又は相当量）Q4W の静脈内投与の併用療法を 1 回以上受けた全ての患者。
- Pan-tumor T750 併合集団（643 例）：
  様々な癌種（HCC を含む、治療歴は様々）に対して、トレメリムマブ単剤療法 10 mg/kg Q4W（又は相当量）を 1 回以上受けた全ての患者。

Pan-tumor 併合安全性データセットは、治験依頼者の臨床開発プログラムのデータを最大限に利用し、様々な癌種及び病期の患者を含めたより大規模な患者集団において、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の安全性プロファイルの特性を明らかにし、稀な有害事象を特定することが可能である。継続中の盲検試験や非固形がんを対象とした試験は、併合解析から除外した（臨床的安全性 2.7.4.1.1.1.2 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　統計解析計画書 2.1 項参照）。

Pan-tumor 併合安全性データセットに含めた試験の一覧は臨床的安全性　表 4、主要な試験の要約は臨床的有効性 2.7.3　添付資料 A 及び添付資料 B を参照のこと。

2.5.1.5.1.3　本承認申請に用いる臨床薬理データセット

臨床開発プログラムに基づき実施した臨床試験のデータを用いて、トレメリムマブ及びデュルバルマブの単剤療法及び併用療法での薬物動態並びに免疫原性の特性を明らかにする。トレメリムマブ 300 mg の固定用量の単回投与＋デュルバルマブ 1500 mg Q4W の固定用量の投与における推奨用法及び用量は、HCC 患者を対象とした HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で検討された。デュルバルマブ及び／又はトレメリムマブの様々な固定用量及び体重に基づく用量は、補助的な 11 の臨床試験で評価され、安全性又は母集団薬物動態を支持するためにデータを用いた（臨床薬理試験　表 2、臨床的安全性　表 2 参照）。これらの試験と薬物動態の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照のこと。

本承認申請に用いる臨床薬理（薬物動態及び免疫原性）データセットを表 3 に示す。

表 3　　臨床薬理データセット

Pivotal and Supportive
Summary of observed **durvalumab** and **tremelimumab PK** concentrations in the HIMALAYA study. **Population PK analyses:** • Durvalumab: Update to existing durvalumab population PK model (PK data from Study 1108, ATLANTIC, PACIFIC, CASPIAN, and POSEIDON) via adding HIMALAYA and Study D4190C00022 durvalumab PK data. • Tremelimumab: Update to existing durvalumab population PK model (PK data from Japan Study 02, Study 06, Study 10, DETERMINE, Study D4884C00001, and POSEIDON) via adding HIMALAYA and Study D4190C00022 tremelimumab PK data. • Evaluation of the impact of intrinsic/extrinsic factors (demographics, renal/hepatic impairment, ECOG PS, and concomitant medication use) on durvalumab or tremelimumab PK. **Exposure-response analyses:** • **Exposure-efficacy analysis:** The relationship between durvalumab (C_{max}, C_{min}, and AUC at Cycle 1 and steady state) and tremelimumab (C_{max}, C_{min}, and AUC at Cycle 1 and AUC_{inf}) PK exposure and the primary efficacy endpoint (ie, OS) and PFS were evaluated within the exposure range of durvalumab 1500 mg Q4W and tremelimumab 300 mg single dose in the HIMALAYA study. • **Exposure-safety analysis:** The relationship between durvalumab (C_{max}, C_{min}, and AUC at Cycle 1 and steady state) and tremelimumab (C_{max}, C_{min}, and AUC at Cycle 1 and AUC_{inf}) PK exposure and key safety endpoints (ie, Grade 3+ treatment-related AE, Grade 3+ treatment-related AESI, and AE leading to treatment discontinuation) was evaluated within the exposure range of durvalumab 1500 mg Q4W and tremelimumab 300 mg single dose in the HIMALAYA study. **Immunogenicity:** • **Durvalumab immunogenicity analysis**: A summary of ADA data against durvalumab is briefly described in Section 2.7.2.4.1 of Module 2.7.2. • **Tremelimumab immunogenicity analysis**: An ISI for tremelimumab is submitted to support the application for tremelimumab in combination with durvalumab in the proposed patient population. A summary of ADA data against tremelimumab is briefly described in Section 2.7.2.4.2 of Module 2.7.2.

ADA, antidrug antibody; AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; ATLANTIC, Study D4191C00003; AUC, area under plasma (serum) concentration-time curve; AUC_{inf}, area under plasma (serum) concentration-time curve from zero to infinity; CASPIAN, Study D419QC00001; C_{max}, maximum observed plasma (serum) concentration; C_{min}, minimum observed plasma (serum) concentration; DETERMINE, Study D4880C00003; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HIMALAYA, Study D419CC00002; ISI, Integrated Summary of Immunogenicity; Japan Study 02, Study D4190C00002; OS, overall survival; PACIFIC, Study D4191C00001; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); POSEIDON, Study D419MC00004; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; Study 06, Study D4190C00006; Study 10, Study D4190C00010; Study 1108, Study D4190C00001; Study D4190C00022, Study D4190C00022.

2.5.1.5.2　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

治験依頼者の手順、内部品質管理及び監査プログラムより、臨床開発プログラムが、医薬品規制調和国際会議の GCP ガイドラインを遵守して実施されていることを保証する。

2.5.1.6　　薬事ガイダンス

2.5.1.6.1　　本申請に係る規制当局との主な相談内容

治験依頼者は、申請効能又は効果に対するデュルバルマブ及びトレメリムマブの臨床開発を進めるため、各極の規制当局と公式、非公式を含め、相談を複数回実施した。米国食品医薬品局及

び欧州医薬品庁との主な相談内容をそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。なお、本邦における規制当局との相談内容は概括評価補遺 2.5.1.6 項に示す。

表 4　　米国食品医薬品局との主な相談内容（HIMALAYA 試験）

Date	Type of interaction	Summary of outcome
[redacted]	[redacted] Meeting	• There was general agreement between the FDA and the Sponsor [redacted]. • The Sponsor proposed [redacted], and proposed [redacted]. There was no further discussion at that time.
[redacted]	Meeting	• There was general agreement with the proposed [redacted]. • The FDA acknowledged [redacted]. • The FDA cautioned [redacted].
[redacted]	Meeting	• FDA stated [redacted]. • FDA raised no significant concerns [redacted] and requested [redacted]. • FDA requested [redacted].
[redacted]	[redacted] for FDA feedback	• [redacted] meeting with FDA on [redacted].

[redacted]; FDA, United States Food and Drug Administration; [redacted].

表 5　　欧州医薬品庁との主な相談内容（HIMALAYA 試験）

Date	Type of interaction	Summary of outcome
[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	[redacted] Scientific Advice	• EMA agreed [redacted] and commented [redacted]. • [redacted] is appropriate, but [redacted].

EMA, European Medicines Agency; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted].

2.5.1.6.2　　欧米における[redacted]

米国では、局所療法に適格でない切除不能な HCC 患者を対象とした一次治療におけるデュルバルマブの単剤療法及びトレメリムマブとの併用療法について、[redacted]（[redacted]）の合意に至った。

欧州連合では、デュルバルマブ（EMEA-002028-PIP01-16）及びトレメリムマブ（EMEA-002029-PIP01-16）に対する[redacted]（[redacted]）の承認が得られている。

[redacted]は[redacted]、[redacted]は[redacted]いる。そのため、[redacted]時点で、治験依頼者は、[redacted]を対象とした[redacted]に関して、[redacted]する予定である。治験依頼者は、本申請効能又は効果において、[redacted]は、[redacted]であり、[redacted]と考えている。

また、[redacted]を対象とした[redacted]では、[redacted]する予定である。[redacted]に、[redacted]によって、[redacted]であるため、[redacted]は[redacted]である。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

デュルバルマブ及びトレメリムマブは静脈内投与で使用する製剤であることから、異なる製剤を用いる生物薬剤学試験は実施しなかった。臨床開発プログラムで用いられたバリデートされた生体試料分析法は、良好な真度及び精度を示し、バリデーションの結果は全ての分析で許容された。

本申請では、トレメリムマブ投与後の生体試料データが得られた全ての試験（HIMALAYA 試験及び全ての参考試験）で、1 バイアルあたり 20 mg/mL（バイアル充填量［表示量］[redacted] mg）のトレメリムマブを含有する水性注射剤を希釈後に点滴静注にて用いた。その他に 2 つの製剤（バイアル充填量 25 mg 及び 300 mg）が開発され、同等性試験で評価され、本申請での市販用製剤とする。詳細については、生物薬剤学及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

デュルバルマブ（イミフィンジ、MEDI4736）投与後の生体試料データが得られた試験では、以下のデュルバルマブ製剤を用いた。

- HIMALAYA 試験、D4190C00011 試験、D4190C00021 試験、D419BC00001 試験（DANUBE 試験）、D419LC00001 試験（KESTREL 試験）、D4193C00001 試験（HAWK 試験）、D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、D4190C00022 試験、D419AC00001 試験（MYSTIC 試験）、D419AC00003 試験（NEPTUNE 試験）、D4191C0004 試験（ARCTIC 試験）、D419QC00001 試験（CASPIAN 試験）、D4193C00003 試験（CONDOR 試験）、D4193C00002 試験（EAGLE 試験）、及び D4884C00001 試験では、1 バイアルあたり 500 mg のデュルバルマブを含有する水性注射剤を希釈後に点滴静注にて用いた。
- D4190C00001 試験、D4190C00006 試験、D4190C00002 試験、D4191C00003 試験（ATLANTIC 試験）、及び D4191C00001 試験（PACIFIC 試験）では、1 バイアルあたり 200 mg のデュルバルマブを含有する凍結乾燥注射剤を用いた。

本申請で用いた生体試料分析法の詳細については、生物薬剤学及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請における臨床薬理試験のデータパッケージでは、T300+D 併用療法でのデュルバルマブ又はトレメリムマブの薬物動態は、デュルバルマブ又はトレメリムマブの各単剤療法の薬物動態と比較し、臨床的に意味のある差は認められなかった。臨床薬理の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2 項を参照のこと。

本項では、臨床薬理評価での主な結果を要約する。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

デュルバルマブの母集団薬物動態モデルを、過去の 5 つの試験（1108 試験、ATLANTIC 試験、PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、及び POSEIDON 試験）のデータを用いて更新した。表 3、第 5 部 5.3.5.1 項、第 5 部 5.3.5.2 項、第 5 部 5.3.3.5 項の母集団薬物動態報告書を参照のこと。また、HCC 患者を対象とした 2 試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）でデュルバルマブ 1500 mg Q4W が投与された患者の併合データも解析に追加した。これらの 2 つの試験の用法及び用量の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項を参照のこと。

トレメリムマブの母集団薬物動態モデルを、過去の 6 つの試験（D4190C00002 試験、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、D4880C00003 試験［DETERMINE 試験］、D4884C00001 試験［Treme basket 試験］、及び POSEIDON 試験、第 5 部 5.3.5.2 項を参照）のデータを用いて更新した。また、HCC 患者を対象とした 2 つの試験（HIMALAYA 試験のトレメリムマブを投与した各群、D4190C00022 試験のパート 1、2、及び 3）でトレメリムマブ 75 mg×4 回、300 mg×1 回、及び 750 mg Q4W が投与された患者の併合データも解析に追加した。表 3 及び第 5 部 5.3.3.5 項の母集団薬物動態報告書を参照のこと。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの更新された母集団薬物動態モデルでは、HIMALAYA 試験の治験総括報告書のデータとともに、HIMALAYA 試験で評価した用法及び用量での両薬剤の薬物動態データを適切に示した。

- HIMALAYA 試験及び HCC 患者を対象とした 2 試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）の併合データにおけるデュルバルマブの薬物動態は、デュルバルマブ 1500 mg Q4W の既知の薬物動態と類似していた。
- トレメリムマブの薬物動態には、予想されたとおり用量比例性（T75、T300、及び T750 の C_{max}）が認められた。
- T300+D 群のトレメリムマブの $C_{min,1}$ は、T75+D 群の 3.3 倍高かった。
- デュルバルマブとトレメリムマブを併用したとき、デュルバルマブ及びトレメリムマブの各薬剤の薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 母集団薬物動態データでは、ベースライン時の患者特性に基づく特別な患者集団（臨床的に意味のある変化を 30%以上の変化とした）で、デュルバルマブ又はトレメリムマブの用量調整は不要であることが示された。
- ADA はデュルバルマブ又はトレメリムマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

内因性要因（人種、年齢、腎機能異常、肝機能異常、性別、及び体重）がデュルバルマブの薬物動態に及ぼす影響について、これまでの母集団薬物動態解析で評価し、最新の母集団薬物動態解析でも再確認した。デュルバルマブの過去の承認申請でこれらの母集団薬物動態解析の結果を要約し（該当する場合）、現在の米国添付文書に反映している。母集団薬物動態の最終モデルの結果、ベースライン時の患者特性（年齢、人種、腎機能、及び肝機能）がデュルバルマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量が幾つか確認されたものの、定常状態でのデュルバルマブ薬物動態の重要な指標に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。

内因性要因（性別、体重、及びアルブミン値）がトレメリムマブの薬物動態に及ぼす影響について、これまでの母集団薬物動態解析で評価し、最新の母集団薬物動態解析でも再確認した。母集団薬物動態の最終モデルの結果、ベースライン時の患者特性がトレメリムマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量が幾つか確認されたものの、トレメリムマブ薬物動態の重要な指標に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験でデュルバルマブ又はデュルバルマブとトレメリムマブの併用投与後のデュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態に内因性及び外因性要因が与える影響を、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験のデータを含めて更新された母集団薬物動態モデルを用いてさらに評価した。その結果、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で内因性及び外因性要因がデュルバルマブ又はトレメリムマブの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、母集団薬物動態解析の結果、これらの内因性及び外因性要因に基づくデュルバルマブ又はトレメリムマブの用量調整は不要であることが裏付けられた。

デュルバルマブの薬物動態の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項、トレメリムマブの薬物動態の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.5.3.2 薬力学

単剤療法又は併用療法におけるデュルバルマブ又はトレメリムマブの薬力学的活性として、バリデートされたフローサイトメトリー法を用いて D4190C00022 試験の患者でリンパ球集団の循環量を測定した。

リンパ球集団の測定の結果、いずれの投与群でも、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数の中央値は、SD 及び PD であった患者に比べて、CR 又は PR であった患者で高かった（臨床薬理試験 2.7.2 項参照）。CR 又は PR が認められた患者では、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値は、SD 又は PD が認められた患者に比べて有意に高かった（$p<0.01$、ペアワイズ比較、Wilcoxon 検定）。

特に、CR 又は PR が認められた患者では、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数が高く、T300+D 群又は T 群では、投与 15 日に CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数は最大となった。

D4190C00022 試験では探索的解析をさらに実施し、T300+D 併用療法及び D 単剤療法が末梢血中の T 細胞受容体のクローン性に及ぼす効果を検討した。T 細胞クローン数の中央値は T300+D 群で高く、奏効及び生存期間と相関していた。

これらの薬力学データを総合すると、T300+D 併用療法では、D 単剤療法に比べて機能及び構造特異的な免疫細胞サブセットが得られ、臨床効果の違いを裏付ける生物学的根拠が示された。T300+D 併用療法の有効性におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義については、2.5.4.2.1.6 項に要約する。

薬力学的バイオマーカー解析の結果の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.5.3.3 曝露量-反応の関係

本項では、HIMALAYA 試験の切除不能な HCC 患者で T300+D 併用療法を受けている患者を対象に、デュルバルマブ及びトレメリムマブの予測曝露量と有効性及び安全性の関係、並びに体重又はその他の共変量が有効性及び安全性の評価項目に及ぼす影響について以下に示す。

曝露量-有効性の解析は、HIMALAYA 試験で T300+D 併用療法を受けている患者を対象に、曝露量（デュルバルマブ：サイクル 1 及び定常状態での C_{max}、C_{min}、及び AUC、トレメリムマブ：サイクル 1 の C_{max}、C_{min}、及び AUC、並びに AUC_{inf}）と OS 及び PFS のデータを用いて実施した。デュルバルマブ又はトレメリムマブ（T300+D 併用療法）で、曝露量（C_{max}、C_{min}、AUC、及び AUC_{inf}）と有効性（OS 及び PFS）との間に明らかな関係は認められなかった。

曝露量-安全性の解析は、曝露量-有効性での解析と同じ患者集団を対象に、デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量（デュルバルマブ：サイクル 1 及び定常状態での C_{max}、C_{min}、及び AUC、トレメリムマブ：サイクル 1 の C_{max}、C_{min}、及び AUC、並びに AUC_{inf}）と CTCAE Grade 3、4 及び 5 の治験薬に関連すると判断された有害事象、CTCAE Grade 3、4 及び 5 の治験薬に関連すると判断された注目すべき有害事象、並びに全ての治験薬の投与中止に至った有害事象のデータを用いて実施した。デュルバルマブ又はトレメリムマブで、曝露量と安全性との間に明らかな関係は認められなかった。D4190C00006 試験のデータでは、トレメリムマブの曝露に関連すると判断された QT 延長のリスクは認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.4.2 項参照）。

曝露量-反応関係の詳細は、第 5 部 5.3.3.5 項のポピュレーション PK 試験報告書付録 7 及び付録 8、臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照のこと。

HIMALAYA 試験でデュルバルマブ及びトレメリムマブを投与した患者では、体重と有効性（OS 及び PFS）又は安全性の評価項目との間に明らかな関係性は認められなかった。全体で、体重減少による有効性又は安全性のリスク等の増大を示す所見は認められなかった。体重がデュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態に最も影響を及ぼす因子であることを考えると、HIMALAYA 試験において体重と有効性／安全性の評価項目との間に関係は認められなかったため、曝露量の変動と有効性又は安全性の結果との間に相関のないことが確認された。

曝露量-反応関係の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照のこと。

2.5.3.4 免疫原性

デュルバルマブに対する ADA 及び中和抗体の発現割合は、HIMALAYA 試験及び併合集団（HCC 併合集団、Pan-tumor 併合集団）の全ての投与群で一貫して低かった（臨床薬理試験 2.7.2.4.2 項参照）。同様に、治験薬投与下で ADA 陽性を認めた患者において、デュルバルマブ ADA の最大抗体価の中央値は、HIMALAYA 試験及び併合集団の全ての投与群で、数値的に同程度であり、一貫して低かった。ADA はデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。デュルバルマブの安全性又は有効性に対して、デュルバルマブ ADA の明らかな影響は認められなかった。これらの結果から、デュルバルマブの免疫原性リスクは低いことが支持された。

トレメリムマブに対する ADA の発現割合は、HIMALAYA 試験で 12.3～29.4%、併合集団で 8.0～22.5%であった。トレメリムマブを投与した各群で ADA 陽性を認めた患者の大部分は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性及び持続性 ADA 陽性に分類された。治験薬投与下で発現した ADA 陽性の患者では、トレメリムマブ ADA の最大抗体価の中央値は併合集団で低かった（臨床薬理試験 2.7.2.4.1 項及び第 5 部 5.3.5.3.5 項の HIMALAYA 試験 ISI report 参照）。臨床薬理データ及び母集団薬物動態解析の結果、ADA はデュルバルマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。トレメリムマブの有効性又は安全性に対して、トレメリムマブ ADA の明らかな影響は認められなかった。これらの結果から、トレメリムマブの免疫原性リスクは低いことが支持された。

免疫原性の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.4 項及び第 5 部 5.3.5.3.5 項の HIMALAYA 試験 ISI report 6 項を参照のこと。

2.5.3.5 用量設定の根拠

尿路上皮癌（本邦では未承認）及び切除不能な局所進行の NSCLC（ステージ III）に対するデュルバルマブの既承認の用法及び用量は 10 mg/kg Q2W 又は 1500 mg Q4W である。また、ES-SCLC に対するデュルバルマブの既承認の用法及び用量は、体重 30 kg 超の患者では、デュルバルマブ 1500 mg Q3W×4 回とエトポシド及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法、その後 1500 mg Q4W 単剤療法であり、体重 30 kg 以下の患者では、デュルバルマブ 20 mg/kg Q3W×4 回とエトポシド及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法、その後 20 mg/kg Q4W 単剤療法である。

トレメリムマブの臨床試験は、幾つかの固形がんに対して継続中であり、黒色腫、結腸直腸腺癌、NSCLC、前立腺癌、乳癌、膵癌、腎細胞癌、及び中皮腫等の固形がんに対する試験が完了している。ただし、いずれの申請効能・効果においても、トレメリムマブは、いずれの国でも本申請日時点で承認されていない。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の結果、デュルバルマブ 1500 mg + トレメリムマブ 300 mg×1 回、その後デュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法は、切除不能な HCC 患者における適切な用法及び用量であることが確認された。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの母集団薬物動態データでは、特別な患者集団（軽度又は中等度の肝機能異常患者を含む、臨床的に意味のある変化を 30%以上の変化とした）で、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 又はトレメリムマブ 300 mg の用量調整は不要であることが示された。

これらの臨床的ベネフィット（2.5.4 項）及び管理可能な安全性プロファイル（2.5.5 項）、並びに薬物動態及び曝露量-反応関係のデータから、デュルバルマブ 1500 mg Q4W + トレメリムマ

ブ 300 mg の申請用量が対象患者集団（体重 30 kg 超）における適切な用法及び用量であることが支持された。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では体重が 30 kg 超の患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における本固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が 30 kg 以下の患者での過剰曝露を防ぐため、投与開始時に体重が 30 kg 以下の患者では、サイクル 1 で体重に基づく用量（デュルバルマブ 20 mg/kg + トレメリムマブ 4 mg/kg）を用いることを推奨する。サイクル 1 の初回投与後に患者の体重が 30 kg 以下となった場合には、体重に基づく用量（デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W）を体重が 30 kg を超えるまで用いることとし、体重が 30 kg を超えた時点から、固定用量であるデュルバルマブ 1500 mg Q4W を投与する。

用量設定の根拠の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.2 項、臨床薬理試験 2.7.2.3.6 項、臨床的有効性 2.7.3.4 項を参照のこと。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験での切除不能な HCC 患者における T300+D 併用療法の主な有効性の結果を示す。

2.5.4.1 申請効能又は効果における有効性評価に用いた試験の試験デザイン

申請効能又は効果における有効性評価には、第 III 相の HIMALAYA 試験の最終解析（データカットオフ：2021 年 8 月 27 日）のデータを用いた。HIMALAYA 試験の主要目的は、OS を評価項目とし、T300+D 群の有効性を S 群との比較により優越性について評価することである（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 8 項参照）。

HIMALAYA 試験の解析結果を裏付けるため、第 I/II 相の D4190C00022 試験の最終解析（データカットオフ：2020 年 11 月 6 日）のデータも示す。HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験は試験デザイン及び対象患者集団が異なるため、有効性データの併合解析は実施していない（2.5.4.1.1 項及び 2.5.4.1.2 項）（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.1 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.1 項参照）。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験への患者の組入れは、同時期に実施した。

2.5.4.1.1 試験デザイン

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験ではいずれも、切除不能な HCC 患者を対象として様々な免疫チェックポイント阻害薬レジメン（ICI）を評価した。HIMALAYA 試験には HCC に対する全身療法歴がない患者を組み入れ、ソラフェニブに対する優越性を検証する検出力を確保した。ソラフェニブは、HIMALAYA 試験開始時において、一般診療及び国際的なガイドラインのとおり、HCC に対する一次治療における標準治療であった。D4190C00022 試験はランダム化非対照試験であり、免疫療法歴がなく、ソラフェニブによる治療で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した患者を組み入れた。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験における試験デザインの概要は、臨床的有効性 2.7.3.1.2 項を参照のこと。試験デザインの詳細は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9 項、並びに D4190C00022 試験の治験総括報告書 9 項を参照のこと。

2.5.4.1.1.1 HIMALAYA 試験

HIMALAYA 試験では、ICH ガイドラインで推奨されているとおり、適切に管理された試験の特徴を取り入れた（EMA 2001）。

HIMALAYA 試験は、HCC に対する全身療法歴がなく、局所療法に適格でない切除不能な HCC 患者を対象として、デュルバルマブ単剤療法（D 群）及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法（T300+D 群）をソラフェニブ単剤療法（S 群）と比較する、ランダム化非盲検国際多施設共同第 III 相試験である。HIMALAYA 試験は非盲検試験であったが、治験薬の割付けは治験依頼者に対して盲検化され、試験中に治験依頼者は投与群毎に集計したデータを閲覧しなかった。安全性データ及び事前に規定された中間解析の結果は、IDMC により評価された。IDMC は、治験依頼者から独立した専門家で構成され、定期的に開催し、累積した安全性データを評価した。IDMC は、安全性データに基づき、不要なリスクに患者が曝されていないかを確認するとともに、試験デザインの原則及び完全性の確保に努めた。最終解析のデータカットオフは 2021 年 8 月 27 日であった。

当初は患者を D 群、T75+D 群、T300+D 群、及び S 群に 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。ランダム化の際は、MVI（あり、なし）、肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）、及び ECOG Performance Status（0、1）により層別化した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.1 項参照）。T75+D 群への組入れは、D4190C00022 試験の事前に計画された中間解析時のベネフィット・リスク評価結果に基づき中止された。全てのレジメンで忍容性が示されたものの、T75+D 群と D 群との間に有効性で意味のある差は認められなかったため、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験での T75+D 群への組入れを中止した。既に T75+D 群に割り付けられた患者については、当該患者にとってベネフィットを有すると治験責任（分担）医師及び患者が合意した場合に T75+D レジメンの投与を継続することが可能であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1 項参照）。T75+D 群への組入れの中止後は、本試験に組入れた患者を D 群、T300+D 群、及び S 群に 1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。

患者は、病勢進行の確定（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に合致するまで投与を継続することとした。いずれの群でも、引き続き患者にベネフィットが認められると治験責任（分担）医師が判断した場合は病勢進行後も投与可能であった。なお、T300+D 群及び T75+D 群では、初期治療期の最初の 5 サイクルを完了して臨床的ベネフィットがあると治験責任（分担）医師が判断し、D 単剤療法を投与中に PD が認められた場合、再投与基準を満たしていれば、トレメリムマブの再投与が可能であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1.5 項参照）。患者の治験薬の服薬及び試験手順の遵守は、定期的に確認した。

2.5.4.1.1.2 D4190C00022 試験

D4190C00022 試験は、切除不能な HCC 患者を対象としてデュルバルマブ又はトレメリムマブの単剤療法、デュルバルマブとトレメリムマブ又はベバシズマブとの併用療法の安全性、忍容性、及び臨床効果を検討する国際多施設共同非盲検試験であり、免疫療法歴がなく、ソラフェニブによる治療で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した患者を組み入れた。最終解析は終了している。

D4190C00022 試験のパート 2 及び 3（切除不能な HCC 患者に対する D、T、又は T300+D レジメンを含むパート）の結果の詳細を以下に示す。

HIMALAYA 試験と同様に、患者は、病勢進行の確定（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に合致するまで投

与を継続することとした。いずれの群でも、引き続き患者にベネフィットが認められると治験責任（分担）医師が判断した場合は、病勢進行後も投与可能であった。患者の治験薬の服薬及び試験手順の遵守は、定期的に確認した。

2.5.4.1.2 対象患者

2.5.4.1.2.1 HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験の対象患者の比較

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、対象患者を 18 歳以上（D4190C00022 試験では日本の施設のみ 20 歳以上）とし、HIMALAYA 試験では、腫瘍組織の病理組織学的所見で HCC が確認された患者、D4190C00022 試験では、進行 HCC が病理学的に確認された又は非侵襲的な方法により確認された患者を組み入れた。HCC の病期（BCLC ステージ B［局所療法の適応とならない］又はステージ C）は、HIMALAYA 試験でのみ規定した。HIMALAYA 試験では一次治療、D4190C00022 試験では一次治療及び二次治療として治験薬が投与された。

世界中の対象集団を代表する結果を示すとともに、欧米及びアジアでの病因及びリスク因子の相違を反映するため、HIMALAYA 試験では、北米、南米、欧州、及びアジア（中国人コホートを除く）の 16 か国の 170 施設で患者をランダムに割り付けた（2.5.1.3.1 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 2 項、臨床的有効性 2.7.3.3.1.1.1 項参照）。

2.5.4.1.2.2 HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験の除外基準

安全性及び有効性の結果に及ぼし得る影響を考慮し、HIMALAYA 試験及び HCC の臨床開発プログラム全体で、以下の患者を組入れから除外した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.3.2 項参照）。

- HBV 及び HCV の重感染患者
- 治験薬の投与開始前の 12 か月以内に消化管出血の既往又は合併がある患者
- 治験薬の投与開始前の 6 か月以内に非薬物療法を必要とする腹水を認めた患者
- 治験薬の投与開始前の 12 か月以内に肝性脳症の既往又は合併がある患者
- 自己免疫疾患又は炎症性疾患の既往又は合併がある患者

2.5.4.1.3 有効性の評価項目

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、イベント発現までの期間の評価項目（OS、PFS、TTP、DOR、及び TTR）や抗腫瘍効果の評価項目（ORR、BOR、及び DCR）といった有効性の指標を用いて評価した。HIMALAYA 試験では OS を主要目的とし、D4190C00022 試験では安全性評価を主要目的とし、OS を副次評価項目とした。OS は、ランダム化された日（又は D4190C00022 試験の非ランダム化パートでは初回投与日）から死亡（原因を問わない）までの期間と定義した。OS の改善を検討することで、患者への直接的な臨床的ベネフィットの客観的評価が得られる（EMA 2019）。HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験での抗腫瘍効果の評価は、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づき実施した。

HIMALAYA 試験の 1 回目の中間解析及び D4190C00022 試験では、抗腫瘍効果の評価で RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価も実施した。1 回目の中間解析での RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価に基づく確定奏効例での ORR、BOR、及び DOR の結果は、最終解析での RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価と類似しており（HIMALAYA 試験の治

験総括報告書 11.2.1.3 項参照）、抗腫瘍効果に対する治験責任（分担）医師の評価は、試験の非盲検デザインのバイアスを受けていないことが示唆された。本申請では最終解析の結果を示し、1 回目の中間解析の結果は HIMALAYA 試験の治験総括報告書に記載した。

2.5.4.1.4 患者報告アウトカム

HIMALAYA 試験では、PRO の症状、機能、及び健康関連 QoL を EORTC QLQ-C30 及びその HCC モジュール（EORTC QLQ-HCC18）の質問票を用いて評価した。

これらの質問票はいずれも、スコアを 100 点満点（0～100）になるよう換算し、EORTC QLQ-C30 のスコアが高いほど、高い機能、良好な健康関連 QoL、重度の症状を示し、EORTC QLQ-HCC18 のスコアが高いほど、症状の悪化又は健康関連 QoL の不良を示す（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1　5.3.1.1 項参照）。EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-HCC18 の質問票では、臨床的に意味のある変化は、各尺度／項目のスコアのベースラインからの変化量の絶対値が 10 以上の変化と定義した（Cocks et al 2012、Serrano et al 2021）。

その他の PRO の評価は、探索的評価項目とし、治験総括報告書に記載した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.7 項参照）。

2.5.4.1.5 統計解析方法

HIMALAYA 試験は、本申請での評価試験（Pivotal Study）である。統計解析方法は、治験実施計画書で事前に規定し、詳細は統計解析計画書（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 参照）に記載した。

HIMALAYA 試験では、2 回の中間解析と最終解析を計画した。解析方法の変更は、HIMALAYA 試験以外のデータに基づき、1 回目の中間解析のデータカットオフ前に行い、治験実施計画書の改訂及び統計解析計画書に反映した。改訂の根拠は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1 に示し、中間解析の結果は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2 項に記載した。

FAS（ITT 集団）は、ランダムに割り付けた全ての患者で構成され、全ての有効性解析（PRO を含む）に用いられた。実際に受けた治療とは無関係に、ランダムに割り付けられた治験薬に基づいて投与群間の比較を行った。

HIMALAYA 試験では、T300+D 群と S 群の生存曲線の乖離は 2 か月後に認められると仮定し、平均 HR は 0.70 と想定して、S 群との比較で T300+D 群で OS のベネフィットが示されるように患者数を設定した。脱落例に対する調整は行わなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9　1.3 項参照）。

2.5.4.1.5.1 HIMALAYA 試験の多重検定手順

ファミリーワイズエラー率を両側 5%に強く制御するため、1 回目の中間解析で有意水準 0.1%を消費し、OS の全ての解析で残る有意水準 4.9%を消費することとした。O’Brein-Fleming 型の Lan-DeMets 消費関数を用いて、予定された OS の 2 回の解析（中間解析及び最終解析）を通じて、T300+D 群と S 群とを比較する主要な仮説検定での全体の第 I 種の過誤を両側 4.9%に維持した。第 I 種の過誤を強く制御するため、多重検定手順を各評価項目に適用した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.6 項参照）。

本申請では最終解析の結果を示し、1 回目の中間解析の結果は HIMALAYA 試験の治験総括報告書に記載した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書参照）。

2.5.4.1.5.2 HIMALAYA 試験の最終解析（OS の 2 回目の解析）

各群の患者数は治験依頼者に対して盲検化されたため、データカットオフはイベントの総数が十分と考えられる時点で実施した。本最終解析は、T300+D 群及び S 群を併せて 555 件の OS イベント（イベント発現割合 71%）が発現していた時点で実施した。最終解析では主要目的に両側有意水準 0.0398 を割り当てた。

OS は、肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）、ECOG Performance Status（0、1）、及び MVI（あり、なし）で調整した層別ログランク検定で解析し、p 値を算出した。この際、同値の扱いとして Breslow 法（Breslow 1974）を使用した Cox 回帰に対応する検定のアプローチとして rank test for association を用いた。層別 Cox 比例ハザードモデルにより、治療効果の HR を推定し、プロファイル尤度法を用いてその 95%信頼区間を算出した。

OS のサブグループ解析は、FAS を対象に Cox 比例ハザードモデルを用いて実施し、主要目的の OS に関して、事前に規定した共変量が S 群に対する T300+D 群の HR の推定に与える影響を評価するため、選択された共変量（試験組入れ時の性別、年齢、PD-L1 の発現状態、肝疾患の病因、ECOG Performance Status、MVI、EHS、地域、AFP、及び BCLC ステージ）で検討した（臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.6 項参照）。

OS の副次解析には、主要解析と同様の解析法を用いた。PFS 及び TTP は、OS と同じ方法で解析した。その他、副次評価項目には、ORR、BOR、DCR、DCR-16w、DCR-24w、DOR、及び TTR を含めた。OS の副次解析や副次評価項目及び探索的評価項目の全ての解析は、多重検定手順に含めず、検証的解析ではないため、各解析で報告された p 値は、名目上の有意水準 5%での値であることに留意しなければならない。

PRO の評価項目は、名目上の有意水準 5%で検定し、95%信頼区間を算出した。投与群を比較する統計解析を、来院毎及び全体（全来院を通じて）のベースラインからのスコア変化量の調整済み平均値（反復測定混合モデルを使用）、悪化までの期間、来院時反応（改善、変化なし、悪化）及び最良総合反応について実施する。

2.5.4.1.5.3 D4190C00022 試験の最終解析

D4190C00022 試験のデータ（パート 2A、2B、及び 3）は、本申請を裏付けるために示した。D4190C00022 試験の FAS（ITT 集団）は、ランダムに割り付けた／割り付けた全ての患者で構成され、全ての有効性解析に用いられた。

D4190C00022 試験では、事前に規定した仮定を設けず、有効性評価目について統計学的に正式な検定は実施していない。ORR は、画像の BICR 評価（RECIST version 1.1 を使用）と治験責任（分担）医師の評価により判定し、記述統計量及び正確な 95%信頼区間を示した。OS、PFS、TTP、DOR、及び TTR といったイベント発現までの期間の評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。イベント発現までの期間の各評価項目の中央値とその 95%信頼区間は、Kaplan-Meier 曲線によって推定した。客観的奏効（BOR が CR 又は PR）が認められた患者を対象として、DOR の解析を実施した（D4190C00022 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9　3.3.2.5 項参照）。

2.5.4.2 切除不能な HCC に対する有効性を裏付ける試験の結果

2.5.4.2.1 切除不能な HCC に対する T300+D 併用療法

申請効能又は効果（2.5.1.2 項参照）における有効性を裏付ける主な有効性の結果を表 6 に示す。

表 6　申請効能又は効果を裏付ける主な有効性の結果（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

	HIMALAYA		Study D4190C00022
	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	T300+D (N = 75)
Follow-up duration (months)			
Median follow-up in all patients [a]	33.18	32.23	28.39
95% CI [a]	31.74, 34.53	30.42, 33.71	23.85, 31.54
OS			
Number of deaths (%)	262 (66.7)	293 (75.3)	49 (65.3)
Median OS (months) (95% CI)	16.43 (14.16, 19.58)	13.77 (12.25, 16.13)	17.05 (10.6, 22.8)
HR (95% CI)	0.78 (0.66, 0.92)		–
HR (96.02% CI)	0.78 (0.65, 0.93)		–
p-value	0.0035		–
OS at 12 months (%) (95% CI)	60.2 (55.2, 64.9)	56.2 (51.0, 61.0)	57.6 (45.5, 68.0)
OS at 18 months (%) (95% CI)	48.7 (43.6, 53.5)	41.5 (36.5, 46.4)	47.8 (35.9, 58.7)
OS at 24 months (%) (95% CI)	40.5 (35.6, 45.3)	32.6 (27.9, 37.4)	38.3 (26.9, 42.2)
OS at 36 months (%) (95% CI)	30.7 (25.8, 35.7)	20.2 (15.8, 25.1)	–
p-value	0.0029 [b]		–
Tumor response assessment	**Investigator assessment per RECIST version 1.1**		**BICR per RECIST version 1.1**
PFS			
Median PFS (months) (95% CI)	3.78 (3.68, 5.32)	4.07 (3.75, 5.49)	2.17 (1.91, 5.42)
HR (95% CI)	0.90 (0.77, 1.05)		–
p-value	0.1625		–
Progression-free at DCO n (%)	49 (12.5)	19 (4.9)	11 (14.7)
Treated with ≥ 1 cycle after PD n (%)	182 (46.9)	134 (35.8)	–
ORR [d]			
ORR n (%)	79 (20.1)	20 (5.1)	18 (24.0)
CR	12 (3.1)	0	1 (1.3)
PR	67 (17.0)	20 (5.1)	17 (22.7)
Odds ratio (95% CI)	4.69 (2.85, 8.04)		–
p-value	< 0.0001 [c]		–
DOR [d]			
Median DOR (months)	22.34	18.43	18.43
TTR [d]			
Median TTR (months)	2.17	3.78	2.28

a Calculated using the reverse Kaplan-Meier technique (with censor indicator reversed).

b Based on a Lan DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary and the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance for T300+D vs. S was 0.0398 (Lan and DeMets 1983).

c Nominal p-value. ORR and PFS were not included in the multiple testing procedure.

d Confirmed complete response.

BICR, Blinded Independent Central Review; CI, confidence interval; CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; DOR, duration of response; HR, hazard ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; Q4W, every 4 weeks; RECIST version 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TTR, time to response.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1、表 14.2.1.1.1、表 14.2.1.1.4、表 14.2.2.1、表 14.2.4.1.1.2、表 14.2.7.1.1.3、表 14.3.1.9、表 14.3.1.9.2、表 14.2.5.1.9、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.1、表 14.2.2.1、表 14.2.3.1、表 14.2.4.1、表 14.2.6.1、第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs 表 IEMT 0130.1 から引用

2.5.4.2.1.1　全生存期間（OS）

T300+D 群では、S 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の持続的な延長が認められ、HIMALAYA 試験の主要目的を達成した。S 群に対する T300+D 群の HR は 0.78（96.02% CI：0.65～0.93、p=0.0035）であった（表 6）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、T300+D 群で 16.43 か月であり、S 群（13.77 か月）に比べて OS の中央値が約 2.7 か月延長した。OS のイベント発現割合は T300+D 群及び S 群を併せて 71%であり、追跡期間の中央値は、T300+D 群で 33.18 か月、S 群で 32.23 か月であった。

T300+D 群の OS のベネフィットは持続し、12 か月、18 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合は S 群に比べて高かった。多重検定手順に基づき正式な検定の実施に至らなかったものの、36 か月時点の生存割合では、S 群と比較して T300+D 群で名目上の統計学的に有意な改善（p<0.0029［名目上］）が認められた。

T300+D 群及び S 群の生存曲線は、ランダム化後約 4 か月時点から乖離し始め、それ以降乖離は持続した（図 1）。4 か月時点で生存曲線が乖離し始めるまで、T300+D 群の OS が下回ることはなく、0～4 か月時点までの OS の HR が 0.93 であった。S 群での OS の中央値（13.77 か月［95% CI：12.25～16.13］）は、最近 2018 年以降に実施された免疫療法に関する試験結果と類似していた（REFLECT 試験：12.3 か月［Kudo et al 2018］、Checkmate 459 試験：14.7 か月［Yau et al 2019］、IMbrave150 試験：13.4 か月［Finn et al 2021］）。

HIMALAYA 試験で予後因子について調整したところ、事前に規定したサブグループ間で一貫して、S 群に比べて T300+D 群で OS のベネフィットは良好であった。

客観的で測定が簡便なパラメータであるため、血清中のアルブミンとビリルビンを用いた ALBI スコアは、肝予備能の評価に広く使用されている手法である（Johnson et al 2015）。事後解析で ALBI スコア別（Grade 1、Grade 2 又は 3）の OS のサブグループ解析を実施したところ、全ての ALBI スコアで一貫して、S 群と比較して T300+D 群で OS のベネフィットが示された（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs 表 IEMT 0167.1 参照）。

サブグループ別の S 群に対する T300+D 群の HR は、女性（HR：1.02、95% CI：0.67～1.56）及び HCV 陽性患者（HR：1.06、95% CI：0.76～1.49）以外の事前に規定したサブグループで 1 を下回り、全体集団での OS の解析結果と同様であった。サブグループ解析では各サブグループの患者数及びイベント数が少なくなることから、HR の点推定値は不確実性が大きくなり、その信頼区間の幅が広がる。例えば、女性のサブグループでは患者数が少なかった（100 例未満）ことから、95%信頼区間の幅が広かった。

肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）に関して、HCV 陽性患者のサブグループでベースラインの共変量について事後解析を実施した結果、HCC 患者で既知の予後因子（EHS 及び ALBI スコア）に不均衡が特定され、これらの不均衡を調整したところ、T300+D 群で良好な HR が認められた（HR：0.89）。特定された予後因子で調整すると、他の病因のサブグループ等でも T300+D 群で良好な HR が示された（全体集団：0.76、HBV 陽性患者：0.64、その他の病因：0.77）。重要な点は、特定された予後因子の調整によって FAS の HR に意味のある影響はみられなかったことであり、本試験全体としては HCC の予後因子の均衡がとれていることが裏付

けられた（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs 表 IEMT 0199.1 参照）。

HIMALAYA 試験ではいずれの投与群でも、PD の判定後に治験薬の投与を継続した患者では、投与を受けなかった患者と比較して OS の延長が認められ、デュルバルマブを投与した各群で、S 群に比べて OS の中央値は長く、12 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合は高かった。T300+D 群でデュルバルマブ単剤を投与中に PD と判定され、トレメリムマブの再投与を受けた 30 例では、OS の中央値は 30.42 か月（95% CI：23.43～算出不能）であった。HIMALAYA 試験で免疫療法を受けた群の約 50%が、RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後も治験薬の投与を継続していたことから、治験責任（分担）医師の評価に基づく臨床的ベネフィットが患者に引き続き認められており、病勢進行が治療抵抗性を意味するものではないことが示唆された。

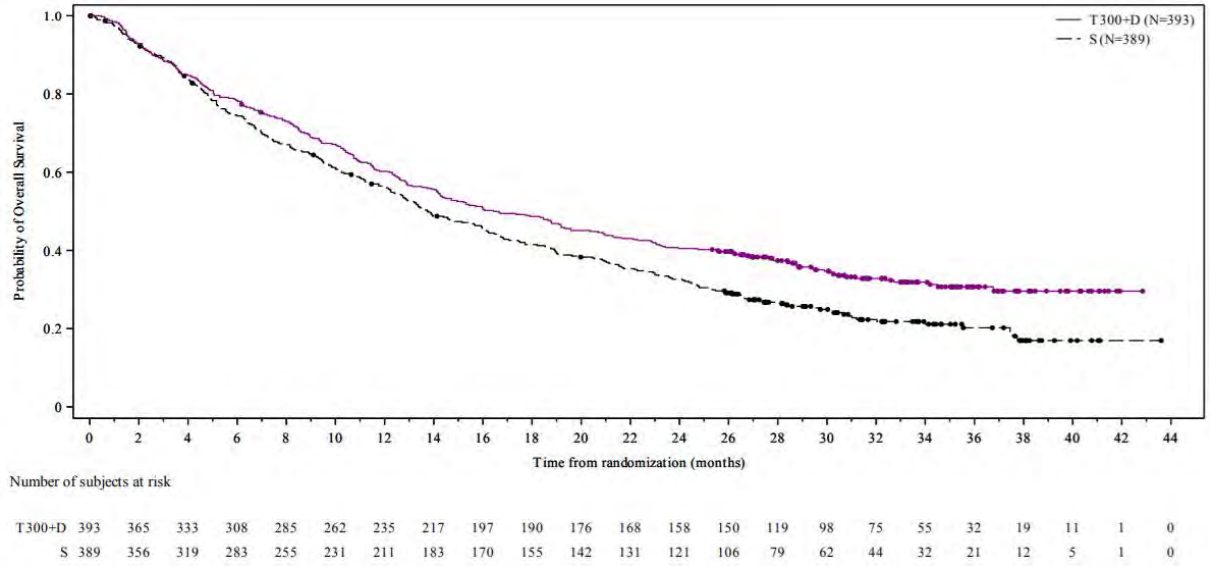
FAS に比べて再投与を受けた患者での OS の中央値の推定値は長かったが、これらの結果には解釈に際し注意が必要である。すなわち、患者数が少ないこと（その結果、各評価項目［OS の中央値及び生存割合］の信頼区間の幅が広いこと）、治験薬の再投与においては PD が認められるまで治験薬によるベネフィットが引き続き得られると治験責任（分担）医師が判断した場合に限ること（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1.5 項参照）である。そのため、本試験では再投与の影響を推定できなかった。詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.1 項を参照のこと。

トレメリムマブを単回のみ投与された患者における OS のベネフィットをさらに検討するため、T300+D 群で再投与を受けた 30 例を除外して T300+D 群と S 群の OS を探索的解析で比較した。探索的解析の結果、名目上の統計学的有意差（HR：0.82［95% CI：0.69～0.97］、p=0.0366［名目上］）が認められ、主要目的に割り当てた両側有意水準 0.0398 を下回っていた（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs 表 IEMT 0201.1 参照）。本解析では、トレメリムマブの反復投与と単回投与の効果を完全に分離できないものの、これらのデータは、主要解析の結果と一貫しており、T300+D 群でのトレメリムマブの単回投与は、S 群に比べて長期的な OS のベネフィットをもたらすのに十分であったことを支持している。

T300+D 群の OS の中央値は、D4190C00022 試験（17.1 か月［95% CI：10.6～22.8］）と HIMALAYA 試験（16.43 か月［95% CI：14.16～19.58］）で同程度であった。

OS の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.1 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.1 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 11.2.1 項を参照のこと。サブグループ解析の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.3.1 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.1.2 項を参照のこと。

図 1　　T300+D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.3 から引用

2.5.4.2.1.2　　客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）

HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく ORR は、T300+D 群（20.1%）では、S 群（5.1%）に比べて約 4 倍高い奏効率が認められた（オッズ比：4.69、95% CI：2.85～8.04、p<0.0001［名目上］）（表 6）。HIMALAYA 試験では、BOR が CR（T300+D 群 3.1%、S 群 0%）又は PR（T300+D 群 17.0%、S 群 5.1%）であった患者は、S 群に比べて T300+D 群で多かった。

HIMALAYA 試験の T300+D 群で報告された ORR は、D4190C00022 試験の T300+D 群での結果（ORR：24.0%、BOR が CR：1.3%、PR：22.7%）（表 6）と同様であった。

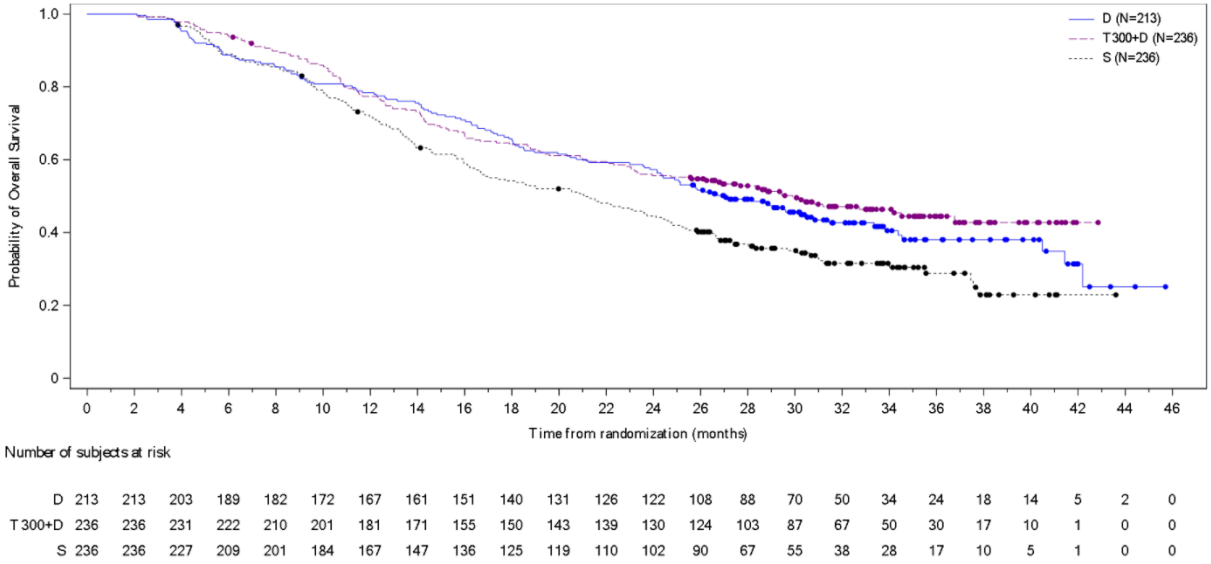
BOR が CR/PR 及び SD のサブグループの生存曲線（臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.1 項参照）は、T300+D 群と S 群で概ね類似していたが、T300+D 群では、長期追跡調査中の患者において効果の持続（tail effect）が示唆され、BOR が CR/PR のサブグループでは、ランダム化後約 31 か月から、BOR が SD のサブグループではランダム化後約 25 か月から、効果の持続が認められた。特に、BOR が CR 又は PR であった患者の数は、T300+D 群（79 例）では S 群（20 例）の約 4 倍であった（表 6）。

BOR が PD であった患者では、S 群に比べて T300+D 群で良好な OS のベネフィットが認められた。

病勢コントロールが得られたサブグループ（BOR が CR/PR 又は SD）の生存曲線では、S 群に比べて、T300+D 群及び D 群で明らかな OS の延長が認められた（図 2）。T300+D 群の生存曲線はランダム化後 4 か月時点から S 群と乖離し始め、D 群の生存曲線はランダム化後 9 か月時点から S 群と乖離した。さらに、D 群と比較して T300+D 群では、ランダム化後 24 か月時点から生

存曲線の後半に効果の持続（tail effect）が確認され（図 2）、D 群と比較して T300+D 群では長期的な生存期間がさらに延長する所見も得られた。

図 2　　最良総合効果が CR/PR 又は SD であった患者での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Note: Confirmed responses only.

CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; PR, partial response; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, stable disease; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs 図 IEMT 0195.1 から引用

ORR 及び BOR の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.2 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.1 項及び 11.2.2 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 11.1.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.3　　奏効期間（DOR）及び客観的奏効までの期間（TTR）

HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく TTR は、S 群（3.78 か月）に比べて T300+D 群（2.17 か月）で短かった。上記のとおり、BOR が CR/PR であった患者は、S 群に比べて T300+D 群で多く、奏効例では速やかに奏効が認められ、その奏効は持続し、DOR の中央値は、T300+D 群で 22.34 か月、S 群で 18.43 か月であった。D4190C00022 試験での T300+D 群の TTR 及び DOR の中央値（TTR：2.28 か月、DOR：18.43 か月）は、HIMALAYA 試験と同程度であった（表 6）。

TTR 及び DOR の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.3 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.3 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 11.2.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.4　　無増悪生存期間（PFS）

HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、T300+D 群（3.78 か月）及び S 群（4.07 か

月）で同程度であった（HR：0.90［95% CI：0.77～1.05］）。生存曲線の後半に効果の持続（tail effect）が認められたように、最終データカットオフ時点で客観的な病勢進行又は死亡が認められていなかった患者の割合も、S 群（4.9%）に比べて T300+D 群（12.5%）で高かった。D4190C00022 試験では、RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価に基づく PFS の中央値は、T300+D 群で 2.17 か月であった（表 6）。

PFS は、切除不能な HCC での臨床的ベネフィットの評価に際し、直接的な指標にならない場合があり、最近のデータでは、PFS よりも増悪の傾向が生存期間の転帰の予測に適している可能性があると示唆されている（Bruix et al 2017、Bruix et al 2019、Reig et al 2013、Terashima et al 2016）。HIMALAYA 試験で免疫療法を受けた群の約 50%が、RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後も治験薬の投与を継続していたことから、治験責任（分担）医師の評価に基づく臨床的ベネフィットが患者に引き続き認められており、病勢進行が治療抵抗性を意味するものではないことが示唆された。特に、BOR が PD であった患者では、S 群に比べて T300+D 群で良好な OS のベネフィットが認められたことから、PFS は臨床的ベネフィットの評価に際し、直接的な指標にならない場合があることが裏付けられた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10.10 参照）。

PFS の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.4 項及び 2.7.3.3.2.2.4 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.5　患者報告アウトカム（PRO）

ベースラインで、PRO の症状、機能、及び健康関連 QoL は、投与群間で同様であった。

PRO の様々な症状、機能、及び全般的健康状態／QoL で、S 群に比べて T300+D 群で臨床的に意味のある悪化までの期間の延長が認められた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.8.14.1 及び図 14.2.9.5.1.1 参照）。S 群に比べて T300+D 群で悪化までの期間の延長が認められた項目は、全般的健康状態／QoL（T300+D 群 7.5 か月、S 群 5.7 か月、HR：0.76、p=0.0306）、身体機能（T300+D 群 12.9 か月、S 群 7.4 か月、HR：0.68、p=0.0020）、役割機能（T300+D 群 9.3 か月、S 群 7.1 か月、HR=0.70、p=0.0308）、疲労（T300+D 群 7.4 か月、S 群 5.4 か月、HR：0.71、p=0.0026）、悪心（T300+D 群 25.0 か月、S 群 11.0 か月、HR：0.65、p=0.0033）、食欲不振（T300+D 群 12.6 か月、S 群 6.9 か月、HR：0.59、p<0.0001）、下痢（T300+D 群 19.6 か月、S 群 5.6 か月、HR：0.40、p<0.0001）、EORTC QLQ-HCC18 の腹痛（T300+D 群 16.8 か月、S 群 8.9 か月、HR：0.61、p=0.0008）、及び腹部膨満（T300+D 群 20.9 か月、S 群 11.1 か月、HR：0.74、p=0.0431）であった。

また、PRO の症状、機能、全般的健康状態／QoL のベースラインからの変化の S 群との比較でも示されたように、T300+D 群では PRO の症状、機能、健康関連 QoL の重症度は長期間低かった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.7、表 14.2.8.8、及び表 14.2.8.9 参照）。

PRO の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.1.5 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.7 項及び表 14.2.8.4～表 14.2.8.6 を参照のこと。

2.5.4.2.1.6　T300+D 併用療法の有効性におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義

適切に実施された 2 つの試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）は、切除不能な HCC に対する一次治療及び二次治療で、T300+D 併用療法の申請用法及び用量におけるデュルバルマブとトレメリムマブの各成分の併用意義に対する明確な評価を支持するものであった。トレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用によって有効性が高まり、デュルバルマブ単剤よ

りも臨床的に意味のある改善が裏付けられ、両試験でトレメリムマブ単回投与のベネフィットが認められている（表 7）。T300+D 併用療法の安全性及び忍容性におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義については、2.5.5.3.13 項に要約する。

CTLA-4 及び PD-1 の経路は重複しておらず、いずれをも標的とすることにより相加的又は相乗的な効果が得られる可能性が考えられる（Pardoll 2012）。本申請の治療レジメンとして、CTLA-4 阻害薬の曝露を最小限に抑え、2 種類の免疫チェックポイント阻害によるベネフィットを得るため、トレメリムマブの単回投与をデュルバルマブと併用する（2.5.1.4.4 項参照）。T300+D 併用療法は、デュルバルマブ単剤で投与したときと比べて CD4 陽性又は CD8 陽性の T 細胞がいずれも増加し、2 種類の免疫チェックポイント阻害による作用機序及び相加的特性が支持された（2.5.3.2 項及び D4190C00022 試験の治験総括報告書参照）。これらの薬力学データを総合すると、T300+D 併用療法では、D 単剤療法に比べて機能及び構造特異的な免疫細胞サブセットが得られ、臨床効果の違いを裏付ける生物学的根拠が示された。

<u>全生存期間（OS）：デュルバルマブ投与の意義</u>

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の結果は、以下の結論により、デュルバルマブが切除不能な HCC 患者に対して有効な治療法であることを裏付けている。

- デュルバルマブはソラフェニブに対する非劣性を示した。ソラフェニブは、切除不能な HCC 患者に対する一次治療として承認され、NCCN ガイドラインで推奨されている。
- さらに、D4190C00022 試験でも、D 単剤療法の生存期間の推定値は、HIMALAYA 試験での D 単剤療法の OS の結果と類似している。

<u>全生存期間（OS）：T300+D 併用療法におけるトレメリムマブ投与の意義</u>

トレメリムマブの単回投与によって、デュルバルマブ単剤療法に比べて臨床的に意味のある生存期間の延長がもたらされた。

HIMALAYA 試験のデータは、2.5.6.4 項のベネフィット・リスクの結論を裏付けている。

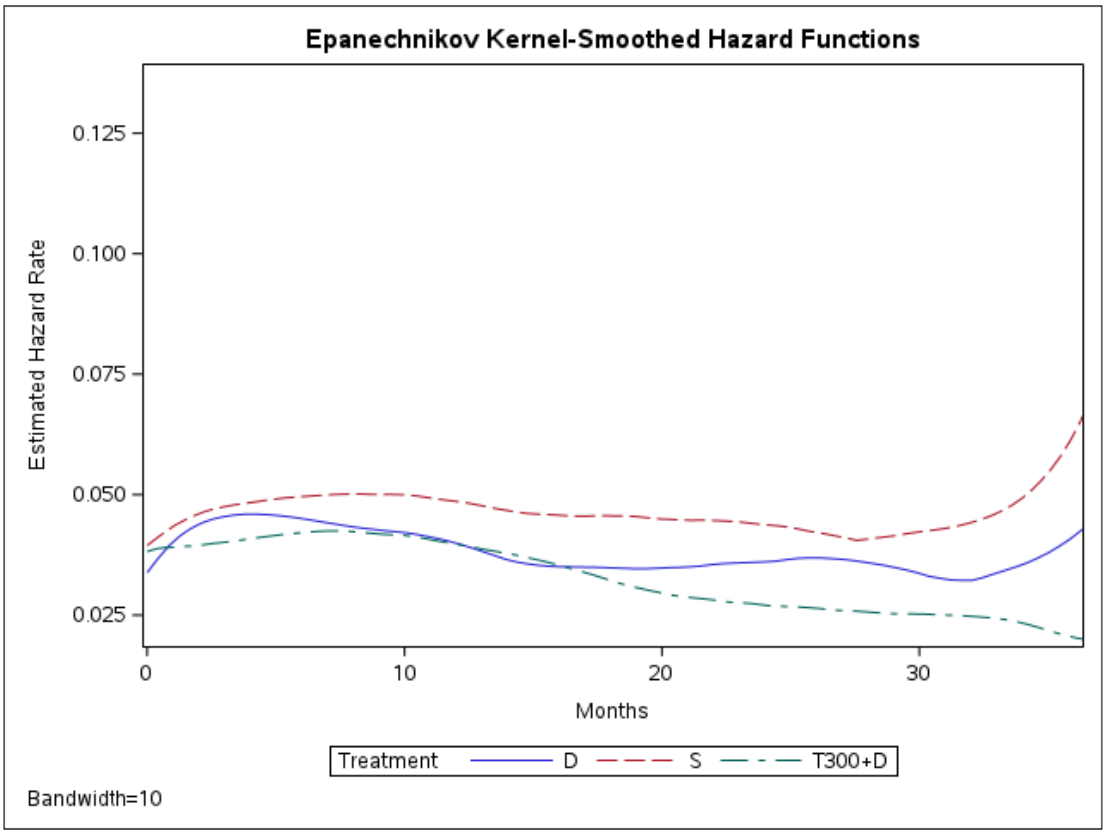
- HIMALAYA 試験は、S 群に対する T300+D 群の優越性を検討するために計画され、その後、CheckMate 459 試験（Yau et al 2019）及び KEYNOTE-240 試験（Finn et al 2020a）のような単剤での免疫療法の第 III 相試験で得られた知見に基づき、S 群に対する D 群の非劣性を検討するよう改訂された。その結果、S 群に対する D 群の非劣性は示されたものの、S 群に対する D 群の優越性は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1 及び図 14.2.1.4 参照）。
- T300+D 群では、D 群に比べて死亡のリスクが平均して約 10%低下した（表 7）。
- T300+D 群及び D 群の生存曲線は、24 か月時点から明らかに持続的に乖離し始め、この時点での生存割合は高かった（T300+D 群及び D 群で約 40%）。追跡期間の中央値は、T300+D 群で 33 か月、D 群で 32 か月であり、この時点で生存曲線は安定し、T300+D 群の生存曲線ではプラトーの始まりが示された。
- HIMALAYA 試験で事前に規定された 18 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合は、D 群に比べて T300+D 群で数値的に高く、36 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 30.7%、D 群で 24.7%であり、CTLA-4 阻害薬の単剤療法及び併用療法で期待される長期的な効果の持続（tail effect）が見られた（表 7）。多重検定手順に基づき正式な検定の実施に至らなかったものの、36 か月時点の生存割合は、S 群と比較して T300+D 群で名目上の統計学的に有意な改善（$p<0.0029$［名目上］）が認められた。

- T300+D 群の生存曲線は 4 か月時点で S 群と乖離している一方、D 群は 9 か月時点で S 群と乖離していた。事後解析で区分毎の治療効果を算出した結果、S 群に対する D 群の OS の HR は、0～9 か月時点で 0.98、9 か月時点以降で 0.77 であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.6 参照）。生存曲線が後半に乖離する特徴は、これまでに知られている単剤での免疫療法のプロファイルと一貫したものである。

D4190C00022 試験でも同様の結果が報告され、T300+D 併用療法では、D 単剤療法と比較して OS のベネフィットが増加することが示された。

最後に、経時的な HR 推定値の変化を説明するために、カーネル平滑化関数を用いた評価を実施した。T300+D 群の HR は、S 群に比べて時間とともに著しく低下した（図 3）。T300+D 群及び D 群の HR 曲線は、ランダム化後約 18 か月までは類似していたが、その後、T300+D 群の HR は低下し、D 群を下回った。これは、CTLA-4 阻害薬の既知の作用機序により、CTLA-4 阻害薬を併用することで、生存曲線で OS の長期的な効果の持続（tail effect）がもたらされることと一貫していた。

図 3　　OS ハザード比のカーネル平滑化推定値（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10 から引用

これらのデータから、OS の延長にもたらすトレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用の臨床的ベネフィットが支持される。

抗腫瘍効果の評価項目

トレメリムマブの単回投与をデュルバルマブと併用することで、奏効例が増え、その奏効は持続していた。

- ORR は、HIMALAYA 試験では T300+D 群で 20.1%、D 群で 17.0%であり、D4190C00022 試験でも D 群に比べて T300+D 群で高かった（T300+D 群 24.0%、D 群 11.5%）（表 7）。
- HIMALAYA 試験では、BOR が CR であった患者は、T300+D 群で 12 例（3.1%）、D 群で 6 例（1.5%）であり、T300+D 群で CR が認められた患者の数が D 群の 2 倍であった。DCR は、D 群（54.8%）に比べて T300+D 群（60.1%）で高かった（表 7）（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.1 参照）。
- DOR の中央値は D 群よりも T300+D 群で長く、HIMALAYA 試験では、T300+D 群で 22.34 か月、D 群で 16.82 か月、D4190C00022 試験では、T300+D 群で 18.43 か月、D 群で 14.95 か月であった（表 7）。
- トレメリムマブの投与によって、切除不能な HCC 患者で臨床効果が示され、奏効は持続していた。D4190C00022 試験の T 群では、ORR は低かったものの（7.2%）、DOR の延長が認められた（23.95 か月）。T 群の OS の中央値は 17.05 か月であり、T300+D 群と同程度であった（表 7）。したがって、トレメリムマブが投与された患者では、奏効例が少なかったものの、OS のベネフィットは否定されなかった。

無増悪生存期間（PFS）

進行 HCC に対する免疫療法における PFS は OS に代わる信頼性の高い代替評価項目ではなく（2.5.4.2.1.4 項参照）、HIMALAYA 試験では、免疫療法で増悪が認められた患者に生存転帰の改善が認められた。HIMALAYA 試験で BOR が PD であった患者では、S 群に比べて T300+D 群又は D 群で良好な OS のベネフィットが認められた。HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、T300+D 群と D 群で同程度であった（HR：1.02）（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1 参照）。生存曲線の後半に効果の持続（tail effect）が認められたように、最終データカットオフ時点で客観的な病勢進行又は死亡が認められていなかった患者の割合も、S 群（4.9%）に比べて T300+D 群（12.5%）で高かった。

患者報告アウトカム（PRO）

トレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用療法によって、PRO の症状、機能、及び健康関連の QoL に臨床的に意味のある改善がもたらされた。

- EORTC QLQ-C30 の悪心及び EORTC QLQ-HCC18 の腹部膨満でのみ、悪化までの期間の中央値に、S 群に対して T300+D 群で延長が認められ、D 群ではみられなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.7.2 項参照）。

結論：デュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義

デュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義について、本申請に含まれるデータから頑健性のある解析が可能となった。HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験のデータから、トレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用によって、有効性が高まり、デュルバルマブ単剤よりも臨床的に意味のある改善が示されている。両試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）での事前に規定された全ての評価項目で、D 単剤療法に対する T300+D 併用療法のベネフィットの改善が一貫して認められた。

表 7　切除不能な HCC 患者における T300+D の推奨レジメンに関するデータ
（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set	HIMALAYA FAS (Final Analysis)		Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)		
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)
Median OS (months) [a]	16.56	16.43	12.91	17.05	17.05
95% CI for median OS	14.06, 19.12	14.16, 19.58	8.74, 16.79	10.55, 22.83	11.33, 20.24
HR (95% CI): T300+D vs. D	0.90 (0.76, 1.07)		–	–	–
OS rate at 12 months, % [a]	59.3	60.2	50.4	57.6	59.8
OS rate at 18 months, % [a]	47.4	48.7	34.0	47.8	43.3
OS rate at 24 months, % [a]	39.6	40.5	26.2	38.3	30.9
OS rate at 36 months, % [a]	24.7	30.7	–	–	–
Tumor response assessment	**Investigator assessment per RECIST version 1.1**		**BICR per RECIST version 1.1**		
Median PFS (months) [a]	3.65	3.78	2.07	2.17	2.69
95% CI for median PFS	3.19, 3.75	3.68, 5.32	1.84, 2.86	1.91, 5.42	1.87, 5.29
Progression-free at DCO n (%)	32 (8.2)	49 (12.5)	8 (7.7)	11 (14.7)	4 (5.8)
ORR (%) [b]	17.0	20.1	11.5	24.0	7.2
Complete response	6 (1.5)	12 (3.1)	0	1 (1.3)	0
Partial response	60 (15.4)	67 (17.0)	12 (11.5)	17 (22.7)	5 (7.2)
DCR (%)	54.8 [c]	60.1 [c]	37.5 [b]	45.3 [b]	49.3 [b]
Median DOR (months) [c, d]	16.82	22.34	14.95	18.43	23.95
Median TTR (months) [c, e]	2.09	2.17	3.65	2.28	1.81

a Calculated using the Kaplan-Meier method.

b Confirmed responses only.

c Response did not require confirmation.

d DOR is the time from the first documentation of CR/PR until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment for patients who do not progress.

e TTR is the time to onset of confirmed response from randomization (HIMALAYA; Study D4190C00022 Parts 2A and 3) or from treatment allocation (Study D4190C00022 Part 2B).

BICR, Blinded Independent Central Review; CI, confidence interval; CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cutoff; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; FAS, full analysis set; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST version 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; QxW, every x weeks; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TTR, time to response.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1、表 14.2.1.2、表 14.2.2.1、表 14.2.4.1.1.2、表 14.2.5.1.9、表 14.2.6.1、及び表 14.2.7.1.1.3、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.1、表 14.2.2.1、表 14.2.3.1、表 14.2.4.1、表 14.2.5.1、及び表 14.2.6.1 から引用

2.5.4.2.1.7　臨床開発プログラムの批評と限界

非盲検試験の試験デザイン

HIMALAYA 試験では、患者及び治験責任（分担）医師に対して投与群の盲検化を実施せず、非盲検デザインを用いた。デュルバルマブ及びトレメリムマブとソラフェニブでは、安全性プロファイルが明らかに違い、投与経路も異なり（デュルバルマブ及びトレメリムマブは静脈内投与、ソラフェニブは経口投与）、盲検化は患者に過度な負担をかけることになるため、HIMALAYA 試験は非盲検デザインとした。ただし、バイアスを制限するため、治験薬の割付けは治験依頼者に対して盲検化され、試験中に治験依頼者は投与群毎に集計したデータを閲覧しなかった。また、本試験では多重検定手順に厳格に従った。さらに、1 回目の中間解析での RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価に基づく確定奏効例での ORR、BOR、及び DOR の結果は、最終解析での RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価と類似しており（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 11.2.1.3 項参照）、抗腫瘍効果に対する治験責任（分担）医師の評価は、試験の非盲検デザインのバイアスを受けていないことが示唆された。

D4190C00022 試験も非盲検デザインを用いて、パート 2A 及びパート 3 では患者を投与群にランダムに割り付けたが、対照群は設けなかった。治験依頼者に対して治験薬の割付けは盲検化しなかったものの、D4190C00022 試験で用いた治験薬は全て同じ薬効分類（免疫チェックポイント阻害薬）であり、以前に HCC 患者で免疫チェックポイント阻害薬による効果が認められていたため、盲検化されていないことで、各投与群の治療に対する治験責任（分担）医師の処置への影響はないと考えられた。さらに、D4190C00022 試験では、治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR、DOR、及び PFS の結果は、BICR 評価と概ね類似しており、抗腫瘍効果に対する治験責任（分担）医師評価は、試験デザインのバイアスを受けていないことが示唆された。

標準治療の対照薬

ソラフェニブは、米国で 2007 年に承認されてから 2020 年まで、切除不能な HCC 患者に対する標準治療であった。主要な第 III 相 SHARP 試験では、ソラフェニブを投与した患者で、プラセボに対して OS の中央値の改善（ソラフェニブ群 10.7 か月、プラセボ群 7.9 か月、HR：0.69、95% CI、0.55～0.87、p<0.001）が認められた。そのため、HIMALAYA 試験を計画し、最初の患者を組入れた 2017 年当時の状況から、ソラフェニブを HIMALAYA 試験での標準治療の対照薬として選択した。2.5.1.3.2 項及び 2.5.1.3.3 項に示したとおり、IMbrave150 試験の結果に基づき、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が一次治療として 2020 年に承認された。切除不能な HCC 患者に対して、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法では、ソラフェニブに比べて OS のベネフィットが示されたものの、出血リスクの高い患者を除外するために組入れ前の内視鏡検査を実施したにもかかわらず、安全性に関する懸念（例えば、出血イベント）も認められた。また、ADA 陽性患者では、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法による OS のベネフィットが低下し、ADA 陽性のサブグループでは、ソラフェニブ群に対するアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群の OS の HR は 0.93（95% CI：0.57～1.53）であった（TECENTRIQ Prescribing Information）。そのため、この患者集団で、重要なアンメットニーズが存在していることが示された。

2.5.4.3 有効性に関する全般的結論

全般的に、有効性に関する試験結果は、本申請効能又は効果における免疫チェックポイント阻害薬から予想されるものであり、多重検定手順の試験デザインに反映されていた。

T300+D 併用療法は、主要目的を達成し、切除不能な HCC 患者で S 単剤療法に対する優越性が示され、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の持続的なベネフィットが認められた（HR：0.78、96.02% CI：0.65～0.93、p=0.0035）。

HIMALAYA 試験（3 群デザイン）及び D4190C00022 試験で得られたデュルバルマブとトレメリムマブの併用意義のデータから、トレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用によって有効性が高まり、デュルバルマブ単剤よりも臨床的に意味のある生存期間の延長が裏付けられた。また、2 種類の免疫チェックポイントの阻害により、様々な免疫細胞が活性化されることで、デュルバルマブ単剤療法に比べて相加的な臨床的ベネフィットが示された。

さらに、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で認められた T300+D 併用療法のベネフィットは類似しており、T300+D 併用療法は、切除不能な HCC 患者で抗腫瘍効果及び生存期間に臨床的に意味のある改善をもたらすことが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

治験依頼者は、各国の規制当局の要件を満たすためにデザインした安全性の報告手順を定めた。デュルバルマブ及びトレメリムマブの安全性調査は継続的に実施され、各国より集積された安全性データベース、臨床試験データ及び公表文献を定期的に評価した。

主要な安全性データセットを HCC 併合集団とし、申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性プロファイルを明らかにするために用いた。トレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性並びに忍容性の参考資料として、Pan-tumor 併合集団のデータも用いた。Pan-tumor 併合集団のデータによって、様々な癌種（HCC を含むが、大部分は肺癌及び頭頸部癌）の患者を含む、より大規模な患者集団におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性プロファイルが得られた。安全性データセットの詳細については、2.5.1.5.1.2 項を参照のこと。

申請効能又は効果における安全性及び忍容性の評価は、HCC T300+D 併合集団（462 例）及び HIMALAYA 試験の T300+D 群（388 例）のデータを用いた。切除不能な HCC 患者における T300+D 併用療法の副作用の発現割合は、主に HCC T300+D 併合集団から得られた。HCC T300+D 併合集団は、対象患者集団での安全性プロファイルが直接反映されているため、副作用を明らかにするのに最も適切な集団と判断される。参考資料として、治験依頼者の臨床開発プログラムにおける他の試験データを併合した、3 つの Pan-tumor 併合集団の安全性データを用いた（2.5.1.5 項参照）。HIMALAYA 試験における安全性及び忍容性の評価の詳細については、統計解析計画書（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

免疫介在性の有害事象のプログラムによる判定手順（治験依頼者の「免疫介在性の有害事象の判定手順」）に従って、全身ステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤及び／又は内分泌治療といった有害事象に対する治療（注目すべき有害事象の可能性がある事象の場合は、治験責任［分担］医師による有害事象と治験薬との因果関係の最初の評価及び／又は免疫介在性の有害事象の判定後の治療）に基づき、免疫介在性の有害事象の発現割合を注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象から算出した。この判定手順の詳細は、アストラゼネカ社の

最新の免疫介在性の有害事象の判定基準書第 6.1 版に記載し、グループ化事象の一覧に事前に規定した注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象の基本語を示す。

2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況及び対象患者集団

2.5.5.2.1 曝露状況

HIMALAYA 試験の T300+D 群と HCC 併合集団での投与期間は、申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性の評価にとって、十分な期間であった。

2.5.1.5.1.2 項に示したとおり、本申請での T300+D 併用療法の安全性評価には、HCC T300+D 併合集団のデータを主に用いた。HCC T300+D 併合集団には、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で T300+D 併用療法が投与された切除不能な HCC 患者 462 例が含まれた。HCC T300+D 併合集団では、デュルバルマブの全投与期間の中央値は 20.0 週（範囲：2～185 週）であり、デュルバルマブを 20 週以上投与された患者の割合は約 50%であった。様々な癌種の患者を含む Pan-tumor T75+D 併合集団 3,319 例では、デュルバルマブの全投与期間の中央値は 16.0 週（範囲：1～222 週）であり、デュルバルマブを 20 週以上投与された患者の割合は約 40%であった。HIMALAYA 試験は 16 か国、D4190C00022 試験は 9 か国で実施された。

トレメリムマブの平均投与回数は、HIMALAYA 試験の T300+D 群で 1.1 回及び HCC T300+D 併合集団で 1.1 回（いずれも予定された 1 回の投与を含む）であり、Pan-tumor T75+D 併合集団で 3.1 回（予定された 3 回の投与を含む）であった。なお、HIMALAYA 試験の T300+D 群又は T75+D 群では、初期治療期の最初の 5 サイクルを完了して治験薬によるベネフィットがあると治験責任（分担）医師が判断し、D 単剤療法を投与中に PD が認められた場合、再投与基準を満たしていれば、トレメリムマブの再投与が可能であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1.5 項参照）。

HIMALAYA 試験では、ソラフェニブの全投与期間の中央値は 17.8 週（範囲：0～168 週）であった。

曝露状況の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.1 項及び表 14.3.1.1、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.1.3、臨床的安全性 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.2 対象患者集団

全体として、患者の人口統計学的特性及び疾患特性は、HIMALAYA 試験の T300+D 群及び HCC T300+D 併合集団で概ね類似しており、実際の医療現場で本申請効能又は効果における T300+D 併用療法を受ける患者集団を代表するものであった（2.5.1.3.1 項参照）。HIMALAYA 試験では、患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、T300+D 群及び S 群で類似していた。

HIMALAYA 試験の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書の表 15、D4190C00022 試験の治験総括報告書の表 17、臨床的安全性の表 8 を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

全体として、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性は、各薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね類似しており、その忍容性は良好で、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って管理可能であった。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止及び延期／中断に至った有害事象の発現割合が低かったことから（表 8）、T300+D 併用療法の治療継続に及ぼす影響は認められなかった。

HIMALAYA 試験において、治験薬に関連すると判断された、有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象の発現割合は、S 群に比べて T300+D 群で概ね低かった。

HIMALAYA 試験の T300+D 群での有害事象の詳細については、第 2 部個々の試験のまとめ 2.7.6.2.1 項及び HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.2 項を参照のこと。全ての併合集団での有害事象の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

表 8　有害事象の概要（HIMALAYA 試験の T300+D 群及び S 群、並びに HCC T300+D 併合集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]		
AE category	HCC T300+D pool (N = 462)	HIMALAYA T300+D arm (N = 388)	HIMALAYA S arm (N = 374)
Any AE	451 (97.6)	378 (97.4)	357 (95.5)
Any AE possibly related to any study treatment [b]	355 (76.8)	294 (75.8)	317 (84.8)
Any AE possibly related to durvalumab [b]	349 (75.5)	288 (74.2)	NA
Any AE possibly related to tremelimumab [b]	224 (48.5)	175 (45.1)	NA
Any AE possibly related to sorafenib [b]	NA	NA	317 (84.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [c]	240 (51.9)	196 (50.5)	196 (52.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [c] possibly related to any study treatment [b]	127 (27.5)	100 (25.8)	138 (36.9)
Any AE with outcome of death	34 (7.4)	30 (7.7)	27 (7.2)
Any SAE (including events with outcome of death) [d]	189 (40.9)	157 (40.5)	111 (29.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	63 (13.6)	53 (13.7)	63 (16.8)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, possibly related to any study treatment [b]	41 (8.9)	32 (8.2)	41 (11.0)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [e]	149 (32.3)	134 (34.5)	178 (47.6)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [e], possibly related to any study treatment [b]	NE	83 (21.4)	144 (38.5)

a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category; patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

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

c All CTCAE grades per patient, not just the maximum, are considered when identifying whether there is a Grade 3 or 4.

d Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.

e Includes AEs on the AE CRF form with action taken indicating dose delay or dose interruption, and AEs meeting study level dose delay definitions, where applicable.

Note: Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AE, adverse event; CRF, case report form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); HCC, hepatocellular carcinoma; HCC T300+D pool, all patients from HIMALAYA and Study D4190C00022 who have received at least 1 dose of durvalumab given at a dose of 1500 mg IV Q4W (or equivalent) in combination with tremelimumab 300 mg IV × 1 dose (or equivalent) for HCC for any line of therapy; IV, intravenous; NA, not applicable; NE, not evaluated; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1、表 14.3.2.4、表 14.3.2.5、及び表 14.3.2.6、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1 から引用

2.5.5.3.2　比較的よく見られる有害事象

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 15%以上の有害事象は、そう痒症（25.5%）、下痢（25.3%）、発疹（24.9%）、疲労（18.0%）、食欲減退（16.5%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15.4%）であり、発現割合が 15%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象は、発疹（22.1%）、そう痒症（19.5%）、及び下痢（15.6%）であった。発疹、そう痒症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び下痢は、デュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用である。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、肝臓の原疾患に起因している可能性がある。高血圧、蛋白尿、及び出血といった VEGF 阻害剤に関連すると判断された有害事象（Finn et al 2020b）は、HCC T300+D 併合集団では見られなかった、もしくはあまり見られない事象であった。

HCC T300+D 併合集団で見られた有害事象の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。よく見られた有害事象のうち、そう痒症及び発疹の発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団（そう痒症 18.8%、発疹 13.3%）に比べて HCC T300+D 併合集団（そう痒症 24.9%、発疹 25.5%）で高く、疲労の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（18.0%）に比べて Pan-tumor T75+D 併合集団（23.4%）で高かった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 15%以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.5%）、下痢（44.7%）、疲労（19.0%）、高血圧（18.2%）、食欲減退（17.9%）、及び腹痛（16.8%）であり、発現割合が 15%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（43.9%）、下痢（38.8%）、及び高血圧（15.0%）であった。

比較的よく見られた有害事象についての詳細は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.2.2 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.1 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.2.8.1 を参照のこと。

2.5.5.3.3　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.4%）及びリパーゼ増加（7.1%）であり、発現割合 5%以上の治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

HCC T300+D 併合集団で見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。よく見られた主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団（2.2%）に比べて HCC T300+D 併合集団（7.4%）で高かった。これは、Pan-tumor T75+D

併合集団は大部分を NSCLC 及び頭頸部扁平上皮癌の患者が占めることから、HCC T300+D 併合集団の原疾患によるものである。

HIMALAYA 試験において、治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、S 群（36.9%）に比べて T300+D 群（25.8%）で低く、これは S 群で見られた手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.8%）、下痢（4.0%）、及び高血圧（5.3%）によるものであった。

重症度別の有害事象の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.2.3 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.2.9.4 を参照のこと。

2.5.5.3.4 死亡

HCC T300+D 併合集団で見られた死亡の多くは、原疾患によるものであり、死亡に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（7.4%）及び HIMALAYA 試験の S 群（7.2%）で同程度であった。HCC T300+D 併合集団では、発現割合が 1%を超える死亡に至った有害事象は、死亡（基本語）のみであった（臨床的安全性　表 13 参照）。HIMALAYA 試験の T300+D 群では、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象が 9 例（2.3%）に見られた。いずれも病勢進行、転移、又はウイルスに起因する事象であったが、治験薬との因果関係は明確に否定できなかった。

HCC T300+D 併合集団で見られた死亡に至った有害事象の種類及び発現割合（7.4%）は、Pan-tumor T75+D 併合集団（6.9%）と概ね同程度であった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 1%超の死亡に至った有害事象は、死亡（1.3%）及び肝不全（1.1%）であった。

死亡の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.1 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.5 重篤な有害事象

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象の器官別大分類は、胃腸障害（13.9%）、感染症および寄生虫症（11.0%）、及び代謝および栄養障害（5.2%）であった（臨床的安全性　表 14 参照）。HCC T300+D 併合集団で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、下痢（2.4%）、大腸炎（2.2%）、及び肺炎（2.2%）であり、発現割合が 2%以上の治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

HCC T300+D 併合集団で見られた重篤な有害事象の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎（2.1%）であり、発現割合が 2%以上の治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.2 項及び表 14.3.4.1.4.1、臨床的安全性 2.7.4.2.1.4 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.4.2.1 を参照のこと。

2.5.5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

HCC T300+D 併合集団で、発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類は、胃腸障害（3.0%）、肝胆道系障害（2.4%）、臨床検査（1.7%）、感染症および寄生虫症（1.1%）、及び心臓障害（1.1%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表

2.7.4.5.1.1 参照）。HCC T300+D 併合集団で発現割合が 1%超の治験薬の投与中止に至った有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.1%）のみであった。

HCC T300+D 併合集団で見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。

HIMALAYA 試験において、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T300+D 群で 8.2%、S 群で 11.0%であった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 1%超の治験薬の投与中止に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.6%）、下痢（1.3%）、及び腹痛（1.1%）であり、発現割合が 1%超の治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.6%）及び下痢（1.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.3 項、表 14.3.5.1、及び表 14.3.5.4.1、臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.5.1.3 を参照のこと。

2.5.5.3.7 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 4%以上の治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の器官別大分類は、臨床検査（10.2%）、胃腸障害（5.0%）、感染症および寄生虫症（4.8%）、及び皮膚および皮下組織障害（4.5%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.5.4 参照）。HCC T300+D 併合集団で発現割合が 2%以上の治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象は、下痢（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.8%）、リパーゼ増加（2.4%）、及び発疹（2.2%）であった。

HIMALAYA 試験において、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、S 群（38.5%）に比べて T300+D 群（21.4%）で低かった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（15.8%）、下痢（5.6%）、及び高血圧（3.5%）であった。

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.4 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.2 項を参照のこと。

2.5.5.3.8 抗薬物抗体に関連する有害事象

治験薬投与下でデュルバルマブ及びトレメリムマブに対して ADA 陽性を認めた患者の割合は低く、併合集団間で同程度であった（デュルバルマブ：2.4～2.8%、トレメリムマブ：8.0～12.1%）。ADA 陽性の患者での全般的な安全性及び忍容性プロファイルは、ADA 陰性の患者と同様であった。詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.1.9 項を参照のこと。

2.5.5.3.9 注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象、及び免疫介在性の有害事象

全体として、HCC T300+D 併合集団で見られた免疫介在性の有害事象の種類及び発現割合は、各薬剤の既知の安全性プロファイルと同様で、毒性管理ガイドラインに従って管理可能なものであった。免疫介在性の有害事象では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低かったことから、T300+D 併用療法の治療継続に及ぼす影響は認められなかった（表 9）。

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 2%以上の免疫介在性の有害事象は以下のとおりであった。

- 甲状腺機能低下に関連する事象（10.0%）：甲状腺機能低下症（9.3%）
- 肝臓に関連する事象（7.4%）：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、及び肝炎（各 2.2%）
- 下痢／大腸炎（6.7%）：下痢（4.8%）及び大腸炎（2.2%）
- 皮膚炎／発疹（5.6%）：発疹（2.8%）
- 甲状腺機能亢進に関連する事象（4.5%）：甲状腺機能亢進症（4.5%）

免疫介在性の有害事象の大部分は、CTCAE Grade 1 又は 2 であった。発現までの期間の中央値は、肝臓に関連する事象で 29 日（範囲：13～313 日）、下痢／大腸炎で 23 日（範囲：2～479 日）、皮膚炎／発疹で 24.5 日（範囲：2～933 日）であった。回復までの期間の中央値は、肝臓に関連する事象で 60 日（範囲：8～382 日）、下痢／大腸炎で 26 日（範囲：6～135 日）、皮膚炎／発疹で 32.5 日（範囲：4～358 日）であった。

HCC T300+D 併合集団で見られた免疫介在性の有害事象の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。

発現までの期間の中央値は、Pan-tumor T75+D 併合集団に比べて HCC T300+D 併合集団で短かった。発現までの期間の中央値は HCC T300+D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団でそれぞれ、肝臓に関連する事象で 29 日（範囲：13～313 日）及び 42.5 日（範囲：1～826 日）、下痢／大腸炎で 23 日（範囲：2～479 日）及び 58 日（範囲：2～1296 日）、皮膚炎／発疹で 24.5 日（範囲：2～933 日）及び 37.5 日（範囲：1～1169 日）であった。回復までの期間の中央値は HCC T300+D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団でそれぞれ、肝臓に関連する事象で 60 日（範囲：8～382 日）及び 35.5 日（範囲：3～1161 日）、下痢／大腸炎で 26 日（範囲：6～135 日）及び 19 日（範囲：1～192 日）、皮膚炎／発疹で 32.5 日（範囲：4～358 日）及び 42 日（範囲：1～691 日）であった。Pan-tumor T75+D 併合集団に比べて、肝臓に関連する事象及び下痢／大腸炎は HCC T300+D 併合集団で長く、皮膚炎／発疹は HCC T300+D 併合集団で短かった。ただし、これらの併合集団は、対象患者集団（HCC、様々な癌種）及び患者数（388 例、3319 例）が異なることから、上記の相違についての解釈には注意が必要である。

予想されたとおり、免疫介在性の有害事象は、ソラフェニブが投与された患者に比べて免疫療法を受けた患者で発現割合が高かった。HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 2%以上の免疫介在性の有害事象は、甲状腺機能低下に関連する事象（2.9%：甲状腺機能低下症［2.9%］）及び皮膚炎／発疹（3.5%：発疹［1.6%］）であった。

HIMALAYA 試験において、T300+D 群で免疫介在性の有害事象による死亡が 6 例（1.5%）（肺臓炎、肝臓に関連する事象 3 例［肝炎 1 例、免疫性肝炎 2 例］、心筋炎、及び重症筋無力症）で見られた。S 群では死亡に至った免疫介在性の有害事象はなかった。

注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象、及び免疫介在性の有害事象の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.2.4 項、表 14.3.2.30.2.2、及び表 14.3.2.30.3、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

表 9　免疫介在性の有害事象の概要（HIMALAYA 試験の T300+D 群及び S 群、並びに HCC T300+D 併合集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]		
AE category	HCC T300+D pool (N = 462)	HIMALAYA T300+D arm (N = 388)	HIMALAYA S arm (N = 374)
Any AE	165 (35.7)	139 (35.8)	30 (8.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	61 (13.2)	49 (12.6)	9 (2.4)
Any SAE (including AEs with outcome of death) [b]	49 (10.6)	41 (10.6)	4 (1.1)
Any AE with outcome of death	6 (1.3)	6 (1.5)	0
Received systemic corticosteroids	119 (25.8)	96 (24.7)	16 (4.3)
Received high dose corticosteroids	93 (20.1)	78 (20.1)	7 (1.9)
Received endocrine therapy	70 (15.2)	66 (17.0)	13 (3.5)
Received other immunosuppressants	16 (3.5)	14 (3.6)	1 (0.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	26 (5.6)	22 (5.7)	6 (1.6)

a　Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category; patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

b　Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.

Note: Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); HCC, hepatocellular carcinoma; HCC T300+D pool, all patients from HIMALAYA and Study D4190C00022 who have received at least 1 dose of durvalumab given at a dose of 1500 mg IV Q4W (or equivalent) in combination with tremelimumab 300 mg IV × 1 dose (or equivalent) for HCC for any line of therapy; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.30、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.7.1 から引用

2.5.5.3.10　申請効能又は効果における特定の安全性所見

2.5.5.3.10.1　肝障害（SMQ）

HCC T300+D 併合集団で見られた肝障害（SMQ）の種類及び発現割合は、原疾患と一貫していた。

HCC T300+D 併合集団で発現割合が 5%以上の肝障害（SMQ）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.5%）、腹水（7.6%）、血中ビリルビン増加（6.1%）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（5.0%）であり、発現割合が 5%以上の治験薬に関連すると判断された肝障害（SMQ）はなかった。HCC T300+D 併合集団で見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の肝障害（SMQ）の発現割合は 7.6%、治験薬の投与中止に至った肝障害（SMQ）の発現割合は 3.9%、死亡に至った肝障害（SMQ）の発現割合は 2%未満であった。

対象患者集団から予想されたとおり、肝障害（SMQ）の発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団（主に NSCLC 及び頭頸部扁平上皮癌患者）（22.6%）に比べて HCC T300+D 併合集団（切除

不能な HCC 患者）（39.2%）で高く、発現割合の違いは主に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（HCC T300+D 併合集団 15.4%、Pan-tumor T75+D 併合集団 8.1%）及び腹水（HCC T300+D 併合集団 7.6%、Pan-tumor T75+D 併合集団 1.5%）によるものであった。

HIMALAYA 試験の S 群で発現割合が 5%以上の肝障害（SMQ）は、血中ビリルビン増加（7.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）、腹水（5.3%）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.1%）であった。

CTCAE Grade 3 又は 4 の肝障害（SMQ）の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 7.6%、HIMALAYA 試験の S 群で 4.8%であり、T300+D 併用療法で治験薬に関連すると判断された肝毒性の著しい増加は認められなかった。

肝障害（SMQ）の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.6.1 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.1 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.8.3 及び表 2.7.4.8.5 を参照のこと。

2.5.5.3.10.2　出血（SMQ）

出血（SMQ）の発現割合は、HCC T300+D 併合集団及び HIMALAYA 試験の S 群で概ね同様であった。特に、治験薬に関連すると判断された食道静脈瘤出血はいずれの患者集団でも見られなかった。

出血（SMQ）の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（12.1%）と HIMALAYA 試験の S 群（15.0%）で同程度であった。また、死亡に至った出血（SMQ）の発現割合も、HCC T300+D 併合集団（1.7%）と HIMALAYA 試験の S 群（1.3%）で同程度であったが、HCC T300+D 併合集団では治験薬に関連すると判断された事象はなかったのに対し、HIMALAYA 試験の S 群では 2 例（0.5%）に治験薬に関連すると判断された死亡に至った出血（SMQ）が見られた。また、T300+D 併用療法に伴った出血リスクの上昇はみられず、T300+D 併用療法では投与前の内視鏡検査は不要である可能性が示唆される。

HCC T300+D 併合集団で見られた出血（SMQ）の種類及び発現割合は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。

出血（SMQ）の詳細については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.3.6.2 項、臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.2 項、第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output の表 2.7.4.9.3 を参照のこと。

2.5.5.3.11　臨床検査値の評価及びバイタルサイン

概して、HCC T300+D 併合集団における臨床検査値異常の安全性プロファイルは、免疫療法として予想されたとおり、各薬剤の安全性プロファイルと一貫していた。T300+D 群の臨床検査パラメータに、予期しない変動や臨床的に重要な傾向は認められなかった。

HCC T300+D 併合集団で認められた臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化は、Pan-tumor T75+D 併合集団と概ね同様であった。

臨床検査値の評価及びバイタルサインの詳細については、臨床的安全性 2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.12　副作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブに関連すると判断された副作用は、全てのデータソース（非臨床試験の知見、継続中の臨床開発プログラムの臨床データ、及びデュルバルマブの市販後

安全性報告）、並びに大規模なランダム化実薬／プラセボ対照比較試験から得られた安全性データに基づき、継続的なシグナル評価によって特定された。HIMALAYA 試験のデータの解析以前に、デュルバルマブの投与で確認されたリスクに関する情報は、イミフィンジ米国添付文書に要約している。また、以下のデュルバルマブの投与で既に確認されたリスクは、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法でも見られると考えられる：咳嗽／湿性咳嗽、肺臓炎、間質性肺疾患、発声障害、ALT/AST 増加、肝炎、下痢、腹痛、大腸炎、膵炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎／下垂体機能低下症、尿崩症、血中クレアチニン増加、排尿困難、腎炎、発疹、そう痒症、寝汗、皮膚炎、類天疱瘡、心筋炎、発熱、末梢性浮腫、上気道感染、肺炎、口腔カンジダ症、歯牙及び口腔軟部組織感染、インフルエンザ、筋肉痛、筋炎、多発性筋炎、重症筋無力症、注入に伴う反応、免疫性血小板減少症、及び脳炎。デュルバルマブとトレメリムマブ 75 mg/kg Q4W の併用療法でさらに確認されたリスクは、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、腸管穿孔、及び大腸穿孔である。ただし、腸管穿孔及び大腸穿孔は、HCC T300+D 併合集団では報告されなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output 表 2.7.4.12.2 参照）。

T300+D 併用療法での新たな副作用を確認するために、HCC 併合集団で解析を実施した。その結果、HCC T300+D 併合集団で新たな副作用は確認されなかった。

HCC T300+D 併合集団で報告されていない場合であっても、デュルバルマブの単剤療法又はトレメリムマブとの併用療法で既知の副作用は、併用療法の投与中に発現する可能性があると考えられるが、T300+D 併用療法による安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。

副作用の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.13 T300+D 併用療法の安全性及び忍容性プロファイルにおけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義

本申請の用法及び用量でトレメリムマブの単回投与とデュルバルマブを併用する主要な目的は、CTLA-4 及び PD-L1 の免疫抑制経路を同時に阻害することによってベネフィットを得ることであった。T300+D 併用療法の全般的な安全性及び忍容性プロファイルにおけるトレメリムマブとの併用の意義は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性及び忍容性プロファイルの比較により明らかとなった。HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性データの比較によって、T300+D 併用療法の安全性プロファイルに対するトレメリムマブ投与の意義に関する知見が得られる。

HCC D 併合集団で発現割合が 15%以上の有害事象は、そう痒症、下痢、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれもデュルバルマブの既知の副作用として知られる事象であった。HCC T300+D 併合集団で発現割合が 15%以上の有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。これらの事象のうち、そう痒症、下痢、発疹、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、デュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用として知られる事象であった。

HCC D 併合集団と比較して HCC T300+D 併合集団で発現割合が 5%以上高かった有害事象（基本語）は、そう痒症（HCC T300+D 併合集団 25.5%、HCC D 併合集団 15.4%、以下同順）、下痢（25.3%、15.9%）、発疹（24.9%、10.8%）、疲労（18.0%、12.6%）、発熱（13.9%、8.9%）、甲状腺機能低下症（11.9%、6.7%）、アミラーゼ増加（8.9%、3.5%）、及び甲状腺機能亢進症（8.2%、2.2%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.2.5 参照）。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（38.2%）と比較して HCC T300+D 併合集団（48.1%）で高かった。重篤な有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団

（32.7%）と比較して HCC T300+D 併合集団（40.9%）で数値的に高く、死亡に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（7.4%）と HCC D 併合集団（6.1%）で同程度であった。治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の種類について、特定の傾向は認められなかった。

全般的に、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で見られた有害事象及び副作用の種類は類似しており、デュルバルマブ及びトレメリムマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。有害事象の発現割合及び重症度は、D 単剤療法の HCC D 併合集団と比較して HCC T300+D 併合集団で概ね高く、その他の PDx/CTLA-4 の併用療法と一貫していた。これらの事象に対する忍容性は良好で、毒性管理ガイドラインに従って管理可能であった。

免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団と比較して HCC T300+D 併合集団で高かった。免疫介在性の有害事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象は HCC D 併合集団と比較して HCC T300+D 併合集団で高かった（表 10）。HCC T300+D 併合集団で Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合が高かったのは、主に下痢／大腸炎、及び皮膚炎／発疹によるものであった（表 11）。

全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤及び／又は内分泌治療といった治療を要した免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団と比較して HCC T300+D 併合集団で高かった。免疫介在性の有害事象によって治験薬の投与を中止した患者の割合は、両併合集団で低く、HCC D 併合集団（3.3%）に比べて HCC T300+D 併合集団（5.6%）で高かった。このことから、免疫介在性の有害事象は毒性管理ガイドラインに従って適切に管理されており、免疫介在性の有害事象が見られた患者の多くで治療の継続が可能であったことが示唆される。

表 10　　有害事象の概要（HCC 併合集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
	HCC T300+D pool	HCC D pool
AE category	(N = 462)	(N = 492)
Any AE	451 (97.6)	443 (90.0)
Any AE possibly related to any study treatment [b]	355 (76.8)	267 (54.3)
Any AE possibly related to durvalumab [b]	349 (75.5)	267 (54.3)
Any AE possibly related to tremelimumab [b]	224 (48.5)	0
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [c]	240 (51.9)	204 (41.5)
Any AE with outcome of death	34 (7.4)	30 (6.1)
Any SAE (including events with outcome of death) [d]	189 (40.9)	161 (32.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	63 (13.6)	47 (9.6)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab	63 (13.6)	47 (9.6)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, possibly related to any study treatment [b]	41 (8.9)	26 (5.3)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab, possibly related to durvalumab [b]	41 (8.9)	26 (5.3)
Any AE leading to discontinuation of tremelimumab, possibly related to tremelimumab [b]	3 (0.6)	0
Any AE leading to dose modification of study treatment [e]	149 (32.3)	112 (22.8)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [f]	149 (32.3)	112 (22.8)
Any AE leading to dose delay or interruption of durvalumab [f]	148 (32.0)	112 (22.8)

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

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

c All CTCAE grades per patient, not just the maximum, are considered when identifying whether there is a Grade 3 or 4.

d Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.

e Includes AEs on the AE CRF form with action taken indicating dose reduction, dose increase, dose delay or dose interruption, and AEs meeting study level dose delay definitions, where applicable.

f Includes AEs on the AE CRF form with action taken indicating dose delay or dose interruption, and AEs meeting study level dose delay definitions, where applicable.

Note: Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AE, adverse event; CRF, case report form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); HCC, hepatocellular carcinoma; HCC D pool, all patients from HIMALAYA and Study D4190C00022 who received at least 1 dose of durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W IV (or equivalent) for HCC for any line of therapy; HCC T300+D pool, all patients from HIMALAYA and Study D4190C00022 who have received at least 1 dose of durvalumab given at a dose of 1500 mg IV Q4W (or equivalent) in combination with tremelimumab 300 mg IV × 1 dose (or equivalent) for HCC for any line of therapy; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event.

第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1 から引用

表 11　発現割合が 2%を超える免疫介在性の有害事象（HCC 併合集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	HCC T300+D Pool (N = 462)		HCC D Pool (N = 492)	
imAE category	Any Grade	CTCAE Grade 3 or 4	Any Grade	CTCAE Grade 3 or 4
Any imAE	165 (35.7)	61 (13.2)	84 (17.1)	31 (6.3)
Hypothyroid events	46 (10.0)	0	29 (5.9)	0
Hepatic events	34 (7.4)	21 (4.5)	30 (6.1)	20 (4.1)
Diarrhea/colitis	31 (6.7)	17 (3.7)	7 (1.4)	3 (0.6)
Dermatitis/rash	26 (5.6)	10 (2.2)	3 (0.6)	1 (0.2)

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

Includes AEs with an onset date on or after the date of first date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; HCC, hepatocellular carcinoma; imAE, immune-mediated adverse event; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.4 項の ISS Overall Output　表 2.7.4.7.1 及び表 2.7.4.7.3.1 から引用

2.5.5.3.14　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.3.14.1　内因性要因

内因性要因（性別及び人種）について、T300+D 群と D 群の比較で安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。さらなる所見は以下のとおりである。

- HCC T300+D 併合集団では、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬、デュルバルマブ又はトレメリムマブにおそらく関連すると判断された有害事象の発現割合は、年齢が上がるにつれて高かった。これらの傾向は HCC D 併合集団では認められなかったが、Pan-tumor T75+D 併合集団及び T750 併合集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬におそらく関連すると判断された有害事象で同様の傾向が認められた。
- HCC D 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、70 kg 未満の患者に比べて、90 kg 以上の患者でわずかに高かった。同様の傾向が Pan-tumor D 併合集団でも認められた。
- いずれの HCC 併合集団でも、Grade 3 又は 4 の有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、ECOG Performance Status が 0 の患者に比べて、ECOG Performance Status が 1 以上の患者で高かった。これらの傾向より、機能状態が不良な患者では有害事象の発現割合が高くなることが考えられ、全てではないものの、Pan-tumor 併合集団でも同様の傾向が認められた。
- いずれの HCC 併合集団でも、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、試験組入れ時に BCLC ステージ C の患者に比べてステージ B の患者で高かった。同様の傾向が Pan-tumor 併合集団でも認められた。
- いずれの HCC 併合集団でも、Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、スクリーニング時に HBV が確定された患者に比べて、スクリーニング時に HCV が確定された患者で高かった。同様の傾向が Pan-tumor 併合集団でも認められた。
- HCC T300+D 併合集団では、Grade 3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合が、スクリーニング時に HBV が確定された患者に比べて、スクリーニング時に HCV が確定された患者で高かった。同様の傾向が Pan-tumor T75+D 併合集団及び T750 併合集団でも認められたが、HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団では認められなかった。

内因性要因の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.5.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.14.2 外因性要因

外因性要因（地域）について、T300+D 群と D 群の比較で安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。外因性要因の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.5.2 項を参照のこと。

2.5.5.3.14.3 薬物相互作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブはモノクローナル抗体であり、薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.5.3.14.4 妊娠及び授乳

妊婦に対するデュルバルマブ又はトレメリムマブの使用についてはデータが存在しない。妊娠中のデュルバルマブ又はトレメリムマブの使用、並びに本剤投与期間中、及び最終投与日から最低 3 か月間、妊娠可能な女性が適切な避妊を行わずにデュルバルマブ又はトレメリムマブを使用することは推奨されない。

デュルバルマブ又はトレメリムマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。なお、ヒト免疫グロブリン G1 はヒト乳汁中に分泌されることが知られている。デュルバルマブの生殖発生毒性試験で、妊娠したカニクイザルにデュルバルマブを投与したときに、乳汁中に用量依存性のデュルバルマブの分泌が認められた。母乳で育てられた乳児でデュルバルマブ又はトレメリムマブによる副作用が発現するおそれがあるため、投与期間中及び最終投与日から最低 3 か月間、授乳期の女性が母乳を与えることは推奨されない。

2.5.5.3.14.5 過量投与

デュルバルマブ又はトレメリムマブにはいずれも、企図的過量投与の可能性を増大させる特定の作用又は特性はない。デュルバルマブ又はトレメリムマブを過量投与した場合の特別な治療法はなく、また過量投与時の症状も特定されていない。

2.5.5.3.14.6 薬物乱用

デュルバルマブ及びトレメリムマブの臨床現場での使用状況、作用機序、生理学的及び薬理学的特性、並びに刺激性を有していないことを考慮すると、デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与が薬物乱用を引き起こす可能性は低い。

2.5.5.3.14.7 離脱症状及び反跳現象

デュルバルマブ及びトレメリムマブは依存性を引き起こす恐れはなく、継続的な投与も行わないため、デュルバルマブ又はトレメリムマブの投与は離脱症状及び反跳現象に関連しない。

2.5.5.3.14.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能に対するデュルバルマブ及びトレメリムマブの影響に関連するデータはない。

2.5.5.4 市販後の安全性報告

デュルバルマブ（イミフィンジ）は、2017 年 5 月 1 日に米国食品医薬品局から最初の製造販売承認を取得した。

上市以降、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデュルバルマブの市販後の総曝露量は約 52,006 人年と推定されている。市販後の安全性報告では、安全性に関する新たな懸念は特定されなかった（臨床的安全性 2.7.4.6 項参照）。

トレメリムマブはいずれの国でも本申請日時点で製造販売承認を受けていない。

なお、本邦における市販後安全性報告については、概括評価補遺 2.5.5.4 項に示す。

2.5.5.5 結論：切除不能な HCC 患者における T300+D 併用療法の安全性プロファイル

全体として、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性は、各薬剤の既知の安全性プロファイルと類似しており、その忍容性は良好で、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って管理可能なものであった。

T300+D 併用療法で多くの有害事象が見られたものの、安全性プロファイルは予想されたとおりであり、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って管理可能なものであった。特に、デュルバ

ルマブ単剤療法にトレメリムマブを併用することで、毒性に伴う投与中止に意味のある増加は認められず、トレメリムマブの単回投与後も患者の大部分がデュルバルマブの投与を継続していたことから、本レジメンの忍容性が支持される。HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

さらに、HIMALAYA 試験の T300+D 群で認められた安全性プロファイルは、ソラフェニブとは違い、出血リスクの上昇も伴わず、投与中止例の割合も低かったことから、T300+D 併用療法は、現在用いられている治療薬と安全性プロファイルが異なることが示唆された。

以上より、安全性及び忍容性の評価の結果、切除不能な HCC 患者におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の忍容性は良好で、管理可能な安全性プロファイルを有していることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

医薬品の使用目的における有効性及び安全性に関する判断は、ベネフィット及びリスクのバランスの評価に基づいて行われる。治験依頼者はこの意思決定プロセスを進めるため、ベネフィット・リスクの評価ツール（BRAT）のフレームワークを用いて有効性及び安全性データの臨床的重要性の選択、系統立て、要約及び重み付けを行った。BRAT の方法及び結果を本概括評価の添付資料（2.5.6.5 項）に示した。

2.5.6.1 T300+D 併用療法による切除不能な HCC の治療の背景

HCC 患者の多くは肝硬変を有しており、悪性腫瘍及び肝臓の原疾患の両方を管理する必要があるため、HCC に対する治療は医療上複雑で困難である。

2.5.6.1.1 現在の治療法

一次治療

ソラフェニブは、切除不能な HCC 患者に対して、米国で 2007 年に最初の承認を受けた治療薬である。ソラフェニブの承認は第 III 相 SHARP 試験の結果に基づき、SHARP 試験でプラセボ群に対するソラフェニブ群の OS の HR は 0.69（95% CI：0.55～0.87）であり、OS の中央値は、ソラフェニブ群で 10.7 か月（95% CI：9.4～13.3）、プラセボ群で 7.9 か月（95% CI：6.8～9.1）であった。また、REFLECT 試験の結果、ソラフェニブに対するレンバチニブ（2018 年に米国で承認）の非劣性が OS について示された（HR：0.92、95% CI：0.79～1.06、非劣性マージン：1.08）。ソラフェニブ及びレンバチニブはいずれも、NCCN ガイドラインで進行 HCC の治療の「その他の推奨レジメン」に記載されている。

アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法とソラフェニブを比較した IMbrave150 試験（NCT03434379）の結果を受けて、NCCN、ESMO、及び日本肝臓学会の最新ガイドラインでは、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が切除不能な HCC 患者の一次治療の第一選択として推奨されている。アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は米国では 2020 年に承認され、OS についてアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群の HR は 0.58（95% CI：0.42～0.79）であった。イベント発現割合（32%）が低かったためか、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群の OS の中央値は算出不能であったのに対し、ソラフェニブ群の OS の中央値は 13.2 か月（95% CI：10.4～算出不能）であった。OS イベント発現割合が 56%の時点で再度解析を実施したところ、OS についてアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群の HR は 0.66（95%

CI：0.52～0.85）であり、OS の中央値は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群で 19.2 か月（95% CI：17.0～23.7）、ソラフェニブ群で 13.4 か月（95% CI：11.4～16.9）であった。18 か月時点の生存割合は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群で 52%、ソラフェニブ群で 40%であった（Finn et al 2021）。

二次治療

レゴラフェニブ及びカボザンチニブ（いずれもマルチチロシンキナーゼ阻害剤）は、ソラフェニブによる治療後に増悪を認めた進行 HCC 患者に対する二次治療として承認された（Abou-Alfa et al 2018、Bruix et al 2017）。同じく二次治療として承認されたラムシルマブ（VEGFR 2 に対するモノクローナル抗体）は、血清 AFP が 400 ng/mL 以上で、ソラフェニブの治療歴のある患者の生存期間を改善した（Zhu et al 2019）。さらに、CheckMate 040 試験（NCT01658878）の結果を受けて、ニボルマブ（抗 PD-1 モノクローナル抗体）とイピリムマブ（抗 CTLA-4 モノクローナル抗体）の併用療法が、ソラフェニブの治療歴のある患者に対する治療として、米国で 2020 年に迅速承認された。CheckMate 040 試験では、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の ORR は 32%であった（Yau et al 2020）。

HCC 患者がマルチキナーゼ阻害剤の治療に不耐容又は増悪を示した場合、免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）であるニボルマブ及びペムブロリズマブによる単剤療法で効果が認められている。第 I 相単群試験（CheckMate 040 試験）で、少なくとも 1 回の全身療法歴のある患者にニボルマブを投与した結果、OS の中央値は 15.6 か月、ORR は 20%であった（El-Khoueiry et al 2017）。しかし、その後に実施した一次治療の HCC 患者を対象とした第 III 相試験（CheckMate 459 試験）では、ニボルマブは OS についてソラフェニブに対する統計学的有意差を示すことができなかった（HR：0.85［95% CI：0.72～1.02］）。ニボルマブ群の ORR は 15%であり、OS の中央値は、ニボルマブ群で 16.4 か月、ソラフェニブ群で 14.7 か月であった（Yau et al 2019）。同様に、第 I 相試験（KEYNOTE-224 試験）では、二次治療としてペムブロリズマブを投与した患者で、OS の中央値は 12.9 か月、ORR は 17%であったが（Zhu et al 2018）、その後に実施した二次治療の HCC 患者を対象とした第 III 相試験（KEYNOTE-240 試験）で、ペムブロリズマブは OS についてプラセボに対する統計学的有意差を示すことができなかった（HR：0.781［95% CI：0.611～0.998］）（Finn et al 2020a）。OS の中央値は、ペムブロリズマブ群で 13.9 か月、プラセボ群で 10.6 か月であった。

肝細胞癌に対するアンメットメディカルニーズ

基礎疾患である肝疾患や門脈高血圧症は、進行 HCC 患者で消化管出血のリスクを上昇させる。Child-Pugh 分類 A の HCC 患者のうち、43%が高い出血リスクを有すると推定されている（Boregowda et al 2019）。出血は、ベバシズマブの米国添付文書の「警告及び使用上の注意」の項に記載されており、NCCN ガイドラインでは、HCC 患者に投与する場合、投与開始前の約 6 か月以内（又は出血リスクの評価に基づき実施医療機関の標準手順に準じて）、食道静脈瘤の内視鏡評価及び管理が推奨されている。IMbrave150 試験では、出血のリスクの高い患者を試験から除外したにもかかわらず、出血の発現割合は、ソラフェニブ群（17%）に比べてアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群（25%）で高かった（Finn et al 2020b）。アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法で忍容性が認められないこれらの患者では、ソラフェニブが現在も標準治療である。

出血イベントのリスクが高い切除不能な HCC 患者での治療選択肢となり、多くの進行 HCC 患者に長期的な OS をもたらすためには、新たな治療選択肢が必要である。レンバチニブ及びソラフェニブは、HCC 患者に対する別の治療選択肢と考えられるが、生存期間の延長の程度は小さく、安全性プロファイルにも十分な管理を要する。治療戦略として、忍容性があり、腫瘍の増悪

を遅らせ、OS のベネフィットを改善させるためには、重要な医療上のアンメットニーズが存在する。

2.5.6.2 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィット

HIMALAYA 試験は、トレメリムマブ単回投与とデュルバルマブを併用することで免疫反応が喚起され、デュルバルマブとの併用療法によって持続的な長期に及ぶベネフィットが得られるという仮説を検証するためにデザインされた。HIMALAYA 試験の T300+D 群では、S 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められ（HR：0.78、96.02% CI：0.65～0.93、p=0.0035）、死亡のリスクは平均 22%低下し、OS の中央値は 2.66 か月延長した。T300+D 群では生存期間の持続的な延長を示し、S 群に比べて 18 か月時点の生存割合は約 7.2%、24 か月時点の生存割合は約 7.9%、36 か月時点の生存割合は約 10.5%高かった。事後解析で経時的な治療効果を検討したところ、S 群に対する T300+D 群の HR は、4 か月時点で両群の生存曲線が乖離し始めるまでの期間（0～4 か月時点）では 0.93、4～18 か月時点では 0.817、18 か月時点以降では 0.617 であった。さらに、カーネル平滑化曲線を適用したところ、T300+D 群の HR 推定値は時間とともに著しく低下した。また、生存期間の延長は、事前に規定したサブグループ間で一貫して認められた。

HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく ORR は、T300+D 群（20.1%）では、S 群（5.1%）に比べて約 4 倍高い奏効率が認められた（オッズ比：4.69、95% CI：2.85～8.04、p<0.0001［名目上］）。HIMALAYA 試験では、BOR が CR（T300+D 群 3.1%、S 群 0%）又は PR（T300+D 群 17.0%、S 群 5.1%）であった患者は、S 群に比べて T300+D 群で多かった。BOR が CR/PR 及び SD のサブグループの生存曲線は、T300+D 群と S 群で概ね類似していたが、T300+D 群では、長期追跡調査中の患者において効果の持続（tail effect）が示唆され、BOR が CR/PR のサブグループでは、ランダム化後約 31 か月から、BOR が SD のサブグループではランダム化後約 25 か月から、効果の持続が認められた。特に、BOR が CR 又は PR であった患者の数は、T300+D 群は S 群の約 4 倍であり、BOR が PD であった患者では、S 群に比べて T300+D 群で OS の転帰が良好であった。T300+D 群では S 群に比べて、TTR の中央値は数値的に短く（T300+D 群 2.17 か月、S 群 3.78 か月）、DOR の中央値は数値的に長かったことから（T300+D 群 22.34 か月、S 群 18.43 か月）、T300+D 群では S 群に比べて奏効が早く認められ、その奏効は持続していた。

また、PRO の様々な症状、機能、及び全般的健康状態／QoL で、S 群に比べて T300+D 群で臨床的に意味のある悪化までの期間の延長が認められ、延長した項目は、EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態／QoL、身体機能、役割機能、疲労、悪心、食欲喪失、及び下痢、EORTC QLQ-HCC18 の腹痛及び腹部膨満であった。

デュルバルマブ又はトレメリムマブに対する ADA 及び中和抗体の発現割合は低く、これまでの報告と類似しており、有効性又は安全性に対して ADA 又は中和抗体の明らかな影響は認められなかった。

D4190C00022 試験の結果は、HIMALAYA 試験の結果と一貫しており、主に二次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの相加的ベネフィットをさらに裏付けるものであった。

以上より、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の結果は、本申請を支持するものである。

2.5.6.3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のリスク

全体として、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性は、各薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね類似しており、有害事象は毒性管理ガイドラインに従って管理可能なものであった。D 単剤療法に比べて T300+D 併用療法で多くの有害事象が見られたものの、CTCAE Grade 3 又は 4 の肝障害（SMQ）の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 7.6%、HIMALAYA 試験の S 群で 4.8%であり、T300+D 併用療法では治験薬に関連すると判断された肝毒性の著しい増加は認められなかった。治験薬に関連すると判断された有害事象（全 Grade）、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で概ね低かった。

さらに、HIMALAYA 試験の T300+D 群で認められた安全性プロファイルは、ソラフェニブとは異なっていた。S 群において最もよく見られた有害事象は、手掌･足底発赤知覚不全症候群（46.5%）、下痢（44.7%）、疲労（19.0%）、高血圧（18.2%）、食欲減退（17.9%）、及び腹痛（16.8%）であった。S 群では、治験薬に関連すると判断された有害事象及び CTCAE Grade 3 又は 4 の治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は高く、これは手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、及び高血圧によるものであった。また、T300+D 併用療法に伴った出血リスクの上昇はみられず、T300+D 併用療法では投与前の内視鏡検査は不要である可能性が示唆される。

基礎疾患である肝疾患や門脈高血圧症は、進行 HCC 患者で消化管出血のリスクを上昇させる。消化管静脈瘤は、食道静脈瘤が最もよく見られる事象であり、門脈高血圧症の結果として発現し、生命を脅かす出血に至るおそれがある。静脈瘤の発現は、肝疾患の重症度に伴って増加する傾向にある。Child-Pugh 分類 A（代償期の肝機能）の患者では、消化管静脈瘤の有病率は 43%であると推定されている（Boregowda et al 2019）。

NCCN ガイドラインでは、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、静脈瘤出血のリスクを有する患者への投与は推奨されていないが、切除不能な HCC 患者の大部分では、静脈瘤出血のリスクが認められている。これらの患者では、ソラフェニブが現在も標準治療である。HIMALAYA 試験のデータは、S 単剤療法に対する T300+D 併用療法の優越性を明らかに支持するものであった。

HIMALAYA 試験を計画した当時、ソラフェニブは、切除不能な HCC に対する標準治療として推奨されており、静脈瘤出血のスクリーニングは標準的ではなかった。また、デュルバルマブ及びトレメリムマブの既知の作用機序や試験開始時の開発プログラムでの安全性データから、静脈瘤出血のリスクについて、患者のスクリーニングの必要性は特定されていなかった。HIMALAYA 試験の選択除外基準は Child-Pugh 分類 A の患者集団と一貫しており、Child-Pugh 分類 A の患者では消化管静脈瘤の有病率は 43%であることが知られている（Boregowda et al 2019）。HIMALAYA 試験で高リスク患者の占める割合は不明なものの、選択基準や対象患者での静脈瘤の自然有病率を考慮すると、比較的高い割合で高リスク患者が本試験にランダムに割り付けられたと考えられる。なお、有効性の結果では、静脈瘤出血のリスクの高い患者とリスクの低い患者との間に違いが認められることは予想されない。

HIMALAYA 試験には、IMbrave150 試験に比べて広範囲かつ代表的な切除不能な HCC 患者を組み入れたものの、出血の SMQ に分類される有害事象の発現割合は、T300+D 群で 11.3%、S 群で 15.0%であり、T300+D 併用療法が投与された切除不能な HCC 患者で出血リスクの上昇は認められなかった。治験薬に関連すると判断された出血の発現割合は、T300+D 群（1.8%）に比べて S 群（4.8%）が 2 倍程度高かった。特に、治験薬に関連すると判断された食道静脈瘤出血はいずれの群でも見られなかった。治験薬に関連すると判断された高血圧（全 Grade）の発現割合は、

T300+D 群で 0.8%、S 群で 15%であった。治験薬に関連すると判断された高血圧による投与中止は見られなかった。

VEGF 阻害剤に関連すると判断された有害事象である高血圧、蛋白尿、出血といった事象は（Finn et al 2020b）、HIMALAYA 試験の T300+D 群では、稀であるか見られなかった。HIMALAYA 試験での出血（SMQ）の発現状況より、T300+D 併用療法に伴った出血リスクの上昇はみられず、T300+D 併用療法では投与前の内視鏡検査は不要である可能性が示唆される。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

近年、HCC に対する治療が進歩しているにもかかわらず、切除不能な HCC 患者の予後は不良である。本申請の臨床データパッケージには、HCC を対象とした一次治療及び二次治療における 2 つの臨床試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）のデータが含まれており、これらのデータから、切除不能な HCC 患者に対する T300+D 併用療法は、一貫した良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

ベネフィット・リスクの総合評価は以下に基づく：

- T300+D 群の有効性は（OS について）S 群に対して優越性を示す。
- T300+D 併用療法は、切除不能な HCC 患者集団で管理可能な安全性プロファイルを有しており、トレメリムマブの単回投与後も患者の大部分でデュルバルマブの投与が継続可能であることから、本レジメンの忍容性が支持され、毒性管理ガイドラインを用いた忍容性は良好であった。また、T300+D 併用療法では、出血リスクを伴わず、投与中止例の割合も低いことから、S 群よりも安全性プロファイルの改善が示された。

以上より、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は、申請効能又は効果における良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.5.6.5 付録

BRAT は本概括評価の添付資料に示した。

2.5.7 参考文献

Abou-Alfa et al 2018

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(1):54-63.

American Cancer Society 2021

American Cancer Society. Facts and Figures 2021. American Cancer Society. Atlanta, GA.2021. Available from: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/.

Bialecki and Di Bisceglie 2005

Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB. 2005;7:26-34.

Boregowda et al 2019

Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2019;10(1):1-21.

Breslow 1974

Breslow, NE. Covariance Analysis of Censored Survival Data. Biometrics. 1974;30:89-99.

Bruix et al 2017

Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10064):56-66.

Bruix et al 2019

Bruix J, d Fonesca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:617-30.

Buchbinder and Desai 2016

Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. Am J Clin Oncol. 2016;39(1):98-106.

Cheng et al 2009

Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.

Cheng et al 2020

Cheng AL, Hsu C, Chan SL, Choo SP, Kudo M. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020;72(2):307-19.

Cocks et al 2012

Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G Jr, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer. 2012;48(11):1713-21.

Dougan 2020

Dougan M. Understanding and overcoming the inflammatory toxicities of immunotherapy. Cancer Immunol Research. 2020;8:1230-5.

EASL 2018

European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.

El-Khoueiry et al 2017

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, Phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389:2492-502.

El-Serag 2012

El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142:1264–73.e1.

EMA 2001

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for Guidance on Choice of Control Groups in Clinical Trials EMA/CHMP/364/96. January 2001.

EMA 2019

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products EMA/CHMP/205/95 Rev.6. January 2019.

FDA 2018

US Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Issued 2018 Dec [cited 2019 Nov 27]. Available from URL: https://www.fda.gov/media/71195/download.

Finn et al 2020a

Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, Phase III trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):193-202.

Finn et al 2020b

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Tae-You Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2020;14(20):1894-905.

Finn et al 2021

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Tae-You Kim T-Y, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2021;39(3):Suppl 267.

Fu et al 2019

Fu Y, Liu S, Zeng S, Shen H. From bench to bed: the tumor immune microenvironment and current immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):396.

Gao et al 2009

Gao YW, Chen YX, Wang ZM, Jin J, Li XY, Zhou LD, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 and increased infiltration of regulatory T cells in tumors of patients with hepatocellular carcinoma. Digestion. 2009;79(3):169-76.

Golden-Mason et al 2007

Golden-Mason L, Palmer B, Klarquist J, Mengshol JA, Castleblanco N, Rosen HR. Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction. J Virol. 2007;81(17):9249-58.

Hato et al 2014

Hato T, Goyal L, Greten TF, Duda DG, Zhu AX. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions. Hepatology. 2014;60(5):1776-82.

Intlekofer and Thompson 2013

Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. J Leukoc Biol. 2013;94(1):25-39.

Johnson et al 2015

Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-The ALBI Grade. J Clin Oncol. 2015;33(6):550-8.

JSH 2021

Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. Liver Cancer. 2021;10:181-223.

Kew 2013

Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. J Gastrointestin Liver Dis. 2013;22(3):305-10.

Kudo et al 2018

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised Phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163-73.

Lan and DeMets 1983

Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 1983;70:659-63.

Lencioni et al 2014

Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. Int J Clin Pract. 2014;68(5):609-17.

Llovet et al 2008

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.

Mak et al 2018

Mak LY, Cruz-Ramon V, Chinchilla-Lopez P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global epidemiology, prevention, and management of hepatocellular carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:262-79.

Makarova-Rusher et al 2015

Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverz J, Duffy AG, Greten TF. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. J Hepatol. 2015;62(6):1420-9.

Marrero et al 2018

Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723-50.

McGlynn et al 2015

McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clin Liver Dis. 2015;19(2):223-38.

NCCN Guidelines 2021

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers V.5.2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Accessed 29 November 2021.

Pardee and Butterfield 2012

Pardee AD, Butterfield LH. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma: unique challenges and clinical opportunities. Oncoimmunology. 2012;1(1):48-55.

Pardoll 2012

Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-64.

Peng et al 2008

Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV specific T-cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. Mol Immunol. 2008;45(4):963-70.

Perz et al 2006

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006;45(4):529-38.

Reig et al 2013

Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. Hepatology. 2013;58:2023-31.

Sarveazad et al 2019

Sarveazad A, Agah S, Babahajian A, Amini N, Bahardoust M. Predictors of 5 year survival rate in hepatocellular carcinoma patients. J Res Med Sci. 2019;24:86.

Serrano et al 2021

Serrano D, Podger L, Barnes G, Song J, Tang B. Psychometric validation of the EORTC QLQ-HCC18 in patients with previously treated unresectable hepatocellular carcinoma. Qual Life Res. 2021 Sep 13.

Sung et al 2021

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

TECENTRIQ Prescribing Information

TECENTRIQ® (atezolizumab) Prescribing Information. Genentech, Inc. 2021.

Terashima et al 2016

Terashima T, Yamashita T, Takata N, Nakagawa H, Toyama T, Arai K, et al. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. Hepatol Res. 2016;46(7):650-6.

Villanueva 2019

Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(15):1450-62.

Vogel et al 2018

Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(4):238-55.

Vogel et al 2019

Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):871-3.

Vogel and Martinelli 2021

Vogel A, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(6):801-5.

White et al 2017

White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. Gastroenterology. 2017;152:812-20, e5.

WHO 2019

World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Fact Sheets – Liver and intrahepatic bile ducts (C22). Accessed 7 October 2019. Available at URL: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf.

WHO 2020

World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Fact Sheets – Liver and intrahepatic bile ducts (C22). Accessed 22 November 2021. Available at URL: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf.

Wu et al 2019

Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution and perspective for cancer immunotherapy-blockade, knockdown, or inhibition. Front Immunol. 2019;10:2022.

Yamashita et al 2020

Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, Izumi N, Tateishi R, Ikeda M, et al. REFLECT – a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. J Gastroenterol. 2020:55:113-22.

Yau et al 2019

Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019;30(Suppl 5):v874-5.

Yau et al 2020

Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. CheckMate 040: Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. JAMA Oncol. 2020;6(11):e204564.

Zhu et al 2018

Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label Phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:940-52.

Zhu et al 2019

Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):282-96.

第 2 部　CTD の概要
トレメリムマブ／デュルバルマブ
版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
本概括評価補遺での取決め 7
本概括評価補遺の位置づけ 7
本概括評価補遺に記載した臨床試験 7
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 緒言 9
2.5.1.2 本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する承認申請における効能又は効果、用法及び用量（案） 9
2.5.1.3 背景 10
2.5.1.3.1 肝細胞癌について 10
2.5.1.3.2 肝細胞癌に対する現在の治療法 11
2.5.1.3.3 切除不能な肝細胞癌に対するアンメットメディカルニーズ 11
2.5.1.4 科学的根拠 12
2.5.1.5 臨床開発プログラム 12
2.5.1.5.1 本承認申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験と解析データ 12
2.5.1.5.1.1 本承認申請に用いる有効性データセット 16
2.5.1.5.1.2 本承認申請に用いる安全性データセット 16
2.5.1.5.1.3 本承認申請に用いる臨床薬理データセット 16
2.5.1.5.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 16
2.5.1.6 薬事ガイダンス 16
2.5.1.6.1 本申請に係る規制当局との主な相談内容 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002）の有効性評価 17
2.5.4.1.1 試験デザイン 17
2.5.4.1.2 日本人試験対象集団 17
2.5.4.1.2.1 患者の内訳 17
2.5.4.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 17
2.5.4.1.2.3 スクリーニング時の疾患特性 18
2.5.4.1.2.4 治験薬投与中止後の後治療の抗癌療法 18
2.5.4.1.3 有効性の評価項目 19
2.5.4.1.3.1 全生存期間（OS） 21
2.5.4.1.3.2 客観的奏効率（ORR） 22
2.5.4.1.3.3 最良総合効果 22
2.5.4.1.3.4 無増悪生存期間（PFS） 23

2.5.4.2 有効性に関する全般的結論 23
2.5.5 安全性の概括評価 23
2.5.5.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002）の安全性評価 23
2.5.5.1.1 試験デザイン 23
2.5.5.1.2 日本人試験対象集団 23
2.5.5.1.3 曝露状況 24
2.5.5.1.4 有害事象の評価 24
2.5.5.1.4.1 有害事象の概要 24
2.5.5.1.4.2 比較的よく見られる有害事象 25
2.5.5.1.4.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 27
2.5.5.1.4.4 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 28
2.5.5.1.4.5 死亡及び死亡に至った有害事象 30
2.5.5.1.4.6 重篤な有害事象 31
2.5.5.1.4.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 31
2.5.5.1.4.8 治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象 33
2.5.5.1.4.9 その他の重要な有害事象 34
2.5.5.2 D4190C00022 試験の安全性評価 36
2.5.5.2.1 試験デザイン 36
2.5.5.2.2 日本人試験対象集団 36
2.5.5.2.2.1 患者の内訳 36
2.5.5.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（パート 2 及び 3） 37
2.5.5.2.2.3 スクリーニング時の疾患特性（パート 2 及び 3） 37
2.5.5.2.2.4 前治療の抗癌療法（パート 2 及び 3） 38
2.5.5.2.3 曝露状況（パート 2 及び 3） 38
2.5.5.2.4 有害事象の評価（パート 2 及び 3） 38
2.5.5.2.4.1 有害事象の概要 38
2.5.5.2.4.2 比較的よく見られる有害事象 41
2.5.5.2.4.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 43
2.5.5.2.4.4 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 43
2.5.5.2.4.5 死亡及び死亡に至った有害事象 44
2.5.5.2.4.6 重篤な有害事象 45
2.5.5.2.4.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 45
2.5.5.3 国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）の安全性評価の結果 46
2.5.5.3.1 試験デザイン 46
2.5.5.3.2 有害事象の評価 47
2.5.5.3.2.1 有害事象の概要 47
2.5.5.3.2.2 主な有害事象 47
2.5.5.3.2.3 重症度別の有害事象 48
2.5.5.3.2.4 死亡 49
2.5.5.3.2.5 重篤な有害事象 49
2.5.5.3.2.6 有害事象による投与中止 49
2.5.5.3.2.7 注目すべき有害事象 50
2.5.5.4 市販後安全性報告 50
2.5.5.5 安全性に関する全般的結論 51

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 51
2.5.6.1 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法による肝細胞癌の一次治療の背景 51
2.5.6.2 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィット 51
2.5.6.3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のリスク 52
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 52
2.5.7 参考文献 52
2.5.8 追加の表 55
2.5.8.1 HIMALAYA 試験関連の表 55
2.5.8.2 D4190C00022 試験関連の表 62

表目次

表 1 本邦におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する臨床データパッケージ 8
表 2 本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（デュルバルマブ）及び医薬品製造販売承認申請（トレメリムマブ）における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」 10
表 3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する本邦の臨床データパッケージの臨床試験の概要 13
表 4 主な有効性の結果（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団） 20
表 5 有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 25
表 6 いずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 27
表 7 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 28
表 8 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 30
表 9 治験薬の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 32
表 10 治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 33
表 11 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 34
表 12 有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団） 40

表 13 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）.....42
表 14 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）.....43
表 15 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）44
表 16 患者の内訳（HIMALAYA 試験の日本人集団、全患者）.....55
表 17 人口統計学的特性及び基準値の特性（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）.....56
表 18 スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）.....58
表 19 後治療の抗癌療法（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）.....60
表 20 いずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象の器官別大分類（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）.....61
表 21 患者の内訳（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、全患者）...62
表 22 人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）.....63
表 23 スクリーニング時の疾患特性（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）.....65
表 24 前治療の抗癌療法（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）.....66

図目次

図 1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）.....22

略語及び専門用語一覧表

本概括評価補遺で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AEPI	adverse event of possible interest：注目すべき有害事象の可能性がある事象
AESI	adverse events of special interest：注目すべき有害事象
AFP	alpha-fetoprotein：アルファフェトプロテイン
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	body mass index
CI	confidence interval：信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
EHS	extrahepatic spread：肝外転移
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HR	hazard ratio：ハザード比
MVI	macro-vascular invasion：大血管侵襲
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progression of disease：（病勢）進行
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
Q4W	every 4 weeks：4 週毎（の投与）
Q12W	every 12 weeks：12 週毎（の投与）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
SD	standard deviation：標準偏差
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg×1 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W

本概括評価補遺での取決め

本概括評価補遺においても、概括評価本体の「取決め」項の記載が同様に適用される。

本概括評価補遺の位置づけ

概括評価本体は、海外申請用に作成した全体集団のデータに基づくグローバル国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）である。本概括評価補遺は、2.5.1.2 項の表 2 に示す申請効能又は効果、並びに申請用法及び用量にて使用するデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）の本邦における医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）の本邦における医薬品製造販売承認申請のために概括評価本体を補足するものである。

本概括評価補遺に記載した臨床試験

本邦におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びにトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請のための臨床データパッケージを表 1 に示す。なお、各試験デザインの概略は、2.5.1.5.1 項の表 3 に記載した。

概括評価本体に加えて本概括評価補遺で主に提示するものは、評価資料である D419CC00002 試験（以降は「HIMALAYA 試験」と表記）の日本人集団における有効性（2.5.4.1 項）及び安全性の結果（2.5.5.1 項）の要約、並びに D4190C00022 試験の日本人集団における安全性の結果（2.5.5.2）の要約である。また、日本人の進行固形癌患者に対するトレメリムマブの単剤投与又はデュルバルマブとの併用投与の忍容性、安全性及び薬物動態を評価した国内第 I 相 D4880C00010 試験（評価資料）における安全性の結果の要約についても本概括評価補遺 2.5.5.3 項に記載する。D4880C00010 試験におけるデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の日本人における薬物動態の結果の要約は第 2 部 2.7.2 項の臨床薬理試験に記載する。なお、日本人集団とは、本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。

表 1　本邦におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 資料の種類	試験の表題	データカットオフ	報告書を添付した場所
D419CC00002 （HIMALAYA 試験） 国際共同第 III 相 ＜評価資料＞	進行肝細胞癌患者に対する一次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの第 III 相無作為化非盲検多施設共同試験（HIMALAYA）	2021 年 8 月 27 日	5.3.5.1.1
D4190C00022 試験 国際共同第 I/II 相 ＜評価資料＞	進行肝細胞癌を有する被験者を対象に単剤療法として投与したデュルバルマブ及びトレメリムマブ、又は併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したデュルバルマブの安全性、忍容性及び臨床効果を検討する試験	2020 年 11 月 6 日	5.3.5.2.1
D4880C00010 試験 国内第 I 相 ＜評価資料＞	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象とした tremelimumab 及び tremelimumab・MEDI4736 併用並びに切除不能な日本人胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象とした二次治療又は三次治療における tremelimumab の安全性、忍容性、薬物動態及び予備的抗腫瘍効果を検討する非盲検多施設共同第 I 相試験	2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースロック）	5.3.5.2.2
D4190C00006 試験 国際共同第 Ib 相 ＜参考資料＞	進行非小細胞肺癌患者を対象にデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性を評価する第 Ib 相非盲検試験	2019 年 11 月 19 日	5.3.5.2.3

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

概括評価本体の 2.5.1.1 項に下記を追加する。

本邦におけるデュルバルマブの医薬品製造販売承認申請は 2017 年 8 月 30 日に行われ、2018 年 7 月 2 日に「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」の効能・効果で承認された。さらに、デュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が 2019 年 11 月 13 日に行われ、2020 年 8 月 21 日に「進展型小細胞肺癌」の効能・効果で承認された。トレメリムマブについては、本申請日時点で本邦を含めて承認された国や地域はない。

今回、日本人患者を含む第 III 相ランダム化非盲検国際多施設共同試験（D419CC00002 試験：HIMALAYA 試験）を実施し、全身療法の前治療歴がない切除不能な進行肝細胞癌（HCC）患者におけるデュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性をソラフェニブ単剤療法と比較した。最終解析の結果、デュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性に関し、全体集団の結果、日本人集団の結果及び全体集団と日本人集団の比較結果が得られた。

上記の試験結果に基づき切除不能な HCC 患者を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する承認申請（「デュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請」及び「トレメリムマブの医薬品製造販売承認申請」）を実施する。切除不能な HCC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法に関する承認申請は、本承認申請後に計画している。

2.5.1.2 本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する承認申請における効能又は効果、用法及び用量（案）

本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（デュルバルマブ）及び医薬品製造販売承認申請（トレメリムマブ）における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）は、以下の表 2 に示すとおりである。

表 2　本邦のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（デュルバルマブ）及び医薬品製造販売承認申請（トレメリムマブ）における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」

	デュルバルマブ	トレメリムマブ
効能又は効果（案）	切除不能な肝細胞癌	
効能又は効果に関連する注意（案）	1. 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。 2. 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、「17. 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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	
用法及び用量（案）	トレメリムマブ（遺伝子組換え）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 1500mg 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 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。	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 300mg を 60 分間以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 4mg/kg（体重）とする。
用法及び用量に関連する注意（案）	（変更なし）	

2.5.1.3　背景

2.5.1.3.1　肝細胞癌について

2020 年時点で、原発性肝癌は、世界で 7 番目に発症頻度が高い癌で、癌死因の第 3 位となっている（Sung et al 2021）。国内の HCC の患者数（2018 年）は 38,312 人、年間の死亡者数（2019 年）は 25,264 人と報告されている（がん情報サービス　がん統計）。HCC の大部分の患者は、C 型肝炎、B 型肝炎、アルコール、脂肪性肝炎などによる慢性肝疾患を有している。原発性肝がんの中で最も多いタイプのがんであり（Paradis et al 2013）、一般的に生存率が低く進行期に診断されることが多い（El-Khoueiry et al 2017）。国内では欧米と同様に C 型肝炎由来の HCC が多いが、中国や韓国を始めとするアジア地域では B 型肝炎由来の HCC が多い（EASL-EORTC 2012）。その他の危険因子としては、男性、高齢、アルコール摂取、AFP 高値、血小板数低値が挙げられる（肝癌診療マニュアル 2020）。

慢性肝疾患は HCC の発生母地になるとともに、持続的な肝障害により肝予備能が低下した状態（肝硬変）を引き起こす。肝硬変の重症度は臨床検査値と臨床評価に基づいた Child-Pugh 分類で評価され、A、B、C に分類される（NCCN Guidelines 2021）。HCC に対する治療法の決定には、腫瘍の大きさ、数、転移の有無といった腫瘍因子に加えて、背景肝の肝予備能を十分に検討し、根治度と治療により想定される肝予備能低下のバランスを慎重に判断する必要がある。HCC の治療法には、外科的切除、肝移植、焼灼療法等の根治可能な治療法の選択肢もある。

2.5.1.3.2 肝細胞癌に対する現在の治療法

局所療法の適応とならない切除不能な HCC に対しては、通常全身療法が行われる。日本及び欧米において、一次治療としてアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が推奨されており、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が適さない症例に対しては、ソラフェニブあるいはレンバチニブが標準治療となっている（肝癌診療ガイドライン 2021 年版第 5 版、NCCN Guidelines 2021）。

SHARP 試験において、切除不能な HCC の一次治療におけるソラフェニブの ORR は 2.3%、OS の中央値は 10.7 か月であった（Llovet et al 2008）。

IMbrave150 試験において、切除不能な HCC の一次治療におけるアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブに対して OS 及び PFS において優越性を示した。12 か月時点での生存割合は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法で 67.2 %（95% CI: 61.3, 73.1）、ソラフェニブで 54.6%（95%CI: 45.2, 64.0）であった。PFS の中央値は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法で 6.8 か月（95%CI: 5.7, 8.3）、ソラフェニブで 4.3 か月（95%CI: 4.0, 5.6）（HR［95%CI］: 0.59［0.47, 0.76］）であった。また、ORR はアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群で 27.3%、ソラフェニブ群で 11.9%であった（Finn et al 2020）。治療に関連した Grade 3/4 の有害事象の発現頻度はアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群とソラフェニブ群で同程度であり（56.5% vs. 55.1%）、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群で多かった有害事象は高血圧、蛋白尿、疲労、掻痒、肝機能障害、infusion reaction、ソラフェニブ群で多かった有害事象は手足皮膚反応、下痢、肝機能障害、食欲減退、皮疹、疲労であった。また、薬剤との因果関係が否定できない薬剤の中止に至る有害事象はアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法群とソラフェニブ群で同程度であった（15.5% vs. 10.3%）（Finn et al 2020）。

REFLECT 試験において、レンバチニブによる切除不能な HCC の一次治療は、ソラフェニブに対し OS で非劣性を示した（OS の中央値：13.6 か月［レンバチニブ］vs. 12.3 か月［ソラフェニブ］、HR［95%CI］: 0.92［0.79, 1.06］）。本試験におけるレンバチニブ群の ORR は 18.8%で、ソラフェニブ群の ORR は 6.5%であった（Kudo et al 2018）。治療に関連した Grade 3/4 の有害事象の発現頻度は、レンバチニブ群とソラフェニブ群で同程度であった（75% vs. 67%）。レンバチニブ群で見られた主な有害事象は、高血圧、下痢、食欲減退、体重減少であり、ソラフェニブ群で見られた主な有害事象は、手足皮膚反応、下痢、高血圧、食欲減退であった。また、薬剤との因果関係が否定できない薬剤の中止に至る有害事象、減量に至る有害事象、中止に至る有害事象の発現頻度はレンバチニブ群とソラフェニブ群で同程度であった（40% vs. 32%、37% vs. 38%、9% vs. 7%）（Kudo et al 2018）。

日本及び欧米では、二次治療としてソラフェニブ、ソラフェニブ治療歴のある患者ではレンバチニブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブが標準治療となっている（肝癌診療ガイドライン 2021 年版第 5 版、NCCN Guidelines 2021、Vogel and Martinelli 2021 ［ESMO Guidelines 2021］）。

2.5.1.3.3 切除不能な肝細胞癌に対するアンメットメディカルニーズ

本邦において Child-Pugh 分類 A の切除不能な HCC 患者の一次治療として、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が推奨されており、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が適さない症例に対しては、ソラフェニブ及びレンバチニブが標準治療となっている。HIMALAYA 試験は、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法が国内外で標準治療となる前に開始されている。

アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法で治療した切除不能な HCC 患者の OS の中央値は 19.2 か月である（Finn et al 2021）。頻度の高い Grade 3/4 の有害事象は高血圧、蛋白尿、肝機能障害、infusion reaction だが、頻度は低いものの、アテゾリズマブに関連する甲状腺機能異常、大腸炎、腎炎などの免疫関連有害事象やベバシズマブに関連する出血、静脈血栓症、動脈血栓症、創傷治癒遅延などを引き起こすことがあるため注意が必要である。

ソラフェニブで治療した切除不能な HCC 患者の OS の中央値は 6.5～10.7 か月である（Cheng et al 2009、Llovet et al 2008）。切除不能な HCC 患者においてソラフェニブは全般的に管理可能な忍容性プロファイルを示しているが、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び疲労等の特定の有害事象の発現割合がソラフェニブ投与例で顕著に高かった（Cheng et al 2009、Lencioni et al 2014、Llovet et al 2008）。また、レンバチニブで治療した切除不能な HCC 患者の OS の中央値は 13.6 か月であり、有害事象の手掌・足底発赤知覚不全症候群はソラフェニブと比較してやや少ないものの、Grade 3/4 の高血圧、食欲不振、体重減少などの発現は多かった。手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹等の有害事象は、生命を脅かすことはないが、感染及び疼痛等の合併症が重なることが多く、患者の日常生活を大きく制限して QoL を損なうこともある。

このように、現在用いられている治療法は HCC 患者の生存に対して一定の効果を示してはいるものの、全般的な予後及び QoL はいまだ不良である。したがって、海外と同様に切除不能な日本人 HCC 患者にとって重大な医療上のアンメットニーズが存在するといえ、局所療法の適応とならない HCC 患者に対する新たな治療法が強く求められている。

2.5.1.4 科学的根拠

概括評価本体の 2.5.1.4 項に記載した「免疫感受性癌としての肝細胞癌」、「デュルバルマブ及びトレメリムマブの作用機序」及び「肝細胞癌における 2 種類の免疫チェックポイント阻害の役割」等への追加事項はない。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

2.5.1.5.1 本承認申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験と解析データ

申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性、並びに用法・用量設定の主な考察は、国際共同第 I/II 相 D4190C00022 試験（評価資料）及び国際共同第 III 相 HIMALAYA 試験（D419CC00002）（評価資料）に基づいて行う。

概括評価本体に記載した HCC 安全性併合解析の追加解析として、D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験の安全性併合データを用いて、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法に関する日本人集団における解析を実施し、参考として第 5 部 5.3.5.3.3 項に添付した。

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の日本人における薬物動態の評価を裏付ける試験として、国内第 I 相 D4880C00010 試験を評価資料として提出する。また、参考資料として海外第 Ib 相 D4190C00006 試験を提出する。

上記に記載した臨床試験の概要を表 3 に示す。

表 3　デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する本邦の臨床データパッケージの臨床試験の概要

試験の相種類	試験番号実施国	報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同第 III 相評価資料 DCO: 2021 年 8 月 27 日	D419CC00002/ HIMALAYA 試験 米国他計 16 か国（日本を含む）	5.3.5.1.1	有効性 安全性	非盲検、ランダム化、多施設共同	**D 群：** D 1500 mg Q4W **T75+D 群（早期中止）：** D 1500 mg Q4W+T 75 mg Q4W 4 回 **T300+D 群：** D 1500 mg Q4W+T 300 mg 1 回 **S 群：** ソラフェニブ 400mg 1 日 2 回	D 群：389 例 T75+D 群：153 例 T300+D 群：393 例 S 群：389 例	切除不能な進行肝細胞癌患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 最終報告書
国際共同第 I/II 相評価資料 DCO: 2020 年 11 月 6 日	D4190C00022/ D4190C00022 試験 米国他計 9 か国（日本を含む）	5.3.5.2.1	安全性 忍容性 臨床効果	非盲検、多施設共同	**パート 1 及び 2a：** D 20 mg/kg + T 1 mg/kg Q4W 4 回、その後 D 20 mg/kg Q4W **パート 2a：** T 10 mg/kg Q4W 7 回、その後 Q12W D 20 mg/kg Q4W **パート 2b 及び 3：** D 1500 mg Q4W+T 300 mg 1 回、その後 D 1500 mg Q4W **パート 3：** D 1500 mg Q4W+T 75 mg Q4W 4 回、その後 D 1500 mg Q4W	パート 1：40 例 パート 2+3：332 例 パート 4：47 例	進行肝細胞癌患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 最終報告書

表 3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する本邦の臨床データパッケージの臨床試験の概要

試験の相 種類	試験番号 実施国	報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
					D 1500 mg Q4W T 750 mg Q4W 7 回、その後 Q12W **パート 4：** D 1120 mg (15 mg/kg) + ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W				
国内 第 I 相 評価資料 データベースロック: 2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日	D4880C00010 試験 日本	5.3.5.2.2	安全性 忍容性	非盲検、多施設共同	**パート A 用量漸増期：** T 3 mg/kg 又は T 10 mg/kg を Q4W で 6 回、その後 Q12W で静脈内投与 **パート B 併用投与期：** コホート 1：T 10 mg/kg (Q4W)で 6 回、その後 Q12W で 3 回静脈内投与、並びに D 15 mg/kg (Q4W)で 13 回静脈内投与 コホート 2：D 20 mg/kg + T 1 mg/kg (Q4W)で 4 回、その後 D 10 mg/kg を Q2W で最大 22 回静脈内投与 コホート 3：T 75 mg (Q4W)で 4 回、並びに D 1500 mg (Q4W)で 13 回静脈内投与 **パート C 悪性中皮腫患者対象期：**	パート A 用量漸増期：8 例 パート B 併用投与期：16 例 パート C 悪性中皮腫患者対象期：41 例	パート A 及びパート B：進行固形悪性腫瘍患者 パート C：切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 最終報告書

表 3　デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する本邦の臨床データパッケージの臨床試験の概要

試験の相種類	試験番号実施国	報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
					T 10 mg/kg (Q4W)で 6 回、その後 Q12W で静脈内投与				
海外 第 Ib 相 参考資料 DCO: 2019 年 11 月 19 日	D4190C00006 試験 米国他計 9 か国	5.3.5.2.3	安全性 忍容性	多施設共同、非盲検、用量漸増、規模拡大	**用量漸増期：** D 及び T を 10 の投与群で静脈内投与 **規模拡大期：** D 20 mg/kg と T 1 mg/kg の併用で 4 週間毎（Q4W）に 4 回投与後、D 20 mg/kg を単剤で 9 回投与	用量漸増期： 102 例 規模拡大期： 355 例	進行非小細胞肺癌	病勢進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 か月間）	完了 最終報告書

D：デュルバルマブ、DCO：データカットオフ、PD：（病勢）進行、Q3W：3 週毎（の投与）、Q4W：4 週毎（の投与）、Q12W：12 週毎（の投与）、S：ソラフェニブ、T：トレメリムマブ

2.5.1.5.1.1 本承認申請に用いる有効性データセット

概括評価本体の 2.5.1.5.1.1 項に下記を追加する。

HIMALAYA 試験の有効性解析対象集団には、D 群（デュルバルマブ 1500 mg Q4W）45 例、T300+D 群（デュルバルマブ 1500 mg Q4W+トレメリムマブ 300 mg 1 回）34 例及び S 群（ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回）29 例の日本人患者が含まれており、本概括評価補遺において日本人集団の有効性解析結果を記載する。

2.5.1.5.1.2 本承認申請に用いる安全性データセット

概括評価本体の 2.5.1.5.1.2 項に下記を追加する。

HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団には D 群 45 例、T300+D 群 34 例及び S 群 29 例の日本人患者が、D4190C00022 試験のパート 2A、2B 及びパート 3 の安全性解析対象集団には D 群 6 例、T300+D 群 11 例、T 群（トレメリムマブ 10 mg/kg Q4W）8 例の日本人集団が含まれており、本概括評価補遺においてこれらの日本人集団の安全性解析結果を全体集団と比較し評価する。さらに、日本人を対象として実施した第 I 相試験（D4880C00010 試験）における 65 例の安全性解析対象集団の結果を評価する。

2.5.1.5.1.3 本承認申請に用いる臨床薬理データセット

概括評価本体の 2.5.1.5.1.3 項への追加事項はない。

2.5.1.5.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本邦においてさらに適用された規制要件は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日発行の厚生省令第 28 号）、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知であった。

2.5.1.6 薬事ガイダンス

2.5.1.6.1 本申請に係る規制当局との主な相談内容

概括評価本体の 2.5.1.6.1 項に下記を追加する。

[redacted]に基づき、[redacted]及び[redacted]に際し、[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted]）を実施し、1）[redacted]（[redacted]）[redacted]、並びに 2）[redacted]について相談を行い、助言を得た。[redacted]相談記録の写しについては、[redacted] 項に添付した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

概括評価本体の 2.5.2 項への追加事項はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

概括評価本体の 2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、提案する効能・効果における有効性を支持するため、HIMALAYA 試験の日本人集団の有効性データ（デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法及びデュルバルマブ単剤療法）について考察する。なお、日本人集団の患者数が限られているため（全体集団の 9.4%）、得られた結果を慎重に解釈する必要がある。なお、2.5.4.1 項に記載した HIMALAYA 試験の全体集団の結果については、HIMALAYA 試験の治験総括報告書参照のこと。

2.5.4.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002）の有効性評価

2.5.4.1.1 試験デザイン

概括評価本体の 2.5.4.1.1.1 項参照のこと。

2.5.4.1.2 日本人試験対象集団

2.5.4.1.2.1 患者の内訳

日本人集団における患者の内訳を表 16 に示す。

HIMALAYA 試験では、日本人患者 124 例（全体集団の 1324 例中 9.4%）がランダムに割り付けられた（D 群 45 例、T300+D 群 34 例、S 群 29 例、T75+D 群［デュルバルマブ 1500 mg Q4W+トレメリムマブ 75 mg Q4W 4 回］16 例）。割り付けられた日本人患者 124 例の全例が治験薬の投与を受けた。

データカットオフ時点で治験薬の投与を中止した日本人患者は 118 例（治験薬投与例の 95.2%）であった。主な中止理由は病勢進行（91 例［73.4%］）であり、内訳は、D 群 36 例（80.0%）、T300+D 群 22 例（64.7%）、S 群 20 例（69.0%）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した日本人患者の割合は全体で 14.5%であり、T300+D 群（7/34 例、20.6%）及び S 群（5/29 例、17.2%）に比べて D 群（4/45 例、8.9%）で低かった。

最終データカットオフ時点で生存が確認されていた日本人患者は 47 例（37.9%）であった（D 群 19 例［42.2%］、T300+D 群 14 例［41.2%］、S 群 10 例［34.5%］）。最終データカットオフ時点で治験薬の投与を継続中の日本人患者は 6 例（4.8%）であった（D 群 4.4%［2/45 例］、T300+D 群 5.9%［2/34 例］、S 群 3.4%［1/29 例］）。

試験の途中で組入れを中止した T75+D 群では、他の 3 群（D 群、T300+D 群、S 群）に比べて割り付けられた患者数が少なかった。

2.5.4.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

日本人集団における人口統計学的特性及び基準値の特性を表 17 に示す。

日本人集団では、組入れ時の年齢の中央値は D 群で 69.0 歳、T300+D 群で 69.5 歳、S 群で 71.0 歳であった。大部分の日本人患者は男性（D 群 84.4%、T300+D 群 88.2%、S 群 93.1%）であった。

いずれの投与群でも半数を超える日本人患者は体重が 70 kg 未満（60.0～65.5%）であり、BMI が正常範囲内（18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満）（58.6～67.6%）であった。過体重の患者の割合は低かった。

ベースライン時に PD-L1 陽性であった日本人患者の割合（新たに採取した組織又は保存組織の生検に基づく）は T300+D 群（55.9%）と S 群（55.2%）で同程度であり、全体集団（T300+D 群：37.7%、S 群：38.0%）に比べて高かった。D 群では PD-L1 発現状態のデータが得られなかった日本人患者が 5 例（11%）認められ、D 群における PD-L1 陽性の日本人患者の割合（35.6%）は T300+D 群（55.9%）及び S 群（55.2%）に比べて低かった。

PD-L1 発現状態を除き、日本人集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は投与群間で類似していた。全体集団と比較した場合、体重及び PD-L1 発現状態を除く人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は日本人集団と全体集団の間で概ね類似していた。

2.5.4.1.2.3 スクリーニング時の疾患特性

日本人集団におけるスクリーニング時の疾患特性を表 18 に示す。

選択基準に従って、全ての日本人患者でスクリーニング時の ECOG Performance Status は 0（93.3～96.6%）又は 1（3.4～6.7%）であった。大部分の日本人患者でスクリーニング時の ECOG Performance Status は 0 であり、ECOG Performance Status が 0 の日本人患者の割合は全体集団（61.4～62.7%）に比べて高かった。

スクリーニング時の BCLC の病期分類が C 期の進行 HCC 患者の割合は、日本人集団において、D 群で 51.1%、T300+D 群で 41.2%、S 群で 44.8%であった。BCLC の病期分類が B 期の日本人患者の割合（48.9～58.8%）は、全体集団（17.0～20.6%）に比べて高かった。

肝疾患の病因（スクリーニング時のウイルス検査に基づく）による層別では、日本人集団における HBV 陽性の患者の割合は 17.2～23.5%、HCV 陽性の患者の割合は 31.0～33.3%、未感染の患者の割合は 44.1～51.7%であった。

スクリーニング時に MVI が認められた日本人患者の割合は 13.8～15.6%、EHS が認められた日本人患者の割合は 20.7～33.3%であった。MVI 又は EHS が認められた日本人患者の割合は 31.0～42.2%であり、全体集団（64.5～66.9%）に比べて低かった。

スクリーニング時の肝疾患の Child-Pugh 分類は全ての日本人患者で A であり、肝機能は問題なく維持されていた。

日本人集団のスクリーニング時の疾患特性（肝疾患の病因、MVI の有無、ECOG Performance Status 等）は、投与群間で概ね類似していた。

日本人集団における BCLC の病期分類が B 期の患者、ECOG Performance Status が 0 の患者及び MVI 又は EHS が認められなかった患者の割合は全体集団に比べて高く、日本人集団では予後が比較的良好な患者が多かった。

2.5.4.1.2.4 治験薬投与中止後の後治療の抗癌療法

日本人集団における後治療の抗癌療法を表 19 に示す。

日本人集団では、大部分の患者が後治療の抗癌療法を受け（D 群 75.6%、T300+D 群 52.9%、S 群 75.9%）、T300+D 群に比べて D 群及び S 群で後治療の抗癌療法を受けた患者の割合が高かっ

た。後治療の抗癌療法を受けた日本人患者の割合は、全体集団（40.7～45.0%）に比べて高かった。

日本人集団における後治療の抗癌療法の大部分は分子標的療法（主にレンバチニブ）（52.9～73.3%）であり、次いで抗血管新生療法（11.8～20.7%）が多く、日本の臨床現場の状況を反映していると考えられた。

後治療の抗癌療法として免疫療法を受けた患者の割合は日本人集団と全体集団で同程度であったが、S 群におけるアテゾリズマブを使用した患者の割合は全体集団（3.6%）に比べて日本人集団（17.2%）で高かった。

2.5.4.1.3 有効性の評価項目

日本人集団における申請効能又は効果を裏付ける主な有効性の結果を表 4 に示す。

表 4 主な有効性の結果（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
OS			
Deaths, n (%)	26 (57.8)	20 (58.8)	19 (65.5)
Censored patients, n (%)	19 (42.2)	14 (41.2)	10 (34.5)
Median OS (months)[a]	24.15	26.94	24.71
95% CI for median OS[a]	13.90 - NR	15.31 - NR	13.93 - 30.09
OS rate at 12 months (%)[a]	73.3	70.6	78.7
OS rate at 18 months (%)[a]	55.6	61.8	57.2
OS rate at 24 months (%)[a]	51.1	58.8	50.1
OS rate at 36 months (%)[a]	39.9	43.2	32.2
HR compared to Sorafenib[b]	0.85	0.81	NA
95% CI for HR[b]	0.46 - 1.59	0.43 - 1.55	NA
95.62% CI for HR[b, c]	0.45 - 1.62	NA	NA
2-sided p-value[c, d]	0.6084	0.5097	NA
HR (T300+D vs. D)[b]	NA	0.95	NA
95% CI for HR[b]	NA	0.51 - 1.75	NA
2-sided p-value[d]	NA	0.8661	NA
ORR per investigator			
Number (%) of patients with response[e]	8 (17.8)	8 (23.5)	1 (3.4)
Response Rate (%)	17.8	23.5	3.4
Odds ratio	6.23	9.25	NA
95% CI	1.04, 119.38	1.52, 178.72	NA
2-sided p-value	0.0441	0.0126	NA
Best Objective Response per investigator			
Number (%) of patients with response[f]	8 (17.8)	9 (26.5)	1 (3.4)
Complete response[f]	2 (4.4)	4 (11.8)	0
Partial response[f]	6 (13.3)	5 (14.7)	1 (3.4)
Stable disease	15 (33.3)	14 (41.2)	22 (75.9)
Progression	21 (46.7)	11 (32.4)	5 (17.2)
Not evaluable	1 (2.2)	0	1 (3.4)
PFS per investigator			
Number of events (%)[g]	42 (93.3)	29 (85.3)	26 (89.7)
Median PFS (months)[a]	3.48	3.58	5.42
95% CI for median PFS[a]	1.91 - 3.81	1.87 - 5.36	3.52 - 7.33
HR for median PFS	1.24	0.98	NA
95% CI for HR for median PFS	0.74 - 2.11	0.55 - 1.73	NA
2-sided p-value	0.3384	0.9860	NA

[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[b] The analysis was performed using a Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1), and macro-vascular invasion (yes versus no). Values of the variables used for adjustment were obtained from IWRS.

[c] The adjusted alpha levels for the two-sided superiority test of T300+D vs S and a CI for non-inferiority comparison of D vs S were derived based upon the exact number of OS events for each comparison using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

[d] The analysis was performed using stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1), and macro-vascular invasion (yes versus no). The values of the stratification factors were obtained from IWRS.

[e] Responses include only confirmed responses.

[f] Response does not require confirmation.

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

CI, confidence interval; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IWRS, interactive web response system; ORR, objective response rate; OS, overall survival; NA, not applicable; NR, not reached; PFS, progression free survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.2.1.1_JP、Table 14.2.1.2_JP、Table 14.2.2.1_JP、Table 14.2.4.1.1.2_JP、Table 14.2.5.1_JP から引用

2.5.4.1.3.1 全生存期間（OS）

日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

日本人集団において、最終データカットオフ時点での生存追跡調査中の生存例は、D 群で 45 例中 19 例（42.2%）、T300+D 群で 34 例中 14 例（41.2%）、及び S 群で 29 例中 10 例（34.5%）であり、死亡例は D 群で 26 例（57.8%）、T300+D 群で 20 例（58.8%）、及び S 群で 19 例（65.5%）であった（表 4）。

追跡期間の中央値は、D 群で 24.15 か月、T300+D 群で 26.63 か月、S 群で 21.55 か月であった。日本人集団における追跡期間の中央値は全体集団よりも長期であった（全体集団：D 群 16.53 か月、T300+D 群 16.07 か月、S 群 13.31 か月）。

S 群と比較した T300+D 群の OS の推定 HR は 0.81（95% CI: 0.43, 1.55）であり、OS の延長が示唆された。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は T300+D 群で 26.9 か月、S 群で 24.7 か月であった。36 か月時点での生存割合は、S 群（32.2%）と比較して T300+D 群（43.2%）で高かった（表 4）。

S 群と比較した D 群の OS の推定 HR は 0.85（95%CI: 0.46, 1.59）であり、OS の延長が示唆された。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は D 群で 24.2 か月、S 群で 24.7 か月であった。36 か月時点での生存割合は、S 群（32.2%）と比較して D 群（39.9%）で高かった（表 4 及び図 1）。

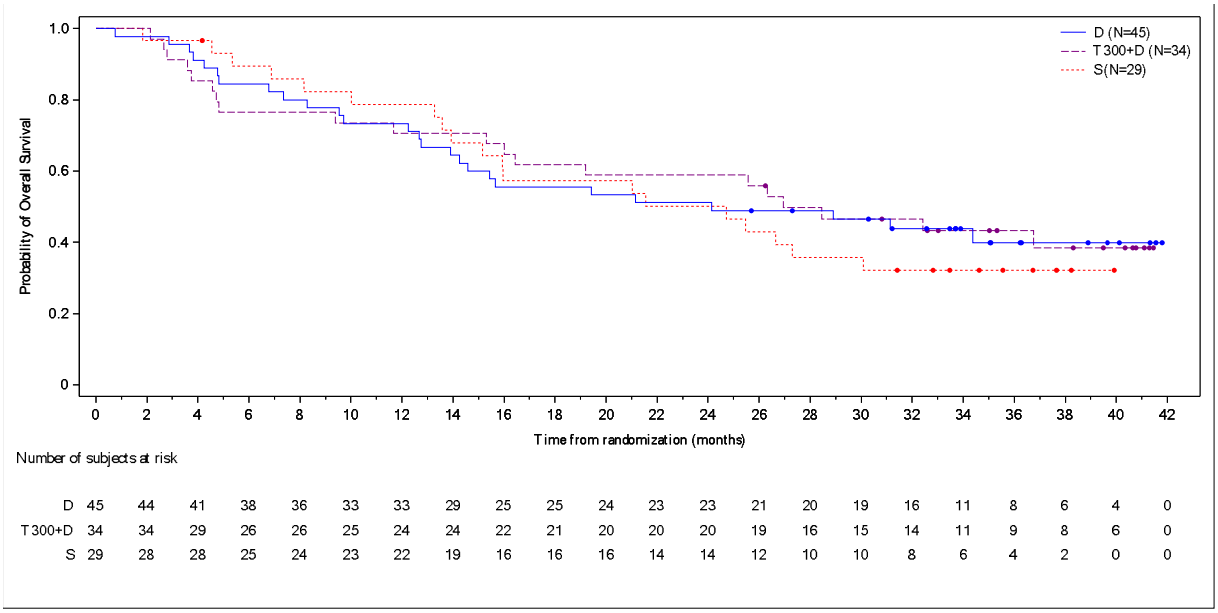
各群の日本人症例数が少数であったことから CI は広いものの、当該集団における T300+D 群及び D 群の OS の HR の点推定値は全体集団と同程度であった。

上記の結果から、日本人集団の T300+D 群及び D 群の OS の結果は、全体集団の結果と概ね類似していると考えられた。

T300+D 群と D 群の比較

探索的解析である T300+D 群と D 群の比較では、日本人集団における IWRS による層別因子で調整した結果、D 群に対する T300+D 群の OS の推定 HR は 0.95（95% CI: 0.51, 1.75、層別ログランク検定による名目上の両側 p 値=0.8661）であった。なお、各時点の全生存率は D 群に比べて T300+D 群で高い傾向が認められた（表 4）。

図 1　　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）



D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; S, S, sorafenib 400 mg twice daily.
第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Figure 14.2.1.1_JP から引用

2.5.4.1.3.2　　客観的奏効率（ORR）

最終データカットオフ時点で、日本人集団における RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR は、D 群で 17.8%、T300+D 群で 23.5%、S 群で 3.4%であり、D 群及び T300+D 群は S 群よりも数値的に高かった（オッズ比：D 群で 6.23［95% CI: 1.04, 119.38］、T300+D 群で 9.25［95% CI: 1.52, 178.72］）（表 4）。

日本人集団における D 群、T300+D 群及び S 群の ORR は、全体集団（D 群で 17.0%、T300+D 群で 20.1%、S 群で 5.1%）と数値的に同程度であった。

2.5.4.1.3.3　　最良総合効果

奏効例のうち、完全奏効（CR）が認められた患者の割合は D 群（4.4%）及び S 群（0%）に比べて T300+D 群（11.8%）で高かった。部分奏効（PR）が認められた患者の割合は S 群（1 例

［3.4%］）に比べて T300+D 群（5 例［14.7%］）及び D 群（6 例［13.3%］）で高かった（表 4）。

2.5.4.1.3.4 無増悪生存期間（PFS）

最終データカットオフ時点で、日本人集団における RECIST 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく進行（PD）又は死亡が認められた患者は、D 群で 42 例（93.3%）、T300+D 群で 29 例（85.3%）、S 群で 26 例（89.7%）であった。

S 群と比較した T300+D 群の PFS の推定 HR は 0.98（95% CI: 0.55, 1.73）であった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は D 群で 3.48 か月（95% CI: 1.91, 3.81）、T300+D 群で 3.58 か月（95% CI: 1.87, 5.36）、S 群で 5.42 か月（95% Cl: 3.52, 7.33）であった（表 4）。

日本人集団の D 群、T300+D 群及び S 群における PFS の結果は、全体集団の結果と概ね一貫していた。

2.5.4.2 有効性に関する全般的結論

日本人集団の患者数が限られているため（全体集団の 9.4%）、得られた結果を慎重に解釈する必要がある。

日本人集団では、S 群に対する T300+D 群の OS の推定 HR は 0.81（95% CI: 0.43, 1.55）であり、OS の延長が示唆された。日本人集団の OS の結果は全体集団と概ね類似していた。また、他の有効性評価項目の結果についても、全体集団と概ね類似していた。

上記の結果から、日本人集団の有効性は全体集団と概ね類似しており、明確に異なる傾向が認められなかったことから、全体集団で示されたベネフィットが日本人集団でも期待できると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の日本人 HCC 患者におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法及びデュルバルマブ単剤療法時の主な安全性及び忍容性を考察する。さらに、評価試験である国内第 I 相 D4880C00010 試験の安全性の結果の要約についても記載する。なお、2.5.5.1 項及び 2.5.5.2 項に記載した HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の全体集団の結果については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.5.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002）の安全性評価

2.5.5.1.1 試験デザイン

本概括評価本体の 2.5.4.1 項参照のこと。

2.5.5.1.2 日本人試験対象集団

患者の内訳、人口統計学的特性及びその他の基準値の特性、ベースラインの疾患特性等については、本概括評価補遺 2.5.4.1.2 項に記載した。

2.5.5.1.3 曝露状況

D 群及び T300+D 群におけるデュルバルマブの全投与期間の中央値は、いずれも 3.7 か月であり、S 群におけるソラフェニブの全投与期間の中央値は 4.1 か月であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.1.1_JP 参照）。

2.5.5.1.4 有害事象の評価

2.5.5.1.4.1 有害事象の概要

日本人集団における有害事象の分類別発現状況を表 5 に示す。

HIMALAYA 試験の日本人集団では、大部分の患者で 1 件以上の有害事象が見られた。治験薬に関連すると判断された有害事象、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬に関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、T300+D 群（それぞれ 91.2%、14.7%及び 32.4%）及び S 群（それぞれ 96.6%、17.2%及び 55.2%）と比較して D 群（それぞれ 48.9%、4.4%及び 17.8%）で数値的に低かった。治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、S 群（51.7%）と比較して D 群（22.2%）及び T300+D 群（26.5%）で数値的に低かった。

日本人集団では、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象が T300+D 群で 1 件（免疫性肝炎）報告された。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、S 群（10.3%）と比較して、D 群（22.2%）及び T300+D 群（23.5%）で数値的に高かった。治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は D 群で 4.4%、T300+D 群で 14.7%、S 群で 17.2%であった。治験薬に関連すると判断された治験薬の休薬（静脈内投与の中断及びサイクルの延期を含む）に至った有害事象の発現割合は、T300+D 群（32.4%）及び S 群（55.2%）と比較して D 群（17.8%）で数値的に低かった。

日本人集団の有害事象の概要は、全体集団と概ね類似していた。

表 5 有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category[a]	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Any AE	39 (86.7)	34 (100)	28 (96.6)
Any AE possibly related to treatment[b]	22 (48.9)	31 (91.2)	28 (96.6)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	15 (33.3)	14 (41.2)	18 (62.1)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, possibly related to treatment[b]	10 (22.2)	9 (26.5)	15 (51.7)
Any AE with outcome of death	1 (2.2)	3 (8.8)	0
Any AE with outcome of death, possibly related to treatment[b]	0	1 (2.9)	0
Any SAE (including events with outcome of death)	12 (26.7)	14 (41.2)	3 (10.3)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment[b]	10 (22.2)	8 (23.5)	3 (10.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	4 (8.9)	6 (17.6)	5 (17.2)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment[b]	2 (4.4)	5 (14.7)	5 (17.2)
Any AE leading to dose delay[c]	9 (20.0)	15 (44.1)	17 (58.6)
Any AE leading to dose delay, possibly related to treatment[b, c]	8 (17.8)	11 (32.4)	16 (55.2)
Any immune mediated AE[d]	10 (22.2)	18 (52.9)	5 (17.2)
Any infusion reaction AE[e]	2 (4.4)	2 (5.9)	0

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

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

[c] AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted.

[d] Immune mediated AEs are identified from adverse events of special interest and adverse events of possible interest using a progammatic approach.

[e] As assessed by the investigator.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Patients who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 patients in group D and 0 patients in group T300+D and 0 patients in group S.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; CRF, case report form; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.1_JP から引用

2.5.5.1.4.2 比較的よく見られる有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象を表 6 に、いずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象の器官別大分類を表 20 に示す。

日本人集団において、T300+D 群で発現割合が 20%以上の有害事象（基本語）は、発疹（11/34 例、32.4%）、そう痒症（10/34 例、29.4%）、下痢、不眠症及び発熱（いずれも 8/34 例、23.5%）、及び甲状腺機能低下症（7/34 例、20.6%）で、その多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.3_JP 参照）。T300+D 群で発現割合が 30%以上の有害事象の器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害（25/34 例、73.5%）、胃腸障害（17/34 例、50.0%）、代謝および栄養障害（13/34 例、38.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（13/34 例、38.2%）、臨床検査（13/34 例、38.2%）、内分泌障害（12/34 例、35.3%）及び筋骨格系および結合組織障害（11/34 例、32.4%）であった。

D 群で発現割合が 20%以上の有害事象（基本語）は、そう痒症（12/45 例、26.7%）及び下痢（9/45 例、20.0%）で、その多くは Grade 1 又は 2 であった。D 群で発現割合が 30%以上の有害事象の器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害（23/45 例、51.1%）、胃腸障害（16/45 例、35.6%）、筋骨格系および結合組織障害（14/45 例、31.1%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（14/45 例、31.1%）であった。

上記のように、日本人集団で比較的よく見られた有害事象について、発現割合は T300+D 群と比較して D 群で数値的に低かったが、器官別大分類の種類は D 群と T300+D 群で概ね類似していた。D 群及び T300+D 群で比較的よく見られた有害事象の多くは、Grade 1 又は 2 であり、管理可能なものであった。また、日本人集団の D 群及び T300+D 群において、比較的よく見られた有害事象の種類及び発現割合は、全体集団と概ね類似していた。

S 群で発現割合が 20%以上の有害事象（基本語）は、手掌･足底発赤知覚不全症候群（17/29 例、58.6%）、下痢及び脱毛症（いずれも 11/29 例、37.9%）、発声障害（9/29 例、31.0%）、発疹（7/29 例、24.1%）、並びに発熱及び高血圧（いずれも 6/29 例、20.7%）であった。S 群で発現割合が 30%以上の有害事象の器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害（22/29 例、75.9%）、胃腸障害（19/29 例、65.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（14/29 例、48.3%）、臨床検査（12/29 例、41.4%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（12/29 例、41.4%）であった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現割合は、T300+D 群（6/34 例、17.6%）に比べて S 群（12/29 例、41.4%）で数値的に高かった。S 群で見られた呼吸器、胸郭および縦隔障害は、有害事象（基本語）が発声障害（9/29 例、31.0%）、咳嗽（3/29 例、10.3%）、鼻出血（1/29 例、3.4%）及び上気道の炎症（1/29 例、3.4%）であり、その多く（11/12 例）は Grade 1 又は Grade 2 であった。間質性肺疾患又は肺臓炎は見られなかった。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 8 に、日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象を示す。

表 6 いずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred term	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	39 (86.7)	34 (100)	28 (96.6)
発疹	3 (6.7)	11 (32.4)	7 (24.1)
そう痒症	12 (26.7)	10 (29.4)	1 (3.4)
下痢	9 (20.0)	8 (23.5)	11 (37.9)
不眠症	2 (4.4)	8 (23.5)	1 (3.4)
発熱	6 (13.3)	8 (23.5)	6 (20.7)
甲状腺機能低下症	2 (4.4)	7 (20.6)	3 (10.3)
高血圧	2 (4.4)	2 (5.9)	6 (20.7)
脱毛症	0	0	11 (37.9)
発声障害	0	0	9 (31.0)
手掌･足底発赤知覚不全症候群	1 (2.2)	0	17 (58.6)

Number (%) of patients with AEs, sorted by descending frequency for the PTs - based on the combination therapy arm (T300+D group).

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.11.1_JP から引用

2.5.5.1.4.3 治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合 10%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象を表 7 に示す。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、T300+D 群（91.2%［31/34 例］）及び S 群（96.6%［28/29 例］）に比べて D 群（48.9%［22/45 例］）で数値的に低かった。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合の傾向は、日本人集団と全体集団（D 群 52.1%、T300+D 群 75.8%、S 群 84.8%）の間で類似していた。

いずれかの投与群で発現割合が 20%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象は、T300+D 群で発疹（9/34 例、26.5%）及びそう痒症（8/34 例、23.5%）、S 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群（17/29 例、58.6%）、脱毛症（10/29 例、34.5%）、発声障害（9/29 例、31.0%）、下痢（9/29 例、31.0%）及び発疹（6/29 例、20.7%）であり、D 群では発現割合 20%以上の事象は見られなかった。

表 7 いずれかの投与群で発現割合 10%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	22 (48.9)	31 (91.2)	28 (96.6)
甲状腺機能亢進症	0	5 (14.7)	0
甲状腺機能低下症	2 (4.4)	6 (17.6)	1 (3.4)
食欲減退	1 (2.2)	4 (11.8)	4 (13.8)
高血圧	0	1 (2.9)	5 (17.2)
発声障害	0	0	9 (31.0)
下痢	3 (6.7)	5 (14.7)	9 (31.0)
肝機能異常	4 (8.9)	3 (8.8)	4 (13.8)
脱毛症	0	0	10 (34.5)
湿疹	0	1 (2.9)	3 (10.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	17 (58.6)
そう痒症	3 (6.7)	8 (23.5)	1 (3.4)
発疹	2 (4.4)	9 (26.5)	6 (20.7)
疲労	3 (6.7)	1 (2.9)	3 (10.3)
倦怠感	1 (2.2)	1 (2.9)	3 (10.3)
血小板数減少	0	2 (5.9)	4 (13.8)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.6.1_JP から引用

2.5.5.1.4.4 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を表 8 に示す。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は D 群で 33.3%（15/45 例）、T300+D 群で 41.2%（14/34 例）、S 群で 62.1%（18/29 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合の傾向は、日本人集団と全体集団（D 群 37.1%、T300+D 群 50.5%、S 群 52.4%）の間で類似していた。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は、D 群で肝機能異常（4/45 例、8.9%）、T300+D 群でリパーゼ増加（3/34 例、8.8%）、脳梗塞、下痢及び肝機能異常（各 2/34 例、5.9%）、S 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群（4/29 例、13.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3/29 例、10.3%）、高血圧、下痢、肝機能異常、リンパ球数減少及び血小板数減少（各 2/29 例、6.9%）であった。

治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、S 群（51.7%［15/29 例］）に比べて D 群（22.2%［10/45 例］）及び T300+D 群（26.5%［9/34 例］）で数値的に低かった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合の傾向は、日本人集団と全体集団（D 群 12.9%、T300+D 群 25.8%、S 群 36.9%）の間で類似していた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.10.1_JP 参照） 。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上で、治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は、D 群で肝機能異常（4/45 例、8.9%）、T300+D 群で下痢及びリパーゼ増加（各 2/34 例、5.9%）、S 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群（4/29 例、13.8%）、下痢、肝機能異常、リンパ球数減少及び血小板数減少（各 2/29 例、6.9%）であった。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 9 に、日本人と外国人で発現率に 2%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象を示す。

表 8 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象
（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]		
	D (N = 45)	T300+D (N = 34)	S (N = 29)
Patients with AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	15 (33.3)	14 (41.2)	18 (62.1)
神経系障害	1 (2.2)	2 (5.9)	0
脳梗塞	0	2 (5.9)	0
血管障害	2 (4.4)	0	2 (6.9)
高血圧	2 (4.4)	0	2 (6.9)
胃腸障害	3 (6.7)	4 (11.8)	2 (6.9)
下痢	1 (2.2)	2 (5.9)	2 (6.9)
肝胆道系障害	4 (8.9)	2 (5.9)	2 (6.9)
肝機能異常	4 (8.9)	2 (5.9)	2 (6.9)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (8.8)	5 (17.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	4 (13.8)
臨床検査	2 (4.4)	4 (11.8)	10 (34.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	3 (10.3)
リパーゼ増加	1 (2.2)	3 (8.8)	1 (3.4)
リンパ球数減少	0	0	2 (6.9)
血小板数減少	0	0	2 (6.9)

[a] Each patient is only represented with the maximum reported CTCAE grade for each system organ class / preferred term.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 23.1.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.7_JP から引用

2.5.5.1.4.5 死亡及び死亡に至った有害事象

日本人集団では、死亡例の割合は投与群間で概ね類似していた（D 群 26/45 例［57.8%］、T300+D 群 20/34 例［58.8%］、S 群 19/29 例［65.5%］）。大部分の死亡例は、治験責任（分担）医師により HCC の進行によるものと判断された（D 群 24/26 例、T300+D 群 16/20 例、S 群 18/19 例）（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.3.1.1_JP 参照）。

死亡に至った有害事象はD群で1例（敗血症性ショック）、T300+D群で3例（上部消化管出血、免疫性肝炎及び死亡）に見られた（第5部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.3.1.2_JP 参照）。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象はT300+D群で1例（免疫性肝炎）に見られた（第5部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.3.1.5.1_JP 参照）。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 11 に、日本人と外国人別の死亡に至った有害事象を示す。

2.5.5.1.4.6 重篤な有害事象

日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、D群（26.7%［12/45例］）及びS群（10.3%［3/29例］）と比較してT300+D群（41.2%［14/34例］）で数値的に高かった（第5部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.4.1.1_JP 参照）。

いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、D群で肝機能異常（4/45例、8.9%、いずれもCTCAE Grade 3）、T300+D群で脳梗塞（2/34例、5.9%、いずれもGrade 3）であり、S群では2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、D群（22.2%［10/45例］）及びT300+D群（23.5%［8/34例］）と比較してS群（10.3%［3/29例］）で数値的に低かった（第5部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.4.1.4.1_JP 参照）。

いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、D群で見られた肝機能異常（4/45例、8.9%、いずれもGrade 3）のみであった。

D群、T300+D群及びS群のいずれでも、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の基本語別の発現割合は比較的低かった。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 10 に、日本人と外国人別の重篤な有害事象を示す。

2.5.5.1.4.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 9 に、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象を表 10 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T300+D群（17.6%［6/34例］）及びS群（17.2%［5/29例］）に比べてD群（8.9%［4/45例］）で数値的に低かった。いずれかの投与群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。CTCAE Grade 3の治験薬の投与中止に至った有害事象はD群で1例（2.2%）、T300+D群で2例（5.9%）、S群で4例（13.8%）に見られた。Grade 4の治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。Grade 5の治験薬の投与中止に至った有害事象はD群で1例（2.2%）、T300+D群で2例（5.9%）に見られた（第5部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.5.1_JP 参照）。

治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T300+D群（14.7%［5/34例］）及びS群（17.2%［5/29例］）に比べてD群（4.4%［2/45例］）で数値的に低かった。Grade 3の治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象はD群で1例（2.2%）、T300+D群で2例（5.9%）、S群で4例（13.8%）に見られた。Grade 5の治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象はT300+D群で1例（免疫性肝炎）に見られた。その他の治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は

いずれも Grade 1 又は 2 であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.5.4.1_JP 参照）。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 12 及び表 13 に、日本人と外国人別の投与中止至った有害事象（デュルバルマブの中止・トレメリムマブの中止別）を示す。

表 9　治験薬の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	4 (8.9)	6 (17.6)	5 (17.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.2)	0	0
敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (3.4)
咳嗽	0	0	1 (3.4)
肺臓炎	1 (2.2)	1 (2.9)	0
下痢	0	1 (2.9)	0
急性膵炎	0	1 (2.9)	0
肝機能異常	0	1 (2.9)	0
免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	1 (3.4)
多形紅斑	0	0	1 (3.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (3.4)
不動症候群	1 (2.2)	0	0
死亡	0	1 (2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.4)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.5.1_JP から引用

表 10 治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	2 (4.4)	5 (14.7)	5 (17.2)
高カリウム血症	0	0	1 (3.4)
咳嗽	0	0	1 (3.4)
肺臓炎	1 (2.2)	1 (2.9)	0
下痢	0	1 (2.9)	0
急性膵炎	0	1 (2.9)	0
肝機能異常	0	1 (2.9)	0
免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	1 (3.4)
多形紅斑	0	0	1 (3.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (3.4)
不動症候群	1 (2.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.4)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Possibly related to treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.5.4.1_JP から引用

2.5.5.1.4.8 治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象を表 11 に示す。

治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、S 群（58.6%［17/29 例］）、T300+D 群（44.1%［15/34 例］）、D 群（20.0%［9/45 例］）の順で高かった。CTCAE Grade 3 の治験薬の投与中断に至った有害事象は D 群で 6 例（13.3%）、T300+D 群で 8 例（23.5%）、S 群で 11 例（37.9%）に見られた。Grade 4 の治験薬の投与中断に至った有害事象は見られなかった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.14_JP 参照）。

なお、臨床概要の付録 2.7.4.7 項の表 14 及び表 15 に、日本人と外国人別の休薬（投与延期又は投与中断）に至った有害事象（デュルバルマブの休薬・トレメリムマブの休薬別）を示す。

表 11 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	9 (20.0)	15 (44.1)	17 (58.6)
甲状腺機能亢進症	0	2 (5.9)	0
脳梗塞	0	2 (5.9)	0
下痢	0	2 (5.9)	1 (3.4)
肝機能異常	3 (6.7)	1 (2.9)	3 (10.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	6 (20.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.4)	0	1 (3.4)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.14_JP から引用

2.5.5.1.4.9 その他の重要な有害事象

注入に伴う反応に関連する事象

日本人集団における注入に伴う反応に関連する有害事象は、D 群で 2 例（4.4%）、T300+D 群で 2 例（5.9%）に見られ、いずれの投与群でも発現割合は比較的低かった。D 群で見られた注入に伴う反応に関連する有害事象は、肝機能異常（1/45 例、2.2%、Grade 3）及び注入に伴う反応（1/45 例、2.2%、Grade 2）であった。T300+D 群で見られた注入に伴う反応に関連する有害事象は、下痢（1/34 例、2.9%、Grade 2）、そう痒症（1/34 例、2.9%、Grade 1）、発疹（1/34 例、2.9%、Grade 1）及び注入部位反応（1/34 例、2.9%、Grade 1）であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.16_JP 参照）。

肝臓に関連する事象

日本人集団における肝臓に関連する事象の発現割合は、S 群（10/29 例、34.5%）、T300+D 群（9/34 例、26.5%）、D 群（8/45 例、17.8%）の順で高く、いずれの投与群でも発現割合は比較的低かった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.6.1_JP 参照）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の肝臓に関連する事象は、D 群で肝機能異常（4/45 例、8.9%）、T300+D 群で肝機能異常（4/34 例、11.8%）及び低アルブミン血症（2/34 例、5.9%）、S 群で肝機能異常（4/29 例、13.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3/29 例、10.3%）であった。Grade 3 又は 4 の肝臓に関連する事象は D 群で 5 例（11.1%）、T300+D 群で 2 例（5.9%）、S 群で 6 例（20.7%）に見られた。死亡に至った肝臓に関連する事象は T300+D 群で 1 例（治験薬に関連すると判断された免疫性肝炎）に見られた。

間質性肺疾患に関連する事象

日本人集団における間質性肺疾患（グループ化事象）の AESI/AEPI は、D 群で 1 例（肺臓炎、Grade 2）、T300+D 群で 1 例（肺臓炎、Grade 1）に見られ、いずれの事象も治験薬の投与中止に至った（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.6.6.2_JP、Table 14.3.6.6.5_JP 参照）。死亡に至った間質性肺疾患（グループ化事象）は見られなかった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.6.6.3_JP 参照）。

下痢／大腸炎

日本人集団における下痢／大腸炎（グループ化事象）の AESI/AEPI の発現割合は、S 群（11/29 例、37.9%）、T300+D 群（10/34 例、29.4%）、D 群（9/45 例、20.0%）の順で高かった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の下痢／大腸炎（グループ化事象）の AESI/AEPI は、D 群で下痢（9/45 例、20.0%）、T300+D 群で下痢（8/34 例、23.5%）、S 群で下痢（11/29 例、37.9%）であった。

Grade 3 の下痢は D 群で 1 例（2.2%）、T300+D 群で 2 例（5.9%）、S 群で 2 例（6.9%）に見られた。Grade 4 の下痢は見られなかった。

皮膚炎／発疹

日本人集団における皮膚炎／発疹（グループ化事象）の AESI/AEPI の発現割合は、T300+D 群（19/34 例、55.9%）、S 群（14/29 例、48.3%）、D 群（19/45 例、42.2%）の順で高かった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の皮膚炎／発疹（グループ化事象）の AESI/AEPI は、D 群でそう痒症（12/45 例、26.7%）、ざ瘡様皮膚炎（5/45 例、11.1%）及び発疹（3/45 例、6.7%）、T300+D 群で発疹（11/34 例、32.4%）、そう痒症（10/34 例、29.4%）及び湿疹（2/34 例、5.9%）、S 群で発疹（7/29 例、24.1%）、湿疹（3/29 例、10.3%）及び紅斑（2/29 例、6.9%）であった。Grade 3 の皮膚炎／発疹（グループ化事象）の AESI/AEPI は T300+D 群で 3 例（8.8%）、S 群で 2 例（6.9%）に見られた。Grade 4 の皮膚炎／発疹（グループ化事象）の AESI/AEPI は見られなかった。

心筋炎

日本人集団における心筋炎（グループ化事象）の AESI/AEPI は、T300+D 群で 1 例（心筋症、Grade 2）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

内分泌障害に関連する事象

日本人集団における甲状腺機能亢進に関連する事象の AESI/AEPI は、T300+D 群で 7 例（甲状腺機能亢進症 5 例、血中甲状腺刺激ホルモン減少 2 例）に見られた。これらの事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

下垂体炎の AESI/AEPI は D 群で 1 例（副腎皮質刺激ホルモン欠損症、Grade 2）、T300+D 群で 1 例（副腎皮質刺激ホルモン欠損症、Grade 2）に見られた。

甲状腺機能低下に関連する事象の AESI/AEPI は D 群で 2 例（甲状腺機能低下症 2 例、Grade 1 及び 2）、T300+D 群で 7 例（甲状腺機能低下症 7 例、Grade 2）、S 群で 3 例（甲状腺機能低下症 3 例、Grade 2）に見られた。

1 型糖尿病の AESI/AEPI は D 群で 1 例（1 型糖尿病、Grade 3）に見られた。

重症筋無力症

日本人集団における重症筋無力症の AESI/AEPI は、見られなかった（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

腎臓に関連する事象

日本人集団における腎臓（グループ化事象）に関連する事象の AESI/AEPI は、S 群で 1 例（血中クレアチニン増加、Grade 2）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

膵臓に関連する事象

日本人集団における膵臓（グループ化事象）に関連する事象の AESI/AEPI は、D 群で 2 例（2/45 例、4.4%）、T300+D 群で 6 例（6/34 例、17.6%）、S 群で 2 例（2/29 例、6.9%）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。膵臓に関連する事象の AESI/AEPI は、D 群でアミラーゼ増加 1 例（Grade 1）及びリパーゼ増加 2 例（Grade 2 及び 3）、T300+D 群でアミラーゼ増加 3 例（Grade 2 又は 3）、リパーゼ増加 3 例（Grade 3）及び急性膵炎 1 例（Grade 3）、S 群でアミラーゼ増加 2 例（Grade 1 及び 3）、リパーゼ増加 1 例（Grade 3）であった。

筋炎

日本人集団における筋炎（グループ化事象）の AESI/AEPI は、T300+D 群で 1 例（筋炎、Grade 2）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

副腎機能不全

日本人集団における副腎機能不全（グループ化事象）の AESI/AEPI は、D 群で 1 例（副腎機能不全、Grade 2）、T300+D 群で 2 例（副腎機能不全 2 例、Grade 2）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.19_JP 参照）。

2.5.5.2 D4190C00022 試験の安全性評価

当該申請用量が本試験の用量として含まれるパート 2A、2B 及びパート 3 の日本人集団の結果を記載する。

2.5.5.2.1 試験デザイン

概括評価本体の 2.5.4.1.1.2 項参照のこと。

2.5.5.2.2 日本人試験対象集団

2.5.5.2.2.1 患者の内訳

日本人集団における患者の内訳を表 21 に示す。

日本人患者 32 例（全体集団の 332 例中 9.6%）がパート 2A、2B 及びパート 3 で割り付けられた。内訳は、D 群 6 例（全体集団の 104 例中 5.8%）、T300+D 群 11 例（全体集団の 75 例中 14.7%）、T 群 8 例（全体集団の 69 例中 11.6%）、T75+D 群 7 例（全体集団の 84 例中 8.3%）であった。割り付けられた日本人患者 32 例の全例が治験薬の投与を受けた。

最終データカットオフ時点で治験薬の投与を中止した日本人患者は 30 例（治験薬投与例の 93.8%）であり、主な中止理由は HCC の進行（24 例［75.0%］）であった。有害事象による中止は日本人患者 4 例（12.5%）に認められた。

最終データカットオフ時点で試験を継続中の日本人患者は 10 例であった。T300+D 群では、日本人患者 11 例中 6 例（54.5%）が試験を継続中であり、このうち 2 例は治験薬の投与を継続中であった。一方、他の投与群（D 群、T 群、T75+D 群）では、全ての日本人患者が割り付けられた治験薬の投与を中止していた。

2.5.5.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（パート 2 及び 3）

パート 2 及び 3 の日本人集団における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 22 に示す。

日本人集団では、組入れ時の年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：26～79 歳）であった。大部分の日本人患者は男性（27/32 例、84.4%）で、体重が 70 kg 未満（22/32 例、68.8%）であり、BMI が正常範囲内（18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満、22/32 例、68.8%）であった。過体重の患者の割合は低く、肥満の患者は認められなかった。

日本人患者 32 例のうち、ベースライン時に PD-L1 陽性の腫瘍を有していた患者は 13 例（40.6%）、PD-L1 陰性の腫瘍を有していた患者は 16 例（50.0%）であった（新たに採取した組織又は保存組織の生検に基づく）。PD-L1 陽性の腫瘍を有していた患者の割合は、D 群（4/6 例、66.7%）及び T 群（5/8 例、62.5%）と比較して T300+D 群（2/11 例、18.2%）及び T75+D 群（2/7 例、28.6%）で低かった。

全体集団と比較した場合、男性の割合及び年齢の中央値は日本人集団と全体集団の間で類似していた。体重が 70 kg 未満の患者の割合は日本人集団（68.8%）の方が全体集団（53.3%）よりも高かった。日本人集団では、全体集団よりもランダム割付け時の BMI が正常範囲内の患者の割合は高く、肥満又は過体重の患者の割合は低かった。

2.5.5.2.2.3 スクリーニング時の疾患特性（パート 2 及び 3）

パート 2 及び 3 の日本人集団におけるスクリーニング時の疾患特性を表 23 に示す。

選択基準に従って、全ての日本人患者でスクリーニング時の ECOG Performance Status は 0（29/32 例、90.6%）又は 1（3/32 例、9.4%）であった。

スクリーニング時では、日本人集団における BCLC の病期分類が C 期の進行 HCC 患者の割合は、D 群（3/6 例、50.0%）及び T 群（3/8 例、37.5%）と比較して T300+D 群（9/11 例、81.8%）及び T75+D 群（5/7 例、71.4%）で高かった。

患者は肝疾患の病因（スクリーニング時のウイルス検査に基づく）で層別化した。日本人集団における HBV 陽性の患者の割合は 25.0%（8/32 例）、HCV 陽性の患者の割合は 28.1%（9/32 例）、未感染の患者の割合は 46.9%（15/32 例）であった。

MVI が認められた日本人患者の割合は 0%（T300+D 群）～33.3%（D 群の 2/6 例）であった。ベースライン時に EHS が認められた日本人患者の割合は、T 群（1/8 例、12.5%）と比較して T300+D 群（9/11 例、81.8%）、T75+D 群（4/7 例、57.1%）及び D 群（3/6 例、50.0%）で高かった。MVI 又は EHS が認められた日本人患者の割合は、T300+D 群（9/11 例、81.8%）、T75+D 群（5/7 例、71.4%）、D 群（3/6 例、50.0%）、T 群（2/8 例、25.0%）の順で高かった。

ベースライン時の肝疾患の Child-Pugh 分類は大部分の日本人患者で A/5（19/32 例、59.4%）又は A/6（11/32 例、34.4%）であり、肝機能がよく維持されていた。Child-Pugh 分類が B/7 の患者が 2 例（2/32 例、6.3%）認められた。血清 AFP は投与群間で類似していた。

大部分の日本人患者（26/32 例、81.3%）はソラフェニブ又は血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）チロシンキナーゼ阻害薬を用いた全身療法による前治療歴を有していた。本試験に組み入れられた患者のうち、ソラフェニブによる前治療で進行（PD）が認められた患者の割合は約 60%（19/32 例、59.4%）、ソラフェニブに不耐容の患者の割合は 18.8%（6/32 例）、ソラフェニブを拒否した患者の割合は 21.9%（7/32 例）であった。

ベースラインの疾患特性は日本人集団と全体集団の間で概ね類似していたが、日本人集団では中期（BCLC の病期分類が B 期）の患者の割合がわずかに高く、ソラフェニブによる前治療歴のある患者の割合が高く、AFP が 400 ng/mL 以上の患者の割合が低かった。

2.5.5.2.2.4 前治療の抗癌療法（パート 2 及び 3）

日本人集団における前治療の抗癌療法を表 24 に示す。

大部分の日本人患者（26/32 例、81.3%）は全身療法（ソラフェニブ）による前治療歴を有していた。

前治療の抗癌療法は日本人集団と全体集団の間で概ね類似していた。

2.5.5.2.3 曝露状況（パート 2 及び 3）

デュルバルマブの全投与期間の中央値は、D 群で 1.9 か月、T300+D 群で 3.6 か月、T75+D 群で 2.7 か月であった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.1.1_JP 参照）。

2.5.5.2.4 有害事象の評価（パート 2 及び 3）

本項では、安全性解析対象集団のパート 2 とパート 3 の併合データにおける有害事象を要約した。

2.5.5.2.4.1 有害事象の概要

日本人集団における有害事象の分類別発現状況を表 12 に示す。

全ての日本人患者に 1 件以上の有害事象が見られた。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、D 群で 83.3%（5/6 例）、T300+D 群で 90.9%（10/11 例）、T 群で 75.0%（6/8 例）、T75+D 群で 71.4%（5/7 例）であった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D 群（2/6 例、33.3%）と比較して T 群（4/8 例、50.0%）及び T300+D 群（5/11 例、45.5%）で数値的に高く、T75+D 群では治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は見られなかった。

日本人集団では、死亡に至った有害事象は T 群で 1 例（胃潰瘍）に見られた。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は見られなかった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、D 群（1/6 例、16.7%）、T300+D 群（2/11 例、18.2%）及び T75+D 群（1/7 例、14.3%）と比較して T 群（3/8 例、37.5%）で数値的に高かった。治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、D 群（1/6 例、16.7%）及び T300+D 群（1/11 例、9.1%）と比較して T 群（3/8 例、37.5%）で数値的に高く、T75+D 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、

T300+D 群で 45.5%（5/11 例）、T 群で 50.0%（4/8 例）、T75+D 群で 28.6%（2/7 例）であり、一方 D 群では見られなかった。

日本人集団では、注入に伴う反応の有害事象は見られなかった。日本人集団における治験薬に関連すると判断された全身性コルチコステロイドの投与を必要とする有害事象の発現割合は、D 群（1/6 例、16.7%）と比較してトレメリムマブ投与群（T300+D 群［5/11 例、45.5%］、T 群［3/8 例、37.5%］、T75+D 群［2/7 例、28.6%］）で数値的に高かった。

表 12 有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients [a]			
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)
Any AE	6 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)
Any AE causally-related to treatment [b]	5 (83.3)	10 (90.9)	6 (75.0)	5 (71.4)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4	4 (66.7)	8 (72.7)	4 (50.0)	1 (14.3)
Any AE of CTCAE grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	2 (33.3)	5 (45.5)	4 (50.0)	0
Any AE with outcome of death	0	0	1 (12.5)	0
Any AE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	2 (33.3)	5 (45.5)	3 (37.5)	1 (14.3)
Any SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	1 (16.7)	2 (18.2)	3 (37.5)	1 (14.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (37.5)	0
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally-related to treatment [b]	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (37.5)	0
Any AE requiring treatment with systemic steroids, causally related to treatment [b]	1 (16.7)	5 (45.5)	3 (37.5)	2 (28.6)
Any AE leading to dose delay [c]	0	5 (45.5)	4 (50.0)	2 (28.6)
Any infusion reaction AE [b]	0	0	0	0
Any imAE	2 (33.3)	5 (45.5)	3 (37.5)	2 (28.6)
Any imAE causally-related to treatment [b]	2 (33.3)	4 (36.4)	3 (37.5)	2 (28.6)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4	1 (16.7)	2 (18.2)	3 (37.5)	0
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (37.5)	0
Any imAE with outcome of death	0	0	0	0
Any imAE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	0	0	0	0
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death)	1 (16.7)	3 (27.3)	3 (37.5)	1 (14.3)
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	1 (16.7)	2 (18.2)	3 (37.5)	1 (14.3)
Any imAE leading to discontinuation of study treatment	1 (16.7)	1 (9.1)	2 (25.0)	0
Any imAE requiring treatment with systemic corticosteroids	1 (16.7)	5 (45.5)	3 (37.5)	2 (28.6)

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

[b] As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as causally-related to treatment.

[c] AEs for which the case report form had ‘Drug Interrupted’ or ‘Dose Omitted’ under ‘Action taken’ with study drug.

AEs reported are all AEs with onset or worsening on or after the first dose up to 90 days after the last dose of study medication, or until the initiation of subsequent anticancer therapy (date of first subsequent anticancer systemic therapy), whichever occurred first.
AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; imAE, immune-mediated adverse event; SAE, serious adverse event; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.1_JP, 14.3.2.5_JP, 14.3.2.12_JP から引用

2.5.5.2.4.2 比較的よく見られる有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象を表 13 に示す。全ての日本人患者に 1 件以上の有害事象が見られた。

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合が 20%以上の有害事象（基本語）は、D 群で発疹（3/6 例、50.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症（それぞれ 2/6 例、33.3%）、T300+D 群でそう痒症及び発疹（それぞれ 6/11 例、54.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び倦怠感（それぞれ 3/11 例、27.3%）、T 群でそう痒症（6/8 例、75.0%）、発疹（3/8 例、37.5%）、発熱及び下垂体炎（それぞれ 2/8 例、25.0%）、T75+ D 群でそう痒症及び湿疹（それぞれ 2/7 例、28.6%）であった。

発現割合が 30%以上の有害事象の器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害（28/32 例、87.5%）、胃腸障害（15/32 例、46.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（13/32 例、40.6%）及び臨床検査（11/32 例、34.4%）であった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.2_JP 参照）。皮膚および皮下組織障害の大部分（24/28 例）は Grade 1 又は Grade 2 であり、管理可能であった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.2_JP 参照）。皮膚および皮下組織障害の発現割合は、D 群（50.0%）と比較してトレメリムマブ投与群（T300+D 群 100%、T 群 100%、T75+D 群 85.7%）で数値的に高かった（全体集団では T300+D 群 63.5%、T 群 73.9%、T75+D 群 41.5%、D 群 38.6%）（D4190C00022 試験の治験総括報告書 12.2.2.2 項参照）。胃腸障害の発現割合は、T 群（37.5%）及び T75+D 群（28.6%）と比較して T300+D 群（63.6%）及び D 群（50.0%）で数値的に高かった（全体集団では T300+D 群 64.9%、D 群 60.4%、T 群 69.6%、T75+D 群 59.8%）。

日本人集団と同様に、全体集団における最もよく見られた有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害及び胃腸障害であった。

表 13 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients			
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)
Patients with any AE	6 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)
そう痒症	0	6 (54.5)	6 (75.0)	2 (28.6)
発疹	3 (50.0)	6 (54.5)	3 (37.5)	1 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	3 (27.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	3 (27.3)	0	0
倦怠感	1 (16.7)	3 (27.3)	0	0
アミラーゼ増加	1 (16.7)	2 (18.2)	0	0
リパーゼ増加	0	2 (18.2)	1 (12.5)	0
肝機能異常	1 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
好中球数減少	1 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
湿疹	0	2 (18.2)	0	2 (28.6)
下痢	0	2 (18.2)	1 (12.5)	0
背部痛	1 (16.7)	2 (18.2)	0	0
咳嗽	0	2 (18.2)	0	1 (14.3)
便秘	0	2 (18.2)	1 (12.5)	1 (14.3)
悪心	1 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
腹水	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (12.5)	1 (14.3)
発熱	0	2 (18.2)	2 (25.0)	1 (14.3)
腫瘍熱	1 (16.7)	2 (18.2)	0	0
腫瘍疼痛	0	2 (18.2)	0	0
脱毛症	0	2 (18.2)	0	1 (14.3)
尿閉	0	2 (18.2)	0	0
血中クレアチニン増加	0	2 (18.2)	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (33.3)	0	0	0
下垂体炎	0	0	2 (25.0)	0

Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy following discontinuation of treatment (whichever occurs first).

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the T300+D arm in Japanese patients.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.2_JP から引用

2.5.5.2.4.3 治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された有害事象を表 14 に示す。日本人集団では、治験薬に関連すると判断された有害事象は 26 例（81.3%）に見られた（全体集団では 239 例［73.3%］）（D4190C00022 試験の治験総括報告書）。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、D 群で 83.3%（5/6 例）、T300+D 群で 90.9%（10/11 例）、T 群で 75.0%（6/8 例）、T75+D 群で 71.4%（5/7 例）であり、T300+D 群が最も高く、続いて D 群、T 群、T75+D 群の順であった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、D 群で発疹（3/6 例、50.0%）、T300+D 群で発疹（6/11 例、54.5%）、そう痒症（3/11 例、27.3%）及びアミラーゼ増加（2/11 例、18.2%）、T 群でそう痒症（4/8 例、50.0%）、発疹及び下垂体炎（各 2/8 例、25.0%）、T75+D 群でそう痒症及び湿疹（各 2/7 例、28.6%）であった。

表 14 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients			
MedDRA preferred term	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)
Patients with any AE[a]	5 (83.3)	10 (90.9)	6 (75.0)	5 (71.4)
発疹	3 (50.0)	6 (54.5)	2 (25.0)	1 (14.3)
そう痒症	0	3 (27.3)	4 (50.0)	2 (28.6)
アミラーゼ増加	1 (16.7)	2 (18.2)	0	0
湿疹	0	1 (9.1)	0	2 (28.6)
下垂体炎	0	0	2 (25.0)	0

[a] AEs considered causally-related to treatment by the Investigator.

MedDRA version 23.1.

Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy following discontinuation of treatment (whichever occurs first).

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the T300+D arm in Japanese patients.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.4_JP から引用

2.5.5.2.4.4 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を表 15 に示す。

日本人集団では、Grade 3 又は 4 の有害事象は 16 例（50.0%）に見られた（全体集団では 188 例［57.7%］）（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.2_JP 参照）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T 群（3/8 例、37.5%）及び T75+D 群（1/7 例、14.3%）と比較して D 群（4/6 例、66.7%）及び T300+D 群（8/11 例、72.7%）で数値的に高かった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、T300+D 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、リパーゼ増加及び発疹（各 2/11 例、18.2%）、T 群で下垂体炎（2/8 例、25.0%）であった。日本人集団の D 群及び T75+D 群では、2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

日本人集団では、治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は 11 例（34.4%）に見られた（全体集団では 99 例［30.4%］）。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T75+D 群（0%）と比較して T 群（4/8 例、50.0%）、T300+D 群（5/11 例、45.5%）及び D 群（2/6 例、33.3%）で数値的に高かった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は、T 群で下垂体炎（2/8 例、25.0%）であった。日本人集団の D 群、T300+D 群及び T75+D 群では、2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

表 15　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]			
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)
Patients with AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	4 (66.7)	8 (72.7)	3 (37.5)	1 (14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	2 (18.2)	0	0
肝機能異常	1 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (14.3)
リパーゼ増加	0	2 (18.2)	1 (12.5)	0
発疹	0	2 (18.2)	1 (12.5)	0
下垂体炎	0	0	2 (25.0)	0

[a] Patients with multiple AEs are counted once at the maximum reported CTCAE grade.

MedDRA version 23.1.

Includes adverse events with an onset date or worsening on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy following discontinuation of treatment (whichever occurs first).

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); N, number of patients in treatment Arm; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.2.2_JP から引用

2.5.5.2.4.5　死亡及び死亡に至った有害事象

日本人集団では、FAS のうち 21 例（21/32 例、65.6%）が死亡した（D 群 4/6 例［66.7%］、T300+D 群 5/11 例［45.5%］、T 群 7/8 例［87.5%］、T75+D 群 5/7 例［71.4%］）。大部分の死亡例（19/21 例）は、治験責任（分担）医師により HCC の進行によるものと判断された（D 群 3/6 例［50.0%］、T300+D 群 5/11 例［45.5%］、T 群 6/8 例［75.0%］、T75+D 群 5/7 例［71.4%］）（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.3.1.1_JP 参照）。

日本人集団では、安全性解析対象集団のうち 1 例が死亡に至った有害事象を発現した。死亡に至った有害事象（胃潰瘍）は T 群で 1 例（1/8 例、12.5%）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.3.1.2_JP 参照）。当該事象は治験薬に関連しないと判断され（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.3.1.3_JP 参照）、日本人集団では治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は見られなかった。

2.5.5.2.4.6 重篤な有害事象

日本人集団では、重篤な有害事象は 11 例（11/32 例、34.4%）に見られた。重篤な有害事象の発現割合は、T75+D 群（1/7 例、14.3%）と比較して D 群（2/6 例、33.3%）、T300+D 群（5/11 例、45.5%）及び T 群（3/8 例、37.5%）で数値的に高かった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.4.1.1_JP 参照）。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、T 群で下垂体炎（2/8 例、25.0%）、T300+D 群で発疹（2/11 例、18.2%）であった。日本人集団の D 群及び T75+D 群では、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれかの投与群で日本人患者の 1 例に見られた重篤な有害事象は、D 群で細菌性腹膜炎、肺水腫、胃静脈瘤及び肝機能異常（各 1/6 例、16.7%）、T300+D 群で髄膜炎、細菌性腹膜炎、腫瘍熱、腫瘍出血、脱水、下痢、急性膵炎、多形紅斑、良性前立腺肥大症及び発熱（各 1/11 例、9.1%）、T 群で食欲減退、高血糖、胃潰瘍及び嘔吐（各 1/8 例、12.5%）、T75+D 群で下垂体機能低下症（1/7 例、14.3%）であった。

日本人集団では、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は 7 例（7/32 例、21.9%）に見られた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、D 群（1/6 例、16.7%）、T300+D 群（2/11 例、18.2%）及び T75+D 群（1/7 例、14.3%）と比較して T 群（3/8 例、37.5%）で数値的に高かった。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、T 群で下垂体炎（2/8 例、25.0%）であった。日本人集団の D 群、T300+D 群及び T75+D 群では、2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。いずれかの投与群で日本人患者の 1 例に見られた重篤な有害事象は、D 群で肺水腫及び肝機能異常（各 1/6 例、16.7%）、T300+D 群で脱水、下痢、急性膵炎、発疹及び発熱（各 1/11 例、9.1%）、T 群で食欲減退、高血糖及び嘔吐（各 1/8 例、12.5%）、T75+D 群で下垂体機能低下症（1/7 例、14.3%）であった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.4.1.3_JP 参照）。

2.5.5.2.4.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（5/32 例、15.6%）に見られた（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.5.1_JP 参照）。T75+D 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、D 群（1/6 例、16.7%）及び T300+D 群（1/11 例、9.1%）と比較して T 群（3/8 例、37.5%）で数値的に高かった。日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも治験薬に関連すると判断された（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.5.3_JP 参照）。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、T 群の下垂体炎（2/8 例、25.0%）であった。日本人集団の D 群及び T300+D 群では、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（15.6%）に見られ、いずれも治験薬に関連すると判断された。T75+D 群では、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

日本人集団では、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも CTCAE Grade 3 であった（第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.3.5.3_JP 参照）。

- D 群：治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常 1 例であった。
- T300+D 群：治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性膵炎及び発疹 1 例であった。
- T 群：治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、下垂体炎 2 例及び血小板数減少 1 例であった。

2.5.5.3 国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）の安全性評価の結果

D4880C00010 試験の安全性の試験成績について以下に記載する。詳細については個々の試験のまとめ 2.7.6.2.3 項及び D4880C00010 試験の治験総括報告書を参照のこと。

D4880C00010 試験に登録された患者数は少数であることから安全性の結果の解釈には注意を要するものの、本試験の安全性の評価から、進行固形悪性腫瘍の日本人患者を対象としてトレメリムマブを単剤投与又はトレメリマブとデュルバルマブを併用投与したとき、並びに切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫の日本人患者を対象として二次治療又は三次治療でのトレメリムマブを単剤投与したときの安全性に懸念は認められず、良好な忍容性／安全性プロファイルが示された。以下に安全性評価の詳細を叙述する。

2.5.5.3.1 試験デザイン

第 I 相試験である D4880C00010 試験は、日本人の進行固形悪性腫瘍患者を対象として、トレメリムマブ、及びトレメリマブとデュルバルマブの併用、並びに切除不能な日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象として、二次治療又は三次治療でのトレメリムマブの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的抗腫瘍効果を検討するために計画された。

本試験は以下の 3 つのパートから構成された。

- パート A　用量漸増期：進行固形悪性腫瘍患者へのトレメリムマブ投与（8 例）
- パート B　併用投与期：進行固形悪性腫瘍患者へのトレメリムマブ + デュルバルマブ投与（16 例）
- パート C　悪性中皮腫対象期：切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者へのトレメリムマブ投与（41 例）

パート A ではトレメリムマブの 3 mg/kg 及び 10 mg/kg を評価することとし、いずれかの用量を最初の 6 回は 4 週間毎（Q4W）、その後は 12 週間毎（Q12W）に投与した。パート B では 3 つのコホートで構成され、コホート 1 ではトレメリムマブ 10 mg/kg を最初の 6 回は Q4W、次の 3 回は Q12W で投与した。加えてデュルバルマブ 15 mg/kg を Q4W で 13 回投与した。コホート 2 ではトレメリムマブ 1 mg/kg 及びデュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 10 mg/kg を単剤で 2 週間毎（Q2W）に最大 22 回投与した。コホート 3 ではトレメリムマブ 75 mg 及びデュルバルマブ 1500 mg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 1500 mg を単剤で Q4W にて最大 9 回投与した。パート C は、パート A 用量漸増期の評価完了後に実施し

た。切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者で、一次治療としてのペメトレキセド（又は他の葉酸代謝拮抗薬）と白金製剤の併用療法を含む 1 レジメン又は 2 レジメンの全身化学療法歴を有する患者に対して、トレメリムマブ 10 mg/kg を最初の 6 回は Q4W、その後は Q12W で投与した。

用量及び治療レジメンの詳細については、D4880C00010 試験の治験総括報告書 5.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.2 有害事象の評価

2.5.5.3.2.1 有害事象の概要

概して、有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び AESI の発現割合において、3 つのパートの安全性プロファイルは類似していた。

パート A 用量漸増期

8 例中 7 例（87.5%）に有害事象が見られ、トレメリムマブとの因果関係が否定できない有害事象は 6 例（75.0%）に見られた。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 4 例（50.0%、3 mg/kg 群：1 例、10 mg/kg 群：3 例）に見られ、トレメリムマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象が 2 例（25.0%、各投与群 1 例）に見られた。AESI は 6 例（75.0%、各投与群 3 例）に見られた。

パート B 併用投与期

16 例中 15 例（93.8%）に有害事象が見られ、治験薬（トレメリムマブ及びデュルバルマブ）との因果関係が否定できない有害事象は 14 例（87.5%）に見られた。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 8 例（50.0%）（コホート 1：2 例、コホート 2：3 例、コホート 3：3 例）に見られた。重篤な有害事象は 8 例（50.0%）に見られ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例（37.5%、コホート 1：2 例、コホート 2：1 例、コホート 3：3 例）であった。AESI は 11 例（68.8%、コホート 1：3 例、コホート 2：5 例、コホート 3：3 例）に見られた。

パート C 悪性中皮腫患者対象期

41 例中 38 例（92.7%）に有害事象が見られ、いずれもトレメリムマブとの因果関係が否定されなかった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 20 例（48.8%）に見られた。重篤な有害事象は 22 例（53.7%）に見られ、このうちトレメリムマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は 20 例（48.8%）であった。AESI は 36 例（87.8%）に見られた。

2.5.5.3.2.2 主な有害事象

全ての有害事象の器官別大分類及び基本語別集計は、D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 に示した。

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」であった。また、「胃腸障害」の発現割合がパート A 及びパート C で高かった。

パート A 用量漸増期

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」で各 5 例（62.5%）に見られ、次いで「代謝および栄養障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 4 例（50.0%）に見られた。発現割合が高かった有害事象の基本語は、食欲減退、疲労（各 4 例、50.0%）、下痢、そう痒症（各 3 例、37.5%）、甲状腺機能低下症、脱

水、悪心、発疹、斑状丘疹状皮疹及び体重減少（各 2 例、25.0%）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 参照）。

パート B 併用投与期

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」で 10 例（62.5%）に見られ、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 9 例（56.3%）に見られた。発現割合が高かった有害事象の基本語は、そう痒症、発熱、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（各 5 例、31.3%）、発疹、食欲減退及び倦怠感（各 4 例、25.0%）、貧血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高血糖、不眠症、下痢、斑状丘疹状皮疹及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 例、18.8%）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 参照）。

パート C 悪性中皮腫患者対象期

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」で 29 例（70.7%）に見られ、次いで「胃腸障害」が 28 例（68.3%）、「臨床検査」が 11 例（26.8%）に見られた。発現割合が高かった有害事象の基本語は、下痢及び発疹（各 17 例、41.5%）、そう痒症及び便秘（各 7 例、17.1%）、並びに食欲減退（6 例、14.6%）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 参照）。

2.5.5.3.2.3 重症度別の有害事象

トレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 以上の有害事象は D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.7 及び表 11.3.2.8 を参照のこと。

パート A 用量漸増期

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 8 例中 4 例（50.0%、3 mg/kg 群：1 例、10 mg/kg 群：3 例）に見られた。その内訳は、貧血、食欲減退、脱水、発疹が各 1 例であった。そのうち、食欲減退（3 mg/kg 群）及び脱水（10 mg/kg 群）はトレメリムマブとの因果関係が否定されなかった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 参照）。

パート B 併用投与期

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 16 例中 8 例（50.0%）に見られた。主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖（各 3 例、18.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、12.5%）であり、その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 7 例（43.8%）に見られ、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は 5 例に見られた。コホート別の治験薬の投与中止に至った CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、コホート 1 が 2 例（急性肝炎［Grade 4］1 例、重症筋無力症［Grade 4］及び下垂体炎［Grade 3］1 例）、コホート 2 が 2 例（十二指腸潰瘍［Grade 3］1 例、貧血［Grade 3］1 例）、コホート 3 が 1 例（高血糖［Grade 4］）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 53 参照）。

パート C 悪性中皮腫患者対象期

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 41 例中 20 例（48.8%）に見られた。発現割合の高かった CTCAE Grade 3 以上の有害事象は下痢、発疹及びリパーゼ増加（各 3 例、7.3%）であり、下垂体機能低下症、肝機能異常、斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加は各 2 例（4.9%）に見られた。その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 16 例（39.0%）に見られ、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は

10 例（アミラーゼ増加［Grade 3］及びリパーゼ増加［Grade 4］1 例、腸炎［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 4］1 例、腸管穿孔［Grade 3］1 例、胃潰瘍［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 3］1 例、小腸炎［Grade 3］1 例、発疹［Grade 3］1 例、下痢［Grade 3］及び肝機能異常［Grade 3］1 例、下痢［Grade 3］1 例）に見られた（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 53 参照）。

2.5.5.3.2.4 死亡

本試験では、死亡に至った有害事象は見られなかった。

2.5.5.3.2.5 重篤な有害事象

D4880C00010 試験で見られた重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計は D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 50 を参照のこと。

全ての重篤な有害事象の個別症例の詳細については、D4880C00010 試験の治験総括報告書 11.4.2 項に示す。

パート A 用量漸増期

重篤な有害事象は 8 例中 2 例（25.0%）に見られた。1 例は食欲減退（3 mg/kg 群）、1 例は脱水（10 mg/kg 群）であった。いずれの事象もトレメリムマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 の事象であった。また、いずれの事象も治験薬に対する処置を要せず回復した。

パート B 併用投与期

重篤な有害事象は 16 例中 8 例（50.0%）に見られた。急性膵炎がコホート 1 及びコホート 2 の各 1 例の合計 2 例（12.5%）に見られ、その他の重篤な有害事象（胃腸炎、肺炎、脱水、高血糖、重症筋無力症、間質性肺疾患、十二指腸潰瘍、胆管炎、急性胆嚢炎、薬物性肝障害、急性肝炎、斑状丘疹状皮疹、発熱及び血中コルチコトロピン異常）は各 1 例に見られた。トレメリムマブ又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象はそれぞれ 6 例（37.5%）に見られ、いずれも両治験薬との因果関係が否定できないと判定された。重篤な有害事象が見られた 4 例が治験薬の投与を中止した。

パート C 悪性中皮腫患者対象期

重篤な有害事象は 41 例中 22 例（53.7%）に見られ、主な重篤な有害事象（発現例数が 2 例以上）は、下痢（4 例、9.8%）、下垂体機能低下症（3 例、7.3%）、次いで肺臓炎、腸炎、急性膵炎及び発疹（各 2 例、4.9%）であった。トレメリムマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は 20 例（48.8%）に見られた。重篤な有害事象が見られた 22 例のうち 12 例が治験薬の投与を中止した。

2.5.5.3.2.6 有害事象による投与中止

D4880C00010 試験で見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計は D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 52 を参照のこと。

全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の個別症例の詳細については、D4880C00010 試験の治験総括報告書 11.4.3 項に示す。

パート A 用量漸増期

治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

パートＢ 併用投与期

治験薬の投与中止に至った有害事象は16例中5例（31.3%）（コホート1：2例、コホート2：2例、コホート3：1例）に見られ、いずれも両治験薬との因果関係が否定されなかった。貧血、高血糖、重症筋無力症、十二指腸潰瘍及び急性肝炎は、トレメリムマブ及びデュルバルマブの両治験薬との因果関係が否定されず、下垂体炎はトレメリムマブとの因果関係が否定されなかった。5例がトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できないCTCAE Grade 3以上の有害事象により治験薬の投与を中止した（D4880C00010試験の治験総括報告書8.2.4.2項参照）。

パートＣ 悪性中皮腫患者対象期

治験薬の投与中止に至った有害事象は41例中16例（39.0%）に見られ、このうちトレメリムマブとの因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は15例（36.6%）であった。下痢は4例（9.8%）、下垂体機能低下症は3例（7.3%）、腸炎、急性膵炎及び発疹は各2例（4.9%）に見られ、その他の事象の発現例数は各1例であった。10例がトレメリムマブとの因果関係が否定できないCTCAE Grade 3以上の有害事象により治験薬の投与を中止した（D4880C00010試験の治験総括報告書8.2.4.3項参照）。

2.5.5.3.2.7 注目すべき有害事象

AESIの基本語別集計は、D4880C00010試験の治験総括報告書 表54を参照のこと。

全てのAESIの個別症例の詳細については、D4880C00010試験の治験総括報告書11.4.4項に示した。

パートＡ 用量漸増期

AESIは8例中6例（75.0%）に見られ、そのうちトレメリムマブとの因果関係が否定できない事象は5例（62.5%）に見られた。発現割合の高かったAESIは、そう痒症及び下痢（各3例、37.5%）、甲状腺機能低下症、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各2例、25.0%）であった。その他のAESIの発現例数は各1例であった。

パートＢ 併用投与期

AESIは16例中11例（68.8%）に見られ、そのうちトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象は9例（56.3%）に見られた。発現割合の高かったAESIは、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各5例、31.3%）、発疹（4例、25.0%）、下痢、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、斑状丘疹状皮疹及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各3例、18.8%）であった。

パートＣ 悪性中皮腫患者対象期

AESIは41例中36例（87.8%）に見られ、そのうちトレメリムマブとの因果関係が否定できない事象は35例（85.4%）に見られた。発現割合の高かったAESIは、下痢、発疹（各17例、41.5%）、そう痒症（7例、17.1%）及び下垂体機能低下症（4例、9.8%）であった。また、報告時点ではAESIに含まれていなかったものの、肝機能異常が5例（12.2%）、腎機能障害が2例（4.9%）に見られた（D4880C00010試験の治験総括報告書 表11.3.2.2参照）。

2.5.5.4 市販後安全性報告

概括評価本体の2.5.5.4項に以下を追加する。

デュルバルマブに関しては、日本国内において、2018 年 7 月 2 日に「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」の効能又は効果で承認され、その後、2020 年 8 月 21 日に「進展型小細胞肺癌」の効能又は効果が承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、第 5 回安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出、第 5 部 3.6.2 項を参照）に記載のとおりである。

2.5.5.5 安全性に関する全般的結論

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の日本人集団では、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は、切除不能な日本人 HCC 患者において忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能なものであった。また、全体集団の安全性プロファイルと比較して、日本人集団の安全性プロファイルは概ね類似しており明確な国内外差は認められず、日本人患者特有の安全性の懸念や新たな安全性上のリスクは特定されず、申請効能又は効果を裏付ける結果が得られた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

概括評価本体の 2.5.6 項の各項に下記を追加する。

日本人におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法による HCC の一次治療のベネフィット・リスクプロファイルについて、HIMALAYA 試験の日本人集団の有効性及び安全性データ、並びに D4190C00022 試験の日本人集団の安全性データを評価し、さらにそれらを全体集団の結果と比較することにより検討した。

2.5.6.1 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法による肝細胞癌の一次治療の背景

概括評価本体の 2.5.1.3 項での記載のとおり、HCC の定義、診断、治療体系については、海外と日本で明確な差は認められておらず、治療の選択肢が限られており予後が悪いことも海外と同様であることから、本邦においても重要な医療上のアンメットニーズが存在する。

2.5.6.2 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィット

HIMALAYA 試験のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法における日本人集団での有効性の結果の要約は以下のとおりである。

日本人集団では、S 群に対する T300+D 群の OS の推定 HR は 0.81（95% CI: 0.43, 1.55）であり、OS の延長が示唆された。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は T300+D 群で 26.9 か月、S 群で 24.7 か月であった。36 か月時点での生存割合は、S 群（32.2%）と比較して T300+D 群（43.2%）で高かった。

各群の日本人症例数が少数であったことから CI は広いものの、日本人集団における T300+D 群及び D 群の OS の HR の点推定値は全体集団と同程度であった。その他の主な日本人集団の有効性データも全体集団のデータと概ね類似していた。

以上より、HIMALAYA 試験における日本人集団の主な有効性の結果及び全体集団との比較から、切除不能な日本人 HCC 患者におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィットが示され、本疾患領域での重要な医療上のアンメットニーズを満たすことができると考えられた。

2.5.6.3 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のリスク

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法における日本人集団での安全性の結果の要約は以下のとおりである。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験でデュルバルマブとトレメリムマブを併用投与した日本人集団において、大部分の患者で 1 件以上の有害事象が見られた。治験薬に関連すると判断された Grade が 3 又は 4 であった有害事象は、それぞれ患者の 26.5%及び 45.5%で見られた。大部分の死亡例は治験責任（分担）医師により HCC の進行によるものと判断され、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は HIMALAYA の T300+D 群で 1 例（免疫性肝炎）に見られた。日本人集団における比較的よく見られた有害事象の種類及び発現割合は、全体集団と概ね類似していた。日本人集団において固有の安全性上の問題は特定されず、安全性プロファイルは日本人集団と全体集団で概ね類似していると考えられた。

以上より、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験における日本人集団の主な安全性の結果及び全体集団との比較から、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は、切除不能な日本人 HCC 患者において忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能であった。また、日本人集団と全体集団で安全性プロファイルは概ね類似しており明確な国内外差は認められず、日本人患者特有の安全性の懸念や新たな安全性上のリスクは特定されなかったことから、申請効能又は効果を裏付ける結果が得られたと考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

近年、本邦でも海外と同様に HCC に対する治療の進歩がみられるものの、切除不能な HCC 患者に対する一次治療の選択肢は限られており、予後が不良な疾患として、アンメットメディカルニーズが存在する。HIMALAYA 試験の日本人 HCC 患者から得られた有効性及び安全性の成績、並びに D4190C00022 試験の日本人 HCC 患者から得られた安全性の成績は、全体集団の成績と概ね類似しており、切除不能な日本人 HCC 患者においても、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

さらに、デュルバルマブとトレメリムマブの薬物動態、切除不能な HCC に対する診断及び治療体系等の民族的要因に明確な国内外差は認められないと考えられた。

以上より、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は、本邦でも切除不能な HCC 患者に対する重要な治療選択肢となり得ると考え、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認（デュルバルマブ）、及び医薬品製造販売承認（トレメリムマブ）を申請する。

2.5.7 参考文献

Cheng et al 2009

Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34..

El-Khoueiry et al 2017

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389:2492–502.

EASL-EORTC 2012

EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908-43.

Finn et al 2020

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Tae-You Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2020;14(20):1894-905.

Finn et al 2021

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Tae-You Kim T-Y, et al. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2021;39(3):Suppl 267.

Kudo et al 2018

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391:1163-73.

Lencioni et al 2014

Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. Int J Clin Pract. 2014;68:609-17.

Llovet et al 2008

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.

NCCN Guidelines 2021

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers V.5.2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Accessed 29 November 2021.

Paradis et al 2013

Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2013;190:21–32.

Sung et al 2021

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

Vogel and Martinelli 2021

Vogel A, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(6):801-5.

がん情報サービス　がん統計

国立研究開発法人国立がん研究センター [Internet] がん種別統計情報　肝臓 [cited 2022 Jan 25] Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/8_liver.html#anchor1

肝癌診療ガイドライン 2021 年版第 5 版

日本肝臓学会編．肝癌診療ガイドライン 2021 年版 第 5 版．東京：金原出版；2021.

肝癌診療マニュアル 2020

日本肝臓学会編．肝癌診療マニュアル第 4 版．医学書院；2020.

2.5.8 追加の表

2.5.8.1 HIMALAYA 試験関連の表

表 16 患者の内訳（HIMALAYA 試験の日本人集団、全患者）

	Number (%) of Japanese patients				
	D	T300 +D	T75 + D	S	Total
Patients randomized	45	34	16	29	124
Patients who received treatment	45 (100)	34 (100)	16 (100)	29 (100)	124 (100)
Patients who did not receive treatment	0	0	0	0	0
Patients ongoing study treatment at data cut-off[a]	2 (4.4)	2 (5.9)	1 (6.3)	1 (3.4)	6 (4.8)
Patients who discontinued initial study treatment[a, b]	43 (95.6)	32 (94.1)	15 (93.8)	28 (96.6)	118 (95.2)
Patient decision	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.8)
Adverse event	4 (8.9)	7 (20.6)	2 (12.5)	5 (17.2)	18 (14.5)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0	0	0
Objective disease progression	36 (80.0)	22 (64.7)	13 (81.3)	20 (69.0)	91 (73.4)
Development of study specific discontinuation criteria	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	2 (1.6)
Patient lost to follow-up	0	0	0	0	0
Subjective disease progression	2 (4.4)	1 (2.9)	0	1 (3.4)	4 (3.2)
Other	1 (2.2)	1 (2.9)	0	0	2 (1.6)
Patients ongoing study[c, d]	0	0	0	0	0
Patients who terminated study[c]	45 (100)	34 (100)	16 (100)	29 (100)	124 (100)
Death	26 (57.8)	20 (58.8)	12 (75.0)	18 (62.1)	76 (61.3)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.8)
Screen failure	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0	0	0
Other	19 (42.2)	14 (41.2)	4 (25.0)	10 (34.5)	47 (37.9)
Completed final analysis[d]	19 (42.2)	14 (41.2)	4 (25.0)	10 (34.5)	47 (37.9)

[a] Percentages are calculated from the number of patients who received treatment in the Global Study. For combination therapy patients durvalumab reason is reported.

[b] Initial study treatment refers to originally assigned treatment and does not include rechallenge with tremelimumab.

[c] Percentages are calculated from the number of patients randomized into the Global Study.

[d] Patients confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported 'study completion' on the disposition CRF.

Patients are summarized using the planned treatment arm in this table.

CRF, case report form; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.1.1_JP から引用

表 17 人口統計学的特性及び基準値の特性（HIMALAYA試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

		Number (%) of Japanese patients		
		D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Age (years)	n	45	34	29
	Mean	68.7	68.7	69.8
	SD	9.48	10.73	9.30
	Median	69.0	69.5	71.0
	Min	41	34	46
	Max	86	86	86
Age group (years) n (%)	<65	15 (33.3)	9 (26.5)	8 (27.6)
	>=65-<75	17 (37.8)	13 (38.2)	10 (34.5)
	>=75	13 (28.9)	12 (35.3)	11 (37.9)
	Total	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Sex n (%)	Male	38 (84.4)	30 (88.2)	27 (93.1)
	Female	7 (15.6)	4 (11.8)	2 (6.9)
	Total	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	45 (100)	34 (100)	29 (100)
	Total	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Region group n (%)	Asia (except Japan)	0	0	0
	Rest of World (includes Japan)	45 (100)	34 (100)	29 (100)
	Total	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Race n (%)	White	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Asian	45 (100)	34 (100)	29 (100)
	Native Hawaiian or other PacificIslander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	0	0	0
	Total	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Height (cm)	n	45	34	29
	Mean	164.7	167.2	165.0
	SD	7.14	9.72	7.23
	Median	166.5	169.3	166.0
	Min	146	140	146
	Max	177	178	174
Weight (kg)	n	45	34	29
	Mean	66.6	65.7	65.8
	SD	11.33	9.99	12.34
	Median	66.6	67.0	65.0
	Min	40	46	40
	Max	90	88	90
Weight group (kg) n (%)	<70	27 (60.0)	22 (64.7)	19 (65.5)
	>=70 - <90	17 (37.8)	12 (35.3)	10 (34.5)

表 17 人口統計学的特性及び基準値の特性（HIMALAYA試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

		Number (%) of Japanese patients		
		D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
	>=90	1 (2.2)	0	0
Body Mass Index (kg/m^2)	n	45	34	29
	Mean	24.5	23.5	24.1
	SD	3.59	2.99	4.10
	Median	24.2	23.1	23.6
	Min	18	18	18
	Max	34	31	33
Body Mass Index group (kg/m^2) n (%)	<18.5	1 (2.2)	1 (2.9)	1 (3.4)
	>=18.5 - <25.0	27 (60.0)	23 (67.6)	17 (58.6)
	>=25.0 - <30.0	13 (28.9)	9 (26.5)	8 (27.6)
	>=30.0	4 (8.9)	1 (2.9)	3 (10.3)
PD-L1 expression[a] n (%)	Positive	16 (35.6)	19 (55.9)	16 (55.2)
	Negative	24 (53.3)	15 (44.1)	12 (41.4)
	Missing[b]	5 (11.1)	0	1 (3.4)
Alcohol use n (%)	Never	10 (22.2)	10 (29.4)	5 (17.2)
	Current	12 (26.7)	7 (20.6)	8 (27.6)
	Former	23 (51.1)	17 (50.0)	16 (55.2)
Nicotine use n (%)	Never	14 (31.1)	9 (26.5)	2 (6.9)
	Current	11 (24.4)	5 (14.7)	11 (37.9)
	Former	20 (44.4)	20 (58.8)	16 (55.2)

PD-L1 expression level is based on the TIP score method as: PD-L1 positive (TIP ≥ 1%) or PD-L1 negative (TIP < 1%).

[e] Missing PD-L1 may be due to the following reasons: screening sample not tested, screening sample not evaluable for TIP score, or screening sample not provided by site.

Baseline is the last assessment prior to the intake of the first dose of any study drug. (For patients not treated use last assessment on or prior to randomization.)

D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; Max, maximum; Min, minimum; N, number of patients in treatment arm; n, number of patients included in analysis; PD-L1, programmed cell death ligand 1; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, standard deviation; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.TIP, tumor immune percentage.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.1.4_JP, Table 14.1.5_JP から引用

表 18 スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D(N=34)	S (N=29)
Primary tumor location			
Liver	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Other	0	0	0
Histology type			
Hepatocellular carcinoma	45 (100)	34 (100)	29 (100)
Other	0	0	0
Tumor grade			
Well Differentiated (G1)	5 (11.1)	7 (20.6)	6 (20.7)
Mod. Differentiated (G2)	29 (64.4)	15 (44.1)	14 (48.3)
Poorly Differentiated (G3)	4 (8.9)	5 (14.7)	2 (6.9)
Undifferentiated (G4)	1 (2.2)	0	0
Unassessable (GX)	3 (6.7)	2 (5.9)	3 (10.3)
High grade	0	0	0
Low grade	0	0	0
Missing	3 (6.7)	5 (14.7)	4 (13.8)
Fibrosis score			
F0	12 (26.7)	11 (32.4)	8 (27.6)
F1	23 (51.1)	13 (38.2)	14 (48.3)
Missing	10 (22.2)	10 (29.4)	7 (24.1)
Child Pugh Classification			
A	45 (100)	34 (100)	29 (100)
B	0	0	0
C	0	0	0
Missing	0	0	0
Alpha Fetoprotein			
<400 ng/ml	33 (73.3)	22 (64.7)	22 (75.9)
>=400 ng/ml	12 (26.7)	12 (35.3)	7 (24.1)
Missing	0	0	0
MVI			
Yes	7 (15.6)	5 (14.7)	4 (13.8)
No	38 (84.4)	29 (85.3)	25 (86.2)
EHS			
Yes	15 (33.3)	8 (23.5)	6 (20.7)
No	30 (66.7)	26 (76.5)	23 (79.3)
Missing	0	0	0
MVI = Yes and/or EHS = Yes	19 (42.2)	13 (38.2)	9 (31.0)
MVI = No and EHS = No	26 (57.8)	21 (61.8)	20 (69.0)
Virology status at screening			
HBV	8 (17.8)	8 (23.5)	5 (17.2)
HCV	15 (33.3)	11 (32.4)	9 (31.0)

表 18 スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D(N=34)	S (N=29)
Others	22 (48.9)	15 (44.1)	15 (51.7)
ECOG status at screening			
0	42 (93.3)	32 (94.1)	28 (96.6)
1	3 (6.7)	2 (5.9)	1 (3.4)
2	0	0	0
Missing	0	0	0
Study entry BCLC score			
B	22 (48.9)	20 (58.8)	16 (55.2)
C	23 (51.1)	14 (41.2)	13 (44.8)

Values of the stratification factors, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others) and MVI (yes versus no) are obtained from the pathology at screening eCRF.

Others (for virology status at screening) is defined as no active viral hepatitis identified.

Values of ECOG at screening are obtained from performance status eCRF.

Collection of fibrosis score was not required prior to Protocol Version 4.

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF, electronic case report form; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MVI, macro-vascular invasion; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.1.13_JP から引用

表 19 後治療の抗癌療法（HIMALAYA 試験の日本人集団、最大の解析対象集団）

Anticancer therapy[a]	Treatment	Number (%) of Japanese patients		
		D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Total number of patients		34 (75.6)	18 (52.9)	22 (75.9)
Immunotherapy	Total	4 (8.9)	1 (2.9)	5 (17.2)
	Atezolizumab	3 (6.7)	1 (2.9)	5 (17.2)
	Monoclonal Antibodies	1 (2.2)	0	0
Cytotoxic chemotherapy	Total	5 (11.1)	2 (5.9)	0
	Cisplatin*	5 (11.1)	2 (5.9)	0
	Fluorouracil	1 (2.2)	2 (5.9)	0
Targeted therapy	Total	33 (73.3)	18 (52.9)	21 (72.4)
	Cabozantinib	3 (6.7)	3 (8.8)	1 (3.4)
	Lenvatinib	32 (71.1)	17 (50.0)	16 (55.2)
	Regorafenib	4 (8.9)	2 (5.9)	9 (31.0)
	Sorafenib	10 (22.2)	11 (32.4)	1 (3.4)
Antiangiogenic therapy	Total	7 (15.6)	4 (11.8)	6 (20.7)
	Bevacizumab	3 (6.7)	1 (2.9)	5 (17.2)
	Ramucirumab	5 (11.1)	4 (11.8)	1 (3.4)
Other	Total	0	0	1 (3.4)
	Investigational Drug	0	0	1 (3.4)

[a] Therapies post discontinuation of study treatment.

Patients may take more than one post-IP therapy.

Therapy classification shown as per Whodrug Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and mechanism of action.

*includes intra-arterial administration

D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; IP, investigational product; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.1.17_JP から引用

表 20 いずれかの投与群で発現割合 20%以上の有害事象の器官別大分類（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients		
	D (N=45)	T300+D (N=34)	S (N=29)
Patients with any AE	39 (86.7)	34 (100)	28 (96.6)
感染症および寄生虫症	8 (17.8)	8 (23.5)	7 (24.1)
内分泌障害	4 (8.9)	12 (35.3)	3 (10.3)
代謝および栄養障害	12 (26.7)	13 (38.2)	7 (24.1)
精神障害	2 (4.4)	9 (26.5)	1 (3.4)
血管障害	2 (4.4)	2 (5.9)	6 (20.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (15.6)	6 (17.6)	12 (41.4)
胃腸障害	16 (35.6)	17 (50.0)	19 (65.5)
皮膚および皮下組織障害	23 (51.1)	25 (73.5)	22 (75.9)
筋骨格系および結合組織障害	14 (31.1)	11 (32.4)	3 (10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (31.1)	13 (38.2)	14 (48.3)
臨床検査	3 (6.7)	13 (38.2)	12 (41.4)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.1 項 HIMALAYA Japanese Output Table 14.3.2.2_JP から引用

2.5.8.2 D4190C00022 試験関連の表

表 21 患者の内訳（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、全患者）

	Number (%) of Japanese patients				
	D	T300+D	T	T75+D	Total
Patients enrolled[a]					42
Patients randomized (Part 2A and 3)/ allocated to treatment (Part 2B)	6	11	8	7	32
Patients who were not randomized (Part 2A and 3)/ not allocated to treatment (Part 2B)[b]	-	-	-	-	10
Eligibility criteria not fulfilled	-	-	-	-	10 (100)
Other	-	-	-	-	0
Patients who received treatment[c]	6 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)	32 (100)
Patients who did not receive treatment[c]	0	0	0	0	0
Patients ongoing treatment at final data cut-off[d]	0	2 (18.2)	0	0	2 (6.3)
Patients who discontinued initial treatment[d]	6 (100)	9 (81.8)	8 (100)	7 (100)	30 (93.8)
Adverse event	1 (16.7)	1 (9.1)	2 (25.0)	0	4 (12.5)
Death	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Progressive disease	5 (83.3)	8 (72.7)	4 (50.0)	7 (100)	24 (75.0)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Other	0	0	0	0	0
Patients ongoing study at final data cut-off[c]	1 (16.7)	6 (54.5)	1 (12.5)	2 (28.6)	10 (31.3)
Patients who terminated study[c]	5 (83.3)	5 (45.5)	7 (87.5)	5 (71.4)	22 (68.8)
Death	3 (50.0)	5 (45.5)	7 (87.5)	5 (71.4)	20 (62.5)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Withdrawal of consent	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.3)
Other	0	0	0	0	0

[a] Informed consent received.

[b] Percentages are calculated from the number of not randomized (Part 2A and 3)/ not allocated to treatment (Part 2B) patients.

[c] Percentages are calculated from the number of patients randomized (Part 2A and 3)/ allocated to treatment (Part 2B).

[d] Percentages are calculated from the number of patients who received treatment. For combination therapy patients Durvalumab reason is reported.

Patients are summarized using the planned treatment arm in this table.

A weight-based dosing regimen was applied in Study Part 2A.

D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Table 14.1.1_JP から引用

表 22 人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients				
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)	Total (N = 32)
Age (years)					
Mean (SD)	58.5 (14.54)	62.4 (13.06)	66.0 (11.83)	66.7 (8.22)	63.5 (11.96)
Median	56.5	65.0	70.0	68.0	66.0
Min, Max	35, 78	26, 73	45, 79	58, 76	26, 79
Age group (years), n (%)					
< 65	4 (66.7)	5 (45.5)	3 (37.5)	3 (42.9)	15 (46.9)
≥ 65 – < 75	1 (16.7)	6 (54.5)	3 (37.5)	3 (42.9)	13 (40.6)
≥ 75	1 (16.7)	0	2 (25.0)	1 (14.3)	4 (12.5)
Sex, n (%)					
Male	5 (83.3)	10 (90.9)	7 (87.5)	5 (71.4)	27 (84.4)
Female	1 (16.7)	1 (9.1)	1 (12.5)	2 (28.6)	5 (15.6)
Region group, n (%)					
Asia (except Japan)	0	0	0	0	0
Rest of world (including Japan)	6 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)	32 (100)
Race, n (%)					
White	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	6 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)	32 (100)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Weight group (kg), n (%)					
< 70	4 (66.7)	8 (72.7)	5 (62.5)	5 (71.4)	22 (68.8)
≥ 70 – < 90	2 (33.3)	3 (27.3)	3 (37.5)	2 (28.6)	10 (31.3)
≥ 90	0	0	0	0	0
BMI group (kg/m^2), n (%)					
Underweight (< 18.5)	0	1 (9.1)	0	0	1 (3.1)
Normal (≥ 18.5 – < 25.0)	5 (83.3)	8 (72.7)	4 (50.0)	5 (71.4)	22 (68.8)
Overweight (≥ 25.0 – < 30.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	4 (50.0)	2 (28.6)	9 (28.1)
Obese (≥ 30.0)	0	0	0	0	0
PD-L1 expression level [a]					
Positive (TIP ≥ 1%)	4 (66.7)	2 (18.2)	5 (62.5)	2 (28.6)	13 (40.6)
Negative (TIP < 1%)	1 (16.7)	9 (81.8)	3 (37.5)	3 (42.9)	16 (50.0)
Missing	1 (16.7)	0	0	2 (28.6)	3 (9.4)

[a] PD-L1 expression level is based on the TIP score method as: PD-L1 TIP ≥ 1% or PD-L1 TIP < 1%.

Baseline is the last assessment prior to the intake of the first dose of any study drug; for patients not treated, the last assessment on or prior to allocation/randomization was used.

BMI, body mass index; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; Max, maximum; Min, minimum; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SD, standard deviation; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TIP, tumor immune percentage.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Tables 14.1.4_JP、14.1.5_JP から引用.

表 23 スクリーニング時の疾患特性（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients				
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)	Total (N = 32)
ECOG performance status					
Fully active (0)	5 (83.3)	11 (100)	7 (87.5)	6 (85.7)	29 (90.6)
Restricted in physically strenuous activity (1)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	1 (14.3)	3 (9.4)
BCLC score					
Early stage (A)	0	0	0	0	0
Intermediate stage (B)	3 (50.0)	2 (18.2)	5 (62.5)	2 (28.6)	12 (37.5)
Advanced stage (C)	3 (50.0)	9 (81.8)	3 (37.5)	5 (71.4)	20 (62.5)
Unknown	0	0	0	0	0
Etiology of liver disease [a]					
HBV-positive	1 (16.7)	4 (36.4)	2 (25.0)	1 (14.3)	8 (25.0)
HCV-positive	1 (16.7)	2 (18.2)	2 (25.0)	4 (57.1)	9 (28.1)
Uninfected	4 (66.7)	5 (45.5)	4 (50.0)	2 (28.6)	15 (46.9)
EHS					
Yes	3 (50.0)	9 (81.8)	1 (12.5)	4 (57.1)	17 (53.1)
No	3 (50.0)	2 (18.2)	7 (87.5)	3 (42.9)	15 (46.9)
MVI					
Yes	2 (33.3)	0	1 (12.5)	2 (28.6)	5 (15.6)
No	4 (66.7)	11 (100)	7 (87.5)	5 (71.4)	27 (84.4)
MVI and/or EHS					
MVI=Yes and/or EHS=Yes [b]	3 (50.0)	9 (81.8)	2 (25.0)	5 (71.4)	19 (59.4)
MVI=No and EHS=No	3 (50.0)	2 (18.2)	6 (75.0)	2 (28.6)	13 (40.6)
Missing (either MVI or EHS)	0	0	0	0	0
Child-Pugh class/score					
A/5	5 (83.3)	7 (63.6)	3 (37.5)	4 (57.1)	19 (59.4)
A/6	1 (16.7)	3 (27.3)	4 (50.0)	3 (42.9)	11 (34.4)
B/7	0	1 (9.1)	1 (12.5)	0	2 (6.3)
Alpha-fetoprotein					
< 400 ng/mL	5 (83.3)	7 (63.6)	5 (62.5)	6 (85.7)	23 (71.9)
≥ 400 ng/mL	1 (16.7)	4 (36.4)	3 (37.5)	1 (14.3)	9 (28.1)
Missing	0	0	0	0	0
Prior treatment with sorafenib/VEGFR TKI					
Yes	4 (66.7)	10 (90.9)	6 (75.0)	6 (85.7)	26 (81.3)
No	2 (33.3)	1 (9.1)	2 (25.0)	1 (14.3)	6 (18.8)
Sorafenib therapy					
Intolerant to sorafenib [c]	1 (16.7)	3 (27.3)	2 (25.0)	0	6 (18.8)
Progressed on sorafenib	3 (50.0)	7 (63.6)	3 (37.5)	6 (85.7)	19 (59.4)
Refused sorafenib	2 (33.3)	1 (9.1)	3 (37.5)	1 (14.3)	7 (21.9)

[a] Etiology of liver disease was determined by the virology laboratory assessments conducted at screening.

[b] Includes all patients with “MVI = Yes and EHS = No/Missing”, “MVI = No/Missing and EHS = Yes”, and “MVI = Yes and EHS = Yes”.

[c] Includes patients who previously received sorafenib and did not tolerate it, and patients in whom sorafenib was contraindicated.

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; MVI, macro-vascular invasion; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; TKI, tyrosine kinase inhibitor; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Tables 14.1.5_JP、14.1.12_JP から引用

表 24 前治療の抗癌療法（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の日本人集団、最大の解析対象集団）

	Number (%) of Japanese patients				
	D (N = 6)	T300+D (N = 11)	T (N = 8)	T75+D (N = 7)	Total (N = 32)
Systemic therapy [a]	4 (66.7)	10 (90.9)	6 (75.0)	6 (85.7)	26 (81.3)
Carotuximab	0	0	0	0	0
Regorafenib	0	0	0	0	0
Sorafenib	4 (66.7)	10 (90.9)	6 (75.0)	6 (85.7)	26 (81.3)
Radiotherapy	0	3 (27.3)	1 (12.5)	2 (28.6)	6 (18.8)
Cancer-related surgery	3 (50.0)	10 (90.9)	2 (25.0)	4 (57.1)	19 (59.4)
Other	5 (83.3)	4 (36.4)	6 (75.0)	3 (42.9)	18 (56.3)

[a] Based on World Health Organization Drug Global B3-format (September 2020).

D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) Q4W × 4 doses and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) for a single priming dose and durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.2 項 Study 22 Japanese Output Tables 14.1.8_JP、14.1.9_JP から引用

第 2 部　CTD の概要
トレメリムマブ／デュルバルマブ
版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺 2
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1 本補遺作成の背景及び目的 4
2 タイの施設で追加報告されたデータの概要 4
3 [redacted]の施設で追加報告された死亡日の不整合の概要 7

表目次

表 1 タイの施設で追加報告された有害事象の一覧（HIMALAYA 試験） 5
表 2 [redacted]の施設 [redacted] においてデータの不整合が確認された患者 7
表 3 [redacted]の施設 [redacted] の患者の OS データを修正した全生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 7

図目次

図 1 [redacted]の施設 [redacted] の患者の OS データを修正した全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、T300+D 群 vs S 群、最大の解析対象集団） 9
図 2 [redacted]の施設 [redacted] の患者の OS データを修正した全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、D 群 vs S 群、最大の解析対象集団） 10

略語及び専門用語一覧表

本概括評価補遺で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AE(s)	Adverse event(s)：有害事象
CRA	Clinical research associate：臨床開発モニター
CRF	electronic Case Report Form：電子症例報告書
CI	confidence interval：信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
HR	hazard ratio：ハザード比
OS	overall survival：全生存期間
Q4W	every 4 weeks：4 週毎（の投与）
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg×1 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W

1 本補遺作成の背景及び目的

本補遺の目的は、医薬品医療機器総合機構との協議に基づき、D419CC00002（HIMALAYA）試験（以下、本試験）におけるタイの施設で追加報告された有害事象及び[redacted]の施設で報告された生存データの不整合を提示することである。

申請に伴う当局による施設監査への準備過程で、申請者は本試験のタイの 1 施設において最終解析時に報告されず治験総括報告書第 1 版（作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に含まれていない 6 件の有害事象を特定した（表 1）。

さらに、本試験の最終解析のデータベースロック後の定期的なモニタリング訪問において、[redacted]の 1 施設で生存データの不整合が報告された（表 2）。医薬品医療機器総合機構との協議に基づき、正確な生存データをハードコーディングしたデータセットを用いて OS の解析を実施した（表 3）。

2 タイの施設で追加報告されたデータの概要

申請者は、タイの 1 施設の 4 例の患者において合計 6 件の有害事象を追加報告した。申請者は、タイの施設で追加報告された有害事象の医学的評価を通して、個々の患者の安全性及び試験全体の安全性データの解釈への影響を評価した。追加報告された 6 件の有害事象は、T300+D 群（デュルバルマブとトレメリムマブ 300 mg 併用療法群）で 2 件、D 群（デュルバルマブ単剤療法群）で 1 件及び S 群（ソラフェニブ療法群）で 3 件であった。これらの有害事象は、いずれも非重篤、低グレード（グレード 1：5 件、グレード 2：1 件）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。追加報告された有害事象の全てが、対象癌患者での標準治療を含む治験薬の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上のリスクは特定されなかった。以上より、これらの結果は全体的な安全性データの解釈、個々の患者の安全性及び試験の科学的整合性に影響を与えないと判断した。

表 1　　タイの施設で追加報告された有害事象の一覧（HIMALAYA 試験）

Subject identifier	Sex / Age (yrs)	Event term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA preferred term)	AE start date / stop date	Time from start of treatment to onset of AE (days) / Treatment period	Time from last dose to onset of AE (days)[a]	Time from start of treatment to becoming serious (days)	Max-imum CTCAE grade	Outcome[b] / Received treatment for AE	Action taken durvalumab / tremelimumab / sorafenib[c]	Reasonable possibility AE casually related to durvalumab / tremelimumab / sorafenib[d]
D arm: Durvalumab 1500 mg Q4W											
[redacted]	M / 5[redacted]	Pruritus Rash	Rash Pruritic	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted]	356 / On-trt	NA	NA	1	RECOVRD / No	DNC / NA / NA	Yes / No / No
T300+D arm: Tremelimumab 300 mg × 1 dose + Durvalumab 1500 mg Q4W											
[redacted]	M / 2[redacted]	Alopecia	Alopecia	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted] *	218 / On-trt [I]	78	NA	2	RECVRNG / No	NA / NA / NA	No / No / No
[redacted]	F / 6[redacted]	Fever	Pyrexia	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted]	4 / On-trt [I]	NA	NA	1	RECOVRD / Yes	DNC / NA / NA	No / No / No
T75+D arm: Tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + Durvalumab 1500 mg Q4W											
No missing AEs	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
S arm: Sorafenib 400 mg twice daily											
[redacted]	M / 3[redacted]	Alopecia	Alopecia	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted]	39 / On-trt	NA	NA	1	RECOVRD / No	NA / NA / DNC	No / No / Yes
		Facial Rash	Rash	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted]	39 / On-trt	NA	NA	1	RECOVRD / Yes	NA / NA / DNC	No / No / Yes
		Abdominal Pain	Abdominal Pain	[redacted] 20[redacted] / 20[redacted] *	114 / On-trt	29	NA	1	RECVRNG / No	NA / NA / NA	No / No / No

[a] Calculated for AEs starting after the discontinuation of study treatment

[b] Outcome: RECOVRD = Recovered / Resolved; RECVRNG = Recovering / Resolving; RWS = Recovered / Resolved with sequelae; NR = Not recovered / Not resolved; F = Fatal.

[c] Actions taken: DNC= Dose not changed DINC=Dose increased DR=Dose reduced DINT=Dose interrupted DPC=Dose permanently discontinued.

[d] As assessed by the investigator.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Subjects who have a maximum CTCAE grade 5 post the DCO, have been reset to unknown at the DCO. This affects subjects in D arm ‘Durva 1500 mg’ and subjects in T300+D arm 'Treme 300 mg x1 dose + Durva 1500 mg' and subjects in T75+D arm 'Treme 75 mg x4 doses + Durva 1500 mg' and subjects in S arm 'Sora 400 mg BID'.

* If end date is missing and subject has died, the end date is imputed with death date.

Five subjects in Treme 75 x4 dose + Durva 1500 mg arm rechallenged with Treme 300 x1 dose + Durva 1500 mg.
MedDRA version 23.1.
Age = at study entry.
Study phase: [I]=AE started in Initial treatment, [R] = AE started in Re-challenge.
Data Cut-Off: 27AUG2021
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); NA, Not applicable; Q4W, every 4 weeks.
Source: Table IEMT0370.1 Listing of key information for missing AEs at Thailand Site #[redacted] (Safety analysis set)

3 [redacted]の施設で追加報告された死亡日の不整合の概要

本試験の最終解析のデータベースロック後に実施した定期的なモニタリング訪問において、[redacted]の施設[redacted]のスタッフからアストラゼネカ社の臨床開発モニター（CRA）に対し、1 例の患者での生存データの不整合が伝えられた。当該症例の生存状態は、最終解析（データカットオフ日：2021 年 8 月 27 日）の Survival CRF では生存と報告されていたが、アストラゼネカ社の依頼に応じて施設が入手した当該患者の死亡診断書には、死亡日が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日と記録されていた。

このことを受けてアストラゼネカ社は、当該施設で無作為割付された全 14 例を対象にデータを確認した。その結果、CRF／原資料と地域の Oncology registry／死亡診断書との間で、4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）に生存データの不整合が確認された。残り 10 例の生存データは、CRF／原資料と地域の Oncology registry／死亡診断書との間で整合していた。特定された死亡日の不整合の詳細は表 2 に示す。

表 2 に示した 4 例の生存データを正確な値に修正したデータセットを用いて探索的な OS の解析を実施した。なお、医薬品医療機器総合機構との協議に基づき、当該患者のデータは、正確な死亡日/打ち切り日と正確な生存状況を割り当てるためにハードコーディングされた。感度分析の結果を表 3 に示す。

表 2 [redacted]の施設[redacted]においてデータの不整合が確認された患者

Subject ID	Planned Treatment Arm	Date of Randomization	Database Date of Death or Censoring	**New Date of Death**	Survival status	**New Survival status**
[redacted]	S	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]**20**[redacted]	Death	Death
[redacted]	S	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]**20**[redacted]	Censored	**Death**
[redacted]	T300+D	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]**20**[redacted]	Death	Death
[redacted]	D	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]**20**[redacted]	Death	Death

Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

表 3 [redacted]の施設[redacted]の患者の OS データを修正した全生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

	Number (%) of subjects			
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N=153)	S (N = 389)
Deaths, n (%)	280 (72.0)	262 (66.7)	123 (80.4)	294 (75.6)
Censored subjects, n (%)	109 (28.0)	131 (33.3)	30 (19.6)	95 (24.4)
Still in survival follow-up[a]	0	0	0	0
Terminated prior to death[b]	109 (28.0)	131 (33.3)	30 (19.6)	95 (24.4)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (1.8)
Withdrawn consent	4 (1.0)	5 (1.3)	0	10 (2.6)
Study completion[c]	104 (26.7)	125 (31.8)	30 (19.6)	78 (20.1)
Median overall survival (months)[d]	16.56	16.43	16.36	13.77
95% CI for median overall survival[d]	14.06 - 19.12	14.16 - 19.58	12.39 - 19.65	12.25 - 16.13

	Number (%) of subjects			
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N=153)	S (N = 389)
Survival rate at 12 months (%)[d]	59.3	60.2	59.5	56.2
95% CI for survival rate at 12 months[d]	54.2 - 64.0	55.2 - 64.9	51.3 - 66.8	51.0 - 61.0
Survival rate at 18 months (%)[d]	47.4	48.7	46.4	41.5
95% CI for survival rate at 18 months[d]	42.4 - 52.3	43.6 - 53.5	38.4 - 54.1	36.5 - 46.4
Survival rate at 24 months (%)[d]	39.6	40.5	37.3	32.6
95% CI for survival rate at 24 months[d]	34.8 - 44.5	35.6 - 45.3	29.6 - 44.9	27.9 - 37.4
Survival rate at 36 months (%)[d]	24.7	30.7	22.9	20.2
95% CI for survival rate at 36 months[d]	20.0 - 29.8	25.8 - 35.7	16.6 - 29.8	15.8 - 25.1
Hazard ratio[e]	0.86	0.78	-	-
95% CI for hazard ratio[e]	0.73 - 1.02	0.66 - 0.92	-	-
95.67% CI for hazard ratio[eg]	0.73 - 1.02	-	-	-
96.02% CI for hazard ratio[eg]	-	0.65 - 0.92	-	-
2-sided p-value[fg]	0.0617	0.0035	-	-
Median (range) duration of follow-up in all subjects (months)	16.53 (0.16 - 45.70)	16.07 (0.36 - 42.84)	16.36 (0.72 - 44.22)	13.31 (0.03 - 43.60)
Median (range) duration of follow-up in censored subjects (months)	31.61 (1.91 - 45.70)	32.36 (6.18 - 42.84)	37.06 (34.07 - 44.22)	30.29 (0.03 - 43.60)

For purpose of this table subjects: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] death dates were corrected.

[a] Includes subjects known to be alive at data cut-off.

[b] Includes subjects with unknown survival status or subjects who were lost to follow-up.

[c] Subjects confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported study completion' on the disposition CRF.

[d] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[e] The analysis was performed using a Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1), and macro-vascular invasion (yes versus no). Values of the variables used for adjustment were obtained from IVRS.

[f] The analysis was performed using stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others), ECOG (0 versus 1), and macro-vascular invasion (yes versus no). The values of the stratification factors were obtained from IVRS.

[g] The adjusted alpha levels for the two-sided superiority test of Treme 300 mg x 1 dose + Durva 1500 mg vs sorafenib and a confidence interval for non-inferiority comparison of Durva 1500 mg vs sorfaenib were derived based upon the exact number of OS events for each comparison using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

A hazard ratio < 1 favours IO treatment arms to be associated with a longer overall survival than sorafenib.

Data cut off: 27Aug2021

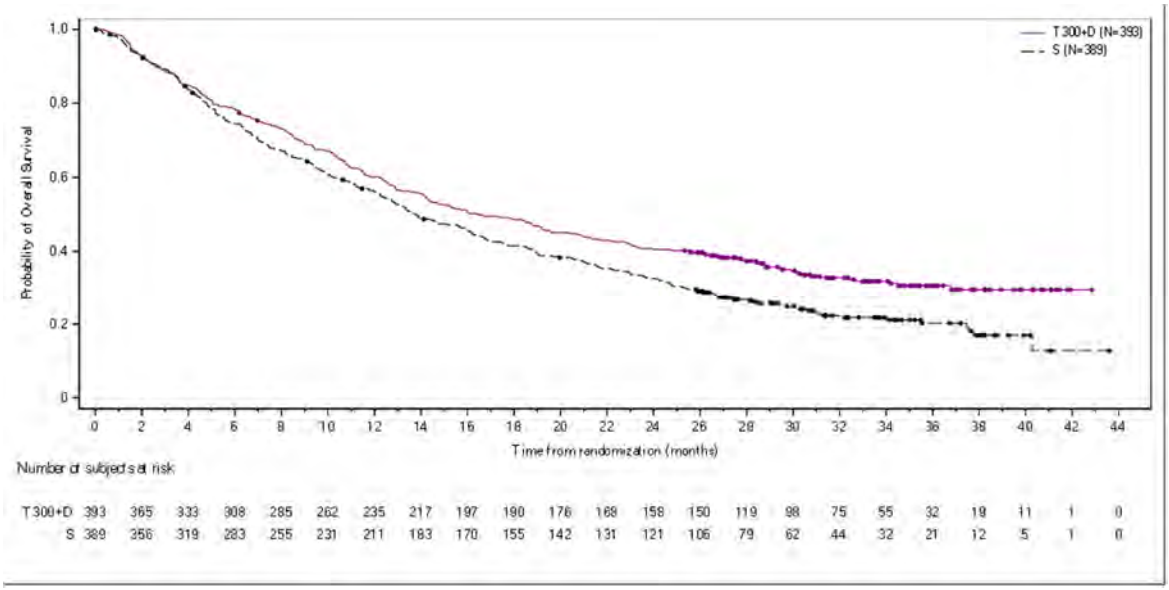
Abbreviations: CI, Confidence interval; CRF, case report form; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAS, full analysis set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; n, total number of patients; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table IEMT 0360.1 Overall survival, primary analysis, OS12, OS18, OS24 and OS36 (Full analysis set)

OS データを正確な値に修正したデータセットを用いて実施した感度分析では、層別 Cox 比例ハザードモデルによる OS の HR は、S 群に対する T300+D 群で 0.78（95% CI: 0.66, 0.92）、S 群に対する D 群で 0.86（95% CI: 0.73, 1.02）であり、OS データを修正する前の本試験の最終解析における OS の HR の結果（S 群に対する T300+D 群で 0.78［95% CI: 0.66, 0.92］、S 群に対する D 群で 0.86［95% CI: 0.73, 1.02］、概括評価本体参照）と同じであった。従って、正確な死亡日/打ち切り日と正確な生存状況に修正したデータセットを用いた場合の OS の結果は、本試験の修正前の OS の主要解析結果と一貫していることが確認された。なお、感度分析における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 及び図 2 に示す。

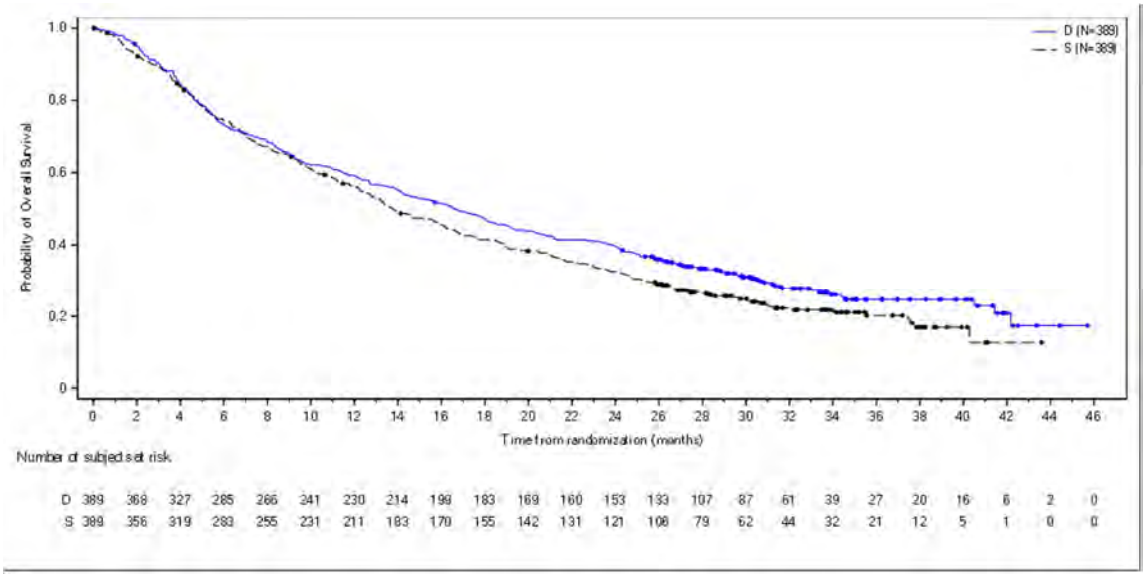
全体として、[redacted]の施設 [redacted] において確認された OS データの不整合は、HIMALAYA 試験の OS の全体的な結論に影響を与えないことが確認された。これらの結果から、切除不能な肝細胞癌患者に対する T300+D 併用療法及び D 単剤療法は、ソラフェニブ療法と比べて一貫した良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが確認された。

図 1　[redacted]の施設 [redacted] の患者の OS データを修正した全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、T300+D 群 vs S 群、最大の解析対象集団）



For purpose of this figure, subjects: [redacted], [redacted], [redacted] death dates were corrected.
Data Cut-Off: 27AUG2021
Abbreviations: Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.
Source: Figure IEMT 360.2 Overall Survival, Kaplan-Meier plot durvalumab + tremelimumab vs sorafenib comparison (Full analysis set)

図 2　　[redacted]の施設 [redacted] の患者の OS データを修正した全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、D 群 vs S 群、最大の解析対象集団）



For purpose of this figure, subjects: [redacted], [redacted], [redacted] death dates were corrected.
Data Cut-Off: 27AUG2021
Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily.
Source: Figure IEMT 360.3 Overall Survival, Kaplan-Meier plot durvalumab vs sorafenib comparison (Full analysis set)

第 2 部　CTD の概要

トレメリムマブ／デュルバルマブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　添付資料
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
BRAT 免責事項： 3
1 VALUE TREE 及び順位付け 4
2 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価の結果 7

図目次

図 1 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法におけるベネフィット・リスクの Value Tree（HIMALAYA 試験） 4
図 2 有効性データのフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 7
図 3 安全性データのフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 8

BRAT 免責事項：

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

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法のベネフィット・リスク評価に関する構造化されたフレームワーク

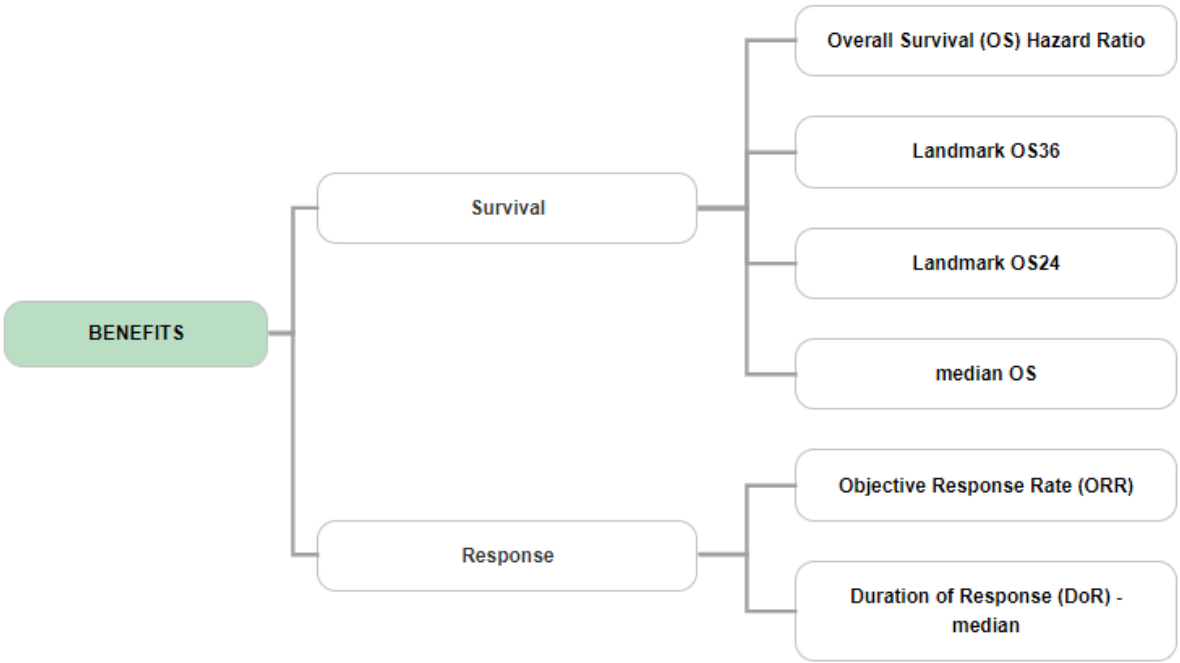
デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法（T300+D 併用療法）のベネフィット・リスク評価に関する根拠の要約に用いた構造化されたフレームワークの手法及び実施結果を、本添付資料に記載する。イベント、効果、リスク又は潜在的リスクのいずれに関する情報が本フレームワークに含められているとしても、本剤の使用との因果関係が確立していることを示唆しているものではないことに留意すること。

1　VALUE TREE 及び順位付け

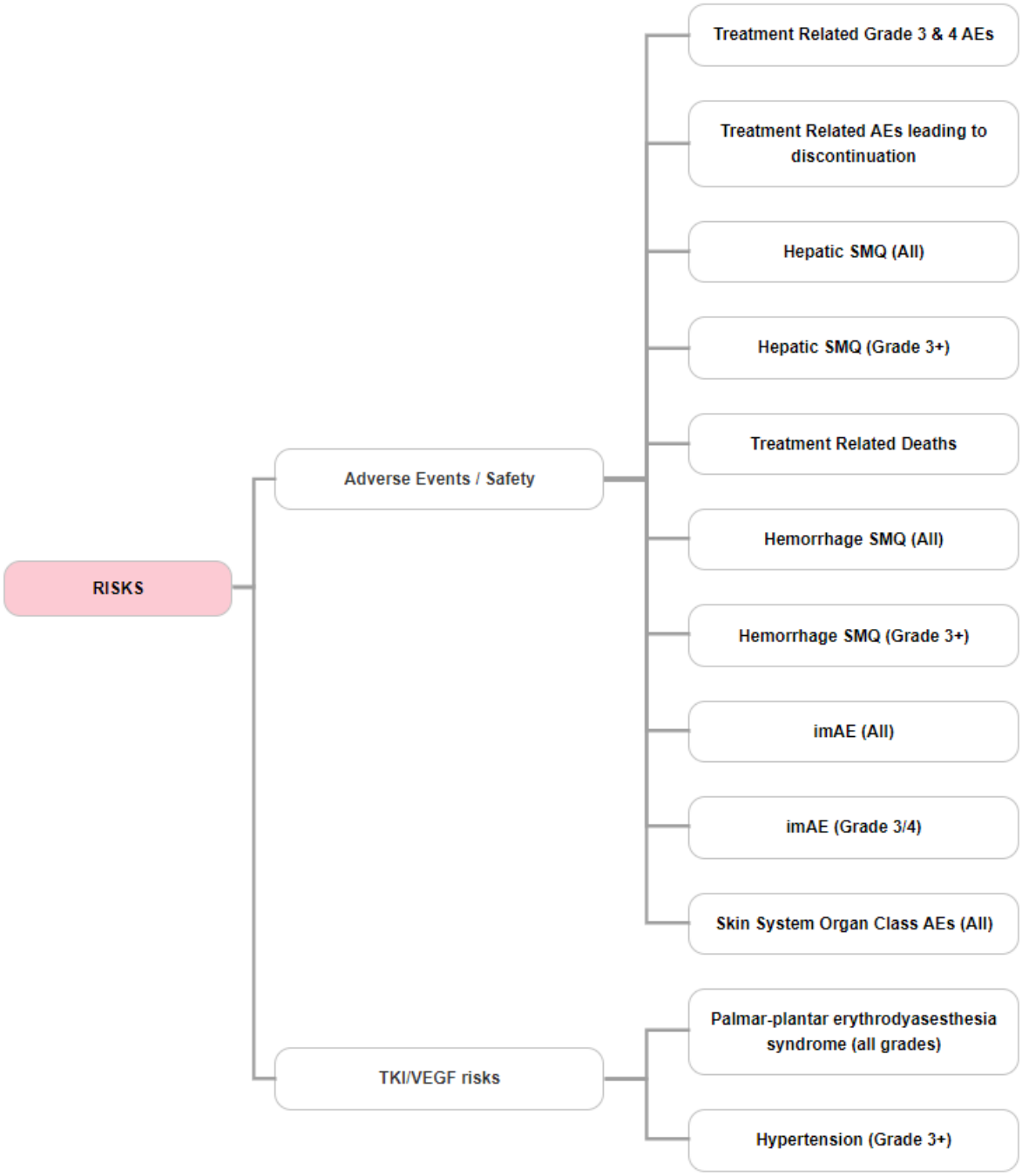
図 1 のベネフィット・リスクの value tree に示すとおり、本評価では、HIMALAYA 試験で認められた最も重要なベネフィット及びリスクに重点を置いている。

各要素を本フレームワークに含めた根拠を要約し、それらの要素の value tree での順位付けについて記載する。

図 1　デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法におけるベネフィット・リスクの Value Tree（HIMALAYA 試験）



Efficacy data shown as follows: Overall Survival (OS) (hazard ratio and median); Overall Survival Rates at 24 and 36 Months (OS24, OS36), Objective Response Rate and Duration of Response.
DoR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival.



Safety data include the above Adverse Events (AE) categories, including immune-mediated events and Standard MedDRA Queries (SMQ), plus treatment-related discontinuations and deaths.

AE, adverse event; imAE, immune-mediated adverse event; SMQ, standardized MedDRA query; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

順位付け

ベネフィット及びリスクの相対的な重要度を評価するために、全てのベネフィット及びリスク（併合）に関して順位付けを実施した（順位付けについては図 1 を参照）。理論上のベネフィッ

ト又はリスク及び潜在的なベネフィット又はリスクは順位付けには含めず、臨床試験プログラムから根拠が得られる項目のみを本リストに含めた。

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

評価項目の選択及び順位付けの根拠を以下に要約した。

有効性：

- OS は HIMALAYA 試験の有効性の主要評価項目である。申請効能又は効果（切除不能な HCC）における T300+D 併用療法のベネフィットを明確にするため、BRAT において OS は有効性の重要な評価項目である。OS の HR はベネフィットの順位を 1 位、OS の中央値はベネフィットの順位を 4 位とする。
- 36 か月及び 24 か月時点の生存割合（OS36、OS24）は、重要な副次評価項目であり、OS の主要評価項目を支持する。これらの OS の評価項目は、ベネフィットの順位をそれぞれ 2 位及び 3 位とする。
- ORR（確定奏効）（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）及び DOR の中央値は OS 転帰を支持する。これらの評価項目は、ベネフィットの順位をそれぞれ 5 位及び 6 位とする。

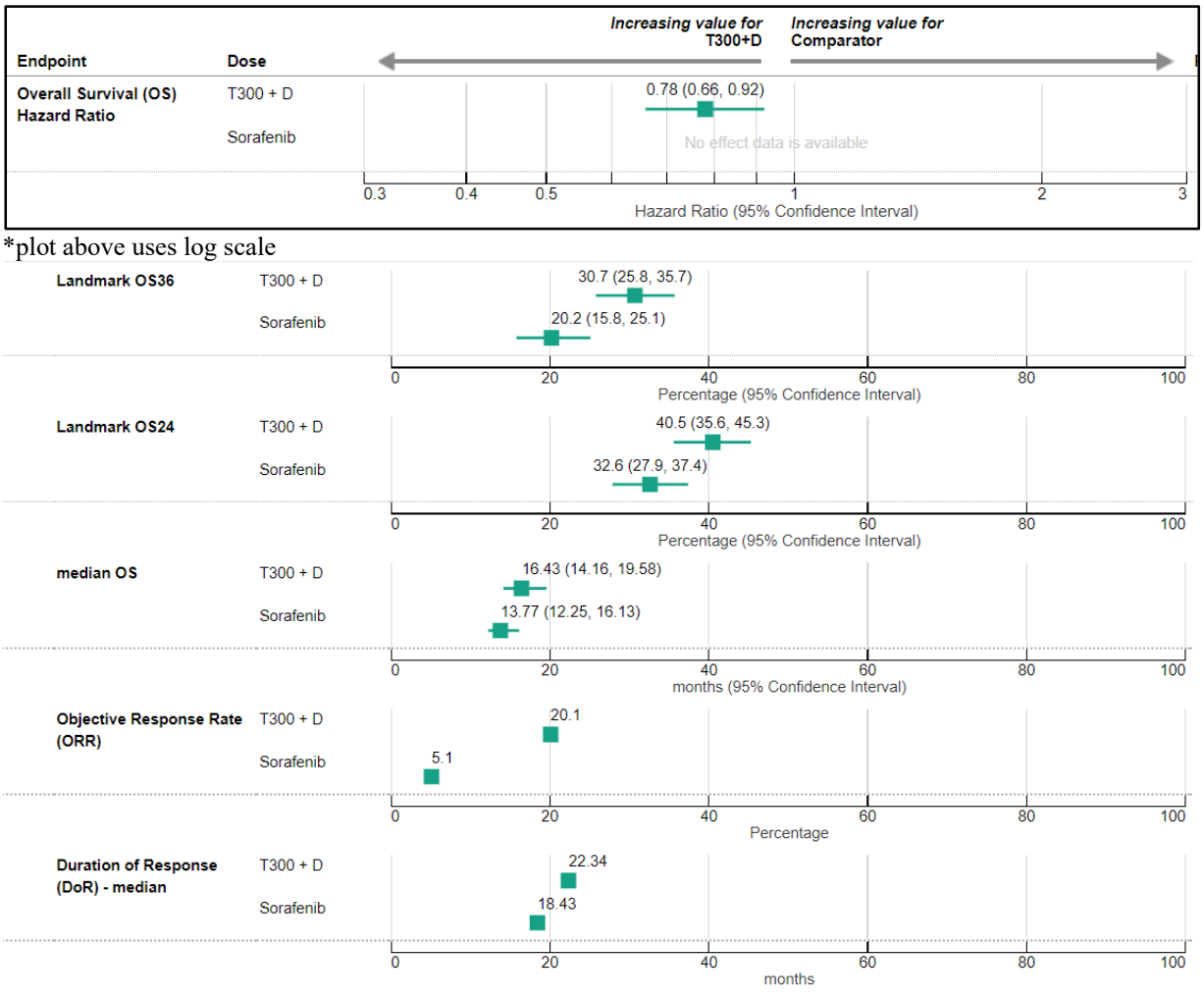
安全性：

- 治験薬に関連すると判断された有害事象（CTCAE Grade 3 又は 4）は、リスクの順位を 1 位、治験薬に関連すると判断された投与中止に至った有害事象はリスクの順位を 2 位とする。
- 全 Grade の肝障害（SMQ）及び Grade 3 以上の肝障害（SMQ）は、リスクの順位をそれぞれ 3 位及び 4 位とする。
- 治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象、全 Grade の出血（SMQ）及び Grade 3 以上の出血（SMQ）は、リスクの順位をそれぞれ 5 位、6 位、及び 7 位とする。
- 免疫介在性の有害事象、皮膚、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧に関連する有害事象（後者の 2 事象はチロシンキナーゼ阻害薬又は VEGF 阻害薬［TKI/VEGF］に関連する事象）は、BRAT のフレームワーク上での T300+D 群と S 群との比較において、安全性の最後の重要な要素とする。

2　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価の結果

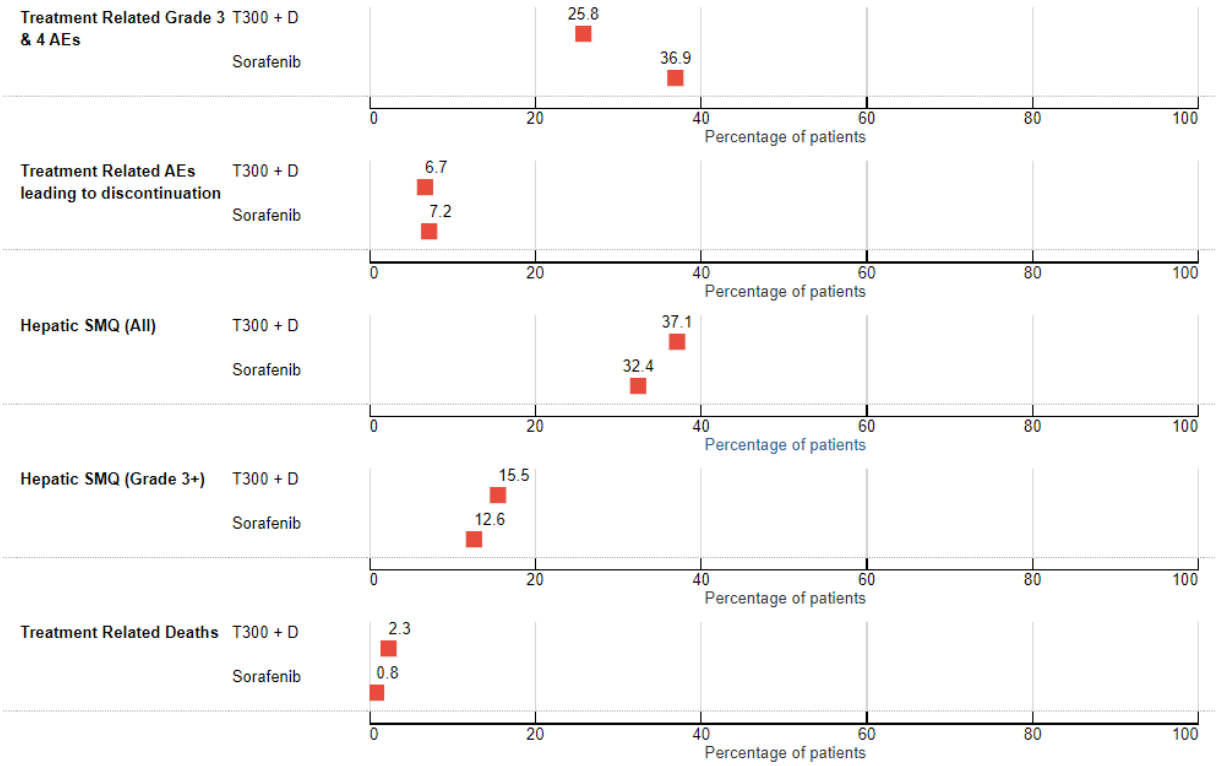
臨床に関する概括評価（本文）に記載したデータに基づき、切除不能な HCC 患者における治療としての T300+D 併用療法の主なベネフィット及びリスクを、S 単剤療法との対比により図 2 及び図 3 に示す。

図 2　有効性データのフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



DoR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

図 3　　安全性データのフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）





AE, adverse event; imAE, immune-mediated adverse event; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SMQ, standardized MedDRA query; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.